

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6236702号  
(P6236702)

(45) 発行日 平成29年11月29日 (2017.11.29)

(24) 登録日 平成29年11月10日 (2017.11.10)

(51) Int. Cl.	F I
<b>C O 7 D 307/80 (2006.01)</b>	C O 7 D 307/80 C S P
<b>A 6 1 K 31/343 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/343
<b>C O 7 D 405/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 405/12
<b>A 6 1 K 31/443 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/443
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1
請求項の数 12 (全 74 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2015-509395 (P2015-509395)	(73) 特許権者	503385923
(86) (22) 出願日	平成25年4月29日 (2013.4.29)		ベーリンガー インゲルハイム インター ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング
(65) 公表番号	特表2015-519322 (P2015-519322A)		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル ハイム アム ライン ビンガー シュト ラーセ 1 7 3
(43) 公表日	平成27年7月9日 (2015.7.9)	(74) 代理人	100092093
(86) 国際出願番号	PCT/EP2013/058840		弁理士 辻居 幸一
(87) 国際公開番号	W02013/164292	(74) 代理人	100082005
(87) 国際公開日	平成25年11月7日 (2013.11.7)		弁理士 熊倉 禎男
審査請求日	平成28年4月27日 (2016.4.27)	(74) 代理人	100084663
(31) 優先権主張番号	12166095.5		弁理士 箱田 篤
(32) 優先日	平成24年4月30日 (2012.4.30)	(74) 代理人	100093300
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 浅井 賢治
		最終頁に続く	

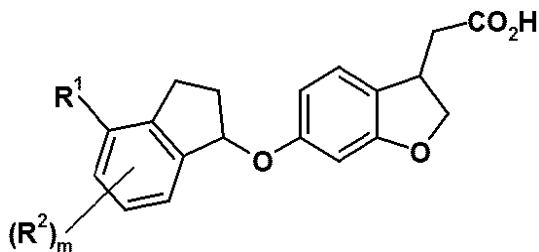
(54) 【発明の名称】 インダニルオキシジヒドロベンゾフラニル酢酸

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I)

【化 1】



I

(式中

R¹は、フェニル - CH₂ - 及びヘテロアリール - CH₂ - から成る群より選択され、  
ここで、前記フェニル及びヘテロアリールは 1 ~ 5 個の R³基で置換されていてもよく、  
かつ両 - CH₂ - 部分は 1 又は 2 個の H₃C - 基で置換されていてもよく、  
前記ヘテロアリールは 1 個の - NH - 基、1 個の - O - 原子若しくは 1 個の - S - 原子を  
含有する 5 員ヘテロ芳香環、又は  
1 個の - NH - 基、1 個の - O - 原子若しくは 1 個の - S - 原子、及びさらに 1 若しくは  
2 個の = N - 原子を含有する 5 員ヘテロ芳香環、又は

1、2若しくは3個の=N-原子を含有する6員ヘテロ芳香環であり；

$R^2$ は、F、Cl、Br、NC-、 $F_2HC-$ 、 $F_3C-$ 、 $F_2HC-O-$ 、及び $F_3C-O-$ から成る群より選択され；

$R^3$ は、F、Cl、Br、I、NC-、 $O_2N-$ 、 $H_2N-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-NH-、( $C_{1-4}$ -アルキル) $_2N-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ -アルケニル、 $C_{2-4}$ -アルキニル、HO-、HO- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-、 $C_{1-4}$ -アルキル-O- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-S-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O) $_2-$ 、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-及び $C_{3-6}$ -シクロアルキル-O-からなる群より選択され、ここで、前記いずれのアルキル及びシクロアルキル基も1～5個のフッ素原子で置換されていてもよく；かつ

mは、1又は2から選択される整数である)

の化合物

(ここで、前記いずれの定義でも、特に指定のない限り、前記いずれのアルキル基も直鎖又は分岐鎖であってよい)；

又はその塩。

#### 【請求項2】

基 $R^1$ が、フェニル- $CH_2-$ 及びヘテロアリール- $CH_2-$ から成る群より選択され、ここで、前記フェニル環は、 $R^3$ から独立に選択される1～5個の基で置換されていてもよく、前記ヘテロアリール環は、 $R^3$ から独立に選択される1～3個の基で置換されていてもよく、両- $CH_2-$ 部分は1又は2個の $H_3C-$ 基で置換されていてもよく、かつ前記ヘテロアリールは、1個の-NH-基、1個の-O-原子若しくは1個の-S-原子及びさらに1若しくは2個の=N-原子を含有する5員ヘテロ芳香環、又は1若しくは2個の=N-原子を含有する6員ヘテロ芳香環である、請求項1に記載の化合物；  
又はその塩。

#### 【請求項3】

$R^2$ が、F、Cl、 $F_3C-$ 、NC-、及び $F_3C-O-$ から成る群より選択される、請求項1に記載の化合物；

又はその塩。

#### 【請求項4】

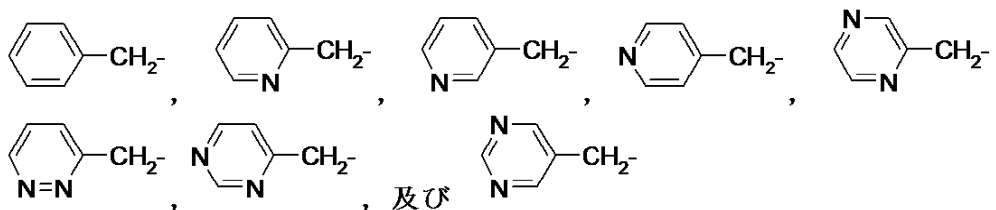
$R^3$ が、F、Cl、Br、NC-、 $C_{1-4}$ -アルキル-NH-、( $C_{1-4}$ -アルキル) $_2N-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $F_2HC-$ 、 $F_3C-$ 、HO-、HO- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-、 $F_2HC-O-$ 、 $F_3C-O-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-O- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-S-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O) $_2-$ 、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、及び $C_{3-6}$ -シクロアルキル-O-から成る群より選択される、請求項1に記載の化合物；

又はその塩。

#### 【請求項5】

$R^1$ が下記基

#### 【化2】



(式中、フェニル基及び各ヘテロ芳香族基は、 $R^3$ から独立に選択される1～3個の基で置換されていてもよく、かつ各- $CH_2-$ 部分は1又は2個の $H_3C-$ 基で置換されていてもよい)

から成る群より選択され；

$R^2$ が、F、Cl、 $F_3C-$ 、NC-、及び $F_3C-O-$ から成る群より選択され；

10

20

30

40

50

$R^3$ が、F、C1、NC-、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $F_2HC$ -、 $F_3C$ -、HO-、HO- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-、 $F_2HC$ -O-、 $F_3C$ -O-、 $C_{1-4}$ -アルキル-O- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-S-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、及び $C_{4-6}$ -シクロアルキル-O-から成る群より選択され；かつ

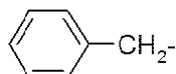
mが1又は2である、請求項1に記載の化合物；

又はその塩。

【請求項6】

$R^1$ が下記基

【化3】



(式中、フェニル基は、 $R^3$ から独立に選択される1～3個の基で置換されていてもよく、かつ-CH<sub>2</sub>-部分は1又は2個のH<sub>3</sub>C-基で置換されていてもよい)

から成る群より選択され；

$R^2$ が、F、 $F_3C$ -、及びNC-から成る群より選択され；

$R^3$ が、F、C1、NC-、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $F_2HC$ -、 $F_3C$ -、HO-、HO- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-、 $F_2HC$ -O-、 $F_3C$ -O-、 $C_{1-4}$ -アルキル-O- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-S-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、及び $C_{4-6}$ -シクロアルキル-O-から成る群より選択され；かつ

mが1又は2である、請求項1に記載の化合物；

又はその塩。

【請求項7】

mが1である、請求項5又は6に記載の化合物、又はその塩。

【請求項8】

請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物の医薬的に許容できる塩。

【請求項9】

請求項1～7のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又はその1種以上の医薬的に許容できる塩を含む、医薬組成物。

【請求項10】

GPR40の機能の調節によって影響を受け得る疾患又は状態の治療で使用するため、特に、糖尿病、さらに詳しくは2型糖尿病等の代謝疾患及び該疾患と関連する状態(インスリン抵抗性、肥満症、心血管疾患及び脂質異常症を含めて)の予防及び/又は治療用の医薬組成物であって、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩を含有する、医薬組成物。

【請求項11】

請求項1～7のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又はその1種以上の医薬的に許容できる塩と、1種以上の追加の治療薬とを含む、医薬組成物。

【請求項12】

前記追加の治療薬が、抗糖尿病薬、過体重及び/又は肥満症の治療用薬剤並びに高血圧症、心不全及び/又はアテローム性動脈硬化症の治療用薬剤から成る群より選択される少なくとも1種である、請求項11に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、Gタンパク質共役受容体40(GPR40、遊離脂肪酸受容体FFAR1としても知られる)のアゴニストである新規インダニルオキシジヒドロベンゾフラニル酢酸、それらの調製

10

20

30

40

50

方法、これらの化合物を含有する医薬組成物並びにGPR40の機能の調節によって影響を受け得る疾患の予防及び／又は治療のためのそれらの医学的使用に関する。特に、本発明の医薬組成物は、糖尿病、さらに詳しくは2型糖尿病、並びに該疾患と関連する状態（インスリン抵抗性、肥満症、心血管疾患及び脂質異常症を含めて）等の代謝疾患の予防及び／又は治療に適している。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

##### 発明の背景

代謝疾患は、異常な代謝プロセスによって引き起こされ、遺伝性酵素異常に起因する先天性であるか、或いは内分泌器官の疾患又は肝臓若しくは膵臓等の代謝的に重要な器官の不全に起因する後天性であり得る。

10

糖尿病は、複数の原因要素に由来する疾患状態又はプロセスであり、結果として生じる器官への損傷及び代謝プロセスの機能障害と関連する慢性高血糖症と定義される。その病因に応じて、インスリンの絶対的欠乏（欠いているか又はインスリン分泌の低下）又はインスリンの相対的欠乏に起因するかで糖尿病のいくつかの形態を区別する。I型糖尿病（IDDM、インスリン依存性糖尿病）は一般的に20歳未満の青年期に現れる。それは自己免疫性が病因であり、引き続き、インスリン合成に関与しているランゲルハンス島の細胞の破壊を伴う膵島炎につながると想定されている。さらに、成人潜在性自己免疫性糖尿病（LADA; Diabetes Care.8: 1460-1467, 2001）では、自己免疫発作のために細胞が破壊されている。残存する膵島細胞によって生成されるインスリンの量は少な過ぎて、血糖値の上昇をもたらす（高血糖症）。II型糖尿病は一般的に高齢期に現れる。それは、とりわけ肝臓及び骨格筋におけるインスリンへの抵抗性と関連するが、ランゲルハンス島の欠陥とも関係がある。高い血糖値（高い血中脂質値とも）は順次細胞機能の障害及び細胞アポトーシスの増加に至る。

20

#### 【0003】

持続的又は不十分にコントロールされた高血糖症は種々多様な病態と関連する。今日の一般的な抗糖尿病薬は高血糖値及び低血糖値の発生を完全に防止するのに十分によくは血糖値をコントロールしないので、糖尿病は非常に身体障害性の疾患である。範囲外の血糖値は毒性であり、長期合併症、例えば網膜症、腎症、神経障害及び末梢血管疾患を引き起こす。肥満症、高血圧症、脳卒中、心疾患及び高脂血症等の関連状態のホストもあり、糖尿病の人は実質的にその危険にさらされている。

30

肥満症は、心血管疾患、高血圧症、糖尿病、高脂血症等の経過観察疾患の危険性増加及び死亡率上昇と関連する。糖尿病（インスリン抵抗性）及び肥満症は、くつかの疾患間の連鎖（症候群X、インスリン抵抗性症候群、又は死の四重奏とも呼ばれる）と定義される「代謝諸侯群」の一部である。これらは同一患者に起こることが多く、II型糖尿病及び心血管疾患発症の主な危険因子である。II型糖尿病、心疾患、及び他の代謝症候群の発生を治療するためには脂質レベル及びグルコースレベルのコントロールが必要であることが示唆されている（例えば、Diabetes 48: 1836-1841, 1999; JAMA 288: 2209-2716, 2002参照）。

#### 【0004】

遊離脂肪酸受容体GPR40（FFAR、FFAR1、又はFFA1とも呼ばれる）は細胞表面受容体であり、Gタンパク質共役受容体の遺伝子ファミリーのメンバーであり、最初にいわゆるオーファン受容体、すなわち対応するタンパク質の7つの推定膜貫通領域の予想された存在に基づいて、既知リガンドのない受容体として同定された（Sawzdargo et al. (1997) Biochem. Biophys. Res. Commun. 239: 543-547）。GPR40はいくつかの特定の細胞型：膵臓細胞及びインスリン分泌株化細胞内、並びに腸管内分泌細胞、味覚細胞内で高度に発現されることが分かっており、免疫細胞、脾細胞内、ヒト及びサルで発現されることが報告されている。一方、鎖長が異なる脂肪酸がGPR40の内因性リガンドに相当すると考えられており、cAMPの細胞内レベルを調節するためのGsタンパク質及びGiタンパク質の活性化も報告されているが、GPR40の活性化は主に細胞内シグナル伝達Gタンパク質のGqファミリーの調節及びカルシウムレベル上昇の同時誘発と関係がある。GPR40は、特に長鎖FFA、特にオレ

