

(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2011-515341

(P2011-515341A)

(43) 公表日 平成23年5月19日 (2011.5.19)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 C 59/72 (2006.01)	C O 7 C 59/72 C S P	4 C O 5 5
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	4 C O 8 4
C O 7 D 213/64 (2006.01)	C O 7 D 213/64	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	4 C 2 O 6
C O 7 D 221/02 (2006.01)	C O 7 D 221/02	4 H O O 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 395 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2010-549669 (P2010-549669)
 (86) (22) 出願日 平成21年3月4日 (2009.3.4)
 (85) 翻訳文提出日 平成22年10月29日 (2010.10.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/001435
 (87) 国際公開番号 W02009/111056
 (87) 国際公開日 平成21年9月11日 (2009.9.11)
 (31) 優先権主張番号 61/068, 733
 (32) 優先日 平成20年3月6日 (2008.3.6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/196, 249
 (32) 優先日 平成20年10月15日 (2008.10.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500049716
 アムジェン・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 シーエー 91320,
 サウザンド オークス, ワン アムジェン
 センター ドライブ
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所
 (72) 発明者 ブラウン, ショーン・ピー
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・941
 14、サン・フランシスコ、サンチエス・
 ストリート・1285
 (72) 発明者 ドランスフィールド, ポール・ジェイ
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・941
 12、サン・フランシスコ、アリソン・ス
 トリート・178

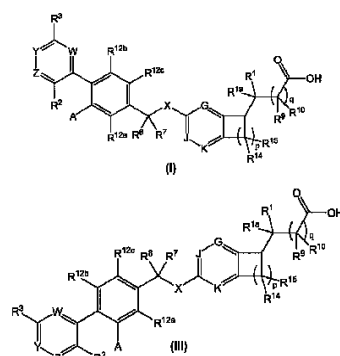
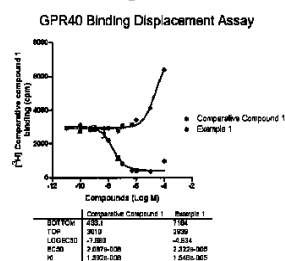
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 代謝障害の治療に有用な立体配座的に制限されたカルボン酸誘導体

(57) 【要約】

本発明は、例えば対象の代謝障害の治療に有用な化合物を提供する。かかる化合物は、一般式 I または一般式 I I I を有し、その変数の定義は、本明細書に提示されている。本発明はまた、該化合物を含む組成物、および該化合物を医薬品の調製において使用し、例えば I I 型糖尿病等の代謝障害を治療するために使用する方法を提供する。

Figure 1

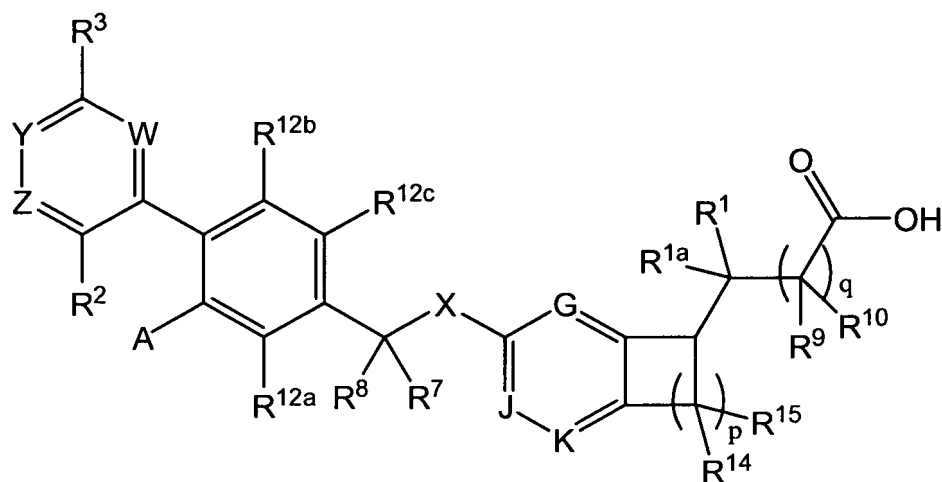


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I または式 I I I の化合物、

【化 1】

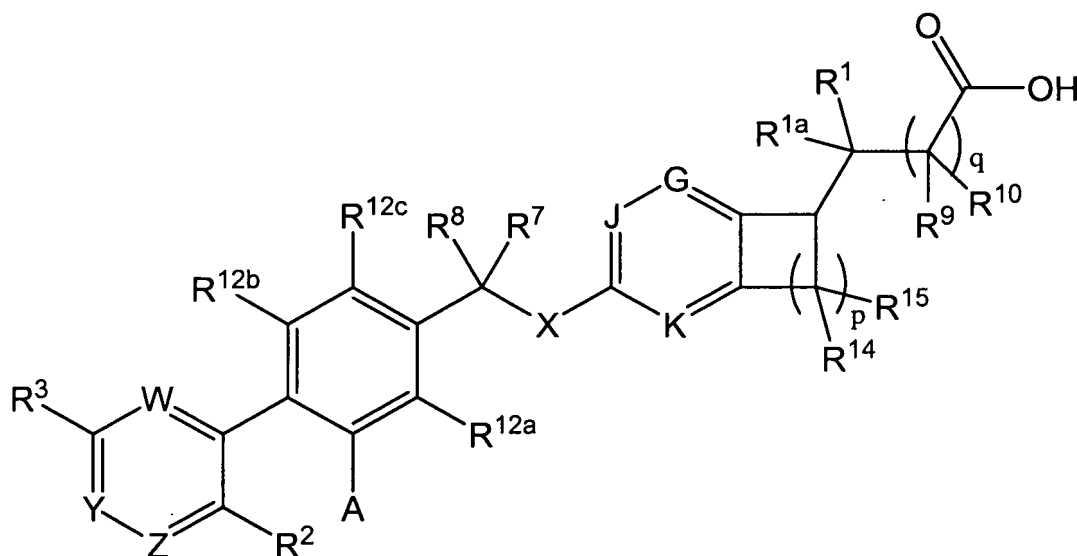


I

10

20

30



III

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、またはこれらの混合物

〔式中、

G は、N または CR^{11a} から選択され、

J は、N または CR^{11b} から選択され、

K は、N または CR^{11c} から選択され、

G、J および K の 0 個または 1 個は、N であり、

A は、 $(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-O-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-O-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-O-(C_1 - C_4)$ アルキル-アリーール、または N もしくは O から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 4 から 7 員の複素環から選択され、前記複素環は、環員の間に 0 個または 1 個の二重結合を含み、X は、O または S であり、

W、Y および Z は、N または CR^{13} から選択され、W、Y および Z の 0 個または 1 個は N であり、さらに、 R^2 が F である場合、Z は N ではなく、

40

50

R^1 は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $-(C_1 - C_4)$ アルキル-O- $(C_1 - C_4)$ アルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択され、

R^{1a} は、Hおよび $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、

R^2 は、H、F、 CF_3 または $(C_1 - C_6)$ アルコキシから選択され、

R^3 は、H、-OH、-O $(C_1 - C_2)$ アルキルまたは-S $(C_1 - C_2)$ アルキルであり、

R^7 および R^8 は、独立に、Hおよび $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、

R^9 、 R^{10} 、 R^{14} および R^{15} は、各場合独立に、Hおよび $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、ならびに q が0である場合、 R^9 および R^{10} は存在せず、

R^{11a} 、 R^{11b} および R^{11c} のそれぞれは、独立に、H、F、Cl、 $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $(C_1 - C_4)$ アルコキシから選択され、ならびに G がNである場合、

R^{11a} は存在せず、 J がNである場合、 R^{11b} は存在せず、または K がNである場合、 R^{11c} は存在せず、

R^{12a} 、 R^{12b} および R^{12c} のそれぞれは、独立に、H、F、Cl、 $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $(C_1 - C_4)$ アルコキシから選択され、

R^{13} は、H、F、 $(C_1 - C_4)$ アルキルおよび-O- $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、

q は、0または1であり、ならびに

p は、1、2、3または4である。】。

【請求項2】

G が CR^{11a} であり、 J が CR^{11b} であり、ならびに K が CR^{11c} である、請求項1の化合物。

【請求項3】

R^3 が、-OH、-O $(C_1 - C_2)$ アルキルまたは-S $(C_1 - C_2)$ アルキルから選択される、請求項1または請求項2の化合物。

【請求項4】

R^1 が、Hおよび $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択される、請求項1から3のいずれか一項の化合物。

【請求項5】

R^1 および R^{1a} が、独立に、Hおよび CH_3 から選択される、請求項4の化合物。

【請求項6】

R^{14} および R^{15} が、各場合、Hおよび CH_3 から選択される、請求項1から5のいずれか一項の化合物。

【請求項7】

R^2 が、F、 CF_3 または $(C_1 - C_6)$ アルコキシから選択される、請求項1から6のいずれか一項の化合物。

【請求項8】

R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{12a} 、 R^{12b} および R^{12c} のそれぞれがHである、請求項1から7のいずれか一項の化合物。

【請求項9】

q が0である、請求項1から8のいずれか一項の化合物。

【請求項10】

W、YおよびZが、全てC-Hである、請求項1から9のいずれか一項の化合物。

【請求項11】

XがOである、請求項1から10のいずれか一項の化合物。

【請求項12】

Aが、 $(C_3 - C_{10})$ アルキルまたは $(C_4 - C_{10})$ アルケニルから選択される、請求項1から11のいずれか一項の化合物。

【請求項13】

10

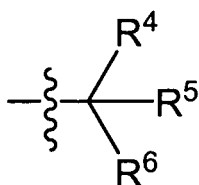
20

30

40

50

A が、式 A' の基である、請求項 1 から 11 のいずれか一項の化合物
【化 2】



A'

【式中、波線は結合点を示し、ならびに

R⁴、R⁵ および R⁶ は、独立に、H、F または (C₁ - C₄) アルキルから選択され、R⁴、R⁵ および R⁶ の少なくとも 2 つは、H 以外であり、または R⁴、R⁵ および R⁶ の 2 つまたは 3 つは、一緒になって、置換されてもよい飽和のまたは部分的に不飽和の 3 - 8 員の単環式または二環式環を形成する。】

【請求項 14】

R² が、H または F である、請求項 1 から 13 のいずれか一項の化合物。

【請求項 15】

R² が F である、請求項 14 の化合物。

【請求項 16】

R² がブトキシである、請求項 1 から 13 のいずれか一項の化合物。

【請求項 17】

R³ がメトキシである、請求項 1 から 16 のいずれか一項の化合物。

【請求項 18】

R⁷ および R⁸ が、両方共 H である、請求項 1 から 17 のいずれか一項の化合物。

【請求項 19】

R¹ および R^{1a} が、両方共 H である、請求項 1 から 18 のいずれか一項の化合物。

【請求項 20】

R¹ および R^{1a} の一方が H であり、ならびに R¹ および R^{1a} の他方が CH₃ である、請求項 1 から 18 のいずれか一項の化合物。

【請求項 21】

R¹ および R^{1a} が、両方共 CH₃ である、請求項 1 から 18 のいずれか一項の化合物。

【請求項 22】

G が CR^{11a} であり、J が CR^{11b} であり、K が CR^{11c} であり、R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{12a}、R^{12b} および R^{12c} が、全て H であり、W が C-H であり、Y が C-H であり、Z が C-H であり、R² が F であり、R³ がメトキシであり、R⁷ が H であり、R⁸ が H であり、X が O であり、q が 0 であり、ならびに p が 1、2 または 3 である、請求項 1 の化合物。

【請求項 23】

A が、分岐鎖 (C₄ - C₈) アルキル基である、請求項 22 の化合物。

【請求項 24】

A が t-ブチル基である、請求項 23 の化合物。

【請求項 25】

A が、置換されてもよい (C₅ - C₇) シクロアルキル基または置換されてもよい (C₅ - C₇) シクロアルケニル基である、請求項 22 の化合物。

【請求項 26】

(C₅ - C₇) シクロアルキル基または (C₅ - C₇) シクロアルケニル基が、1、2、3 または 4 個のメチル基で置換されている、請求項 25 の化合物。

【請求項 27】

A が、式

10

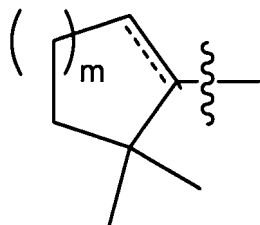
20

30

40

50

【化 3】



の基である、請求項 26 の化合物

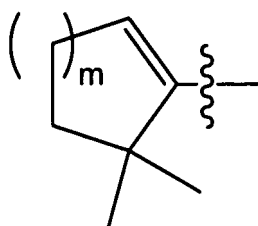
[式中、m は、1、2 または 3 であり、点線は、単結合または二重結合を示す。]。

10

【請求項 28】

A が、式

【化 4】



20

の基である、請求項 27 の化合物

[式中、m は、1、2 または 3 である。]。

【請求項 29】

A が $-\text{OCF}_3$ である、請求項 22 の化合物。

【請求項 30】

A が、 $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ アルキルまたは $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ アルケニルである、請求項 22 の化合物。

【請求項 31】

A が、1 個または 2 個のメチル基で置換されてもよい $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ シクロアルキルである、請求項 30 の化合物。

30

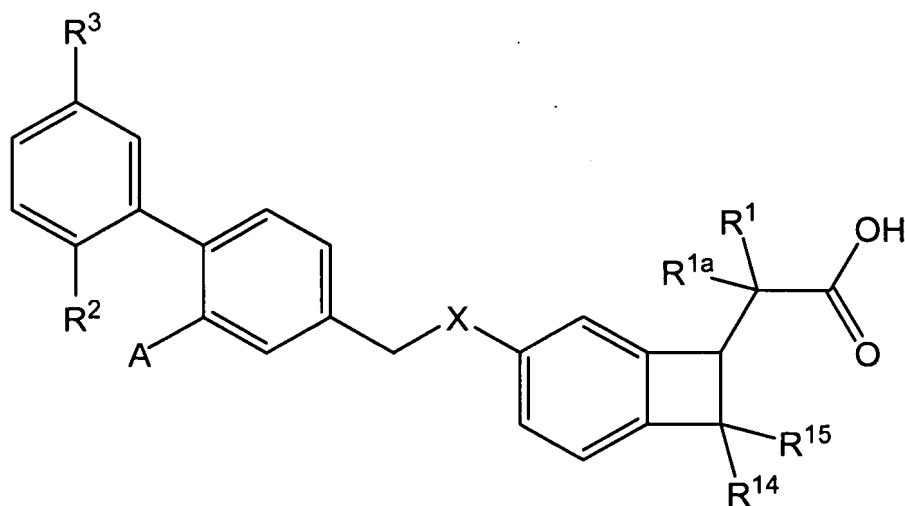
【請求項 32】

式 I の化合物である、請求項 1 から 31 のいずれか一項の化合物。

【請求項 33】

式 I の化合物が、式 IIA、IIB または IIC の化合物

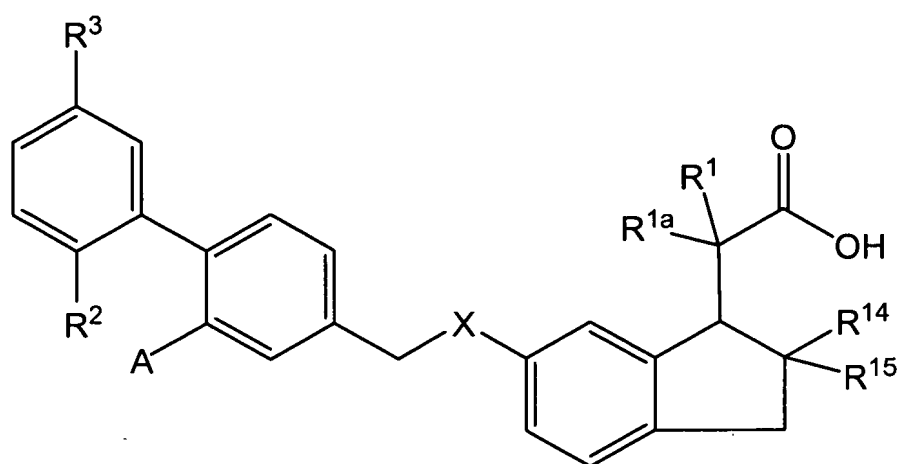
【化 5】



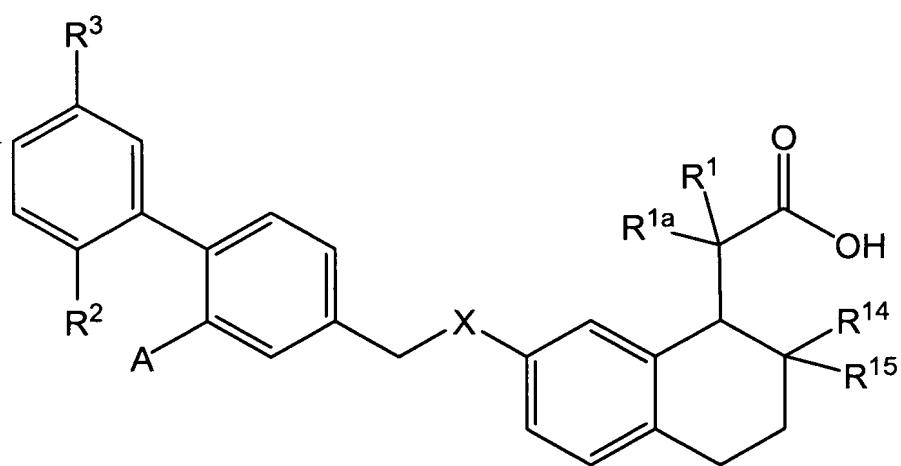
IIA

40

50

**IIB**

10

**IIC**

20

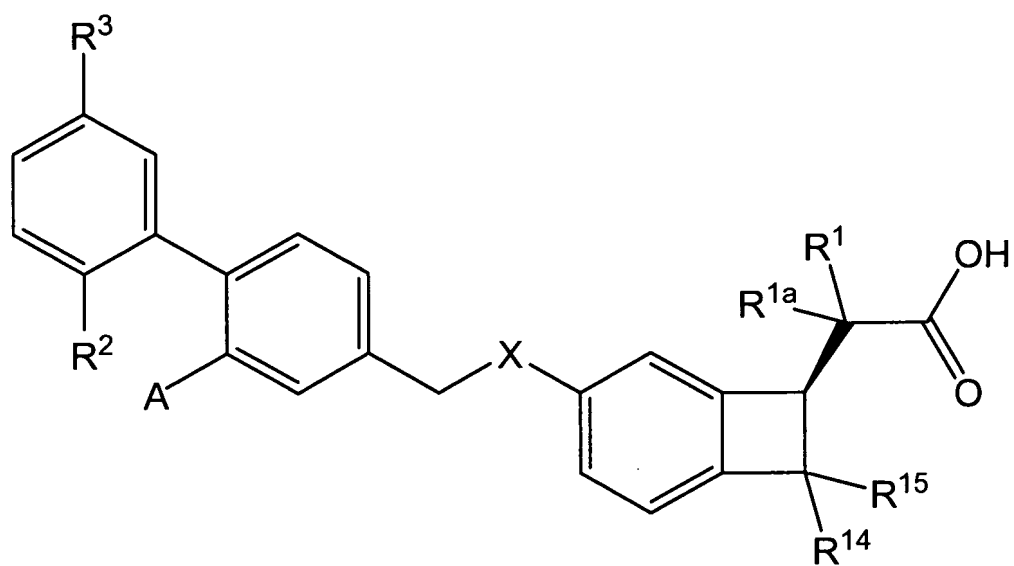
または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、またはこれらの混合物である、請求項32の化合物。

30

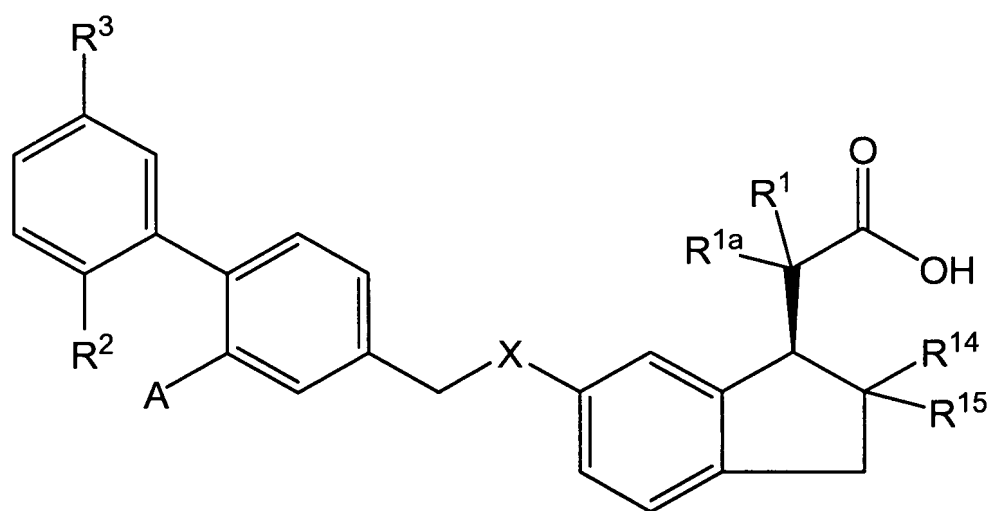
【請求項34】

式IIA、IIBまたはIICの化合物が、式IIA'、IIB'またはIIC'の化合物

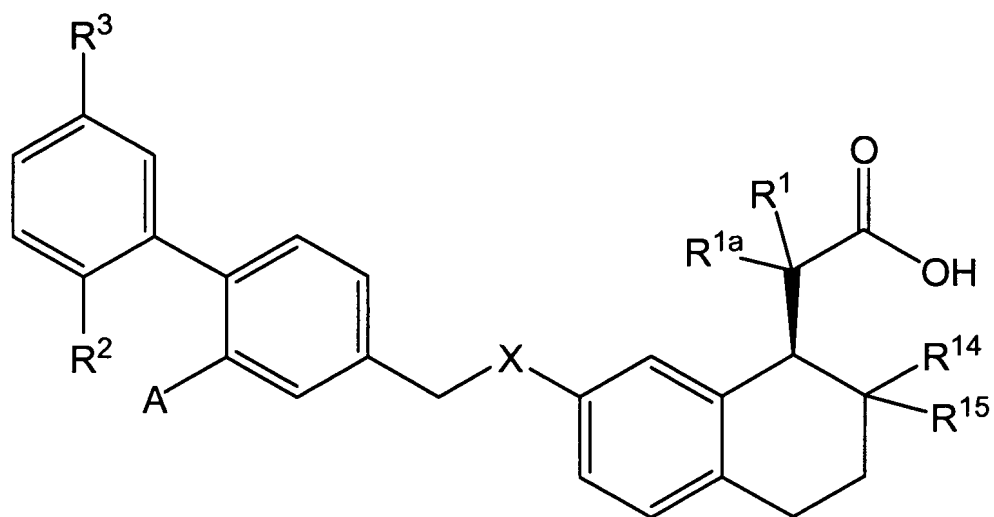
【化 6】



IIA'



IIB'



IIC'

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくは $C_1 - C_6$ アルキル

10

20

30

40

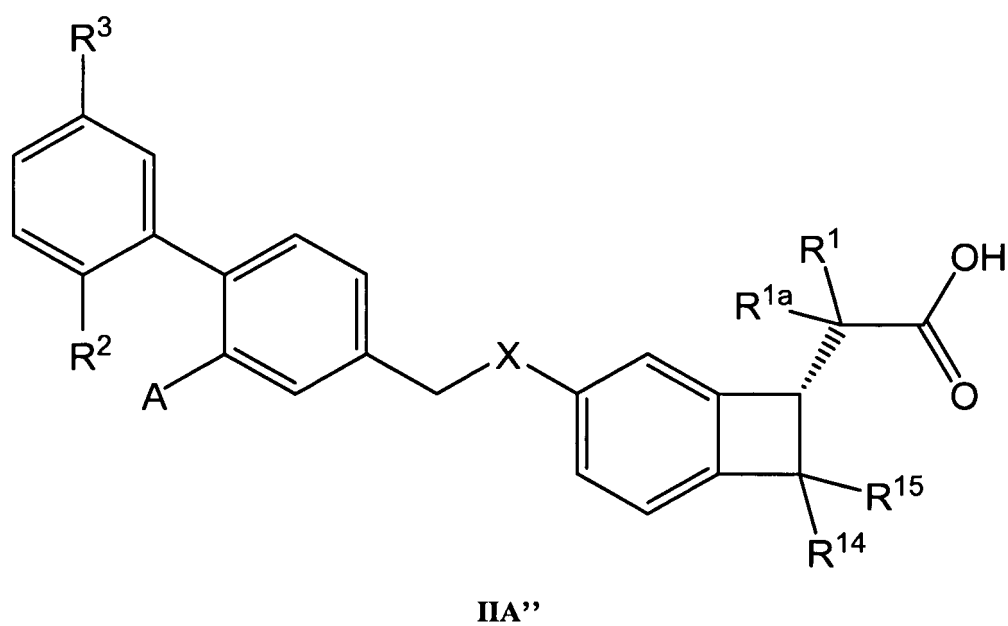
50

エステル、またはこれらの混合物である、請求項 33 の化合物。

【請求項 35】

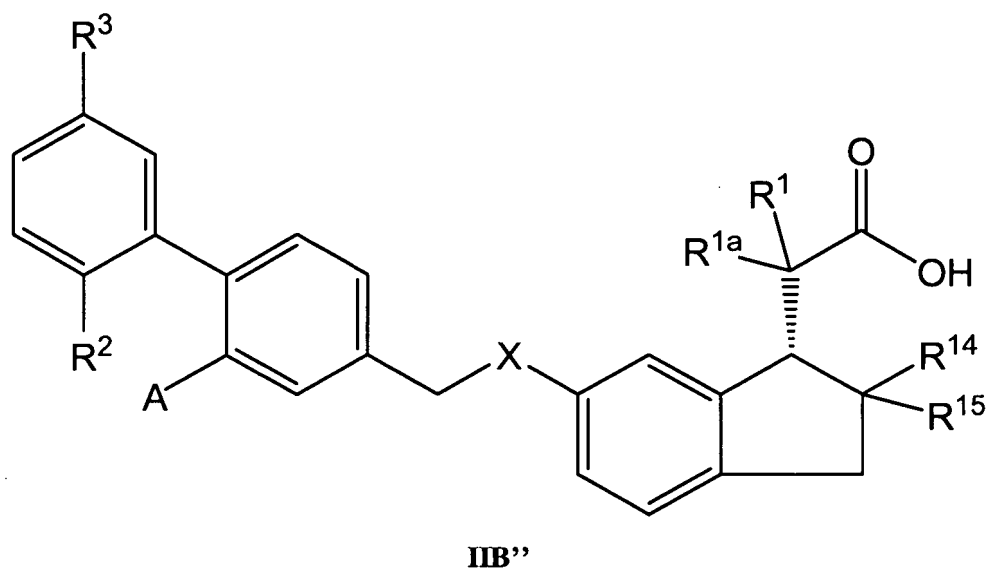
式 I I A、I I B または I I C の化合物が、式 I I A'、I I B' または I I C' の化合物

【化 7】

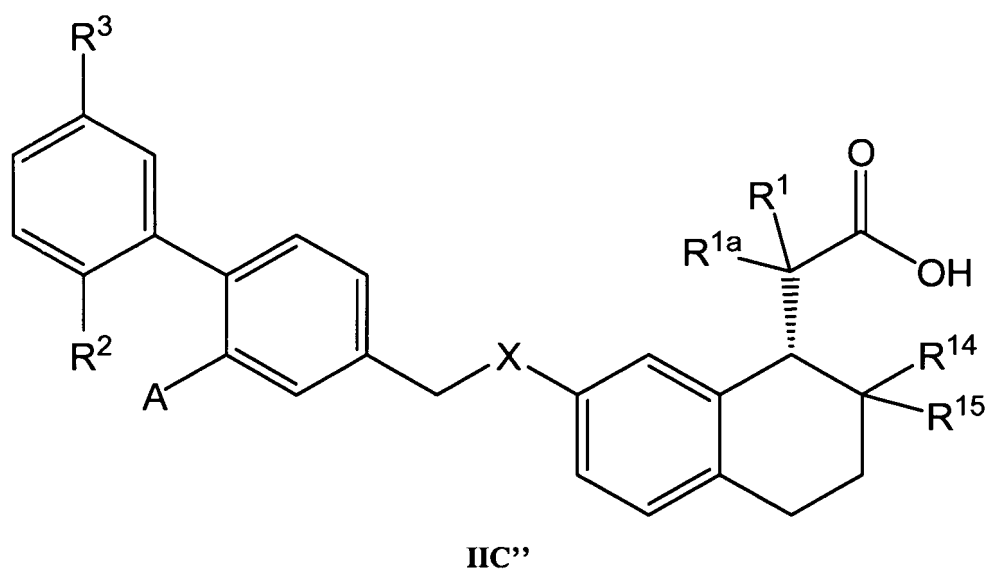


10

20



10



20

30

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、またはこれらの混合物である、請求項33の化合物。

【請求項36】

式Iの化合物である、請求項1から31のいずれか一項の化合物。

【請求項37】

実施例化合物として記載のものの1つから選択され、または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルである、請求項1の化合物。

【請求項38】

塩である、請求項1から37のいずれか一項の化合物。

40

【請求項39】

$C_1 - C_6$ アルキルエステルである、請求項1から37のいずれか一項の化合物。

【請求項40】

エステルが、メチルまたはエチルエステルである、請求項39の化合物。

【請求項41】

薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤および請求項1から40のいずれか一項の化合物を含む医薬組成物。

【請求項42】

治療有効量の請求項1から40のいずれか一項の化合物を、治療を必要としている対象に投与するステップを含む、疾患または状態を治療する方法であって、疾患または状態が

50

、I I型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、代謝症候群、症候群X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌および浮腫からなる群から選択される、方法。

【請求項43】

疾患または状態がI I型糖尿病である、請求項42の方法。

【請求項44】

治療有効量の請求項1から40のいずれか一項の化合物を、治療を必要としている対象に投与するステップを含む、疾患または状態を治療する方法であって、疾患または状態が、GPR40の調節に応答する疾患または状態である、方法。

10

【請求項45】

疾患または状態が、I I型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、代謝症候群、症候群X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌および浮腫からなる群から選択される、請求項44の方法。

【請求項46】

化合物が、経口、非経口または局所投与される、請求項42から45のいずれか一項の方法。

20

【請求項47】

化合物が、第2の治療剤と併用投与される、請求項42から45のいずれか一項の方法。

【請求項48】

第2の治療剤が、メトホルミンであり、チアゾリジンジオンであり、またはDPP-IV阻害剤である、請求項47の方法。

【請求項49】

細胞を、請求項1から40のいずれか一項の化合物と接触させるステップを含む、細胞のGPR40機能を活性化する方法。

30

【請求項50】

GPR40を、請求項1から40のいずれか一項の化合物と接触させるステップを含む、GPR40機能を調節する方法。

【請求項51】

請求項1から40のいずれか一項の化合物を対象に投与するステップを含む、対象における循環インスリン濃度を調節する方法。

【請求項52】

循環インスリン濃度が対象において、化合物を対象に投与した後に増大する、請求項51の方法。

【請求項53】

循環インスリン濃度が対象において、化合物を対象に投与した後に低下する、請求項51の方法。

40

【請求項54】

I I型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、代謝症候群、症候群X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌および浮腫からなる群から選択される疾患または状態を治療するための、請求項1から40のいずれか一項の化合物の使用。

【請求項55】

50

疾患または状態が I I 型糖尿病である、請求項 5 4 の使用。

【請求項 5 6】

G P R 4 0 を活性化するための、請求項 1 から 4 0 のいずれか一項の化合物の使用。

【請求項 5 7】

I I 型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、代謝症候群、症候群 X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌および浮腫からなる群から選択される疾患または状態を治療するための医薬品の調製における、請求項 1 から 4 0 のいずれか一項の化合物の使用。

10

【請求項 5 8】

疾患または状態が I I 型糖尿病である、請求項 5 7 の使用。

【請求項 5 9】

G P R 4 0 を活性化するための医薬品の調製における、請求項 1 から 4 0 のいずれか一項の化合物の使用。

【請求項 6 0】

G P R 4 0 によって媒介される疾患または状態の治療において同時に、別個に、または連続して使用するための組合せの調製物としての、請求項 1 から 4 0 のいずれか一項の化合物および第 2 の治療剤を含む治療組成物。

【請求項 6 1】

20

疾患または状態が I I 型糖尿病である、請求項 6 0 の治療組成物。

【請求項 6 2】

第 2 の治療剤が、メトホルミン、チアゾリジンジオンまたは D P P - I V 阻害剤から選択される、請求項 6 0 または請求項 6 1 の治療組成物。

【請求項 6 3】

請求項 1 から 4 0 のいずれか一項の化合物および第 2 の治療剤が、単一組成物として提供される、請求項 6 0 から 6 2 のいずれか一項の治療組成物。

【請求項 6 4】

請求項 1 から 4 0 のいずれか一項の化合物および第 2 の治療剤が、キットの一部として別個に提供される、請求項 6 0 から 6 2 のいずれか一項の治療組成物。

30

【請求項 6 5】

医薬品として使用するための、請求項 1 から 4 0 のいずれか一項の化合物。

【請求項 6 6】

G P R 4 0 の活性化に使用するための、請求項 1 から 4 0 のいずれか一項の化合物。

【請求項 6 7】

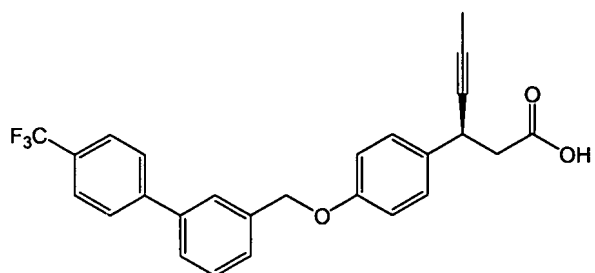
I I 型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、代謝症候群、症候群 X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌または浮腫から選択される疾患または状態を治療する方法において使用するための、請求項 1 から 4 0 のいずれか一項の化合物。

40

【請求項 6 8】

G P R 4 0 受容体に結合している次式の化合物を置き換えない、請求項 1 から 4 0 のいずれか一項の化合物。

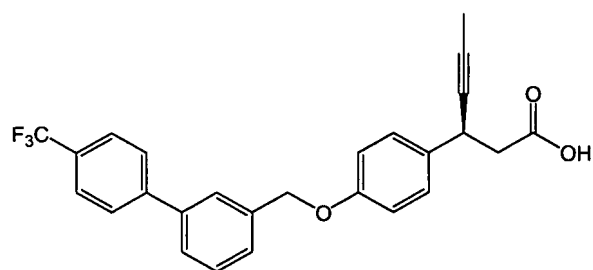
【化 8】



【請求項 69】

次式

【化 9】



10

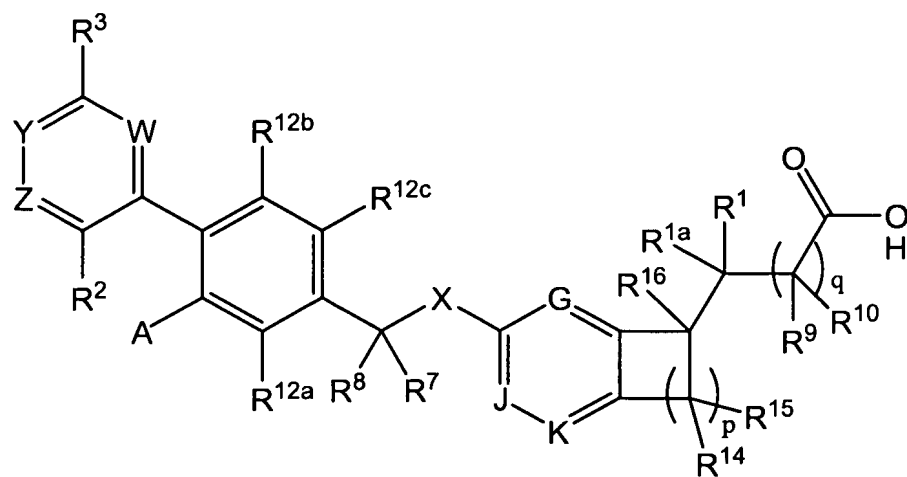
20

の化合物が結合する部位とは異なる G P R 40 受容体上の部位に結合する、請求項 1 から 40 のいずれか一項の化合物。

【請求項 70】

式 I V または式 V I の化合物

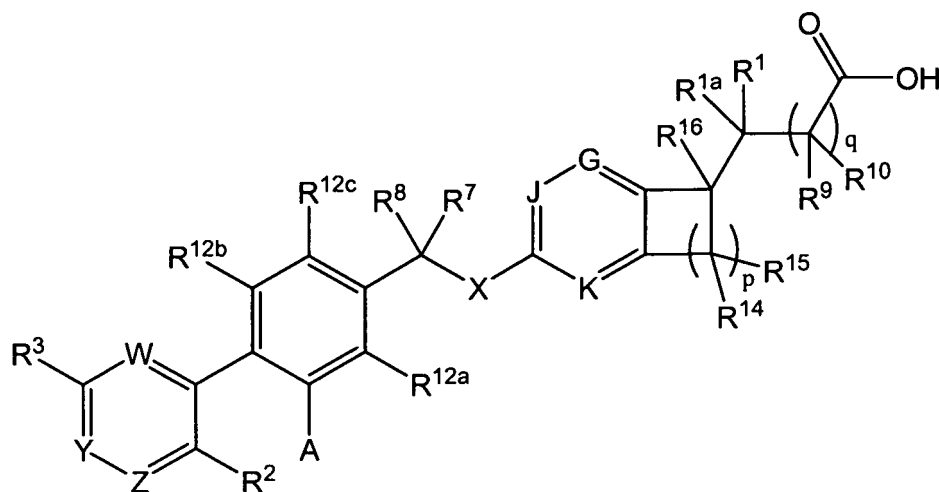
【化 10】



IV

30

40



10

VI

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、またはこれらの混合物

[式中、

20

Gは、Nまたは CR^{11a} から選択され、

Jは、Nまたは CR^{11b} から選択され、

Kは、Nまたは CR^{11c} から選択され、

G、JおよびKの0個または1個は、Nであり、

Aは、 $-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-(C_1 - C_{12})$ アルキル- $O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(C_1 - C_{12})$ アルキル-OH、 $-(C_1 - C_{12})$ アルキル- $O-(C_2 - C_4)$ アルケニル、 $-(C_2 - C_{12})$ アルケニル- $O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(C_2 - C_{12})$ アルケニル-OH、 $-(C_2 - C_{12})$ アルケニル- $O-(C_2 - C_4)$ アルケニル、 $-O-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-O-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-O-(C_1 - C_4)$ アルキル-アリール、 $-S-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-S-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-S(O)-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-S(O)-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-S(O)_2-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-S(O)_2-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、1または2環員がN、OまたはSから選択されるヘテロ原子である4から7環員を含む複素環（前記複素環は、環員の間に0個または1個の二重結合を有し、ならびに非置換であり、もしくは1個から4個の $(C_1 - C_2)$ アルキル基で置換されている。）、 $-(C_1 - C_4)$ アルキル-ヘテロシクリル（前記 $-(C_1 - C_4)$ アルキル-ヘテロシクリルのヘテロシクリルは、1または2環員がN、OまたはSから選択されるヘテロ原子である4から7環員を含み、前記複素環は、環員の間に0個または1個の二重結合を有し、ならびに非置換であり、もしくは1個から4個の $(C_1 - C_2)$ アルキル基で置換されている。）、または $-O-$ ヘテロシクリル（前記 $-O-$ ヘテロシクリルのヘテロシクリルは、1または2環員がN、OまたはSから選択されるヘテロ原子である4から7環員を含み、前記複素環は、環員の間に0個または1個の二重結合を有し、ならびに非置換であり、もしくは1個から4個の $(C_1 - C_2)$ アルキル基で置換されている。）から選択され、さらに、 $-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-(C_1 - C_{12})$ アルキル- $O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(C_1 - C_{12})$ アルキル-OH、 $-(C_1 - C_{12})$ アルキル- $O-(C_2 - C_4)$ アルケニル、 $-(C_2 - C_{12})$ アルケニル- $O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(C_2 - C_{12})$ アルケニル-OH、 $-(C_2 - C_{12})$ アルケニル- $O-(C_2 - C_4)$ アルケニル、 $-O-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-O-(C_2 - C_{12})$ アルケニルおよび $-O-(C_1 - C_4)$ アルキル-アリールのアルキル基およびアルケニル基

30

40

50

は、非置換であり、または $-F$ 、 $-C_1$ 、 $-OH$ 、 $(=O)$ 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $-N((C_1-C_4)アルキル)_2$ 、アリール、非置換 $-(C_1-C_2)$ アルキルもしくは非置換 $-O-(C_1-C_2)$ アルキルから選択される1個から4個の置換基で置換されており、

Xは、OまたはSであり、

W、YおよびZは、Nまたは CR^{13} から選択され、W、YおよびZの0個または1個はNであり、さらに、 R^2 がFである場合、ZはNではなく、

R^1 は、H、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 $-(C_1-C_4)$ アルキル $-O-(C_1-C_4)$ アルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択され、

R^{1a} は、Hおよび (C_1-C_4) アルキルから選択され、

R^2 は、H、F、 CF_3 または (C_1-C_6) アルコキシから選択され、

R^3 は、H、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_2)$ アルキルまたは $-S(C_1-C_2)$ アルキルであり、

R^7 および R^8 は、独立に、Hおよび (C_1-C_4) アルキルから選択され、

R^9 、 R^{10} 、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は、各場合独立に、Hおよび (C_1-C_4) アルキルから選択され、ならびにqが0である場合、 R^9 および R^{10} は存在せず、

R^{11a} 、 R^{11b} および R^{11c} のそれぞれは、独立に、H、F、 Cl 、 (C_1-C_4) アルキルまたは (C_1-C_4) アルコキシから選択され、ならびにGがNである場合、 R^{11a} は存在せず、JがNである場合、 R^{11b} は存在せず、またはKがNである場合、 R^{11c} は存在せず、

R^{12a} 、 R^{12b} および R^{12c} のそれぞれは、独立に、H、F、 Cl 、 (C_1-C_4) アルキルまたは (C_1-C_4) アルコキシから選択され、

R^{13} は、H、F、 (C_1-C_4) アルキルおよび $-O-(C_1-C_4)$ アルキルから選択され、

qは、0または1であり、ならびに

pは、1、2、3または4である。】。

【請求項71】

Gが CR^{11a} であり、Jが CR^{11b} であり、ならびにKが CR^{11c} である、請求項70の化合物。

【請求項72】

R^3 が、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_2)$ アルキルまたは $-S(C_1-C_2)$ アルキルから選択される、請求項70または請求項71の化合物。

【請求項73】

R^1 が、Hおよび (C_1-C_4) アルキルから選択される、請求項70から72のいずれか一項の化合物。

【請求項74】

R^1 および R^{1a} が、独立に、Hおよび CH_3 から選択される、請求項73の化合物。

【請求項75】

R^{14} および R^{15} が、各場合、Hおよび CH_3 から選択される、請求項70から74のいずれか一項の化合物。

【請求項76】

R^2 が、F、 CF_3 または (C_1-C_6) アルコキシから選択される、請求項70から75のいずれか一項の化合物。

【請求項77】

R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{12a} 、 R^{12b} および R^{12c} のそれぞれがHである、請求項70から76のいずれか一項の化合物。

【請求項78】

qが0である、請求項70から77のいずれか一項の化合物。

【請求項79】

10

20

30

40

50

W、YおよびZが、全てC-Hである、請求項70から78のいずれか一項の化合物。

【請求項80】

XがOである、請求項70から79のいずれか一項の化合物。

【請求項81】

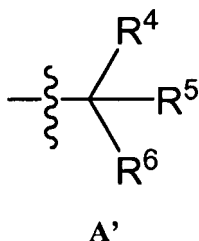
Aが、(C₃-C₁₀)アルキルまたは(C₄-C₁₀)アルケニルから選択される、請求項70から80のいずれか一項の化合物。

【請求項82】

Aが、式A'の基である、請求項70から80のいずれか一項の化合物

【化11】

10



〔式中、波線は結合点を示し、ならびに

R⁴、R⁵およびR⁶は、独立に、H、Fまたは(C₁-C₄)アルキルから選択され、R⁴、R⁵およびR⁶の少なくとも2つは、H以外であり、またはR⁴、R⁵およびR⁶の2つまたは3つは、一緒になって、置換されてもよい飽和のまたは部分的に不飽和の3-8員の単環式または二環式環を形成する〕。

20

【請求項83】

R²が、HまたはFである、請求項70から82のいずれか一項の化合物。

【請求項84】

R²がFである、請求項83の化合物。

【請求項85】

R²がブトキシである、請求項70から82のいずれか一項の化合物。

【請求項86】

R³がメトキシである、請求項70から85のいずれか一項の化合物。

30

【請求項87】

R⁷およびR⁸が、両方共Hである、請求項70から86のいずれか一項の化合物。

【請求項88】

R¹およびR^{1a}が、両方共Hである、請求項70から87のいずれか一項の化合物。

【請求項89】

R¹およびR^{1a}の一方がHであり、ならびにR¹およびR^{1a}の他方がCH₃である、請求項70から87のいずれか一項の化合物。

【請求項90】

R¹およびR^{1a}が、両方共CH₃である、請求項70から87のいずれか一項の化合物。

40

【請求項91】

R¹⁶がHである、請求項70から90のいずれか一項の化合物。

【請求項92】

R¹⁶が(C₁-C₄)アルキルである、請求項70から90のいずれか一項の化合物。

【請求項93】

R¹⁶がメチルである、請求項92の化合物。

【請求項94】

GがCR^{11a}であり、JがCR^{11b}であり、KがCR^{11c}であり、R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{12a}、R^{12b}およびR^{12c}が、全てHであり、WがC-Hで

50

あり、YがC—Hであり、ZがC—Hであり、 R^2 がFであり、 R^3 がメトキシであり、 R^7 がHであり、 R^8 がHであり、XがOであり、qが0であり、ならびにpが1、2または3である、請求項70の化合物。

【請求項95】

Aが、分岐鎖(C₄—C₈)アルキル基である、請求項94の化合物。

【請求項96】

Aが α -ブチル基である、請求項95の化合物。

【請求項97】

Aが、置換されてもよい(C₅—C₇)シクロアルキル基または置換されてもよい(C₅—C₇)シクロアルケニル基である、請求項96の化合物。

10

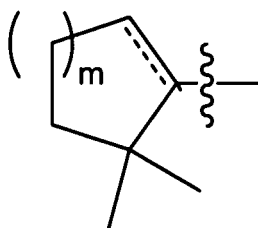
【請求項98】

(C₅—C₇)シクロアルキル基または(C₅—C₇)シクロアルケニル基が、1、2、3または4個のメチル基で置換されている、請求項97の化合物。

【請求項99】

Aが、式

【化12】



20

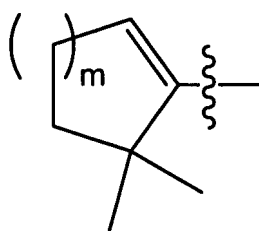
の基である、請求項98の化合物

[式中、mは、1、2または3であり、ならびに点線は、単結合または二重結合を示す]。

【請求項100】

Aが、式

【化13】



30

の基である、請求項99の化合物

[式中、mは、1、2または3である]。

【請求項101】

Aが—OCF₃である、請求項94の化合物。

40

【請求項102】

Aが、—O—(C₃—C₁₀)アルキルまたは—O—(C₃—C₁₀)アルケニルである、請求項94の化合物。

【請求項103】

Aが、1個または2個のメチル基で置換されてもよい—O—(C₃—C₈)シクロアルキルである、請求項102の化合物。

【請求項104】

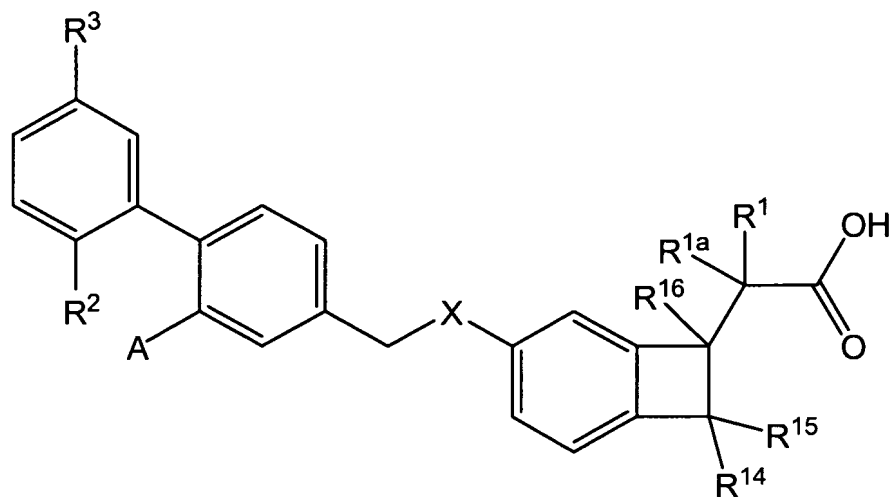
式IVの化合物である、請求項70から103のいずれか一項の化合物。

【請求項105】

式IVの化合物が、式VA、VBまたはVCの化合物

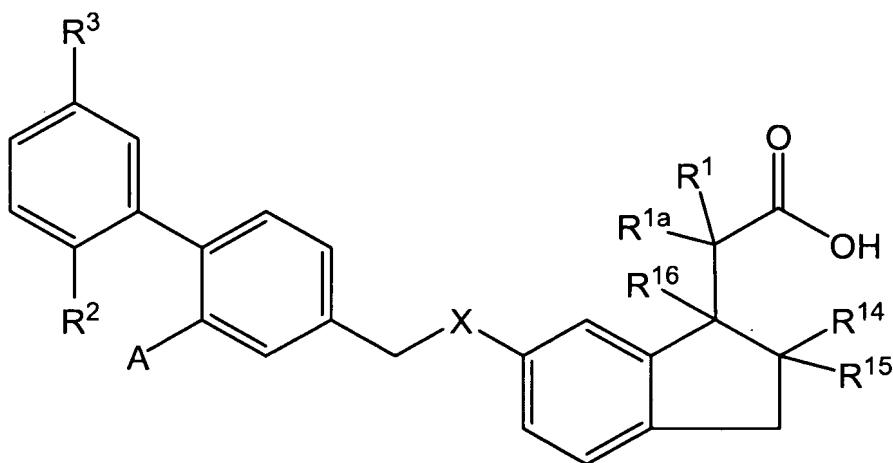
50

【化 1 4】



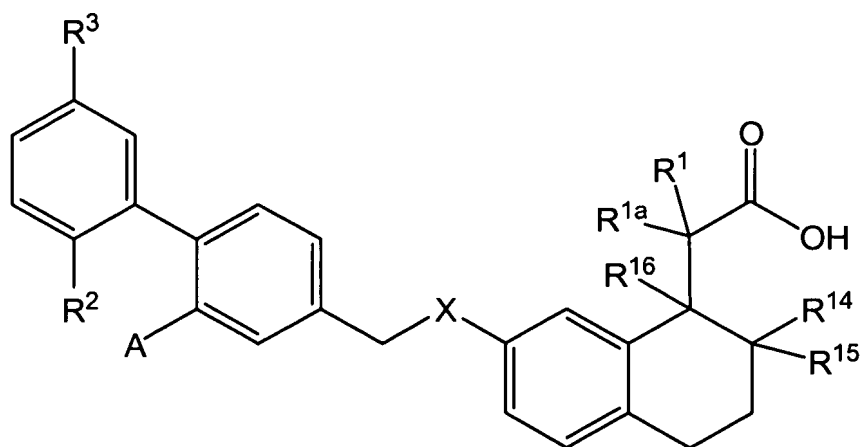
VA

10



VB

20



VC

30

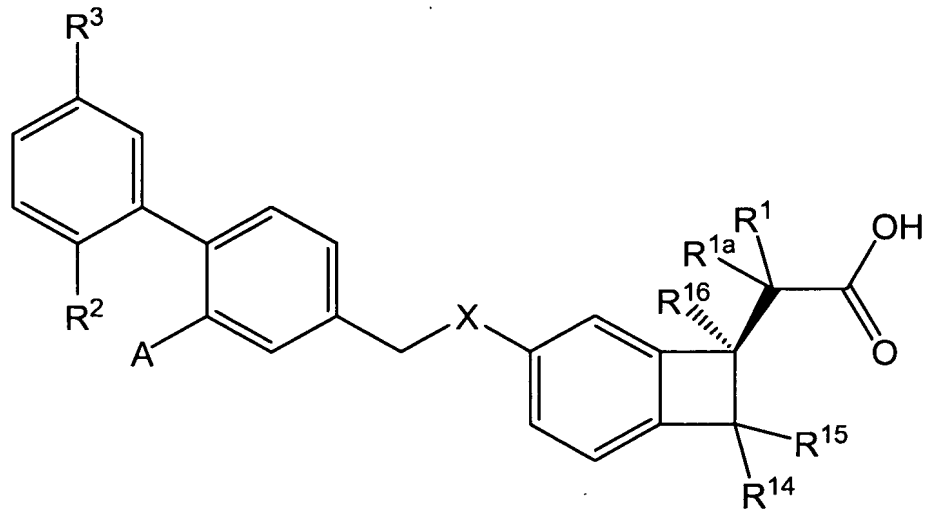
40

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、またはこれらの混合物である、請求項104の化合物。

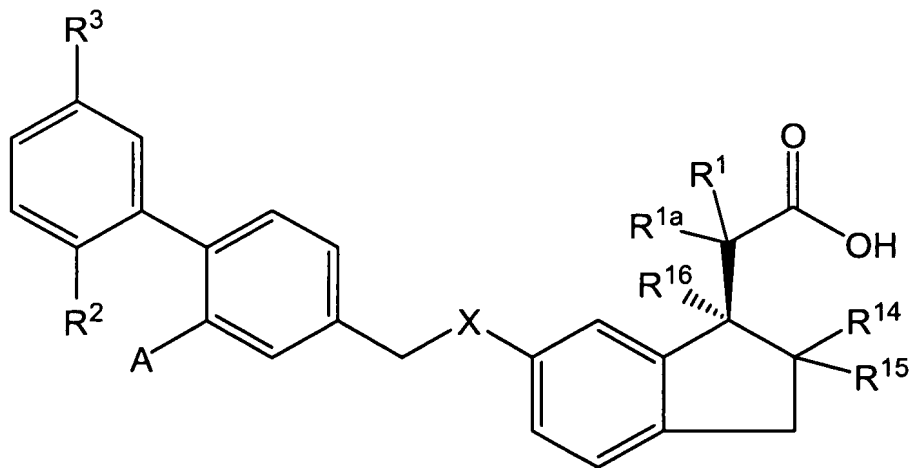
【請求項106】

式VA、VBまたはVCの化合物が、式VA'、VB'またはVC'の化合物

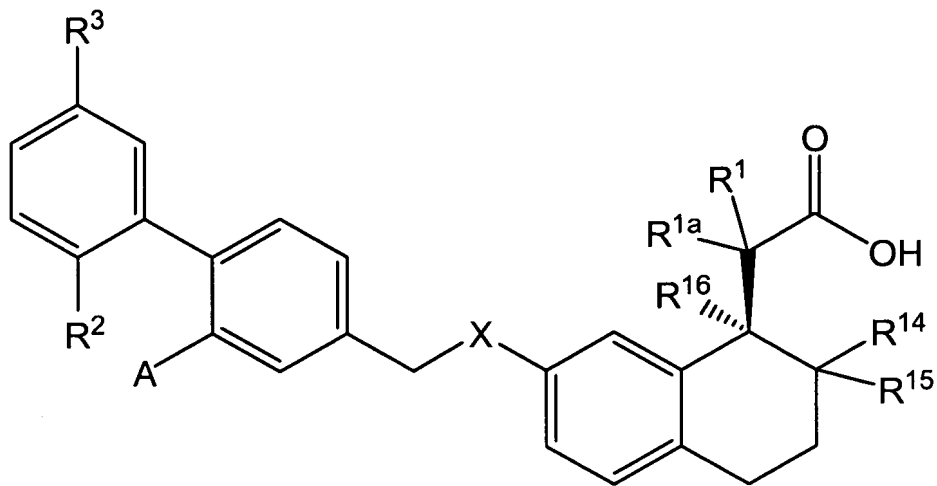
【化 1 5】



VA'



VB'



VC'

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくはC₁ - C₆ アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくはC₁ - C₆ アルキルエステル、またはこれらの混合物である、請求項 105 の化合物。

【請求項 107】

式 VA、VB または VC の化合物が、式 VA'、VB' または VC' の化合物

10

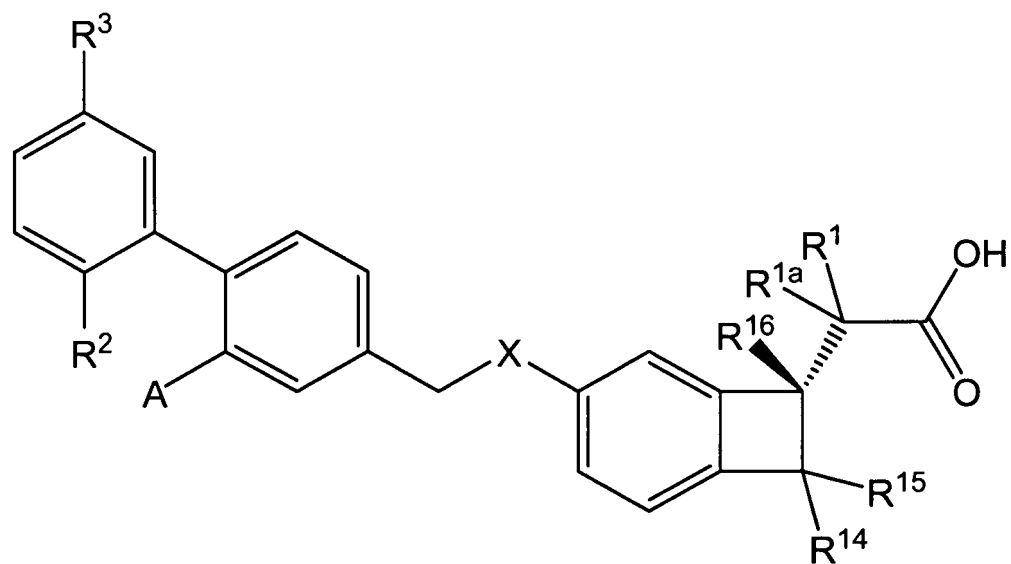
20

30

40

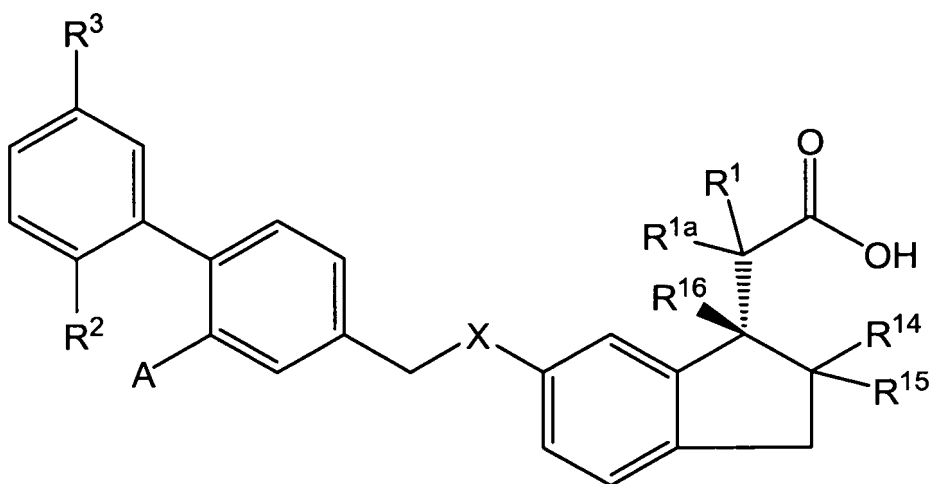
50

【化 1 6】



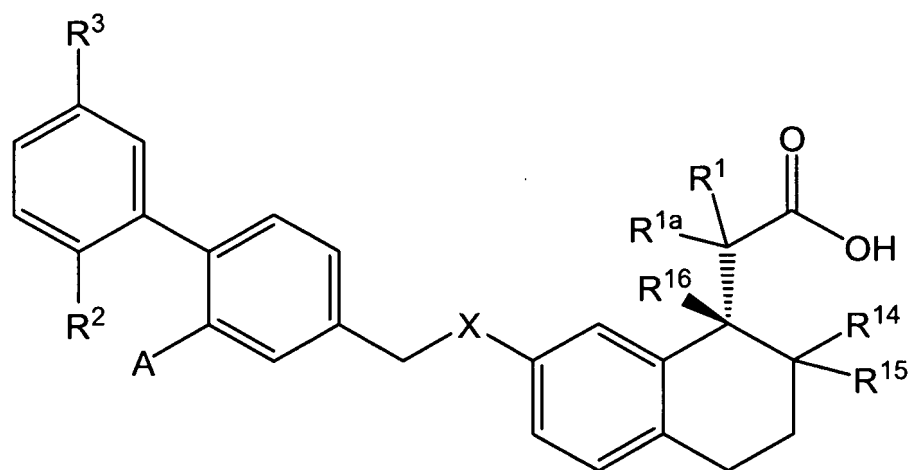
VA''

10



VB''

20



VC''

30

40

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、またはこれらの混合物である、請求項 105 の化合物。

【請求項 108】

50

Aが、 $(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-O-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-O-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-O-(C_1 - C_4)$ アルキル-アリール、またはNもしくはOから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4から7員の複素環から選択され、前記複素環が、環員の間に0個または1個の二重結合を含む、請求項70の化合物。

【請求項109】

Aが、 $-(C_4 - C_{12})$ アルキル、 $-(C_4 - C_{12})$ アルケニル、 $-(C_3 - C_{12})$ アルキル- $O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(C_3 - C_{12})$ アルキル-OH、 $-(C_3 - C_{12})$ アルケニル- $O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(C_3 - C_{12})$ アルケニル-OH、 $-O-(C_4 - C_{12})$ アルキル、 $-O-(C_4 - C_{12})$ アルケニル、NまたはOから選択される1個または2個のヘテロ原子を含む4から7員の複素環（前記複素環は、環員の間に0個または1個の二重結合を含み、ならびに非置換であり、もしくは1個から4個の $(C_1 - C_2)$ アルキル基で置換されている。）、 $-(C_1 - C_4)$ アルキル-ヘテロシクリル（前記 $-(C_1 - C_4)$ アルキル-ヘテロシクリルのヘテロシクリルは、NまたはOから選択される1個または2個のヘテロ原子を含む4から7員の複素環であり、前記複素環は、環員の間に0個または1個の二重結合を含み、ならびに非置換であり、もしくは1個から4個の $(C_1 - C_2)$ アルキル基で置換されている。）、または $-O$ -ヘテロシクリル（前記 $-O$ -ヘテロシクリルのヘテロシクリルは、NまたはOから選択される1個または2個のヘテロ原子を含む4から7員の複素環であり、前記複素環は、環員の間に0個または1個の二重結合を含み、ならびに非置換であり、もしくは1個から4個の $(C_1 - C_2)$ アルキル基で置換されている。）から選択され、さらに、 $-(C_4 - C_{12})$ アルキル、 $-(C_4 - C_{12})$ アルケニル、 $-(C_3 - C_{12})$ アルキル- $O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(C_3 - C_{12})$ アルキル-OH、 $-(C_3 - C_{12})$ アルケニル- $O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(C_3 - C_{12})$ アルケニル-OH、 $-O-(C_4 - C_{12})$ アルキルまたは $-O-(C_4 - C_{12})$ アルケニルのアルキル基およびアルケニル基が、非置換であり、または $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $(=O)$ 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-N((C_1 - C_4) \text{ アルキル})_2$ 、アリールもしくは非置換 $-O-(C_1 - C_2)$ アルキルから選択される1個から3個の置換基で置換されている、請求項70の化合物。

【請求項110】

Aが、 $-(C_4 - C_{12})$ アルキル、 $-(C_4 - C_{12})$ アルケニル、 $-(C_3 - C_{12})$ アルキル- $O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(C_3 - C_{12})$ アルキル-OH、 $-(C_3 - C_{12})$ アルケニル- $O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(C_3 - C_{12})$ アルケニル-OH、 $-O-(C_4 - C_{12})$ アルキルまたは $-O-(C_4 - C_{12})$ アルケニルから選択され、 $-(C_4 - C_{12})$ アルキル、 $-(C_4 - C_{12})$ アルケニル、 $-(C_3 - C_{12})$ アルキル- $O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(C_3 - C_{12})$ アルキル-OH、 $-(C_3 - C_{12})$ アルケニル- $O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(C_3 - C_{12})$ アルケニル-OH、 $-O-(C_4 - C_{12})$ アルキルまたは $-O-(C_4 - C_{12})$ アルケニルのアルキル基およびアルケニル基が、非置換であり、または $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $(=O)$ 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $-N((C_1 - C_4) \text{ アルキル})_2$ 、または非置換 $-O-(C_1 - C_2)$ アルキルから選択される1個から3個の置換基で置換されている、請求項70の化合物。

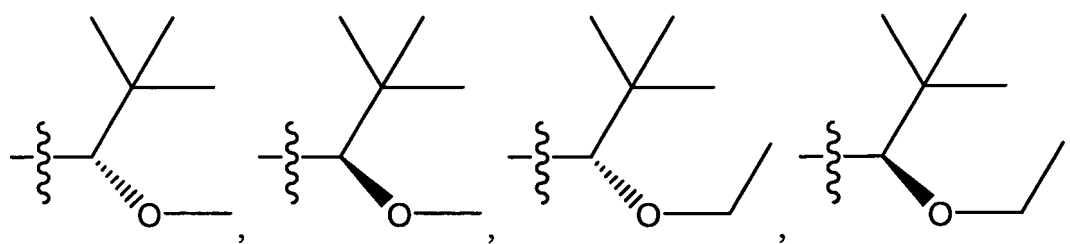
【請求項111】

Aが、 $-(C_4 - C_8)$ アルキル- $O-(C_1 - C_2)$ アルキル、 $-(C_4 - C_8)$ アルキル-OH、 $-(C_4 - C_8)$ アルケニル- $O-(C_1 - C_2)$ アルキルまたは $-(C_4 - C_8)$ アルケニル-OHであり、 $-(C_4 - C_8)$ アルキル- $O-(C_1 - C_2)$ アルキル、 $-(C_4 - C_8)$ アルキル-OH、 $-(C_4 - C_8)$ アルケニル- $O-(C_1 - C_2)$ アルキルまたは $-(C_4 - C_8)$ アルケニル-OHのアルキル基およびアルケニル基のそれぞれが、非置換であり、または $-OH$ もしくは非置換 $-O-(C_1 - C_2)$ アルキルから選択される1個の置換基で置換されている、請求項70の化合物。

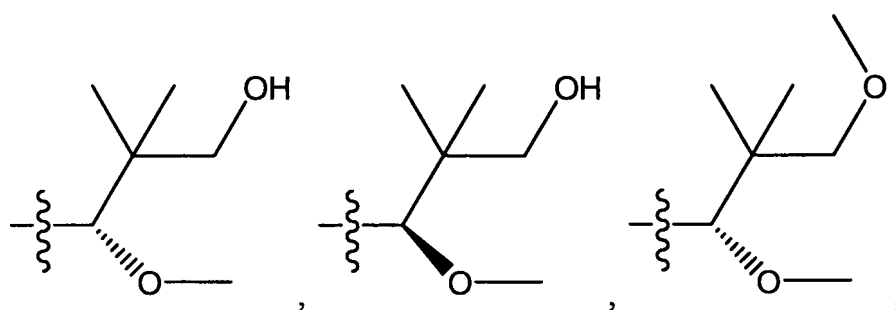
【請求項 1 1 2】

A が、

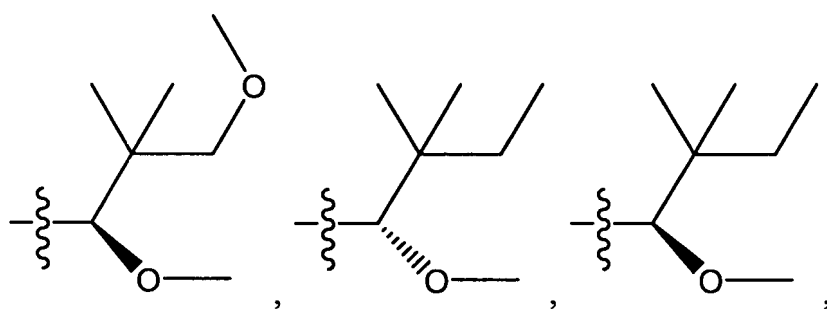
【化 1 7】



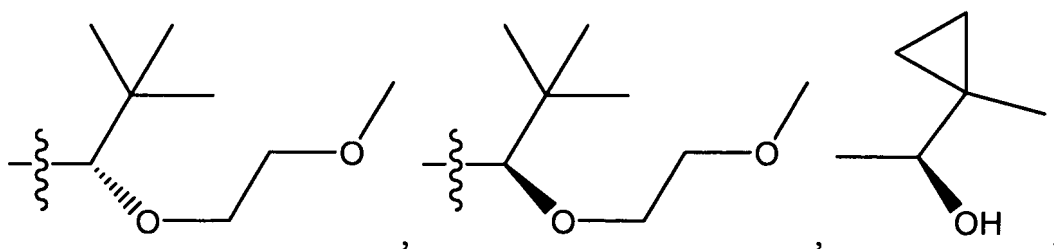
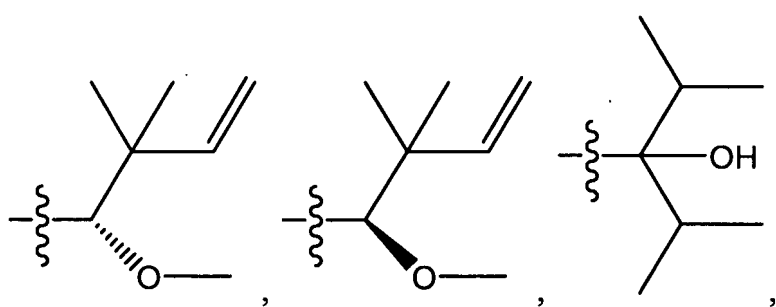
10



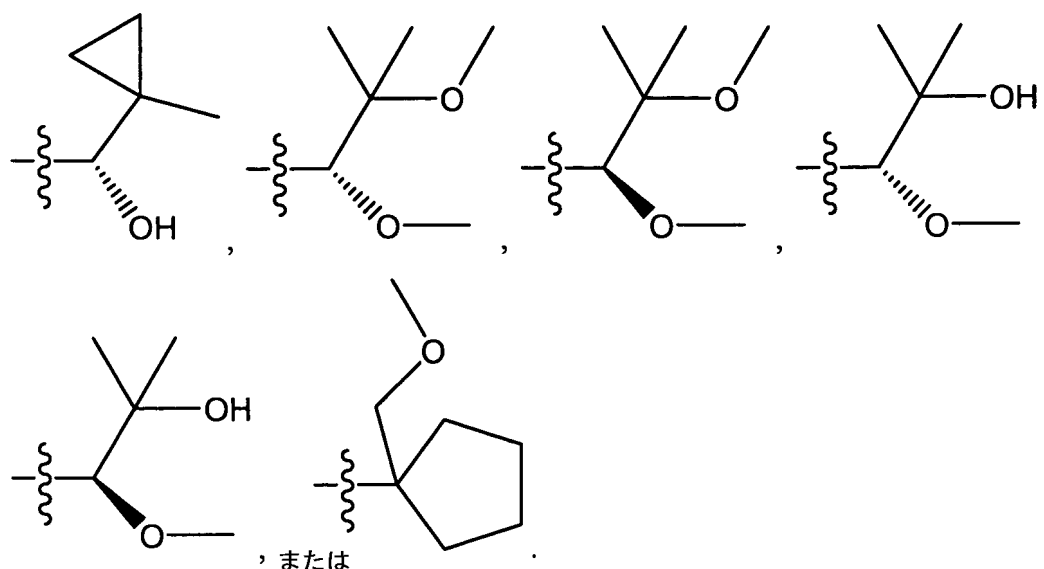
20



30

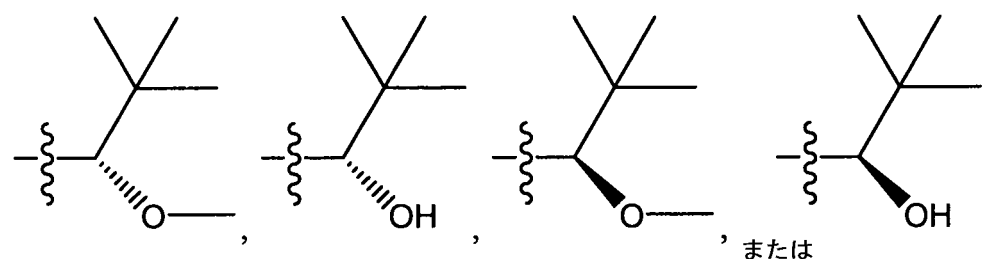


40



10

20



30

40

薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤および請求項 70 から 118 のいずれか一項の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 120】

治療有効量の請求項 70 から 118 のいずれか一項の化合物を、治療を必要としている対象に投与するステップを含む、疾患または状態を治療する方法であって、疾患または状態が、I I 型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、代謝症候群、症候群 X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌および浮腫からなる群から選択される、方法。

50

【請求項 1 2 1】

疾患または状態が I I 型糖尿病である、請求項 1 2 0 の方法。

【請求項 1 2 2】

治療有効量の請求項 7 0 から 1 1 8 のいずれか一項の化合物を、治療を必要としている対象に投与するステップを含む、疾患または状態を治療する方法であって、疾患または状態が、G P R 4 0 の調節に応答する疾患または状態である、方法。

【請求項 1 2 3】

疾患または状態が、I I 型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、代謝症候群、症候群 X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌および浮腫からなる群から選択される、請求項 1 2 2 の方法。

10

【請求項 1 2 4】

化合物が、経口、非経口または局所投与される、請求項 1 2 2 または 1 2 3 の方法。

【請求項 1 2 5】

化合物が、第 2 の治療剤と併用投与される、請求項 1 2 2 から 1 2 4 のいずれか一項の方法。

【請求項 1 2 6】

第 2 の治療剤が、メトホルミンであり、チアゾリジンジオンであり、または D P P - I V 阻害剤である、請求項 1 2 5 の方法。

20

【請求項 1 2 7】

細胞を、請求項 7 0 から 1 1 8 のいずれか一項の化合物と接触させるステップを含む、細胞の G P R 4 0 機能を活性化する方法。

【請求項 1 2 8】

G P R 4 0 を、請求項 7 0 から 1 1 8 のいずれか一項の化合物と接触させるステップを含む、G P R 4 0 機能を調節する方法。

【請求項 1 2 9】

請求項 7 0 から 1 1 8 のいずれか一項の化合物を対象に投与するステップを含む、対象における循環インスリン濃度を調節する方法。

30

【請求項 1 3 0】

循環インスリン濃度が対象において、化合物を対象に投与した後に増大する、請求項 1 2 9 の方法。

【請求項 1 3 1】

循環インスリン濃度が対象において、化合物を対象に投与した後に低下する、請求項 1 2 9 の方法。

【請求項 1 3 2】

I I 型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、代謝症候群、症候群 X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌および浮腫からなる群から選択される疾患または状態を治療するための、請求項 7 0 から 1 1 8 のいずれか一項の化合物の使用。

40

【請求項 1 3 3】

疾患または状態が I I 型糖尿病である、請求項 1 3 2 の使用。

【請求項 1 3 4】

G P R 4 0 を活性化するための、請求項 7 0 から 1 1 8 のいずれか一項の化合物の使用。

【請求項 1 3 5】

I I 型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高

50

コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、代謝症候群、症候群X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌および浮腫からなる群から選択される疾患または状態を治療するための医薬品の調製における、請求項70から118のいずれか一項の化合物の使用。

【請求項136】

疾患または状態がII型糖尿病である、請求項135の使用。

【請求項137】

GPR40を活性化するための医薬品の調製における、請求項70から118のいずれか一項の化合物の使用。

10

【請求項138】

GPR40によって媒介される疾患または状態の治療において同時に、別個に、または連続して使用するための組合せの調製物としての、請求項70から118のいずれか一項の化合物および第2の治療剤を含む治療組成物。

【請求項139】

疾患または状態がII型糖尿病である、請求項138の治療組成物。

【請求項140】

第2の治療剤が、メトホルミン、チアゾリジンジオンまたはDPP-IV阻害剤から選択される、請求項137または請求項138の治療組成物。

20

【請求項141】

請求項70から118のいずれか一項の化合物および前記第2の治療剤が、単一組成物として提供される、請求項138から140のいずれか一項の治療組成物。

【請求項142】

請求項70から118のいずれか一項の化合物および前記第2の治療剤が、キットの一部として別個に提供される、請求項138から140のいずれか一項の治療組成物。

【請求項143】

医薬品として使用するための、請求項70から118のいずれか一項の化合物。

【請求項144】

GPR40の活性化に使用するための、請求項70から118のいずれか一項の化合物。

30

【請求項145】

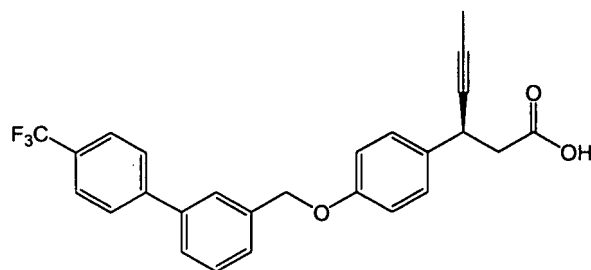
II型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、代謝症候群、症候群X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌または浮腫から選択される疾患または状態を治療する方法において使用するための、請求項70から118のいずれか一項の化合物。

【請求項146】

GPR40受容体に結合している次式の化合物を置き換えない、請求項70から118のいずれか一項の化合物。

40

【化19】

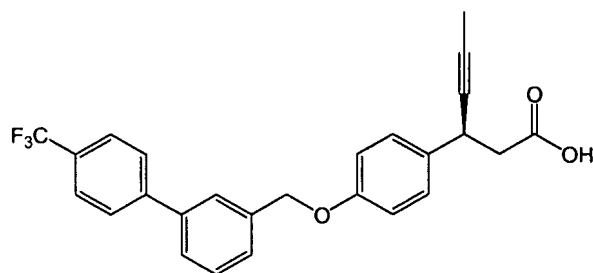


50

【請求項 1 4 7】

次式

【化 2 0】



10

の化合物が結合する部位とは異なる G P R 4 0 受容体上の部位に結合する、請求項 7 0 から 1 1 8 のいずれか一項の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

1. 関連出願への相互参照

本願は、2008年3月6日出願の米国仮出願第61/068,733号および2008年10月15日出願の米国仮出願第61/196,249号の利益および優先権を主張するものであり、この両方が本明細書に完全に記載されているように、これら全体をあらゆる目的のために参照により本明細書に組み込む。

20

【0 0 0 2】

2. 発明の分野

本発明は、Gタンパク質結合受容体G P R 4 0を調節することができる化合物、該化合物を含む組成物、ならびにインビボのインスリン値を制御し、I I型糖尿病、高血圧、ケトアシドーシス、肥満、耐糖能障害および高コレステロール血症等の状態ならびに異常に高いまたは低い血漿リポタンパク質、トリグリセリドまたは血糖値に関わる関連障害を治療するためのこれらの使用方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

30

3. 発明の背景

インスリンの生成は、炭水化物代謝および脂質代謝の制御の中核を成す。インスリンの不均衡は、西洋社会における人口の約5%および世界的には1億5000万人を超える人口を苦しめている重篤な代謝疾患であるI I型糖尿病等の状態をもたらす。インスリンは、脂肪酸の存在によって増大する高血漿グルコースに応答して、膵β細胞から分泌される。インスリン分泌を調節するGタンパク質結合受容体G P R 4 0の機能に関する最近の認識によって、脊椎動物における炭水化物代謝および脂質代謝の制御が洞察され、さらに、肥満、糖尿病、心血管疾患および脂質異常症等の障害に対する治療剤の開発のための標的が提供されている。

【0 0 0 4】

40

G P R 4 0は、Gタンパク質結合受容体（「GPCR」）の遺伝子スーパーファミリーのメンバーである。GPCRは、多様な生理的機能にとって非常に重要な細胞内シグナル伝達経路を活性化することによって様々な分子に応答する7つの推定膜貫通領域を有すると特徴付けられている膜タンパク質である。G P R 4 0は、最初、ヒトゲノムDNA断片からのオーファン受容体（即ち公知のリガンドなしの受容体）と特定された。Sawzdar gorら、(1997年) Biochem. Biophys. Res. Commun. 239:543-547頁。G P R 4 0は、膵β細胞およびインスリン分泌細胞系において高度に発現する。G P R 4 0の活性化は、細胞内シグナル伝達タンパク質のG_qファミリーの調節と同時に、高カルシウム値の誘導に関連している。脂肪酸は、G P R 4 0のリガンドとして働き、G P R 4 0を介してインスリンの分泌を制御すると認識されてきた。

50

I t o h ら、(2003年) N a t u r e 422:173-176頁; B r i s c o e ら、(2003年) J . B i o l . C h e m . 278:11303-11311頁; K o t a r s k y ら、(2003年) B i o c h e m . B i o p h y s . R e s . C o m m u n . 301:406-410頁。

【0005】

様々な文献によって、G P R 40に対して活性を有すると報告された化合物が開示されている。例えば、W O 2004/041266およびE P 1559422には、G P R 40受容体機能調節因子として作用するといわれている化合物が開示されている。W O 2004/106276およびE P 1630152は、G P R 40受容体機能調節作用を有するといわれている縮合環化合物を対象としている。より最近では、W O 2005/086661、米国特許公開第2006/0004012号、米国特許公開第2006/0270724号および米国特許公開第2007/0066647号によって、対象におけるインスリン値を調節するのに有用であり、I I型糖尿病の治療に有用である化合物が開示されている。

10

【0006】

G P R 40活性を調節するといわれている幾つかの化合物が開示されているが、I I型糖尿病、肥満、高血圧、心血管疾患および脂質異常症の有病率は、これらの状態を効果的に治療または予防するための新規な療法が必要であることを強調している。

【先行技術文献】

【特許文献】

20

【0007】

【特許文献1】国際公開第2004/041266号

【特許文献2】欧州特許出願公開第1559422号明細書

【特許文献3】国際公開第2004/106276号

【特許文献4】欧州特許出願公開第1630152号明細書

【特許文献5】国際公開第2005/086661号

【特許文献6】米国特許出願公開第2006/0004012号明細書

【特許文献7】米国特許出願公開第2006/0270724号明細書

【特許文献8】米国特許出願公開第2007/0066647号明細書

【非特許文献】

30

【0008】

【非特許文献1】S a w z d a r g o ら、(1997年) B i o c h e m . B i o p h y s . R e s . C o m m u n . 239:543-547頁

【非特許文献2】I t o h ら、(2003年) N a t u r e 422:173-176頁

【非特許文献3】B r i s c o e ら、(2003年) J . B i o l . C h e m . 278:11303-11311頁

【非特許文献4】K o t a r s k y ら、(2003年) B i o c h e m . B i o p h y s . R e s . C o m m u n . 301:406-410頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

40

【0009】

4. 発明の要旨

本明細書では、I I型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症(hypertriglyceridemia)、脂質異常症、代謝症候群、症候群X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌または浮腫等の状態または障害の治療または予防に有用な化合物、医薬組成物および方法を提供する。

【課題を解決するための手段】

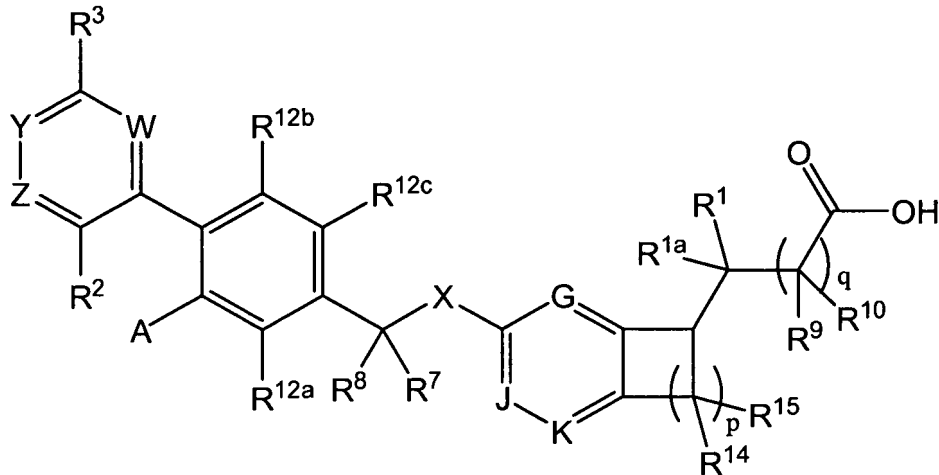
50

【0010】

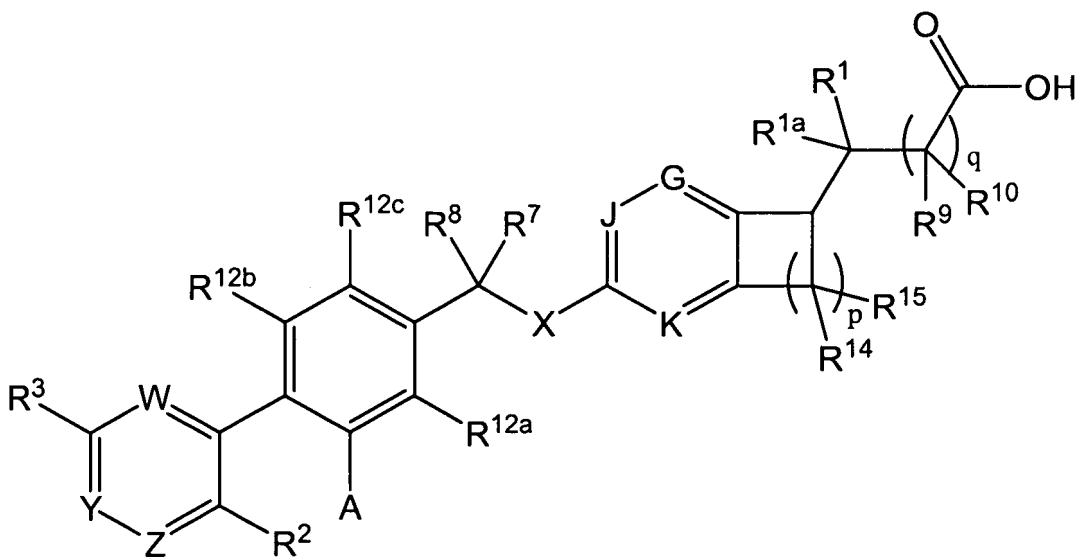
一態様では、本発明は、式 I の化合物または式 I I I の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、またはこれらの混合物を提供し、

【0011】

【化 1】



I



III

式中、

G は、N または CR^{11a} から選択され、

J は、N または CR^{11b} から選択され、

K は、N または CR^{11c} から選択され、

G、J および K の 0 個または 1 個は、N であり、

A は、 $(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-O-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-O-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-O-(C_1 - C_4)$ アルキル-アリール、または N もしくは O から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 4 から 7 員の複素環から選択され、該複素環は、環員の間に 0 個または 1 個の二重結合を含み、

X は、O または S であり、

W、Y および Z は、N または CR^{13} から選択され、W、Y および Z の 0 個または 1 個は N であり、さらに、 R^2 が F である場合、Z は N ではなく、

R^1 は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $-(C_1 - C_4)$ アルキル-O- $(C_1 - C_4)$ アルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択され、

R^{1a} は、Hおよび $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、

R^2 は、H、F、 CF_3 または $(C_1 - C_6)$ アルコキシから選択され、

R^3 は、H、-OH、-O $(C_1 - C_2)$ アルキルまたは-S $(C_1 - C_2)$ アルキルであり、

R^7 および R^8 は、独立に、Hおよび $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、

R^9 、 R^{10} 、 R^{14} および R^{15} は、各場合独立に、Hおよび $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、q が 0 である場合、 R^9 および R^{10} は存在せず、

R^{11a} 、 R^{11b} および R^{11c} のそれぞれは、独立に、H、F、Cl、 $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $(C_1 - C_4)$ アルコキシから選択され、G が N である場合、 R^{11a} は存在せず、J が N である場合、 R^{11b} は存在せず、または K が N である場合、 R^{11c} は存在せず、

R^{12a} 、 R^{12b} および R^{12c} のそれぞれは、独立に、H、F、Cl、 $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $(C_1 - C_4)$ アルコキシから選択され、

R^{13} は、H、F、 $(C_1 - C_4)$ アルキルおよび-O- $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、

q は、0 または 1 であり、

p は、1、2、3 または 4 である。

【0012】

幾つかの実施形態では、式 I または式 I I I の化合物は、式 I の化合物である。

【0013】

幾つかの実施形態では、式 I または式 I I I の化合物は、式 I I I の化合物である。

【0014】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、G は CR^{11a} であり、J は CR^{11b} であり、K は CR^{11c} である。かかる幾つかの実施形態では、 R^{11a} 、 R^{11b} および R^{11c} のそれぞれは H である。

【0015】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、G は CR^{11a} であり、J は CR^{11b} であり、K は N である。他の実施形態では、G は CR^{11a} であり、J は N であり、K は CR^{11} である。さらに他の実施形態では、G は N であり、J は CR^{11b} であり、K は CR^{11} である。

【0016】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、 R^3 は、-OH、-O $(C_1 - C_2)$ アルキルまたは-S $(C_1 - C_2)$ アルキルから選択される。かかる幾つかの実施形態では、 R^3 は-O $(C_1 - C_2)$ アルキルである。かかる幾つかの実施形態では、 R^3 は-OCH₃ である。

【0017】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、 R^1 は、Hおよび $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択される。かかる幾つかの実施形態では、 R^1 および R^{1a} は、独立に、HおよびCH₃ から選択される。かかる幾つかの実施形態では、 R^1 および R^{1a} は、両方共 H である。かかる他の実施形態では、 R^1 および R^{1a} の一方は H であり、 R^1 および R^{1a} の他方は CH₃ である。かかるさらなる他の実施形態では、 R^1 および R^{1a} は、両方共 CH₃ である。

【0018】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、 R^{14} および R^{15} は、各場合、HおよびCH₃ から選択される。

【0019】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、 R^2 は、F、 CF_3 または (C

10

20

30

40

50

$1 - C_6$) アルコキシから選択される。かかる幾つかの実施形態では、 R^2 は F である。

【0020】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、 R^2 は、H または F である。

【0021】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、 R^2 はブトキシである。

【0022】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{12a} 、 R^{12b} および R^{12c} のそれぞれは H である。

【0023】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、 q は 0 である。

10

【0024】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、W、Y および Z は、全て C-H である。

【0025】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、X は O である。

【0026】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、($C_3 - C_{10}$) アルキルまたは ($C_4 - C_{10}$) アルケニルから選択される。

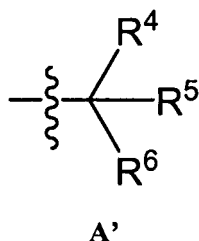
【0027】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、式 A' の基であり、

20

【0028】

【化 2】



式中、波線は結合点を示し、

30

R^4 、 R^5 および R^6 は、独立に、H、F または ($C_1 - C_4$) アルキルから選択され、 R^4 、 R^5 および R^6 の少なくとも 2 つは、H 以外であり、または R^4 、 R^5 および R^6 の 2 つまたは 3 つは、一緒になって、置換されてもよい飽和のまたは部分的に不飽和の 3-8 員の単環式または二環式環を形成する。

【0029】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、 R^7 および R^8 は、両方共 H である。他の実施形態では、 R^7 および R^8 の少なくとも一方は、 CH_3 である。

【0030】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、G は CR^{11a} であり、J は CR^{11b} であり、K は CR^{11c} であり、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{12a} 、 R^{12b} および R^{12c} は、全て H であり、W は C-H であり、Y は C-H であり、Z は C-H であり、 R^2 は F であり、 R^3 はメトキシであり、 R^7 は H であり、 R^8 は H であり、X は O であり、 q は 0 であり、 p は 1、2 または 3 である。

40

【0031】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、分岐鎖 ($C_4 - C_8$) アルキル基である。かかる幾つかの実施形態では、A は *t*-ブチル基である。

【0032】

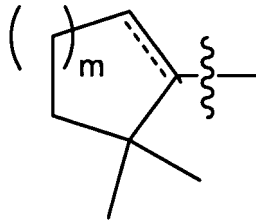
式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、置換されてもよい ($C_5 - C_7$) シクロアルキル基または置換されてもよい ($C_5 - C_7$) シクロアルケニル基である。かかる幾つかの実施形態では、($C_5 - C_7$) シクロアルキル基または ($C_5 - C$

50

7) シクロアルケニル基は、1、2、3または4個のメチル基で置換されている。式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、式

【0033】

【化3】



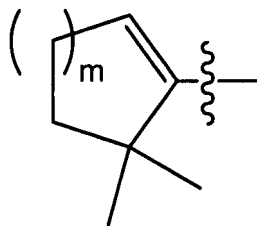
10

の基であり、

式中、m は、1、2 または 3 であり、点線は、単結合または二重結合を示す。かかる幾つかの実施形態では、A は、式

【0034】

【化4】



20

の基であり、

式中、m は、1、2 または 3 である。

【0035】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、 $-\text{OCF}_3$ である。

【0036】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、 $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ アルキルまたは $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ アルケニルである。

30

【0037】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、1 個または 2 個のメチル基で置換されてもよい $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ シクロアルキルである。

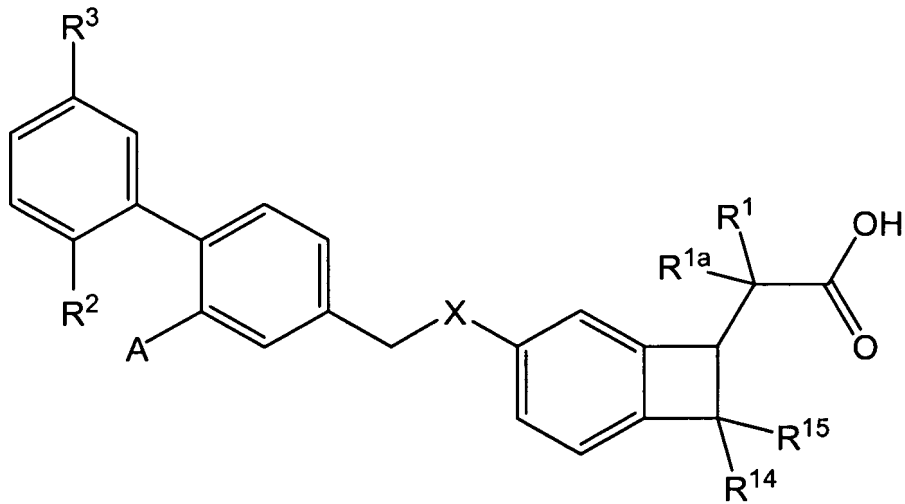
【0038】

幾つかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I I A、I I B または I I C の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは C_1-C_6 アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは C_1-C_6 アルキルエステル、またはこれらの混合物である。式 I I A、I I B および I I C の化合物は以下の構造を有し、変数のそれぞれは、本明細書に記載の実施形態のいずれかの値のいずれかを有する。

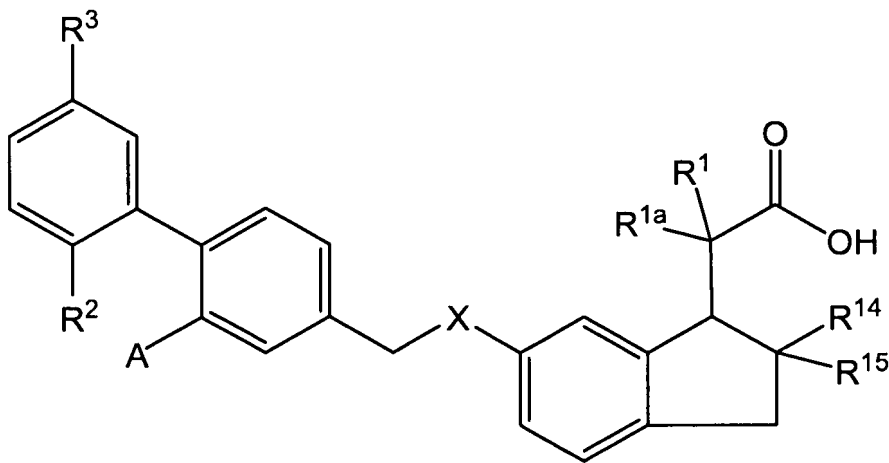
40

【0039】

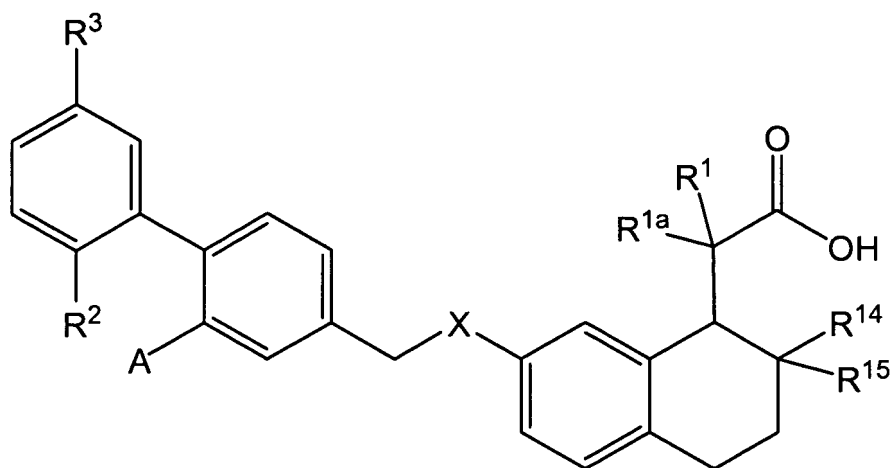
【化 5】



IIA



IIB



IIC.

【0040】

幾つかの実施形態では、式 I I A、I I B または I I C の化合物は、式 I I A'、I I B' または I I C' の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは C₁ - C₆ アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは C₁ - C₆ アルキルエステル、またはこれらの混合物である。式 I I A'、I I B' または I I C' の化合物は以下の構造を有し、変数のそ

10

20

30

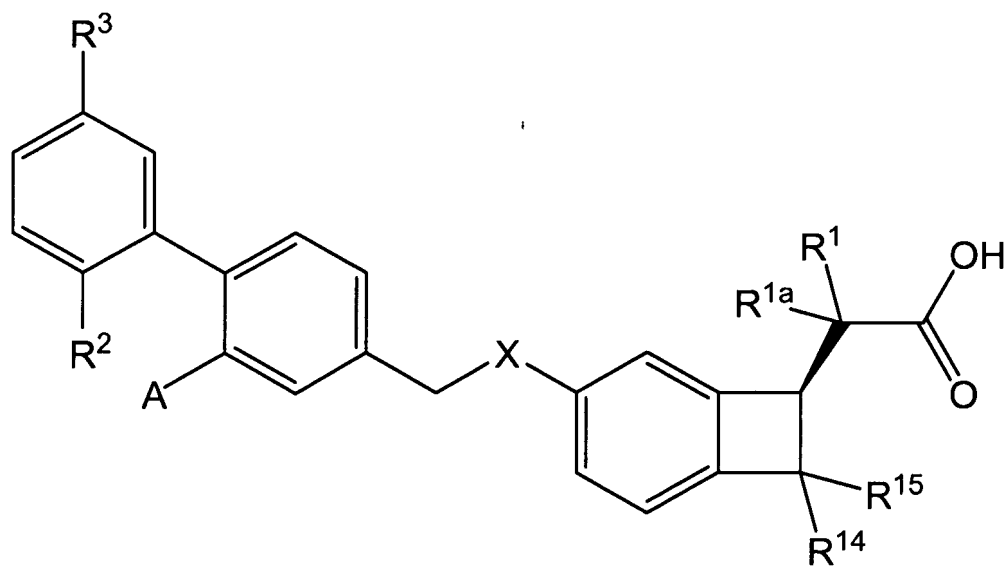
40

50

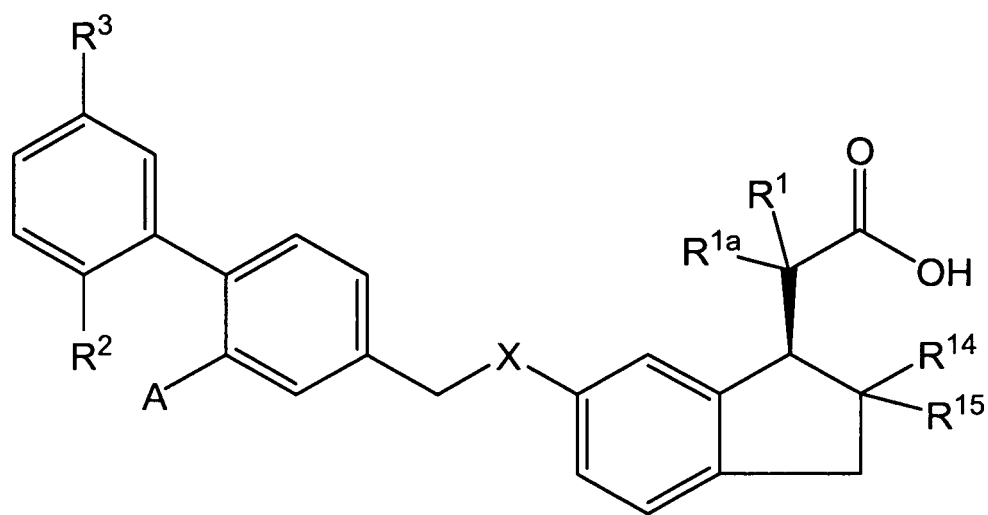
れぞれは、本明細書に記載の実施形態のいずれかの値のいずれかを有する。

【0041】

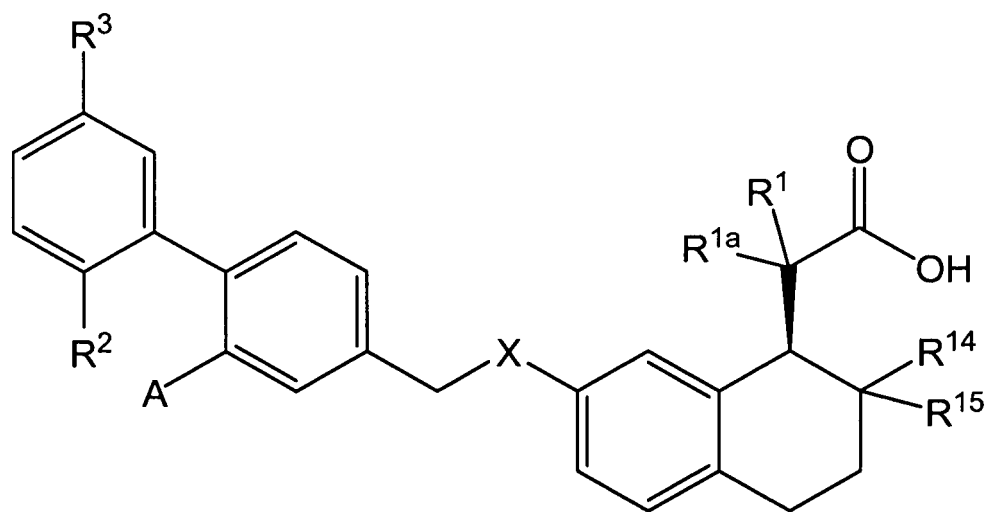
【化6】



II A'



II B'



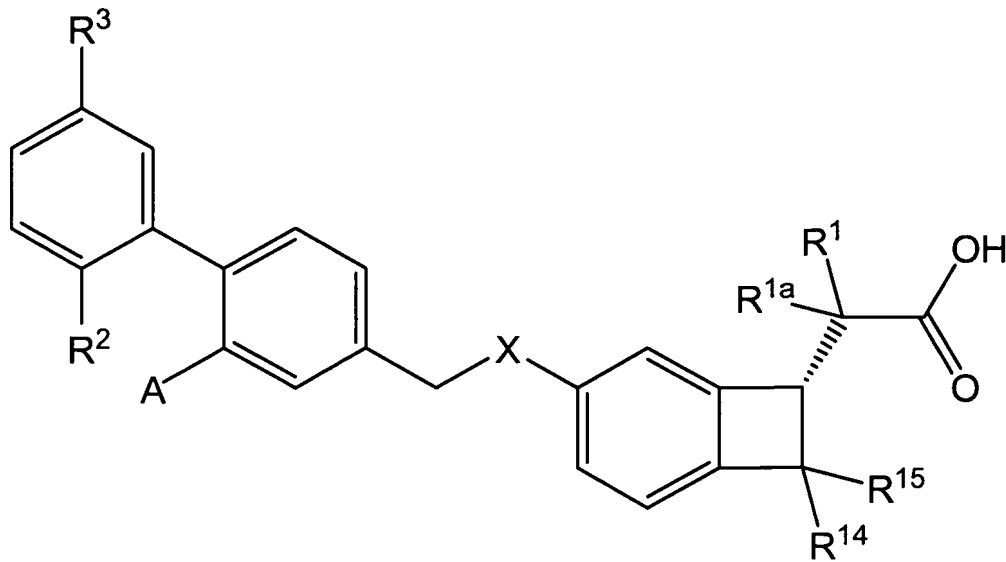
II C'

【0042】

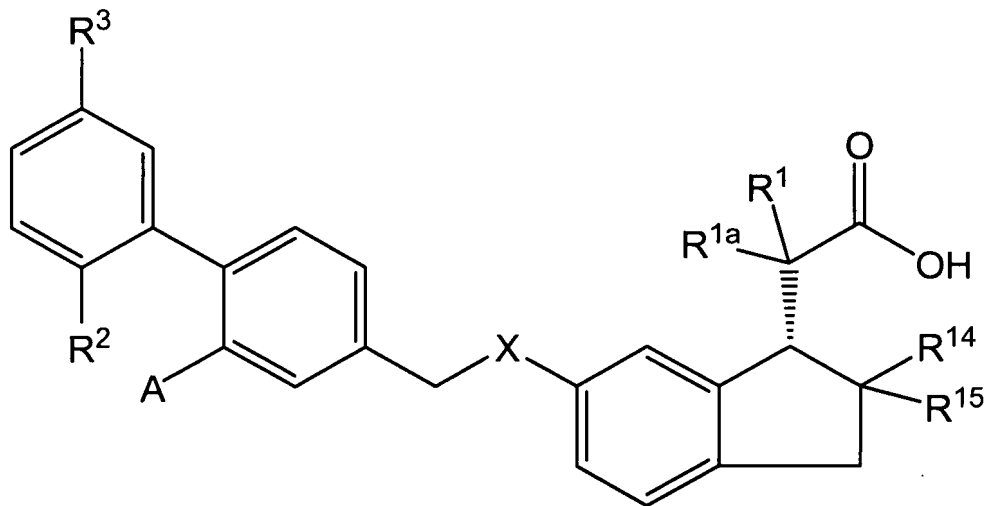
幾つかの実施形態では、式 I I A、I I B または I I C の化合物は、式 I I A'、I I B' または I I C' の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、またはこれらの混合物である。式 I I A'、I I B' または I I C' の化合物は以下の構造を有し、変数のそれぞれは、本明細書に記載の実施形態のいずれかの値のいずれかを有する。

【0043】

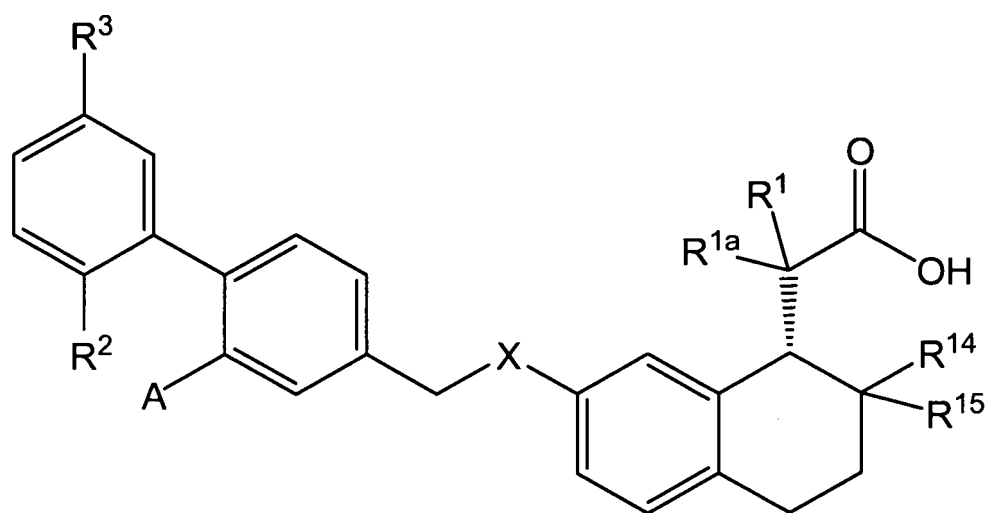
【化7】



IIA''



IIB''



10

II C''.

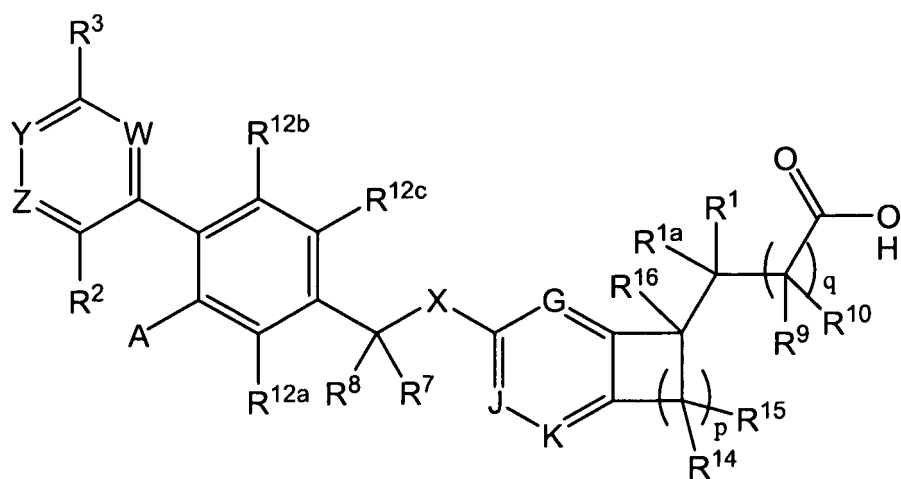
【0044】

別の態様では、本発明は、式 I V の化合物または式 V I の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは C₁ - C₆ アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは C₁ - C₆ アルキルエステル、またはこれらの混合物を提供し、

20

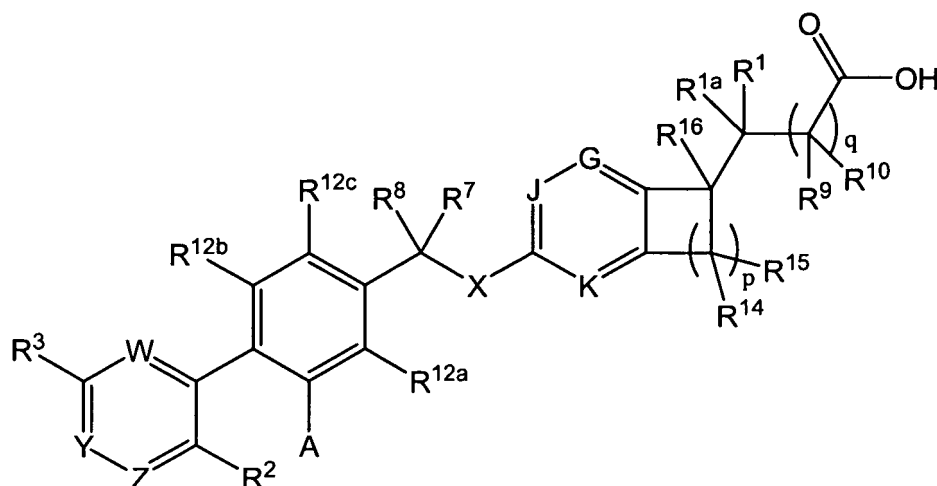
【0045】

【化 8】



30

IV



10

VI

式中、

Gは、NまたはC^{R¹1^a}から選択され、

Jは、NまたはC^{R¹1^b}から選択され、

Kは、NまたはC^{R¹1^c}から選択され、

G、JおよびKの0個または1個は、Nであり、

Aは、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-O- $-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-OH、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-O- $-(C_2-C_4)$ アルケニル、 $-(C_2-C_{12})$ アルケニル-O- $-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(C_2-C_{12})$ アルケニル-OH、 $-(C_2-C_{12})$ アルケニル-O- $-(C_2-C_4)$ アルケニル、 $-O-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-O-(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-O-(C_1-C_4)$ アルキル-アリール、 $-S-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-S-(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-S(O)-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-S(O)-(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-S(O)_2-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-S(O)_2-(C_2-C_{12})$ アルケニル、1または2環員がN、OまたはSから選択されるヘテロ原子である4から7環員を含む複素環（該複素環は、環員の間に0個または1個の二重結合を有し、非置換であり、もしくは1個から4個の (C_1-C_2) アルキル基で置換されている。）、 $-(C_1-C_4)$ アルキル-ヘテロシクリル（該 $-(C_1-C_4)$ アルキル-ヘテロシクリルのヘテロシクリルは、1または2環員がN、OまたはSから選択されるヘテロ原子である4から7環員を含み、該複素環は、環員の間に0個または1個の二重結合を有し、非置換であり、もしくは1個から4個の (C_1-C_2) アルキル基で置換されている。）、または $-O-$ ヘテロシクリル（該 $-O-$ ヘテロシクリルのヘテロシクリルは、1または2環員がN、OまたはSから選択されるヘテロ原子である4から7環員を含み、該複素環は、環員の間に0個または1個の二重結合を有し、非置換であり、もしくは1個から4個の (C_1-C_2) アルキル基で置換されている。）から選択され、さらに、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-O- $-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-O-H、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-O- $-(C_2-C_4)$ アルケニル、 $-(C_2-C_{12})$ アルケニル-O- $-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(C_2-C_{12})$ アルケニル-OH、 $-(C_2-C_{12})$ アルケニル-O- $-(C_2-C_4)$ アルケニル、 $-O-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-O-(C_2-C_{12})$ アルケニルおよび $-O-(C_1-C_4)$ アルキル-アリールのアルキル基およびアルケニル基は、非置換であり、または $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $(=O)$ 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $-N((C_1-C_4)アルキル)_2$ 、アリール、非置換 $-(C_1-C_2)$ アルキルもしくは非置換 $-O-(C_1-C_2)$ アルキルから選択される1個から4個の置換基で置換されており、

Xは、OまたはSであり、

20

30

40

50

W、YおよびZは、Nまたは CR^{13} から選択され、W、YおよびZの0個または1個はNであり、さらに、 R^2 がFである場合、ZはNではなく、

R^1 は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $-(C_1 - C_4)$ アルキル-O- $(C_1 - C_4)$ アルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択され、

R^{1a} は、Hおよび $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、

R^2 は、H、F、 CF_3 または $(C_1 - C_6)$ アルコキシから選択され、

R^3 は、H、-OH、-O $(C_1 - C_2)$ アルキルまたは-S $(C_1 - C_2)$ アルキルであり、

R^7 および R^8 は、独立に、Hおよび $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、

R^9 、 R^{10} 、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は、各場合独立に、Hおよび $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、qが0である場合、 R^9 および R^{10} は存在せず、

R^{11a} 、 R^{11b} および R^{11c} のそれぞれは、独立に、H、F、Cl、 $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $(C_1 - C_4)$ アルコキシから選択され、GがNである場合、 R^{11a} は存在せず、JがNである場合、 R^{11b} は存在せず、またはKがNである場合、 R^{11c} は存在せず、

R^{12a} 、 R^{12b} および R^{12c} のそれぞれは、独立に、H、F、Cl、 $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $(C_1 - C_4)$ アルコキシから選択され、

R^{13} は、H、F、 $(C_1 - C_4)$ アルキルおよび-O- $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、

qは、0または1であり、

pは、1、2、3または4である。

【0046】

式IVまたはVIの化合物の幾つかの実施形態では、Aは、 $(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $(C_2 - C_{12})$ アルケニル、-O- $(C_1 - C_{12})$ アルキル、-O- $(C_2 - C_{12})$ アルケニル、-O- $(C_1 - C_4)$ アルキル-アリール、またはNもしくはOから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4から7員の複素環から選択され、該複素環は、環員の間に0個または1個の二重結合を含む。

【0047】

幾つかの実施形態では、式IVまたは式VIの化合物は、式IVの化合物である。

【0048】

幾つかの実施形態では、式IVまたは式VIの化合物は、式VIの化合物である。

【0049】

式IVまたは式VIの化合物の幾つかの実施形態では、Gは CR^{11a} であり、Jは CR^{11b} であり、Kは CR^{11c} である。かかる幾つかの実施形態では、 R^{11a} 、 R^{11b} および R^{11c} のそれぞれはHである。

【0050】

式IVまたは式VIの化合物の幾つかの実施形態では、Gは CR^{11a} であり、Jは CR^{11b} であり、KはNである。他の実施形態では、Gは CR^{11a} であり、JはNであり、Kは CR^{11} である。さらに他の実施形態では、GはNであり、Jは CR^{11b} であり、Kは CR^{11} である。

【0051】

式IVまたは式VIの化合物の幾つかの実施形態では、 R^3 は、-OH、-O $(C_1 - C_2)$ アルキルまたは-S $(C_1 - C_2)$ アルキルから選択される。かかる幾つかの実施形態では、 R^3 は-O $(C_1 - C_2)$ アルキルである。かかる幾つかの実施形態では、 R^3 は-OCH₃である。

【0052】

式IVまたは式VIの化合物の幾つかの実施形態では、 R^1 は、Hおよび $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択される。かかる幾つかの実施形態では、 R^1 および R^{1a} は、独立に、HおよびCH₃から選択される。かかる幾つかの実施形態では、 R^1 および R^{1a} は、

10

20

30

40

50

両方共Hである。かかる他の実施形態では、 R^1 および R^{1a} の一方はHであり、 R^1 および R^{1a} の他方は CH_3 である。かかるさらなる他の実施形態では、 R^1 および R^{1a} は、両方共 CH_3 である。

【0053】

式I Vまたは式V Iの化合物の幾つかの実施形態では、 R^{14} および R^{15} は、各場合、Hおよび CH_3 から選択される。

【0054】

式I Vまたは式V Iの化合物の幾つかの実施形態では、 R^2 は、F、 CF_3 または $(C_1 - C_6)$ アルコキシから選択される。かかる幾つかの実施形態では、 R^2 はFである。

【0055】

式I Vまたは式V Iの化合物の幾つかの実施形態では、 R^2 は、HまたはFである。

【0056】

式I Vまたは式V Iの化合物の幾つかの実施形態では、 R^2 はブトキシである。

【0057】

式I Vまたは式V Iの化合物の幾つかの実施形態では、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{12a} 、 R^{12b} および R^{12c} のそれぞれはHである。

【0058】

式I Vまたは式V Iの化合物の幾つかの実施形態では、 q は0である。

【0059】

式I Vまたは式V Iの化合物の幾つかの実施形態では、W、YおよびZは、全てC-Hである。

【0060】

式I Vまたは式V Iの化合物の幾つかの実施形態では、XはOである。

【0061】

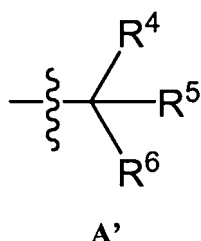
式I Vまたは式V Iの化合物の幾つかの実施形態では、Aは、 $(C_3 - C_{10})$ アルキルまたは $(C_4 - C_{10})$ アルケニルから選択される。

【0062】

式I Vまたは式V Iの化合物の幾つかの実施形態では、Aは、式A'の基であり、

【0063】

【化9】



式中、波線は結合点を示し、

R^4 、 R^5 および R^6 は、独立に、H、Fまたは $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、 R^4 、 R^5 および R^6 の少なくとも2つは、H以外であり、または R^4 、 R^5 および R^6 の2つまたは3つは、一緒になって、置換されてもよい飽和のまたは部分的に不飽和の3-8員の単環式または二環式環を形成する。

【0064】

式I Vまたは式V Iの化合物の幾つかの実施形態では、 R^7 および R^8 は、両方共Hである。他の実施形態では、 R^7 および R^8 の少なくとも一方は、 CH_3 である。

【0065】

式I Vまたは式V Iの化合物の幾つかの実施形態では、 R^{16} はHである。他の実施形態では、 R^{16} は、幾つかの実施形態ではメチル、エチル、プロピルまたはブチル基等の $(C_1 - C_4)$ アルキル基である。かかる幾つかの実施形態では、 R^{16} はメチル基である。

10

20

30

40

50

【0066】

式IVまたは式VIの化合物の幾つかの実施形態では、Gは CR^{11a} であり、Jは CR^{11b} であり、Kは CR^{11c} であり、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{12a} 、 R^{12b} および R^{12c} は、全てHであり、WはC-Hであり、YはC-Hであり、ZはC-Hであり、 R^2 はFであり、 R^3 はメトキシであり、 R^7 はHであり、 R^8 はHであり、XはOであり、qは0であり、pは1、2または3である。かかる幾つかの実施形態では、 R^{16} はHである。かかる他の実施形態では、 R^{16} は、幾つかの実施形態ではメチル基等の(C_1-C_4)アルキル基である。

【0067】

式IVまたは式VIの化合物の幾つかの実施形態では、Aは、分岐鎖(C_4-C_8)アルキル基である。かかる幾つかの実施形態では、Aはt-ブチル基である。

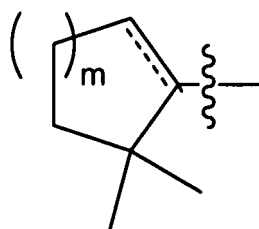
10

【0068】

式IVまたは式VIの化合物の幾つかの実施形態では、Aは、置換されてもよい(C_5-C_7)シクロアルキル基または置換されてもよい(C_5-C_7)シクロアルケニル基である。かかる幾つかの実施形態では、(C_5-C_7)シクロアルキル基または(C_5-C_7)シクロアルケニル基は、1、2、3または4個のメチル基で置換されている。式IVまたは式VIの化合物の幾つかの実施形態では、Aは、式

【0069】

【化10】



20

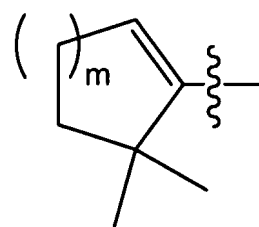
の基であり、

式中、mは、1、2または3であり、点線は、単結合または二重結合を示す。かかる幾つかの実施形態では、Aは、式

【0070】

30

【化11】



の基であり、

式中、mは、1、2または3である。

40

【0071】

式IVまたは式VIの化合物の幾つかの実施形態では、Aは $-OCF_3$ である。

【0072】

式IVまたは式VIの化合物の幾つかの実施形態では、Aは、 $-O-(C_3-C_{10})$ アルキルまたは $-O-(C_3-C_{10})$ アルケニルである。

【0073】

式IVまたは式VIの化合物の幾つかの実施形態では、Aは、1個または2個のメチル基で置換されてもよい $-O-(C_3-C_8)$ シクロアルキルである。

【0074】

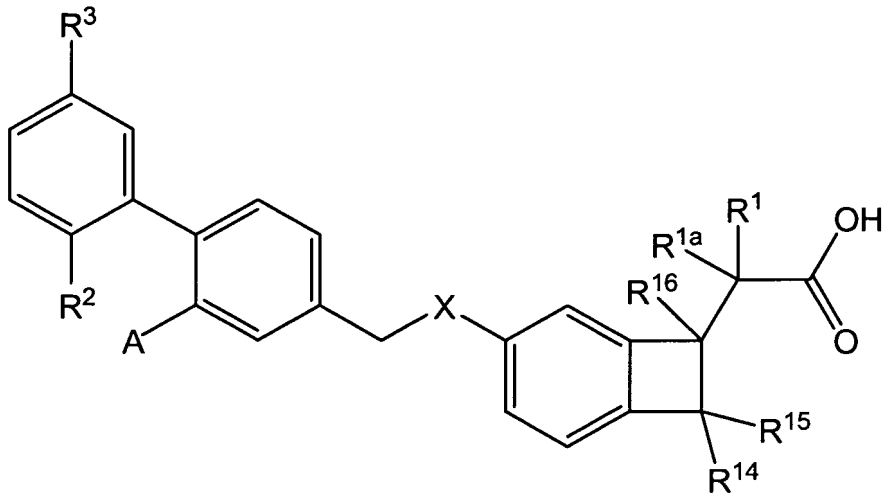
幾つかの実施形態では、式IVの化合物は、式VA、VBまたはVCの化合物、または

50

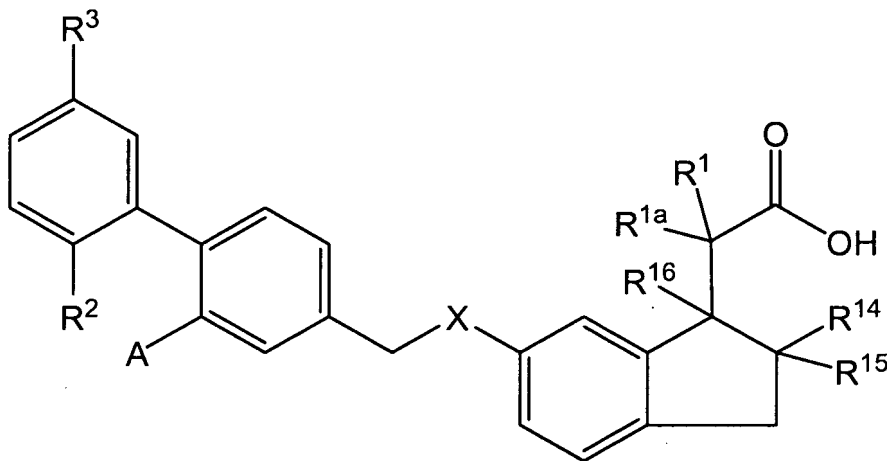
薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、またはこれらの混合物である。式VA、VBおよびVCの化合物は以下の構造を有し、変数のそれぞれは、本明細書に記載の実施形態のいずれかの値のいずれかを有する。

【0075】

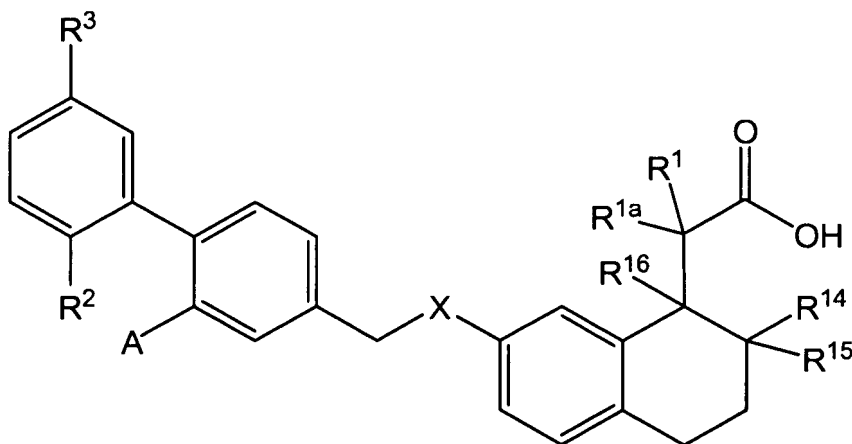
【化12】



VA



VB



VC.

【0076】

10

20

30

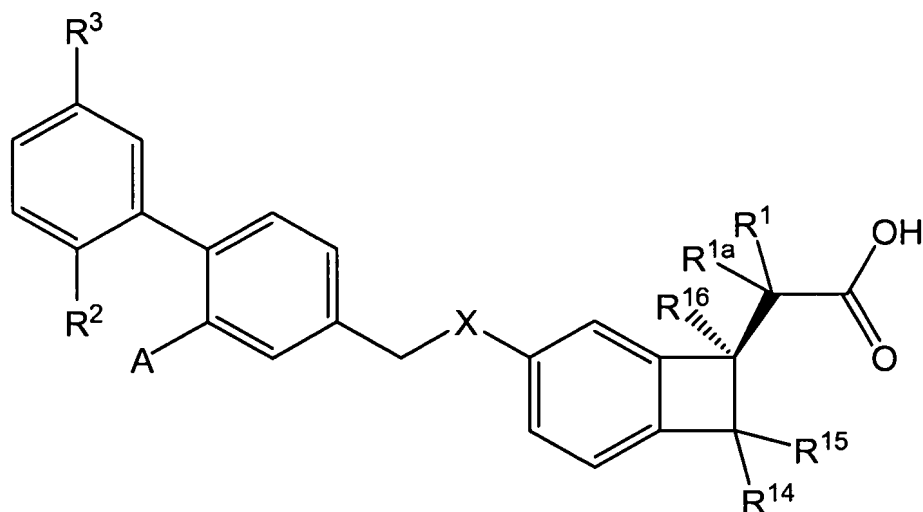
40

50

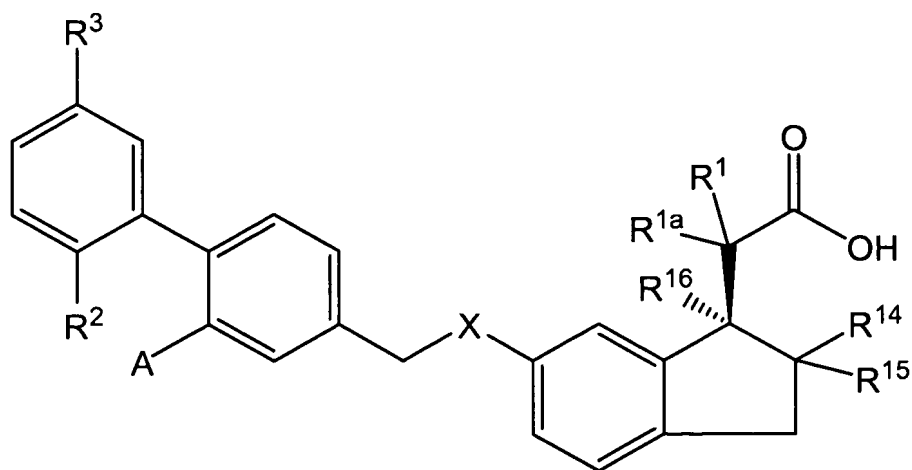
幾つかの実施形態では、式VA、VBまたはVCの化合物は、式VA'、VB'またはVC'の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくはC₁ - C₆アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくはC₁ - C₆アルキルエステル、またはこれらの混合物である。式VA'、VB'またはVC'の化合物は以下の構造を有し、変数のそれぞれは、本明細書に記載の実施形態のいずれかの値のいずれかを有する。

【0077】

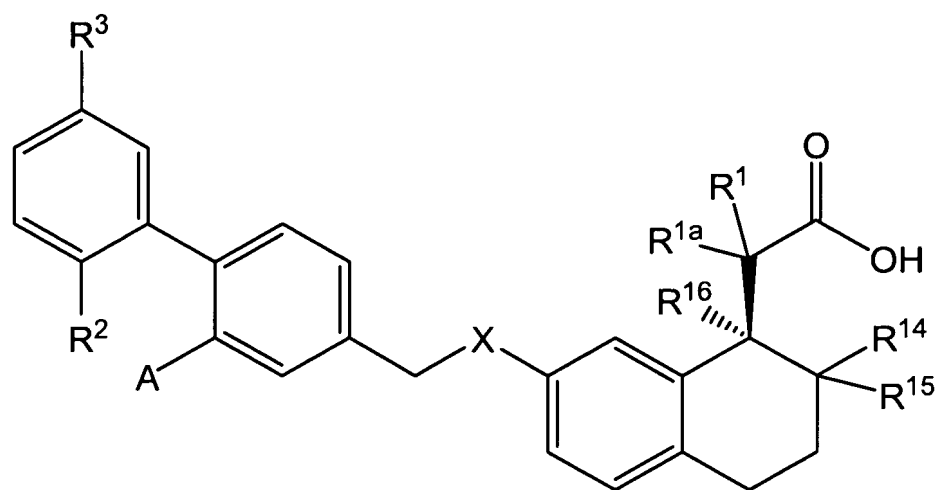
【化13】



VA'



VB'



VC'.

10

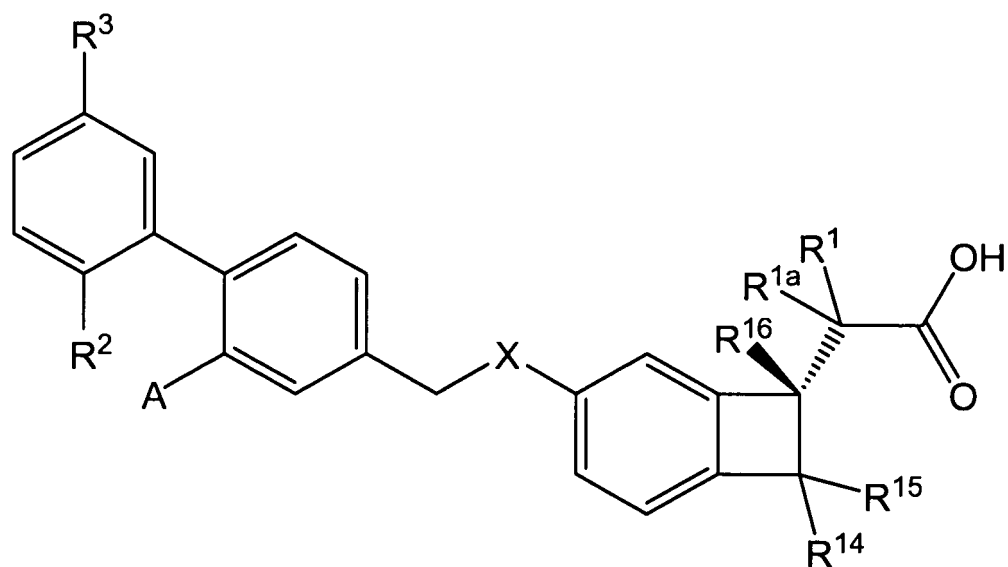
【0078】

幾つかの実施形態では、式VA、VBまたはVCの化合物は、式VA'、VB'またはVC'の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくはC₁–C₆アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくはC₁–C₆アルキルエステル、またはこれらの混合物である。式VA'、VB'またはVC'の化合物は以下の構造を有し、変数のそれぞれは、本明細書に記載の実施形態のいずれかの値のいずれかを有する。

20

【0079】

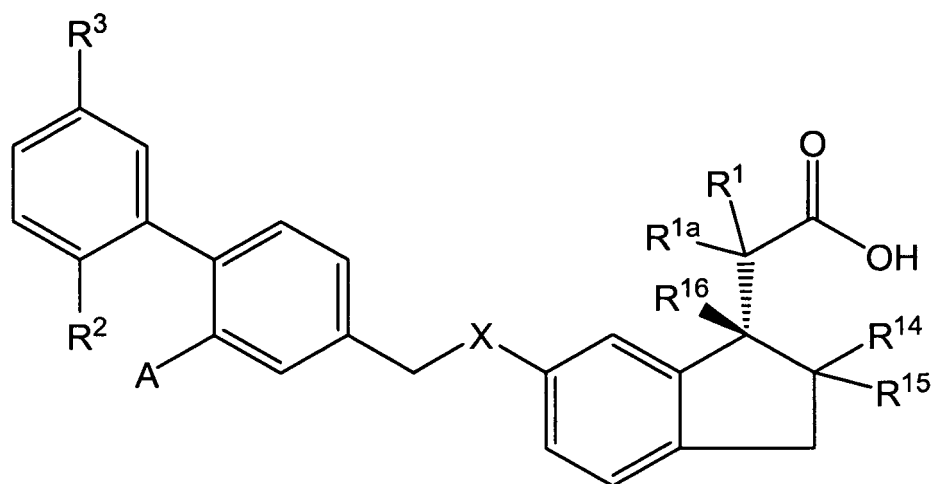
【化14】



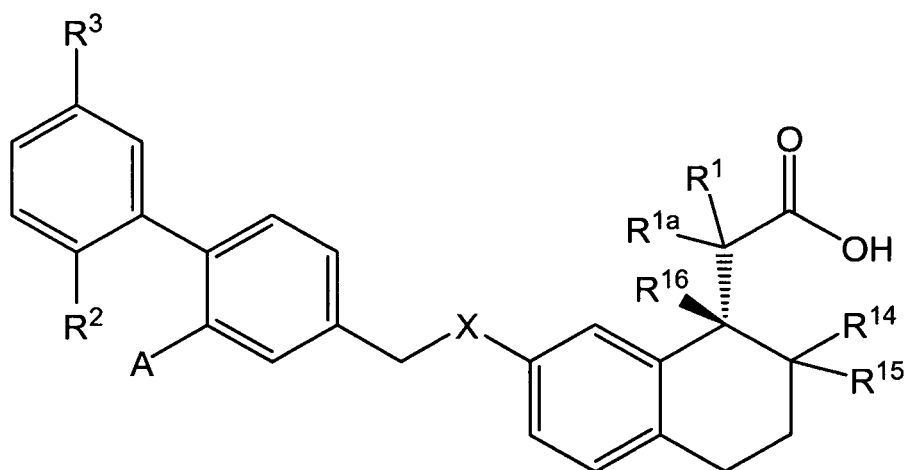
30

VA''

40



VB''



VC''

【0080】

幾つかの実施形態では、実施形態のいずれかの化合物は塩である。他の実施形態では、実施形態のいずれかの化合物は、C₁ - C₆ アルキルエステルである。かかる幾つかの実施形態では、C₁ - C₆ アルキルエステルは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、ペンチルまたはヘキシルエステルである。かかる幾つかの実施形態では、エステルは、メチルまたはエチルエステルである。

【0081】

2つ以上のキラル中心が存在する幾つかの実施形態では、化合物は、ジアステレオマーの混合物である。かかる幾つかの実施形態では、1種のジアステレオマーのパーセンテージは、混合物に存在する全てのジアステレオマーに対して、75%を超え、80%を超え、85%を超え、90%を超え、95%を超え、98%を超え、または99%を超える。他の実施形態では、化合物は、1種の特定のジアステレオマーである。幾つかの実施形態では、化合物は、エナンチオマーの混合物である。かかる幾つかの実施形態では、混合物は、両方のエナンチオマーを含み、両方のエナンチオマーに対する1種のエナンチオマーのパーセンテージは、75%を超え、80%を超え、85%を超え、90%を超え、95%を超え、98%を超え、または99%を超える。他の実施形態では、化合物は、純粋な単一のエナンチオマーである。単一のキラル中心を有する幾つかの実施形態では、化合物は、立体異性体として (stereomerically) 純粋なS-エナンチオマーを含む。単一のキラル中心を有する他の実施形態では、化合物は、立体異性体として純粋なR-エナンチオマーを含む。単一のキラル中心を有するさらに他の実施形態では、化合物は、S-およびR-エナンチオマーの混合物を含む。

【0082】

別の態様では、本発明は、薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤および本発明の実施形態のいずれかの化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0083】

別の態様では、本発明は、I I型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、代謝症候群、症候群X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌および浮腫からなる群から選択される疾患または状態を治療または予防する方法を提供する。かかる方法は、治療有効量の実施形態のいずれかの化合物を、それを必要としている対象に投与するステップを含む。かかる幾つかの実施形態では、疾患または状態は、I I型糖尿病である。幾つかの実施形態では、実施形態のいずれかの化合物は、第2の治療剤と併用投与される。かかる幾つかの実施形態では、第2の治療剤は、メトホルミンであり、チアゾリジンジオンであり、またはD P P-I V阻害剤である。第2の治療剤は、実施形態のいずれかの化合物の投与の前、最中またはその後に投与することができる。

10

【0084】

別の態様では、本発明は、G P R 40の調節に応答する疾患または状態を治療または予防する方法を提供する。かかる方法は、治療有効量の実施形態のいずれかの化合物を、それを必要としている対象に投与するステップを含む。

【0085】

別の態様では、本発明は、膵β細胞によって媒介、制御または影響される疾患または状態を治療または予防する方法を提供する。かかる方法は、治療有効量の実施形態のいずれかの化合物を、それを必要としている対象に投与するステップを含む。

20

【0086】

別の態様では、本発明は、細胞内のG P R 40機能を調節する方法を提供する。かかる方法は、細胞を、実施形態のいずれかの化合物と接触させるステップを含む。かかる幾つかの実施形態では、方法は、細胞内のG P R 40機能を活性化する方法である。

【0087】

別の態様では、本発明は、G P R 40機能を調節する方法を提供する。かかる方法は、G P R 40を、実施形態のいずれかの化合物と接触させるステップを含む。かかる幾つかの実施形態では、方法は、G P R 40機能を活性化する方法である。

30

【0088】

別の態様では、本発明は、対象における循環インスリン濃度を調節する方法を提供する。かかる方法は、実施形態のいずれかの化合物を対象に投与するステップを含む。かかる幾つかの実施形態では、循環インスリン濃度は、投与後に対象において増大し、かかる他の実施形態では、循環インスリン濃度は、投与後に対象において低下する。

【0089】

別の態様では、本発明は、I I型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、代謝症候群、症候群X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌および浮腫からなる群から選択される疾患もしくは状態を治療するために、またはこれらを治療する医薬品を調製するために、実施形態のいずれかの化合物を使用することを提供する。かかる幾つかの実施形態では、疾患または状態は、I I型糖尿病である。本発明の化合物は、メトホルミン、チアゾリジンジオンまたはD P P-I V阻害剤等の第2の治療剤を含む医薬品を調製するために使用することもできる。

40

【0090】

別の態様では、本発明は、実施形態のいずれかの化合物を、G P R 40を調節するために、またはG P R 40を調節する医薬品の調製に使用するために使用することを提供する

50

。かかる幾つかの実施形態では、化合物の使用は、G P R 4 0を活性化するため、またはG P R 4 0を活性化する医薬品を調製するためのものである。

【0091】

別の態様では、本発明は、実施形態のいずれかの化合物および本明細書に記載のもの等の第2の治療剤、例えばメトホルミン、チアゾリジンジオンまたはD P P - I V阻害剤を含む治療組成物を、G P R 4 0によって媒介される疾患または状態の治療において同時に、別個に、または連続して使用するための組合せの調製物として提供する。かかる幾つかの実施形態では、疾患または状態は、I I型糖尿病である。幾つかの実施形態では、実施形態のいずれかの化合物および第2の治療剤は、単一組成物として提供され、他の実施形態では、これらはキットの一部として別個に提供される。

10

【0092】

幾つかの実施形態では、本発明は、医薬品として使用するための本明細書に記載の実施形態のいずれかの化合物を特徴とする。

【0093】

他の実施形態では、本発明は、G P R 4 0を調節するための本明細書に記載の実施形態のいずれかの化合物を特徴とする。かかる幾つかの実施形態では、化合物は、G P R 4 0機能の活性化において使用するためのものである。

【0094】

さらに他の実施形態では、本発明は、I I型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、代謝症候群、症候群X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌または浮腫から選択される疾患または状態を治療する方法において使用するための、本明細書に記載の実施形態のいずれかの化合物を特徴とする。

20

【0095】

本発明の他の目的、特徴および利点は、以下の説明および特許請求の範囲から当業者には明らかとなる。

5. 図面の簡単な説明

【図面の簡単な説明】

30

【0096】

【図1】実施例1および非標識比較化合物1を含む様々な非標識化合物での³H標識比較化合物1の置換えを示すグラフである。非標識比較化合物1によって、³H標識比較化合物1を置き替えた。それとは反対に、実施例1は、³H標識化合物1の全ての結合を強化した。これらの結果は、実施例1が、比較化合物1とは異なる方式でG P R 4 0受容体と相互反応することを示している。

【発明を実施するための形態】

【0097】

6. 発明の詳細な記述

40

6. 1 略語および定義

「治療する」「治療している」および「治療」という用語は、本明細書で使用される場合、状態または疾患および／またはそれに付随する症候の緩和または抑制を含むことを意味する。「予防する」「予防している」および「予防」という用語は、本明細書で使用される場合、状態および疾患および／またはそれに付随する症候を遅延または防止し、対象が状態または疾患に罹患するのを防止し、または状態または疾患に罹患する対象の危険性を低減する方法を指す。

【0098】

「治療有効量」という用語は、研究対象になっている組織、系または対象の生物学的または医学的反応を誘発することになる化合物の量を指す。「治療有効量」という用語は、投与される場合に、対象において治療を受ける状態または障害の症候の1つ以上の発症を

50

防止し、またはそれをある程度緩和するのに十分な化合物の量を含む。対象における治療有効量は、その化合物、疾患およびその重症度、ならびに治療を受ける対象の年齢、体重等に応じて変わることになる。

【0099】

「対象」は、本明細書では、それに限定されるものではないが霊長類（例えばヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等を含む哺乳動物等の動物を含むと定義される。好ましい実施形態では、対象はヒトである。

【0100】

「調節する」「調節」等の用語は、GPR40の機能または活性を、直接的または間接的に増大または低減する化合物の能力を指す。阻害剤は、例えば、結合し、部分的もしくは完全に刺激を遮断し、低減し、防止し、活性化を遅延し、不活化し、脱感作し、またはシグナル伝達を下方制御する、例えばアンタゴニスト等の化合物である。活性化因子は、例えば、結合し、刺激し、増大し、活性化し、促進し、活性化を増強し、感作し、またはシグナル伝達を上方制御する、例えばアゴニスト等の化合物である。調節は、インビトロまたはインビボで生じることができる。

【0101】

本明細書で使用される場合、「GPR40媒介性状態または障害」、「GPR40によって媒介される疾患または状態」等の句は、不適切な、例えば正常未満または正常を超えるGPR40の活性を特徴とする状態または障害を指す。GPR40媒介性状態または障害は、不適切なGPR40の活性によって完全にまたは部分的に媒介され得る。しかしGPR40媒介性状態または障害は、GPR40の調節が、根底にある状態または疾患に対して幾らかの効果をもたらすものである（例えば、GPR40調節因子が、少なくとも数人の患者において患者の健康福祉に幾らかの改善をもたらす）。例示的なGPR40媒介性状態および障害には、癌および代謝障害、例えば、糖尿病、I型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、ケトアシドーシス、低血糖症、血栓疾患、代謝症候群、症候群Xおよび関連障害、例えば、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良および浮腫が含まれる。

【0102】

「アルキル」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、別段の指定がない限り示された炭素原子数を有する（例えば、 $C_1 - C_{10}$ は、1個から10個の炭素を意味する）完全に飽和の直鎖もしくは分岐鎖、または環状炭化水素基、またはその組合せを意味する。アルキル基の例には、それに限定されるものではないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、ペンチル、シクロヘキシル、（シクロヘキシル）メチル、メチルシクロヘキシル、ジメチルシクロヘキシル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、メチルシクロプロピル、シクロブチル、シクロブチルメチル、メチルシクロブチル、シクロペンチル、メチルシクロペンチル、シクロペンチルメチル、ジメチルシクロペンチル、ならびにこれらのホモログおよび異性体、例えば*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル等が含まれる。アルキル基は、置換されていても、非置換であってもよい。

【0103】

「アルケニル」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、示された炭素原子数（即ち、 $C_2 - C_8$ は、2個から8個の炭素を意味する）および1つ以上の二重結合を有する、単不飽和または多不飽和であってよい直鎖もしくは分岐鎖、または環状炭化水素基、またはその組合せを意味する。アルケニル基の例には、それに限定されるものではないが、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-（ブタジエニル）、2,4-ペンタジエニル、3-（1,4-ペンタジエニル）、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、5,5-ジメチルシコペンテニル（*dimethyl cyclopentenyl*）、6,6-ジメチルシクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタ

ジエニル、ならびにこれらの高次ホモログおよび異性体が含まれる。

【0104】

「アルキニル」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、示された炭素原子数（即ち、 $C_2 - C_8$ は、2個から8個の炭素を意味する）および1つ以上の三重結合を有する、単不飽和または多不飽和であってよい直鎖または分岐鎖の炭化水素基、またはその組合せを意味する。アルキニル基の例には、それに限定されるものではないが、エチニル、1-および3-プロピニル、3-ブチニル、ならびにこれらの高次ホモログおよび異性体が含まれる。

【0105】

「アルコキシ」という用語は、式 $-O-$ アルキルの基を指し、アルキルは前述の定義を有する。アルコキシ基は、特定数の炭素原子を有することができる。例えば、メトキシ基（ $-OCH_3$ ）は、 C_1 アルコキシ基である。アルコキシ基は、一般に、1個から10個の炭素原子を有する。アルコキシ基の例には、それに限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ等が含まれる。

【0106】

「シクロアルキル」という用語は、それ自体でまたは他の用語と組み合わせて、別段の指定がない限り、3個以上の炭素原子が環を形成する環状の種類の「アルキル」を表す。したがって「シクロアルキル」という用語は、「アルキル」という用語に含まれることを意味する。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が含まれる。シクロアルキル基は、一般に、3個から14個または3個から10個の環員を含む。シクロアルキル基は、単環式、二環式または多環式であってよい。したがってシクロアルキル基には、前述の基に加えてノルボルニルおよびアダマンチル基が含まれる。

【0107】

「シクロアルケニル」という用語は、それ自体でまたは他の用語と組み合わせて、別段の指定がない限り、3個以上の炭素原子が、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む環を形成する環状の種類の「アルケニル」を表す。したがって「シクロアルケニル」という用語は、「アルケニル」という用語に含まれることを意味する。シクロアルケニルの例には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル等が含まれる。シクロアルケニル基は、一般に、3個から14個または3個から10個の環員を含む。シクロアルケニル基は、単環式、二環式または多環式であってよい。

【0108】

「ヘテロシクリル」という用語は、それ自体でまたは他の用語と組み合わせて、別段の指定がない限り、1つ以上の環員がN、OまたはSから選択されるヘテロ原子である環系を表す。ヘテロ原子は、複素環が分子の残りに結合する位置を占めることができる。ヘテロシクリル基は、環の炭素原子を介して分子の残りに結合することもできる。ヘテロシクリル基は、一般に、1、2または3環員がヘテロ原子である3から10環員を含む。ヘテロシクリル基は、飽和であってよく、または幾つかの不飽和を含むことができる。ヘテロシクリル基は、置換されていてもよく、または非置換であってよい。ヘテロシクリル基の例には、それに限定されるものではないが、1-（1，2，5，6-テトラヒドロピリジル）、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、4，5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル等が含まれる。

【0109】

「ヘテロアルキル」という用語は、それ自体でまたは別の用語と組み合わせて、別段の指定がない限り、炭素原子およびN、OまたはSからなる基から選択される1個から3個のヘテロ原子からなり、窒素および硫黄原子は、酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子

10

20

30

40

50

は、四級化されていてもよい、安定な直鎖もしくは分岐鎖、または環状炭化水素基、またはこれらの組合せを意味する。ヘテロ原子（複数）であるO、NおよびSは、ヘテロアルキル基の任意の位置にあってよい。これらの例には、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ および $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ が含まれる。最大2個のヘテロ原子が、例えば $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 等のように連続していてもよい。 (C_2-C_8) 等の接頭辞が、ヘテロアルキル基を指すために使用される場合、炭素数（この例では2個から8個）は、ヘテロ原子も同様に含むことを意味する。例えば C_2 -ヘテロアルキル基は、例えば、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ （1個の炭素原子および炭素原子を置き替えている1個のヘテロ原子）および $-\text{CH}_2\text{SH}$ を含むことを意味する。

10

【0110】

ヘテロアルキル基の定義をさらに例示するために、ヘテロ原子が酸素である場合、ヘテロアルキル基はオキシアルキル基である。例えば (C_2-C_5) オキシアルキルは、例えば $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ （2個の炭素原子および炭素原子を置き替えている1個の酸素原子を有する C_3 -オキシアルキル基）、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 等を含むことを意味する。

【0111】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、別段の指定がない限り、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を意味する。さらに、「ハロアルキル」等の用語は、1個から $(2m' + 1)$ 個（ m' は、アルキル基の炭素原子の総数である。）の範囲の数の、同一でありまたは異なり得るハロゲン原子で置換されているアルキルを含むことを意味する。例えば、「ハロ (C_1-C_4) アルキル」という用語は、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-ブロモプロピル等を含むことを意味する。したがって「ハロアルキル」という用語は、モノハロアルキル（1個のハロゲン原子で置換されているアルキル）およびポリハロアルキル（ハロゲン原子2個から $(2m' + 1)$ 個の範囲の数のハロゲン原子で置換されているアルキル）を含む。「ペルハロアルキル」という用語は、別段の指定がない限り、 $(2m' + 1)$ 個のハロゲン原子（ m' は、アルキル基の炭素原子の総数である。）で置換されているアルキルを意味する。例えば、「ペルハロ (C_1-C_4) アルキル」という用語は、トリフルオロメチル、ペンタクロロエチル、1, 1, 1-トリフルオロ-2-ブロモ-2-クロロエチル等を含むことを意味する。

20

30

【0112】

「アリール」という用語は、別段の指定がない限り、多不飽和の芳香族炭化水素置換基を意味し、これは単一の環であってよく、または一緒になって縮合しているもしくは共有結合している多数の環（最大3個の環）であってよい。「ヘテロアリール」という用語は、N、OおよびSからなる群から選択される1個から4個のヘテロ原子環員を含有するアリール基（または環）を指し、窒素および硫黄原子は、任意に酸化されており、窒素原子（複数）は、任意に四級化されている。ヘテロアリール基は、非置換であっても置換されていてもよい。幾つかの実施形態では、ヘテロアリール基は、1個または2個のヘテロ原子を含む。ヘテロアリール基は、ヘテロ原子を介して、または環の炭素原子を介して分子の残りに結合することができる。アリールおよびヘテロアリール基の非限定的な例には、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ビフェニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、5-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、2-フェニル-4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、ジベンゾフリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、5-ベンゾチアゾ

40

50

リル、2-ベンゾオキサゾリル、5-ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾリル、プリニル、2-ベンズイミダゾリル、5-インドリル、1H-インダゾリル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、1-イソキノリル、5-イソキノリル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリルおよび8-キノリルが含まれる。一般にアリール基は、6-10環員を含む芳香族基を指し、したがってそのアリール基は、(C₆-C₁₀)アリール基となる。一般に、ヘテロアリール基は、1または2環員がO、NまたはSから選択される5から10環員を含む。

【0113】

好ましくは、「アリール」という用語は、非置換であり、または置換されているフェニルもしくはナフチル基を指す。好ましくは、「ヘテロアリール」という用語は、非置換であり、または置換されているピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル(チオフェニル)、ピリジル、ピリミジル、ベンゾチアゾリル、プリニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、イソキノリル、トリアゾリル、テトラゾリル、キノキサリニルもしくはキノリル基を指す。

【0114】

簡潔にするために、「アリール」という用語は、他の用語と併用される場合(例えば、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アリールチオキシ、アリールアルキル)、先に定義のアリール環およびヘテロアリール環の両方を含む。したがって「アリールアルキル」という用語は、炭素原子(例えばメチレン基)が例えば酸素原子によって置き換えられているアルキル基(例えば、フェノキシメチル、2-ピリジルオキシメチル、3-(1-ナフチルオキシ)プロピル等)を含むアルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、ピリジルメチル等)に、アリール基が結合している基を含むことを意味する。別の例として、「アリール(C₁-C₄)アルコキシ」という用語は、分子の残りに結合しているOに結合している1個から4個の炭素原子を有するアルキル基に、アリール基が結合している基を含むことを意味する。その例には、置換および非置換フェニルメトキシ、フェニルエトキシ、フェニルプロポキシ、ピリジルメトキシ等が含まれる。

【0115】

先の用語のそれぞれ(例えば、「アルキル」、「アルケニル」、「アリール」、「ヘテロシクリル」および「ヘテロアリール」)は、別段の指定がない限り、示された基の置換および非置換形態の両方を含むことを意味する。各種の基の好ましい置換基を、以下に提示する。

【0116】

アルキル基(ならびにアルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルと呼ばれる基)の置換基は、0個から3個の範囲の数の、-OR'、=O、=NR'、=N-OR'、-NR'R''、R'、-SR'、ハロゲン、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR'-C(O)NR''R''、-NR'-SO₂NR''R''、-NR''CO₂R'、-NH-C(NH₂)=NH、-NR'C(NH₂)=NH、-NH-C(NH₂)=NR'、-SiR'R''R''、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂NR'R''、-NR''SO₂R、-CN、-(C₂-C₅)アルキニル、-(C₂-C₅)アルケニルおよび-NO₂から選択される様々な基であってよく、0、1個または2個の置換基を有する基が特に好ましい。R'、R''およびR'''は、それぞれ独立に、水素；非置換(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニルおよびヘテロアルキル；非置換アリール；非置換ヘテロシクリル；最大3個の非置換(C₁-C₂)アルキル基で置換されているヘテロシクリル；1個から3個のハロゲン、非置換(C₁-C₂)アルキル、-O-(C₁-C₄)アルキルおよび-S-(C₁-C₄)アルキル基で置換されているアリール；非置換ハロ(C₁-C₄)アルキル；非置換-(C₁-C₄)アルキル-O-(C₁-C₄)アルキル；非置換-(C₁-C₄)アルキル-

10

20

30

40

50

アリール；または非置換アリールー（ $C_1 - C_4$ ）アルキル基を指す。 R' および R'' が同じ窒素原子に結合している場合、これらは、該窒素原子と組み合わさって、5、6または7員環を形成することができる。例えば $-NR'R''$ は、1-ピロリジニルおよび4-モルホリニルを含むことを意味する。

【0117】

一般に、アルキル基は、0個から3個の置換基を有することになり、本発明では、2個以下の置換基を有する基が好ましい。より好ましくは、アルキル基は非置換であり、または一置換されている。最も好ましくは、アルキル基は非置換である。置換基の先の議論から、当業者は、「アルキル」という用語が、トリハロアルキル（例えば、 $-CF_3$ および $-CH_2CF_3$ ）等の基を含むことを意味すると理解されよう。

10

【0118】

アルキル基の好ましい置換基は、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、ハロゲン、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'R''CO_2R'$ 、 $-NR'-SO_2NR'R''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR'SO_2R$ 、 $-CN$ 、 $-(C_2 - C_5)$ アルキニル、 $-(C_2 - C_5)$ アルケニル、 R' および $-NO_2$ から選択され、 R' および R'' は、先に定義の通りである。さらに好ましい置換基は、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 、ハロゲン、 $-OC(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'R''CO_2R'$ 、 $-NR'-SO_2NR'R''$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR'SO_2R$ 、 $-CN$ 、 $-(C_2 - C_5)$ アルキニル、 $-(C_2 - C_5)$ アルケニルおよび $-NO_2$ から選択される。

20

【0119】

同様に、アリールおよびヘテロアリール基の置換基は変更され、0個から芳香環系上の開いた価数の総数までの範囲の数の、 $-$ ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'R''C(O)_2R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、ペルフルオロ（ $C_1 - C_4$ ）アルコキシおよびペルフルオロ（ $C_1 - C_4$ ）アルキルから選択され、 R' 、 R'' および R''' は、独立に、水素、非置換（ $C_1 - C_8$ ）アルキルおよびヘテロアルキル；非置換アリールおよびヘテロアリール；非置換アリールー（ $C_1 - C_4$ ）アルキル；非置換アリールー $O-(C_1 - C_4)$ アルキル；非置換 $-(C_2 - C_5)$ アルキニルならびに非置換 $-(C_2 - C_5)$ アルケニルから選択される。