40

50

イン酸、並びにPPAR アゴニストであるロシグリタゾンによって活性化される。

GPR40のアクチベーターとして役立つ脂肪酸はインスリン分泌細胞内で発現されるGPR40受容体を通じてインスリンの血漿中グルコース上昇誘発分泌を増強することが認められている(Itoh et al.(2003) Nature 422: 173-176; Briscoe et al.(2003) J.Biol.Chem.278: 11303-11311; Kotarsky et al.(2003) Biochem.Biophys.Res.Commun.301: 406-410)。初期の論争にもかかわらず、GPR40アゴニストの使用は、糖尿病の治療のためのインスリン放出を増やすのに適しているようである(例えば、Diabetes 2008, 57, 2211; J.Med.Chem.2007, 50, 2807参照)。典型的に、長期糖尿病治療は膵島活動の漸減につながり、その結果、長期治療後に2型糖尿病患者は代わりに毎日のインスリン注射による治療を必要とする。GPR40アゴニストは膵島機能を回復又は保護する可能性を有することがあり、従って、2型糖尿病患者の膵島機能の減退及び喪失を遅延させるか又は予防し得るという点でも有益であり得る。

10

#### 【0005】

インクレチンGLP-1(グルカゴン様ペプチド1)及びGIP(グルコース依存性インスリン分泌性ペプチド; 胃抑制ポリペプチドとしても知られる)はインスリン分泌を刺激し、DPP-4によってin vivoで急速に不活化されることは良く確立されている。これらのペプチジルホルモンは、小腸の上皮にある内分泌細胞によって分泌される。これらの内分泌細胞が消化管の管腔内のグルコース濃度の上昇を感じると、それらはインクレチン放出のトリガーとして作用する。インクレチンは血行路を通して膵臓の細胞に運ばれて、食事を消化する結果として生じる血糖の増加を予測して細胞にさらにインスリンを分泌させる。腸内分泌細胞、例えばCCK、GLP-1、GIP、PYY、及び場合によりその他の細胞からのインクレチンの分泌に関するGPR40の調節性役割を示すさらなる研究は、GPR40モジュレーターが例えばGLP-1の相乗効果によっても間接的に膵臓細胞からのインスリン放出増強に寄与し得ること及びおそらくインスリン放出時のGIP、及び他の放出インクレチンも代謝疾患に対するGPR40調節の全体的に有益な貢献に寄与し得ることを示唆する。インクレチンの血漿中レベルの上昇を通じたインスリン放出へのGPR40調節の間接的な貢献は、インクレチン分解に関与する酵素のインヒビター、例えばDPP-4のインヒビターの同時投与によってさらに増大し得る。

20

インスリン不均衡はII型糖尿病、重篤な代謝疾患等の状態につながる。インスリン分泌を調節する際のGPR40の機能の調節は、GPR40機能を調節できる治療薬が糖尿病及び該疾患と関連する状態(インスリン抵抗性、肥満症、心血管疾患及び脂質異常症を含めて)等の障害の治療に有用であり得ることを示す。

30

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0006】

#### 発明の目的

本発明の目的は、Gタンパク質共役受容体GPR40に関して活性な、特にGタンパク質共役受容体GPR40のアゴニストである、式Iの化合物として後述する新規化合物、特に新規インドニルオキシジヒドロベンゾフラニル酢酸を提供することである。

本発明のさらなる目的は、in vitro及び/又はin vivoでGタンパク質共役受容体GPR40への活性化作用を有し、かつ薬物として使用するのに適した薬理的及び薬物動態学的特性を有する新規化合物、特に新規インドニルオキシジヒドロベンゾフラニル酢酸を提供することである。

40

本発明のさらなる目的は、特に代謝障害、例えば糖尿病、脂質異常症及び/又は肥満症の治療に有効なGPR40アゴニストを提供することである。

本発明のさらなる目的は、Gタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって媒介される疾患又は状態の治療方法を提供することである。

本発明のさらなる目的は、本発明の少なくとも1種の化合物を含んでなる医薬組成物を提供することである。

本発明のさらなる目的は、本発明の少なくとも1種の化合物と、1種以上の追加の治療薬

50

との組合せを提供することである。

本発明のさらなる目的は、前述及び後述の記載並びに実施例により当業者には明らかになる。

GPR40モジュレーターは技術上周知であり、例えば、WO 2004041266(EP 1559422)、WO 2007033002及びWO 2009157418に開示されている化合物がある。本発明のインドニルオキシジヒドロベンゾフラニル酢酸は、効力増強、高い代謝的及び／又は化学的安定性、高い選択性及び認容性、溶解度向上、並びに安定塩を形成する可能性等のいくつかの利点を提供することができる。

【課題を解決するための手段】

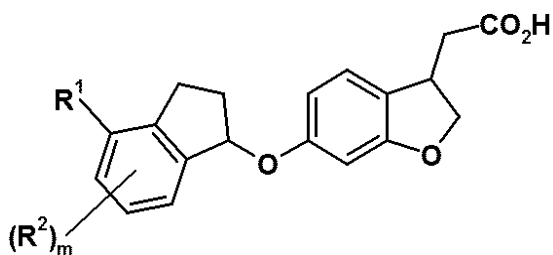
【0007】

10

発明の概要

第1態様では、本発明は下記式I

【化1】



20

【0008】

(式中

R¹は、フェニル-CH₂-及びヘテロアリール-CH₂-から成る群R¹-G1より選択され、ここで、フェニル及びヘテロアリールは任意に1～5個のR³基で置換されていてもよく、かつ両-CH₂-部分は任意に1又は2個のH₃C-基で置換されていてもよく、ヘテロアリールは1個の-NH-基、1個の-O-原子若しくは1個の-S-原子を含有する5員ヘテロ芳香環、又は

1個の-NH-基、1個の-O-原子若しくは1個の-S-原子、及びさらに1若しくは2個の=N-原子を含有する5員ヘテロ芳香環、又は

30

1、2若しくは3個の=N-原子を含有する6員ヘテロ芳香環であり；

R²は、F、Cl、Br、NC-、F₂HC-、F₃C-、F₂HC-O-、及びF₃C-O-から成る群R²-G1より選択され；

R³は、F、Cl、Br、I、NC-、O₂N-、H₂N-、C₁-₄-アルキル-NH-、(C₁-₄-アルキル)₂N-、C₁-₄-アルキル、C₂-₄-アルケニル、C₂-₄-アルキニル、HO-、HO-C₁-₄-アルキル、C₁-₄-アルキル-O-、C₁-₄-アルキル-O-C₁-₄-アルキル、C₁-₄-アルキル-S-、C₁-₄-アルキル-S(=O)-、C₁-₄-アルキル-S(=O)₂-、C₃-₆-シクロアルキル-及びC₃-₆-シクロアルキル-O-からなる群R³-G1より選択され、ここで、いずれのアルキル及びシクロアルキル基又はサブ部分も任意に1～5個のフッ素原子、好ましくは1～3個のフッ素原子で置換されていてもよく；かつ

mは、1及び2から選択される整数である)

40

の化合物

(ここで、前記いずれの定義でも、特に指定のない限り、いずれのアルキル基又はサブ基も直鎖又は分岐鎖であってよい)、

そのイソ型、互変異性体、立体異性体、代謝物、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、及び塩、特にその無機酸若しくは有機酸又は無機塩基若しくは有機塩基との生理学的に許容できる塩、或いはその組合せに関する。

定義内で使用するエクステンション(extension)-Gnは、それぞれ置換基の属nを同一に扱うことを意味する。例えば、R¹-G1は、置換基R¹の属1を定義する。

【0009】

さらなる態様では、本発明は、本発明の一般式Iの1種以上の化合物又はその1種以上の

50

医薬的に許容できる塩を含み、任意に1種以上の不活性な担体及び／又は希釈剤と一緒に含んでよい医薬組成物に関する。

さらなる態様では、本発明は、治療が必要な患者のGタンパク質共役受容体GPR40を活性化することによって媒介される疾患又は状態の治療方法であって、一般式Iの化合物又はその医薬的に許容できる塩を患者に投与することを特徴とする方法に関する。

本発明の別の態様によれば、治療が必要な患者の糖尿病、脂質異常症及び／又は肥満症等の代謝疾患又は障害の治療方法であって、治療的に有効な量の一般式Iの化合物又はその医薬的に許容できる塩を患者に投与することを特徴とする方法が提供される。

本発明の別の態様によれば、一般式Iの化合物又はその医薬的に許容できる塩の、前記及び後記治療方法用の薬物の製造のための使用が提供される。

10

本発明の別の態様によれば、前記及び後記治療方法で使用するための一般式Iの化合物又はその医薬的に許容できる塩が提供される。

さらなる態様では、本発明は、患者のGタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって媒介される疾患又は状態の治療方法であって、該治療が必要な患者に治療的に有効な量の一般式Iの化合物又はその医薬的に許容できる塩を治療的に有効な量の1種以上の追加の治療薬と組み合わせて投与する工程を含む方法に関する。

さらなる態様では、本発明は、Gタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって媒介される疾患又は状態の治療のための、一般式Iの化合物又はその医薬的に許容できる塩の、1種以上の追加の治療薬と組み合わせた使用に関する。

さらなる態様では、本発明は、一般式Iの化合物又はその医薬的に許容できる塩と、1種以上の追加の治療薬とを含み、任意に1種以上の不活性な担体及び／又は希釈剤と一緒に含んでよい医薬組成物に関する。

20

本発明の他の態様は、前述及び後述する本明細書及び実験パートから当業者には明らかになる。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0010】

#### 詳細な説明

特に指定のない限り、基、残基及び置換基、特に $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $m$ は上記及び後記定義どおりである。残基、置換基、又は基が化合物に数回現れる場合、それらは同一又は異なる意味を有し得る。本発明の化合物の個々の基及び置換基のいくつかの好ましい意味を以下に与える。これらの定義のいずれも各々互いに組み合わせてよい。

30

$R^1$  :

$R^1$ -G1 :

基 $R^1$ は好ましくは前記定義どおりの群 $R^1$ -G1から選択される。

$R^1$ -G2 :

一実施形態によれば、基 $R^1$ は、フェニル- $CH_2$ -及びヘテロアリール- $CH_2$ から成る群 $R^1$ -G2より選択され、

ここで、フェニル環は任意に、 $R^3$ から独立に選択される1~5個の基で置換されていてもよく、ヘテロアリール環は任意に、 $R^3$ から独立に選択される1~3個の基で置換されていてもよく、両- $CH_2$ -部分は任意に1又は2個の $H_3C$ -基で置換されていてもよく、かつ

40

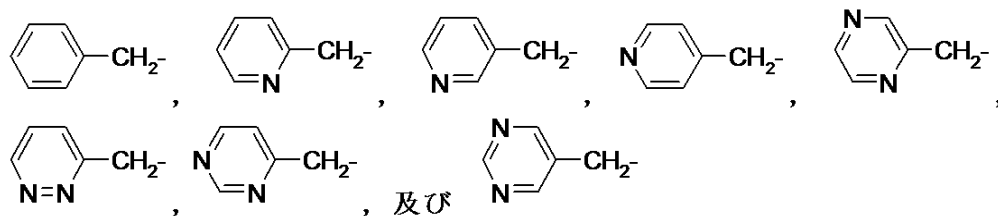
ヘテロアリールは、1個の-NH-基、1個の-O-原子若しくは1個の-S-原子及びさらに1若しくは2個の=N-原子を含有する5員ヘテロ芳香環、又は1若しくは2個の=N-原子を含有する6員ヘテロ芳香環である。

#### 【0011】

$R^1$ -G3 :

一実施形態によれば、基 $R^1$ は下記基

## 【化 2】



(式中、フェニル基及び各ヘテロ芳香族基は任意に、 $R^3$ から独立に選択される1~3個の基で置換されていてもよく、かつ各-CH<sub>2</sub>-部分は任意に1又は2個のH<sub>3</sub>C-基で置換されていてもよい)

10

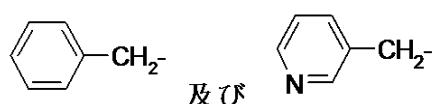
から成る群 $R^1$ -G3より選択される。

## 【0 0 1 2】

$R^1$ -G4 :

別の実施形態では、基 $R^1$ は下記基

## 【化 3】



(式中、フェニル及びピリジル基は任意に、 $R^3$ から独立に選択される1~3個の基で置換されていてもよく、かつ両-CH<sub>2</sub>-部分は任意に1又は2個のH<sub>3</sub>C-基で置換されていてもよい)

20

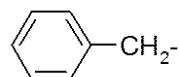
から成る群 $R^1$ -G4より選択される。

## 【0 0 1 3】

$R^1$ -G4a :

別の実施形態では、基 $R^1$ は下記基

## 【化 4】



(式中、フェニル基は任意に、 $R^3$ から独立に選択される1~3個の基で置換されていてもよく、かつ-CH<sub>2</sub>-部分は任意に1又は2個のH<sub>3</sub>C-基で置換されていてもよい)

30

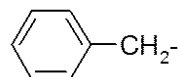
から成る群 $R^1$ -G4aより選択される。

## 【0 0 1 4】

$R^1$ -G4b :

別の実施形態では、基 $R^1$ は下記基

## 【化 5】



(式中、フェニル基は任意に、 $R^3$ から独立に選択される1~3個の基で置換されていてもよい)

40

から成る群 $R^1$ -G4bより選択される。

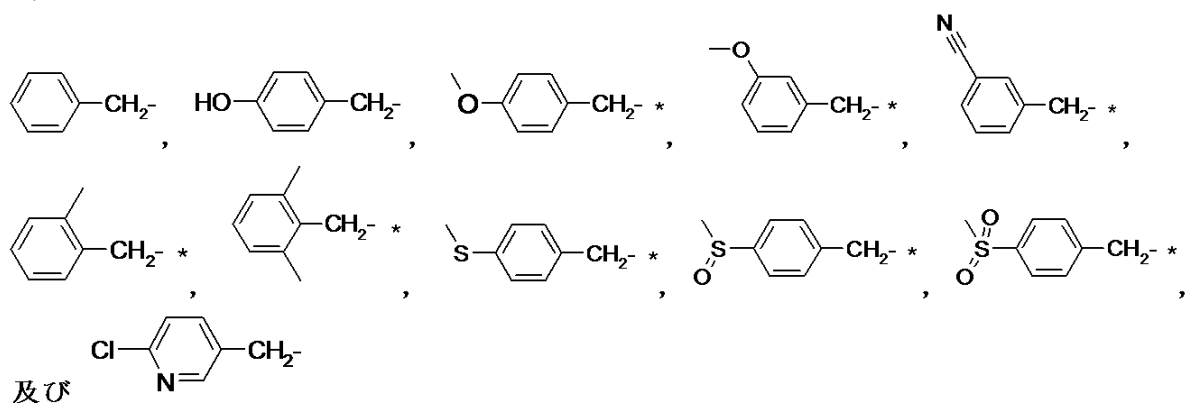
## 【0 0 1 5】

$R^1$ -G5 :

別の実施形態では、基 $R^1$ は下記基から成る群 $R^1$ -G5より選択される。



## 【化 6】



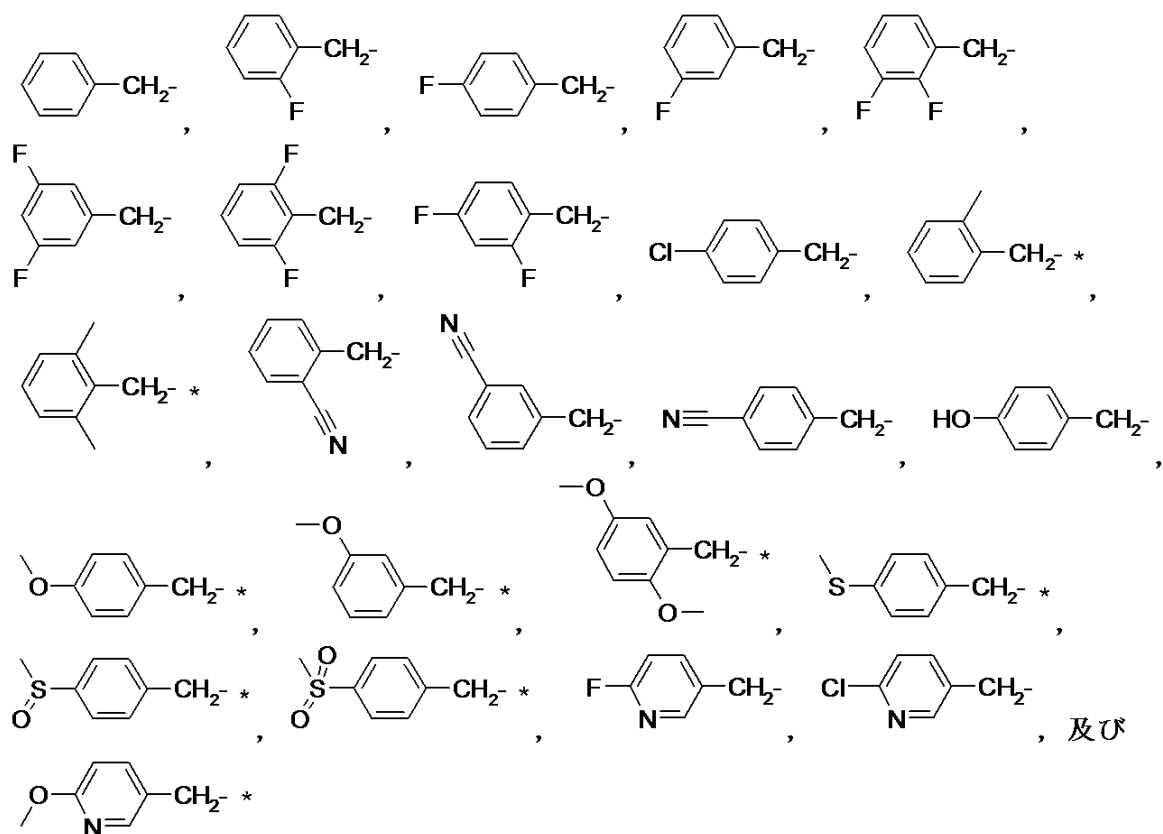
10

## 【 0 0 1 6】

R<sup>1</sup>-G5a :

別の実施形態では、基R<sup>1</sup>は、下記基から成る群R<sup>1</sup>-G5aより選択される。

## 【化 7】



20

30

## 【 0 0 1 7】

R<sup>2</sup> :R<sup>2</sup>-G1 :

基R<sup>2</sup>は好ましくは前記定義どおりの群R<sup>2</sup>-G1から選択される。

R<sup>2</sup>-G2 :

別の実施形態では、基R<sup>2</sup>は、  
F、Cl、F<sub>3</sub>C-、NC-、及びF<sub>3</sub>C-O-  
から成る群R<sup>2</sup>-G2より選択される。

R<sup>2</sup>-G3 :

別の実施形態では、基R<sup>2</sup>は、  
F、F<sub>3</sub>C-、及びNC-  
から成る群R<sup>2</sup>-G3より選択される。

40

50

## 【 0 0 1 8 】

 $R^3$  : $R^3$ -G1 :

基 $R^3$ は、好ましくは前記定義どおりの群 $R^3$ -G1から選択される。

 $R^3$ -G2 :

別の実施形態では、基 $R^3$ は、

F、Cl、Br、NC-、 $C_{1-4}$ -アルキル-NH-、( $C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ N-、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $F_2$ HC-、 $F_3$ C-、HO-、HO- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-、 $F_2$ HC-O-、 $F_3$ C-O-、 $C_{1-4}$ -アルキル-O- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-S-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O) $_2$ -、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、及び $C_{3-6}$ -シクロアルキル-O-

から成る群 $R^3$ -G2より選択される。

10

 $R^3$ -G3 :

別の実施形態では、基 $R^3$ は、

F、Cl、NC-、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $F_2$ HC-、 $F_3$ C-、HO-、HO- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-、 $F_2$ HC-O-、 $F_3$ C-O-、 $C_{1-4}$ -アルキル-O- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-S-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O) $_2$ -、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、及び $C_{4-6}$ -シクロアルキル-O-から成る群 $R^3$ -G3より選択される。

 $R^3$ -G4 :

別の実施形態では、基 $R^3$ は、

F、Cl、NC-、 $H_3$ C-、 $F_2$ HC-、 $F_3$ C-、HO-、HO-CH $_2$ -、 $H_3$ C-O-、 $F_2$ HC-O-、 $F_3$ C-O-、 $H_3$ C-O-CH $_2$ -、 $H_3$ C-S-、 $H_3$ C-S(=O)-、及び $H_3$ C-S(=O) $_2$ -

から成る群 $R^3$ -G4より選択される。

20

 $R^3$ -G5 :

別の実施形態では、基 $R^3$ は、

Cl、 $H_3$ C-、NC-、HO-、 $H_3$ C-O-、 $H_3$ C-S-、 $H_3$ C-S(=O)-、及び $H_3$ C-S(=O) $_2$ -

から成る群 $R^3$ -G5より選択される。

 $R^3$ -G5a :

別の実施形態では、基 $R^3$ は、

F、Cl、 $H_3$ C-、NC-、HO-、 $H_3$ C-O-、 $H_3$ C-S-、 $H_3$ C-S(=O)-、及び $H_3$ C-S(=O) $_2$ -

から成る群 $R^3$ -G5より選択される。

30

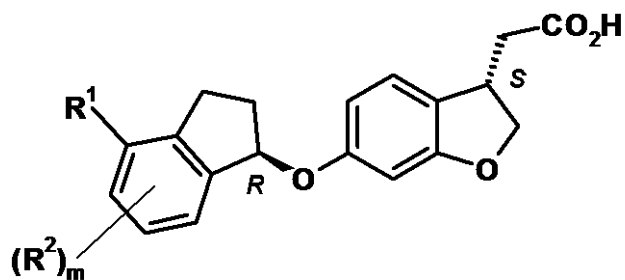
mは1又は2、好ましくは1を表す。

## 【 0 0 1 9 】

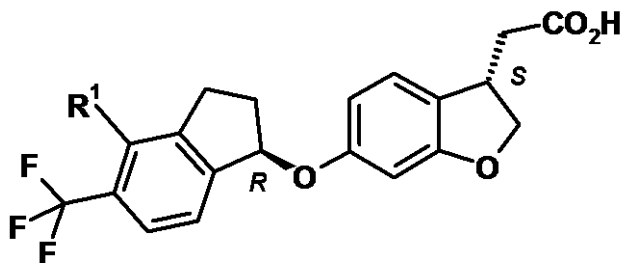
一般式I.1~I.3を用いて式Iの化合物の以下の好ましい実施形態を記載する。これらの化合物はそのいずれの互変異性体、溶媒和物、水和物及び塩、特にその医薬的に許容できる塩をも包含する。

## 【化 8】

I. 1

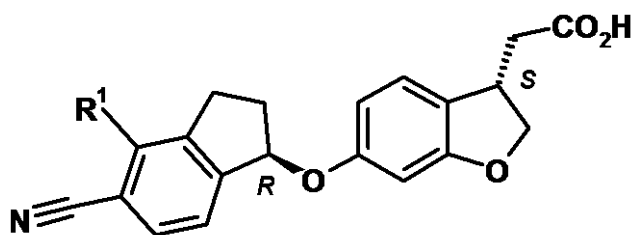


I. 2



10

I. 3



20

## 【 0 0 2 0 】

本発明の好ましい下位概念の実施形態(E)の例を下表に示す。各実施形態の各置換基は前記定義に従って定義され、式I及び式I.1の全ての他の置換基は前記定義に従って定義される。

## 【 0 0 2 1 】

E	R <sup>1</sup> —	R <sup>2</sup> —	R <sup>3</sup> —	m
E-1	R <sup>1</sup> -G1	R <sup>2</sup> -G1	R <sup>3</sup> -G1	1, 2
E-2	R <sup>1</sup> -G1	R <sup>2</sup> -G1	R <sup>3</sup> -G2	1, 2
E-3	R <sup>1</sup> -G1	R <sup>2</sup> -G1	R <sup>3</sup> -G3	1, 2
E-4	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G1	R <sup>3</sup> -G1	1, 2
E-5	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G1	R <sup>3</sup> -G2	1, 2
E-6	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G1	R <sup>3</sup> -G3	1, 2
E-7	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G1	R <sup>3</sup> -G1	1, 2
E-8	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G1	R <sup>3</sup> -G2	1, 2
E-9	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G1	R <sup>3</sup> -G3	1, 2
E-10	R <sup>1</sup> -G4a	R <sup>2</sup> -G1	R <sup>3</sup> -G1	1, 2
E-11	R <sup>1</sup> -G4a	R <sup>2</sup> -G1	R <sup>3</sup> -G2	1, 2
E-12	R <sup>1</sup> -G4a	R <sup>2</sup> -G1	R <sup>3</sup> -G3	1, 2
E-13	R <sup>1</sup> -G4a	R <sup>2</sup> -G1	R <sup>3</sup> -G4	1, 2
E-14	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G2	R <sup>3</sup> -G1	1, 2
E-15	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G2	R <sup>3</sup> -G2	1, 2
E-16	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G2	R <sup>3</sup> -G3	1, 2
E-17	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G2	R <sup>3</sup> -G4	1, 2
E-18	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G2	R <sup>3</sup> -G5	1, 2
E-19	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G3	R <sup>3</sup> -G1	1, 2
E-20	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G3	R <sup>3</sup> -G2	1, 2
E-21	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G3	R <sup>3</sup> -G3	1, 2
E-22	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G3	R <sup>3</sup> -G4	1, 2
E-23	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G3	R <sup>3</sup> -G5	1, 2
E-24	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G2	R <sup>3</sup> -G1	1, 2
E-25	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G2	R <sup>3</sup> -G2	1, 2
E-26	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G2	R <sup>3</sup> -G3	1, 2
E-27	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G2	R <sup>3</sup> -G4	1, 2
E-28	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G2	R <sup>3</sup> -G5	1, 2
E-29	R <sup>1</sup> -G4a	R <sup>2</sup> -G2	R <sup>3</sup> -G1	1, 2
E-30	R <sup>1</sup> -G4a	R <sup>2</sup> -G2	R <sup>3</sup> -G2	1, 2
E-31	R <sup>1</sup> -G4a	R <sup>2</sup> -G2	R <sup>3</sup> -G3	1, 2
E-32	R <sup>1</sup> -G4a	R <sup>2</sup> -G2	R <sup>3</sup> -G4	1, 2
E-33	R <sup>1</sup> -G4a	R <sup>2</sup> -G2	R <sup>3</sup> -G5	1, 2
E-34	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G3	R <sup>3</sup> -G1	1, 2
E-35	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G3	R <sup>3</sup> -G2	1, 2
E-36	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G3	R <sup>3</sup> -G3	1, 2
E-37	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G3	R <sup>3</sup> -G4	1, 2
E-38	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G3	R <sup>3</sup> -G5	1, 2
E-39	R <sup>1</sup> -G4a	R <sup>2</sup> -G3	R <sup>3</sup> -G1	1, 2
E-40	R <sup>1</sup> -G4a	R <sup>2</sup> -G3	R <sup>3</sup> -G2	1, 2