30

【0120】

アリールまたはヘテロアリール環の隣接原子上の置換基の2つは、式 $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$ （ T および U は、独立に、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ または単結合であり、 q は、0から2の整数である）の置換基で任意に置き換えられていてもよい。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接原子上の置換基の2つは、式 $-A-(CH_2)_r-B-$ （ A および B は、独立に、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'$ または単結合であり、 r は、1から3の整数である）の置換基で任意に置き換えられていてもよい。このようにして形成された新しい環の単結合の1つは、二重結合で任意に置き換えられていてもよい。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接原子上の置換基の2つは、式 $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$ （ s および t は、独立に、0から3の整数であり、 X は、 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-S(O)_2NR'-$ である）の置換基で任意に置き換えられていてもよい。 $-NR'-$ および $-S(O)_2NR'-$ の置換基 R' は、水素または非置換（ $C_1 - C_6$ ）アルキルから選択される。そうでなければ、 R' は先に定義の通りである。

40

50

【0121】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ原子」という用語は、酸素（O）、窒素（N）および硫黄（S）を含むことを意味する。

【0122】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書に記載の化合物上に見られる特定の置換基に応じて、比較的非毒性の酸または塩基を用いて調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。本発明の化合物が、比較酸性の官能基を含有する場合、塩基付加塩は、かかる化合物の中性形態を、そのまままたは適切な不活性溶媒中で、十分な量の所望の塩基と接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例には、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノもしくはマグネシウム塩、または類似の塩が含まれる。本発明の化合物が、比較塩基性の官能基を含有する場合、酸付加塩は、かかる化合物の中性形態を、そのまままたは適切な不活性溶媒中で、十分な量の所望の酸と接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸（monohydrogencarbonic）、リン酸、一水素リン酸（monohydrogenphosphoric）、二水素リン酸（dihydrogenphosphoric）、硫酸、一水素硫酸（monohydrogensulfuric）、ヨウ化水素酸または亜リン酸等の無機酸由来の塩、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸等の比較的非毒性の有機酸由来の塩が含まれる。アルギニン等のアミノ酸の塩およびグルクロン酸またはガラクトン酸等の有機酸の塩も含まれる（例えば、Berger、（1977年）J. Pharm. Sci. 66:1-19頁参照）。本発明の幾つかの特定の化合物は、化合物を、塩基または酸付加塩に変換することができる塩基性および酸性官能基の両方を含有する。

10

20

【0123】

化合物の中性形態は、塩を、塩基または酸と接触させ、従来の方法で親化合物を単離することによって生成することができる。化合物の親形態は、極性溶媒中への可溶性等の幾つかの物理的特性が、様々な塩の形態とは異なっているが、それ以外では、塩は、本発明の目的のための化合物の親形態と同等である。

30

【0124】

塩の形態に加えて、本発明は、プロドラッグ形態の化合物を提供する。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、生理条件下で化学変化を容易に受けて、本発明の化合物を提供する化合物である。さらにプロドラッグは、生体外環境下で化学的または生化学的方法によって、本発明の化合物に変換することができる。例えばプロドラッグは、適切な酵素または化学試薬と共に経皮パッチリザーバーとして置かれる場合、本発明の化合物にゆっくり変換することができる。プロドラッグは、時としてそれが親薬物よりも投与しやすいことから有用であることが多い。プロドラッグは、例えば経口投与によって生体利用可能であるが、親薬物はそうではない。プロドラッグはまた、親薬物よりも医薬組成物への可溶性が改善されていることがある。プロドラッグの加水分解による開裂または酸化的活性化に依存するもの等の、多種多様なプロドラッグ誘導体が当技術分野で公知である。プロドラッグの例は、それに限定されるものではないが、エステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、その後活性な実体であるカルボン酸に代謝的に加水分解される本発明の化合物である。さらなる例には、化合物のペプチジル誘導体が含まれる。

40

【0125】

本明細書で使用される場合、「溶媒和物」は、本発明の化合物またはその塩を指し、これはさらに、非共有結合性分子間力によって結合した化学量論量または非化学量論量の溶媒を含む。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物である。幾つかの実施形態では、化合物、化合物の塩、化合物の互変異性体および互変異性体の塩は、溶媒または水を含むことができ、したがって該化合物または塩は、溶媒和物または水和物となる。

50

【0126】

本発明の幾つかの化合物は、多数の結晶形または非晶形で存在することができる。一般に、あらゆる物理的形態が、本発明の企図する使用に対応し、本発明の範囲に含まれるものとする。

【0127】

当業者に公知の通り、本発明の幾つかの化合物は、1つ以上の互変異性体の形態で存在することができる。ある化学構造は、ある互変異性体の形態のみを表すために使用され得るため、所与の構造式の化合物への便宜照会は、その構造式によって表されている構造の互変異性体を含むことを理解されよう。

【0128】

10

本発明の幾つかの化合物は、不斉炭素原子（光学中心）または二重結合を有し、ラセミ化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー、幾何異性体および個々の異性体は、全て本発明の範囲に包含されるものとする。さらに、互いに結合している2つの芳香族またはヘテロ芳香族環の周りの束縛回転によって得られるもの等のアトロプ異性体およびその混合物が、本発明の範囲に包含されるものとする。

【0129】

20

本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、「立体異性体」または「立体異性体として純粋な」という用語は、ある化合物の他の立体異性体を実質的に含まない、該化合物の1つの立体異性体を意味する。例えば、1つのキラル中心を有する立体異性体として純粋な化合物は、該化合物の反対のエナンチオマーを実質的に含まないことになる。2つのキラル中心を有する立体異性体として純粋な化合物は、該化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まないことになる。一般的な立体異性体として純粋な化合物は、化合物のある立体異性体の約80重量%超および該化合物の他の立体異性体の約20重量%未満を含み、より好ましくは化合物のある立体異性体の約90重量%超および該化合物の他の立体異性体の約10重量%未満を含み、さらにより好ましくは化合物のある立体異性体の約95重量%超および該化合物の他の立体異性体の約5重量%未満を含み、最も好ましくは化合物のある立体異性体の約97重量%超および該化合物の他の立体異性体の約3重量%未満を含む。ある構造の立体化学またはある構造の一部が、例えば太線または点線で示されていない場合、該構造または該構造の一部は、その全ての立体異性体を包含すると解釈されるべきである。波線で図示された結合は、両方の立体異性体が包含されることを示す。

30

【0130】

40

本発明の様々な化合物は、1つ以上のキラル中心を含有し、エナンチオマーのラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物またはエナンチオマーとしてもしくは光学的に純粋な化合物として存在することができる。本発明は、かかる化合物の立体異性体として純粋な形態の使用、ならびにこれらの形態の混合物の使用を包含する。例えば、本発明の特定化合物の等量または非等量のエナンチオマーを含む混合物は、本発明の方法および組成物に使用することができる。これらの異性体は、キラルカラムまたはキラル分解剤等の標準の技術を使用して不斉合成することができ、または分解することができる。例えば、Jacques, J. ら、Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981年) ; Wilen, S. H. ら (1997年) Tetrahedron 33: 2725 ; Eliel, E. L. 、Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962年) および Wilen, S. H. 、Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 268頁 (E. L. Eliel, Ed. , Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972年) 参照。

【0131】

50

本発明の化合物はまた、かかる化合物を構成する原子の1つ以上において、非天然の割合の原子同位体を含有することができる。例えば化合物は、例えばトリチウム (^3H) 、

ヨード-125 (^{125}I) または炭素-14 (^{14}C) 等の放射性同位体で放射標識化することができる。放射標識化合物は、治療剤または予防剤、研究用試薬、例えば GPR40 アッセイ試薬および診断薬、例えばインビボ造影剤として有用である。本発明の化合物のあらゆる同位体変化は、それが放射性であろうとなかろうと、本発明の範囲に含まれるものとする。例えば変数が H であるとされる場合、これはその変数が、重水素 (D) またはトリチウム (T) でもあり得ることを意味する。

【0132】

6. 2 本発明の実施形態

一態様では、GPR40 を調節するクラスの化合物が、本明細書に記載される。生物学的环境 (例えば、細胞の種類、対象の病態等) に応じて、これらの化合物は、GPR40 の作用を調節し、例えば活性化し、または阻害することができる。GPR40 を調節することによって、該化合物が、対象におけるインスリン値を制御できる治療剤として使用できることが見出されている。該化合物は、GPR40 の調節に応答する、および／または GPR40 によって媒介される、および／または膵β細胞によって媒介される疾患および状態を調節するための治療剤として使用できることが見出されている。前述の通り、かかる疾患および状態の例には、糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、癌、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、ケトアシドーシス、低血糖症、代謝症候群、症候群 X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、腎症、血栓疾患、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、皮膚症、消化不良および浮腫が含まれる。さらに化合物は、これらの疾患および障害 (例えば、I I 型糖尿病、性機能障害、消化不良等) の合併症の治療および／または予防に有用である。

10

20

【0133】

本発明の化合物は、GPR40 と相互反応することによってこれらの効果を発揮すると考えられるが、化合物が作用する作用機序は、本発明の限定的な実施形態ではない。

【0134】

本発明が企図する化合物には、それに限定されるものではないが、本明細書に提示の例示的化合物が含まれる。

【0135】

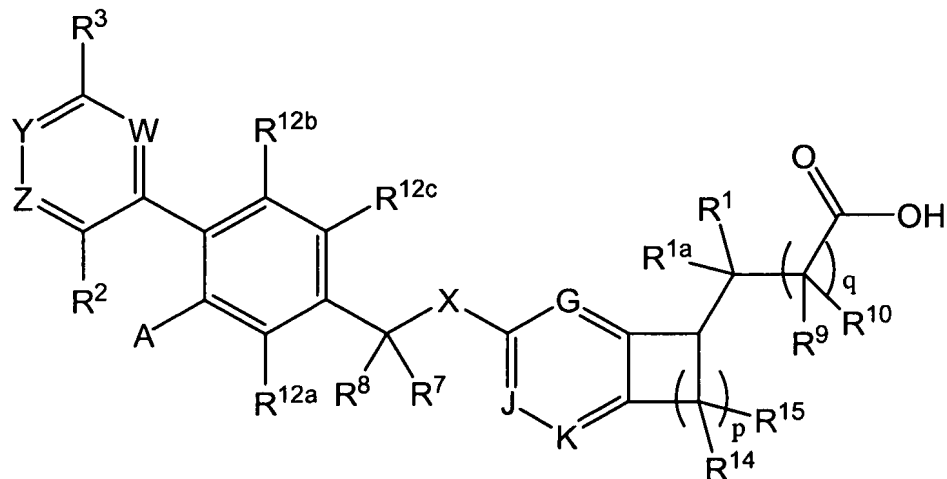
6. 2. 1 化合物

一態様では、本発明は、式 I または式 I I I を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルエステル、またはこれらの混合物を提供し、

30

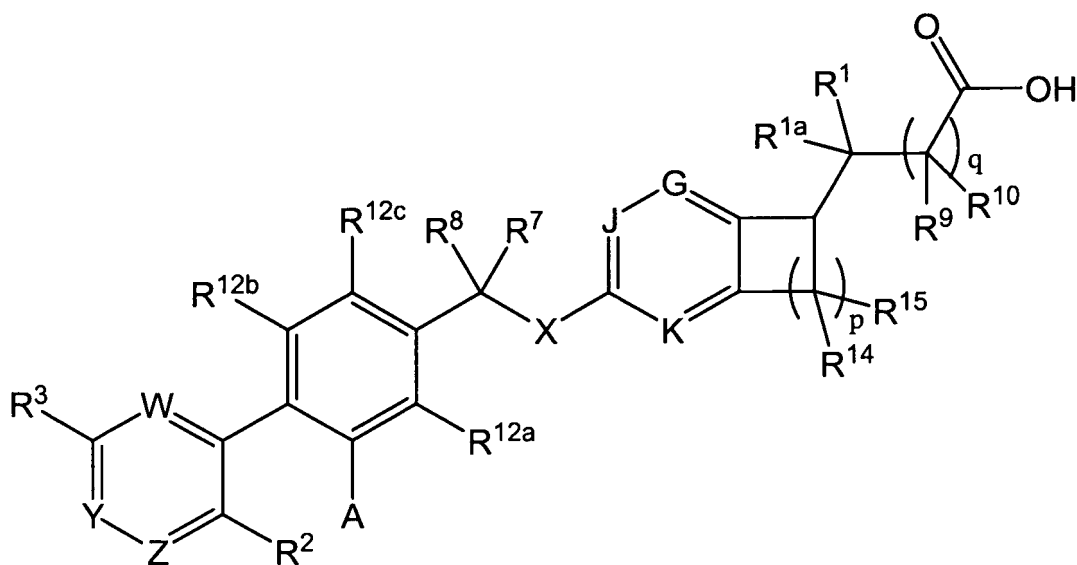
【0136】

【化 1 5】



I

10



III

20

30

式中、

Gは、Nまたは CR^{11a} から選択され、

Jは、Nまたは CR^{11b} から選択され、

Kは、Nまたは CR^{11c} から選択され、

G、JおよびKの0個または1個は、Nであり、

Aは、 (C_1-C_{12}) アルキル、 (C_2-C_{12}) アルケニル、 $-O-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-O-(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-O-(C_1-C_4)$ アルキル-アリー
ール、またはNもしくはOから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4から7
員の複素環から選択され、該複素環は、環員の間に0個または1個の二重結合を含み、

Xは、OまたはSであり、

W、YおよびZは、Nまたは CR^{13} から選択され、W、YおよびZの0個または1個は
Nであり、さらに、 R^2 がFである場合、ZはNではなく、

R^1 は、H、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アル
キニル、 $-(C_1-C_4)$ アルキル-O- (C_1-C_4) アルキル、ヘテロシクリル、ア
リールまたはヘテロアリールから選択され、

R^{1a} は、Hおよび (C_1-C_4) アルキルから選択され、

R^2 は、H、F、 CF_3 または (C_1-C_6) アルコキシから選択され、

40

50

R^3 は、H、 $-OH$ 、 $-O(C_1 - C_2)$ アルキルまたは $-S(C_1 - C_2)$ アルキルであり、

R^7 および R^8 は、独立に、H および $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、

R^9 、 R^{10} 、 R^{14} および R^{15} は、各場合独立に、H および $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、 q が 0 である場合、 R^9 および R^{10} は存在せず、

R^{11a} 、 R^{11b} および R^{11c} のそれぞれは、独立に、H、F、Cl、 $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $(C_1 - C_4)$ アルコキシから選択され、 G が N である場合、 R^{11a} は存在せず、 J が N である場合、 R^{11b} は存在せず、または K が N である場合、 R^{11c} は存在せず

R^{12a} 、 R^{12b} および R^{12c} のそれぞれは、独立に、H、F、Cl、 $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $(C_1 - C_4)$ アルコキシから選択され、

R^{13} は、H、F、 $(C_1 - C_4)$ アルキルおよび $-O-(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、

q は、0 または 1 であり、

p は、1、2、3 または 4 である。

【0137】

式 I の化合物または式 III の化合物の幾つかの実施形態では、化合物は式 I を有する。他の実施形態では、化合物は式 III を有する。

【0138】

式 I または式 III の化合物の幾つかの実施形態では、 G は CR^{11a} であり、 J は R^{11b} であり、 K は CR^{11c} である。かかる幾つかの実施形態では、 R^{11a} 、 R^{11b} および R^{11c} のそれぞれは H である。かかる幾つかの実施形態では、 R^{12a} 、 R^{12b} および R^{12c} のそれぞれは H である。したがって、幾つかの実施形態では、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{12a} 、 R^{12b} および R^{12c} のそれぞれは H である。

【0139】

式 I または式 III の化合物の幾つかの実施形態では、 G は CR^{11a} であり、 J は R^{11b} であり、 K は N である。他の実施形態では、 G は CR^{11a} であり、 J は N であり、 K は CR^{11} である。さらに他の実施形態では、 G は N であり、 J は CR^{11b} であり、 K は CR^{11} である。かかる幾つかの実施形態では、 R^{11a} 、 R^{11b} および R^{11c} の 2 つは H である。かかる幾つかの実施形態では、 R^{12a} 、 R^{12b} および R^{12c} のそれぞれは H である。かかる幾つかの実施形態では、 W は $C-H$ であり、 Y は $C-H$ であり、 Z は $C-H$ であり、 R^7 は H であり、 R^8 は H であり、 X は O であり、 q は 0 である。かかるさらなる他の実施形態では、 R^2 は F である。かかる幾つかの実施形態では、 R^3 はメトキシまたはエトキシである。

【0140】

式 I または式 III の化合物の幾つかの実施形態では、 R^2 は、F、 CF_3 または $(C_1 - C_6)$ アルコキシから選択される。かかる幾つかの実施形態では、 R^2 は、F、 CF_3 または $(C_4 - C_6)$ アルコキシから選択される。幾つかの実施形態では、 R^2 は、H または F である。他の実施形態では、 R^2 は F である。さらに他の実施形態では、 R^2 は H である。他の実施形態では、 R^2 は、プロポキシ、ブトキシまたはペントキシである。かかる幾つかの実施形態では、 R^2 はブトキシである。

【0141】

幾つかの実施形態では、 A は、 $(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-O-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-O-(C_2 - C_{12})$ アルケニルまたは $-O-(C_1 - C_4)$ アルキル-アリールから選択される。

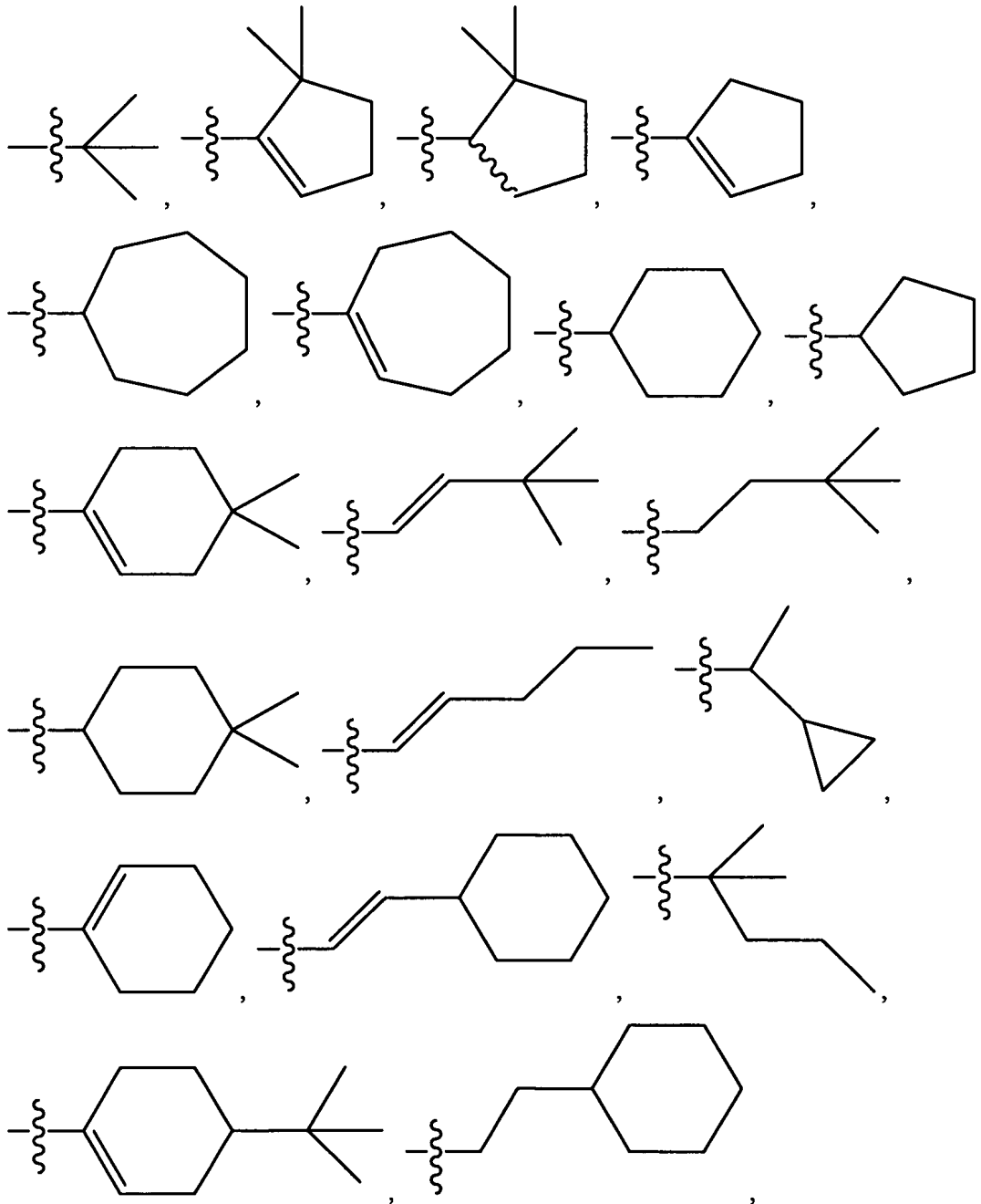
【0142】

幾つかの実施形態では、 R^2 は、H または F であり、 A は、分岐 $(C_4 - C_{10})$ アルキル基、 $(C_4 - C_{10})$ アルケニル基、二環式 $(C_7 - C_{12})$ アルキル基、非置換もしくは置換 $(C_5 - C_7)$ シクロアルキル基、または非置換もしくは置換 $(C_5 - C_7)$ シクロアルケニル基から選択される。幾つかの実施形態では、 A は、非置換 $(C_5 - C_7)$

シクロアルキル基、1、2、3もしくは4個のメチル基で置換されている ($C_5 - C_7$) シクロアルキル基、非置換 ($C_5 - C_7$) シクロアルケニル基、または1、2、3もしくは4個のメチル基で置換されている ($C_5 - C_7$) シクロアルケニル基である。かかる幾つかの実施形態では、 R^1 は、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロプロピルメチルから選択される。かかる幾つかの実施形態では、 R^3 はメトキシである。かかる幾つかの実施形態では、Aは、

【0143】

【化16】

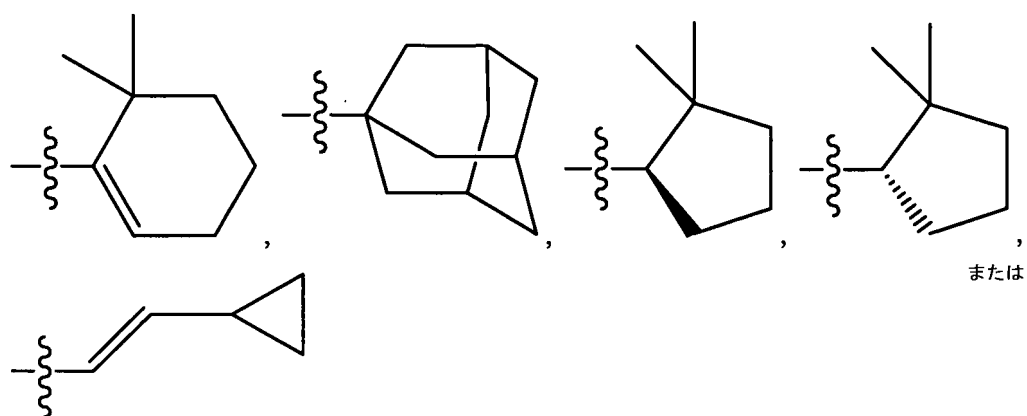


10

20

30

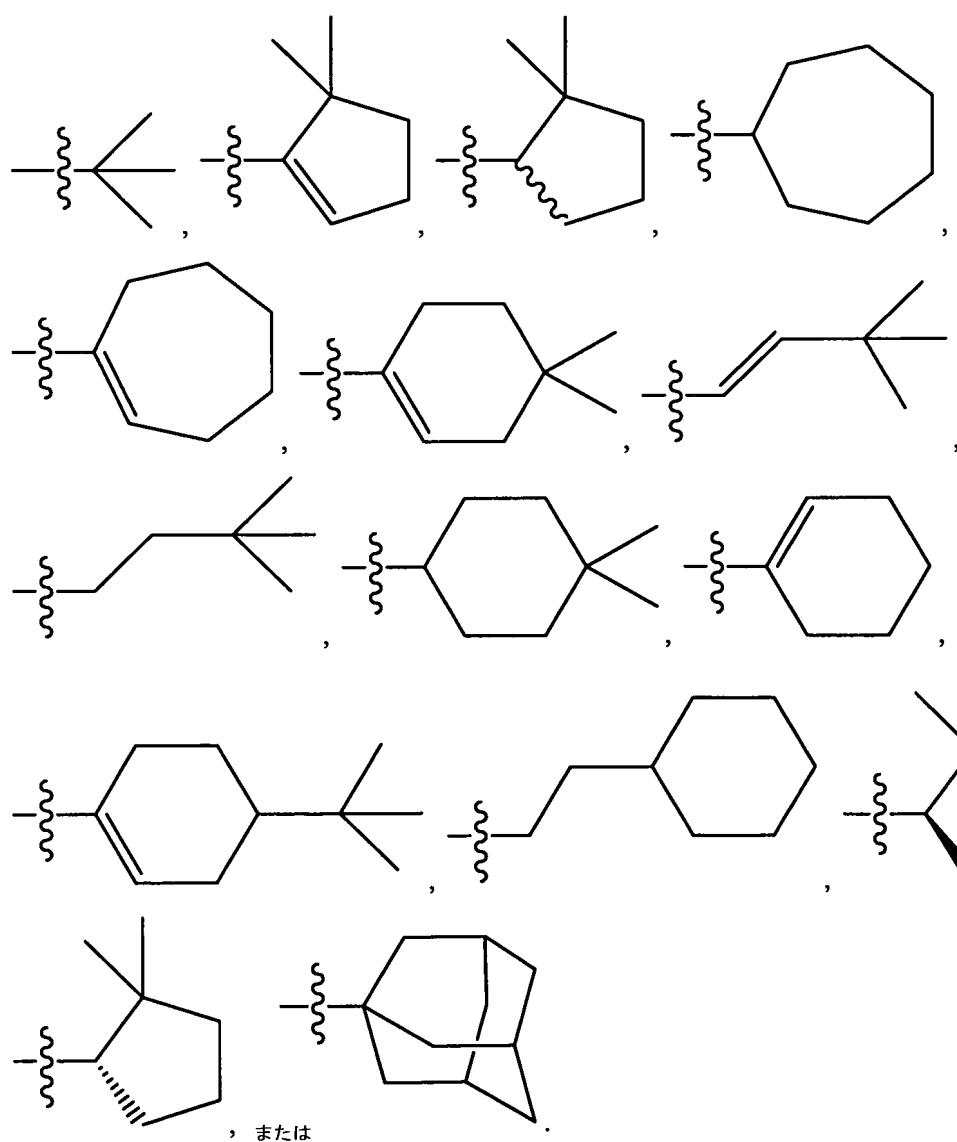
40



から選択される。かかる幾つかの実施形態では、Aは、

【 0 1 4 4 】

【化 1 7】



から選択される。

【 0 1 4 5 】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、 R^3 は、 $-OH$ 、 $-O(C_1 - C_2)$ アルキルまたは $-S(C_1 - C_2)$ アルキルから選択される。かかる幾つかの実施形態では、 R^3 は、 $-O(C_1 - C_2)$ アルキルまたは $-S(C_1 - C_2)$ アルキルから選択される。かかる幾つかの実施形態では、 R^3 は、 $-O(C_1 - C_2)$ アルキルから選

択される。幾つかの実施形態では、 R^3 は、 $-O-CH_3$ または $-S-CH_3$ から選択される。幾つかの実施形態では、 R^3 は、 $-OCH_3$ または $-OCH_2CH_3$ から選択される。幾つかの実施形態では、 R^3 は $-OCH_3$ である。

【0146】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、 q は 0 である。

【0147】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、 R^1 は、H および ($C_1 - C_4$) アルキルから選択される。かかる幾つかの実施形態では、 R^1 および R^{1a} は、独立に、H および CH_3 から選択される。かかる幾つかの実施形態では、 R^1 および R^{1a} は、両方共 H である。かかる他の実施形態では、 R^1 および R^{1a} の一方は H であり、 R^1 および R^{1a} の他方は CH_3 である。かかるさらなる他の実施形態では、 R^1 および R^{1a} は、両方共 CH_3 である。

10

【0148】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、 R^{14} および R^{15} は、各場合、H および CH_3 から選択される。

【0149】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、W、Y および Z は、全て C-H である。

【0150】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、($C_3 - C_{10}$) アルキルまたは ($C_4 - C_{10}$) アルケニルから選択される。かかる幾つかの実施形態では、A は t -ブチルである。かかる他の実施形態では、A は、非置換のまたは置換されてもよいシクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル基である。かかる幾つかの実施形態では、A は、非置換シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル基である。かかる幾つかの実施形態では、A は、1、2、3 または 4 個の ($C_1 - C_4$) アルキル基で置換されてもよいシクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル基である。かかる幾つかの実施形態では、A は、 t -ブチル基で置換されているシクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル基である。かかる他の実施形態では、A は、1 個または 2 個のメチル基で置換されているシクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル基である。かかる幾つかの実施形態では、A は、非置換のまたは置換されてもよいシクロペンテニル、シクロヘキセニルまたはシクロヘプテニル基である。かかる幾つかの実施形態では、A は、1、2、3 または 4 個の ($C_1 - C_4$) アルキル基で置換されてもよいシクロペンテニル、シクロヘキセニルまたはシクロヘプテニル基である。かかる幾つかの実施形態では、A は、 t -ブチル基で置換されているシクロペンテニル、シクロヘキセニルまたはシクロヘプテニル基である。かかる他の実施形態では、1 個または 2 個のメチル基で置換されているシクロペンテニル、シクロヘキセニルまたはシクロヘプテニル基である。

20

30

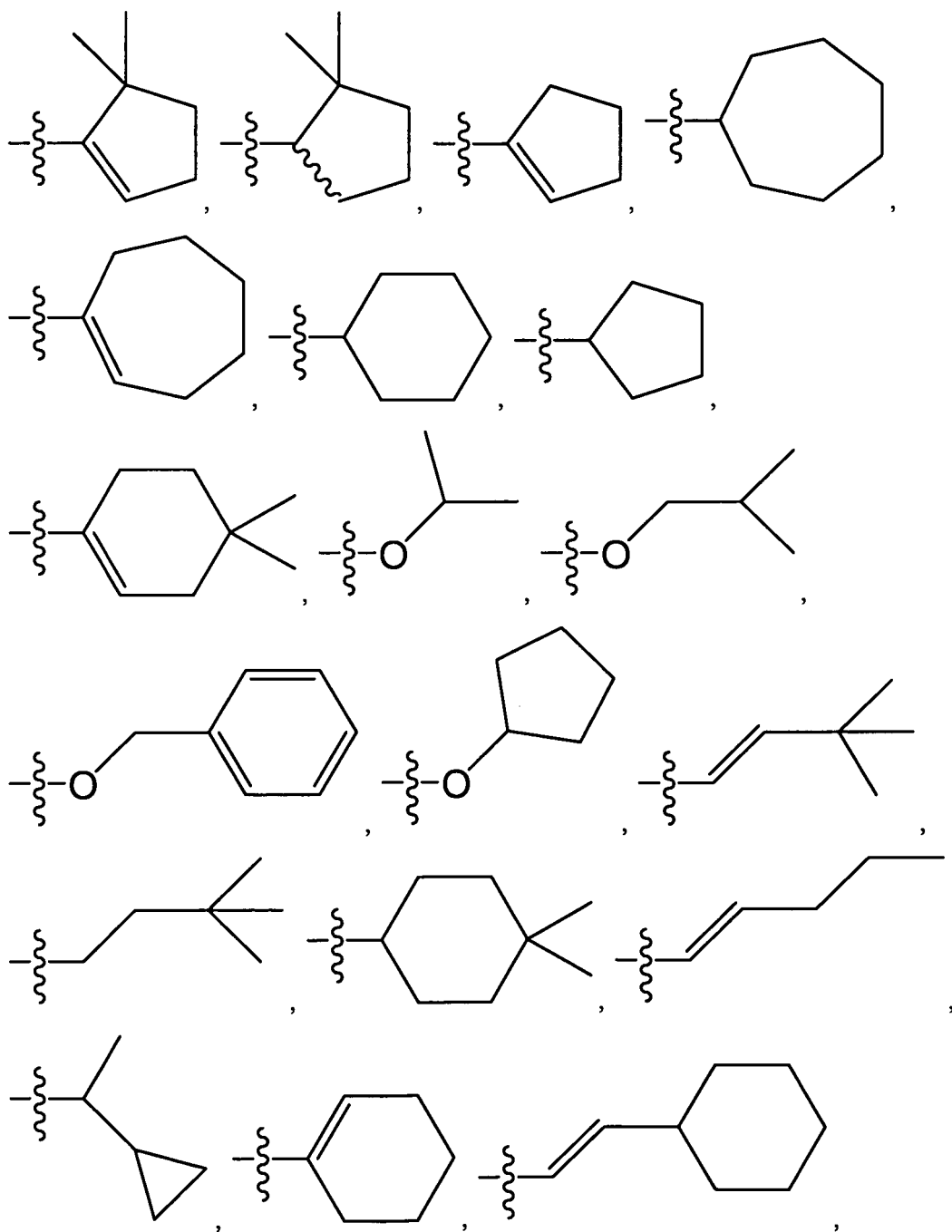
【0151】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、

40

【0152】

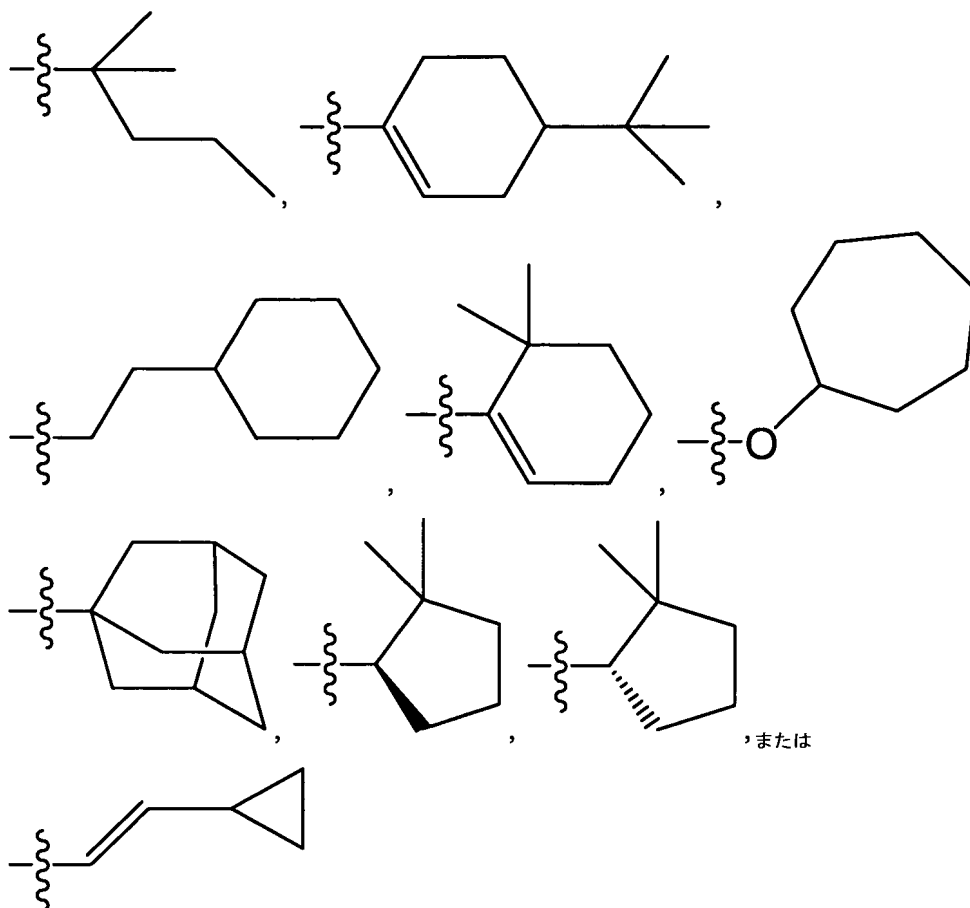
【化 1 8】



10

20

30



10

20

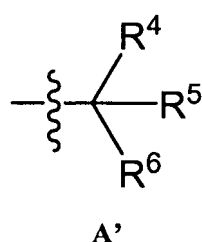
から選択される。

【 0 1 5 3 】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、式 A ' の基であり、

【 0 1 5 4 】

【化 1 9】



30

式中、波線は結合点を示し、

R⁴、R⁵およびR⁶は、独立に、H、F、(C₁ - C₄)アルキルから選択され、R⁴、R⁵およびR⁶の2つは、H以外であり、またはR⁴、R⁵およびR⁶の2つまたは3つは、一緒になって、置換されてもよい飽和のまたは部分的に不飽和の3 - 8員の単環式または二環式環を形成する。かかる幾つかの実施形態では、R⁴、R⁵およびR⁶は、独立に、Hおよび(C₁ - C₄)アルキル基から選択され、R⁴、R⁵およびR⁶の少なくとも2つは、(C₁ - C₄)アルキル基である。かかる幾つかの実施形態では、R⁴、R⁵およびR⁶の全て3つは、独立に、(C₁ - C₄)アルキル基から選択される。かかる幾つかの実施形態では、R⁴、R⁵およびR⁶の2つはメチル基である。かかる幾つかの実施形態では、R⁴、R⁵およびR⁶のそれぞれは、メチル基である。他の実施形態では、R⁴、R⁵およびR⁶は、独立に、H、(C₁ - C₄)アルキル基、または(C₁ - C₄)ハロアルキル基、(C₁ - C₄)ペルハロアルキル基もしくは(C₁ - C₄)アルコキシ(C₁ - C₄)アルキル基から選択される置換(C₁ - C₄)アルキル基から選択される。かかる幾つかの実施形態では、R⁴、R⁵およびR⁶の少なくとも1つはCF₃基

40

50

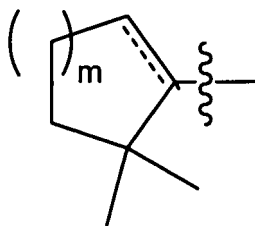
である。他の実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の少なくとも1つは、メトキシメチル基である。

【0155】

Aが式A'の基である式Iまたは式IIIの化合物の幾つかの実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の2つは、これらが結合するC原子と一緒にあって、3-8または3-7員環を形成し、 R^4 、 R^5 および R^6 の残りは、H、非置換(C_1-C_4)アルキルまたは置換(C_1-C_4)アルキルから選択される。幾つかの実施形態では、環は炭素環であり、これは完全に飽和のシクロアルキル環であってよい。かかる幾つかの実施形態では、3-8員環は、5-7員環、3-6員環または3-5員環である。かかる環の例には、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環が含まれる。かかる幾つかの実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の2つは、一緒にあってシクロプロピル環を形成する。かかる幾つかの実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の残りはHである。幾つかの実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の2つは、これらが結合するC原子と一緒にあって、単環式であっても二環式であってもよい置換されてもよい飽和のまたは部分的に不飽和の3-8または3-7員環を形成し、 R^4 、 R^5 および R^6 の残りは、H、非置換(C_1-C_4)アルキルまたは置換(C_1-C_4)アルキルから選択される。幾つかの実施形態では、環は炭素環員のみを含む。かかる幾つかの実施形態では、環は、環員の間に0個または1個の二重結合を含む。かかる幾つかの実施形態では、3-7員環は、3-6または3-5員環である。かかる環の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチルおよびシクロヘプテニル環が含まれる。かかる幾つかの実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の2つは、一緒にあって、置換されてもよいシクロプロピル環を形成する。かかる幾つかの実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の残りはHである。かかる幾つかの実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の2つは、一緒にあって、置換されてもよいシクロペンテニル、シクロヘキセニルまたはシクロヘプテニル環を形成する。かかる幾つかの実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の残りはHである。幾つかの実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の全て3つは、これらが結合するC原子と一緒にあって、置換されてもよい飽和のまたは部分的に不飽和の3-8員環の二環式環系を形成する。例えば、幾つかの実施形態では、Aは、アダマンチル、またはそれに限定されるものではないがビスシクロ[3.2.1]オクタン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン等の別の二環式環系を含むことができる。かかる幾つかの実施形態では、環は炭素環員のみを含む。かかる幾つかの実施形態では、環は、環員の間に0個または1個の二重結合を含む。幾つかの実施形態では、Aは、 t -ブチル基等の分岐鎖(C_4-C_8)アルキル基である。かかる他の実施形態では、Aは、置換されてもよい(C_5-C_7)シクロアルキル基または置換されてもよい(C_5-C_7)シクロアルケニル基である。かかる幾つかの実施形態では、(C_5-C_7)シクロアルキル基または(C_5-C_7)シクロアルケニル基は、1、2、3または4個のメチル基で置換されている。かかる幾つかの他の実施形態では、Aは、

【0156】

【化20】



を有し、

式中、 m は、1、2または3であり、点線は、単結合または二重結合を示す。かかる幾つかの実施形態では、Aは、式

10

20

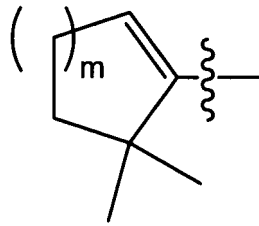
30

40

50

【0157】

【化21】

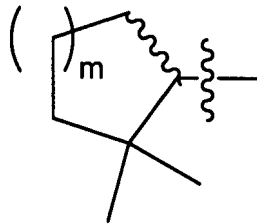


を有し、

式中、mは、1、2または3である。かかる他の実施形態では、Aは、式

【0158】

【化22】

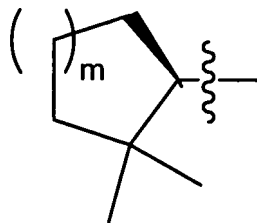


を有し、

式中、mは、1、2または3であり、波線は、化合物が、分子の残りに結合している炭素に対して、R立体化学、S立体化学またはRおよびS立体化学の混合物を有することを示す。かかる幾つかの実施形態では、Aは、式

【0159】

【化23】

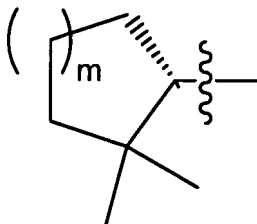


を有し、

式中、mは、1、2または3である。他の実施形態では、Aは、式

【0160】

【化24】



を有し、

式中、mは、1、2または3である。幾つかの実施形態では、Aは、 $-OR^{4a}$ 基である。かかる幾つかの実施形態では、 R^{4a} は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、*tert*-ブチルまたはこれらの異性体から選択される。幾つかの実施形態では、 R^{4a} は、置換されているかかるアルキル基から選択される。例えば幾つかの実施形態では、 R^{4a} は、 CF_3 基または別のペルハロアルキル基等のトリハロア

10

20

30

40

50

ルキル基であってよい。

【0161】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、 R^2 は、F またはブトキシである。かかる幾つかの実施形態では、 R^2 は F であり、かかる他の実施形態では、 R^2 はブトキシである。さらに他の実施形態では、 R^2 は、プロポキシ、ペントキシまたはヘキソキシである。またさらなる実施形態では、 R^2 は、F または $(C_3 - C_4)$ アルコキシから選択される。幾つかの実施形態では、 R^2 は $-CF_3$ 基である。

【0162】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、 R^3 は、メトキシまたはエトキシである。かかる幾つかの実施形態では、 R^3 はメトキシである。

10

【0163】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、X は O である。他の実施形態では、X は S である。

【0164】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、 R^7 および R^8 は、両方共 H である。幾つかの実施形態では、 R^7 および R^8 の一方は H であり、 R^7 および R^8 の他方はメチルである。したがって幾つかの実施形態では、 R^7 および R^8 は、独立に、H およびメチルから選択される。

【0165】

式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、 R^9 および R^{10} は、両方共 H である。他の実施形態では、 R^9 および R^{10} は、H およびメチルから選択される。かかる幾つかの実施形態では、 R^9 および R^{10} の一方は H であり、 R^9 および R^{10} の他方はメチルである。幾つかの実施形態では、q は 0 であり、 R^9 および R^{10} は存在しない。

20

【0166】

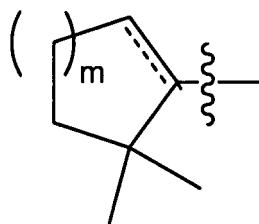
式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、G は CR^{11a} であり、J は CR^{11b} であり、K は CR^{11c} であり、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{12a} 、 R^{12b} および R^{12c} は、全て H であり、W は $C-H$ であり、Y は $C-H$ であり、Z は $C-H$ であり、 R^2 は F であり、 R^3 はメトキシであり、 R^7 は H であり、 R^8 は H であり、X は O であり、q は 0 であり、p は 1、2 または 3 である。かかる幾つかの実施形態では、A は、 t -ブチル、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(シクロプロピル)$ または $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ 基等の分岐鎖 ($C_4 - C_8$) アルキル基である。かかる幾つかの実施形態では、A は t -ブチル基である。かかる他の実施形態では、A は、置換されてもよい ($C_5 - C_7$) シクロアルキル基または置換されてもよい ($C_5 - C_7$) シクロアルケニル基である。かかる幾つかの実施形態では、($C_5 - C_7$) シクロアルキル基または ($C_5 - C_7$) シクロアルケニル基は、1、2、3 または 4 個のメチル基で置換されている。かかる幾つかの他の実施形態では、A は、式

30

【0167】

【化 25】

40



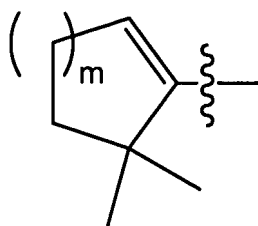
を有し、

式中、m は、1、2 または 3 であり、点線は、単結合または二重結合を示す。かかる幾つかの実施形態では、A は、式

50

【0168】

【化26】

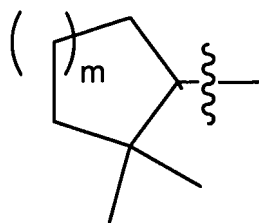


を有し、

式中、mは、1、2または3である。かかる他の実施形態では、Aは、式

【0169】

【化27】



を有し、

式中、mは、1、2または3である。かかる幾つかの実施形態では、Aは(C₄ - C₁₀)アルケニル基である。かかる幾つかの実施形態では、Aは、-CH=CH-C(CH₃)₃、-CH=CH-CH₂CH₂CH₃、-CH=CH-シクロプロピルまたは-CH=CH-シクロヘキシル基から選択される。

【0170】

式Iまたは式IIIの化合物の幾つかの実施形態では、GはCR^{11a}であり、JはCR^{11b}であり、KはCR^{11c}であり、R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{12a}、R^{12b}およびR^{12c}は、全てHであり、WはC-Hであり、YはC-Hであり、ZはC-Hであり、R²はFであり、R³はメトキシであり、R⁷はHであり、R⁸はHであり、XはOであり、qは1であり、pは1、2または3であり、Aは、-O-(C₁ - C₁₂)アルキル、-O-(C₂ - C₁₂)アルケニルまたは-O-(C₁ - C₄)アルキル-アリールである。かかる幾つかの実施形態では、Aは-OCH₂-フェニルである。他の実施形態では、Aは-O-CF₃である。かかる他の実施形態では、Aは-O-(C₃ - C₁₀)アルキルまたは-O-(C₃ - C₁₀)アルケニル基である。かかる他の実施形態では、Aは、1個または2個のメチル基で置換されてもよい-O-(C₃ - C₈)シクロアルキルである。かかる幾つかの実施形態では、Aは非置換-O-(C₃ - C₈)シクロアルキル基である。かかる幾つかの実施形態では、Aは、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシまたはシクロヘプチルオキシ基である。幾つかの実施形態では、Aは、-O-CH₂CH₂CH₃、-O-CH₂CH₂CH₂CH₃、-O-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、-O-CH(CH₃)₂または-O-CH₂CH(CH₃)₂である。

【0171】

式Iまたは式IIIの化合物の幾つかの実施形態では、R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{12a}、R^{12b}およびR^{12c}は、全てHであり、WはC-Hであり、YはC-Hであり、ZはC-Hであり、R⁷はHであり、R⁸はHであり、XはOであり、qは0であり、pは1、2または3であり、Aは-OR^{4a}である。かかる他の実施形態では、pは1である。かかるさらなる他の実施形態では、pは2である。またさらなるかかる実施形態では、pは3である。

【0172】

10

20

30

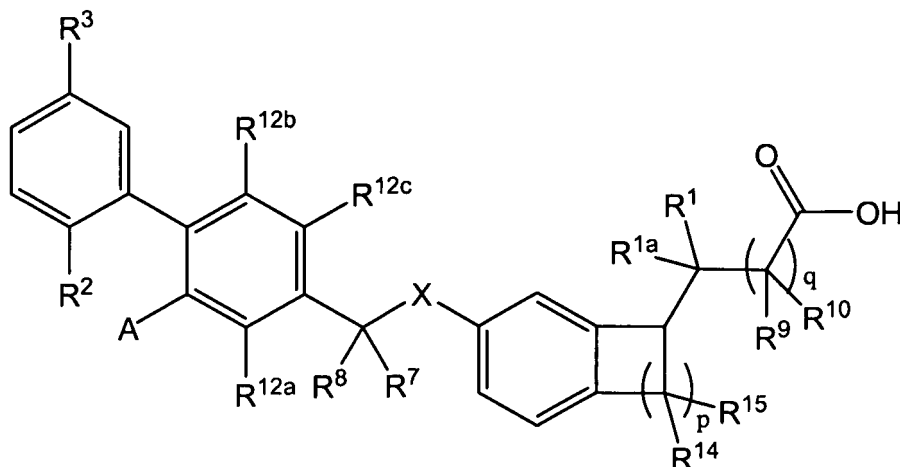
40

50

幾つかの実施形態では、式 I または式 I I I の化合物は、式 I ' の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、またはこれらの混合物であり、

【0173】

【化28】



I'

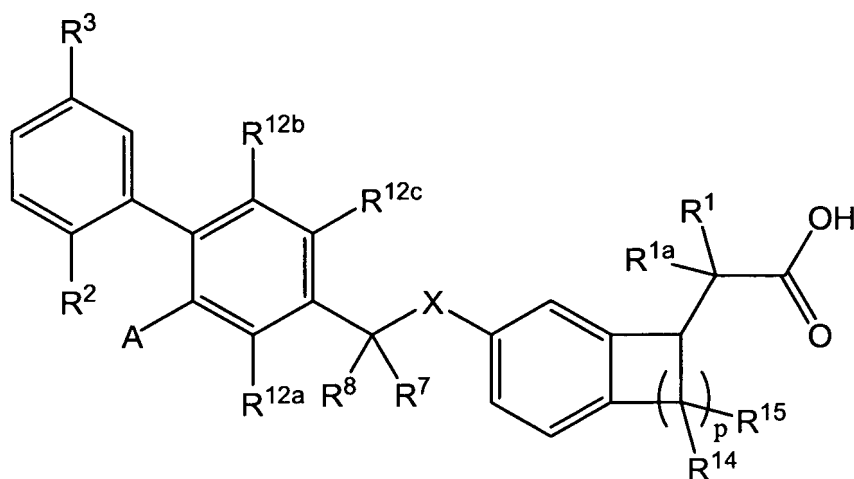
式中、変数は、式 I の化合物に関して先に記載した値を有する。

【0174】

幾つかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I ' ' の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、またはこれらの混合物であり、

【0175】

【化29】



I''

式中、変数は、式 I の化合物に関して先に記載した値を有する。

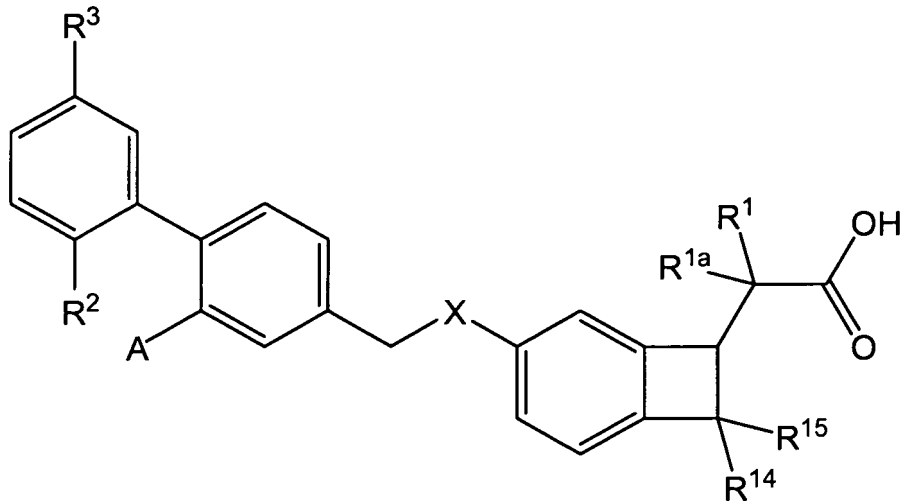
【0176】

幾つかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I I A、I I B または I I C の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、またはこれらの混合物である。式 I I A、I I B および I I C の化合物は以下の構造を有し、変数のそれぞれは、本明細書に記載の実施形態の

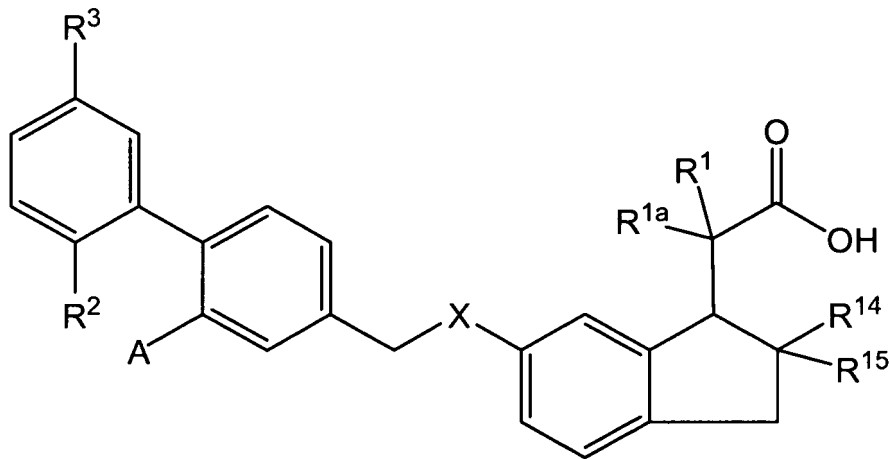
いずれかの値のいずれかを有する。

【 0 1 7 7 】

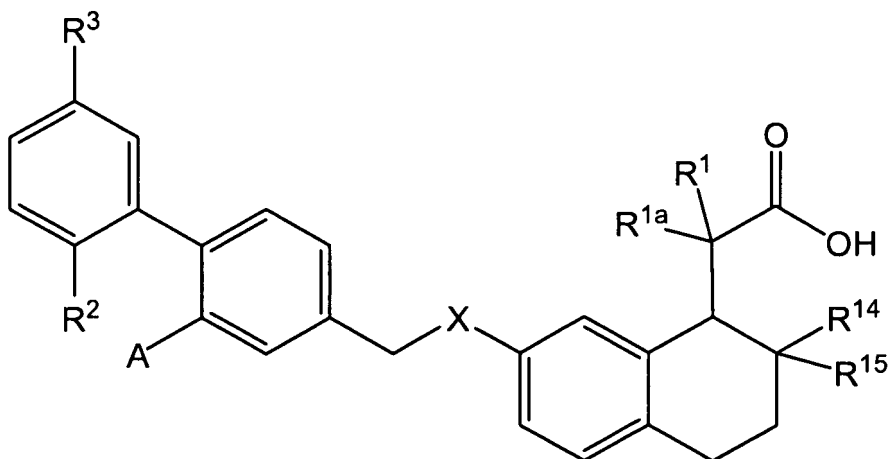
【 化 3 0 】



IIA



IIB



IIC.

【 0 1 7 8 】

幾つかの実施形態では、式 I I A、I I Bまたは I I Cの化合物は、式 I I A'、I I B'または I I C'の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくはC₁ - C₆ アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくはC₁ - C₆ アルキルエステル、またはこれらの混合物

10

20

30

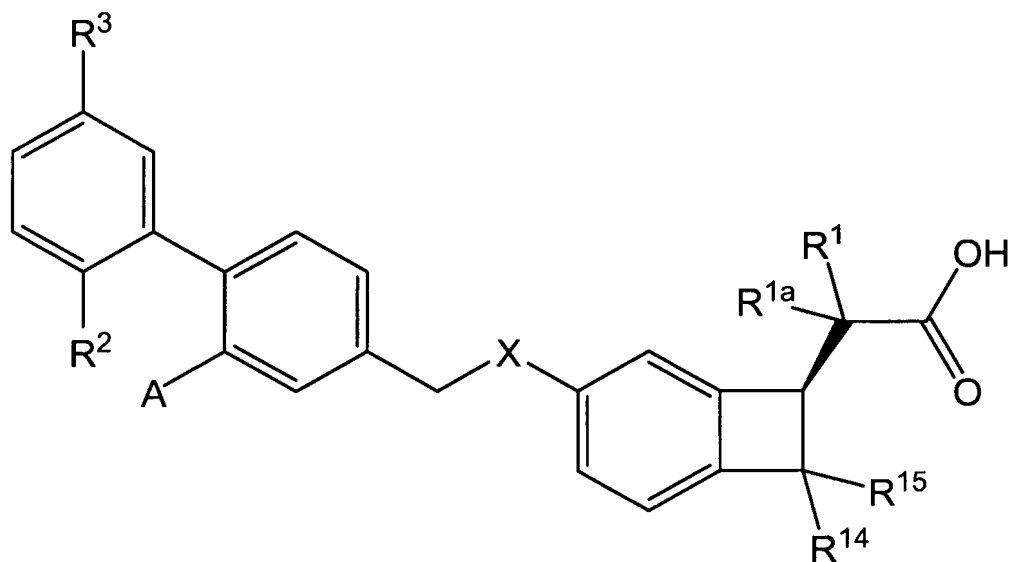
40

50

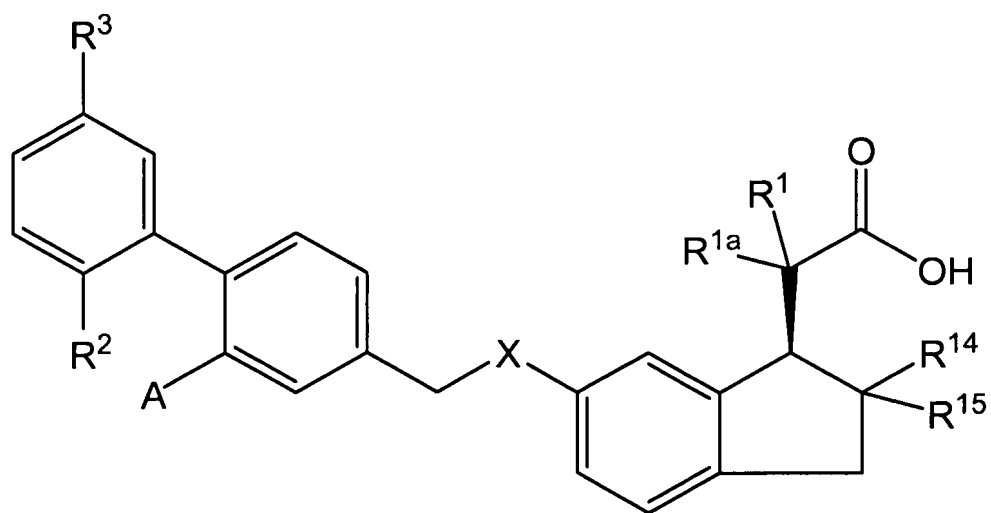
である。式 I I A '、I I B ' および I I C ' の化合物は以下の構造を有し、変数のそれぞれは、本明細書に記載の実施形態のいずれかの値のいずれかを有する。

【0179】

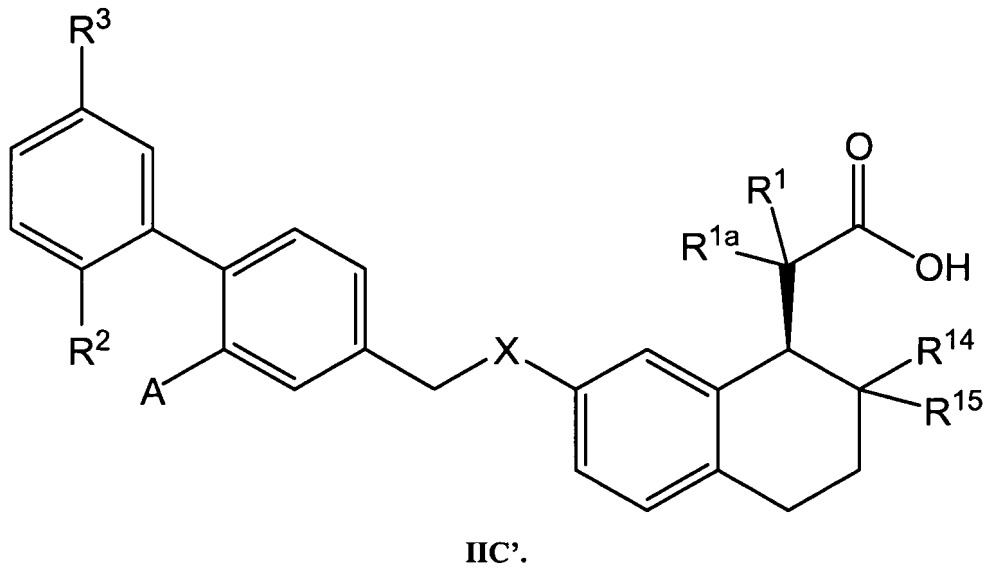
【化31】



II A'



II B'



10

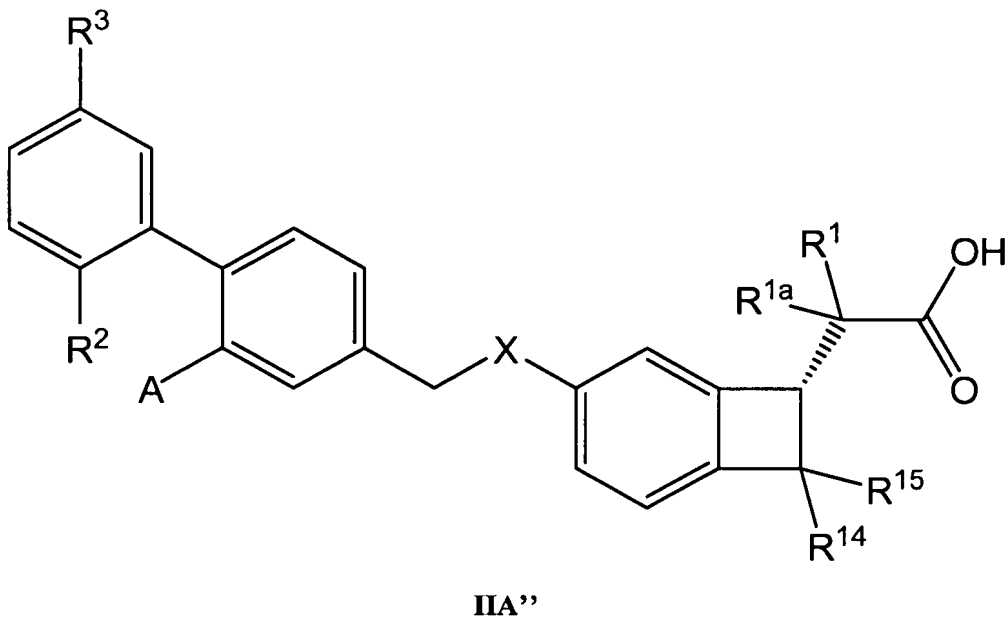
【0180】

幾つかの実施形態では、式 I I A、I I B または I I C の化合物は、式 I I A'、I I B' または I I C' の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、またはこれらの混合物である。式 I I A'、I I B' および I I C' の化合物は以下の構造を有し、変数のそれぞれは、本明細書に記載の実施形態のいずれかの値のいずれかを有する。

20

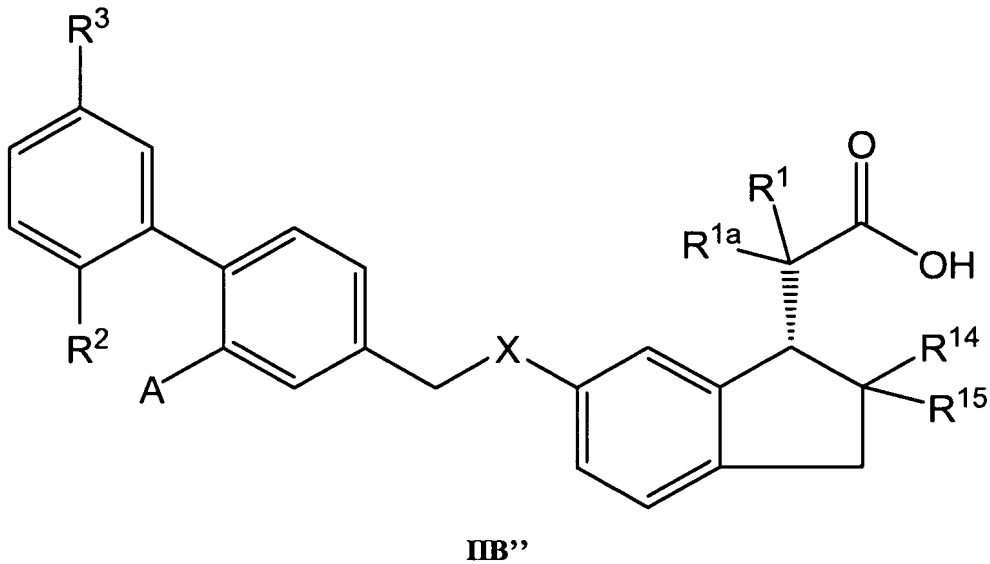
【0181】

【化32】

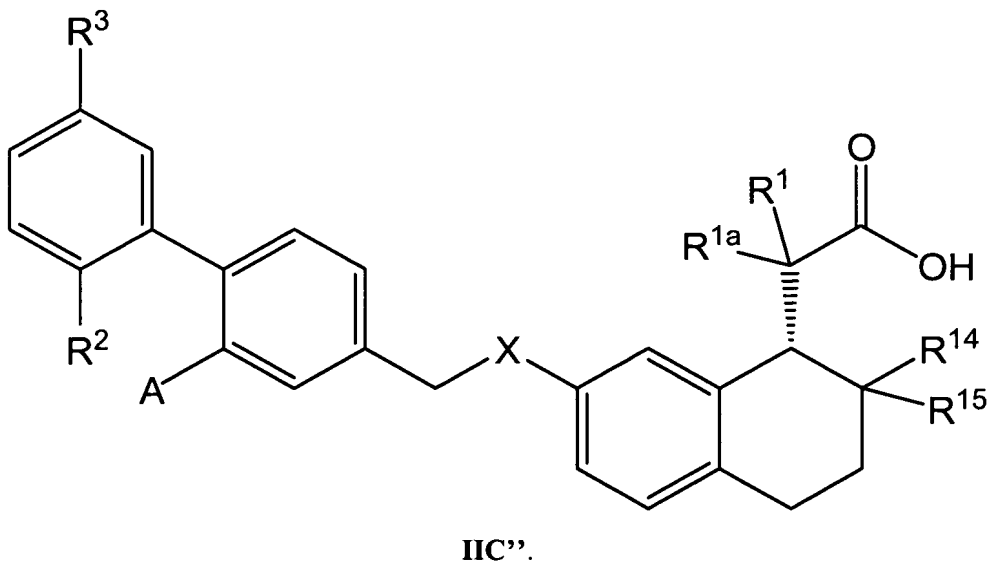


30

40



10



20

30

【0182】

幾つかの実施形態では、式 I または式 I I I の化合物は、本明細書に記載の実施例化合物のそれぞれ、全てまたはそのいずれか 1 つを含み、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物または C₁ - C₆ アルキルエステルである群から選択される。化合物がキラル中心を有するか否かの幾つかの実施形態では、化合物は、単一のエナンチオマーとして存在し、他の実施形態では、化合物は、先に示した化合物のエナンチオマーの混合物である。

【0183】

幾つかの実施形態では、化合物は、本明細書に記載の実施例化合物のいずれかから選択される。さらに幾つかの実施形態では、式 I または式 I I I の化合物は、実施例化合物の基のいずれかに相当する変数を有する。例えば、実施例化合物が A 基に相当する基を有する場合、式 I または式 I I I の化合物の幾つかの実施形態では、A 基は、実施例化合物（複数）に記載されている基に相当することになる。

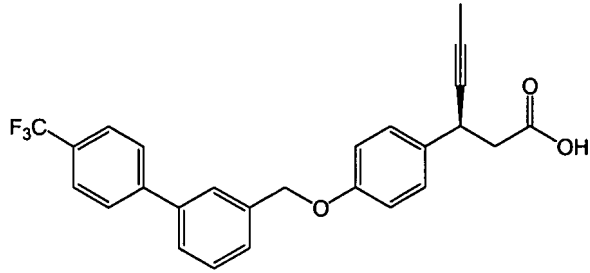
40

【0184】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載の実施形態のいずれかの化合物は、G P R 40 受容体に結合している次式の化合物を置き換えない。

【0185】

【化 3 3】



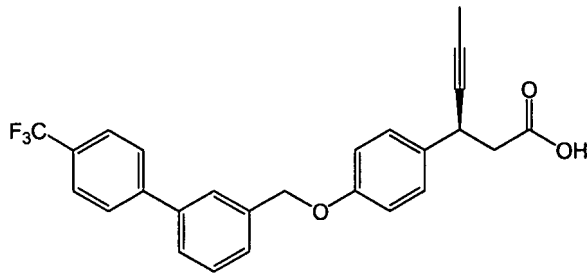
【0186】

10

幾つかの実施形態では、本明細書に記載の実施形態のいずれか1つの化合物は、式

【0187】

【化 3 4】



20

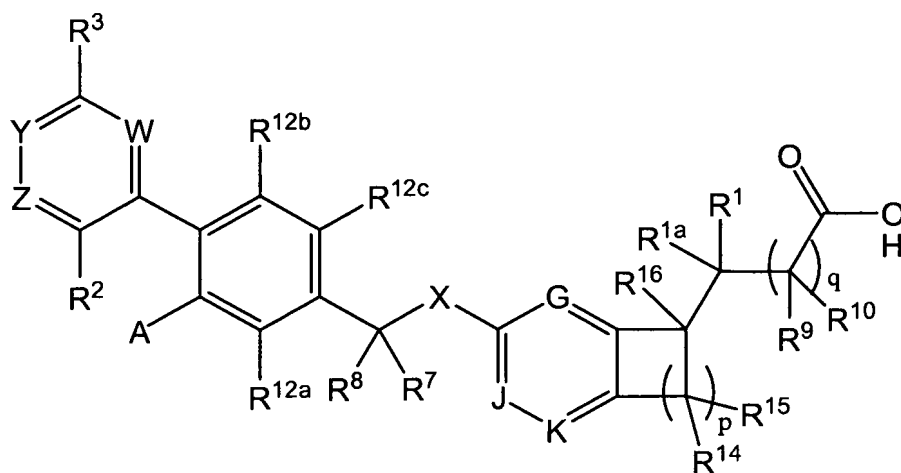
の化合物が結合する部位とは異なる G P R 4 0 受容体上の部位に結合する。

【0188】

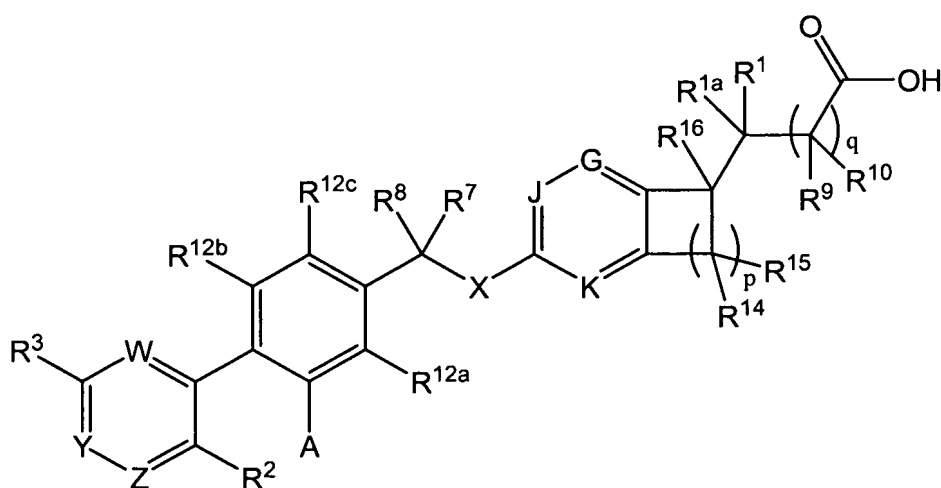
別の態様では、本発明は、式 I V の化合物または式 V I の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、またはこれらの混合物を提供し、

【0189】

【化 3 5】



IV



VI

式中、

Gは、Nまたは CR^{11a} から選択され、Jは、Nまたは CR^{11b} から選択され、Kは、Nまたは CR^{11c} から選択され、

G、JおよびKの0個または1個は、Nであり、

Aは、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル- $O-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-OH、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル- $O-(C_2-C_4)$ アルケニル、 $-(C_2-C_{12})$ アルケニル- $O-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(C_2-C_{12})$ アルケニル-OH、 $-(C_2-C_{12})$ アルケニル- $O-(C_2-C_4)$ アルケニル、 $-O-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-O-(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-O-(C_1-C_4)$ アルキル-アリール、 $-S-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-S-(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-S(O)-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-S(O)-(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-S(O)_2-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-S(O)_2-(C_2-C_{12})$ アルケニル、1または2環員がN、OまたはSから選択されるヘテロ原子である4から7環員を含む複素環（該複素環は、環員の上に0個または1個の二重結合を有し、非置換であり、もしくは1個から4個の (C_1-C_2) アルキル基で置換されている。）、 $-(C_1-C_4)$ アルキル-ヘテロシクリル（該 $-(C_1-C_4)$ アルキル-ヘテロシクリルのヘテロシクリルは、1または2環員がN、OまたはSから選択されるヘテロ原子である4から7環員を含み、該複素環は、環員の上に0個または1個の二重結合を有し、非置換であり、もしくは1個から4個の $(C_1$

10

20

30

40

50

—C₂) アルキル基で置換されている。)、または—O—ヘテロシクリル(該—O—ヘテロシクリルのヘテロシクリルは、1または2環員がN、OまたはSから選択されるヘテロ原子である4から7環員を含み、該複素環は、環員の間に0個または1個の二重結合を有し、非置換であり、もしくは1個から4個の(C₁—C₂) アルキル基で置換されている。))から選択され、さらに、(C₁—C₁₂) アルキル、—(C₂—C₁₂) アルケニル、—(C₁—C₁₂) アルキル—O—(C₁—C₄) アルキル、—(C₁—C₁₂) アルキル—O—H、—(C₁—C₁₂) アルキル—O—(C₂—C₄) アルケニル、—(C₂—C₁₂) アルケニル—O—(C₁—C₄) アルキル、—(C₂—C₁₂) アルケニル—OH、—(C₂—C₁₂) アルケニル—O—(C₂—C₄) アルケニル、—O—(C₁—C₁₂) アルキル、—O—(C₂—C₁₂) アルケニルおよび—O—(C₁—C₄) アルキル—アリールのアルキル基およびアルケニル基は、非置換であり、または—F、—Cl、—OH、(=O)、—NH₂、NH(C₁—C₄) アルキル、—N((C₁—C₄) アルキル)₂、アリール、非置換—(C₁—C₂) アルキルもしくは非置換—O—(C₁—C₂) アルキルから選択される1個から4個の置換基で置換されており、Xは、OまたはSであり、

W、YおよびZは、NまたはCR¹³から選択され、W、YおよびZの0個または1個はNであり、さらに、R²がFである場合、ZはNではなく、

R¹は、H、(C₁—C₆) アルキル、(C₂—C₆) アルケニル、(C₂—C₆) アルキニル、—(C₁—C₄) アルキル—O—(C₁—C₄) アルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択され、

R^{1a}は、Hおよび(C₁—C₄) アルキルから選択され、

R²は、H、F、CF₃または(C₁—C₆) アルコキシから選択され、

R³は、H、—OH、—O(C₁—C₂) アルキルまたは—S(C₁—C₂) アルキルであり、

R⁷およびR⁸は、独立に、Hおよび(C₁—C₄) アルキルから選択され、

R⁹、R¹⁰、R¹⁴、R¹⁵およびR¹⁶は、各場合独立に、Hおよび(C₁—C₄) アルキルから選択され、qが0である場合、R⁹およびR¹⁰は存在せず、

R^{11a}、R^{11b}およびR^{11c}のそれぞれは、独立に、H、F、Cl、(C₁—C₄) アルキルまたは(C₁—C₄) アルコキシから選択され、GがNである場合、R^{11a}は存在せず、JがNである場合、R^{11b}は存在せず、またはKがNである場合、R^{11c}は存在せず、

R^{12a}、R^{12b}およびR^{12c}のそれぞれは、独立に、H、F、Cl、(C₁—C₄) アルキルまたは(C₁—C₄) アルコキシから選択され、

R¹³は、H、F、(C₁—C₄) アルキルおよび—O—(C₁—C₄) アルキルから選択され、

qは、0または1であり、

pは、1、2、3または4である。

【0190】

式IVまたは式VIの化合物の幾つかの実施形態では、Aは、—(C₄—C₁₂) アルキル、—(C₄—C₁₂) アルケニル、—(C₃—C₁₂) アルキル—O—(C₁—C₄) アルキル、—(C₃—C₁₂) アルキル—OH、—(C₃—C₁₂) アルケニル—O—(C₁—C₄) アルキル、—(C₃—C₁₂) アルケニル—OH、—O—(C₄—C₁₂) アルキル、—O—(C₄—C₁₂) アルケニル、1または2環員がNまたはOから選択されるヘテロ原子である4から7環員を含む複素環(該複素環は、環員の間に0個または1個の二重結合を有し、非置換であり、もしくは1個から4個の(C₁—C₂) アルキル基で置換されている。)、—(C₁—C₄) アルキル—ヘテロシクリル(該—(C₁—C₄) アルキル—ヘテロシクリルのヘテロシクリルは、1または2環員がNまたはOから選択されるヘテロ原子である4から7環員を含み、該複素環は、環員の間に0個または1個の二重結合を有し、非置換であり、もしくは1個から4個の(C₁—C₂) アルキル基で置換されている。)、または—O—ヘテロシクリル(該—O—ヘテロシクリルのヘテロシ

クリルは、1または2環員がNまたはOから選択されるヘテロ原子である4から7環員を含み、該複素環は、環員の間に0個または1個の二重結合を有し、非置換であり、もしくは1個から4個の(C₁-C₂)アルキル基で置換されている。)から選択され、さらに、-(C₄-C_{1,2})アルキル、-(C₄-C_{1,2})アルケニル、-(C₃-C_{1,2})アルキル-O-(C₁-C₄)アルキル、-(C₃-C_{1,2})アルキル-O-H、-(C₃-C_{1,2})アルケニル-O-(C₁-C₄)アルキル、-(C₃-C_{1,2})アルケニル-OH、-O-(C₄-C_{1,2})アルキルまたは-O-(C₄-C_{1,2})アルケニルのアルキル基およびアルケニル基は、非置換であり、または-F、-Cl、-OH、(=O)、-NH₂、NH(C₁-C₄)アルキル、-N((C₁-C₄)アルキル)₂、アリール、非置換-O-(C₁-C₂)アルキルもしくは非置換-(C₁-C₂)アルキルから選択される1個から4個の置換基で置換されている。かかる幾つかの実施形態では、Aは、-(C₄-C_{1,2})アルキル、-(C₄-C_{1,2})アルケニル、-(C₃-C_{1,2})アルキル-O-(C₁-C₄)アルキル、-(C₃-C_{1,2})アルキル-OH、-(C₃-C_{1,2})アルケニル-O-(C₁-C₄)アルキル、-(C₃-C_{1,2})アルケニル-OH、-O-(C₄-C_{1,2})アルキルまたは-O-(C₄-C_{1,2})アルケニルから選択され、-(C₄-C_{1,2})アルキル、-(C₄-C_{1,2})アルケニル、-(C₃-C_{1,2})アルキル-O-(C₁-C₄)アルキル、-(C₃-C_{1,2})アルキル-O-H、-(C₃-C_{1,2})アルケニル-O-(C₁-C₄)アルキル、-(C₃-C_{1,2})アルケニル-OH、-O-(C₄-C_{1,2})アルキルまたは-O-(C₄-C_{1,2})アルケニルのアルキル基およびアルケニル基は、非置換であり、または-F、-Cl、-OH、(=O)、-NH₂、NH(C₁-C₄)アルキルまたは-N((C₁-C₄)アルキル)₂、非置換-O-(C₁-C₂)アルキルまたは非置換-(C₁-C₂)アルキルから選択される1個から4個の置換基で置換されている。かかる幾つかの実施形態では、Aは、-(C₄-C_{1,2})アルキル、-(C₄-C_{1,2})アルケニル、-(C₃-C_{1,2})アルキル-O-(C₁-C₄)アルキル、-(C₃-C_{1,2})アルキル-OH、-(C₃-C_{1,2})アルケニル-O-(C₁-C₄)アルキル、-(C₃-C_{1,2})アルケニル-OHから選択され、-(C₄-C_{1,2})アルキル、-(C₄-C_{1,2})アルケニル、-(C₃-C_{1,2})アルキル-O-(C₁-C₄)アルキル、-(C₃-C_{1,2})アルキル-O-H、-(C₃-C_{1,2})アルケニル-O-(C₁-C₄)アルキルまたは-(C₃-C_{1,2})アルケニル-OHのアルキル基およびアルケニル基は、非置換であり、または-F、-OH、非置換-O-(C₁-C₂)アルキルもしくは非置換-(C₁-C₂)アルキルから選択される1個から4個の置換基で置換されている。かかる幾つかの実施形態では、Aは、1個から4個のメチル基を含む5から7員のシクロアルキルまたはシクロアルケニル基である。他の実施形態では、Aは、-(C₃-C_{1,2})アルキル-O-(C₁-C₄)アルキル、-(C₃-C_{1,2})アルキル-OH、-(C₃-C_{1,2})アルケニル-O-(C₁-C₄)アルキルまたは-(C₃-C_{1,2})アルケニル-OHである。幾つかの実施形態では、-(C₃-C_{1,2})アルキル-O-(C₁-C₄)アルキル、-(C₃-C_{1,2})アルキル-OH、-(C₃-C_{1,2})アルケニル-O-(C₁-C₄)アルキルまたは-(C₃-C_{1,2})アルケニル-OHのアルキル基およびアルケニル基のそれぞれは非置換であり、他の実施形態では、それぞれは、-OH、非置換-O-(C₁-C₂)アルキルまたは非置換-(C₁-C₂)アルキルから選択される1個から4個の置換基で置

10

20

30

40

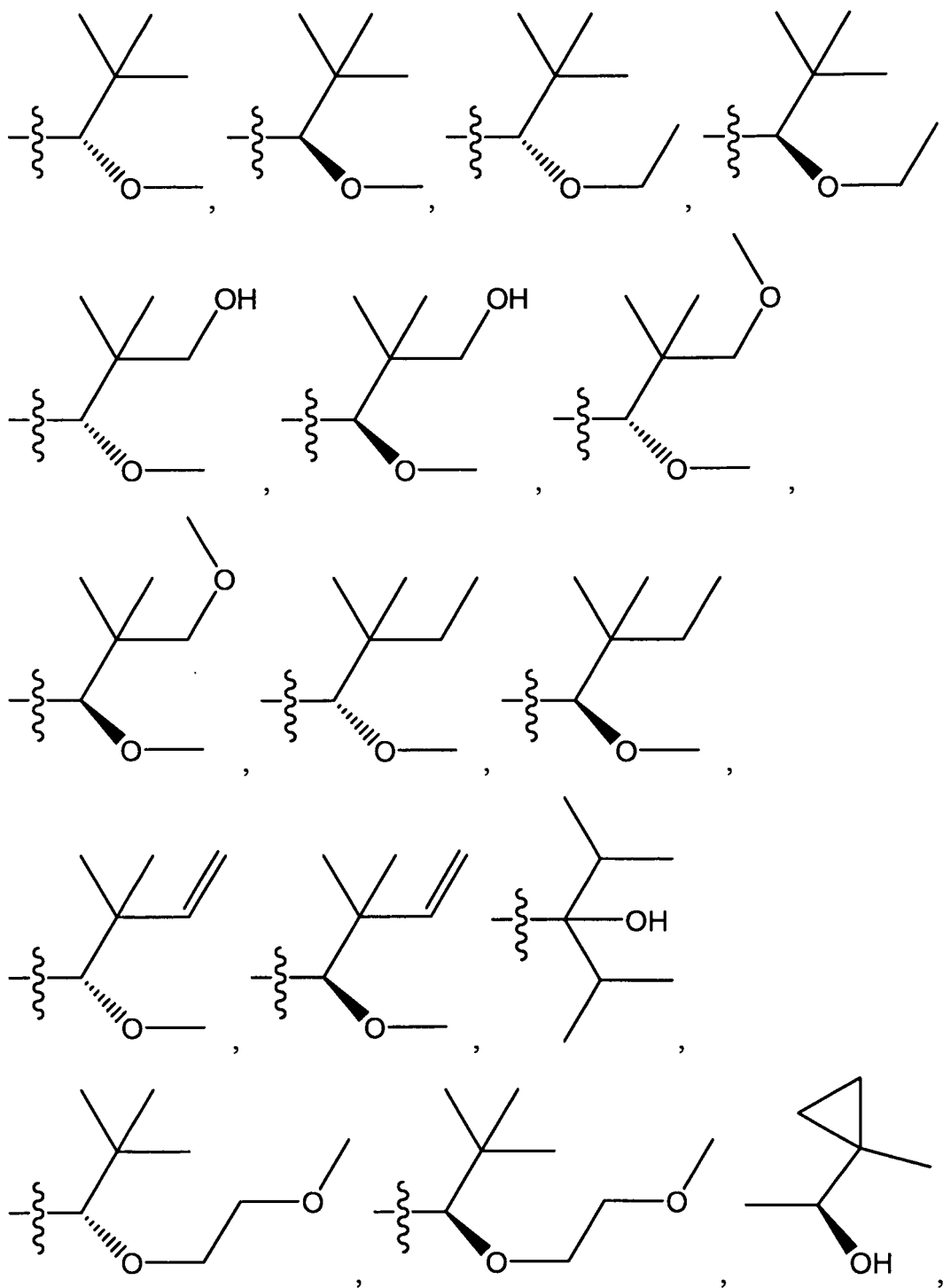
50

換されている。幾つかの実施形態では、Aは、 $-(C_4-C_8)$ アルキル- $O-(C_1-C_2)$ アルキル、 $-(C_4-C_8)$ アルキル-OH、 $-(C_4-C_8)$ アルケニル- $O-(C_1-C_2)$ アルキルまたは $-(C_4-C_8)$ アルケニル-OHであり、 $-(C_4-C_8)$ アルキル- $O-(C_1-C_2)$ アルキル、 $-(C_4-C_8)$ アルキル-OH、 $-(C_4-C_8)$ アルケニル- $O-(C_1-C_2)$ アルキルまたは $-(C_4-C_8)$ アルケニル-OHのアルキル基およびアルケニル基のそれぞれは、非置換であり、または-OH、非置換- $O-(C_1-C_2)$ アルキルもしくは非置換- (C_1-C_2) アルキルから選択される1個の置換基で置換されている。かかる幾つかの実施形態では、アルキル基またはアルケニル基の少なくとも一方は分岐であり、または C_3-C_7 シクロアルキル環を含む。したがって、幾つかの実施形態では、Aは、

10

【0191】

【化 3 6】

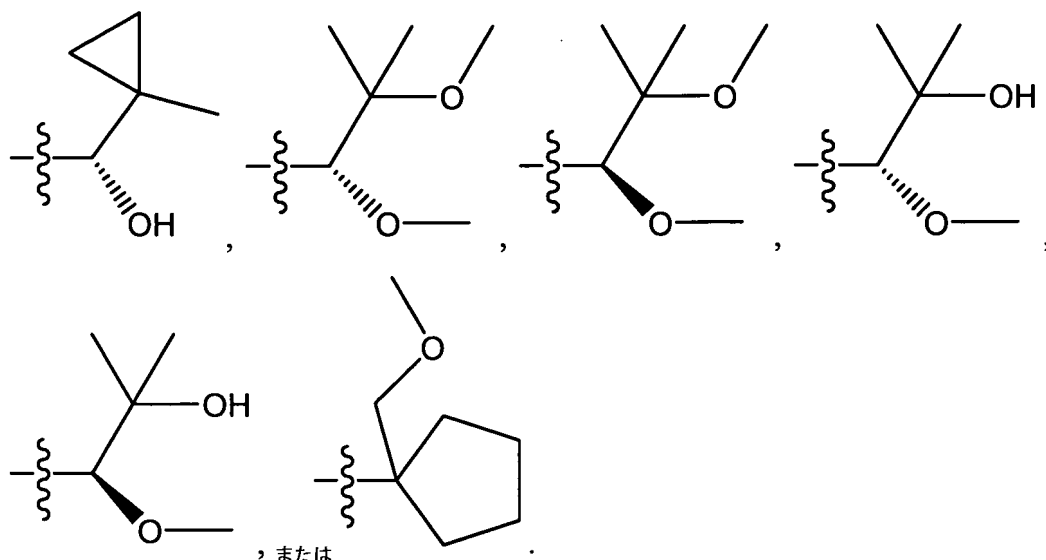


10

20

30

40



10

から選択される。

【0192】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、 $(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-O-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-O-(C_2 - C_{12})$ アルケニルまたは $-O-(C_1 - C_4)$ アルキル-アリールから選択される。

20

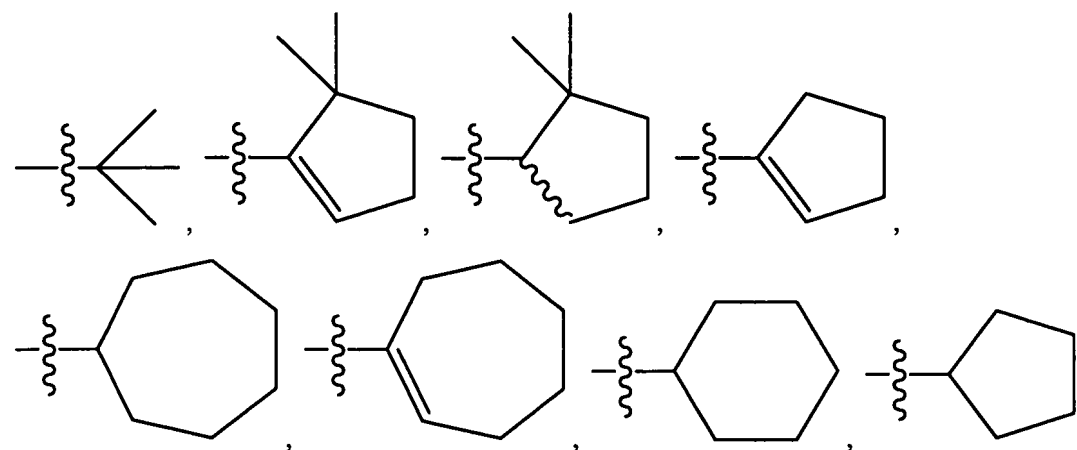
【0193】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、分岐 $(C_4 - C_{10})$ アルキル基、 $(C_4 - C_{10})$ アルケニル基、二環式 $(C_7 - C_{12})$ アルキル基、非置換もしくは置換 $(C_5 - C_7)$ シクロアルキル基または非置換もしくは置換 $(C_5 - C_7)$ シクロアルケニル基から選択される。幾つかの実施形態では、A は、非置換 $(C_5 - C_7)$ シクロアルキル基、1、2、3 もしくは 4 個のメチル基で置換されている $(C_5 - C_7)$ シクロアルキル基、非置換 $(C_5 - C_7)$ シクロアルケニル基または 1、2、3 もしくは 4 個のメチル基で置換されている $(C_5 - C_7)$ シクロアルケニル基である。かかる幾つかの実施形態では、 R^3 はメトキシである。かかる幾つかの実施形態では、 R^2 は H であり、かかる他の実施形態では、 R^2 は F である。かかる幾つかの実施形態では、A は、

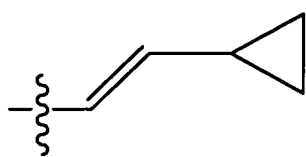
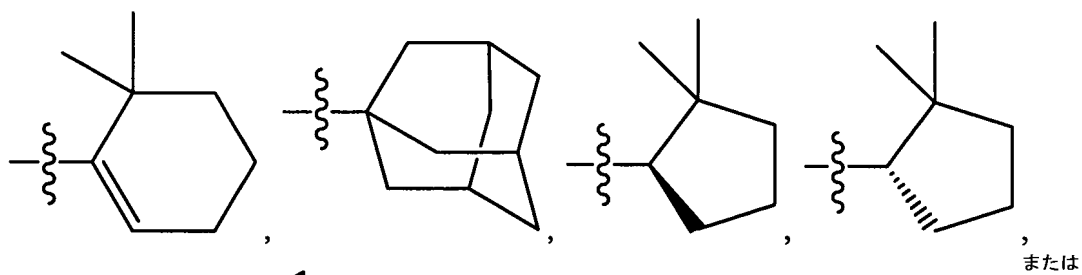
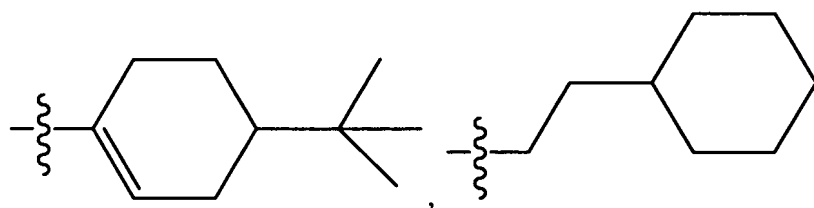
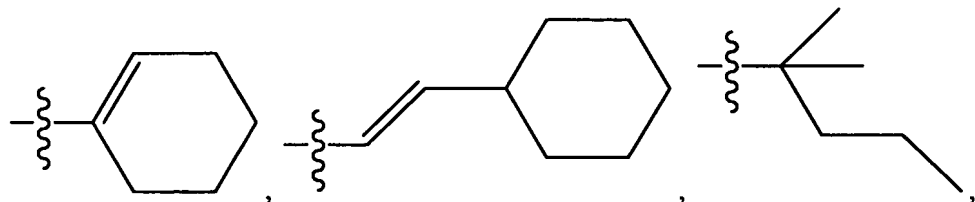
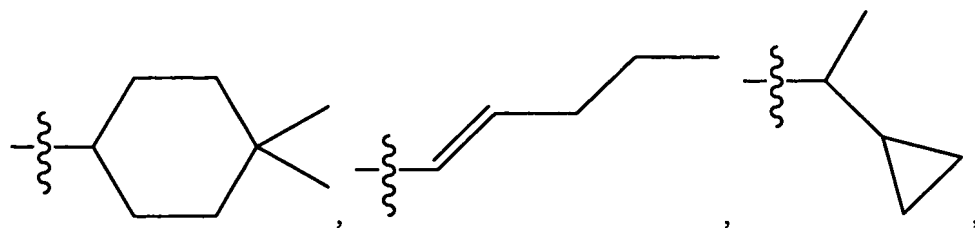
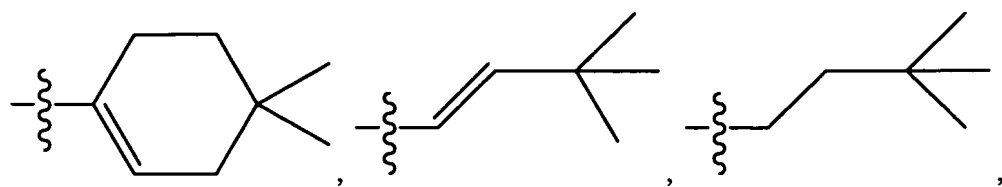
30

【0194】

【化 37】



40



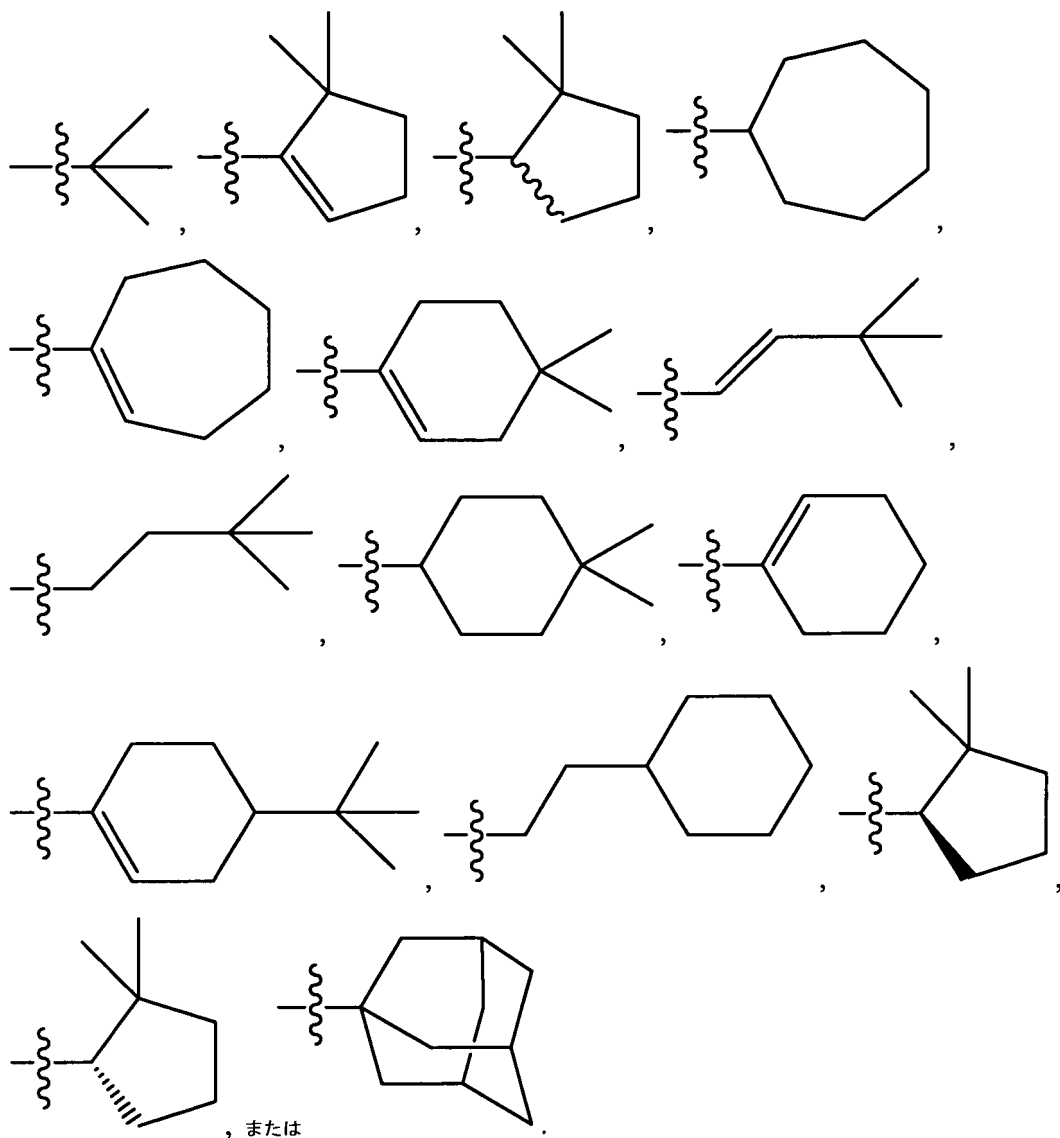
から選択される。かかる幾つかの実施形態では、Aは、
【0195】

10

20

30

【化 3 8】



【0196】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、 $(C_3 - C_{10})$ アルキルまたは $(C_4 - C_{10})$ アルケニルから選択される。かかる幾つかの実施形態では、A は t -ブチルである。かかる他の実施形態では、A は、非置換であり、または置換されてもよいシクロペンチル、シクロヘキシルもしくはシクロヘプチル基である。かかる幾つかの実施形態では、A は、非置換シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル基である。かかる幾つかの実施形態では、A は、1、2、3 または 4 個の $(C_1 - C_4)$ アルキル基で置換されてもよいシクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル基である。かかる幾つかの実施形態では、A は、 t -ブチル基で置換されているシクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル基である。かかる他の実施形態では、A は、1 個または 2 個のメチル基で置換されているシクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル基である。かかる幾つかの実施形態では、A は、非置換であり、または置換されてもよいシクロペンテニル、シクロヘキセニルもしくはシクロヘプテニル基である。かかる幾つかの実施形態では、A は、非置換シクロペンテニル、シクロヘキセニルまたはシクロヘプテニル基である。かかる幾つかの実施形態では、A は、1、2、3 または 4 個の $(C_1 - C_4)$ アルキル基で置換されてもよいシクロペンテニル、シクロヘキセニルまたはシクロヘプテニル基である。かかる幾つかの実施形態では、A は、 t -ブチル基で置換されているシクロペンテニル、シクロヘキセニルまたはシクロヘプテニル基である。かかる

10

20

30

40

50

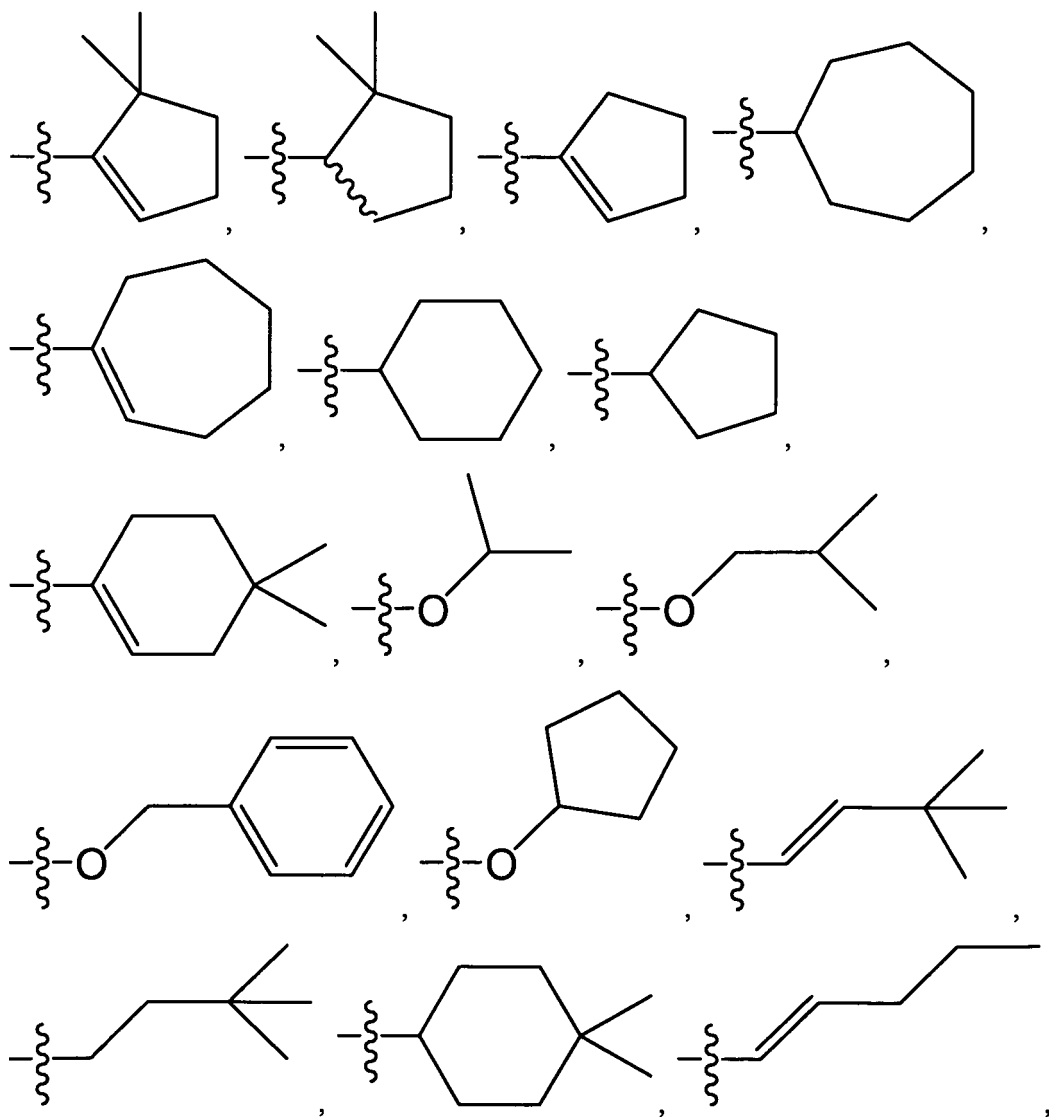
他の実施形態では、Aは、1個または2個のメチル基で置換されているシクロペンテニル、シクロヘキセニルまたはシクロヘプテニル基である。

【0197】

式I Vまたは式V Iの化合物の幾つかの実施形態では、Aは、

【0198】

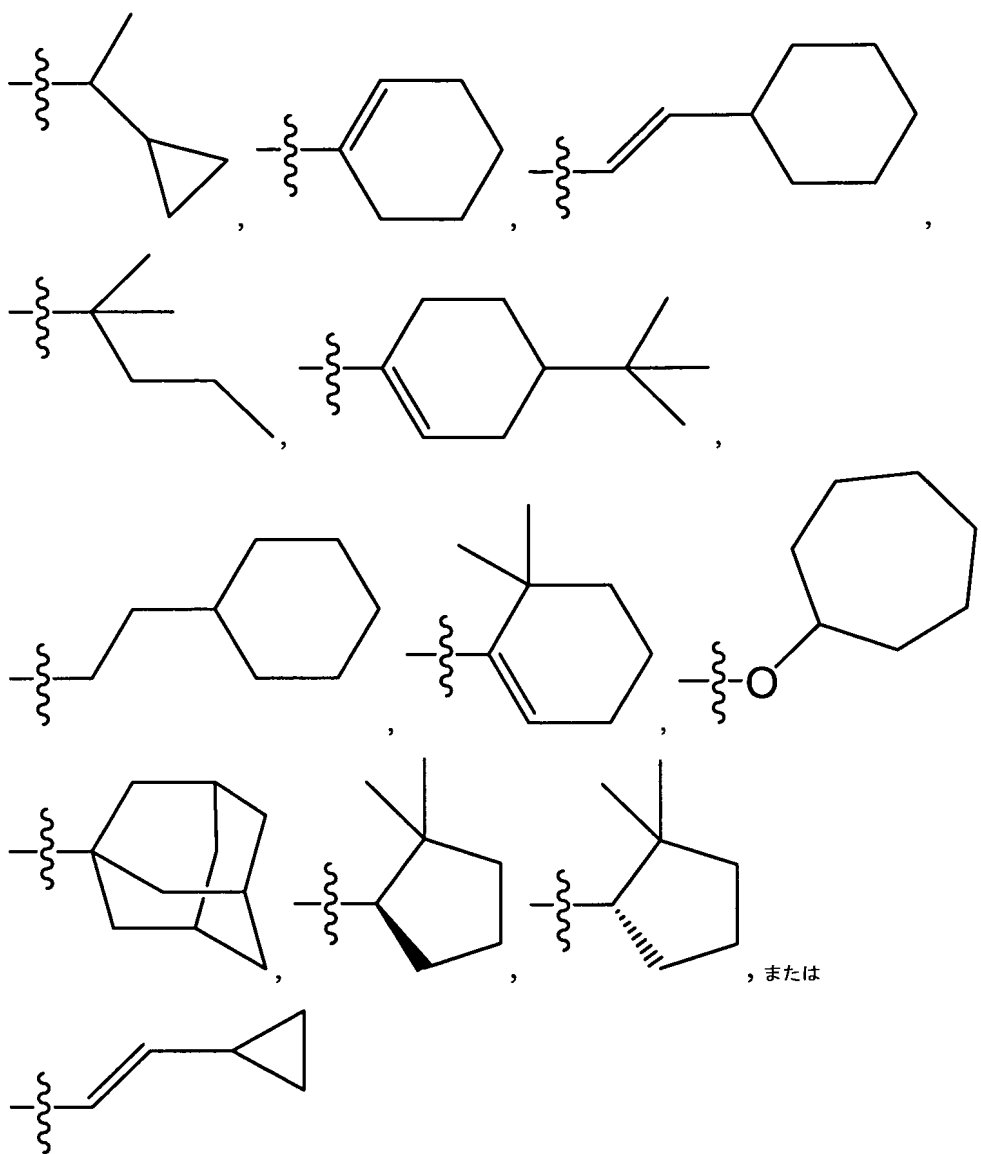
【化39】



10

20

30



10

20

30

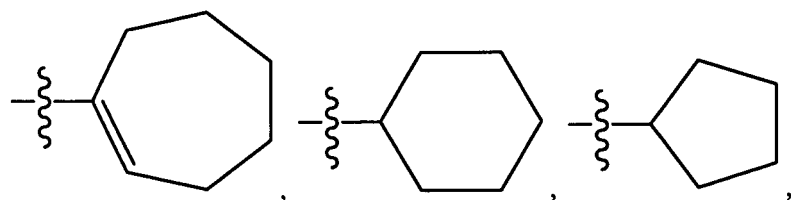
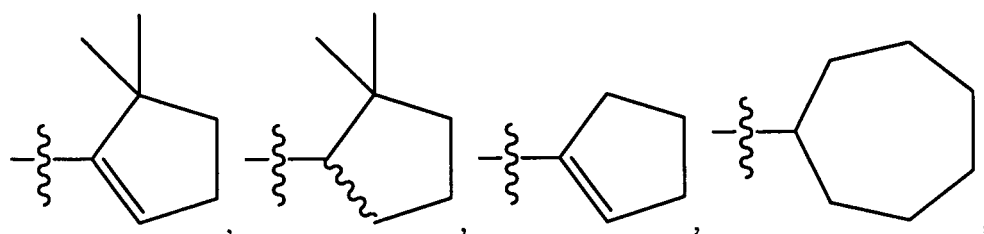
から選択される。

【0199】

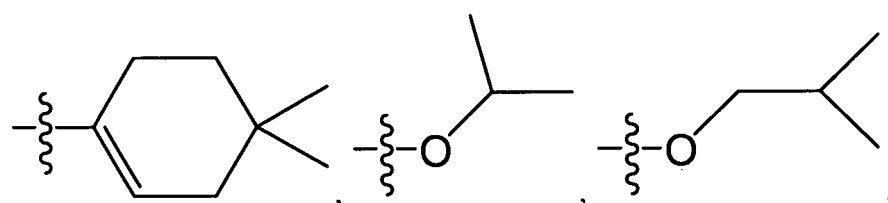
式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、

【0200】

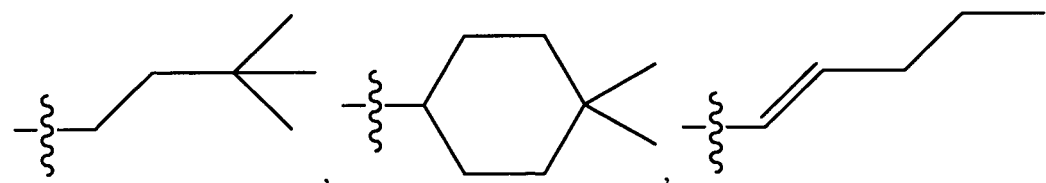
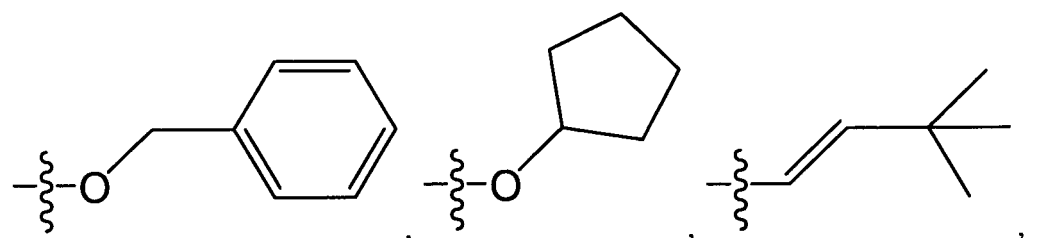
【化 4 0】



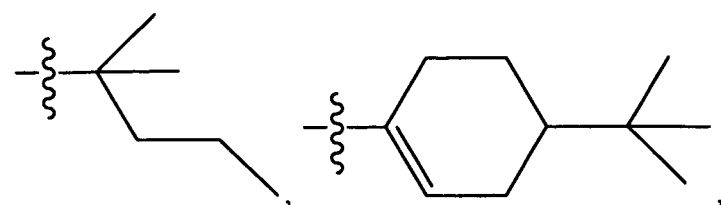
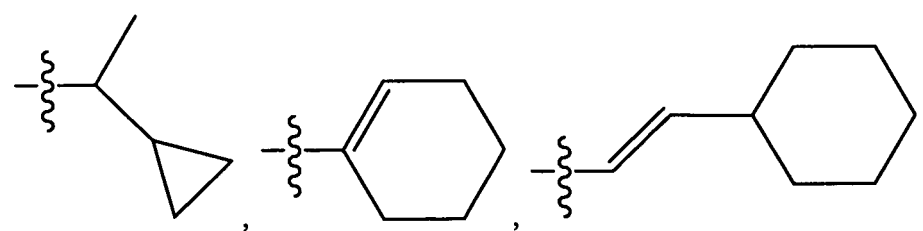
10



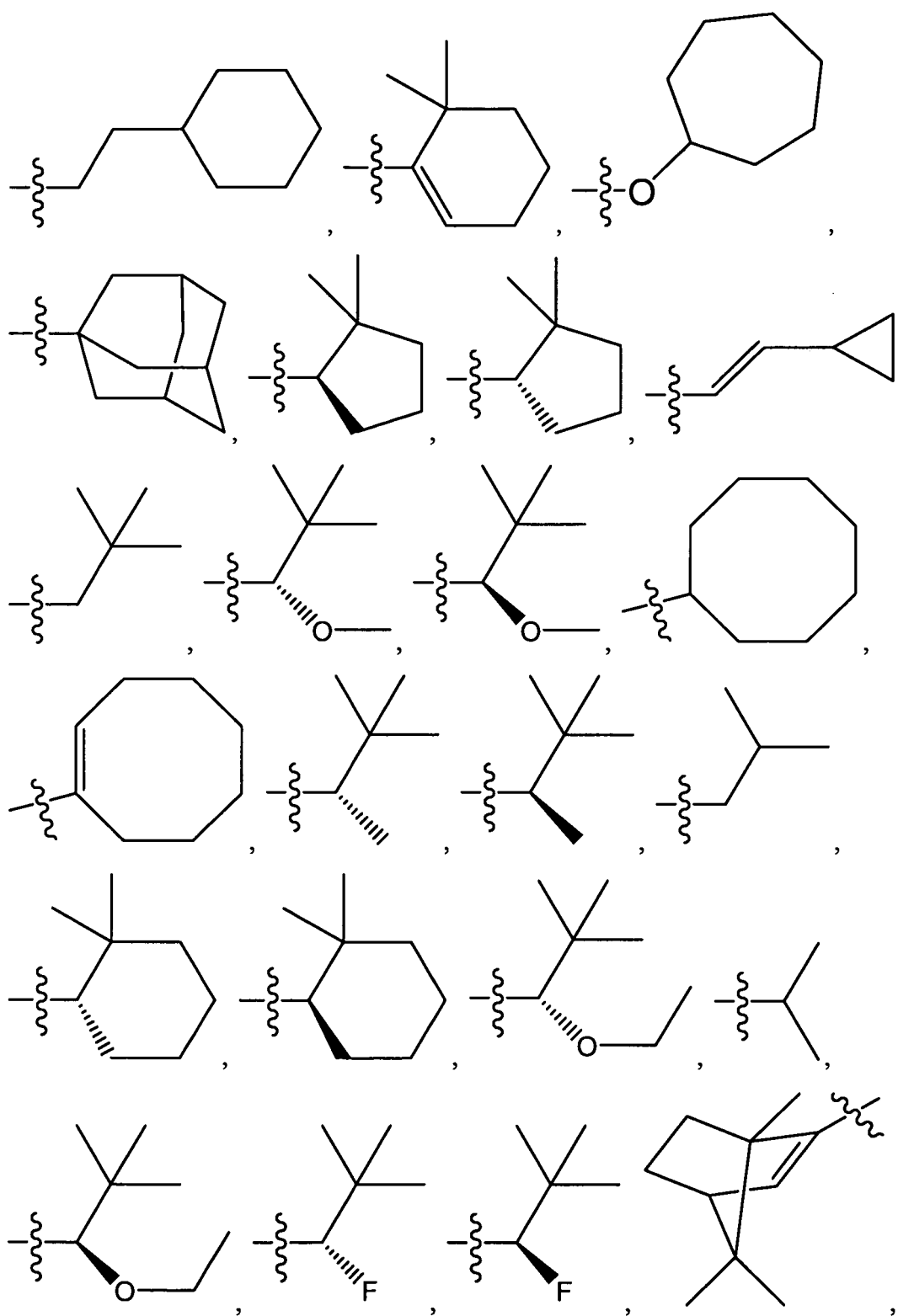
20



30



40

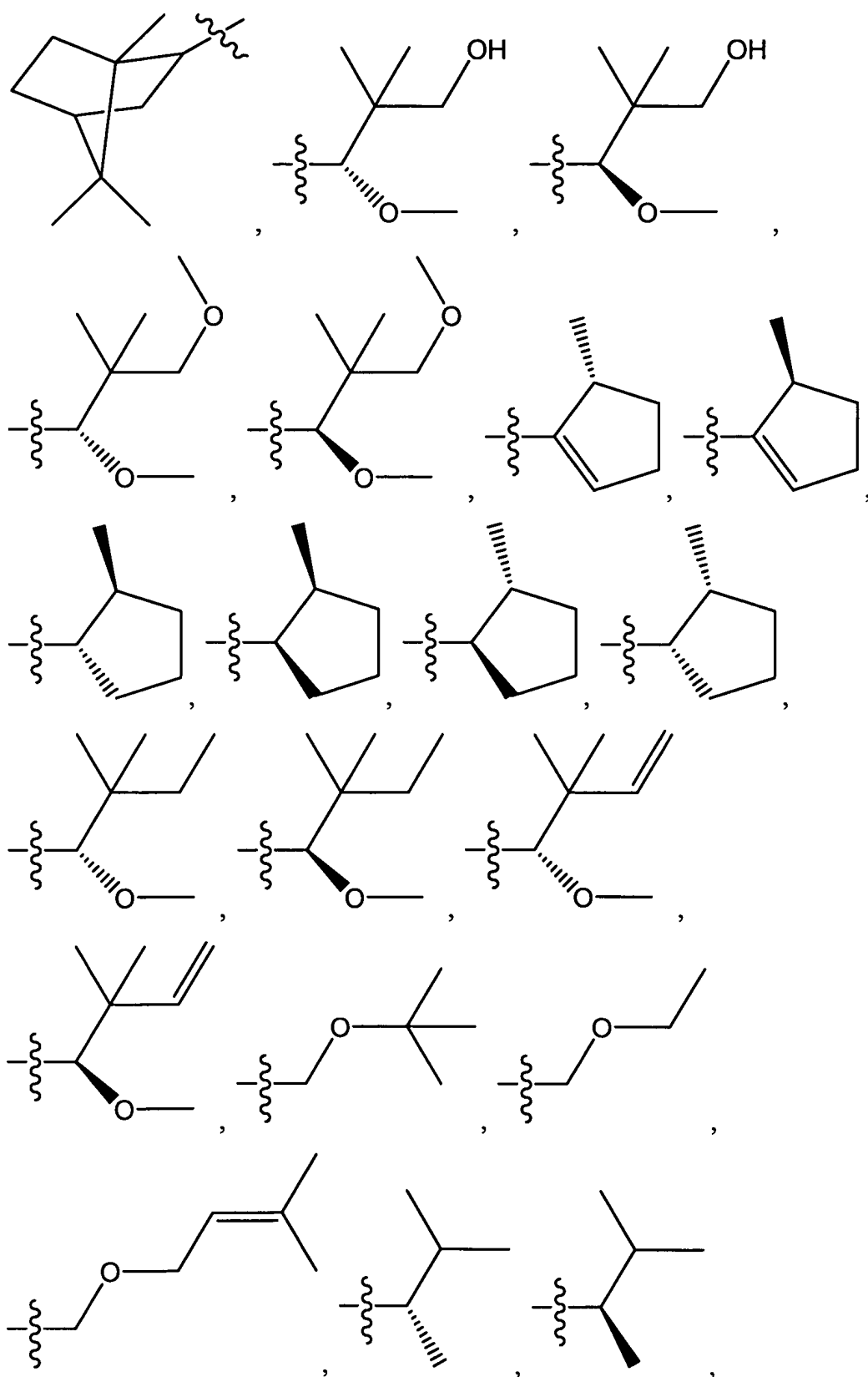


10

20

30

40

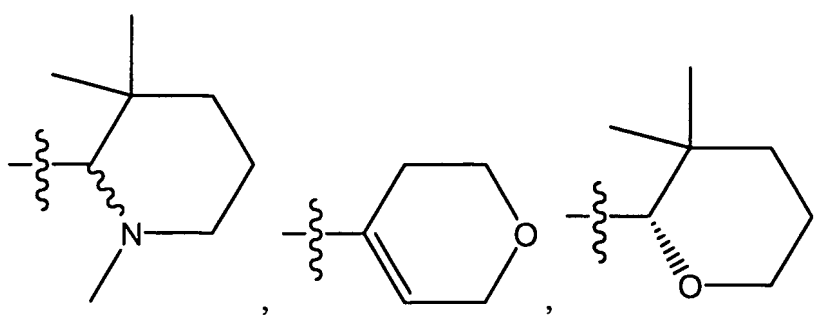
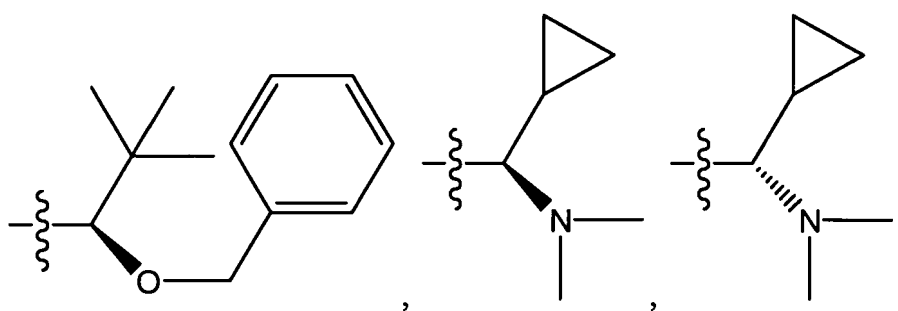
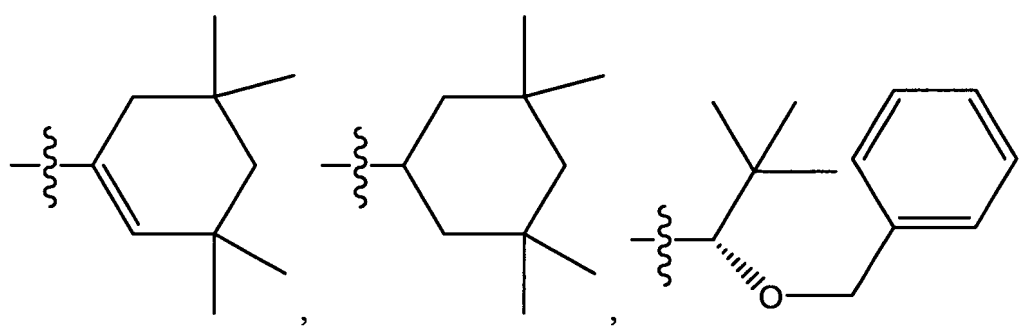
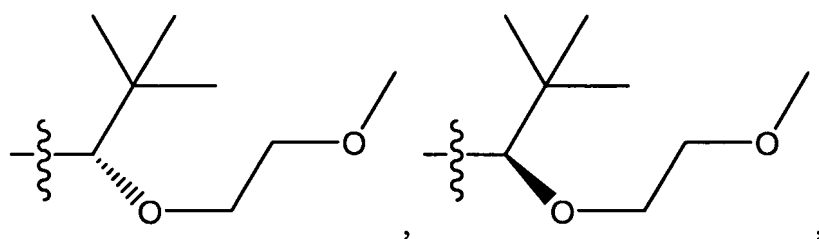
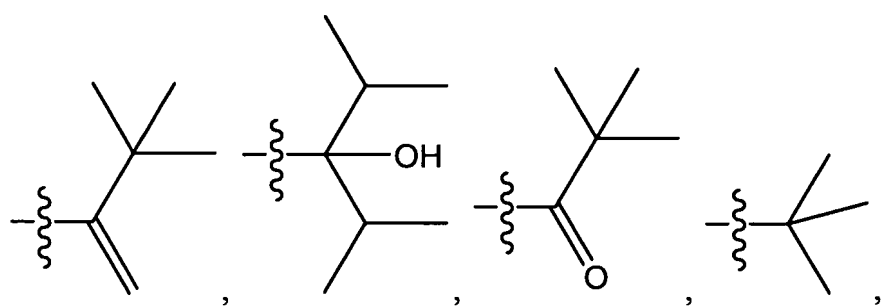


10

20

30

40

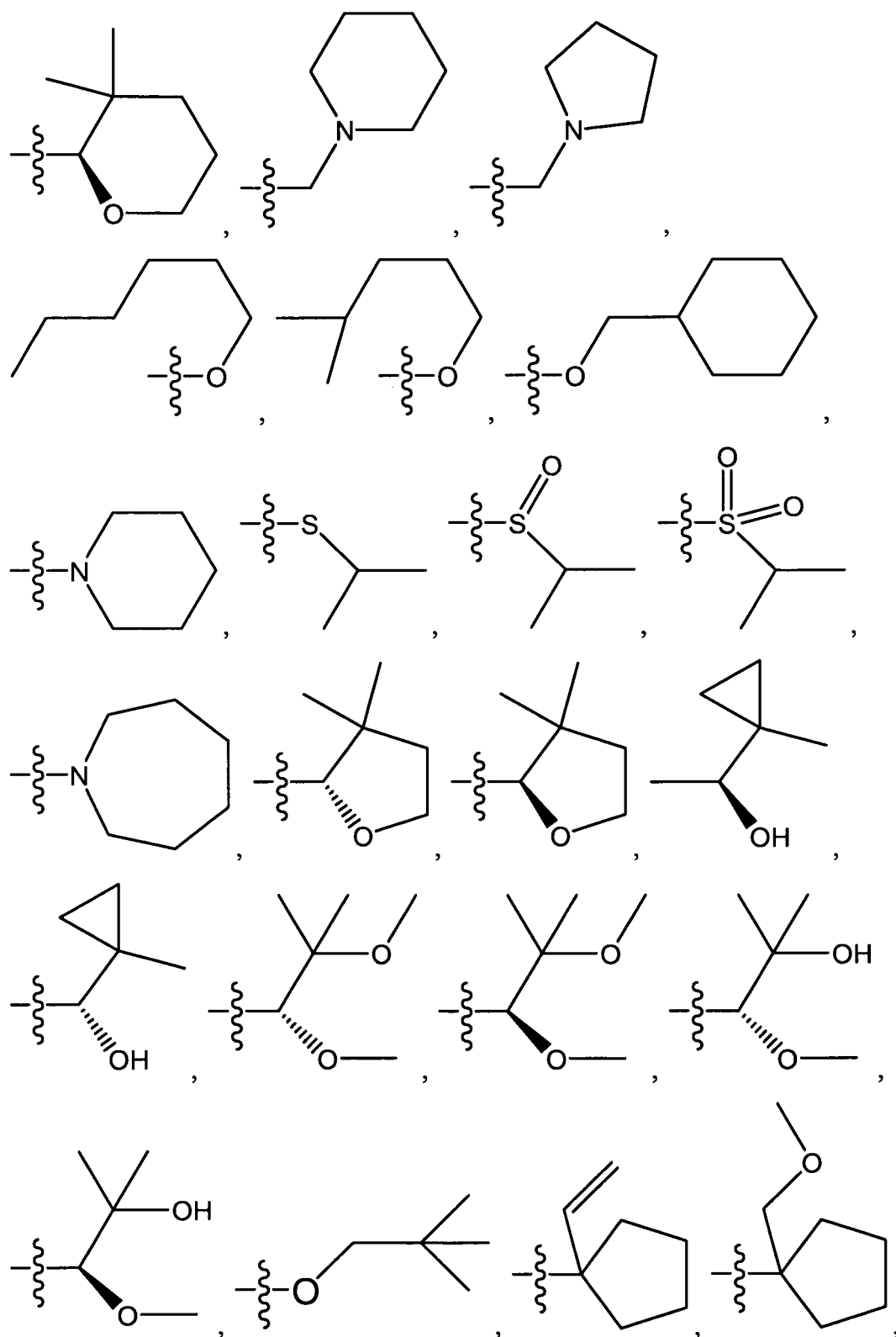


10

20

30

40

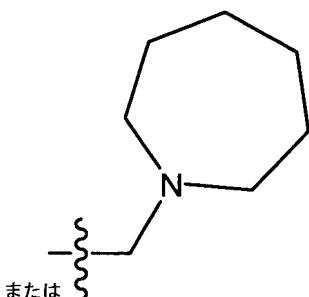
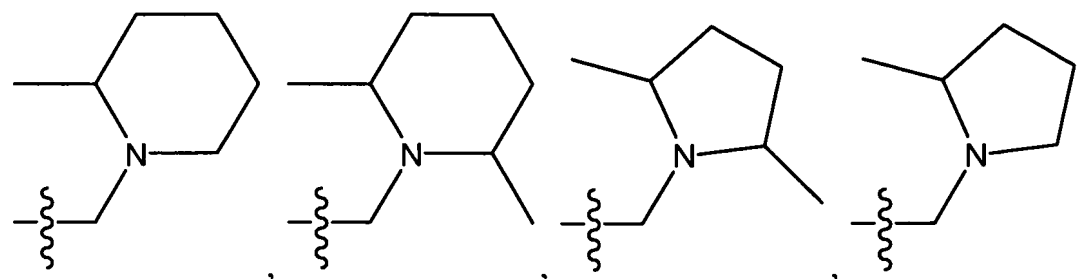


10

20

30

40



または

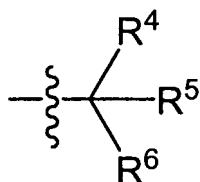
のいずれか 1 つ以上から選択される。

【0201】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、式 A' の基であり、

【0202】

【化 4 1】



A'

式中、波線は結合点を示し、

R⁴、R⁵ および R⁶ は、独立に、H、F または (C₁ - C₄) アルキルから選択され、R⁴、R⁵ および R⁶ の 2 つは、H 以外であり、または R⁴、R⁵ および R⁶ の 2 つまたは 3 つは、一緒になって、置換されてもよい飽和のまたは部分的に不飽和の 3 - 8 員の単環式または二環式環を形成する。かかる幾つかの実施形態では、R⁴、R⁵ および R⁶ は、独立に、H および (C₁ - C₄) アルキル基から選択され、R⁴、R⁵ および R⁶ の少なくとも 2 つは、(C₁ - C₄) アルキル基である。かかる幾つかの実施形態では、R⁴、R⁵ および R⁶ の全て 3 つは、独立に、(C₁ - C₄) アルキル基から選択される。かかる幾つかの実施形態では、R⁴、R⁵ および R⁶ の 2 つはメチル基である。かかる幾つかの実施形態では、R⁴、R⁵ および R⁶ のそれぞれは、メチル基である。他の実施形態では、R⁴、R⁵ および R⁶ は、独立に、H、(C₁ - C₄) アルキル基、または (C₁ - C₄) ハロアルキル基、(C₁ - C₄) ペルハロアルキル基もしくは (C₁ - C₄) アルコキシ (C₁ - C₄) アルキル基から選択される置換 (C₁ - C₄) アルキル基から選択される。かかる幾つかの実施形態では、R⁴、R⁵ および R⁶ の少なくとも 1 つは CF₃ 基である。他の実施形態では、R⁴、R⁵ および R⁶ の少なくとも 1 つは、メトキシメチル基である。

【0203】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、波線が結合点を示し、R⁴、R⁵ および R⁶ が、独立に、H、F、OH、-O- (C₁ - C₃) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルおよび (C₂ - C₆) アルケニルから選択され、R⁴、R⁵ および R⁶ の 2 つが、H 以外であり、または R⁴、R⁵ および R⁶ の 2 つまたは 3 つが、一緒になって、置換されてもよい飽和のまたは部分的に不飽和の 3 - 8 員の単環式または二環式環を

10

20

30

40

50

形成する式 A' の基である。かかる幾つかの実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 は、独立に、H、OH、OMe、OEt、($C_1 - C_6$) アルキルおよび ($C_2 - C_6$) アルケニル基から選択され、 R^4 、 R^5 および R^6 の少なくとも2つは、($C_1 - C_4$) アルキル基である。かかる幾つかの実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の全て3つは、独立に、($C_1 - C_4$) アルキル基から選択される。かかる幾つかの実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の2つは、メチル基である。かかる幾つかの実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 のそれぞれは、メチル基である。他の実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 は、独立に、H、($C_1 - C_4$) アルキル基、または ($C_1 - C_4$) ハロアルキル基、($C_1 - C_4$) ペルハロアルキル基もしくは ($C_1 - C_4$) アルコキシ ($C_1 - C_4$) アルキル基から選択される置換 ($C_1 - C_4$) アルキル基から選択される。かかる幾つかの実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の少なくとも1つは CF_3 基である。他の実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の少なくとも1つは、メトキシメチル基である。他の実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の少なくとも1つは、OH、メトキシから選択され、またはエトキシである。かかる幾つかの実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の1つは、メトキシである。かかる他の実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の1つはOHである。かかる他の実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の1つは、エトキシである。

10

【0204】

A が式 A' の基である式 IV または式 VI の化合物の幾つかの実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の2つは、これらが結合する C 原子と一緒にあって、3-8 または 3-7 員環を形成し、 R^4 、 R^5 および R^6 の残りは、H、非置換 ($C_1 - C_4$) アルキルまたは置換 ($C_1 - C_4$) アルキルから選択される。幾つかの実施形態では、環は炭素環であり、これは完全に飽和のシクロアルキル環であってよい。かかる幾つかの実施形態では、3-8 員環は、5-7 員環、3-6 員環または 3-5 員環である。かかる環の例には、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環が含まれる。かかる幾つかの実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の2つは、一緒にあってシクロプロピル環を形成する。かかる幾つかの実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の残りはHである。幾つかの実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の2つは、これらが結合する C 原子と一緒にあって、単環式であっても二環式であってもよい置換されてもよい飽和のまたは部分的に不飽和の 3-8 または 3-7 員環を形成し、 R^4 、 R^5 および R^6 の残りは、H、非置換 ($C_1 - C_4$) アルキルまたは置換 ($C_1 - C_4$) アルキルから選択される。幾つかの実施形態では、環は炭素環員のみを含む。かかる幾つかの実施形態では、環は、環員の間に0個または1個の二重結合を含む。かかる幾つかの実施形態では、3-7 員環は、3-6 または 3-5 員環である。かかる環の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチルおよびシクロヘプテニル環が含まれる。かかる幾つかの実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の2つは、一緒にあって、置換されてもよいシクロプロピル環を形成する。かかる幾つかの実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の残りはHである。かかる幾つかの実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の2つは、一緒にあって、置換されてもよいシクロペンテニル、シクロヘキセニルまたはシクロヘプテニル環を形成する。かかる幾つかの実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の残りはHである。幾つかの実施形態では、 R^4 、 R^5 および R^6 の全て3つは、これらが結合する C 原子と一緒にあって、置換されてもよい飽和のまたは部分的に不飽和の 3-8 員環の二環式環系を形成する。例えば、幾つかの実施形態では、A は、アダマンチル、またはそれに限定されるものではないがビスシクロ [3. 2. 1] オクタン、ビスシクロ [2. 2. 1] ヘプタン等の別の二環式環系を含むことができる。かかる幾つかの実施形態では、環は炭素環員のみを含む。かかる幾つかの実施形態では、環は、環員の間に0個または1個の二重結合を含む。幾つかの実施形態では、A は、 t -ブチル基等の分岐鎖 ($C_4 - C_8$) アルキル基である。かかる他の実施形態では、A は、置換されてもよい ($C_5 - C_7$) シクロアルキル基または置換されてもよい ($C_5 - C_7$) シクロアルケニル基である。かかる幾つかの実施形態では、($C_5 - C_7$) シクロアルキル基または ($C_5 - C_7$) シクロアルケニル基は、1、2

20

30

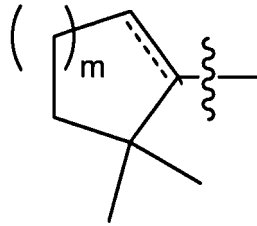
40

50

、3または4個のメチル基で置換されている。かかる幾つかの他の実施形態では、Aは、式

【0205】

【化42】



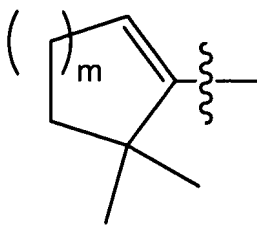
10

を有し、

式中、mは、1、2または3であり、点線は、単結合または二重結合を示す。かかる幾つかの実施形態では、Aは、式

【0206】

【化43】



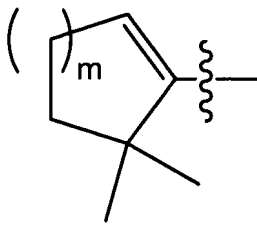
20

を有し、

式中、mは、1、2または3である。かかる他の実施形態では、Aは、式

【0207】

【化44】



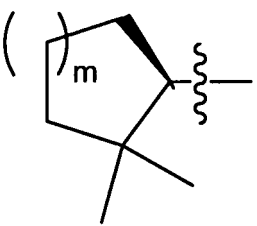
30

を有し、

式中、mは、1、2または3であり、波線は、化合物が、分子の残りに結合している炭素に対して、R立体化学、S立体化学またはRおよびS立体化学の混合物を有することを示す。かかる幾つかの実施形態では、Aは、式

【0208】

【化45】



40

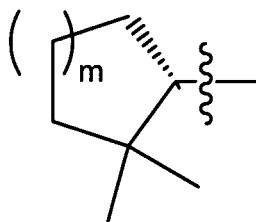
を有し、

式中、mは、1、2または3である。他の実施形態では、Aは、式

【0209】

50

【化 4 6】



を有し、

式中、 m は、1、2または3である。幾つかの実施形態では、 A は、 $-OR^{4a}$ 基である。かかる幾つかの実施形態では、 R^{4a} は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、 t -ブチルまたはこれらの異性体から選択される。幾つかの実施形態では、 R^{4a} は、置換されているかかるアルキル基から選択される。例えば幾つかの実施形態では、 R^{4a} は、 CF_3 基または別のペルハロアルキル基等のトリハロアルキル基であってよい。

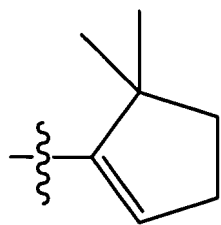
10

【0 2 1 0】

式 I V または 式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、 A は、

【0 2 1 1】

【化 4 7】



20

である。

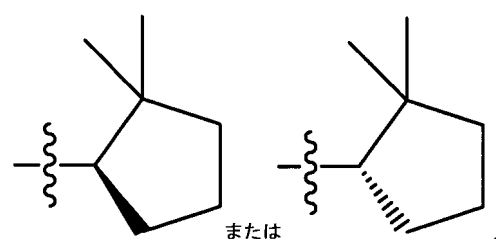
【0 2 1 2】

式 I V または 式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、 A は、

【0 2 1 3】

30

【化 4 8】



から選択される。

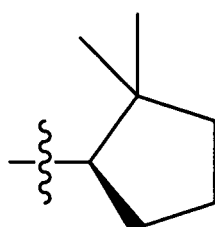
【0 2 1 4】

40

式 I V または 式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、 A は、

【0 2 1 5】

【化 4 9】



50

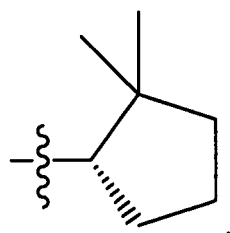
である。

【0216】

式IVまたは式VIの化合物の幾つかの実施形態では、Aは、

【0217】

【化50】



10

である。

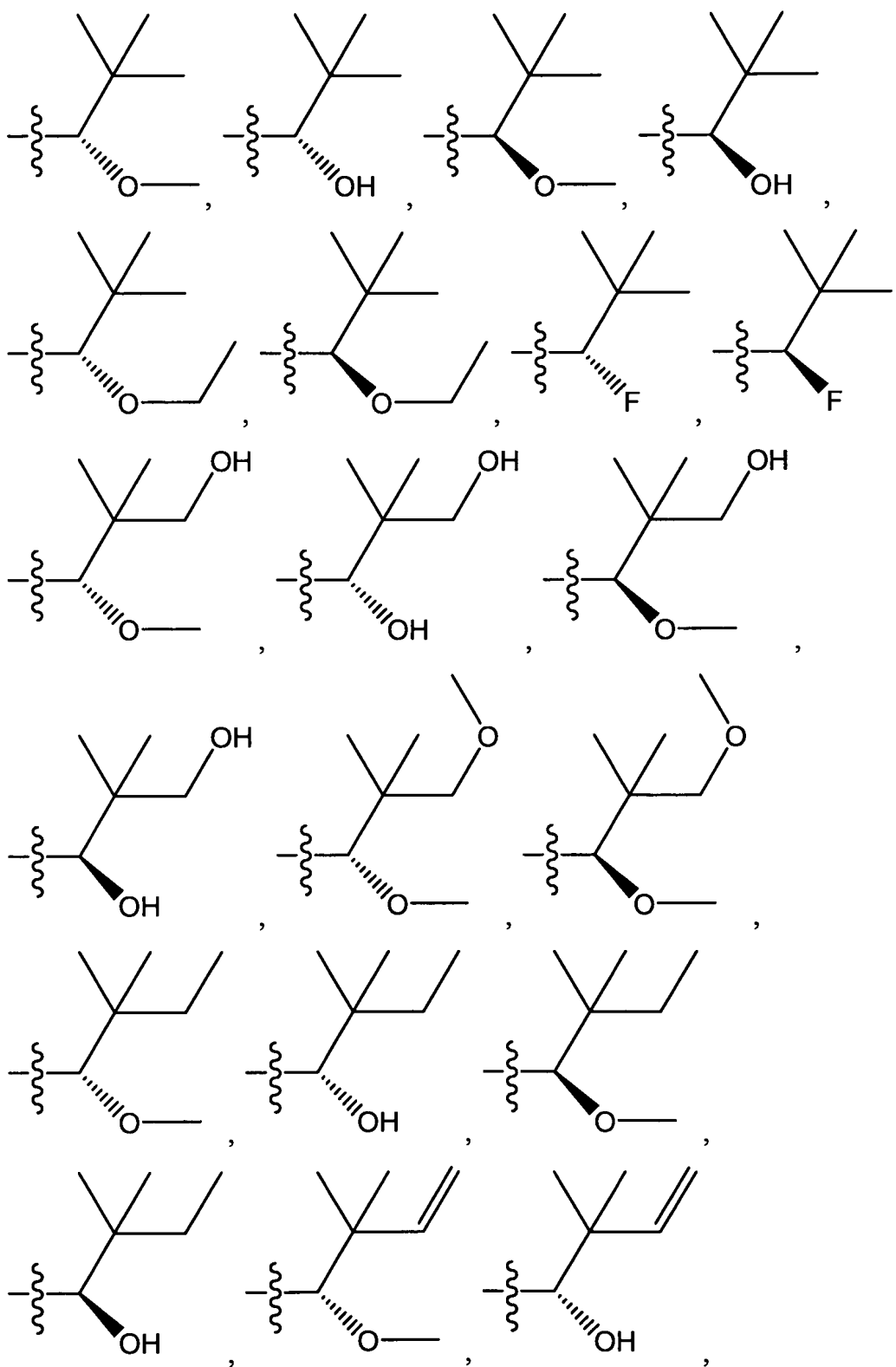
【0218】

式IVまたは式VIの化合物の幾つかの実施形態では、Aは(C₁ - C₁₂)アルキルであり、または(C₂ - C₁₂)アルケニル基であり、(C₁ - C₁₂)アルキルまたは(C₂ - C₁₂)アルケニル基は、少なくとも1つのA'基で置換されており、A'は、-F、-OH、-O-(C₁ - C₄)アルキル、-O(C₁ - C₄)アルキル-アリール、-O(C₂ - C₈)アルケニルまたは-O-(C₁ - C₄)アルキル-O-(C₁ - C₄)アルキルから選択される。したがって幾つかの実施形態では、Aは、

20

【0219】

【化 5 1】

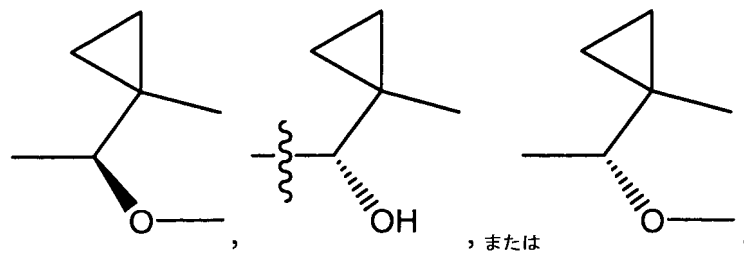
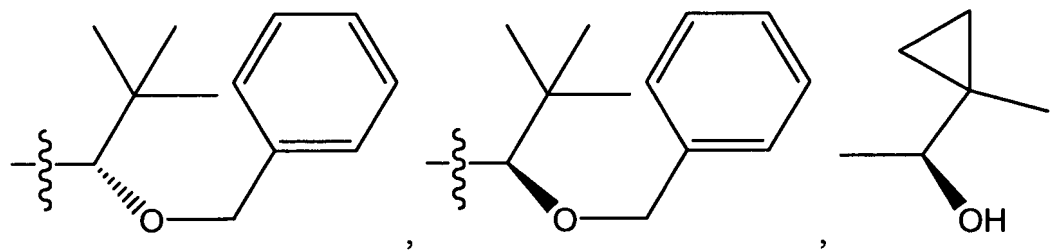
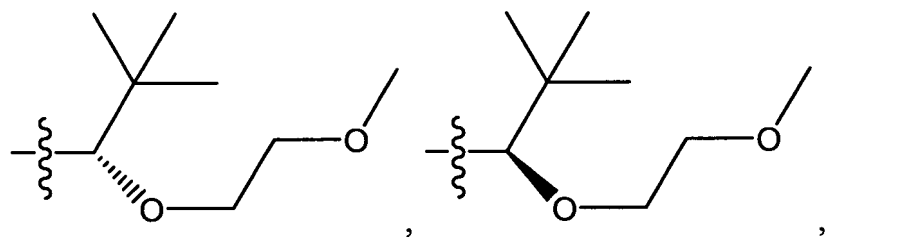
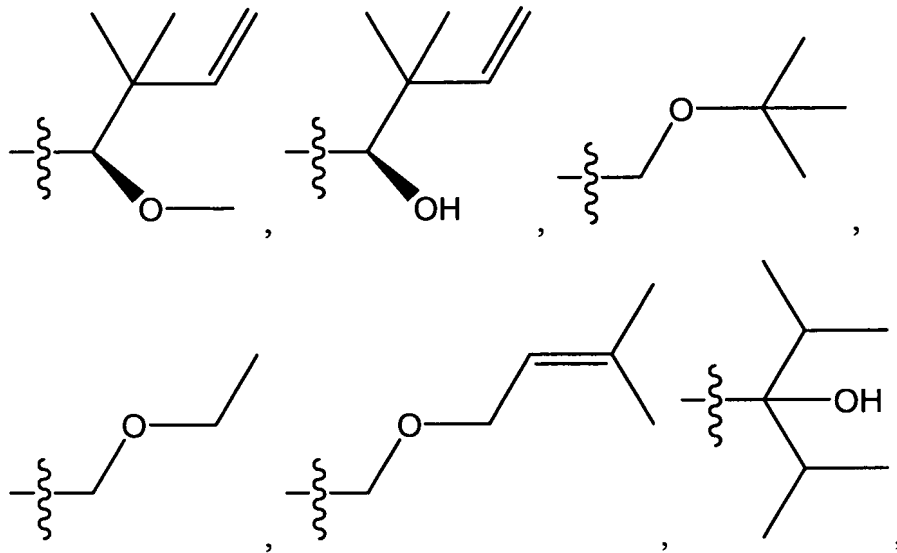


10

20

30

40



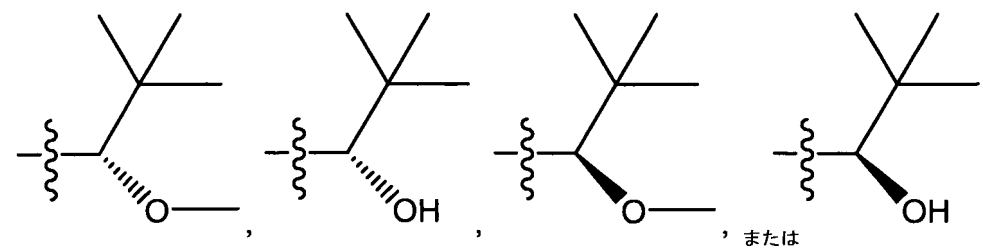
のいずれか 1 つまたは全てから選択される。

【0 2 2 0】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、

【0 2 2 1】

【化 5 2】



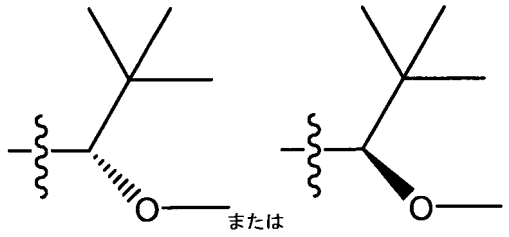
から選択される。

【0 2 2 2】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、

【0223】

【化53】



から選択される。

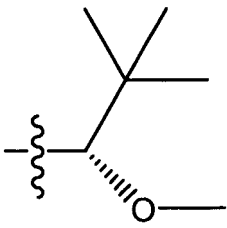
10

【0224】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、

【0225】

【化54】



20

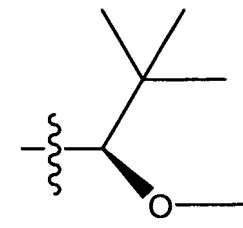
である。

【0226】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、

【0227】

【化55】



30

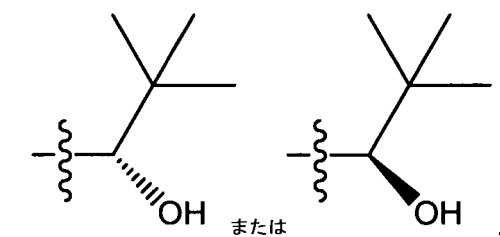
である。

【0228】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、

【0229】

【化56】



40

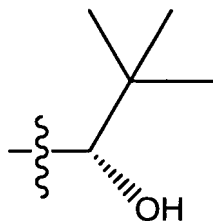
から選択される。

【0230】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、

【0231】

【化 5 7】



である。

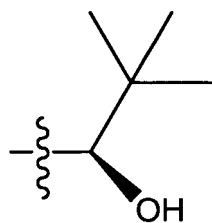
【0 2 3 2】

10

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、

【0 2 3 3】

【化 5 8】



20

である。

【0 2 3 4】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、 $(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-O-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-O-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-O-(C_1 - C_4)$ アルキル-アリールまたは N もしくは O から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 4 から 7 員の複素環から選択され、該複素環は、環員の間に 0 個または 1 個の二重結合を含む。

【0 2 3 5】

幾つかの実施形態では、式 I V または式 V I の化合物は、式 I V の化合物である。

【0 2 3 6】

30

幾つかの実施形態では、式 I V または式 V I の化合物は、式 V I の化合物である。

【0 2 3 7】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、G は CR^{11a} であり、J は CR^{11b} であり、K は CR^{11c} である。かかる幾つかの実施形態では、 R^{11a} 、 R^{11b} および R^{11c} のそれぞれは H である。

【0 2 3 8】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、G は CR^{11a} であり、J は CR^{11b} であり、K は N である。他の実施形態では、G は CR^{11a} であり、J は N であり、K は CR^{11} である。さらに他の実施形態では、G は N であり、J は CR^{11b} であり、K は CR^{11} である。

40

【0 2 3 9】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、 R^3 は、 $-OH$ 、 $-O(C_1 - C_2)$ アルキルまたは $-S(C_1 - C_2)$ アルキルから選択される。かかる幾つかの実施形態では、 R^3 は $-O(C_1 - C_2)$ アルキルである。かかる幾つかの実施形態では、 R^3 は $-OCH_3$ である。

【0 2 4 0】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、 R^1 は、H および $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択される。かかる幾つかの実施形態では、 R^1 および R^{1a} は、独立に、H および CH_3 から選択される。かかる幾つかの実施形態では、 R^1 および R^{1a} は、両方共 H である。かかる他の実施形態では、 R^1 および R^{1a} の一方は H であり、 R^1 お

50

よび R^{1a} の他方は CH_3 である。かかるさらなる他の実施形態では、 R^1 および R^{1a} は、両方共 CH_3 である。

【0241】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、 R^{14} および R^{15} は、各場合、H および CH_3 から選択される。

【0242】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、 R^2 は、F、 CF_3 または $(C_1 - C_6)$ アルコキシから選択される。かかる幾つかの実施形態では、 R^2 は F である。

【0243】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、 R^2 は、H または F である。

10

【0244】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、 R^2 はブトキシである。

【0245】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{12a} 、 R^{12b} および R^{12c} のそれぞれは H である。

【0246】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、 q は 0 である。

【0247】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、W、Y および Z は、全て C-H である。

20

【0248】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、X は O である。

【0249】

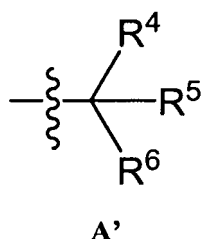
式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、 $(C_3 - C_{10})$ アルキルまたは $(C_4 - C_{10})$ アルケニルから選択される。

【0250】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、式 A' の基であり、

【0251】

【化59】



30

式中、波線は結合点を示し、

R^4 、 R^5 および R^6 は、独立に、H、F または $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、 R^4 、 R^5 および R^6 の少なくとも 2 つは、H 以外であり、または R^4 、 R^5 および R^6 の 2 つまたは 3 つは、一緒になって、置換されてもよい飽和のまたは部分的に不飽和の 3-8 員の単環式または二環式環を形成する。

40

【0252】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、 R^7 および R^8 は、両方共 H である。他の実施形態では、 R^7 および R^8 の少なくとも一方は CH_3 である。

【0253】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、 R^{16} は H である。他の実施形態では、 R^{16} は、幾つかの実施形態ではメチル、エチル、プロピルまたはブチル基等の $(C_1 - C_4)$ アルキル基である。かかる幾つかの実施形態では、 R^{16} はメチル基である。

【0254】

50

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、G は C R^{11a} であり、J は C R^{11b} であり、K は C R^{11c} であり、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{12a} 、 R^{12b} および R^{12c} は、全て H であり、W は $\text{C}-\text{H}$ であり、Y は $\text{C}-\text{H}$ であり、Z は $\text{C}-\text{H}$ であり、 R^2 は F であり、 R^3 はメトキシであり、 R^7 は H であり、 R^8 は H であり、X は O であり、q は 0 であり、p は、1、2 または 3 である。かかる幾つかの実施形態では、 R^{16} は H である。かかる他の実施形態では、 R^{16} は、幾つかの実施形態ではメチル基等の ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) アルキル基である。

【0255】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、A は分岐鎖 ($\text{C}_4 - \text{C}_8$) アルキル基である。かかる幾つかの実施形態では、A は t -ブチル基である。

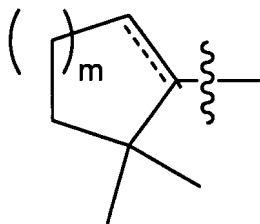
10

【0256】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、置換されてもよい ($\text{C}_5 - \text{C}_7$) シクロアルキル基または置換されてもよい ($\text{C}_5 - \text{C}_7$) シクロアルケニル基である。かかる幾つかの実施形態では、($\text{C}_5 - \text{C}_7$) シクロアルキル基または ($\text{C}_5 - \text{C}_7$) シクロアルケニル基は、1、2、3 または 4 個のメチル基で置換されている。式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、式

【0257】

【化60】



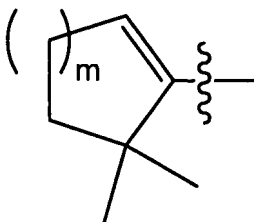
20

の基であり、

式中、m は、1、2 または 3 であり、点線は、単結合または二重結合を示す。かかる幾つかの実施形態では、A は、式

【0258】

【化61】



30

の基であり、

式中、m は、1、2 または 3 である。

【0259】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、A は $-\text{OCF}_3$ である。

40

【0260】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、 $-\text{O}-$ ($\text{C}_3 - \text{C}_{10}$) アルキルまたは $-\text{O}-$ ($\text{C}_3 - \text{C}_{10}$) アルケニルである。

【0261】

式 I V または式 V I の化合物の幾つかの実施形態では、A は、1 個または 2 個のメチル基で置換されてもよい $-\text{O}-$ ($\text{C}_3 - \text{C}_8$) シクロアルキルである。

【0262】

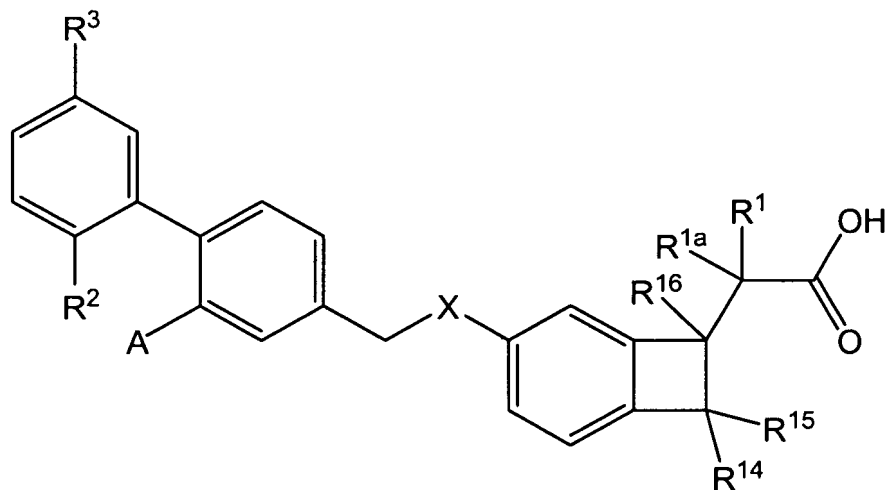
幾つかの実施形態では、式 I V の化合物は、式 V A、V B または V C の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルエステル

50

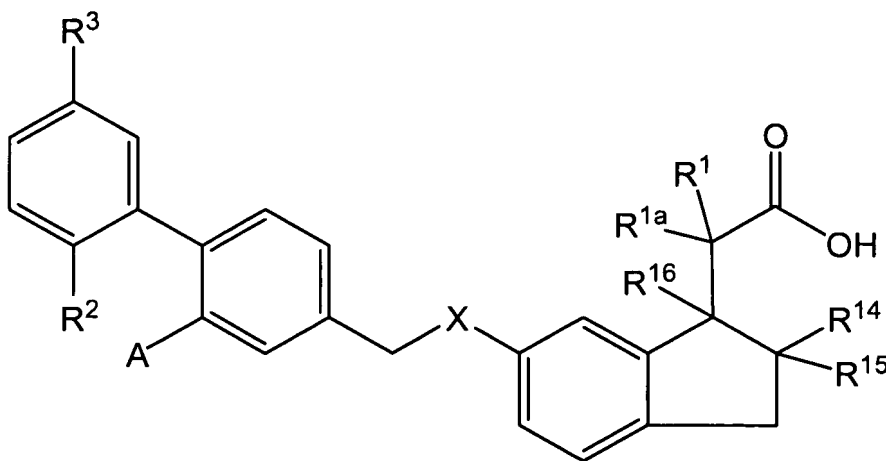
、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステル、またはこれらの混合物である。式 V A、V B および V C の化合物は以下の構造を有し、変数のそれぞれは、本明細書に記載の実施形態のいずれかの値のいずれかを有する。

【 0 2 6 3 】

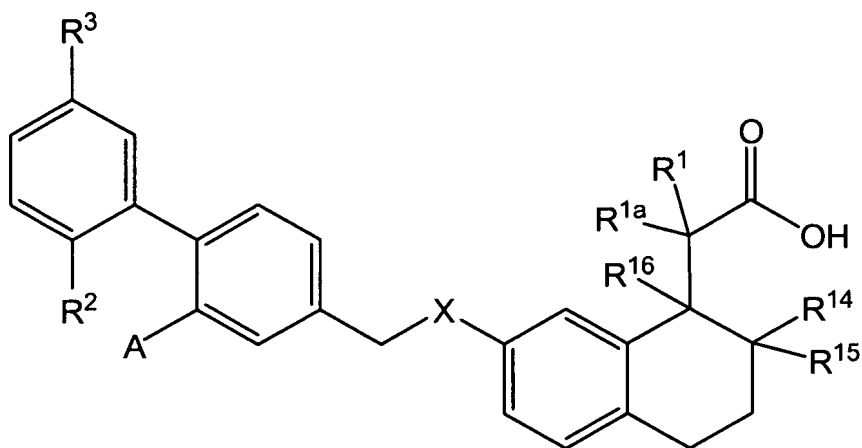
【 化 6 2 】



VA



VB



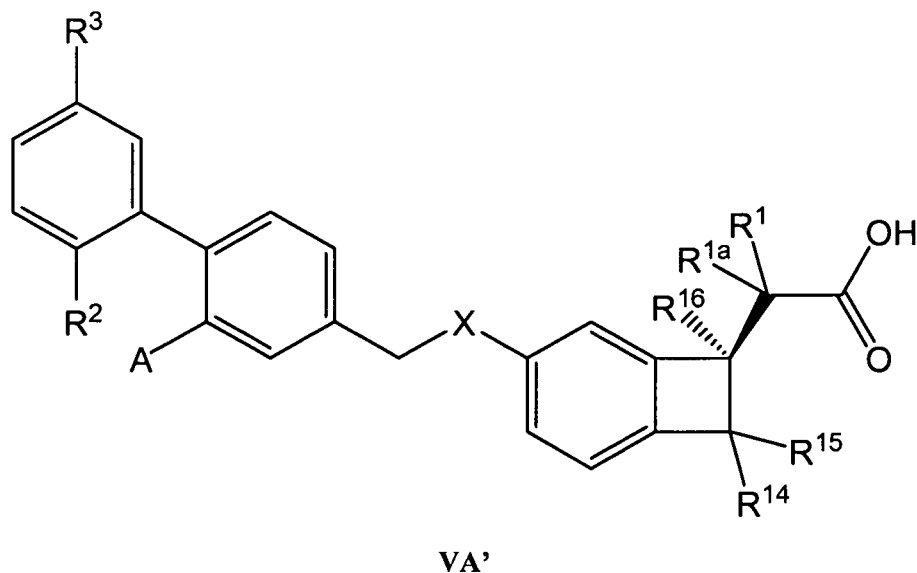
VC.