10

20

30

40

E-41	R <sup>1</sup> -G4a	R <sup>2</sup> -G3	R <sup>3</sup> -G3	1, 2
E-42	R <sup>1</sup> -G4a	R <sup>2</sup> -G3	R <sup>3</sup> -G4	1, 2
E-43	R <sup>1</sup> -G4a	R <sup>2</sup> -G3	R <sup>3</sup> -G5	1, 2
E-44	R <sup>1</sup> -G4b	R <sup>2</sup> -G3	R <sup>3</sup> -G1	1, 2
E-45	R <sup>1</sup> -G4b	R <sup>2</sup> -G3	R <sup>3</sup> -G2	1, 2
E-46	R <sup>1</sup> -G4b	R <sup>2</sup> -G3	R <sup>3</sup> -G3	1, 2
E-47	R <sup>1</sup> -G4b	R <sup>2</sup> -G3	R <sup>3</sup> -G4	1, 2
E-48	R <sup>1</sup> -G4b	R <sup>2</sup> -G3	R <sup>3</sup> -G5	1, 2
E-49	R <sup>1</sup> -G5	R <sup>2</sup> -G1	—	1, 2
E-50	R <sup>1</sup> -G5	R <sup>2</sup> -G2	—	1, 2
E-51	R <sup>1</sup> -G5a	R <sup>2</sup> -G3	—	1

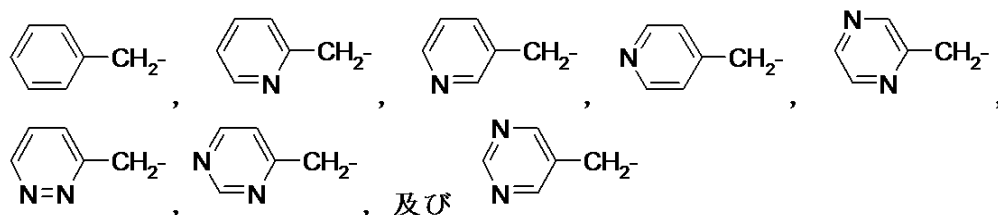
10

【 0 0 2 2 】

式中、

R<sup>1</sup>が下記基

【化 9】



20

(式中、フェニル基及び各ヘテロ芳香族基は任意に、R<sup>3</sup>から独立に選択される1~3個の基で置換されていてもよく、かつ各-CH<sub>2</sub>-部分は任意に1又は2個のH<sub>3</sub>C-基で置換されていてもよい)

から成る群より選択され；

R<sup>2</sup>が、F、Cl、F<sub>3</sub>C-、NC-、及びF<sub>3</sub>C-O-から成る群より選択され；

R<sup>3</sup>が、F、Cl、NC-、C<sub>1-4</sub>-アルキル、F<sub>2</sub>HC-、F<sub>3</sub>C-、HO-、HO-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-、F<sub>2</sub>HC-O-、F<sub>3</sub>C-O-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-、及びC<sub>4-6</sub>-シクロアルキル-O-から成る群より選択され；かつ

30

mが1又は2、好ましくは1である、

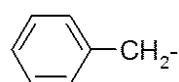
式I及び式I.1の化合物；及びその医薬的に許容できる塩が好ましい。

【 0 0 2 3 】

式中、

R<sup>1</sup>が下記基

【化 10】



40

(式中、フェニル基は任意に、R<sup>3</sup>から独立に選択される1~3個の基で置換されていてもよく、各-CH<sub>2</sub>-部分は任意に1又は2個のH<sub>3</sub>C-基で置換されていてもよい)

であり；

R<sup>2</sup>が、F、F<sub>3</sub>C-、及びNC-から成る群より選択され；

R<sup>3</sup>が、F、Cl、NC-、C<sub>1-4</sub>-アルキル、F<sub>2</sub>HC-、F<sub>3</sub>C-、HO-、HO-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-、F<sub>2</sub>HC-O-、F<sub>3</sub>C-O-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-、及びC<sub>4-6</sub>-シクロアルキル-O-から成る群より選択され；かつ

mが1又は2、好ましくは1である、

50

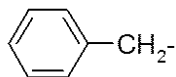
式I及び式I.1の化合物；及びその医薬的に許容できる塩がさらに好ましい。

【0024】

式中、

R<sup>1</sup>が下記基

【化11】



(式中、フェニル基は任意に、R<sup>3</sup>から独立に選択される1~3基で置換されていてもよい)であり；

R<sup>2</sup>が、F、F<sub>3</sub>C-、及びNC-から成る群より選択され；

R<sup>3</sup>が、F、Cl、NC-、C<sub>1-4</sub>-アルキル、F<sub>2</sub>HC-、F<sub>3</sub>C-、HO-、HO-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-、F<sub>2</sub>HC-O-、F<sub>3</sub>C-O-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-、及びC<sub>4-6</sub>-シクロアルキル-O-から成る群より選択され；かつ

mが1又は2、好ましくは1である、

式I及び式I.1の化合物；及びその医薬的に許容できる塩が特に好ましい。

特に好ましい化合物については、それらの互変異性体及び立体異性体、その塩、又はそのいずれの溶媒和物若しくは水和物をも含めて後記実験セクションで記述する。

【0025】

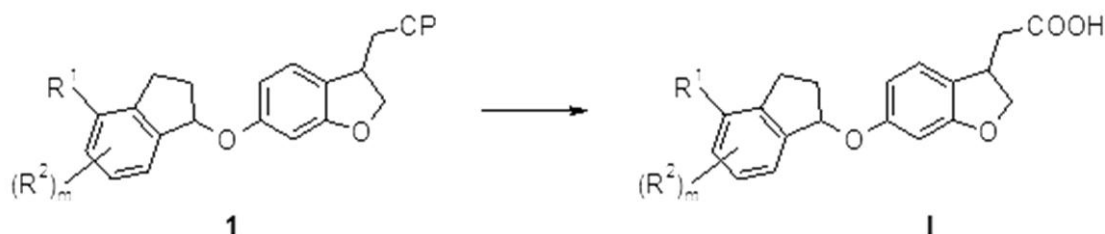
本発明の化合物及びそれらの中間体は、当業者に知られ、かつ有機合成の文献に記載されている合成方法を利用して得ることができる。以下にさらに完全に説明する調製方法、特に実験セクションに記載の調製方法に類似して本化合物を得るのが好ましい。場合によっては、反応スキームを実行するときに採択する順序を変えてよい。当業者に知られているが、本明細書に詳述していないこれらの反応の変形を利用してよい。以下のスキームを検討すれば、当業者には本発明の化合物の一般的調製方法が明らかになるであろう。出発化合物は商業的に入手可能であるか又は文献若しくは本明細書に記載の方法により調製可能であり、或いは類似又は同様のやり方で調製してよい。反応を実行する前に化合物中のいずれの対応する官能基をも通常の保護基を用いて保護してよい。これらの保護基は、当業者が精通している方法を用いて反応順序内の適切な段階で再び切断され得る。

本発明の化合物Iは、スキーム1に描いたように保護又は遮蔽形でカルボン酸官能基を有する前駆体1からアクセスするのが好ましく；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、及びmは前記及び後記定義どおりの意味を有する。カルボン酸に適した前駆基は、例えば、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、シアノ、オレフィン、オキサゾール、又はチアゾールであり得る。全てのこれらの基は有機化学文献に記載され、当業者に既知の様々な手段によってカルボン酸官能基に変換されている。好ましい前駆基はC<sub>1-4</sub>-アルキル又はカルボン酸ベンジルであり、それぞれフッ素、メチル、及び/又はメトキシでさらに一置換又は多置換されていてもよい。これらのエステル基は、塩酸若しくは硫酸等の酸、さらに好ましくは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、若しくは水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物で加水分解されて、カルボン酸官能基をもたらす得る；加水分解は、水性溶媒、例えば水とテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アルコール、例えばメタノール、エタノール、及びイソプロパノール、又はジメチルスルホキシド中、0~120 °Cで行なうのが好ましい。tert-ブチルエステルは好ましくは酸性条件、例えばトリフルオロ酢酸又は塩酸下、ジクロロメタン、1,4-ジオキサン、イソプロパノール、又は酢酸エチル等の溶媒中で切断される。ベンジルエステルは有利には遷移金属、好ましくはパラジウム炭素の存在下で水素を用いて切断される。芳香環上にメトキシ基等の電子供与基を有しているベンジルエステルは酸化条件下で除去してもよい；硝酸セリウムアンモニウム(CAN)又は2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノキノン(DQ)はこの手法に一般に用いられる2つの試薬である。

【0026】

スキーム1

## 【化 1 2】



CP=COOHの遮蔽又は保護形、例えば、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{CO}_2\text{CH}_2$ アリール、 $\text{CON}(\text{C}_{1-4}$ -アルキル) $_2$ 、CN、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、チアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル

10

## 【 0 0 2 7】

化合物1は、脱離基を有するインダン2と、カルボン酸前駆基で修飾されたフェノール3とから得られ(スキーム2)；スキーム2中の $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、及び $m$ は、前記及び後記定義どおりの意味を有する。インダン2の脱離基LGは、求核置換によりフェノール3のOと置き換わり；適切なLGはCl、Br、I、メチルスルホニルオキシ、フェニルスルホニルオキシ、p-トリルスルホニルオキシ、及びトリフルオロメチルスルホニルオキシであり得る。この反応は通常トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン、炭酸塩、例えば $\text{Li}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、及び $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 、水酸化物、例えばLiOH、NaOH、及びKOH、アルコラート、例えばNaOMe、NaOEt、及びKOtBu、水素化物、例えばNaH及びKH、アミン、例えば $\text{NaNH}_2$ 、 $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ 、及び $\text{LiN}(\text{iPr})_2$ 、並びに酸化物、例えばCaO及び $\text{Ag}_2\text{O}$ 等の塩基の存在下で行なわれる。この反応の進行には銀塩、例えば $\text{AgNO}_3$ 、 $\text{AgOSO}_2\text{CF}_3$ 、及び $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ 、クラウンエーテル、例えば12-クラウン-4、15-クラウン-5、及び18-クラウン-6、ヘキサメチルリントリアミド(HMPT)、及び1,3-ジメチル-3,4,5,6-ジヒドロ-2-ピリミジノン(DMPU)等の添加剤が有益であるか又は必須なことさえある。好ましい溶媒は、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、アセトニトリル、アセトン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、アルコール、例えばエタノール若しくはイソプロパノール、水、又はその混合物であるが、これらの溶媒全てを、上述した各々の添加剤及び塩基と併用できるわけではない。適切な反応温度は-20～140 に及ぶ。

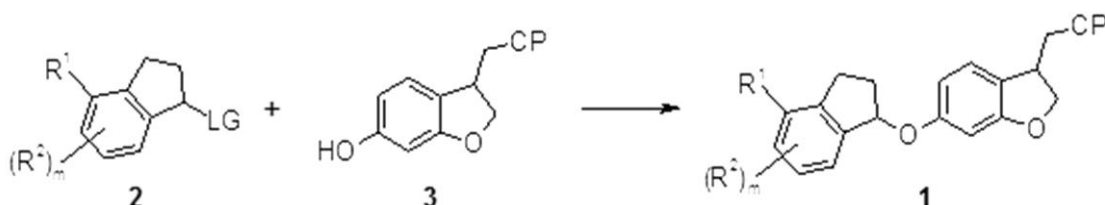
20

30

## 【 0 0 2 8】

スキーム2

## 【化 1 3】



LG=脱離基、例えば、Cl、Br、I、 $\text{OSO}_2\text{Me}$ 、 $\text{OSO}_2\text{Ph}$ 、 $\text{OSO}_2\text{Tol}$ 、 $\text{OSO}_2\text{CF}_3$

CP=COOHの遮蔽又は保護形、例えば、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{CO}_2\text{CH}_2$ アリール、 $\text{CON}(\text{C}_{1-4}$ -アルキル) $_2$ 、CN、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、チアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル

40

## 【 0 0 2 9】

構成要素2及び3を化合させる代替反応は光延(Mitsunobu)反応又はその変形であり(スキーム3)；スキーム3中の $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、及び $m$ は、前記及び後記定義どおりの意味を有する。この反応は通常ホスフィン及びアゾジカルボン酸エステル又はアミドを用いてテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、又はその混合物中、-30～100 で行なわれる。よく用いられるホスフィンにはトリフェニルホスフィン及びトリブチルホスフィンであり、これらを通常はアゾジカルボン酸ジメチル、ア

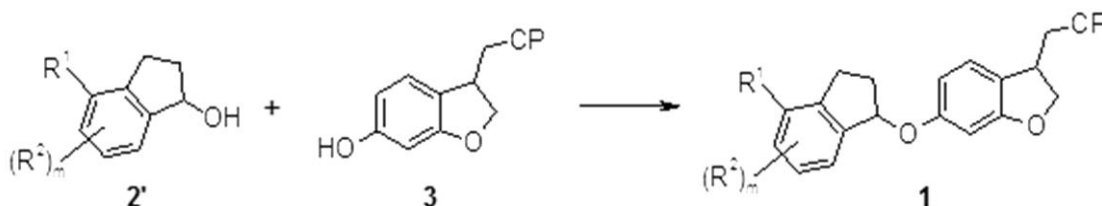
50

ゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジ-(4-クロロベンジル)、アゾジカルボン酸ジベンジル、アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル、アゾジカルボン酸ビス-(ジメチルアミド)、アゾジカルボン酸ジピペリジド、又はアゾジカルボン酸ジモルホリドと化合させる。

【0030】

スキーム3

【化14】



10

CP=COOHの遮蔽又は保護形、例えば、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{CO}_2\text{CH}_2$ アリール、 $\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})_2$ 、CN、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、チアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル

【0031】

中間体2'は、フェニルプロピオン酸誘導体5から調製し得るインダノン4から都合よく得られ(スキーム4)；スキーム4中の $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、及びmは、前記及び後記定義どおりの意味を有する。分子内アシル化(フリーデル・クラフツアシル化)、5 4については、相当数の手法が報告されている。この反応は、触媒としてルイス酸を用いてカルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸無水物、カルボン酸クロリド若しくはフルオリド、又はニトリルで出発して行なってよい。下記ルイス酸は、より頻繁に用いられるものの一部である：臭化水素酸、ヨウ化水素酸、塩酸、硫酸、リン酸、 $\text{P}_4\text{O}_{10}$ 、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、 $\text{ClSO}_3\text{H}$ 、 $\text{Sc}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_3$ 、 $\text{Tb}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_3$ 、 $\text{SnCl}_4$ 、 $\text{FeCl}_3$ 、 $\text{AlBr}_3$ 、 $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{SbCl}_5$ 、 $\text{BCl}_3$ 、 $\text{BF}_3$ 、 $\text{ZnCl}_2$ 、モンモリロナイト、 $\text{POCl}_3$ 、及び $\text{PCl}_5$ 。反応は、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ニトロベンゼン、クロロベンゼン、二硫化炭素、その混合物中、又は溶媒を追加せずに過剰のルイス酸中、0~180 で行なってよい。カルボン酸は好ましくはポリリン酸中、0~120 で反応させるが、カルボン酸クロリドは好ましくはジクロロメタン又は1,2-ジクロロエタン中、0~80 で $\text{AlCl}_3$ と反応させる。

20

30

【0032】

スキーム4のケト基の引き続く還元は有機合成の標準的変換であり、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム又は水素化アルミニウムジイソブチルを用いて達成し得る。水素化ホウ素ナトリウムは水溶液又はアルコール溶液中、0~60 で使用するが、述べた他の還元剤は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、及びトルエン等の不活性溶媒中、-80~60 で用いるのが好ましい。ケト基の還元を立体選択的様式で行なって、鏡像異性的に濃縮又は純粋形のアルコールを与えることもできる。適切なキラル還元剤は、鏡像異性的に純粋な[1,3,2]オキサザボロールと併用されるボラン(コーリー・バクシ・柴田(Corey-Bakshi-Shibata)反応若しくはコーリー・伊津野(Corey-Itsuno)反応)又は鏡像異性的に純粋な遷移金属触媒の存在下のギ酸、ホルマート、水素、又はシランである。前者の手法の典型的反応条件は、例えば、ジクロロメタン、トルエン、メタノール、テトラヒドロフラン、又はその混合物中、0~60 でボラン(例えば、硫化ジメチルと錯体形成した)及び(R)-又は(S)-3,3-ジフェニル-1-メチルテトラヒドロ-1H,3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロールである。ルテニウム錯体、例えばクロロ{[(1S,2S)-(-)-2-アミノ-1,2-ジフェニルエチル](4-トルエンスルホンニル)-アミド}-(メシチレン)ルテニウム(II)等のキラル遷移金属触媒を使用すると、例えば、ジクロロメタン中、-20~60 で塩基、例えばトリエチルアミンの存在下でギ酸を用いて高い鏡像体過剰率でヒドロキシ化合物を供給することができる。

40

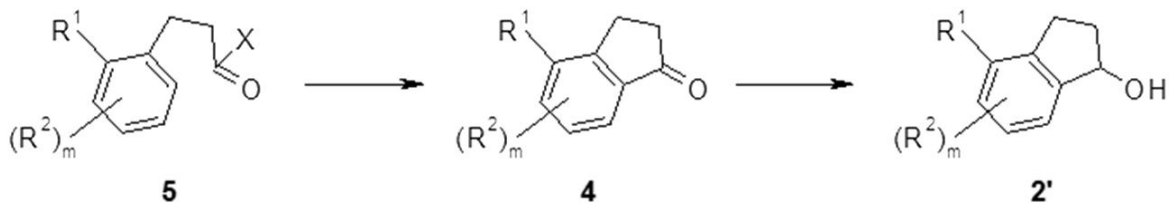
【0033】

50



## スキーム4

## 【化15】



X=例えば、OH, Cl

10

## 【0034】

或いは、スキーム5に示すようにインダノン4を合成することができ；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、及びmは、前記及び後記定義どおりの意味を有する。ベンゼン6及び3-ハロ-プロピオン酸若しくはその誘導体又はアクリル酸若しくはその誘導体で出発して、フリーデル・クラフツアルキル化とアシル化反応の組合せにより、ワンポット又は2つの別々の反応(式1.)で所要のインダノン4を得ることができる。これらの反応は、トリフリン酸、硫酸、リン酸、AlCl<sub>3</sub>、ZnCl<sub>2</sub>、及び五酸化リン等のルイス酸により触媒され、好ましくは溶媒を追加せずに過剰のルイス酸中で、或いはジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、シクロヘキサン、又は二硫化炭素中、0～140℃で行なわれる。好ましい組合せは、ジクロロメタン又は1,2-ジクロロエタン中、20～80℃で化合物6、3-クロロ-プロピオニルクロリド、及びAlCl<sub>3</sub>を含む。

20

エチニルベンゼン7で出発して、一酸化炭素との遷移金属触媒反応によりインダノン4を入手可能である(式2.)。ロジウムは、ホスフィン、例えばトリフェニルホスフィン、及び塩基、例えばトリエチルアミンと併用される好ましい触媒基礎であり、溶媒、好ましくはテトラヒドロフラン中、高い一酸化炭素圧、好ましくは50～150バール、150～200℃で使用される(例えばJ. Org. Chem. 1993, 58, 5386-92参照)。

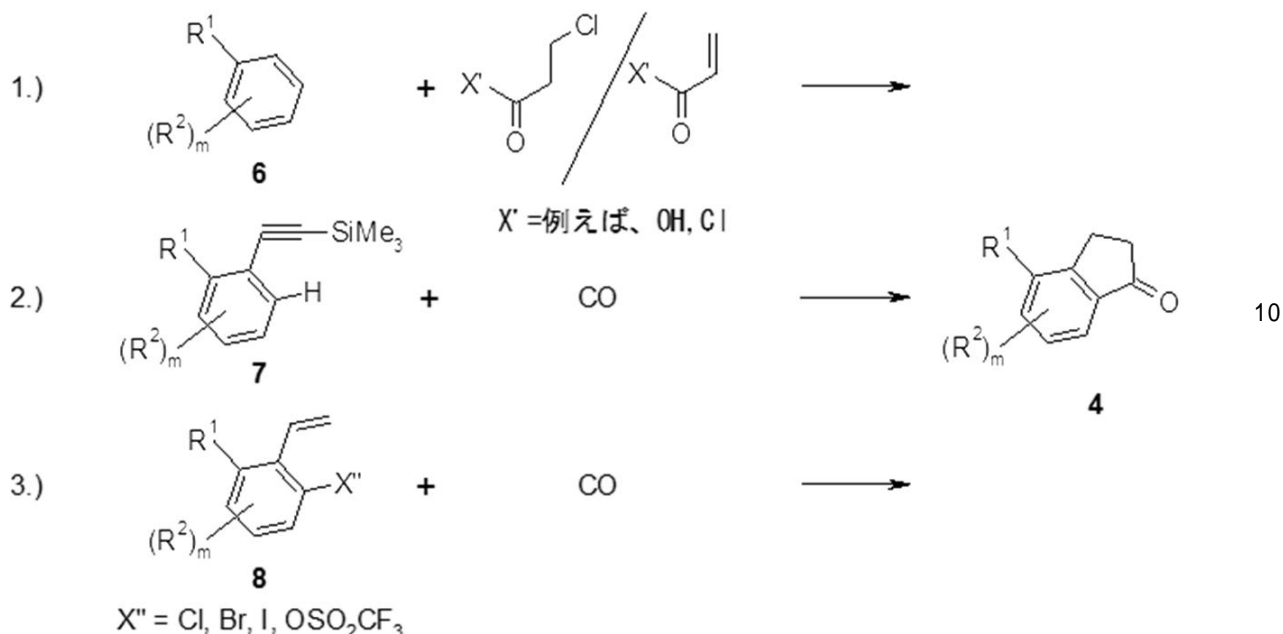
遷移金属の存在下での2-ハロ又は擬ハロ置換スチレン8と一酸化炭素の組合せもインダノン4の調製を可能にする(式3.)。パラジウム触媒が好ましく、一酸化炭素と共に使用するか又は一酸化炭素源としてモリブデンヘキサカルボニルと共に使用する。好ましい溶媒はN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、及び1,4-ジオキサンであり、好ましくは従来の加熱又はマイクロ波照射により20～150℃で使用する。この変換にはピリジン及びテトラブチルアンモニウムクロリドが好ましい添加剤である(例えばJ. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 4804-7及びJ. Org. Chem. 2005, 70, 346-9参照)。

30

## 【0035】

## スキーム5

## 【化 16】



## 【0036】

構成要素3への一般合成経路をスキーム6に要約する。in situ生成炭素アニオン又はラジカルの二重結合への付加と、引き続き環状アニオンのプロトンによる捕捉及びヒドリド源による環状ラジカルの捕捉とを経て2-ヨード又はブロモエーテル9をインダン3に変換することができる(式1.))。nBuLi、iPrMgCl、iPrMgCl<sup>+</sup>LiCl、Mg、Mg<sup>+</sup>LiCl、Zn、及びZn<sup>+</sup>LiClは、C-I又はC-Br結合を、二重結合に付加するのに十分な求核性を有するC-M結合(M=Li、MgI、ZnI等)に変換するための好ましい試薬である。リチウム試薬及びマグネシウム試薬との反応は、好ましくはヘキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、又はその混合物中、-100~60 で行なわれる。Znは、好ましくはテトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリジノン、又はその混合物中、0~100 で使用される。このラジカル経路に頻繁に利用される反応条件は、例えば、ベンゼン中、60~100 でのトリブチルスズヒドリド、アゾビスイソブチロニトリル(例えば J. Org. Chem. 1987, 52, 4072-8参照)；及びN,N-ジメチルホルムアミド中、UV照射下、20~120 でのNaH<sub>3</sub>B(CN)である(例えばSynlett 2005, 2248-50参照)。