【 0 2 6 4 】

幾つかの実施形態では、式VA、VBまたはVCの化合物は、式VA'、VB'またはVC'の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくはC₁－C₆アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくはC₁－C₆アルキルエステル、またはこれらの混合物である。式VA'、VB'およびVC'の化合物は以下の構造を有し、変数のそれぞれは、本明細書に記載の実施形態のいずれかの値のいずれかを有する。

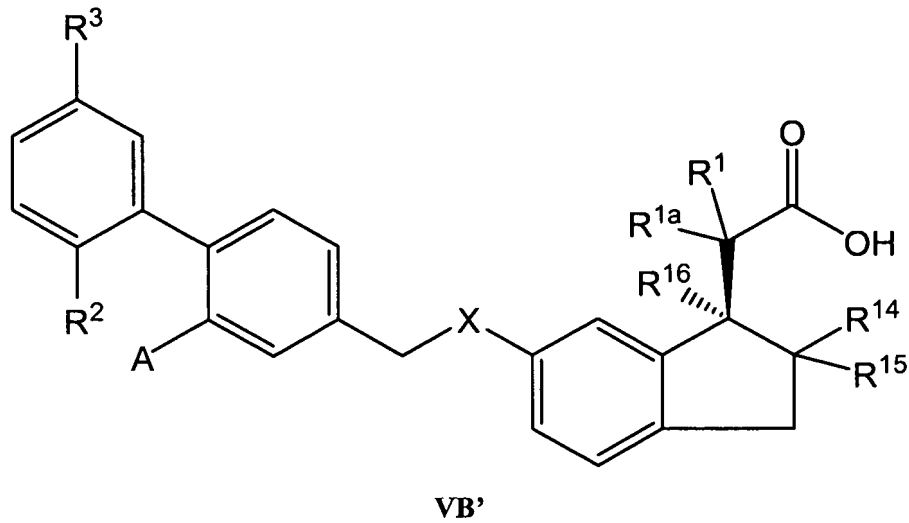
【0265】

【化63】

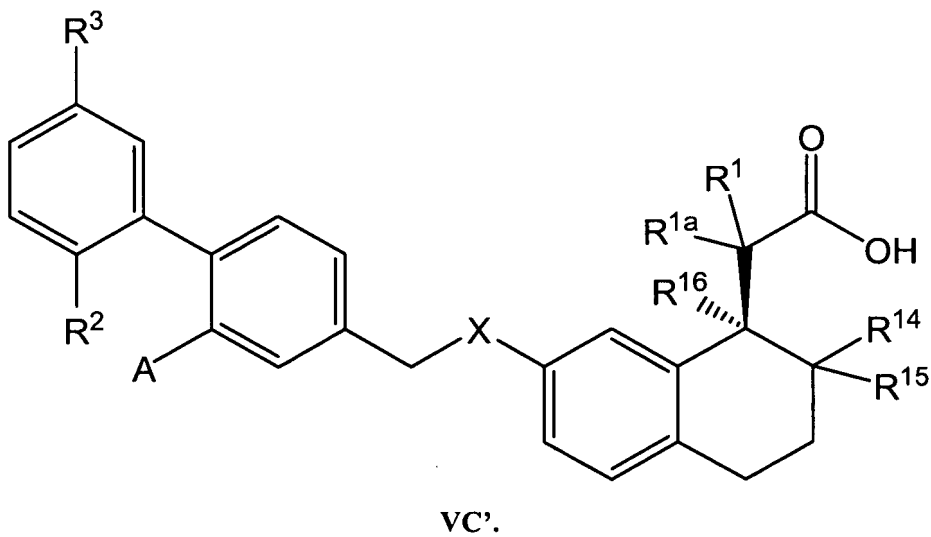


10

20



10



20

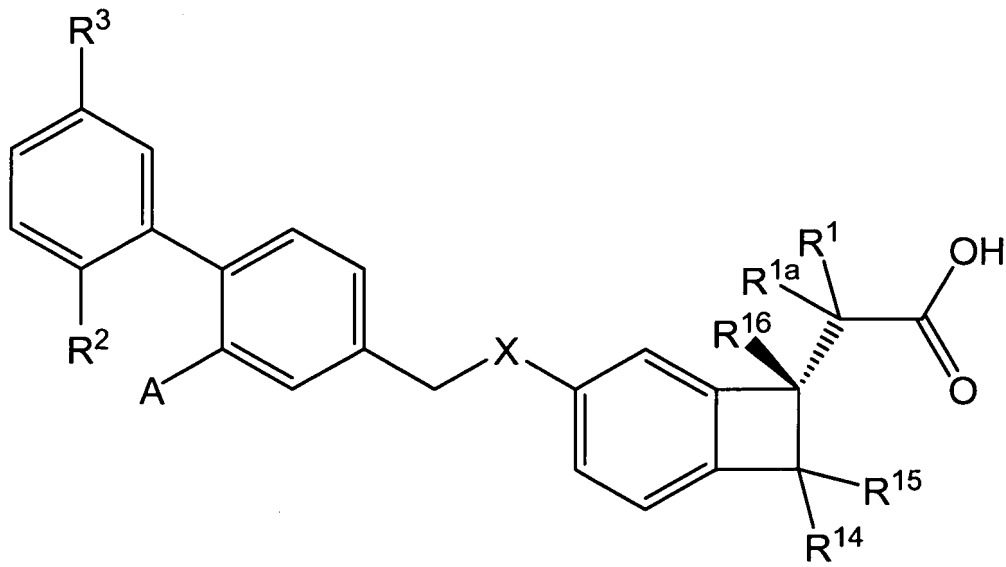
【0266】

30

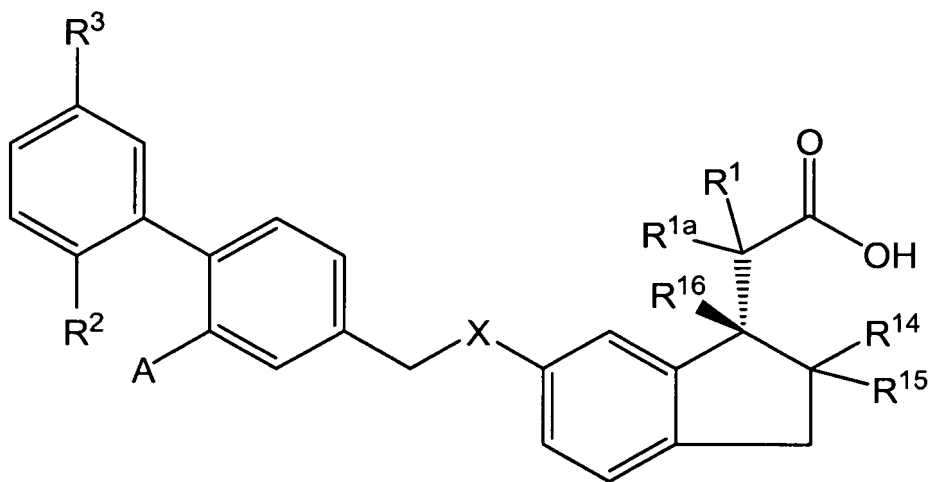
幾つかの実施形態では、式VA、VBまたはVCの化合物は、式VA'、VB'またはVC'の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくはC₁－C₆アルキルエステル、または互変異性体もしくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体もしくはC₁－C₆アルキルエステル、またはこれらの混合物である。式VA'、VB'およびVC'の化合物は以下の構造を有し、変数のそれぞれは、本明細書に記載の実施形態のいずれかの値のいずれかを有する。

【0267】

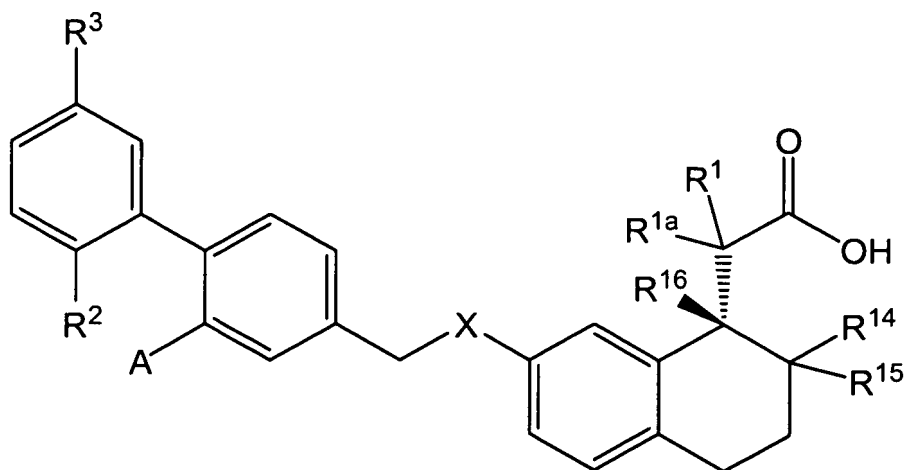
【化 6 4】



VA''



VB''



VC''.

【 0 2 6 8 】

幾つかの実施形態では、実施形態のいずれかの化合物は塩である。他の実施形態では、実施形態のいずれかの化合物は、 $C_1 - C_6$ アルキルエステルである。かかる幾つかの実施形態では、 $C_1 - C_6$ アルキルエステルは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、ペンチルまたはヘキシルエステルである。かかる幾つかの実施形態では、エス

10

20

30

40

50

テルは、メチルまたはエチルエステルである。

【0269】

幾つかの実施形態では、化合物は、立体異性体として純粋なS-エナンチオマーを含む。他の実施形態では、化合物は、立体異性体として純粋なR-エナンチオマーを含む。さらに他の実施形態では、化合物は、S-およびR-エナンチオマーの混合物を含む。

【0270】

別の態様では、本発明は、薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤および本発明の実施形態のいずれかの化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0271】

別の態様では、本明細書に記載の実施形態のいずれかの化合物を使用して、医薬品を調製する。

【0272】

さらに別の態様では、本発明は、実施形態のいずれかの化合物および第2の治療剤を含む治療組成物を、GPR40によって媒介される疾患または状態の治療において同時に、別個に、または連続して使用するための組合せの調製物として提供する。かかる幾つかの実施形態では、疾患または状態は、II型糖尿病である。幾つかの実施形態では、第2の治療剤は、メトホルミン、チアゾリジンジノンまたはDPP-IV阻害剤から選択される。幾つかの実施形態では、本明細書に記載の実施形態のいずれかの化合物および第2の治療剤は、単一組成物として提供される。他の実施形態では、本明細書に記載の実施形態のいずれかの化合物および第2の治療剤は、キットの一部として別個に提供される。

【0273】

幾つかの実施形態では、本発明は、医薬品として使用するための本明細書に記載の実施形態のいずれかの化合物を提供する。

【0274】

幾つかの実施形態では、本発明は、GPR40の調節に使用するための、本明細書に記載の実施形態のいずれかの化合物を提供する。

【0275】

幾つかの実施形態では、本発明は、II型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、代謝症候群、症候群X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌または浮腫から選択される疾患または状態の治療において使用するための、本明細書に記載の実施形態のいずれかの化合物を提供する。かかる幾つかの実施形態では、化合物は、II型糖尿病を治療するために使用される。

【0276】

6. 2. 2 化合物の調製

本発明の化合物は、多様な合成または半合成技術によって調製することができる。スキーム1は、エステルAを利用して、式Iの本発明の例示的化合物のための一般合成スキームを提供するものであり、スキーム1の変数は、実施形態のいずれかに関して先に記載した値のいずれかを有し、VはOHであり、またはそれに限定されるものではないが、Cl、BrもしくはI等のハロゲンであり、またはそれに限定されるものではないが、OTs（トシラート）またはOTf（トリフラート）等のスルホナートエステルであり、Alkは、1-8個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル基である。AのフェノールOH基は、SHで置き換えることができ、Vが、示した化合物と類似のS含有誘導体（X=S）を生成するためのハロゲンである化合物と反応し得ることを理解されよう。様々なビフェニル化合物の合成は、WO2005/086661およびUS2006/0004012に記載されており、それら全体を、あたかも本明細書に完全に記載されるように、共に参照により本明細書に組み込む。関連化合物のさらなる関連合成経路も、これらの参考文献に記載されている。適切な出発材料は、当業者に公知であり明らかである技術によっ

10

20

30

40

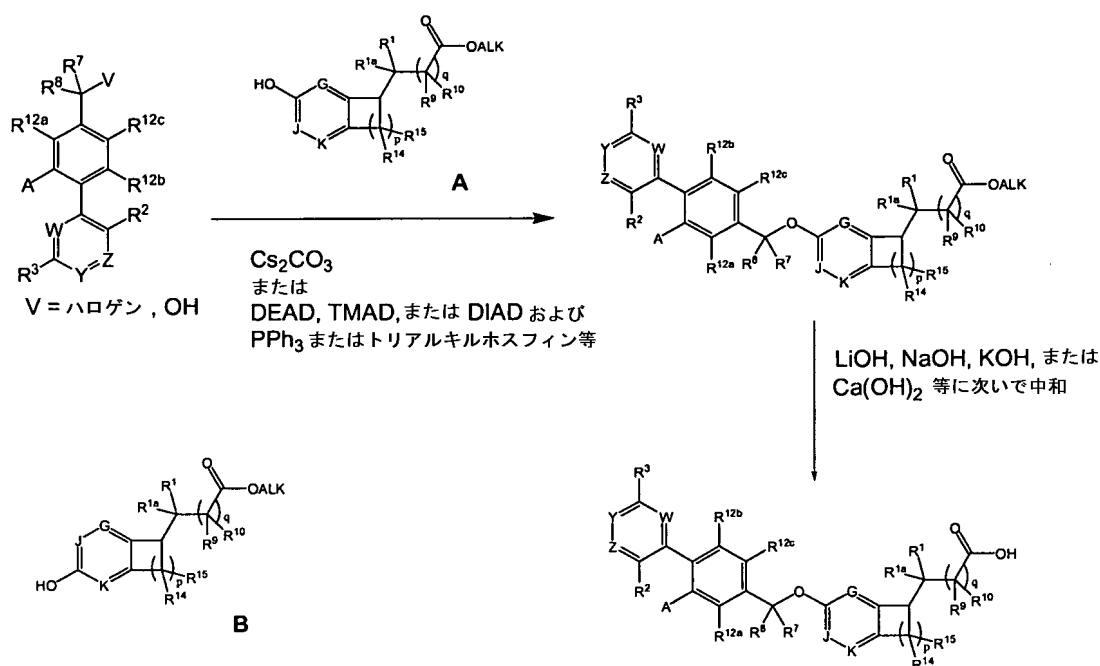
50

て調製することができ、または出発材料は市販で利用可能なこともある。当業者は、合成経路を改変して、様々な出発材料または代替試薬を使用することができ、条件（例えば温度、溶媒等）の適切な調節により、所望の変形を達成し得ることを理解されよう。当業者は、特定の化合物の調製に保護基が必要となり得ることを認識し、選択した保護基と適合する条件を認識されよう。かかる保護基の例には、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis、Greene, T. W. ; Wuts, P. G. M.、John Wiley & Sons、New York、N. Y.（第3版、1999年）に記載されているものが含まれる。したがって、本明細書に記載の例示的方法および具体例は、本発明を例示するものであり、本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではない。スキーム1に示す一般合成経路は、スキーム1に示すAをBで置き換えることによって、式IIIの化合物を調製するために使用できることも、容易に理解されよう。

【0277】

【化65】

スキーム1



【0278】

6. 2. 3 組成物

別の態様では、本発明は、本発明の1つ以上の化合物および薬学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む、薬学的な使用に適した医薬組成物を提供する。

【0279】

「組成物」という用語は、本明細書で使用される場合、特定成分を（指示がある場合には特定量で）含む生成物ならびに特定量の特定成分の組合せから直接的または間接的に得られる任意の生成物を包含するものとする。「薬学的に許容される」という用語は、その担体、賦形剤または希釈剤が、製剤の他の成分と適合し、その受容者にとって有害でないことを意味する。

【0280】

組成物製剤は、本発明の化合物（本明細書では活性成分と呼ぶ）の1つ以上の薬物動態特性（例えば、経口生体利用能、膜透過性）を改善することができる。

【0281】

本発明の化合物を投与するための医薬組成物は、好都合には単位剤形として提供することができ、当業者に周知の方法のいずれかによって調製することができる。全ての方法は、活性成分を、1つ以上の副成分を構成する担体と組み合わせるステップを含む。一般に

医薬組成物は、活性成分を、液体担体もしくは微粉化した固体担体またはその両方と均質に密に組み合わせ、次いで、生成物を必要に応じて所望の製剤に成形することによって調製される。医薬組成物では、対象となる活性化合物は、疾患の進行または状態に応じて所望の効果をもたらすのに十分な量で含まれる。

【0282】

活性成分を含有する医薬組成物は、例えば錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性もしくは油性懸濁剤、分散性散剤もしくは顆粒剤、乳剤、硬質もしくは軟質カプセル剤、またはシロップ剤もしくはエリキシル剤等の経口使用に適した形態であってよい。経口使用を企図した組成物は、医薬組成物の製造について当技術分野で公知の任意の方法に従って調製することができる。かかる組成物は、薬学的に洗練され、口当たりの良い調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤から選択される1つ以上の薬剤を含有することができる。錠剤は、活性成分を、錠剤の製造に適した他の非毒性の薬学的に許容される賦形剤との混合物として含有する。これらの賦形剤は、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム等の不活性希釈剤、造粒剤および崩壊剤、例えばトウモロコシデンプンまたはアルギン酸、結合剤、例えばデンプン、ゼラチンまたはアラビアガム、ならびに潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであってよい。錠剤は、コーティングされていなくてもよく、または公知の技術によってコーティングして、胃腸管での崩壊および吸収を遅延し、それによって長期にわたる持続作用をもたらすことができる。例えば、モノステアリン酸グルセリルまたはジステアリン酸グリセリル等の時間遅延材料を使用することができる。これらを、米国特許第4,256,108号、同第,160,452号および同第4,265,874号に記載の技術によってコーティングして、制御放出のための浸透圧性治療錠剤を形成することもできる。

【0283】

経口使用のための製剤は、活性成分を、不活性な固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合する硬質ゼラチンカプセル剤として提供することができ、または活性成分を、水もしくは油性媒体、例えばピーナッツ油、液体パラフィンもしくはオリーブ油と混合する軟質ゼラチンカプセル剤として提供することもできる。

【0284】

水性懸濁液は、活性成分を、水性懸濁液の製造に適した賦形剤との混合物として含有する。かかる賦形剤は、懸濁化剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、ガムトラガカントおよびアラビアガムであり、分散剤または湿潤剤は、天然に存在するホスファチド、例えばレシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール等のエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール由来の部分エステル縮合生成物、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物由来の部分エステル縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリエチレンソルビタンであってよい。水性懸濁液は、1つ以上の保存剤、例えばエチルまたはn-プロピル、p-ヒドロキシ安息香酸、1つ以上の着色剤、1つ以上の香味剤、およびショ糖またはサッカリン等の1つ以上の甘味剤を含有することもできる。

【0285】

油性懸濁液は、活性成分を、植物油、例えばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油、または液体パラフィン等の鉱油に懸濁することによって製剤化することができる。油性懸濁剤は、増粘剤、例えば蜜蝋、硬質パラフィンまたはセチルアルコールを含有することができる。前述のもの等の甘味剤および風味剤を添加して、口当たりの良い経口調製物を提供することができる。これらの組成物は、アスコルビン酸等の抗酸化剤を添加することによって、保存することができる。

【0286】

水を添加することによって水性懸濁液を調製するのに適した分散性散剤および顆粒剤は、活性成分を、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤、および1つ以上の保存剤との混合物として提供する。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤は、既に先に列挙したものによって例示される。さらなる賦形剤、例えば甘味剤、香味剤および着色剤が存在していてもよい。

【0287】

本発明の医薬組成物は、水中油乳剤の形態であってもよい。油相は、植物油、例えばオリーブ油もしくはラッカセイ油、または鉱油、例えば液体パラフィン、またはこれらの混合物であってもよい。適切な乳化剤は、天然に生じるガム、例えばアラビアガムまたはガムトラガカント、天然に生じるホスファチド、例えば大豆、レシチン、ならびに脂肪酸およびヘキシトール無水物由来のエステルまたは部分エステル、例えばモノオレイン酸ソルビタン、ならびに前記部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールであってもよい。乳剤は、甘味剤および香味剤を含有することもできる。

10

【0288】

シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味剤、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはショ糖と共に製剤化することができる。かかる製剤は、粘滑薬、保存剤、ならびに香味剤および着色剤を含有することもできる。

【0289】

医薬組成物は、注射可能な滅菌水性または油性懸濁剤の形態であってもよい。この懸濁剤は、先に列挙した適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、公知の技術に従って製剤化することができる。注射可能な滅菌調製剤は、非毒性の非経口として許容される希釈剤または溶媒中の注射可能な滅菌溶液または懸濁液、例えば1, 3-ブタンジオール中溶液であってもよい。使用できる許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンガー溶液および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに滅菌固定油は、溶媒または懸濁化媒体として好都合に使用される。この目的では、合成モノまたはジグリセリドを含む任意のブランドの固定油を使用することができる。さらにオレイン酸等の脂肪酸は、注射可能な調製物に使用できることが見出されている。

20

【0290】

医薬組成物は、薬物の直腸投与のための坐剤の形態で投与することもできる。これらの組成物は、薬物を、常温では固体であるが直腸温度では液体になり、したがって直腸内で溶融して薬物を放出することになる適切な非刺激性賦形剤と混合することによって調製できる。かかる材料には、例えばカカオ脂およびポリエチレングリコールが含まれる。

30

【0291】

局所使用については、本発明の化合物を含有するクリーム剤、軟膏剤、ゼリー剤、溶液剤または懸濁剤等が使用される。本明細書で使用される場合、局所適用は、洗口剤および含嗽剤の使用を含むことも意味する。

【0292】

本発明の医薬組成物および方法はさらに、II型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、代謝症候群、症候群X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌および浮腫の治療に有用な、本明細書に記載の他の治療活性化合物を含むことができる。

40

【0293】

6. 2. 4 使用方法

別の態様では、本発明は、II型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、代謝症候群、症候群X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病

50

性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌および浮腫からなる群から選択される疾患または状態を治療または予防する方法を提供する。該方法は、治療有効量の本発明の実施形態のいずれかの化合物または組成物を、それを必要としている対象に投与するステップを含む。

【0294】

一実施形態では、疾患または状態は、I I型糖尿病である。

【0295】

別の態様では、本発明は、G P R 40の調節に応答する疾患または状態を治療する方法を提供する。かかる方法は、治療有効量の本発明の化合物または組成物を、それを必要としている対象に投与するステップを含む。

10

【0296】

幾つかの実施形態では、疾患または状態は、I I型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、代謝症候群、症候群X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌および浮腫からなる群から選択される。

【0297】

ある実施形態では、疾患または状態は、I I型糖尿病である。

【0298】

20

幾つかの実施形態では、疾患または状態は、肥満である。

【0299】

幾つかの実施形態では、疾患または状態は、高血圧である。

【0300】

本発明の化合物または組成物を投与する幾つかの実施形態では、化合物または組成物は、経口、非経口または局所投与される。幾つかの実施形態では、化合物または組成物は、経口投与される。他の実施形態では、化合物または組成物は、非経口投与される。他の実施形態では、化合物または組成物は、局所投与される。

【0301】

本発明の化合物は、単独で、または1つもしくは複数の他の治療剤と併用投与することができる。したがって幾つかの実施形態では、実施形態のいずれかの化合物または組成物は、第2の治療剤と併用投与される。かかる幾つかの実施形態では、第2の治療剤は、例えばメトホルミンまたはチアゾリジンジオン等のインスリン感作物質である。幾つかの実施形態では、第2の治療剤は、G L P-1類似体である。幾つかの実施形態では、第2の治療剤は、それに限定されるものではないが、シタグリプチン等のD P P-I Vの阻害剤である。

30

【0302】

別の態様では、本発明は、G P R 40の調節に応答する疾患または障害を有する対象に、治療有効量の対象化合物または組成物の1つ以上を投与するステップを含む、かかる疾患または障害の治療または予防方法を提供する。

40

【0303】

さらに別の態様では、本発明は、G P R 40媒介性状態、疾患または障害を有する対象に、治療有効量の対象化合物または組成物の1つ以上を投与するステップを含む、かかる状態、疾患または障害の治療または予防方法を提供する。

【0304】

さらに別の態様では、本発明は、細胞を、対象化合物または組成物の1つ以上と接触させるステップを含む、G P R 40の調節方法を提供する。

【0305】

例えば、幾つかの実施形態では、G P R 40を構造的に発現する細胞を、対象化合物または組成物の1つ以上と接触させる。

50

【0306】

ある実施形態では、接触させられる細胞は、例えば、細胞内に導入された異種核酸から GPR40 を発現することによって、または別の例としては細胞に対して内因性の核酸からの GPR40 の発現を上方制御することによって GPR40 を発現または過剰発現するように生成することができる。

【0307】

治療を受ける疾患および対象の状態に応じて、本発明の化合物は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、嚢内注射または注入、皮下注射または埋込み）、吸入、経鼻、経膈、直腸、舌下または局所（例えば、経皮、局所）投与経路によって投与することができ、単独で、または各投与経路に適した従来の非毒性の薬学的に許容される担体、アジュバントおよびビヒクルを含有する適切な単位投与製剤として一緒に製剤化することができる。本発明はまた、確定した時間にわたって活性成分が放出されるデポー製剤としての本発明の化合物の投与を企図する。

【0308】

II 型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、代謝症候群、症候群 X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌および浮腫または GPR40 に関連する他の状態または障害の治療または予防において、適切な投与レベルは、一般に体重 1 kg につき 1 日当たり約 0.001 から 100 mg となり、これは単回投与または多回投与で投与することができる。好ましくは、投与レベルは、1 日当たり約 0.01 から約 25 mg/kg、より好ましくは 1 日当たり約 0.05 から約 10 mg/kg となろう。適切な投与レベルは、1 日当たり約 0.01 から 25 mg/kg、1 日当たり約 0.05 から 10 mg/kg、または 1 日当たり約 0.1 から 5 mg/kg であってよい。この範囲内で、用量は、1 日当たり 0.005 から 0.05、0.05 から 0.5 または 0.5 から 5.0 mg/kg であってよい。経口投与について、組成物は、治療を受ける患者への投与を症候に合わせて調節するために、好ましくは活性成分を 1.0 から 1000 ミリグラム、特に活性成分を 1.0、3.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0 および 1000.0 ミリグラム含有する錠剤の形態で提供される。化合物は、1 日 1 回から 4 回のレジメンで、好ましくは 1 日 1 回または 2 回投与することができる。

【0309】

しかし、任意の特定の患者に対する特定の用量レベルおよび投与頻度は、変更することができ、使用する特定の化合物の活性、化合物の代謝安定性および作用期間、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与方法および投与時間、排出率、薬物の組合せ、特定の状態の重症度、ならびに療法を受ける宿主を含む様々な因子に応じて変わることを理解されよう。

【0310】

本発明の化合物は、II 型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、代謝症候群、症候群 X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌および浮腫を含む、本発明の化合物が有用となる疾患または状態の治療、予防、抑制または緩和に有用な他の薬剤と組み合わせることができ、または併用することができる。かかる他の薬剤または薬物は、したがって一般に使用される経路および量で、本発明の化合物と同時に、または連続して投与することができる。本発明の化合物が 1 つ以上の薬物と同時に使用される場合、本発明の化合物に加えてかかる他の薬物を含有する医薬組成物が好ましい。したがって本発明の医薬組成

物は、本発明の化合物に加えて、1つ以上の他の活性成分または治療剤も含有するものを含む。

【0311】

本発明の化合物は、本明細書に記載のもの等の第2の治療剤と併用することができる。したがって幾つかの実施形態では、GPR40によって媒介される疾患または状態を有する対象の治療において同時に、別個にまたは連続して使用するために組み合わせた調製物として、本発明の化合物および第2の治療剤を含む治療組成物が提供される。幾つかの実施形態では、GPR40によって媒介される疾患または状態の危険性がある対象の予防治療において同時に、別個にまたは連続して使用するために組み合わせた調製物として本発明の化合物および第2の治療剤を含む治療組成物が提供される。かかる幾つかの実施形態では、諸成分は、単一組成物として提供される。他の実施形態では、化合物および第2の治療剤は、キットの一部として別個に提供される。

10

【0312】

本発明の化合物と組み合わせることができる、別個にまたは同じ医薬組成物として投与される他の治療剤の例には、それに限定されるものではないが、(a) HMG-CoA還元酵素阻害剤（例えば、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチンおよび他のスタチン）、胆汁酸捕捉剤（例えば、コレスチラミンおよびコレスチポール）、ビタミンB₃（ニコチン酸またはナイアシンとしても公知）、ビタミンB₆（ピリドキシン）、ビタミンB₁₂（シアノコバラミン）、フィブリン酸誘導体（例えば、ゲムフィブロジル、クロフィブラート、フェノフィブラートおよびベンザフィブラート（benzafibrate））、プロブコール、ニトログリセリンおよびコレステロール吸収阻害剤（例えば、メリナミド等の、 β -シトステロールおよびアシルCoA-コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）阻害剤）、HMG-CoAシンターゼ阻害剤、スクアレンエポキシダーゼ阻害剤ならびにスクアレン合成酵素阻害剤等のコレステロール降下剤、(b) 血栓溶解剤（例えば、ストレプトキナーゼ、アルテプラザーゼ、アニストレプラザーゼおよびレテプラザーゼ）、ヘパリン、ヒルジンおよびワルファリン誘導体、 β -遮断薬（例えば、アテノロール）、 β -アドレナリン作動薬（例えば、イソプロテレノール）、ACE阻害剤および血管拡張剤（例えば、ニトロプルシドナトリウム、ニカルジピン塩酸塩、ニトログリセリンおよびエナラプリラート（enaloprilat））等の抗血栓剤、ならびに(c) インスリンおよびインスリン模倣薬、スルホニル尿素（例えば、グリブリド、メグリナチド（meglinatide））、ビグアニド、例えばメトホルミン（GLUCOPHAGE（登録商標））、 α -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース）、インスリン感作剤、例えばチアゾリジノン化合物、ロシグリタゾン（AVANDIA（登録商標））、トログリタゾン（REZULIN（登録商標））、シグリタゾン、ピオグリタゾン（ACTOS（登録商標））およびエングリタゾン、DPP-IV阻害剤、例えばビルダグリプチン（Galvus（登録商標））、シタグリプチン（Januvia（商標））およびGLP-I類似体、例えばエクセナチド（Byetta（登録商標））等の抗糖尿病剤が含まれる。幾つかの実施形態では、本発明の化合物は、DPP-IV阻害剤またはGLP-I類似体と一緒に投与することができる。幾つかの実施形態では、本発明の化合物は、それら全体を、あたかも本明細書に具体的に記載されるように、あらゆる目的で参照により本明細書に組み込む米国特許出願第2006/0270701号に記載のDPP-IV阻害剤のいずれかと共に投与される。

20

30

40

【0313】

本発明の化合物と第2の活性成分の重量比は、各成分の有効量に応じて変更することができ、またそれに応じて変わる。一般に、それぞれの有効量が使用されることになる。一般に、本発明の化合物および他の活性成分の組合せも前述の範囲に含まれるが、各場合、有効量の各活性成分が使用されるべきである。

【0314】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物または組成物を投与するステップを含む、対象における循環インスリン濃度の調節方法を提供する。

50

【0315】

幾つかの実施形態では、インスリン濃度は、化合物が対象に投与された後に増大する。

【0316】

他の実施形態では、インスリン濃度は、化合物が対象に投与された後に低下する。

【0317】

本明細書に記載の化合物および組成物は、様々な病状および状態を治療するために使用することができる。したがって幾つかの実施形態では、記載の実施形態のいずれかの組成物の化合物は、I I型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、代謝症候群、症候群X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌および浮腫からなる群から選択される疾患または状態を治療するために使用される。かかる幾つかの実施形態では、疾患または状態は、I I型糖尿病である。

10

【0318】

本発明の化合物は、G P R 40を調節するために使用することもできる。したがって、幾つかの実施形態では、実施形態のいずれかの化合物または組成物は、G P R 40を調節するために使用される。

【0319】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの化合物は、I I型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、代謝症候群、症候群X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓疾患、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌および／または浮腫等の本明細書に記載の疾患または状態を治療する医薬品を調製するために使用することができる。幾つかの実施形態では、疾患または状態は、I I型糖尿病である。実施形態のいずれかの化合物は、I I型糖尿病を有する哺乳動物対象等の対象においてG P R 40を調節する医薬品を調製するために使用することもできる。

20

【0320】

以下の実施例は、例示によって提供され、本発明の範囲を限定するものではない。当業者は、本質的に類似の結果をもたらすために改変することができる様々な重要性の低いパラメータを容易に認識されよう。

30

【実施例】

【0321】

7. 実施例

別段の指定がない限り、全ての化合物は市販の供給源から得、または本明細書に記載の方法および実験手順を使用して調製した。様々な手順が米国特許出願第2006/0004012号にも記載されており、それら全体を、あたかも本明細書に具体的に記載されるように、あらゆる目的で参照により本明細書に組み込む。以下の略語は、実施例に記載の様々な試薬、溶媒、実験手順または分析技術を指すために使用される。

40

D C M ジクロロメタン

D M F N, N'-ジメチルホルムアミド

D M A P ジメチルアミノピリジン

D M E ジメトキシエタン

D M S O ジメチルスルホキシド

E S I エレクトロスプレーオン化

E t O A c 酢酸エチル

E t O H エタノール

H M P A ヘキサメチルホスホルアミド

H P L C 高速液体クロマトグラフィー

50

H S A ヒト血清アルブミン
 I P A イソプロパノール
 L A H 水素化リチウムアルミニウム
 L D A リチウムジイソプロピルアミド
 M e O H メタノール
 M S 質量分析
 N M P N-メチルピロリジノン
 N M R 核磁気共鳴
 P P T S ピリジニウム p-トルエンスルホナート
 T E A トリエチルアミン
 T H F テトラヒドロフラン
 T H P テトラヒドロピラン
 S P A シンチレーション (S c i n t i l l i a t i o n) 近接アッセイ

10

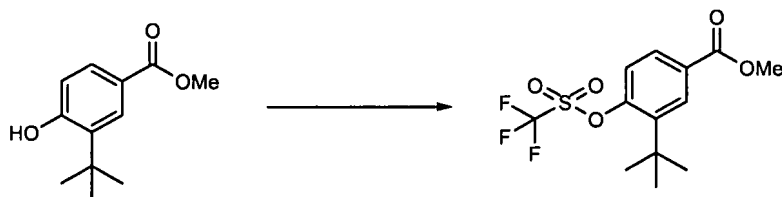
【0322】

ビフェニル試薬の合成

方法A

【0323】

【化66】



20

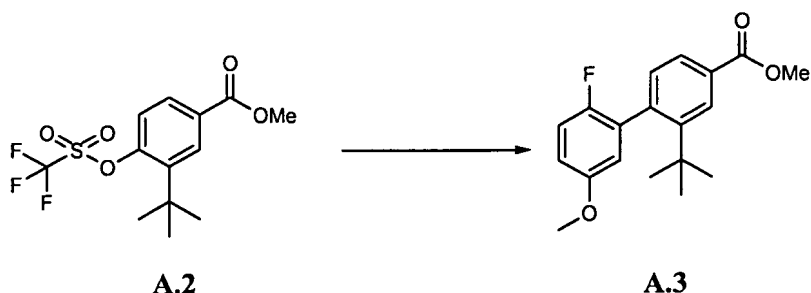
【0324】

メチル3-tert-ブチル-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート (A. 2)。市販されているメチル3-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾエート (Apin Chemical Ltd、英国より入手可能) (0.100 g、0.48 mmol) のDCM (10 mL、155 mmol) 中攪拌溶液に、23℃でTEA (0.080 mL、0.58 mmol) およびDMAP (0.0059 g、0.048 mmol) を加え、続いてトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.097 mL、0.58 mmol) を加えた。暗色溶液を室温で攪拌し、TLCおよびLC-MSにより監視した。19時間後、反応物を真空中で濃縮した。次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル60、ヘキサン中0%–10% EtOAcで溶離した) により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、A. 2を無色油として得た (0.16 g、98%)。MS ESI (陽イオン) m/e: 341.0 (M+H)⁺。

30

【0325】

【化67】



40

【0326】

メチル2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシラート (A. 3)。A. 2 (0.100 g、0.29 mmol) のDMF (2.00 mL、26 mmol) 中攪拌溶液に、23℃で2-フ

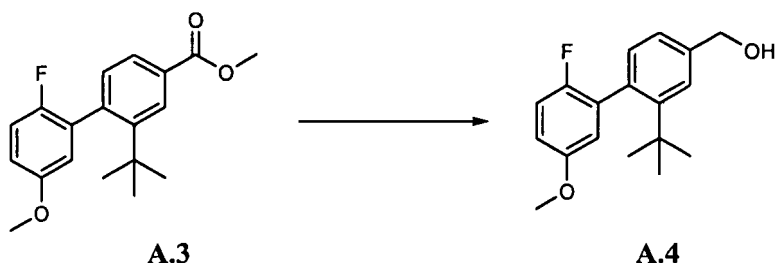
50

ルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸 (Aldrichより入手可能) (0.100 g、0.59 mmol)、炭酸カリウム (0.12 g、0.88 mmol) を加え、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.034 g、0.029 mmol) を加えた。混合物を100℃に加熱した。2時間後、反応物を室温に冷却し、水で希釈した。混合物をEtOAc (3×50 mL) で抽出し、真空で濃縮した。次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル60、ヘキサン中0%–15% EtOAc で溶離した) により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、A.3を無色油として得た (0.85 g、71%)。MS ESI (陽イオン) m/e: 317.2 (M+H)⁺。

【0327】

【化68】

10



【0328】

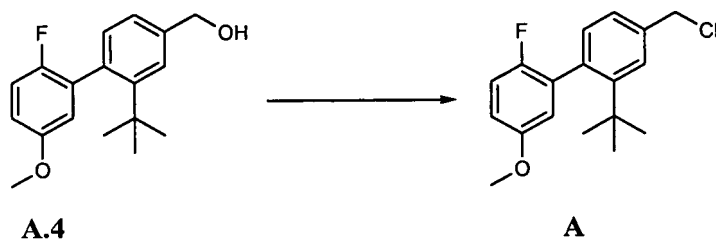
(2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール (A.4)。A.3 (0.85 g、2.69 mmol) の乾燥THF (10.0 mL、2.69 mmol) 中冷却溶液に、0℃でLAH (THF中1.0 M溶液 (6.0 mL、6.0 mmol)) を加えた。添加完了時に、反応物を室温に加熱し、TLCおよびLCMSにより監視した。完了時に、1 NのNaOH (5 mL) を注意深く加えて反応物をクエンチした。得られた溶液をEtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル60、ヘキサン中0%–40% EtOAc で溶離した) により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、A.4を無色油として得た (0.56 g、72%)。MS ESI (陽イオン) m/e: 311.2 (M+Na)⁺。

20

30

【0329】

【化69】



40

【0330】

4-(クロロメチル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル (A)。A.4 (0.56 g、1.93 mmol) の乾燥DCM (3.60 mL、1.93 mmol) 中冷却溶液に、0℃で塩化チオニル (0.40 mL、5.48 mmol) を滴下添加した。塩化チオニル添加完了時、混合物を室温に加熱した。18時間後、反応物を真空で濃縮した。次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル60、ヘキサン中0%–15% EtOAc で溶離した) により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、Aを無色固体として得た (0.44 g、74%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ pp

50

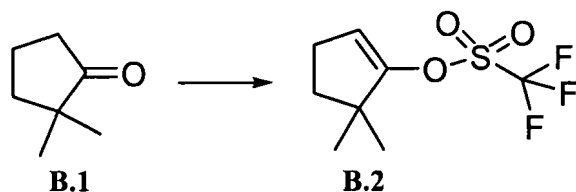
m 7.56 (1H, s)、7.25 (5H, dd, $J=7.7, 1.6$ Hz)、7.01 (2H, m)、6.86 (1H, dd, $J=9.0, 3.2$ Hz)、6.77 (1H, dd, $J=5.9, 3.2$ Hz)、4.65 (3H, s)、3.79 (3H, s)、1.24 (9H, s)。

【0331】

方法 B

【0332】

【化70】



10

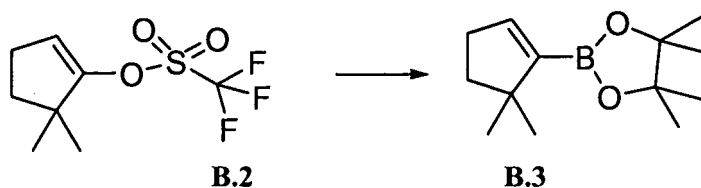
【0333】

5, 5-ジメチルシクロペンタ-1-エニルトリフルオロメタンスルホナート (B. 2) (3.00 g、26.75 mmol) の THF (100 mL) 中溶液に、LDA (14.7 mL、ヘプタン中 2.0 M) を -78°C でゆっくり加えた。得られた混合物を -78°C で 1 時間攪拌した。N-フェニルトリフルイミド (10.00 g、28.00 mmol) の溶液を -78°C で混合物に加え、 0°C で 2 時間、次いで室温で終夜攪拌を続けた。反応混合物をヘキサン (80×2 mL) で抽出した。有機層を飽和 Na_2CO_3 (30 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。溶媒を除去し、残留物を Combiflash (登録商標) クロマトグラフィー (溶離液は EtOAc およびヘキサンであった。) により精製して、B. 2 を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.16 (s, 6H)、1.86 (t, $J=7.1$ Hz, 2H)、2.36 (t, $J=7.1$ Hz, 2H)、5.56 (m, 1H)。

20

【0334】

【化71】



30

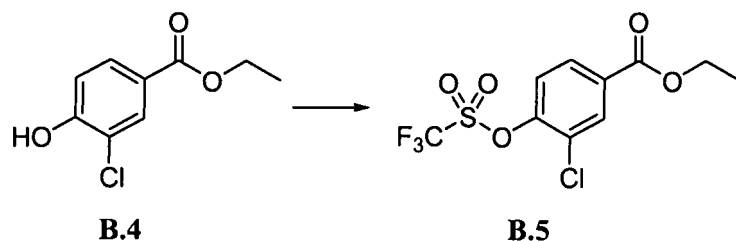
【0335】

2-(5, 5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (B. 3)。PdCl₂(PPh₃)₂ (0.56 g、0.80 mmol)、PPh₃ (0.63 g、2.40 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (6.80 g、26.75 mmol) および KOPh (微粉、5.30 g、40.10 mmol) をフラスコに加えた。フラスコを窒素でフラッシュし、トルエン (100 mL) および B. 2 (6.53 g、26.75 mmol) を仕込んだ。混合物を 50°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温にて水で処理し、ベンゼン (60×2 mL) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥させた。次いで生成物を Combiflash (登録商標) クロマトグラフィーにより精製して、中間体 B. 3 を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.04 (s, 6H)、1.18 (s, 12H)、1.57 (t, $J=7.1$ Hz, 2H)、2.29 (t, $J=7.1$ Hz, 2H)、6.29 (m, 1H)。

40

【0336】

【化 7 2】



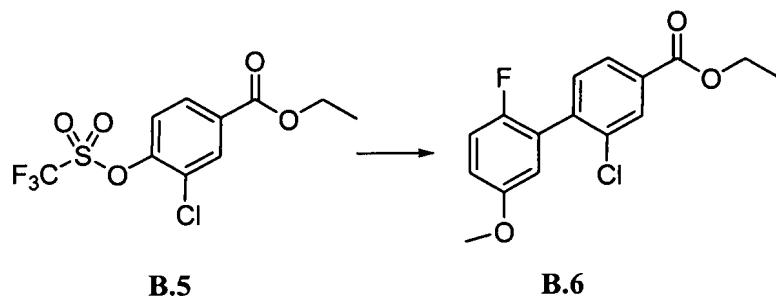
【0337】

エチル 3-クロロ-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾアート (B. 5) 触媒量の DMA P を含むエチル 3-クロロ-4-ヒドロキシベンゾアート (A l d r i c h より入手可能) (5. 00 g、25. 0 mmol)、N-フェニルトリフルイミド (9. 30 g、26. 0 mmol) および TEA (4. 2 mL、30. 0 mmol) の DCM (40 mL) 中混合物を、周囲温度で終夜撹拌した。DCM (150 mL) を加え、反応混合物をブライン (30×3 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧下に除去した。生成物 B. 5 をさらには精製せずに次のステップに使用した。MS ESI (陽イオン) m/e : 335. 0 (M+Na)⁺。

10

【0338】

【化 7 3】



20

【0339】

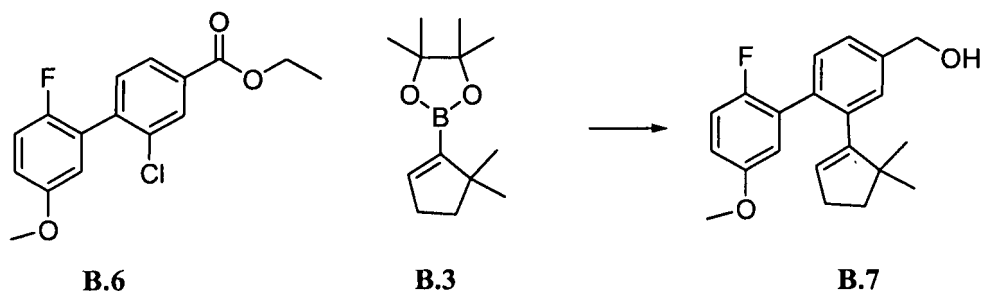
エチル 2-クロロ-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (B. 6) エチル 3-クロロ-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾアート (3. 00 g、9. 02 mmol)、2-フルオロ-5-メトキシフェニル硼酸 (A l d r i c h より入手可能) (1. 84 g、10. 8 mmol)、(t-4)-テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0. 521 g、0. 451 mmol) および炭酸カリウム (2. 49 g、18. 0 mmol) の DMF (20 mL) 中反応混合物を N₂ で 3 回パージし、次いで 100℃ で 4 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、EtOAc (130 mL) を加えた。次いで混合物をブライン (30×4 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させた。残留物を CombiFlash (登録商標) シリカゲルカラム (ヘキサン/EtOAc で溶離; 85/15) により精製して、B. 6 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8. 08 (d, 1H)、7. 90 (d, 1H)、7. 33 (dd, 1H)、6. 96-7. 02 (m, 1H)、6. 82-6. 85 (m, 1H)、6. 74 (d, 1H)、4. 33 (q, 2H)、4. 31 (s, 3H)、1. 34 (t, 3H)。MS ESI (陽イオン) m/e : 309. 1 (M+H)⁺。

30

40

【0340】

【化 7 4】



【0 3 4 1】

10

(2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(B.7) 化合物 B.6 (1.80 g、5.80 mmol)、2-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(B.3) (1.40 g、6.4 mmol)、S-Phos (0.48 g、1.20 mmol)、リン酸三カリウム (3.10 g、15.0 mmol) および酢酸パラジウム (0.13 g、0.58 mmol) の DMF (10.0 mL) および水 (1.0 mL) 中反応混合物を N_2 で 3 回パージした。得られた混合物を 100 °C で終夜加熱した。EtOAc (120 mL) を加え、混合物をブライン (25×2 mL) で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させた。残留物を Combiflash (登録商標) クロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/EtOAc で溶離、9/1) により精製して、Suzuki カップリング生成物を中間体、エチル 2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレートとして得た。MS ESI (陽イオン) m/e : 369.1 ($M+H$)⁺。エチル 2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (1.00 g、3.0 mmol) の THF (10.0 mL) 中溶液に、LAH (ジエチルエーテル中 1.0 M 溶液、4.0 mL、4.0 mmol) を 0 °C でゆっくり加えた。添加後、反応混合物を 40 °C で 1.5 時間、次いで室温で 2 時間撹拌した。水 (0.22 mL) の THF (2.0 mL) 中混合物をゆっくり加え、次いで 15% 水酸化ナトリウム (0.22 mL) を 0 °C で加えた。最後に

水 (0.65 mL) を室温で加えた。固体を濾別し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を Combiflash (登録商標) クロマトグラフィー (シリカゲルカラム、ヘキサン/EtOAc で溶離、90/10 から 70/30) により精製して、標題化合物 B.7 を得た。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 7.24 (s, 2H)、7.09–7.21 (m, 1H)、6.84–6.96 (m, 1H)、6.68–6.72 (m, 2H)、5.43 (s, 1H)、4.65 (s, 2H)、3.66 (s, 3H)、2.17 (td, 2H)、1.77 (b, 1H)、1.58 (t, 2H)、0.78 (s, 6H)。MS ESI (陽イオン) m/e : 309.1 ($M-HO$)⁺、345.2 ($M+H_3O$)⁺。

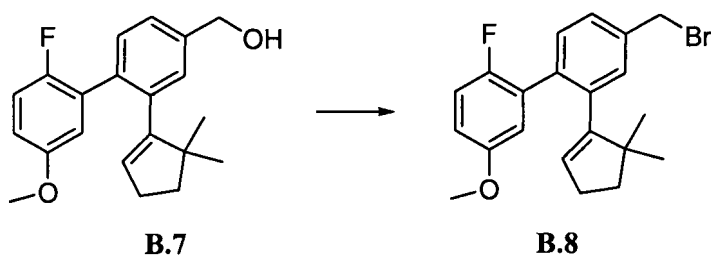
20

30

【0 3 4 2】

40

【化 7 5】



【0 3 4 3】

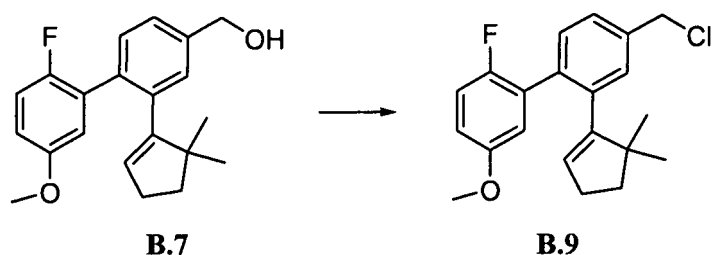
50

4-(ブロモメチル)-2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(B.8) トリフェニルホスフィン(0.13g、0.51mmol)のDCM(1.0mL)中溶液に、臭素(0.081g、0.51mmol、0.25mL、CCl₄中2M)を0℃でゆっくり加えた。得られた混合物を0℃で15分間攪拌し、次いで化合物B.7(0.15g、0.46mmol)および無水ピリジン(0.041mL、0.51mmol)のDCM(3.0mL)中混合物を混合物に加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。DCM(80mL)を加え、混合物を水(20×2mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下に除去して、生成物B.8を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm。7.16-7.29(m, 3H)、6.88(t, 1H)、6.72(m, 2H)、5.45(s, 1H)、4.46(s, 2H)、3.68(s, 3H)、2.16-2.19(m, 2H)、1.59(t, 2H)、0.78(s, 6H)。

10

【0344】

【化76】



20

【0345】

4-(クロロメチル)-2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(B.9) 化合物B.7(1.10g、3.37mmol)および触媒量のDMF(0.10mL)のDCM(12.0mL)中溶液に、塩化チオニル(0.802g、6.74mmol)を0℃でゆっくり加えた。添加後、反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、得られた残留物をCombiflash(登録商標)クロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAcで溶離したシリカゲルカラム、100/0から95/5)により精製して、標題化合物B.9(1.15g)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm。7.32-7.39(m, 2H)、7.28-7.29(m, 1H)、6.88(t, 1H)、6.80-6.82(m, 2H)、5.56(s, 1H)、4.66(s, 2H)、3.78(s, 3H)、2.27-2.29(m, 2H)、1.69(t, 2H)、0.89(s, 6H)。

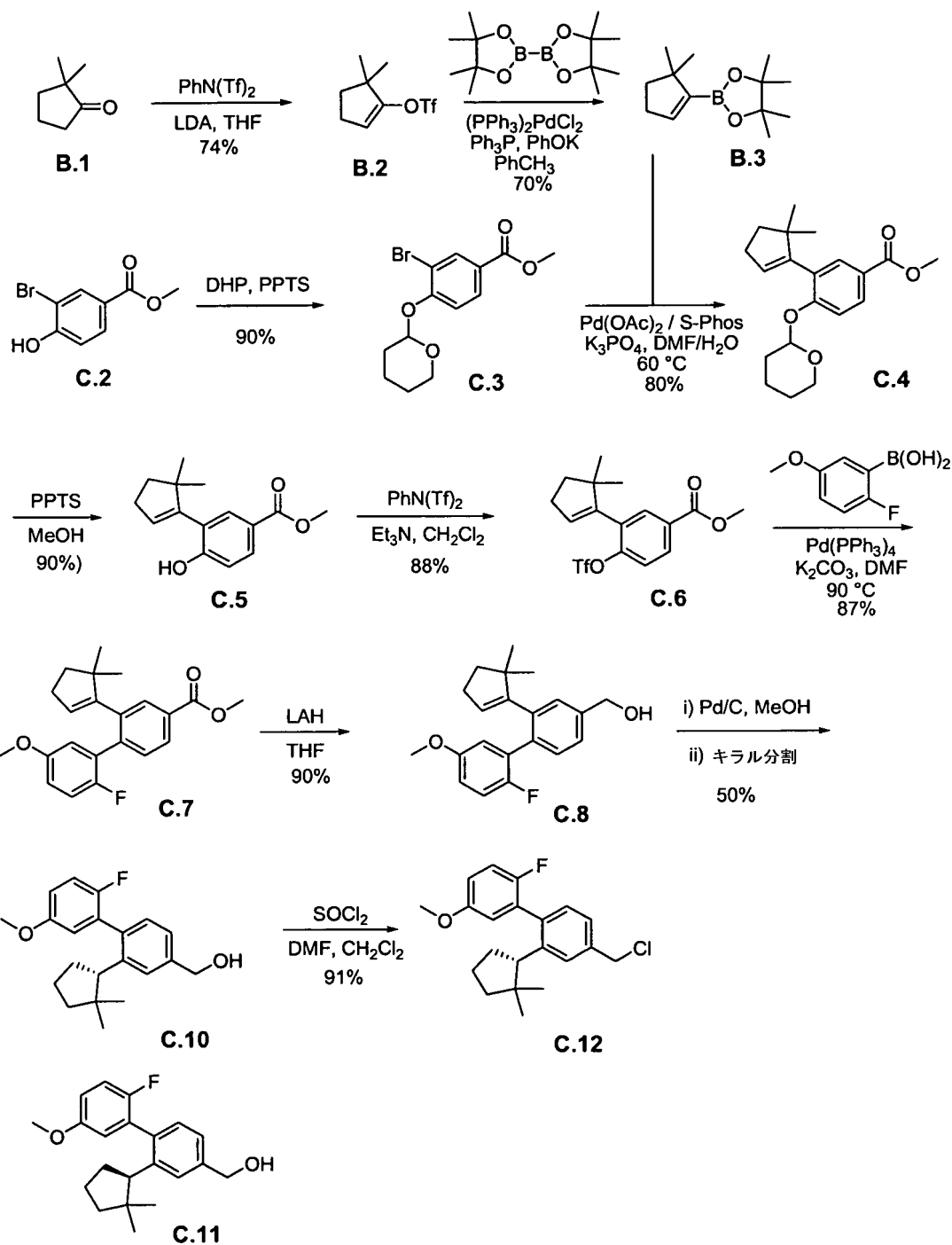
30

【0346】

方法C

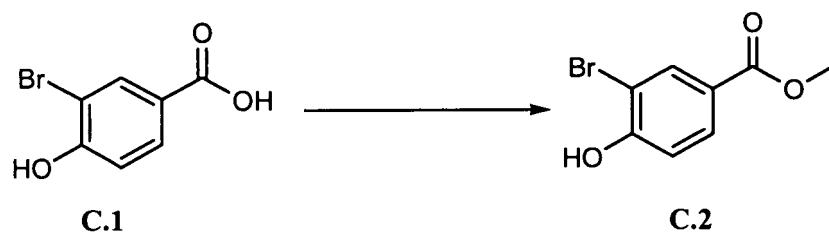
【0347】

【化 7 7】



【 0 3 4 8】

【化 7 8】



【 0 3 4 9】

メチル 3-ブロモ-4-ヒドロキシベンゾアート (C. 2)。3-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸 (C. 1) (Alfa Aesar、Avocado、Lancaster

10

20

30

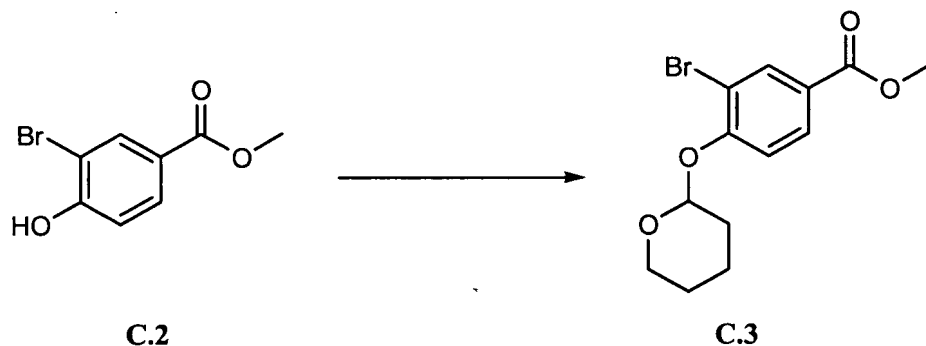
40

50

より入手可能) (50.0 g、231 mmol) の MeOH (300 mL) 中攪拌溶液に、冷却した硫酸溶液 (2.50 mL、47 mmol) を加えた。混合物を 80 °C に加熱し、TLC により監視した。16.5 時間後、溶媒を除去し、反応混合物を EtOAc で希釈した。有機相を飽和 NaHCO₃ 水溶液で 2 回、ブラインで 1 回注意深く洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、有機溶媒を真空で除去して、C. 2 を白色固体として得 (収率 100%)、これを精製せずに使用した。

【0350】

【化79】



10

【0351】

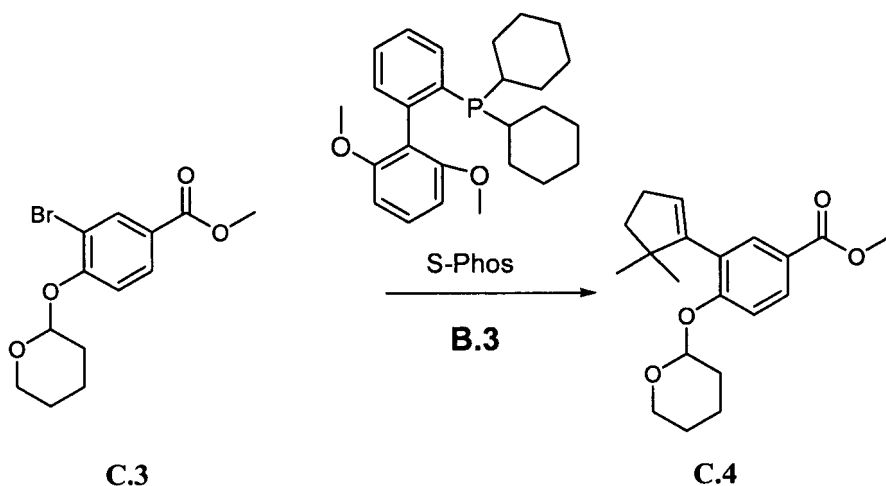
メチル 3-ブromo-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ベンゾエート (C. 3)。C. 2 (38 g、164 mmol) および 3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (45 mL、493 mmol) の DCM (355 mL) 中攪拌溶液に、4-メチルペンゼンスルホン酸水和物 (0.63 g、3.30 mmol) を加えた。混合物を室温で攪拌し、TLC により監視した。2 時間後、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液/ブライン/水 (1:1:2) 混合水溶液で洗浄した。水層をエーテルで 3 回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去した。残留物をシリカゲル (ヘキサン中 0-10% EtOAc) 上で精製して、白色固体を得た。生成物を MeOH より再結晶させて、C. 3 (収率 90%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (1H, d, J = 2.0 Hz)、7.93 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz)、7.17 (1H, d, J = 8.6 Hz)、5.62 (1H, t, J = 2.5 Hz)、3.90 (3H, s)、3.83 (1H, td, J = 11.1, 2.9 Hz)、3.66 (1H, m)、2.18 (1H, m)、2.04 (1H, m)、1.94 (1H, m)、1.79 (2H, m)、1.67 (1H, m)。

20

30

【0352】

【化80】



40

【0353】

50

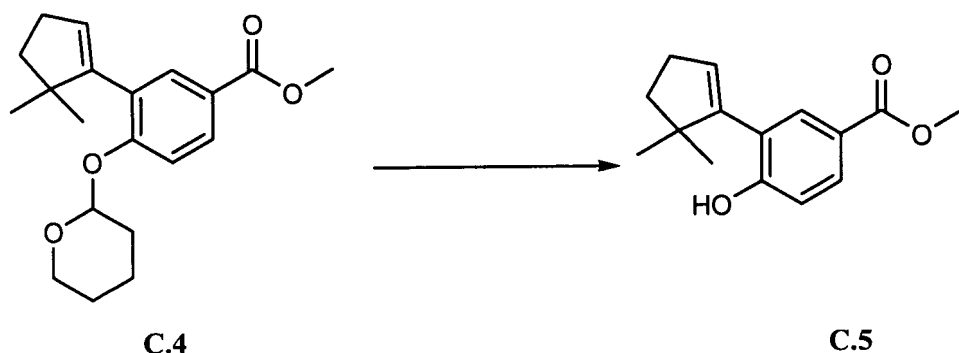
メチル 3- (5, 5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル) -4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) ベンゾアート (C. 4)。C. 3 (10.1 g、31.9 mmol)、粉末の S-Phos (2.62 g、6.39 mmol)、酢酸パラジウム (0.72 g、3.2 mmol) およびリン酸三カリウム (17.0 g、80.2 mmol) の DMF (70 mL) および水 (3.5 mL) 中攪拌混合物を、アルゴンで 3 回パージし、真空下に 3 回置いた。加熱前に、2- (5, 5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (B. 3) (8.50 g、38.3 mmol) を注射器により加えた。次いで得られた混合物を 75 °C に加熱した。21 時間後 (黒色溶液)、反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで 2 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去した。残留物をシリカゲル (ヘキサン中 0-20 % EtOAc) 上で精製して、C. 4 を無色油として得、これは固化した (収率 80 %)。
¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) δ 7.91 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz)、7.74 (1H, d, J = 2.3 Hz)、7.15 (1H, d, J = 8.6 Hz)、5.55 (1H, t, J = 2.3 Hz)、5.49 (1H, t, J = 2.9 Hz)、3.88 (3H, s)、3.82 (1H, td, J = 11.1, 2.9 Hz)、3.64 (1H, m)、2.43 (2H, td, J = 7.0, 2.3 Hz)、1.92 (5H, m)、1.69 (1H, m)、1.61 (2H, m)、1.09 (6H, d, J = 13.7 Hz)。

10

【0354】

20

【化81】



30

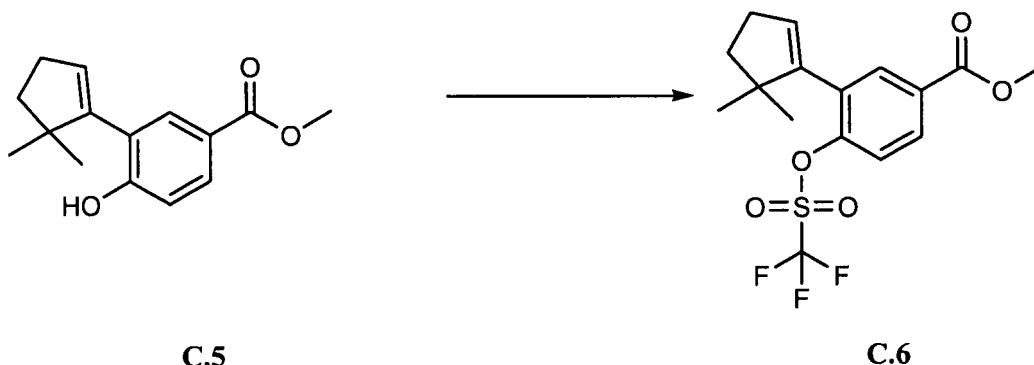
【0355】

メチル 3- (5, 5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル) -4-ヒドロキシベンゾアート (C. 5)。C. 4 (19.0 g、57.6 mmol) の MeOH (150 mL) 中攪拌溶液に、ピリジニウムパラートルエンスルホナート (PPTS) (1.46 g、5.80 mmol) を加えた。混合物を 50 °C に加熱し、TLC で監視した。19 時間後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中 0-15 % EtOAc) 上で精製して、C. 5 を白色固体として得た (収率 90 %)。
¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) δ 7.89 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz)、7.79 (1H, d, J = 2.3 Hz)、6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz)、5.87 (1H, s)、5.81 (1H, t, J = 2.3 Hz)、3.89 (3H, s)、2.51 (2H, td, J = 7.1, 2.5 Hz)、1.94 (2H, t, J = 7.0 Hz)、1.12 (6H, s)。

40

【0356】

【化 8 2】



10

【0357】

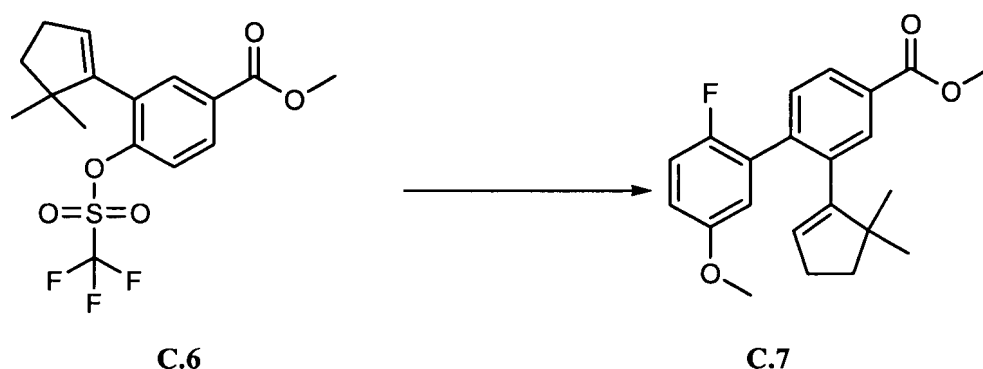
メチル 3- (5, 5-ジメチルシクロペンター-1-エニル) -4- (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) ベンゾアート (C. 6)。C. 5 (6. 00 g、24. 4 mmol) の乾燥 DCM (35 mL) 中攪拌溶液に、TEA (6. 80 mL、48. 9 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (0. 30 g、2. 5 mmol) を加えた。約 20 分後、N-フェニルビス(トリフルオロメタン)スルホンイミド (10. 5 g、29. 3 mmol) を少しずつ加えた。添加完了時に、溶液を室温で攪拌し、TLC で監視した。3 時間後、反応物をブラインで希釈し、DCM で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中 0-10% EtOAc) 上で精製して、C. 6 を無色油として得た (収率 88%)。¹H

20

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8. 02 (1H, dd, J = 8. 6, 2. 0 Hz)、7. 94 (1H, d, J = 2. 0 Hz)、7. 35 (1H, d, J = 8. 6 Hz)、5. 80 (1H, t, J = 2. 5 Hz)、3. 94 (3H, s)、2. 48 (2H, td, J = 7. 0, 2. 3 Hz)、1. 91 (2H, t, J = 7. 0 Hz)、1. 09 (6H, s)。

【0358】

【化 8 3】



30

【0359】

C. 7 の合成。C. 6 (8. 71 g、23. 0 mmol) の DMF (20 mL) 中攪拌溶液に、23 °C で 2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸 (7. 84 g、46. 1 mmol) および炭酸カリウム (9. 56 g、69. 1 mmol) を加え、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (2. 67 g、2. 31 mmol) を加えた。混合物を 90 °C に加熱した。15 時間後、LCMS は、反応が完結していることを示した。次いで混合物を室温に冷却し、次いで水で希釈した。EtOAc で 3 回抽出した後、混合物を真空中で濃縮し、次いでシリカゲル (0%-10% EtOAc / ヘキサン) 上で精製して、C. 7 を透明油として得、これは固化した (収率 91%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7. 98 (1H, dd, J = 8. 0, 1. 8 Hz)、7. 91 (1H, d, J = 2. 0 Hz)、7. 40 (1H, d, J = 7. 8 Hz)、6.

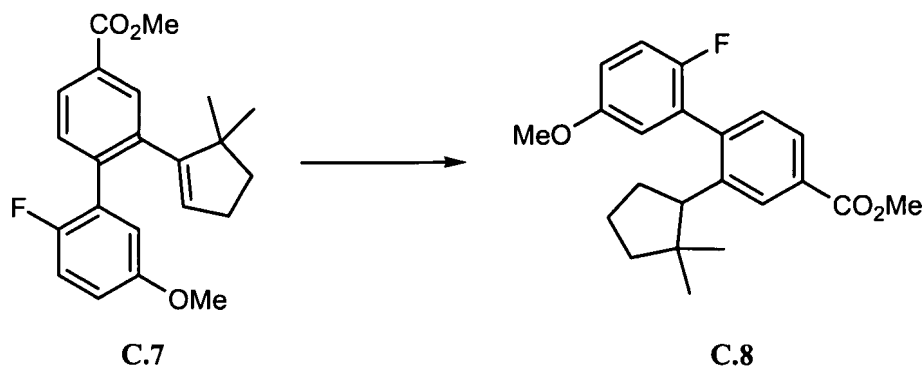
40

50

9.8 (1H, t, $J=8.8$ Hz)、6.85 (2H, m)、5.55 (1H, s)、3.95 (3H, s)、3.77 (3H, s)、2.27 (2H, td, $J=7.0, 2.7$ Hz)、1.68 (2H, t, $J=7.0$ Hz)、0.87 (6H, s)。

【0360】

【化84】



10

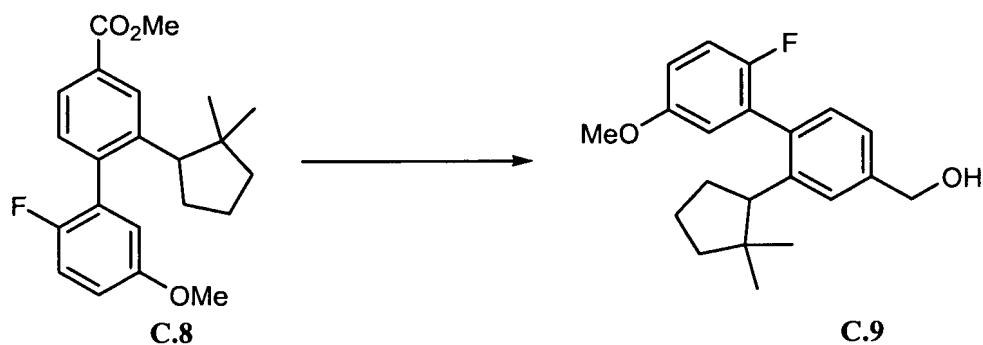
【0361】

C. 8 の合成。C. 7 (0.660 g、1.86 mmol) の MeOH (20.00 mL、1.86 mmol) 中撹拌溶液に、23℃で Pd/C (0.0198 g、0.186 mmol) を加えた。水素 (0.00375 g、1.86 mmol) 雰囲気下 16 時間撹拌を続けた。次いで反応混合物を濾過し、真空で濃縮して、C. 8 を透明油として得た (0.600 g、収率 90.4%)。

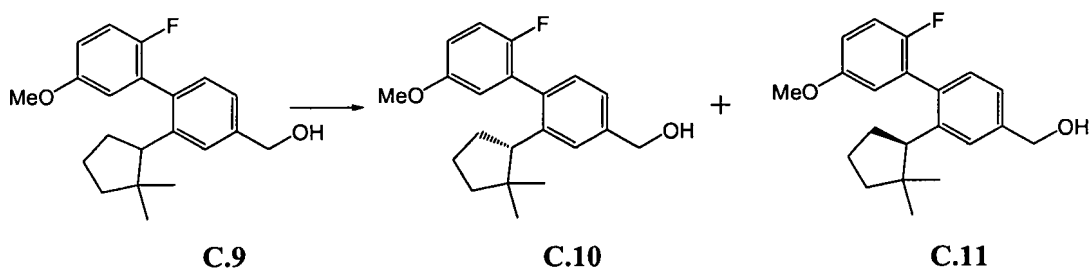
20

【0362】

【化85】



30



40

【0363】

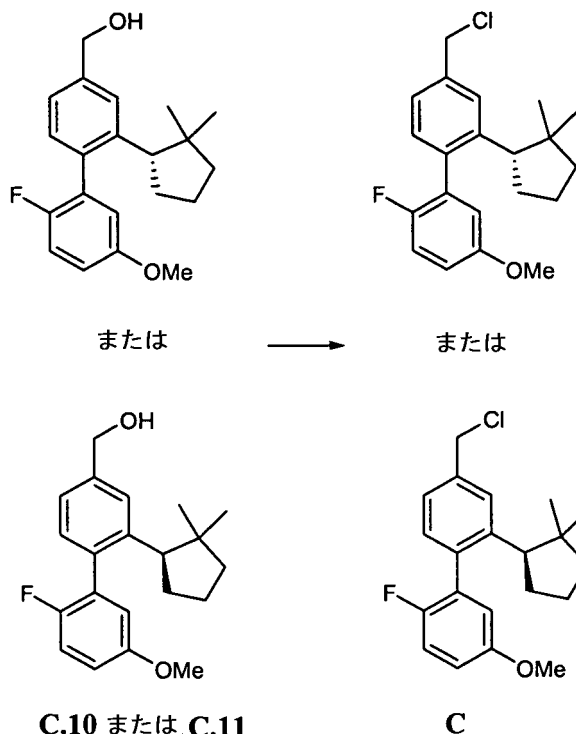
C. 9、C. 10、および C. 11 の合成。C. 8 (0.500 g、1.4 mmol) の THF (7.0 mL、1.4 mmol) 中撹拌溶液に、0℃で LAH (1.4 mL、1.4 mmol) を加えた。添加後、次いで反応物を 1.5 時間撹拌した。次いで 1 N の NaOH (水溶液) を加えて反応物をクエンチし、次いで混合物を EtOAc で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。次いで得られた生成物をシリカゲル (0%–20% EtOAc/ヘキサン) 上で精製して、C. 9 (0.442 g、収率 96%) を得た。C. 9 のキラル分割を Chiracel-OD (ヘキサン中 3

50

%IPA) 上で行って、C. 10 および C. 11 を得た。両方のエナンチオマーを使用して実施例化合物を合成し、両方のエナンチオマーにより活性な実施例化合物を得た。しかしながら、ピーク 2 に対応するエナンチオマーは最も活性な実施例化合物を提供した。分析用カラム (Chiracel-OD (ヘキサン中 2 % IPA、45 分ラン) ピーク 1 - 15.5 分、ピーク 2 - 38.0 分)。

【0364】

【化 86】



10

20

【0365】

C の合成。塩化チオニル (1.5 mL、20 mmol) を、C. 10 または C. 11 (3.280 g、10.0 mmol) の DCM (100 mL、10.0 mmol) および DMF (0.77 mL、10.0 mmol) 中攪拌溶液に 0 °C で加えた。室温で 2 時間攪拌を続けた。次いで反応混合物を真空で濃縮し、シリカゲル (ヘキサン中 0 - 10 % EtOAc) 上で精製して、所望の生成物 C (3.00 g、収率 87 %) を透明油として得た。

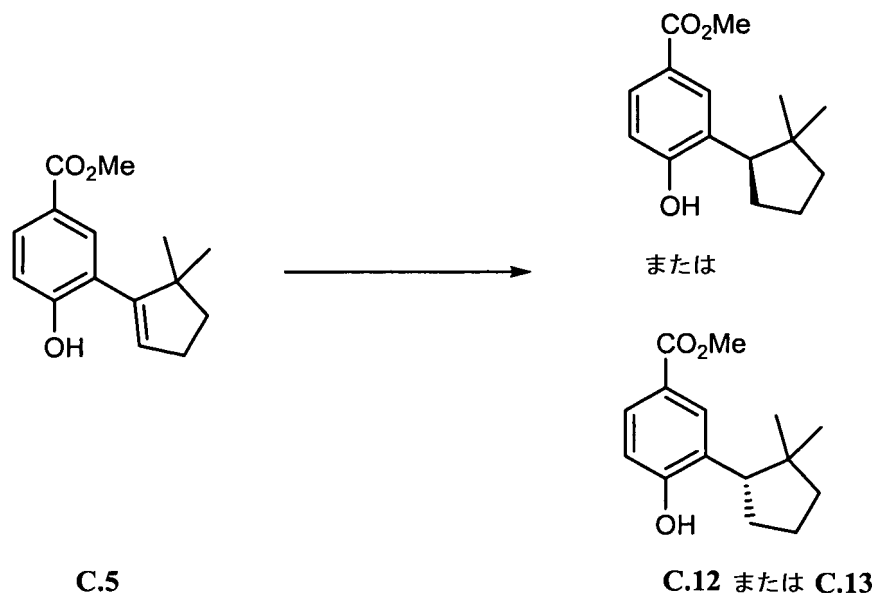
30

【0366】

C の不斉合成。C. 5 を高エナンチオ選択的に水素化する手順を用いて C を合成するために以下の手順を使用して、C. 12 または C. 13 を生成した。

【0367】

【化 8 7】



10

【0368】

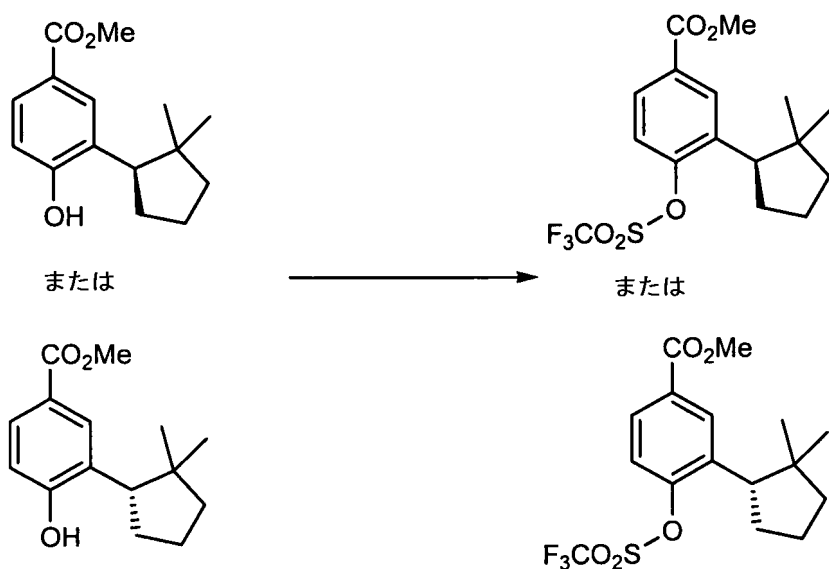
(R) - メチル 3 - (2 , 2 - ジメチルシクロペンチル) - 4 - ヒドロキシベンゾアートまたは (S) - メチル 3 - (2 , 2 - ジメチルシクロペンチル) - 4 - ヒドロキシベンゾアート (C . 1 2 または C . 1 3) 。 $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ (S t e r n C h e m i c a l 、 3 5 1 3 8 - 2 2 - 8 、 1 3 7 . 2 \text{ mg} 、 0 . 3 3 8 \text{ mmol}) と (R) - 1 - [(S) - 2 - (R) - (\text{ジ t e r t } \text{ブチルホスフィノ}) \text{フェロセニル}] \text{エチルービス} - (3 , 5 - \text{ビストリフルオロメチルフェニル}) \text{ホスフィン} (S o l v i a s , S L - J 2 1 0 - 1 、 3 0 2 \text{ mg} 、 0 . 3 7 1 8 \text{ mmol}) との混合物を、 N_2 下 6 0 分間 THF (3 0 0 \text{ mL}) 中で攪拌し、暗赤色溶液が生成した。得られた溶液に、メチル 3 - (5 , 5 - ジメチルシクロペンタ-1-エニル) - 4 - ヒドロキシベンゾアート C . 5 (4 1 . 6 4 \text{ g} 、 1 6 8 . 9 8 \text{ mmol}) および TEA (1 0 \text{ mol} \% 、 2 . 3 5 \text{ mL} 、 1 6 . 9 \text{ mmol}) を加えた。得られた溶液を H_2 (2 0 0 \text{ psi}) で 3 回充填し、室温 / 2 0 0 \text{ psi} で 2 時間攪拌した。次いで反応混合物を、1 : 1 のヘキサン / EtOAc で溶離するシリカゲルのショートプラグを通し、続いて濃縮して、所望の生成物を白色固体として得た (転化率 9 8 . 9 \text{ \%} 、収率 9 9 \% (4 1 . 6 \text{ g}) 、 9 9 \% \text{ ee}) 。

20

30

【0369】

【化 8 8】



10

C.12 または C.13**C.14 または C.15**

【0370】

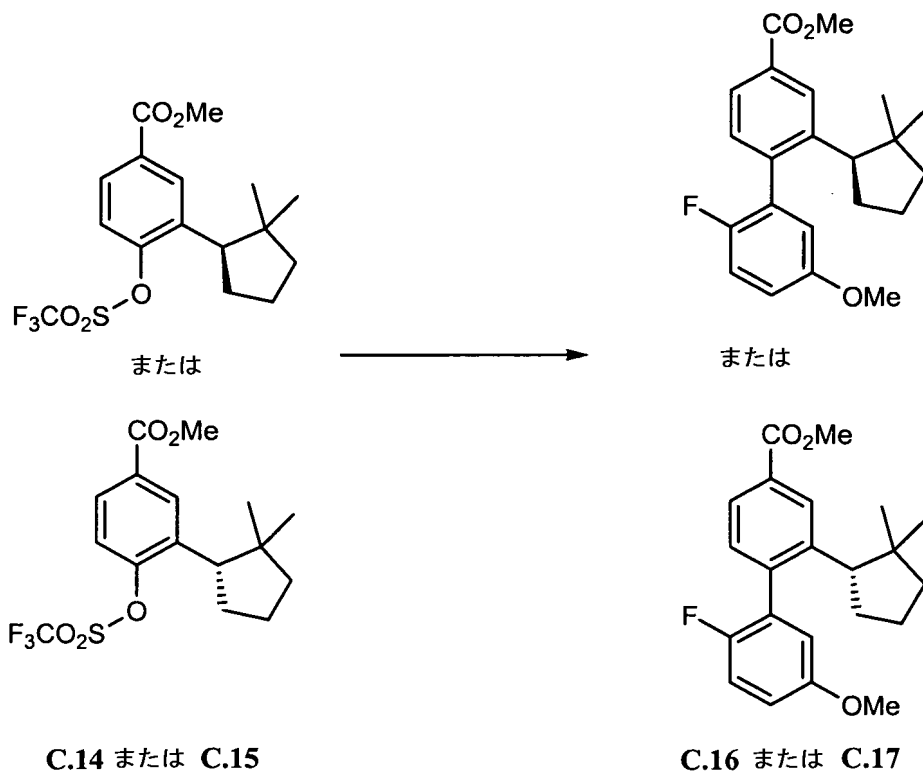
(R) -メチル 3 - (2 , 2 -ジメチルシクロペンチル) - 4 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) ベンゾアートまたは (S) -メチル 3 - (2 , 2 -ジメチルシクロペンチル) - 4 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) ベンゾアート (C . 1 4 または C . 1 5) 。 (R) -メチル 3 - (2 , 2 -ジメチルシクロペンチル) - 4 - ヒドロキシベンゾアートまたは (S) -メチル 3 - (2 , 2 -ジメチルシクロペンチル) - 4 - ヒドロキシベンゾアート (C . 1 2 または C . 1 3) (1 8 . 0 0 g 、 7 2 m m o l) の D C M (1 8 1 m L 、 7 2 m m o l) 中攪拌溶液に、23℃で T E A (1 2 m L 、 8 7 m m o l) および触媒量の D M A P を加えた。次いで N -フェニルトリフルイミド (2 8 g 、 8 0 m m o l) を混合物に加え、室温で 1 6 時間攪拌を続けた。反応物を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘキサン中 0 - 1 0 % E t O A c) 上で精製して、C . 1 4 または C . 1 5 を無色油として得た (2 7 . 7 g 、 収率 1 0 0 %) 。 M S E S I (陽イオン)

20

30

【0371】

【化 8 9】



10

20

【0372】

メチル 2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレートまたはメチル 2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (C. 16 または C. 17)。(S)-メチル 3-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾアートまたは (R)-メチル 3-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾアート (C. 14 または C. 15)

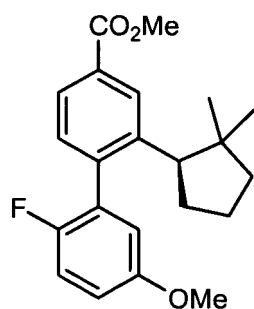
(28.5 g、75 mmol) の DMF (375 mL、75 mmol) 中攪拌溶液に、23℃で 2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸 (19 g、112 mmol) (Aldrich より市販されている)、炭酸カリウム (31 g、225 mmol)、次いで テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (4 g、4 mmol) を加えた。混合物を 90℃ に加熱した。攪拌を 20 時間続け、その後、反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで 2 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去した。残留物をシリカゲル (ヘキサン中 0-10% EtOAc) 上で精製して、C. 16 または C. 17 を無色油として得た (25.00 g、収率 94%)。MS ESI (陽イオン) m/e: 357.1 (M+H)⁺。

30

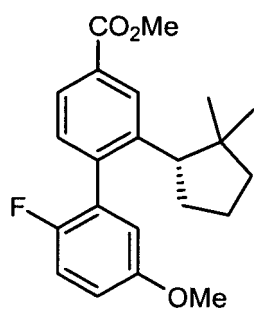
40

【0373】

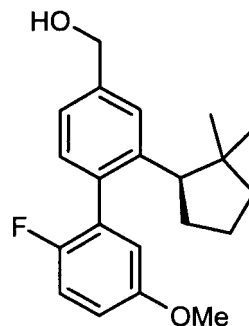
【化 9 0】



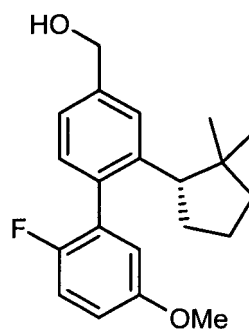
または



C.16 または C.17



または



C.18 または C.19

10

20

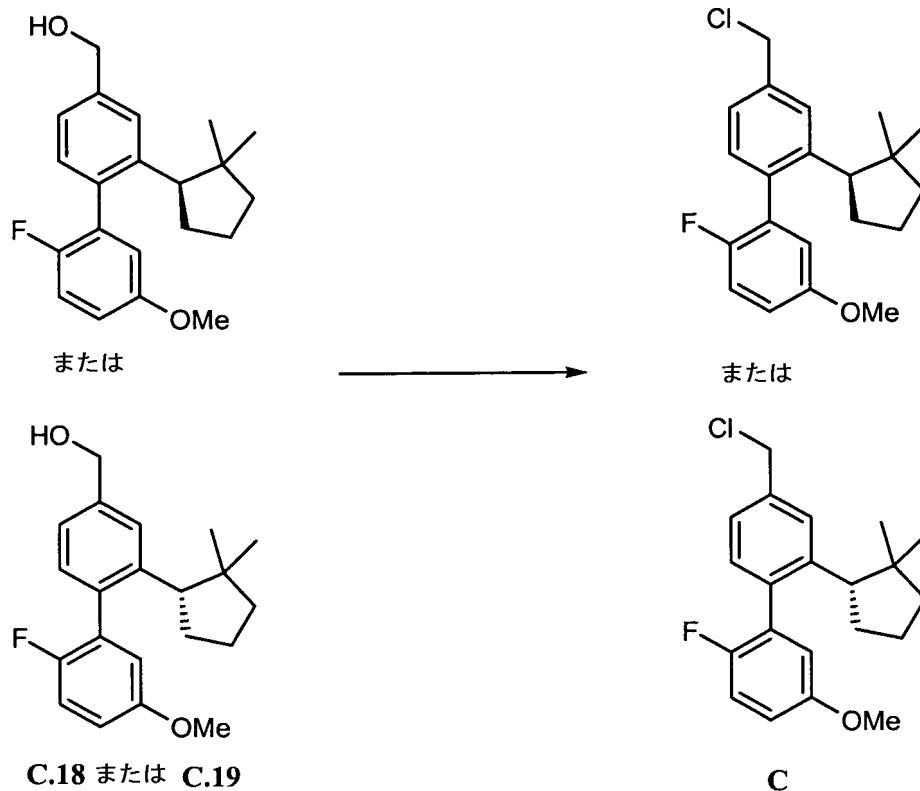
【 0 3 7 4】

(2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノールまたは(2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(C.18またはC.19)。メチル2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシラートまたはメチル2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシラート(C.16またはC.17)(29.50g、83mmol)のTHF(414mL、83mmol)中攪拌溶液に、0℃でLAH(124mL、124mmol)を加えた。攪拌を2時間続けた。次いで1NのNaOH水溶液を加えて反応物をクエンチし、次いで混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル(ヘキサン中0-20%EtOAc)上で精製して、C.18またはC.19を無色油として得た(23.66g、収率87%)。MS ESI(陽イオン)m/e:346.1(M+H₂O)⁺。

30

【 0 3 7 5】

【化 9 1】



10

20

【0376】

4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニルまたは4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(C)。(2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノールまたは(2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(C.18またはC.19)(23.66g、72mmol)のDCM(360mL、72mmol)およびDMF(0.56mL、7.2mmol)中攪拌溶液に、0℃で塩化チオニル(11mL、144mmol)を加えた。室温で1時間攪拌を続けた。次いで反応物を真空で濃縮し、残留物をシリカゲル(ヘキサン中0-10%EtOAc)上で精製して、Cを無色油として得た(23.0g、収率92%)。MS ESI(陽イオン)m/e: 364.1(M+H₂O)⁺。

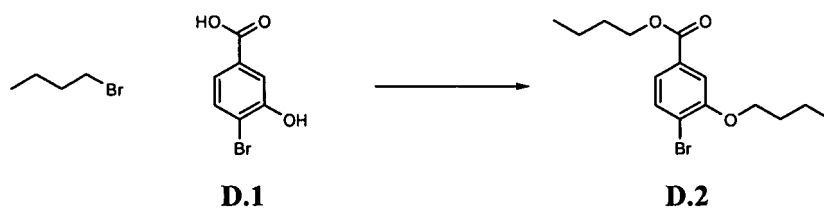
30

【0377】

方法D

【0378】

【化 9 2】



40

【0379】

ブチル4-ブロモ-3-(ブチルオキシ)ベンゾアート(D.2)。DMF(40mL

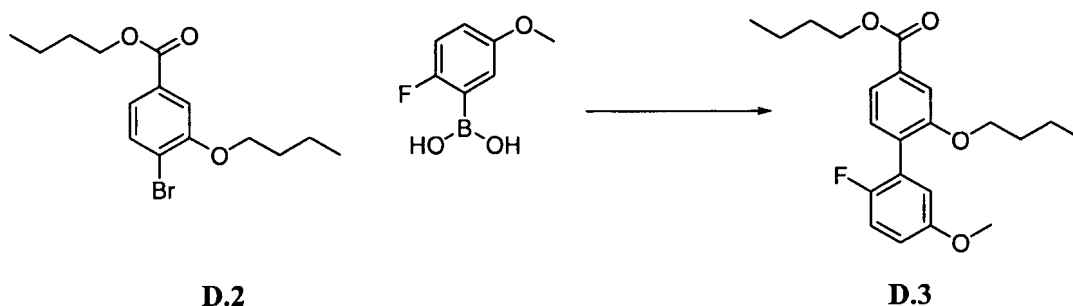
50

）中の４－ブロモ－３－ヒドロキシ安息香酸（D. 1）（C o m b i－B l o c k s I n c. より入手可能）（2. 40 g、11. 06 mmol）および炭酸セシウム（8. 287 g、25. 44 mmol）を含むフラスコに、１－ブロモブタン（2. 494 mL、23. 22 mmol）を加え、混合物を終夜撹拌した。反応物を水で希釈し、E t O A c で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いでC o m b i F l a s h（登録商標）クロマトグラフィー（０から20% E t O A c／ヘキサン）により精製して、D. 2（2. 4326 g、収率66. 81%）を得た。

【0380】

【化93】

10



【0381】

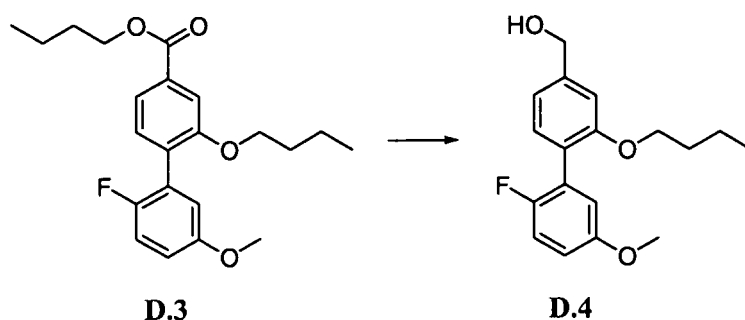
ブチル 2－（ブチルオキシ）－2’－フルオロ－5’－（メチルオキシ）－1，1’－ビフェニル－4－カルボキシレート（D. 3）。2ドラムバイアルに、2－フルオロ－5－メトキシフェニル硼酸（A l d r i c h より入手可能）（2. 323 g、13. 67 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0. 7897 g、0. 6834 mmol）、フッ化セシウム（0. 8409 mL、22. 78 mmol）およびD. 2（1. 50 g、4. 556 mmol）を仕込み、DME（20 mL）を加え、次いで混合物を90℃で終夜加熱した。反応物を冷却し、次いで濾過し、濃縮した。残留物をC o m b i F l a s h（登録商標）クロマトグラフィー（0から10% E t O A c／ヘキサン）により精製して、D. 3（1. 1530 g、収率67. 58%）を得た。

20

【0382】

【化94】

30



【0383】

（2－（ブチルオキシ）－2’－フルオロ－5’－（メチルオキシ）－1，1’－ビフェニル－4－イル）メタノール（D. 4）。THF（10 mL）中のD. 3（1. 1530 g、3. 079 mmol）に、0℃でL A H（THF中1. 0 M溶液（4. 619 mL、4. 619 mmol））を加えた。反応物を1時間撹拌し、次いで水を用いて注意深く希釈し、E t O A c で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、D. 4（0. 9050 g、収率96. 57%）を得た。

40

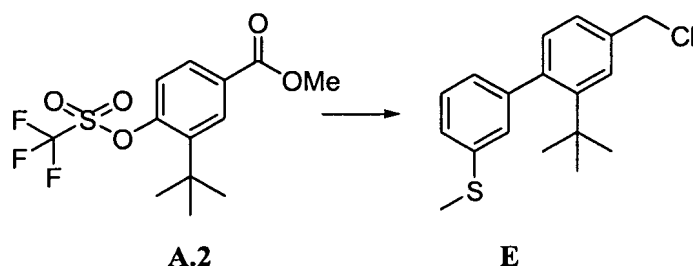
【0384】

D.4 $\xrightarrow{\text{POCl}_3, \text{Et}_3\text{N}, \text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}, 16\text{ h}}$ **D**

2-(ブチルオキシ)-4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(D)。D(0.8800g、2.891mmol)のDCM(15mL)中攪拌溶液に、23℃で塩化チオニル(0.4218mL、5.783mmol)を加えた。次いで反応混合物を終夜攪拌した。反応物を濃縮し、次いでCombiflash(登録商標)クロマトグラフィー(0から10%EtOAc／ヘキサン)により精製して、D(0.7980g、収率85.50%)を得た。

方法 E

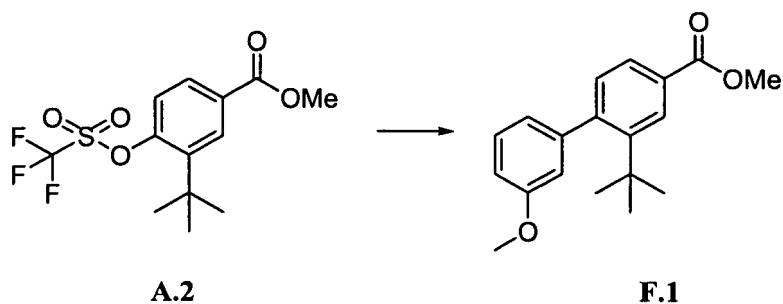
【化 9 6】



4-(クロロメチル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-(メチルスルファニル)-1,1'-ビフェニル(E)。A. 2および3-チオメチルフェニルボロン酸(Aldrichより入手可能)を出発物として、Fと同様の方法で標題化合物を合成した。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.54(1H, d, J=2.0 Hz)、7.28(4H, m)、7.15(1H, t, J=1.7 Hz)、7.05(2H, m)、4.65(2H, s)、2.49(3H, s)、1.22(9H, s)。

方法 F

【化 9 7】

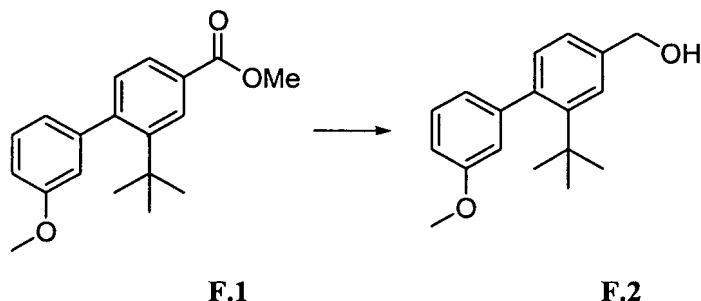


メチル 2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシラート (F. 1)。A. 2 (1.40 g、4.1 mmol)、3-メトキシフェニル硼酸 (Aldrich より入手可能) (1.27 g、8.34 mmol)

o 1)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.49 g、0.42 mmol)および炭酸カリウム(1.71 g、12.36 mmol)を含む乾燥丸底フラスコを排気し、アルゴンで3回再充填した。乾燥DMF(12.0 mL)をアルゴン下注射器により加え、次いで混合物を100℃に加熱し、TLCにより監視した。2時間後、反応物を室温に冷却し、水で希釈した。混合物をEtOAcで3回抽出し、次いで減圧下に濃縮した。次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ゲル60、ヘキサン中0%–15% EtOAcで溶離した)により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、F. 1を無色油として得た(1.01 g、82%)。MS ESI(陽イオン)m/e: 299.2 (M+H)⁺。

【0392】

【化98】

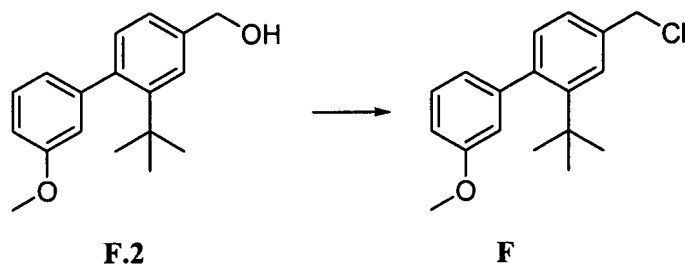


【0393】

(2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(F. 2)。F. 1(1.01 g、3.38 mmol)の乾燥THF(10.0 mL)中冷却溶液に、0℃でLAH(THF中1.0 M溶液(6.7 mL、6.7 mmol))を加えた。添加完了時に、反応物を室温に加熱し、TLCおよびLCMSにより監視した。完了時に、1 NのNaOH(5 mL)を注意深く加えて反応物をクエンチした。得られた溶液をEtOAc(3×10 mL)で抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ゲル60、ヘキサン中0%–40% EtOAcで溶離した)により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、F. 2を無色油として得た(0.82 g、90%)。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.56(1H, s)、7.29(1H, t, J=3.8 Hz)、7.24(1H, m)、7.07(1H, d, J=7.6 Hz)、6.93(2H, m)、6.86(1H, d, J=1.5 Hz)、4.77(2H, s)、3.85(3H, s)、1.72(1H, s)、1.26(9H, s)。

【0394】

【化99】



【0395】

4-(クロロメチル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(F)。F. 2(0.82 g、3.04 mmol)およびDCM(8.5 mL)を含む乾燥丸底フラスコを0℃に冷却した。15分後、塩化チオニル(1.50 mL、20.56 mmol)を0℃で注意深く滴下添加した。塩化チオニル添加完了

10

20

30

40

50

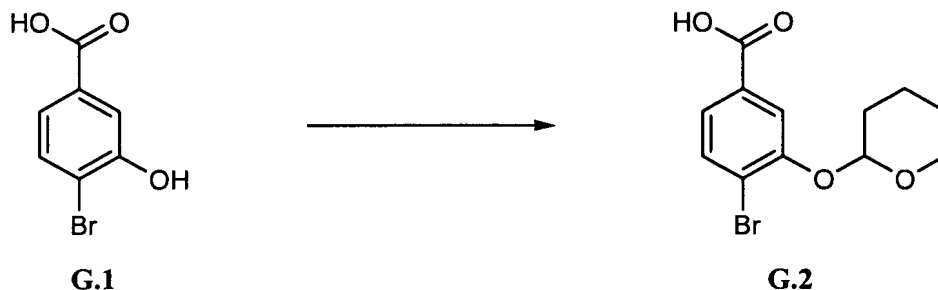
時、混合物を室温に加温し、終夜攪拌した。25時間後、反応物を減圧下に濃縮した。次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ SiO_2 ゲル60、ヘキサン中0%–15% EtOAcで溶離した）により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、Fを無色油として得た（0.82、93%）。 ^1H NMR（500 MHz, CDCl_3 ） δ ppm 7.53（1H, d, $J=1.7$ Hz）、7.28（3H, m）、7.03（1H, d, $J=7.8$ Hz）、6.90（3H, m）、4.65（2H, s）、3.82（3H, s）、1.23（9H, s）。

【0396】

方法G

【0397】

【化100】

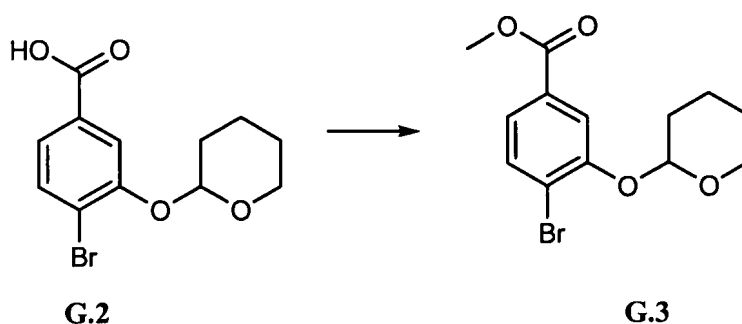


【0398】

4-ブromo-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)安息香酸4-ブromo-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)安息香酸（G.2）。4-ブromo-3-ヒドロキシ安息香酸（G.1）（Combi-Blocks Incより入手可能）（2.50 g、11.5 mmol）のDCM（100 mL）中溶液に、23℃で3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン（2.10 mL、23.0 mmol）を加え、続いてPPTS（0.289 g、1.15 mmol）を加えた。反応によりビスTHP保護化合物とG.2との混合物を得た。

【0399】

【化101】



【0400】

メチル4-ブromo-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ベンゾアート（F.3）。アセトン（50 mL）中のG.2（2.15 g、7.14 mmol）および炭酸セシウム（3.95 g、12.1 mmol）を含むフラスコに、ヨードメタン（0.667 mL、10.7 mmol）を加えた。得られた混合物を終夜攪拌した。反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いでCombiFlash（登録商標）クロマトグラフィー（0から20% EtOAc／ヘキサン）により精製して、メチルG.3（2.25 g、収率9%）を得た。

【0401】

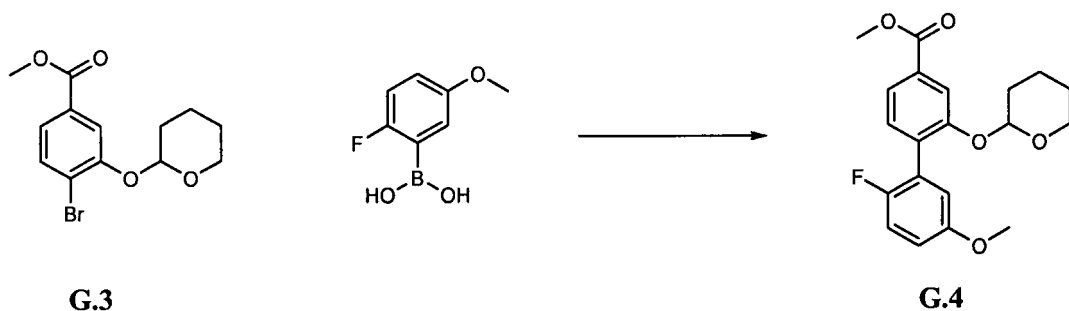
10

20

30

40

【化 1 0 2】



10

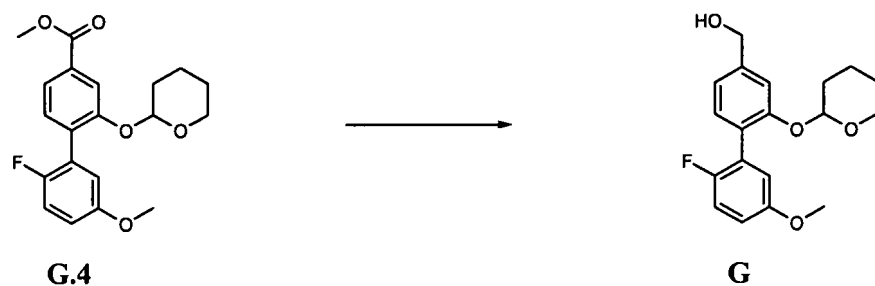
【0 4 0 2】

メチル 2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシラート (G. 4)。2 ドラムバイアルに、2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸 (Aldrich より入手可能) (3.17 g、18.7 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.719 g、0.622 mmol)、フッ化セシウム (1.15 mL、31.1 mmol) および G. 3 (1.96 g、6.22 mmol) を仕込み、DME (20 mL) を加えた。次いで反応混合物を 90 °C で終夜加熱した。反応物を冷却し、次いで濾過し、濃縮した。残留物を Combiflash (登録商標) クロマトグラフィー (0 から 10 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、G. 4 (1.61 g、収率 71.8 %) を得た。

20

【0 4 0 3】

【化 1 0 3】



30

【0 4 0 4】

(2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル) メタノール (G)。THF (10 mL) 中の G. 4 (1.61 g、4.47 mmol) に、0 °C で LAH (THF 中 1.0 M 溶液、6.70 mL、6.70 mmol) を加えた。反応物を 1 時間攪拌し、次いで水を用いて注意深く希釈し、EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、G (0.990 g、収率 66.7 %) を得た。

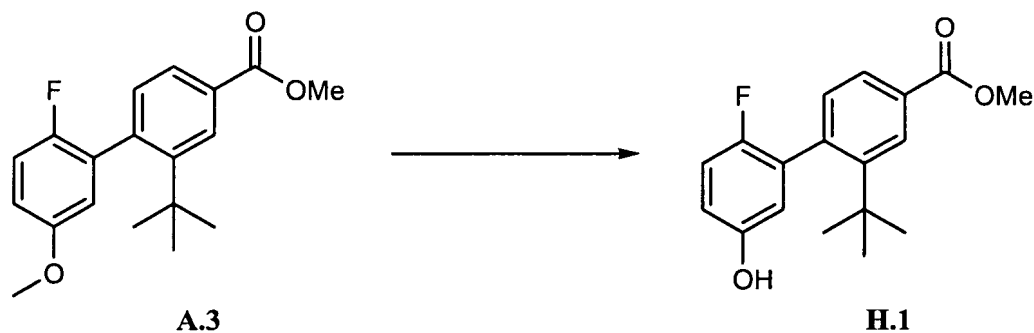
【0 4 0 5】

方法 H

40

【0 4 0 6】

【化104】



10

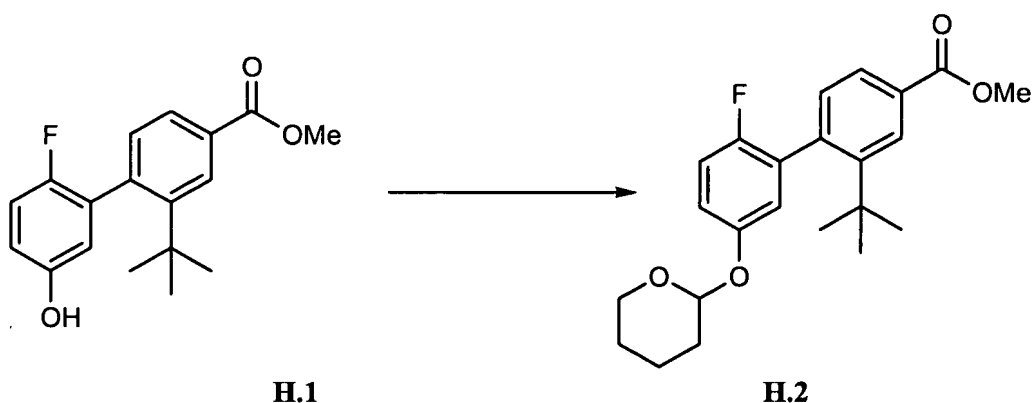
【0407】

メチル2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシラート(H.1)。A.3(0.500g、2.00mmol)の乾燥DCM(32.0mL)中冷却溶液に、0℃で三臭化ホウ素(7.00mL、7.00mmol)を加えた。6時間撹拌を続け、反応物をTLCおよびLCMSにより監視した。完了時に、pH7緩衝溶液を0℃で混合物に加えた。得られた溶液をDCM(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ゲル60、ヘキサン中0%–20%EtOAcで溶離した)により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、H.1を無色油として得た(0.29g、61%)。MS ESI(陽イオン)m/e: 335.1(M+Na)⁺、320.1(M+H₂O)⁺、303.1(M+H)⁺。

20

【0408】

【化105】



30

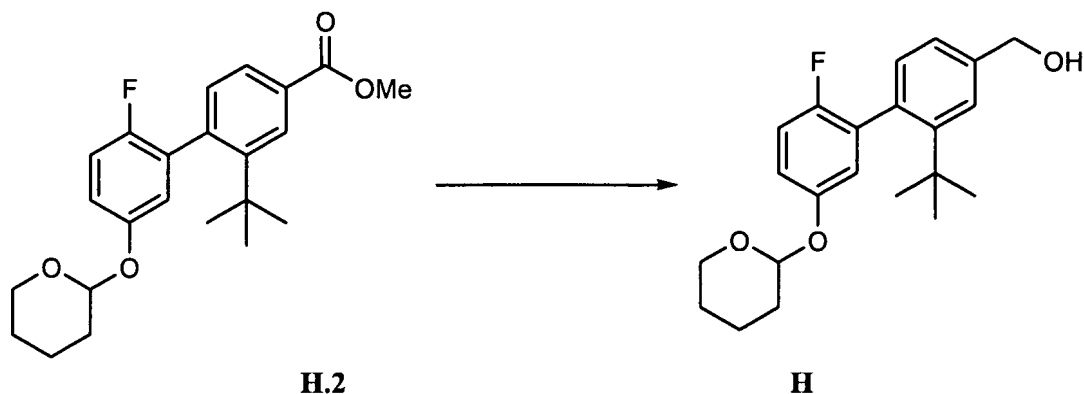
【0409】

メチル2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシラート(H.2)。H.1(0.080g、0.30mmol)の乾燥DCM(1.00mL)中撹拌溶液に、23℃で3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(0.04g、0.50mmol)を加え、続いてPPTS(0.007g、0.03mmol)を加えた。撹拌を14時間続けた。得られた溶液を真空中で濃縮した。水を加え、得られた混合物をEtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ゲル60、ヘキサン中0%–20%EtOAcで溶離した)により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、H.2を無色油として得た(0.100g、100%)。MS ESI(陽イオン)m/e 795.4(2M+Na)⁺。

40

【0410】

【化 106】



10

【0411】

(2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(H)。H.2(0.080g、0.30mmol)のTHF(3.00mL)中冷却溶液に、0℃でLAH(THF中1.0M溶液、0.60mL、0.60mmol)を加えた。攪拌を1時間続けた。1NのNaOH(5mL)を注意深く加えて反応物をクエンチした。得られた溶液をEtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ゲル60、ヘキサン中0%–30%EtOAcで溶離した)により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、Hを無色油として得た(0.055g、54%)。MS ESI(陽イオン)m/e: 739.3(2M+Na)⁺、376.1(M+H₂O)⁺。

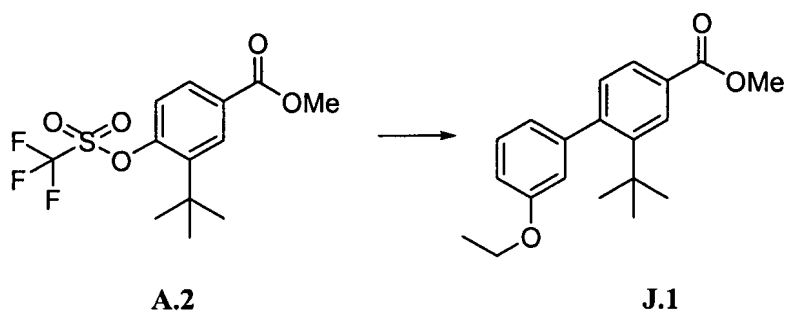
20

【0412】

方法J

【0413】

【化 107】



30

【0414】

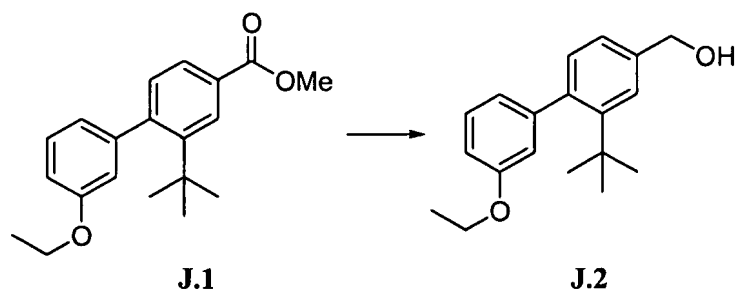
メチル2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-(エチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(J.1)。A.2(1.13g、3.31mmol)、3-エトキシフェニルボロン酸(Aldrichより入手可能)(1.10g、6.63mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.39g、0.340mmol)および炭酸カリウム(1.41g、10.20mmol)を含む乾燥丸底フラスコを排気し、アルゴンで3回再充填した。次いで乾燥DMF(10.000mL)をアルゴン下注射器により加えた。次いで混合物を80℃で加熱し、TLCで監視した。20時間後、反応物を室温に冷却し、水で希釈した。混合物をEtOAcで3回抽出し、次いで減圧下に濃縮した。次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ゲル60、ヘキサン中0%–25%EtOAcで溶離した)により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、J.1を無色油として得た(0.87g、84%)。MS ESI(陽イオン)m/e: 313.1(M+H)⁺。

40

50

【0415】

【化108】



10

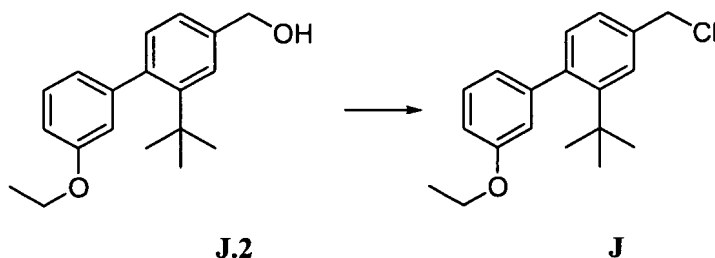
【0416】

(2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-(エチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(J.2)。J.1(0.87g、2.79mmol)の乾燥THF(10.0mL)中冷却溶液に、0℃でLAH(THF中1.0M溶液(5.5mL、5.5mmol))を加えた。添加完了時に、反応物を室温に加温し、TLCおよびLCMSにより監視した。完了時に、1NのNaOH(5mL)を注意深く加えて反応物をクエンチした。得られた溶液をEtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ゲル60、ヘキサン中0%-40%EtOAcで溶離した)により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、J.2を無色油として得た(0.72、91%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.53(1H, d, J=1.5Hz)、7.26(1H, m)、7.19(1H, dd, J=7.7, 1.8Hz)、7.04(1H, d, J=7.6Hz)、6.89(3H, m)、4.74(2H, d, J=3.2Hz)、4.08(2H, m)、1.71(1H, s)、1.42(3H, t, J=7.0Hz)、1.23(9H, s)。

20

【0417】

【化109】



30

【0418】

4-(クロロメチル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-(エチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(J)。J.2(0.72g、2.53mmol)およびDCM(9.0mL)を含む乾燥丸底フラスコを0℃に冷却した。15分後、塩化チオニル(1.0mL、13.7mmol)を0℃で注意深く滴下添加した。塩化チオニル添加完了時、混合物を室温に加温し、終夜攪拌した。20時間後、反応物を減圧下に濃縮した。次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ゲル60、ヘキサン中0%-15%EtOAcで溶離した)により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、Jを無色油として得た(0.57、74%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.54(1H, d, J=2.0Hz)、7.25(2H, m)、7.04(1H, d, J=7.4Hz)、6.90(3H, m)、4.65(2H, s)、4.05(2H, m)、1.43(3H, t, J=7.0Hz)、1.24(9H, s)。

40

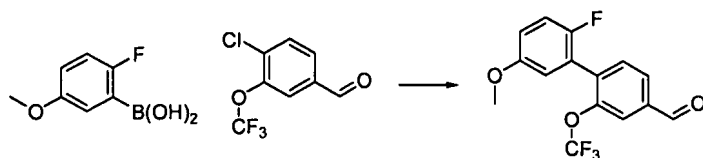
【0419】

方法K

【0420】

50

【化 1 1 0】

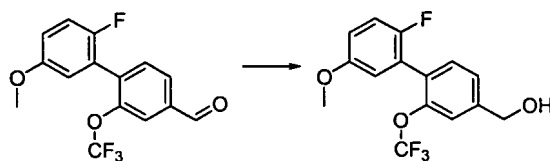
**K.1**

【0 4 2 1】

2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((トリフルオロメチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルブアルデヒド (K. 1)。スクリーキャップバイアルに、4-クロロ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (Alfa Aesar、Avocado、Lancasterより入手可能) (0.184 g、0.82 mmol)、2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸 (Aldrichより入手可能) (0.278 g、1.64 mmol)、リン酸カリウム (0.522 g、2.46 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (0.101 g、0.25 mmol)、酢酸パラジウム (II) (0.018 g、0.082 mmol) および5:1のTHF/DMF (3.6 mL)を仕込んだ。混合物を40℃で終夜攪拌し、室温に冷却し、EtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄)させ、濃縮した。残留物をシリカゲル (0-10% EtOAc/ヘキサン) 上でクロマトグラフィーにかけて、K. 1 (165 mg、64%)を無色油として得た。

【0 4 2 2】

【化 1 1 1】

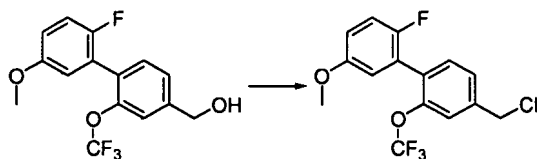
**K.1****K.2**

【0 4 2 3】

(2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((トリフルオロメチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール (K. 2)。K. 1 (0.165 g、0.53 mmol)のMeOH (6 mL)中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.040 g、1.05 mmol)を室温で1度に加えた。混合物を30分間攪拌し、1NのHClでクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄)させ、濃縮した。残留物をシリカゲル (0-30% EtOAc/ヘキサン) 上でクロマトグラフィーにかけて、K. 2 (0.164 g、99%)を無色油として得た。

【0 4 2 4】

【化 1 1 2】

**K.2****K**

【0 4 2 5】

4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((トリフルオロメチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル (K)。K. 2 (0.164 g、0.52 mmol)のDCM (5 mL)中溶液に、塩化チオニル (76 μL、1.04 mmol)

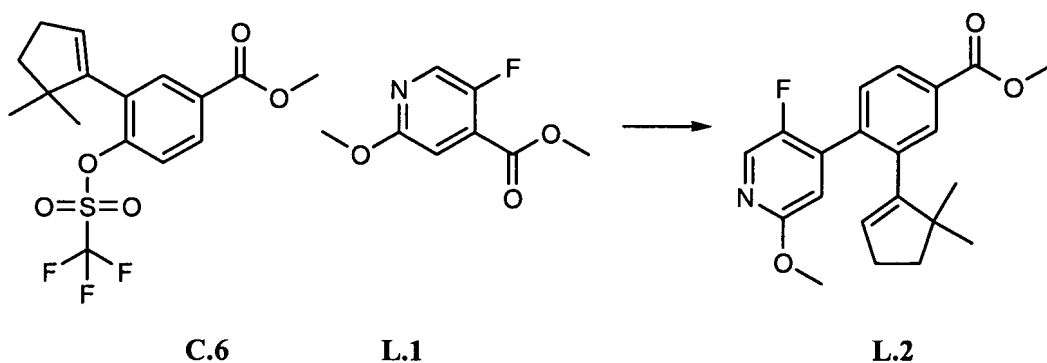
を室温で1度に加えた。混合物を終夜攪拌し、濃縮した。残留物をシリカゲル（0－10 % E t O A c / ヘキサン）上でクロマトグラフィーにかけて、K（0.009 g、5 %）を無色油として得た。

【0426】

方法L

【0427】

【化113】



10

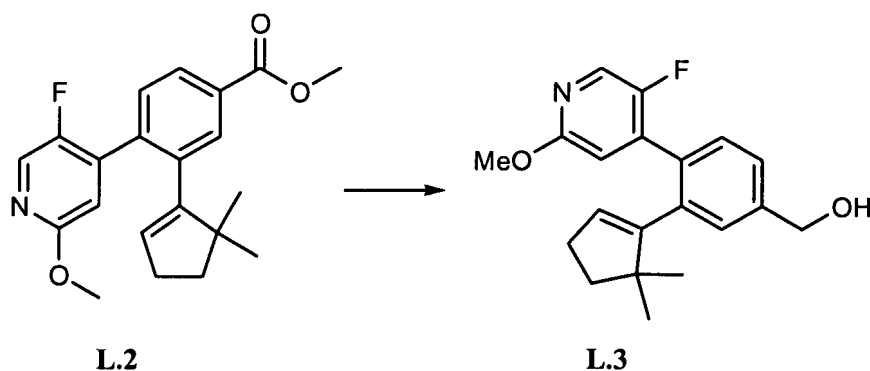
【0428】

メチル3－（5，5－ジメチルシクロペンタ－1－エニル）－4－（5－フルオロ－2－メトキシピリジン－4－イル）ベンゾアート（L2）。メチル3－（5，5－ジメチルシクロペンタ－1－エニル）－4－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）ベンゾアートC.6（404 mg、1068 μmol ）を含むフラスコに、Pd（PPh₃）₄（123 mg、107 μmol ）、炭酸カリウム（443 mg、3203 μmol ）、5－フルオロ－2－メトキシピリジン－4－イルボロン酸L.1（456 mg、2669 μmol 、Asymchemより市販されている）を加えた。次いで混合物を脱気し、DMF（3 mL）を加えた。反応物を87℃で終夜攪拌し、EtOAcおよび水で処理した。シリカゲルクロマトグラフィー（0－50 % EtOAc / ヘキサン）により、メチル3－（5，5－ジメチルシクロペンタ－1－エニル）－4－（5－フルオロ－2－メトキシピリジン－4－イル）ベンゾアートL.2（295 mg、78 %）を得た。

20

【0429】

【化114】



40

【0430】

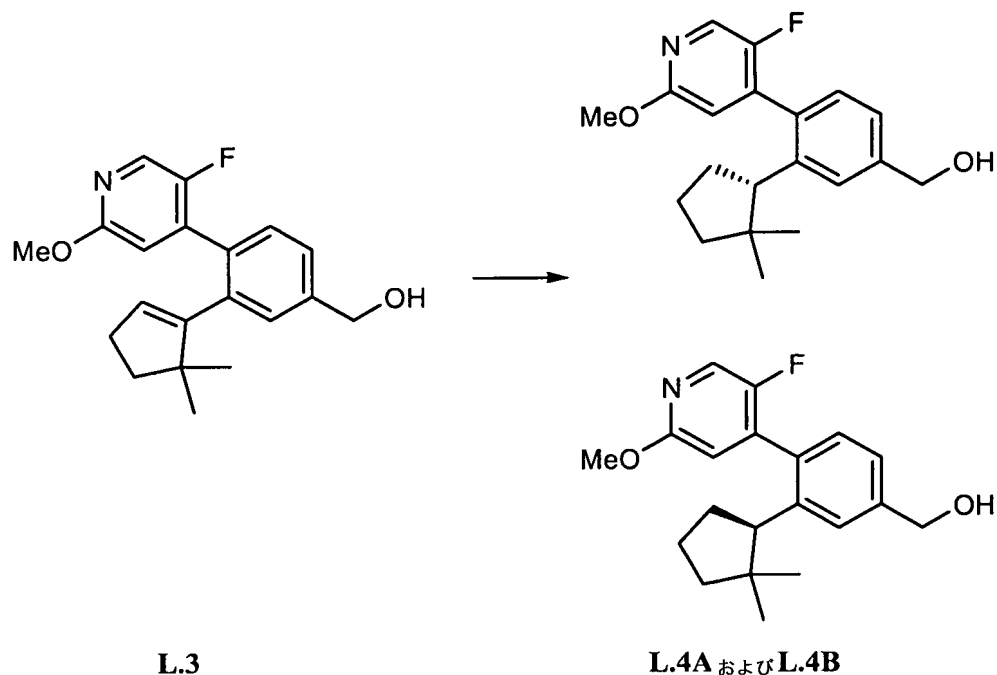
（3－（5，5－ジメチルシクロペンタ－1－エニル）－4－（5－フルオロ－2－メトキシピリジン－4－イル）フェニル）メタノール（L.3）。メチル3－（5，5－ジメチルシクロペンタ－1－エニル）－4－（5－フルオロ－2－メトキシピリジン－4－イル）ベンゾアートL.2（295 mg、830 μmol ）に、THFを加えた。混合物を0℃に冷却し、LAH（1660 μL 、1660 μmol ）を滴下添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、水および少量のロッシェル塩溶液でクエンチした。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、（3－（5，5－ジメチルシクロペンタ－1－エニル）－4－（5－フルオロ－2－メトキシピリジン－4－イル）フェニル）メタノールL.3（2

50

0.1 mg) を油として得た (74%)。

【0431】

【化115】



10

20

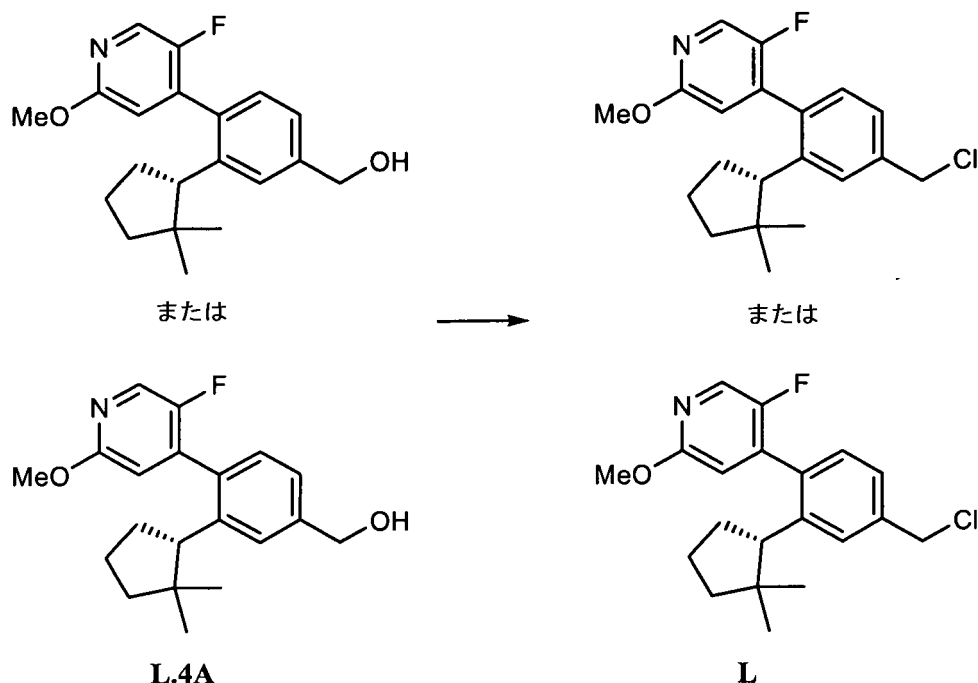
【0432】

(3-((S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)フェニル)メタノールおよび(3-((R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)フェニル)メタノール(L.4AおよびL.4B)。(3-(5,5-ジメチルシクロペンター1-エニル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)フェニル)メタノールL.3(50 mg、0.153 mmol)を含むフラスコに、炭素担持10% Pd(10 mg)、EtOAc(1.2 mL)およびMeOH(1.2 mL)を加えた。フラスコを水素でバージし、次いで水素風船下2時間攪拌した。LC/MSは、反応が完結していることを示した。反応物をCelite(登録商標)濾過助剤のパッドを通して濾過し、EtOAcで濯いだ。さらに2つの反応を、70 mgおよび81 mgスケールにて同様の条件で行った。次いで3バッチの反応物(L.3の合計201 mg)を合わせ、4当量分画で3%IPA/ヘキサンを用いるキラルODカラム上で精製して、L.4A(54 mg、98% ee、後に溶離するエナンチオマー)およびL.4B(78 mg、100% ee)を得た。混合したフラクションをキラルカラム上で再度精製して、さらに28 mgのL.4A(>99% ee)を得た。

30

【0433】

【化 1 1 6】



10

20

【0 4 3 4】

4-(4-(クロロメチル)-2-((S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)フェニル)-5-フルオロ-2-メトキシピリジンまたは4-(4-(クロロメチル)-2-((R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)フェニル)-5-フルオロ-2-メトキシピリジン(L)。C. 10またはC. 11からCを調製するために使用した手順と同様の手順を適用して、L. 4AからLを調製した(28mg、>99% ee)。化合物Lを油として得た(27mg、91%)。

【0 4 3 5】

さらなる末端基中間体の合成

以下の実施例は、本明細書に記載した手順を用いて本発明の化合物を調製するために使用できる、末端基の調製を記載する。

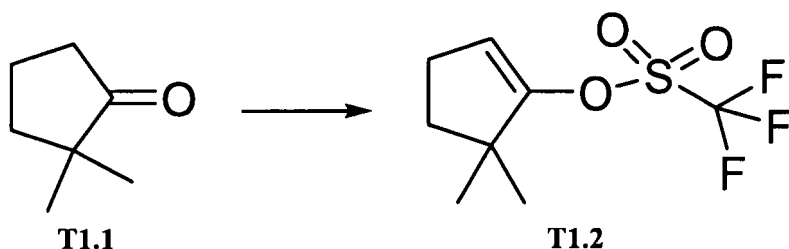
30

【0 4 3 6】

実施例 T 1

【0 4 3 7】

【化 1 1 7】



40

【0 4 3 8】

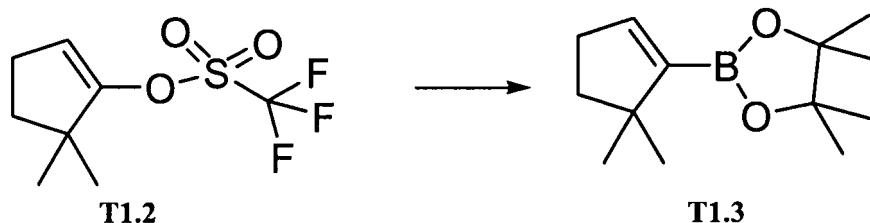
5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニルトリフルオロメタンスルホナート(T1.2)。2,2-ジメチルシクロペンタノンT1.1(ChemSampCoより市販されている)(3.00g、26.75mmol)のTHF(100mL)中溶液に、LDA(14.7mL、2.0M、ヘプタン中)を-78℃でゆっくり加えた。得られた混合物を-78℃で1時間攪拌した。N-フェニルトリフルイミド(10.00g、28.00mmol)の溶液を、-78℃で混合物に加え、0℃で2時間、次いで室温で16時間攪拌を続けた。反応混合物をヘキサン(80×2mL)で抽出した。次いで有機層を飽和N

50

a_2CO_3 (30 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。溶媒を除去し、残留物を **Combiflash** (登録商標) シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液は EtOAc およびヘキサンであった。) により精製して、**T1.2** を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 5.56 (m, 1H)、2.36 (t, $J=7.1$ Hz, 2H)、1.86 (t, $J=7.1$ Hz, 2H)、1.16 (s, 6H)。

【0439】

【化118】



10

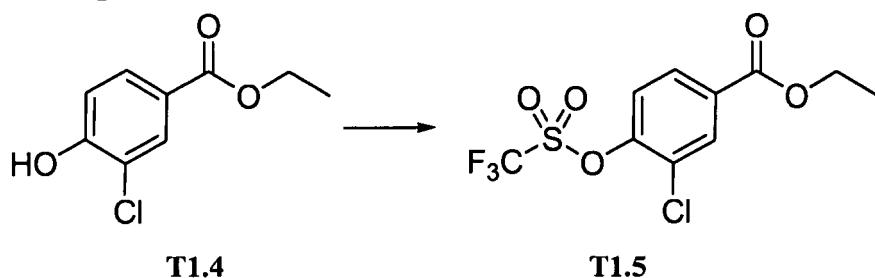
【0440】

2-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (**T1.3**)。 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.56 g、0.80 mmol)、 PPh_3 (0.63 g、2.40 mmol)、ビス(ピナコラー)ジボロン (6.80 g、26.75 mmol) および KOPh (微粉、5.30 g、40.10 mmol) をフラスコに加えた。フラスコを窒素でフラッシュし、トルエン (100 mL) および **T1.2** (6.53 g、26.75 mmol) を仕込んだ。混合物を 50°C で2時間攪拌した。反応混合物を室温にて水で処理し、ベンゼン (60×2 mL) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥させた。次いで生成物を **Combiflash** (登録商標) クロマトグラフィーにより精製して、中間体 **T1.3** を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 6.29 (m, 1H)、2.29 (t, $J=7.1$ Hz, 2H)、1.57 (t, $J=7.1$ Hz, 2H)、1.18 (s, 12H)、1.04 (s, 6H)。

20

【0441】

【化119】



30

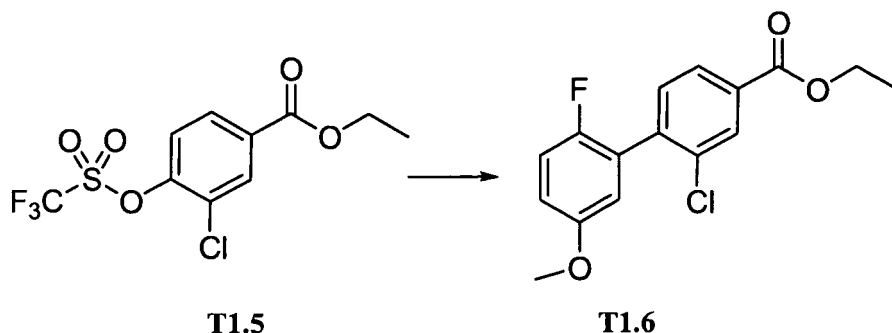
【0442】

エチル 3-クロロ-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾエート (**T1.5**) 触媒量の DMA P を含む、エチル 3-クロロ-4-ヒドロキシベンゾエート (**Aldrich** より入手可能) (5.00 g、25.0 mmol)、 N -フェニルトリフルイミド (9.30 g、26.0 mmol) および TEA (4.2 mL、30.0 mmol) の DCM (40 mL) 中混合物を、周囲温度で終夜攪拌した。 DCM (150 mL) を加え、反応混合物をブライン (30×3 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を減圧下に除去した。生成物 **T1.5** をさらには精製せずに次のステップに使用した。 MS ESI (陽イオン) m/e : 335.0 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 。

40

【0443】

【化 1 2 0】



10

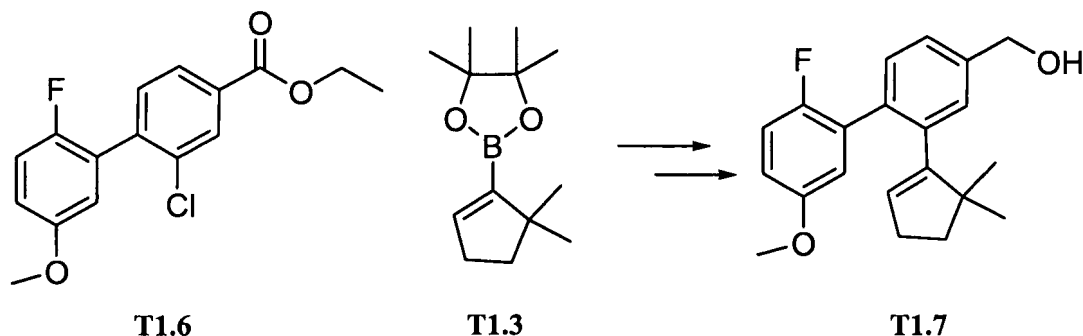
【0 4 4 4】

エチル 2-クロロ-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシラート (T1.6) エチル 3-クロロ-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾアート (T1.5) (3.00 g、9.02 mmol)、2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸 (Aldrichより市販されている) (1.84 g、10.8 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.521 g、0.451 mmol) および炭酸カリウム (2.49 g、18.0 mmol) の DMF (20 mL) 中反応混合物を N_2 で 3 回パージし、次いで 100 °C で 4 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、EtOAc (130 mL) を加えた。次いで混合物をブライン (30×4 mL) で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させた。残留物を Combiflash (登録商標) シリカゲルカラム (ヘキサン/EtOAc を用いて溶離する、85/15) により精製して、T1.6 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.08 (d, 1H)、7.90 (d, 1H)、7.33 (dd, 1H)、6.96–7.02 (m, 1H)、6.82–6.85 (m, 1H)、6.74 (d, 1H)、4.33 (q, 2H)、4.31 (s, 3H)、1.34 (t, 3H)。MS ESI (陽イオン) m/e : 309.1 ($M+H$)⁺。

20

【0 4 4 5】

【化 1 2 1】



30

【0 4 4 6】

(2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール (T1.7) 化合物 T1.6 (1.80 g、5.80 mmol)、2-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (T1.3) (1.40 g、6.4 mmol)、S-Phos (0.48 g、1.20 mmol)、リン酸三カリウム (3.10 g、15.0 mmol) および酢酸パラジウム (0.13 g、0.58 mmol) の DMF (10.0 mL) および水 (1.0 mL) 中反応混合物を N_2 で 3 回パージした。得られた混合物を 100 °C で 16 時間加熱した。EtOAc (120 mL) を加え、混合物をブライン (25×2 mL) で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させた。残留物を Combiflash (登録商標) シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc を用いて溶離する、9/1) により精製して、Suzuki カップリング生成物を中間体、エチル 2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1

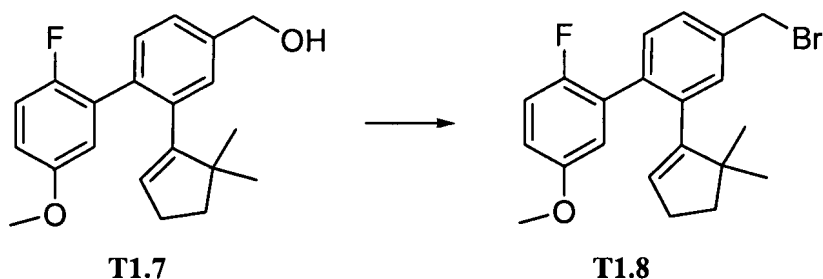
40

50

－イル）－2'－フルオロ－5'－（メチルオキシ）－1, 1'－ビフェニル－4－カルボキシラートとして得た。MS ESI（陽イオン） m/e ：369.1（ $M+H$ ）⁺。エチル2－（5, 5－ジメチル－1－シクロペンテン－1－イル）－2'－フルオロ－5'－（メチルオキシ）－1, 1'－ビフェニル－4－カルボキシラート（1.00g、3.0mmol）のTHF（10.0mL）中溶液に、LAH（ジエチルエーテル中1.0M溶液、4.0mL、4.0mmol）を0℃でゆっくり加えた。添加後、反応混合物を40℃で1.5時間、次いで室温で2時間撹拌した。水（0.22mL）のTHF（2.0mL）中混合物をゆっくり加え、次いで15%水酸化ナトリウム（0.22mL）を0℃で加えた。最後に、水（0.65mL）を室温で加えた。固体を濾別し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をCombiFlash（登録商標）クロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ヘキサン／EtOAcで溶離、90／10から70／30）により精製して、標題化合物T1.7を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ ppm。7.24（s, 2H）、7.09－7.21（m, 1H）、6.84－6.96（m, 1H）、6.68－6.72（m, 2H）、5.43（s, 1H）、4.65（s, 2H）、3.66（s, 3H）、2.17（td, 2H）、1.77（b, 1H）、1.58（t, 2H）、0.78（s, 6H）。MS ESI（陽イオン） m/e ：309.1（ $M-HO$ ）⁺、345.2（ $M+H_3O$ ）⁺。

【0447】

【化122】

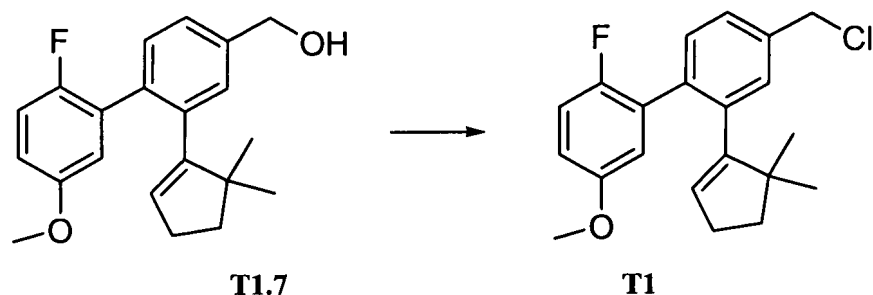


【0448】

4－（プロモメチル）－2－（5, 5－ジメチル－1－シクロペンテン－1－イル）－2'－フルオロ－5'－（メチルオキシ）－1, 1'－ビフェニル（T1.8）トリフェニルホスフィン（0.13g、0.51mmol）のDCM（1.0mL）中溶液に、臭素（0.081g、0.51mmol、0.25mL、CCl₄中2M）を0℃でゆっくり加えた。得られた混合物を0℃で15分間撹拌し、次いで化合物T1.7（0.15g、0.46mmol）および無水ピリジン（0.041mL、0.51mmol）のDCM（3.0mL）中混合物を混合物に加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した。DCM（80mL）を加え、混合物を水（20×2mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下に除去して、生成物T1.8を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ ppm。7.16－7.29（m, 3H）、6.88（t, 1H）、6.72（m, 2H）、5.45（s, 1H）、4.46（s, 2H）、3.68（s, 3H）、2.16－2.19（m, 2H）、1.59（t, 2H）、0.78（s, 6H）。

【0449】

【化 1 2 3】



【 0 4 5 0 】

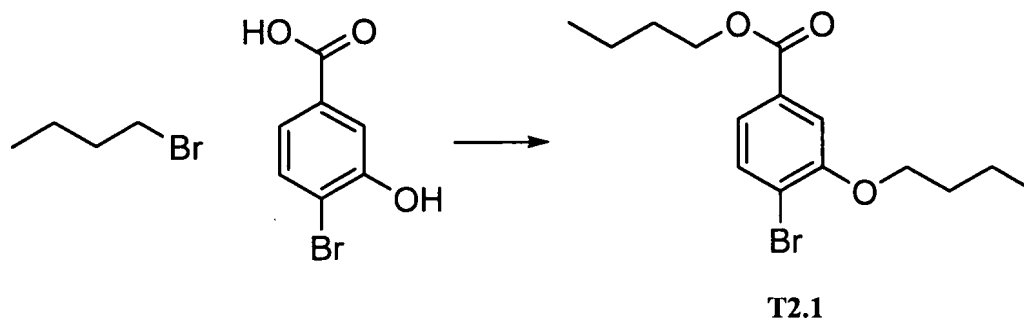
4-(クロロメチル)-2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(C) 化合物T1。7(1.10g、3.37mmol)および触媒量のDMF(0.10mL)のDCM(12.0mL)中溶液に、塩化チオニル(0.802g、6.74mmol)を0℃でゆっくり加えた。添加後、反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、得られた残留物をCombiflash(登録商標)クロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAcで溶離したシリカゲルカラム、100/0から95/5)により精製して、標題化合物T1(1.15g)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm。7.32-7.39(m, 2H)、7.28-7.29(m, 1H)、6.88(t, 1H)、6.80-6.82(m, 2H)、5.56(s, 1H)、4.66(s, 2H)、3.78(s, 3H)、2.27-2.29(m, 2H)、1.69(t, 2H)、0.89(s, 6H)。

【 0 4 5 1 】

实施例 T 2

【 0 4 5 2 】

【化 1 2 4】

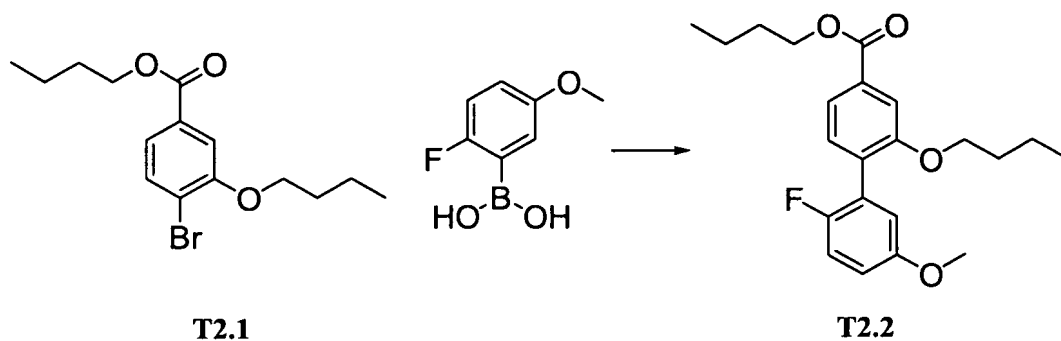


【 0 4 5 3 】

ブチル 4-ブロモ-3-（ブチルオキシ）ベンゾアート（T2. 1）。DMF（40 mL）中の 4-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸（Comb i-Block s Inc. より入手可能）（2. 40 g、11. 06 mmol）および炭酸セシウム（8. 287 g、25. 44 mmol）を含むフラスコに、1-ブロモブタン（Aldrichより入手可能）（2. 494 mL、23. 22 mmol）を加え、混合物を終夜攪拌した。反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いでComb iFlash（登録商標）クロマトグラフィー（0 から 20% EtOAc／ヘキサン）により精製して、T2. 1（2. 4326 g、収率 66. 81%）を得た。

【 0 4 5 4 】

【化 1 2 5】



10

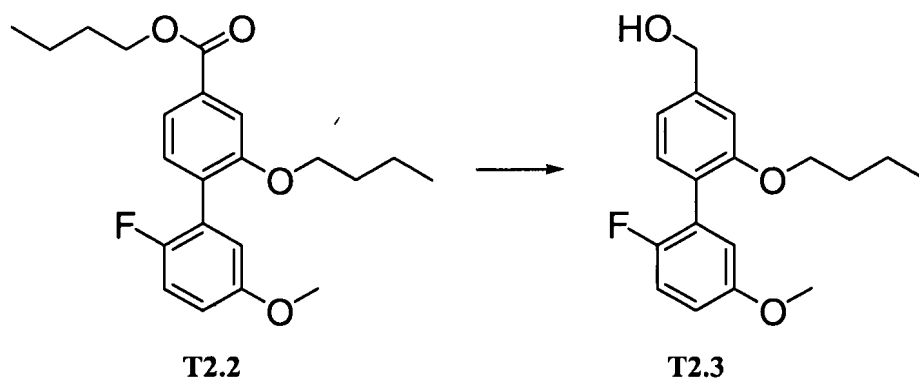
【0 4 5 5】

ブチル 2- (ブチルオキシ) -2'-フルオロ-5'- (メチルオキシ) -1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシラート (T2. 2)。2 ドラムバイアルに、2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸 (Aldrich より入手可能) (2. 323 g、13. 67 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0. 7897 g、0. 6834 mmol)、フッ化セシウム (0. 8409 mL、22. 78 mmol) および T2. 1 (1. 50 g、4. 556 mmol) を仕込み、DME (20 mL) を加え、次いで混合物を 90 °C で終夜加熱した。反応物を冷却し、次いで濾過し、濃縮した。残留物を Combiflash (登録商標) クロマトグラフィー (0 から 10 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、T2. 2 (1. 1530 g、収率 67. 58 %) を得た。

20

【0 4 5 6】

【化 1 2 6】



30

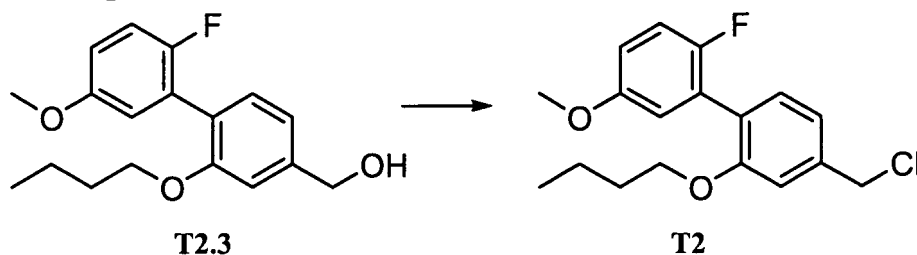
【0 4 5 7】

(2- (ブチルオキシ) -2'-フルオロ-5'- (メチルオキシ) -1, 1'-ビフェニル-4-イル) メタノール (T2. 3)。THF (10 mL) 中の T2. 2 (1. 1530 g、3. 079 mmol) に、0 °C で LAH (THF 中 1. 0 M 溶液 (4. 619 mL、4. 619 mmol)) を加えた。反応物を 1 時間攪拌し、次いで水を用いて注意深く希釈し、EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、T2. 3 (0. 9050 g、収率 96. 57 %) を得た。

40

【0 4 5 8】

【化 1 2 7】



【0 4 5 9】

50

2-(ブチルオキシ)-4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(T2)。T2(0.8800g、2.891mmol)のDCM(15mL)中攪拌溶液に、23℃で塩化チオニル(0.4218mL、5.783mmol)を加えた。次いで反応混合物を終夜攪拌した。反応物を濃縮し、次いでCombiFlash(登録商標)クロマトグラフィー(0から10%EtOAc/ヘキサン)により精製して、T2(0.7980g、収率85.50%)を得た。

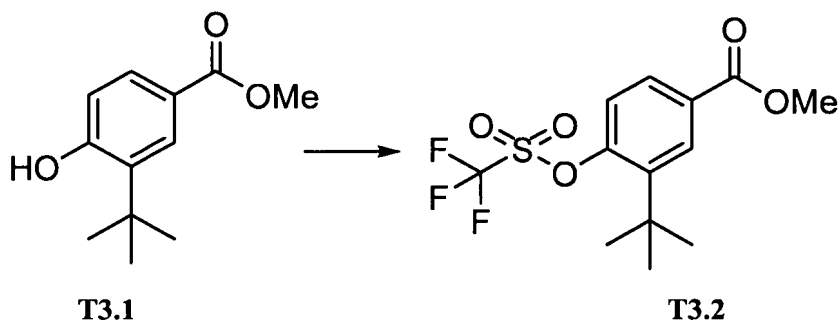
【0460】

実施例 T3

【0461】

【化128】

10



【0462】

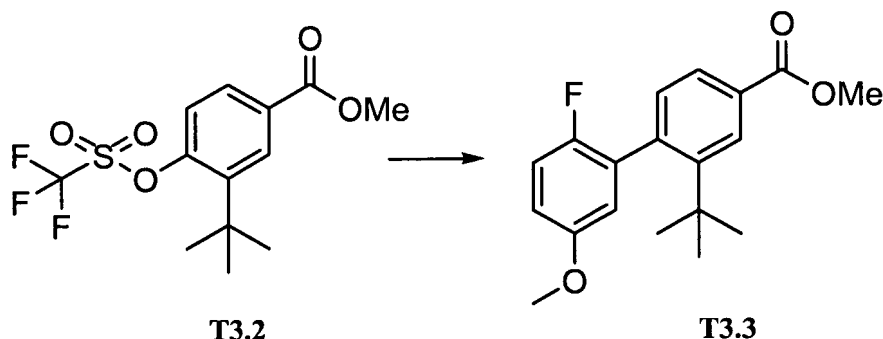
20

メチル3-tert-ブチル-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾアート(T3.2)。メチル3-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾアート(T3.1)(Apin Chemical Ltd、英国より入手可能)(0.100g、0.48mmol)のDCM(10mL、155mmol)中攪拌溶液に、23℃でTEA(0.080mL、0.58mmol)およびDMAP(0.0059g、0.048mmol)を加え、続いてトリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.097mL、0.58mmol)を加えた。暗色溶液を室温で攪拌し、TLCおよびLC-MSにより監視した。19時間後、反応物を真空中で濃縮した。次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ゲル60、ヘキサン中0%-10%EtOAcで溶離した)により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、T3.2を無色油として得た(0.16g、98%)。MS ESI(陽イオン)m/e:341.0(M+H)⁺。

30

【0463】

【化129】



40

【0464】

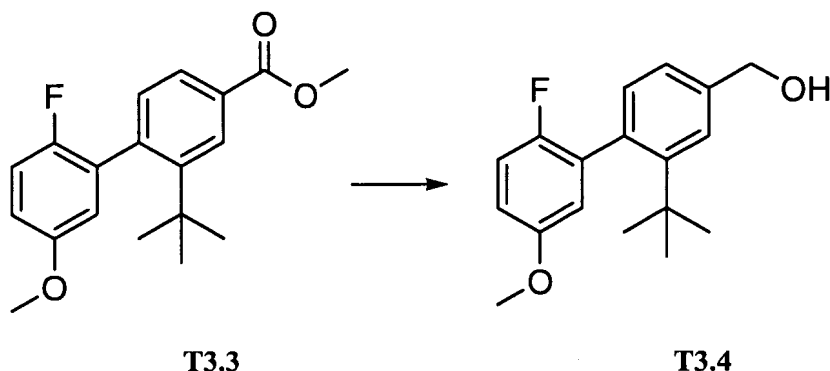
メチル2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(T3.3)。T3.2(0.100g、0.29mmol)のDMF(2.00mL、26mmol)中攪拌溶液に、23℃で2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸(Alldrichより入手可能)(0.100g、0.59mmol)、炭酸カリウム(0.12g、0.88mmol)を加え、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.034g、0.029mmol)を加えた。混合物を100℃に加熱した。2時間後、反応物を室温に冷却し、水で

50

希釈した。混合物を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、真空で濃縮した。次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル 60、ヘキサン中 0%–15% EtOAc で溶離した) により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、T3.3 を無色油として得た (0.85 g、71%)。MS ESI (陽イオン) m/e : 317.2 (M+H)⁺。