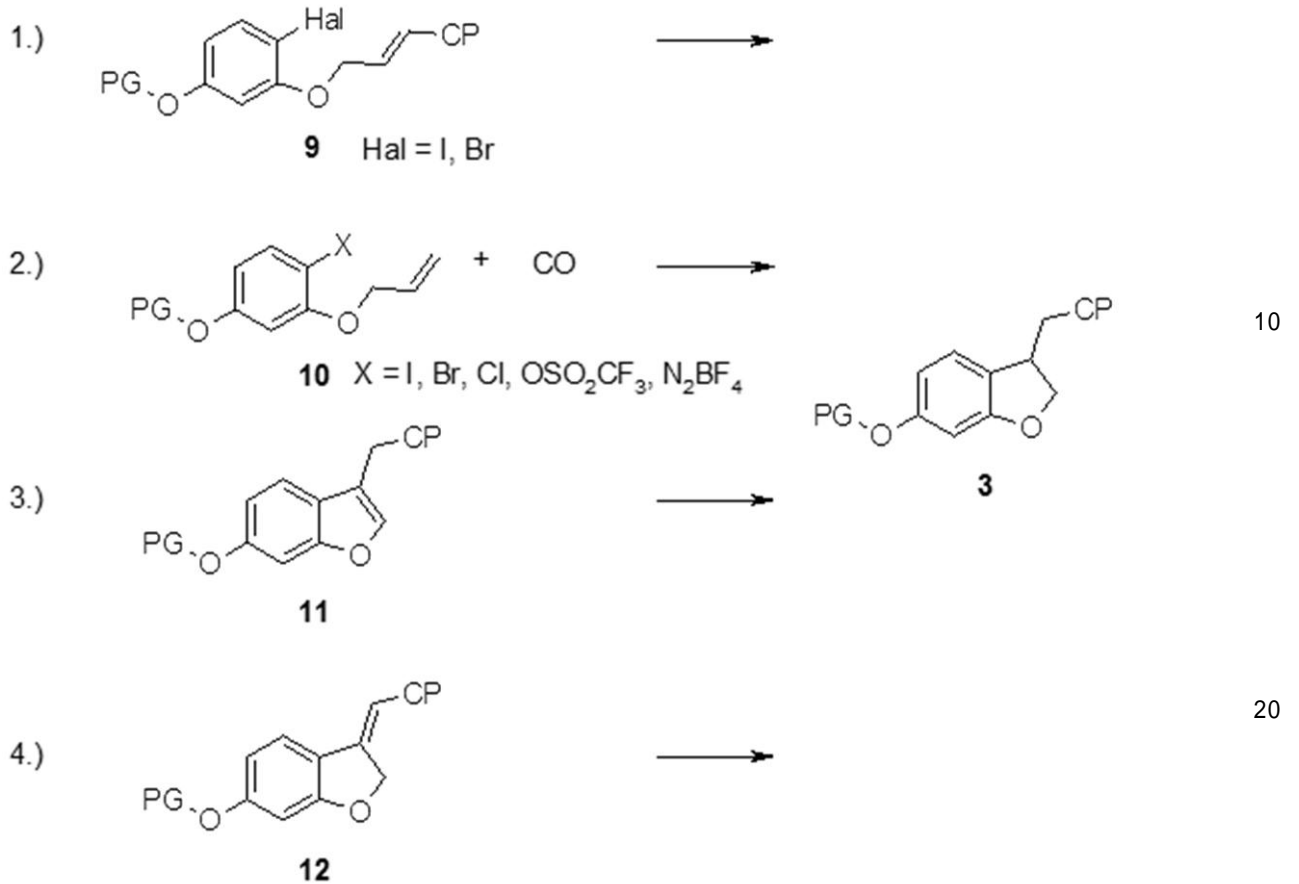
アリルエーテル10と一酸化炭素の組合せはインダン3を得るための別の可能性である(式2.))。この反応は、好ましくは一酸化炭素又は一酸化炭素源としてのモリブデンヘキサカルボニルの存在下でパラジウム触媒を用いて行なわれる(例えばTetrahedron Lett. 2010, 51, 2102-5参照)。

ベンゾフラン11又はジヒドロベンゾフラン12から出発して、二重結合の還元後にインダン3が得られる。水素が好ましい還元剤であり、主にパラジウム炭素、ラネーニッケル、及びPtO<sub>2</sub>等の遷移金属触媒と併用される。1~100バールの水素圧、及び20~120 の温度でN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アルコール、例えばメタノール及びエタノール、酢酸、水、又はその混合物が溶媒として好ましく使用される。この反応を立体選択的に行なって鏡像異性的に濃縮又は純粹形の化合物3を与えることもできる。

## 【0037】

スキーム6

## 【化 17】



PG=保護基、例えば、Me、Bn、アリル、tBuMe<sub>2</sub>Si

CP=COOHの遮蔽又は保護形、例えば、CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>-アルキル、CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>アリアル、

CON(C<sub>1-4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、CN、CH=CH<sub>2</sub>、チアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル

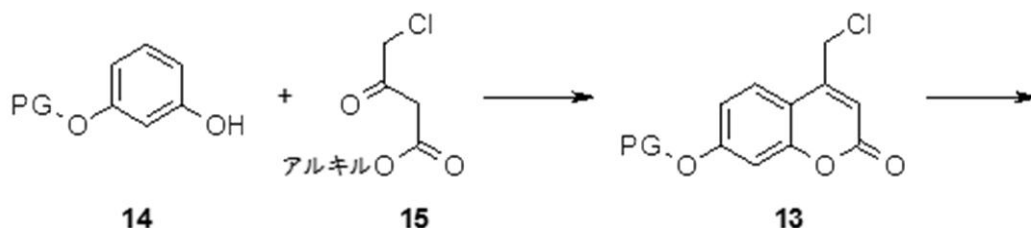
## 【0038】

スキーム6の出発化合物の合成は、有機合成で用いられる標準的手順を含む。例えば、スキーム7に記載されているように中間体11を調製することができる。従って、化合物11は化合物13から得られ、この化合物13はフェノール14とエーテル15から構築され得る。後者の変換は、ルイス酸、例えば硫酸、ZrCl<sub>4</sub>、InCl<sub>3</sub>、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、HI、又はアンバーリスト(amberlyst)の存在下、トルエン、ジクロロメタン、酢酸、エタノール、水中、又は溶媒なしで過剰のルイス酸中、0~120 で達成し得る。化合物13の中間体11への変換は、好ましくは水溶液中、0~100 で水酸化ナトリウムを用いて塩基性条件下で達成される。

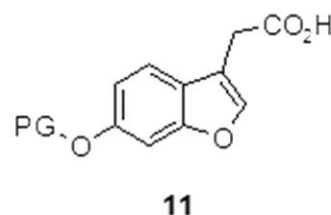
## 【0039】

スキーム7

## 【化 18】



PG=保護基、例えば、Me、Bn、アリル、tBuMe<sub>2</sub>Si



10

## 【0040】

反応順序のほとんどの段階でも遷移金属触媒反応を通じて残基R<sup>1</sup>を本発明の化合物のベンゾ部分に付着させることができ(スキーム8); R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、及びmは、前記及び後記定義どおりの意味を有する。R<sup>1</sup>は、好ましくはベンジリック炭素原子に金属残基を有する求核反応相手として用いられ; 適切な金属残基はマグネシウムのハロゲン化物若しくは擬ハロゲン化物、亜鉛のハロゲン化物若しくは擬ハロゲン化物、ボロン酸、ボロン酸エステル、及びトリフルオロボレートであり得る。ベンゾ部分は、好ましくはCl、Br、I、トリフレート、メシレート、又はトシレート等の脱離基を有する求電子反応相手として利用される。適切な遷移金属触媒は、パラジウム、ニッケル、銅、又は鉄から誘導される。活性触媒は、遷移金属の元素形、例えばパラジウム炭素又は鉄若しくはパラジウムのナノ粒子等、又は遷移金属の塩、例えばフッ化物、塩化物、臭化物、酢酸塩、トリフレート、トリフルオロ酢酸塩等であってよく、好ましくはホスフィン、例えばトリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、任意に置換されていてもよいビフェニル-ジシクロヘキシルホスフィン、任意に置換されていてもよいビフェニル-ジ-tert-ブチル-ホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン、トリフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、若しくはトリフルリルホスフィン、ホスファイト、1,3-二置換イミダゾールカルベン、1,3-二置換イミダゾリジンカルベン、ジベンジリデンアセトン、アリル、又はニトリル等の配位子と併用する。求核剤の反応性に応じて、ベンゼン、トルエン、エーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、アルコール、水、又はその混合物中、-10~160 で反応を行なってよい。この反応の進行にはハロゲン化物塩、例えば塩化リチウム、フッ化カリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、水酸化カリウム等の水酸化物源、炭酸ナトリウム若しくは炭酸カリウム、アミン、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、及びエチルジイソプロピルアミン等、銀トリフレート等の銀塩、及び/又はヨウ化銅若しくは塩化銅等の銅塩のような添加剤が有益なことがあり、或いは必須なことさえある。

20

30

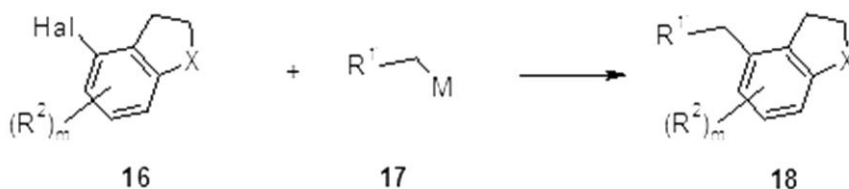
40

記載した反応相手(反応する炭素)の反応性を逆にしてよく、すなわち、同一又は同様の条件下で同一生成物という場合には、化合物16はMを有する求核試薬であり、化合物17は脱離基を有する求電子試薬である。

## 【0041】

スキーム8

## 【化 19】

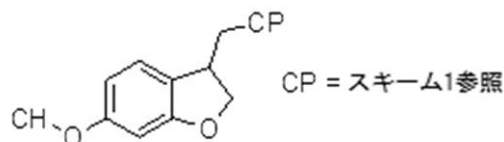


Hal = 例えは、Cl, Br, I, OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>

M = 例えは、MgCl/Br/I, ZnCl/Br/I, B(OH)<sub>2</sub>, B(OCMe<sub>2</sub>CMe<sub>2</sub>O), BF<sub>3</sub>K

R¹-CH₂ = R¹ 又はその前駆体

X = 例えは、C(=O), CH(OH), CH(O-保護基),



## 【0042】

提示した合成経路は、保護基の使用に頼ることがある。例えば、ヒドロキシ、カルボニル、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、又はイミノ等の存在する潜在的に活性な基は、通常の保護基で反応中保護することができ、保護基は反応後に再び切断される。それぞれの官能性に適した保護基及びそれらの除去は当業者に周知であり、有機合成の文献に記載されている。

一般式Iの化合物を後述するようにそれらのエナンチオマー及び/又はジアステレオマーに分割することができる。従って、例えば、cis/trans混合物をそれらのcis及びtrans異性体に分割することができ、ラセミ化合物をそれらのエナンチオマーに分離することができる。

cis/trans混合物は、例えば、クロマトグラフィーによってそのcis及びtrans異性体に分割可能である。ラセミ体として存在する一般式Iの化合物は、それ自体既知の方法でそれらの光学対掌体に分離可能であり、一般式Iの化合物のジアステレオマー混合物は、それ自体既知の方法、例えばクロマトグラフィー及び/又は分別結晶を用いてそれらの異なる物理化学的性質を利用してそれらのジアステレオマーに分割可能であり；その後得られた化合物がラセミ体である場合、後述するようにそれらをエナンチオマーに分割することができる。

ラセミ体は、好ましくはキラル相上のカラムクロマトグラフィーによって或いは光学活性溶媒からの結晶化によって或いはラセミ化合物と塩又はエステル若しくはアミド等の誘導体を形成する光学活性物質と反応させることによって分割される。塩は、塩基性化合物では鏡像異性的に純粋な酸と形成され、酸性化合物では鏡像異性的に純粋な塩基と形成され得る。ジアステレオマー誘導体は鏡像異性的に純粋な補助化合物、例えば酸、それらの活性化誘導体、又はアルコールと形成される。このようにして得られた塩又は誘導体のジアステレオマー混合物の分離は、それらの異なる物理化学的性質、例えば溶解度の差を利用して達成可能であり；適切な薬剤の作用によって純粋なジアステレオマー塩又は誘導体から遊離対掌体が放出され得る。このような目的で一般に用いられる光学活性酸並びに補助残基として適用できる光学活性アルコールは当業者に周知である。

上述したように、式Iの化合物を塩、特に医薬用途では医薬的に許容できる塩に変換することができる。本明細書では、「医薬的に許容できる塩」は、親化合物の酸塩又は塩基塩を作るために親化合物が修飾されている、開示化合物の誘導体を意味する。

本発明の化合物は、下記実施例に記載の方法を用いても有利に得ることができ、この目的で文献から当業者に周知の方法と併用してもよい。

## 【0043】

## 用語と定義

ここに具体的に定義していない用語には、本開示及び文脈を踏まえて当業者がそれらに与えるであろう意味を与えるものとする。しかしながら、本明細書で使用する場合、反対

10

20

30

40

50

に指定されていない限り、下記用語は、特定した意味を有し、下記慣例を順守する。

用語「この発明に従う化合物」、「式(I)の化合物」、「本発明の化合物」等は、本発明の式(I)の化合物をそれらの互変異性体、立体異性体及びその混合物及びその塩、特にその医薬的に許容できる塩、並びに該化合物の溶媒和物及び水和物（該互変異性体、立体異性体及びその塩の溶媒和物及び水和物を含めて）を含めて表す。

用語「治療」及び「治療する」は、予防的(preventative、prophylactic)、又は治療的(therapeutic)、すなわち根治的及び/又は対症的治疗の両方を包含する。従って、用語「治療」及び「治療する」は、既に前記状態を特に顕性形態で発症している患者の治療的処置を含む。治療的処置は、特有の適応症の症状を軽減するための対症療法或いは適応症の状態を逆転若しくは部分的に逆転させるため又は疾患の進行を停止若しくは減速するための原因療法であってよい。従って本発明の組成物及び方法は、例えば一定期間にわたる治療的処置としてのみならず慢性療法にも使用し得る。さらに用語「治療」及び「治療する」は、予防的処置、すなわち前記状態を発症するリスクのある患者の治療を含み、それによって前記リスクを軽減する。