【0465】

【化130】



10

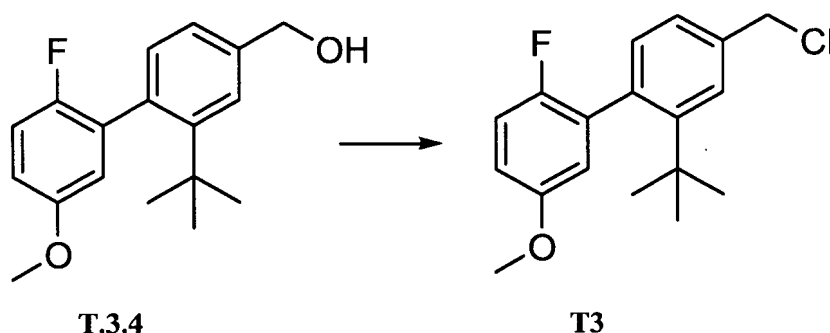
【0466】

(2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール (T3.4)。T3.3 (0.85 g、2.69 mmol) の乾燥 THF (10.0 mL、2.69 mmol) 中冷却溶液に、0℃で LAH (THF 中 1.0 M 溶液 (6.0 mL、6.0 mmol)) を加えた。添加完了時に、反応物を室温に加温し、TLC および LCMS により監視した。完了時に、1 N の NaOH (5 mL) を注意深く加えて反応物をクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル 60、ヘキサン中 0%–40% EtOAc で溶離した) により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、T3.4 を無色油として得た (0.56 g、72%)。MS ESI (陽イオン) m/e : 311.2 (M+Na)⁺。

20

【0467】

【化131】



30

40

【0468】

4-(クロロメチル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル (T3)。T3.4 (0.56 g、1.93 mmol) の乾燥 DCM (3.60 mL、1.93 mmol) 中冷却溶液に、0℃で塩化チオニル (0.40 mL、5.48 mmol) を滴下添加した。塩化チオニル添加完了時、混合物を室温に加温した。18時間後、反応物を真空で濃縮した。次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル 60、ヘキサン中 0%–15% EtOAc で溶離した) により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、T3 を無色固体として得た (0.44 g、74%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.56 (1H, s)、7.25 (5H, dd, J = 7.7, 1.6 Hz)、

50

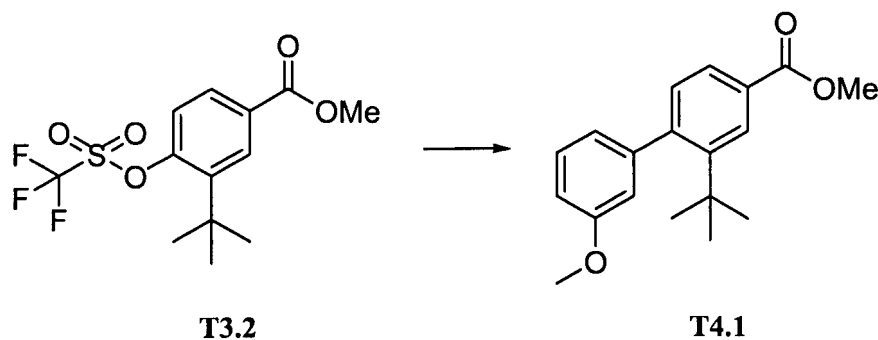
7.01 (2H, m)、6.86 (1H, dd, $J=9.0, 3.2$ Hz)、6.77 (1H, dd, $J=5.9, 3.2$ Hz)、4.65 (3H, s)、3.79 (3H, s)、1.24 (9H, s)。

【0469】

実施例 T 4

【0470】

【化132】

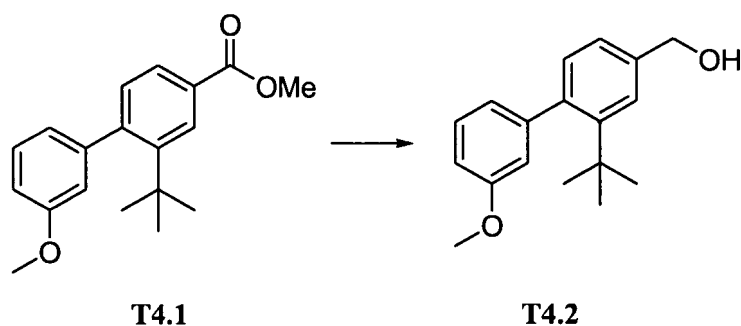


【0471】

メチル 2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (T4.1)。T3.2 (1.40 g、4.1 mmol)、3-メトキシフェニルボロン酸 (Aldrich より市販されている) (1.27 g、8.34 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.49 g、0.42 mmol) および炭酸カリウム (1.71 g、12.36 mmol) を含む乾燥丸底フラスコを排気し、アルゴンで3回再充填した。乾燥 DMF (12.0 mL) をアルゴン下注射器により加え、次いで混合物を 100℃ に加熱し、TLC により監視した。2時間後、反応物を室温に冷却し、水で希釈した。混合物を EtOAc で3回抽出し、次いで減圧下に濃縮した。次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル 60、ヘキサン中 0%–15% EtOAc で溶離した) により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、T4.1 を無色油として得た (1.01 g、82%)。MS ESI (陽イオン) m/e : 299.2 (M+H)⁺。

【0472】

【化133】



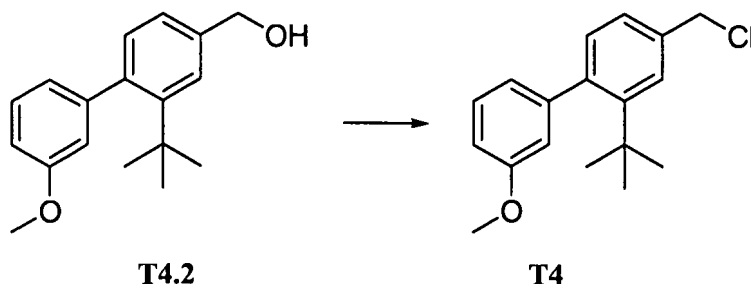
【0473】

(2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール (T4.2)。T4.1 (1.01 g、3.38 mmol) の乾燥 THF (10.0 mL) 中冷却溶液に、0℃ で LAH (THF 中 1.0 M 溶液 (6.7 mL、6.7 mmol)) を加えた。添加完了時に、反応物を室温に加熱し、TLC および LCMS により監視した。完了時に、1N の NaOH (5 mL) を注意深く加えて反応物をクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3×10 mL) で抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル 60、ヘキサン中 0%–40% EtOAc で溶離した) により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、T4.2 を無色油として得た (0.8

2、90%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.56 (1H, s)、7.29 (1H, t, $J=3.8\text{ Hz}$)、7.24 (1H, m)、7.07 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)、6.93 (2H, m)、6.86 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$)、4.77 (2H, s)、3.85 (3H, s)、1.72 (1H, s)、1.26 (9H, s)。

【0474】

【化134】



10

【0475】

4-(クロロメチル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル (T4)。T4.2 (0.82 g、3.04 mmol) および DCM (8.5 mL) を含む乾燥丸底フラスコを 0°C に冷却した。15分後、塩化チオニル (1.50 mL、20.56 mmol) を 0°C で注意深く滴下添加した。塩化チオニル添加完了時、混合物を室温に加温し、終夜攪拌した。25時間後、反応物を減圧下に濃縮した。次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 ゲル60、ヘキサン中0%–15% EtOAc で溶離した) により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、T4 を無色油として得た (0.82、93%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.53 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$)、7.28 (3H, m)、7.03 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$)、6.90 (3H, m)、4.65 (2H, s)、3.82 (3H, s)、1.23 (9H, s)。

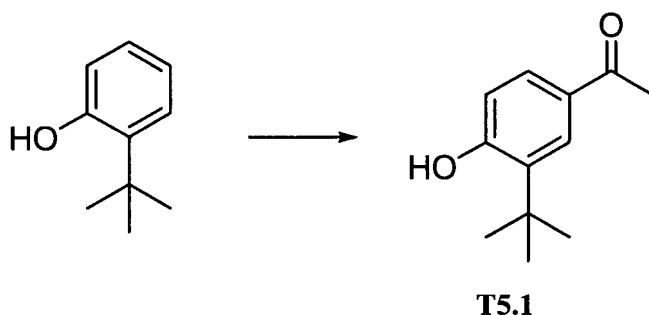
20

【0476】

実施例 T5A および T5B

【0477】

【化135】



30

40

【0478】

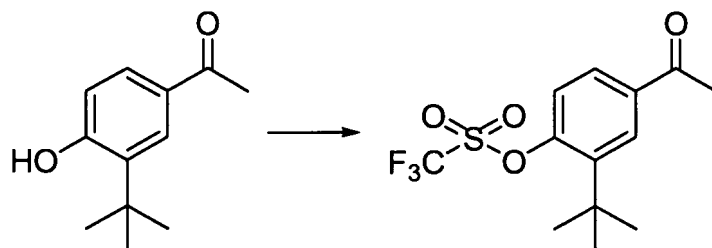
1-(3-(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニル) エタノン (T5.1)。乾燥丸底フラスコに、塩化アルミニウム (4.402 g、33.0 mmol) を加えた。次いでフラスコを -45°C に冷却した。10分後、乾燥トルエン (80 mL) を加え、続いて 2-tert-ブチルフェノール (5.00 mL、32.7 mmol) (Aldrich より市販されている) を滴下添加した。混合物を攪拌し、 -4°C で維持した。1.5時間後、塩化アセチル (2.40 mL、33.8 mmol) を注意深く滴下添加した。混合物を室温に加温し、TLC および LC-MS で監視した。18時間後、混合物を粉碎した氷上にゆっくり注ぎ入れた。この混合物を室温で攪拌し、結晶を濾取した。薄黄色固体を T5.1 (4.2589 g、68%) として単離した。MS ESI (陽イオン

50

) $m/e : 193.1 (M+H)^+$ 。

【0479】

【化136】



T5.1

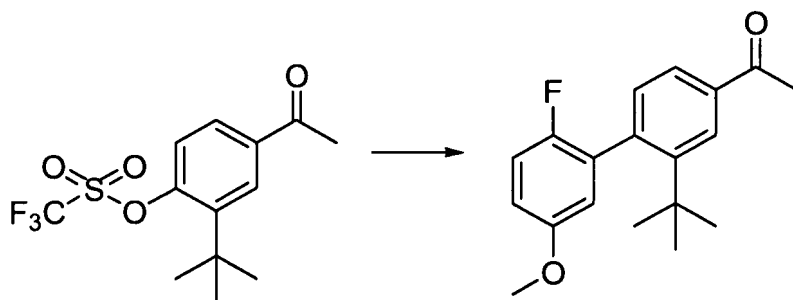
T5.2

【0480】

4-アセチル-2-(1,1-ジメチルエチル)フェニルトリフルオロメタンスルホナート (T5.2)。T5.1 (2.0006 g、10.41 mmol) の乾燥DCM (37 mL) 中攪拌溶液に、TEA (3.0 mL、21.57 mmol) およびDMA P (0.1309 g、1.071 mmol) を加えた。20分後、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (5.5846 g、15.63 mmol) を少しずつ加えた。添加完了時に、溶液を室温で攪拌し、TLCおよびLC-MSで監視した。4.5時間後、反応物をブラインで希釈し、DCMで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、溶媒を減圧下に除去した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0-20% EtOAc/ヘキサン) により精製して、T5.2 (3.0227 g、収率90%) を得た。MS ESI (陽イオン) $m/e : 325.1 (M+H)^+$ 。

【0481】

【化137】



T5.2

T5.3

【0482】

1-(2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)エタノン (T5.3)。T5.2 (3.0227 g、9.3202 mmol)、2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸 (2.4005 g、14.125 mmol) (Aldrichより市販されている)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.0853 g、0.93920 mmol) および炭酸カリウム (3.9996 g、28.940 mmol) を含む乾燥丸底フラスコを排気し、アルゴンで3回再充填した。乾燥DMF (25 mL) をアルゴン下注射器により加え、次いで混合物を100℃に加熱し、TLCで監視した。3時間後、反応物を室温に冷却し、次いで水で希釈した。混合物をEtOAcで3回抽出し、次いで減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0-15% EtOAc/ヘキサン) により精製して、T5.3 (2.6053 g、収率93%) を得た。MS ESI (陽イオン) $m/e : 301.1 (M+H)^+$ 。

【0483】

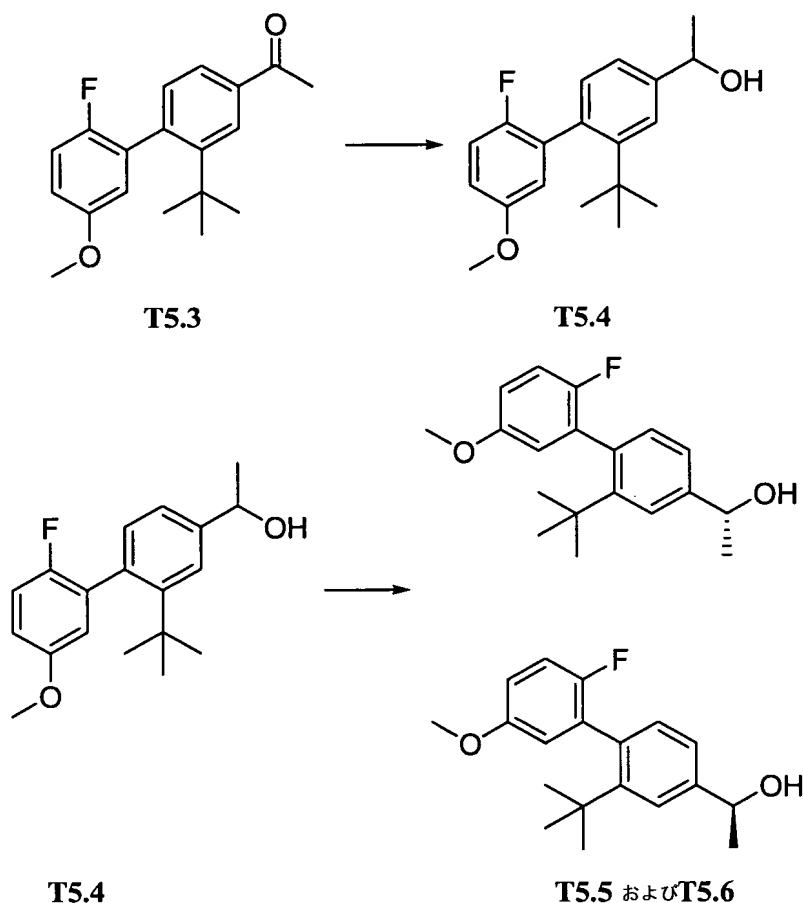
10

20

30

40

【化 1 3 8】



10

20

【0484】

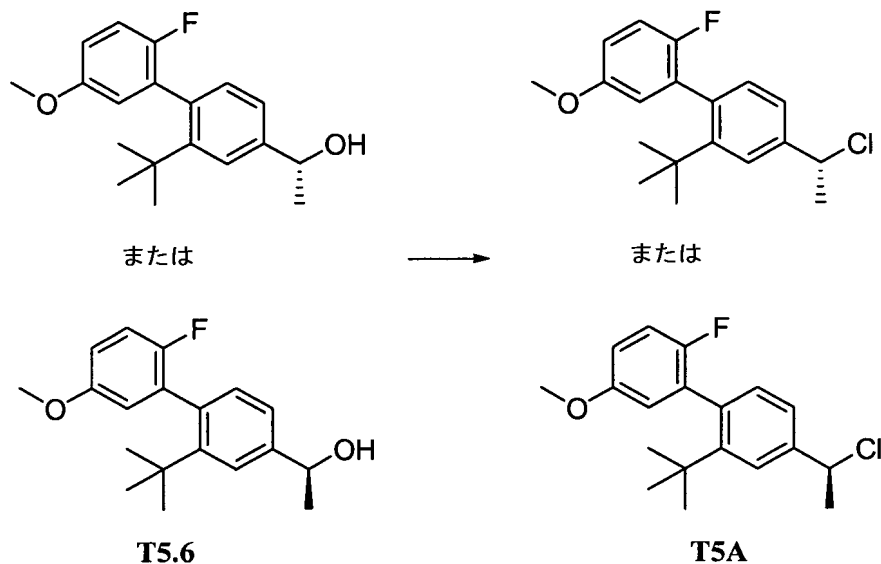
1-(2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)エタノール (T5.4)。T5.3 (2.5921 g、8.630 mmol) を含む乾燥丸底フラスコに、予め混合した乾燥 MeOH (10 mL) と乾燥 DCM (10 mL) との溶液を加えた。0℃で約15分間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム (0.6632 g、17.53 mmol) を0℃でゆっくり加えた。添加完了時に、反応物を室温に加温した。2時間後、反応物を氷浴中で冷却し、次いで水を用いて注意深くクエンチし、DCMで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0-15% EtOAc/ヘキサン) により精製して、T5.4 (2.5329 g、収率97%) を得た。MS ESI (陽イオン) m/e: 285.1 (M-H₂O)⁺。250×30 mmのOD-Hカラム上で9 g/分 MeOH (0.6% DEA) + 81 g/分 CO₂ を用いる SFC を使用して、T5.4 のキラル分割を行った。システムの出口圧を140 bar、温度25℃に設定し、検出器波長は220 nmであった。試料を MeOH に溶解して54 mg/mLにし、1インジェクション毎に1.65分の速度でインジェクション13.5 mgを分離して、T5.5 (ピーク1) およびT5.6 (ピーク2) を得た。

30

40

【0485】

【化 1 3 9】



10

【0 4 8 6】

4-((1S)-1-クロロエチル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニルまたは4-((1R)-1-クロロエチル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(T5A)。T5.6(1.0221g、3.380mmol)を含む乾燥丸底フラスコを排気し、アルゴンで再充填した。乾燥DCM(14mL)をアルゴン下に加え、均一溶液を0℃に冷却した。15分後、塩化チオニル(1.0mL、13.71mmol)を0℃で注意深く滴下添加した。塩化チオニル添加完了時、混合物を室温に加温し、終夜攪拌した。2.5時間後、反応物を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0-15%EtOAc/ヘキサン)により精製して、T5A(744.7mg、収率69%)を得た。MS ESI(陽イオン)m/e: 338.2(M+H₂O)⁺。

20

【0 4 8 7】

4-((1S)-1-クロロエチル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニルまたは4-((1R)-1-クロロエチル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(T5B)。T5Aに関して上記した方法と同様の方法を用いて、T5.5からこの化合物を調製する。

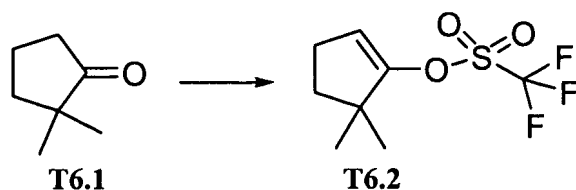
30

【0 4 8 8】

実施例 T 6 A および T 6 B

【0 4 8 9】

【化 1 4 0】



40

【0 4 9 0】

5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニルトリフルオロメタンサルホナート(T6.2)。2,2-ジメチルシクロペンタノンT6.1(ChemSampCoより入手可能)(3.00g、26.75mmol)のTHF(100mL)中溶液に、LDA(14.7mL、2.0M、ヘプタン中)を-78℃でゆっくり加えた。得られた混合物を-7

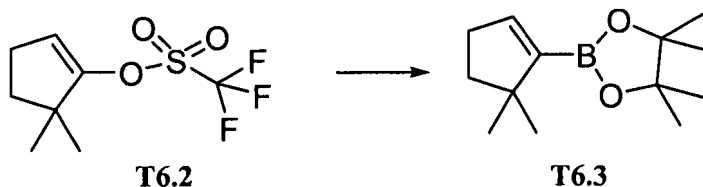
50

8℃で1時間攪拌した。N-フェニルトリフルイミド(10.00g、28.00mmol)の溶液を-78℃で混合物に加え、0℃で2時間、次いで室温で終夜攪拌を続けた。反応混合物をヘキサン(80×2mL)で抽出した。有機層を飽和Na₂CO₃(30mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を除去し、残留物をCombiFlash(登録商標)クロマトグラフィー(溶離液はEtOAcおよびヘキサンであった。)により精製して、T6.2を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ ppm 1.16(s, 6H)、1.86(t, J=7.1Hz, 2H)、2.36(t, J=7.1Hz, 2H)、5.56(m, 1H)。

【0491】

【化141】

10



【0492】

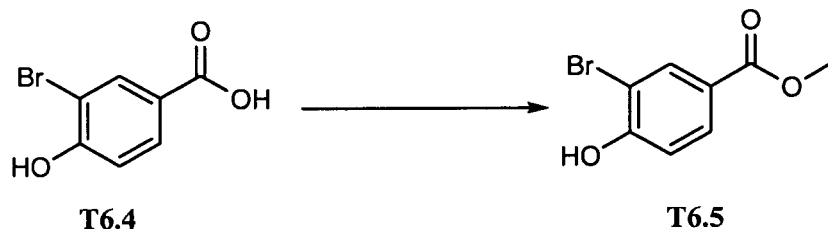
2-(5,5-ジメチルシクロペンター-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(T6.3)。市販されているフェノール(100g、1063mmol)をMeOH(300mL)に溶解し、次いでMeOH(80mL)および水(80mL)に溶解した水酸化カリウム(20mL、1052mmol)の混合物を加えることにより、KOPhを調製した。得られた溶液を十分に混合し、窒素でフラッシュした。次いで溶媒を回転蒸発器により50-60℃で除去した。得られた生成物を粉碎して微粉にし、高真空で60℃にて1時間ポンプ吸引して、KOPhを灰白色固体として得た。PdCl₂(PPh₃)₂(0.56g、0.80mmol)、PPh₃(0.63g、2.40mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(6.80g、26.75mmol)およびKOPh(微粉、5.30g、40.10mmol)をフラスコに加えた。フラスコを窒素でフラッシュし、トルエン(100mL)をおよびT6.2(6.53g、26.75mmol)を仕込んだ。混合物を50℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温にて水で処理し、ベンゼン(60×2mL)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させた。次いで生成物をCombiFlash(登録商標)クロマトグラフィーにより精製して、中間体T6.3を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ ppm 1.04(s, 6H)、1.18(s, 12H)、1.57(t, J=7.1Hz, 2H)、2.29(t, J=7.1Hz, 2H)、6.29(m, 1H)。

20

30

【0493】

【化142】



40

【0494】

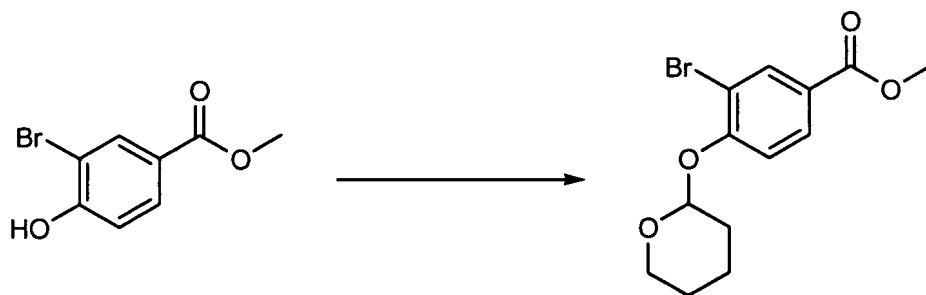
メチル3-ブロモ-4-ヒドロキシベンゾアート(T6.5)。3-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸(T6.4)(Alfa Aesar、Avocado、Lancasterより入手可能)(50.0g、231mmol)のMeOH(300mL)中攪拌溶液に、冷却した硫酸溶液(2.50mL、47mmol)を加えた。混合物を80℃に加熱し、TLCにより監視した。16.5時間後、溶媒を除去し、反応混合物をEtOAcで希釈した。有機相を飽和NaHCO₃水溶液で2回、ブラインで1回注意深く洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、有機溶媒を真空で除去して、T6.5

50

を白色固体として得（収率 100 %）、これを精製せずに使用した。

【0495】

【化143】



T6.5

T6.6

10

【0496】

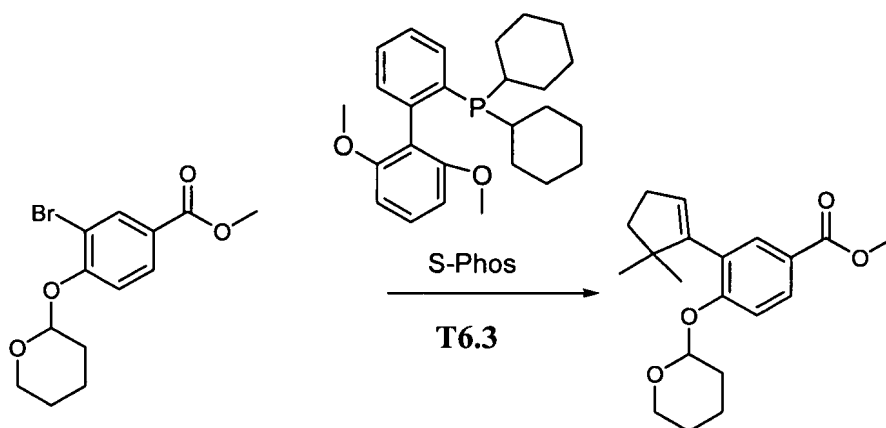
メチル 3-ブromo-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ベンゾアート (T6.6)。T6.5 (38 g、164 mmol) および 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (45 mL、493 mmol) の DCM (355 mL) 中攪拌溶液に、4-メチルベンゼンスルホン酸水和物 (0.63 g、3.30 mmol) を加えた。混合物を室温で攪拌し、TLCにより監視した。2時間後、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液/ブライン/水 (1:1:2) の混合水溶液で洗浄した。水層をエーテルで3回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去した。粗製物をシリカゲル（ヘキサン中0-10% EtOAc）上で精製して、白色固体を得た。生成物を MeOH より再結晶させて、T6.6（収率90%）を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.24 (1H, d, J=2.0 Hz)、7.93 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz)、7.17 (1H, d, J=8.6 Hz)、5.62 (1H, t, J=2.5 Hz)、3.90 (3H, s)、3.83 (1H, td, J=11.1, 2.9 Hz)、3.66 (1H, m)、2.18 (1H, m)、2.04 (1H, m)、1.94 (1H, m)、1.79 (2H, m)、1.67 (1H, m)。

20

【0497】

【化144】

30



T6.6

T6.7

40

【0498】

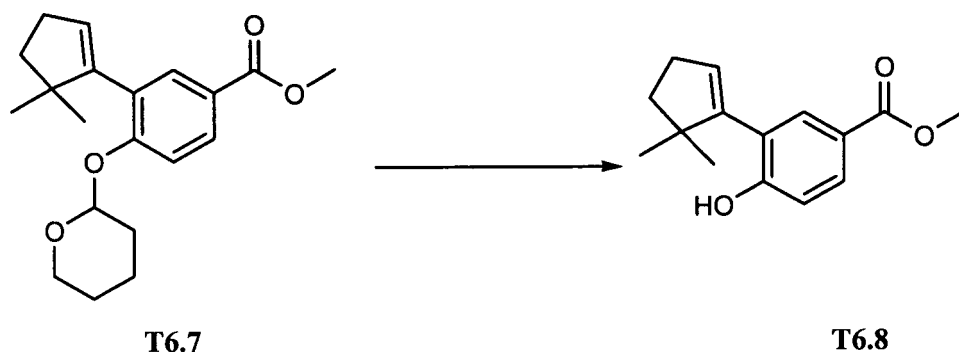
メチル 3-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ベンゾアート (T6.7)。T6.6 (10.1 g、31.9 mmol)、粉末の S-Phos (2.62 g、6.39 mmol)、酢酸パラジウム (0.72 g、3.2 mmol) およびリン酸三カリウム (17.0 g、80.2 mmol) の DMF (70 mL) および水 (3.5 mL) 中攪拌混合物をアルゴンで3回パージし、真空下に3回置いた。加熱前に、2-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニ

50

ル) - 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (T6. 3) (8. 50 g、38. 3 mmol) を注射器により加えた。次いで得られた混合物を 75 °C に加熱した。21 時間後 (黒色溶液)、反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで 2 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去した。残留物をシリカゲル (ヘキサン中 0-20 % EtOAc) 上で精製して、T6. 7 を無色油として得、これは固化した (収率 80 %)。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) δ ppm 7. 91 (1H, dd, J = 8. 6, 2. 3 Hz)、7. 74 (1H, d, J = 2. 3 Hz)、7. 15 (1H, d, J = 8. 6 Hz)、5. 55 (1H, t, J = 2. 3 Hz)、5. 49 (1H, t, J = 2. 9 Hz)、3. 88 (3H, s)、3. 82 (1H, td, J = 11. 1, 2. 9 Hz)、3. 64 (1H, m)、2. 43 (2H, td, J = 7. 0, 2. 3 Hz)、1. 92 (5H, m)、1. 69 (1H, m)、1. 61 (2H, m)、1. 09 (6H, d, J = 13. 7 Hz)。

【0499】

【化145】

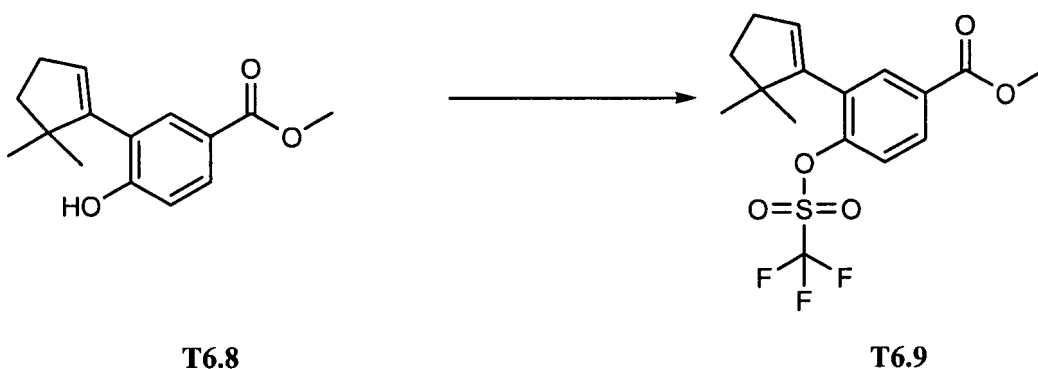


【0500】

メチル 3- (5, 5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル) -4-ヒドロキシベンゾア-ート (T6. 8)。T6. 7 (19. 0 g、57. 6 mmol) の MeOH (150 mL) 中攪拌溶液に、PPTS (1. 46 g、5. 80 mmol) を加えた。混合物を 50 °C に加熱し、TLC で監視した。19 時間後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中 0-15 % EtOAc) 上で精製して、T6. 8 を白色固体として得た (収率 90 %)。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) δ ppm 7. 89 (1H, dd, J = 8. 6, 2. 0 Hz)、7. 79 (1H, d, J = 2. 3 Hz)、6. 97 (1H, d, J = 8. 6 Hz)、5. 87 (1H, s)、5. 81 (1H, t, J = 2. 3 Hz)、3. 89 (3H, s)、2. 51 (2H, td, J = 7. 1, 2. 5 Hz)、1. 94 (2H, t, J = 7. 0 Hz)、1. 12 (6H, s)。

【0501】

【化146】



【0502】

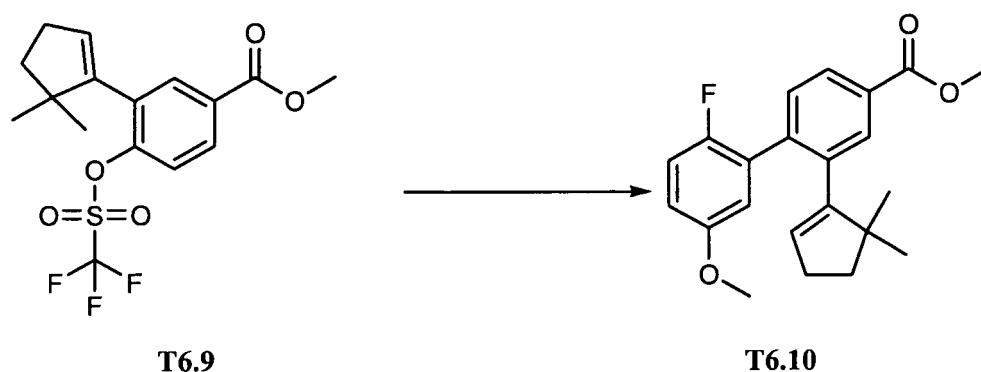
メチル 3- (5, 5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル) -4- (トリフルオロメチ

ルスルホニルオキシ) ベンゾアート (T 6. 9)。T 6. 8 (6. 00 g、24. 4 mmol) の乾燥 DCM (35 mL) 中攪拌溶液に、TEA (6. 80 mL、48. 9 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (0. 30 g、2. 5 mmol) を加えた。約 20 分後、N-フェニルビス(トリフルオロメタン)スルホニイミド (10. 5 g、29. 3 mmol) を少しずつ加えた。添加完了時に、溶液を室温で攪拌し、TLC で監視した。3 時間後、反応物をブラインで希釈し、DCM で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中 0-10% EtOAc) 上で精製して、T 6. 9 を無色油として得た (収率 88%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8. 02 (1H, dd, J = 8. 6, 2. 0 Hz)、7. 94 (1H, d, J = 2. 0 Hz)、7. 35 (1H, d, J = 8. 6 Hz)、5. 80 (1H, t, J = 2. 5 Hz)、3. 94 (3H, s)、2. 48 (2H, td, J = 7. 0, 2. 3 Hz)、1. 91 (2H, t, J = 7. 0 Hz)、1. 09 (6H, s)。

10

【0503】

【化147】



20

【0504】

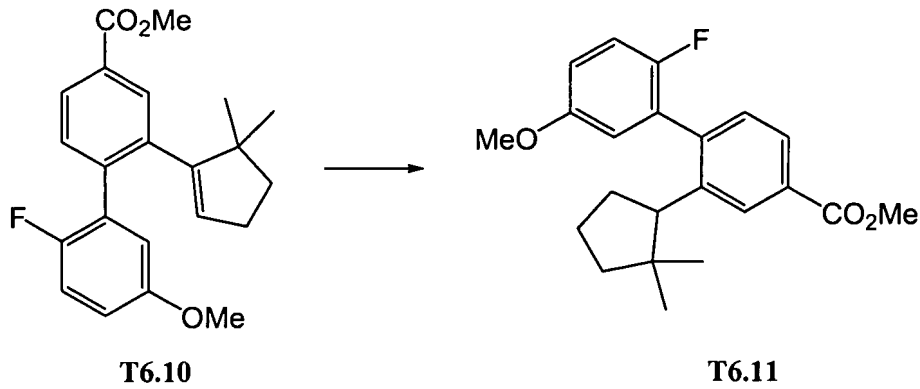
T 6. 10 の合成。T 6. 9 (8. 71 g、23. 0 mmol) の DMF (20 mL) 中攪拌溶液に、23℃で 2-フルオロ-5-メトキシフェニル硼酸 (7. 84 g、46. 1 mmol) (Aldrich より市販されている) および炭酸カリウム (9. 56 g、69. 1 mmol) を加え、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (2. 67 g、2. 31 mmol) を加えた。混合物を 90℃に加熱した。15 時間後、LCMS は、反応が完結していることを示した。次いで混合物を室温に冷却し、次いで水で希釈した。EtOAc で 3 回抽出した後、混合物を真空中で濃縮し、次いでシリカゲル (0%-10% EtOAc / ヘキサン) 上で精製して、T 6. 10 を透明油として得、これは固化した (収率 91%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 98 (1H, dd, J = 8. 0, 1. 8 Hz)、7. 91 (1H, d, J = 2. 0 Hz)、7. 40 (1H, d, J = 7. 8 Hz)、6. 98 (1H, t, J = 8. 8 Hz)、6. 85 (2H, m)、5. 55 (1H, s)、3. 95 (3H, s)、3. 77 (3H, s)、2. 27 (2H, td, J = 7. 0, 2. 7 Hz)、1. 68 (2H, t, J = 7. 0 Hz)、0. 87 (6H, s)。

30

40

【0505】

【化 1 4 8】



10

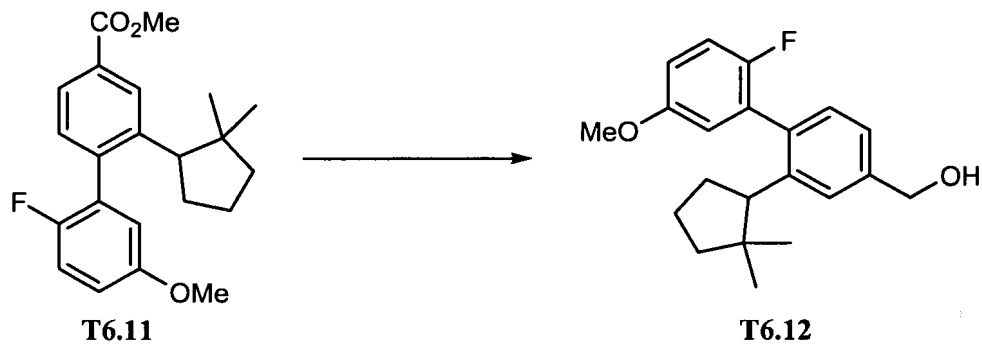
【0 5 0 6】

T 6 . 1 1 の合成。T 6 . 1 0 (0 . 6 6 0 g 、 1 . 8 6 m m o l) の MeOH (2 0 . 0 0 m L 、 1 . 8 6 m m o l) 中 攪 拌 溶 液 に 、 2 3 ° C で Pd / C (0 . 0 1 9 8 g 、 0 . 1 8 6 m m o l) を 加 え た 。 反 応 物 を 水 素 (0 . 0 0 3 7 5 g 、 1 . 8 6 m m o l) 雰 囲 気 下 に 1 6 時 間 攪 拌 し た 。 次 い で 反 応 混 合 物 を 濾 過 し 、 真 空 で 濃 縮 し て 、 T 6 . 1 1 を 透 明 油 と し て 得 た (0 . 6 0 0 g 、 収 率 9 0 . 4 %) 。

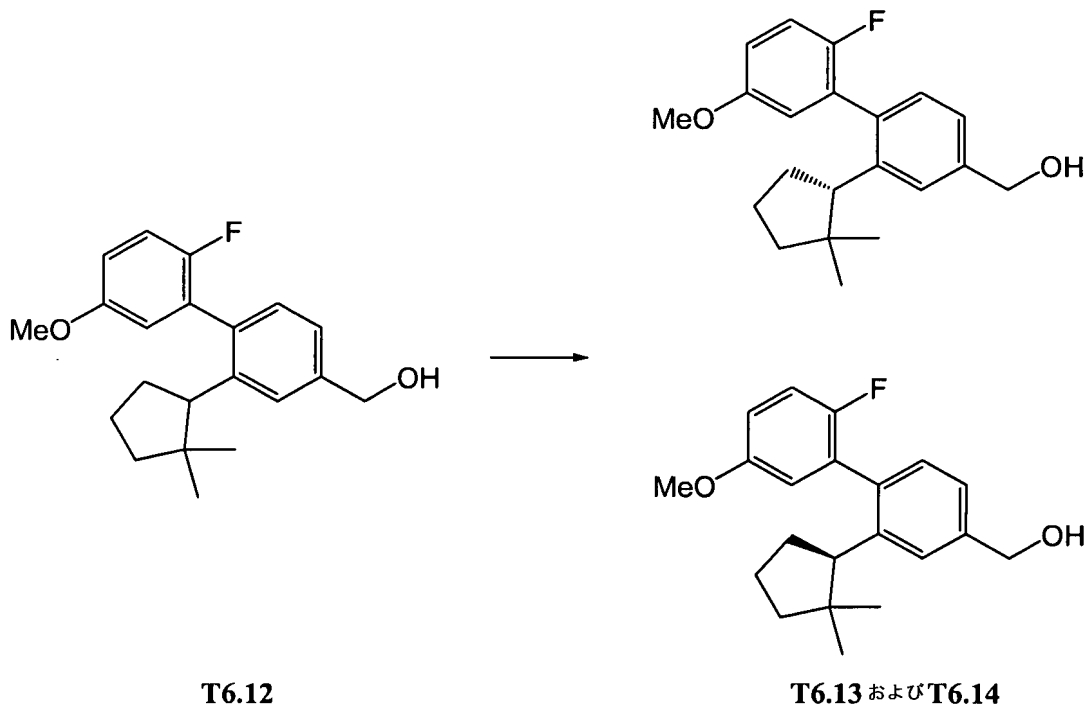
【0 5 0 7】

【化 1 4 9】

20



30



40

【0 5 0 8】

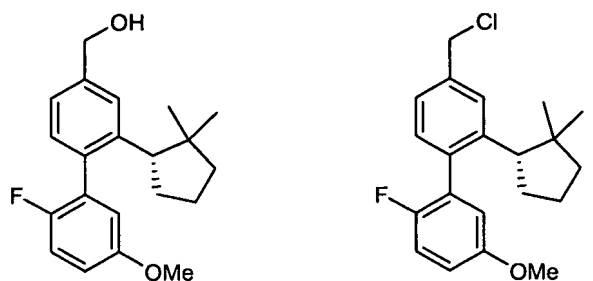
50

T 6 . 1 2、T 6 . 1 3およびT 6 . 1 4の合成。T . 6 . 1 1 (0 . 5 0 0 g、1 . 4 m m o l) の T H F (7 . 0 m L、1 . 4 m m o l) 中 攪 拌 溶 液 に、0 °C で L A H (1 . 4 m L、1 . 4 m m o l) を 加 え た。添 加 後、反 応 物 を 1 . 5 時 間 攪 拌 し た。次 い で 1 N の N a O H (水 溶 液) を 加 え て 反 応 物 を ク エ ン チ し、次 い で 混 合 物 を E t O A c で 抽 出 し た。有 機 層 を 硫 酸 マ グ ネ シ ウ ム で 乾 燥 さ せ、濾 過 し、真 空 で 濃 縮 し た。次 い で 得 ら れ た 生 成 物 を シ リ カ ゲ ル (0 % - 2 0 % E t O A c / ヘ キ サ ン) 上 で 精 製 し て、T 6 . 1 2 (0 . 4 4 2 g、収 率 9 6 %) を 得 た。T 6 . 1 2 の キ ラ ル 分 割 を C h i r a c e l - O D (ヘ キ サ ン 中 3 % I P A) 上 で 行 っ て、T 6 . 1 3 お よ び T 6 . 1 4 を 得 た。分 析 用 カ ラ ム (C h i r a c e l - O D (ヘ キ サ ン 中 2 % I P A、4 5 分 ラ ン) ピ ー ク 1 - 1 5 . 5 分、ピ ー ク 2 - 3 8 . 0 分)。

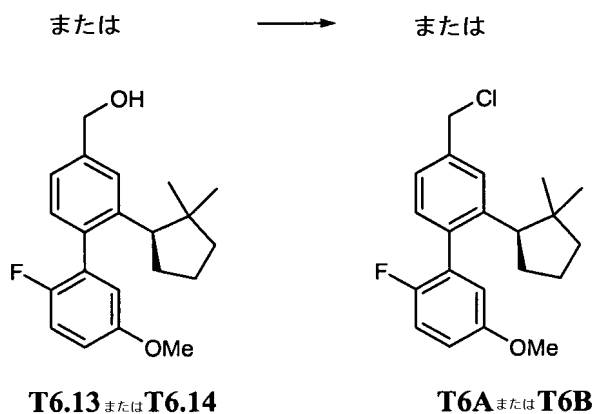
10

【0509】

【化150】



20



30

【0510】

4 - (ク ロ ロ メ チ ル) - 2 - ((1 R) - 2 , 2 - ジ メ チ ル シ ク ロ ペ ン チ ル) - 2 ' - フ ル オ ロ - 5 ' - (メ チ ル オ キ シ) - 1 , 1 ' - ビ フ ェ ニ ル ま た は 4 - (ク ロ ロ メ チ ル) - 2 - ((1 S) - 2 , 2 - ジ メ チ ル シ ク ロ ペ ン チ ル) - 2 ' - フ ル オ ロ - 5 ' - (メ チ ル オ キ シ) - 1 , 1 ' - ビ フ ェ ニ ル (T 6 A ま た は T 6 B)。塩 化 チ オ ニ ル (1 . 5 m L、2 0 m m o l) を、T 6 . 1 3 ま た は T 6 . 1 4 (3 . 2 8 0 g、1 0 . 0 m m o l) の D C M (1 0 0 m L、1 0 . 0 m m o l) お よ び D M F (0 . 7 7 m L、1 0 . 0 m m o l) 中 攪 拌 溶 液 に 0 °C で 加 え た。室 温 で 2 時 間 攪 拌 を 続 け た。次 い で 反 応 混 合 物 を 真 空 で 濃 縮 し、シ リ カ ゲ ル (ヘ キ サ ン 中 0 - 1 0 % E t O A c) 上 で 精 製 し て、所 望 の 生 成 物 T 6 A ま た は T 6 B (3 . 0 0 g、収 率 8 7 %) を 透 明 油 と し て 得 た。

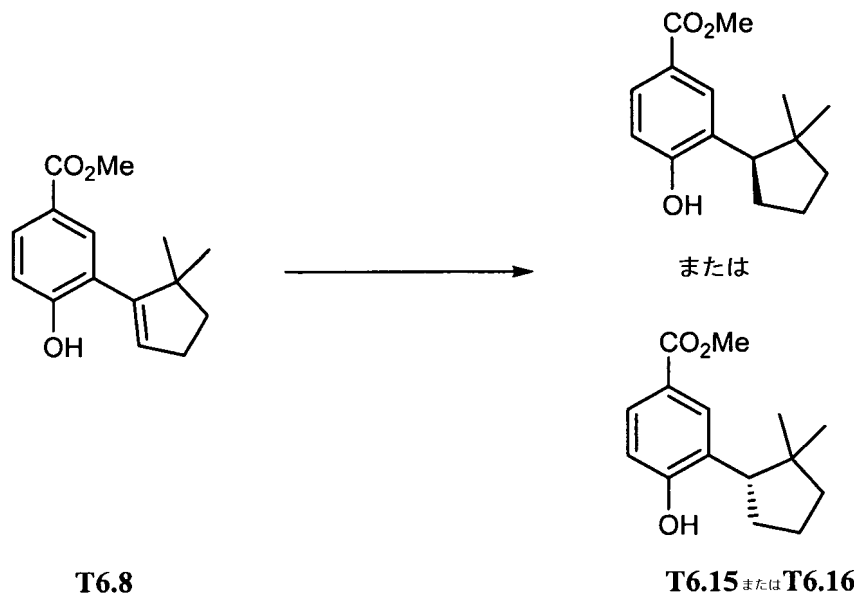
40

【0511】

T 6 A ま た は T 6 B の 不 斉 合 成。T 6 . 8 を 高 エ ナ ン チ オ 選 択 的 に 水 素 化 す る 手 順 を 用 い て T 6 A ま た は T 6 B を 合 成 す る た め に 以 下 の 手 順 を 用 い て、T 6 . 1 5 ま た は T 6 . 1 6 を 生 成 し た。

【0512】

【化 1 5 1】



10

【0 5 1 3】

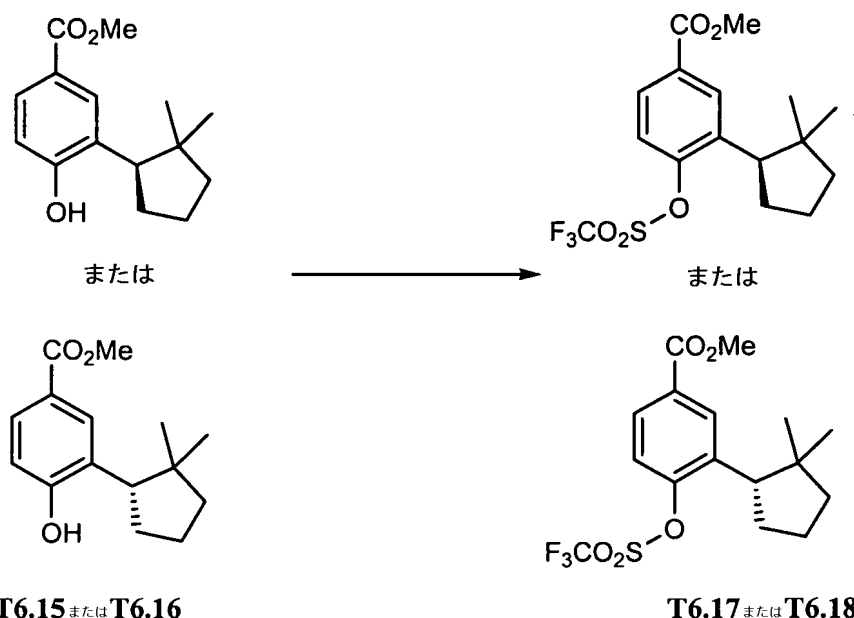
(R) - メチル 3 - (2 , 2 - ジメチルシクロペンチル) - 4 - ヒドロキシベンゾアートまたは (S) - メチル 3 - (2 , 2 - ジメチルシクロペンチル) - 4 - ヒドロキシベンゾアート (T 6 . 1 5 または T 6 . 1 6) 。 Rh (COD) ₂ BF₄ (Stern Chemical、3 5 1 3 8 - 2 2 - 8、1 3 7 . 2 m g、0 . 3 3 8 m m o l) と (R) - 1 - [(S) - 2 - (R) - (ジ t e r t ブチルホスフィン) フェロセニル] エチルビス - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) ホスフィン (Solvias , S L - J 2 1 0 - 1、3 0 2 m g、0 . 3 7 1 8 m m o l) との混合物を、THF (3 0 0 m L) 中 N₂ 下に 6 0 分間攪拌し、暗赤色溶液が生成した。得られた溶液に、メチル 3 - (5 , 5 - ジメチルシクロペンタ - 1 - エニル) - 4 - ヒドロキシベンゾアート T 6 . 8 (4 1 . 6 4 g、1 6 8 . 9 8 m m o l) および TEA (1 0 m o l %、2 . 3 5 m L、1 6 . 9 m m o l) を加えた。得られた溶液を H₂ (2 0 0 p s i) で 3 回充填し、室温 / 2 0 0 p s i で 2 時間攪拌した。次いで反応混合物を 1 : 1 のヘキサン / EtOAc で溶離するシリカゲルのショートプラグに通し、続いて濃縮して、所望の生成物を白色固体として得た (転化率 9 8 . 9 A %、収率 9 9 % (4 1 . 6 g)、9 9 % e e) 。

20

30

【0 5 1 4】

【化 1 5 2】



10

【 0 5 1 5 】

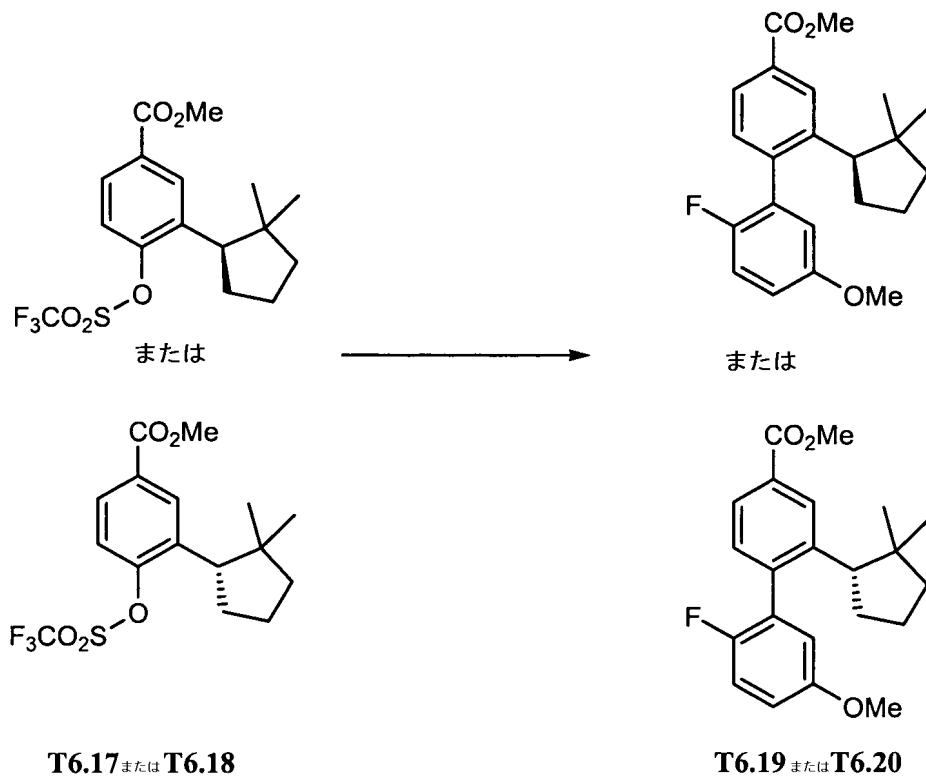
(R)－メチル3－(2, 2－ジメチルシクロペンチル)－4－(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾアートまたは(S)－メチル3－(2, 2－ジメチルシクロペンチル)－4－(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾアート(T6. 17またはT6. 18)。(R)－メチル3－(2, 2－ジメチルシクロペンチル)－4－ヒドロキシベンゾアートまたは(S)－メチル3－(2, 2－ジメチルシクロペンチル)－4－ヒドロキシベンゾアート(T6. 15またはT6. 16)(18. 00 g、72 mmol)のDCM(181 mL、72 mmol)中攪拌溶液に、23℃でTEA(12 mL、87 mmol)および触媒量のDMA Pを加えた。次いでN－フェニルトリフルイミド(28 g、80 mmol)を混合物に加え、室温で16時間攪拌を続けた。反応物を真空中濃縮した。残留物をシリカゲル(ヘキサン中0－10% EtOAc)上で精製して、T6. 17またはT6. 18を無色油として得た(27. 7 g、収率100%)。MS ESI(陽イオン)m/e: 381. 1 (M+H)⁺。

20

30

【 0 5 1 6 】

【化 1 5 3】



10

20

【0 5 1 7】

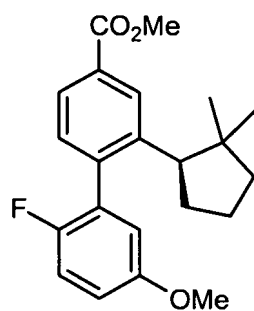
メチル 2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレートまたはメチル 2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (T6.19 または T6.20)。(S)-メチル 3-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾアートまたは (R)-メチル 3-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾアート (T6.17 または T6.18) (28.5 g、75 mmol) の DMF (375 mL、75 mmol) 中攪拌溶液に、23℃で 2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸 (19 g、112 mmol) (Aldrich より市販されている)、炭酸カリウム (31 g、225 mmol)、次いで テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (4 g、4 mmol) を加えた。混合物を 90℃ に加熱した。攪拌を 20 時間続け、その後、反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで 2 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去した。残留物をシリカゲル (ヘキサン中 0-10% EtOAc) 上で精製して、T6.19 または T6.20 を無色油として得た (25.00 g、収率 94%)。MS ESI (陽イオン) m/e : 357.1 (M+H)⁺。

30

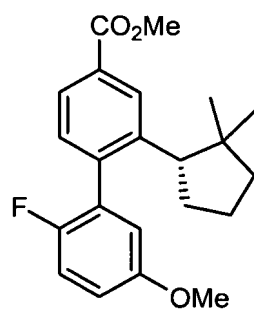
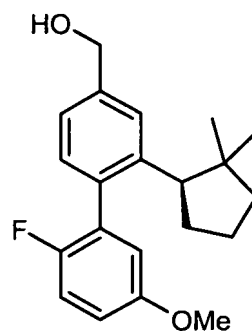
40

【0 5 1 8】

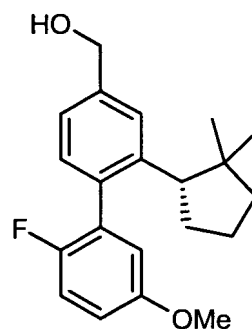
【化 1 5 4】



または

**T6.19**または**T6.20**

または

**T6.21**または**T6.22**

10

20

【0 5 1 9】

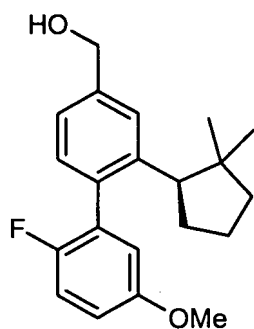
(2-((1R)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル) メタノールまたは(2-((1S)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル) メタノール (T6. 21またはT6. 22)。メチル 2-((1R)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシラートまたはメチル 2-((1S)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシラート (T6. 19またはT6. 20) (29. 50 g、83 mmol) の THF (414 mL、83 mmol) 中攪拌溶液に、0℃で LAH (124 mL、124 mmol) を加えた。攪拌を2時間続けた。次いで1Nの NaOH 水溶液を加えて反応物をクエンチし、次いで混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘキサン中 0-20% EtOAc) 上で精製して、T6. 21またはT6. 22を無色油として得た (23. 66 g、収率87%)。MS ESI (陽イオン) m/e: 346. 1 (M+H₂O)⁺。

30

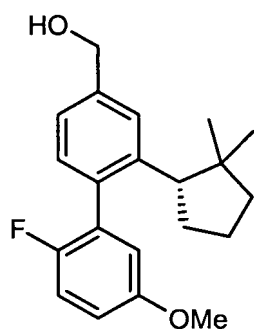
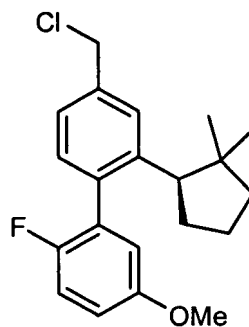
【0 5 2 0】

40

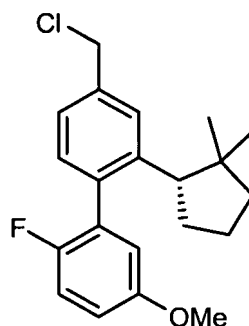
【化 1 5 5】



または

**T6.21** または **T6.22**

または

**T6A** または **T6B**

10

20

【0 5 2 1】

4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニルまたは4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル (T6A または T6B)。 (2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル) メタノールまたは (2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル) メタノール (T6.21 または T6.22) (23.66 g、72 mmol) の DCM (360 mL、72 mmol) および DMF (0.56 mL、7.2 mmol) 中攪拌溶液に、0℃で塩化チオニル (11 mL、144 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌を続けた。次いで反応物を真空で濃縮し、残留物をシリカゲル (ヘキサン中0-10% EtOAc) 上で精製して、T6A または T6B を無色油として得た (23.0 g、収率92%)。MS ESI (陽イオン) m/e: 364.1 (M+H₂O)⁺。

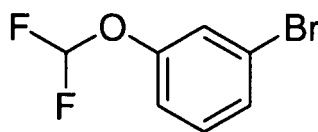
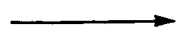
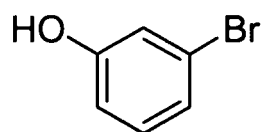
30

【0 5 2 2】

実施例 T7A および T7B

【0 5 2 3】

【化 1 5 6】

**T7.1**

40

【0 5 2 4】

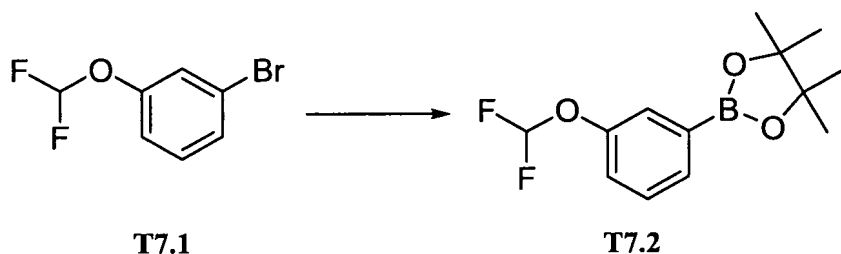
1-ブロモ-3-(ジフルオロメトキシ)ベンゼン (T7.1)。3-ブロモフェノール (Sigma Aldrich より入手可能) (1.28 g、7.39 mmol) の DMF (12.0 mL) 中溶液に、ナトリウム 2-クロロ-2,2-ジフルオロアセタート

50

(Sigma Aldrichより入手可能) (2.82 g、18.49 mmol) および炭酸セシウム (4.82 g、14.79 mmol) を加えた。反応混合物を100℃で加熱した。気体が反応物から放出されるので注意を払わなければならない。2時間後、反応物を室温に冷却し、次いでEtOAcで希釈し、水次いでブラインで洗浄し、EtOAcで3回再度抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中0-5% EtOAc) で精製して、T7.1を油として得、これをさらには精製せずに使用した (収率61%)。

【0525】

【化157】



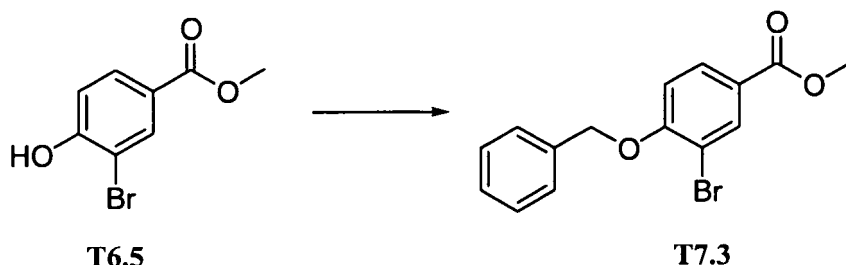
【0526】

2-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (T7.2)。T7.1 (1.00 g、4.50 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (1.26 g、4.95 mmol)、酢酸カリウム (1.34 g、13.70 mmol) およびジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロリドパラジウム (II) DCM付加物 (0.17 g、0.23 mmol) の乾燥1,4-ジオキサン (10.0 mL) 中攪拌混合物をアルゴンで3回パージし、真空下に3回置いた。混合物を100℃に加熱し、LC-MSおよびTLCで監視した。21時間後、反応物を室温に冷却し、次いでCelite (登録商標) 濾過助剤を通して濾過した。有機溶媒を減圧下に除去し、残留物をシリカゲル (ヘキサン中0-10% EtOAc) 上で精製して、T7.2を無色油として得た (0.41 g、34%)。¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.67 (1H, d, J = 7.4 Hz)、7.56 (1H, d, J = 2.3 Hz)、7.41 (1H, m)、7.22 (1H, dd, J = 7.8, 2.3 Hz)、6.73 (1H, t, J = 7.4 Hz)、1.36 (12H, s)。

【0527】

【化158】



【0528】

メチル4-(ベンジルオキシ)-3-ブロモベンゾアート (T7.3)。T6.5 (53.2 g、230 mmol) のDMSO (45.0 mL) 中溶液に、1-(ブロモメチル)ベンゼン (35.6 mL、299 mmol) を加えた。氷水浴中で冷却した後、炭酸セシウム (128 g、391 mmol) を混合物に注意深く加え、混合物を室温に加温した。終夜攪拌した後、混合物を水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。有機層を合わせ、次いでブラインで洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去して、T7.3を白色固体として得た。

10

20

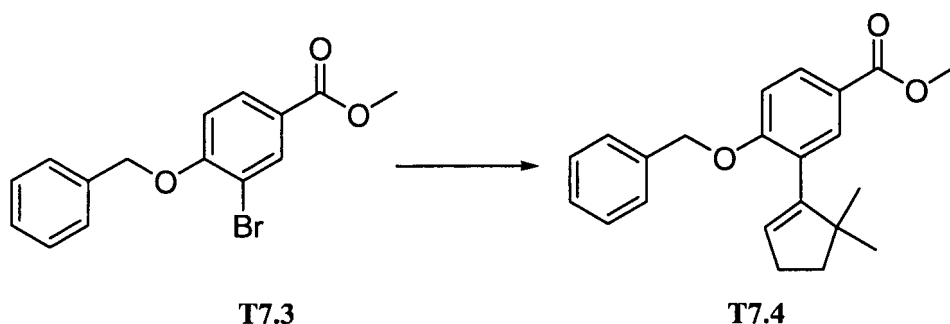
30

40

50

【0529】

【化159】



10

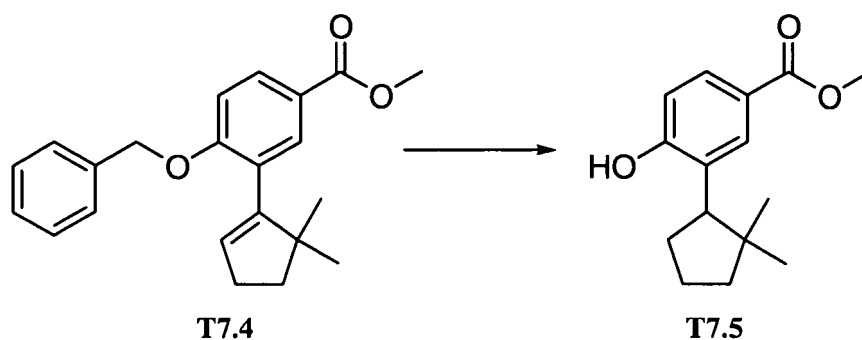
【0530】

メチル 4-（ベンジルオキシ）-3-（5,5-ジメチルシクロペンター-1-エニル）ベンゾアート（T7.4）。T7.3（3.75 g、11.66 mmol）、粉末の S-Phos（0.96 g、2.33 mmol）、酢酸パラジウム（0.26 g、1.17 mmol）およびリン酸三カリウム（6.19 g、29.17 mmol）の DMF（28.0 mL）および水（1.50 mL）中攪拌混合物をアルゴンで3回パージし、真空下に3回置いた。加熱前に、2-（5,5-ジメチルシクロペンター-1-エニル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（T6.3）（3.11 g、13.99 mmol）を注射器により加え、次いで混合物を75℃に加熱した。21時間後（黒色溶液）、反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで2回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去した。残留物をシリカゲル（ヘキサン中0-10% EtOAc）上で精製して、T7.4を無色油として得た（3.03 g、77%）。MS ESI（陽イオン） m/e ：337.0（ $M+H$ ）⁺。

20

【0531】

【化160】



30

【0532】

メチル 3-（2,2-ジメチルシクロペンチル）-4-ヒドロキシベンゾアート（T7.5）。MeOH（25.0 mL）中の T7.4（3.03 g、9.0 mmol）を含むフラスコに、パラジウム、活性炭担持10重量%（0.48 g、0.45 mmol）を加えた。パージした後、混合物を水素雰囲気下室温で攪拌した。反応物を TLC および LC-MS で監視した。27.5時間後、反応物を Celite（登録商標）濾過助剤を通して濾過した。濃縮した後、残留物をヘキサン中0-50% EtOAcを用いるシリカゲル上で精製して、T7.5を無色油として得、これは固化した（1.99 g、89%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 7.91（1H, d, $J=2.3$ Hz）、7.79（1H, dd, $J=8.4, 2.2$ Hz）、6.82（1H, d, $J=8.2$ Hz）、5.54（1H, s）、3.90（3H, s）、3.17（1H, dd, $J=10.4, 8.0$ Hz）、2.17（1H, m）、2.04（1H, m）、1.92（1H, m）、1.81（1H, m）、1.68（2H, m）、1.06（3H, s）、

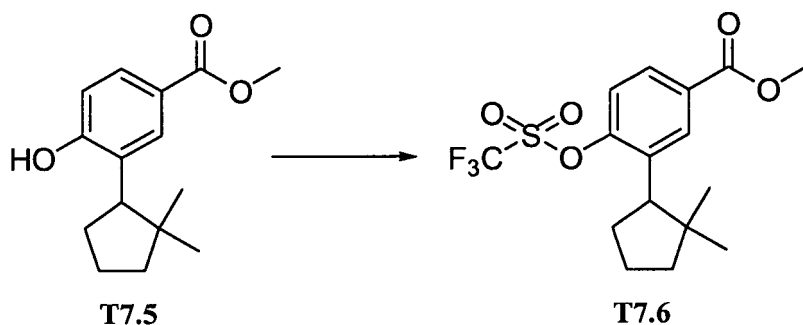
40

50

0.72 (3H, s)。

【0533】

【化161】



10

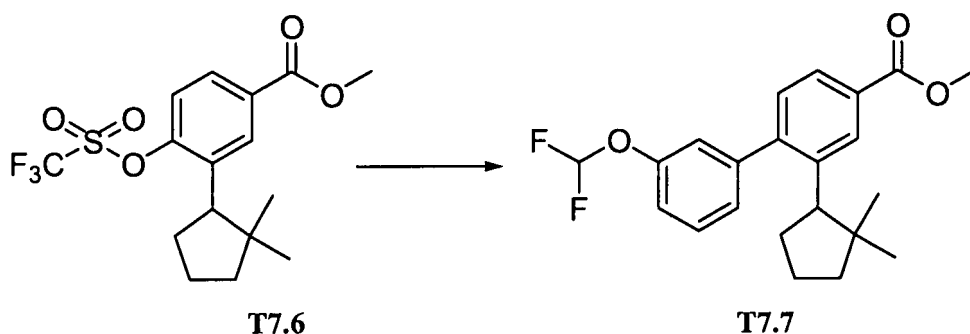
【0534】

メチル 3-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート (T7.6)。T7.5 (0.93 g、3.74 mmol) の乾燥 DCM (10.0 mL) 中攪拌溶液に、TEA (1.1 mL、7.89 mmol) および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (46.2 mg、0.378 mmol) を加えた。約 20 分後、N-フェニルービス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (1.61 g、4.51 mmol) を少しずつ加えた。添加完了時に、溶液を室温で攪拌し、TLC および LC-MS で監視した。3.5 時間後、反応物をブラインで希釈し、DCM で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、残留物をヘキサン中 0-10% EtOAc を用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、T7.6 を無色油として得た (1.21 g、85%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.08 (1H, d, J = 2.2 Hz)、7.95 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz)、7.35 (1H, d, J = 8.6 Hz)、3.95 (3H, s)、3.21 (1H, dd, J = 9.8, 8.4 Hz)、2.14 (2H, m)、1.95 (1H, m)、1.86 (1H, m)、1.69 (2H, m)、1.02 (3H, s)、0.70 (3H, s)。

20

【0535】

【化162】



30

【0536】

メチル 3'-((ジフルオロメチル)オキシ)-2-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (T7.7)。T7.6 (0.48 g、1.26 mmol)、粉末の S-Phos (104.8 mg、0.255 mmol)、酢酸パラジウム (29.1 mg、0.130 mmol) およびリン酸三カリウム (0.6727 g、3.17 mmol) の乾燥 DMF (5.0 mL) 中攪拌混合物をアルゴンでパージし、真空下に置いた (3 回繰り返した)。加熱前に、T7.2 (0.512 g、1.89 mmol) を注射器により加え、次いで混合物を 75 °C に加熱した。16 時間後、反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで 2 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に

40

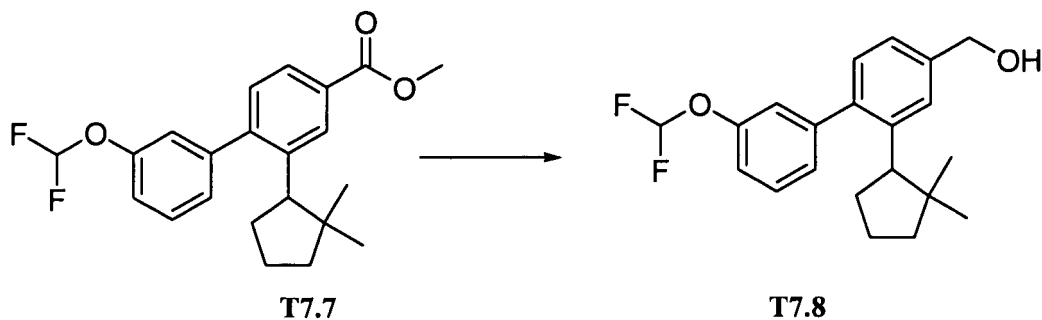
50

除去した。残留物をシリカゲル（ヘキサン中0-20% EtOAc）上で精製して、T7.7を無色油として得た（308.9mg、65%）。¹H NMR（500MHz, CDCl₃）δ ppm 8.11（1H, d, J=1.7Hz）、7.90（1H, dd, J=7.9, 1.8Hz）、7.44（1H, m）、7.28（1H, m）、7.16（2H, m）、7.07（1H, s）、6.57（1H, t, J=7.5Hz）、3.97（3H, s）、3.10（1H, t, J=9.4Hz）、2.13（2H, m）、1.90（1H, m）、1.73（1H, m）、1.61（1H, m）、1.38（1H, ddd, J=12.6, 9.4, 7.6Hz）、0.75（3H, s）、0.58（3H, s）。

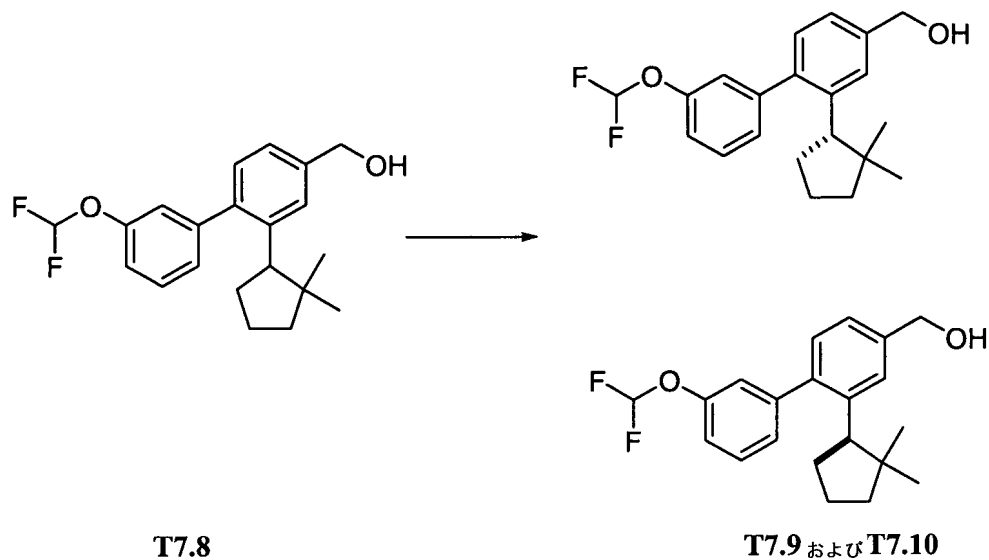
【0537】

【化163】

10



20



30

【0538】

（3'-（（ジフルオロメチル）オキシ）-2-（2,2-ジメチルシクロペンチル）-1,1'-ビフェニル-4-イル）メタノール（T7.8）。T7.7（308.9mg、0.82mmol）の乾燥THF（8.0mL）中冷却溶液に、0℃でLAH、THF中1.0M（1.70mL、1.70mmol）を滴下添加した。添加完了時に、反応物を0℃で維持し、TLCおよびLCMSにより監視した。45分後、1NのNaOHを加えて反応物をクエンチした。得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂ゲル60、ヘキサン中0%-50% EtOAcで溶離した）により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、T7.8を無色油として得た（261.6mg、92%）。¹H NMR（500MHz, CDCl₃）δ ppm 7.41（2H, m）、7.26（1H, m）、7.21（1H, m）、7.14（2H, m）、7.05（1H, s）、6.55（1H, t, J=7.5Hz）、4.76（2H, m）、3.07（1H, dd, J=10.3, 8.6Hz）、2.10（2H, m）、1.86（1H, m）、1.71（1H, m）、1.55（1H, ddd, J=12.7, 8.1

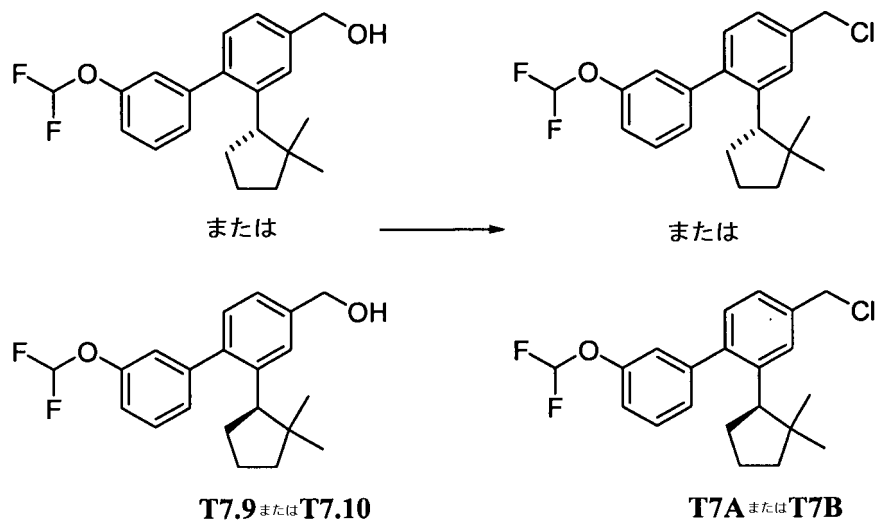
40

50

, 4.9 Hz)、1.37 (1H, ddd, $J=12.5, 9.5, 7.6$ Hz)、0.75 (3H, s)、0.60 (3H, s)。T7.8のキラル分割をChiracel-OD (ヘキサン中3%IPA) 上で行って、T7.9 (ピーク1) およびT7.10 (ピーク2) を得た。

【0539】

【化164】



10

20

【0540】

4-(クロロメチル)-3'-((ジフルオロメチル)オキシ)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニルまたは4-(クロロメチル)-3'-((ジフルオロメチル)オキシ)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル (T7A または T7B)。T7.9 または T7.10 (112.7 mg、0.325 mmol) の乾燥DCM (4.0 mL) および乾燥DMF (0.03 mL) 中溶液に、塩化チオニル (0.06 mL、0.823 mmol) を0℃で加えた。得られた溶液を室温に加熱し、TLCおよびLCMSで監視した。45分後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0-5% EtOAc/ヘキサン) により精製して、T7A または T7B (99.5 mg、84%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.42 (2H, m)、7.25 (1H, d, $J=2.0$ Hz)、7.19 (1H, m)、7.11 (2H, dd, $J=7.8, 2.0$ Hz)、7.03 (1H, s)、6.54 (1H, t, $J=7.4$ Hz)、4.66 (2H, m)、3.04 (1H, ddd, $J=10.4, 8.4$ Hz)、2.14 (2H, m)、1.88 (1H, m)、1.73 (1H, m)、1.54 (2H, ddd, $J=12.7, 8.2, 4.9$ Hz)、1.41 (1H, m)、0.73 (3H, s)、0.56 (3H, s)。

30

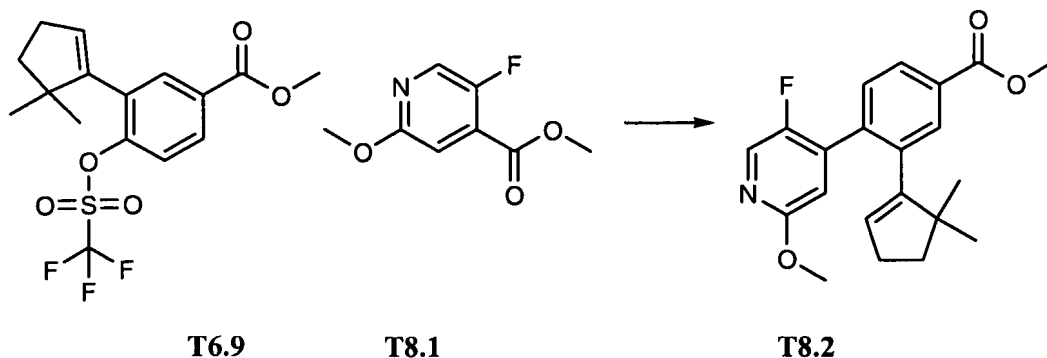
【0541】

実施例 T8

【0542】

40

【化 1 6 5】



10

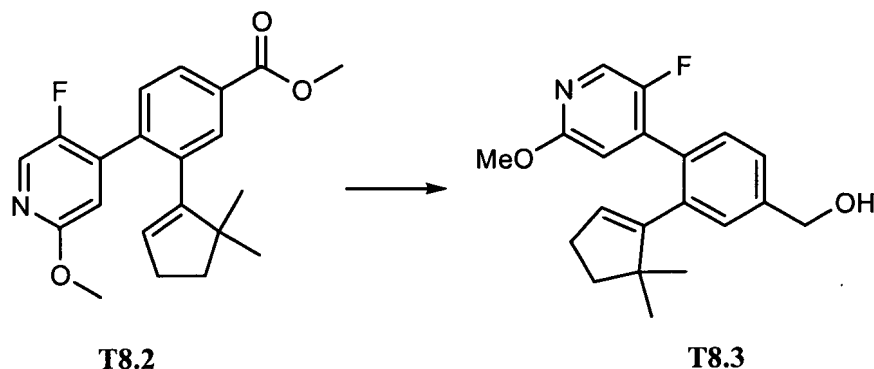
【0 5 4 3】

メチル 3- (5, 5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル) -4- (5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル) ベンゾアート (T8. 2)。メチル 3- (5, 5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル) -4- (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) ベンゾアート T6. 9 (404 mg、1068 μmol) を含むフラスコに、Pd (PPh₃)₄ (123 mg、107 μmol)、炭酸カリウム (443 mg、3203 μmol)、5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イルボロン酸 T8. 1 (456 mg、2669 μmol 、Asymchem より市販されている) を加えた。次いで混合物を脱気し、DMF (3 mL) を加えた。反応物を 87℃ で終夜攪拌し、EtOAc および水で処理した。シリカゲルクロマトグラフィー (0-50% EtOAc / ヘキサン) により、メチル 3- (5, 5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル) -4- (5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル) ベンゾアート T8. 2 (295 mg、78%) を得た。

20

【0 5 4 4】

【化 1 6 6】



30

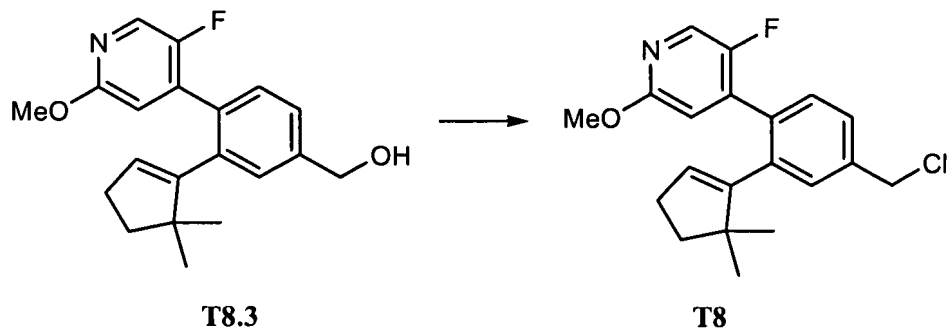
【0 5 4 5】

(3- (5, 5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル) -4- (5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル) フェニル) メタノール (T8. 3)。メチル 3- (5, 5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル) -4- (5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル) ベンゾアート T8. 2 (295 mg、830 μmol) に THF を加えた。混合物を 0℃ に冷却し、LAH (1660 μL 、1660 μmol) を滴下添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌し、水および少量のロッシェル塩溶液でクエンチした。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、(3- (5, 5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル) -4- (5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル) フェニル) メタノール T8. 3 (201 mg) を油として得た (74%)。

40

【0 5 4 6】

【化 1 6 7】



10

【0 5 4 7】

4-(4-(4-(クロロメチル)-2-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)フェニル)-5-フルオロ-2-メトキシピリジン(T8))-(3-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)フェニル)メタノールT8.3(34.5mg、105 μ mol)に、氷浴中でDCM(1.1mL)およびDMF(8.2 μ L、105 μ mol)を加え、続いて塩化チオニル(15 μ L、211 μ mol)を加えた。次いで反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を濃縮し、シリカゲル上で直接精製して、4-(4-(4-(クロロメチル)-2-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)フェニル)-5-フルオロ-2-メトキシピリジンT8(36mg)を油として得た(99%)。

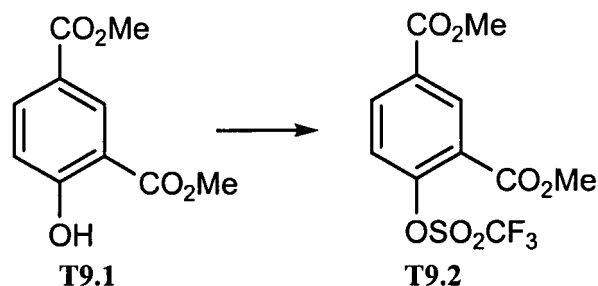
20

【0 5 4 8】

実施例T9AおよびT9B

【0 5 4 9】

【化 1 6 8】



30

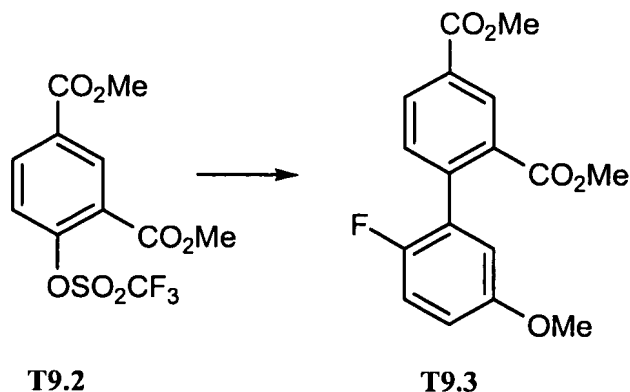
【0 5 5 0】

ジメチル4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)イソフタレート(T9.2)。ジメチル4-ヒドロキシイソフタレートT9.1(Chem Serviceより市販されている)(37.7g、179mmol)のDCM(256mL、179mmol)中攪拌溶液に、23℃でTEA(30mL、215mmol)および触媒量のDMA Pを加えた。次いでN-フェニルトリフルイミド(70g、197mmol)を加え、室温で21時間攪拌を続けた。溶媒を除去し、残留物をシリカゲル(ヘキサン中0-10%EtOAc)上で精製して、T9.2ジメチル4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)イソフタレートを無色油として得た(59.00g、収率96%)。MS ESI(陽イオン)m/e: 360.0(M+H₂O)⁺、343.0(M+H)⁺。

40

【0 5 5 1】

【化 1 6 9】



10

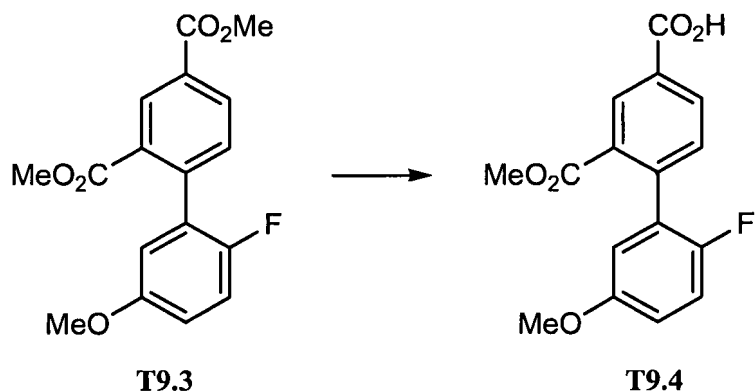
【0 5 5 2】

ジメチル 2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2,4-ジカルボキシラート (T9.3)。ジメチル 4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)イソフタラート T9.2 (39.00 g、114 mmol) の DMF (228 mL、114 mmol) 中攪拌溶液に、23℃で 2-フルオロ-5-メトキシフェニル硼酸 (29 g、171 mmol) (Aldrich より市販されている)、炭酸カリウム (47 g、342 mmol) を加え、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (9.2 g、8.0 mmol) を加えた。混合物を 90℃に加熱し、攪拌を 18 時間続けた。反応物を室温に冷却した。水を反応物に加え、得られた混合物を EtOAc で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0-20% EtOAc / ヘキサン) により精製して、ジメチル 2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2,4-ジカルボキシラート T9.3 を透明油として得た (32.00 g、収率 88%)。MS ESI (陽イオン) m/e : 319.1 (M+H)⁺。

20

【0 5 5 3】

【化 1 7 0】



30

【0 5 5 4】

2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((メチルオキシ)カルボニル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (T9.4)。T9.3 (36.50 g、115 mmol) の THF (70.0 mL、854 mmol) および MeOH (70.0 mL、1730 mmol) 中攪拌溶液に、0℃で水酸化カリウム (63 mL、126 mmol) を、6℃未満に温度を維持するようにゆっくり加えた。反応混合物を室温に加熱し、攪拌を 15 時間続けた。反応混合物を真空中で濃縮した。1N の HCl を水相に加え、得られた混合物を EtOAc で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((メチルオキシ)カルボニル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 T9.4 を白色固体として得た (35.00 g、収率 100%)。MS ESI (陽イオン) m/e : 322.1 (M+H₂O)⁺、305.0 (M

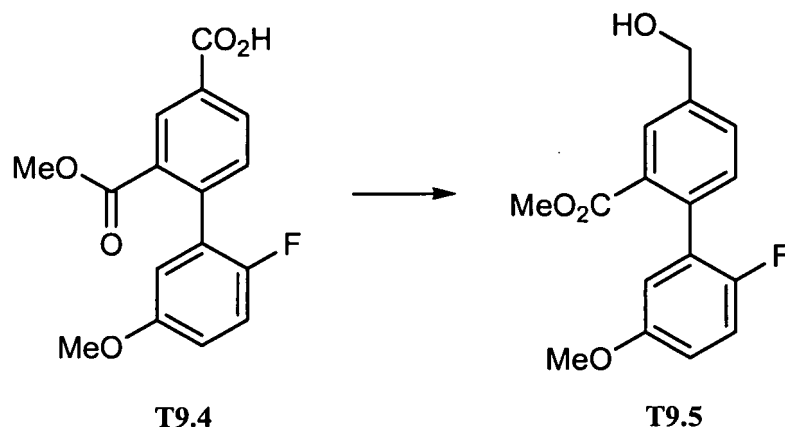
40

50

+ H)⁺。

【0555】

【化171】



10

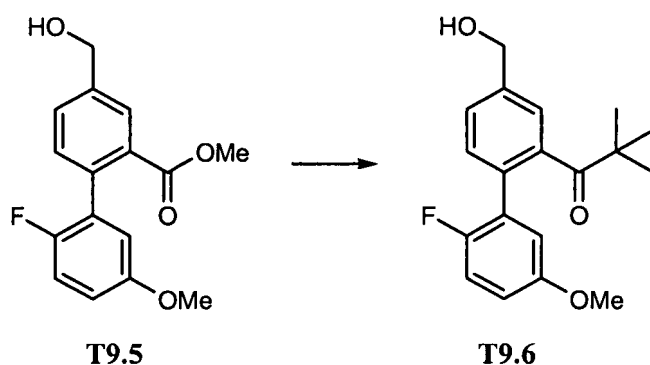
【0556】

メチル2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキシラート (T9.5)。2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((メチルオキシ)カルボニル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 T9.4 (35.60 g、117 mmol) の THF (1170 mL、117 mmol) 中攪拌溶液に、0℃でボラン-THF (234 mL、234 mmol) を加えた。反応物を23℃に加熱し、6時間攪拌を続けた。次いで混合物を真空で濃縮した。1NのHClを反応物に加え、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル(ヘキサン中0-40% EtOAc)上で精製して、メチル2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキシラート T9.5 を透明油として得た (30.00 g、収率88%)。MS ESI (陽イオン) m/e: 308.0 (M+H₂O)⁺、291.1 (M+H)⁺。

20

【0557】

【化172】



30

【0558】

1-(2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノン (T9.6)。メチル2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキシラート T9.5 (2.00 g、7 mmol) の THF (138 mL、7 mmol) 中攪拌溶液に、-78℃でt-ブチルリチウム(ペンテン中1.7 M、9 mL、14 mmol)を加えた。攪拌を3時間続けた。飽和塩化アンモニウム溶液を加えて反応物をクエンチし、得られた混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0-20% EtOAc/ヘキサン)により精製して、1-(2

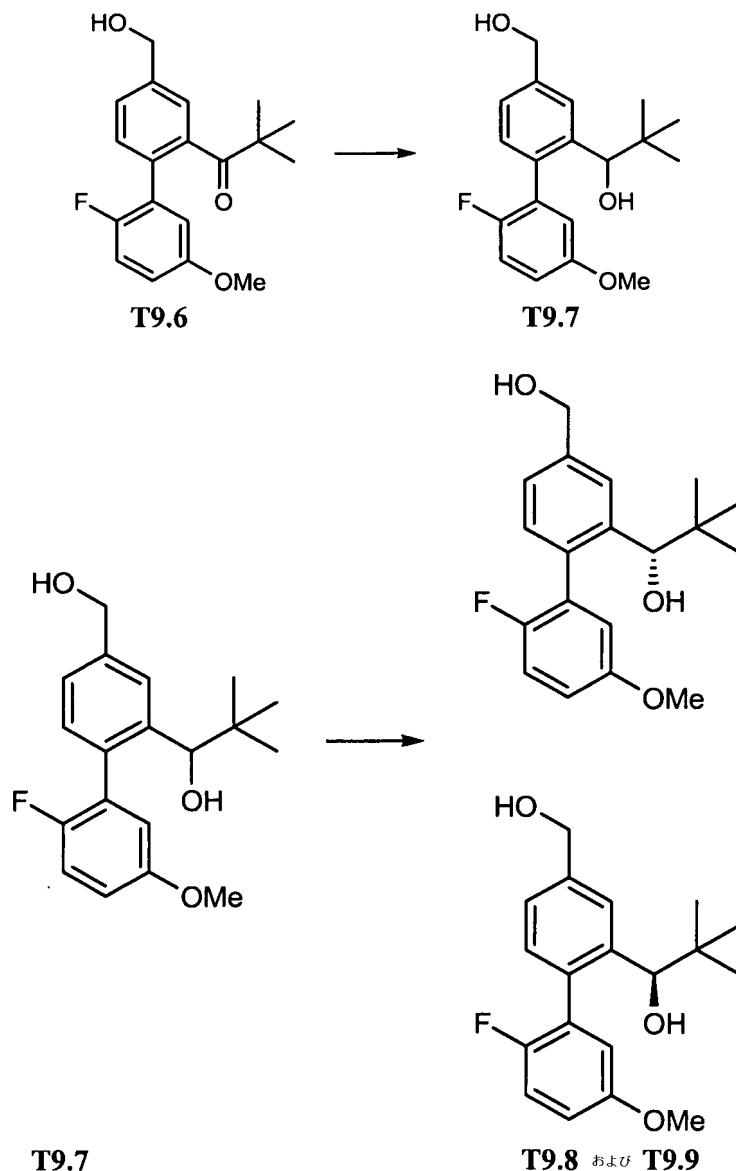
40

50

1-(2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノン T9.6 を透明油として得た (2.00 g、収率 92%)。MS ESI (陽イオン) m/e : 334.1 ($M+H_2O$)⁺、317.2 ($M+H$)⁺。

【0559】

【化173】



10

20

30

【0560】

1-(2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノール (T9.7) および (1R)-1-(2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノール および (1S)-1-(2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノール (T9.8 および T9.9)。1-(2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノン T9.6 (2.00 g、6.3 mmol) の THF (63 mL、6.3 mmol) 中攪拌溶液に、0℃で LAH (THF 中 1.0 M、13 mL、13 mmol) を加えた。攪拌を 2 時間続けた。1 N の NaOH (水溶液) を混合物に加え、得られた混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、残留物を得た。残

40

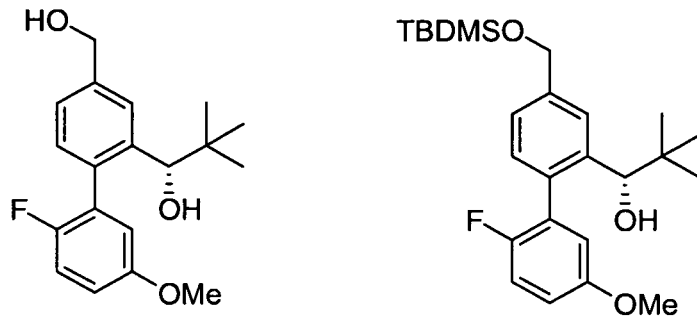
50

留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（0－30％EtOAc／ヘキサン）により精製して、1－（2’－フルオロ－4－（ヒドロキシメチル）－5’－（メチルオキシ）－1，1’－ビフェニル－2－イル）－2，2－ジメチル－1－プロパノールT9．7（1．50g、収率75％）を白色固体として得た。MS ESI（陽イオン）m/e：336．2（M+H₂O）⁺。T9．7のキラル分割をChiracel-OD（ヘキサン中4％IPA）上で行って、T9．8およびT9．9を得た。分析用カラム（Chiracel-OD（ヘキサン中4％IPA、45分ラン）ピーク1－18．5分、ピーク2－24．5分）。

【0561】

【化174】

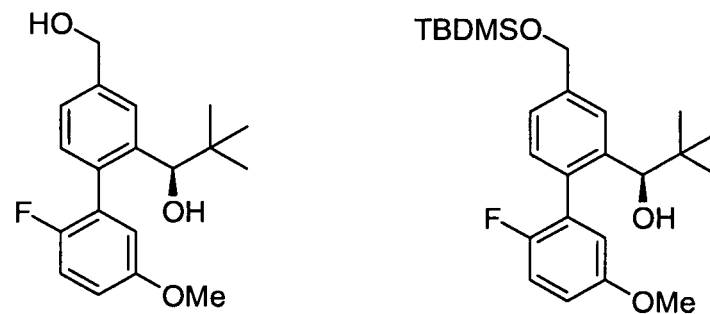
10



または

または

20



T9.8またはT9.9

T9.10またはT9.11

30

【0562】

（1S）－1－（4－（（（1，1－ジメチルエチル）（ジメチル）シリル）オキシ）メチル）－2’－フルオロ－5’－（メチルオキシ）－1，1’－ビフェニル－2－イル）－2，2－ジメチル－1－プロパノールまたは（1R）－1－（4－（（（1，1－ジメチルエチル）（ジメチル）シリル）オキシ）メチル）－2’－フルオロ－5’－（メチルオキシ）－1，1’－ビフェニル－2－イル）－2，2－ジメチル－1－プロパノール（T9．10またはT9．11）。（1R）－1－（2’－フルオロ－4－（ヒドロキシメチル）－5’－（メチルオキシ）－1，1’－ビフェニル－2－イル）－2，2－ジメチル－1－プロパノールまたは（1S）－1－（2’－フルオロ－4－（ヒドロキシメチル）－5’－（メチルオキシ）－1，1’－ビフェニル－2－イル）－2，2－ジメチル－1－プロパノール（T9．8またはT9．9）（0．300g、0．9mmol）のDCM（10．00mL、155mmol）中攪拌溶液に、23℃でtert-ブチルジメチルシリルクロリド（0．2mL、1mmol）を加え、続いてTEA（0．2mL、1mmol）およびDMAP（0．01g、0．09mmol）を加えた。攪拌を16時間続けた。次いで混合物を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（0－10％EtOAc／ヘキサン）により精製して、（1S）－1－（4－（（（1，1－ジメチルエチル）（ジメチル）シリル）オキシ）メチル）－2’－フルオロ－5’－（メチルオキシ）－1，1’－ビフェニル－2－イル）－2，2－ジメチル－1－プロパノールまたは（1R）－1－（4－（（（1，1－ジメチルエ

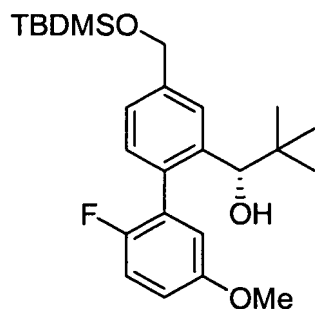
40

50

チル) (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - 2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノール T9.10 または T9.11 (0.375 g、収率 92%) を得た。MS ESI (陽イオン) m/e : 450.2 ($M+H_2O$)⁺。

【0563】

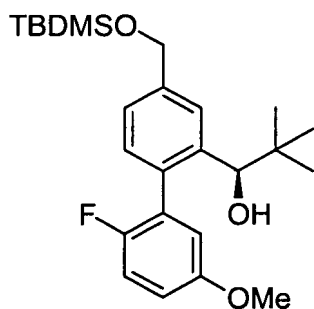
【化175】



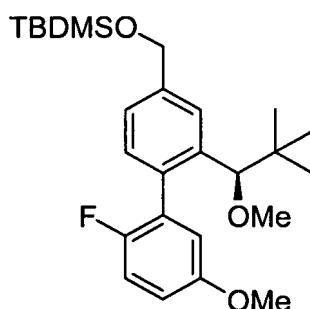
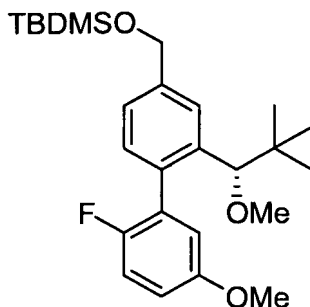
または



または



T9.10 または **T9.11**



T9.12 または **T9.13**

10

20

【0564】

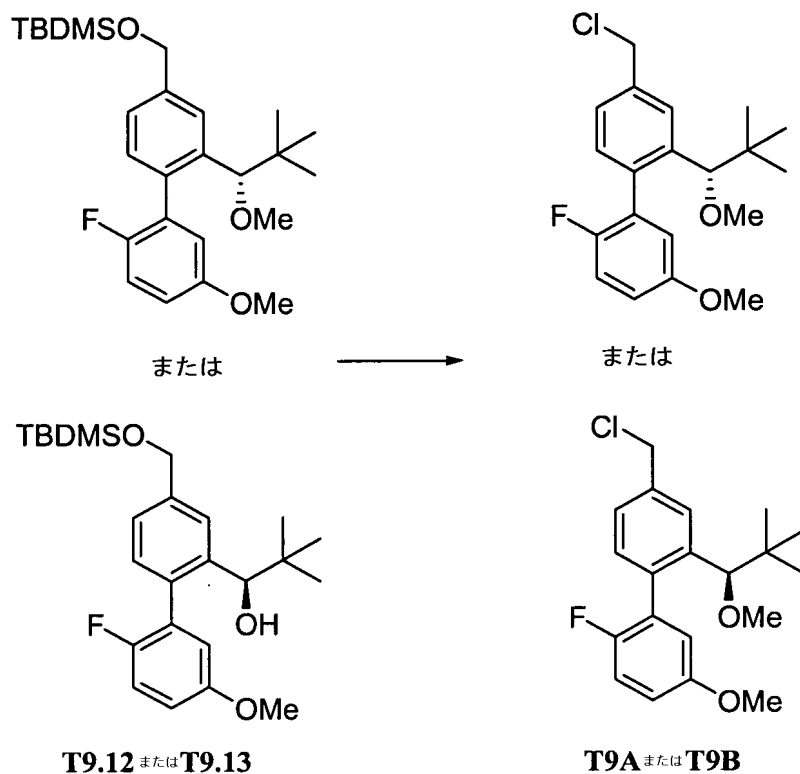
(1,1-ジメチルエチル)((2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)ジメチルシランまたは(1,1-ジメチルエチル)((2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)ジメチルシラン(T9.12またはT9.13)。T9.10またはT9.11(0.110 g、0.25 mmol)のDMF(2.00 mL、26 mmol)中攪拌溶液に、23℃でヨードメタン(0.069 g、0.50 mmol)を加え、続いて水素化ナトリウム(0.012 g、0.50 mmol)を加えた。50℃で21時間攪拌を続けた。水を混合物に加え、得られた混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0-5% EtOAc/ヘキサン)により精製して、T9.12またはT9.13(0.051 g、収率 45%)を得た。

【0565】

30

40

【化 1 7 6】



10

20

【0 5 6 6】

4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニルまたは4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(T9AまたはT9B)。T9.12または6 T9.13(0.082 g、0.18 mmol)のDCM(2.00 mL、31 mmol)中攪拌溶液に、23℃でDMF(0.0014 mL、0.018 mmol)を加え、続いて塩化チオニル(0.027 mL、0.37 mmol)を加えた。攪拌を1時間続けた。次いで反応混合物を真空で濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0-5% EtOAc/ヘキサン)により精製して、T9AまたはT9B(0.063 g、収率98%)を得た。

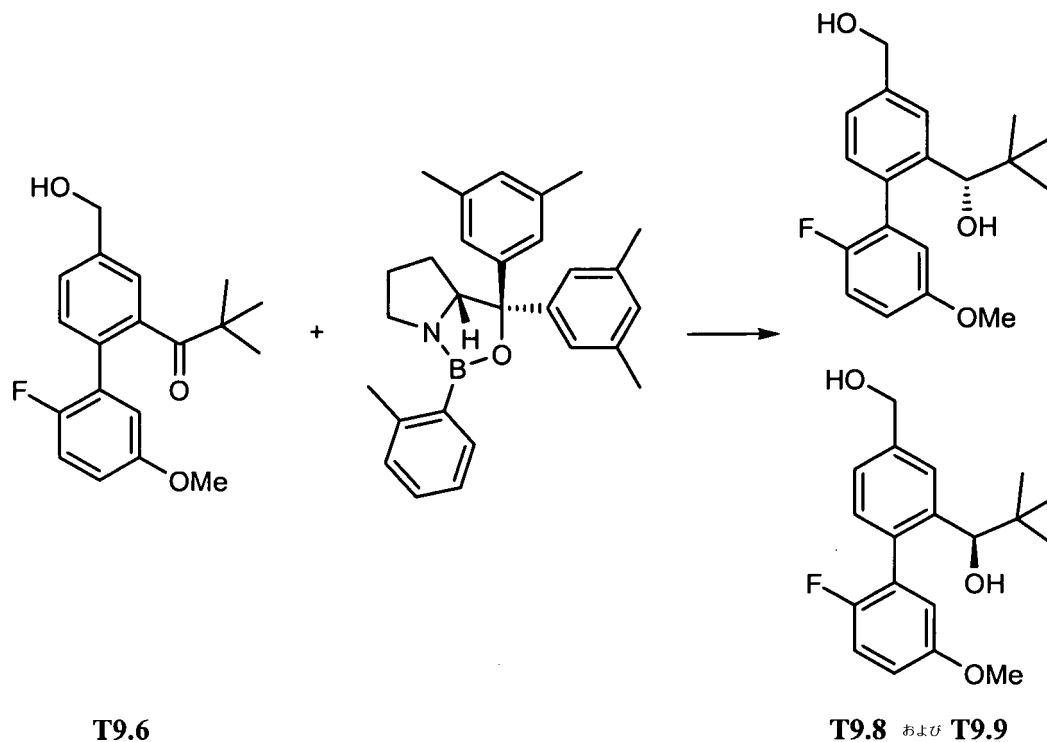
30

【0 5 6 7】

T9.8またはT9.9の不斉合成

【0 5 6 8】

【化 1 7 7】



10

20

【0 5 6 9】

(1R)-1-(2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノールおよび(1S)-1-(2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノール(T9.8およびT9.9)。T9.6(0.050g、0.2mmol)のTHF(2mL、0.2mmol)中攪拌溶液に、0℃でトルエン(0.02mL、0.02mmol、1.0M、Aldrichより市販されている)中の(R)-3,3-ビス(3,5-ジメチルフェニル)-1-オトリル-ヘキサヒドロピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロールを加え、続いてTHF中ボラン(0.2mL、0.2mmol)を滴下添加した。次いで反応物を23℃で4時間攪拌した。次いで反応物を1NのHCl(水溶液)を用いてクエンチした。反応混合物をEtOAcで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル(0%-20%EtOAc/ヘキサン)上で精製して、T9.8およびT9.9(0.045g、収率89%)を得た。キラルHPLCにより、主要な生成物が所望するより効果の高いエナンチオマーであり、エナンチオマー過剰率が85%であることを決定した。

30

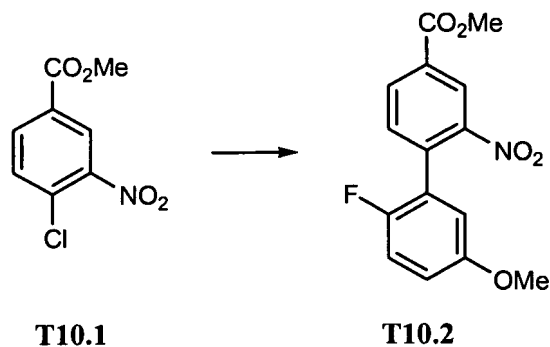
【0 5 7 0】

実施例 T 1 0

【0 5 7 1】

40

【化 1 7 8】



10

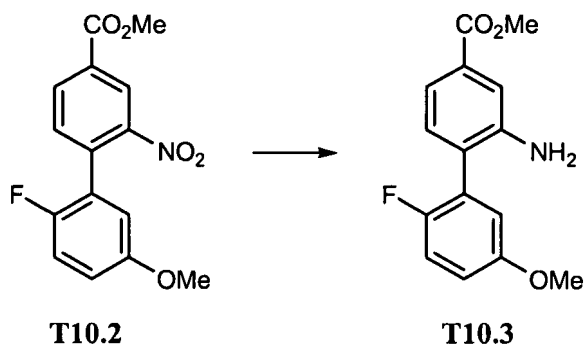
【0 5 7 2】

メチル 2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-ニトロ-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシラート (T10.2)。メチル 4-クロロ-3-ニトロベンゾアート T10.1 (10.00 g、46 mmol) (Aldrich より市販されている) の DMF (15.00 mL、194 mmol) 中攪拌溶液に、23℃で 2-フルオロ-5-メトキシフェニル硼酸 (12 g、70 mmol) (Aldrich より市販されている) および炭酸カリウム (19 g、139 mmol) を加えた。次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (2.1 g、1.9 mmol) を混合物に加え、混合物を 90℃で 18 時間加熱した。次い混合物を室温に冷却し、ブラインで希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、生成物をシリカゲル (ヘキサン中 0-40% EtOAc) 上で精製して、T10.2 を無色油として得た (14.00 g、収率 99%)。

20

【0 5 7 3】

【化 1 7 9】



30

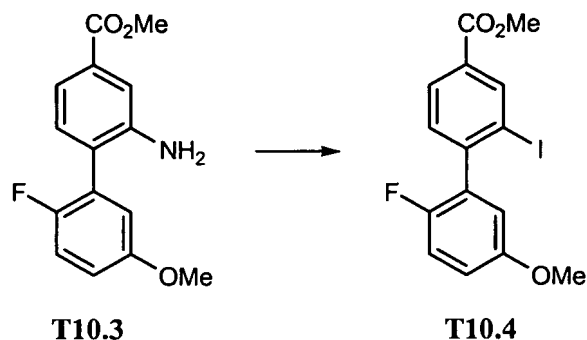
【0 5 7 4】

メチル 2-アミノ-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシラート (T10.3)。T10.2 (1.00 g、3.3 mmol) の酢酸 (2.00 mL、35 mmol) 中攪拌溶液に、23℃で DME (15.00 mL、144 mmol)、EtOH (10.00 mL) を加え、続いて塩化錫 (II) (4.7 g、25 mmol) を加えた。混合物を 60℃で 17 時間加熱した。その後、反応物を室温に冷却した。反応物を水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去して、生成物 T10.3 (0.90 g、収率 100%) を得た。

40

【0 5 7 5】

【化 180】



10

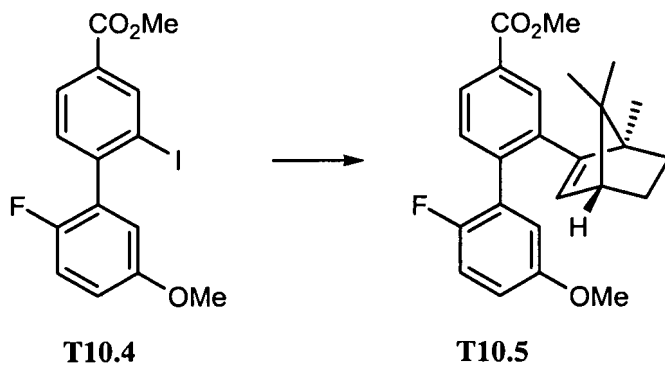
【0576】

メチル 2'-フルオロ-2-ヨード-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (T10.4)。T10.3 (1.00 g、3.6 mmol) の DME (10.00 mL、96 mmol) 中攪拌溶液に、23℃で水 (8 mL) 中の硫酸 (0.19 mL、3.6 mmol) を加え、続いて亜硝酸ナトリウム (0.38 g、5.4 mmol) の水 (2 mL) 溶液を 0℃で 30 分かけて滴下添加した。次いで反応物を 20 分間攪拌した。混合物に、ヨウ化ナトリウム (3.0 g、20 mmol) の水 (7 mL) 溶液を 0℃で加えた。次いで得られた混合物を 1 時間攪拌した。反応物をチオ硫酸ナトリウムでクエンチし、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、生成物をシリカゲル (ヘキサン中 0-40 % EtOAc) 上で精製して、無色固体 T10.4 (0.820 g、収率 58%) を得た。

20

【0577】

【化 181】



30

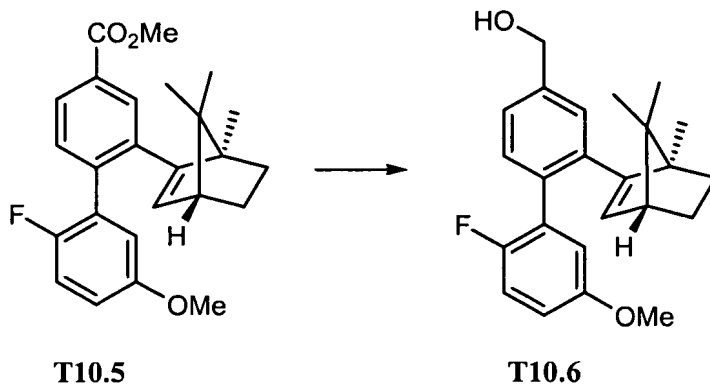
【0578】

メチル 2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (T10.5)。T10.4 (0.200 g、0.52 mmol) の DMF (4.00 mL、52 mmol) 中攪拌溶液に、23℃で (1S,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン-2-イルボロン酸 (0.19 g、1.0 mmol、Combi-Blocks より市販されている、カタログ番号 BB-2567)、炭酸カリウム (0.21 g、1.6 mmol)、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.060 g、0.052 mmol) を加えた。混合物を 90℃で 19 時間加熱し、次いで室温に冷却した。反応物をブラインで希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、生成物をシリカゲル (ヘキサン中 0-10 % EtOAc) 上で精製して、T10.5 を無色油として得た (0.165 g、収率 81%)。

40

【0579】

【化 182】



10

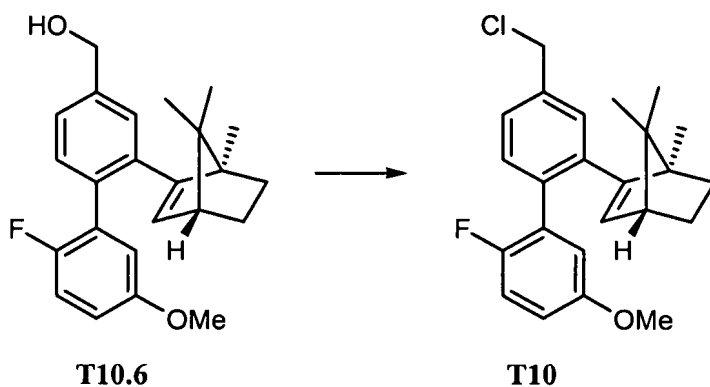
【0580】

(2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1R, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン-2-イル)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(T10.6)。T10.5(0.050g、0.1mmol)のTHF(4mL)中撹拌溶液に、0℃でTHF中のLAH(0.3mL、0.3mmol、1.0M)を加えた。得られた混合物を2時間撹拌した。1NのNaOH(水溶液)を混合物に加えてこれをクエンチした。次いで反応物をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、生成物をシリカゲル(ヘキサン中0-20%EtOAc)上で精製して、T10.6を無色油として得た(0.035g、収率75%)。

20

【0581】

【化 183】



30

【0582】

4'-(クロロメチル)-6-フルオロ-2'-((1R, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン-2-イル)-1, 1'-ビフェニル-3-イルメチルエーテル(T10)。T10.6(0.035g、0.10mmol)のDCM(2.00mL)およびDMF(0.01mL)中撹拌溶液に、0℃で塩化チオニル(0.01g、0.10mmol)を加えた。次いで反応物を室温で2時間撹拌し、次いで真空で濃縮した。次いで得られた生成物をシリカゲル(ヘキサン中0-10%EtOAc)上で精製して、T10を無色油として得た(0.035g、収率95%)。

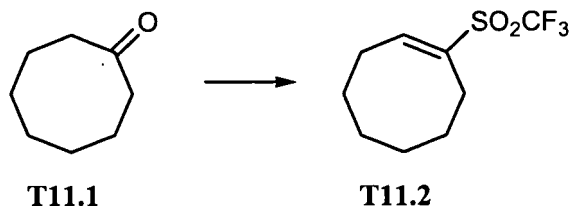
40

【0583】

実施例 T11

【0584】

【化 1 8 4】



【0 5 8 5】

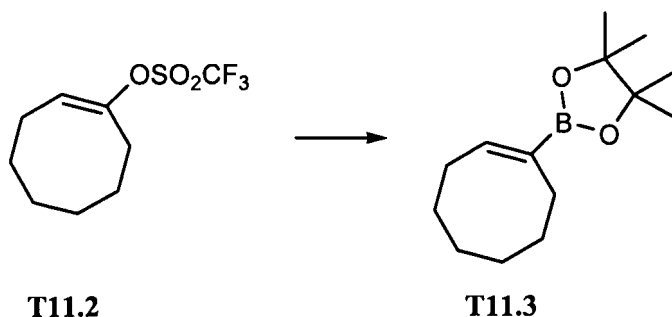
1-シクロオクテン-1-イルトリフルオロメチルスルホン (T 1 1 . 2)。シクロオクタノン (T 1 1 . 1) (5. 0 0 g、4 0 m m o l) (A l d r i c hより市販されている) の T H F (3 5 m L) 中攪拌溶液に、 -78°C で L D A (2 2 m L、4 4 m m o l、2. 0 M) を加えた。得られた溶液を -78°C で 2 0 分間攪拌した。次いで、N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (1 6 g、4 4 m m o l) の T H F (1 5 m L) 中溶液を -78°C でゆっくり加えた。反応混合物を 23°C に 3 時間かけて加温し、次いで真空で濃縮した。残留物を水で希釈し、ヘキサンで 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル(ヘキサン中 0-5% E t O A c) 上で精製して、T 1 1 . 2 を無色油として得た (1 0. 0 0 g、収率 9 8 %)。

10

【0 5 8 6】

【化 1 8 5】

20



【0 5 8 7】

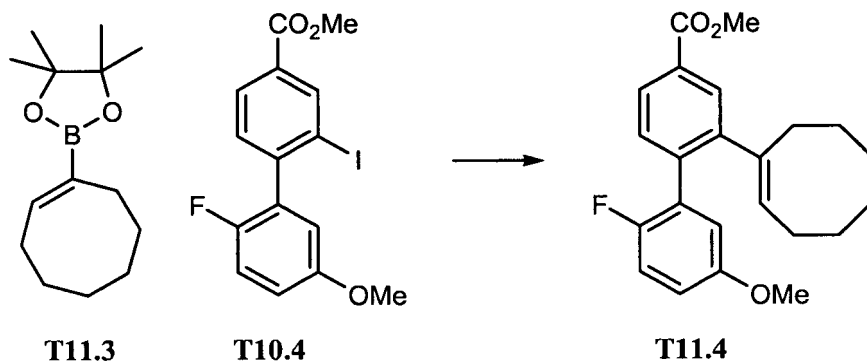
2-(1-シクロオクテン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (T 1 1 . 3)。トリフェニルホスフィン (1 g、4 m m o l)、カリウムフェノレート (7 g、5 4 m m o l)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (1 0 g、3 9 m m o l) および T 1 1 . 2 (1 0. 0 0 g、3 9 m m o l) のトルエン (1 9 4 m L) 中混合物を窒素で脱気した。次いで、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (I I) (1 g、2 m m o l) を加え、混合物を窒素でさらに脱気した。反応混合物を 50°C で 3. 5 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、E t O A c で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル(ヘキサン中 0-5% E t O A c) 上で精製して、T 1 1 . 3 を無色油として得た (7. 0 0 g、収率 7 7 %)。

30

40

【0 5 8 8】

【化 1 8 6】



10

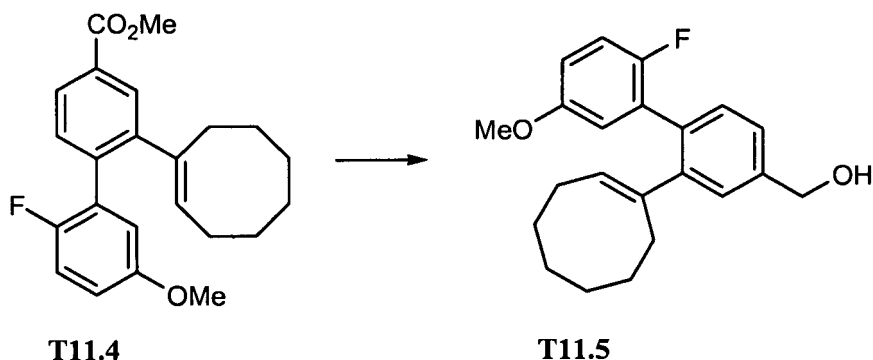
【0 5 8 9】

メチル 2-((1-シクロオクテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (T11.4)。T10.4 (0.750 g、1.9 mmol) の DMF (4.00 mL、52 mmol) 中攪拌溶液に、23℃で (Z)-2-シクロオクテニル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン T11.3 (0.92 g、3.9 mmol)、炭酸カリウム (0.81 g、5.8 mmol)、次いでテラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.22 g、0.19 mmol) を加えた。混合物を 90℃で 19 時間加熱し、次いで室温に冷却した。反応物をブラインで希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、生成物をシリカゲル (ヘキサン中 0-10% EtOAc) 上で精製して、T11.4 を無色油として得た (0.35 g、収率 49%)。

20

【0 5 9 0】

【化 1 8 7】



30

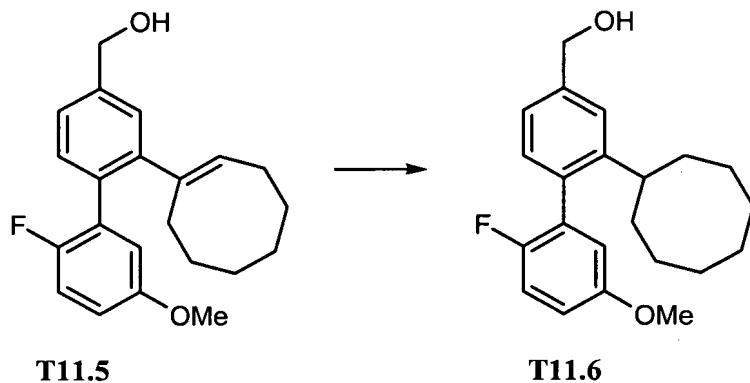
【0 5 9 1】

(2-((1-シクロオクテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール (T11.5)。T11.4 (0.35 g、0.9 mmol) の THF (9 mL、0.9 mmol) 中攪拌溶液に、0℃で THF 中の LAH (2 mL、2 mmol、1.0 M) を加えた。反応物を 1 時間攪拌した。次いで 1 N の NaOH (水溶液) を加えて反応物をクエンチした。反応物を EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中 0-20% EtOAc) 上で精製して、T11.5 を無色油として得た (0.387 g、収率 120%)。

40

【0 5 9 2】

【化 188】



10

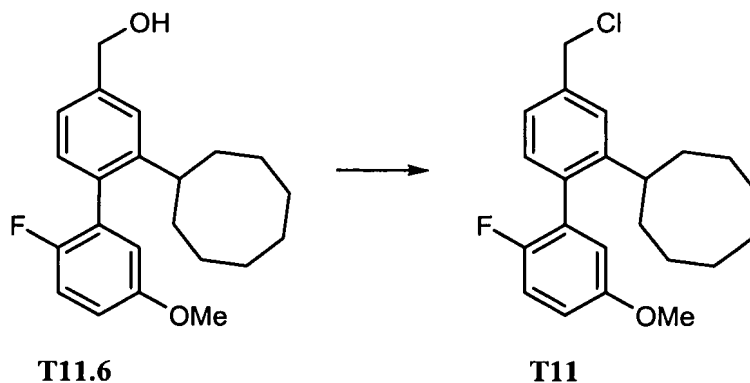
【0593】

(2-シクロオクチル-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール (T11.6)。T11.5 (0.387 g、1 mmol) の EtOAc (11 mL) 中攪拌溶液に、23℃で炭素担持パラジウム (0.1 g、1 mmol) を加えた。反応物を水素雰囲気下に置き、2時間攪拌した。次いで反応混合物を濾過し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘキサン中0-20% EtOAc) 上で精製して、T11.6を無色油として得た (0.13 g、収率33%)。

【0594】

20

【化 189】



30

【0595】

4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-シクロオクチル-1,1'-ビフェニル (T11)。T11.6 (0.130 g、0.4 mmol) の DCM (2.00 mL) および DMF (0.03 mL) 中攪拌溶液に、0℃で塩化チオニル (0.06 mL、0.8 mmol) を加えた。反応物を室温で2時間攪拌した。その後、反応物を真空で濃縮し、次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中0-10% EtOAc) 上で精製して、T11を無色油として得た (0.130 g、収率95%)。

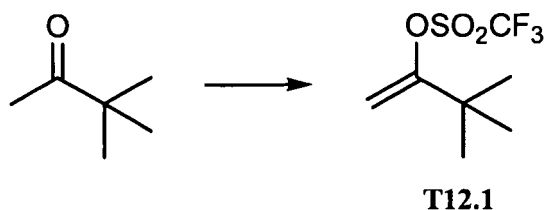
【0596】

40

実施例 T12 A および T12 B

【0597】

【化 190】



50

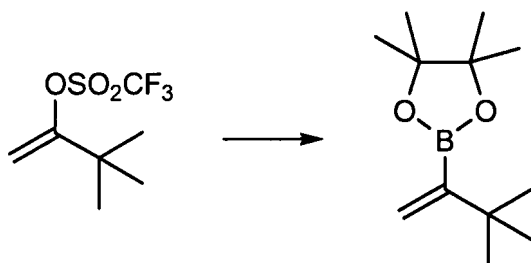
【0598】

T12.1の合成。3,3-ジメチルブタン-2-オン(5.00g、50mmol、Aldrichより市販されている)のTHF(71mL)中溶液に、-78℃でLDA(28mL、56mmol)の溶液を滴下添加した。得られた溶液を-78℃で20分間攪拌した。次いでN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(20g、55mmol)のTHF(15mL)中溶液を-78℃でゆっくり加えた。反応混合物を室温に3時間かけて加温した。反応物を真空で濃縮した。次いで反応物を水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、生成物をシリカゲル(ヘキサン中0-5%EtOAc)上で精製して、T12.1を無色油として得た(10.00g、収率86%)。

10

【0599】

【化191】



T12.1

T12.2

20

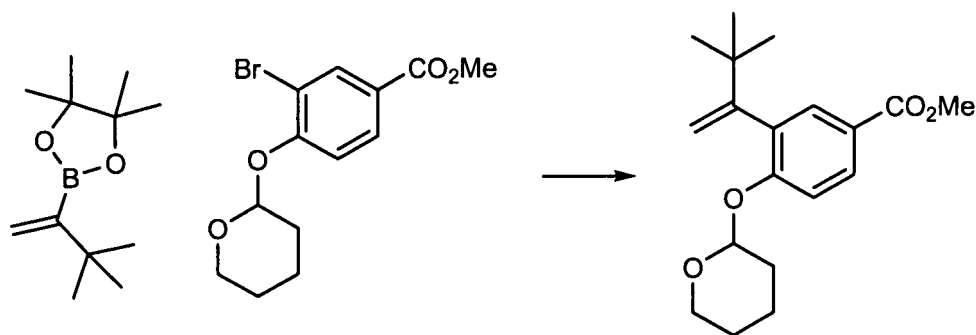
【0600】

T12.2の合成。トリフェニルホスフィン(0.90g、3.4mmol)、カリウムフェノレート(6.4g、48mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(8.7g、34mmol)およびT12.1(8.00g、34mmol)のトルエン(172mL)中混合物をN₂により脱気した。次いでジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(1.2g、1.7mmol)を加え、反応混合物をN₂でさらに脱気した。次いで反応物を50℃で3.5時間攪拌した。次いで反応物を濾過し、真空で濃縮した。生成物をシリカゲル(ヘキサン中0-5%EtOAc)上で精製して、T12.2を無色油として得た(5.0g、収率69%)。

30

【0601】

【化192】



T12.2

T6.6

T12.3

40

【0602】

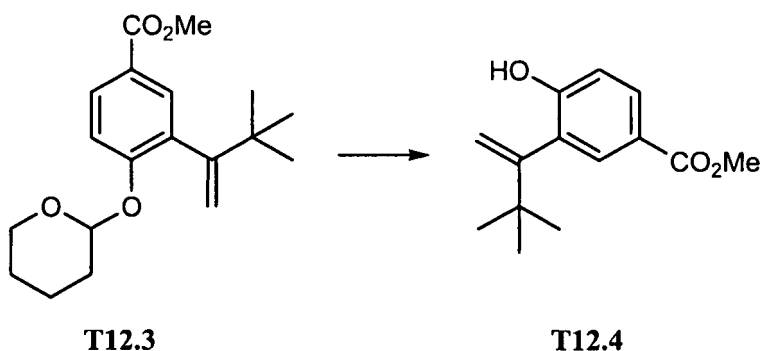
メチル3-(1-(1,1-ジメチルエチル)エテニル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ベンゾアート(T12.3)。メチル3-ブromo-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ベンゾアートT6.6(2.50g、7.9mmol)、酢酸パラジウム(0.18g、0.79mmol)、S-Phos(0.65g、1.6mmol)、リン酸三カリウム(1.6mL、20mmol)のDMF(

50

15.00 mL、194 mmol) および水 (0.600 mL、33 mmol) 中攪拌溶液を窒素で3回パージし、真空下に置き、プロセスを3回繰り返した。加熱前に、T12.2 (2.0 g、9.5 mmol) を加え、混合物を70℃に加熱し、19時間攪拌した。次いで得られた混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中0-20% EtOAc) 上で精製して、T12.3を無色油として得た (2.50 g、収率99%)。

【0603】

【化193】



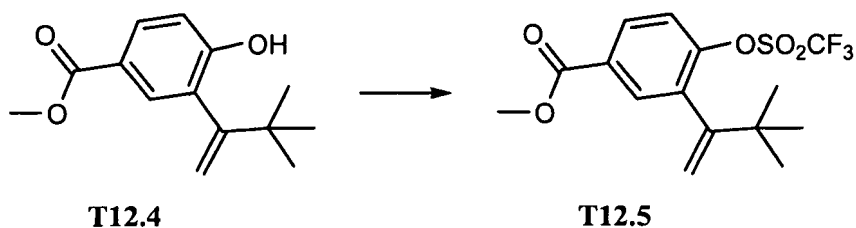
10

【0604】

メチル 3-((1-(1,1-ジメチルエチル)エテニル)-4-ヒドロキシベンゾアト (T12.4)。T12.3 (2.500 g、7.85 mmol) の MeOH (10.00 mL、7.85 mmol) 中攪拌溶液に、23℃で PPTS (0.197 g、0.785 mmol) を加えた。反応物を60℃に加熱し、19時間攪拌した。次いで反応物を真空で濃縮して透明油を得た。次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中0-20% EtOAc) 上で精製して、T12.4を無色油として得た (1.50 g、収率81.5%)。

【0605】

【化194】



30

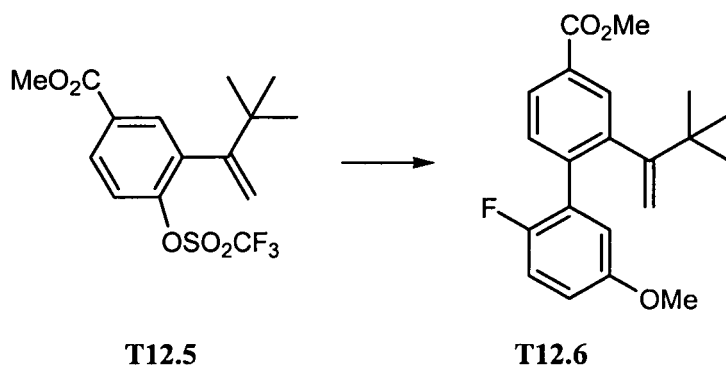
【0606】

メチル 3-((1-(1,1-ジメチルエチル)エテニル)-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾアト (T12.5)。T12.4 (0.500 g、2 mmol) の DCM (11 mL) 中攪拌溶液に、23℃で TEA (0.4 mL、3 mmol)、DMAP (触媒的)、次いで N-フェニルトリフルイミド (0.8 g、2 mmol) を加えた。反応物をさらに19時間攪拌し、次いで真空で濃縮した。生成物をシリカゲル (ヘキサン中0-10% EtOAc) 上で精製して、T12.5を無色油として得た (0.1 g、収率13%)。

【0607】

40

【化 1 9 5】



10

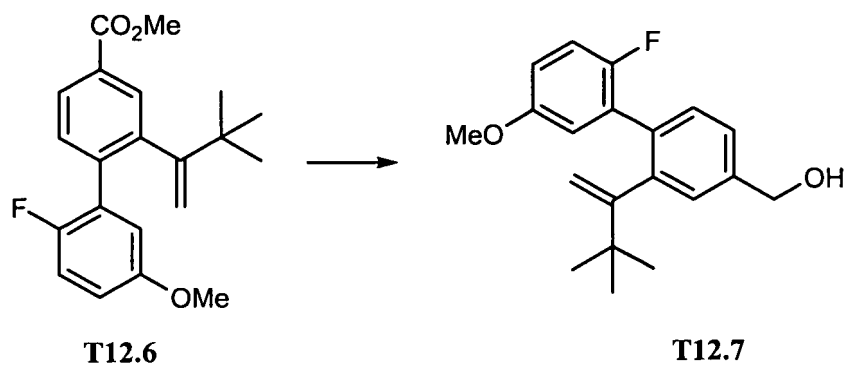
【0 6 0 8】

メチル 2- (1- (1, 1-ジメチルエチル) エテニル) -2'-フルオロ-5'- (メチルオキシ) -1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシラート (T12.6)。T12.5 (0.550 g、1.5 mmol) の DMF (3.0 mL、1.5 mmol) 中攪拌溶液に、23℃で 2-フルオロ-5-メトキシフェニル硼酸 (0.38 g、2.3 mmol) (Aldrich より市販されている)、炭酸カリウム (0.62 g、4.5 mmol) 次いで テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.12 g、0.11 mmol) を加えた。混合物を 90℃ に加熱し、17 時間攪拌した。次いで得られた混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中 0-10% EtOAc) 上で精製して、T12.6 を無色油として得た (0.100 g、収率 19%)。

20

【0 6 0 9】

【化 1 9 6】



30

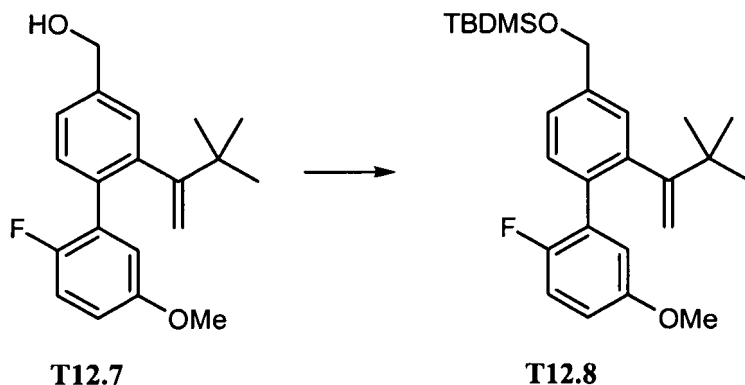
【0 6 1 0】

(2- (1- (1, 1-ジメチルエチル) エテニル) -2'-フルオロ-5'- (メチルオキシ) -1, 1'-ビフェニル-4-イル) メタノール (T12.7)。T12.6 (0.400 g、1 mmol) の THF (6 mL) 中攪拌溶液に、0℃で THF 中の LAH (2 mL、2 mmol、1.0 M) を加えた。得られた混合物を 2 時間攪拌した。次いで 1 N の NaOH (水溶液) を混合物に加え、得られた混合物を EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中 0-20% EtOAc) 上で精製して、T12.7 を無色油として得た (0.273 g、収率 74%)。

40

【0 6 1 1】

【化 1 9 7】



10

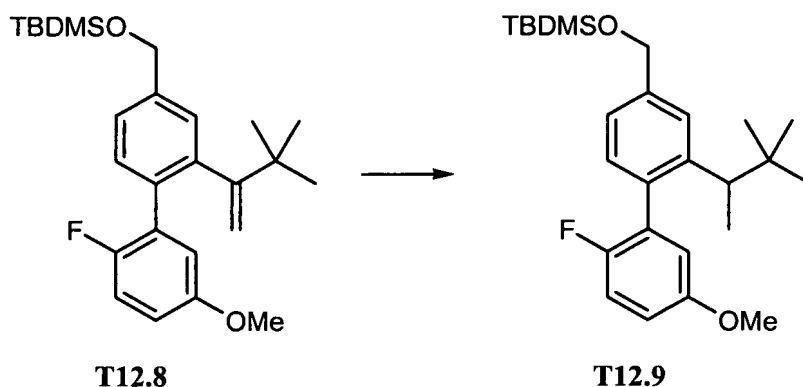
【0 6 1 2】

(1, 1-ジメチルエチル) ((2-(1-(1, 1-ジメチルエチル)エテニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)ジメチルシラン (T12.8)。T12.7 (0.273 g、0.9 mmol) の DCM (2.00 mL) 中攪拌溶液に、23℃でtert-ブチルジメチルシリクロリド (0.2 mL、1 mmol) を加え、続いてTEA (0.1 mL、1 mmol) およびDMAP (0.01 g、0.09 mmol) を加えた。次いで得られた混合物を16時間攪拌し、次いで真空中で濃縮して、生成物を得た。生成物をシリカゲル (ヘキサン中0-5% EtOAc) 上で精製して、T12.8を無色油として得た (0.374 g、収率100%)。

20

【0 6 1 3】

【化 1 9 8】



30

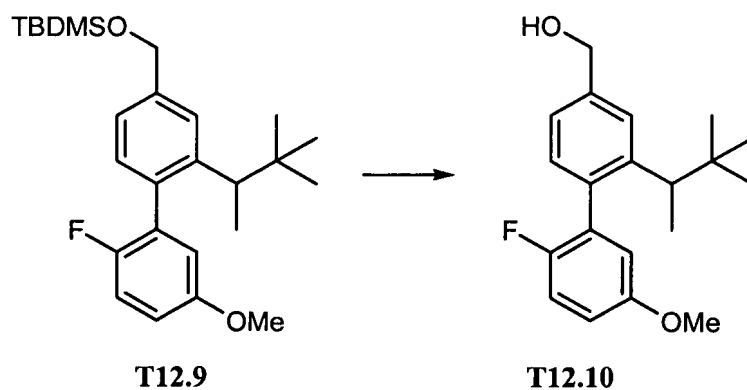
【0 6 1 4】

(1, 1-ジメチルエチル) ((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)ジメチルシラン (T12.9)。T12.8 (0.400 g、0.93 mmol) の EtOAc (2.00 mL) 中攪拌溶液に、23℃で炭素担持パラジウム (0.0099 g、0.093 mmol) を加えた。得られた混合物を水素雰囲気下21時間攪拌し、次いで濾過し、真空中で濃縮した。生成物をシリカゲル (ヘキサン中0-5% EtOAc) 上で精製して、T12.9を無色油として得た (0.400 g、収率100%)。

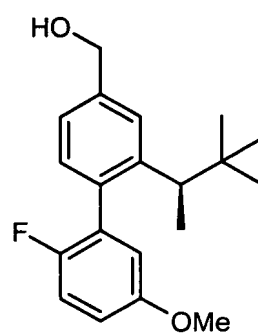
40

【0 6 1 5】

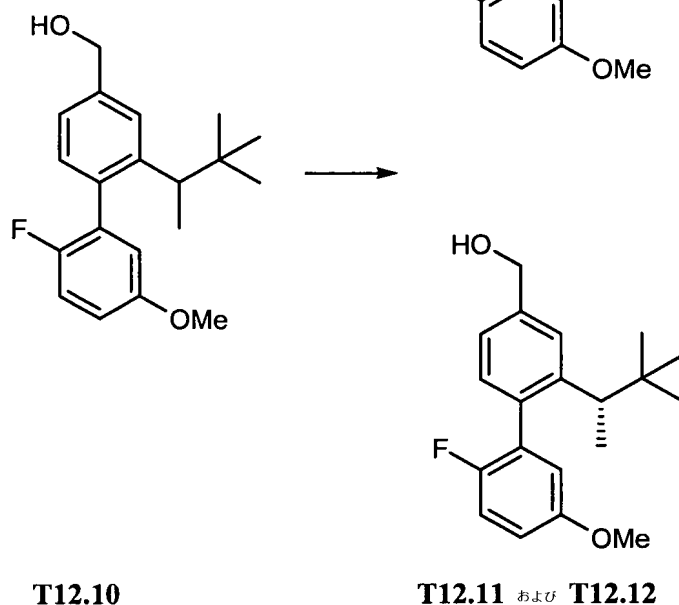
【化 1 9 9】



10



20



30

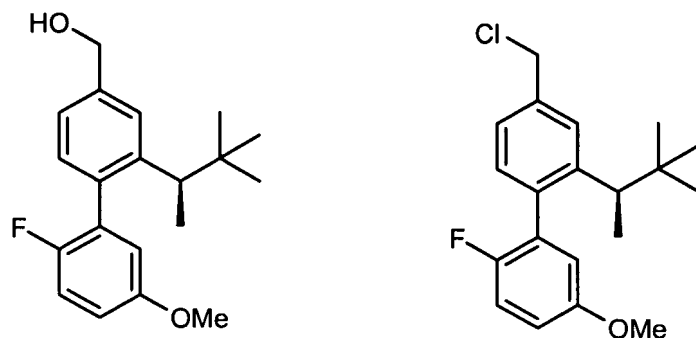
【0616】

(2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1R)-1,2,2-トリメチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノールおよび(2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1S)-1,2,2-トリメチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(T12.11およびT12.12)。T12.9(0.400g、0.929mmol)のMeOH(10.00mL、0.929mmol)中攪拌溶液に、23℃でPPTS(0.0233g、0.0929mmol)を加えた。混合物を19時間攪拌し、次いで真空中で濃縮して、透明油を得た。次いで生成物をシリカゲル(ヘキサン中0-20%EtOAc)上で精製して、T12.10を無色油として得た(0.250g、収率85%)。T12.10のキラル分割をChiracel-OD(ヘキサン中3%IPA)上で行って、T12.11(ピーク1)およびT12.12(ピーク2)を得た。

40

【0617】

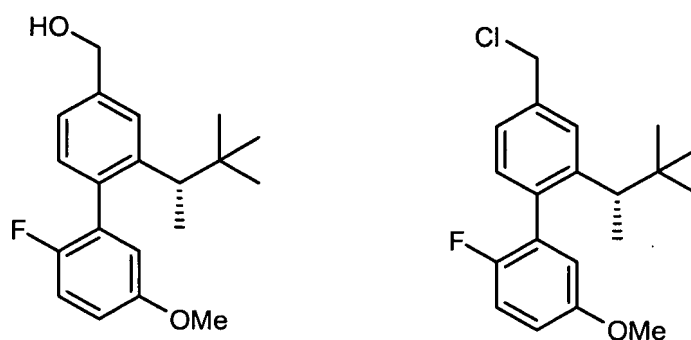
【化 2 0 0】



10

または

または



20

T12.11または**T12.12****T12A**または**T12B**

【0 6 1 8】

4-（クロロメチル）-2'-フルオロ-5'-（メチルオキシ）-2-（（1R）-1,2,2-トリメチルプロピル）-1,1'-ビフェニルまたは4-（クロロメチル）-2'-フルオロ-5'-（メチルオキシ）-2-（（1S）-1,2,2-トリメチルプロピル）-1,1'-ビフェニル（T12AまたはT12B）。T12.11またはT12.12（0.050g、0.16mmol）のDCM（2.00mL）中攪拌溶液に、23℃でDMF（0.0012mL）を加え、続いて塩化チオニル（0.023mL、0.32mmol）を加えた。混合物を1時間攪拌し、次いで真空で濃縮した。得られた生成物をシリカゲル（ヘキサン中0-10%EtOAc）上で精製して、T12AまたはT12Bを無色油として得た（0.050g、収率94%）。

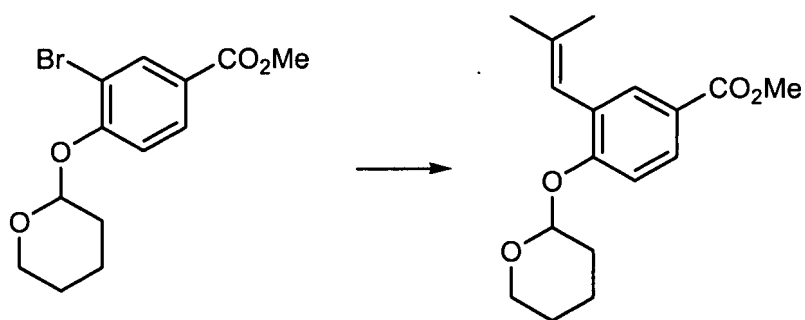
30

【0 6 1 9】

実施例 T 1 3

【0 6 2 0】

【化 2 0 1】



40

T6.6**T13.1**

【0 6 2 1】

メチル 3-（2-メチル-1-プロペニル）-4-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）ベンゾアート（T13.1）。メチル 3-ブロモ-4-（テトラヒドロ-

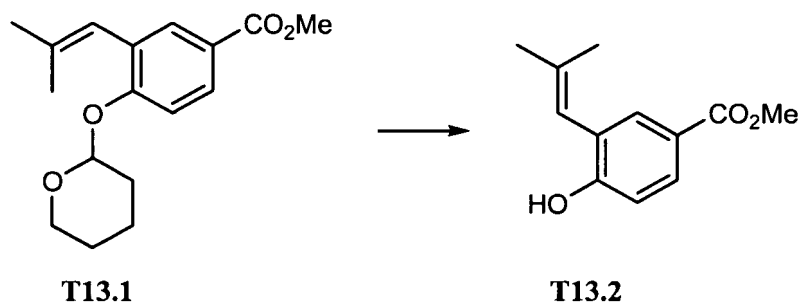
50

2H-ピラン-2-イルオキシ)ベンゾアートT6.6(0.500g、1.6mmol)、酢酸パラジウム(0.036g、0.16mmol)、S-Phos(0.13g、0.32mmol)およびリン酸三カリウム(0.32mL、4.0mmol)のDMF(10.00mL、129mmol)および水(0.40mL、22mmol)中混合物を撹拌した。混合物を窒素でバージし、真空下に置き、プロセスを3回繰り返した。加熱前に、2-メチルプロパー1-エニルボロン酸(0.24g、2.4mmol、Synthonixより市販されている、カタログ番号D3007G1)を加え、混合物を70℃に加熱し、23時間撹拌した。次いで混合物を室温に冷却し、ブラインで希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル(ヘキサン中0-10%EtOAc)上で精製して、T13.1を無色油として得た(0.460g、収率100%)。

10

【0622】

【化202】



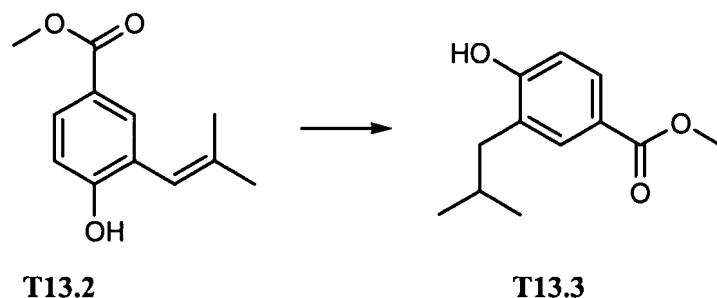
20

【0623】

メチル4-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾアート(T13.2)。T13.1(0.460g、2mmol)のMeOH(8mL)中撹拌混合物に、PPTS(0.04g、0.2mmol)を加えた。次いで反応混合物を24時間撹拌し、次いで真空で濃縮した。残留物をシリカゲル(ヘキサン中0-20%EtOAc)上で精製して、T13.2を無色油として得た(0.320g、収率98%)。

【0624】

【化203】



30

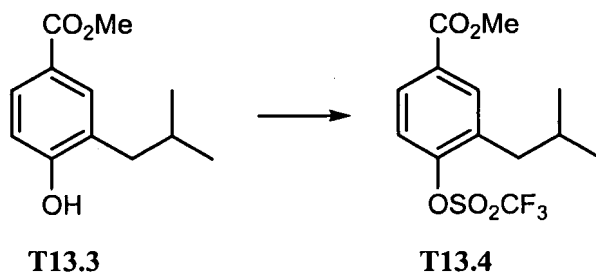
【0625】

メチル4-ヒドロキシ-3-(2-メチルプロピル)ベンゾアート(T13.3)。メチル4-ヒドロキシ-3-(2-メチルプロパー1-エニル)ベンゾアートT13.2(0.320g、1.6mmol)のEtOAc(2.00mL、20mmol)中撹拌溶液に、23℃で炭素担持パラジウム(0.017g、0.16mmol)を加えた。反応物を水素(0.0031g、1.6mmol)雰囲気下16時間撹拌した。次いで反応混合物を濾過し、真空で濃縮して、透明油を得た。残留物をシリカゲル(ヘキサン中0-20%EtOAc)上で精製して、T13.3を無色油として得た(0.256g、収率79%)。

40

【0626】

【化 204】



【0627】

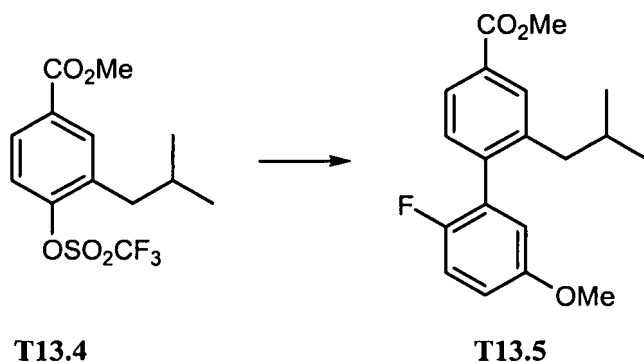
10

メチル 3- (2-メチルプロピル) -4- ((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) ベンゾアート (T13.4)。T13.3 (0.256 g、1 mmol) の DCM (12 mL、1 mmol) 中攪拌溶液に、0℃で TEA (0.2 mL、1 mmol) および触媒量の DMA P を加えた。次いで N-フェニルトリフルイミド (0.5 g、1 mmol) を加え、混合物を室温で 20 時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル (ヘキサン中 0-10% EtOAc) 上で精製して、T13.4 を無色油として得た (0.400 g、収率 96%)。

【0628】

【化 205】

20



【0629】

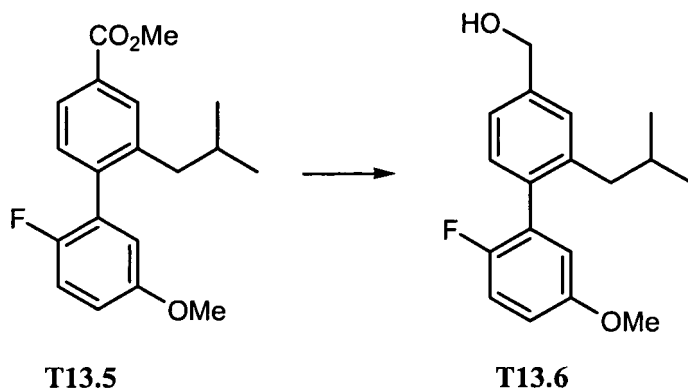
30

メチル 2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(2-メチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (T13.5)。T13.4 (0.400 g、1.2 mmol) の DMF (4.00 mL、5.2 mmol) 中攪拌溶液に、23℃で 2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸 (0.40 g、2.4 mmol) (Aldrich より市販されている)、炭酸カリウム (0.49 g、3.5 mmol)、次いでテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.14 g、0.12 mmol) を加えた。混合物を 90℃に加熱し、22 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、ブラインで希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中 0-10% EtOAc) 上で精製して、T13.5 を無色油として得た (0.293 g、収率 79%)。

40

【0630】

【化 2 0 6】



10

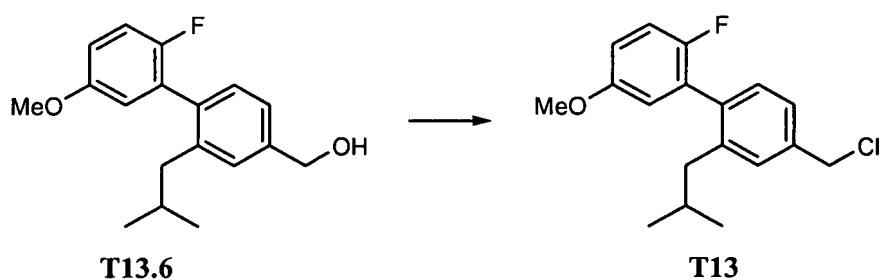
【0 6 3 1】

(2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(2-メチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(T13.6)。T13.5(0.293g、0.9mmol)のTHF(5mL、0.9mmol)中攪拌溶液に、0℃でTHF中のLAH(2mL、2mmol、1.0M)を加えた。反応物を1時間攪拌し、次いで1NのNaOH(水溶液)を加えて混合物をクエンチした。反応物をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル(ヘキサン中0-20%EtOAc)上で精製して、T13.6を無色油として得た(0.260g、収率97%)。

20

【0 6 3 2】

【化 2 0 7】



30

【0 6 3 3】

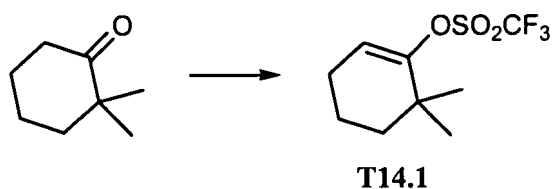
4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(2-メチルプロピル)-1,1'-ビフェニル(T13)。T13.6(0.260g、0.90mmol)のDCM(2.00mL、31mmol)中攪拌溶液に、23℃でDMF(0.0070mL、0.090mmol)を加え、続いて塩化チオニル(0.13mL、1.8mmol)を加えた。反応物を1時間攪拌し、次いで反応物を真空中で濃縮した。次いで残留物をシリカゲル(ヘキサン中0-10%EtOAc)上で精製して、T13を無色油として得た(0.252g、収率91%)。

【0 6 3 4】

実施例 T14A および T14B

【0 6 3 5】

【化 2 0 8】



【0 6 3 6】

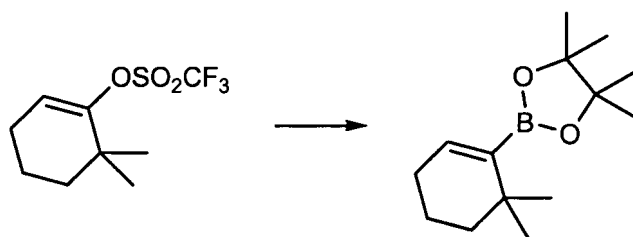
50

6, 6-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イルトリフルオロメタンスルホナート (T14.1)。2, 2-ジメチルシクロヘキサノン (2.00 g、16 mmol、Aldrichより市販されている) の THF (35 mL) 中溶液に、-78℃で LDA (9 mL、18 mmol、2.0 M) を滴下添加した。得られた溶液を-78℃で20分間撹拌した。次いでN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (6 g、17 mmol) の THF (15 mL) 中溶液を-78℃でゆっくり加えた。反応混合物を23℃に3時間かけて加温し、次いで反応物を真空中で濃縮した。反応物をブラインで希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル(ヘキサン中0-10% EtOAc)上で精製して、T14.1を透明油として得た(4.1 g、100%)。

10

【0637】

【化209】



T14.1

T14.2

20

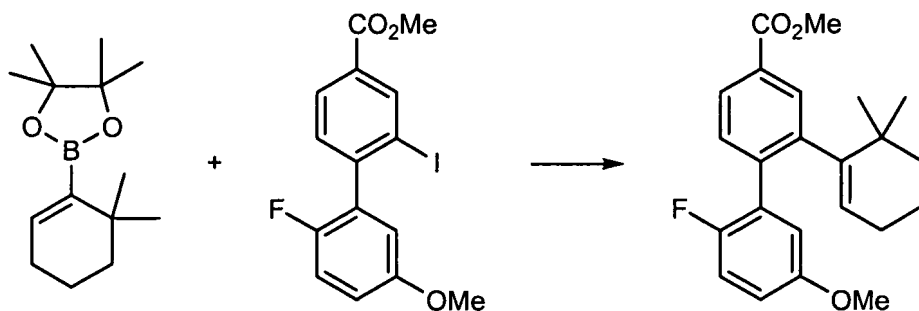
【0638】

2-(6, 6-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (T14.2)。トリフェニルホスフィン (0.4 g、2 mmol)、カリウムフェノレート (3 g、22 mmol)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (4 g、16 mmol) および T14.1 (4.1 g、16 mmol) のトルエン (79 mL、16 mmol) 中混合物を、N₂を用いて脱気した。次いでジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム (II) (0.6 g、0.8 mmol) を加えた。反応混合物をN₂でさらに脱気した。反応物を50℃で3.5時間撹拌し、次いでこれをブラインで希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル(ヘキサン中0-10% EtOAc)上で精製して、T14.2を無色油として得た(3.00 g、収率80%)。

30

【0639】

【化210】



T14.2

T10.4

T14.3

40

【0640】

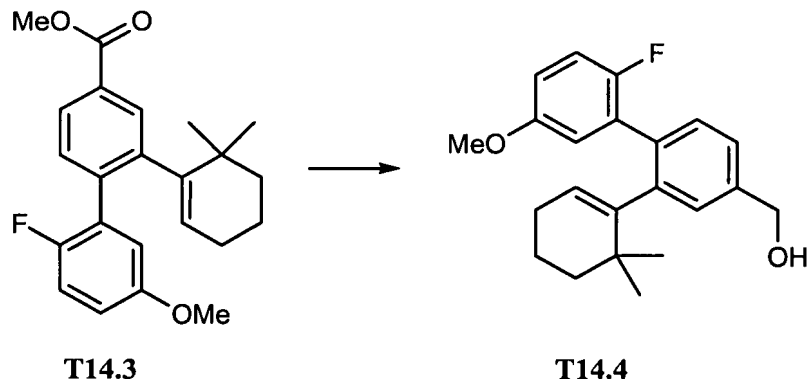
メチル 2-(6, 6-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (T14.3)。T10.4 (0.750 g、1.9 mmol) の DMF (4.00 mL、52 mmol) 中撹拌溶液に、23℃で T14.2 (0.92 g、3.9 mmol)、炭酸カリウム (

50

0.81 g、5.8 mmol)、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.22 g、0.19 mmol)を加えた。混合物を90℃に加熱し、24時間撹拌した。次いで反応物を室温に冷却し、ブラインで希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル(ヘキサン中0-10% EtOAc)上で精製して、T14.3を無色油として得た(0.34 g、収率48%)。

【0641】

【化211】



10

【0642】

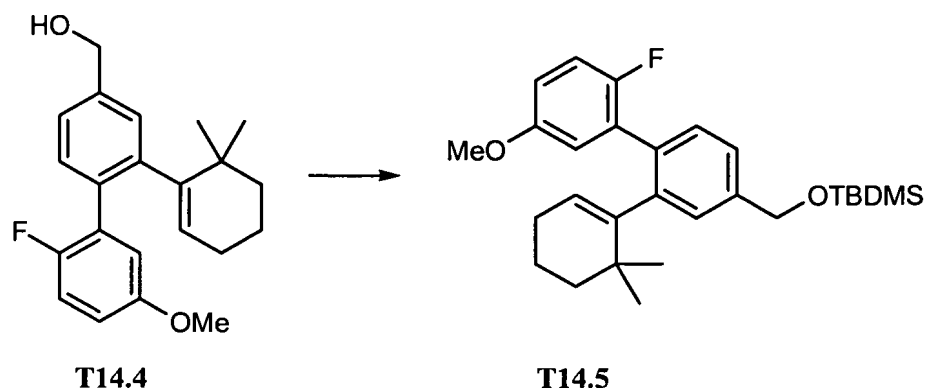
(2-(6,6-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(T14.4)。T14.3(0.300 g、0.814 mmol)のTHF(0.0587 g、0.814 mmol)中撹拌溶液に、0℃でTHF中のLAH(1.63 mL、1.63 mmol、1.0 M)を加えた。反応物を4.5時間撹拌し、次いで1 NのNaOH(水溶液)を加えて混合物をクエンチした。反応物をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル(ヘキサン中0-20% EtOAc)上で精製して、T14.4を無色油として得た(0.250 g、収率90.2%)。

20

【0643】

30

【化212】



40

【0644】

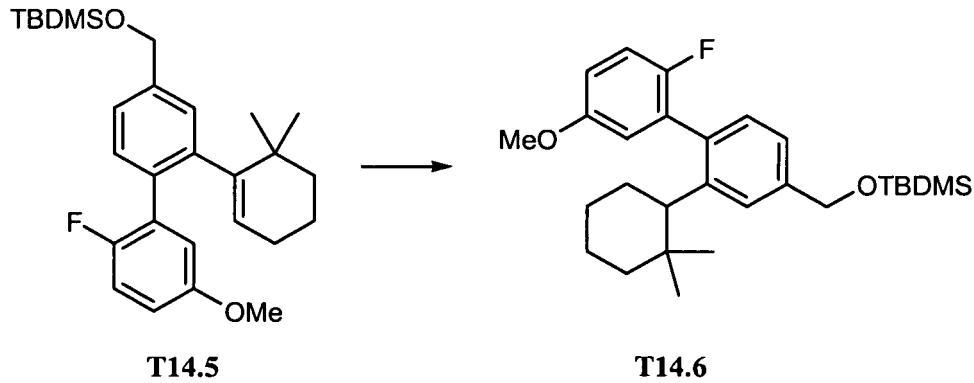
((2-(6,6-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシラン(T14.5)。T14.4(0.160 g、0.5 mmol)のDCM(10.00 mL、15.5 mmol)中撹拌溶液に、23℃でtert-ブチルジメチルシリルクロリド(0.09 mL、0.6 mmol)を加え、続いて、TEA(0.08 mL、0.6 mmol)およびDMAP(0.006 g、0.05 mmol)を加えた。反応物を1時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。次いで残留物をシリカ

50

ゲル（ヘキサン中 0－5 % E t O A c）上で精製して、T 1 4 . 5 を無色油として得た（0 . 1 9 8 g、収率 9 3 %）。

【 0 6 4 5 】

【 化 2 1 3 】

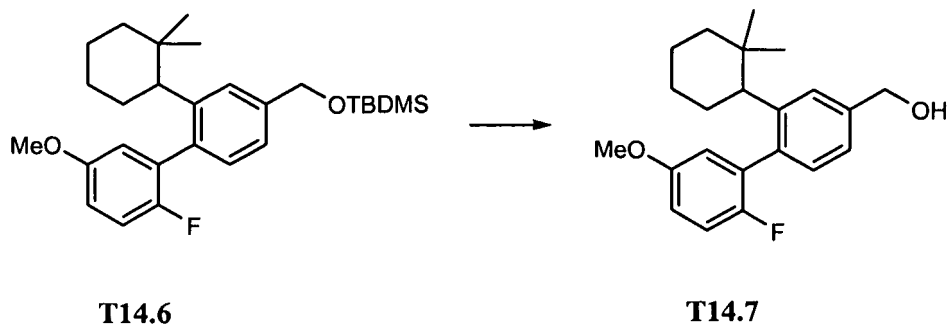


【 0 6 4 6 】

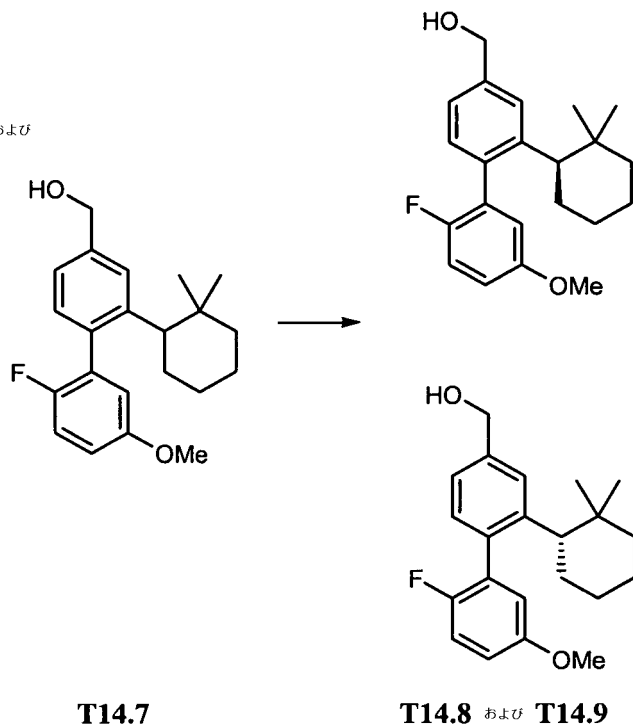
T 1 4 . 6 の合成。T 1 4 . 5（0 . 0 9 0 g、0 . 2 0 m m o l）の E t O A c（2 . 0 0 m L、2 0 m m o l）中攪拌溶液に、2 3 ℃で炭素担持パラジウム（0 . 0 0 2 1 g、0 . 0 2 0 m m o l）を加えた。得られた混合物を水素雰囲気下に 4 日間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮して、T 1 4 . 6 を無色油として得た（0 . 0 9 0 g、収率 1 0 0 %）。

【 0 6 4 7 】

【 化 2 1 4 】



および



10

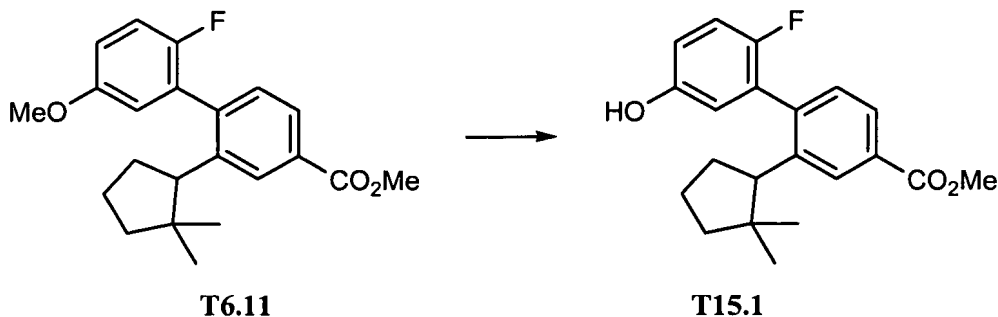
20

30

40

50

【化 2 1 6】



10

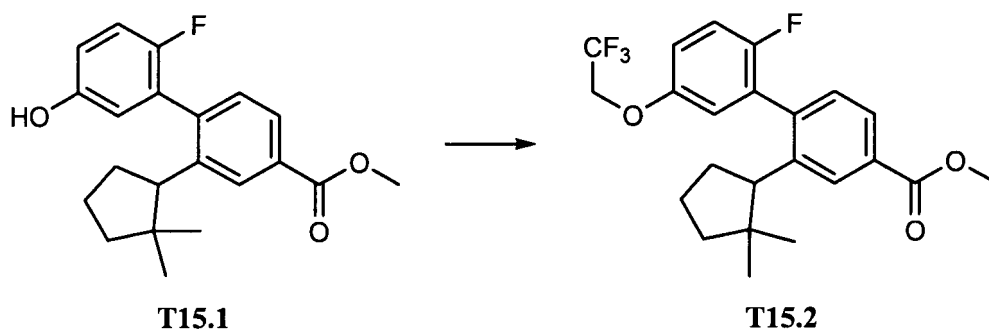
【0 6 5 3】

メチル 2- (2, 2-ジメチルシクロペンチル) -2'-フルオロ-5'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシラート (T15.1)。T6.11 (0.400 g、1.12 mmol) の DCM (10.00 mL) 中攪拌溶液に、0℃で三臭化ホウ素 (DCM 中 1.0 M) (4.49 mL、4.49 mmol) を加えた。反応物を 0℃で 1 時間攪拌した。次いで水を加え、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、所望の生成物を単離した。最初の生成物を THF/エタノールの 1/1 混合物に溶解し、これに 1 N の NaOH (水溶液) を加え、得られた溶液を 16 時間攪拌し、その後これを真空中で濃縮した。反応物を 1 N の HCl で酸性化し、得られた溶液を EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去した。得られた生成物を MeOH に溶解し、1 滴の硫酸を加えた。混合物を 70℃で 16 時間加熱した。次いで反応混合物を真空中で濃縮した。次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中 0-20% EtOAc) 上で精製して、T15.1 を無色油として得た (0.250 g、収率 65%)。

20

【0 6 5 4】

【化 2 1 7】



30

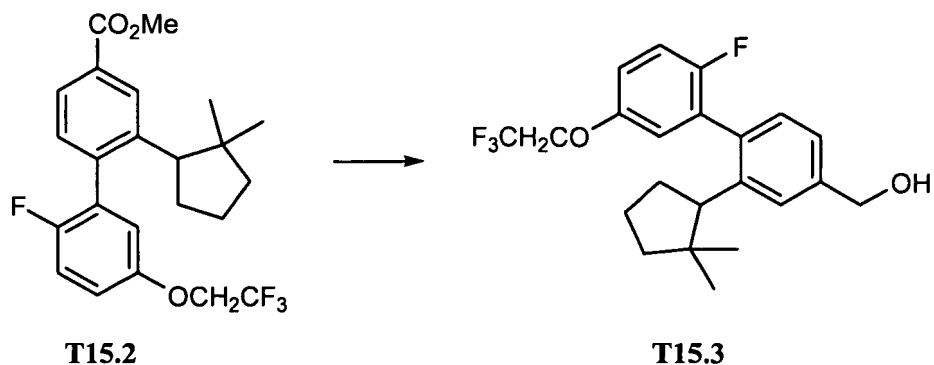
【0 6 5 5】

メチル 2- (2, 2-ジメチルシクロペンチル) -2'-フルオロ-5'-((2, 2, 2-トリフルオロエチル) オキシ) -1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシラート (T15.2)。DMF (2 mL) 中の T15.1 (0.100 g、0.29 mmol) および炭酸セシウム (0.29 g、0.88 mmol) を含むフラスコに、1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヨードエタン (0.12 g、0.58 mmol) (Aldrich より市販されている) を加え、攪拌を 5 時間続けた。反応物を水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中 0-10% EtOAc) 上で精製して、T15.2 を無色油として得た (0.113 g、収率 91%)。

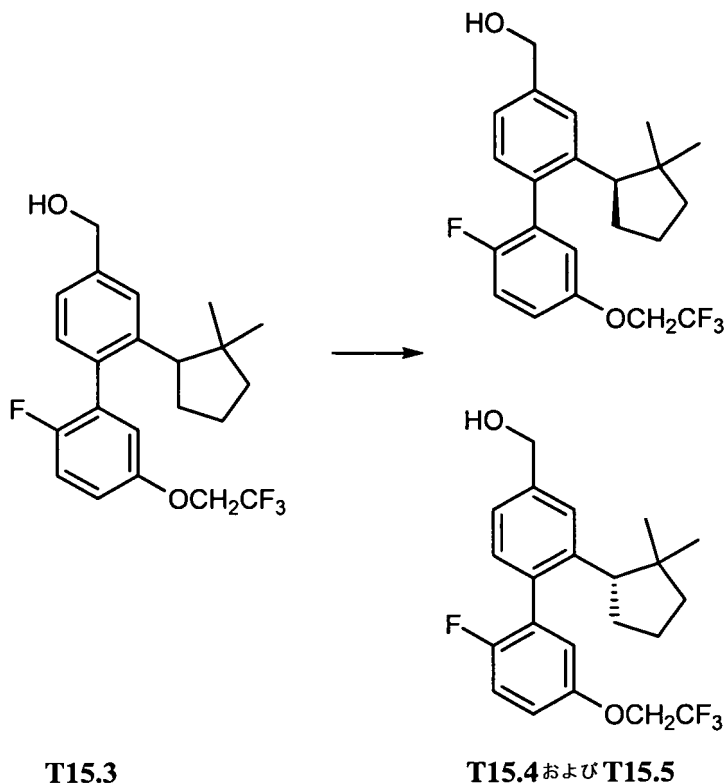
40

【0 6 5 6】

【化 2 1 8】



10



20

30

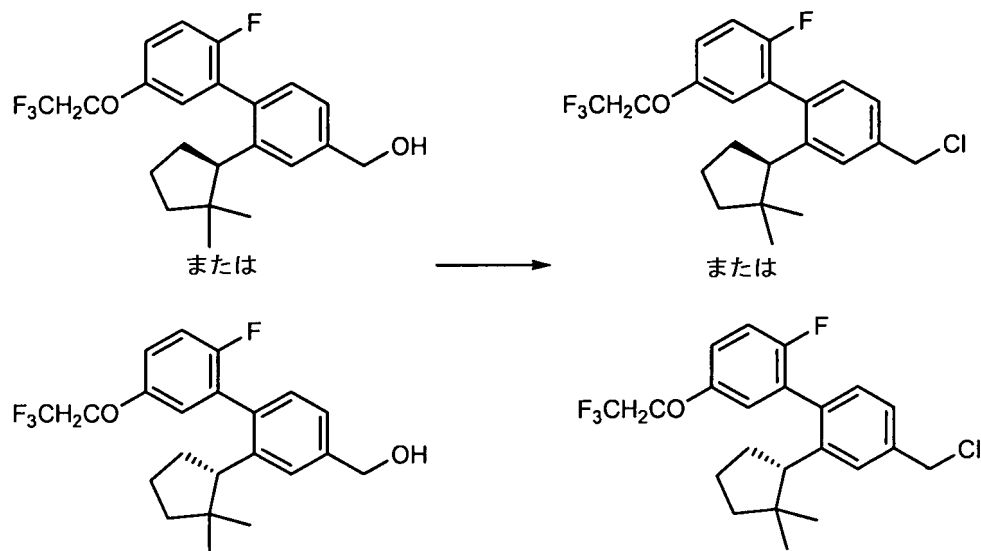
【0657】

(2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((2,2,2-トリフルオロエチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノールおよび(2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((2,2,2-トリフルオロエチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(T15.4およびT15.5)。T15.2(0.113g、0.3mmol)のTHF(5mL)中攪拌溶液に、0℃でTHF中のLAH(0.5mL、0.5mmol、1.0M)を加えた。混合物を1時間攪拌し、次いで1NのNaOH(水溶液)を加えて反応物をクエンチした。反応混合物をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル(ヘキサン中0-20%EtOAc)上で精製して、T15.3を無色油として得た(0.075g、収率71%)。T15.3のキラル分割をChiracel-OD(ヘキサン中3%IPA)上で行って、T15.4(ピーク1)およびT15.5(ピーク2)を得た。

40

【0658】

【化 2 1 9】



T15.4またはT15.5

T15Aまたは T15B

【 0 6 5 9 】

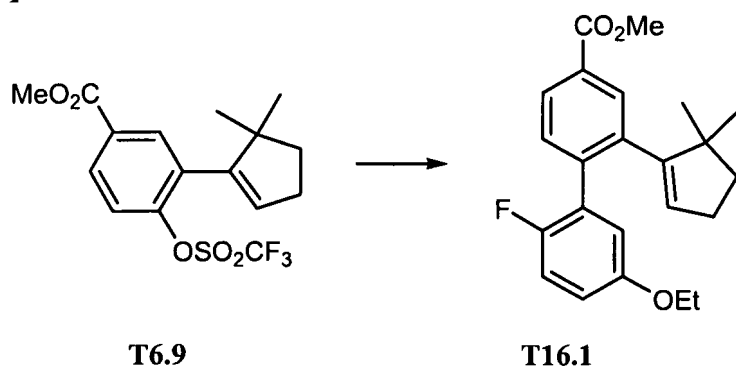
4-（クロロメチル）-2-（（1R）-2,2-ジメチルシクロペンチル）-2'-フルオロ-5'-（（2,2,2-トリフルオロエチル）オキシ）-1,1'-ビフェニルまたは4-（クロロメチル）-2-（（1S）-2,2-ジメチルシクロペンチル）-2'-フルオロ-5'-（（2,2,2-トリフルオロエチル）オキシ）-1,1'-ビフェニル（T15AまたはT15B）。T15.4またはT15.5（0.022g、0.055mmol）のDCM（2.00mL）中攪拌溶液に、23℃でDMF（0.00043mL）を加え、続いて塩化チオニル（0.0081mL、0.11mmol）を加えた。反応物を2時間攪拌し、次いで反応混合物を真空中で濃縮した。次いで生成物をシリカゲル（ヘキサン中0-10%EtOAc）上で精製して、T15AまたはT15Bを無色油として得た（0.019g、収率83%）。

【 0 6 6 0 】

実施例 T 1 6 A および T 1 6 B

【 0 6 6 1 】

【化 2 2 0】



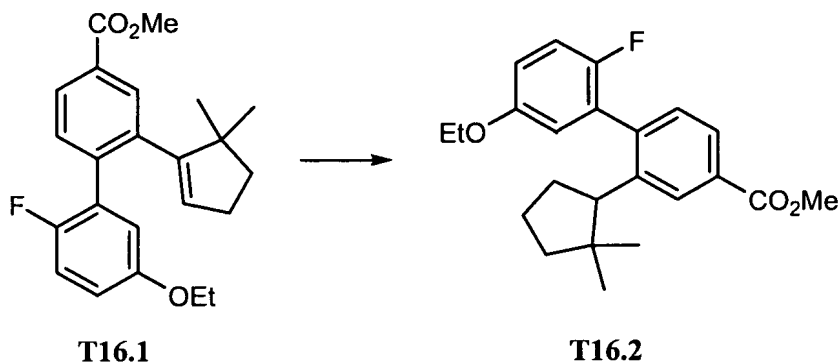
【 0 6 6 2 】

メチル 2- (5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル) -5'- (エチルオキシ) -2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシラート (T16. 1)。メチル 3- (5, 5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル) -4- (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) ベンゾアート T6. 9 (0. 400 g、1. 1 mmol) の DMF (4. 00 mL) 中攪拌溶液に、23℃で 5-エトキシ-2-フルオロフェニルボロン酸 (0. 29 g、1. 6 mmol、Aldrich より市販されている)、炭酸カリウム (0. 44 g、3. 2 mmol)、次いでテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム

ム (0.12 g、0.11 mmol) を加えた。混合物を 90 °C に加熱し、21 時間撹拌した。次いで混合物を室温に冷却し、ブラインで希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中 0-10 % EtOAc) 上で精製して、T16.1 を無色油として得た (0.350 g、収率 90 %)。

【0663】

【化221】



10

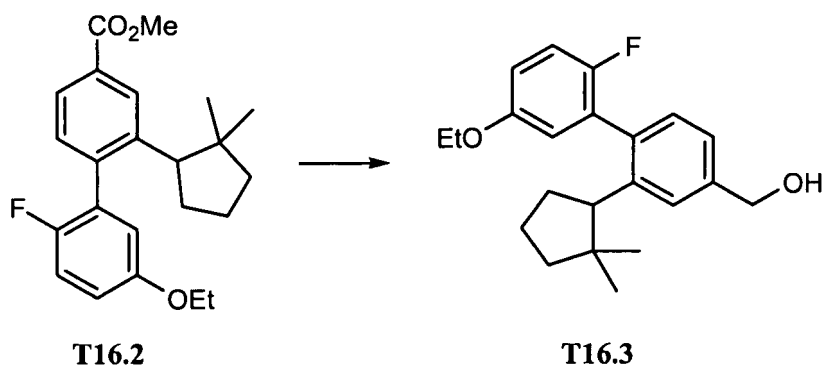
【0664】

メチル 2- (2, 2-ジメチルシクロペンチル) -5'-(エチルオキシ)-2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (T16.2)。T16.1 (0.400 g、1.09 mmol) の MeOH (10.00 mL、1.09 mmol) 中撹拌溶液に、23 °C で炭素担持パラジウム (0.116 g、1.09 mmol) を加えた。反応物を水素雰囲気下に置き、23 時間撹拌した。次いで混合物を濾過し、真空中で濃縮した。次いで最初の生成物をシリカゲル (ヘキサン中 0-20 % EtOAc) 上で精製して、T16.2 を無色油として得た (0.400 g、収率 99.5 %)。

20

【0665】

【化222】



30



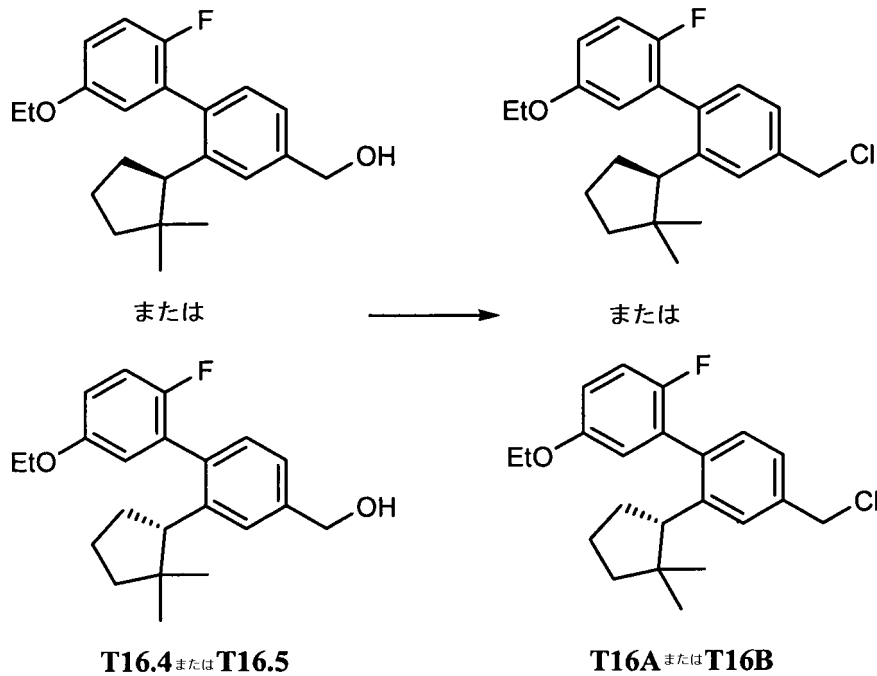
T16.4 および **T16.5**

30

30

【 0 6 6 7 】

【化 2 2 3】



10

【0668】

4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-5'-(エチルオキシ)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニルまたは4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-5'-(エチルオキシ)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル(T16AまたはT16B)。T16.4またはT16.5(0.147g、0.43mmol)のDCM(2.00mL)中攪拌溶液に、23℃でDMF(0.0033mL)を加え、続いて塩化チオニル(0.063mL、0.86mmol)を加えた。次いで反応物を4時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。次いで最初の生成物をシリカゲル(ヘキサン中0-10%EtOAc)上で精製して、T16AまたはT16Bを無色油として得た(0.120g、収率77%)。

20

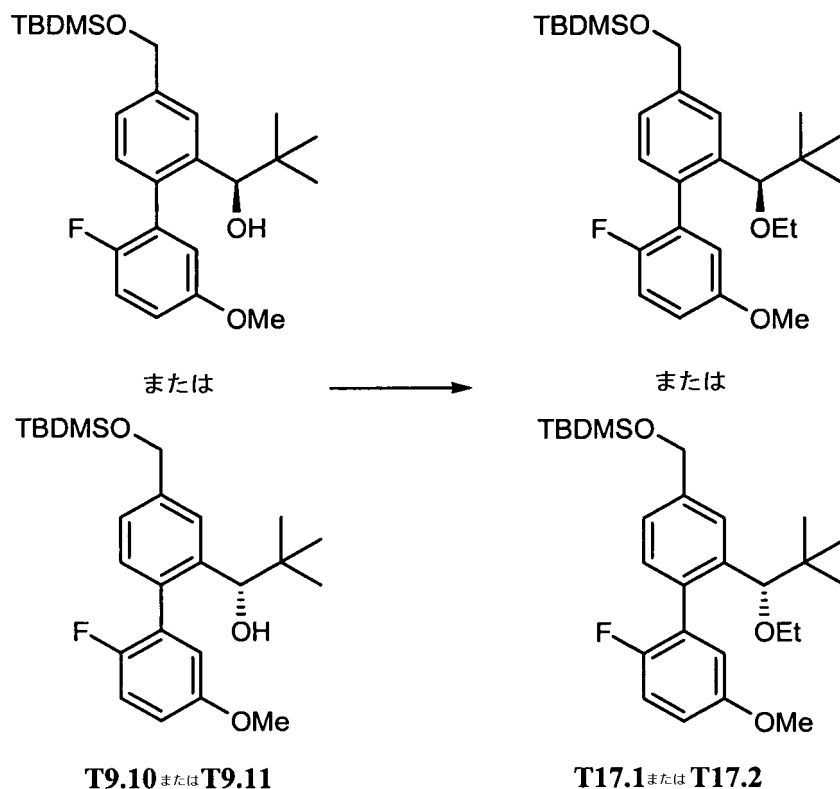
【0669】

実施例 T17A および T17B

【0670】

30

【化 2 2 4】



10

20

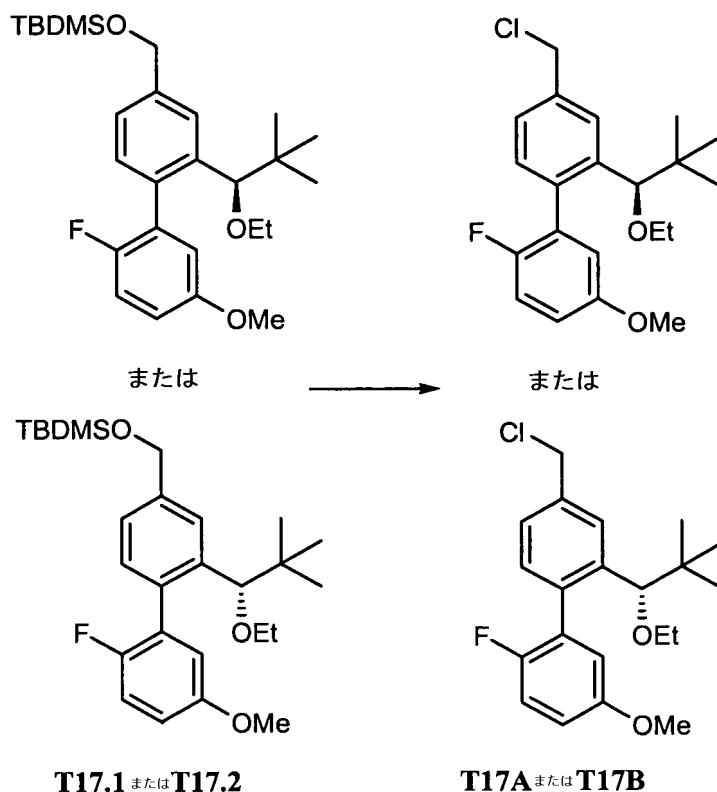
【0671】

(1, 1-ジメチルエチル) (((2- ((1R) -1- (エチルオキシ) -2, 2-ジメチルプロピル) -2'-フルオロ-5'- (メチルオキシ) -1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) ジメチルシランまたは (1, 1-ジメチルエチル) (((2- ((1S) -1- (エチルオキシ) -2, 2-ジメチルプロピル) -2'-フルオロ-5'- (メチルオキシ) -1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) ジメチルシラン (T17.1 または T17.2)。T9.10 または T9.11 (T9.7 のキラル分割からのピーク 2 より誘導された) (0.110 g、0.25 mmol) の DMF (2.00 mL) 中攪拌溶液に、23℃ でヨードエタン (0.048 g、0.31 mmol) を加え、続いて水素化ナトリウム (0.0073 g、0.31 mmol) を加えた。混合物を 60℃ で 21 時間攪拌し、次いで室温に冷却した。反応物をブラインで希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中 0-10% EtOAc) 上で精製して、T17.1 または T17.2 を無色油として得た (0.065 g、収率 55%)

30

【0672】

【化 2 2 5】



10

20

【0 6 7 3】

4-(クロロメチル)-2-((1R)-1-(エチルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニルまたは4-(クロロメチル)-2-((1S)-1-(エチルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(T17AまたはT17B)。T17.1またはT17.2(0.065g、0.1mmol)のDCM(2.00mL)中攪拌溶液に、23℃でDMF(0.001mL)を加え、続いて塩化チオニル(0.02mL、0.3mmol)を加えた。混合物を2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。次いで生成物をシリカゲル(ヘキサン中0-10%EtOAc)上で精製して、T17AまたはT17Bを無色油として得た(0.04g、収率78%)。

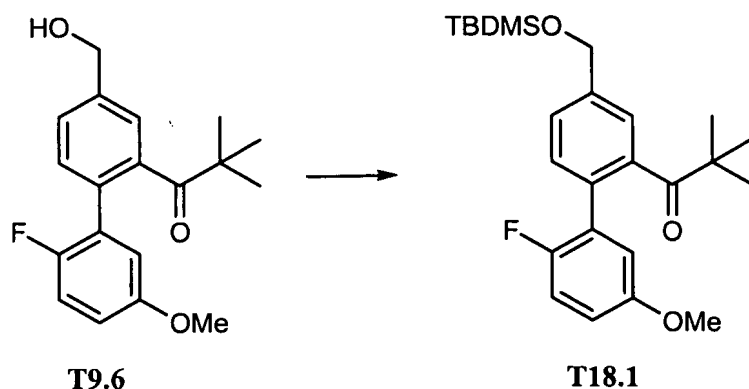
30

【0 6 7 4】

実施例 T 1 8 A および T 1 8 B

【0 6 7 5】

【化 2 2 6】



40

【0 6 7 6】

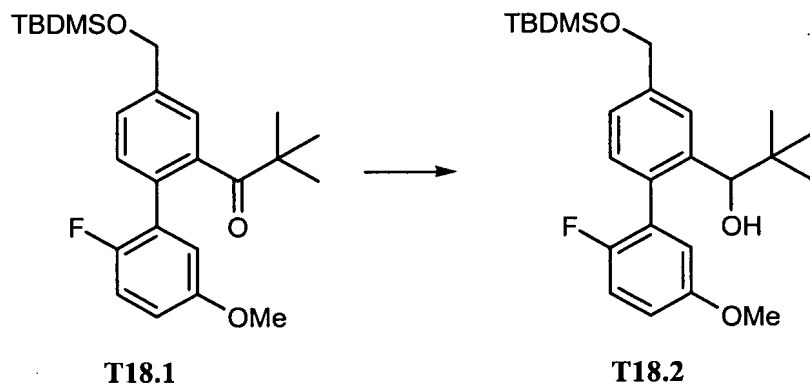
1-(4-(((1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,

50

2-ジメチル-1-プロパノン (T18.1)。T9.6 (1.00 g、3 mmol) の DCM (10.00 mL) 中攪拌溶液に、23℃でtert-ブチルジメチルシリルクロリド (0.6 mL、4 mmol) を加え、続いてTEA (0.5 mL、4 mmol) およびDMA P (0.04 g、0.3 mmol) を加えた。反応物を16時間攪拌し、次いで反応物を真空中で濃縮した。生成物をシリカゲル (ヘキサン中0-10% EtOAc) 上で精製して、T18.1を無色油として得た (1.30 g、収率96%)。

【0677】

【化227】

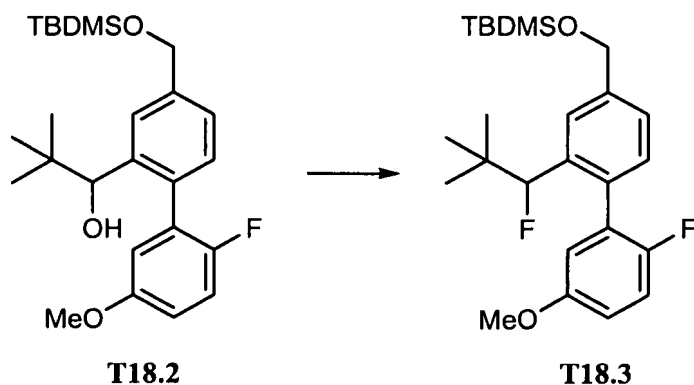


【0678】

1-(4-(((1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノール (T18.2)。T18.1 (0.500 g、1.2 mmol) の THF (15.00 mL、1.83 mmol) 中攪拌溶液に、0℃でTHF中のLAH (2.3 mL、2.3 mmol、1.0 M) を加えた。反応物を2時間攪拌した。1NのNaOH (水溶液) を加えて反応混合物をクエンチし、次いで反応物をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中0-10% EtOAc) 上で精製して、T18.2を無色油として得た (0.400 g、収率80%)。

【0679】

【化228】



【0680】

(1,1-ジメチルエチル)((2'-フルオロ-2-(1-フルオロ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシジメチルシラン (T18.3)。T18.2 (0.400 g、0.925 mmol) のトルエン (10 mL) 中溶液に、-78℃でDAST (0.209 g、1.29 mmol) を滴下添加した。反応物を-78℃で30分間攪拌し、次いで23℃に加熱し、さらに2時間攪拌した。水を加えて反応混合物をクエンチした。次いで反応物をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中0-10% EtOAc) 上で精製して

10

20

30

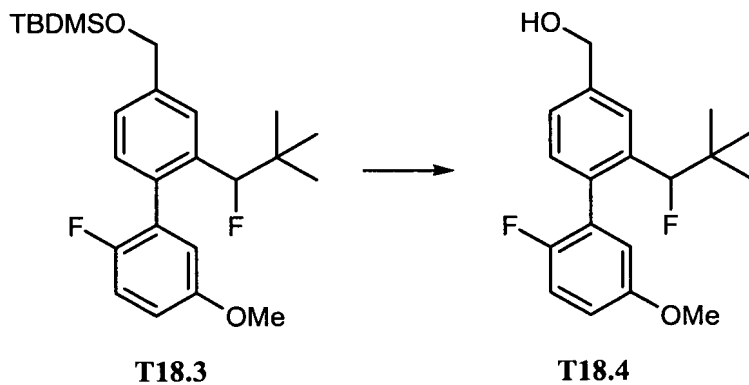
40

50

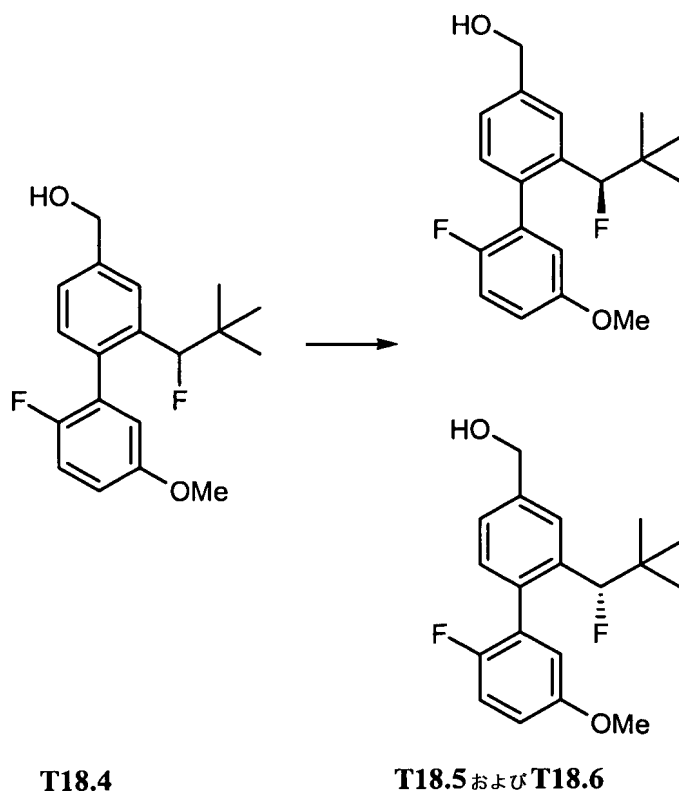
、T18.3を無色油として得た(0.400g、収率99%)。

【0681】

【化229】



10



20

30

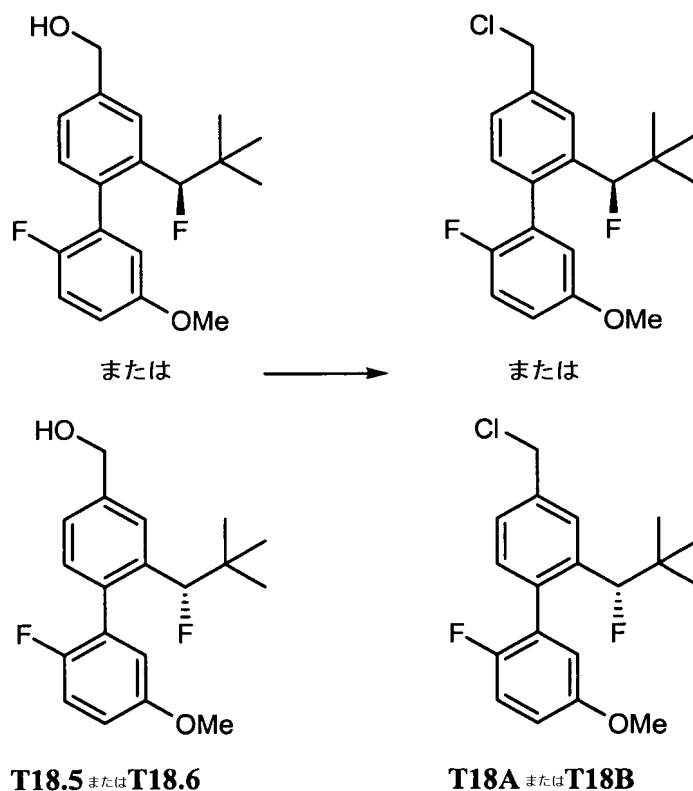
【0682】

(2'-フルオロ-2-((1R)-1-フルオロ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノールおよび(2'-フルオロ-2-((1S)-1-フルオロ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(T18.5およびT18.6)。T18.3(0.400g、0.920mmol)のMeOH(10.00mL)中攪拌溶液に、23℃でPPTS(0.0231g、0.0920mmol)を加えた。反応物を19時間攪拌し、次いで真空中で濃縮して透明油を得た。次いで生成物をシリカゲル(ヘキサン中0-20%EtOAc)上で精製して、T18.4を無色油として得た(0.272g、収率92%)。T18.4のキラル分割をChiracel-OD(ヘキサン中3%IPA)上で行って、T18.5およびT18.6を得た。

40

【0683】

【化 2 3 0】



10

20

【0 6 8 4】

4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-2-((1R)-1-フルオロ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニルまたは4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-2-((1S)-1-フルオロ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル (T18A または T18B)。T18.5 または T18.6 (0.102 g、0.3 mmol) の DCM (2.00 mL) 中攪拌溶液に、23℃で DMF (0.002 mL) を加え、続いて塩化チオニル (0.05 mL、0.6 mmol) を加えた。反応物を 1.5 時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮した。次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中 0-10% EtOAc) 上で精製して、T18A または T18B を無色油として得た (0.09 g、収率 83%)。

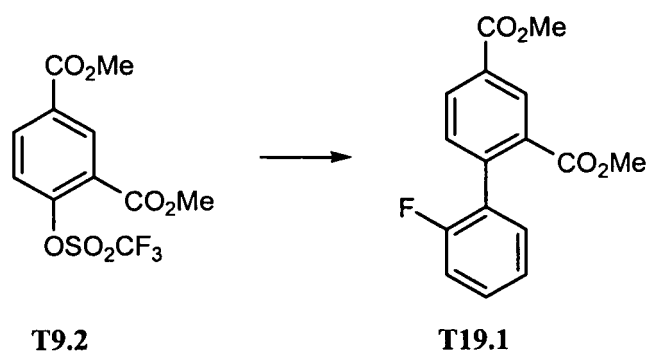
30

【0 6 8 5】

実施例 T19A および T19B

【0 6 8 6】

【化 2 3 1】



40

【0 6 8 7】

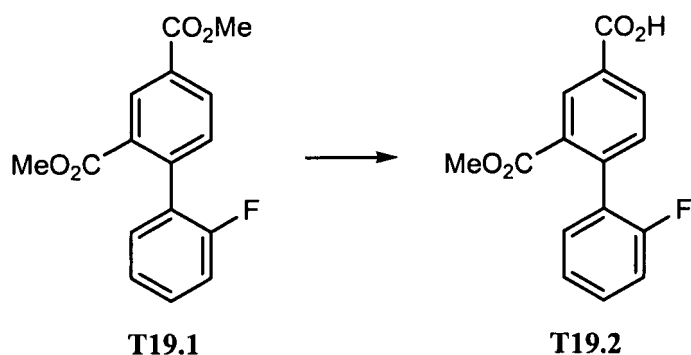
ジメチル 2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-2,4-ジカルボキシレート (T19.1)。ジメチル 4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)イソフタレート T9.2 (1.60 g、4.7 mmol) の DMF (9.4 mL、4.7 mmol) 中攪拌溶液

50

に、23℃で2-フルオロフェニルボロン酸(0.98g、7.0mmol、Aldrichより市販されている)、炭酸カリウム(1.9g、14mmol)、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.54g、0.47mmol)を加えた。反応混合物を90℃に加熱し、反応物を22時間撹拌した。次いで反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル(ヘキサン中0-10% EtOAc)上で精製して、T19.1を無色油として得た(1.10g、収率82%)。

【0688】

【化232】



10

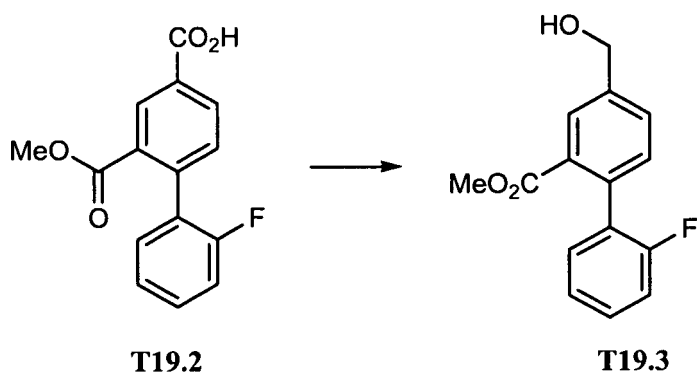
【0689】

2'-フルオロ-2-((メチルオキシ)カルボニル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸(T19.2)。T19.1(1.00g、3.5mmol)のTHF(70.0mL)およびMeOH(70.0mL)中撹拌溶液に、0℃で水酸化カリウム(1.9mL、3.8mmol)をゆっくり加えて、温度を6℃未満に維持した。反応混合物を室温に加温し、48時間撹拌した。次いで反応混合物を真空中で濃縮し、1NのHClで酸性化し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、白色固体T19.2(0.90g、収率95%)を得た。

20

【0690】

【化233】



30

【0691】

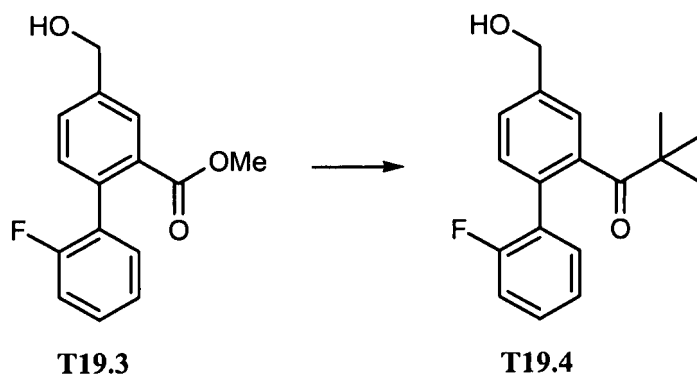
メチル2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキシレート(T19.3)。T19.2(0.90g、3mmol)のTHF(33mL)中撹拌溶液に、0℃でボラン-THF錯体(7mL、7mmol、1.0M)を加えた。反応物を23℃に加温し、7時間撹拌した。次いで反応混合物を真空中で濃縮した。反応物を1NのHClで希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル(ヘキサン中0-40% EtOAc)上で精製して、T19.3を無色固体として得た(0.850g、収率100%)。

40

【0692】

50

【化 2 3 4】



10

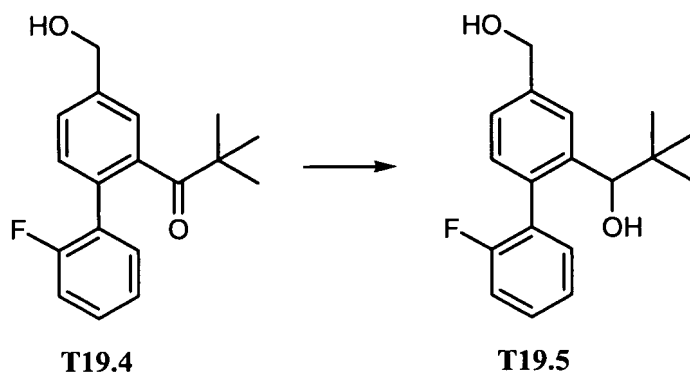
【 0 6 9 3】

1 - (2' -フルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1, 1' -ビフェニル - 2 -イル) - 2, 2 -ジメチル - 1 -プロパノン (T 1 9 . 4)。 T 1 9 . 3 (0 . 8 5 0 g、 3 mmol) の THF (3 3 mL) 中攪拌溶液に、 - 7 8 °C で t e r t -ブチルリチウム (6 mL、 1 0 mmol、 1 . 7 M) を加えた。反応物を 5 時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム溶液を加え、混合物を E t O A c で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中 0 - 4 0 % E t O A c) 上で精製して、 T 1 9 . 4 を無色油として得た (0 . 6 7 0 g、収率 7 2 %)。

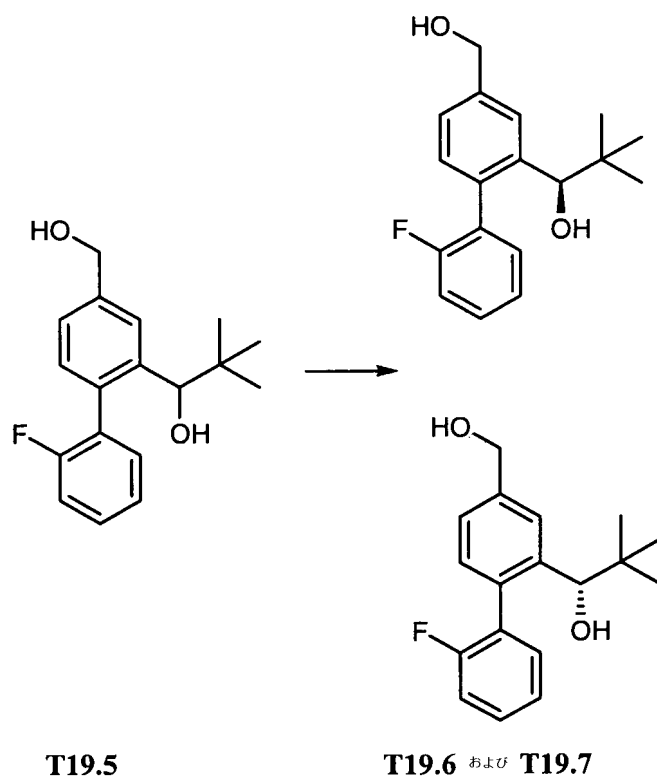
20

【 0 6 9 4】

【化 2 3 5】



10



20

30

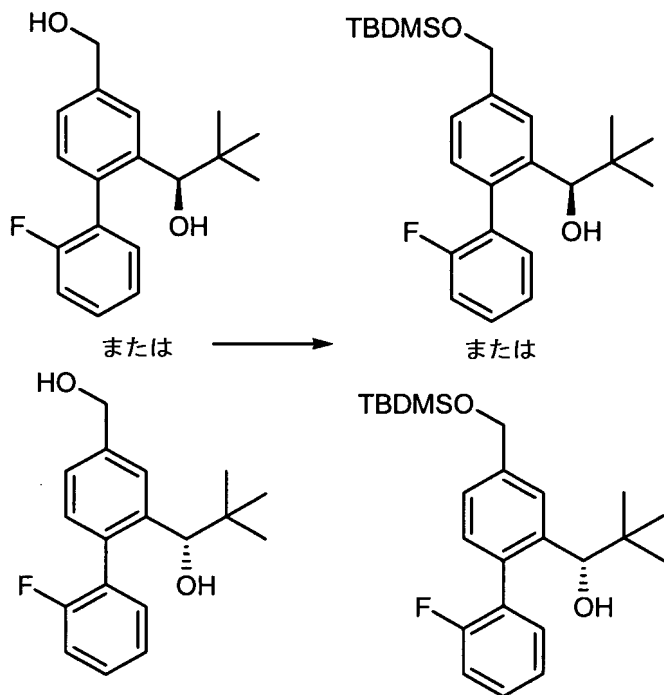
【0695】

(1R)-1-(2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノールおよび(1S)-1-(2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノール(T19.6およびT19.7)。T19.4(0.670g、2mmol)のTHF(6mL)中攪拌溶液に、0℃でTHF中のLAH(5mL、5mmol、1.0M)を加えた。反応物を1.5時間攪拌し、次いで1NのNaOH(水溶液)を加えて反応混合物をクエンチした。次いで反応物をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、生成物をシリカゲル(ヘキサン中0-20%EtOAc)上で精製して、T19.5を無色油として得た(0.450g、収率67%)。T19.5のキラル分割をChiracel-OD(ヘキサン中3%IPA)上で行って、T19.6およびT19.7を得た。

40

【0696】

【化 2 3 6】

**T19.6** または **T19.7****T19.8** または **T19.9**

【0697】

(1R)-1-(4-(2-(2-(2-fluorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpropyl)-2-hydroxybenzyl)-2,2-dimethyl-1-propanol)または(1S)-1-(4-(2-(2-(2-fluorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpropyl)-2-hydroxybenzyl)-2,2-dimethyl-1-propanol (T19.8またはT19.9)。T19.6またはT19.7 (0.200 g、0.7 mmol) のDCM (10.00 mL) 中攪拌溶液に、23℃でtert-ブチルジメチルシリルクロリド (0.1 mL、0.8 mmol) を加え、続いてTEA (0.1 mL、0.8 mmol) およびDMAP (0.008 g、0.07 mmol) を加えた。反応物を14時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中0-10% EtOAc) 上で精製して、T19.8またはT19.9を無色油として得た (0.250 g、収率90%)。

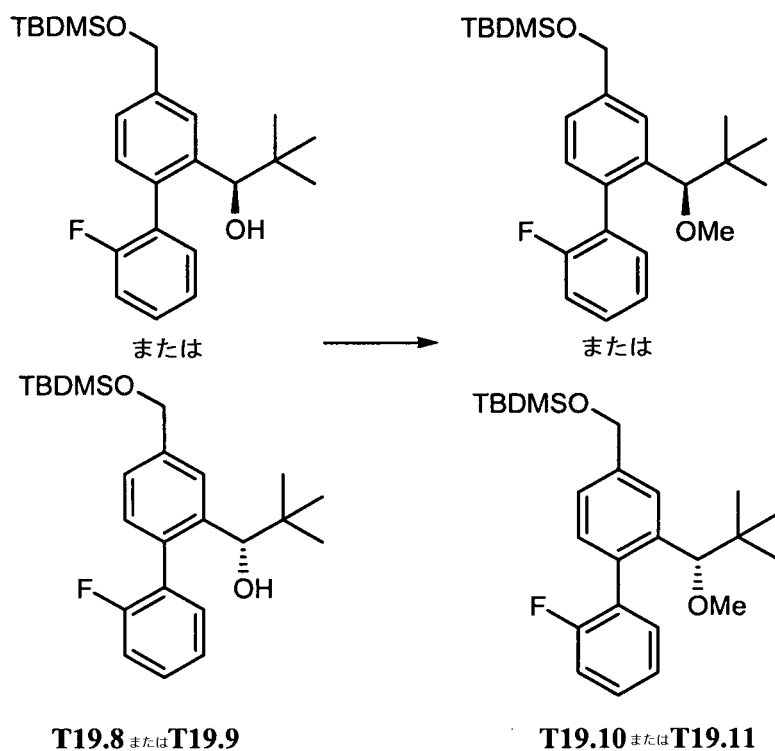
【0698】

10

20

30

【化 2 3 7】



10

20

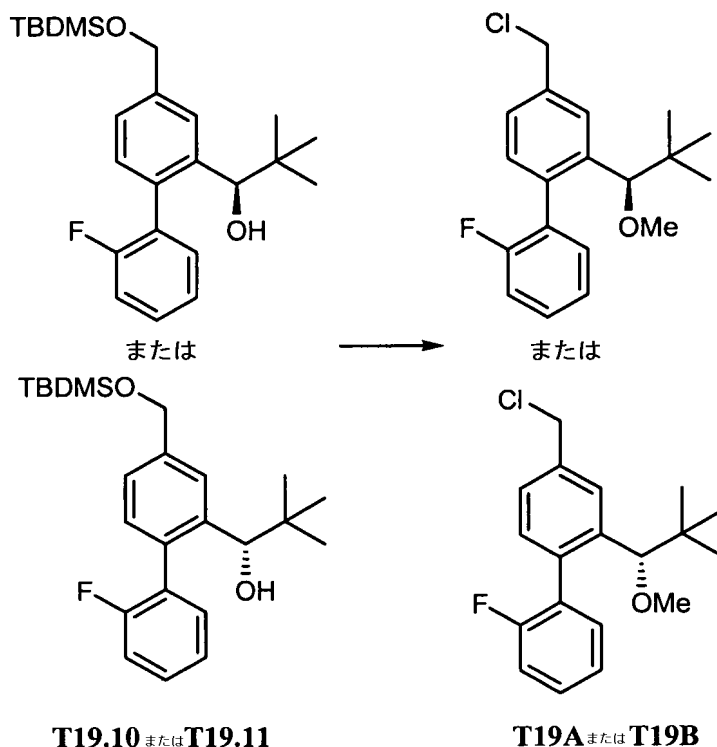
【0699】

(1, 1-ジメチルエチル) ((2-(1R)-2, 2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)ジメチルシランまたは(1, 1-ジメチルエチル) ((2-(1S)-2, 2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)ジメチルシラン (T19.10 または T19.11)。T19.8 または T19.9 (0.060 g、0.15 mmol) の DMF (2.00 mL) 中攪拌溶液に、23℃でヨードメタン (0.025 g、0.18 mmol) を加え、続いて水素化ナトリウム (0.0043 g、0.18 mmol) を加えた。反応物を60℃で19時間攪拌し、水で希釈し、混合物をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中0-5% EtOAc) 上で精製して、T19.10 または T19.11 を無色油として得た (0.062 g、収率100%)。

30

【0700】

【化 2 3 8】



10

20

【0701】

4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニルまたは4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル (T19AまたはT19B)。T19.10またはT19.11 (0.071 g、0.17 mmol) のDCM (1.7 mL) およびDMF (0.013 mL) 中攪拌溶液に、0℃で塩化チオニル (0.025 mL、0.34 mmol) を加えた。反応物を室温で1.5時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中0-5% EtOAc) 上で精製して、T19AまたはT19Bを無色油として得た (0.036 g、収率66%)。

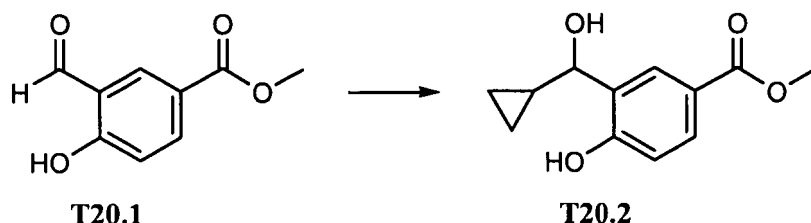
30

【0702】

実施例 T20

【0703】

【化 2 3 9】



40

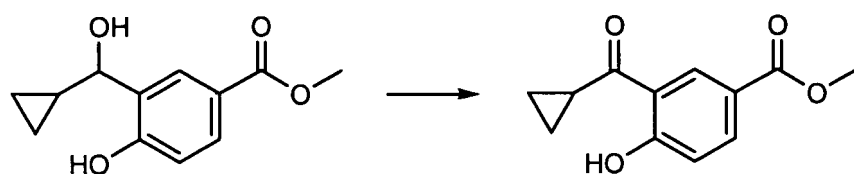
【0704】

メチル 3-(シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル)-4-ヒドロキシベンズエート (T20.2)。氷浴中、メチル 3-ホルミル-4-ヒドロキシベンズエート T20.1 (900 mg、5 mmol) (Aldrichより市販されている) をTHF (5 mL) に溶解した。次いでシクロプロピルマグネシウムブロミド、THF中0.5 mL (2200 μL、11 mmol) (Aldrichより市販されている) をゆっくり加えた。反応物を直ちに室温に上げ、室温で2時間攪拌した。1NのHCl (11 mL) でクエンチした後、反応物をEtOAcで抽出し、乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィーにより、生成物 T20.2 (950 mg、85%) を得た。

50

【0705】

【化240】

**T20.2****T20.3**

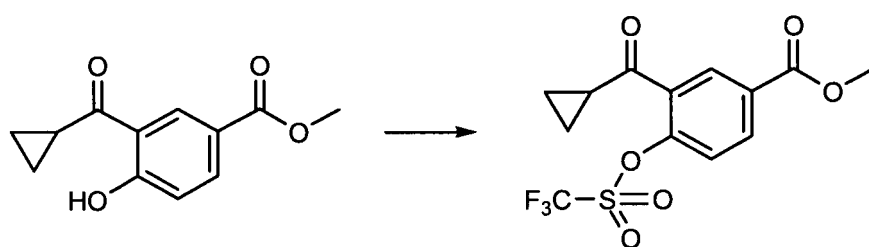
【0706】

メチル 3-(シクロプロパンカルボニル)-4-ヒドロキシベンゾアート (T20.3) (845 mg、0.38 mmol) を含むフラスコに、酸化マンガン (IV) (1.65 g、1.9 mmol) を加えた。次いでジオキサン 3.5 mL を加え、反応物を 4 時間加熱還流させた。反応物を濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにかけて、T20.3 (693 mg、83%) を得た。

10

【0707】

【化241】

**T20.3****T20.4**

20

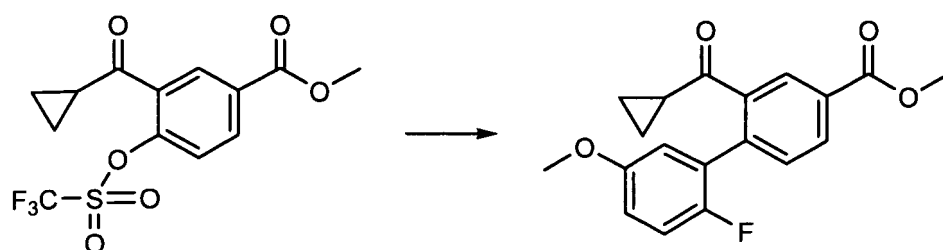
【0708】

メチル 3-(シクロプロパンカルボニル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾアート (T20.4)。メチル 3-(シクロプロパンカルボニル)-4-ヒドロキシベンゾアート T20.3 (693 mg、3.1 mmol) を含むフラスコに、DMAP (38 mg、0.31 mmol) を加え、混合物を窒素でフラッシュした。次いで DCM を加え、続いて TEA (0.88 mL、6.3 mmol) を加えた。室温で 20 分間攪拌した後、PhN(Tf)2 (1.2 g、3.5 mmol) を加えた。反応物は徐々に赤色に変色し、さらに 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、T20.4 (1.077 g) を無色油として得た (97%)。

30

【0709】

【化242】

**T20.4****T20.5**

40

【0710】

メチル 3-(シクロプロパンカルボニル)-4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ベンゾアート (T20.5)。メチル 3-(シクロプロパンカルボニル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾアート (T20.4) (1.077 g、3.1 mmol) を真空下に乾燥させた。第二のフラスコに、2-フルオロ-5-メトキシ

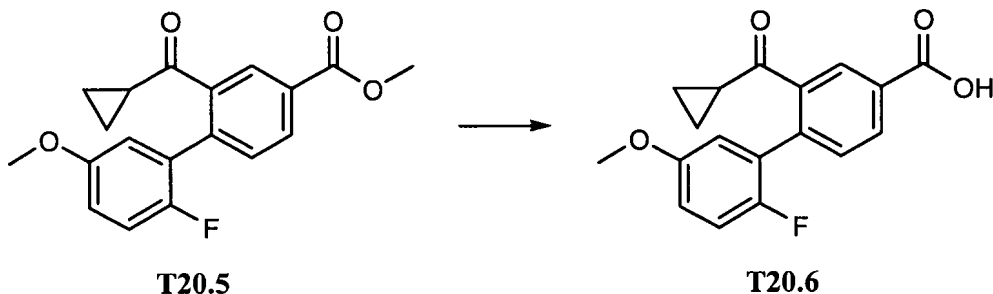
50

フェニルボロン酸 (1.5 g、8.9 mmol) (Aldrichより市販されている)、炭酸セシウム (3.5 g、11 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.35 g、0.31 mmol) を加えた。両方のフラスコを窒素でフラッシュし、続いて真空にした。次いで脱気したDMEを、T20.4 (3 mL) を含むフラスコに加えた。さらにDME (17 mL) を、パラジウム触媒を含むフラスコに加え、続いてT20.4のDME溶液を加えた。得られたスラリー液を95℃の油浴中で終夜撹拌した。反応物を濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物T20.5 (0.94 g、94%) を得た。

【0711】

【化243】

10



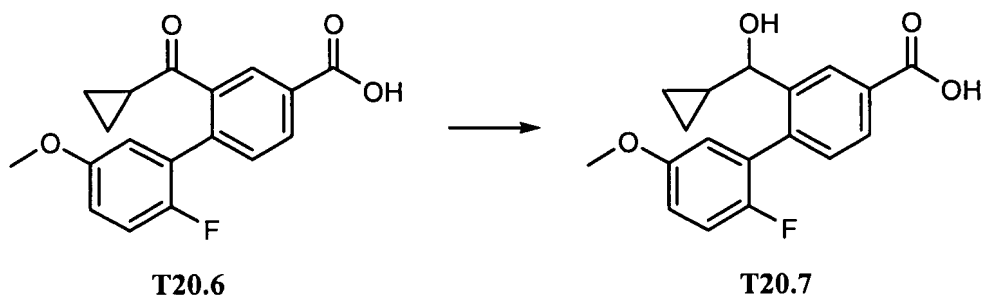
【0712】

3-(シクロプロパンカルボニル)-4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)安息香酸 (T20.6)。メチル3-(シクロプロパンカルボニル)-4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ベンゾアート (T20.5) (523 mg、1593 μmol) を含むフラスコに、MeOH (9.6 mL) および1NのNaOH (3186 μL、3186 μmol) を加えた。反応物を55℃に2時間加熱した。次いで混合物を1NのHClで酸性化し、濃縮し、EtOAcで抽出した。溶媒を除去して、T20.6 (500 mg、100%) を得た。

20

【0713】

【化244】



30

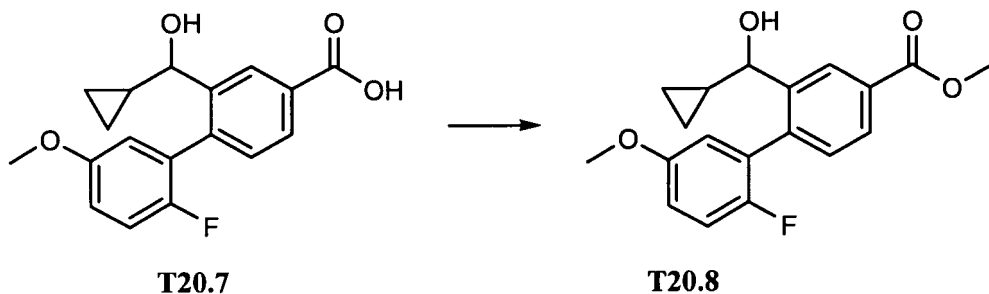
【0714】

3-(シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル)-4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)安息香酸 (T20.7)。3-(シクロプロパンカルボニル)-4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)安息香酸 (T20.6) (500 mg、1591 μmol) を含むフラスコに、無水EtOH (10 mL) を加え、続いて水素化ホウ素ナトリウム (361 mg、0.95 mmol) を加えた。反応混合物を終夜撹拌し、水でクエンチし、EtOAcで抽出した。溶媒を除去して、T20.7 (503 mg) をラセミ体で得た。

40

【0715】

【化 2 4 5】



【0 7 1 6】

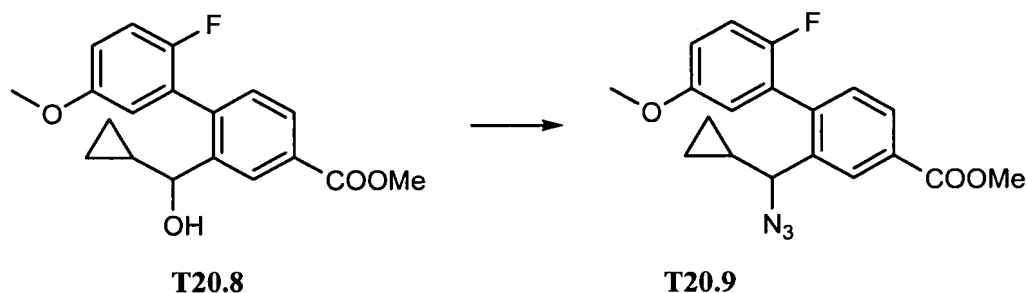
10

メチル 3-（シクロプロピル（ヒドロキシ）メチル）-4-（2-フルオロ-5-メトキシフェニル）ベンゾアート（T20.8）。3-（シクロプロピル（ヒドロキシ）メチル）-4-（2-フルオロ-5-メトキシフェニル）安息香酸（T20.7）（503 mg、1.6 mmol）を含むフラスコに、DCM（10 mL）および MeOH（2 mL）を加えた。次いでエーテル中の TMS ジアゾメタン（795 μ L、1590 μ mol）を加え、反応物を室温で 1 時間攪拌し、次いで酢酸でクエンチした。水を加え、反応物を EtOAc で抽出した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、T20.8（484 mg、92%）をラセミ体で得た。

【0 7 1 7】

【化 2 4 6】

20



【0 7 1 8】

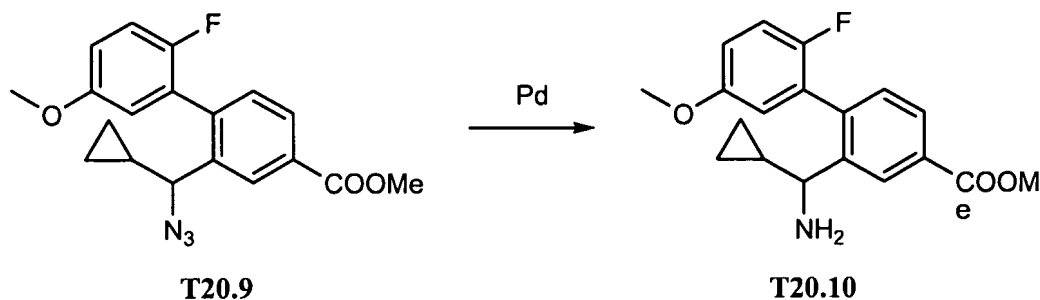
30

メチル 3-（アジド（シクロプロピル）メチル）-4-（2-フルオロ-5-メトキシフェニル）ベンゾアート（T20.9）。メチル 3-（シクロプロピル（ヒドロキシ）メチル）-4-（2-フルオロ-5-メトキシフェニル）ベンゾアート（T20.8）（235 mg、711 μ mol）に、DMF（4 mL）、次いで 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（160 μ L、1067 μ mol）およびジフェニルホスホリルアジド（231 μ L、1067 μ mol）を加えた。混合物を 80 $^{\circ}$ C に加熱した。3 時間後、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンおよびジフェニルホスホリルアジドをそれぞれさらに 1.5 当量加えた。反応物をさらに 2 時間加熱し、次いで水を加え、続いて EtOAc で抽出した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、非極性の副生成物と混合されている T20.9（260 mg）を得た。このように得られた生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。

40

【0 7 1 9】

【化 2 4 7】



50

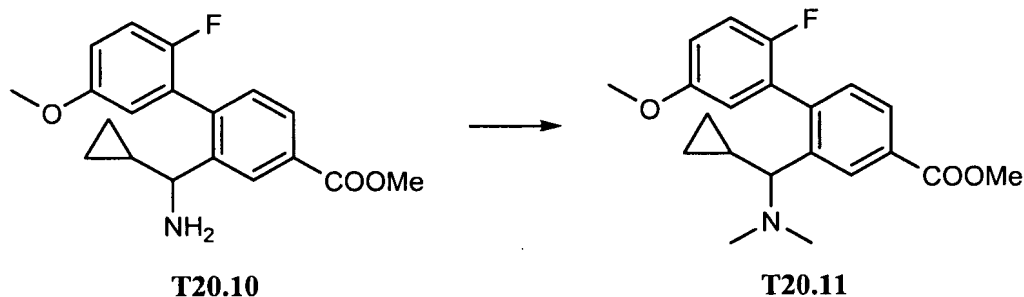
【0720】

メチル 3-（アミノ（シクロプロピル）メチル）-4-（2-フルオロ-5-メトキシフェニル）ベンゾアート（T20.10）。メチル 3-（アジド（シクロプロピル）メチル）-4-（2-フルオロ-5-メトキシフェニル）ベンゾアート（T20.9）（260 mg、732 μmol ）を含むフラスコに、10% Pd/C（78 mg、732 μmol ）を加え、次いで MeOH（6 mL）を加えた。反応物を水素でパージし、水素風船下約 6 時間撹拌した。反応物を Celite（登録商標）濾過助剤のパッドを通して濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 T20.10（76 mg、2 ステップで 32%）を得た。

【0721】

10

【化248】



【0722】

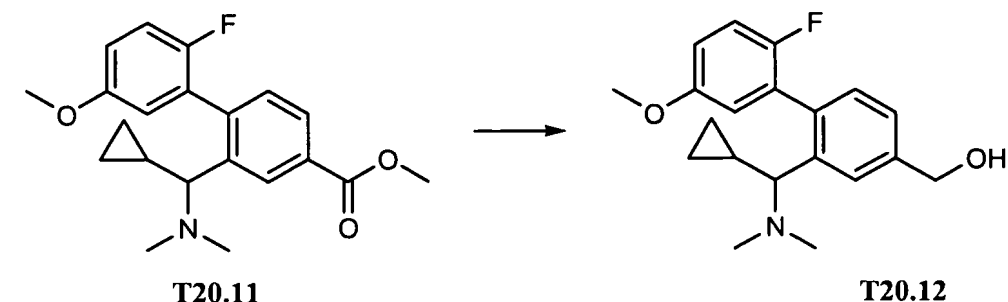
20

メチル 3-（シクロプロピル（ジメチルアミノ）メチル）-4-（2-フルオロ-5-メトキシフェニル）ベンゾアート（T20.11）。メチル 3-（アミノ（シクロプロピル）メチル）-4-（2-フルオロ-5-メトキシフェニル）ベンゾアート（T20.10）（76 mg、231 μmol ）を含むフラスコに、DCM（2 mL）、ホルムアルデヒド（70 μL 、923 μmol ）および酢酸（26 μL 、461 μmol ）を加えた。次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（245 mg、1154 μmol ）を反応混合物に加えた。反応物を 1.5 時間撹拌し、水および EtOAc で処理した。シリカゲルクロマトグラフィーにより、T20.11（35 mg、43%）を得た。

【0723】

30

【化249】



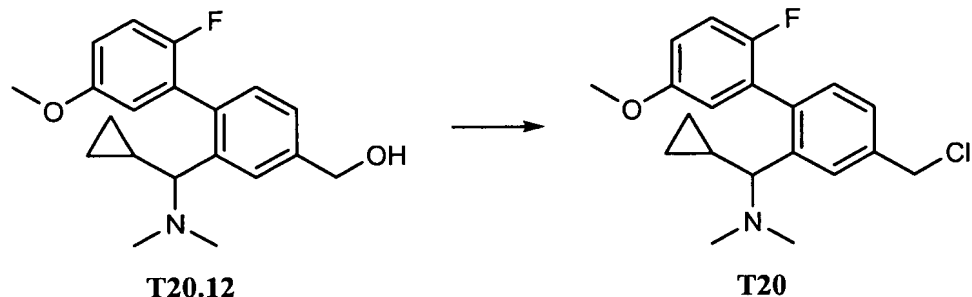
【0724】

40

（3-（シクロプロピル（ジメチルアミノ）メチル）-4-（2-フルオロ-5-メトキシフェニル）フェニル）メタノール（T20.12）。メチル 3-（アミノ（シクロプロピル）メチル）-4-（2-フルオロ-5-メトキシフェニル）ベンゾアート（T20.11）（35 mg、98 μmol ）を含むフラスコに、THF（1.5 mL）を加えた。混合物を 0 °C に冷却し、次いで 1 M の LAH（196 μL 、196 μmol 、THF 中 1 M 溶液）を加えた。温度を室温に 1 時間かけてゆっくり上げた。水および少量のロッシェル塩溶液を加えて反応物をクエンチし、次いでこれを EtOAc で抽出した。シリカゲルクロマトグラフィーにより、T20.12（26 mg、81%）を得た。

【0725】

【化 2 5 0】



【0 7 2 6】

10

(5-(クロロメチル)-2-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)フェニル)(シクロプロピル)-N,N-ジメチルメタンアミン(T20)。(3-(シクロプロピル(ジメチルアミノ)メチル))-4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)フェニル)メタノール(T20.12)(26mg、79 μ mol)を含むフラスコに、DCMを加えた。混合物を氷浴中で冷却し、次いで塩化チオニル(12 μ L、158 μ mol)およびDMF(6 μ L、79 μ mol)を加えた。反応物を室温で1時間攪拌し、次いでこれを濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、T20(28mg、102%)を得た。

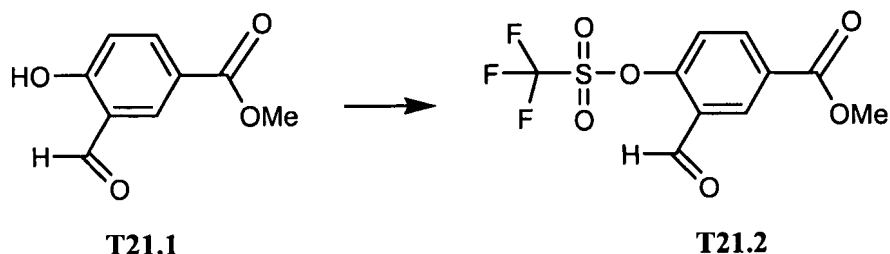
【0 7 2 7】

実施例 T 2 1

20

【0 7 2 8】

【化 2 5 1】



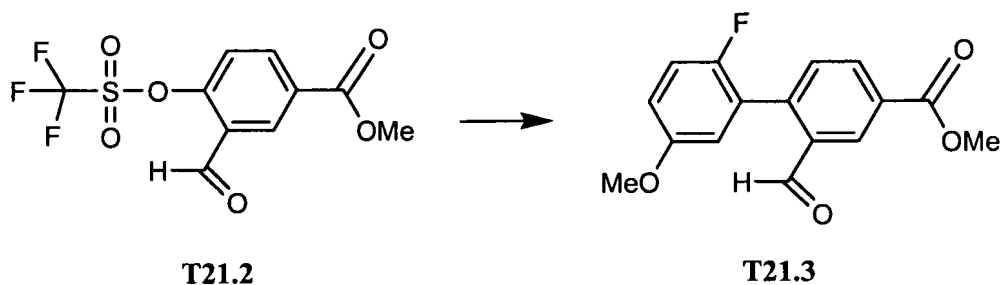
【0 7 2 9】

30

メチル3-ホルミル-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾアート(T21.2)。T6.8から化合物T6.9を調製するために使用した方法と同様の方法を用いて、メチル3-ホルミル-4-ヒドロキシベンゾアートT21.1(Aldrichより市販されている)から化合物T21.2を合成した。MS ESI m/e: 313.2(M+H)⁺。

【0 7 3 0】

【化 2 5 2】



40

【0 7 3 1】

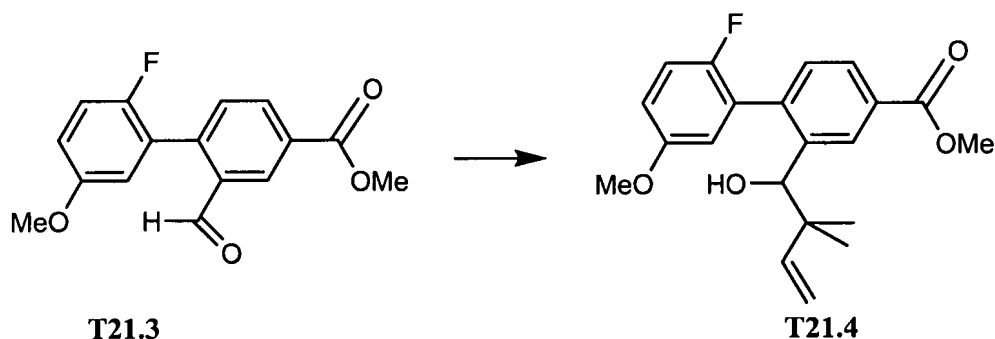
2'-フルオロ-2-ホルミル-5'-メトキシ-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル(T21.3)。丸底フラスコに、メチル3-ホルミル-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾアート(6300mg、20mmol)、2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸(10g、61mmol)(Aldrichより市販され

50

ている)、リン酸三カリウム(6.6 mL、81 mmol)(顆粒状)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(2.3 g、2.0 mmol)を加えた。フラスコを窒素でフラッシュし、DMEを加え、混合物を90℃で6時間加熱した。反応混合物をEtOAcおよび水で希釈した。有機相を水およびブラインで洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、有機溶媒を真空中で除去して残留物を得、これをクロマトグラフィーにより精製して、生成物を黄色固体として得た(5.80 g、100%)。MS ESI m/e: 289.2 (M+H)⁺。

【0732】

【化253】

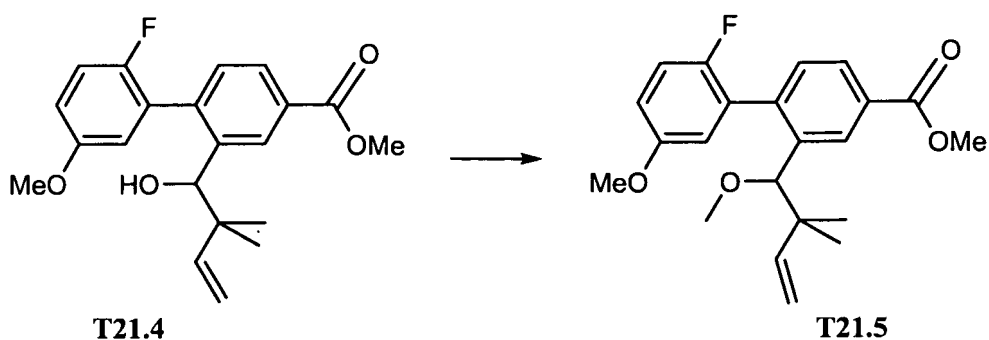


【0733】

2'-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブター-3-エニル)-5'-メトキシ-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル(T21.4)。ヨウ化ナトリウム(2080 mg、13876 μmol)、インジウム(2000 mg、6938 μmol)および1-ブロモ-3-メチルブター-2-エン(1616 μL、13876 μmol)のDMF(30 mL)中混合溶液に、T21.3(1593 mg、13876 μmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いでEtOAcおよび水で希釈した。有機相を水およびブラインで洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、有機溶媒を真空中で除去して残留物を得、これをクロマトグラフィーにより精製して、生成物を油として得た(2.30 g、92%)。MS ESI m/e: 376.1 (M+18)⁺。

【0734】

【化254】



【0735】

2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(1-メトキシ-2,2-ジメチルブター-3-エニル)-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル(T21.5)。T21.4(1530 mg、4269 μmol)のDMF(40 mL)中溶液に、水素化ナトリウム(油中60%)(213 μL、8538 μmol)を加えた。混合物を室温で10分間攪拌し、次いでヨウ化メチル(530 μL、8538 μmol)を一度に加え、混合物を室温で30分間攪拌した。水を加え、混合物をEtOAcで抽出した。有機相を水およびブラインで洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、有機溶媒を真空中で除去して、生成物を残留物として得、これをクロマトグラフィーにより精製して、生成物を油

10

20

30

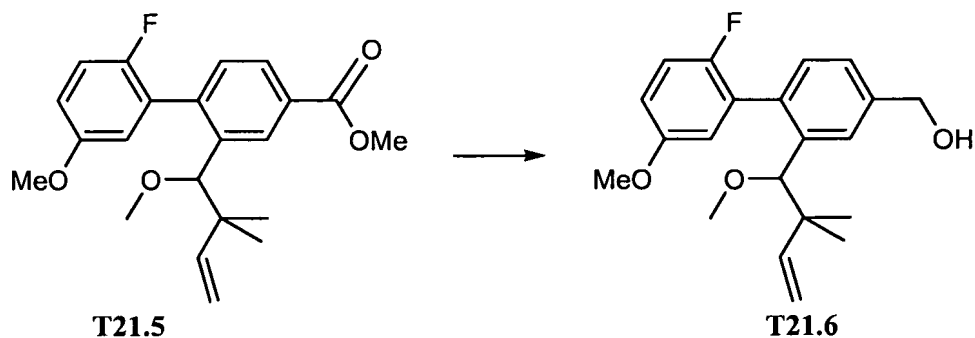
40

50

として得た (0.75 g、47%)。MS ESI m/e : 373.2 (M+18)⁺。

【0736】

【化255】



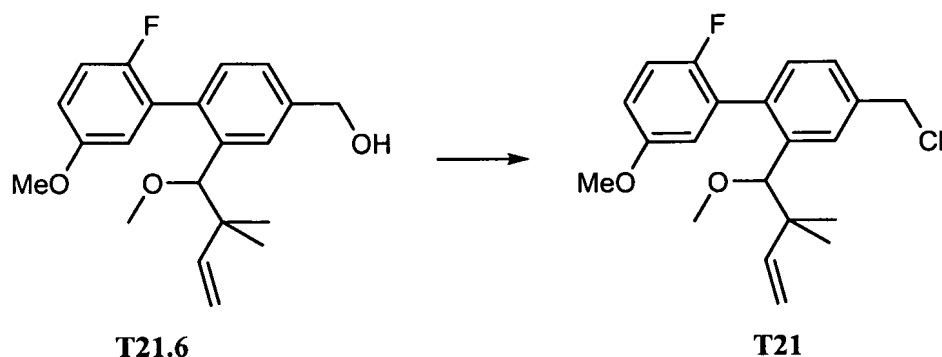
10

【0737】

[2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(1-メトキシ-2,2-ジメチルブター-3-エニル)-ビフェニル-4-イル]-メタノール (T21.6)。T3.3から化合物 T3.4を調製するために使用した方法と同様の方法により、T21.5から化合物 T21.6を合成した。MS ESI m/e : 345.2 (M+H)⁺。

【0738】

【化256】



20

【0739】

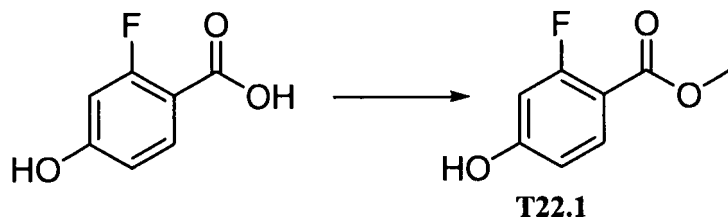
4-クロロメチル-2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(1-メトキシ-2,2-ジメチルブター-3-エニル)-ビフェニル (T21)。T3.4から化合物 T3を調製するために使用した方法と同様の方法により、T21.6から化合物 T21を合成した。MS ESI m/e : 363.2 (M+H)⁺。

【0740】

実施例 T22

【0741】

【化257】



40

【0742】

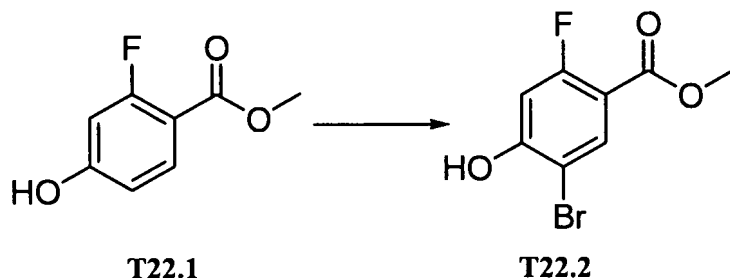
メチル 2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾアート (T22.1)。2-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸 (5.34 g、34.19 mmol) (Matrix ScientificおよびTCI Americaより市販されている) を含む丸底に、MeOH (50 mL) および硫酸 (2.0 mL) の冷却溶液を加えた。混合物を 80℃ に加熱し、TLCで監視した。20.5時間後、溶媒を除去し、混合物をジエチルエーテルで希釈し

50

た。有機相を飽和 NaHCO_3 水溶液で2回、ブラインで1回注意深く洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、有機溶媒を真空で除去して、T22.1を白色固体として得た(5.82、収率85%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.79 (1H, s)、7.75 (1H, t, $J=8.8$ Hz)、6.69 (1H, dd, $J=8.6$, 2.3 Hz)、6.62 (1H, dd, $J=13.1$, 2.2 Hz)、3.78 (3H, s)。

【0743】

【化258】



10

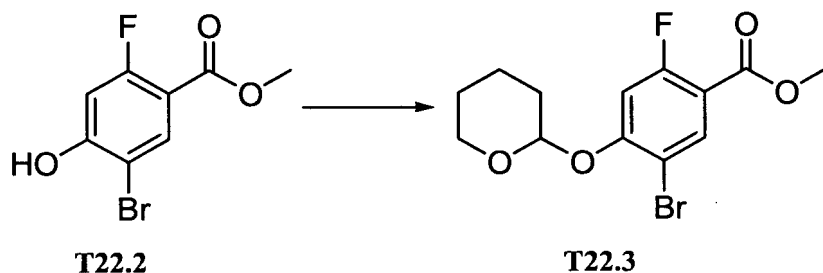
【0744】

メチル5-ブロモ-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾアート (T22.2)。T22.1 (2.03 g、11.9 mmol) の酢酸 (65 mL) 中溶液に、予め混合した臭素 (0.67 mL、13.1 mmol) の酢酸 (10 mL) 中溶液を加えた。混合物を45℃で攪拌し、TLCおよびLC-MSで監視した。18時間後、反応混合物を減圧下に濃縮した。ブラインを残留物に加え、混合物をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、T22.2を白色固体として得た(2.12 g、収率71%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.13 (1H, d, $J=7.4$ Hz)、6.82 (1H, d, $J=11.3$ Hz)、6.04 (1H, s)、3.92 (3H, s)。

20

【0745】

【化259】



30

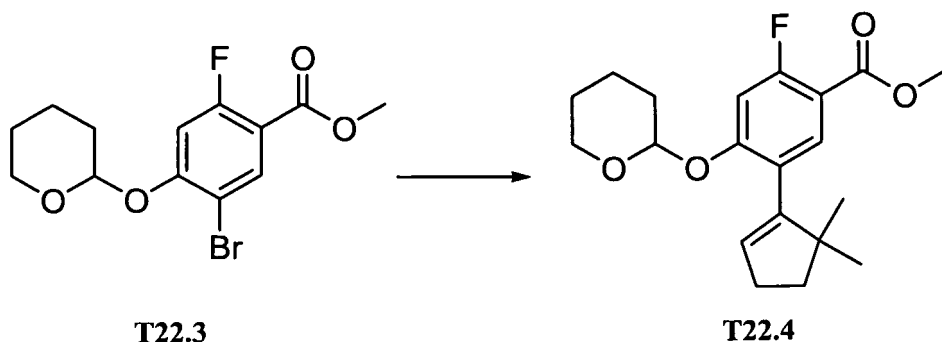
【0746】

メチル5-ブロモ-2-フルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ベンゾアート (T22.3)。乾燥DCM (90 mL) 中のT22.2 (13.15 g、52.8 mmol) を含む丸底に、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (10 mL、110 mmol) を加え、続いてPPTS (0.13 g、0.53 mmol) を加えた。反応混合物を穏やかに加熱還流させ(50℃)、TLCおよびLC-MSで監視した。24時間後、反応物を減圧下に濃縮し、次いでMeOHで希釈した。濃縮した後、残留物を、MeOHを含む丸底フラスコ中で回転蒸発器(真空にせずに)上にて40℃で加熱した。約30分後、溶液を濃縮して容量を約5 mLにした。室温に冷却した後、白色固体を濾過し、MeOHで1回濯いで、T22.3 (13.35 g、収率76%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.25 (1H, m)、6.96 (1H, d, $J=12.5$ Hz)、5.56 (1H, m)、3.91 (3H, s)、3.79 (1H, td, $J=11.1$, 2.5 Hz)、3.65 (1H, d, $J=10.6$ Hz)、2.23 (2H, m)、1.96 (3H, m)、1.68 (1H, m)。

50

【0747】

【化260】



10

【0748】

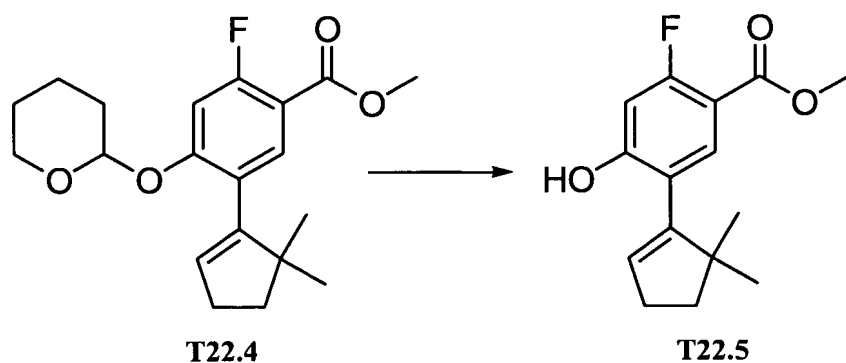
メチル5-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-2-フルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ベンゾアート(T22.4)。T22.3 (10.33 g、31.0 mmol)、粉末のS-Phos (2.55 g、6.21 mmol)、酢酸パラジウム(0.70 g、3.11 mmol)およびリン酸三カリウム(16.49 g、77.7 mmol)のDMF(75 mL)および水(4 mL)中攪拌混合物をアルゴンでパージし、真空下に置き、プロセスを3回繰り返した。加熱前に、2-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(T6.3)(8.96 g、40.4 mmol)を注射器により加えた。次いで混合物を75℃で加熱した。21時間後、反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで2回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0-10% EtOAc/ヘキサン)により精製して、T22.4 (5.65 g、収率52%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.63(1H, d, J=8.6 Hz)、6.93(1H, d, J=13.3 Hz)、5.55(1H, t, J=2.3 Hz)、5.43(1H, t, J=2.7 Hz)、3.90(3H, s)、3.82(1H, m)、3.67(1H, m)、2.41(2H, td, J=7.0, 2.3 Hz)、1.97(5H, m)、1.79(3H, m)、1.07(6H, d, J=13.7 Hz)。

20

30

【0749】

【化261】



40

【0750】

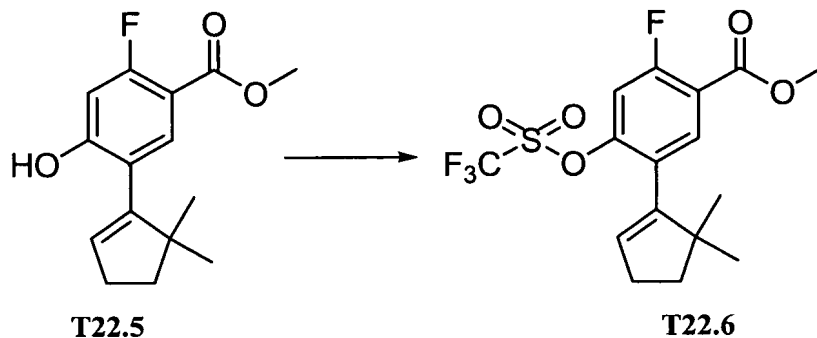
メチル5-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾアート(T22.5)。T22.4 (5.65 g、16.2 mmol)のMeOH(60 mL)中攪拌混合物に、PPTS(0.42 g、1.69 mmol)を加えた。混合物を50℃に加熱し、TLCおよびLCMSで監視した。19時間後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで残留物をシリカゲル(ヘキサン中0-15% EtOAc)上で精製して、T22.5を白色固体として得た(3.47 g、収率81%)。¹H NMR

50

(500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.69 (1H, d, J = 8.3 Hz)、6.71 (1H, d, J = 12.0 Hz)、5.93 (1H, d, J = 1.7 Hz)、5.80 (1H, t, J = 2.4 Hz)、3.90 (3H, s)、2.54 (2H, m)、1.93 (2H, t, J = 7.1 Hz)、1.11 (6H, s)。

【0751】

【化262】



10

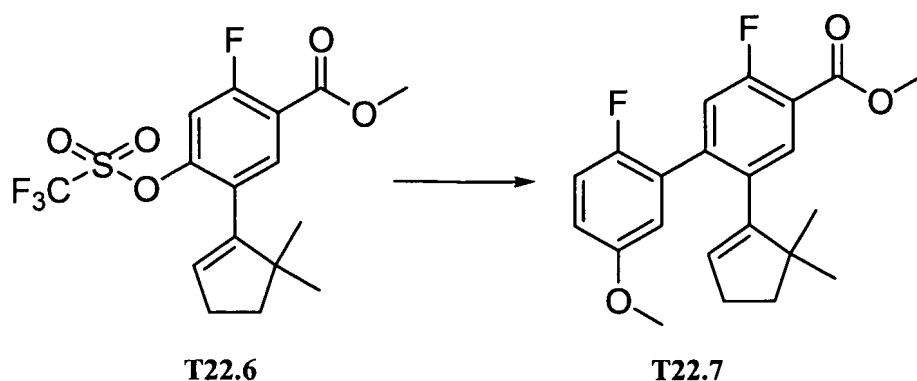
【0752】

メチル 5-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート (T22.6)。T22.5 (0.80 g、3.02 mmol) の乾燥 DCM (15 mL) 中攪拌溶液に、TEA (1.0 mL、7.19 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (38.1 mg、0.312 mmol) を加えた。約 20 分後、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (1.30 g、3.64 mmol) を少しずつ加えた。添加完了時に、溶液を室温で攪拌し、TLC および LC-MS で監視した。19 時間後、有機溶媒を減圧下に除去し、得られた残留物をヘキサン中 0-10% EtOAc を用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、T22.6 を無色油として得た (1.05 g、収率 88%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.84 (1H, d, J = 7.8 Hz)、7.13 (1H, d, J = 10.2 Hz)、5.79 (1H, t, J = 2.3 Hz)、3.96 (3H, s)、2.47 (2H, td, J = 7.0, 2.3 Hz)、1.91 (2H, t, J = 7.0 Hz)、1.08 (6H, s)。

20

【0753】

【化263】



40

【0754】

メチル 2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (T22.7)。T22.6 (1.05 g、2.65 mmol) の DMF (5 mL) 中攪拌溶液に、23 °C で 2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸 (0.90 g、5.32 mmol) (Aldrich より市販されている) および炭酸カリウム (1.10 g、7.96 mmol) を加え、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.31 g、0.27 mmol) を加えた。混合物を 90 °C に加熱した。17 時間後、混合物を室

50

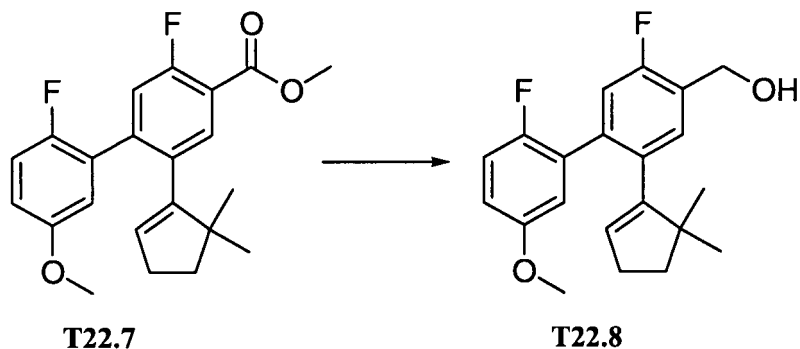
温に冷却し、次いで水で希釈した。EtOAcで3回抽出した後、混合物を真空で濃縮し、次いでシリカゲル（0%–10% EtOAc／ヘキサン）上で精製して、T22.7を透明油として得、これをさらには精製せずに使用した（0.92 g、収率93%）。¹H

NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 7.79（1H, d, J=7.4 Hz）、7.13（1H, d, J=11.3 Hz）、6.99（1H, t, J=9.0 Hz）、6.84（1H, dt, J=8.7, 3.7 Hz）、6.78（1H, dd, J=5.9, 3.1 Hz）、5.55（1H, s）、3.96（3H, s）、3.79（3H, s）、2.27（2H, td, J=7.1, 2.5 Hz）、1.67（2H, t, J=7.0 Hz）、0.84（6H, s）。

【0755】

【化264】

10



20

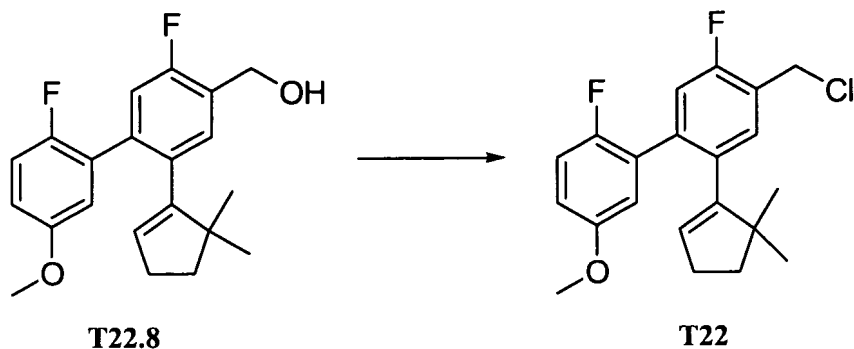
【0756】

（2-（5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル）-2', 5-ジフルオロ-5'-（メチルオキシ）-1, 1'-ビフェニル-4-イル）メタノール（T22.8）。T22.7（0.92 g、2.47 mmol）の乾燥THF（15 mL）中冷却溶液に、0℃でLAH（THF中1.0 M）（5.0 mL、5.0 mmol）を滴下添加した。添加完了時に、反応物を0℃で維持し、TLCおよびLCMSにより監視した。45分後、1 NのNaOHを加えて反応物をクエンチした（気体発生が起こった）。得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル60、ヘキサン中0%–50% EtOAcで溶離した）により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、T22.8を無色油として得た（0.70 g、収率82%）。¹H NMR（500 MHz, CDCl₃） δ ppm 7.30（1H, m）、7.05（1H, dd, J=10.6, 1.1 Hz）、6.97（1H, t, J=8.9 Hz）、6.83（2H, m）、5.52（1H, td, J=2.4, 0.9 Hz）、4.81（2H, s）、3.76（3H, s）、2.25（2H, td, J=7.1, 2.4 Hz）、1.76（1H, br. s.）、1.69（2H, m）、0.85（6H, s）。

30

【0757】

【化265】



40

【0758】

50

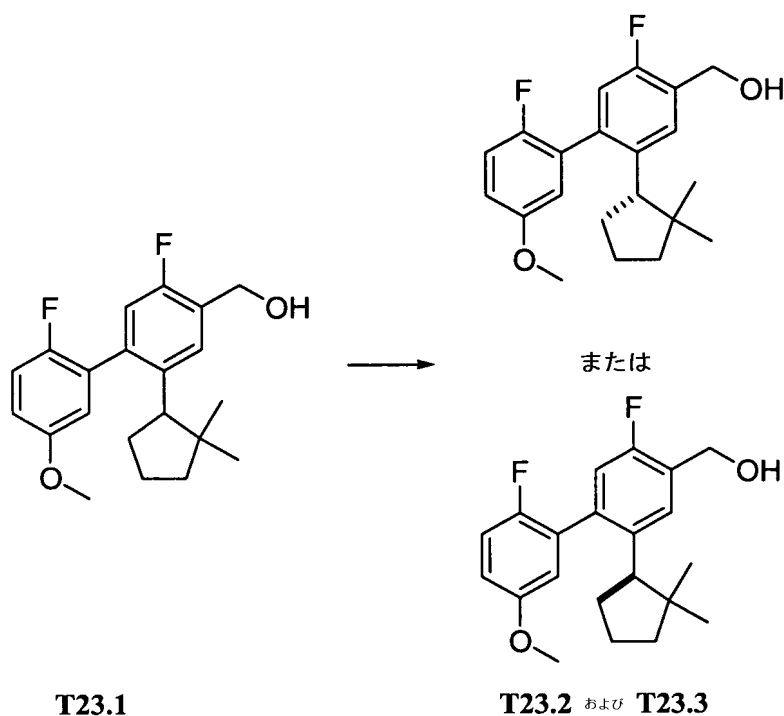
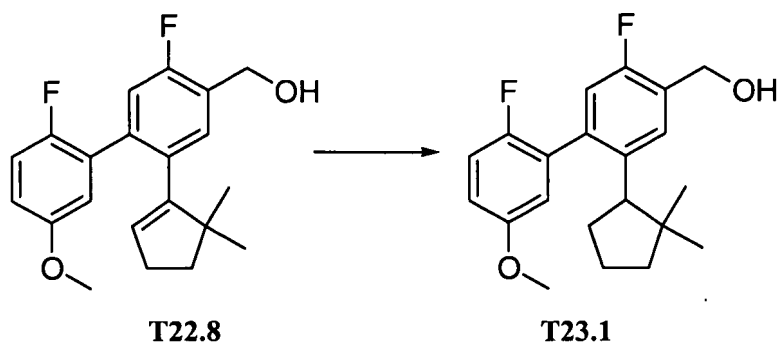
4-(クロロメチル)-2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(T22)。T22.8(0.17g、0.48mmol)の乾燥DCM(2.0mL)および乾燥DMF(0.020mL)中溶液に、塩化チオニル(0.080mL、1.1mmol)を0℃で滴下添加した。得られた溶液を室温に加温し、TLCおよびLCMSで監視した。45分後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0-5%EtOAc/ヘキサン)により精製して、T22を無色油として得た(0.16g、収率93%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.29(1H, d, J=7.8Hz)、7.08(1H, d, J=10.2Hz)、6.98(1H, t, J=9.0Hz)、6.85(2H, m)、5.56(1H, s)、4.69(2H, s)、3.77(3H, s)、2.27(2H, td, J=7.0, 2.7Hz)、1.68(2H, t, J=7.0Hz)、0.86(6H, s)。

【0759】

実施例 T23

【0760】

【化266】



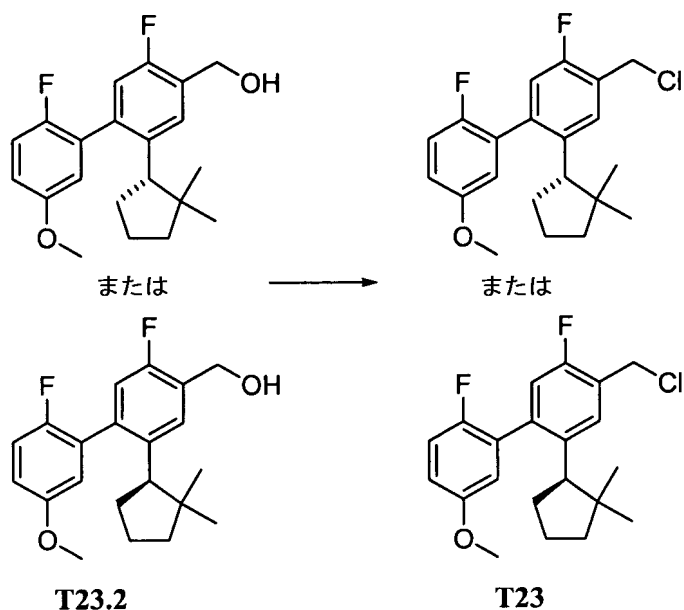
【0761】

(2-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(T23.1)。乾燥MeOH(5mL)およびEtOAc(3mL)中のT22.8(0.70g、2.03mmol)を含む乾燥フラスコに、パラジウム、活性炭素担持10重量%(77.2mg)を加え

た。パーズした後、混合物を水素雰囲気下室温で撹拌した。4. 5 時間後、混合物を Celite (登録商標) 濾過助剤を通して濾過した。濃縮した後、残留物をエナンチオマーと回転異性体との混合物として T23. 1 と同定した (0. 31 g、収率 45%)。T23. 1 のキラル分割を Chiracel-OD (ヘキサン中 2% IPA) 上で行って、T23. 2 (ピーク 1) および T23. 3 (ピーク 2) を得た。

【0762】

【化267】



10

20

【0763】

4-(クロロメチル)-2-((1S)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2', 5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニルまたは4-(クロロメチル)-2-((1R)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2', 5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル (T23)。T23. 2 (0. 71 g、2. 05 mmol) の乾燥 DCM (23 mL) および乾燥 DMF (0. 18 mL) 中溶液に、塩化チオニル (0. 3 mL、4. 1 mmol) を 0℃ で滴下添加した。得られた溶液を室温に加温し、TLC および LCMS で監視した。45 分後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0-5% EtOAc / ヘキサン) により精製して、T23 を無色油として得た (0. 73 g、収率 97%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 46 (1H, m)、7. 11 (3H, m)、6. 75 (1H, m)、4. 78 (2H, m)、3. 80 (3H, s)、2. 91 (1H, m)、2. 20 (2H, m)、1. 87 (2H, m)、1. 59 (1H, m)、1. 43 (1H, m)、0. 77 (3H, m)、0. 64 (3H, m)。

30

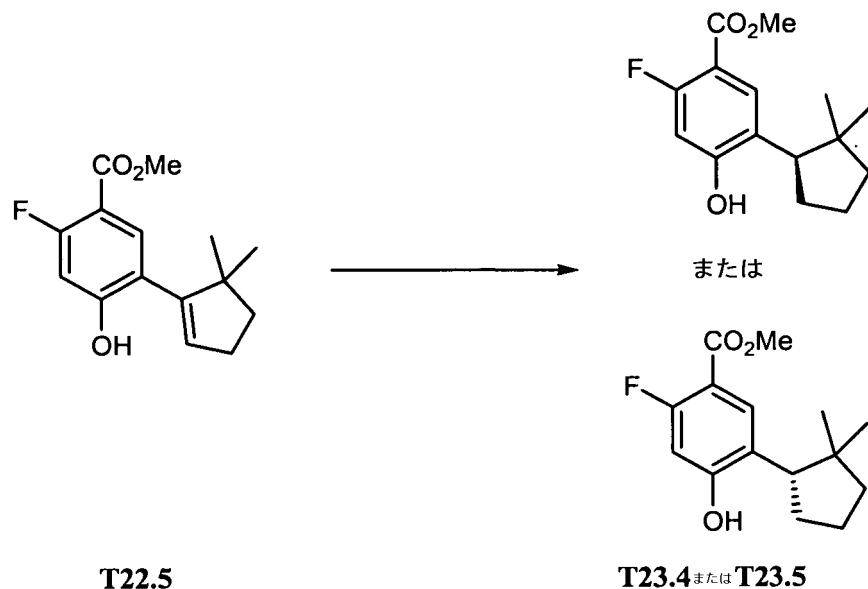
【0764】

T23. 2 または T23. 3 の不斉合成

40

【0765】

【化 2 6 8】



10

【0766】

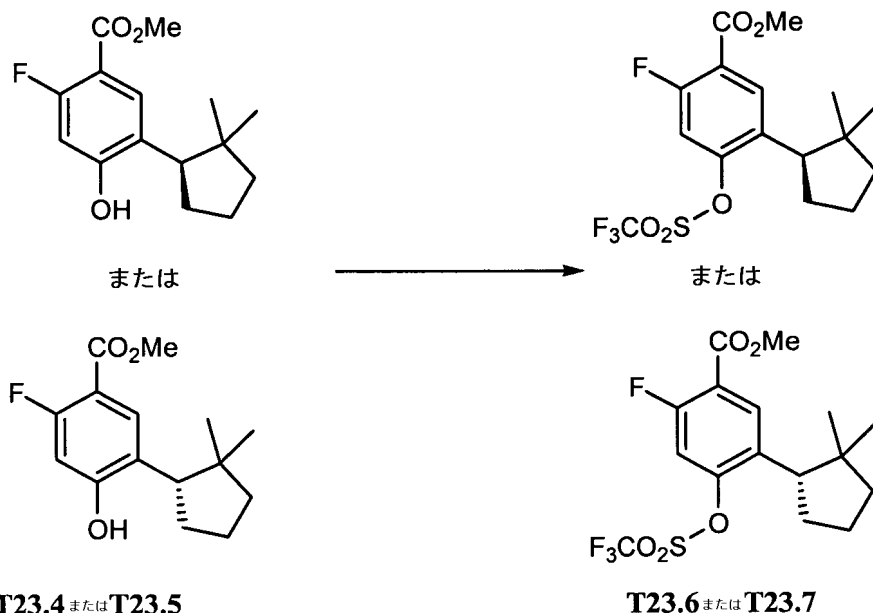
(R)－メチル5－(2, 2－ジメチルシクロペンチル)－2－フルオロ－4－ヒドロキシベンゾアートまたは(S)－メチル5－(2, 2－ジメチルシクロペンチル)－2－フルオロ－4－ヒドロキシベンゾアート(T23. 4またはT23. 5)。Rh(COD)₂BF₄(Stern Chemical)35138-22-8、36. 95mg、0. 091mmol)と(R)－1－[(S)－2－(R)－(ジtertブチルホスフィノ)フェロセニル]エチル－ビス－(3, 5－ビストリフルオロメチルフェニル)ホスフィン(Solvias, SL-J210-1、81. 5mg、0. 100mmol)との混合物をTHF(75mL)中N₂下に60分間攪拌し、暗赤色溶液が生成した。得られた溶液に、T22. 5(8. 2g、45. 4mmol)およびTEA(10mol%、0. 63mL、4. 54mmol)を加えた。得られた溶液をH₂(200psi)で3回充填し、室温で200psiのH₂下2時間攪拌した。得られた混合物を1：1のヘキサン／EtOAcで溶離するシリカゲルのショートプラグに通し、次いで濃縮して、所望の生成物を白色固体として得た(収率83%(6. 8g)、99. 3%ee)。他のエナンチオマーは、フェロセニル化合物のエナンチオマーを用いて、大部分の生成物として得ることができる。

20

30

【0767】

【化 2 6 9】



10

【0 7 6 8】

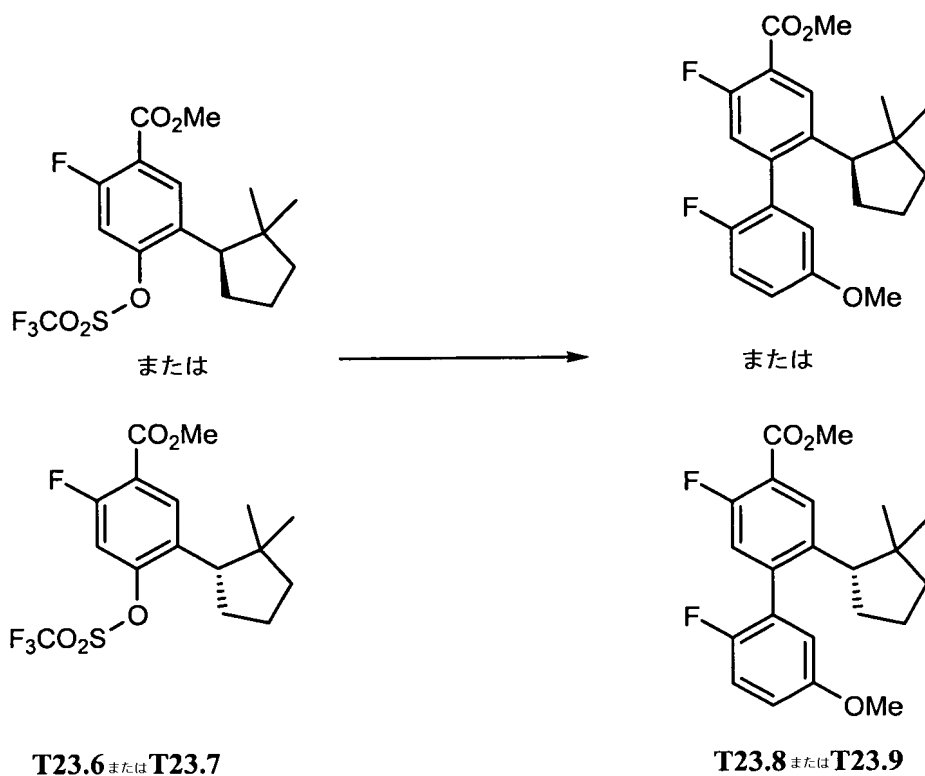
(R) -メチル 5 - (2 , 2 -ジメチルシクロペンチル) - 2 -フルオロ - 4 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) ベンゾアートまたは (S) -メチル 5 - (2 , 2 -ジメチルシクロペンチル) - 2 -フルオロ - 4 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) ベンゾアート (T 2 3 . 6 または T 2 3 . 7) 。 T 2 3 . 4 または T 2 3 . 5 (4 . 0 2 g 、 1 5 . 1 m m o l) の乾燥 D C M (5 0 m L) 中攪拌溶液に、T E A (4 . 2 m L 、 3 0 . 2 m m o l) および D M A P (0 . 1 9 g 、 1 . 5 2 m m o l) を加えた。2 0 分後、N -フェニルービス (トリフルオロメタンスルホニイミド) (5 . 9 4 g 、 1 6 . 6 m m o l) を少しずつ加えた。添加完了時に、溶液を室温で攪拌し、T L C および L C - M S で監視した。4 時間後、混合物をブラインで 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し、濃縮した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 - 1 0 % E t O A c) で精製して、T 2 3 . 6 または T 2 3 . 7 を無色油として得た (5 . 5 1 、 9 2 %) 。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , C D C l ₃) δ p p m 7 . 9 7 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) 、 7 . 1 4 (1 H , d , J = 1 0 . 0 H z) 、 3 . 9 6 (3 H , s) 、 3 . 1 3 (1 H , d d , J = 1 0 . 1 , 8 . 2 H z) 、 2 . 1 4 (2 H , m) 、 1 . 9 6 (2 H , m) 、 1 . 7 0 (2 H , m) 、 1 . 0 0 (3 H , s) 、 0 . 6 9 (3 H , s) 。

20

30

【0 7 6 9】

【化 2 7 0】



10

20

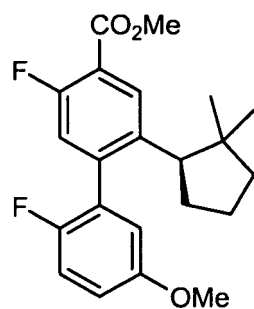
【0 7 7 0】

メチル 2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-((メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシラートまたはメチル 2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-((メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシラート (T23.8またはT23.9)。T23.6またはT23.7 (5.51 g、13.8 mmol) の DMF (25 mL) 中攪拌溶液に、23℃で 2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸 (4.71 g、27.7 mmol) (Aldrichより市販されている) および炭酸カリウム (5.74 g、41.6 mmol) を加え、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.60 g、1.39 mmol) を加えた。混合物を 90℃に加熱した。3.5 時間後、混合物を室温に冷却し、次いで水で希釈した。EtOAcで3回抽出した後、混合物を真空で濃縮し、次いでシリカゲル (0%–10% EtOAc/ヘキサン) 上で精製して、T23.8またはT23.9を油として得、これは固化した (5.11 g、99%)。

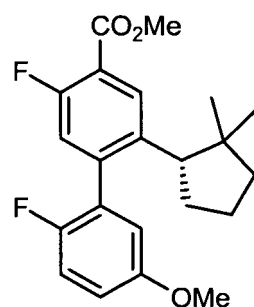
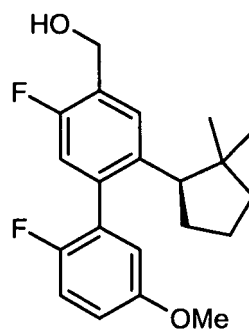
30

【0 7 7 1】

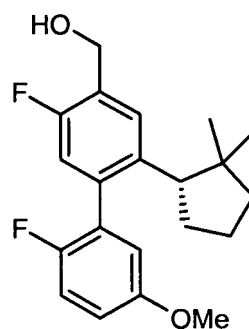
【化 2 7 1】



または

**T23.8**または**T23.9**

または

**T23.2**または**T23.3**

10

20

【0 7 7 2】

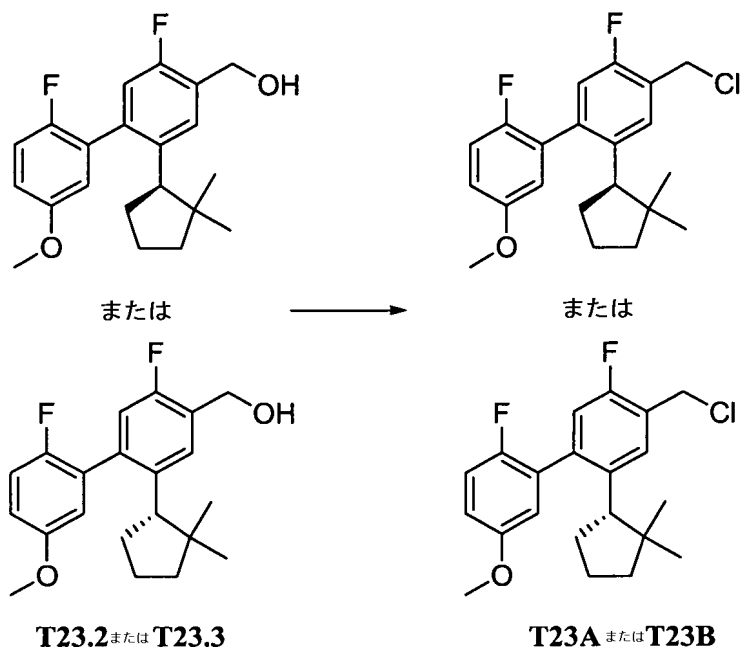
(2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノールまたは(2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(T23.2またはT23.3)。T23.8またはT23.9(5.11g、13.6mmol)の乾燥THF(40mL)中冷却溶液に、0℃でLAH(THF中1.0M)(27.3mL、27.30mmol)を滴下添加した。添加完了時に、反応物を0℃で維持し、TLCおよびLCMSにより監視した。45分後、1NのNaOHを加えて反応物をクエンチした(気体発生が起こった)。得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0-25%EtOAc)により精製して、T23.2またはT23.3(このエナンチオマーは、OJカラム上でのT23.1のキラル分割からのピーク1と一致している)を無色油として得た(3.94g、83%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.50(1H, m)、7.11(3H, m)、6.85(1H, m)、4.81(2H, s)、3.80(3H, s)、2.92(1H, m)、2.19(2H, m)、1.83(1H, m)、1.72(1H, m)、1.59(2H, m)、1.42(1H, m)、0.82(3H, m)、0.65(3H, m)。

30

40

【0 7 7 3】

【化 2 7 2】



10

【0 7 7 4】

20

4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニルまたは4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル (T23A または T23B)。T23.2 または T23.3 (40.0 mg、0.12 mmol) の乾燥 DCM (2.0 mL) および乾燥 DMF (0.010 mL) 中溶液に、塩化チオニル (0.020 mL、0.27 mmol) を 0℃ で加えた。得られた溶液を室温に加温し、TLC および LCMS を用いて監視した。45 分後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0-5% EtOAc/ヘキサン) により精製して、T23A または T23B を無色油として得た (39.9 mg、収率 95%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.46 (1H, m)、7.11 (3H, m)、6.75 (1H, m)、4.78 (2H, m)、3.80 (3H, s)、2.91 (1H, m)、2.20 (2H, m)、1.87 (2H, m)、1.59 (1H, m)、1.43 (1H, m)、0.77 (3H, m)、0.64 (3H, m)。

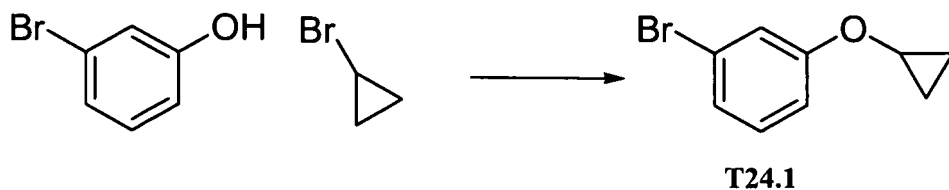
30

【0 7 7 5】

実施例 T 2 4

【0 7 7 6】

【化 2 7 3】



40

【0 7 7 7】

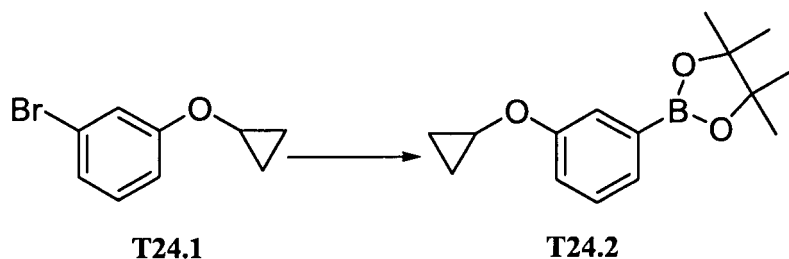
3-ブロモフェニルシクロプロピルエーテル (T24.1)。3-ブロモフェノール (0.57 g、3.29 mmol) (Aldrich より市販されている) の乾燥 DMF (5.0 mL) 中溶液に、シクロプロピルプロミド (0.53 mL、6.62 mmol) (Aldrich より市販されている)、ヨウ化ナトリウム (50.1 mg、0.334 mmol) および炭酸セシウム (3.2 g、9.86 mmol) を加えた。反応混合物を圧力管中 150℃ に加熱した。19 時間後、反応物を室温に冷却し、次いで EtOAc で希

50

釈し、水で洗浄し、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（0–5% EtOAc／ヘキサン）により精製して、T24.1を無色油として得た（144mg、収率21%）。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ ppm 7.29（1H, m）、7.19（2H, m）、6.99（1H, d, J=7.8Hz）、3.74（1H, ddd, J=8.9, 5.8, 3.3Hz）、0.81（4H, ddd, J=11.2, 9.0, 8.8Hz.）。

【0778】

【化274】

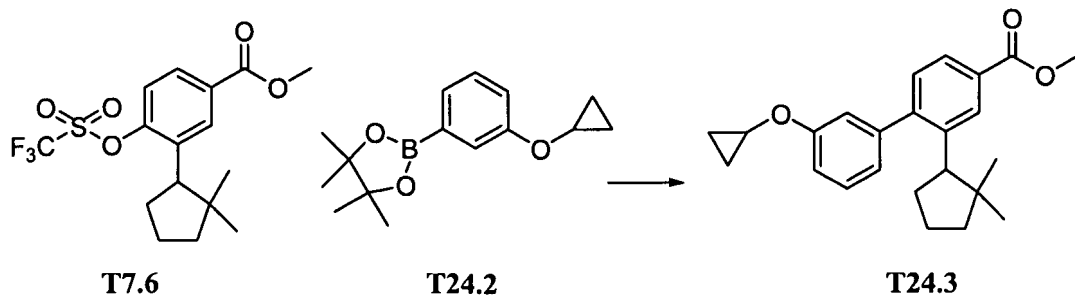


【0779】

2-（3-（シクロプロピルオキシ）フェニル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（T24.2）。T24.1（0.144g、0.676mmol）、ビス（ピナコラート）ジボロン（0.189g、0.745mmol）、酢酸カリウム（0.2007g、2.04mmol）およびジクロロ[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）DCM付加物（25.3mg、0.0346mmol）の乾燥1,4-ジオキサン（3.0mL）中攪拌混合物をアルゴンで3回パージし、真空下に3回置いた。混合物を100℃に加熱し、LC-MSおよびTLCで監視した。21時間後、反応物を室温に冷却し、Celite（登録商標）濾過助剤を通して濾過した。有機溶媒を減圧下に除去した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（0–10% EtOAc／ヘキサン）により精製して、T24.2を無色油として得た（72mg、収率41%）。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ ppm 7.51（1H, d, J=2.7Hz）、7.44（1H, d, J=7.0Hz）、7.34（1H, m）、7.14（1H, dd, J=7.6, 2.2Hz）、3.80（1H, ddd, J=8.8, 5.9, 3.3Hz）、1.36（12H, s）、0.82（4H, m）。

【0780】

【化275】



【0781】

メチル3'-（シクロプロピルオキシ）-2-（2,2-ジメチルシクロペンチル）-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート（T24.3）。T7.6F（438.2mg、1.15mmol）の乾燥DMF（5.0mL）中攪拌溶液に、23℃で炭酸カリウム（480.3mg、3.47mmol）を加え、続いてテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（140.2mg、0.121mmol）を加えた。混合物をアルゴンで3回パージし、真空下に3回置いた。加熱前に、T24.2（523.1mg、2

10

20

30

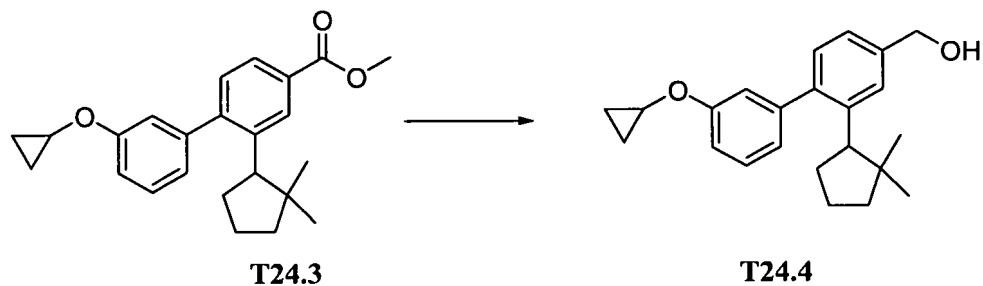
40

50

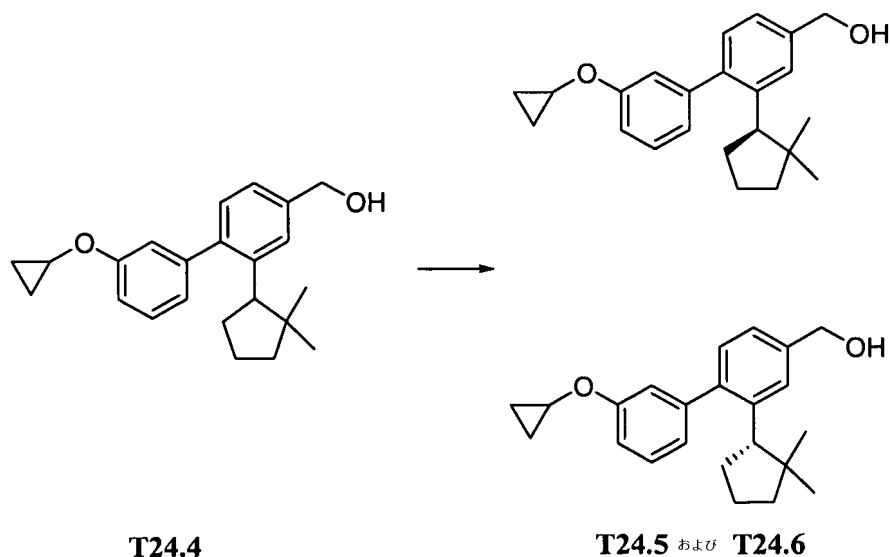
． 0 1 m m o l) を注射器により加え、次いで混合物を 9 0 ° C に加熱した。1 9 時間後、L C M S は、反応が完結していることを示した。混合物を室温に冷却し、次いで水で希釈した。E t O A c で 3 回抽出した後、混合物を真空で濃縮し、次いでシリカゲル (0 % - 1 0 % E t O A c / ヘキサン) 上で精製して、T 2 4 . 3 を無色油として得、これをさらには精製せずに使用した (4 1 1 . 5 m g 、収率 9 8 %) 。M S E S I (陽イオン) m / e : 3 6 5 . 0 (M + H) ⁺ 。

【 0 7 8 2 】

【 化 2 7 6 】



10



20

30

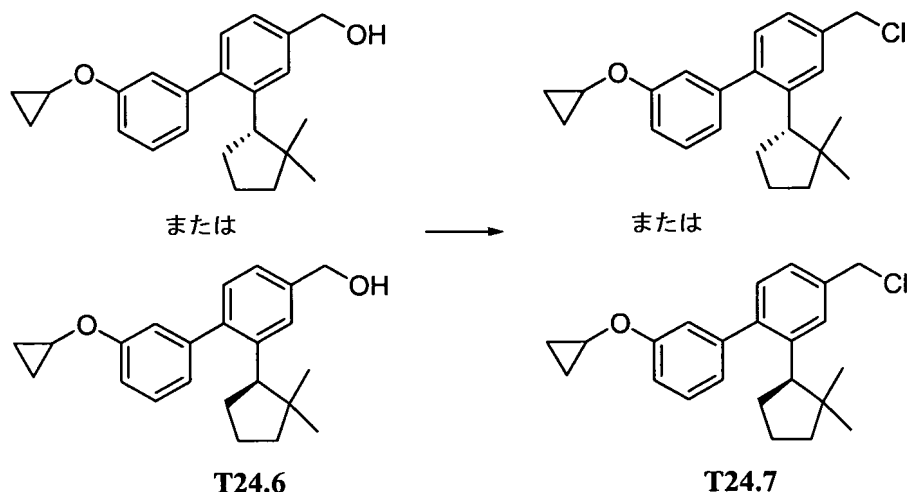
【 0 7 8 3 】

(3 ' - (シクロプロピルオキシ) - 2 - (2 , 2 - ジメチルシクロペンチル) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) メタノール (T 2 4 . 4) 。 T 2 4 . 3 (0 . 4 1 1 5 g 、 1 . 1 2 9 m m o l) の乾燥 T H F (1 0 m L) 中冷却溶液に、0 ° C で L A H (T H F 中 1 . 0 M) (2 . 3 0 m L 、 2 . 3 m m o l) を滴下添加した。添加完了時に、反応物を 0 ° C で維持し、T L C および L C M S により監視した。4 5 分後、1 N の N a O H を加えて反応物をクエンチした。得られた混合物を E t O A c で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ ゲル 6 0 、ヘキサン中 0 % - 5 0 % E t O A c で溶離した) により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、無色油を T 2 4 . 4 (3 1 7 . 1 m g 、収率 8 3 %) として得た。M S E S I (陽イオン) m / e : 3 1 9 . 0 (M - H ₂ O) ⁺ 。 T 2 4 . 4 のキラル分割を C h i r a c e l - O D (ヘキサン中 3 % I P A) 上で行って、T 2 4 . 5 (ピーク 1) および T 2 4 . 6 (ピーク 2) を得た。

40

【 0 7 8 4 】

【化 2 7 7】



10

【0 7 8 5】

4-(クロロメチル)-3'-(シクロプロピルオキシ)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニルまたは4-(クロロメチル)-3'-(シクロプロピルオキシ)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル (T24.7)。T24.6 (0.1335 g、0.397 mmol) の乾燥DCM (4 mL) および乾燥DMF (0.03 mL) 中溶液に、塩化チオニル (0.07 mL、0.96 mmol) を0℃で加えた。得られた溶液を室温に加温し、TLC およびLCMSで監視した。45分後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0-5% EtOAc/ヘキサン) により精製して、T24.7を無色油として得た (118.3 mg、収率84%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.39 (1H, d, J=1.6 Hz)、7.34 (), 3.78 (1H, m)、3.15 (1H, dd, J=10.4, 3H, m)、7.01 (1H, dd, J=7.8, 3.1 Hz)、6.98 (1H, m)、6.85 (1H, d, J=7.4 Hz)、4.69 (2H, m, 8.4 Hz)、2.13 (2H, m)、1.88 (1H, m)、1.72 (1H, m)、1.59 (1H, m)、1.41 (1H, m)、0.82 (6H, m)、0.58 (3H, s)。

20

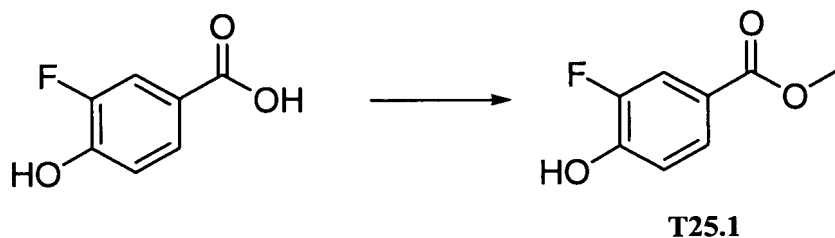
30

【0 7 8 6】

実施例 T 2 5

【0 7 8 7】

【化 2 7 8】



40

【0 7 8 8】

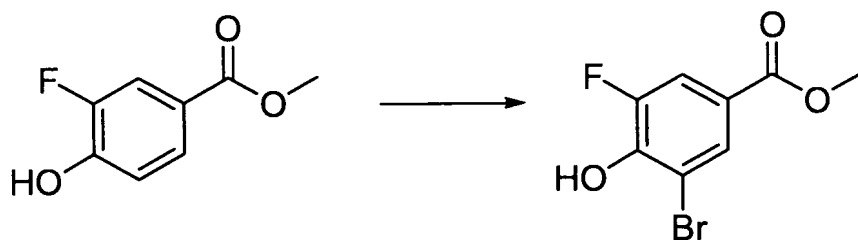
メチル3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾアート (T25.1)。3-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸 (5.03 g、32.22 mmol) (Aldrichより市販されている) を含む丸底フラスコに、MeOH (50.0 mL) および硫酸 (2.0 mL) の冷却溶液を加えた。混合物を80℃に加熱し、TLCで監視した。20.5時間後、溶媒を除去し、混合物をジエチルエーテルで希釈した。有機相を飽和NaHCO₃水溶液で2回、ブラインで1回注意深く洗浄した。次いで有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、有機溶媒を真空で除去して、T25.1を白色固体として得た (4.79 g

50

、収率 87%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.81 (2H, m)、7.06 (1H, t, J = 8.4 Hz)、5.62 (1H, d, J = 4.3 Hz)、3.91 (3H, s)。

【0789】

【化279】



T25.1

T25.2

10

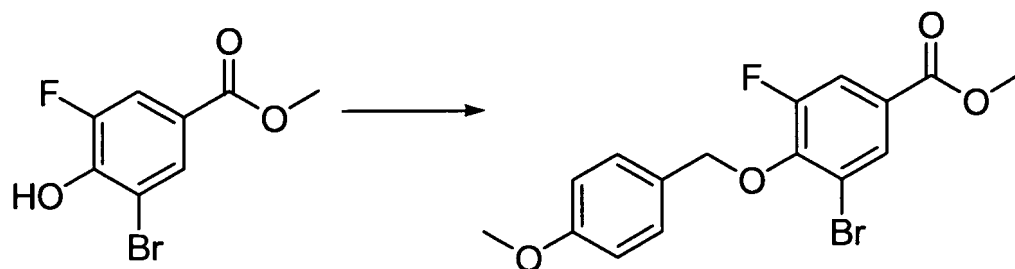
【0790】

メチル 3-ブロモ-5-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾアート (T25.2)。臭素 (1.60 mL、31.1 mmol) を、T25.1 (4.79 g、28.1 mmol) の DCM (20 mL) と酢酸 (20 mL) との 1:1 混合物中氷冷溶液に攪拌しながら 30 分かけて滴下添加した。添加完了時に、反応混合物を室温に加温し、TLC および LC-MS で監視した。室温で 40 時間攪拌した後、混合物を EtOAc で希釈し、次いで得られた溶液を飽和 Na₂SO₃ 水溶液で 2 回、水で 1 回、ブラインで 1 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した後、白色固体 T25.2 を 6.69 g (収率 95%) 得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.05 (1H, m)、7.75 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz)、6.12 (1H, s)、3.94 (3H, s)。

20

【0791】

【化280】



T25.2

T25.3

30

【0792】

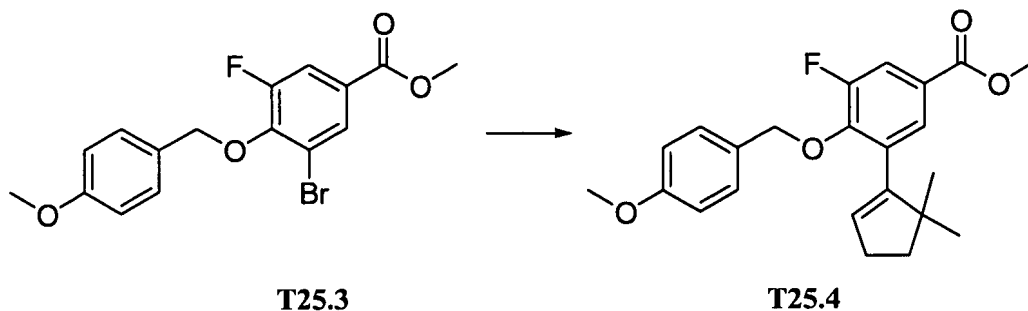
メチル 3-ブロモ-5-フルオロ-4-((4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)オキシ)ベンゾアート (T25.3)。乾燥 DMF (5.0 mL) 中の T25.2 (0.64 g、2.58 mmol) を含むバイアルに、炭酸セシウム (1.10 g、3.36 mmol) を加えた。混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで 4-メトキシベンジルブロミド (0.45 mL、3.1 mmol) を加えた。4 時間後、反応物を水で希釈し、次いで EtOAc で 5 回抽出した。次いで合わせた有機層をブラインで 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。固体を濾別し、溶媒を濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0-40% EtOAc / ヘキサン) により精製して、T25.3 を白色固体として得た (679.1 mg、収率 71%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (1H, t, J = 2.0 Hz)、7.72 (1H, dd, J = 11.5, 2.2 Hz)、7.42 (2H, m, J = 8.6 Hz)、6.90 (2H, m)、5.20 (2H, s)、3.91 (3H, s)、3.82 (3H, s)。

40

【0793】

50

【化 2 8 1】



10

【0 7 9 4】

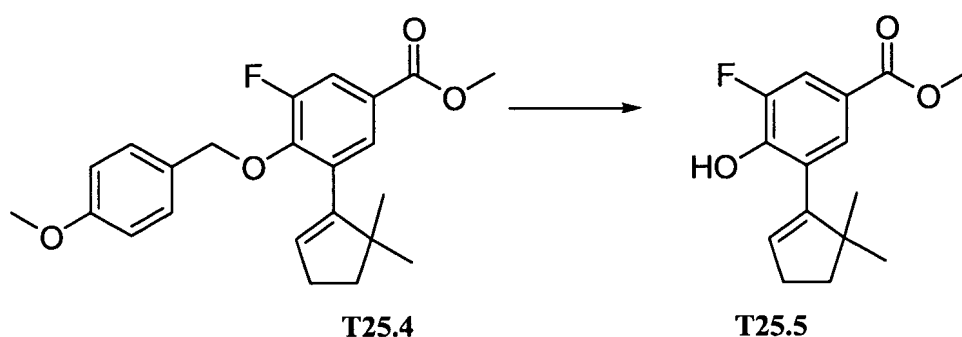
メチル 3- (5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル) -5-フルオロ-4- (((4- (メチルオキシ) フェニル) メチル) オキシ) ベンゾアート (T 2 5. 4) 。 T 2 5. 3 (1. 6 3 g、4. 4 2 0 m m o l) 、粉末の S-Phos (0. 3 6 g、0. 8 8 m m o l) 、酢酸パラジウム (0. 1 0 g、0. 4 5 m m o l) およびリン酸三カリウム (2. 3 5 g、1 1. 0 6 m m o l) の DMF (1 3 m L) および水 (0. 4 m L) 中攪拌混合物をアルゴンでバージし、真空下に置き、プロセスを 3 回繰り返した。加熱前に、2- (5, 5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (T 6. 3) (1. 4 7 g、6. 6 3 m m o l) を注射器により加え、次いで混合物を 7 5 °C に加熱した。1 8 時間後、反応物を室温に冷却し、水で希釈し、E t O A c で 3 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで 2 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去した。残留物をシリカゲルのカラム 4 0 g (ヘキサン中 0-1 0 % E t O A c) 上で精製して、T 2 5. 4 を白色固体として得た (1. 1 2 g、収率 6 6 %) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z, C D C l ₃) δ p p m 7. 6 9 (1 H, d d, J = 1 1. 7, 2. 3 H z) 、7. 5 7 (1 H, d d, J = 2. 0, 1. 2 H z) 、7. 3 1 (2 H, m) 、6. 8 8 (2 H, m) 、5. 5 6 (1 H, t, J = 2. 5 H z) 、5. 0 1 (2 H, s) 、3. 9 1 (3 H, s) 、3. 8 2 (3 H, s) 、2. 4 2 (2 H, t d, J = 7. 0, 2. 7 H z) 、1. 8 6 (2 H, t, J = 7. 2 H z) 、1. 0 6 (6 H, s) 。

20

【0 7 9 5】

30

【化 2 8 2】



40

【0 7 9 6】

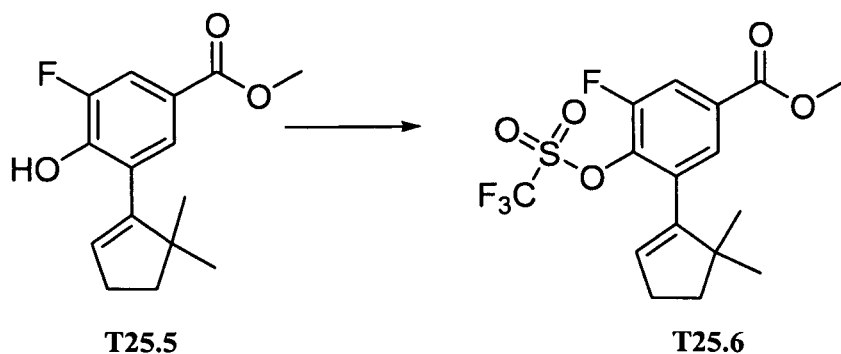
メチル 3- (5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル) -5-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾアート (T 2 5. 5) 。 T 2 5. 4 (1. 1 2 g、2. 9 3 m m o l) を含むフラスコに、予め混合した D C M (1 4 m L) および T F A (1 m L) の溶液を加えた。混合物を室温で攪拌し、T L C および L C-M S で監視した。1 時間後、反応物を D C M で希釈し、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで 1 回洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ ゲル 6 0、ヘキサン中 0 % -5 0 % E t O A c で溶離した) により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、無

50

色油を得、これはT25.5として固化し、これをさらには精製せずに使用した(732.6mg、収率95%)。

【0797】

【化283】



10

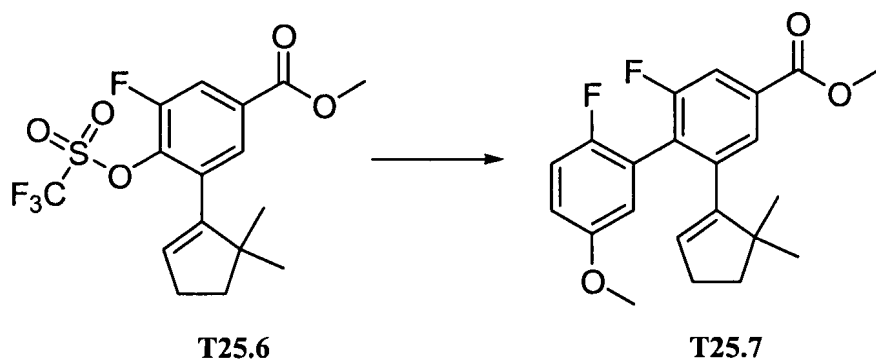
【0798】

メチル3-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-5-フルオロ-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾアート(T25.6)。T25.5(0.7326g、2.77mmol)の乾燥DCM(15mL)中攪拌溶液に、TEA(0.78mL、5.60mmol)および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.0354g、0.29mmol)を加えた。約20分後、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホニイミド)(1.20g、3.36mmol)を少しずつ加えた。添加完了時に、溶液を室温で攪拌し、TLCおよびLC-MSで監視した。19時間後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いでこのように得られた生成物をヘキサン中0-10%EtOAcを用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、T25.6を無色油として得た(946.4mg、収率86%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.82(1H, dd, J=9.9, 2.1Hz)、7.75(1H, m)、5.87(1H, t, J=2.4Hz)、3.95(3H, s)、2.49(2H, td, J=7.1, 2.4Hz)、1.92(2H, t, J=7.0Hz)、1.11(6H, s)。

20

【0799】

【化284】



40

【0800】

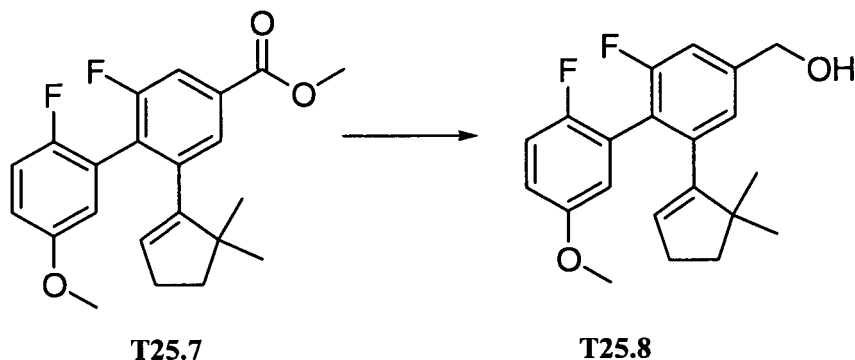
メチル2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2',6-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(T25.7)。T25.6(0.9464g、2.39mmol)、粉末のS-Phos(0.1977g、0.482mmol)、酢酸パラジウム(0.0555g、0.247mmol)、2-フルオロ-5-メトキシフェニル硼酸(0.8114g、4.77mmol)(Aldrichより市販されている)およびリン酸三カリウム(1.2888g、6.072mmol)の乾燥DMF(7.000mL)中攪拌混合物をアルゴンでパージし、真空下に置き、プロセスを3回繰り返した。次いで混合物を75℃に加熱し、反応

50

物を21時間攪拌した。次いで反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで2回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去した。残留物をシリカゲルのカラム80g（ヘキサン中0-20% EtOAc）上で精製して、T25.7を無色油として得、これをさらには精製せずに使用した（850.5mg、収率95%）。MS ESI（陽イオン） m/e : 373.0 ($M+H$)⁺。

【0801】

【化285】

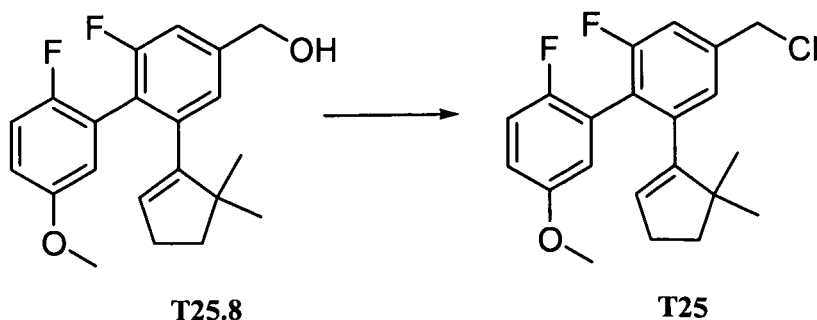


【0802】

（2-（5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル）-2',6-ジフルオロ-5'-（メチルオキシ）-1,1'-ビフェニル-4-イル）メタノール（T25.8）。T25.7（0.1435g、0.385mmol）の乾燥THF（9mL）中冷却溶液に、0℃でLAH（THF中1.0M）（0.8mL、0.80mmol）を滴下添加した。添加完了時に、反応物を0℃で維持し、TLCおよびLCMSにより監視した。45分後、1NのNaOHを加えて反応物をクエンチし（気体発生が起こった）、得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂ゲル60、ヘキサン中0%-50% EtOAcで溶離した）により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、T25.8を無色油として得た（114.9mg、収率87%）。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ ppm 7.12（1H, dd, $J=9.8, 1.6$ Hz）、7.04（2H, m）、6.84（1H, dt, $J=9.0, 3.5$ Hz）、6.74（1H, dd, $J=5.5, 3.1$ Hz）、5.50（1H, t, $J=2.3$ Hz）、4.74（2H, s）、3.76（3H, s）、2.24（2H, td, $J=7.0, 2.3$ Hz）、1.75（5H, m）、0.97（3H, s）、0.78（3H, s）。

【0803】

【化286】



【0804】

4-（クロロメチル）-2-（5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル）-2',6-ジフルオロ-5'-（メチルオキシ）-1,1'-ビフェニル（T25）。T25.8（0.1149g、0.334mmol）の乾燥DCM（4mL）および乾燥D

10

20

30

40

50

MF (0.03 mL) 中溶液に、塩化チオニル (0.05 mL、0.685 mmol) を 0℃で加えた。得られた溶液を室温に加温し、TLCおよびLCMSで監視した。45分後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0–5% EtOAc / ヘキサン) により精製して、T25を無色油として得た (35.6 mg、収率29%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.14 (1H, dd, J = 9.4, 1.6 Hz)、7.06 (1H, s)、7.00 (1H, t, J = 9.0 Hz)、6.85 (1H, dt, J = 9.0, 3.7 Hz)、6.74 (1H, dd, J = 5.5, 3.1 Hz)、5.53 (1H, t, J = 2.3 Hz)、4.61 (2H, s)、3.76 (3H, s)、2.25 (2H, td, J = 7.1, 2.5 Hz)、1.73 (2H, m)、0.97 (3H, s)、0.78 (3H, s)。

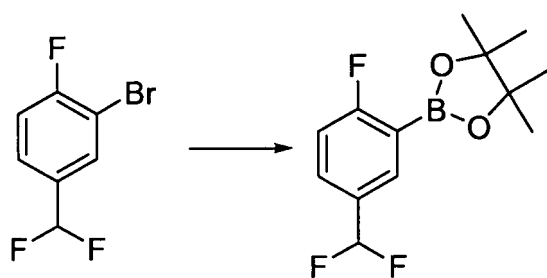
10

【0805】

実施例 T26

【0806】

【化287】



T26.1

20

【0807】

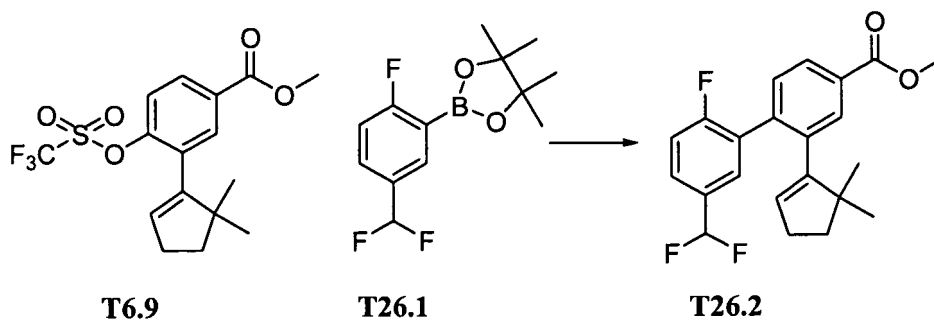
2-(5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキサボロラン (T26.1)。1-ブロモ-5-ジフルオロメチル-2-フルオロベンゼン (Oakwood Products, Inc. より市販されている) (2.0231 g、8.991 mmol)、ビス (ピナコラート) ジボロン (2.5123 g、9.893 mmol)、ジクロロ [1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) DCM付加物 (0.3688 g、0.4516 mmol) および酢酸カリウム (2.6504 g、27.01 mmol) の乾燥1,4-ジオキサン (35 mL) 中攪拌混合物をアルゴンでパージし、真空下に置き、パージ真空プロセスを3回繰り返した。混合物を90℃に加熱し、LC-MSおよびTLCで監視した。18時間後、反応物を室温に冷却し、次いでCelite (登録商標) 濾過助剤を通して濾過した。有機溶媒を減圧下に除去し、残留物をシリカゲルのカラム40 g (ヘキサン中0–10% EtOAc) 上で精製して、T26.1を無色油として得、これをさらには精製せずに使用した (1.6019 g、収率65%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.89 (1H, td, J = 2.7, 1.2 Hz)、7.63 (1H, m)、7.09 (1H, t, J = 8.6 Hz)、6.62 (1H, t)、1.35 (12H, s)。

30

40

【0808】

【化 2 8 8】



10

【0 8 0 9】

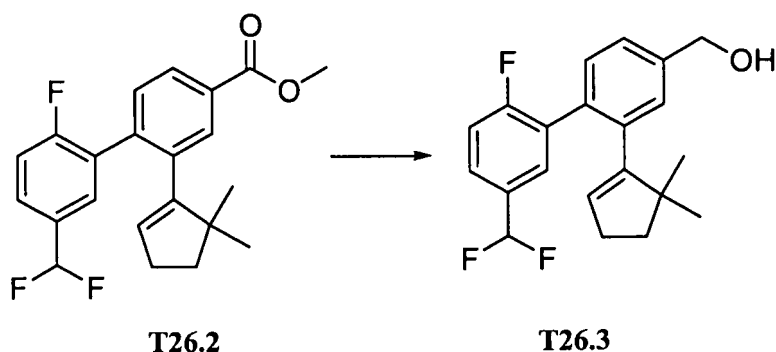
メチル 5' - (ジフルオロメチル) - 2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボキシラート (T 2 6 . 2) 。 T 6 . 9 (1 . 1 2 0 9 g、2 . 9 6 2 m m o l) の乾燥 DMF (1 0 m L) 中攪拌溶液に、2 3 °C で炭酸カリウム (1 . 2 2 6 2 g、8 . 8 7 2 m m o l) 、次いでテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0 . 3 4 0 8 g、0 . 2 9 4 9 m m o l) を加えた。混合物をアルゴンでバージし、真空下に置き、バージおよび真空プロセスを 3 回繰り返した。加熱前に、T 2 6 . 1 (1 . 6 0 1 9 g、5 . 8 8 8 m m o l) 注射器により加え、次いで混合物を 9 0 °C に加熱した。1 9 時間後、LC - MS は、反応が完結していることを示した。混合物を室温に冷却し、次いで水で希釈した。EtOAc で 3 回抽出した後、混合物を真空で濃縮し、次いでシリカゲル (0 % - 1 0 % EtOAc / ヘキサン) 上で精製して、T 2 6 . 2 を透明油として得た (9 9 4 . 4 m g、収率 9 0 %) 。

20

¹ H NMR (4 0 0 M H z、C D C l ₃) δ p p m 8 . 0 0 (1 H、d d、J = 8 . 0、1 . 8 H z)、7 . 9 4 (1 H、d、J = 1 . 6 H z)、7 . 5 0 (3 H、m)、7 . 1 6 (1 H、t、J = 9 . 0 H z)、6 . 6 3 (1 H、t)、5 . 5 3 (1 H、s)、3 . 9 6 (3 H、s)、2 . 2 5 (2 H、t d、J = 7 . 0、2 . 3 H z)、1 . 6 5 (2 H、t、J = 7 . 0 H z)、0 . 8 5 (6 H、s) 。

【0 8 1 0】

【化 2 8 9】



30

【0 8 1 1】

(5' - (ジフルオロメチル) - 2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メタノール (T 2 6 . 3) 。 T 2 6 . 2 (0 . 2 3 4 9 g、0 . 6 2 7 4 m m o l) の乾燥 THF (5 m L) 中冷却溶液に、0 °C で LAH (THF 中 1 . 0 M) (1 . 3 m L、1 . 3 m m o l) を滴下添加した。添加完了時に、反応物を 0 °C で維持し、TLC および LCMS により監視した。4 5 分後、1 N の NaOH を加えて反応物をクエンチした (気体発生が起こった) 。得られた溶液を EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した後、次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ ゲル 6 0、ヘキサン中 0 % - 5 0 % EtOAc で溶離した) により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、無色油を T 2 6 . 3 として得た (1 6 6 . 6 m g、収率 7 7 %) 。

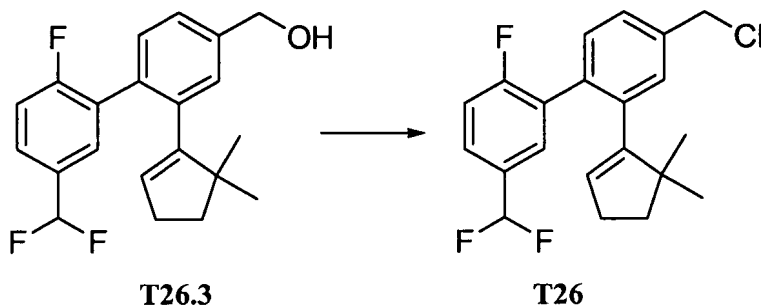
40

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.47 (2H, m)、7.38 (2H, m)、7.14 (1H, t, $J=9.0$ Hz)、6.62 (1H, t)、5.50 (1H, td, $J=2.4, 1.0$ Hz)、4.76 (2H, s)、2.23 (2H, td, $J=7.0, 2.3$ Hz)、1.74 (3H, m)、0.85 (6H, s)。

【0812】

【化290】



10

【0813】

4-(クロロメチル)-5'-(ジフルオロメチル)-2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル (T26)。T26.3 (0.1666 g、0.481 mmol) の乾燥 DCM (3 mL) および乾燥 DMF (0.06 mL) 中溶液に、塩化チオニル (0.07 mL、0.96 mmol) を 0℃ で加えた。得られた溶液を室温に加熱し、TLC および LCMS で監視した。45 分後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0-5% EtOAc/ヘキサン) により精製して、T26 (172.1 mg、収率 98%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.46 (2H, m)、7.39 (1H, m)、7.33 (1H, m)、7.28 (1H, d, $J=1.7$ Hz)、7.17 (1H, m)、6.62 (1H, t)、5.51 (1H, td, $J=2.3, 1.0$ Hz)、4.64 (2H, s)、2.24 (2H, td, $J=7.1, 2.4$ Hz)、1.68 (2H, m)、0.85 (6H, s)。

20

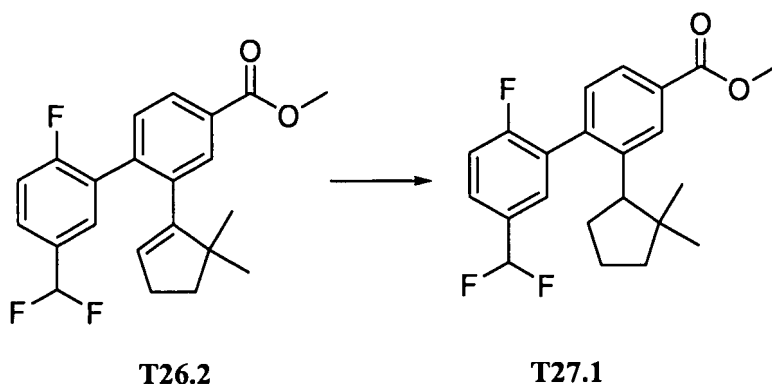
【0814】

実施例 T27A および T27B

30

【0815】

【化291】



40

【0816】

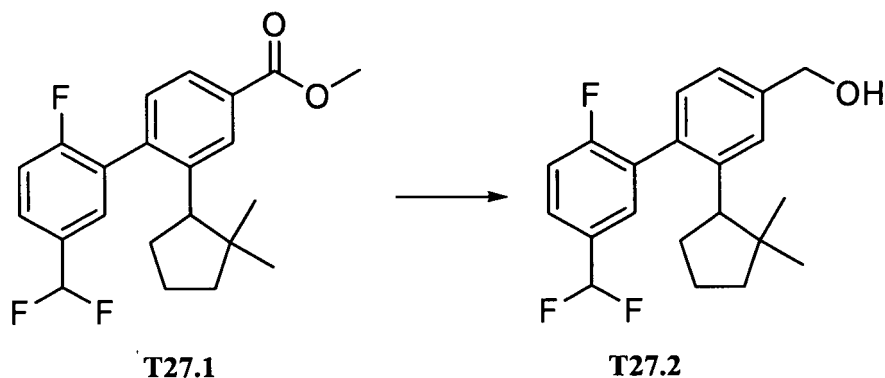
メチル 5'-(ジフルオロメチル)-2-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (T27.1)。乾燥 MeOH (10 mL) および EtOAc (2 mL) 中の T26.2 (0.8621 g、2.303 mmol) を含む乾燥フラスコに、パラジウム (活性炭担持 10 重量%) (0.2455 g、0.2307 mmol) を加えた。パージした後、混合物を水素雰囲気下室温で攪拌した。反応物を TLC および LC-MS で監視した。22.5 時間後、反応物を Cel