本発明が治療を必要とする患者に言及するとき、それは主に哺乳動物、特にヒトに関するものである。

用語「治療的に有効な量」は、(i)本明細書に記載の特定の疾患又は状態を治療又は予防するか、(ii)特定の疾患又は状態の1つ以上の症状を減弱、改善、又は排除するか、或いは(iii)特定の疾患又は状態の1つ以上の症状の発生を予防するか又は遅延させる本発明の化合物の量を意味する。

本明細書では、用語「調節される」又は「調節すること」、又は「調節する」は、特に指定のない限り、本発明の1種以上の化合物を用いたGタンパク質共役受容体GPR40の活性化を指す。

用語「媒介される」又は「媒介すること」又は「媒介する」は、特に指定のない限り、(i)本明細書に記載の特定の疾患又は状態の予防を含めた治療、(ii)特定の疾患又は状態の1つ以上の症状の減弱、改善、又は排除、或いは(iii)特定の疾患又は状態の1つ以上の症状の発生の予防又は遅延を意味する。

本明細書では、用語「置換される」は、指定された原子、基又は部分上のいずれか1個以上の水素が指示群からの選択枝と置き換わることを意味する。但し、該原子の普通の原子価を超えず、かつ該置換が容認できる安定した化合物をもたらすことを条件とする。

以下に定義する基(group)、基(radical)、又は部分中、該基に先行して炭素原子数を特定することが多く、例えば、 $C_{1-6}$ -アルキルは1~6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。一般に、2つ以上のサブ基を含んでなる基では、最後の命名サブ基がその基の付着点であり、例えば、置換基「アリール- $C_{1-3}$ -アルキル-」は、 $C_{1-3}$ -アルキル-基に結合しているアリール基を意味し、該置換基が付着しているコア又は基に $C_{1-3}$ -アルキル-基が結合している。

本発明の化合物を化学名の形でも式としても描写している場合、いずれの矛盾が生じた場合にも式が優先するものとする。

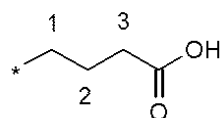
サブ基ではアスタリスクを用いて、定義どおりにコア分子と結び付いている結合を示すことができる。

置換基の原子の数は、該置換基が付着しているコア又は基に最も近い原子から始める。

【0044】

例えば、用語「3-カルボキシプロピル基」は下記置換基：

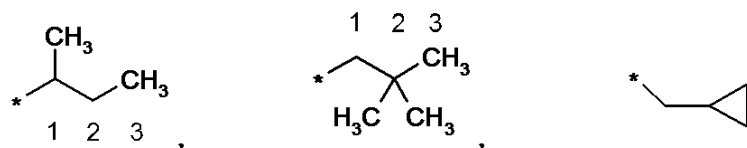
【化20】



(式中、カルボキシ基は、プロピル基の第3炭素原子に付着している)を表す。用語「1-

メチルプロピル-」、「2,2-ジメチルプロピル-」又は「シクロプロピルメチル-」基は下記基を表す。

【化 2 1】



【 0 0 4 5 】

サブ基ではアスタリスクを用いて、定義どおりにコア分子と結び付いている結合を示すことができる。

基の定義において「各X、Y及びZ基は任意に～で置換されていてもよい」等の用語は、各基X、各基Y及び各基Zがそれぞれ別々の基として又はそれぞれ複合基の一部として定義どおりに置換されていてもよいことを意味する。例えば定義「R<sup>ex</sup>は、H、C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-3</sub>-アルキル又はC<sub>1-3</sub>-アルキル-O-を表し、ここで、各アルキル基は任意に1つ以上のL<sup>ex</sup>で置換されていてもよい」等は、用語アルキルを含む前記基の各々において、すなわち基C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-3</sub>-アルキル及びC<sub>1-3</sub>-アルキル-O-において、アルキル部分が定義どおりにL<sup>ex</sup>で置換されていてもよいことを意味する。

特に指定のない限り、本明細書及び添付の特許請求の範囲全体を通じて、所与の化学式又は化学名は、その互変異性体並びに全ての立体異性体、光学異性体及び幾何異性体(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、E/Z異性体等...)及びラセミ体並びに別々のエナンチオマーの異なる比率の混合物、ジアステレオマーの混合物、又はいずれの前記形態の混合物をも該異性体及びエナンチオマーが存在する場合は包含するのみならず、その医薬的に許容できる塩を含めた塩並びに例えば遊離化合物の溶媒和物又は化合物の塩の溶媒和物を含めた水和物等のその溶媒和物を包含するものとする。

本明細書では「医薬的に許容できる」という表現を用いて、正当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症がなくヒト及び動物の組織と接触して用いるのに適しており、かつ合理的な利益/危険比で釣り合っている当該化合物、材料、組成物、及び/又は剤形を表す。

本明細書では、「医薬的に許容できる塩」は、親化合物がその酸塩又は塩基塩を作ることによって修飾されている、開示化合物の誘導体を表す。

例えば本発明の化合物を精製又は単離するのに役立つ、上述した酸以外の酸の塩(例えばトリフルオロ酢酸塩)も本発明の一部を構成する。

用語「ハロゲン」は一般的にフッ素、塩素、臭素及びヨウ素を意味する。

【 0 0 4 6 】

単独又は別の基と組み合わせた用語「C<sub>1-n</sub>-アルキル」(nは1～nの整数である)は、1～n個のC原子を有する非環式の飽和分岐若しくは直鎖炭化水素基を意味する。例えば用語C<sub>1-5</sub>-アルキルは、基H<sub>3</sub>C-、H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-、H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-、H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-、H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-及びH<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-を包含する。

単独又は別の基と組み合わせた用語「C<sub>1-n</sub>-アルキレン」(nは1～nの整数である)は、1～n個のC原子を含有する非環式の直鎖若しくは分岐鎖二価アルキル基を意味する。例えば用語C<sub>1-4</sub>-アルキレンには、-(CH<sub>2</sub>)-、-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-、-(CH(CH<sub>3</sub>))-、-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-、-(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-、-(CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))-、-(CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>)-、-(CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>))-、-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-、-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>))-、-(CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-、-(CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>)-、-(CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-、-(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-、-(CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>))-、-(CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))-、-(CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>)-、-(CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))-、-(CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-及び-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-が含まれる。

用語「C<sub>2-n</sub>-アルケニル」は、少なくとも2個の炭素原子を有する「C<sub>1-n</sub>-アルキル」の定義に規定されたとおりの基について、前記基の当該炭素原子の少なくとも2個が互いに

10

20

30

40

50

二重結合で結合している場合に用いられる。例えば用語 $C_{2-3}$ -アルケニルには、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ が含まれる。

用語「 $C_{2-n}$ -アルケニレン」は、少なくとも2個の炭素原子を有する「 $C_{1-n}$ -アルキレン」の定義に規定されたとおりの基について、前記基の当該炭素原子の少なくとも2個が互いに二重結合で結合している場合に用いられる。例えば用語 $C_{2-3}$ -アルケニレンには、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ が含まれる。

用語「 $C_{2-n}$ -アルキニル」は、少なくとも2個の炭素原子を有する「 $C_{1-n}$ -アルキル」の定義に規定されたとおりの基について、前記基の当該炭素原子の少なくとも2個が互いに三重結合で結合している場合に用いられる。例えば用語 $C_{2-3}$ -アルキニルには、 $-C \equiv CH$ 、 $-C \equiv C-CH_3$ 、 $-CH_2-C \equiv CH$ が含まれる。

10

用語「 $C_{2-n}$ -アルキニレン」は、少なくとも2個の炭素原子を有する「 $C_{1-n}$ -アルキレン」の定義に規定されたとおりの基について、前記基の当該炭素原子の少なくとも2個が互いに三重結合で結合している場合に用いられる。例えば用語 $C_{2-3}$ -アルキニレンには、 $-C \equiv C-$ 、 $-C \equiv C-CH_2-$ 、 $-CH_2-C \equiv C-$ が含まれる。

#### 【0047】

単独又は別の基と組み合わせて用いれる用語「 $C_{3-n}$ -カルボシクリル」は、3～n個のC原子を有する単環式、二環式又は三環式の飽和若しくは不飽和炭化水素基を意味する。この炭化水素基は好ましくは非芳香族である。好ましくは3～n個のC原子は1又は2個の環を形成する。二環式又は三環式環系の場合、これらの環は単結合によって互いに付着するか又は縮合するか又はスピロ環式若しくは架橋環系を形成してよい。例えば用語 $C_{3-10}$ -カルボシクリルには、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{3-10}$ -シクロアルケニル、オクタヒドロペンタレニル、オクタヒドロインデニル、デカヒドロナフチル、インダニル、テトラヒドロナフチルが含まれる。最も好ましくは、用語 $C_{3-n}$ -カルボシクリルは $C_{3-n}$ -シクロアルキル、特に $C_{3-7}$ -シクロアルキルを表す。

20

単独又は別の基と組み合わせた用語「 $C_{3-n}$ -シクロアルキル」(nは4～nの整数である)は、3～n個のC原子を有する環式飽和非分岐炭化水素基を意味する。環式基は単環式、二環式、三環式又はスピロ環式であってよく、最も好ましくは単環式である。該シクロアルキル基の例としては、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、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ビスシクロ[3.2.1.]オクチル、スピロ[4.5]デシル、ノルピニル、ノルボニル、ノルカリル、アダマンチル等

30

が挙げられる。単独又は別の基と組み合わせた用語「 $C_{3-n}$ -シクロアルケニル」(nは3～nの整数である)は、3～n個のC原子を有し、その少なくとも2個が互いに二重結合で結合している環式の不飽和であるが芳香族でない非分岐炭化水素基を意味する。例えば用語 $C_{3-7}$ -シクロアルケニルは、シクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル及びシクロヘプタトリエニルが含まれる。

#### 【0048】

本明細書で単独又は別の基と組み合わせて用いられる用語「アリール」は、特に指定のない限り、6個の炭素原子を含有する炭素環式芳香族単環式基を意味し、芳香族、飽和又は不飽和であり得る第2の5又は6員炭素環式基にさらに縮合していてもよい。アリールとしては、限定するものではないが、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチル及びジヒドロナフチルが挙げられる。さらに好ましくは、本明細書で単独又は別の基と組み合わせて用いられる用語「アリール」は、フェニル又はナフチル、最も好ましくはフェニルを意味する。

40

用途「ヘテロシクリル」は、特に指定のない限り、N、O又はS(O)<sub>r</sub> (r=0、1又は2)から選択される1個以上のヘテロ原子を含有し、さらにカルボニル基を有してよい、飽和若しくは不飽和の単環式、二環式、三環式又はスピロ炭素環式、好ましくは単環式、二環式又はスピロ環式環系を意味する。さらに好ましくは、本明細書で単独又は別の基と組み合わせて用いられる用語「ヘテロシクリル」は、N、O又はS(O)<sub>r</sub> (r=0、1又は2)から選択され

50



る1、2、3又は4個のヘテロ原子を含有し、さらにカルボニル基を有してよい、飽和若しくは不飽和、さらに好ましくは飽和単環式、二環式又はスピロ環式環系を意味する。用語「ヘテロシクリル」は、全ての可能な異性形を含むように意図される。該基の例として、アジリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、アゼパニル、ビペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラノニル、テトラヒドロピラノニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、ビペラジノニル、モルホリノニルが挙げられる。