50

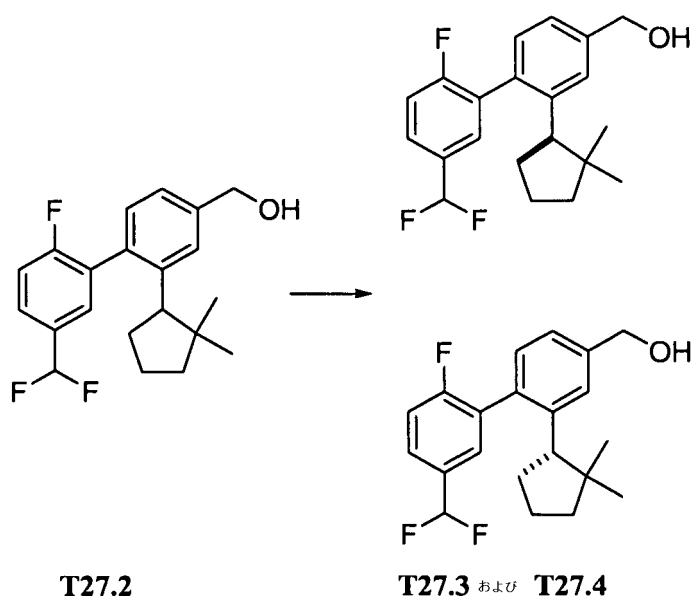
i t e (登録商標) 濾過助剤を通して濾過した。濃縮した後、残留物を T 2 7 . 1 と同定し、精製せずに使用した (8 6 3 m g 、 収率 9 9 %) 。 M S E S I (陽イオン) m / e : 3 7 6 . 9 (M + H) ⁺。

【 0 8 1 7 】

【 化 2 9 2 】



10



20

30

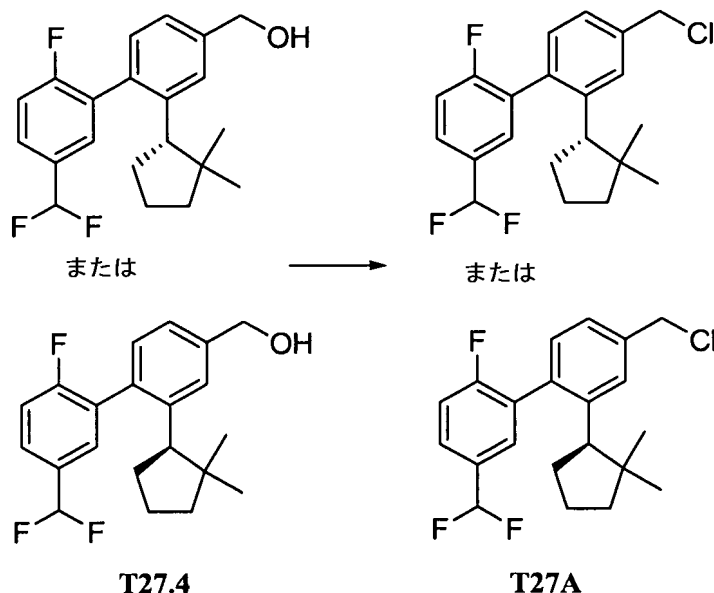
【 0 8 1 8 】

(5 ' - (ジフルオロメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2 ' - フルオロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) メタノール (T 2 7 . 2) 。 T 2 7 . 1 (0 . 8 6 3 1 g 、 2 . 2 9 3 m m o l) の乾燥 T H F (1 5 . 4 m L) 中冷却溶液に、 0 ° C で L A H (T H F 中 1 . 0 M) (4 . 6 m L 、 4 . 6 m m o l) を滴下添加した。添加完了時に、反応物を 0 ° C で維持し、T L C および L C M S により監視した。4 5 分後、1 N の N a O H を加えて反応物をクエンチした (気体発生が起こった) 。得られた溶液を E t O A c で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した後、次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ ゲル 6 0 、ヘキサン中 0 % - 1 0 0 % E t O A c で溶離した) により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、無色油を T 2 7 . 2 (6 1 7 . 1 m g 、 収率 7 7 %) として得た。M S E S I (陽イオン) m / e : 3 3 1 . 0 (M - H ₂ O) ⁺。T 2 7 . 2 のキラル分割を C h i r a c e l - O D カラム (ヘキサン中 4 % I P A) 上で行って、T 2 7 . 3 (ピーク 1) および T 2 7 . 4 (ピーク 2) を得た。両方のエナンチオマーを実施例化合物を合成するために使用し、両方のエナンチオマーより活性化合物を得た。

40

【 0 8 1 9 】

【化 2 9 3】



10

【0 8 2 0】

4-(クロロメチル)-5'-(ジフルオロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニルまたは4-(クロロメチル)-5'-(ジフルオロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル(T27A)。T27.4(0.2882g、0.827mmol)の乾燥DCM(10.5mL)および乾燥DMF(0.08mL)中溶液に、塩化チオニル(0.12mL、1.65mmol)を0℃で加えた。得られた溶液を室温に加温し、TLCおよびLCMSで監視した。45分後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0-5%EtOAc/ヘキサン)により精製して、T27A(272.1mg、収率90%)を得た。

20

【0 8 2 1】

4-(クロロメチル)-5'-(ジフルオロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニルまたは4-(クロロメチル)-5'-(ジフルオロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル(T27B)。T27.3(0.2798g、0.803mmol)の乾燥DCM(10mL)および乾燥DMF(0.076mL)中溶液に、塩化チオニル(0.12mL、1.65mmol)を0℃で加えた。得られた溶液を室温に加温し、TLCおよびLCMSで監視した。45分後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0-5%EtOAc/ヘキサン)により精製して、T27B(282.5mg、収率96%)を得た。

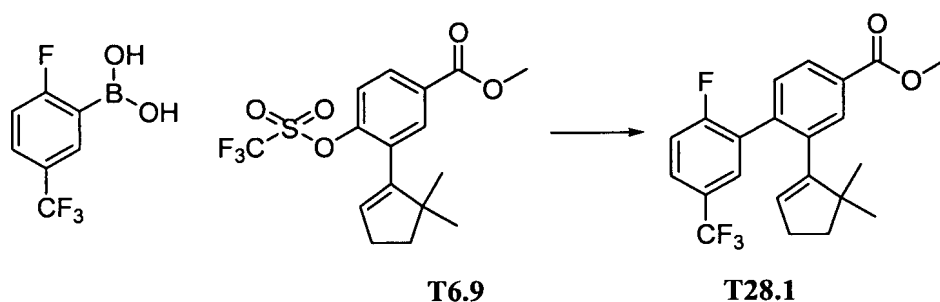
30

【0 8 2 2】

実施例 T 2 8

【0 8 2 3】

【化 2 9 4】



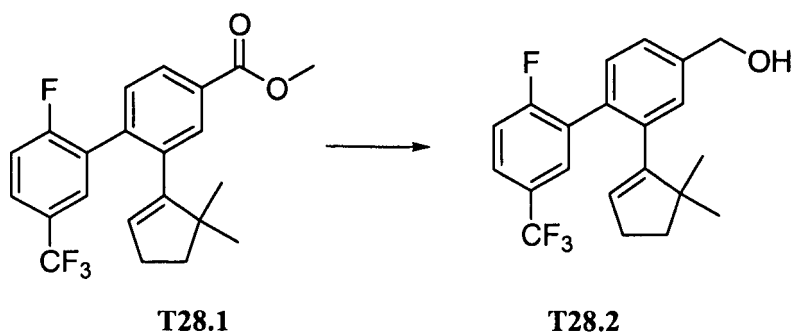
【0 8 2 4】

50

メチル 2- (5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル) -2'-フルオロ-5'- (トリフルオロメチル) -1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (T28.1)。T28.1 (0.7595 g、2.007 mmol) の DMF (5 mL) 中攪拌溶液に、23℃で 2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル硼酸 (Aldrich Chemical Company、Inc. より市販されている) (0.8352 g、4.017 mmol) および炭酸カリウム (0.8357 g、6.047 mmol) を加え、続いてテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.2364 g、0.2046 mmol) を加えた。混合物を 90℃ に加熱した。17 時間後、LCMS は、反応が完結していることを示した。混合物を室温に冷却し、次いで水で希釈した。EtOAc で 3 回抽出した後、混合物を真空中で濃縮し、次いでシリカゲル (0% - 10% EtOAc / ヘキサン) 上で精製して、T28.1 を透明油として得、これをさらには精製せずに使用した (414.2 mg、収率 53%)。

【0825】

【化295】

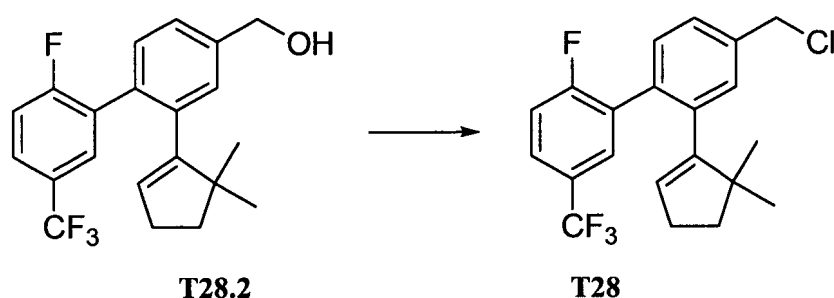


【0826】

(2- (5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル) -2'-フルオロ-5'- (トリフルオロメチル) -1, 1'-ビフェニル-4-イル) メタノール (T28.2)。T28.2 (0.4142 g、1.056 mmol) の乾燥 THF (7.8 mL) 中冷却溶液に、0℃で LAH (THF 中 1.0 M) (2.2 mL、2.200 mmol) を滴下添加した。添加完了時に、反応物を 0℃で維持し、TLC および LCMS により監視した。45 分後、1 N の NaOH を加えて反応物をクエンチした (気体発生が起こった)。得られた溶液を EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル 60、ヘキサン中 0% - 100% EtOAc で溶離した) により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、T28.2 を無色油として得た (257.4 mg、収率 67%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.61 (2H, m)、7.40 (2H, m)、7.17 (1H, t, J = 8.8 Hz)、5.52 (1H, m)、4.77 (2H, s)、2.24 (2H, td, J = 7.0, 2.3 Hz)、1.71 (3H, m)、0.84 (6H, s)。

【0827】

【化296】



【0828】

10

20

30

40

50

4-(クロロメチル)-2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル(T28)。T28(0.2574g、0.706mmol)の乾燥DCM(10mL)および乾燥DMF(0.07mL)中溶液に、塩化チオニル(0.11mL、1.51mmol)を0℃で加えた。得られた溶液を室温に加熱し、TLCおよびLCMSで監視した。45分後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0-5%EtOAc/ヘキサン)により精製して、T28(242.8mg、収率90%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.60(2H, m)、7.40(1H, m)、7.35(2H, m)、7.21(1H, m)、5.52(1H, td, J=2.4, 0.9Hz)、4.66(2H, m)、2.24(2H, td, J=7.0, 2.3Hz)、1.68(2H, m)、0.84(6H, s)。

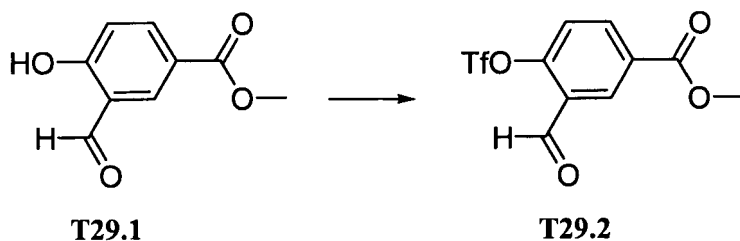
10

【0829】

実施例T29

【0830】

【化297】



20

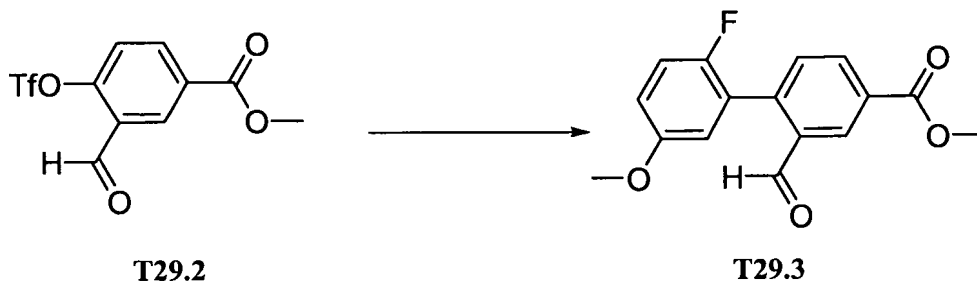
【0831】

メチル3-ホルミル-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾアート(T29.2)。TEA(6.81mL、48.8mmol)およびN,N-ジメチルピリジン-4-アミン(0.298g、2.44mmol)を、メチル3-ホルミル-4-ヒドロキシベンゾアート(T29.1)(Aldrichより市販されている)(4.40g、24.4mmol)のDCM(26mL)中溶液に加えた。得られた混合物を室温で20分間攪拌し、次いでN-フェニルトリフルオロメタンスルホニイミド(9.60g、26.9mmol)を一度に加えた。次いで混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、1:1のEtOAc/ヘキサン)により精製して、T29.2、無色油を収率99%(7.57g)で得た。

30

【0832】

【化298】



40

【0833】

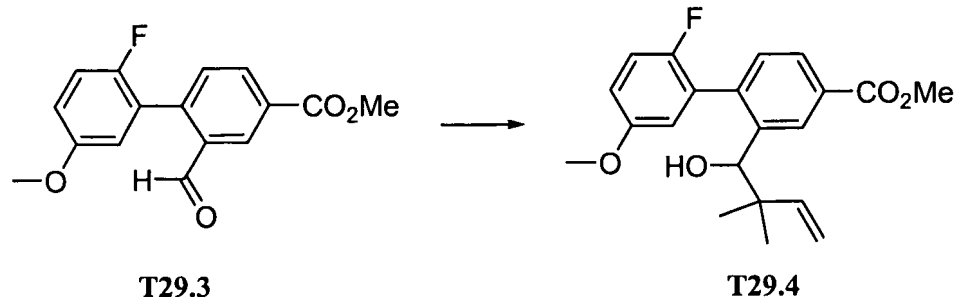
メチル2'-フルオロ-2-ホルミル-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(T29.3)。メチル3-ホルミル-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾアート(T29.2)(7.57g、24.2mmol)、2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸(Aldrichより市販されている)(12.4g、72.7mmol)、炭酸セシウム(27.6g、84.9mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(2.80g、2.42mmol)の1,2-ジメトキシエタン(DME)(75mL)中混合物を、N₂を用いて室

50

温で脱気した。混合物を95℃で9時間加熱した。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、1：19のEtOAc／ヘキサン）により精製して、T29.3、白色固体を収率56%（2.9g）で得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ ppm 9.88（dd, J=4Hz, 1H）、8.45（s, 1H）、8.28（m, 1H）、7.69（d, J=8Hz, 1H）、7.29（t, J=9Hz, 1H）、7.08（m, 2H）、3.92（s, 3H）、3.79（s, 3H）。

【0834】

【化299】

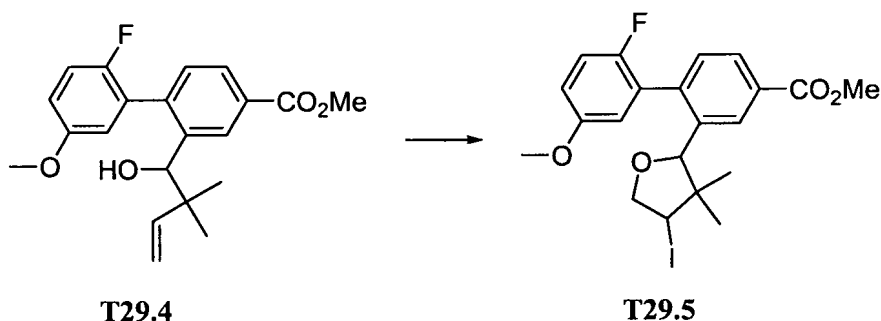


【0835】

メチル2'-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-ブテニル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシラート（T29.4）。T29.3（0.38g、1.3mmol）、1-ブロモ-3-メチルブター-2-エン（Aldrichより市販されている）（0.31mL、2.6mmol）およびヨウ化ナトリウム（0.40g、2.6mmol）のDMF（8mL）中混合物に、インジウム（0.30g、2.6mmol）を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次いでさらに1-ブロモ-3-メチルブター-2-エン（100mg）およびインジウム（100mg）を加え、混合物を室温でさらに1時間攪拌した。反応物を水（20mL）でクエンチし、EtOAc（200mL）で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、1：4のEtOAc／ヘキサン）により精製して、生成物（T29.4）を収率94%で得た。

【0836】

【化300】



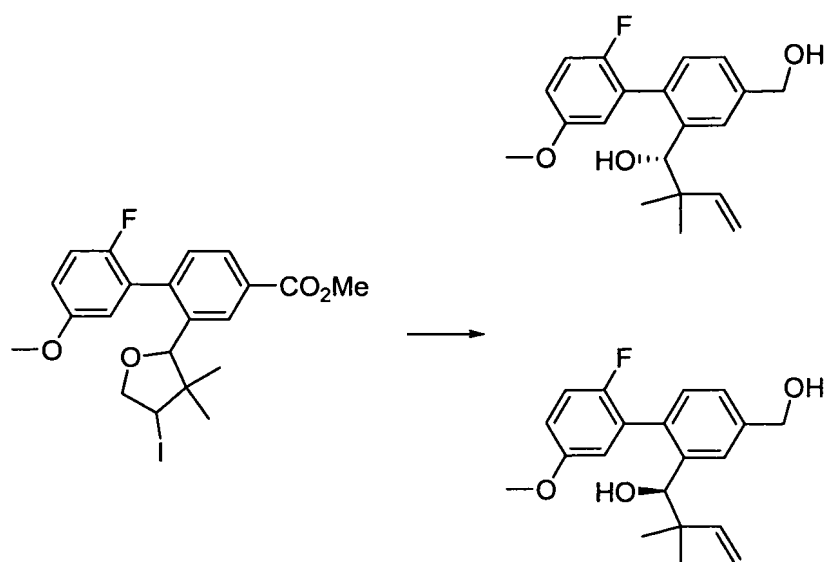
【0837】

メチル2'-フルオロ-2-(3-ヨード-2,2-ジメチルシクロペンチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシラート（T29.5）。NaHCO₃（0.035g、0.42mmol）およびT29.4（0.050g、0.14mmol）のACN（2mL）中混合物に、ヨウ素（0.12g、0.49mmol）を加えた。次いで混合物を室温で16時間攪拌した。次に、混合物をNa₂S₂O₃の0.2M溶液中に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、1：19のEtOAc／ヘキサン）により精製して、生成物T29.5、白色固体を収

率 84% で得た。

【0838】

【化301】



T29.5

T29.6 および **T29.7**

10

20

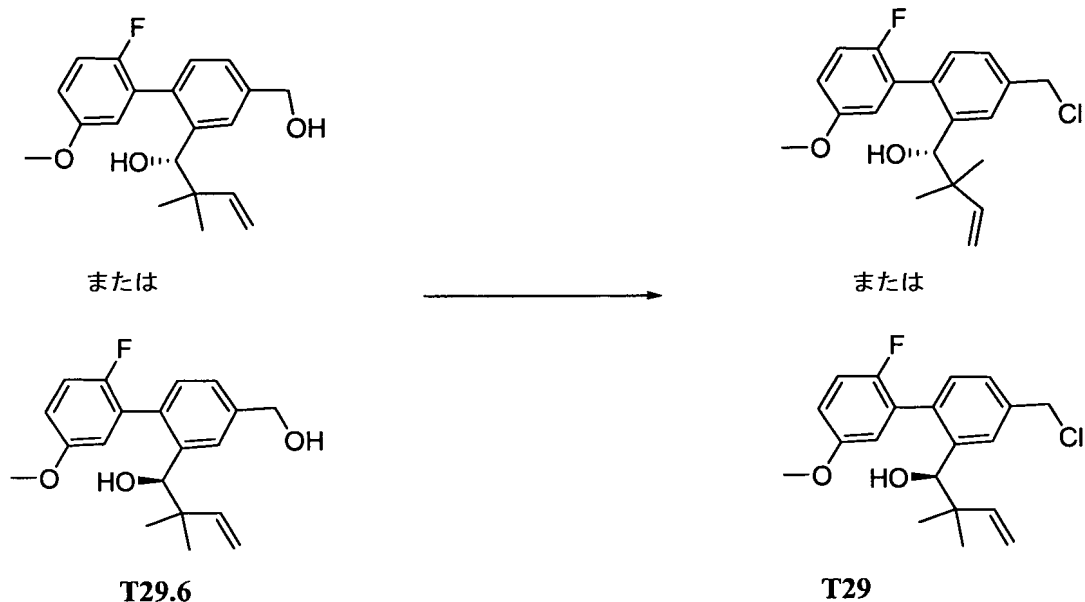
【0839】

(1S) - 1 - (2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル) - 2, 2-ジメチル-3-ブテン-1-オールおよび (1R) - 1 - (2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル) - 2, 2-ジメチル-3-ブテン-1-オール (T29.6 および T29.7)。T29.5 (0.460 g、0.950 mmol) の THF (12 mL) 中混合物に、LAH (0.108 g、2.85 mmol) を加え、混合物を室温で45分間攪拌した。次いで反応混合物を水中に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、1:2のEtOAc/ヘキサン) により精製して、ラセミ体生成物を得、これをキラルクロマトグラフィー (カラム: OD-H; 溶媒: 6% i-PrOH/ヘキサン) により分割して、T29.6 (72 mg) (保持時間 = 12.9分) および T29.7 (74 mg) (保持時間 = 18.2分) を得た。

30

【0840】

【化 3 0 2】



10

【 0 8 4 1】

(1S) - 1 - (4 - (クロロメチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 3 - ブテン - 1 - オールまたは (1R) - 1 - (4 - (クロロメチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 3 - ブテン - 1 - オール (T29)。塩化チオニル (0.27 g、2.2 mmol) を、T29.6 (0.074 g、0.22 mmol) の DCM (2 mL) 中溶液に加え、混合物を室温で 40 分間攪拌した。溶媒を除去した後、T29 を得た。

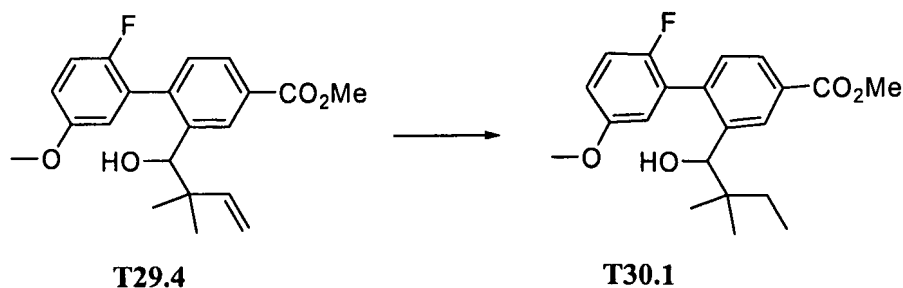
20

【 0 8 4 2】

実施例 T30

【 0 8 4 3】

【化 3 0 3】



30

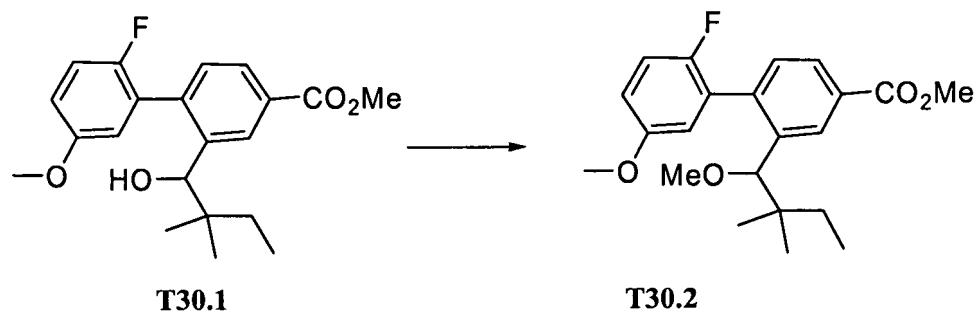
【 0 8 4 4】

メチル 2' - フルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルブチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボキシラート (T30.1)。T29.4 (0.453 g、1.26 mmol) の MeOH (10 mL) (N₂ により脱気した) 中溶液に、炭素担持パラジウム (0.135 g、1.26 mmol) を加えた。得られた混合物を H₂ 下室温で 18 時間攪拌した。次いでシリカゲルを通して反応混合物を濾過した。溶媒を除去した後、T30.1 (394 mg) を無色油として得た。

40

【 0 8 4 5】

【化 3 0 4】



10

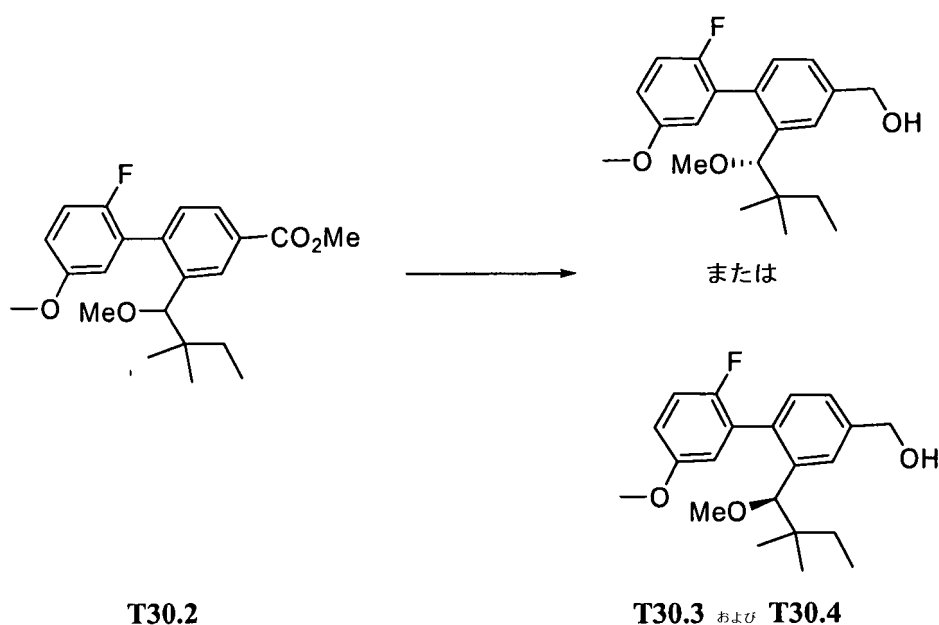
【0 8 4 6】

メチル 2- (2, 2-ジメチル-1- (メチルオキシ) ブチル) -2'-フルオロ-5'- (メチルオキシ) -1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシラート (T30. 2)。T30. 1 (0. 39 g、1. 1 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液に、NaH (0. 034 g、1. 4 mmol) を加えた。混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いでヨードメタン (0. 20 mL、3. 2 mmol) を加えた。混合物を室温で 60 分間攪拌し、次いでこれを EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、1:9 の EtOAc/ヘキサン) により精製して、T30. 2、無色油を収率 64% (260 mg) で得た。

20

【0 8 4 7】

【化 3 0 5】



30

【0 8 4 8】

(2- ((1S) -2, 2-ジメチル-1- (メチルオキシ) ブチル) -2'-フルオロ-5'- (メチルオキシ) -1, 1'-ビフェニル-4-イル) メタノールおよび (2- ((1R) -2, 2-ジメチル-1- (メチルオキシ) ブチル) -2'-フルオロ-5'- (メチルオキシ) -1, 1'-ビフェニル-4-イル) メタノール (T30. 3 および T30. 4)。T30. 2 (0. 26 g、0. 69 mmol) の THF (4 mL) 中溶液に、LAH (0. 026 g、0. 69 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、1:6 の EtOAc/ヘキサン) により精製して、ラセミ体生成物 (157 mg) を無色油として得、これをキラルクロマトグラフィー (カラム: OD; 溶媒: 6%

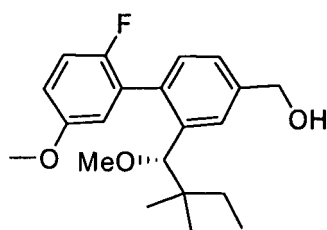
40

50

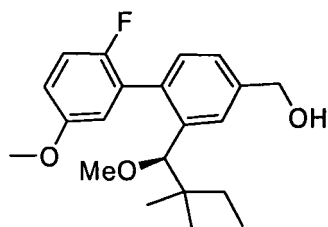
i-PrOH/ヘキサン)により分割して、T30.3 (68 mg) (保持時間 = 11.8 分) および T30.4 (70 mg) (保持時間 = 15.1 分) を得た。

【0849】

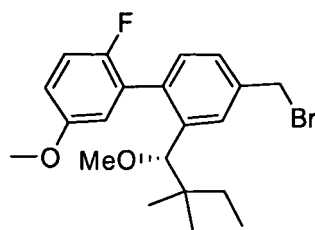
【化306】



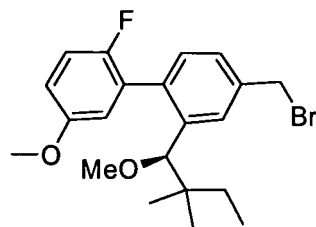
または



T30.3



または



T30

10

20

【0850】

4-(プロモメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)ブチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニルまたは4-(プロモメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)ブチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル (T30)。T30.3 (0.070 g、0.20 mmol) の THF (2 mL) 中溶液に、トリフェニルホスフィン (0.11 g、0.40 mmol) および 1-プロモピロリジン-2,5-ジオン (0.072 g、0.40 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で10分間攪拌した。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、1:6 の EtOAc/ヘキサン) により精製し、T30 (73 mg) を得た。

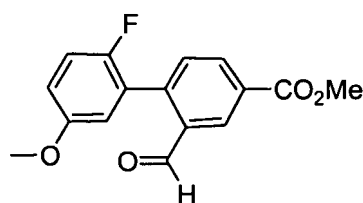
30

【0851】

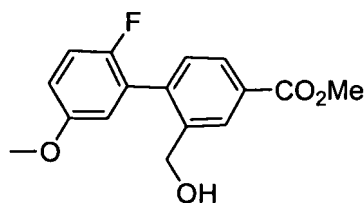
実施例 T31

【0852】

【化307】



T29.3



T31.1

40

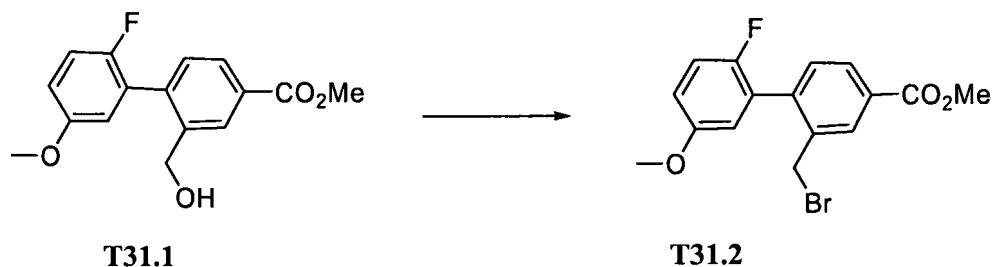
【0853】

メチル 2'-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (T31.1)。テトラヒドロホウ酸ナトリウム (Aldrichより入手可能) (0.656 g、17.3 mmol) を、MeOH (20 mL) 中の T29.3 (1.00 g、3.47 mmol) に少しずつゆっくり加えた。得られた混合物を室温で25分間攪拌した。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、1:2 の EtOAc/ヘキサン) により精製し、T31.1 (725 mg) を収率72%で得た。

50

【0854】

【化308】



10

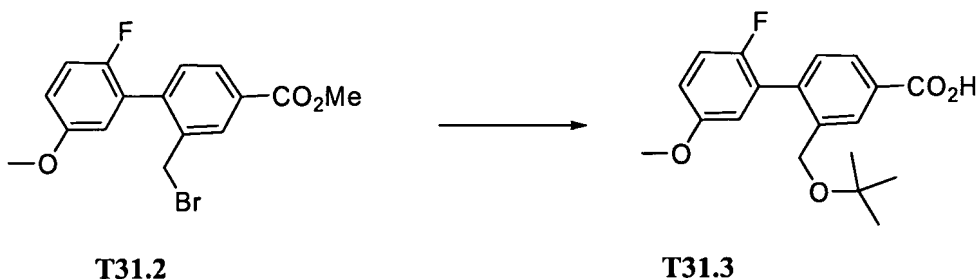
【0855】

メチル2-(ブロモメチル)-2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (T31.2)。T31.1 (0.725 g、2.50 mmol) およびトリフェニルホスフィン (2.62 g、9.99 mmol) の THF (20 mL) 中溶液に、1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン (Aldrichより入手可能) (1.78 g、9.99 mmol) を少しずつ加えた。得られた混合物を室温で20分間攪拌した。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、1:9のEtOAc/ヘキサン) により精製し、T31.2 (882 mg) を収率100%で得た。

【0856】

【化309】

20



【0857】

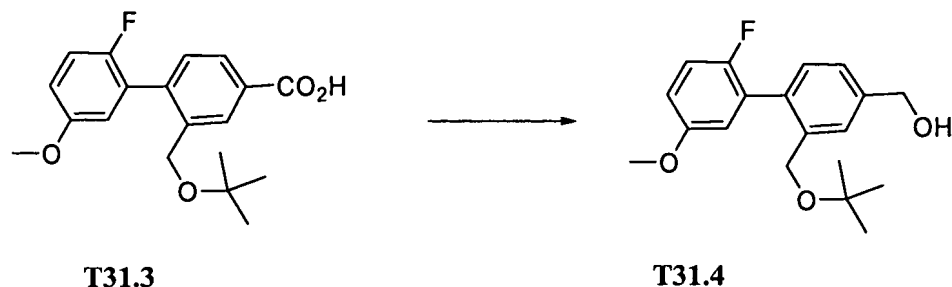
30

2-(((1,1-ジメチルエチル)オキシ)メチル)-2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (T31.3)。T31.2 (0.245 g、0.69 mmol) およびナトリウム2-メチルプロパン-2-オレート (0.20 g、2.1 mmol) の DMF (6 mL) 中混合物を室温で28分間攪拌した。混合物を1NのHClでpH3-4に酸性化し、次いでEtOAc (100 mL) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、1:4のEtOAc/ヘキサン) により精製し、T31.3 (49 mg) を収率20%で得た。

【0858】

【化310】

40



【0859】

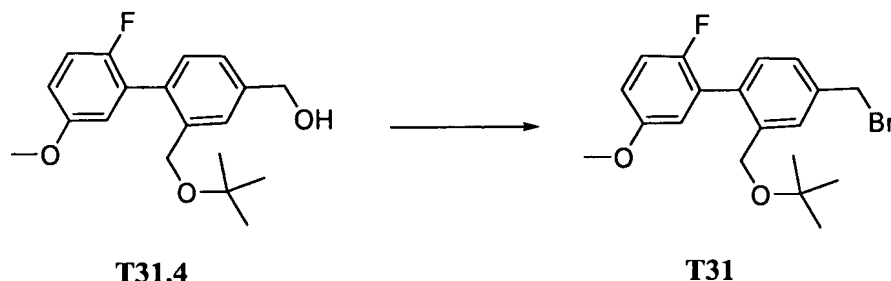
(2-(((1,1-ジメチルエチル)オキシ)メチル)-2'-フルオロ-5-(

50

メチルオキシ) - 1, 1'-ビフェニル-4-イル) メタノール (T 3 1. 4)。L A H (0. 1 5 m L、0. 1 5 m m o l) を、T 3 1. 3 (0. 0 4 9 g、0. 1 5 m m o l) の T H F (2 m L) 中溶液に加えた。得られた混合物を室温で 1 0 分間攪拌し、次いでブライン (5 m L) 中にゆっくり注ぎ入れた。混合物を E t O A c (2 x 5 0 m L) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、1 : 2 の E t O A c / ヘキサン) により精製し、T 3 1. 4 (6 m g) を得た。

【0 8 6 0】

【化 3 1 1】



10

【0 8 6 1】

4-(プロモメチル)-2-((1, 1-ジメチルエチル)オキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル (T 3 1)。T 3 1. 2 の合成にて記載した手順と同様の手順を用いて、プロモメチル化合物 T 3 1 を調製した。

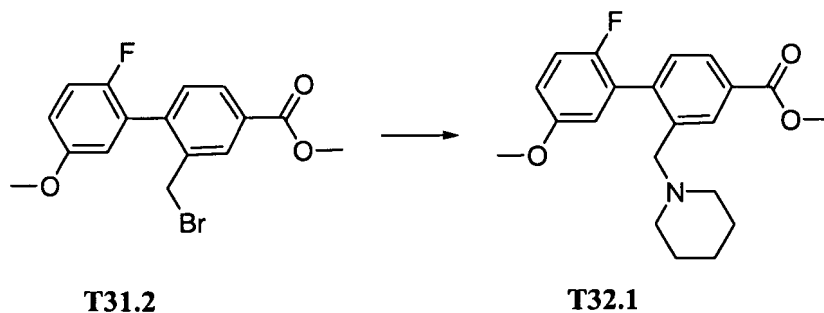
20

【0 8 6 2】

実施例 T 3 2

【0 8 6 3】

【化 3 1 2】



30

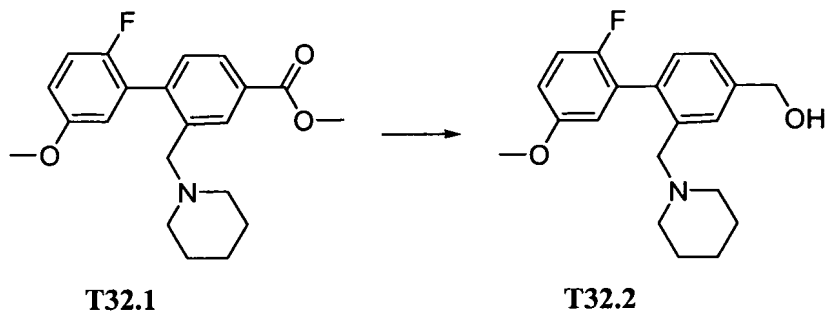
【0 8 6 4】

メチル 2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(1-ピペリジニルメチル)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシラート (T 3 2. 1)。ピペリジン (A l d r i c h より市販されている) (0. 0 3 8 g、0. 4 4 m m o l) を、T 3 1. 2 (0. 1 3 g、0. 3 7 m m o l) の D M S O (3 m L) 中溶液に加えた。次いで C s ₂ C O ₃ (0. 1 8 g、0. 5 5 m m o l) を反応物に加え、室温で 1 時間攪拌した。E t O A c (1 0 0 m L) を加え、有機相を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、1 : 1 の E t O A c / D C M) により精製して、T 3 2. 1 (1 0 0 m g) を収率 7 6 % で得た。M S E S I (陽イオン) m / e : 3 5 8 (M + H) ⁺。

40

【0 8 6 5】

【化 3 1 3】



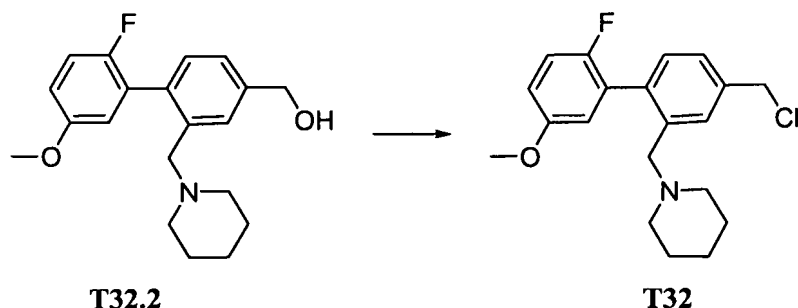
10

【0 8 6 6】

(2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(1-ピペリジニルメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(T32.2)。LAH(THF中1.0M溶液)(0.55mL、0.55mmol)を、T32.1(0.098g、0.27mmol)のTHF(5mL)中溶液に加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次いでこれをEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去した後、T32.2を無色油として収率100%で得た。

【0 8 6 7】

【化 3 1 4】



20

【0 8 6 8】

1-((4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)メチル)ピペリジン(T32)。塩化チオニル(0.066g、0.56mmol)を、T32.2(0.023g、0.070mmol)のDCM(1mL)中溶液に加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を除去した後、T32を収率100%で得た。

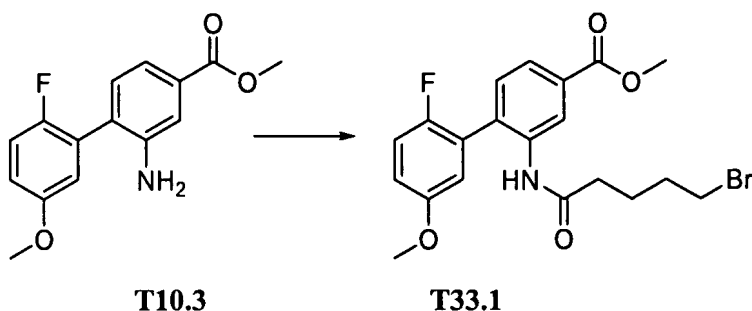
30

【0 8 6 9】

実施例 T 3 3

【0 8 7 0】

【化 3 1 5】



40

【0 8 7 1】

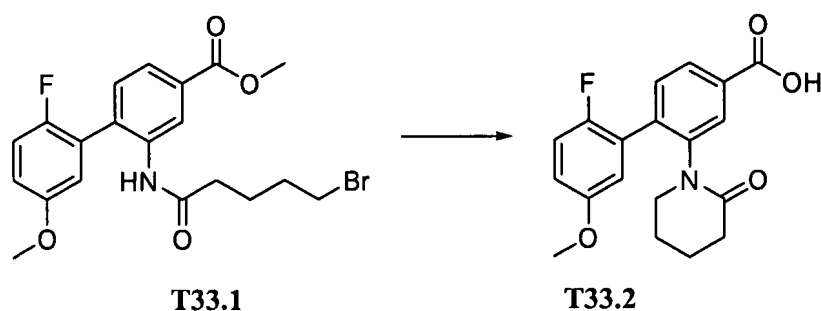
メチル2-((5-ブロモペンタノイル)アミノ)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(T33.1)。T10.3(0.7779g、2.83mmol)を含む乾燥丸底フラスコに、乾燥クロロホルム(8

50

mL)を0℃で加えた。5分後、5-ブロモバレリルクロリド(0.5mL、3.73mmol)(Aldrichより市販されている)を加え、続いて乾燥ピリジン(0.31mL、3.80mmol)を滴下添加した。反応混合物を室温に加熱し、TLCおよびLC-MSで監視した。3時間後、反応物をDCMで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、水で2回、およびブラインで1回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濾過し、濃縮した。残留物をイソプロパノールからの再結晶化により精製して、T33.1を灰白色固体として得た(726.2mg、収率59%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.78(1H, s)、7.91(1H, d, J=7.8Hz)、7.36(1H, d, J=7.8Hz)、7.15(1H, t, J=9.2Hz)、7.08(1H, s)、6.97(1H, dt, J=9.0, 3.7Hz)、6.81(1H, dd, J=5.9, 3.1Hz)、3.94(3H, s)、3.83(3H, s)、3.39(2H, t, J=6.3Hz)、2.28(2H, t, J=7.0Hz)、1.89(2H, m)、1.82(2H, m)。

【0872】

【化316】

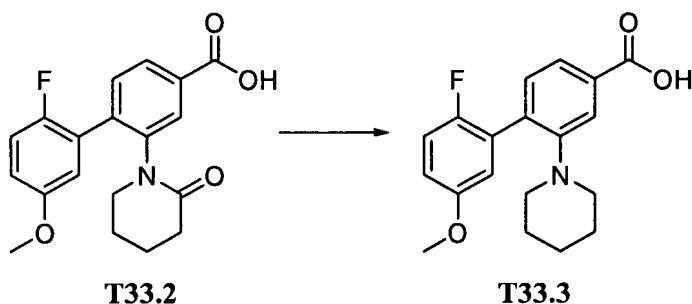


【0873】

2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸(T33.2)。T33.1(0.5858g、1.337mmol)を含む乾燥バイアルに、乾燥DMF(25mL)を加えた。混合物を0℃で約15分間攪拌し、次いでカリウムtert-ブトキシド(0.3766g、3.356mmol)を少しずつ注意深く加えた。混合物を145℃に加熱し、TLCおよびLC-MSで監視した。2.5時間後、反応物を室温に冷却し、次いで2Mクエン酸水溶液を用いて注意深くクエンチした。DCMで3回抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(DCM中0-25%MeOH)で精製して、T33.2を油として得た(440.1mg、収率96%)。MS ESI(陰イオン)m/e: 342.0(M-H)⁻。

【0874】

【化317】



【0875】

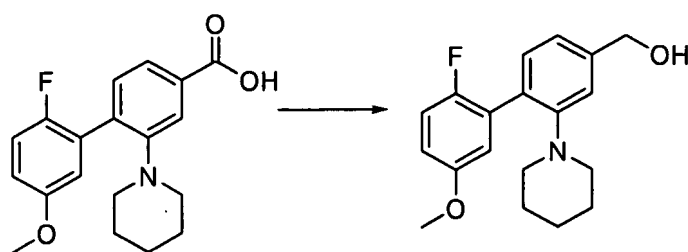
2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(1-ピペリジニル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸(T33.3)。T33.2(0.4401g、1.282mmol)の乾燥THF(8mL)中冷却溶液に、0℃でボランTHF錯体、THF中1.

0 M (2.5 mL、2.5 mmol) を滴下添加した。添加完了時に、反応物を 0 °C で維持し、TLC および LCMS により監視した。3 時間後、水を加えて反応物をクエンチし、得られた溶液を EtOAc で 3 回抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、次いでブラインで順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した後、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (DCM 中 0–25 % MeOH) で精製して、T33.3 を油として得た (292.9 mg、収率 69%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.85 (2H, m)、7.36 (1H, d, J = 7.8 Hz)、7.11 (2H, m)、6.86 (1H, dt, J = 8.9, 3.6 Hz)、3.83 (3H, s)、2.85 (4H, m)、1.46 (6H, m)。

10

【0876】

【化318】



T33.3

T33.4

20

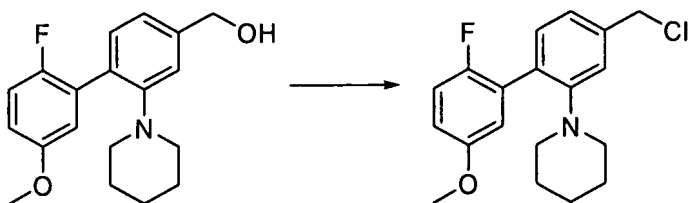
【0877】

(2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(1-ピペリジニル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール (T33.4)。T33.3 (0.2929 g、0.8893 mmol) の乾燥 THF (10 mL) 中冷却溶液に、0 °C で LAH (THF 中 1 M) (1.8 mL、1.8 mmol) を加えた。添加完了時に、反応物を 0 °C で維持し、TLC および LCMS により監視した。2 時間後、1 N の NaOH を加えて反応物をクエンチした (気体発生が起こった)。得られた溶液を EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル 60、ヘキサン中 0%–50% EtOAc で溶離した) により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、T33.4 を無色油として得た (231.8 mg、収率 83%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.25 (1H, d, J = 9.0 Hz)、7.11 (4H, m)、6.82 (1H, dt, J = 9.0, 3.5 Hz)、4.71 (2H, d, J = 5.5 Hz)、3.81 (3H, s)、2.81 (4H, m)、1.69 (1H, s)、1.43 (6H, m)。

30

【0878】

【化319】



T33.4

T33

40

【0879】

1-(4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)ピペリジン (T33)。T33.4 (0.2318 g、0.73 mmol) の乾燥 DMF (0.03 mL) および乾燥 DCM (3 mL) 中溶液に、塩化チオニル (0.13 mL、1.8 mmol) を 0 °C で加えた。得られた溶液を室温に加熱し、TLC および LCMS で監視した。45 分後、反応物を DCM で希釈し、次いで飽和炭

50

酸水素ナトリウム水溶液で1回、およびブラインで1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に溶媒を除去した後、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（0－5% EtOAc／ヘキサン）により精製して、T33（86.3mg、収率35%）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ ppm 7.16（1H, m）、7.00（4H, m）、6.72（1H, dt, J=9.0, 3.5Hz）、4.50（2H, s）、3.71（3H, s）、2.71（4H, m）、1.34（6H, m）。

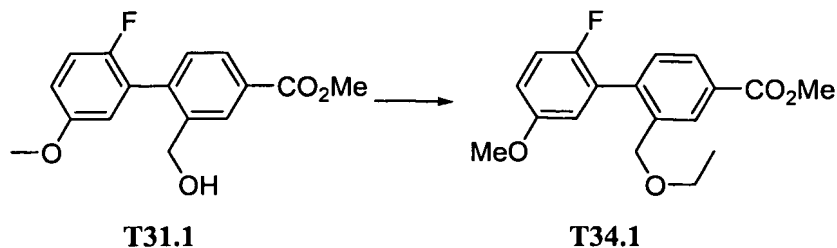
【0880】

実施例 T34

【0881】

【化320】

10



【0882】

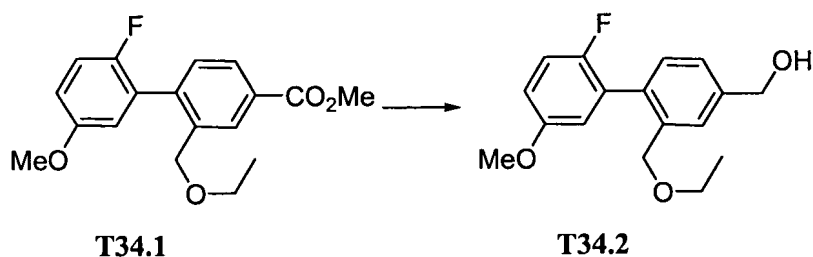
メチル 2－（（エチルオキシ）メチル）－2’－フルオロ－5’－（メチルオキシ）－1, 1’－ビフェニル－4－カルボキシレート（T34.1）。T31.1（0.200g、0.689mmol）のDMF（5mL）中溶液に、NaH（0.0198g、0.827mmol）を加えた。反応物を室温で10分間攪拌した。次いでヨウ化エチルを加え、反応物を室温で1時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、1：1のEtOAc／ヘキサン）により精製して、T34.1を収率79%で得た。MS ESI（陽イオン）m/e：336（M+18）⁺。

20

【0883】

【化321】

30



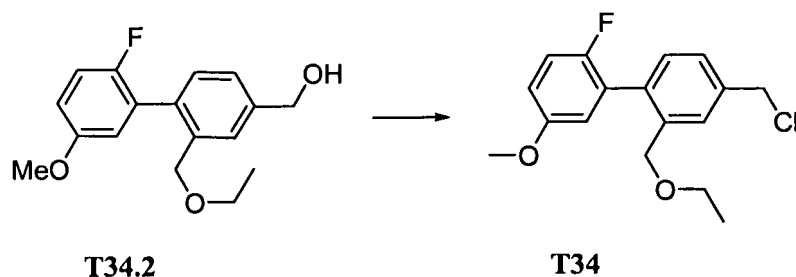
【0884】

（2－（（エチルオキシ）メチル）－2’－フルオロ－5’－（メチルオキシ）－1, 1’－ビフェニル－4－イル）メタノール（T34.2）。実施例T6の手順と同様の手順を用い、LAHを用いて実施例T34.1を還元して、T34.2を得た。

40

【0885】

【化 3 2 2】



【0 8 8 6】

10

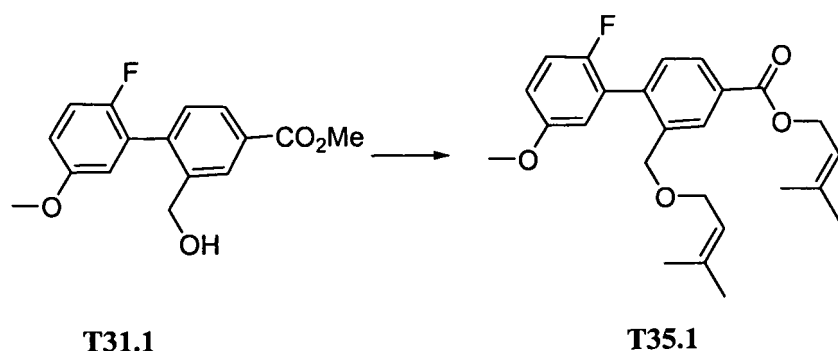
4-(クロロメチル)-2-((エチルオキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(T34)。実施例T6にて記載した手順と同様の手順を用い、化合物T34.2をクロロメチル化合物T34に変換した。

【0 8 8 7】

実施例T35

【0 8 8 8】

【化 3 2 3】



20

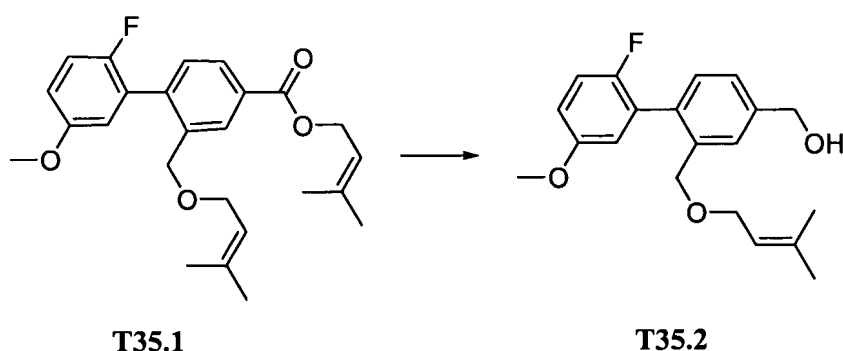
【0 8 8 9】

3-メチル-2-ブテニル2'-フルオロ-2-(((3-メチル-2-ブテニル)オキシ)メチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(T35.1)。T31.1(0.322mmol)のDMF(4mL)中溶液に、NaH(0.0100g、0.419mmol)を加えた。得られた混合物を室温で10分間攪拌した。1-ブロモ-3-メチルブター-2-エン(0.240g、1.61mmol)(Aldrichより市販されている)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、1:6のEtOAc/ヘキサン)により精製して、T35.1を無色油として収率77%で得た。MS ESI(陽イオン)m/e:430(M+18)⁺。

30

【0 8 9 0】

【化 3 2 4】



40

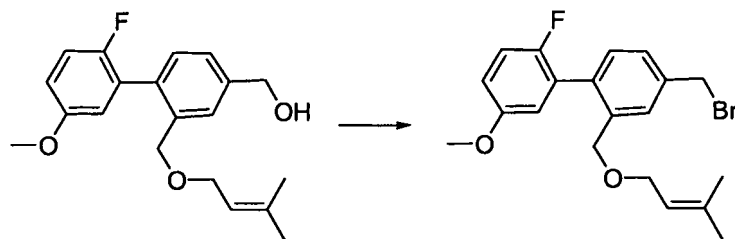
【0 8 9 1】

50

(2'-フルオロ-2-((3-メチル-2-ブテニル)オキシ)メチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(T35.2)。実施例T31.4に記載した手順と同様の手順を用いて、エステルT35.1をヒドロキシメチル化合物T35.2に変換した。

【0892】

【化325】



T35.2

T35

10

【0893】

4-(プロモメチル)-2'-フルオロ-2-((3-メチル-2-ブテニル)オキシ)メチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(T35)。実施例T30の手順と同様の手順を用い、ヒドロキシメチル化合物T35.2をプロモメチルT35に変換した。

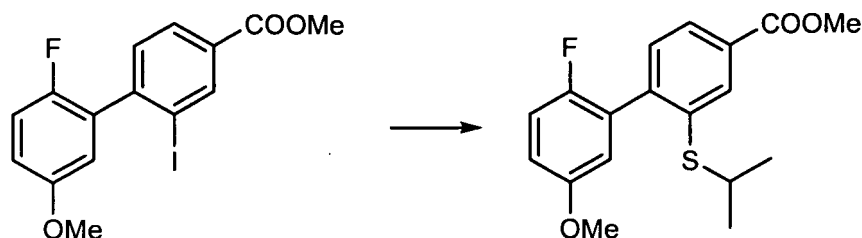
【0894】

20

実施例T36

【0895】

【化326】



T10.4

T36.1

30

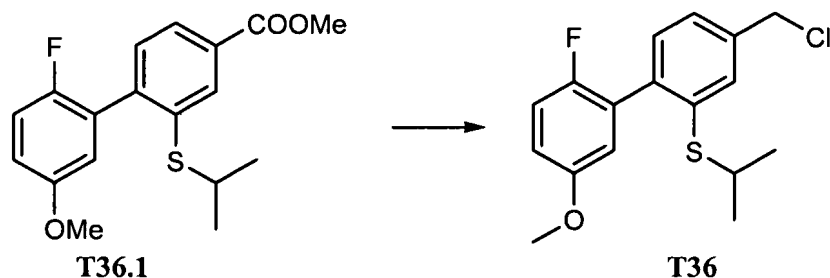
【0896】

2'-フルオロ-2-イソプロピルスルファニル-5'-メトキシ-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル(T36.1)。チューブに、T10.4(213mg、552μmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(143mg、1103μmol)およびトルエンを仕込み、排気し窒素での再充填を3回行った。Pd₂(dba)₃、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチル-9H-キサンテン(31.9mg、55.2μmol)およびプロパン-2-チオール(63.0mg、827μmol)を混合物に加え、次いで混合物を3回脱気した。懸濁液を終夜還流させ、濾過し、濃縮して残留物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、T36.1を淡黄色固体として得た(164mg、89%)。MSESlm/e:335.2(M+1)⁺。

40

【0897】

【化 3 2 7】



【0 8 9 8】

10

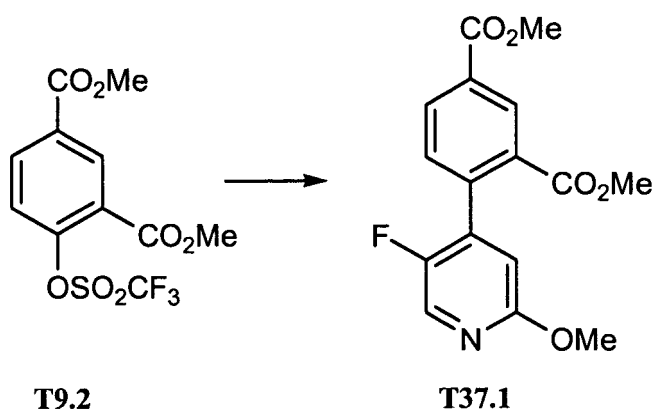
4-クロロメチル-2'-フルオロ-2-イソプロピルスルファニル-5'-メトキシ-ビフェニル (T 3 6)。T 3 を合成するために使用した方法と同様の方法で、T 3 6. 1 の還元とクロロ化を行った。MS ESI m/e : 325. 10 (M+H)⁺。

【0 8 9 9】

実施例 T 3 7 A および T 3 7 B

【0 9 0 0】

【化 3 2 8】



20

【0 9 0 1】

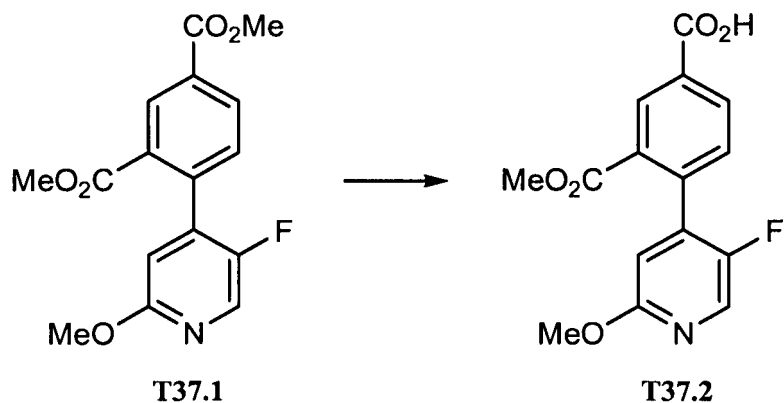
30

ジメチル 4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)-1,3-ベンゼンジカルボキシレート (T 3 7. 1)。T 9. 2 (1. 00 g、2. 9 mmol) の DMF (12 mL) 中攪拌溶液に、23℃で5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イルボロン酸 (0. 75 g、4. 4 mmol) (Asymchemより市販されている)、炭酸カリウム (1. 2 g、8. 8 mmol) を加え、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0. 24 g、0. 20 mmol) を加えた。混合物を90℃に加熱した。次いで反応混合物を17時間攪拌し、次いで室温に冷却した。反応物をブラインで希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中0-30% EtOAc) 上で精製して、T 3 7. 1 を無色固体として得た (0. 860 g、収率92%)。

【0 9 0 2】

40

【化 3 2 9】



10

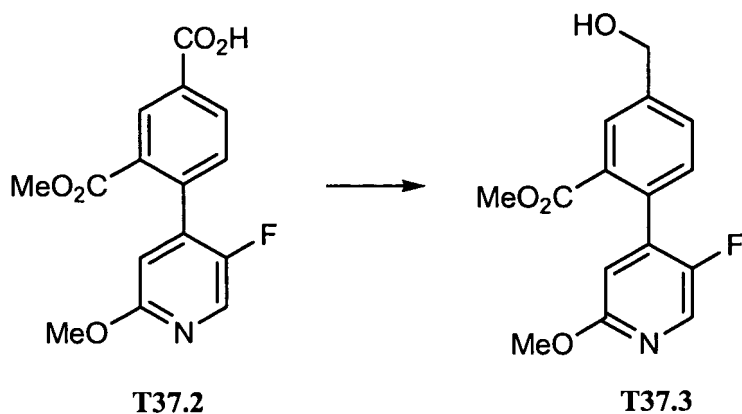
【0903】

4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)-3-((メチルオキシ)カルボニル)安息香酸 (T37.2)。T37.1 (0.860 g、2.7 mmol) の THF (7.00 mL) および MeOH (7.00 mL) 中攪拌溶液に、0℃で水酸化カリウム (1.5 mL、3.0 mmol) をゆっくり加えて、温度を 6℃未満に維持した。反応混合物を室温に加熱し、17時間攪拌した。その後、反応物を 1 N の HCl で酸性化し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去して、T37.2 を無色固体として得た (0.82 g、収率 100%)。

20

【0904】

【化 3 3 0】



30

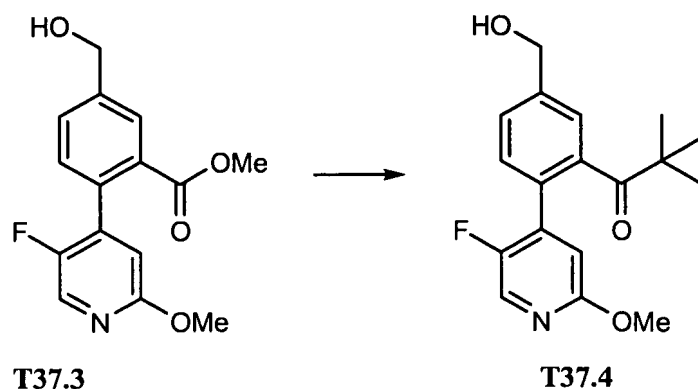
【0905】

メチル 2-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)-5-(ヒドロキシメチル)ベンゾアート (T37.3)。4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)-3-((メチルオキシ)カルボニル)安息香酸 T37.2 (0.416 g、1 mmol) の THF (14 mL) 中攪拌溶液に、0℃でボラン-THF (3 mL、3 mmol、1.0 M) を加えた。反応物を 23℃に加熱し、46時間攪拌した。次いで反応物を真空中で濃縮した。反応物を 1 N の HCl で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中 0-40% EtOAc) 上で精製して、T37.3 を無色固体として得た (0.307 g、収率 77%)。

40

【0906】

【化 3 3 1】



10

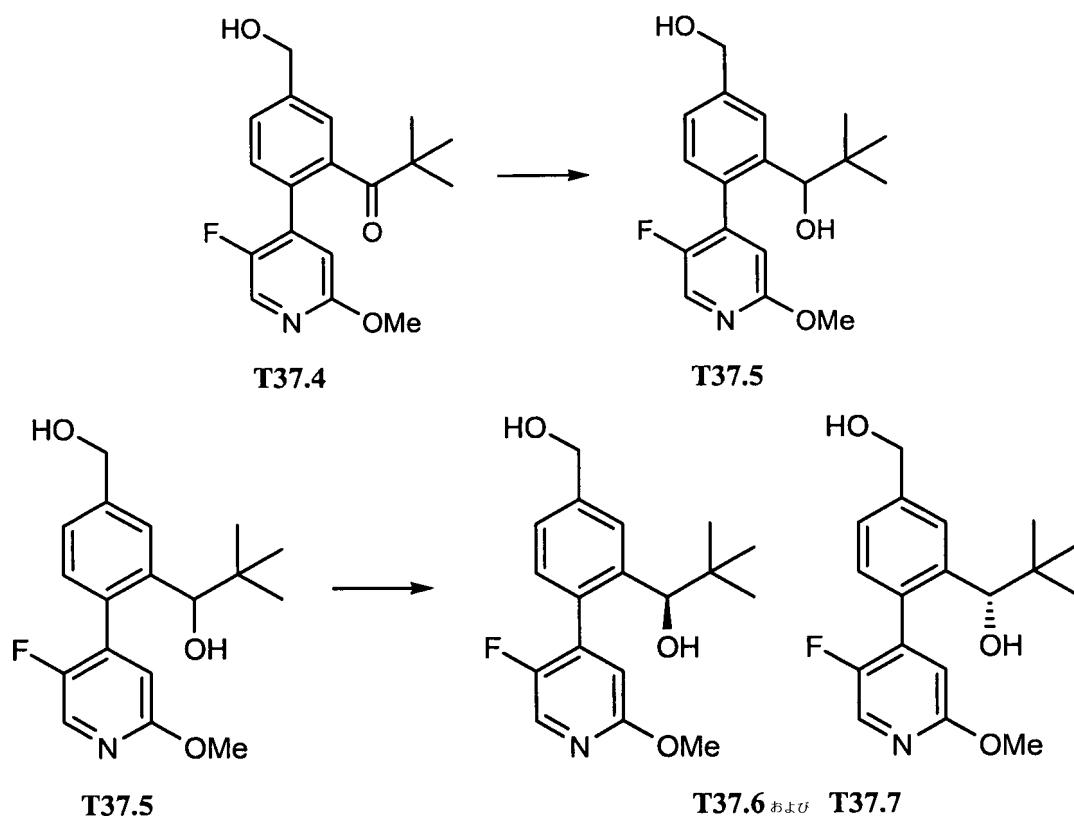
【0907】

1- (2- (5-フルオロ-2- (メチルオキシ) -4-ピリジニル) -5- (ヒドロキシメチル) フェニル) -2, 2-ジメチル-1-プロパノン (T37.4)。メチル2- (5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル) -5- (ヒドロキシメチル) ベンゾアート T37.3 (0.307 g、1 mmol) の THF (11 mL) 中攪拌溶液に、-78℃で tert-ブチルリチウム (2 mL、3 mmol) を加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中0-40% EtOAc) 上で精製して、T37.4を無色固体として得た (0.28 g、収率84%)。

20

【0908】

【化 3 3 2】



30

40

【0909】

(1R) -1- (2- (5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル) -5- (ヒドロキシメチル) フェニル) -2, 2-ジメチルプロパン-1-オールまたは (1S) -1- (2- (5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル) -5- (ヒドロキシメチル) フェニル) -2, 2-ジメチルプロパン-1-オール

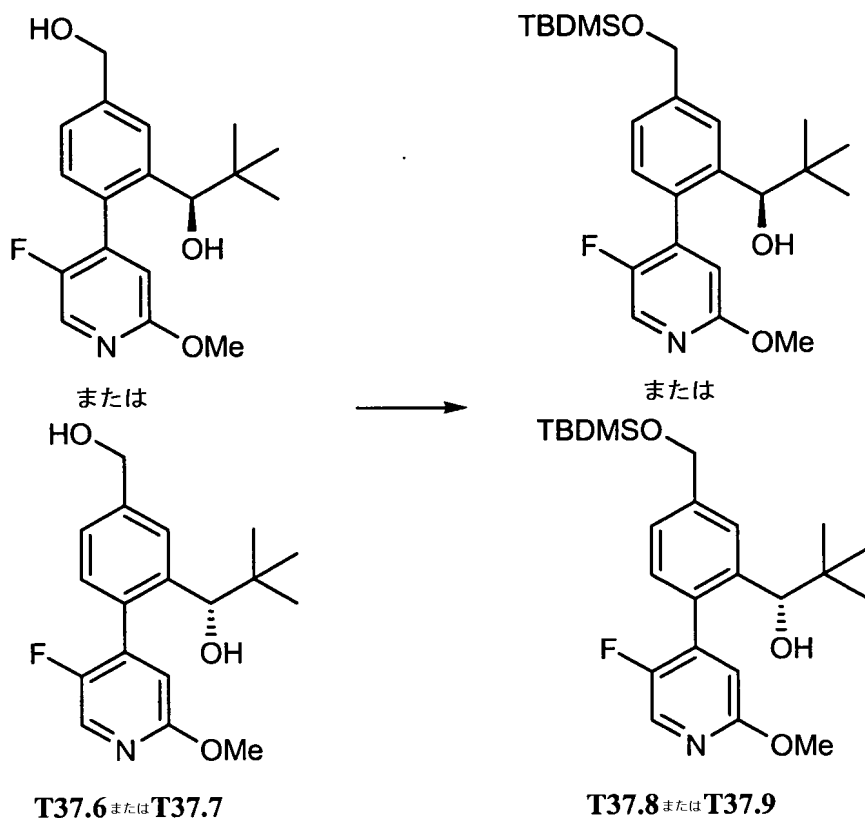
50

ル) フェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン-1-オール (T 37. 6 および T 37. 7)。1-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-5-(ヒドロキシメチル) フェニル)-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン T 37. 4 (0. 130 g、0. 4 mmol) の THF (2 mL) 中搅拌溶液に、0℃で LAH (0. 6 mL、0. 6 mmol、1. 0 M) を加えた。反応物を 3 時間搅拌した。次いで 1 N の NaOH (水溶液) を加えて反応混合物をクエンチした。反応物を EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中 0-20% EtOAc) 上で精製して、T 37. 5 を無色固体として得た (0. 120 g、収率 92%)。T 37. 5 のキラル分割を Chiracel-OD (ヘキサン中 4% IPA) 上で行い、T 37. 6 (ピーク 1-23. 87 分) および T 37. 7 (ピーク 2-29. 04 分) を得た。

10

【0910】

【化333】



20

30

【0911】

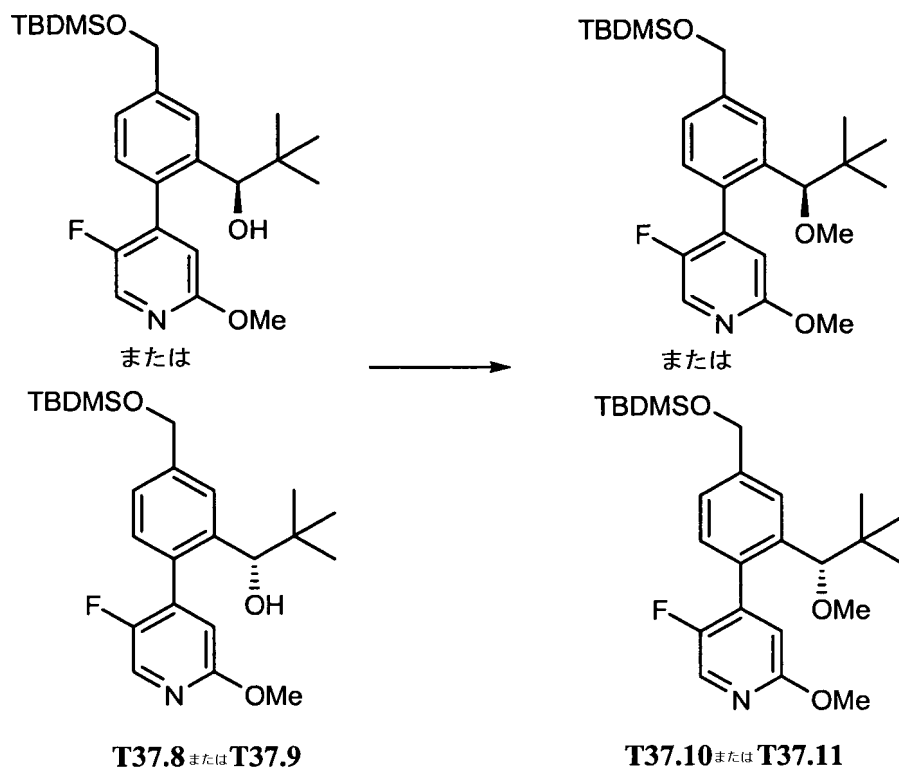
(1R)-1-(5-(((1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-2-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)-2,2-ジメチル-1-プロパノールまたは (1S)-1-(5-(((1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-2-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)-2,2-ジメチル-1-プロパノール (T 37. 8 または T 37. 9)。T 37. 6 または T 37. 7 (0. 050 g、0. 2 mmol) の DCM (2 mL) 中搅拌溶液に、23℃で tert-ブチルジメチルシリルクロリド (0. 03 mL、0. 2 mmol) を加え、続いて TEA (0. 03 mL、0. 2 mmol) および DMAP (0. 002 g、0. 02 mmol) を加えた。次いで反応物を 24 時間搅拌し、次いで真空中で濃縮した。反応物を EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中 0-20% EtOAc) 上で精製して、T 37. 8 または T 37. 9 を無色油として得た (0. 062 g、収率 91%)。

40

【0912】

50

【化 3 3 4】



10

20

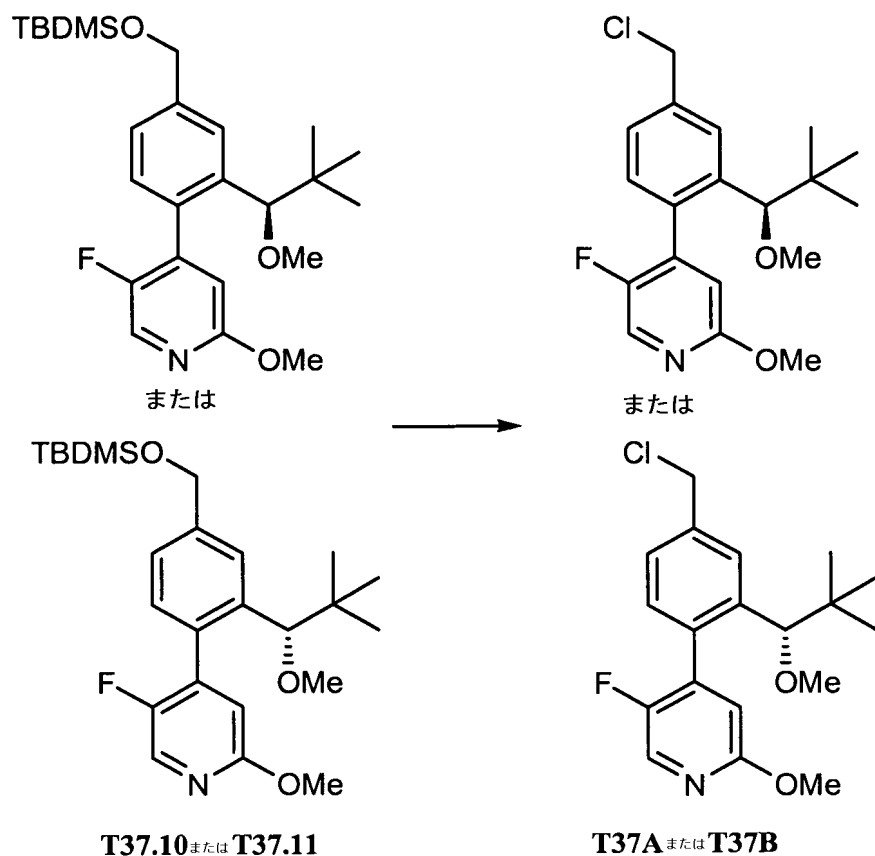
【0913】

4-((4-((1,1-ジメチルエチル)(ジメチルシリル)オキシ)メチル)-2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)フェニル)-5-フルオロ-2-(メチルオキシ)ピリジンまたは4-((4-((1,1-ジメチルエチル)(ジメチルシリル)オキシ)メチル)-2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)フェニル)-5-フルオロ-2-(メチルオキシ)ピリジン (T37.10 または T37.11)。T37.8 または T37.9 (0.062 g、0.14 mmol) の DMF (1.4 mL) 中攪拌溶液に、23℃でヨードメタン (0.018 mL、0.29 mmol) を加え、続いて水素化ナトリウム (0.0069 g、0.29 mmol) を加えた。次いで反応物を50℃で15時間攪拌し、水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下に除去し、次いで生成物をシリカゲル (ヘキサン中0-40% EtOAc) 上で精製して、T37.10 または T37.11 を無色油として得た (0.047 g、収率73%)。

30

【0914】

【化 3 3 5】



10

20

【0915】

4-(4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)フェニル)-5-フルオロ-2-(メチルオキシ)ピリジンまたは4-(4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)フェニル)-5-フルオロ-2-(メチルオキシ)ピリジン(T37AまたはT37B)。T37.10またはT37.11(0.047g、0.10mmol)のDCM(1.0mL)およびDMF(0.0081mL)中攪拌溶液に、0℃で塩化チオニル(0.015mL、0.21mmol)を加えた。次いで反応物を室温で1時間攪拌し、真空中で濃縮した。次いで生成物をシリカゲル(ヘキサン中0-10%EtOAc)上で精製して、T37AまたはT37Bを無色固体として得た(0.032g、収率87%)。

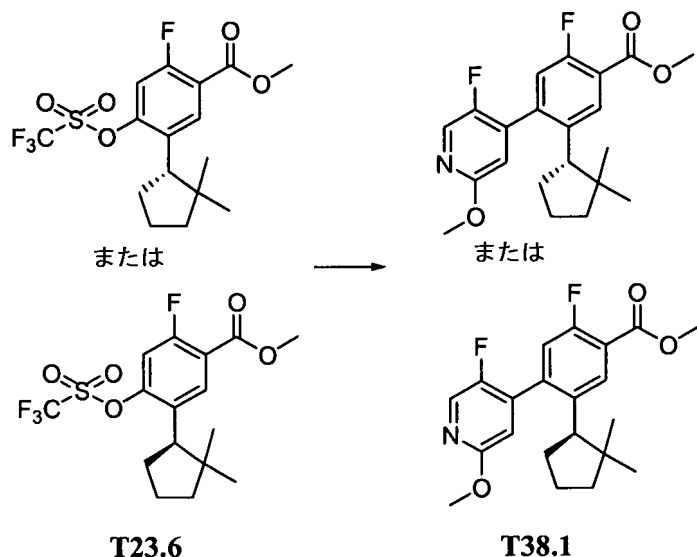
30

【0916】

実施例 T 3 8

【0917】

【化 3 3 6】



10

【0 9 1 8】

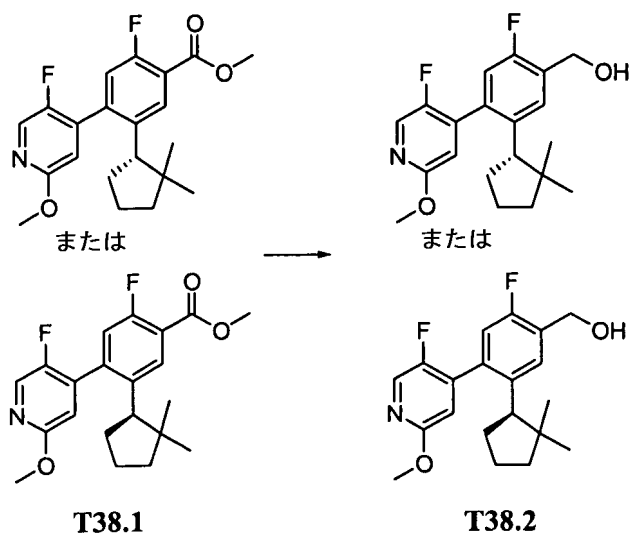
メチル 5-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2-フルオロ-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)ベンゾアートまたはメチル 5-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2-フルオロ-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)ベンゾアート (T38.1)。T23.6 (0.7937 g、1.992 mmol) の DMF (4 mL) 中攪拌溶液に、23℃で 5-フルオロ-2-メトキシピリジンボロン酸 (Asymchem より市販されている) (0.5115 g、2.992 mmol) および炭酸カリウム (0.8279 g、5.990 mmol) を加え、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.2374 g、0.2054 mmol) を加えた。混合物を 90℃ に加熱した。2 時間後、LCMS は、反応が完結していることを示した。混合物を室温に冷却し、次いで水で希釈した。EtOAc で 3 回抽出した後、混合物を真空中で濃縮し、次いでシリカゲル (0%–20% EtOAc/ヘキサン) 上で精製して、T38.1 (601.2 mg、収率 80%) を得た。MS ESI (陽イオン) m/e : 376.1 (M+H)⁺。

20

30

【0 9 1 9】

【化 3 3 7】



40

【0 9 2 0】

(5-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2-フルオロ-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メタノールまたは (5-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2-フルオロ-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メタノール

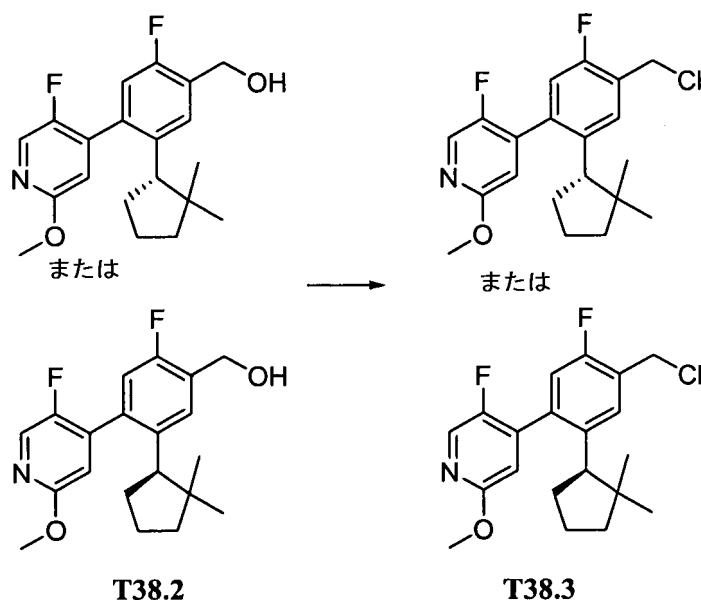
50

(1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2-フルオロ-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メタノール(T38.2)。T38.1(0.6012g、1.601mmol)の乾燥THF(15mL)中冷却溶液に、0℃でLAH(THF中1.0M)(3.2mL、3.2mmol)を滴下添加した。添加完了時に、反応物を0℃で維持し、TLCおよびLCMSにより監視した。45分後、1NのNaOHを加えて反応物をクエンチした。気体が発生した。得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した後、残留物をシリカゲル(0%-20%EtOAc/ヘキサン)上で精製して、T38.2(449.9mg、収率81%)を得た。MS ESI(陽イオン)m/e:348.1(M+H)⁺。

10

【0921】

【化338】



20

【0922】

4-(4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-2-(メチルオキシ)ピリジンまたは4-(4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-2-(メチルオキシ)ピリジン(T38.3)。T38.2(0.4463g、1.285mmol)の乾燥DCM(17mL)および乾燥DMF(0.12mL)中溶液に、塩化チオニル(0.19mL、2.605mmol)を0℃で加えた。得られた溶液を室温に加温し、TLCおよびLCMSで監視した。1.5時間後、反応物を濃縮した。残留物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で1回、およびブラインで1回洗浄した。続いて有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0-15%EtOAc/ヘキサン)により精製して、T38.3(446.9mg、収率95%)を得た。MS ESI(陽イオン)m/e:366.1(M+H)⁺。

30

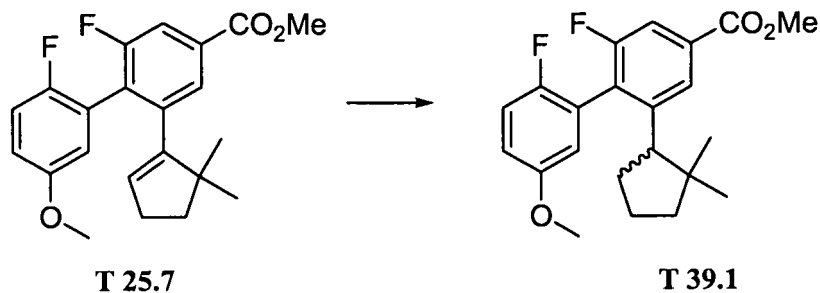
40

【0923】

実施例T39

【0924】

【化 3 3 9】



【0 9 2 5】

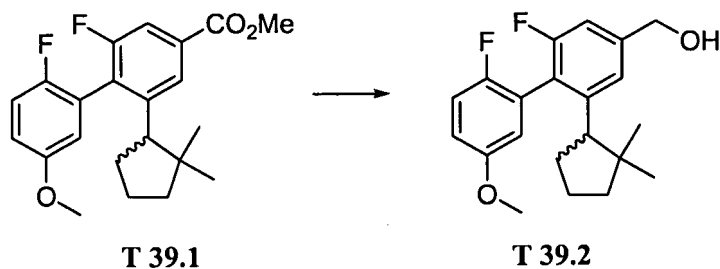
10

メチル 2- (2, 2-ジメチルシクロペンチル) -2', 6-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (T 39.1)。乾燥 MeOH (8 mL) および EtOAc (5 mL) 中の T 25.7 (0.7168 g、1.925 mmol) を含むフラスコに、パラジウム、活性炭素担持 10 重量% (0.2103 g、0.1976 mmol) を加えた。パージした後、混合物を水素雰囲気下室温で攪拌した。18.5 時間後、混合物を Celite (登録商標) 濾過助剤を通して濾過した。濃縮した後、水素化生成物 T 39.1 (703.6 mg、収率 98%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.88 (1H, s)、7.65 (1H, dd, J = 9.4, 1.6 Hz)、7.13 (2H, m)、6.96 (2H, m)、6.77 (1H, dd, J = 5.5, 3.1 Hz)、3.95 (3H, s)、3.80 (3H, s)、2.76 (1H, ddd, J = 10.3, 8.3, 1.8 Hz)、2.19 (1H, m)、2.08 (1H, m)、1.91 (1H, m)、1.75 (2H, m)、1.45 (1H, m)、0.78 (3H, s)、0.64 (3H, s)。

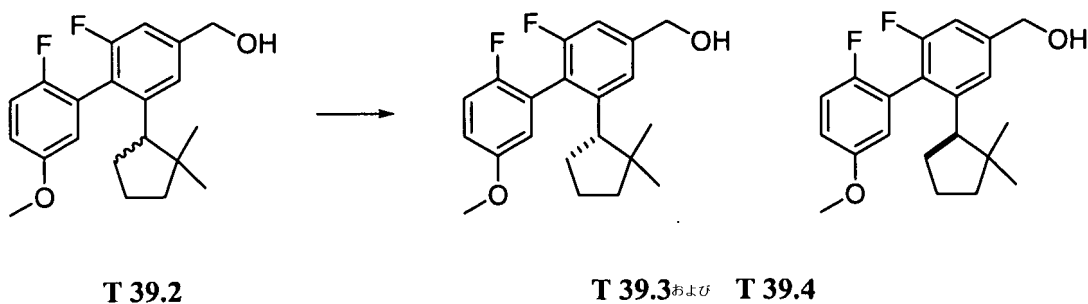
20

【0 9 2 6】

【化 3 4 0】



30



40

【0 9 2 7】

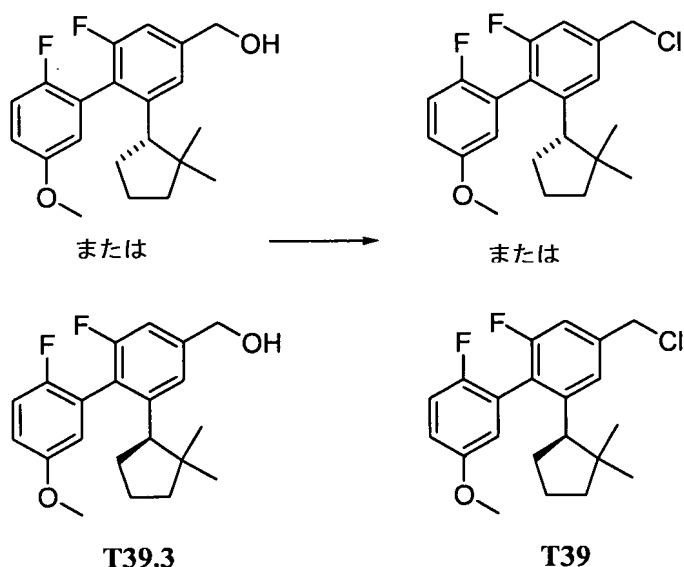
(2-((1S)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2', 6-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル) メタノールおよび (2-((1R)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2', 6-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル) メタノール (T 39.3 または T 39.4)。T 39.1 (0.7036 g、1.879 mmol) の乾燥 THF (15 mL) 中冷却溶液に、0℃で LAH、THF 中 1.0 M (4 mL、4.0 mmol) を滴下添加した。添加完了時に、反応物を 0℃で維持し、TLC および LCMS により監視した。45 分後、1 N の NaOH を加えて反応物をクエンチした (気体発生が起こった)。得られた溶液を

50

EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂ゲル60、ヘキサン中0%–50% EtOAcで溶離した）により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、無色油を得、これはT39.2として固化した（300.5mg、収率46%）。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ ppm 7.16（1H, s）、7.10（2H, m）、6.92（1H, m）、6.77（1H, dd, J=5.9, 3.1Hz）、4.74（2H, s）、3.81（3H, m）、2.73（1H, ddd, J=10.3, 8.3, 1.8Hz）、2.17（1H, m）、2.04（1H, m）、1.87（1H, m）、1.73（3H, m）、1.42（1H, m）、0.78（3H, s）、0.64（3H, s）。T39.2のキラル分割をChiracel-OJ（ヘキサン中2% IPA）上で行い、T39.3（ピーク1）およびT39.4（ピーク2）を得た。両方のエナンチオマーを実施例化合物を合成するために使用し、両方のエナンチオマーより活性化化合物を得た。

【0928】

【化341】



【0929】

4-（クロロメチル）-2-（（1S）-2,2-ジメチルシクロペンチル）-2',6-ジフルオロ-5'-（メチルオキシ）-1,1'-ビフェニルまたは4-（クロロメチル）-2-（（1R）-2,2-ジメチルシクロペンチル）-2',6-ジフルオロ-5'-（メチルオキシ）-1,1'-ビフェニル（T39AまたはT39B）。T39.3（0.1171g、0.338mmol）の乾燥DCM（4.5mL）および乾燥DMF（0.03mL）中溶液に、塩化チオニル（0.05mL、0.685mmol）を0℃で加えた。得られた溶液を室温に加熱し、TLCおよびLCMSで監視した。19時間後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（0–5% EtOAc／ヘキサン）により精製して、T39（99.7mg、収率81%）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ ppm 7.18（1H, d, J=1.6Hz）、7.13（2H, m）、6.95（1H, m）、6.77（1H, dd, J=5.9, 3.1Hz）、4.68（2H, m）、3.84（3H, m）、2.73（1H, ddd, J=10.3, 8.3, 1.8Hz）、2.18（1H, m）、2.01（1H, m）、1.88（1H, m）、1.73（3H, m）、1.44（1H, m）、0.78（3H, s）、0.64（3H, s）。

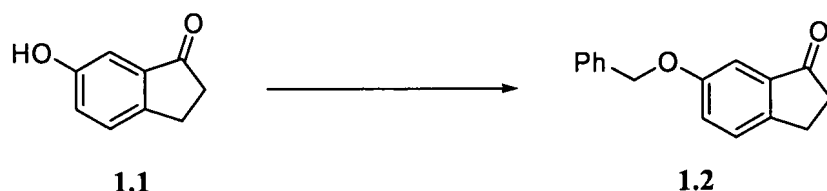
【0930】

実施例化合物の合成

実施例1

【0931】

【化342】



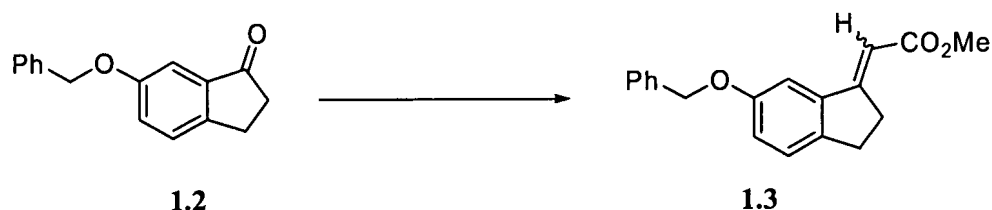
【0932】

6-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロインデン-1-オン (1.2)。6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロインデン-1-オン (Aldrichより入手可能) (5.0 g、34 mmol)、1-(ブロモメチル)ベンゼン (1.1) (Aldrichより入手可能) (4.4 mL、37 mmol) および炭酸セシウム (25 g、78 mmol) のDMF中混合物を室温で23時間攪拌した。反応混合物をEtOAc (400 mL) で希釈した。混合物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。回転蒸発により溶媒を除去した後、残留物をカラムクロマトグラフィー (1:4のEtOAc/ヘキサン) により精製した。生成物1.2を白色固体として収率67%で得た。

10

【0933】

【化343】



20

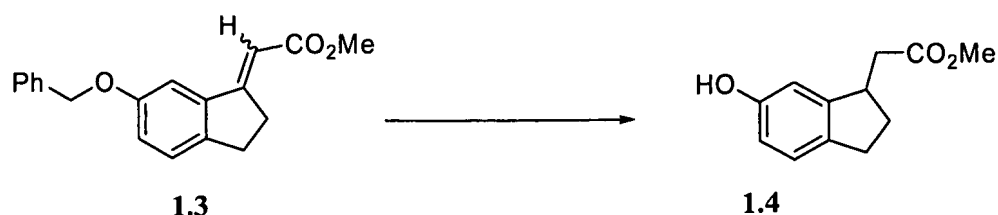
【0934】

(E)-メチル2-(6-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロインデン-1-イル)アセタート (1.3)。-78℃で、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (ヘキサン中1.0 M) (4 mL、26 mmol) を、メチル2-(トリメチルシリル)アセタート (4 g、26 mmol) のTHF (20 mL) 中溶液にゆっくり加えた。反応混合物を-78℃で22分間維持した。次いでTHF (20 mL) 中の1.2 (3.5 g、15 mmol) を混合物にゆっくり加えた。混合物を-78℃で攪拌し、室温に終夜加温した。次いで反応混合物を水 (30 mL) 中に注ぎ入れ、EtOAc (300 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。回転蒸発により溶媒を除去した後、残留物をカラムクロマトグラフィー (1:4のEtOAc/ヘキサン) により精製した。生成物1.3を白色固体として収率38%で得た。

30

【0935】

【化344】



40

【0936】

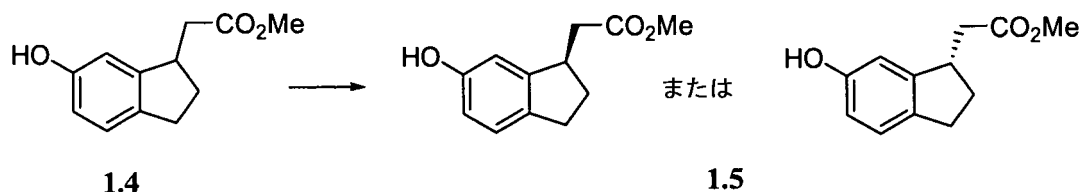
メチル2-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アセタート (1.4)。水素下、(E)-メチル2-(6-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロインデン-1-イル)アセタート (1.3) (1.64 g、5.57 mmol)、炭素担持パラジウム (10%) (0.462 g、3.90 mmol) のMeOH (30 mL) 中混合物を24時間攪拌した。次いで混合物をシリカゲルを通して濾過し、EtO

50

A cで溶離してP d - Cを除去した。回転蒸発により溶媒を除去した後、残留物をカラムクロマトグラフィー（1 : 1のE t O A c / ヘキサン）を用いて精製した。生成物1 . 4を無色油として収率68%で得た。

【 0 9 3 7 】

【化 3 4 5】

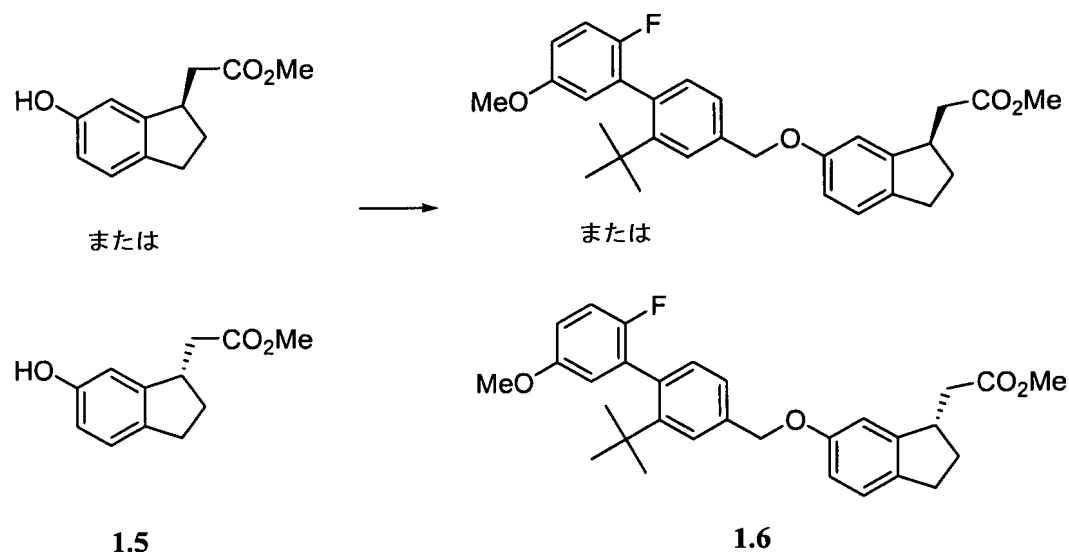


【 0 9 3 8 】

(R)－メチル 2－(6－ヒドロキシ－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル)アセタートまたは (S)－メチル 2－(6－ヒドロキシ－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル)アセタート (1.5)。キラル分割カラム：OJ、溶媒：14% IPA：ヘキサンを用いてキラル分割を行った。エナンチオマーの 1 つ 1.5 (0.36 g) を光学純度 > 99% で得た。

【 0 9 3 9 】

【化 3 4 6】

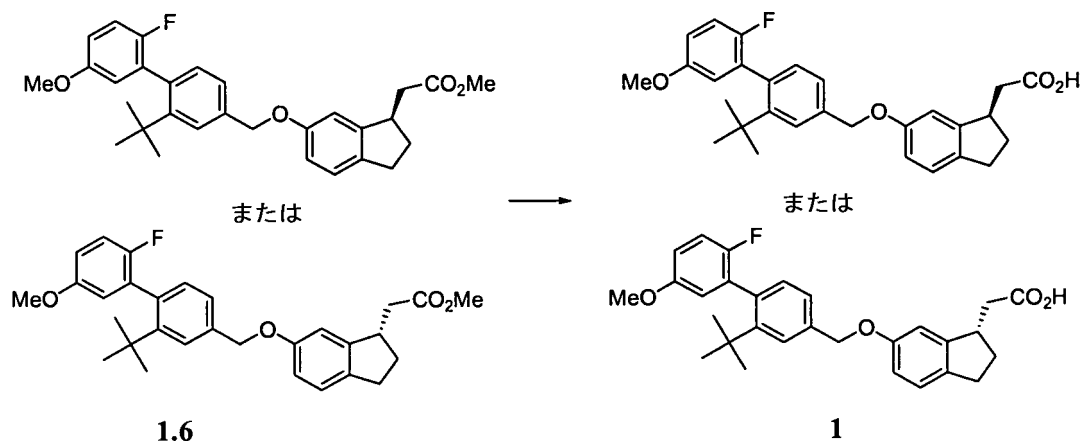


【 0 9 4 0 】

(R)-2-(6-(アリールオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸または(S)-2-(6-(アリールオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸(1.6)。1.5(0.050g、0.24mmol)、4-(クロロメチル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(方法A)(0.061g、0.24mmol)および炭酸セシウムのDMF中混合物を室温で終夜撹拌した。次いで反応混合物をEtOAc(400mL)で希釈した。混合物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。回転蒸発により溶媒を除去した後、残留物をカラムクロマトグラフィー(1:7のEtOAc:ヘキサン)を用いて精製して、生成物1.6を得た。

【 0 9 4 1 】

【化 3 4 7】



10

【0 9 4 2】

((1R) - 6 - (((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) 酢酸 または ((1S) - 6 - (((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) 酢酸 (1))。 1. 6、NaOH (10% 水溶液) (1 mL)、EtOH (3 mL) の混合物を室温で 4 時間攪拌した。EtOH を除去することにより混合物を濃縮し、水 (2 mL) を加えた。次いで混合物を 1 N の HCl で pH 3 - 5 に酸性化した。混合物を EtOAc (150 mL) で抽出し、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、1% MeOH / DCM) により精製して、1 を得た。MS ESI (陰イオン) M/E : 461 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.63 (d, J = 1 Hz, 1H)、7.29 (m, 1H)、7.12 - 7.19 (m, 2H)、6.98 (m, 3H)、6.81 - 6.84 (m, 2H)、5.09 (s, 2H)、3.75 (s, 3H)、3.40 (m, 1H)、2.78 (m, 3H)、2.31 (m, 2H)、1.65 (m, 1H)、1.18 (s, 9H)。

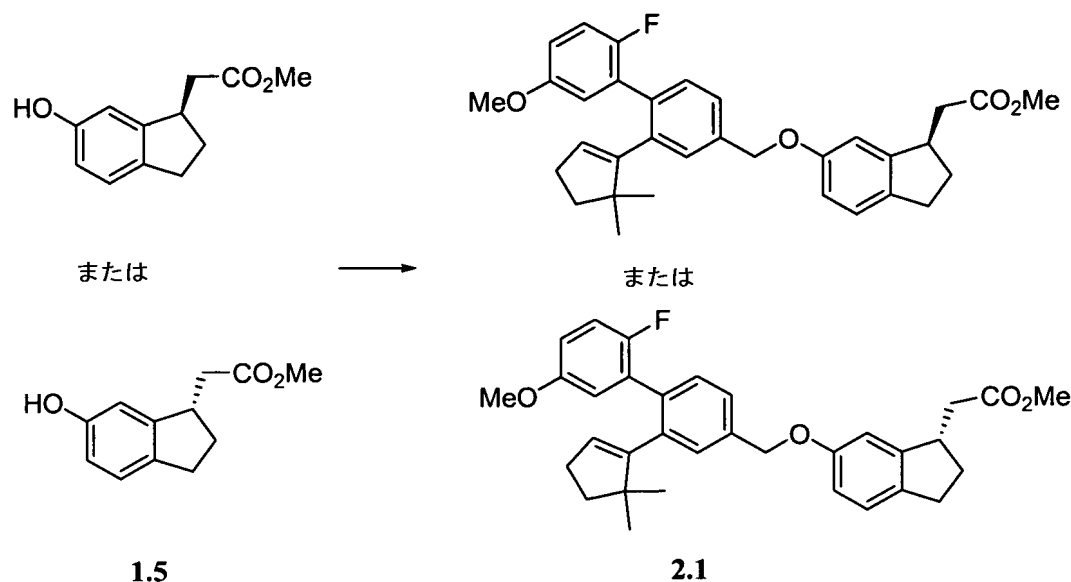
20

【0 9 4 3】

実施例 2

【0 9 4 4】

【化 3 4 8】



40

【0 9 4 5】

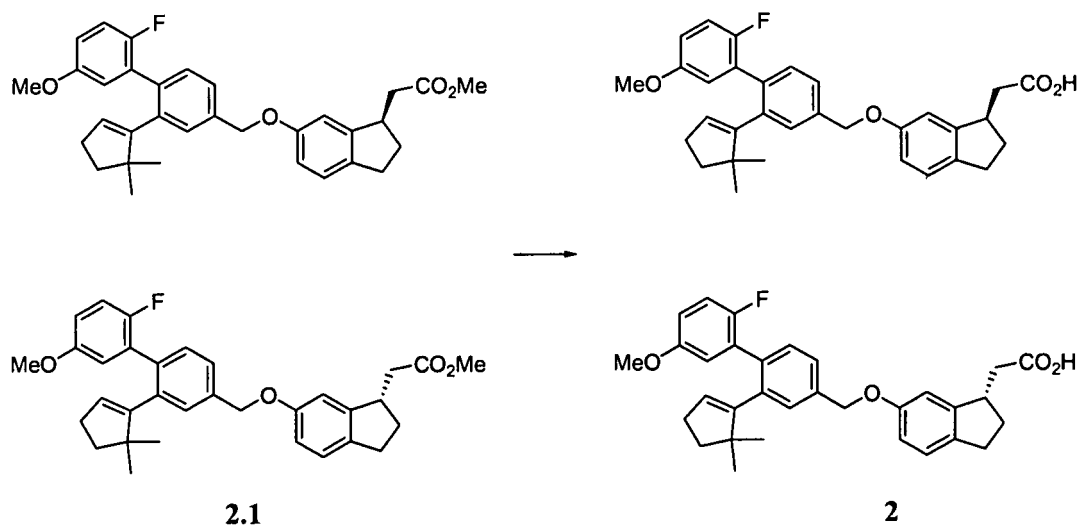
50

メチル（（１Ｒ）－６－（（（２－（５，５－ジメチル－１－シクロペンテン－１－イル）－２’－フルオロ－５’－（メチルオキシ）－１，１’－ビフェニル－４－イル）メチル）オキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）アセタートまたはメチル（（１Ｓ）－６－（（（２－（５，５－ジメチル－１－シクロペンテン－１－イル）－２’－フルオロ－５’－（メチルオキシ）－１，１’－ビフェニル－４－イル）メチル）オキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）アセタート（２．１）。１．５から１．６の合成にて記載した手順と同様の手順を用いて、１．５および４－（クロロメチル）－２－（５，５－ジメチル－１－シクロペンテン－１－イル）－２’－フルオロ－５’－（メチルオキシ）－１，１’－ビフェニル（Ｂ．９）から、標題化合物を合成した。

10

【０９４６】

【化３４９】



20

【０９４７】

（（１Ｒ）－６－（（（２－（５，５－ジメチル－１－シクロペンテン－１－イル）－２’－フルオロ－５’－（メチルオキシ）－１，１’－ビフェニル－４－イル）メチル）オキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）酢酸または（（１Ｓ）－６－（（（２－（５，５－ジメチル－１－シクロペンテン－１－イル）－２’－フルオロ－５’－（メチルオキシ）－１，１’－ビフェニル－４－イル）メチル）オキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）酢酸（２）。１．６から１を合成するために記載した手順と同様の手順を用いて、２．１から標題化合物を合成した。MS ESI（陰イオン）M/E：４９９（M-H）。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 7.56（d，J＝10 Hz，1H）、7.41（m，1H）、7.28. 7.31（m，2H）、7.10-7.13（m，2H）、6.95（d，J＝2 Hz，1H）、6.90（m，1H）、6.81-6.85（m，2H）、5.51（s，1H）、5.13（s，2H）、3.72（s，3H）、2.71-2.78（m，3H）、2.29（m，2H）、2.20（m，2H）、1.65-1.70（m，1H）、1.60（m，2H）、0.80（d，6H）。

30

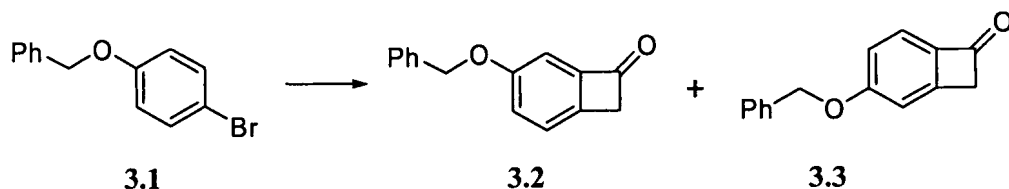
40

【０９４８】

実施例 3

【０９４９】

【化 3 5 0】

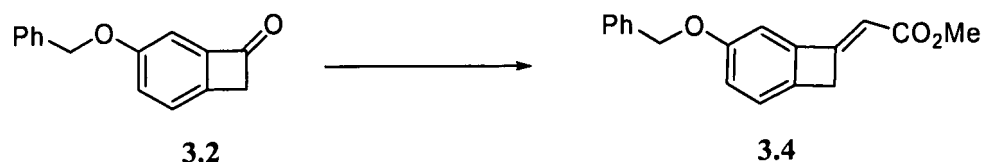


【0 9 5 0】

5-(ベンジルオキシ)シクロブタベンゼン-1(2H)-オン(3.2)および4-(ベンジルオキシ)シクロブタベンゼン-1(2H)-オン(3.3)。1-(ベンジルオキシ)-4-ブロモベンゼン3.1(Aldrichより入手可能)(5.00g、19mmol)、ケテンジエチルアセタール(5.0mL、38mmol)およびナトリウムアミド(1.5g、38mmol)のTHF(20mL)中混合物を、密封管中76℃で19時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物をEtOAc(280mL)で希釈し、水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を回転蒸発により除去し、残留物をアセトン(70mL)および1NのHCL(10mL)と混合した。室温で1時間攪拌した後、これをNaHCO₃溶液で中和した。混合物を濃縮し、EtOAc(300mL)で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残留物をクロマトグラフィー(1:1のDCM/ヘキサン)により精製して、生成物3.2を淡黄色固体として収率41%で、および3.3を茶褐色油として収率12%で得た。

【0 9 5 1】

【化 3 5 1】

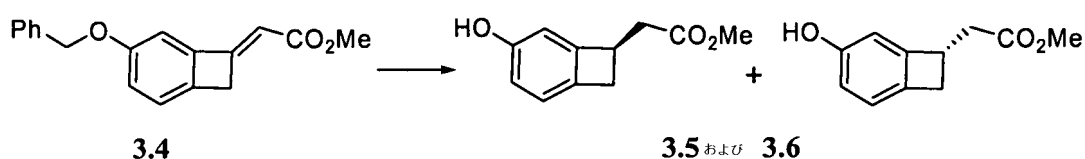


【0 9 5 2】

(E)-メチル2-(5-(ベンジルオキシ)シクロブタベンゼン-1(2H)-イリデン)アセタート(3.4)。-78℃で、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中1.0M)(7.1mL、7.1mmol)を、メチル2-(トリメチルシリル)アセタート(1.2mL、7.1mmol)のTHF(6mL)中溶液にゆっくり加えた。これを-78℃で12分間維持した。THF(3mL)中の5-(ベンジルオキシ)シクロブタベンゼン-1(2H)-オン(3.2)(0.88g、3.9mmol)を一度に加えた。これを-78℃で攪拌し、室温に終夜攪拌した。EtOAc(300mL)を加え、これをブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、1:6のEtOAc/ヘキサン)により精製して、3.4を収率14%で得た。

【0 9 5 3】

【化 3 5 2】



【0 9 5 4】

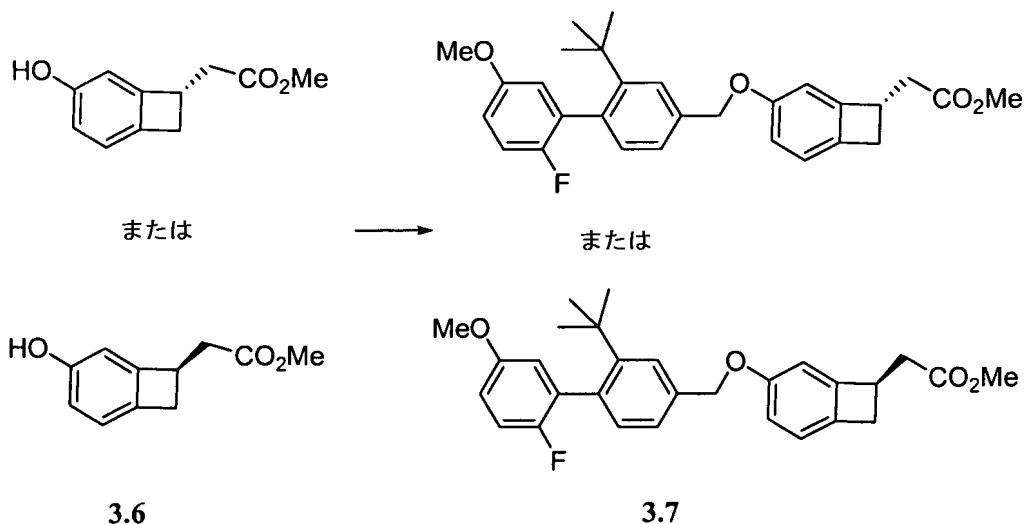
(R)-メチル2-(5-ヒドロキシ-1,2-ジヒドロシクロブタベンゼン-1-イル)アセタートおよび(S)-メチル2-(5-ヒドロキシ-1,2-ジヒドロシクロブタベンゼン-1-イル)アセタート(3.5および3.6)。水素下、3.4、パラジウム

ムー炭素の MeOH (10 mL) 中混合物を 1 時間攪拌した。次いでシリカゲルを通して混合物を濾過してパラジウムー炭素を除去した。溶媒を除去した後、残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、1 : 4 の EtOAc / ヘキサン) により精製して、ラセミ体のメチル 2- (5-ヒドロキシ-1, 2-ジヒドロシクロブタベンゼン-1-イル) アセタートを得た。ラセミ体をキラル HPLC (カラム: OD-H; 4% IPA / ヘキサン) により分割して、1つのエナンチオマー 58 mg (>99% ee) および他のエナンチオマー 44 mg (>99% ee) を得た。3.5 および 3.6 の 1つは R エナンチオマーであり、他は S エナンチオマーである。

【0955】

【化353】

10



20

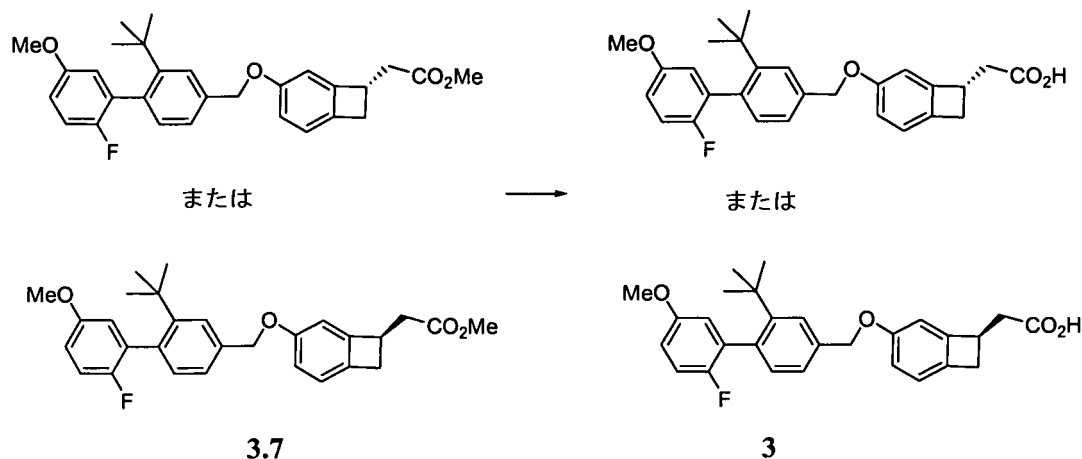
【0956】

(R)-メチル 2- (5- (3-tert-butyl-4- (2-フルオロ-5-メトキシフェニル) ベンジルオキシ) -1, 2-ジヒドロシクロブタベンゼン-1-イル) アセタートまたは (S)-メチル 2- (5- (3-tert-butyl-4- (2-フルオロ-5-メトキシフェニル) ベンジルオキシ) -1, 2-ジヒドロシクロブタベンゼン-1-イル) アセタート (3.7)。1.6 の合成にて記載した方法を用いて、3.6 および 4- (クロロメチル) -2- (1, 1-ジメチルエチル) -2'-フルオロ-5'- (メチルオキシ) -1, 1'-ビフェニル (方法 A) から標題化合物を調製した。

30

【0957】

【化354】



40

【0958】

(R)-2- (5- (3-tert-butyl-4- (2-フルオロ-5-メトキシフェニル) ベンジルオキシ) -1, 2-ジヒドロシクロブタベンゼン-1-イル) 酢酸または (S)

50

ー 2 - (5 - (3 - t - ブチル - 4 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ベンジル
 オキシ) - 1 , 2 - ジヒドロシクロブタベンゼン - 1 - イル) 酢酸 (3) 。 1 . 6 から 1
 を合成するために記載した手順と同様の手順を用いて、 3 . 7 から標題化合物を合成した。
 MS ESI (陰イオン) M / E : 447 (M - H) 。 ¹ H NMR (DMSO - d₆)
 δ 7 . 56 (d , J = 10 Hz , 1 H) 、 7 . 41 (m , 1 H) 、 7 . 16 (m , 1 H)
) 、 7 . 02 (d , J = 2 Hz , 1 H) 、 6 . 95 - 6 . 99 (m , 2 H) 、 6 . 82 (m , 2 H) 、
 6 . 78 (m , 1 H) 、 4 . 98 (s , 2 H) 、 3 . 74 (s , 3 H) 、 3 . 62 (m , 1 H) 、
 3 . 22 (m , 1 H) 、 2 . 70 (m , 1 H) 、 2 . 59 (m , 2 H) 、 1 . 17 (s , 9 H) 。

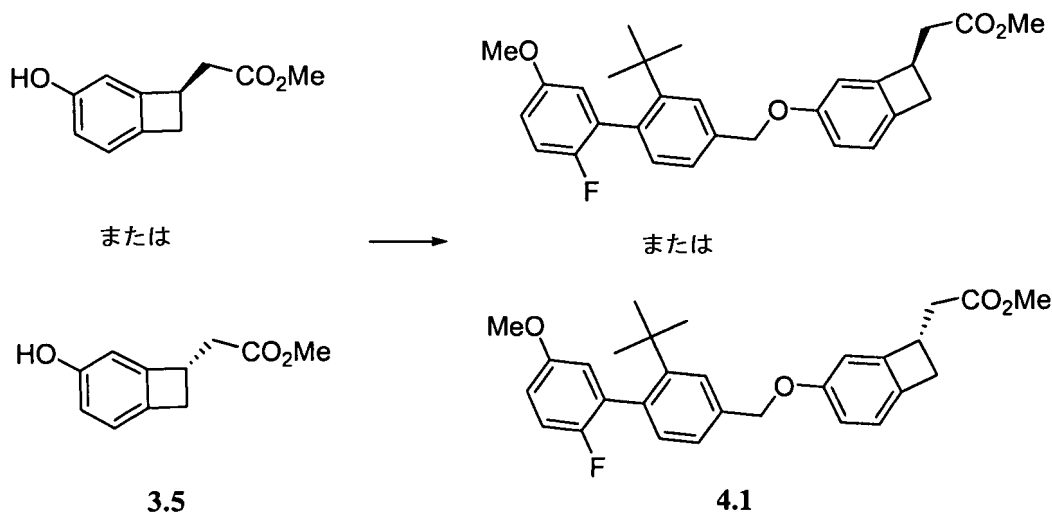
【 0 9 5 9 】

10

実施例 4

【 0 9 6 0 】

【 化 3 5 5 】



20

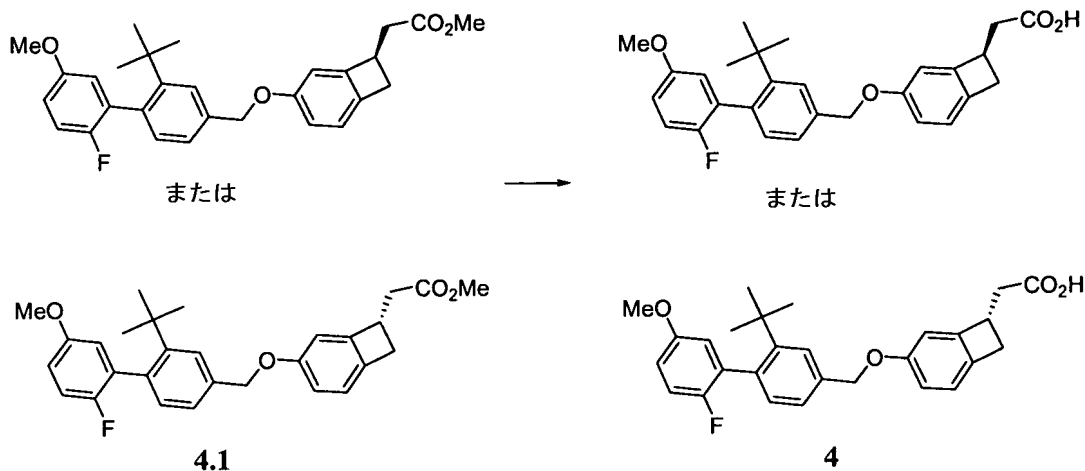
【 0 9 6 1 】

メチル ((7 R) - 4 - (((2 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 ' - フルオロ - 5 ' -
 (メチルオキシ) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) ビシクロ [30
 4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) アセタート (4 . 1) またはメ
 チル ((7 S) - 4 - (((2 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 ' - フルオロ - 5 ' -
 (メチルオキシ) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) ビシクロ [4 .
 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) アセタート (4 . 1) 。 3 . 5 (0
 . 018 g 、 0 . 094 mmol) 、 4 - (クロロメチル) - 2 - (1 , 1 - ジメチルエ
 チル) - 2 ' - フルオロ - 5 ' - (メチルオキシ) - 1 , 1 ' - ビフェニル (方法 A) (40
 0 . 029 g 、 0 . 094 mmol) および炭酸セシウム (0 . 20 mmol) の DMF
 (2 mL) 中混合物を室温で 21 時間攪拌した。次いで EtOAc (150 mL) で希釈
 し、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで溶媒を除去し、
 残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、 1 : 4 の EtOAc / ヘキサン
 で溶離する) により精製して、 4 . 1 を得た。 MS ESI (陽イオン) M / E : 462
 (M + 18) 。

40

【 0 9 6 2 】

【化 3 5 6】



【 0 9 6 3 】

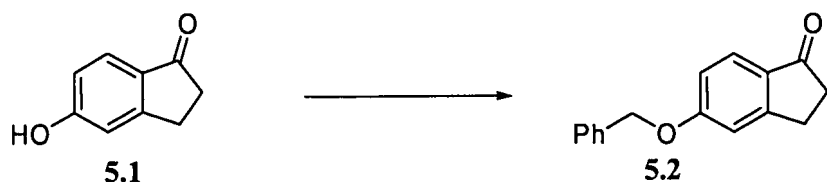
((7R) - 4 - (((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) ビシクロ [4. 2. 0] オクター - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル) 酢酸または ((7R) - 4 - (((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) ビシクロ [4. 2. 0] オクター - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル) 酢酸 (4))。1. 6 から 1 を合成するために記載した手順と同様の手順を用いて、4. 1 から 標題化合物を合成した。MS ESI (陰イオン) M/E: 447 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7. 61 (d, J = 1 Hz, 1H)、7. 28 (m, 1H)、7. 16 (m, 1H)、7. 01 (m, 1H)、6. 93 - 6. 98 (m, 2H)、6. 85 - 6. 87 (m, 1H)、6. 80 - 6. 84 (m, 2H)、5. 06 (s, 2H)、3. 74 (s, 3H)、3. 64 - 3. 68 (m, 1H)、3. 24 - 3. 28 (m, 1H)、2. 61 (m, 2H)、2. 68 (m, 1H)、1. 17 (s, 9H)。

【 0 9 6 4 】

实施例 5

【 0 9 6 5 】

【化 3 5 7】

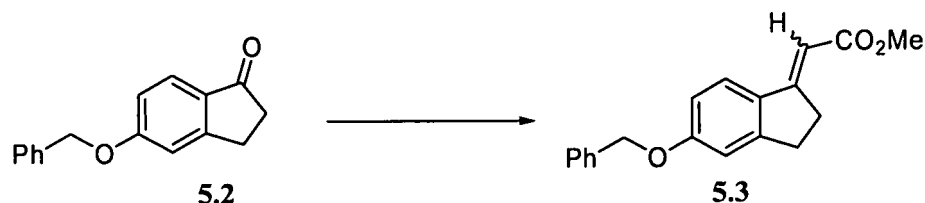


【 0 9 6 6 】

5-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロインデン-1-オン (5.2)。5-ヒドロキシ-1-インダノン 5.1 (Aldrichより入手可能) (5 g、34 mmol)、1-(プロモメチル)ベンゼン (Aldrichより入手可能) (4 mL、37 mmol) および炭酸セシウム (16 g、51 mmol) のDMF (40 mL) 中混合物を室温で17時間攪拌した。EtOAc (400 mL) を加え、混合物を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、1:4 の EtOAc/ヘキサン) により精製して、5.2 を収率75% で得た。

【 0 9 6 7 】

【化 3 5 8】



【0 9 6 8】

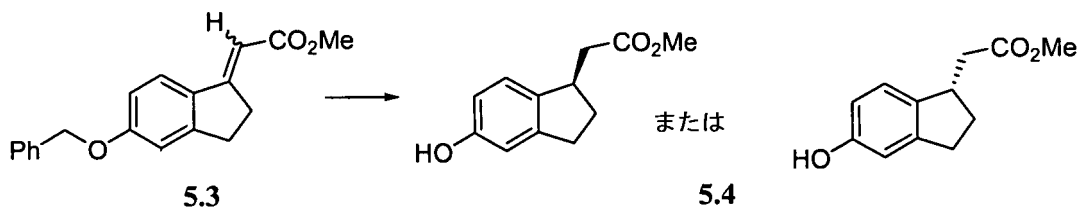
メチル 2- (5- (ベンジルオキシ) - 2, 3-ジヒドロインデン-1-イリデン) アセタート (5. 3)。-78℃で、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (THF 中 1. 0 M) (30 mL、30 mmol) を、メチル 2- (トリメチルシリル) アセタート (5. 0 mL、30 mmol) の THF (20 mL) 中溶液にゆっくり加えた。反応物を -78℃で 11 分間維持し、次いで THF (10 mL) 中の 5- (ベンジルオキシ) - 2, 3-ジヒドロインデン-1-オン (5. 2) (4. 0 g、17 mmol) を一度に加えた。得られた混合物を -78℃で攪拌し、室温に終夜加温した。EtOAc (400 mL) を加え、混合物を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、1 : 4 の EtOAc / ヘキサン) により精製して、5. 3 を収率 70 % で得た。

10

【0 9 6 9】

【化 3 5 9】

20



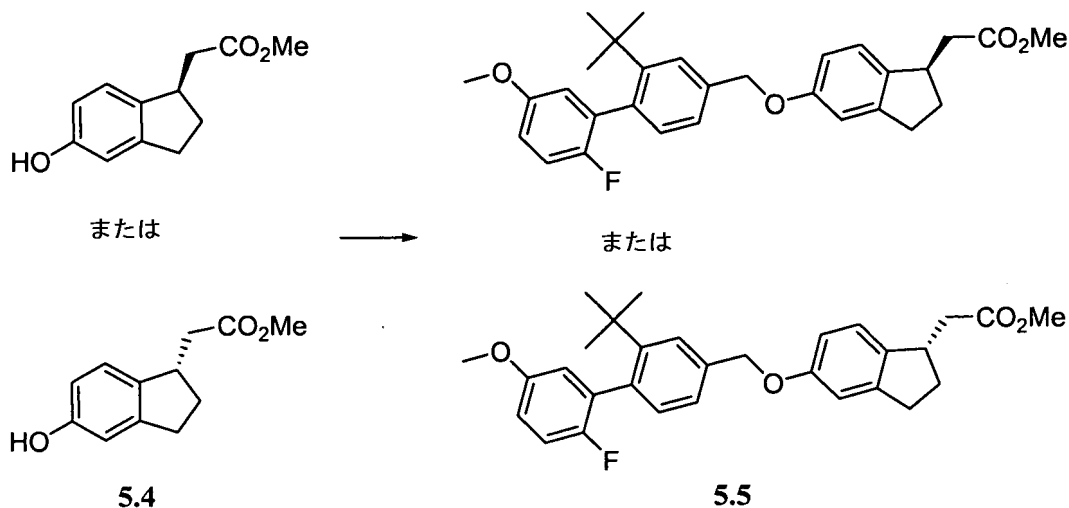
【0 9 7 0】

(R) -メチル 2- (5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アセタートまたは (S) -メチル 2- (5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アセタート (5. 4)。水素下、メチル 2- (5- (ベンジルオキシ) - 2, 3-ジヒドロインデン-1-イリデン) アセタート 5. 3 (3. 44 g、11. 7 mmol)、Pd-C (1. 38 g、11. 7 mmol) の MeOH (35 mL) 中混合物を 3 時間攪拌した。次いで得られた混合物をシリカゲルを通して濾過して Pd-C を除去した。溶媒を除去した後、残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、1 : 2 の EtOAc / ヘキサン) により精製して、ラセミ体を収率 47 % で得た。ラセミ体をキラルクロマトグラフィー (カラム : OD、4 % IPA / ヘキサン) により分割して、5. 4 (> 99 % ee) を得た。

30

【0 9 7 1】

【化 3 6 0】



10

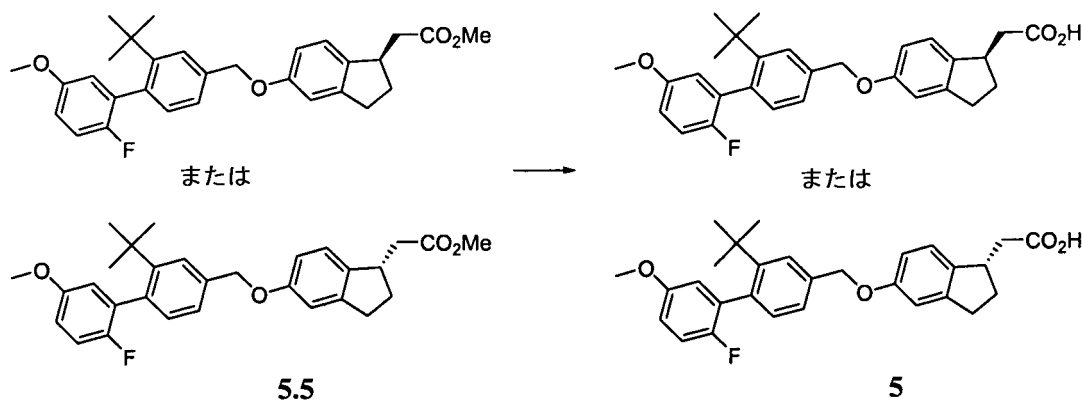
【0 9 7 2】

(R) -メチル 2 - (5 - (3 - t - ブチル - 4 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) アセタートまたは (S) -メチル 2 - (5 - (3 - t - ブチル - 4 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) アセタート (5 . 5) 。 1 . 6 の合成にて記載した方法を用いて、 5 . 4 および 4 - (クロロメチル) - 2 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 ' - フルオロ - 5 ' - (メチルオキシ) - 1 , 1 ' - ビフェニル (方法 A) から標題化合物を調製した。

20

【0 9 7 3】

【化 3 6 1】



30

【0 9 7 4】

(R) -メチル 2 - (5 - (3 - t - ブチル - 4 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸または (S) -メチル 2 - (5 - (3 - t - ブチル - 4 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸 (5) 。 1 . 6 から 1 を合成するために記載した手順と同様の手順を用いて、 5 . 5 から標題化合物を合成した。MS ESI (陰イオン) M / E : 4 6 1 (M - H) 。 ¹HNMR (DMSO - d₆) δ 7 . 6 2 (d , J = 1 H z , 1 H) 、 7 . 2 9 (m , 1 H) 、 7 . 1 6 (m , 2 H) 、 7 . 9 8 (m , 2 H) 、 6 . 9 3 (m , 1 H) 、 6 . 8 2 (m , 2 H) 、 5 . 1 0 (s , 2 H) 、 3 . 7 5 (s , 3 H) 、 3 . 4 0 (m , 1 H) 、 2 . 8 6 (m , 1 H) 、 2 . 7 8 (m , 1 H) 、 2 . 6 8 (m , 1 H) 、 2 . 3 1 (m , 2 H) 、 1 . 6 7 (m , 1 H) 、 1 . 1 8 (s , 9 H) 。

40

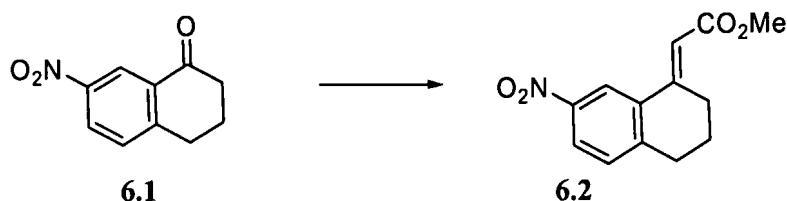
【0 9 7 5】

実施例 6

50

【0976】

【化362】



【0977】

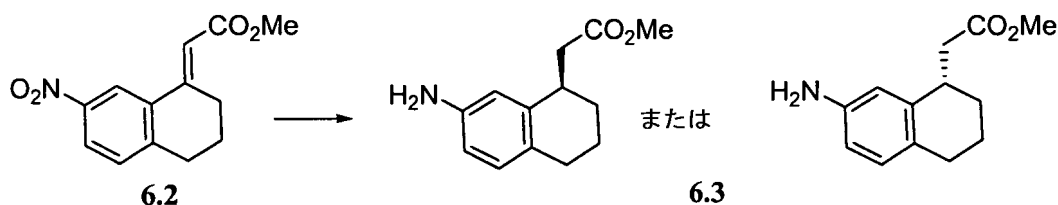
(E)-メチル2-(7-ニトロ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-イリデン)アセタート(6.2)。-78℃で、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(ヘキサン中1.0M)(5mL、28mmol)を、メチル2-(トリメチルシリル)アセタート(4g、28mmol)のTHF(30mL)中溶液にゆっくり加えた。反応物を-78℃で16分間維持し、次いで7-ニトロ-1-テトラロン6.1(Astratechより入手可能)(3g、16mmol)を一度に加え、得られた混合物を-78℃で攪拌し、室温に20時間加温した。得られた混合物を水(30mL)中に注ぎ入れ、次いでEtOAc(300mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、1:4のEtOAc/ヘキサン)により精製して、6.2を収率83%で得た。

10

【0978】

【化363】

20



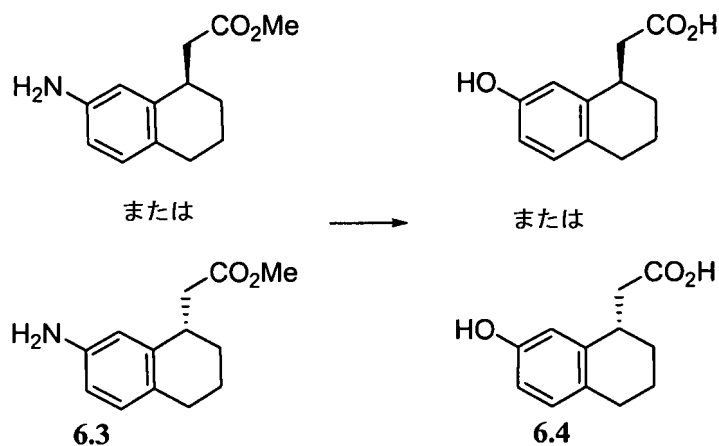
【0979】

(R)-メチル2-(7-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセタートまたは(S)-メチル2-(7-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセタート(6.3)。水素下、(E)-メチル2-(7-ニトロ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-イリデン)アセタート6.2(3.2g、13mmol)、炭素担持パラジウム(10%)(1.1g、9.1mmol)のMeOH(50mL)中混合物を16時間攪拌した。得られた混合物をシリカゲルを通して濾過して、炭素担持パラジウムを除去した。溶媒を除去した後、残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、1:19のEtOAc/ヘキサン)により精製して、ラセミ体生成物を茶褐色油として収率54%で得た。ラセミ体をキラルクロマトグラフィー(カラム:OD、20%IPA/ヘキサン)により分割して、6.3(>99%ee)を得た。

30

【0980】

【化 3 6 4】



10

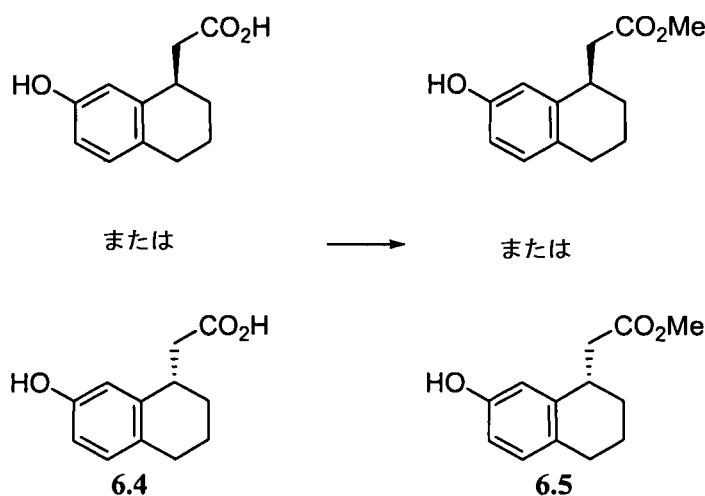
【0981】

(R)-2-(7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) 酢酸または (S)-2-(7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) 酢酸 (6. 4)。0-5℃で、NaNO₂ (水) 溶液 (1. 1 mL) (1. 98 mmol) を、(R)-メチル 2-(7-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセタートまたは (S)-メチル 2-(7-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセタート 6. 3 (0. 394 g、1. 80 mmol) の 1, 4-ジオキサン (3 mL) および H₂SO₄ (水溶液、15%) (3 mL) 中溶液に滴下添加した。得られた混合物を 0-5℃で 7 分間攪拌した。次いで反応混合物を、15% H₂SO₄ の (水) 溶液 (5 mL) に還流状態 (110℃の浴温) でゆっくり加えた。得られた混合物を 48 分間還流させた。次いで反応混合物を室温に冷却し、EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、1:19 の MeOH/DCM) により精製して、6. 4 を収率 44% で得た。

20

【0982】

【化 3 6 5】



30

40

【0983】

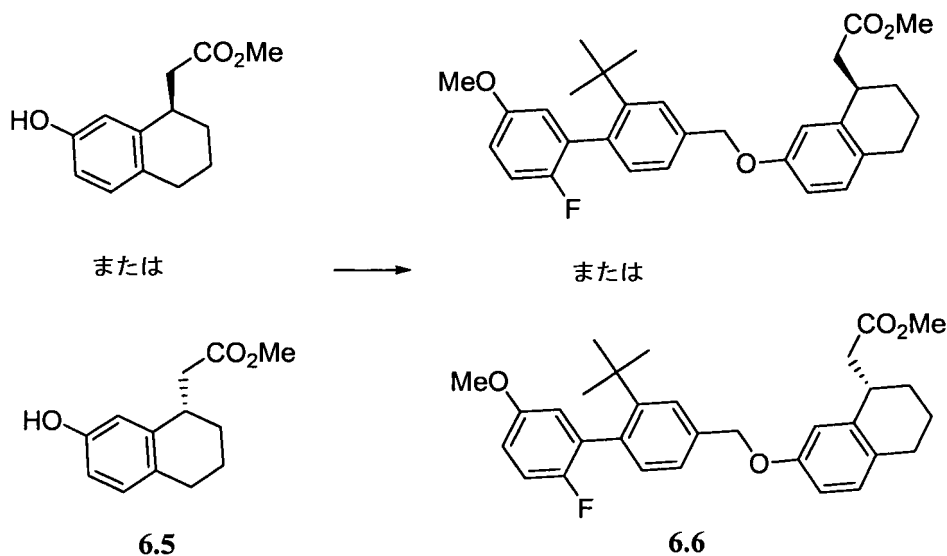
(R)-メチル 2-(7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセタートまたは (S)-メチル 2-(7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセタート (6. 5)。1 滴の濃 H₂SO₄ を MeOH (25 mL) に加え、(R)-2-(7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) 酢酸または (S)-2-(7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) 酢酸 6. 4 (0. 162 g、0. 786 mmol) と混

50

合した。次いで混合物を 75℃で 24 時間攪拌した。次いで得られた混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、回転蒸発により濃縮した。混合物を EtOAc (150 mL) で抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、1 : 4 の EtOAc / ヘキサン) により精製して、6.5 を収率 66% で得た。

【0984】

【化366】



10

20

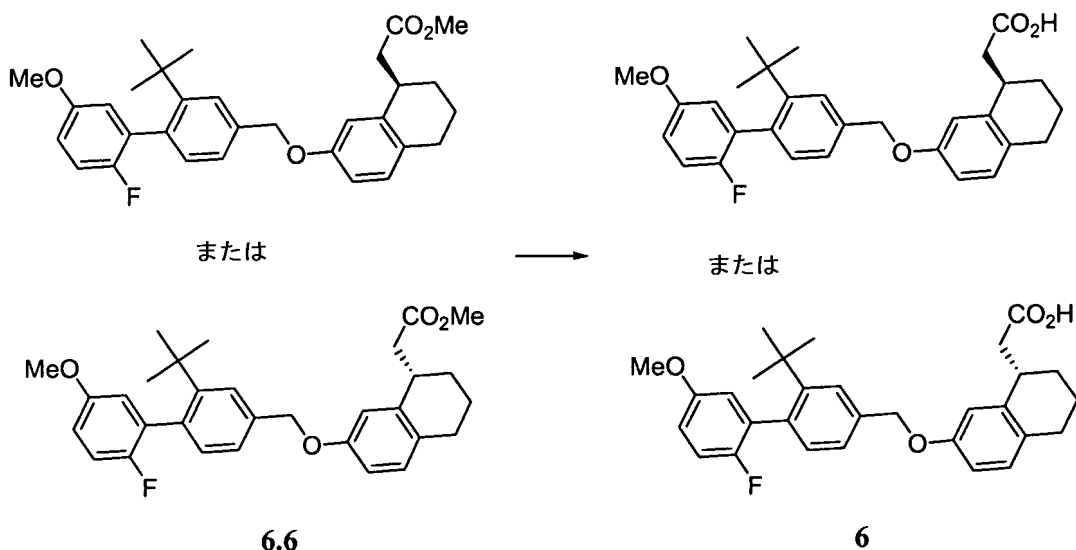
【0985】

(R)-メチル 2-(7-(3-tert-ブチル-4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセタートまたは (S)-メチル 2-(7-(3-tert-ブチル-4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセタート (6.6)。1.6 の合成にて記載した方法を用いて、6.5 および 4-(クロロメチル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル (方法 A) から標題化合物を調製した。

30

【0986】

【化367】



40

【0987】

(R)-2-(7-(3-tert-ブチル-4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)酢酸または (S)

50

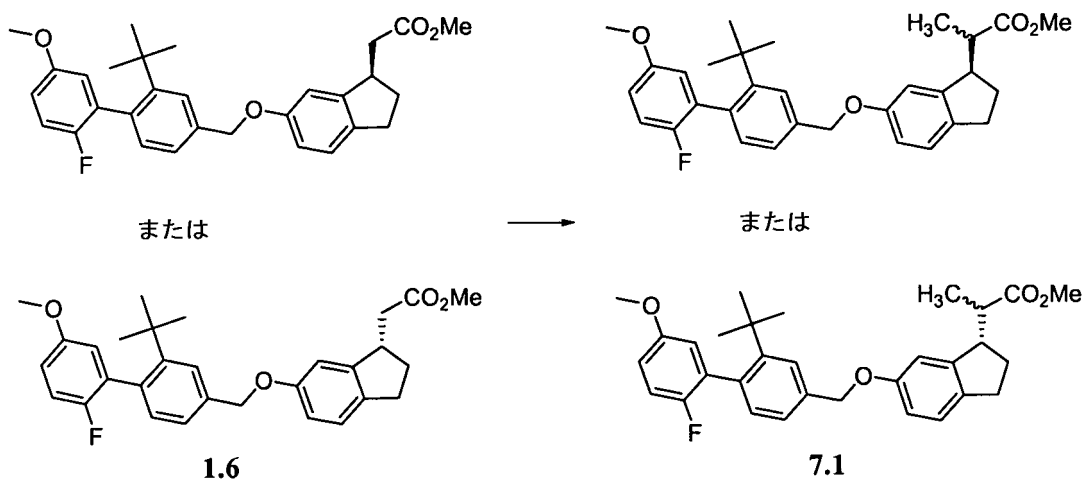
$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (7-(3-(tert-butyl)-4-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)benzoyloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl) acetate (6). 1.6から1を合成するために記載した手順と同様の手順を用いて、6.6から標題化合物を合成した。MS ESI (陰イオン) M/E: 475 (M-H). $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆) δ 7.62 (s, 1H), 7.28 (d, J=8 Hz, 1H), 7.17 (t, J=8 Hz, 1H), 6.97 (m, 3H), 6.89 (m, 1H), 6.78-6.83 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.65 (m, 3H), 2.38 (m, 1H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.60-1.66 (m, 2H), 1.18 (s, 9H).

【 0 9 8 8 】

实施例 7

【 0 9 8 9 】

【化 3 6 8】

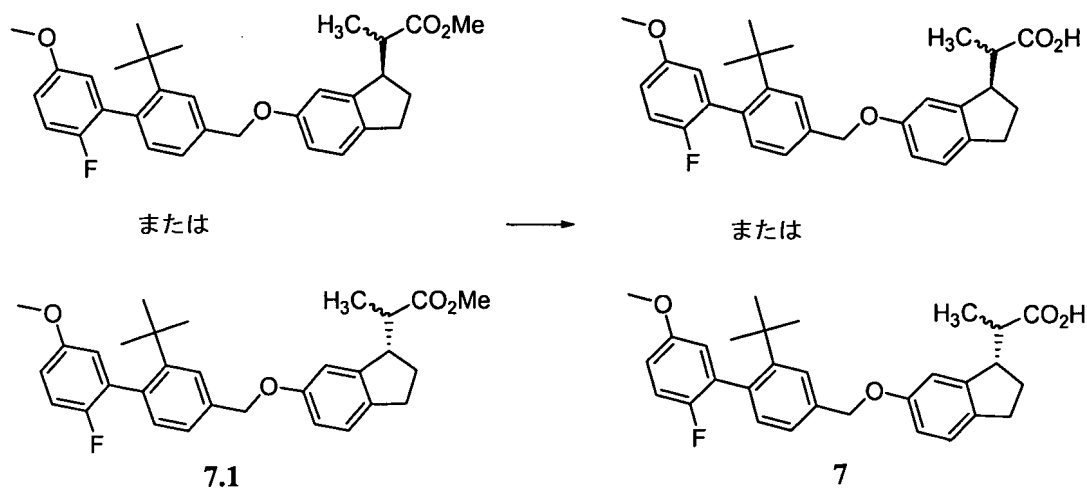


【 0 9 9 0 】

(S)－メチル 2－(6－(3－t－ブチル－4－(2－フルオロ－5－メトキシフェニル)ベンジルオキシ)－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル)プロパノアートまたは (R)－メチル 2－(6－(3－t－ブチル－4－(2－フルオロ－5－メトキシフェニル)ベンジルオキシ)－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル)プロパノアート (7. 1)。－78℃で、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(ヘキサン中 1M) (0. 25 mL) を、1. 6 (0. 117 g、0. 245 mmol) の THF (5 mL) 中溶液に加えた。得られた混合物を－78℃で 5 分間攪拌した。次いでヨウ化メチル (70 mg、0. 5 mmol) を加え、混合物を－78℃で 3 時間攪拌した。得られた混合物を EtOAc (150 mL) で抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、1:6 の EtOAc/ヘキサン)により精製して、7. 1 を収率 70% で得た。

【 0 9 9 1 】

【化 3 6 9】



【 0 9 9 2 】

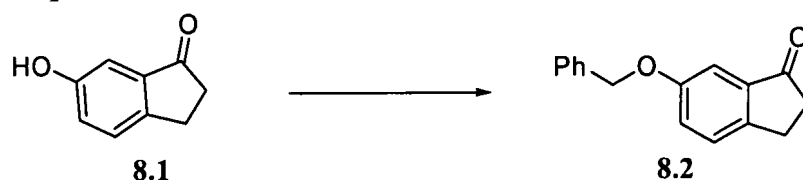
(S)-2-(6-(3-tert-butyl-4-(2-fluorophenyl)-benzyl oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propanoic acidまたは(R)-2-(6-(3-tert-butyl-4-(2-fluorophenyl)-benzyl oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propanoic acid (7)。1.6から1を合成するために記載した手順と同様の手順を用いて、7.1から標題化合物を合成した。MS ESI (陰イオン) M/E: 475 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.61 (s, 1H)、7.41 (m, 1H)、7.27 (m, 1H)、7.16 (m, 2H)、6.95-6.98 (m, 2H)、6.89 (m, 1H)、6.78-6.83 (m, 2H)、5.09 (s, 2H)、3.74 (s, 3H)、3.46 (m, 1H)、2.80 (m, 3H)、2.05 (m, 1H)、1.75 (m, 1H)、1.17 (s, 9H)、0.88-0.89 (d, 3H)。

【 0 9 9 3 】

实施例 8

【 0 9 9 4 】

【化 3 7 0】

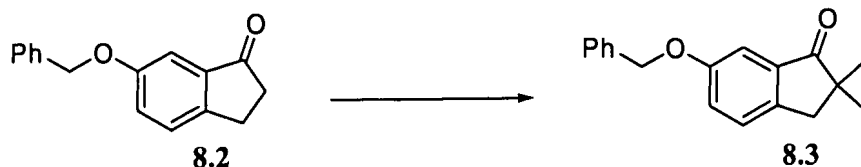


【 0 9 9 5 】

6-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロインデン-1-オン(8.2)。6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロインデン-1-オン(8.1)(Aldrichより入手可能)(5.0g、34mmol)、1-(ブロモメチル)ベンゼン(Aldrichより入手可能)(4.4mL、37mmol)および炭酸セシウム(25g、78mmol)のDMF(40mL)中混合物を室温で23時間攪拌した。得られた混合物をEtOAc(400mL)で希釈し、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、1:4のEtOAc/ヘキサン)により精製して、生成物8.2を収率67%で得た。

【 0 9 9 6 】

【化 3 7 1】



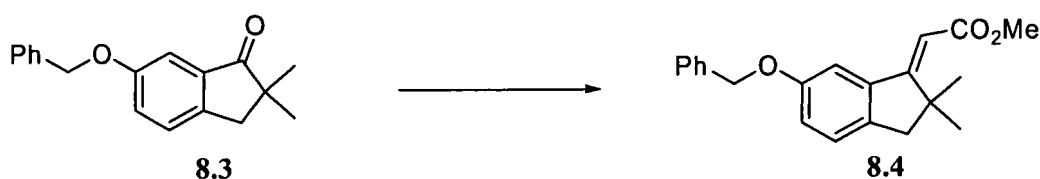
【0 9 9 7】

6-(ベンジルオキシ)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロインデン-1-オン (8.3)。-78℃で、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF中1.0M) (14 mL、14 mmol) を、6-(ベンジルオキシ)-2,2-ジヒドロインデン-1-オン (8.2) (1.7 g、7 mmol) の THF (15 mL) 中溶液に滴下添加した。混合物を-78℃で16分間攪拌した後、ヨードメタン (1.6 mL、29 mmol) をゆっくり加えた。得られた混合物を-78℃で4時間攪拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで混合物を EtOAc (300 mL) で希釈し、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、1:6の EtOAc/ヘキサン) により精製して、生成物 8.3 を収率 28% で得た。

10

【0 9 9 8】

【化 3 7 2】



20

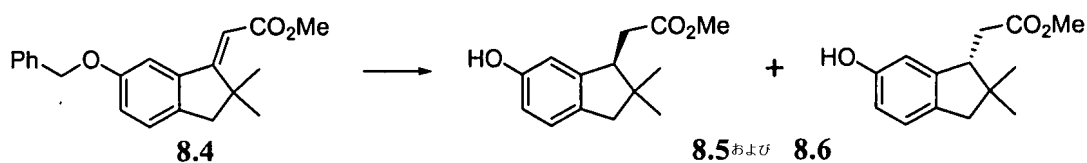
【0 9 9 9】

(E)-メチル 2-(6-(ベンジルオキシ)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロインデン-1-イリデン)アセタート (8.4)。-78℃で、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF中1.0M) (3.6 mL、3.6 mmol) を、メチル 2-(トリメチルシリル)アセタート (0.59 mL、3.6 mmol) の THF (20 mL) 中溶液にゆっくり加えた。混合物を-78℃で7分間維持し、次いで6-(ベンジルオキシ)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロインデン-1-オン (8.3) (0.535 g、2.0 mmol) を一度に加えた。得られた混合物を-78℃で攪拌し、室温に終夜加温した。次いで反応混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、1:5の EtOAc/ヘキサン) により精製して、生成物 8.4 を収率 45% で得た。

30

【1 0 0 0】

【化 3 7 3】



40

【1 0 0 1】

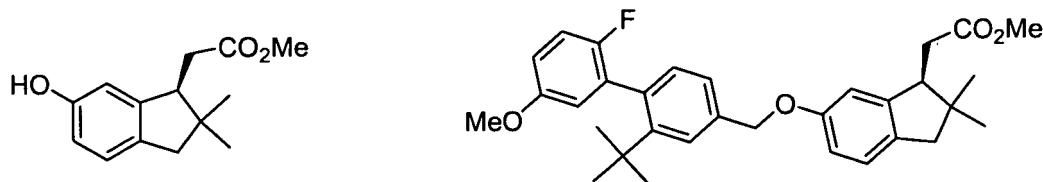
(S)-メチル 2-(6-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アセタートおよび(R)-メチル 2-(6-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アセタート (8.5および8.6)。水素下、(E)-メチル 2-(6-(ベンジルオキシ)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロインデン-1-イリデン)アセタート (8.4) (0.29 g、0.90 mmol)、Pd-C (0.11 g、0.90 mmol) の MeOH (10 mL) 中混合

50

物を18時間攪拌した。得られた混合物をシリカゲルを通して濾過して、Pd-Cを除去した。濾液を濃縮し、残留物をクロマトグラフィー（シリカゲル、1：2のEtOAc／ヘキサン）により精製して、ラセミ体生成物0.169gを得、これをOJ-Hカラムにより分割して、1つのエナンチオマー0.080gおよび他のエナンチオマー0.082gを得た。8.5および8.6の1つはRエナンチオマーであり、他はSエナンチオマーである。

【1002】

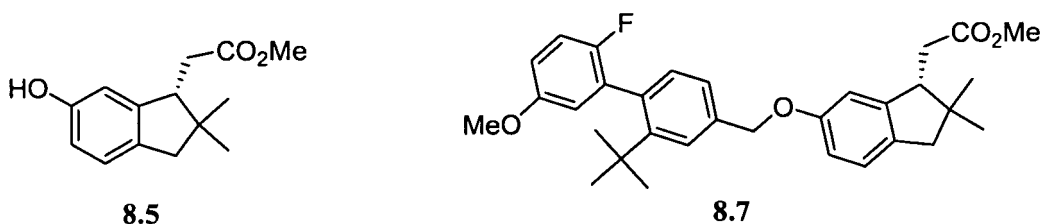
【化374】



または



または



【1003】

メチル（（1S）-6-（（（2-（1,1-ジメチルエチル）-2'-フルオロ-5'-（メチルオキシ）-1,1'-ビフェニル-4-イル）メチル）オキシ）-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アセタートまたはメチル（（1R）-6-（（（2-（1,1-ジメチルエチル）-2'-フルオロ-5'-（メチルオキシ）-1,1'-ビフェニル-4-イル）メチル）オキシ）-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アセタート（8.7）。（S）-メチル2-（6-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アセタートまたは（R）-メチル2-（6-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アセタート（8.5）（0.026g、0.11mmol）、4-（クロロメチル）-2-（1,1-ジメチルエチル）-2'-フルオロ-5'-（メチルオキシ）-1,1'-ビフェニル（方法A）（0.034g、0.11mmol）および炭酸セシウム（0.072g、0.22mmol）のDMF（2mL）中混合物を室温で24時間攪拌した。混合物をEtOAc（150mL）で希釈し、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をクロマトグラフィー（シリカゲル、1：5のEtOAc／ヘキサン）により精製して、8.7（0.029g）を得た。

【1004】

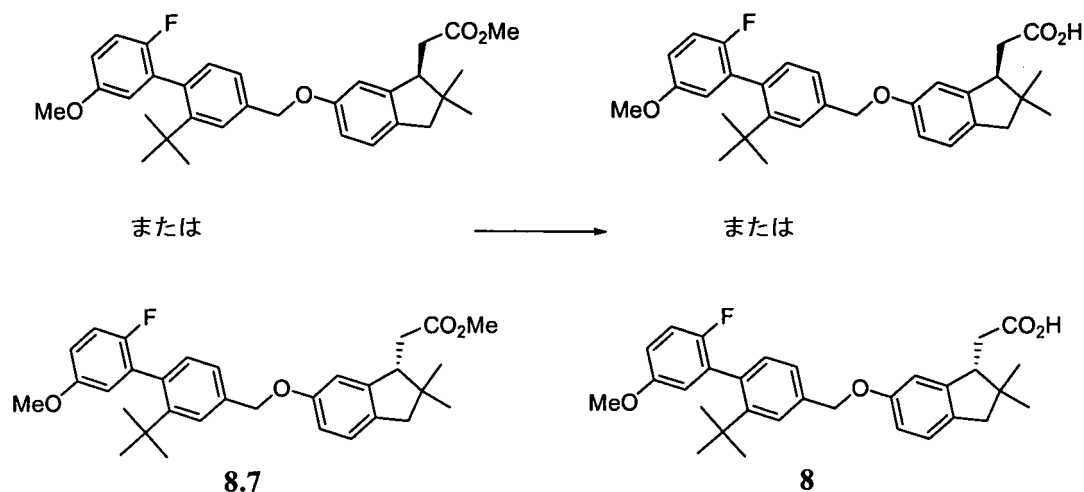
10

20

30

40

【化 3 7 5】



10

【1005】

((1S) - 6 - (((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) 酢酸または ((1R) - 6 - (((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) 酢酸 (8))。 8. 7 (0. 029 g)、NaOH (水溶液、10%) (1 mL) および EtOH (2 mL) の混合物を室温で 24 時間攪拌した。水 (5 mL) を加え、混合物を 1 N の HCl で pH 3 - 5 に酸性化し、次いで EtOAc (150 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM で溶離する) により精製して、8 (0. 018 g) を得た。MS ESI (陰イオン) M/E: 489 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7. 61 (d, J = 2 Hz, 1H)、7. 27 - 7. 30 (m, 1H)、7. 14 - 7. 19 (m, 1H)、7. 08 - 7. 10 (d, J = 8 Hz, 1H)、6. 95 - 6. 99 (m, 2H)、6. 78 - 6. 83 (m, 3H)、5. 06 (s, 2H)、3. 75 (s, 3H)、3. 11 (m, 1H)、2. 60 (m, 2H)、2. 35 - 2. 45 (m, 2H)、1. 17 (s, 9H)、1. 13 (s, 3H)、0. 86 (s, 3H)。

20

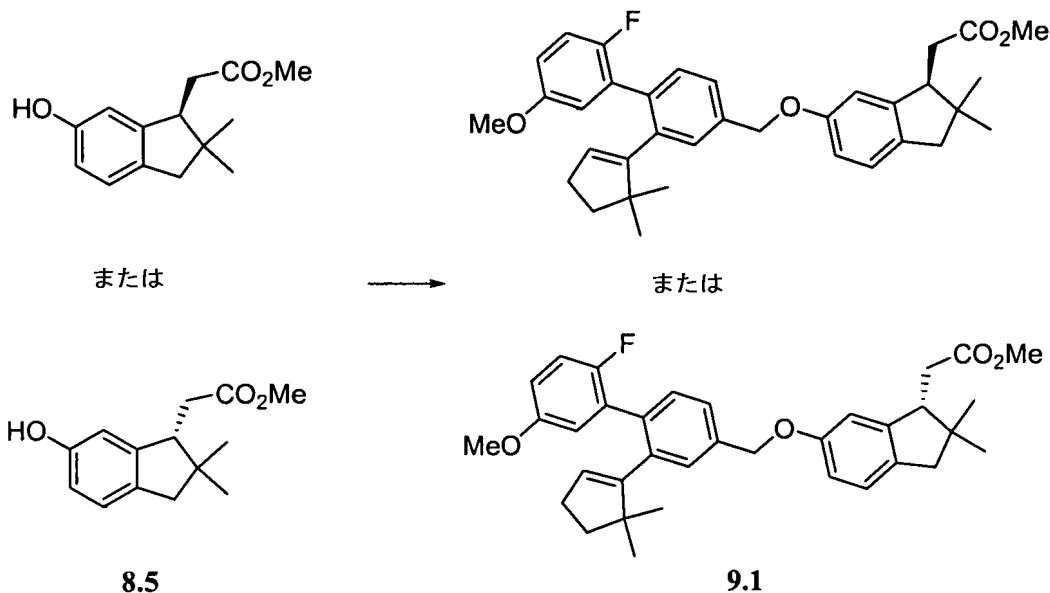
30

【1006】

実施例 9

【1007】

【化 3 7 6】



10

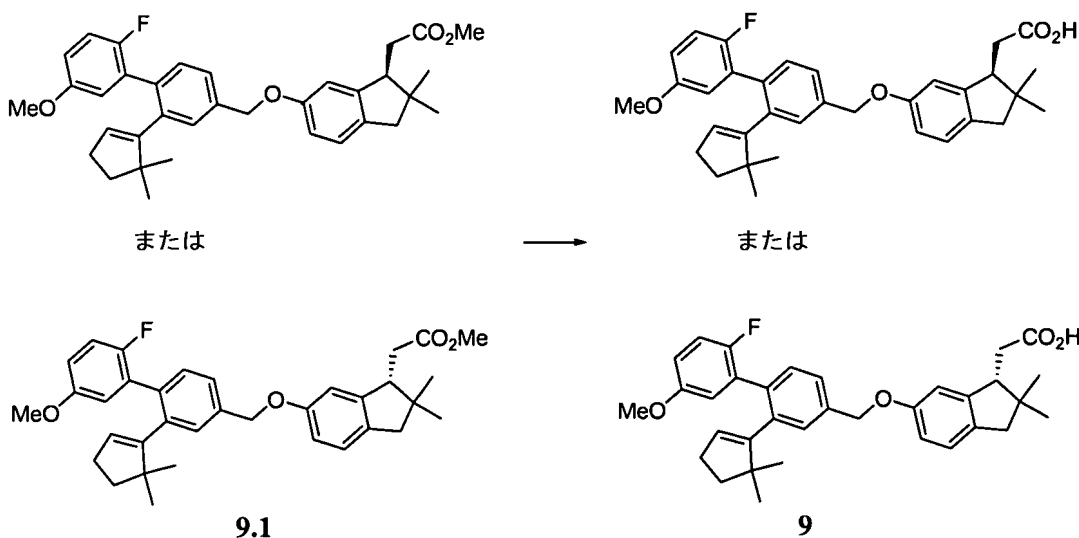
【1008】

1 - ((1S) - 6 - (((2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) - 2 - プロパノンまたは 1 - ((1R) - 6 - (((2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) - 2 - プロパノン (9.1))。8.7 の合成にて記載した方法を用いて、8.5 および 4 - (クロロメチル) - 2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル (B. 9) から標題化合物を合成した。

20

【1009】

【化 3 7 7】



30

40

【1010】

((1S) - 6 - (((2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) 酢酸または ((1R) - 6 - (((2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル))

50

オキシ) - 2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸 (9)。8. 7から8を合成するために記載した手順と同様の手順を用いて、9. 1から標題化合物を合成した。MS ESI (陰イオン) M/E: 527 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.39-7.41 (m, 1H)、7.28-7.30 (d, J = 7 Hz, 1H)、7.26 (d, J = 2 Hz, 1H)、7.06-7.12 (m, 2H)、6.87-6.89 (m, 1H)、6.81-6.84 (m, 2H)、6.77-6.79 (m, 1H)、5.50 (m, 1H)、5.09 (s, 2H)、3.71 (s, 3H)、3.11 (m, 1H)、2.56-2.60 (m, 2H)、2.42-2.45 (m, 1H)、2.30-2.36 (m, 1H)、2.19 (m, 2H)、1.59 (t, J = 7 Hz, 2H)、1.14 (s, 3H)、1.12 (s, 3H)、0.84 (s, 3H)、0.78 (s, 3H)。

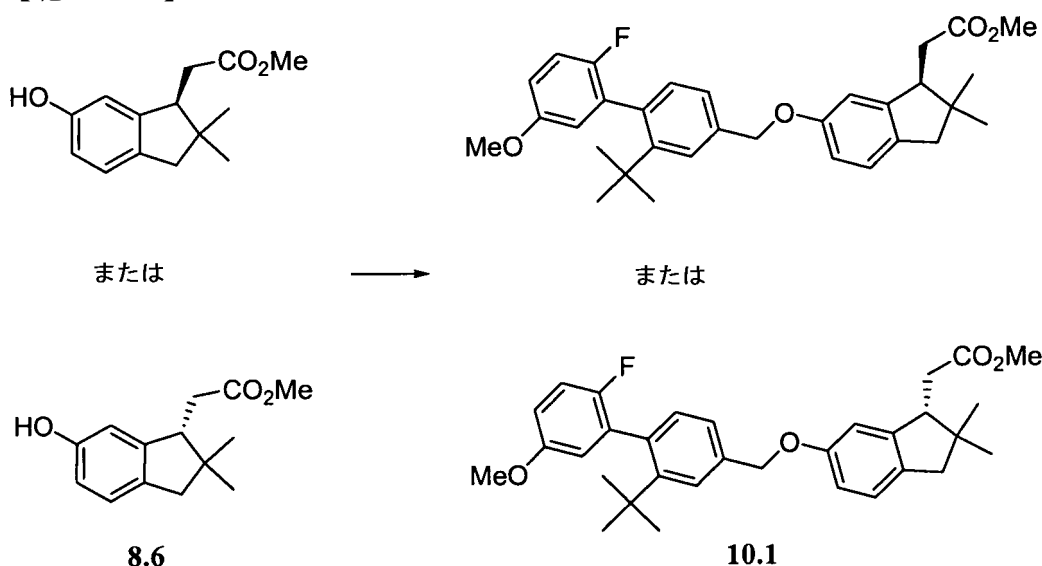
10

【1011】

実施例 10

【1012】

【化378】



20

30

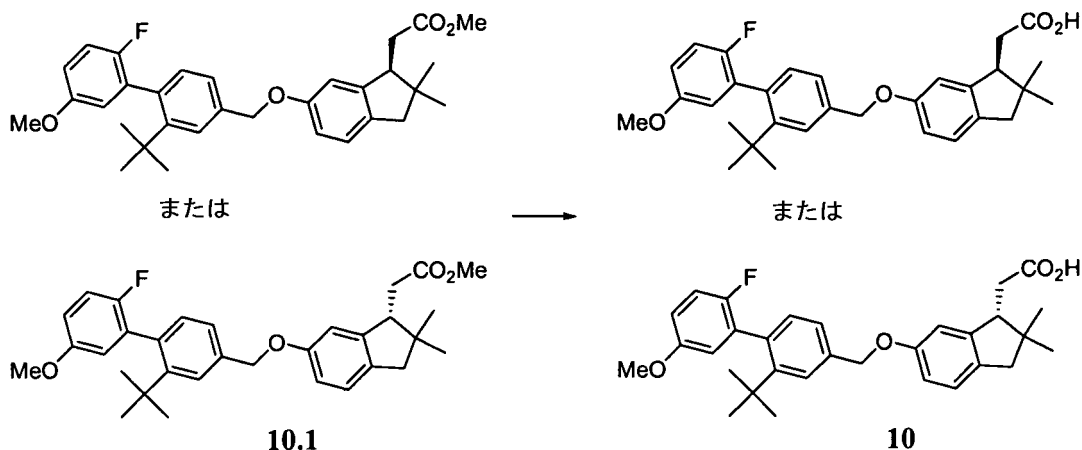
【1013】

メチル ((1R)-6-((2-(1, 1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アセタートまたはメチル ((1S)-6-((2-(1, 1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アセタート (10. 1)。(R)-メチル 2-(6-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アセタートまたは (S)-メチル 2-(6-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アセタート (8. 6) (0. 026 g、0. 11 mmol)、4-(クロロメチル)-2-(1, 1'-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル (方法A) (0. 034 g、0. 11 mmol) および炭酸セシウム (0. 072 g、0. 22 mmol) の DMF (2 mL) 中混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (150 mL) で希釈し、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、1:5 の EtOAc/ヘキサン) により精製して、生成物 10. 1 (0. 028 g) を得た。

40

【1014】

【化 3 7 9】



10

【1 0 1 5】

((1R) - 6 - (((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) 酢酸または ((1S) - 6 - (((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) 酢酸 (10))。8. 7 から 8 を合成するために記載した手順と同様の手順を用いて、10. 1 から標題化合物を合成した。MS ESI (陰イオン) M/E: 489 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7. 61 (d, J = 2 Hz, 1H)、7. 27 - 7. 30 (m, 1H)、7. 14 - 7. 19 (m, 1H)、7. 08 - 7. 10 (d, J = 8 Hz, 1H)、6. 95 - 6. 99 (m, 2H)、6. 78 - 6. 83 (m, 3H)、5. 06 (s, 2H)、3. 75 (s, 3H)、3. 11 (m, 1H)、2. 60 (m, 2H)、2. 35 - 2. 45 (m, 2H)、1. 17 (s, 9H)、1. 13 (s, 3H)、0. 86 (s, 3H)。

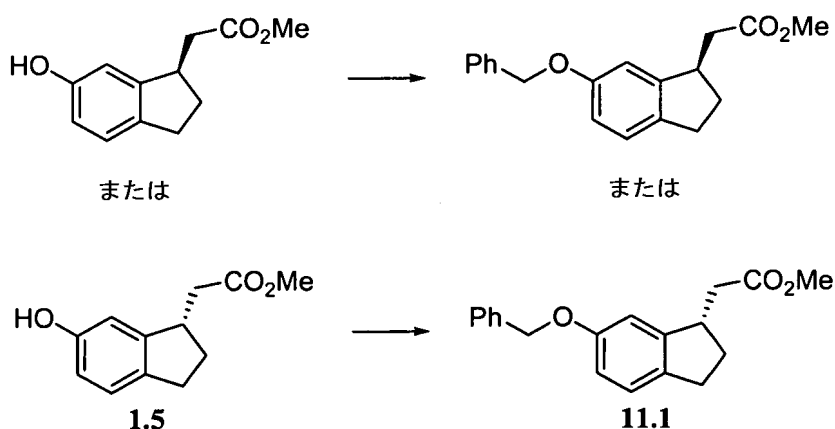
20

【1 0 1 6】

実施例 1 1

【1 0 1 7】

【化 3 8 0】



40

【1 0 1 8】

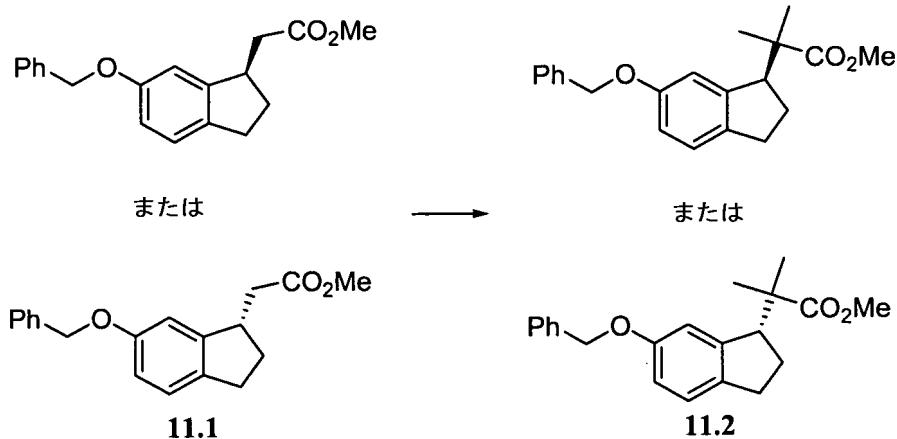
1 - ((1R) - 6 - ((フェニルメチル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) - 2 - プロパノンまたは 1 - ((1S) - 6 - ((フェニルメチル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) - 2 - プロパノン (11. 1))。 (R) - メチル 2 - (6 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) アセタートまたは (S) - メチル 2 - (6 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) アセタート (1. 5) (1. 37 g、6. 64 mmol)、1 - (ブ

50

ロメチル)ベンゼン(0.790 mL、6.64 mmol)および炭酸セシウム(4.33 g、13.3 mmol)のDMF(15 mL)中混合物を室温で19時間攪拌した。次いで反応混合物をEtOAc(250 mL)で希釈し、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、1:5のEtOAc/ヘキサン)により精製して、生成物11.1(1.49 g)を収率76%で得た。

【 1 0 1 9 】

【化 3 8 1】

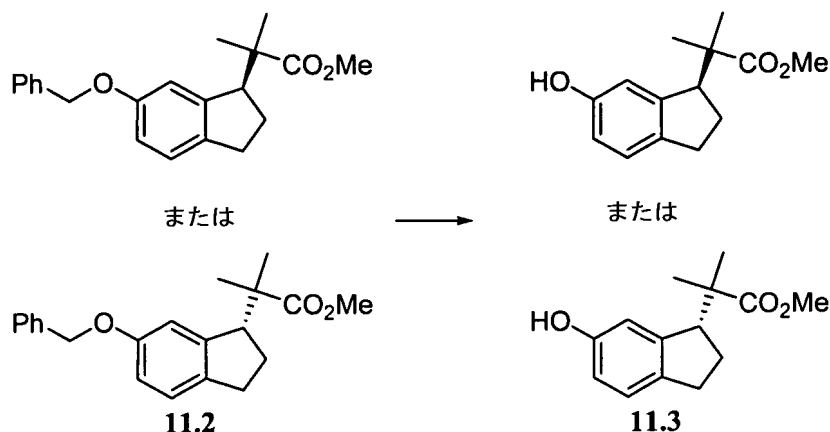


【 1 0 2 0 】

(S)－メチル2－(6－(ベンジルオキシ)－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル)－2－メチルプロパノアートまたは(R)－メチル2－(6－(ベンジルオキシ)－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル)－2－メチルプロパノアート(11. 2)。－78℃で、LDA(ヘプタン/THF/エチルベンゼン中2. 0M溶液)(1. 1mL、2. 2mmol)を、(R)－メチル2－(6－(ベンジルオキシ)－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル)アセタート(11. 1)(0. 43g、1. 5mmol)のTHF(10mL)中溶液に滴下添加した。反応混合物を－78℃で11分間攪拌し、次いでHMPA(0. 20mL)およびヨードメタン(0. 18mL、2. 9mmol)を加えた。得られた混合物を－78℃で16分間攪拌した。さらにLDA(1. 1mL、2. 2mmol)を加え、反応物を－78℃で9分間攪拌し、次いでさらにHMPA(0. 20mL)およびヨードメタン(0. 4mL)を加えた。次いで反応混合物を－78℃で83分間攪拌した。反応混合物をNH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、1: 6のEtOAc/ヘキサン)により精製して、生成物11. 2(0. 47g)を収率64%で得た。

【 1 0 2 1 】

【化 3 8 2】



10

20

30

40

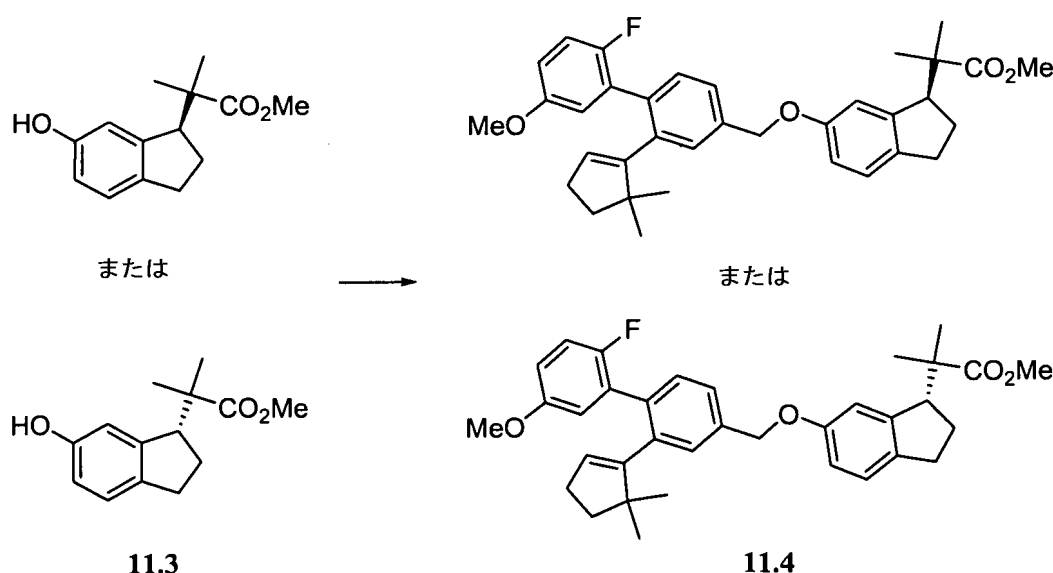
50

【1022】

(S)－メチル2－(6－ヒドロキシ－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル)－2－メチルプロパノアートまたは(R)－メチル2－(6－ヒドロキシ－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル)－2－メチルプロパノアート(11.3)。水素下、(S)－メチル2－(6－(ベンジルオキシ)－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル)－2－メチルプロパノアートまたは(R)－メチル2－(6－(ベンジルオキシ)－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル)－2－メチルプロパノアート(11.2)(0.296g、0.91mmol)およびパラジウム、活性炭素担持10重量%(0.019g、0.18mmol)のMeOH(15mL)中混合物を室温で22時間攪拌した。次いで反応混合物を濾過して、Pd-Cを除去した。溶媒を除去した後、残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、1:2のEtOAc/ヘキサン)により精製して、生成物11.3(0.21g)を収率98%で得た。

【1023】

【化383】

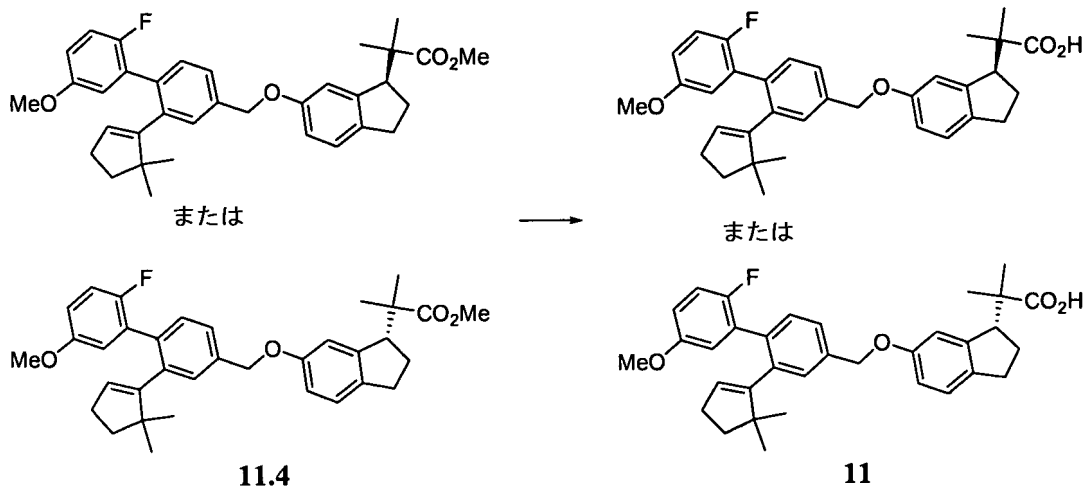


【1024】

メチル2－((1S)－6－((2－(5, 5－ジメチル－1－シクロペンテン－1－イル)－2’－フルオロ－5’－(メチルオキシ)－1, 1’－ビフェニル－4－イル)メチル)オキシ)－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル)－2－メチルプロパノアートまたはメチル2－((1R)－6－((2－(5, 5－ジメチル－1－シクロペンテン－1－イル)－2’－フルオロ－5’－(メチルオキシ)－1, 1’－ビフェニル－4－イル)メチル)オキシ)－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル)－2－メチルプロパノアート(11.4)。8.7の合成にて記載した方法を用いて11.3および4－(クロロメチル)－2－(5, 5－ジメチル－1－シクロペンテン－1－イル)－2’－フルオロ－5’－(メチルオキシ)－1, 1’－ビフェニル(B.9)から標題化合物を合成した。

【1025】

【化 3 8 4】



10

【1 0 2 6】

2-((1S)-6-(((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチルプロパン酸
 または 2-((1R)-6-(((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチルプロパン酸 (11)。
 8. 7から8を合成するために記載した手順と同様の手順を用いて、11.4から標題化合物を合成した。MS ESI (陰イオン) M/E: 527 (M-H)。
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.38-7.40 (m, 1H)、7.24-7.29 (m, 2H)、7.08-7.12 (m, 2H)、6.86-6.90 (m, 1H)、6.80-6.83 (m, 2H)、6.78 (m, 1H)、5.49 (m, 1H)、5.10 (m, 1H)、3.70 (s, 3H)、3.47 (m, 1H)、2.76 (m, 1H)、2.66 (m, 1H)、2.11-2.20 (m, 3H)、1.81-1.90 (m, 1H)、1.58 (m, 2H)、1.10 (s, 3H)、0.96 (s, 3H)、0.77 (d, J = 6 Hz, 6H)。

20

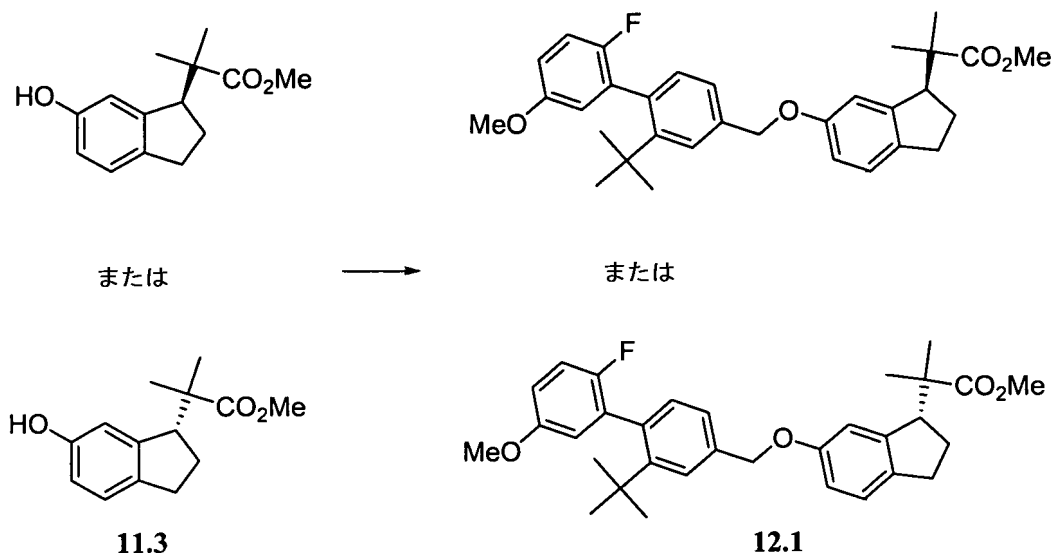
30

【1 0 2 7】

実施例 1 2

【1 0 2 8】

【化 3 8 5】



40

【1 0 2 9】

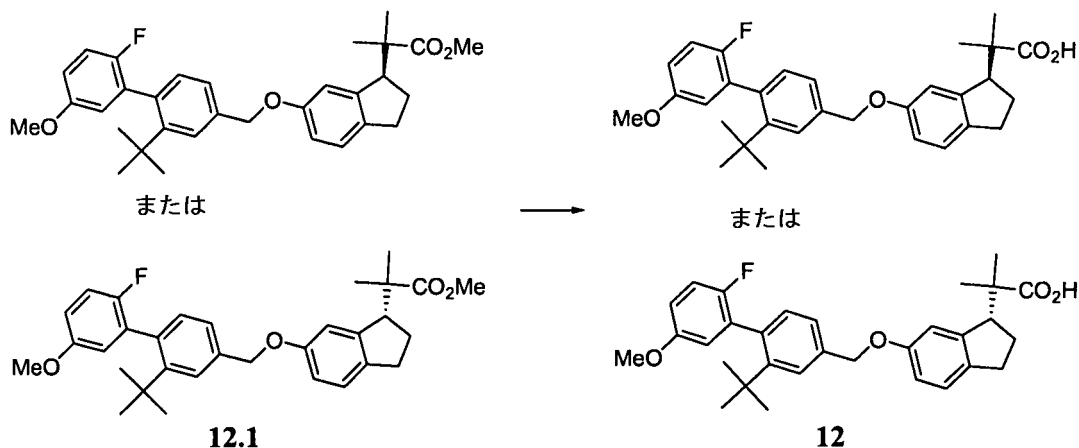
50

メチル 2-((1S)-6-(((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチルプロパノアートまたはメチル 2-((1R)-6-(((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチルプロパノアート (12.1)。8.7の合成にて記載した方法を用いて、11.3および4-(クロロメチル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル (方法A) から標題化合物を合成した。

【1030】

【化386】

10



20

【1031】

2-((1S)-6-(((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチルプロパン酸または2-((1R)-6-(((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチルプロパン酸 (12)。8.7から8を合成するために記載した手順と同様の手順を用いて、12.1から標題化合物を合成した。MS ESI (陰イオン) M/E: 489 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.60 (s, 1H)、7.27-7.29 (m, 1H)、7.12-7.17 (m, 2H)、6.97-6.99 (m, 2H)、6.86 (m, 1H)、6.79 (m, 2H)、5.08 (m, 2H)、3.75 (s, 3H)、3.51 (m, 1H)、2.78 (m, 1H)、2.68 (m, 1H)、2.3 (m, 3H)、1.84 (m, 1H)、1.17 (m, 9H)、1.04 (s, 3H)、0.97 (s, 3H)。

30

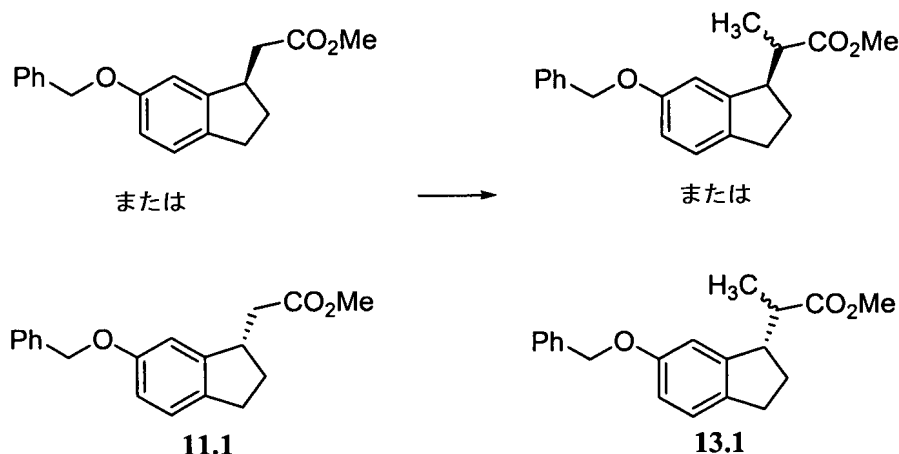
【1032】

実施例 13

【1033】

40

【化 3 8 7】



10

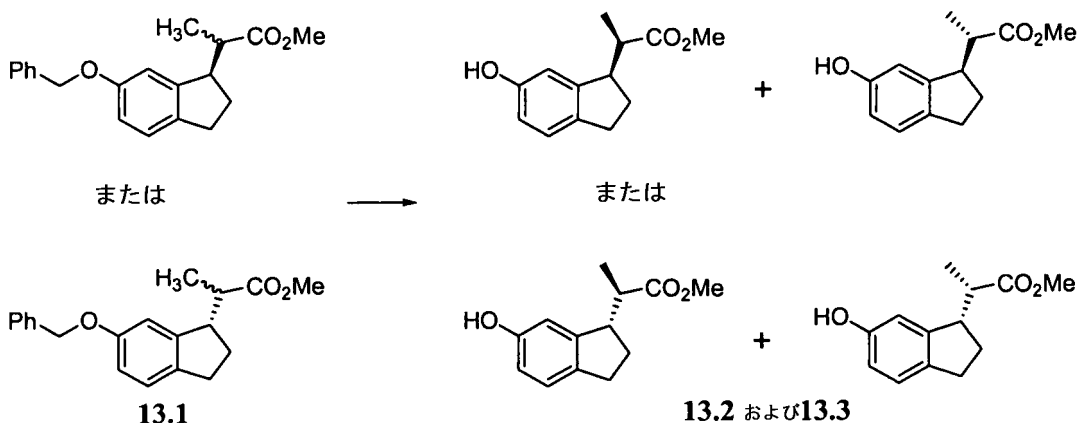
【1034】

メチル 2-((R)-6-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパノアートまたはメチル 2-((S)-6-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパノアート (13.1)。-78℃で、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(ヘキサン中 1M) (0.25 mL) を、(R)-メチル 2-(6-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アセタートまたは (S)-メチル 2-(6-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アセタート (11.1) (0.93 g、3.1 mmol) の THF (10 mL) 中溶液に加えた。5 分間攪拌した後、ヨードメタン (0.98 mL、16 mmol) を加えた。反応物を -78℃で 60 分間攪拌し、次いでこれを EtOAc (150 mL) で希釈し、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、1:6 の EtOAc/ヘキサン)により精製して、生成物 13.1 (0.79 g) を収率 81% で得た。

20

【1035】

【化 3 8 8】



30

【1036】

(R)-メチル 2-((R)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパノアートおよび (S)-メチル 2-((R)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパノアートまたは (R)-メチル 2-((S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパノアートおよび (S)-メチル 2-((S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパノアート (13.2 および 13.3)。水素下、13.1 (0.77 g、2 mmol) およびパラジウム-炭素(活性炭担持 10 重量%) (0.3 mL、2 mmol) の MeOH (20 mL) 中混合物を室温で 20 時間攪拌した。次いで反応混合物を濾過して、Pd-C を除去した。溶媒を除去した後、残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、1:2 の EtOAc/ヘキサン)により精製して、ジアステレオマー 13.

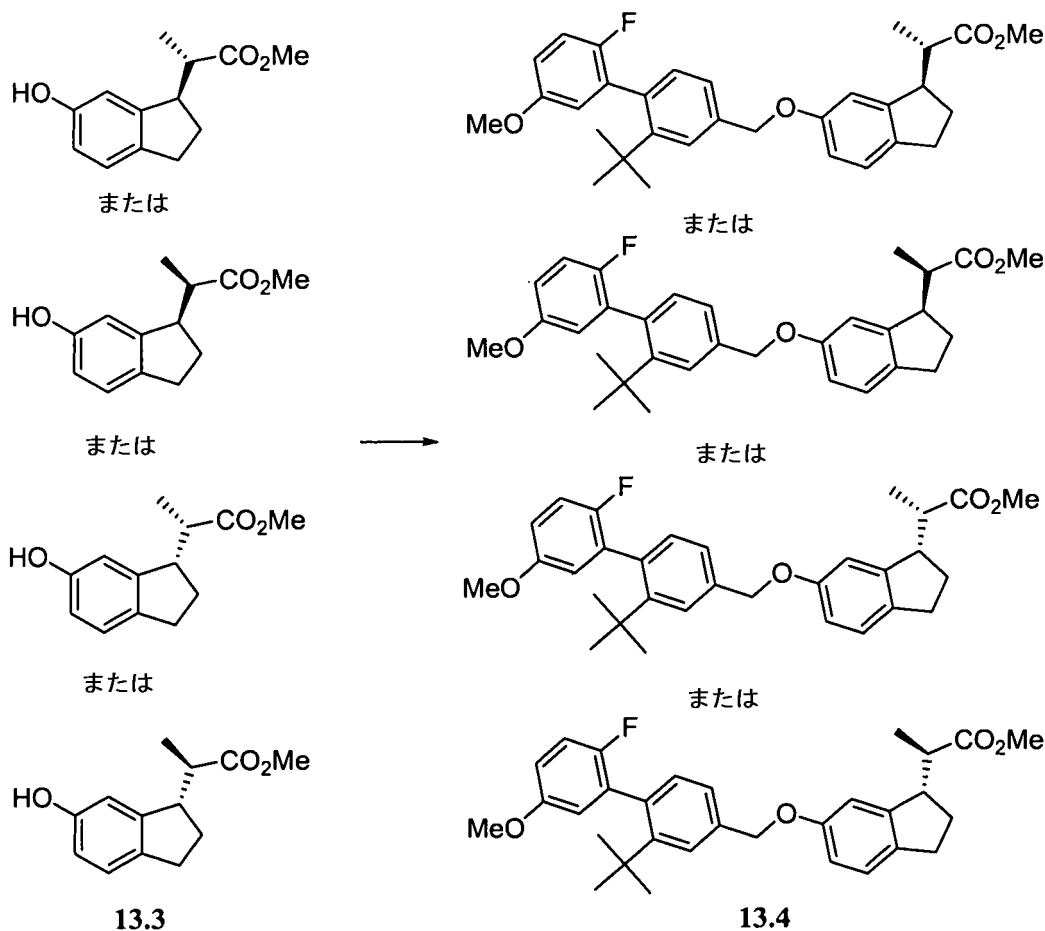
40

50

2と13.3との混合物を収率85%で得た。混合物をキラルHPLC（カラム：AD；溶媒：6%IPA／ヘキサン）により分割して、13.2または13.3である1つの化合物0.032g（保持時間21.1分）および他の化合物0.43g（保持時間34.2分）を得た。13.2および13.3の1つは、 α 炭素でR立体化学を有し、他は α 炭素でS立体化学を有している。

【1037】

【化389】

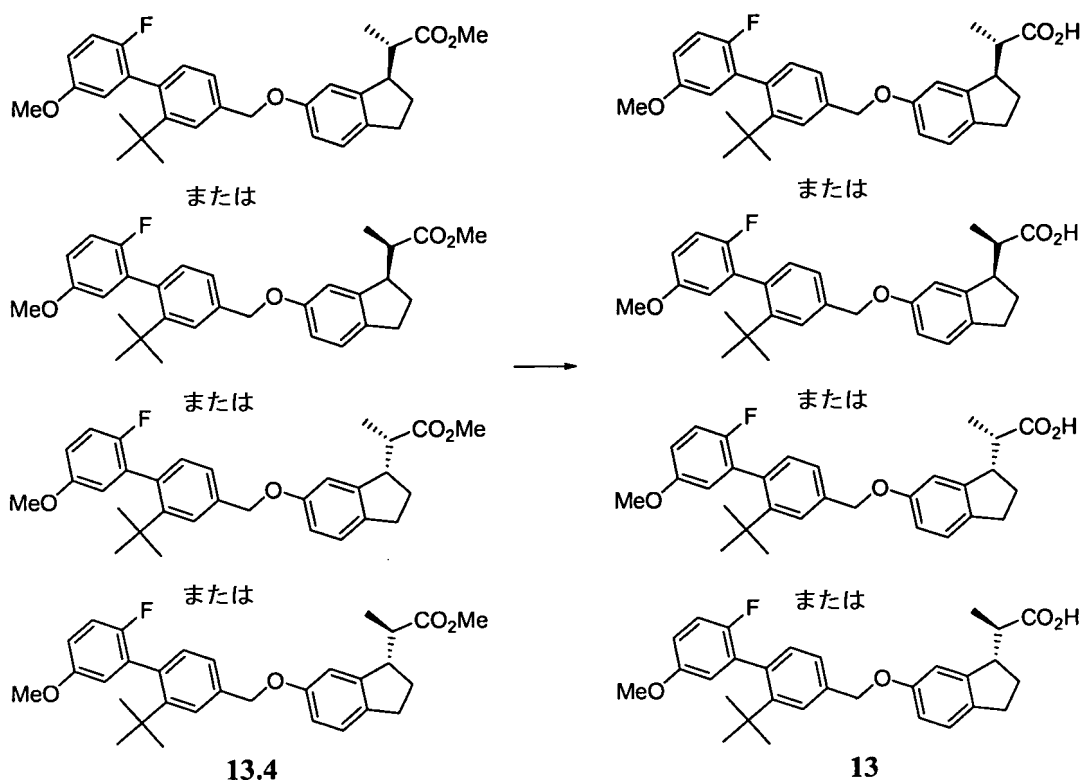


【1038】

13.4の合成。8.7の合成にて記載した方法を用いて、13.3および4-（クロロメチル）-2-（1,1-ジメチルエチル）-2'-フルオロ-5'-（メチルオキシ）-1,1'-ビフェニル（方法A）から標題化合物を合成した。

【1039】

【化 3 9 0】



10

20

【1 0 4 0】

13の合成。8.7から8を合成するために記載した手順と同様の手順を用いて、13.4から標題化合物を合成した。MS ESI (陰イオン) M/E: 475 (M-H)。
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.59 (s, 1H)、7.25-7.27 (m, 1H)、7.09-7.16 (m, 2H)、6.93-6.96 (m, 2H)、6.88 (m, 1H)、6.77-6.82 (m, 2H)、5.08 (s, 2H)、3.72 (s, 3H)、3.47 (m, 1H)、2.72-2.79 (m, 3H)、2.07 (m, 1H)、2.03 (m, 1H)、1.15 (s, 9H)、0.88 (d, J = 7 Hz, 3H)

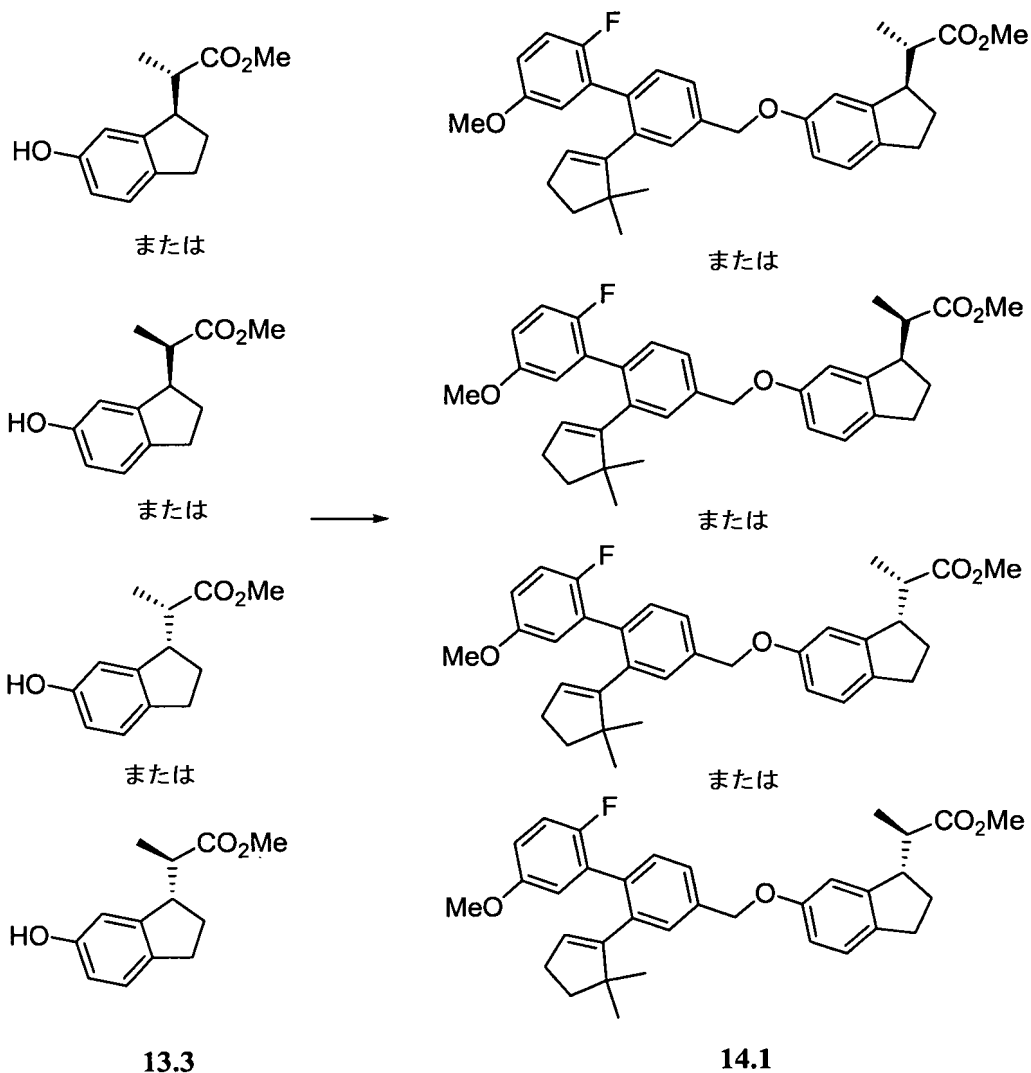
30

【1 0 4 1】

実施例 14

【1 0 4 2】

【化 3 9 1】

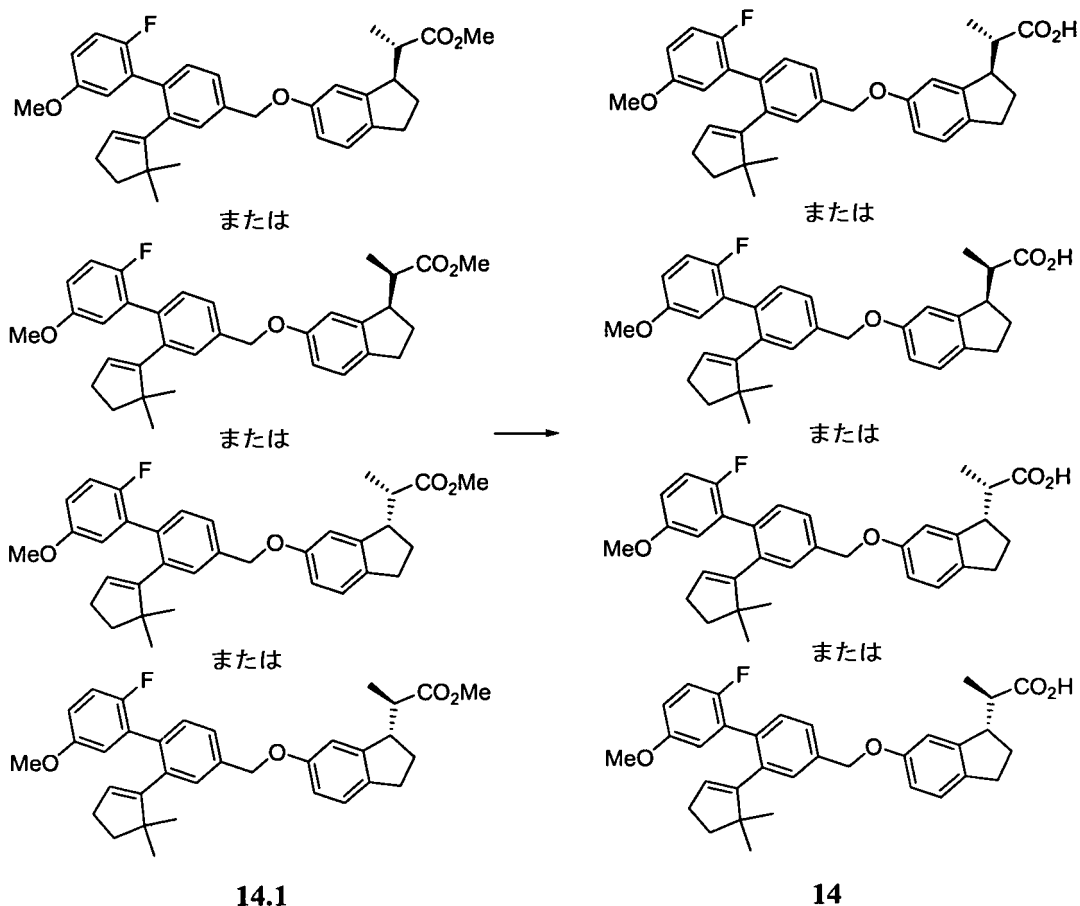


【 1 0 4 3 】

14. 1の合成。8. 7の合成にて記載した方法を用いて、13. 3および4-(クロロメチル)-2-(5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル(B. 9)から標題化合物を合成した。

【 1 0 4 4 】

【化 3 9 2】



10

20

【1045】

14の合成。8.7から8を合成するために記載した手順と同様の手順を用いて、14.1から標題化合物を合成した。MS ESI (陰イオン) M/E: 513 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.37-7.39 (m, 1H)、7.24-7.28 (m, 2H)、7.07-7.11 (m, 2H)、6.85-6.88 (m, 2H)、6.78-6.81 (m, 2H)、5.48 (m, 1H)、5.10 (s, 1H)、3.69 (s, 3H)、3.46 (m, 1H)、2.76-2.78 (m, 3H)、2.16 (m, 2H)、2.03 (m, 1H)、1.78 (m, 1H)、1.57 (m, 2H)、0.87 (d, J = 3 Hz, 3H)、0.77 (d, J = 6 Hz, 6H)。

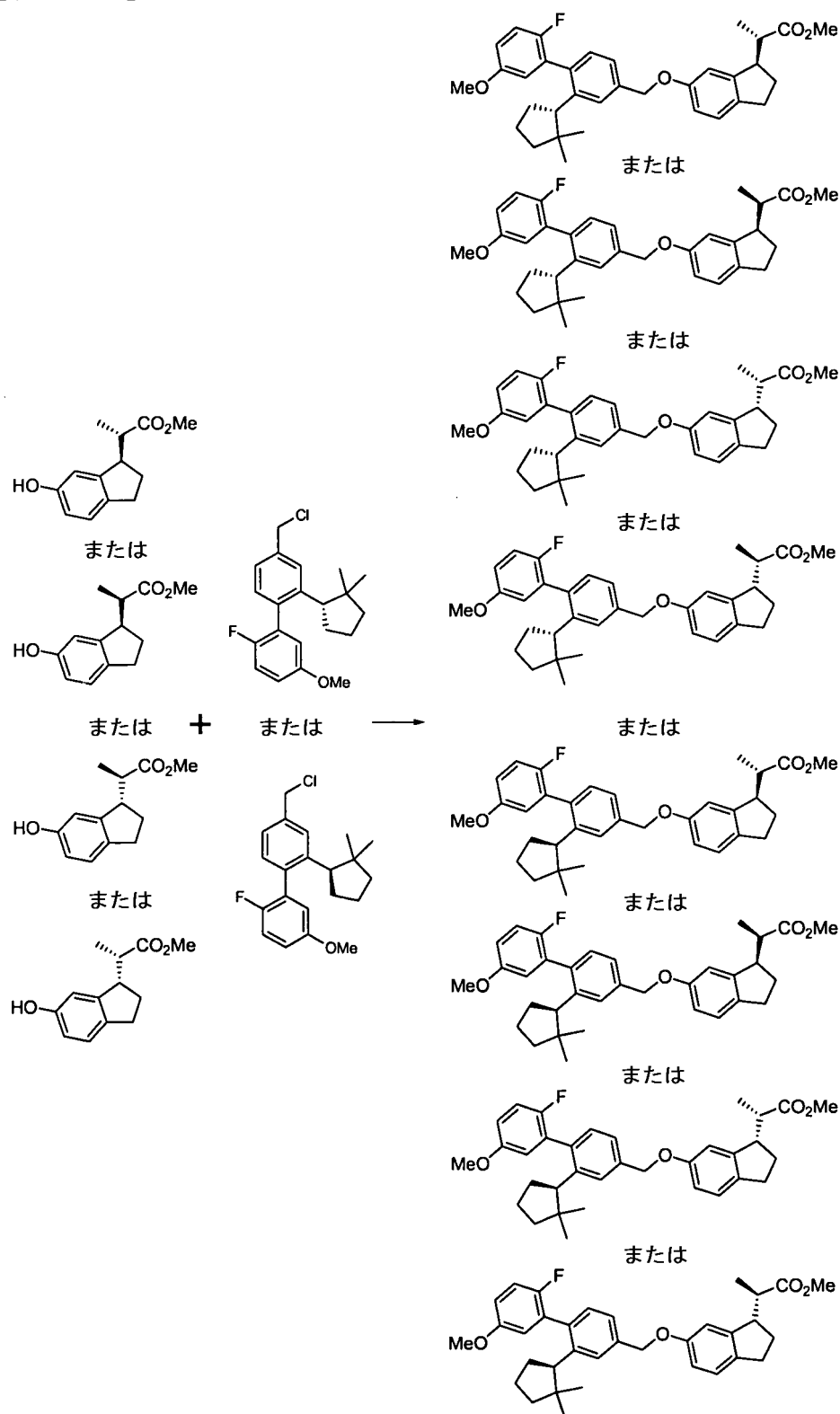
30

【1046】

実施例 15

【1047】

【化 3 9 3】



13.3

C

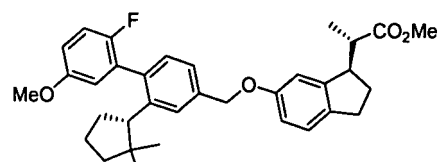
15.1

【1048】

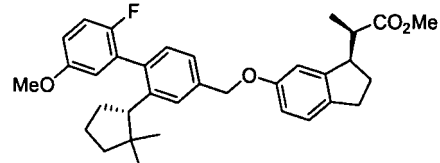
15.1の合成。8.7の合成にて記載した方法を用いて、13.3およびCから標題化合物を合成した。

【1049】

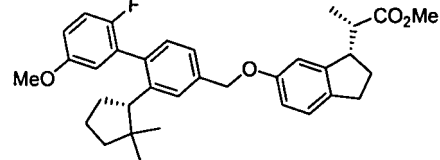
【化 3 9 4】



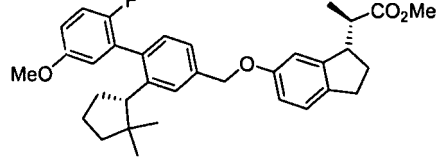
または



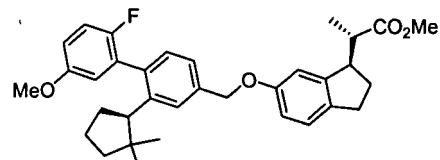
または



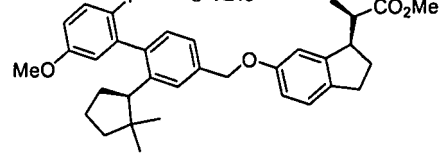
または



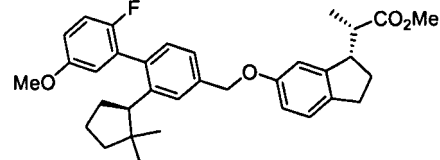
または



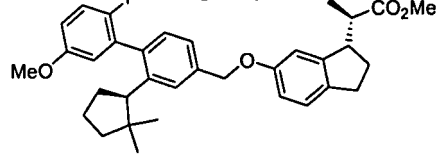
または



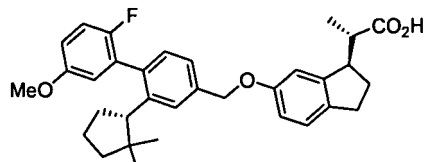
または



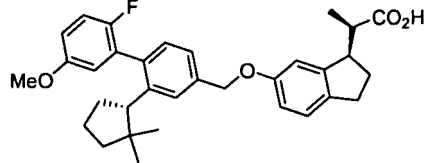
または



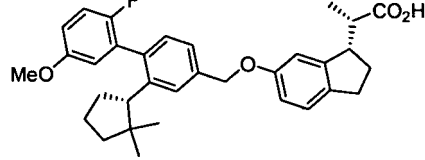
15.1



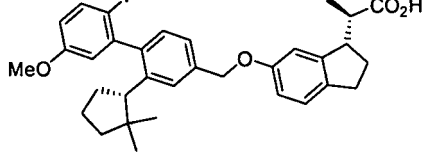
または



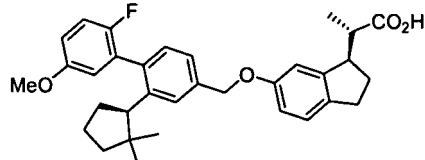
または



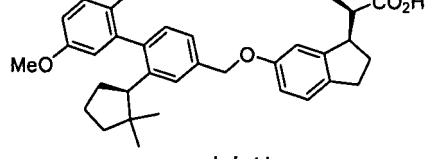
または



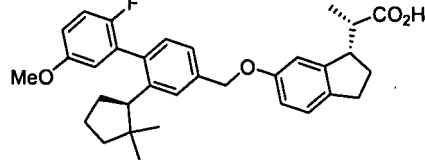
または



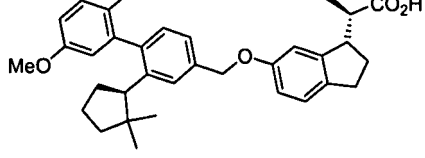
または



または



または



15

【1050】

15の合成。8.7から8を合成するために記載した手順と同様の手順を用いて、15.1から標題化合物を合成した。MS ESI (陰イオン) M/E: 515 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.43-7.47 (m, 1H)、7.27-7.33 (m, 2H)、7.14-7.22 (m, 2H)、7.09 (m, 1H)、6.93-6.96 (m, 1H)、6.86 (m, 1H)、6.79-6.81 (m, 2H)、5.10 (s, 2H)、3.74 (s, 3H)、3.47 (m, 1H)、2.73-2.78

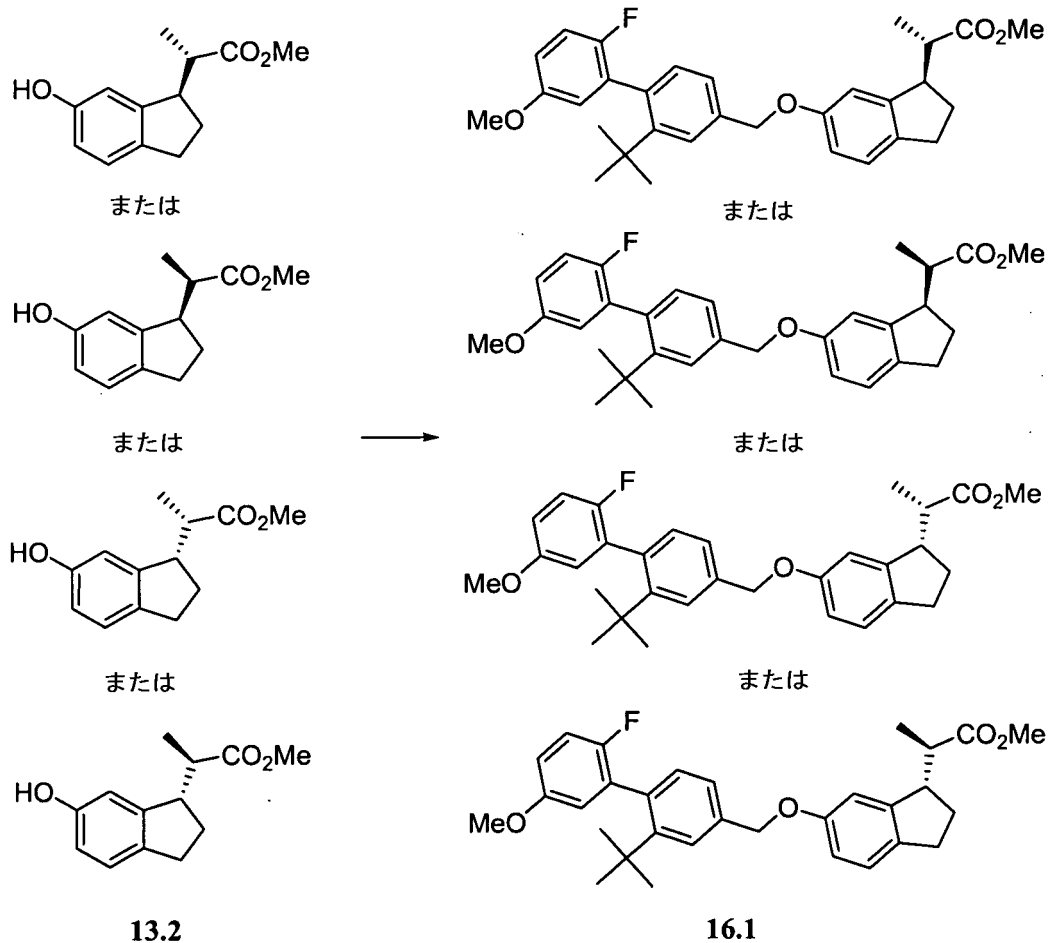
(m, 3 H)、1. 97–2. 08 (m, 2 H)、1. 79 (m, 2 H)、1. 77 (m, 1 H)、1. 47 (m, 1 H)、1. 23–1. 30 (m, 2 H)、0. 88 (d, J = 7 Hz, 3 H)、0. 62 (m, 3 H)、0. 48 (m, 3 H)。

【1051】

実施例 16

【1052】

【化395】



10

20

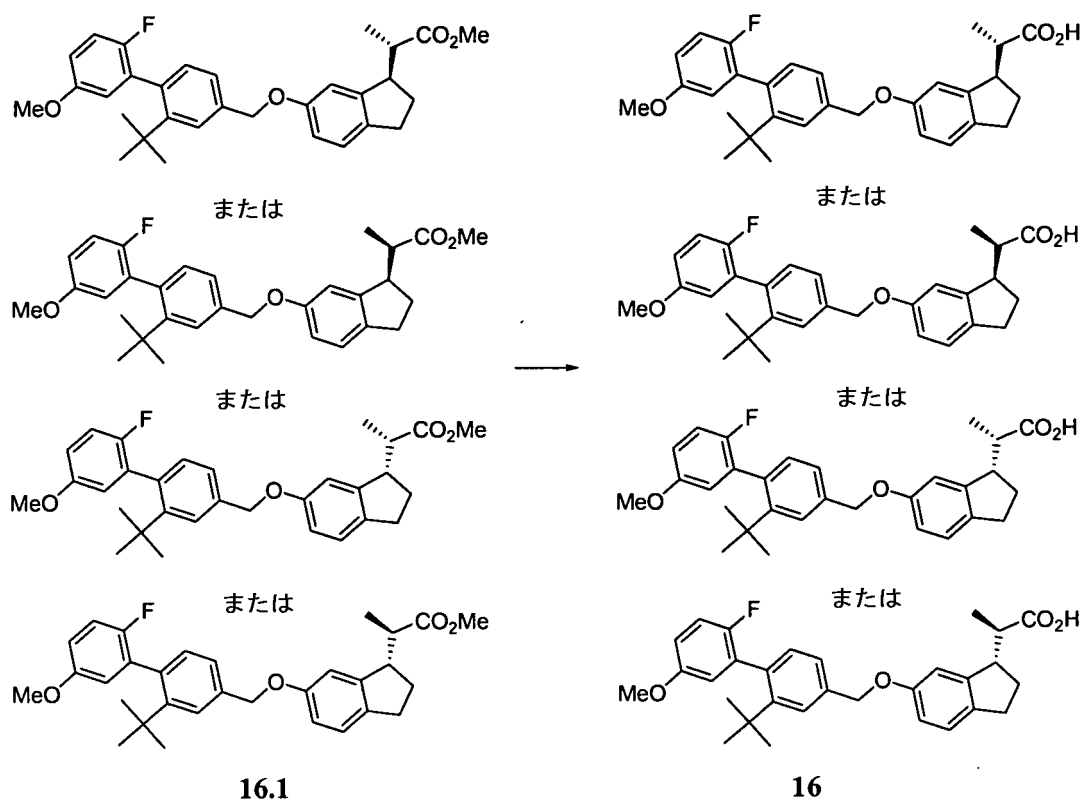
30

【1053】

16. 1の合成。8. 7の合成にて記載した方法を用いて、13. 2および4-(クロロメチル)-2-(1, 1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-（メチルオキシ）-1, 1'-ビフェニル（方法A）から標題化合物を合成した。

【1054】

【化 3 9 6】



10

20

【1055】

16の合成。8.7から8を合成するために記載した手順と同様の手順を用いて、16.1から標題化合物を合成した。MS ESI (陰イオン) M/E: 475 (M-H)。
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.60 (m, 1H)、7.28-7.29 (m, 1H)、7.11-7.19 (m, 2H)、6.95-6.99 (m, 2H)、6.88 (m, 1H)、6.80-6.85 (m, 2H)、5.09 (s, 2H)、3.75 (s, 3H)、3.36 (m, 1H)、2.84 (m, 1H)、2.69 (m, 1H)、2.59 (m, 1H)、2.16 (m, 1H)、1.90 (m, 1H)、1.18 (s, 9H)、1.02 (d, J = 7 Hz, 3H)。

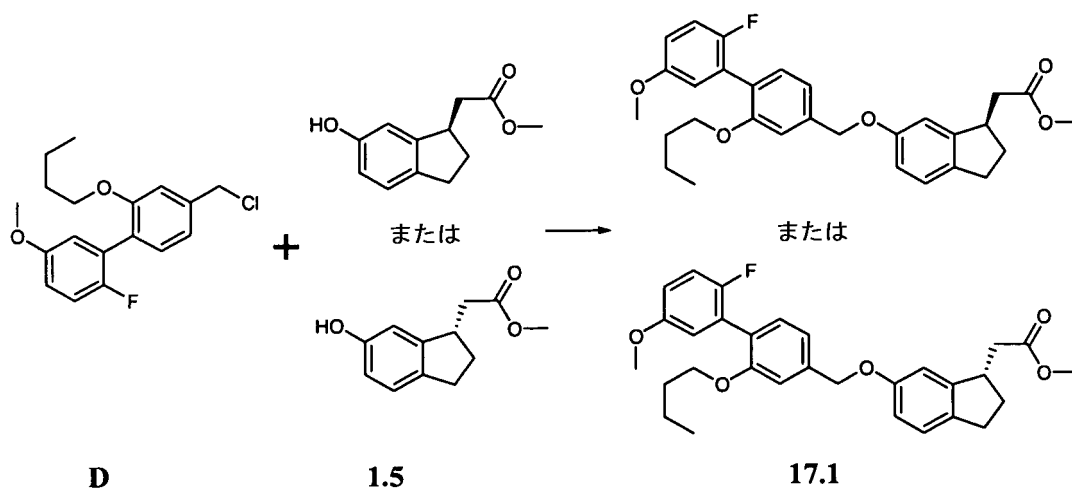
30

【1056】

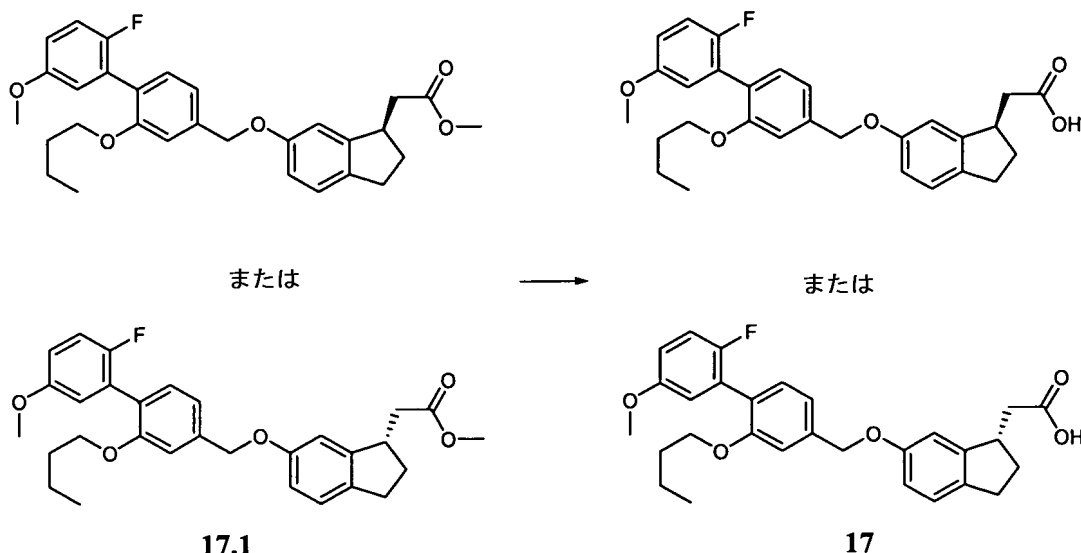
実施例 17

【1057】

【化 3 9 7】



40



【 1 0 5 8 】

17. 1および17の合成。DMF（1 mL）中の（R）または（S）-メチル2-（6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アセタート（1. 5）（0. 0100 g、0. 0485 mmol）および炭酸セシウム（0. 0205 g、0. 0630 mmol）を含むフラスコに、2-（ブチルオキシ）-4-（クロロメチル）-2'-フルオロ-5'-（メチルオキシ）-1, 1'-ビフェニル（D）（0. 0188 g、0. 0582 mmol）を加えた。次いで反応物を終夜攪拌し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー（0から20% EtOAc／ヘキサン）により精製して、メチル（（1R）-6-（（2-（ブチルオキシ）-2'-フルオロ-5'-（メチルオキシ）-1, 1'-ビフェニル-4-イル）メチル）オキシ）-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アセタートまたはメチル（（1S）-6-（（2-（ブチルオキシ）-2'-フルオロ-5'-（メチルオキシ）-1, 1'-ビフェニル-4-イル）メチル）オキシ）-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アセタート17. 1を得た。

【 1 0 5 9 】

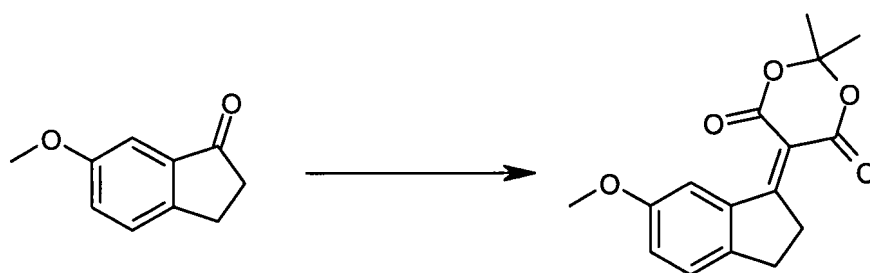
17. 1 (0. 024 g, 0. 0485 mmol) の THF / MeOH (2 / 1) (1. 5 mL) 中溶液に、水酸化リチウム (0. 50 mL, 0. 50 mmol) を加えた。得られた混合物を 23 °C で終夜攪拌し、過剰の 1 N の HCl でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂ SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 から 40 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、((1R) - 6 - ((2 - (ブチルオキシ) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) 酢酸または ((1S) - 6 - ((2 - (ブチルオキシ) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) 酢酸 17 (0. 0098 g, 収率 42 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 26 - 7. 31 (1 H, m)、7. 15 (1 H, d, J = 7. 8 Hz)、7. 00 - 7. 09 (3 H, m)、6. 81 - 6. 90 (4 H, m)、5. 07 (2 H, s)、4. 00 (2 H, t, J = 6. 5 Hz)、3. 80 (3 H, s)、3. 59 (1 H, m)、2. 78 - 2. 94 (3 H, m)、2. 55 - 2. 40 (2 H, m)、1. 86 - 1. 76 (1 H, m)、1. 64 - 1. 71 (2 H, m)、1. 33 - 1. 43 (2 H, m)、0. 89 (3 H, t, J = 7. 4 Hz)。

【 1 0 6 0 】

实施例 18

【1061】

【化398】



18.1

10

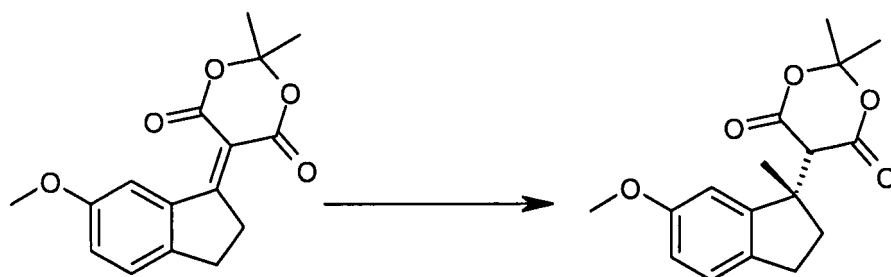
【1062】

5-(6-メトキシ-インダン-1-イリデン)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン(18.1)。Fillion, E.; Wilsily, A.; J. Am. Chem. Soc., 2006年、128巻、2774-2775頁に記載されている手順と本質的に同様の手順を用い、市販されている6-メトキシ-1-インダノン(Aldrich)から本化合物を合成して、5-(6-メトキシ-2,3-ジヒドロインデン-1-イリデン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(12.2g、収率72%)を得た。LCMS ESI(陰イオン)m/e: 287.0 (M-1)⁻。

20

【1063】

【化399】



18.1

18.2

30

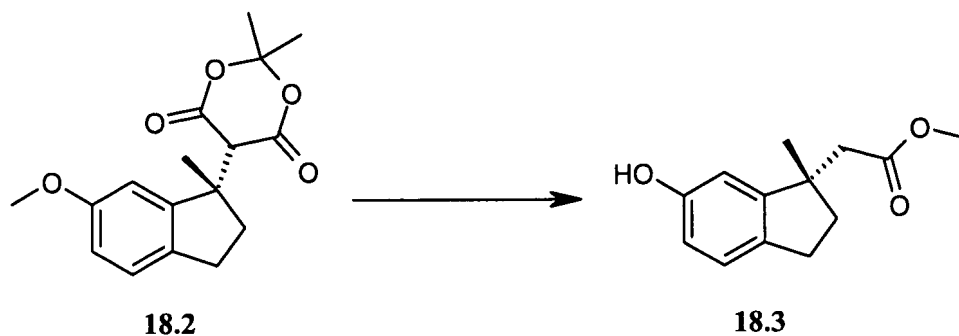
【1064】

5-((S)-6-メトキシ-1-メチル-インダン-1-イル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン(18.2)。Fillion, E.; Wilsily, A.; J. Am. Chem. Soc., 2006年、128巻、2774-2775頁に記載されている手順と本質的に同様の手順を用いて本化合物を合成した。最初に得られた生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、0から100% EtOAc:ヘキサン)により精製して、(S)-5-(6-メトキシ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(290mg、収率57%)を得た。LCMS ESI(陰イオン)m/e: 303.1 (M-1)⁻。

40

【1065】

【化 4 0 0】



10

【1 0 6 6】

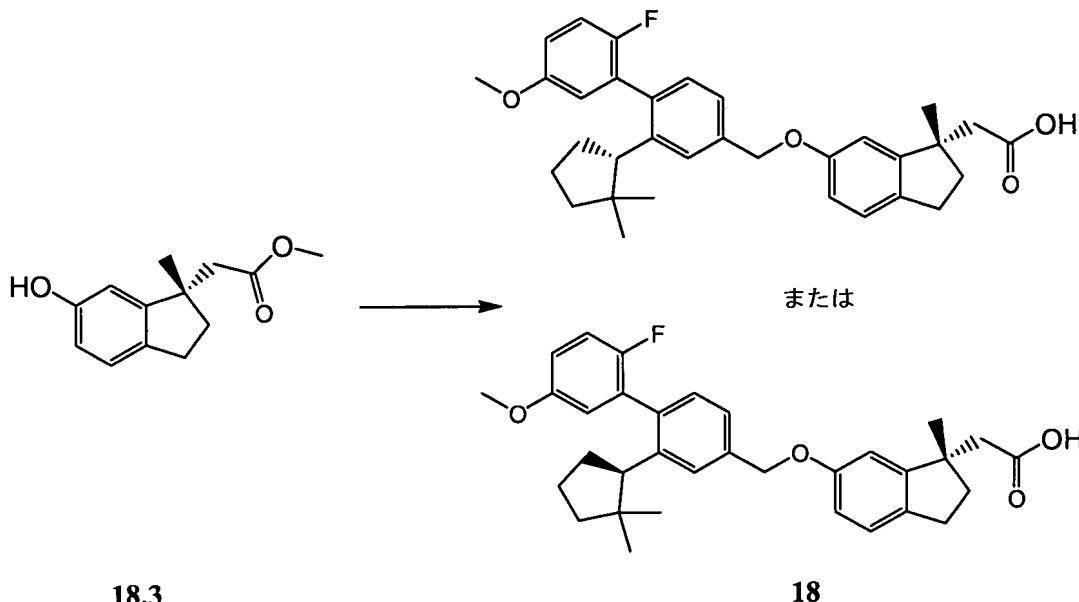
(*S*)-6-ヒドロキシ-1-メチル-インダン-1-イル)-酢酸メチルエステル (18.3)。(*S*)-5-(6-メトキシ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン (290 mg、960 μmol) を *N*-メチルピロリジノン (2 mL) に溶解した。水 (17.2 μL 、960 μmol) を加え、反応物を 125℃ で 1 時間加熱し攪拌して、中間体のアニソールカルボン酸を得た。反応物を冷却し、NaOH (170 mg、4.3 mmol) および 1-ドデカンチオール (0.80 mmol、3.3 mmol) を加えた。反応物を 125℃ に再度加熱し、2.5 日間攪拌した。さらに 2.25 当量の NaOH を、1.75 当量のチオールと共に加えた。得られた混合物を 125℃ でさらに 16 時間攪拌した。次いで反応物を室温に冷却し、水 (約 25 mL) で希釈した。得られた混合物をジエチルエーテル (2 x 50 mL) で抽出し、次いで水層を塩酸で酸性化した。水層を EtOAc (2 x 75 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 層を水 (2 x 75 mL) およびブライン (1 x 25 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。有機層を濾過し、溶媒を除去した。残留物を次のステップに直接使用した。(*S*)-2-(6-ヒドロキシ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル)酢酸 (370 mg、収率 190%) (残留した NMP を含む)。(*S*)-2-(6-ヒドロキシ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル)酢酸 (197 mg、955 μmol) を MeOH (10 mL) に溶解し、触媒量の硫酸を加えた。混合物を加熱還流させ、3 時間攪拌した。反応物を冷却し、飽和炭酸水素ナトリウムで塩基性化し、溶媒を除去した。次いで残留物を EtOAc と水との間で分配し、層を分離した。水層を EtOAc (1 x 50 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (1 x 25 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し、溶媒を除去した後、残留物を中圧クロマトグラフィー (シリカ、0 から 15% EtOAc : DCM) により精製して、(*S*)-メチル 2-(6-ヒドロキシ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル)アセタート (141 mg、収率 67%) を得た。LCMS ESI (陰イオン) m/e : 219.1 ($M-1$)⁻。キラル分析用 HPLC (Chiral Pak AD-H カラム、8% イソプロパノール : ヘキサン) : 保持時間 = 18.1 分 (第 2 のピーク)。

20

30

【1 0 6 7】

【化 4 0 1】



10

【1068】

{(S)-6-[2-((S)-2,2-ジメチル-シクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ]-1-メチル-インダン-1-イル}-酢酸またはこのジエステロマー(18)。実施例3に記載した手順と本質的に同様の手順を用いて、18.3から実施例18を調製した(31mg、収率44%)。LCMS ESI(陽イオン)m/e:548.2(M+H₂O)⁺。

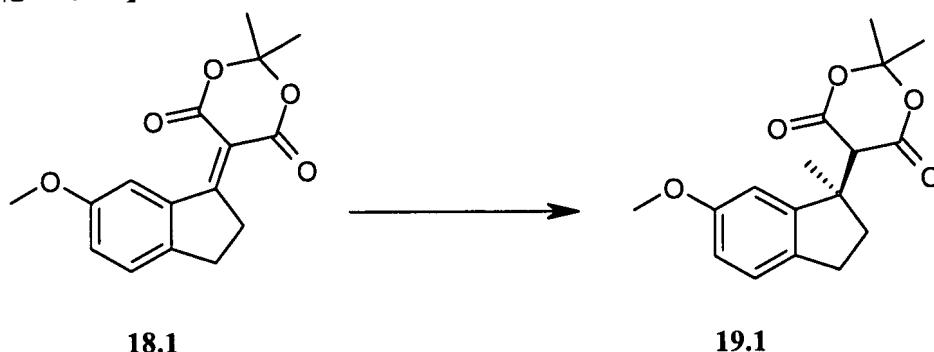
20

【1069】

実施例19

【1070】

【化 4 0 2】



30

【1071】

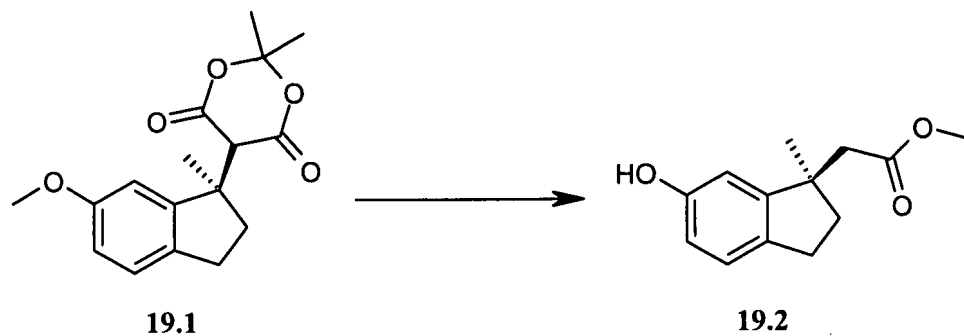
5-((R)-6-メトキシ-1-メチル-インダン-1-イル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン(19.1)。参照されているキラルなホスホイミダートリガンドの代わりに、RajanBabu、T. V.; Smith、C. R.; Org. Lett.; 2008年、10巻(8号); 1657-1659頁に概説されている手順と本質的に同様の手順を用いて調製した(R)-2,2'-ビナフトイル-(R,R)-ジ(1-フェニルエチル)アミノイルホスフィンを用いた以外は、Fillion、E.; Wilsily、A.; J. Am. Chem. Soc.、2006年、128巻、2774-2775頁に記載されている手順と本質的に同様の手順を用いて、18.1から本化合物を合成した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、0から100%EtOAc:ヘキサン)により精製して、(R)-5-(6-メトキシ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(1370mg、収率81.1%)を得た。LCMS ESI(陰イオン)m/e:303.1(M+1)⁻。

40

50

【1072】

【化403】



10

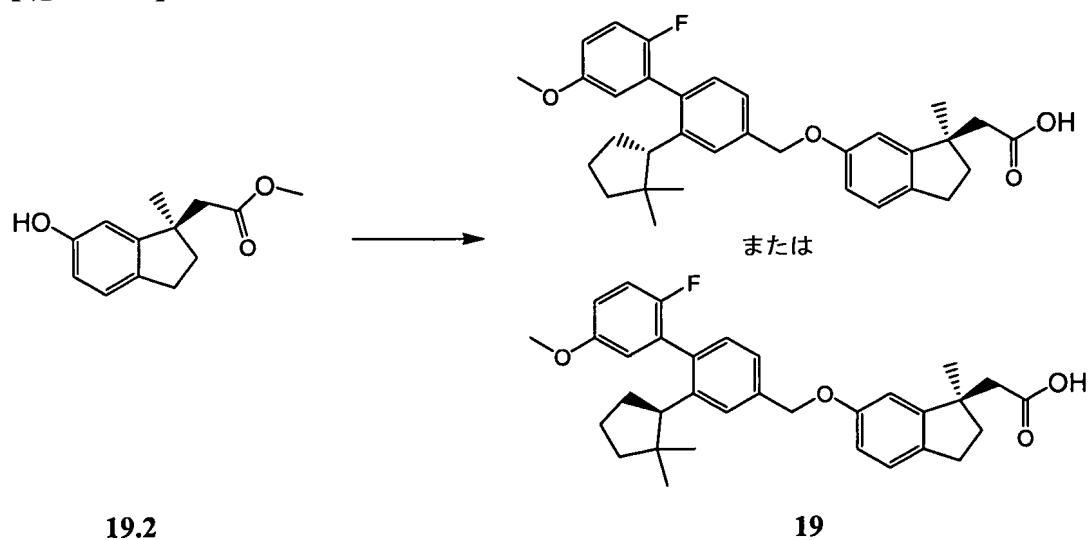
【1073】

(*(R)*)-6-ヒドロキシ-1-メチルーインダン-1-イル)-酢酸メチルエステル (19.2)。実施例18に記載した手順と本質的に同様の手順を用いて、19.1から本化合物を合成して、(*(R)*)-6-ヒドロキシ-1-メチルーインダン-1-イル)-酢酸メチルエステル (19.2)を得た。LCMS ESI (陽イオン) m/e : 219.1 ($M-1$)⁻。キラル分析用HPLC (Chiral Pak AD-Hカラム、8% イソプロパノール:ヘキサン): 保持時間=14.6分 (最初のピーク)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.05 (1H, d, $J=7.8$ Hz)、6.60-6.70 (2H, m)、5.58 (1H, s)、3.65 (3H, s)、2.83 (2H, t, $J=7.0$ Hz)、2.45-2.63 (2H, m)、2.22-2.33 (1H, m)、1.89-2.01 (1H, m)、1.35 (3H, s)。

20

【1074】

【化404】



30

【1075】

{(*(R)*)-6-[2-(*(S)*)-2,2-ジメチルーシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-メトキシビフェニル-4-イルメトキシ]-1-メチルーインダン-1-イル}-酢酸またはこのジエステロマー (19)。実施例20に記載した手順と本質的に同様の手順を用いて、19.2から実施例19を合成した (28mg、収率40%)。LCMS ESI (陽イオン) m/e : 548.2 ($M+H_2O$)⁺。

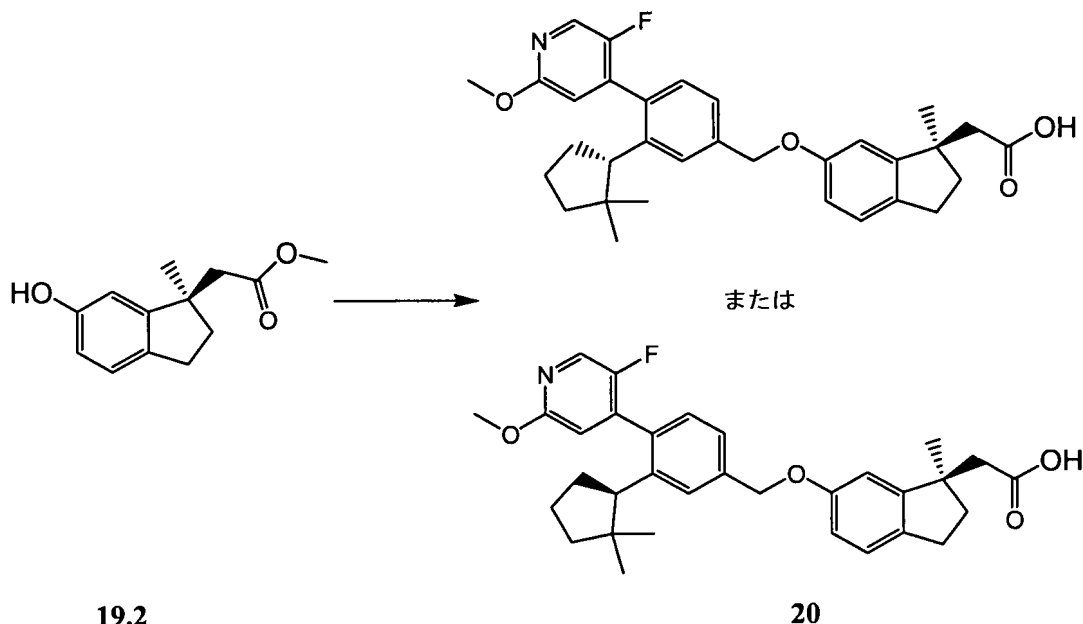
40

【1076】

実施例20

【1077】

【化 4 0 5】



10

【1078】

{(R)-6-[3-((S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-ベンジルオキシ]-1-メチルインダン-1-イル}-酢酸またはこのジアステレオマー。(R)-メチル2-(6-ヒドロキシ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アセタート(46mg、210 μ mol)をDMF(2mL)に溶解し、炭酸セシウム(140mg、420 μ mol)を加え、続いて4-(4-(クロロメチル)-2-((S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)フェニル)-5-フルオロ-2-メトキシピリジンまたはこのエナンチオマー(73mg、210 μ mol)を加えた。得られたスラリー液を終夜攪拌し、水(15mL)で希釈し、EtOAc(10mL)で抽出した。有機層を除去し、濃縮した。残留物を中圧クロマトグラフィー(シリカ、0から15%EtOAc：ヘキサン)により精製して、メチル2-((R)-6-((8S)-3-((S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)ベンジルオキシ)-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アセタートまたはこのジアステレオマー(90mg、収率81%)を得た。エステル(39mg、73 μ mol)を1：1のMeOH：THF(4mL)に溶解し、終夜振盪させた。次いで反応混合物をTFAを用いて酸性化し、混合物を濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー(C18、5から95%ACN：水(+0.1%TFA))により精製して、{(R)-6-[3-((S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-ベンジルオキシ]-1-メチルインダン-1-イル}-酢酸またはこのジアステレオマー(20)(28mg、収率74%)を得た。LCMS ESI(陽イオン)m/e：518.2(M+1)⁺。

20

30

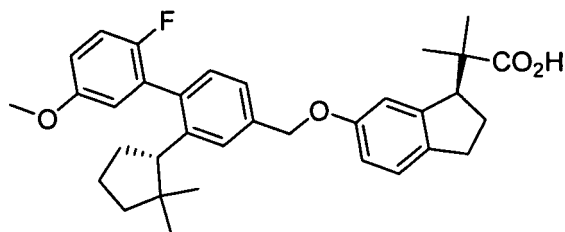
40

【1079】

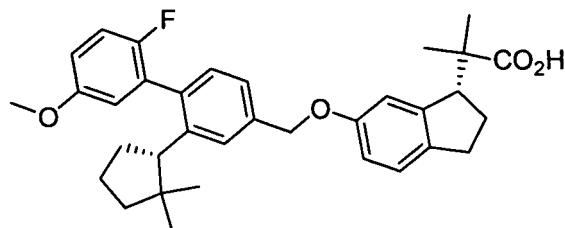
実施例 21

【1080】

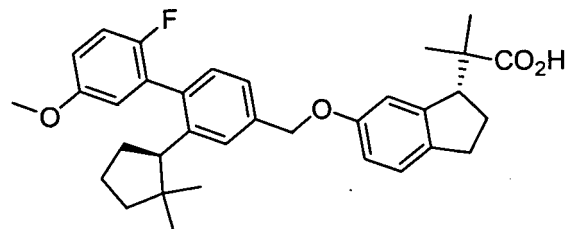
【化 4 0 6】



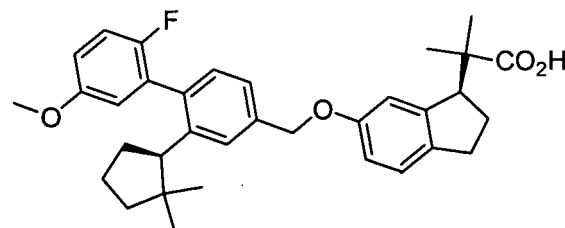
または



または



または



21

【1081】

2-((1S)-6-(((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチルプロパン酸または2-((1R)-6-(((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチルプロパン酸または2-((1S)-6-(((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチルプロパン酸または2-((1R)-6-(((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチルプロパン酸(21)。本明細書に記載した方法を用いて、適切な試薬から標題化合物を調製した。MS ESI (陰イオン) m/e: 529 (M-H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.42-7.46 (m, 1H)、7.26-7.33 (m, 1H)、7.14-7.20 (m, 2H)、7.08-7.10 (m, 1H)、6.93-6.96 (m, 1H)、6.76-6.83 (m, 3H)、5.08 (s, 2H)、3.73 (s

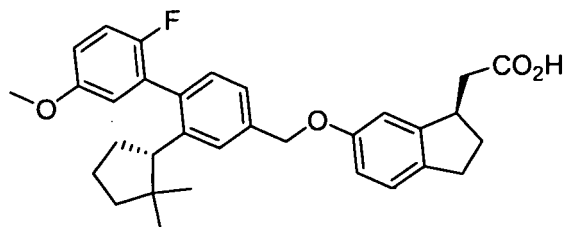
, 3 H)、3.49 (m, 1 H)、2.60–2.80 (m, 2 H)、1.90–2.20 (m, 2 H)、1.70–1.85 (m, 2 H)、1.45–1.60 (m, 2 H)、1.20–1.29 (m, 3 H)、1.03 (s, 3 H)、0.96 (s, 3 H)、0.46 (m, 1 H)、0.62 (m, 3 H)、0.50 (m, 3 H)。

【1082】

実施例 22

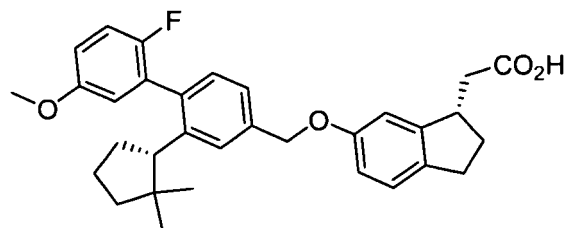
【1083】

【化407】



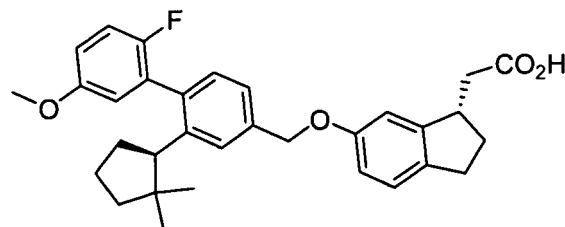
10

または



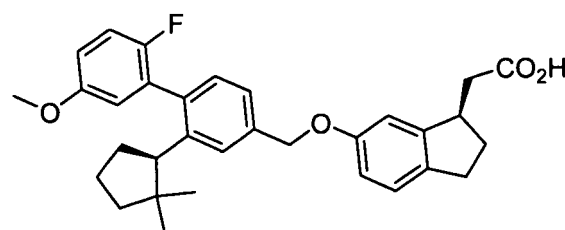
20

または



30

または



22

【1084】

40

((1R)-6-(((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸または((1S)-6-(((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸または((1R)-6-(((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸または((1S)-6-(((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル

50

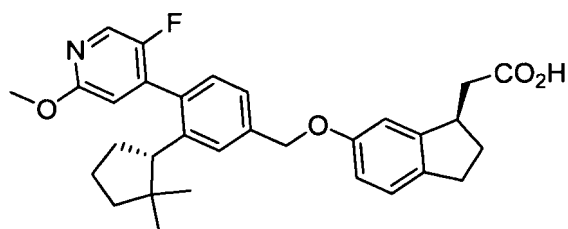
）オキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）酢酸（２２）。本明細書に記載した方法を用いて、適切な試薬から標題化合物を調製した。MS ESI（陰イオン） m/e ：５０１（ $M-H$ ）⁺。¹H NMR（４００MHz，DMSO-d₆） δ ppm ７．４４－７．４８（m，１H）、７．２８－７．３６（m，１H）、７．１５－７．２５（m，２H）、７．０９－７．１１（m，１H）、６．９３－６．９６（m，２H）、６．７９－６．８２（m，２H）、５．１１（s，２H）、３．７４（s，３H）、２．７２－２．７７（m，４H）、２．２４－２．３１（m，２H）、１．９５－２．００（m，２H）、１．７０－１．８０（m，１H）、１．５５－１．７０（m，１H）、１．２０－１．２６（m，２H）、０．６３（m，３H）、０．５０（m，３H）。

【１０８５】

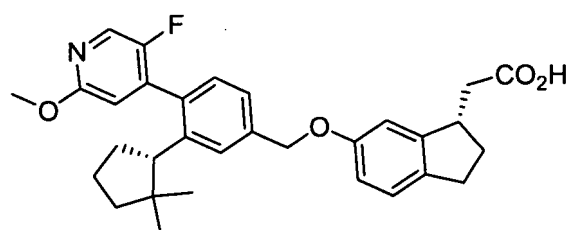
実施例 ２３

【１０８６】

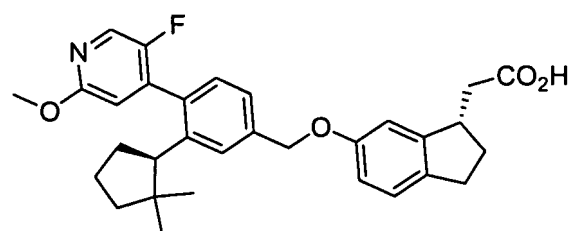
【化４０８】



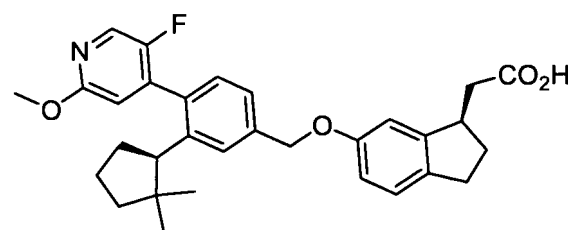
または



または



または



23

【１０８７】

（（１R）－６－（（（３－（（１S）－２，２－ジメチルシクロペンチル）－４－（５－フルオロ－２－（メチルオキシ）－４－ピリジニル）フェニル）メチル）オキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）酢酸または（（１S）－６－（（（３－（（１S）－２，２－ジメチルシクロペンチル）－４－（５－フルオロ－２－（メチルオキシ）－４－ピリジニル）フェニル）メチル）オキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イン

10

20

30

40

50

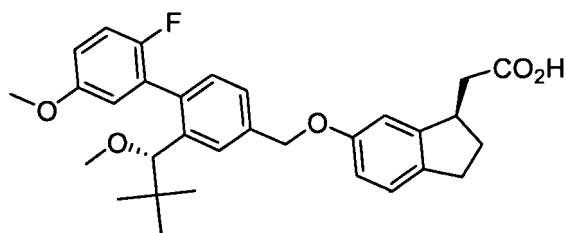
デン-1-イル) 酢酸または ((1R)-6-(((3-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸または ((1S)-6-(((3-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸 (23)。本明細書に記載した方法を用いて、適切な試薬から標題化合物を調製した。MS ESI (陰イオン) m/e : 502 (M-H)⁻。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.20 (s, 1H)、8.19 (m, 1H)、7.49 (m, 1H)、7.37 (m, 1H)、7.20 (m, 1H)、7.10 (m, 1H)、6.93 (m, 1H)、6.70-6.81 (m, 2H)、5.12 (s, 2H)、3.40 (m, 1H)、2.60-2.77 (m, 4H)、2.24-2.31 (m, 2H)、1.99 (m, 1H)、1.75 (m, 1H)、1.62-1.67 (m, 1H)、1.49 (m, 1H)、1.24-1.33 (m, 2H)、0.61 (m, 3H)、0.50 (m, 3H)。

【1088】

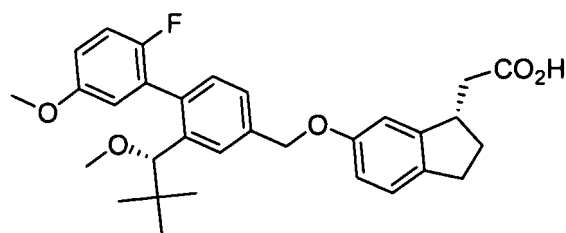
実施例 24

【1089】

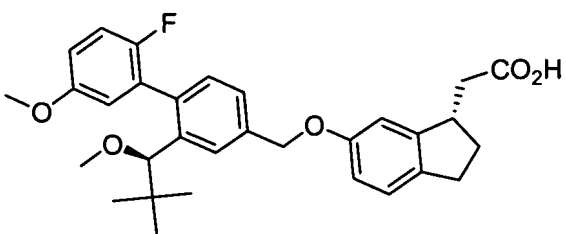
【化409】



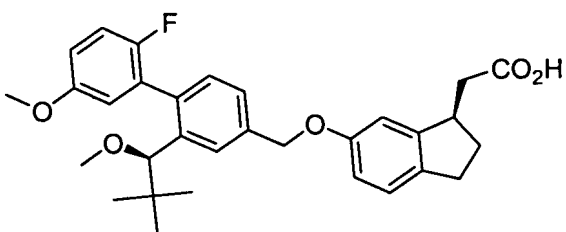
または



または



または



24

【1090】

((1R) - 6 - (((2 - ((1S) - 2, 2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル) - 2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸または((1S) - 6 - (((2 - ((1R) - 2, 2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル) - 2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸または((1R) - 6 - (((2 - ((1R) - 2, 2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル) - 2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸(24)。本明細書に記載した方法を用いて、適切な試薬から標題化合物を調製した。MS ESI (陰イオン) m/e: 505 (M-H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.49-7.54 (m, 1H)、7.39-7.45 (m, 1H)、7.19-7.24 (m, 2H)、7.10 (m, 1H)、7.00 (m, 1H)、6.92 (m, 1H)、6.78-6.81 (m, 2H)、5.15 (s, 2H)、3.88-4.11 (m, 1H)、3.75 (m, 3H)、3.15-3.22 (m, 3H)、2.70-2.876 (m, 3H)、2.23-2.29 (m, 2H)、1.64 (m, 1H)、1.24 (m, 1H)、0.63 (s, 9H)。

10

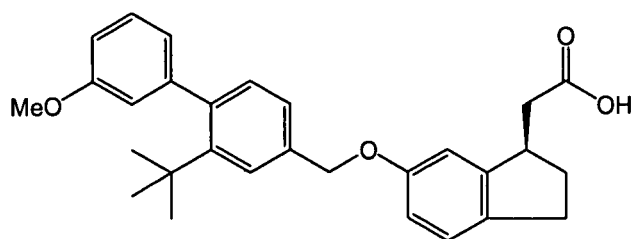
20

【1091】

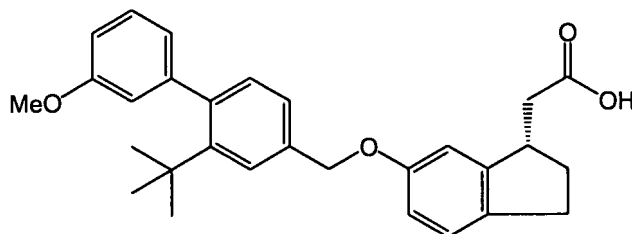
実施例 25

【1092】

【化410】



または



25

30

40

【1093】

((1R) - 6 - (((2 - (1, 1-ジメチルエチル) - 3'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸または((1S) - 6 - (((2 - (1, 1-ジメチルエチル) - 3'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸(25)。本明細書に記載した方法を用いて、適切な試薬から標題化合物を調製した。MS ESI (陰イオン) m/e: 443 (M-H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.58 (m, 1H)、7.27-7.30 (m, 1H)、7.23-7.25 (m, 1H)、7.11

50

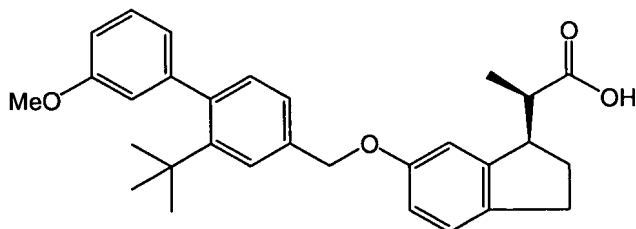
(m, 1H)、6.91–6.95 (m, 3H)、6.80–6.82 (m, 2H)、6.77–6.78 (m, 1H)、5.07 (s, 2H)、3.76 (s, 3H)、3.39 (m, 1H)、2.75–2.78 (m, 3H)、2.27–2.32 (m, 2H)、1.65–1.68 (m, 1H)。

【1094】

実施例 26

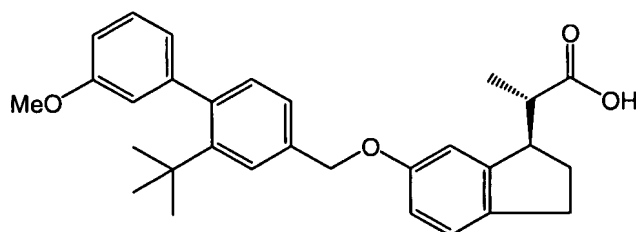
【1095】

【化411】



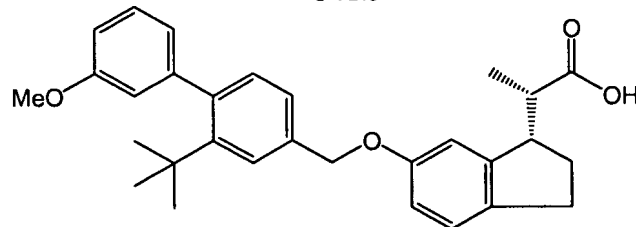
10

または



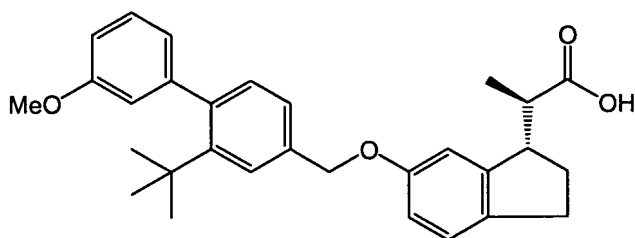
20

または



30

または



26

【1096】

40

2-((1R)-6-(((2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)-オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパン酸またはこの立体異性体(26)。本明細書に記載した方法を用いて、適切な試薬から標題化合物を調製した。MS ESI (陰イオン) m/e: 457 (M-H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.57 (m, 1H)、7.27–7.30 (m, 1H)、7.23–7.24 (m, 1H)、7.11 (d, 1H)、6.92–6.95 (m, 2H)、6.89 (m, 1H)、6.80–6.83 (m, 2H)、6.77 (m, 1H)、5.08 (s, 2H)、3.75 (s, 3H)、3.49 (m, 1H)、2.72–2.80 (m, 3H)、2.05–2.10 (m, 1H)、1.75–1.85 (m, 1H)、1.16–1.9 m, 9H)、0

50

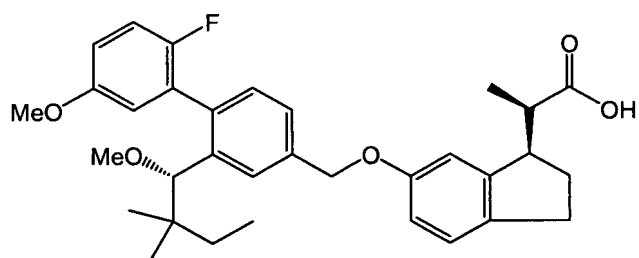
. 89 (m, 3 H)。

【1097】

実施例 27

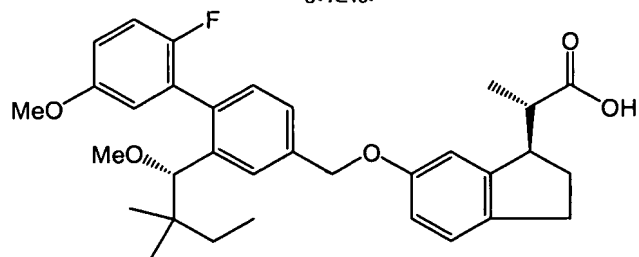
【1098】

【化412】



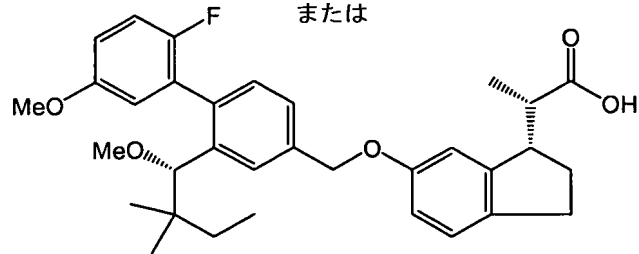
10

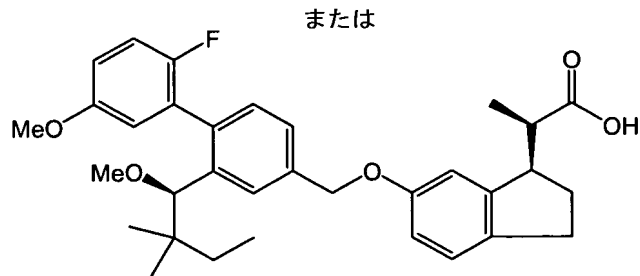
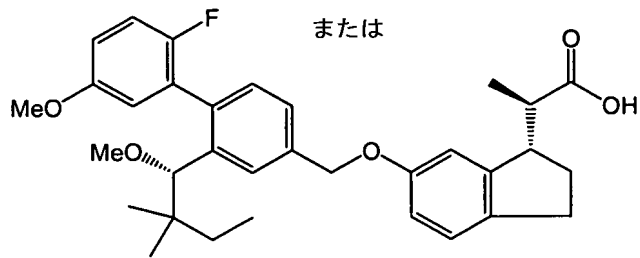
または



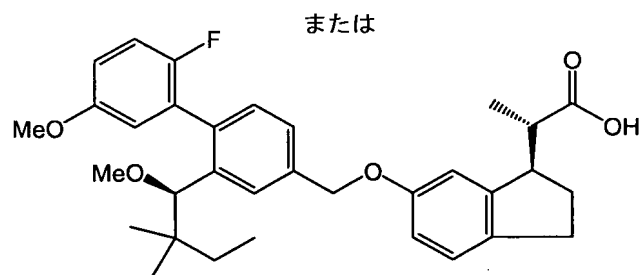
20

または

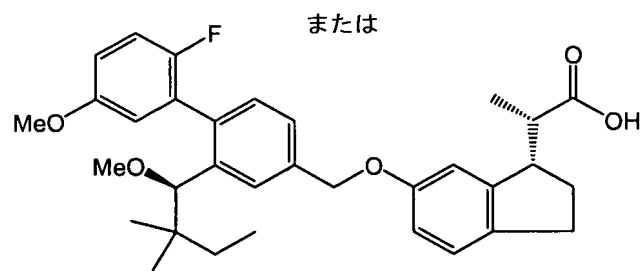




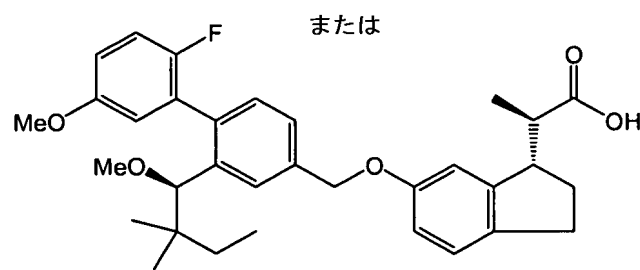
10



20



30



40

27

【1099】

2-((1R)-6-(((2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)ブチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパン酸(27)またはこの立体異性体(27)。本明細書に記載した方法を用いて、適切な試薬から標題化合物を調製した。MS ESI(陰イオン) m/e : 533 (M-H)⁻。 ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.59-7.63(m, 1H)、7.42-7.44(m, 1H)、7.17-7.19(m, 1H)、7.00-7.13

50

(m, 2H)、6.82–6.88 (m, 3H)、6.73–6.75 (m, 1H)、5.13 (s, 2H)、4.05–4.29 (m, 1H)、3.80 (s, 3H)、3.62 (m, 1H)、3.25–3.30 (m, 3H)、2.81–2.90 (m, 3H)、2.18–2.23 (m, 1H)、1.93–1.97 (m, 1H)、1.25–1.30 (m, 1H)、1.05–1.09 (m, 4H)、0.72 (s, 3H)、0.61 (t, 3H)、0.59 (m, 3H)。

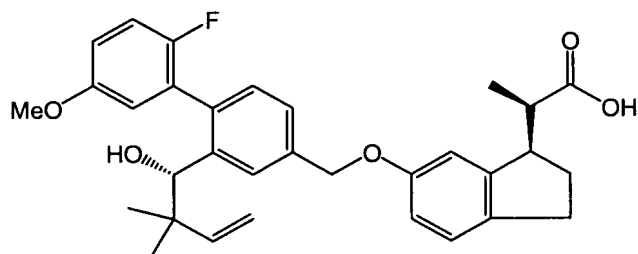
【1100】

実施例 28

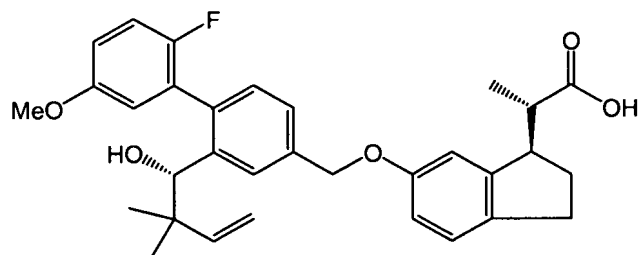
【1101】

【化413】

10

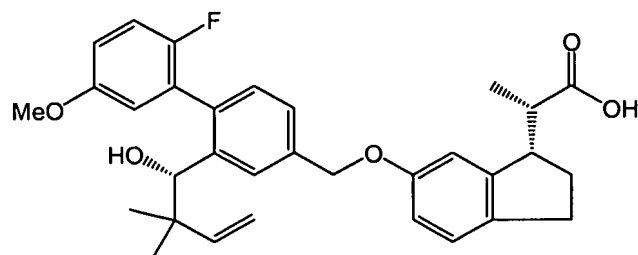


または



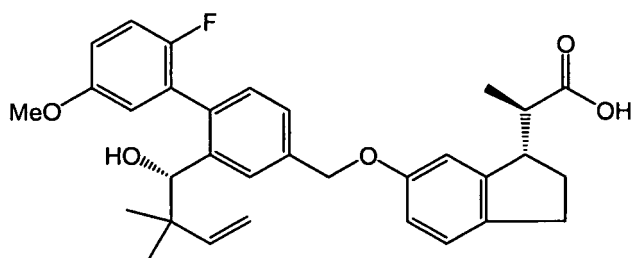
20

または

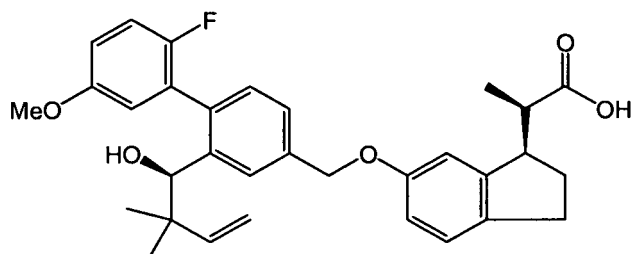


30

または

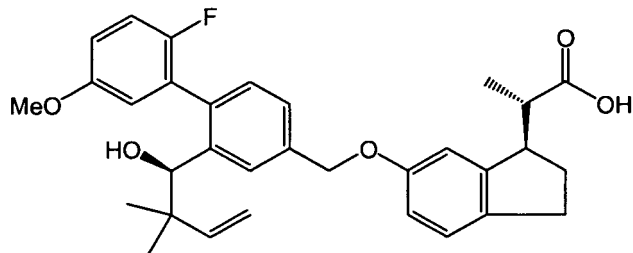


または



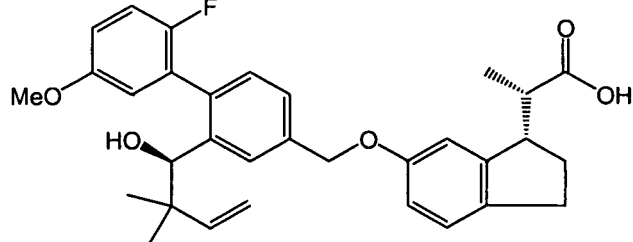
10

または



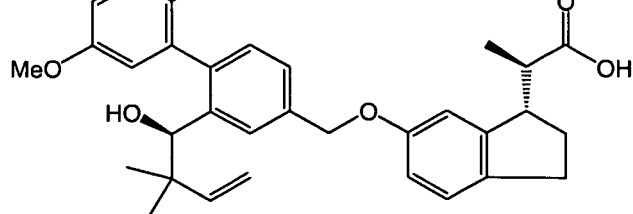
20

または



30

または



40

28

【1102】

2-((1R)-6-(((2'-フルオロ-2-((1S)-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-ブテニル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパン酸またはこの立体異性体(28)。本明細書に記載した方法を用いて、適切な試薬から標題化合物を調製した。MS ESI(陰イオン) m/e : 517 (M-H)⁻。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.64-7.70 (m, 1H)、7.17-7.33 (m, 1H)、7.07-7.14 (m, 3H)、6.79-6.93 (m,

50

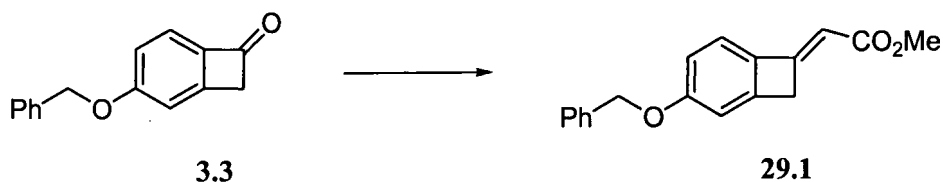
4 H)、5.79 (m, 1 H)、5.10 (s, 2 H)、4.69–4.73 (m, 2 H)、4.52 (m, 1 H)、3.79 (s, 3 H)、3.50–3.54 (m, 1 H)、2.76–2.84 (m, 3 H)、2.10–2.28 (m, 1 H)、1.80–1.92 (m, 1 H)、1.03 (m, 3 H)、0.82 (s, 3 H)、0.73 (m, 3 H)。

【1103】

実施例 29

【1104】

【化414】



10

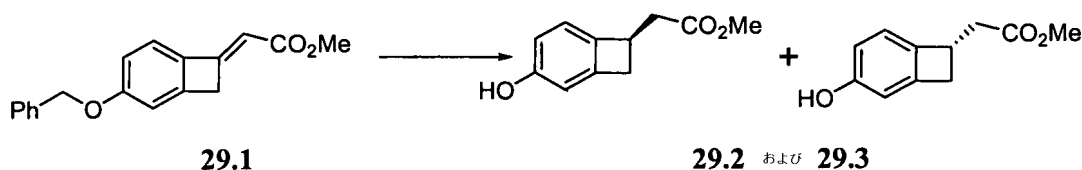
【1105】

3-(ベンジルオキシ)-7-(2-メチルペルオキシ)エチリデン)ビスクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン(29.1)。-78℃で、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中1.0M)(4.2mL、4.2mmol)を、メチル2-(トリメチルシリル)アセタート(4.2mmol)のTHF(6mL)中溶液にゆっくり加えた。混合物を-78℃で8分間維持した。次いでTHF(3mL)中のケトン3.3(2.3mmol)を一度に加えた。得られた混合物を-78℃で攪拌し、室温に加温し、終夜攪拌した。EtOAc(300mL)を反応混合物に加え、混合物を水およびブラインで洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、1:4のEtOAc/ヘキサン)により精製して、29.1を収率52%で得た。MS ESI(陽イオン)M/E:282(M+1)。

20

【1106】

【化415】



30

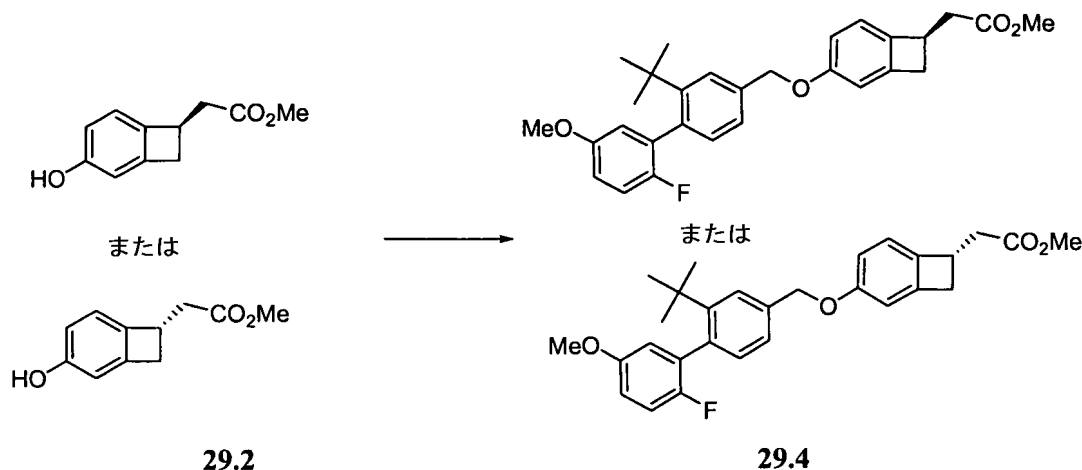
【1107】

(7S)-7-(2-(メチルペルオキシ)エチル)ビスクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-3-オールまたは(7R)-7-(2-(メチルペルオキシ)エチル)ビスクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-3-オール(29.2または29.3)。水素下、29.1(335mg)、Pd-C(0.042g、0.36mmol)のMeOH(22mL)中混合物を1時間攪拌した。次いで得られた混合物をシリカゲルを通して濾過して固体を除去した。濾液を濃縮し、残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、1:3のEtOAc/ヘキサンで溶離する)により精製して、ラセミ体生成物(189mg)を得た。MS ESI(陽イオン)M/E:193(M+1)。ラセミ体生成物をキラルクロマトグラフィー(OD-Hカラム;5% i-PrOH/ヘキサン)により分割して、29.2(67mg、保持時間20.9分)および29.3(67mg、保持時間31.6分)を得た。

40

【1108】

【化 4 1 6】



10

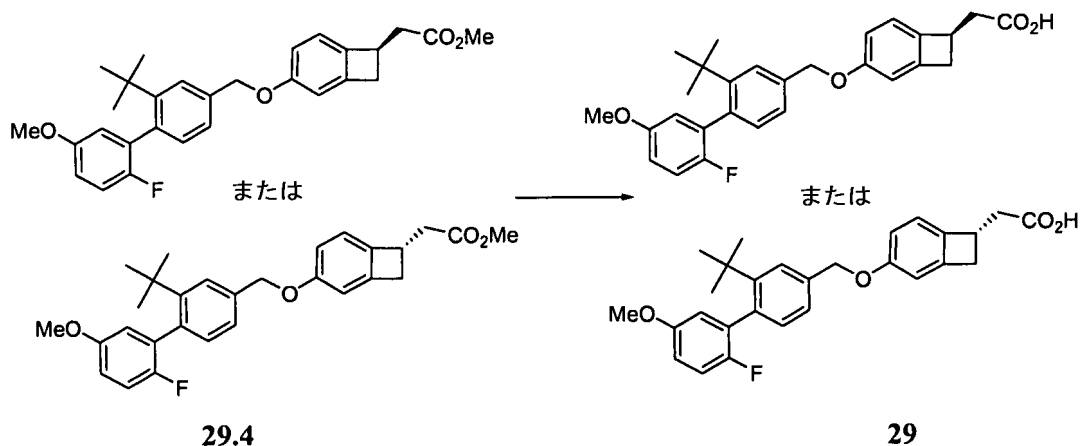
【1109】

((7S)-3-((2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(2-メチル-2-プロパニル)-4-ビフェニル)メトキシ)ビスサイクル[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イル)酢酸メチルエステルまたは((7R)-3-((2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(2-メチル-2-プロパニル)-4-ビフェニル)メトキシ)ビスサイクル[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イル)酢酸メチルエステル(29.4)。1.6の合成にて記載した方法を用いて、29.2および4-(クロメチル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(方法A)から標題化合物を調製した。

20

【1110】

【化 4 1 7】



30

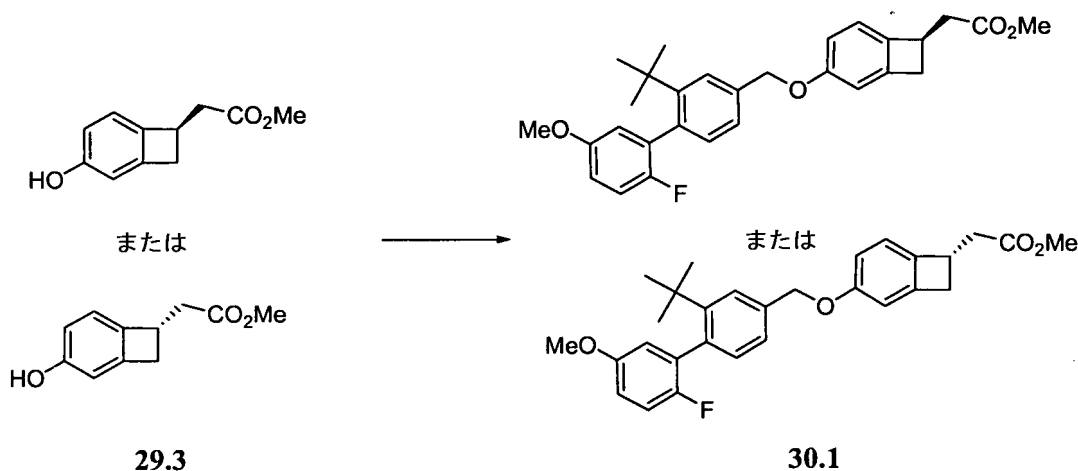
【1111】

((7S)-3-((2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(2-メチル-2-プロパニル)-4-ビフェニル)メトキシ)ビスサイクル[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イル)酢酸または((7R)-3-((2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(2-メチル-2-プロパニル)-4-ビフェニル)メトキシ)ビスサイクル[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イル)酢酸(29)。1.6から1を合成するために記載した方法を用いて、29.4から標題化合物を調製した。MS ESI(陰イオン) m/e: 447 (M-H)⁺。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.60(m, 1H)、7.26-7.28(m, 1H)、7.16(m, 1H)、6.95-6.99(m, 3H)、6.80-6.84(m, 3H)、5.08(s, 2H)、3.74(s, 3H)、3.60(m, 1H)、3.28(m, 1H)、2.75(m, 1H)、2.58(m, 2H)、1.14-1.17(m, 9H)

40

50

。【1112】
 実施例30
 【1113】
 【化418】

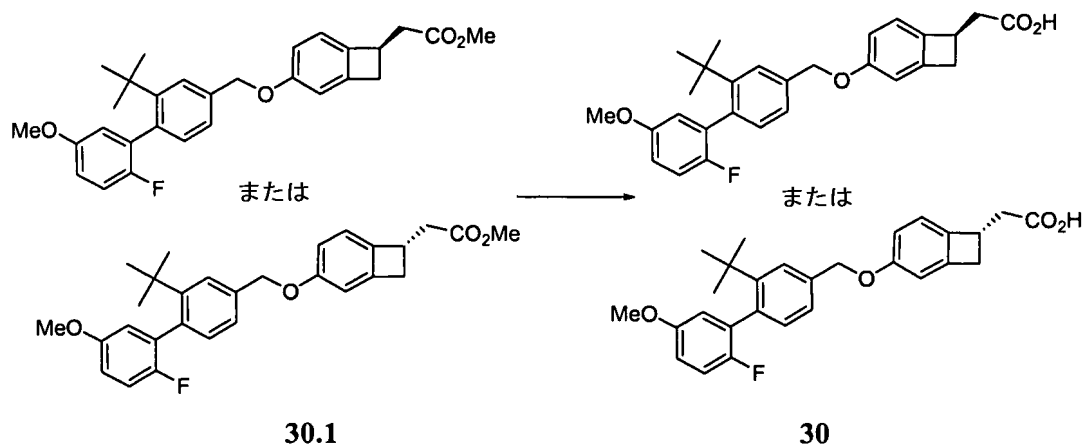


10

【1114】
 ((7S)-3-((2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(2-メチル-2-プロパニル)-4-ビフェニル)メトキシ)ビスイクル[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イル)酢酸メチルエステルまたは((7R)-3-((2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(2-メチル-2-プロパニル)-4-ビフェニル)メトキシ)ビスイクル[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イル)酢酸メチルエステル(30.1)。1.6の合成にて記載した方法を用いて、29.3および4-(クロメチル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(方法A)から標題化合物を調製した。

20

【1115】
 【化419】



30

40

【1116】
 ((7S)-3-((2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(2-メチル-2-プロパニル)-4-ビフェニル)メトキシ)ビスイクル[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イル)酢酸または((7R)-3-((2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(2-メチル-2-プロパニル)-4-ビフェニル)メトキシ)ビスイクル[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イル)酢酸(30)。1.6から1を合成するために記載した方法を用いて、30.1から標題化合物を調製した。MS ESI(陰イオン)m/e:447(M-H)⁻。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ ppm 7.60(m,1H)、7.26-7.28(m,1H)、7.16

50

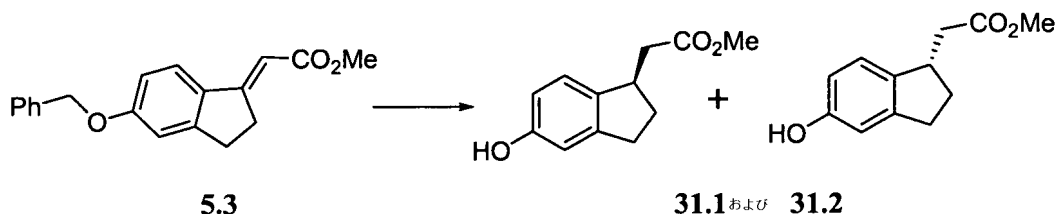
(m, 1H)、6.95–6.99 (m, 3H)、6.80–6.84 (m, 3H)、5.08 (s, 2H)、3.74 (s, 3H)、3.60 (m, 1H)、3.28 (m, 1H)、2.75 (m, 1H)、2.58 (m, 2H)、1.14–1.17 (m, 9H)。

【1117】

実施例 31

【1118】

【化420】



10

【1119】

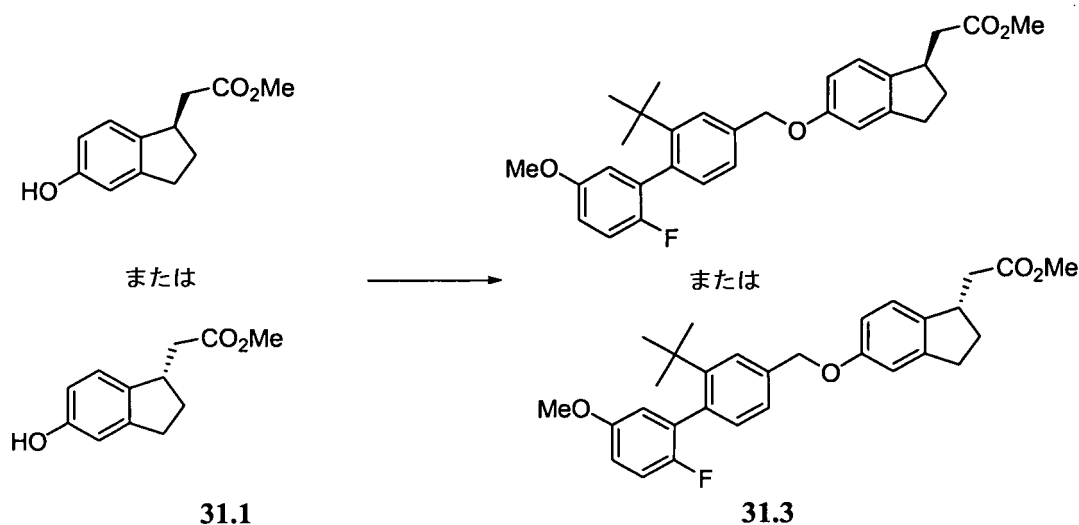
(R)–メチル2–(5–ヒドロキシ–2,3–ジヒドロ–1H–インデン–1–イル)アセタートまたは(S)–メチル2–(5–ヒドロキシ–2,3–ジヒドロ–1H–インデン–1–イル)アセタート(31.1または31.2)。水素下、メチル2–(5–(ベンジルオキシ)–2,3–ジヒドロインデン–1–イルイリデン)アセタート5.3(3.44g、11.7mmol)、Pd–C(1.38g、11.7mmol)のMeOH(35mL)中混合物を3時間攪拌した。次いで得られた混合物をシリカゲルを通して濾過して、Pd–Cを除去した。溶媒を除去した後、残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、1:2のEtOAc/ヘキサン)により精製して、ラセミ体生成物を収率47%で得た。ラセミ体をキラルクロマトグラフィー(カラム:OD、4%IPA/ヘキサン)により分割して、31.1(0.324g、保持時間:23.9分、>99%ee)および31.2(0.315g、保持時間:30.4分、>99%ee)を得た。

20

【1120】

【化421】

30



40

【1121】

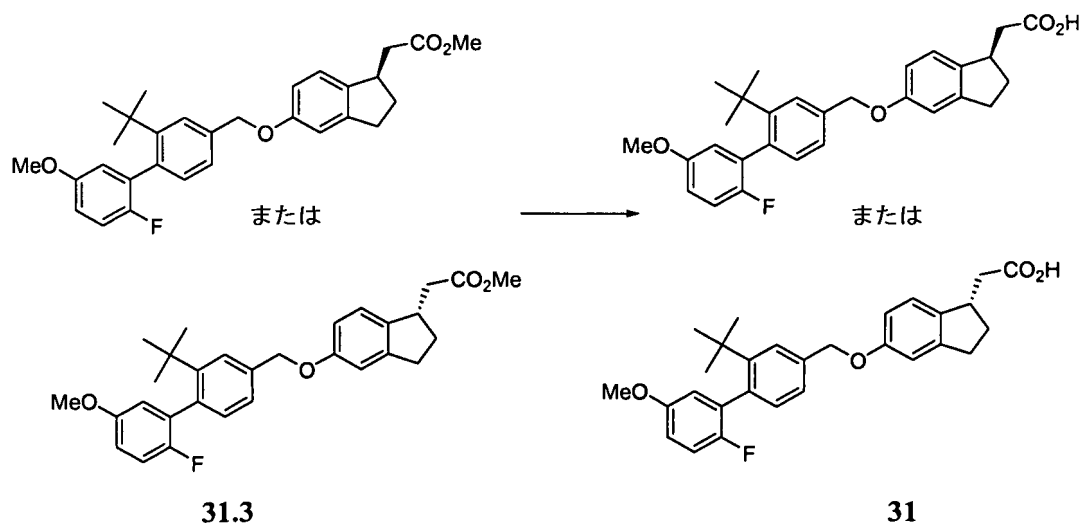
((1S)–5–((2′–フルオロ–5′–メトキシ–2–(2–メチル–2–プロパニル)–4–ビフェニル)メトキシ)–2,3–ジヒドロ–1H–インデン–1–イル)酢酸メチルエステルまたは((1R)–5–((2′–フルオロ–5′–メトキシ–2–(2–メチル–2–プロパニル)–4–ビフェニル)メトキシ)–2,3–ジヒドロ–1H–インデン–1–イル)酢酸メチルエステル(31.3)。1.6の合成にて記

50

載した方法を用いて、31.1および4-(クロロメチル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(方法A)から標題化合物を調製した。

【1122】

【化422】



10

【1123】

((1S)-5-((2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(2-メチル-2-プロパニル)-4-ビフェニル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸または((1R)-5-((2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(2-メチル-2-プロパニル)-4-ビフェニル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸(31)。1.6から1を合成するために記載した方法を用いて、31.3から標題化合物を調製した。MS ESI(陰イオン)m/e:461(M-H)⁻。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆)δ ppm 7.61(m, 1H)、7.27-7.29(m, 1H)、7.12-7.18(m, 2H)、6.96-6.99(m, 2H)、6.93(m, 1H)、6.81-6.83(m, 2H)、5.10(s, 2H)、3.75(s, 3H)、3.37(m, 1H)、2.83-2.90(m, 1H)、2.74-2.82(m, 1H)、2.66-2.70(m, 1H)、2.26-2.32(m, 2H)、1.63-1.68(m, 1H)、1.14-1.17(m, 9H)。

20

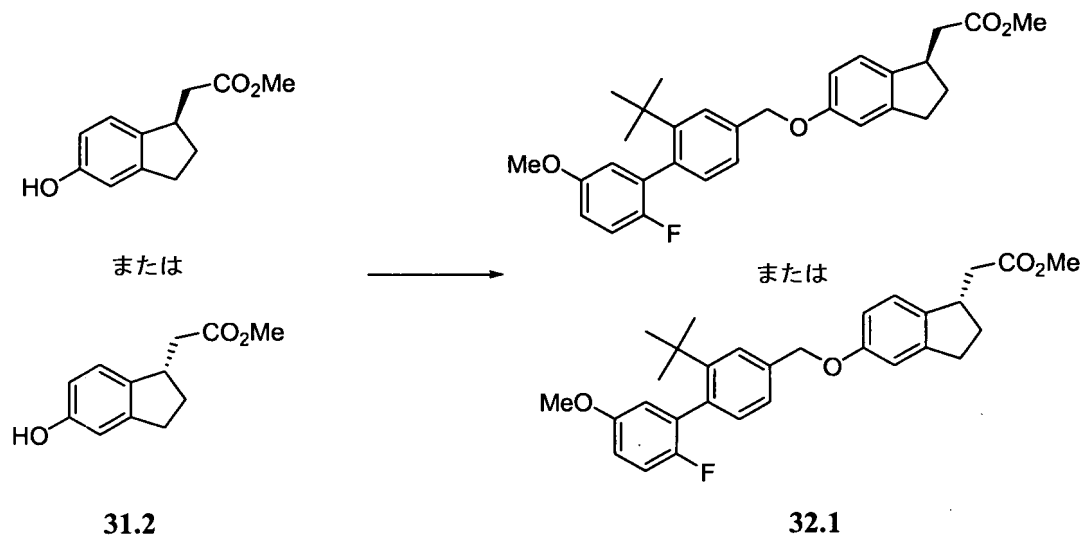
30

【1124】

実施例 32

【1125】

【化 4 2 3】



10

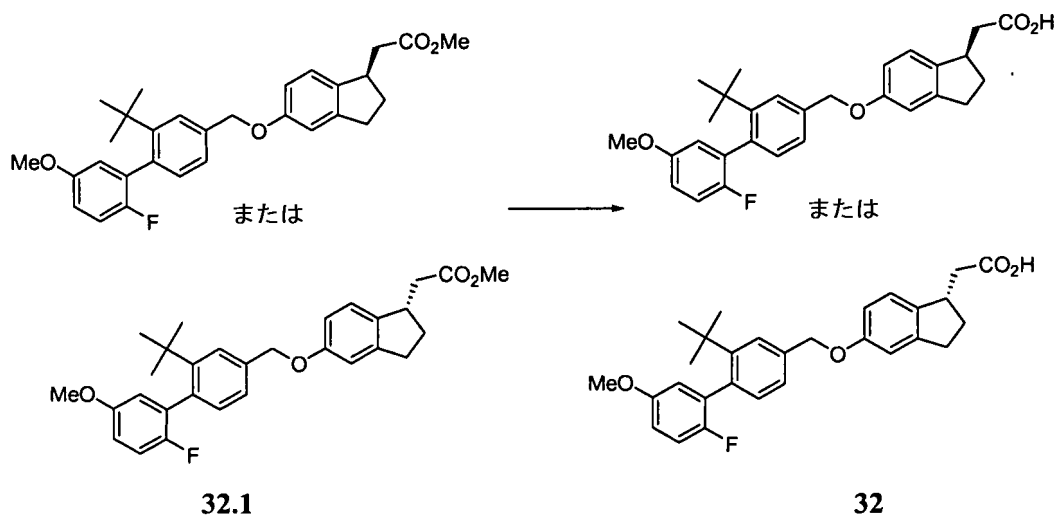
【1 1 2 6】

((1S) - 5 - ((2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(2-メチル-2-プロパニル)-4-ビフェニル) メトキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸メチルエステルまたは ((1R) - 5 - ((2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(2-メチル-2-プロパニル)-4-ビフェニル) メトキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸メチルエステル (32.1)。1. 6 の合成にて記載した方法を用いて、31.2 および 4-(クロロメチル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル (方法A) から標題化合物を調製した。

20

【1 1 2 7】

【化 4 2 4】



30

40

【1 1 2 8】

((1S) - 5 - ((2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(2-メチル-2-プロパニル)-4-ビフェニル) メトキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸または ((1R) - 5 - ((2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(2-メチル-2-プロパニル)-4-ビフェニル) メトキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸 (32)。1. 6 から 1 を合成するために記載した方法を用いて、32.1 から標題化合物を調製した。MS ESI (陰イオン) m/e : 461 ($M-H$)⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.62 (m, 1H)、7.28-7.30 (m, 1H)、7.13-7.19 (m, 2H)、6.96-6

50

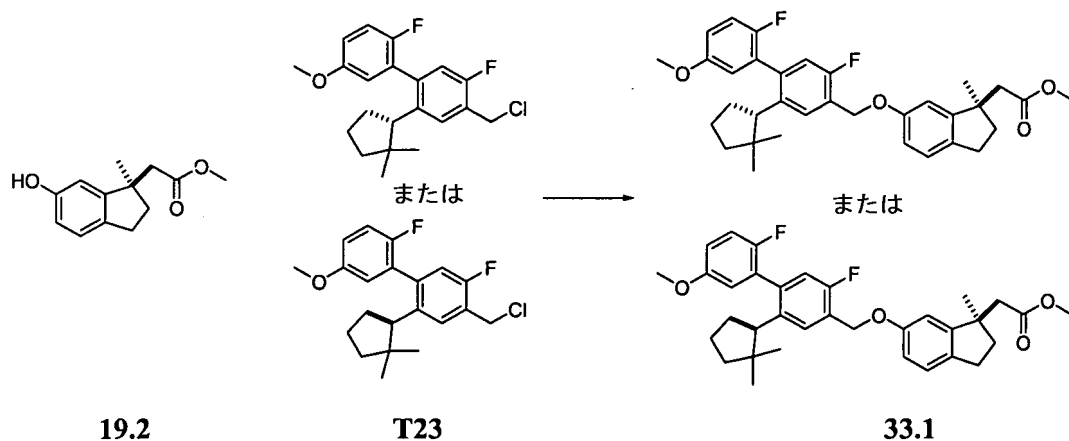
. 99 (m, 2H)、6.93 (m, 1H)、6.81–6.83 (m, 2H)、5.10 (s, 2H)、3.75 (s, 3H)、3.37 (m, 1H)、2.83–2.90 (m, 1H)、2.74–2.82 (m, 1H)、2.66–2.70 (m, 1H)、2.27–2.32 (m, 2H)、1.64–1.71 (m, 1H)、1.15–1.18 (m, 9H)。

【1129】

実施例 33

【1130】

【化425】



10

20

【1131】

メチル((1R)-6-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-メトキシ-4-ビフェニル)メトキシ)-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アセタートまたはメチル((1R)-6-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-メトキシ-4-ビフェニル)メトキシ)-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アセタート(33.1)。乾燥DMF(1.00mL)中の19.2(0.0329g、0.149mmol)を含むバイアルに、炭酸セシウム(0.0607g、0.186mmol)を加えた。混合物を23℃で10分間攪拌し、次いでT23(0.0611g、0.167mmol)を加えた。18時間後、反応物を水で希釈し、次いでEtOAcで5回抽出した。次いで合わせた有機抽出物をブラインで1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。固体を濾別し、溶媒を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0–15%EtOAc)で精製して、化合物33.1(0.0743g、0.135mmol、収率91%)のフィルムを得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.53(1H, m)、7.15(3H, m)、6.90(4H, m)、5.23(2H, m)、3.81(3H, s)、3.66(3H, s)、2.96(2H, m)、2.78(1H, ddd, J=10.4, 8.2, 2.0Hz)、2.65(1H, m)、2.56(1H, m)、2.36(1H, m)、2.06(2H, m)、1.85(1H, m)、1.71(1H, m)、1.50(1H, ddd, J=12.7, 8.3, 4.4Hz)、1.41(4H, m)、0.69(3H, m)、0.60(1H, s)、0.56(2H, s)。

30

40

【1132】

COC(=O)C[C@H]1Cc2cc(OCc3cc(F)c(cc3F)C4(C)CCCC4)c5ccccc12COc1ccc(F)c(c1)C2(C3CCCC3)C4=CC(=CC=C4COc5ccc6c(c5)C[C@H](C6)CC(=O)O)C(F)=C2COC(=O)C[C@H]1Cc2ccc(OCc3cc(F)c(C4C5C(C)(C)CC5C4)c3)c2COc1ccc(cc1C2=CC(=C(C=C2)C(F)=CC(F)=C2CO[C@@H]3C[C@H](C)[C@@H](C)C[C@H]3C(=O)O)C4=CC=CC=C4)C5(C)(C)CC5

33

10

((1 R) - 6 - ((2 - ((1 S) - 2 , 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2 ' , 5 - ジフルオロ - 5 ' - メトキシ - 4 - ビフェニル) メトキシ) - 1 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸または ((1 R) - 6 - ((2 - ((1 R) - 2 , 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2 ' , 5 - ジフルオロ - 5 ' - メトキシ - 4 - ビフェニル) メトキシ) - 1 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸 (3 3) 。予め混合した 2 M 水酸化ナトリウム (0 . 5 0 m L 、 1 . 0 0 m m o l) 、 T H F (1 . 0 0 m L) および M e O H (1 . 0 0 m L) の溶液を、 3 3 . 1 (0 . 0 7 4 3 g 、 0 . 1 3 5 m m o l) を含むバイアルに加えた。得られた溶液を 2 3 ° C で攪拌し、 T L C および L C - M S で監視した。 2 4 時間後、混合物を水で希釈し、 1 M の H C l 水溶液で酸性化した。次いで得られた混合物を E t O A c で 5 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 - 9 5 % E t O A c) で精製して、化合物 3 3 (0 . 0 6 6 6 g 、 0 . 1 2 5 m m o l 、 収率 9 2 %) のフィルムを得た。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ p p m 7 . 5 6 (1 H , m) 、 7 . 1 9 (3 H , m) 、 6 . 9 1 (3 H , m) 、 6 . 7 8 (1 H , d d , J = 5 . 9 , 3 . 1 H z) 、 5 . 2 7 (2 H , m) 、 3 . 8 1 (3 H , s) 、 2 . 9 8 (2 H , m) 、 2 . 8 4 (1 H , m) 、 2 . 7 2 (1 H , m) 、 2 . 6 1 (1 H , m) 、 2 . 3 5 (1 H , d t , J = 1 3 . 4 , 6 . 8 H z) 、 2 . 2 0 (3 H , m) 、 1 . 8 7 (2 H , m) 、 1 . 5 1 (1 H , q d , J = 8 . 3 , 3 . 7 H z) 、 1 . 4 4 (4 H , m) 、 0 . 7 3 (6 H , m) 。
M S E S I (陰イオン) m / e : 5 3 3 . 2 (M - H) ⁺。

20

30

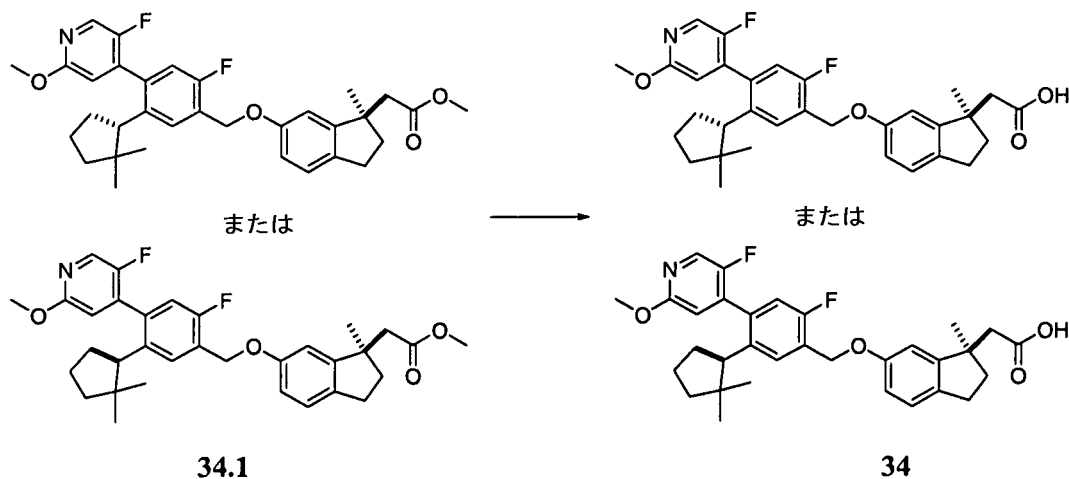
实施例 34

【 1 1 3 5 】

19.2
 T38.3
34.1

メチル（（１Ｒ）－６－（（５－（（１Ｓ）－２，２－ジメチルシクロペンチル）－２－フルオロ－４－（５－フルオロ－２－メトキシ－４－ピリジニル）ベンジル）オキシ）－１－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）アセタートまたはメチル（（１Ｒ）－６－（（５－（（１Ｒ）－２，２－ジメチルシクロペンチル）－２－フルオロ－４－（５－フルオロ－２－メトキシ－４－ピリジニル）ベンジル）オキシ）－１－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）アセタート（３４．１）。実施例３３に記載した手順を用いて、１９．２およびＴ３８．３から３４．１を合成した（０．０６２９ｇ、０．１１４ｍｍｏｌ、収率８６％）。ＭＳ　ＥＳＩ（陽イオン）ｍ／ｅ：５５０．３（Ｍ＋Ｈ）⁺。

【化 4 2 8】



((1 R) - 6 - ((5 - ((1 S) - 2 , 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2 - フル
オロ - 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ピリジニル) ベンジル) オキシ) - 1 -
メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸または ((1 R) - 6 - ((5 - ((1 R) - 2 , 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2 - フルオロ - 4 - (5 - フル
オロ - 2 - メトキシ - 4 - ピリジニル) ベンジル) オキシ) - 1 - メチル - 2 , 3 - ジヒ
ドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸 (3 4) 。実施例 3 3 に記載した手順を用いて、
3 4 . 1 から化合物 3 4 を合成した (0 . 0 5 3 2 g 、 0 . 0 9 9 m m o l 、 収率 8 7 %
) 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ p p m 8 . 2 0 (1 H , m) 、 7
 . 5 1 (1 H , d , J = 7 . 0 H z) 、 7 . 1 3 (1 H , d , J = 8 . 2 H z) 、 6 . 9
 8 (3 H , m) 、 6 . 6 6 (1 H , b r . s .) 、 5 . 2 8 (2 H , m) 、 3 . 9 6 (3

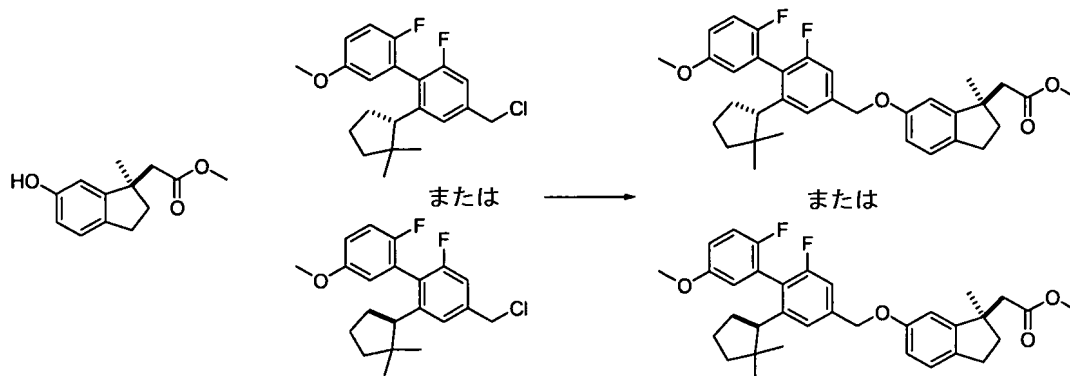
¹H, s), 2.95 (2H, m), 2.74 (2H, m), 2.60 (1H, m), 2.34 (1H, ddd, J = 13.2, 7.0, 6.7 Hz), 2.19 (3H, m), 1.86 (1H, m), 1.67 (1H, br. s.), 1.51 (1H, ddd, J = 12.7, 8.2, 4.5 Hz), 1.44 (4H, m), 0.71 (6H, m)。MS ESI (陽イオン) m/e : 536.2 (M+H)⁺。MS ESI (陰イオン) m/e : 534.2 (M-H)⁺。

【 1 1 3 9 】

实施例 35

【 1 1 4 0 】

【化 4 2 9】



19.2

T39

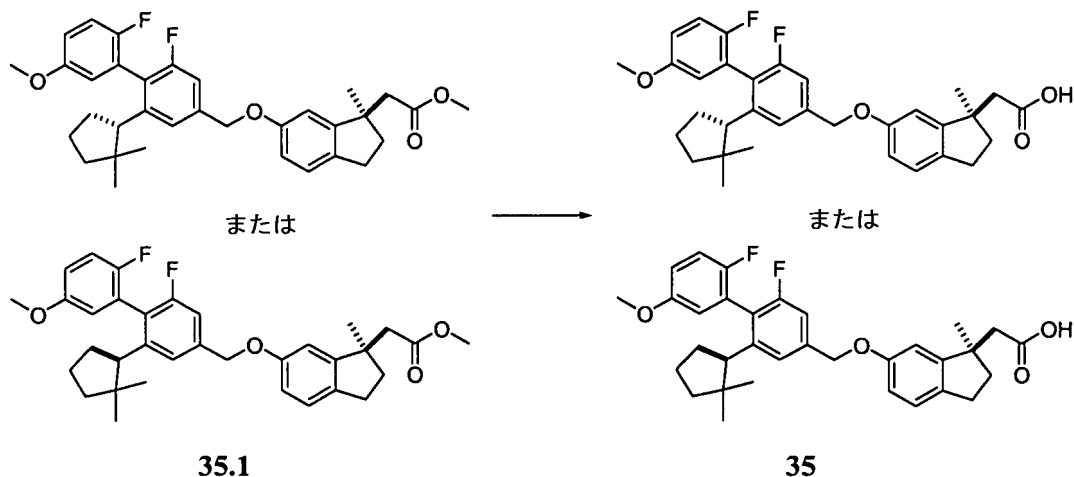
35.1

【 1 1 4 1 】

メチル（（１Ｒ）－６－（（２－（（１Ｓ）－２，２－ジメチルシクロペンチル）－２’，６－ジフルオロ－５’－メトキシ－４－ビフェニル）メトキシ）－１－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）アセタートまたはメチル（（１Ｒ）－６－（（２－（（１Ｒ）－２，２－ジメチルシクロペンチル）－２’，６－ジフルオロ－５’－メトキシ－４－ビフェニル）メトキシ）－１－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）アセタート（３５．１）。実施例３３に記載した手順と本質的に同様の手順を用いて、１９．２およびＴ３９から３５．１を合成した（０．０３４０ｇ、０．０６２ｍｍｏｌ、収率６６．６％）。¹H NMR（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ₃）δ p p m ７．２１（１Ｈ，s）、７．１５（２Ｈ，m）、７．１０（１Ｈ，m）、６．９０（１Ｈ，d t，J＝９．０，３．５Ｈｚ）、６．８５（３Ｈ，m）、５．０８（２Ｈ，s）、３．８３（３Ｈ，m）、３．６５（３Ｈ，s）、２．８６（２Ｈ，t，J＝６．８Ｈｚ）、２．７４（１Ｈ，d d d，J＝１０．２，８．４，１．７Ｈｚ）、２．６４（１Ｈ，m）、２．５６（１Ｈ，m）、２．３６（１Ｈ，m）、２．１８（１Ｈ，m）、２．０３（２Ｈ，m）、１．８５（１Ｈ，m）、１．７２（２Ｈ，m）、１．４４（４Ｈ，m）、０．７５（３Ｈ，s）、０．６９（３Ｈ，m）。

【 1 1 4 2 】

【化 4 3 0】



10

【1 1 4 3】

((1R) - 6 - ((2 - ((1S) - 2, 2-ジメチルシクロペンチル) - 2', 6-ジフルオロ-5'-メトキシ-4-ビフェニル) メトキシ) - 1-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸または ((1R) - 6 - ((2 - ((1R) - 2, 2-ジメチルシクロペンチル) - 2', 6-ジフルオロ-5'-メトキシ-4-ビフェニル) メトキシ) - 1-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸 (35)。実施例 33 に記載した手順と本質的に同様の手順を用いて、35.1 から実施例 35 を合成した (0.0326 g、0.061 mmol、収率 98%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.21 (1H, s)、7.16 (2H, m)、7.10 (1H, m)、6.90 (1H, ddd, J = 8.9, 3.7, 3.5 Hz)、6.86 (3H, m)、5.08 (2H, s)、3.84 (3H, m)、2.87 (2H, t, J = 7.1 Hz)、2.78 (1H, m)、2.68 (1H, m)、2.60 (1H, m)、2.34 (1H, ddd, J = 13.1, 6.8, 6.7 Hz)、2.18 (1H, m)、2.06 (2H, m)、1.85 (1H, m)、1.73 (1H, m)、1.54 (1H, ddd, J = 12.8, 8.1, 5.0 Hz)、1.45 (4H, m)、0.75 (3H, m)、0.57-0.68 (3H, m)。MS ESI (陰イオン) m/e: 533.2 (M-H)⁺。

20

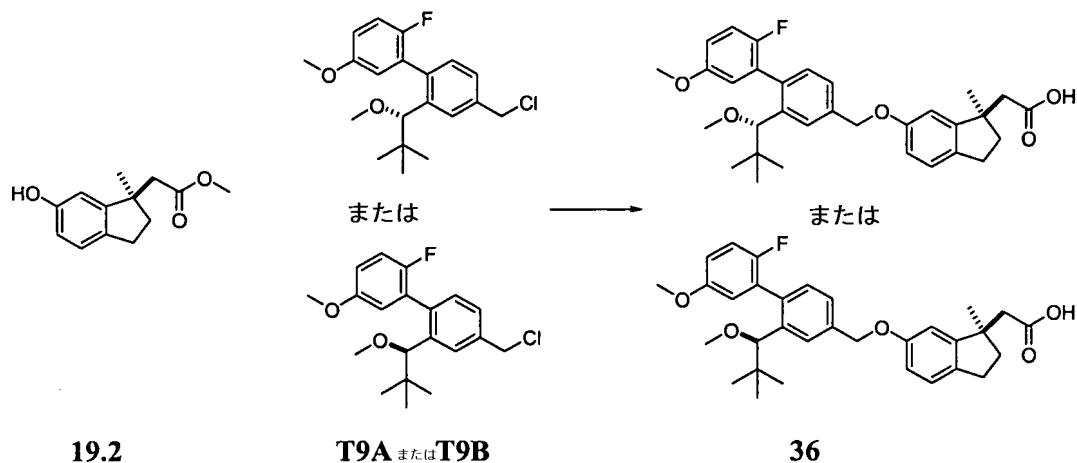
30

【1 1 4 4】

実施例 36

【1 1 4 5】

【化 4 3 1】



40

【1 1 4 6】

((1R) - 6 - ((2' - フルオロ-5' - メトキシ-2 - ((1S) - 1-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ビフェニル) メトキシ) - 1-メチル-2, 3

50

ージヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸または((1R)-6-((2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-((1R)-1-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-4-ビフェニル)メトキシ)-1-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸(36)。実施例24に記載した手順と本質的に同様の手順を用いて、19.2およびT9AまたはT9Bから実施例36を合成した(0.0444g、収率75%)。MS ESI(陰イオン)m/e: 519.2(M-H)⁺。

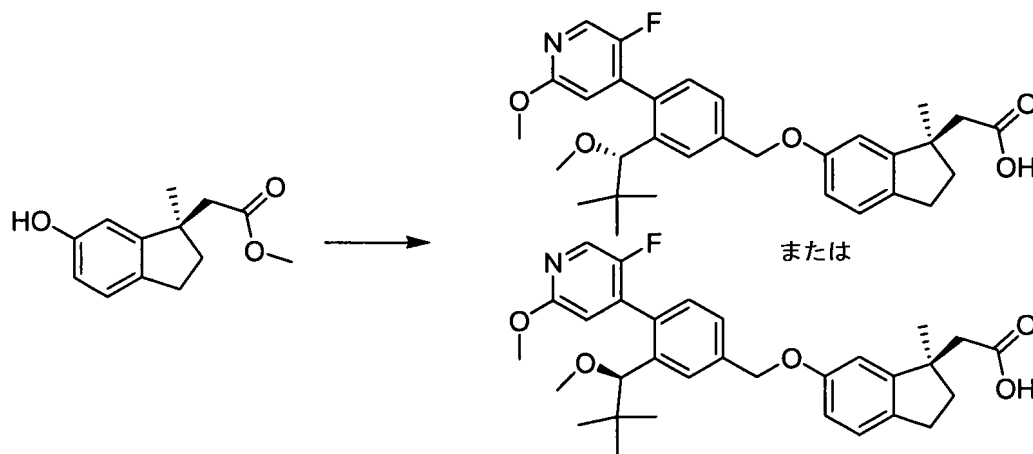
【1147】

実施例37

【1148】

【化432】

10



19.2

37

20

【1149】

2-((1R)-6-(4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-3-((S)-1-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジルオキシ)-1-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸または2-((1R)-6-(4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-3-((R)-1-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジルオキシ)-1-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸(37)。化合物20の合成にて記載した方法と同様の方法に従い、19.2およびT37Bから標題化合物を調製した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 0.58-0.81(s, 9H)、1.39(s, 3H)、1.91-2.09(m, 1H)、2.34(ddd, J=13.20, 7.04, 6.75Hz, 1H)、2.49-2.58(m, 1H)、2.58-2.70(m, 1H)、2.86(t, J=7.24Hz, 2H)、3.28(br. s., 3H)、3.88(br. s., 1H)、3.96(s, 3H)、4.13(q, J=7.17Hz, 1H)、5.13(s, 2H)、6.64(br. s., 1H)、6.79-6.87(m, 2H)、7.12(d, J=8.61Hz, 1H)、7.16(d, J=7.04Hz, 1H)、7.47(d, J=7.43Hz, 1H)、7.62(br. s., 1H)、8.06(br. s., 1H)。MS ESI(陰イオン)m/e: 520.9(M-H)⁻。

30

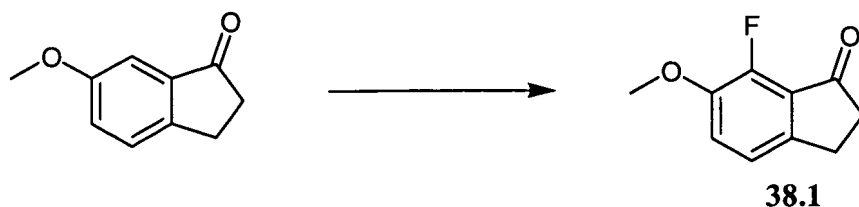
40

【1150】

実施例38

【1151】

【化 4 3 3】



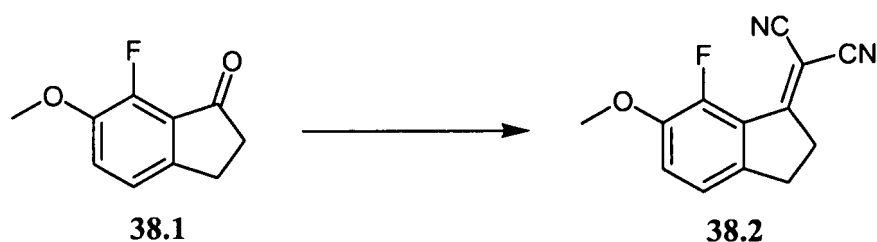
【1 1 5 2】

7-フルオロ-6-メトキシインダン-1-オン (38.1)。Accufluor (商標) フッ素化試薬 (6.75 g、9.00 mmol) および 6-メトキシインダン-1-オン (500 mg、3.00 mmol) の ACN (600 mL) 中溶液を 80 °C で 6 時間加熱した。反応物を減圧下に濃縮し、残留物を中圧クロマトグラフィー (シリカ、10 から 25 % EtOAc : ヘキサン) により精製して、38.1 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.21–7.29 (m, 1H)、7.12–7.18 (m, 1H)、3.92 (s, 3H)、3.04–3.12 (m, 2H)、2.70–2.76 (m, 2H)。

10

【1 1 5 3】

【化 4 3 4】



20

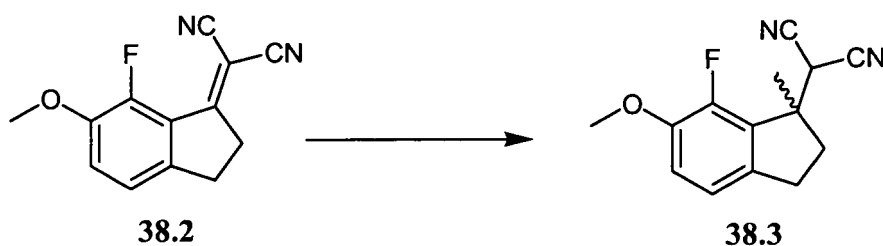
【1 1 5 4】

2-(7-フルオロ-6-メトキシインダン-1-イリデン)-マロノニトリル (38.2)。38.1 (740 mg、4.13 mmol) および マロノニトリル (0.275 mL、4.96 mmol) のトルエン (10.0 mL) 中溶液に、酢酸アンモニウム (79.6 mg、1.03 mmol) を加え、続いて酢酸 (0.284 mL、4.96 mmol) を加えた。得られた混合物を 140 °C でディーンスタークトラップを用いて 18 時間加熱還流させた。反応物を減圧下に濃縮し、残留物を中圧クロマトグラフィーにより精製して、38.2 (260 mg、収率 27%) を得た。MS ESI (陰イオン) m/e : 227.1 (M-H)⁻。

30

【1 1 5 5】

【化 4 3 5】



40

【1 1 5 6】

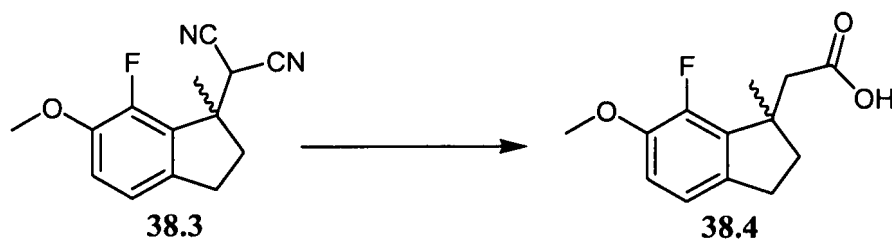
2-(7-フルオロ-6-メトキシ-1-メチルインダン-1-イル)-マロノニトリル (38.3)。38.2 (260 mg、1.1 mmol) の THF (7.0 mL) 中溶液に、ヨウ化銅 (I) (260 mg、1.4 mmol) を加え、続いて 3.0 M メチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル中溶液 (0.45 mL、1.4 mmol) を加えた。混合物を加熱還流させ、1 時間攪拌した。次いで反応物を室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。混合物を EtOAc (2 回) で抽出し、合わせた有機

50

層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。残留物を中圧クロマトグラフィー（シリカ、25から50% EtOAc：ヘキサン）により精製して、38.3（190mg、収率68%）を得た。MS ESI（陰イオン） m/e ：243.1（ $M-H$ ）⁻。

【1157】

【化436】



10

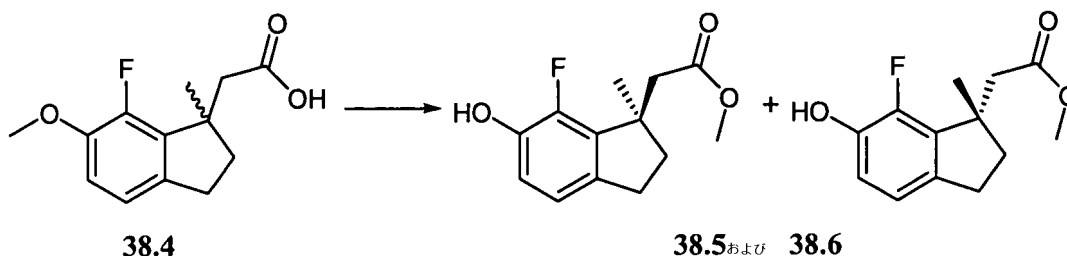
【1158】

（7-フルオロ-6-メトキシ-1-メチルインダン-1-イル）-酢酸（38.4）。38.3（190mg、0.78mmol）および水酸化カリウム（860mg、15mmol）の水（0.5mL）およびエチレングリコール（1.0mL）中溶液を、密封管中で加熱し、133℃で終夜撹拌した。反応物を冷却し、次いで塩酸でpHを約1に酸性化した。混合物をEtOAc（5回）で抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾液を濃縮して粗製物38.4を得、次のステップに直接使用した。MS ESI（陰イオン） m/e ：237.1（ $M-H$ ）⁻。

20

【1159】

【化437】



30

【1160】

（（R）-7-フルオロ-6-ヒドロキシ-1-メチルインダン-1-イル）-酢酸メチルエステルおよび（（S）-7-フルオロ-6-ヒドロキシ-1-メチルインダン-1-イル）-酢酸メチルエステル（38.5および38.6）。ラセミ体のカルボン酸38.4（180mg、0.77mmol）をMeOH（40mL）に溶解し、触媒量の濃硫酸を加えた。溶液を加熱還流させ、4時間撹拌した。反応物を減圧下に濃縮し、EtOAcで希釈し、水で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、ラセミ体の（7-フルオロ-6-メトキシ-1-メチルインダン-1-イル）-酢酸メチルエステル（194mg、0.77mmol）を得た。引き続きラセミ体のメチルエステルをジクロロエタン（8.0mL）に溶解し、0℃に冷却した。溶液にエタノール（0.17mL、2.4mmol）を加え、続いて塩化アルミニウム（310mg、2.3mmol）を加えた。次いで反応混合物を室温に加温し、1時間撹拌した。反応物をDCM（300mL）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（200mL）で洗浄した。水層をDCM（3x300mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。次いで残留物をEtOAc：DCM混合物を用いるシリカのプラグに通して、ラセミ体の7-フルオロ-6-ヒドロキシ-1-メチルインダン-1-イル）-酢酸メチルエステル（170mg、93%）を得た。次いでラセミ物質をキラルHPLC（カラム：AD；溶媒：5%IPA／ヘキサン）により精製して、38.5（64mg、38%）（保持時間30分）および38.6（61mg、36%）（保持時間55分）を得た。38.5または38.6の何れか1つはβ炭素でR立体化学

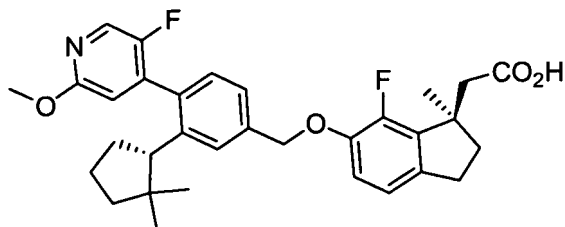
40

50

を有し、他はβ炭素でS立体化学を有している。MS ESI (陽イオン) m/e : 239.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 6.75–6.87 (m, 2H)、5.20 (br. s., 1H)、3.64 (s, 3H)、2.87 (t, J=7.2 Hz, 2H)、2.66–2.84 (m, 2H)、2.33 (dt, J=12.9 Hz, 7.4 Hz, 1H)、1.99 (dt, J=13.0 Hz, 7.4 Hz, 1H)、1.46 (s, 3H)。

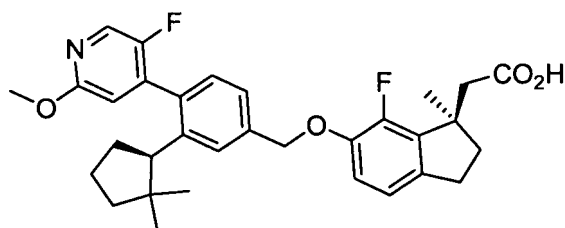
【1161】

【化438】



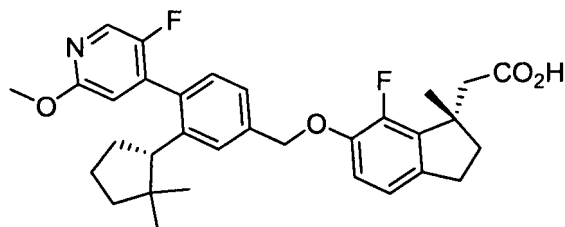
10

または



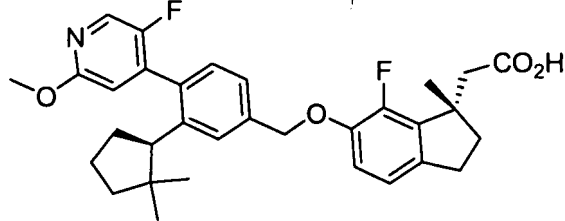
20

または



30

または



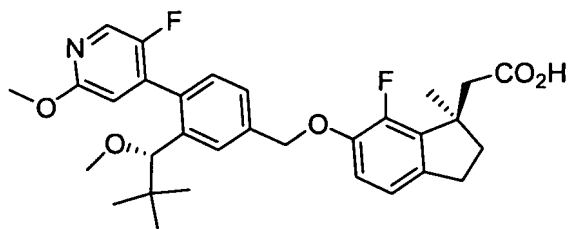
【1162】

{(R)-6-[3-((S)-2,2-dimethylcyclopentyl)-4-(5-fluoro-2-methoxypyridin-4-yl)benzyl]oxy-7-fluoro-1-methylindane-1-carboxylic acid} or its enantiomer (38). The method described in the present specification was used to prepare the title compound from appropriate reagents (Example 38.5 and Method L). MS ESI (陽イオン) m/e : 536.2 (M+H)⁺。

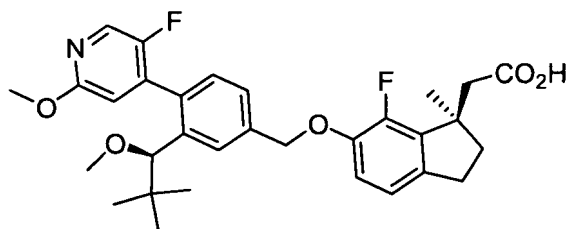
40

【1163】

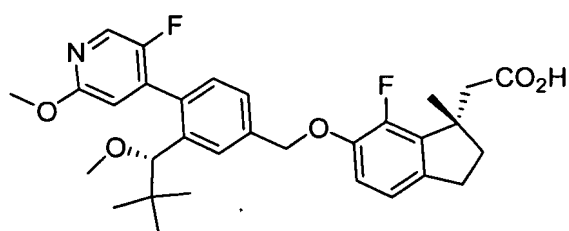
【化 4 3 9】



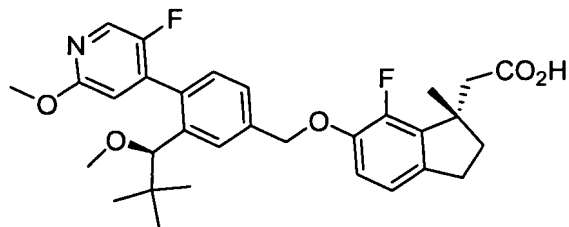
または



または



または

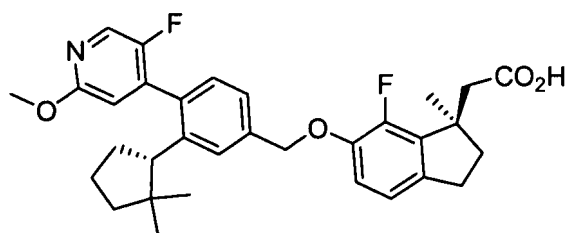


【1164】

{ (R) - 7 - フルオロ - 6 - [4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - ((S) - 1 - メトキシ - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - ベンジル オキシ] - 1 - メチル - インダン - 1 - イル } - 酢酸 またはこの立体異性体 (39)。本明細書に記載した方法を用いて、適切な試薬（実施例 38. 5 および実施例 T 37 A または T 37 B から）から標題化合物を調製した。MS ESI（陽イオン） m/e : 540. 3 (M+H)⁺。

【1165】

【化 4 4 0】



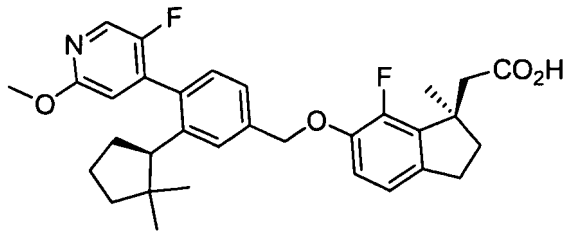
または

10

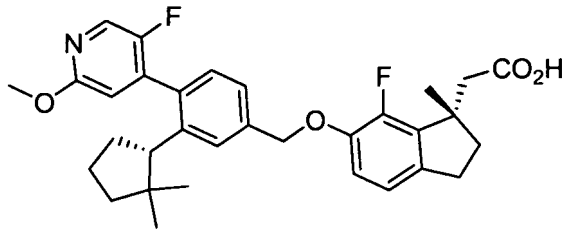
20

30

40

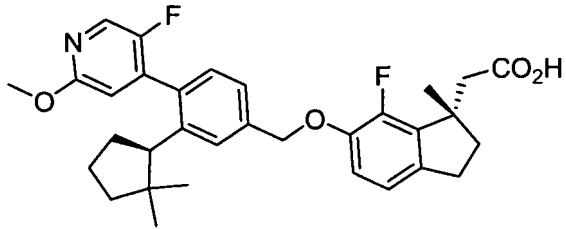


または



10

または



20

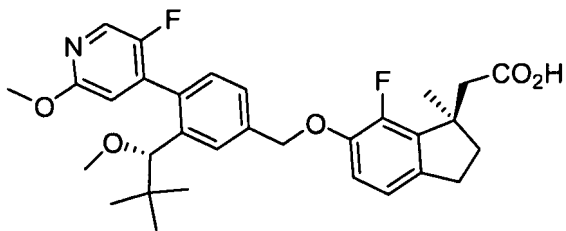
【1166】

{(S)-6-[3-((S)-2,2-dimethylcyclopentyl)-4-(5-fluoro-2-methoxy-4-pyridin-3-yl)benzyl]oxy-7-fluoro-1-methylindan-1-yl}-carboxylic acid or its enantiomer (40). The compound was prepared by the method described in the present specification, using appropriate reagents (38, 6 and L) from the title compound. MS ESI (positive ion) m/e : 536.2 ($M+H$)⁺.

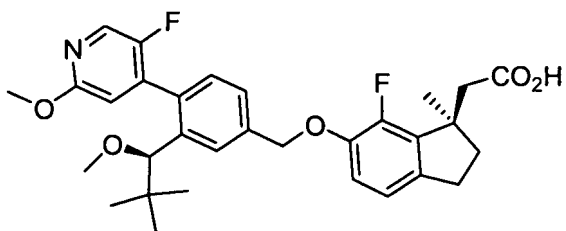
【1167】

【化441】

30

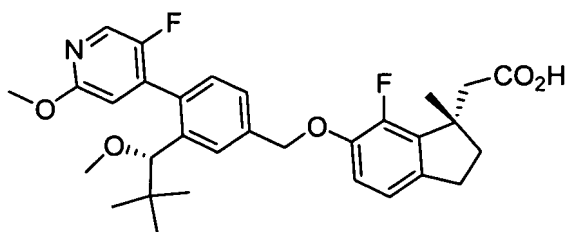


または

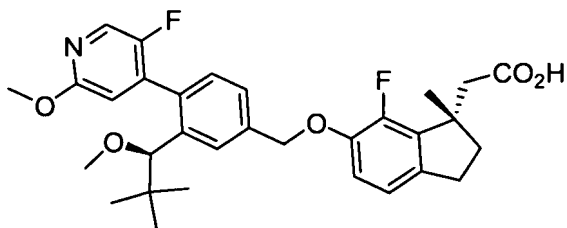


または

40



または



10

【1168】

{(S)-7-フルオロ-6-[4-(5-フルオロ-2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-3-((S)-1-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ベンジルオキシ]-1-メチルインダン-1-イル}-酢酸またはこの立体異性体(41)。本明細書に記載した方法を用いて、適切な試薬(38, 6およびT37AまたはT37B)から標題化合物を調製した。MS ESI(陽イオン) m/e : 540.3 (M+H)⁺。

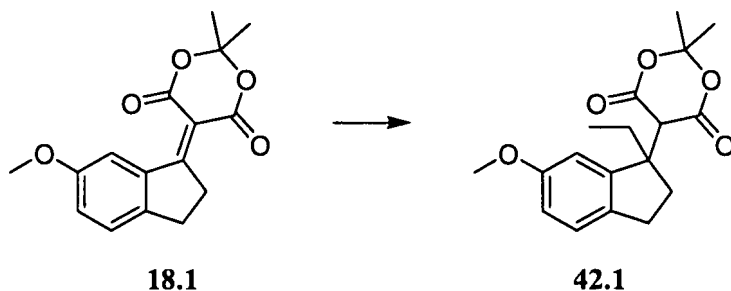
20

【1169】

実施例42

【1170】

【化442】



30

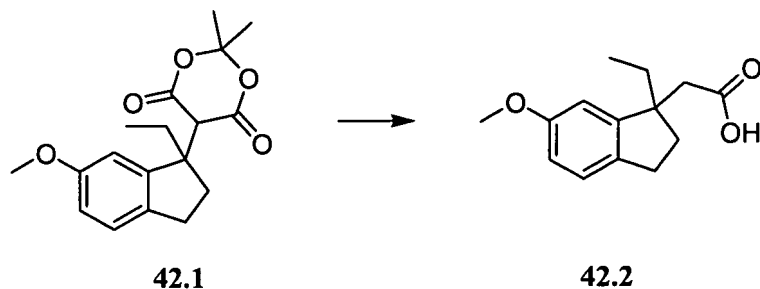
【1171】

5-(1-エチル-6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(42.1)。200 mL 丸底フラスコに、トリフルオロメタンスルホン酸銅(II)(0.087 g、0.24 mmol)およびDME(12 mL)を仕込み、-40℃(ドライアイス/アセトン)に冷却し、N₂を用いる排気/再充填を3サイクル行った。冷却溶液に、N₂下ジエチル亜鉛(ヘキサン中1.0 M溶液、Aldrichより市販されている)(12 mL、12 mmol)および18.1(0.694 g、2.4 mmol)のDME(12 mL)中溶液をゆっくり加えた。混合物を室温に加温し、2日間攪拌した。反応物を1 NのHCl(15 mL)で注意深くクエンチし、EtOAcで希釈した。有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0-30% EtOAc/ヘキサン)により精製して、42.1(0.31 g、収率40%)を黄色油として得た。

40

【1172】

【化 4 4 3】



【1173】

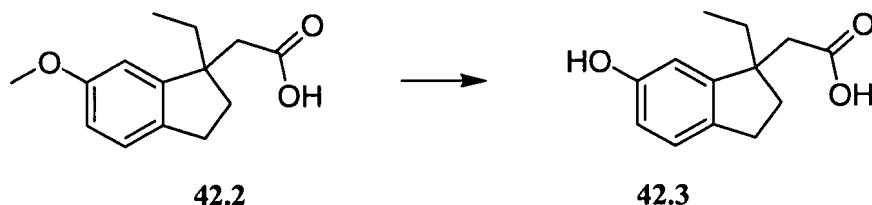
10

2-（1-エチル-6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）酢酸（42.2）。100 mL 丸底フラスコに、42.1（0.30 g、0.94 mmol）および10:1のDMF／水（5 mL）を仕込んだ。溶液を90℃で終夜攪拌し、室温に冷却し、EtOAcで希釈した。有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥（MgSO₄）させ、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（0-30% EtOAc／ヘキサン）により精製して、42.2（0.204 g、収率92%）を黄色油として得た。

【1174】

【化 4 4 4】

20



【1175】

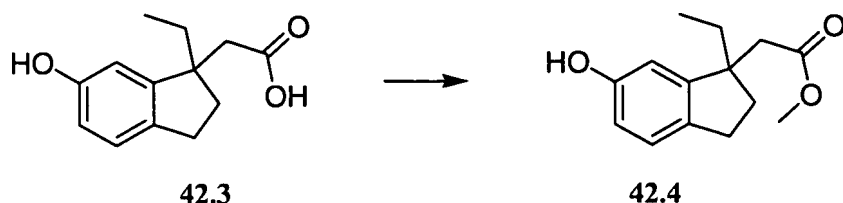
2-（1-エチル-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）酢酸（42.3）。スクリュウキャップバイアルに、42.2（0.195 g、0.832 mmol）、NMP（0.8 mL）、水酸化ナトリウム（0.150 g、3.75 mmol）および1-ドデカンチオール（Aldrichより入手可能）（0.699 mL、2.91 mmol）を仕込んだ。混合物を125℃（密封バイアル）で終夜攪拌し、室温に冷却した。さらにNMP（0.8 mL）、水酸化ナトリウム（0.150 g、3.75 mmol）および1-ドデカンチオール（0.699 mL、2.91 mmol）を加え、混合物を125℃で72時間攪拌し、室温に冷却した。固化した混合物をスパチュラを用いて粉碎し、1NのHClで希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥（MgSO₄）させ、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（20-50% EtOAc／ヘキサン）により精製して、42.3（0.119 g、収率65%）を茶褐色油として得た。

30

【1176】

【化 4 4 5】

40



【1177】

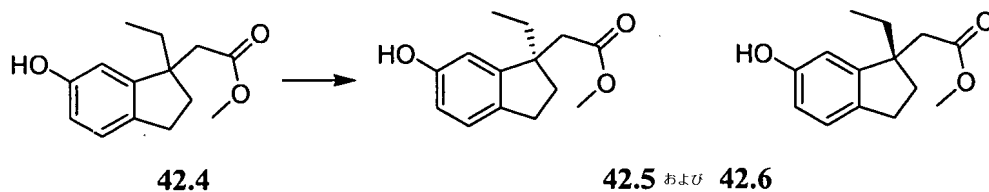
メチル 2-（1-エチル-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アセタート（42.4）。25 mL コニカルフラスコに、42.3（0.11 g、0.50 mmol）および10:1のDCM／MeOH（5 mL）を仕込んだ。オレンジ

50

色溶液に、(トリメチルシリル)ジアゾメタン(ジエチルエーテル中2.0M溶液、Aldrichより市販されている)(0.30mL、0.60mmol)を滴下添加した(激しく気体が発生した)。得られた溶液を室温で15分間攪拌し、酢酸(0.029mL、0.50mmol)でクエンチし、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0-30% EtOAc/ヘキサン)により精製して、42.4(0.104g、収率89%)を黄色油として得た。

【1178】

【化446】



10

【1179】

(R)-メチル2-(1-エチル-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アセタートまたは(S)-メチル2-(1-エチル-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アセタートおよび(S)-メチル2-(1-エチル-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アセタート(42.5および42.6)。ラセミ体の42.4(0.10g、0.43mmol)をキラルHPLC(Chiralcel OJカラム、8%IPA/ヘキサンでの定組成溶離、220nmで検出)により分割して、(溶離順で)42.5(0.045g、収率90%、>99% e. e.)および42.6(0.047g、収率94%、>99% e. e.)を黄色油として得た。42.5は最初に溶離するエナンチオマーであり、42.6は2番目に溶離するエナンチオマーであった。

20

【1180】

10



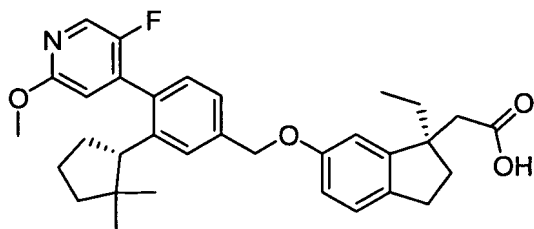
30

40

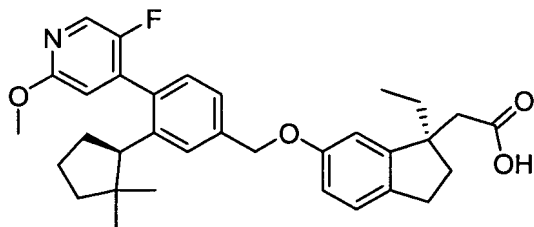
实施例 43

50

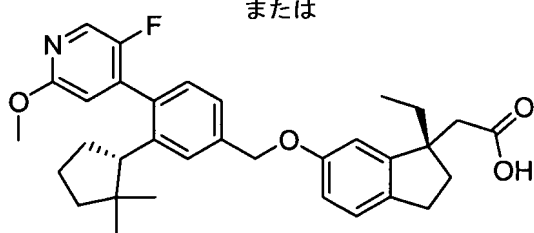
【化 4 4 8】



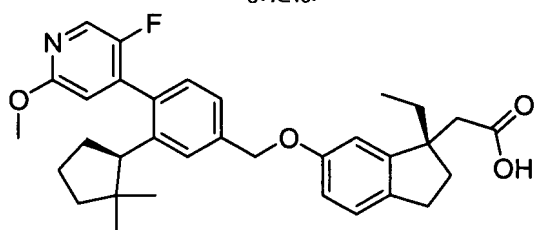
または



または



または



43

【1184】

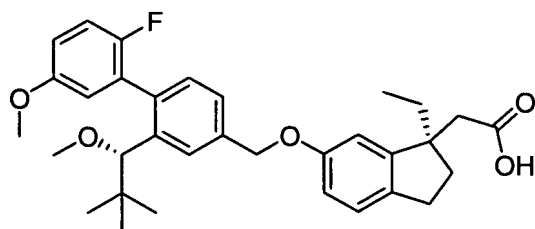
2-((1R)-6-(3-((S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)ベンジルオキシ)-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸または2-((1R)-6-(3-((R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)ベンジルオキシ)-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸もしくは2-((1S)-6-(3-((S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)ベンジルオキシ)-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸または2-((1S)-6-(3-((R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)ベンジルオキシ)-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸(43)。化合物42の合成にて記載した方法と同様の方法に従い、42.5およびLから本化合物を調製した。MS ESI(陰イオン)m/e: 530.3(M-H)。

【1185】

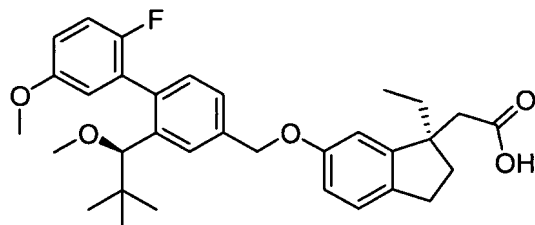
実施例44

【1186】

【化 4 4 9】

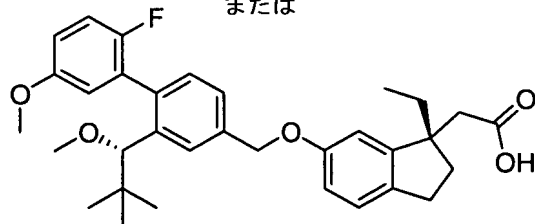


または



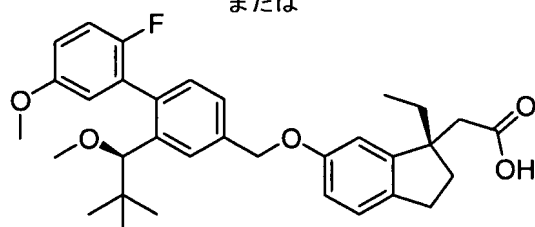
10

または



20

または



30

44

【1187】

2-((1R)-1-エチル-6-((2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-((S)-1-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)ビフェニル-4-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸または2-((1R)-1-エチル-6-((2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-((R)-1-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)ビフェニル-4-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸もしくは2-((1S)-1-エチル-6-((2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-((S)-1-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)ビフェニル-4-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸または2-((1S)-1-エチル-6-((2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-((R)-1-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)ビフェニル-4-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸(44)。化合物42の合成にて記載した方法と同様の方法に従い、42・5およびT9AまたはT9Bの何れかから本化合物を調製した。MS ESI(陰イオン)m/e:533.3(M-H)。

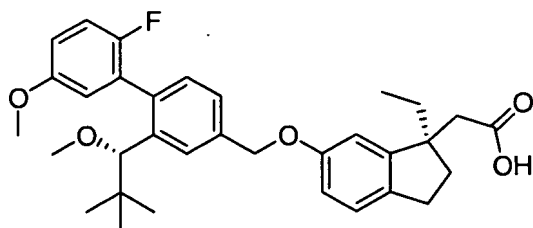
40

【1188】

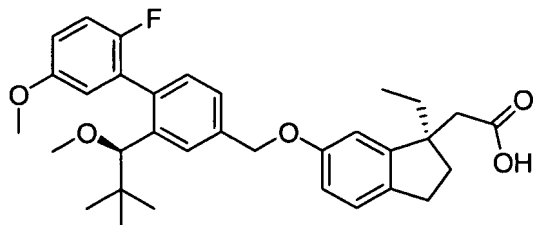
実施例45

【1189】

【化 4 5 0】

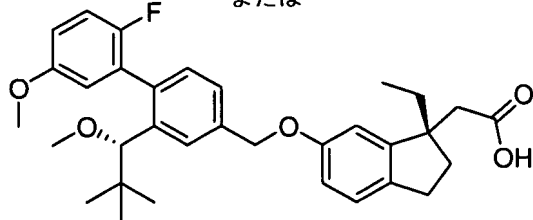


または



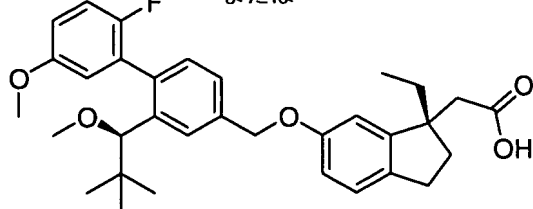
10

または



20

または



30

45

【1190】

2-((1R)-1-エチル-6-((2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-((S)-1-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)ビフェニル-4-イル)メトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸または2-((1R)-1-エチル-6-((2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-((R)-1-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)ビフェニル-4-イル)メトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸もしくは2-((1S)-1-エチル-6-((2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-((S)-1-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)ビフェニル-4-イル)メトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸または2-((1S)-1-エチル-6-((2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-((R)-1-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)ビフェニル-4-イル)メトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸(45)。化合物42の合成にて記載した方法と同様の方法に従い、42.6およびT9AまたはT9Bの何れかから本化合物を調製した。MS ESI(陰イオン)m/e: 533.3(M-H)。

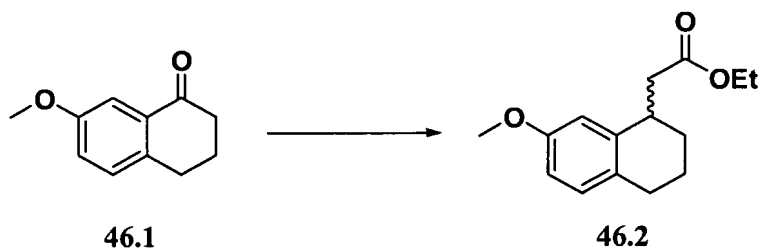
40

【1191】

実施例46

【1192】

【化 4 5 1】

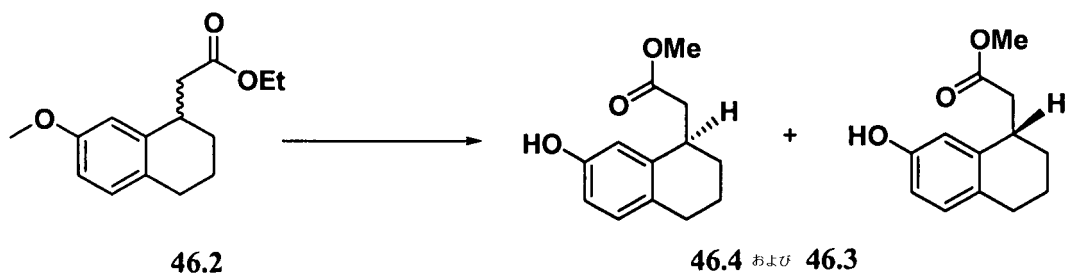


【1193】

エチル 2- (7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセタート (46. 2)。7-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1 (2H)-オン 46. 1 (10. 0 g、56. 7 mmol、Aldrich) およびトリエチルホスホニアセタート (13. 6 mL、68. 1 mmol) の THF (250 mL) 中溶液に、添加漏斗を用いて15分かけてカリウム *tert*-ブトキシド (THF 中 1. 0 M 溶液 (68. 1 mL、68. 1 mmol)) を加えた。添加後、得られた混合物を室温で16時間攪拌した (LC-MS は15分と16時間との間に違いが無いことを示した。)。混合物を濃縮し、ヘキサン (250 mL) 中で再度懸濁させた。混合物をシリカゲルプラグ (50 g シリカ) に通し、ヘキサン 1 L で濯いだ。得られた混合物を濃縮して、2つの純粋な生成物 (535 mg および 267 mg) を得た。両方の生成物を EtOH に溶解し、H₂ 下 16時間 Pd/C と共に攪拌した。LC-MS は、両方が同じ所望の生成物になることを示した。混合物を合わせ、濾過し、濃縮して、46. 2 (0. 77 g、収率 5. 5%) を得た。MS ESI (陽イオン) M/E: 249 (M+H)。

【1194】

【化 4 5 2】



【1195】

(S)-メチル 2- (7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセタート および (R)-メチル 2- (7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセタート (46. 3 および 46. 4)。100 mL フラスコに、46. 2 (0. 770 g、3101 μmol)、NMP (20 mL)、水酸化ナトリウム (558 mg、13954 μmol) および 1-ドデカンチオール (2. 60 mL、10853 μmol) を仕込んだ。混合物を 125℃ で 16時間攪拌し、室温に冷却し、1 N の HCl (200 mL) およびエーテル (300 mL) で希釈した。有機層を水およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。カラム精製 (10-40% EtOAc/ヘキサン) により、所望の酸 (0. 51 g、収率 80%) を得た。酸をベンゼン (40 mL) および MeOH (10 mL) に溶解し、室温で1時間 (トリメチルシリル) ジアゾメタン (ジエチルエーテル中 2. 0 M (3. 10 mL、6202 μmol)) を用いて処理した。得られた混合物を濃縮してメチルエステルを得、これを OJ カラム (5 cm、10% IPA/ヘキサン 次いで最初の主要なピーク後 20% IPA/ヘキサン、インジェクション毎 500 mg) 上で分離して、46. 4 (最初のピーク、>99% ee、209 mg) および 46. 3 (2番目のピーク、>99% ee、212 mg) を得た。MS ESI (陽イオン) M/E: 243 (M+Na)。

【1196】

10

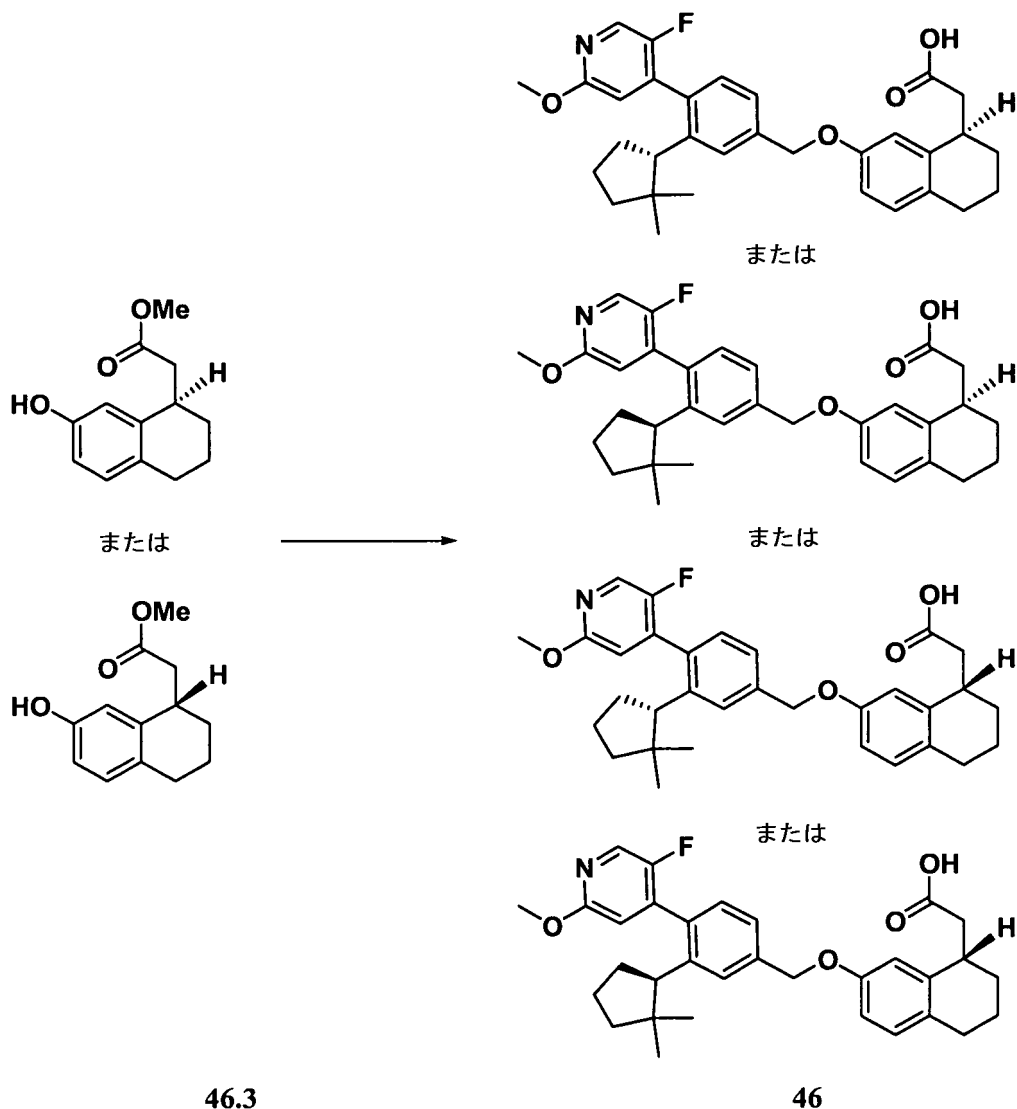
20

30

40

50

【化 4 5 3】



10

20

30

40

50

【1197】

((1R) - 7 - ((3 - ((1S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ピリジニル) ベンジル) オキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニル) 酢酸または ((1R) - 7 - ((3 - ((1R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ピリジニル) ベンジル) オキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニル) 酢酸もしくは ((1S) - 7 - ((3 - ((1S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ピリジニル) ベンジル) オキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニル) 酢酸または ((1S) - 7 - ((3 - ((1R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ピリジニル) ベンジル) オキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニル) 酢酸 (46))。46.3 (13.0mg、0.063mmol) および 4 - (4 - (クロロメチル) - 2 - ((S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) フェニル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン L (20.0mg、0.057mmol) の DMSO (1mL) 中攪拌溶液に、炭酸セシウム (6.9mg、0.115mmol) を加えた。次いで得られた混合物を 50℃で2時間攪拌した。2NのLiOH (0.5mL) および MeOH (1mL) を加えた後、混合物を 50℃で15時間攪拌した。得られた混合物を 2NのHCl (0.8mL) で酸性化し、ACNで希釈し、濾過し、HPLCにより精製して、所望の生成物46をTFA塩として得た (30.4mg、収率84%)。MS ESI (陽イオン) M/E

: 518 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.06–8.12 (1H, s)、7.43–7.46 (1H, m)、7.32–7.37 (1H, m)、7.16 (1H, d, J=7.8 Hz)、7.02 (1H, d, J=9.4 Hz)、6.79–6.83 (2H, m)、6.59–6.71 (1H, m)、5.08 (2H, s)、3.97 (3H, s)、3.33 (1H, dq, J=9.9, 4.9 Hz)、2.79 (2H, br. s.)、2.57–2.91 (4H, m)、1.71–2.17 (8H, m)、1.54 (1H, ddd, J=12.7, 8.4, 4.7 Hz)、1.38–1.43 (1H, m)、0.69 (3H, br. s.)、0.57–0.66 (3H, m)

実施例 47

【1198】

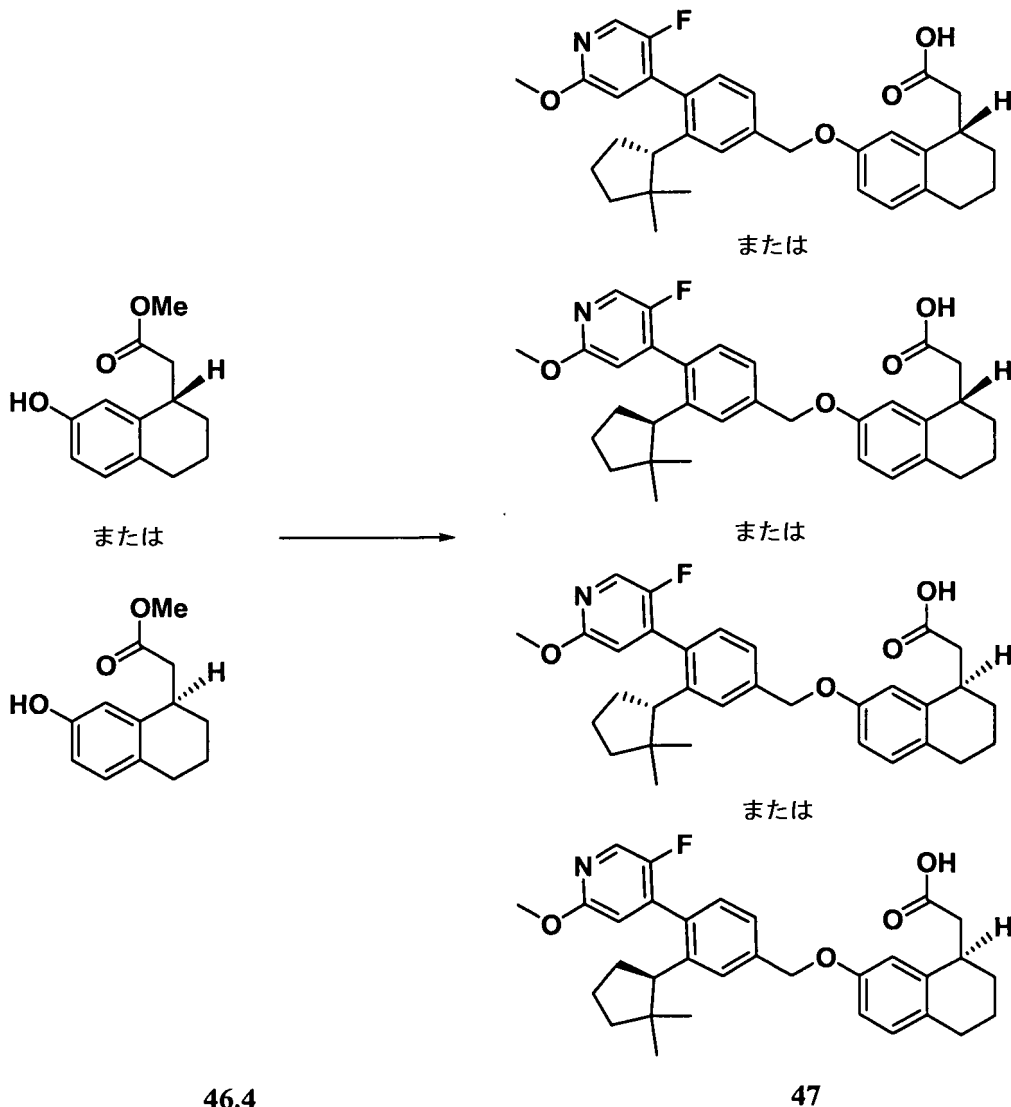
【化454】

10

20

30

40



【1199】

((1S)-7-((3-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-ピリジニル)ベンジル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)酢酸または((1S)-7-((3-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-ピリジニル)ベンジル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)酢酸もしくは((1R)-7-((3-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-ピリジニル)ベンジル)オキシ)-1,2,3,4-テト

50

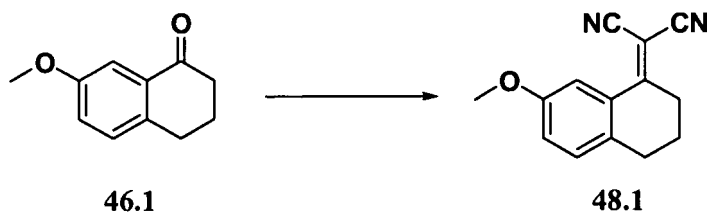
ラヒドロ-1-ナフタレニル) 酢酸または ((1R)-7-((3-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-ピリジニル)ベンジル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル) 酢酸 (47)。実施例 46 にて記載した方法を用いて、46.4 および L から標題化合物を調製した。HPLC 精製により、所望の生成物 47 を TFA 塩として得た (32.4 mg、収率 89%)。MS ESI (陽イオン) M/E: 518 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.15–8.19 (1H, m)、7.45–7.48 (1H, m)、7.34–7.38 (1H, m)、7.15–7.19 (1H, m)、7.02 (1H, d, J=9.0 Hz)、6.64–6.82 (3H, m)、5.75 (2H, br. s.)、5.10 (2H, s)、4.00 (3H, s)、3.33 (1H, dq, J=10.0, 5.0 Hz)、2.56–2.87 (4H, m)、1.69–2.22 (8H, m)、1.55 (1H, ddd, J=12.7, 8.2, 4.5 Hz)、1.36–1.45 (1H, m)、0.67 (1H, br. s.)、0.59–0.63 (1H, m)

10

実施例 48

【1200】

【化 455】



20

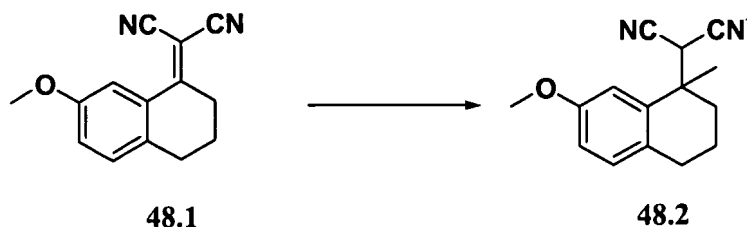
【1201】

2-(7-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-イリデン) マロノニトリル (48.1)。7-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン 46.1 (10.0 g、56.7 mmol、Aldrich) および マロノニトリル (4.07 mL、64.7 mmol) のトルエン (40.0 mL、378 mmol) 中溶液に、酢酸アンモニウム (0.938 mL、13.1 mmol) および 酢酸 (3.90 mL、68.1 mmol) を加えた。混合物を 17 時間激しく還流させ、還流冷却器下ディーンスタークトラップを用いて水を除去した。得られた混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、48.1 (9.32 g、収率 73.2%) を得た。MS ESI (陽イオン) M/E: 225 (M+H)。

30

【1202】

【化 456】



40

【1203】

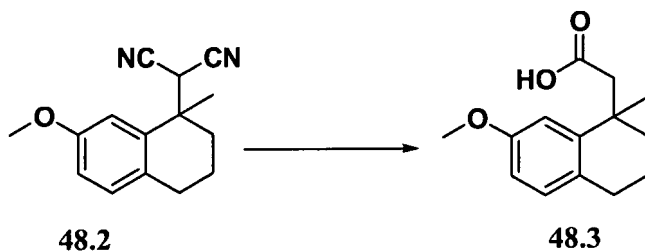
2-(7-メトキシ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) マロノニトリル (48.2)。メチルマグネシウムブロミド (ジエチルエーテル中 3.0 M (12.0 mL、36.0 mmol)) および ヨウ化銅 (I) (6.86 g、36.0 mmol) の THF (100 mL) 中溶液に、室温で 48.1 (6.73 g、30.0 mmol) を加えた。得られた混合物を 4 時間還流させた。次いで混合物を氷浴中で冷却し、NH₄Cl 水溶液 (200 mL) でクエンチし、エーテルで抽出し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、48.2 (4.8 g、収率 66%) を

50

得た。MS ESI (陽イオン) M/E: 241 (M+H)。

【1204】

【化457】



10

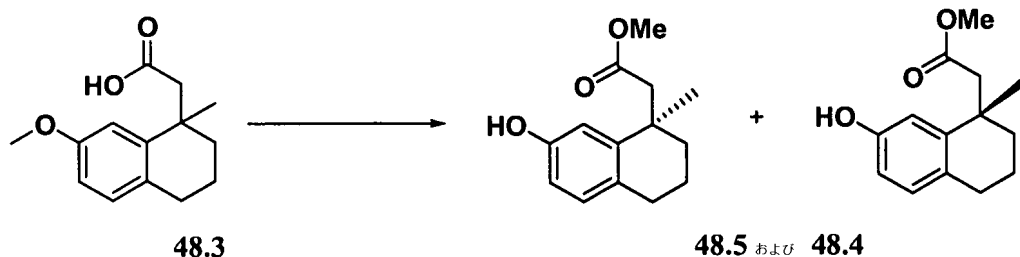
【1205】

2-(7-メトキシ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)酢酸(48.3)。48.2(4.80g、20mmol)のエチレングリコール(200mL)中溶液に、室温で水酸化カリウム(5.0g、90mmol)を加えた。得られた混合物を4時間還流させた。次いで反応物を氷浴中で冷却し、12NのHClで酸性化し、4時間還流させた。得られた混合物を水/エーテルで抽出し、濃縮した。カラム精製により所望の二酸を得、これをエチレングリコール3mL中130℃で16時間加熱し、室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物を水およびブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去して、48.3(2.05g、収率44%)を得た。MS ESI (陰イオン) M/E: 233 (M-H)。

20

【1206】

【化458】



30

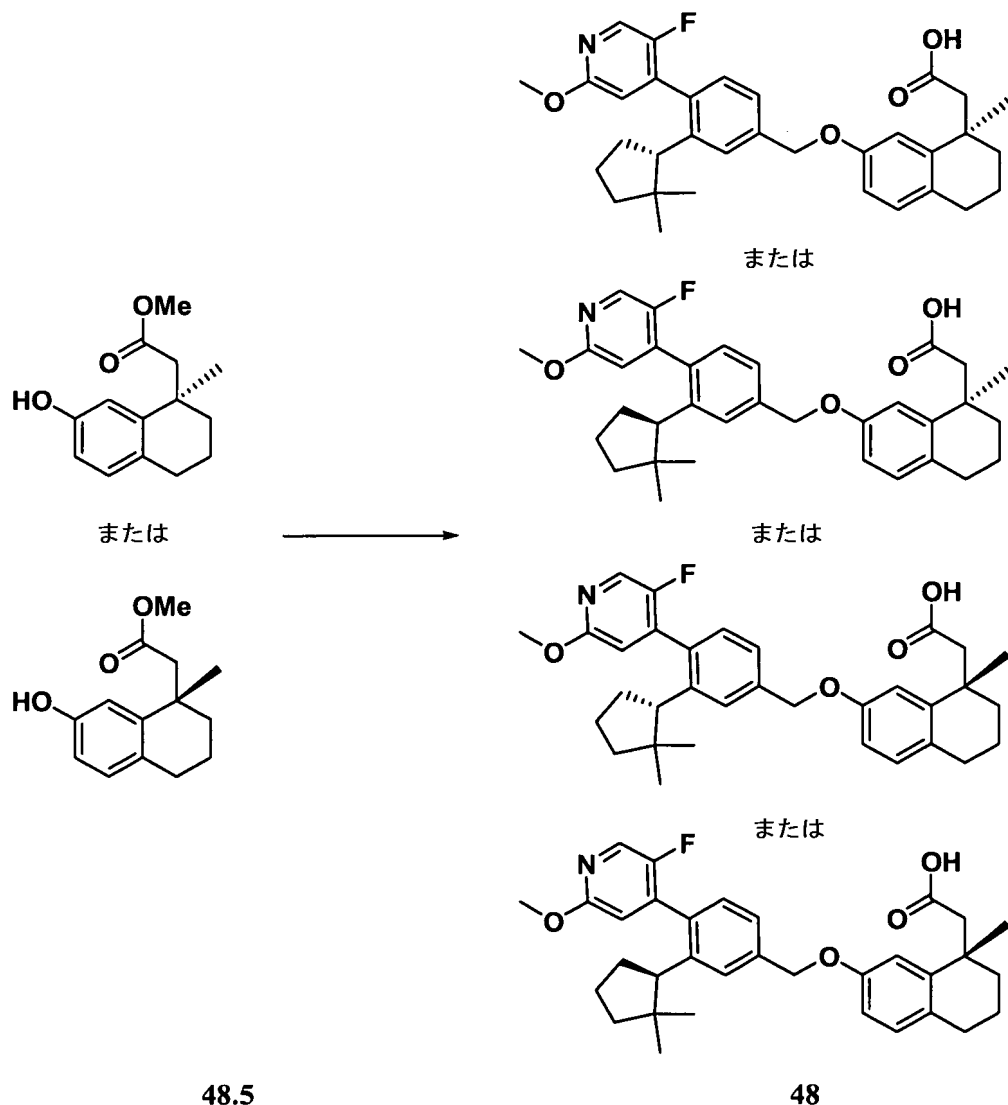
【1207】

(R)-メチル2-(7-ヒドロキシ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセタートおよび(S)-メチル2-(7-ヒドロキシ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセタート(48.5および48.4)。500mLフラスコに、48.3(2.05g、8.75mmol)、NMP(50mL)、水酸化ナトリウム(1.57g、39.4mmol)およびドデカン-1-チオール(7.34mL、30.6mmol)を仕込んだ。混合物を125℃で16時間攪拌し、室温に冷却し、1NのHCl(200mL)およびエーテル(300mL)で希釈した。有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濃縮した。カラム精製(10-40%EtOAc/ヘキサン)により、所望のヒドロキシ化合物(1.26g、収率65%)を得た。ヒドロキシ化合物をベンゼン(40mL)およびMeOH(10mL)に溶解し、室温で1時間(トリメチルシリル)ジアゾメタン、ジエチルエーテル中2.0M(5.80mL、11.60mmol)で処理した。次いで得られた混合物を濃縮してメチルエステルを得、これをOJカラム(5cm、10%IPA/ヘキサン)次いで最初の主要なピーク後20%IPA/ヘキサン、インジェクション毎500mg上で分離して、48.5(最初のピーク、>99%ee)および48.4(2番目のピーク、>99%ee)を得た。MS ESI (陰イオン) M/E: 233 (M-H)。

40

【1208】

【化 4 5 9】



【1209】

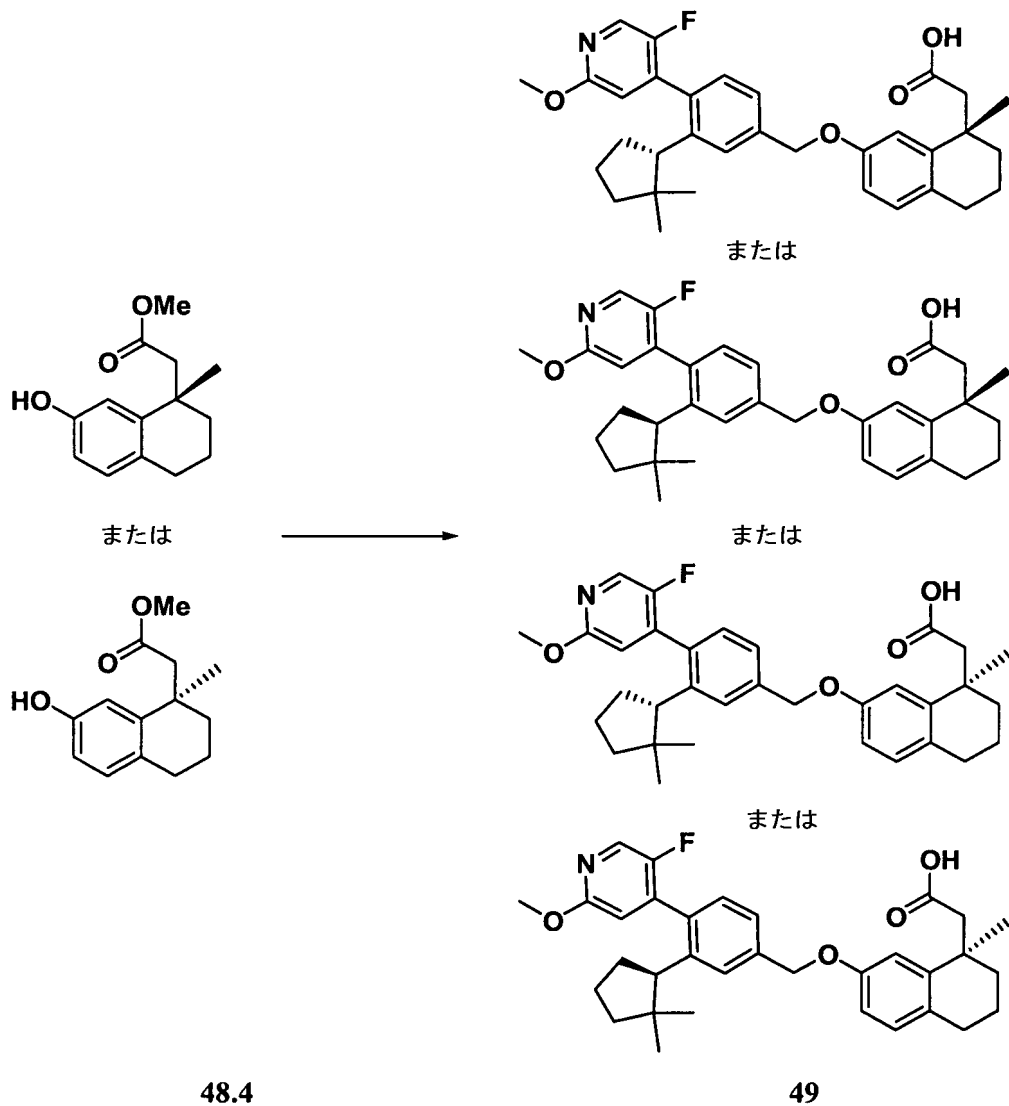
((1R) - 7 - ((3 - ((1S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ピリジニル) ベンジル) オキシ) - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニル) 酢酸または ((1R) - 7 - ((3 - ((1R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ピリジニル) ベンジル) オキシ) - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニル) 酢酸もしくは ((1S) - 7 - ((3 - ((1S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ピリジニル) ベンジル) オキシ) - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニル) 酢酸または ((1S) - 7 - ((3 - ((1R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ピリジニル) ベンジル) オキシ) - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニル) 酢酸 (48))。実施例 46 にて記載した方法を用いて、48.5 および L から標題化合物を調製した。HPLC 精製により、所望の生成物 48 を TFA 塩として得た (32.2 mg、収率 87%)。MS ESI (陽イオン) M/E: 532 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.12 - 8.17 (1H, m)、7.36 - 7.47 (1H, m)、7.15 - 7.19 (1H, m)、7.01 (1H, d, J = 8.6 Hz)、6.89 (1H, d, J = 2.7 Hz)、6.79 (1H, dd, J = 8.2, 2.7 Hz)、6.62 - 6.75 (1H, m)、5.09 (2H, s)、5.06 (2H, br. s)、3.99 (3H, s)、2.61 - 2.90 (4H, m)、1.97 - 2.22 (3H, m)、1.71 - 1.89

(5 H, m)、1.55 (1 H, ddd, $J=12.7, 8.2, 4.5$ Hz)、1.35–1.46 (1 H, m)、1.40 (3 H, s)、0.68 (3 H, s)、0.55–0.66 (3 H, m)

実施例 49

【1210】

【化460】



【1211】

((1S)-7-((3-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-ピリジニル)ベンジル)オキシ)-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)酢酸または((1S)-7-((3-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-ピリジニル)ベンジル)オキシ)-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)酢酸もしくは((1R)-7-((3-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-ピリジニル)ベンジル)オキシ)-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)酢酸または((1R)-7-((3-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-ピリジニル)ベンジル)オキシ)-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)酢酸(49)。実施例46にて記載した方法を用いて、48.4およびLから標題化合物を調製した。HPLC精製により、所望の生成物49をTFA塩として得た(36.0mg、収率97%)。MS ESI(陽イオン)M/E: 532(M+H)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.0

8-8.13 (1H, m)、7.42-7.48 (1H, m)、7.33-7.36 (1H, m)、7.16 (1H, m)、7.00 (1H, d, $J=8.2$ Hz)、6.90 (1H, d, $J=2.7$ Hz)、6.78 (1H, dd, $J=8.4, 2.5$ Hz)、6.60-6.72 (1H, m)、5.09 (2H, s)、3.98 (3H, s)、3.28 (2H, br. s)、2.59-2.92 (4H, m)、1.98-2.20 (3H, m)、1.64-1.88 (5H, m)、1.54 (1H, ddd, $J=12.6, 8.1, 4.7$ Hz)、1.35-1.46 (1H, m)、1.42 (3H, s)、0.68 (3H, s)、0.57-0.65 (3H, m)

【1212】

競合結合アッセイを、GPR40を発現するA9膜で実施した。膜を、5 nM [^{3} H] 標識比較化合物1の存在下、様々な濃度の比較化合物1および実施例1で、室温において4時間温置した。 [^{3} H] 標識比較化合物1を、同種競合を示す非標識比較化合物1によって完全に置き換え、その結果非標識比較化合物1は、 [^{3} H] 標識化合物と同様、受容体上の同じ部位を競合する。しかし驚くべきことに、予想外には、実施例1は、結合した [^{3} H] 標識比較化合物1を置き換えなかった。むしろさらに驚くべきことには、実施例1の添加によって、放射性リガンド (比較化合物1) と受容体の結合が強化された。示された非競合性挙動は、比較化合物1の存在下でのこれらの化合物の正のアロステリック効果を示す。これらの化合物の正の協同性は、受容体が比較化合物1に結合する場合、1よりも大きい。したがって競合結合アッセイは、本発明のアゴニスト化合物が、他のGPR40アゴニストと比較して、GPR40受容体上の特徴的な部位に結合することを示している。

【1213】

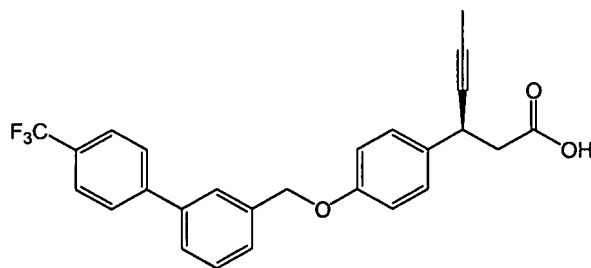
GPR40細胞シグナル伝達アッセイでは、本発明の化合物は、驚くべきことに、過去に記載のGPR40アゴニストと比較して強化された活性を示した。GPR40を安定に発現する細胞系を使用するエクオリンアッセイでは、本発明の化合物の E_{max} は、過去に記載のGPR40アゴニストの E_{max} よりも高く、GPR40天然リガンドである脂肪酸の E_{max} と類似していると思われた。したがって、過去に記載のGPR40化合物は部分アゴニストであったが、本発明の化合物は完全なアゴニストであると思われる。簡潔には、エクオリンアッセイは、GPR40およびエクオリンDNAを発現する二重に安定なCHO細胞で実施した。リガンド誘発性カルシウム動員は、受容体の活性化の際に放出されるカルシウムに比例するエクオリン発光の増大によって示されるものとして観測された。発光は、Microlumalミノメーター (Berthold) を用いて20秒間にわたって記録した。本発明の化合物の有効性は、驚くべきことに、予想外には比較化合物1よりも改善された。

【1214】

本発明の化合物の強化された活性は、初代細胞培養実験でも観測されよう。島をげっ歯類から単離し、本発明の化合物および過去に記載の幾つかのGPR40アゴニストに応答するインスリン分泌を測定する。より具体的には、島はマウスの膵臓から、コラゲナーゼ消化を使用した後、ヒストパック (histopaque) 勾配で精製することによって単離する。島を手で採取し、次いで16.7 mMデキストロース、0.1%ヒト血清アルブミンを含有するKRBH培地中で1時間温置し、試験化合物を特定濃度に希釈する。培養上清に分泌したインスリンを、インスリンELISAを使用して測定する。用量反応プロットを、Graphpad Prismソフトウェアを使用してグラフ化する。本発明の化合物は、過去に記載のGPR40アゴニストと比較して、予想外に高いインスリン値を分泌することが見出される。本発明の化合物の強化された活性は、これらの化合物が、2型糖尿病、代謝症候群、および強化されたGPR40活性が治療実用性をもたらし得る他の状態の治療において、過去に記載のGPR40アゴニストよりも有効であることを示している。比較化合物1の構造を以下に示す。

【1215】

【化 4 6 1】



比較化合物 1

10

比較化合物 1 の合成は、米国特許公開第 2 0 0 6 / 0 0 0 4 0 1 2 号の実施例 2 に記載されており、これを参照により本明細書に組み込む。

【1 2 1 6】

細胞系エクオリンアッセイ

細胞系エクオリンアッセイを使用して、GPR40 シグナル伝達経路に対する化合物の調節活性を特徴付けた。例示的アッセイでは、CHO 細胞に、GPR40 およびエクオリン (Euroscreen) の両方を安定にトランスフェクトした。細胞を、トリプシン 2 mL を入れた組織培養皿 (0.25% (w/v)) から分離した。トリプシン処理は、20 mM の HEPES (H/HBSS) および脂肪酸を含まない 0.01% ヒト血清アルブミン (HSA) を含有するハンクス緩衝生理食塩水 28 mL で停止した。セラントラジン (Coelantrazine) を 1 μ g/mL に添加し、細胞を室温で 2 時間温置した。化合物を DMSO に溶解して、10 mM 原液を調製した。化合物を、0.01% HSA を含有する H/HBSS で希釈した。試験化合物の連続希釈物を調製して、用量反応を決定した。

20

【1 2 1 7】

エクオリン発光測定を、EG&G Berthold 96 ウェルのルミノメーターを使用して実施し、反応を、細胞および化合物を混合した後に 20 秒の間隔にわたって測定した。相対的最大光単位をプロットして、用量反応を決定した。EC₅₀ (50% 最大反応に達するのに有効な濃度) を、その用量反応プロットから決定した。

【1 2 1 8】

以下の表は、ヒトの GPR40 活性化に対する本発明の例示的化合物について得られた代表的データ (EC₅₀ 値) を表している。

30

【1 2 1 9】

イノシトールリン酸蓄積アッセイ

GPR40 を安定にトランスフェクトした A9 細胞系 (A9_GPR40) を、IP 蓄積アッセイで使用した。A9_GPR40 細胞を、10% FBS を含有する DMEM 中 20,000 個の細胞/ウェルを入れた 96 ウェルプレートに蒔いた。細胞をウェルの表面に付着させた後、培地を、10% の透析済み FBS および 1 μ Ci、mL³H-イノシトールを含有する、イノシトールを含まない DMEM で置き換え、16 時間温置した。化合物を、所望の量の HAS を含有する HBSS/10 mM の LiCl で希釈し、細胞に直接添加した。37°C で 1 時間温置した後、培地を 20 mM のギ酸 100 μ l で置き換えて、反応をクエンチした。次いで、抽出物 50 μ L を SPA ビーズ 100 μ L に添加し、終夜温置し、翌日 Top Count で測定した。

40

【1 2 2 0】

以下の表の立体異性体は、特定されている通り、即ち S-エナンチオマーまたは R-エナンチオマーであり、特定されていない場合、または波線の結合が示されている場合は、S-エナンチオマーおよび R-エナンチオマーの混合物である。さらに本発明は、本明細書に記載の合成方法に従って調製した、またはこれらの方法からの必須の小規模の改変によって適合させた各化合物のラセミ体を含む、S-エナンチオマー、R-エナンチオマーならびに S-エナンチオマーおよび R-エナンチオマーの混合物を提供する。

50

【1221】

インスリン分泌アッセイ

ヒトの島を、死体ドナーから単離する。島をトリプシン（0.25%（w/v））で処理し、1ウェル当たり3,000個の細胞を含有する96ウェルプレートに細胞を播種する。細胞を、10%ウシ胎仔血清を含有するRoswell Park Memorial Institute（RPMI）培地中で培養する。

【1222】

インスリン分泌を決定するために、培地を島細胞から除去し、10mMのHEPES（KRBH）および2mMグルコースを含有するKrebs-Ringer重炭酸バッファーで置き換える。1時間温置した後、培地を、11.2mMグルコースおよび試験化合物を含有するKRBHで置き換える。島細胞から培地に放出したインスリンを、シンチレーション近接アッセイ（SPA）を使用して測定する。

10

【1223】

げっ歯類の島からのインスリン分泌を決定するために、C57/B16マウスを、二酸化炭素ガスで安楽死させる。膵臓の胆管を、十二指腸の近位でクランプし、次いでカニューレ処理する。次いで、0.75mg/mLのコラゲナーゼXI（Sigma）を含有するH/HBSSを、カニューレを介して膵臓に注入する。膵臓を切除し、次いで37℃で13分間温置して、酵素消化を完了させる。コラゲナーゼ消化は、1%BSAを含有するH/HBSS中でクエンチし、同じバッファーでもう1回洗浄する。島は、密度勾配濃度を用いてHistopaque（Sigma）を使用して精製することができ、立体顕微鏡下、手で採取する。

20

【1224】

島を、10%ウシ胎仔血清および50μMβ-メルカプトエタノールを含有するRoswell Park Memorial Institute（RPMI）培地中、終夜培養する。終夜培養した後、島を、2.8mMグルコースを含有するKRBH中で1時間温置する。

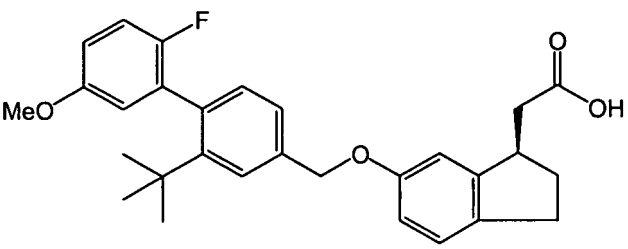
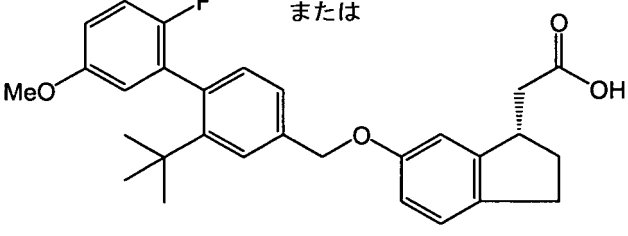
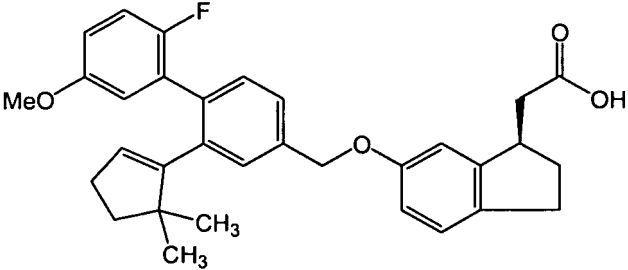
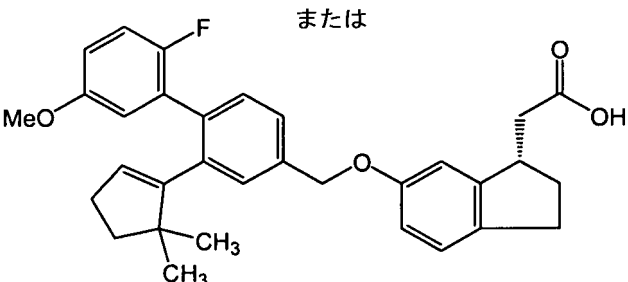
【1225】

インスリン分泌を決定するために、島を、12.5mMグルコースおよび試験化合物を含有するDMEM中で1時間温置する。島から培地に放出したインスリンを、インスリンELISAを使用して測定する。

30

【1226】

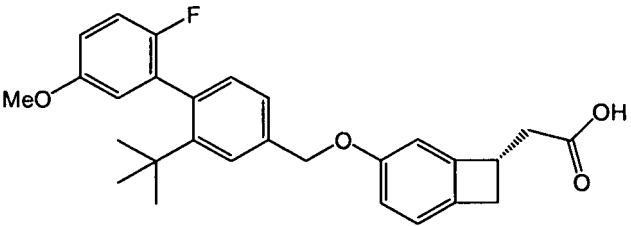
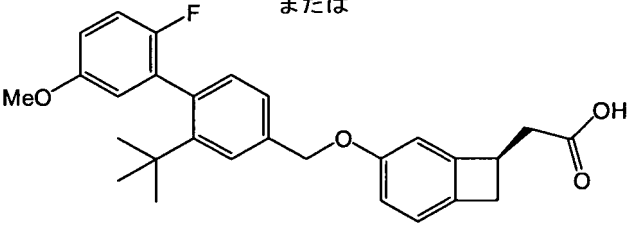
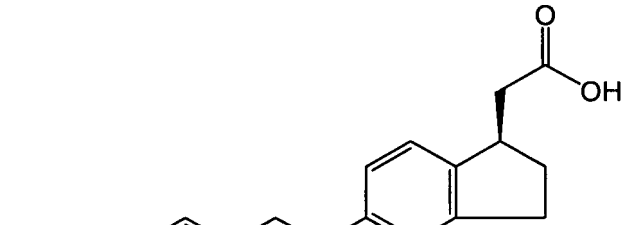
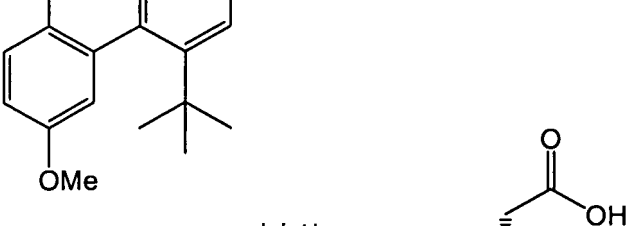
【表 1】

表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
1	 または 	++	ND ^e
2	 または 	+++	ND

10

20

30

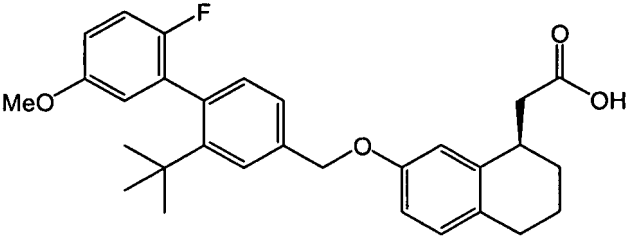
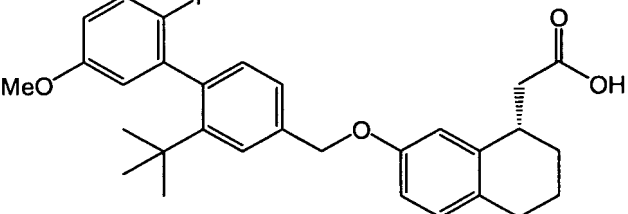
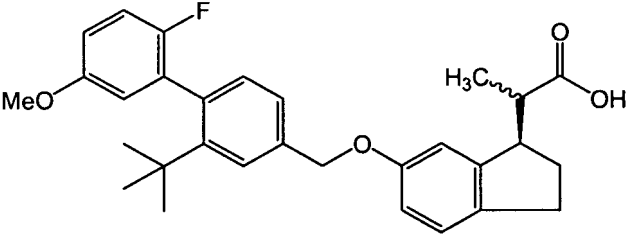
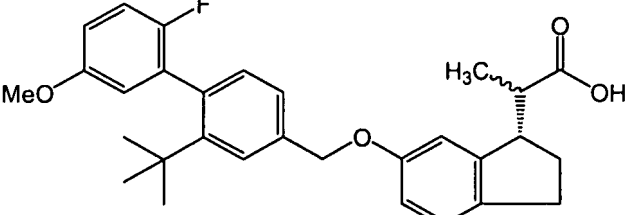
表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
3	 または 	++	ND
4	実施例3のエナンチオマー	+	ND
5	 または 	++	ND

10

20

30

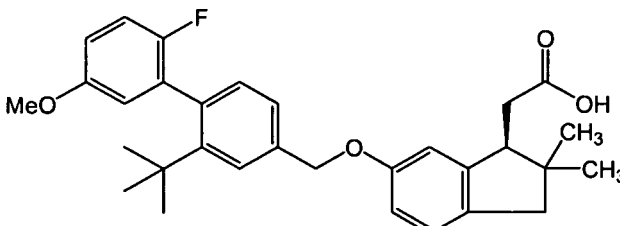
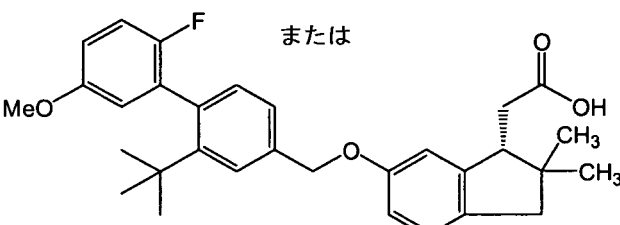
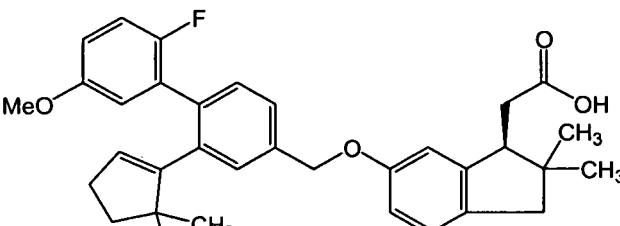
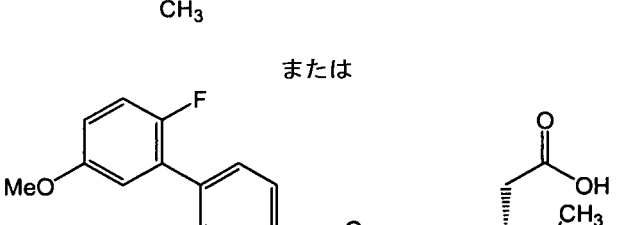
40

表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
6		+++	+++
	または 		
7		+++	+++
	または 		

10

20

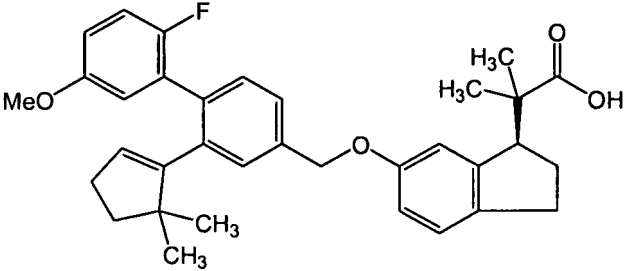
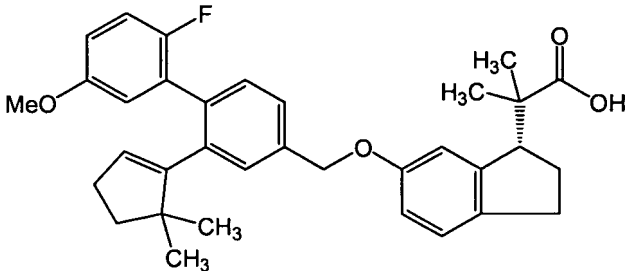
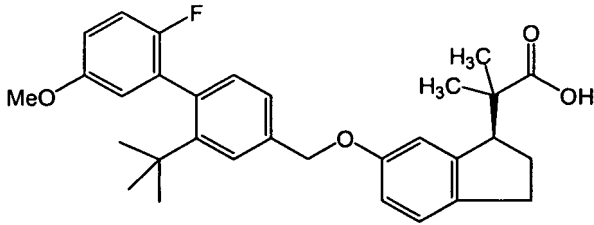
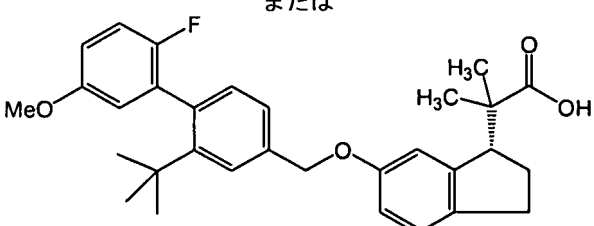
30

表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
8		++	ND
	または 		
9		+++	ND
	または 		
10	実施例 8 のエナンチオマー	++	ND

10

20

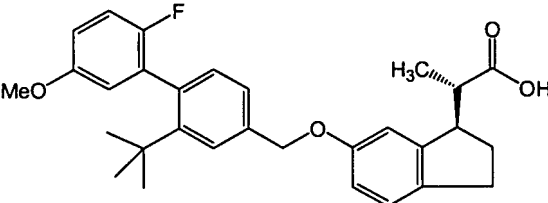
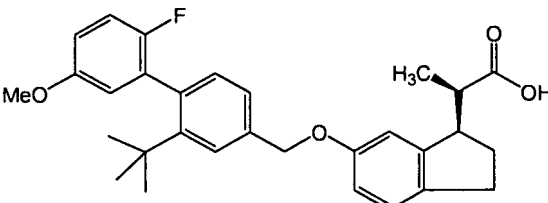
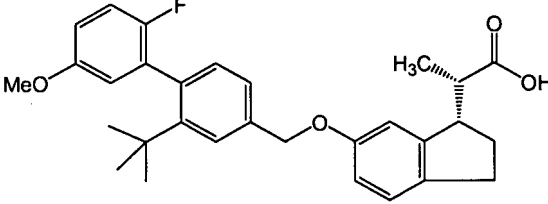
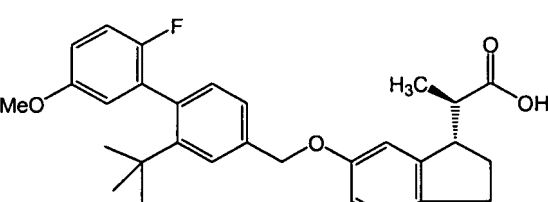
30

表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
11		+++	ND
	または 		
12		+++	ND
	または 		

10

20

30

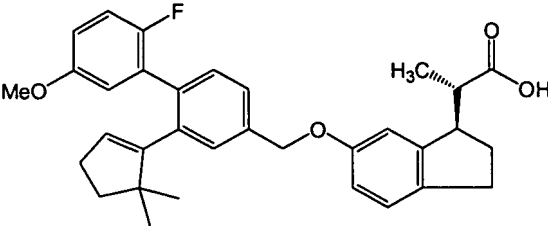
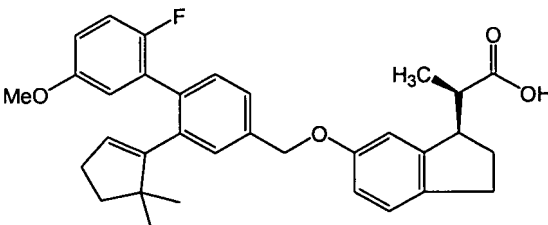
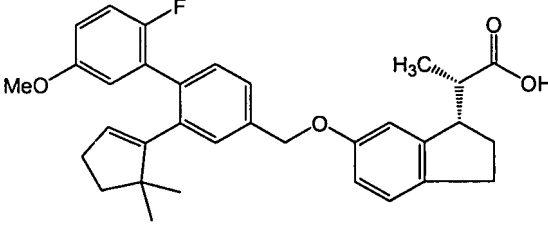
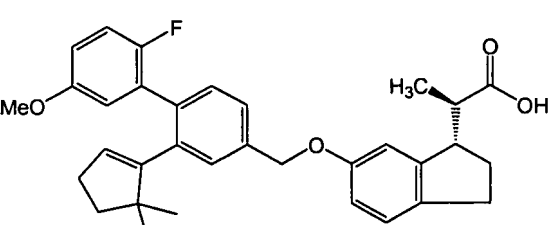
表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
13	 ,	+++	ND
	 ,		
	 ,または		
			

10

20

30

表
ヒトGPR40に関するアッセイデータ

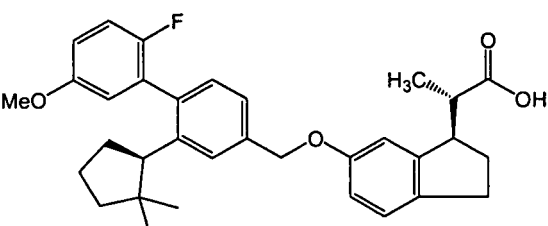
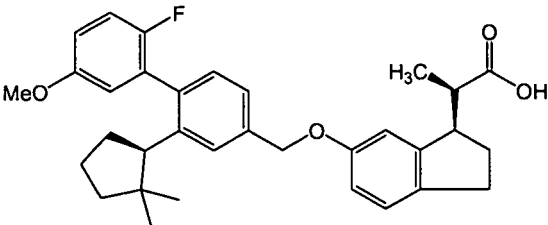
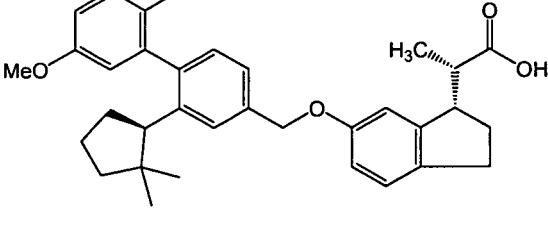
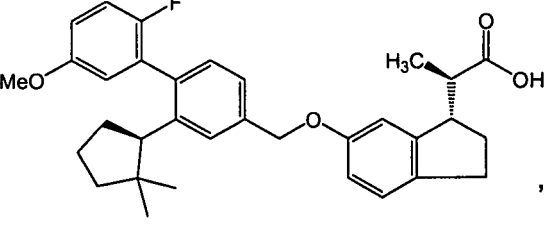
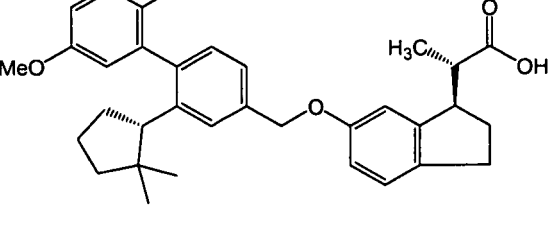
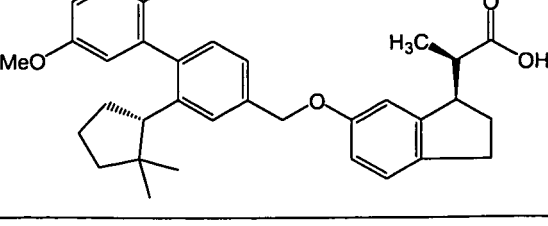
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
14		+++	++++
			
			
			

10

20

30

表
ヒトGPR40に関するアッセイデータ

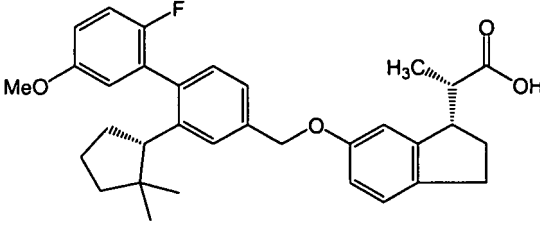
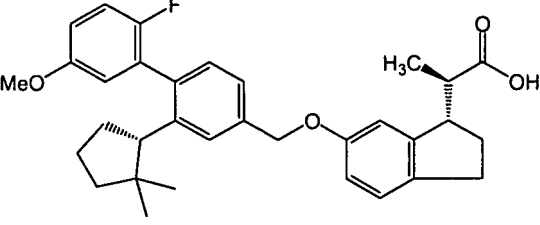
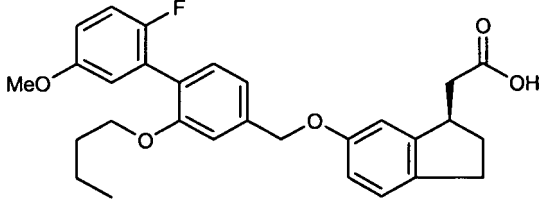
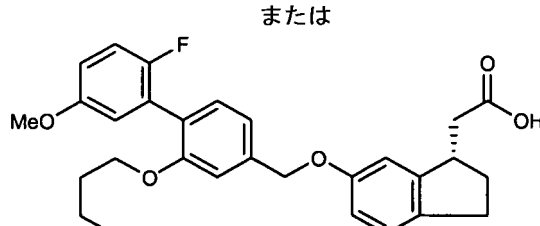
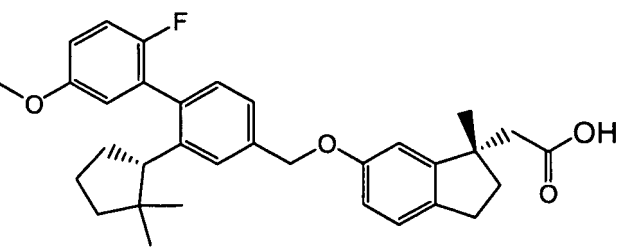
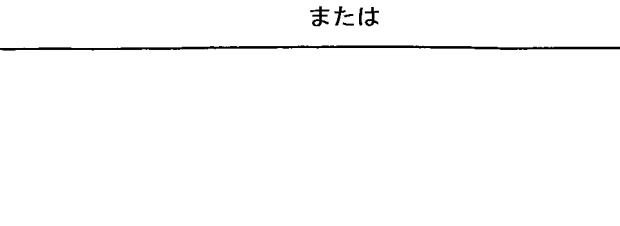
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
15			
			
			
		+++	++++
			
			

10

20

30

40

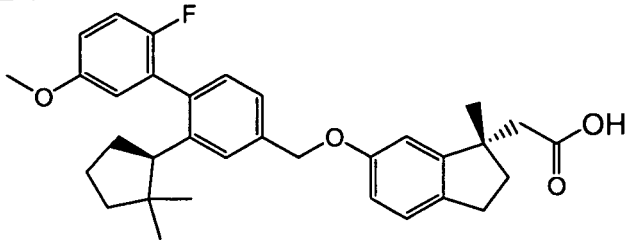
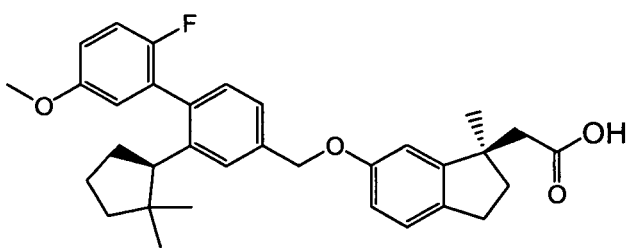
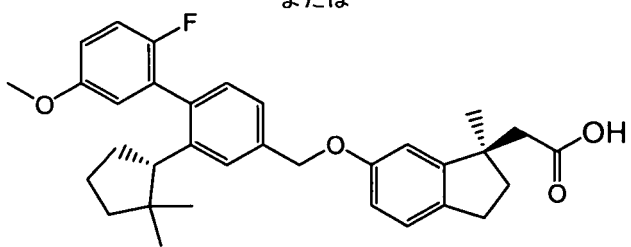
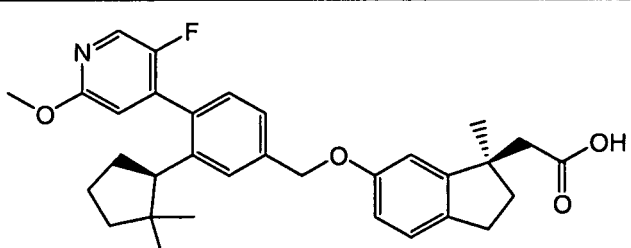
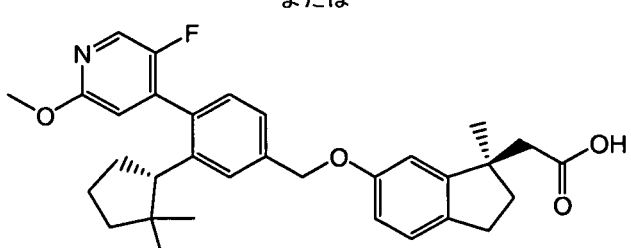
表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
	 ,または 		
16	実施例13で示した4つのジアステレオマー の1つ、但し実施例13と同じものではない	+++	ND
17	 または 	+++	++
18	 または 	+++	++++

10

20

30

40

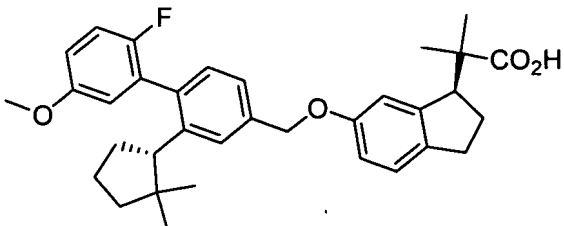
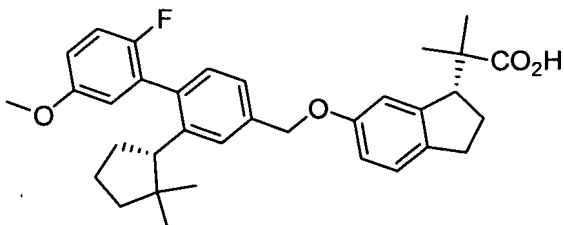
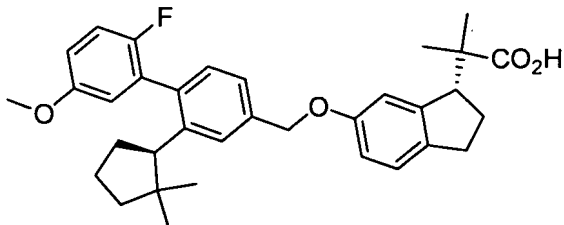
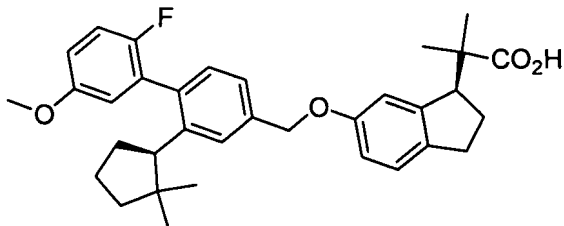
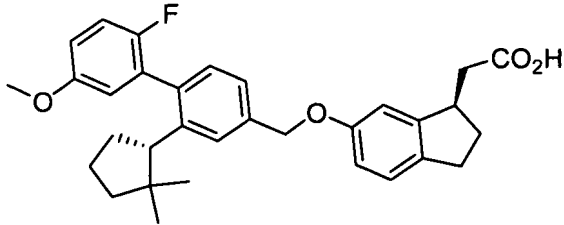
表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
			
19	 または 	+++	+++++
20	 または 	+++	+++++

10

20

30

40

表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
21		+++	++++
	または 		
	または 		
	または 		
22	 または	+++	++++

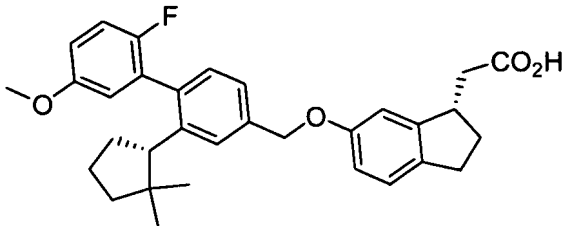
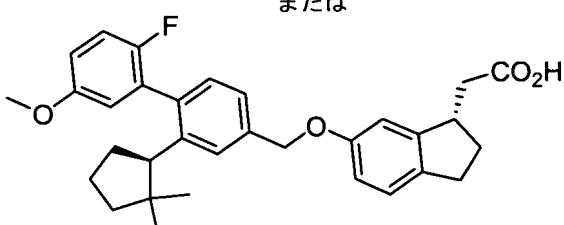
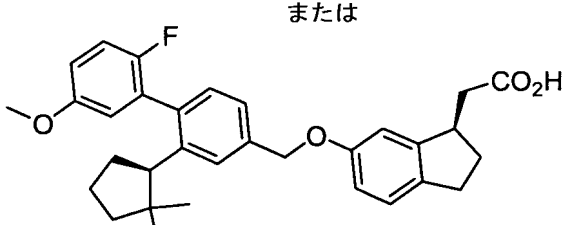
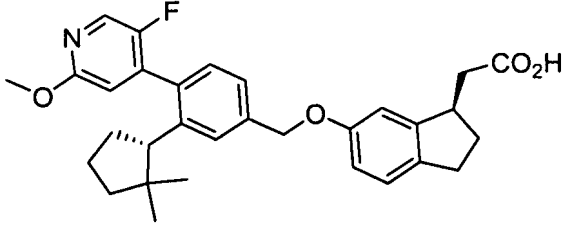
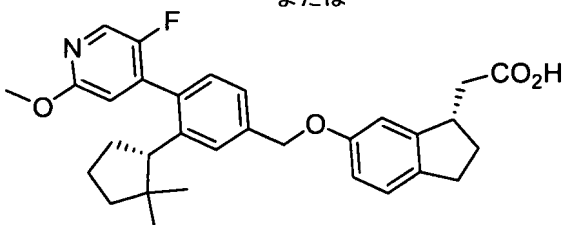
10

20

30

40

表
ヒトGPR40に関するアッセイデータ

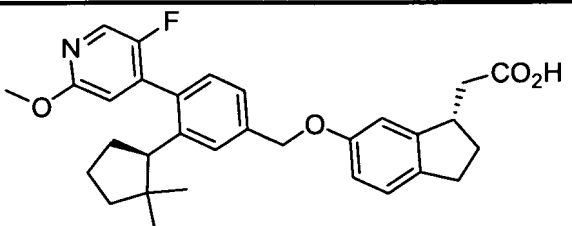
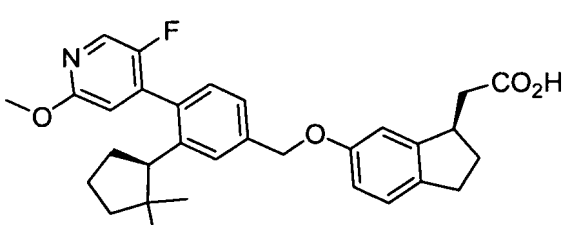
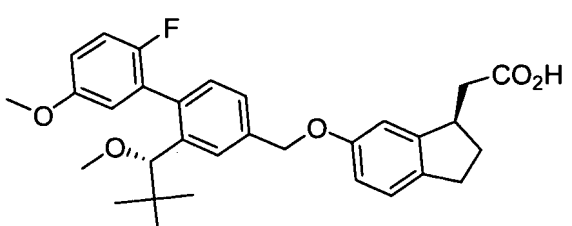
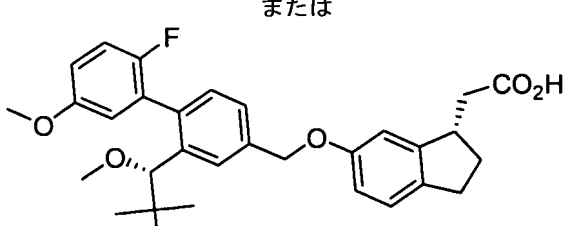
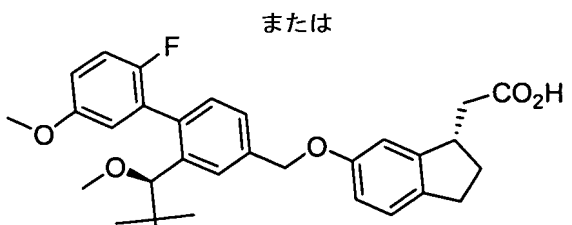
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
	 または  または 		
23	 または  または	+++	++++

10

20

30

40

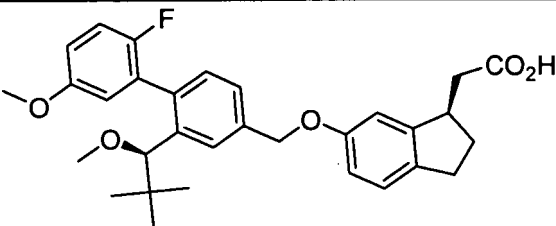
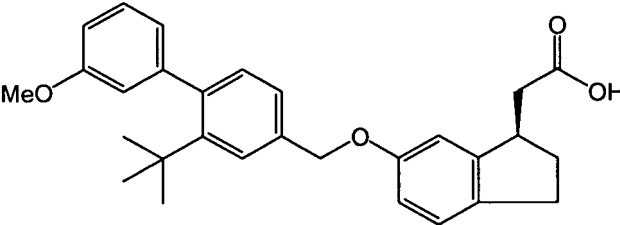
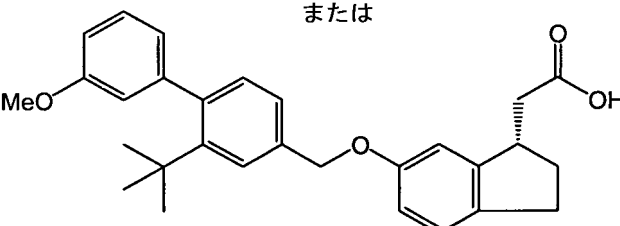
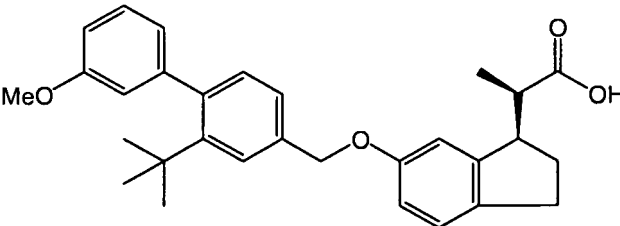
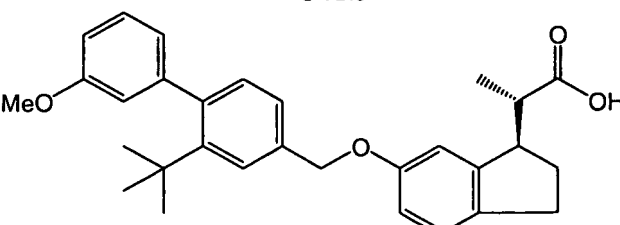
表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
	 または 		
24	 または  または  または	+++	++++

10

20

30

40

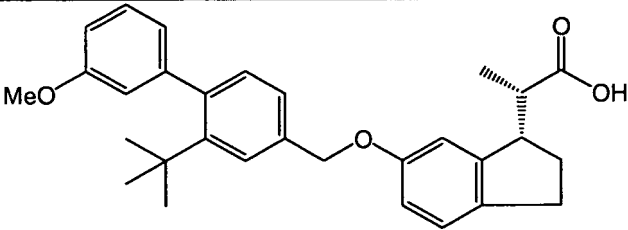
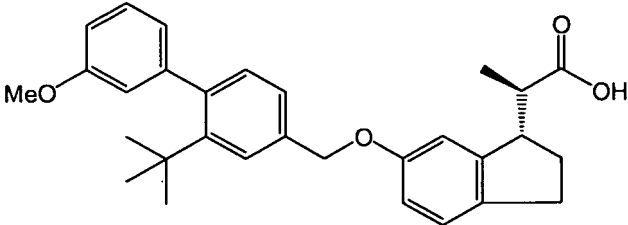
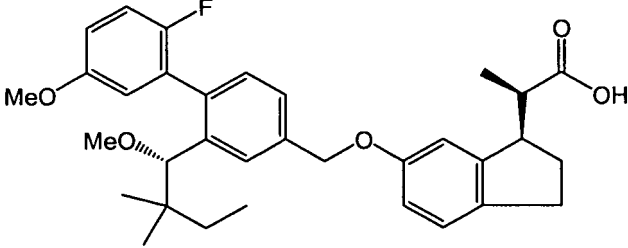
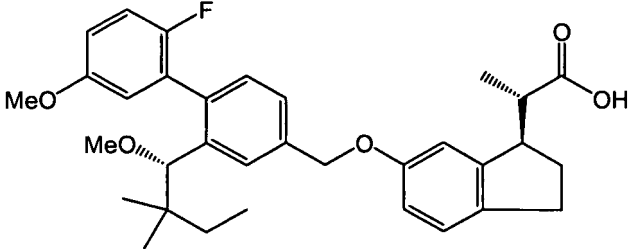
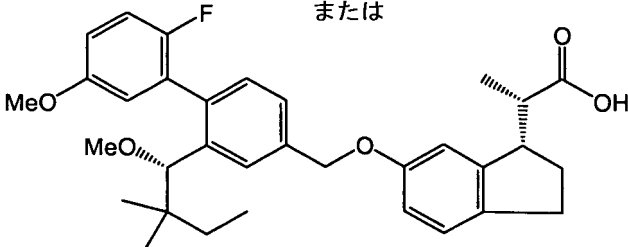
表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
			
25	 または 	++	ND
26	 または  または	++	ND

10

20

30

40

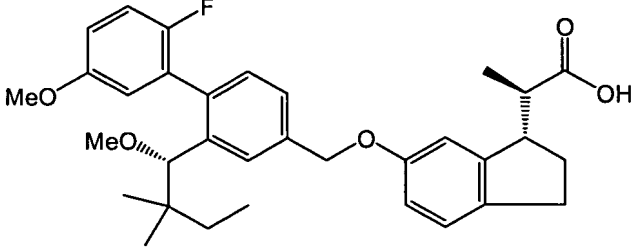
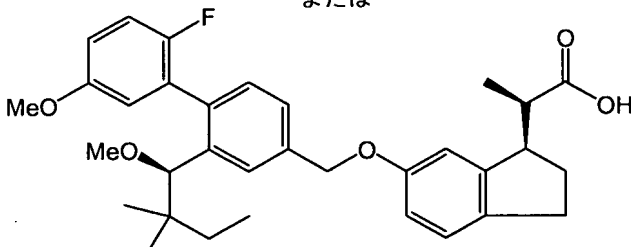
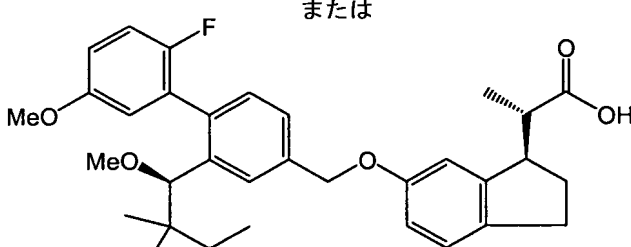
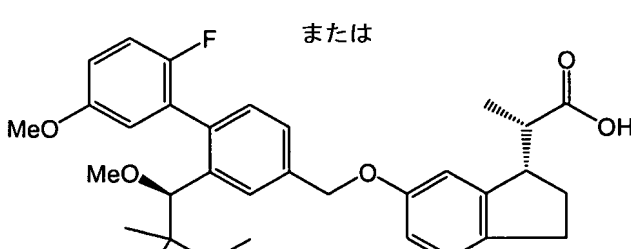
表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
	 または 		
27	 または  または  または	++	ND

10

20

30

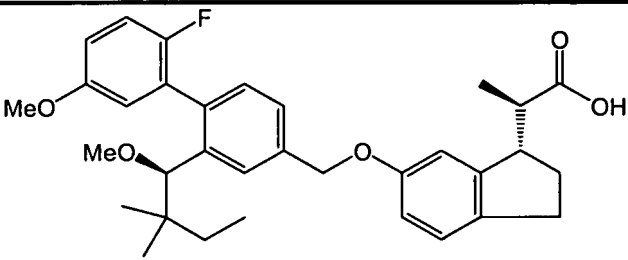
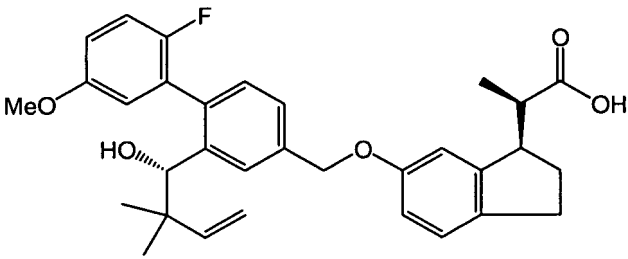
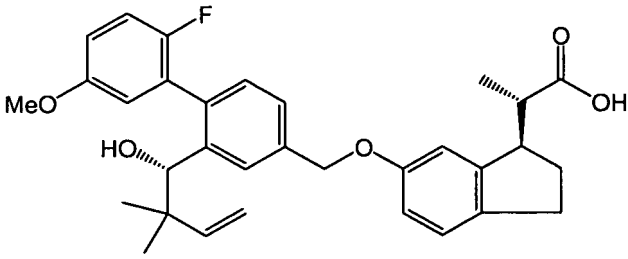
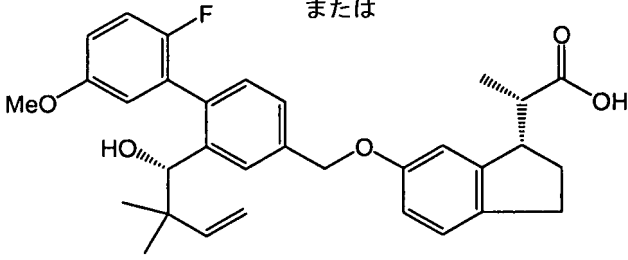
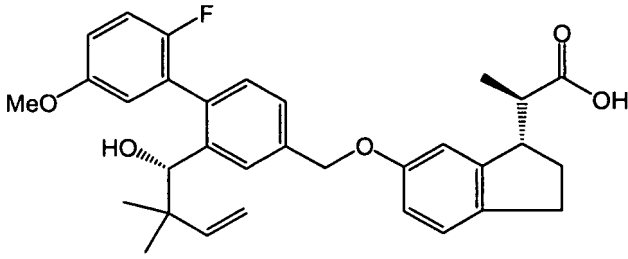
40

表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
			
	または 		
	または 		
	または 		
	または		

10

20

30

表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
			
28	 または  または  または 	++	ND

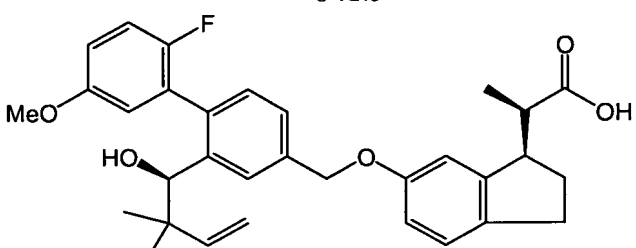
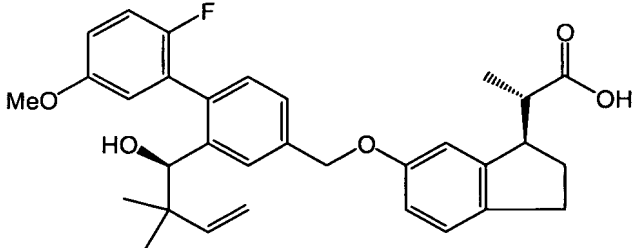
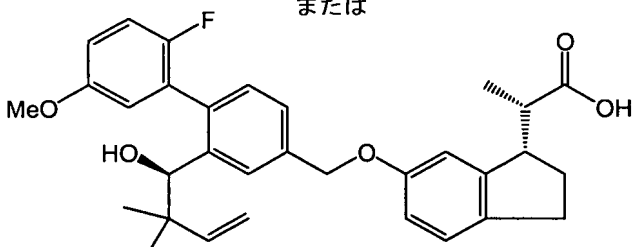
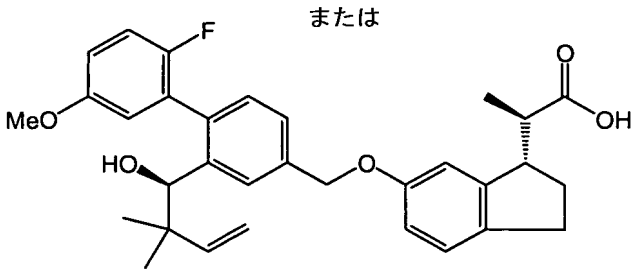
10

20

30

40

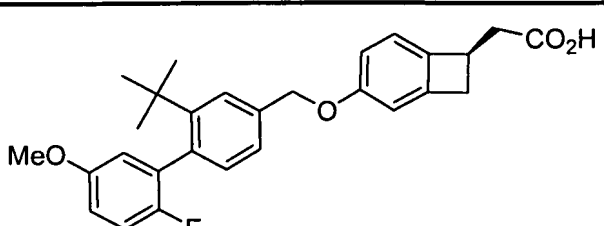
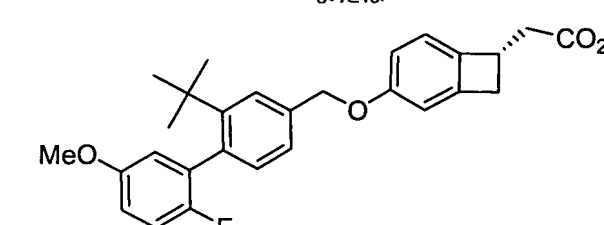
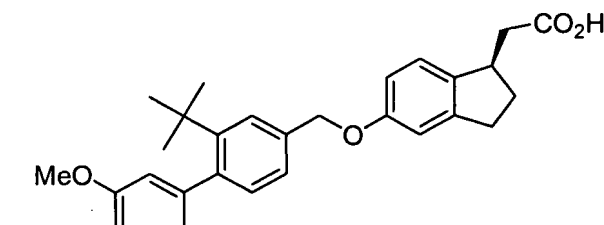
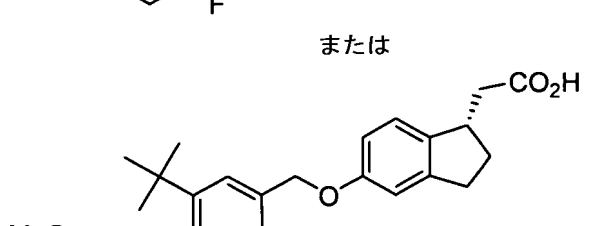
表
ヒトGPR40に関するアッセイデータ

番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
	または 		
	または 		
	または 		
	または 		

10

20

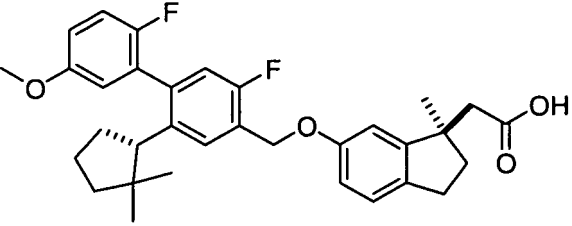
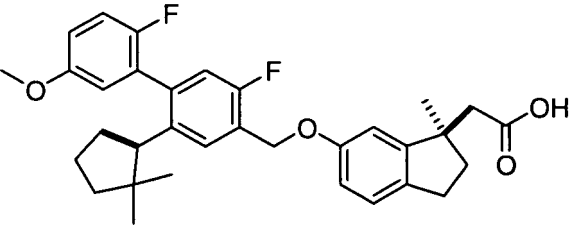
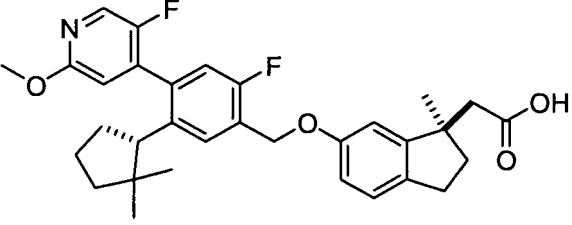
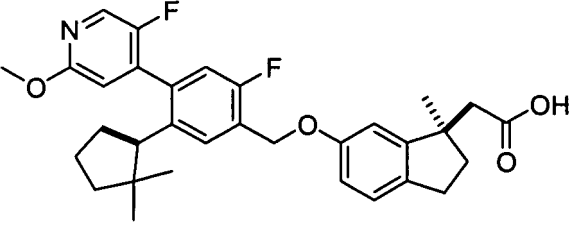
30

表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
29	 または 	++	ND
30	29のエナンチオマー	++	ND
31	 または 	++	ND
32	31のエナンチオマー	++	ND

10

20

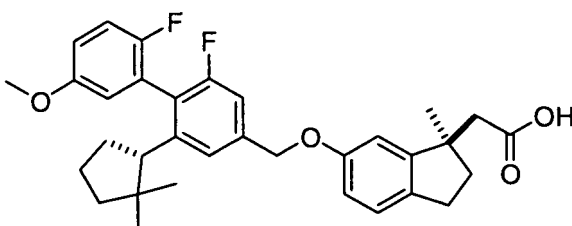
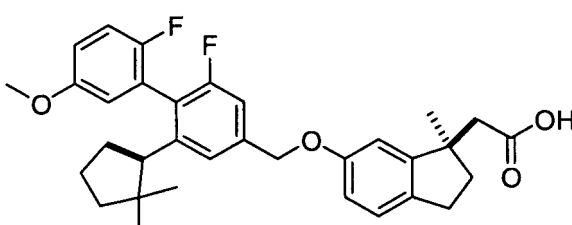
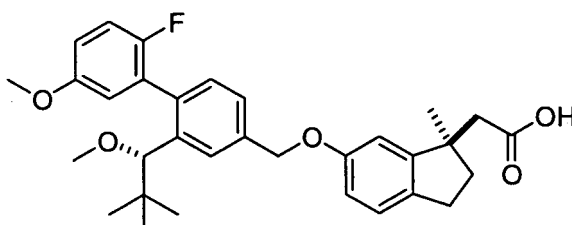
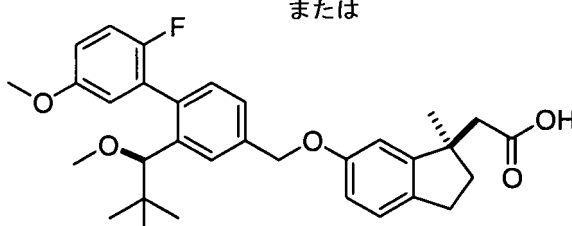
30

表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
33		++++	+++++
	または 		
34		+++	+++++
	または 		

10

20

30

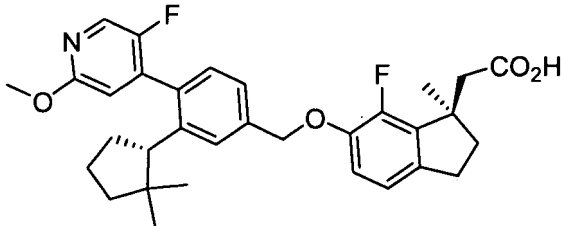
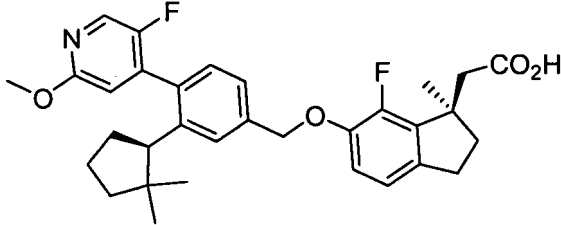
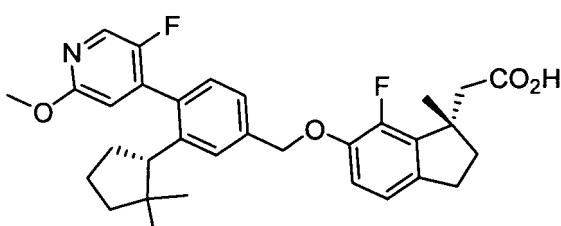
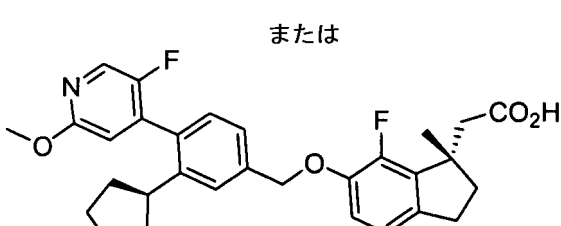
表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
35		+++	+++++
	または 		
36		+++	+++++
	または 		

10

20

30

10

表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
38		+++	++++
	または 		
	または 		
	または 		

10

20

30

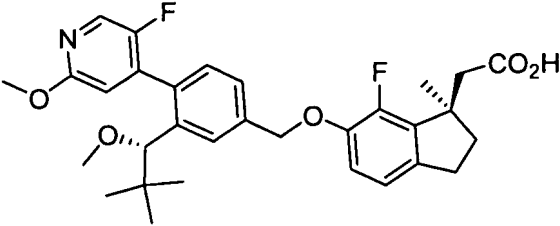
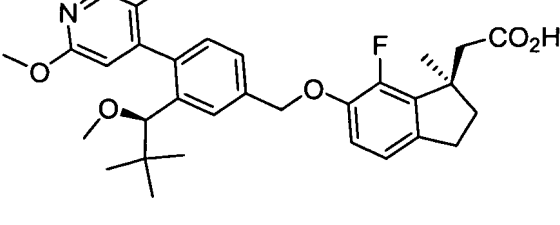
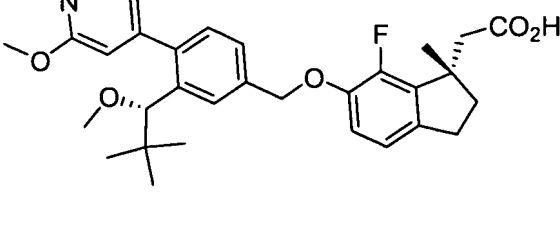
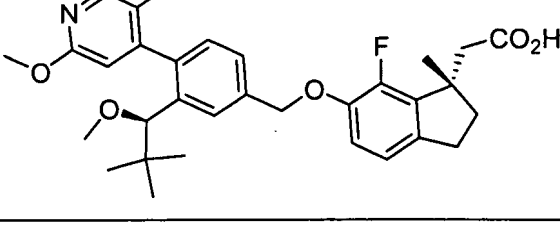
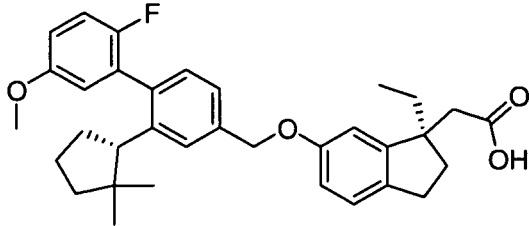
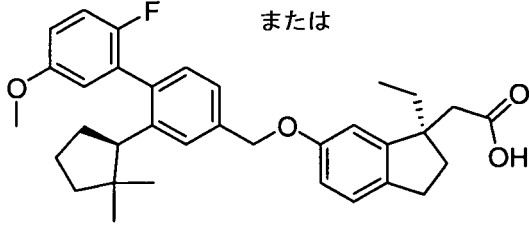
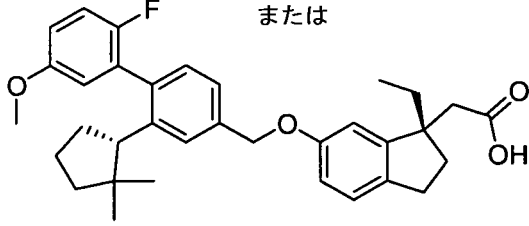
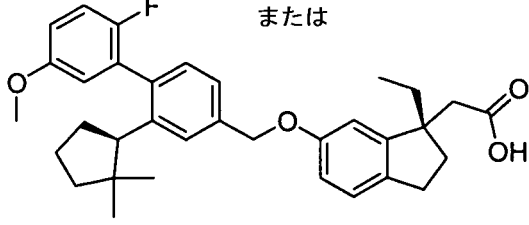
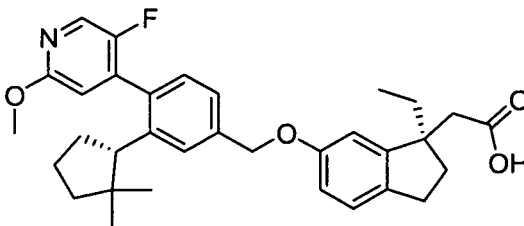
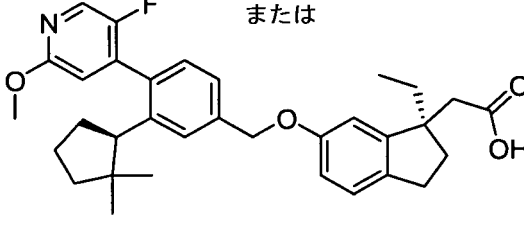
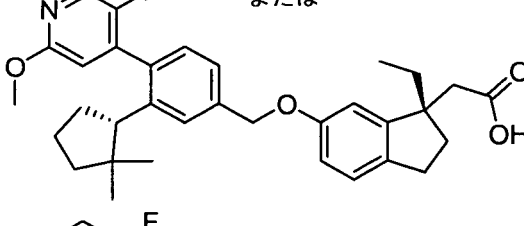
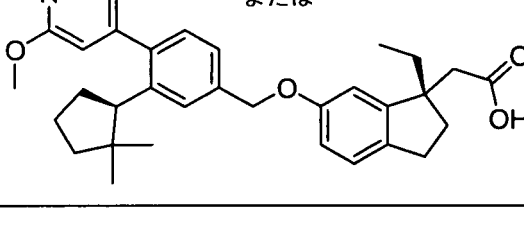
表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
39		+++	++++
	または		
			
	または		
40		+++	+++
	または		
			
	または		
41	39のジアステレオマー	++	ND

表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
42		+++	++++
	または 		
	または 		
	または 		

10

20

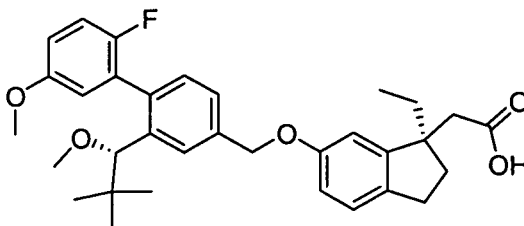
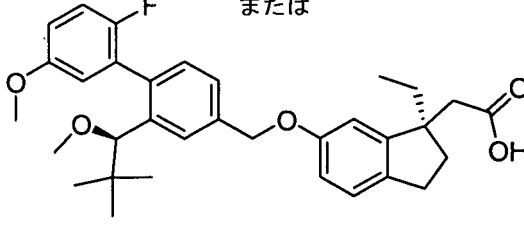
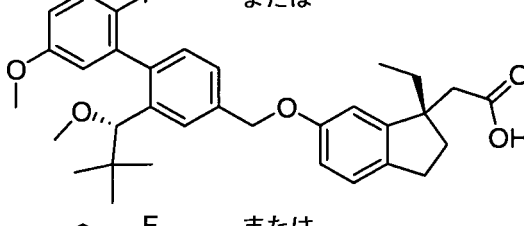
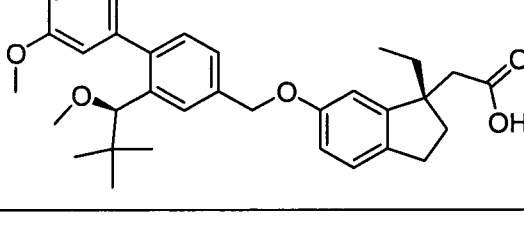
30

表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
43		+++	++++
	または 		
	または 		
	または 		

10

20

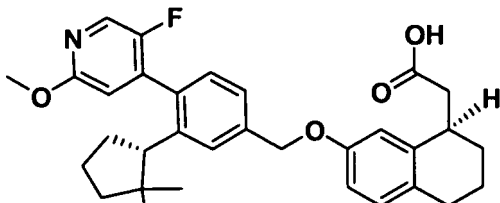
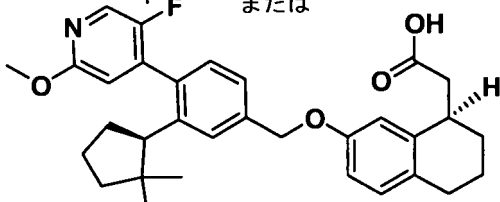
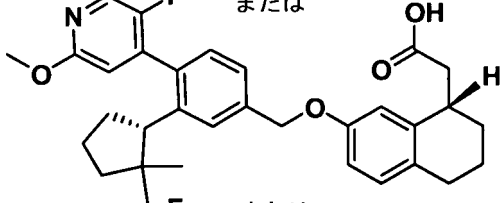
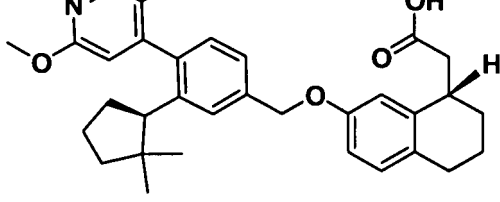
30

表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
44		+++	++++
	または 		
	または 		
	または 		
45	44 のジアステレオマー	+++	+++

10

20

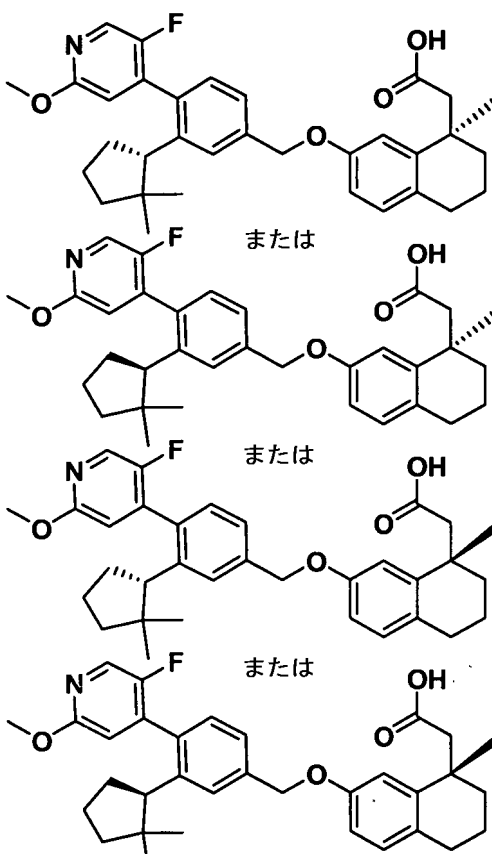
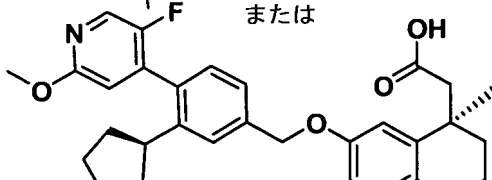
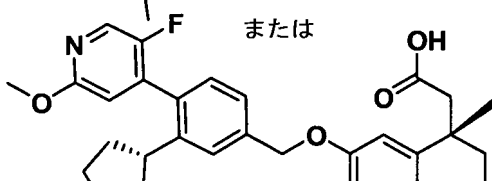
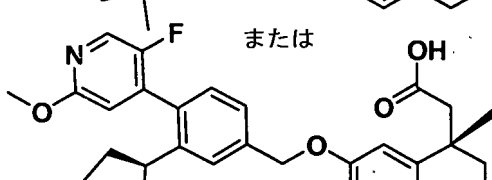
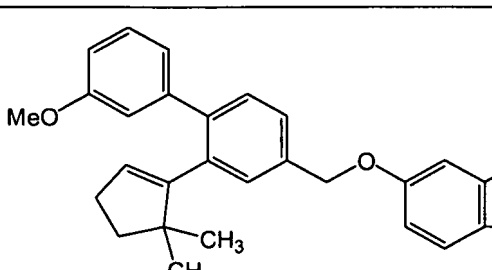
30

表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
46		+++	++++
	または 		
	または 		
	または 		
47	46のジアステレオマー	++	ND

10

20

30

表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
48	 または  または  または 	+++	++++
49	48のジアステレオマー	+++	ND
	以下の化合物は、本明細書に記載の方法を使用して本明細書に記載の中間体から合成し、または本明細書に記載したものと類似の中間体を使用して合成し、類似の経路を使用して市販の出発材料から合成する。		
50		ND	ND

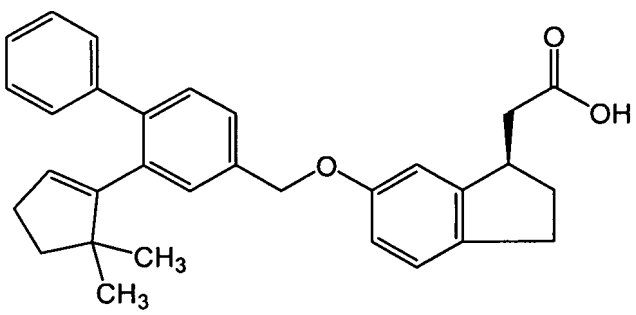
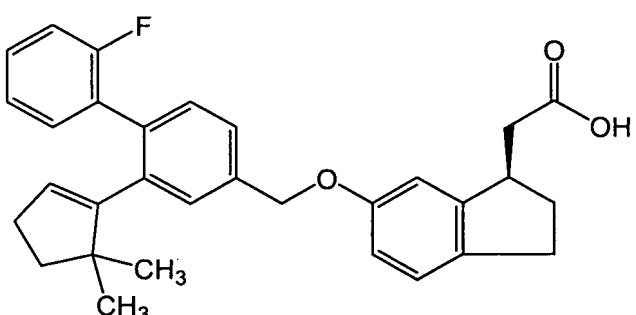
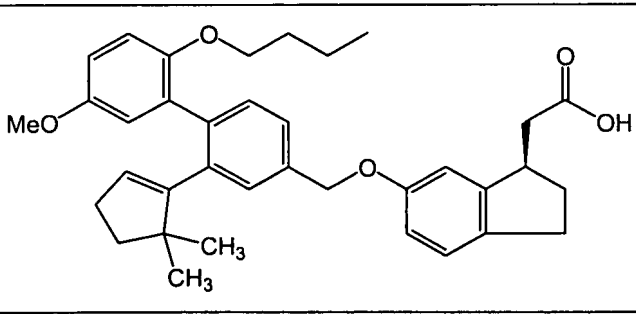
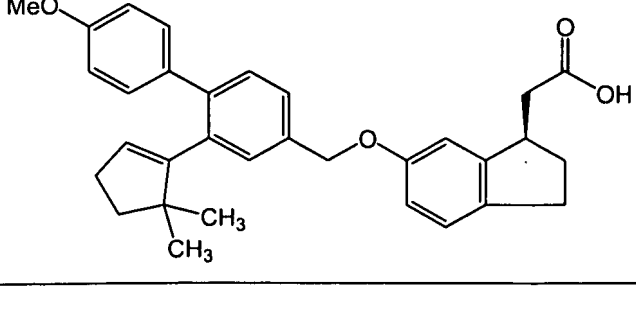
10

20

30

40

表
ヒトGPR40に関するアッセイデータ

番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
51		ND	ND
52		ND	ND
53		ND	ND
54		ND	ND

10

20

30

表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
55		ND	ND
56		ND	ND
57		ND	ND
58		ND	ND
59		ND	ND

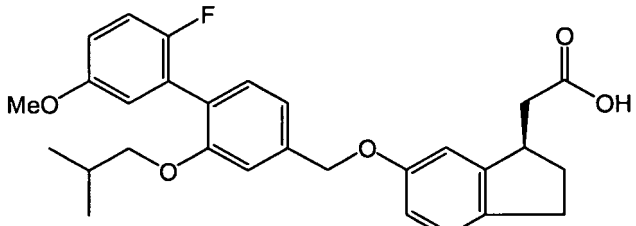
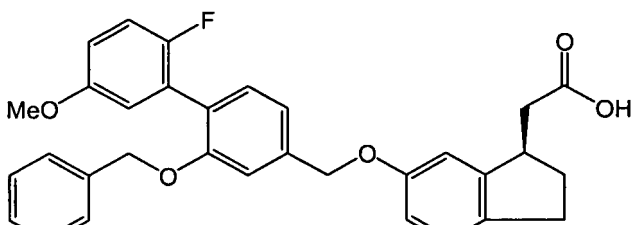
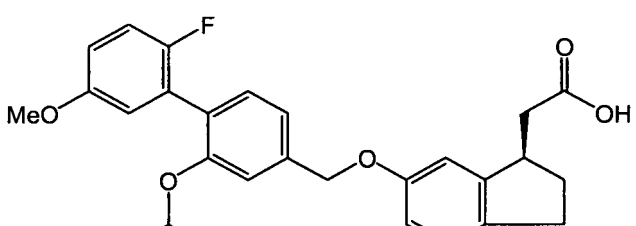
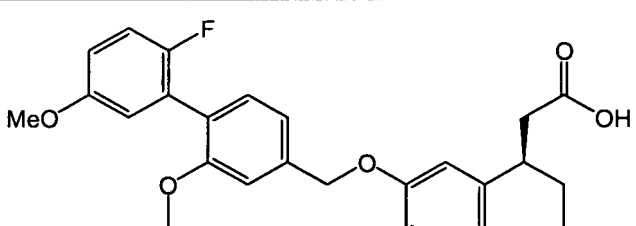
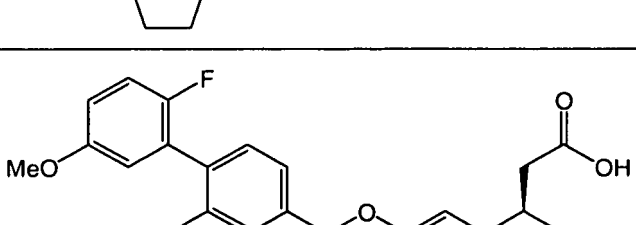
10

20

30

40

表
ヒトGPR40に関するアッセイデータ

番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
60		ND	ND
61		ND	ND
62		ND	ND
63		ND	ND
64		ND	ND

10

20

30

40

表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
65		ND	ND
66		ND	ND
67		ND	ND
68		ND	ND
69		ND	ND

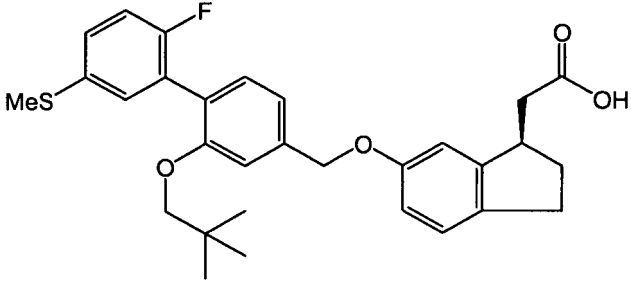
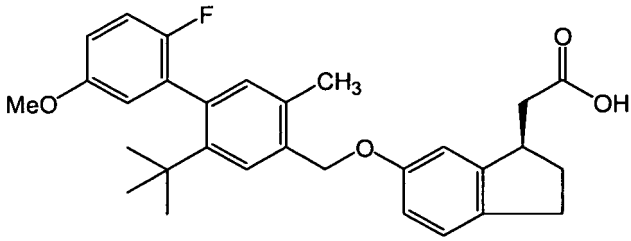
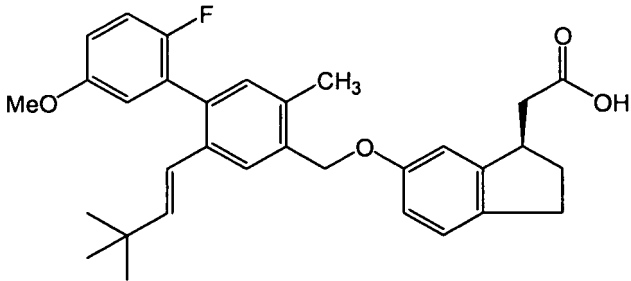
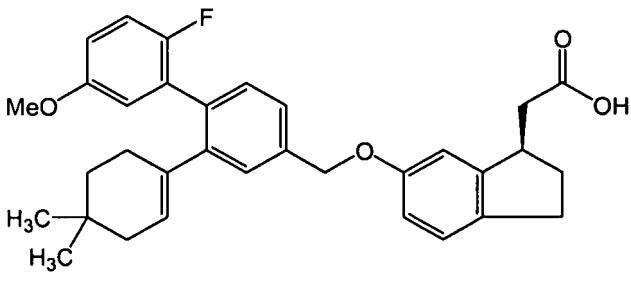
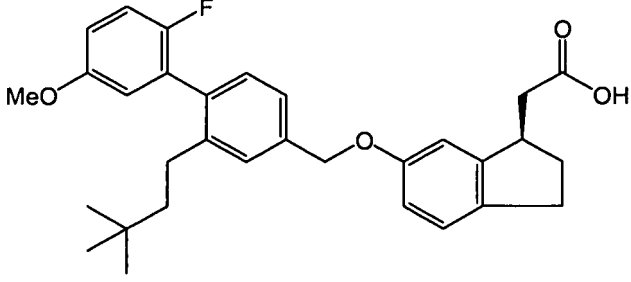
10

20

30

40

表
ヒトGPR40に関するアッセイデータ

番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
70		ND	ND
71		ND	ND
72		ND	ND
73		ND	ND
74		ND	ND

10

20

30

40

表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
75		ND	ND
76		ND	ND
77		ND	ND
78		ND	ND
79		ND	ND

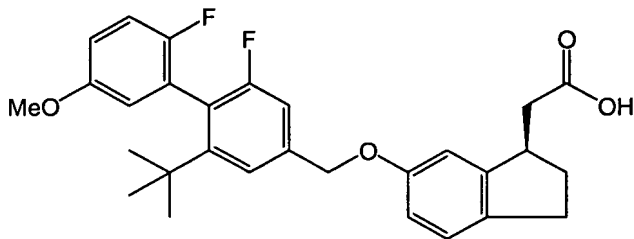
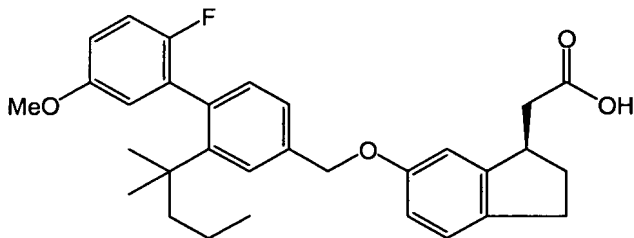
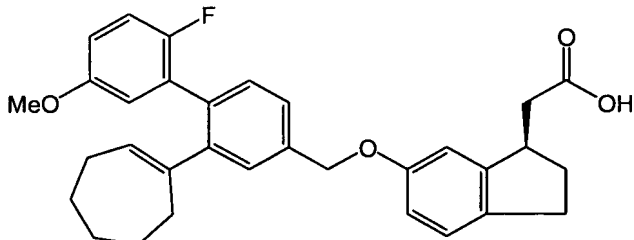
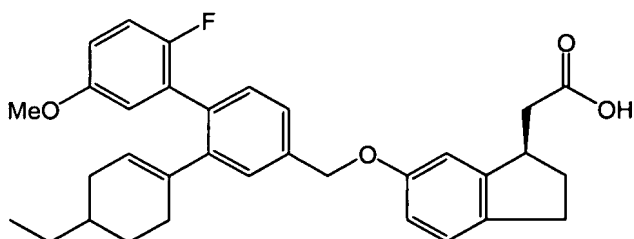
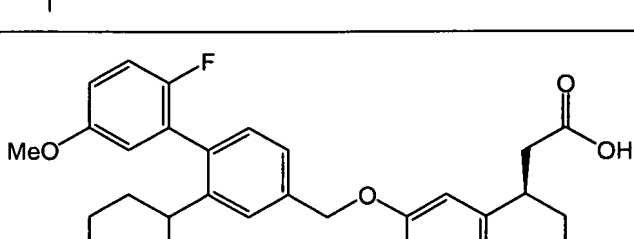
10

20

30

40

表

番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
80		ND	ND
81		ND	ND
82		ND	ND
83		ND	ND
84		ND	ND

40

表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
85		ND	ND
86		ND	ND
87		ND	ND
88		ND	ND
89		ND	ND

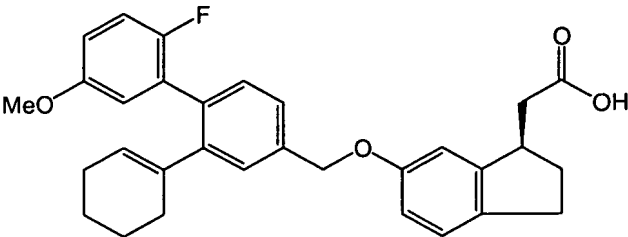
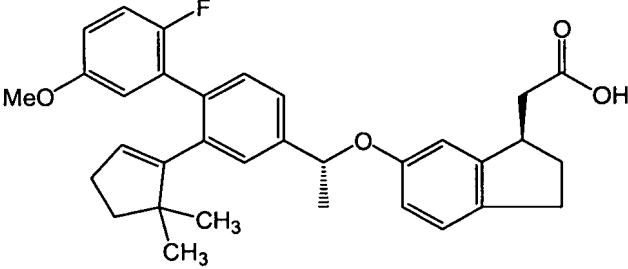
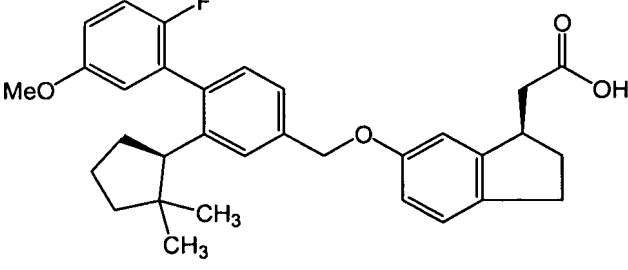
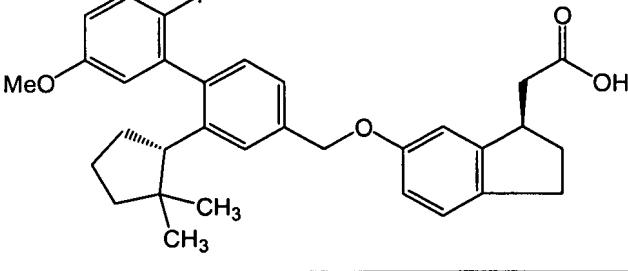
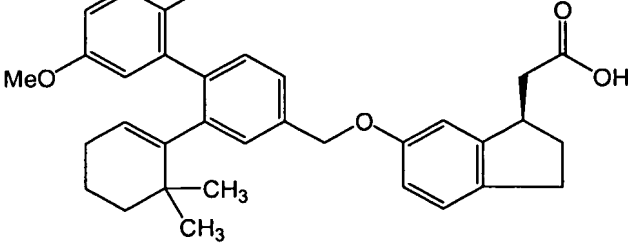
10

20

30

40

表
ヒトGPR40に関するアッセイデータ

番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
90		ND	ND
91		ND	ND
92		ND	ND
93		ND	ND
94		ND	ND

10

20

30

40

表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
95		ND	ND
96		ND	ND
97		ND	ND
98		ND	ND
99		ND	ND

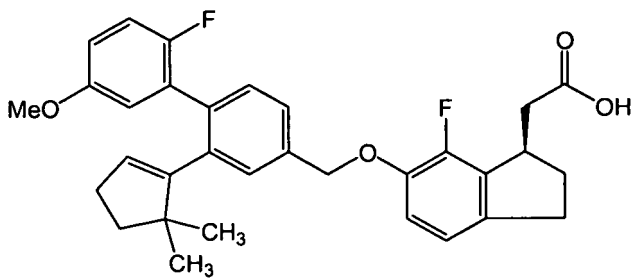
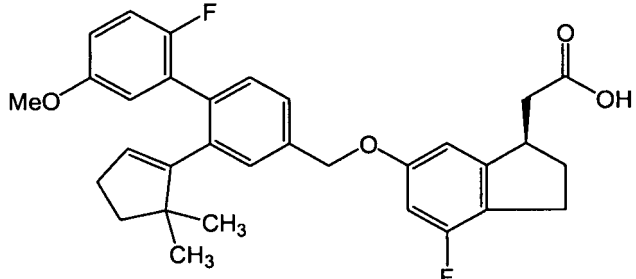
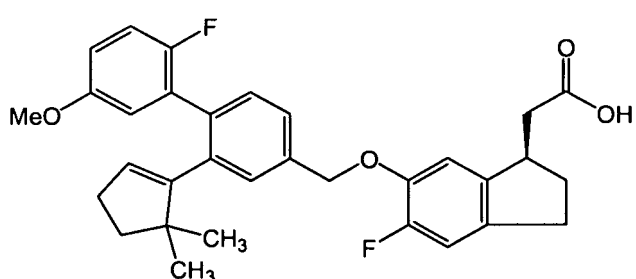
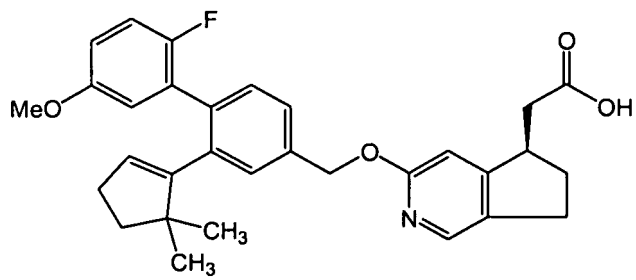
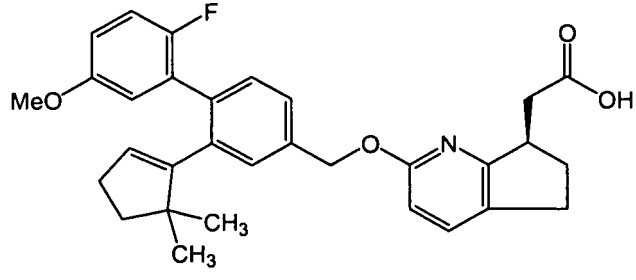
10

20

30

40

表
ヒトGPR40に関するアッセイデータ

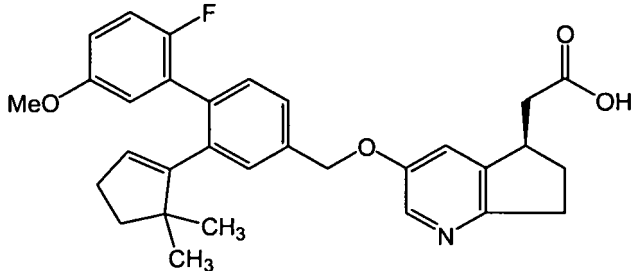
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
100		ND	ND
101		ND	ND
102		ND	ND
103		ND	ND
104		ND	ND

10

20

30

40

表 ヒトGPR40に関するアッセイデータ			
番号	構造 ^a	エクオリン EC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
105		ND	ND
^a 「波線」の結合は、存在する場合、例示化合物に立体異性体の混合物が存在することを指し、または二重結合に結合している場合には、cisおよびtrans異性体の混合物を指す。 ^b エクオリンアッセイデータ ^c EC ₅₀ 範囲 : + EC ₅₀ > 10 μM ++ 1 μM ≤ EC ₅₀ ≤ 10 μM +++ 0.1 μM ≤ EC ₅₀ < 1 μM ++++ 0.01 μM ≤ EC ₅₀ < 0.1 μM +++++ EC ₅₀ < 0.01 μM ^d イノシトールリン酸アッセイデータ ^e NDは、決定されないことを意味する			

10

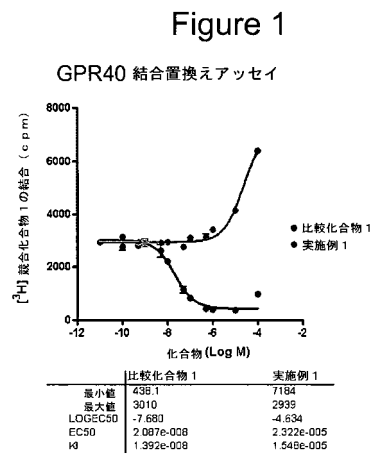
20

【1227】

本明細書に引用した全ての刊行物および特許出願は、あたかもそれぞれ個々の刊行物または特許出願が参照により具体的に個々に組み込まれることを示すように、参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に引用したそれぞれの刊行物および特許文書は、あたかもそれらが完全に本明細書に記載されるように、その全体が組み込まれる。前述の本発明を、明確な理解のために例示によって幾らか詳細に記載してきたが、当業者は、添付の特許請求の範囲の精神または範囲から逸脱することなく幾つかの変更および改変を行い得ることを、本発明の教示に照らして容易に理解されよう。

30

【 図 1 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2009/001435

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07C59/72 C07D213/64 A61K31/192 A61P3/10 A61P9/00 A61K31/435		
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) C07C C07D		
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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/086661 A (AMGEN INC [US]; AKERMAN MICHELLE [US]; HOUZE JONATHAN [US]; LIN DANIEL) 22 September 2005 (2005-09-22) cited in the application abstract examples 1-66	1, 41, 42, 54, 60, 70, 119, 120, 132, 138
A	EP 1 630 152 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 1 March 2006 (2006-03-01) cited in the application abstract examples 1-152	1, 41, 42, 54, 60, 70, 119, 120, 132, 138
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family 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. "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 8 July 2009		Date of mailing of the international search report 15/07/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Delanghe, Patrick

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/001435

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005086661 A	22-09-2005	AR 048306 A1	19-04-2006
		AU 2005220728 A1	22-09-2005
		BR PI0508098 A	17-07-2007
		CA 2558585 A1	22-09-2005
		CN 1946666 A	11-04-2007
		EC SP066887 A	24-11-2006
		EP 1737809 A2	03-01-2007
		IS 8542 A	27-09-2006
		JP 2007525516 T	06-09-2007
		KR 20070004769 A	09-01-2007
		US 2006004012 A1	05-01-2006
		US 2007142384 A1	21-06-2007
EP 1630152 A	01-03-2006	CA 2527691 A1	09-12-2004
		WO 2004106276 A1	09-12-2004
		US 2006258722 A1	16-11-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/435	(2006.01)	A 6 1 K	31/435	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/155	(2006.01)	A 6 1 K	31/155	
A 6 1 K	31/425	(2006.01)	A 6 1 K	31/425	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	5/50	(2006.01)	A 6 1 P	5/50	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	15/10	
A 6 1 P	1/14	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	3/08	(2006.01)	A 6 1 P	1/14	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/08	
A 6 1 P	7/10	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
			A 6 1 P	7/10	

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

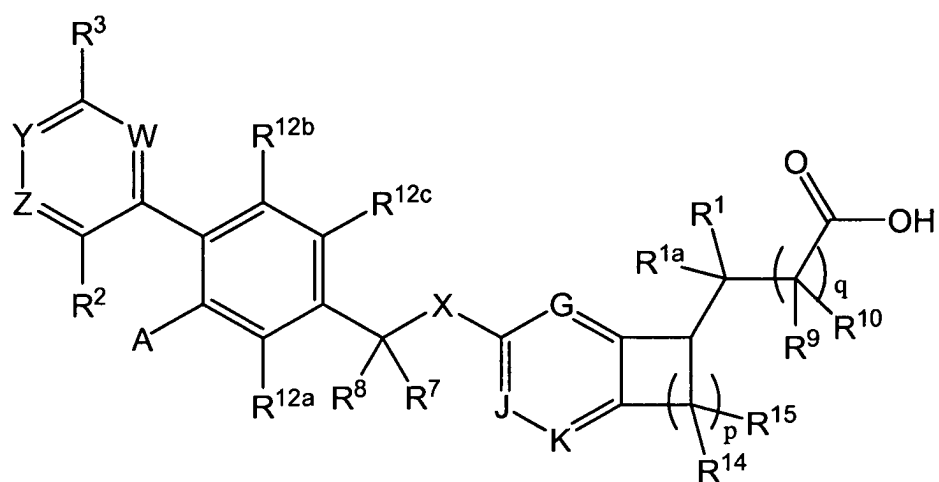
- (72)発明者 ハウズ, ジョナサン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94402、サン・マテオ、タイコンデロガ・ドライブ・2383
- (72)発明者 コーン, トッド・ジェイ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94401、サン・マテオ、ノース・デラウエア・ストリート・818、ユニット・412
- (72)発明者 リウ, ジウエン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94404、フォスター・シテイ、セレスシヤル・レイン・721
- (72)発明者 メデイナ, ジュリオ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94070、サン・カルロス、シダー・ストリート・1407
- (72)発明者 パツタロボン, バティエー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94010、バーリンゲーム、エル・カミノ・リアル・1408、ユニット・1
- (72)発明者 シエン, ワン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94402、サン・マテオ、モンテイチエロ・ロード・171

9

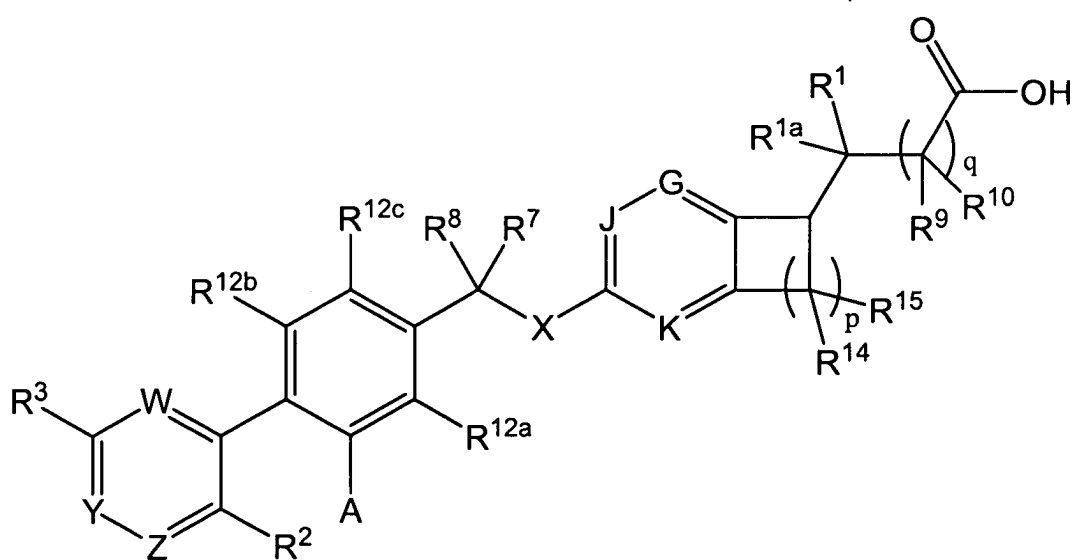
- (72)発明者 ビモルラターナ, マルク
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９４４０２、サン・マテオ、ウエスト・フォース・アベニュー
・２７、アパートメント・５
- (72)発明者 ワン, インツアイ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９４０３０、ミルブレー、ヘレン・ドライブ・８６０
- (72)発明者 ユイ, ミン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９４４０４、フオスター・シテイ、ウイリアムズ・レイン・４
２
- (72)発明者 ジュウ, リウシユヨン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９４４０４、フオスター・シテイ、オリオン・レイン・７５２

Fターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA42 BB02 CA02 CA39 DA16 DB04
4C084 AA19 MA02 NA14 ZA011 ZA331 ZA361 ZA421 ZA451 ZA511 ZA541
ZA691 ZA701 ZA811 ZA891 ZB261 ZC331 ZC351
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC27 BC78 MA01 MA02 MA04 NA14
ZA01 ZA33 ZA36 ZA42 ZA45 ZA51 ZA54 ZA69 ZA70 ZA81
ZA89 ZB26 ZC33 ZC35
4C206 AA01 AA02 AA03 DA21 GA31 HA31 JA32
4H006 AA01 AB20 AB27 BJ50 BM30 BP30 BS20

【要約の続き】



(I)



(III)