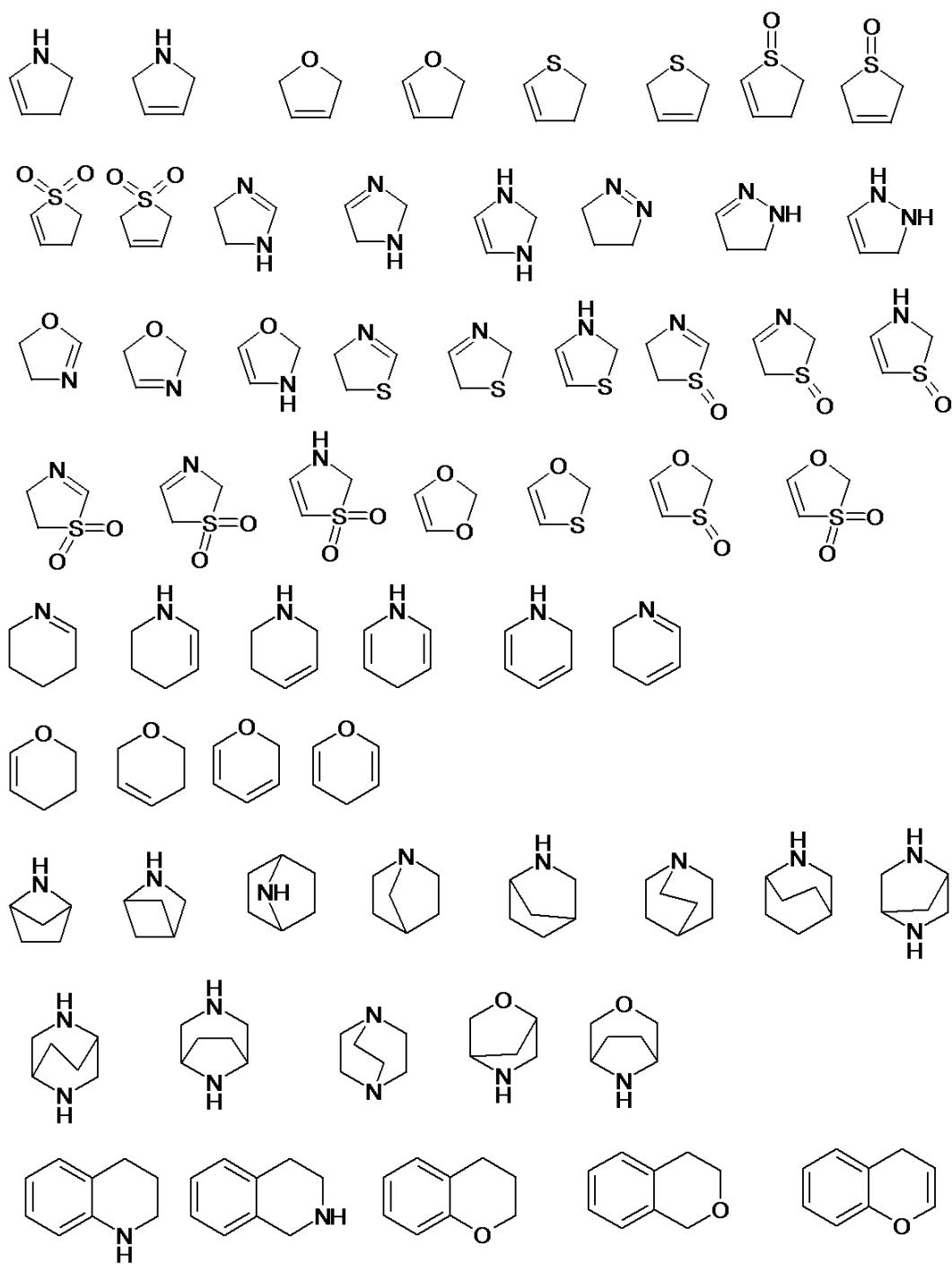
従って、用語「ヘテロシクリル」は下記例示構造を包含する。なお各形態は適切な原子価が維持される限り、いずれの原子にも共有結合を介して付着し得るので遊離基(radical)として描写していない。

【 0 0 4 9 】

[illegible]

【 0 0 5 0 】

【化 2 3】



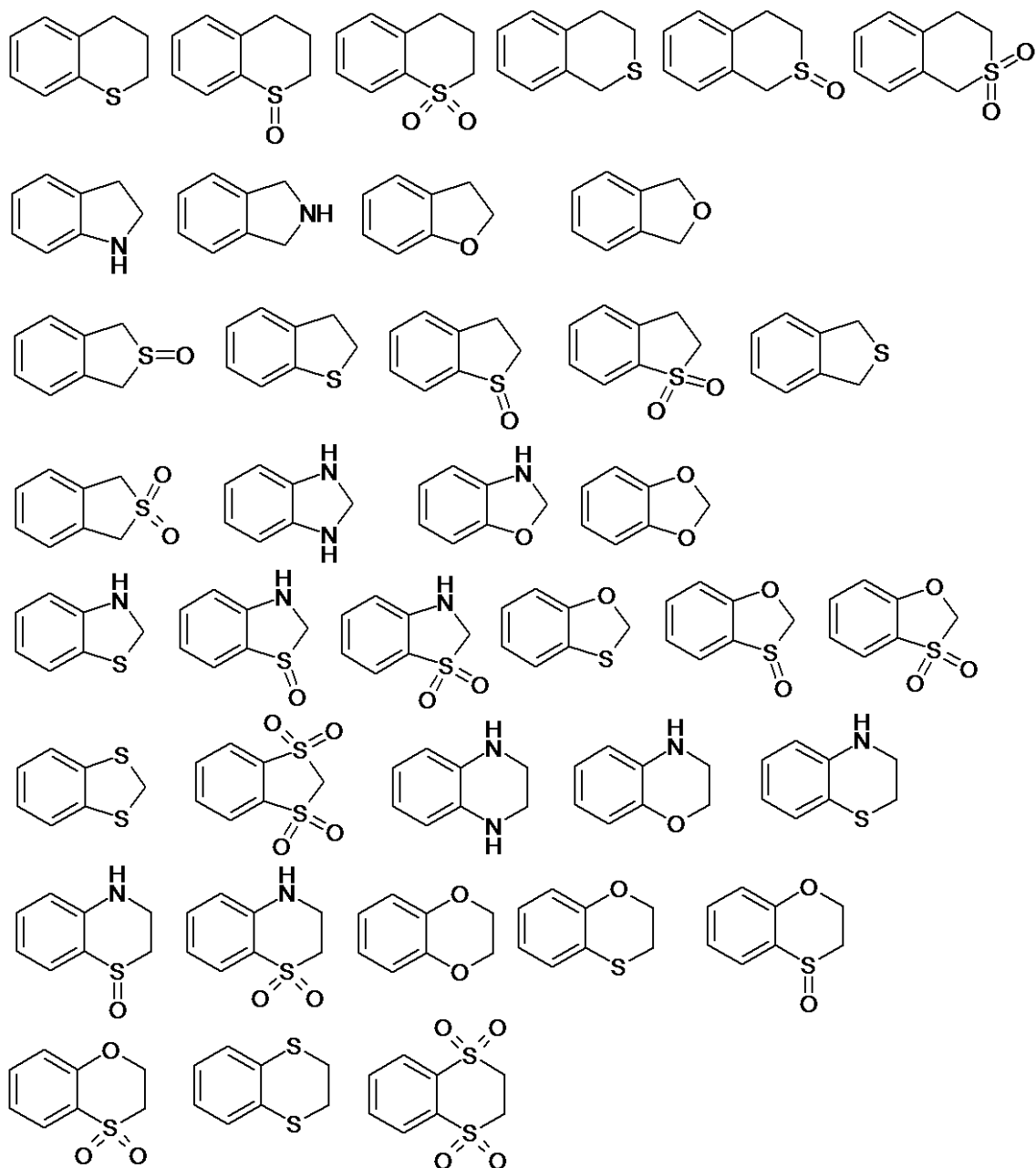
10

20

30

【 0 0 5 1 】

## 【化 2 4】



10

20

30

## 【0052】

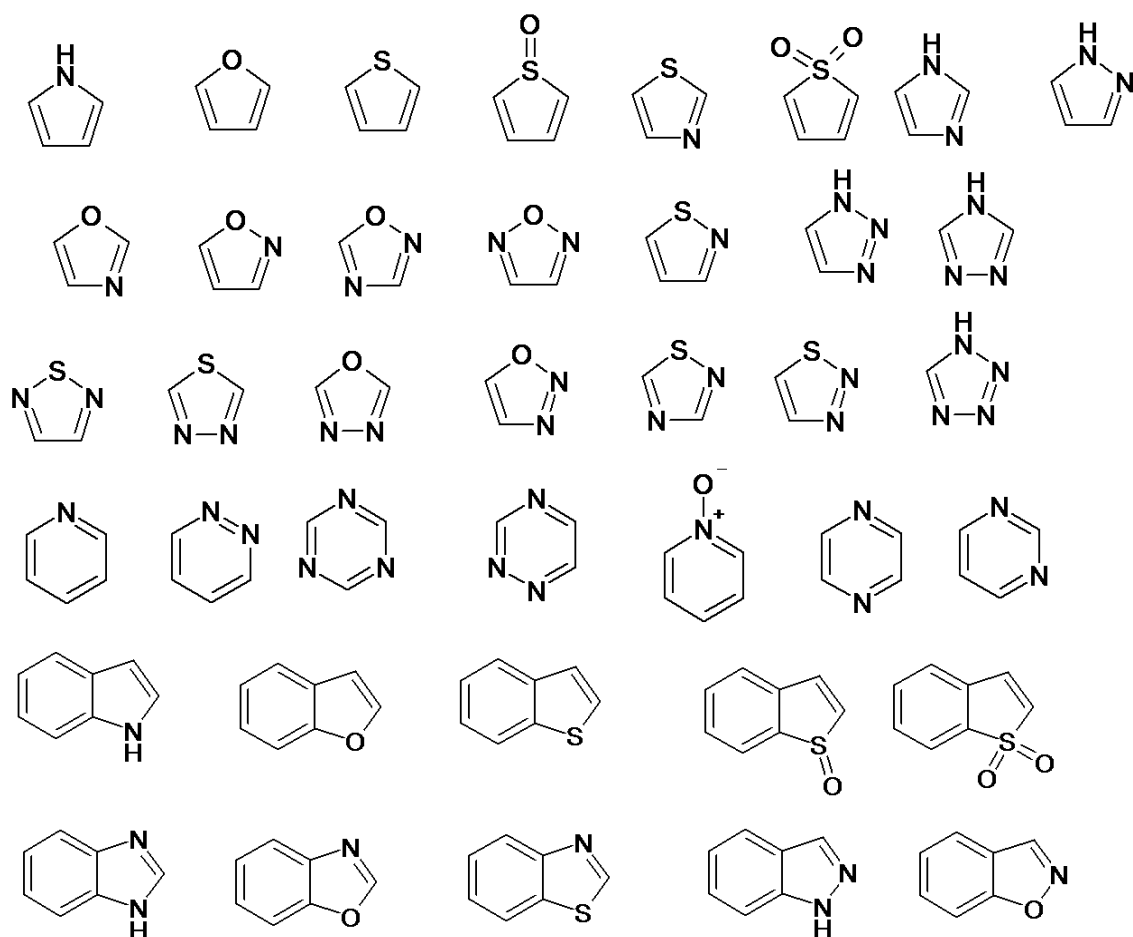
用語「ヘテロアリール」は、特に指定のない限り、N、O又はS(O)<sub>r</sub> (r=0、1又は2) から選択される1個以上のヘテロ原子を含有し、ヘテロ原子の少なくとも1個が芳香環の一部である単環式又は多環式、好ましくは単環式又は二環式環系を意味し、前記環系はカルボニル基を有してよい。さらに好ましくは、本明細書で単独又は別の基と組み合わせて用いられる用語「ヘテロアリール」は、N、O又はS(O)<sub>r</sub> (r=0、1又は2) から選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含有し、ヘテロ原子の少なくとも1個が芳香環の一部である単環式又は二環式環系を意味し、前記環系はカルボニル基を有してよい。用語「ヘテロアリール」は、全ての可能な異性形を含むように意図される。

40

従って、用語「ヘテロアリール」は下記例示構造を包含する。なお各形態は適切な原子価が維持される限り、いずれの原子にも共有結合を介して付着し得るので遊離基として描写していない。

## 【0053】

## 【化 2 5】

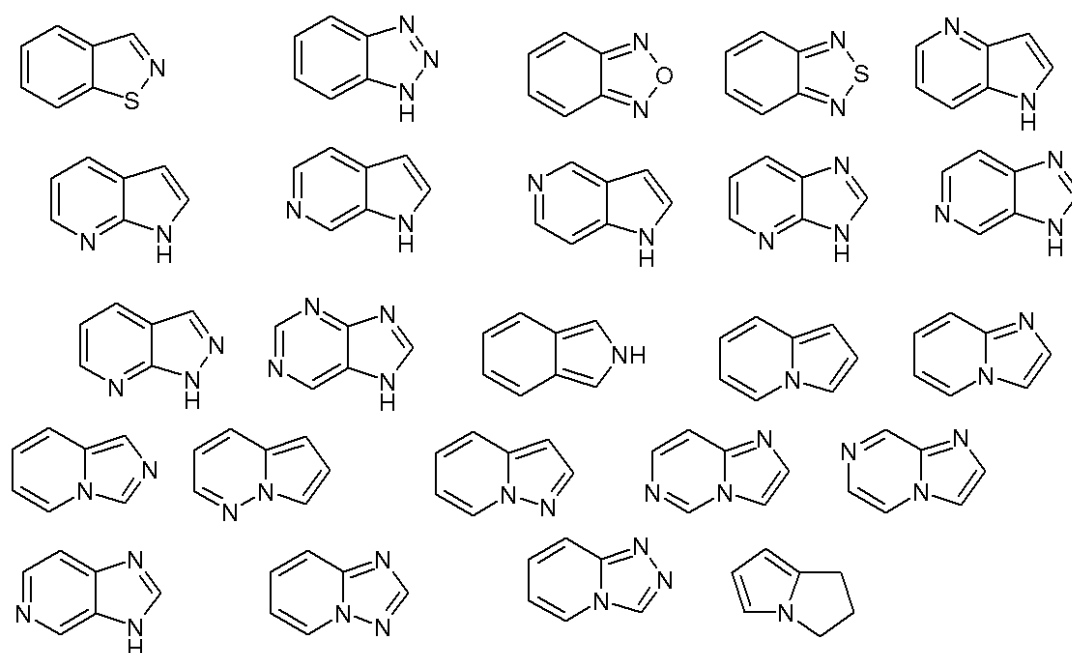


10

20

## 【 0 0 5 4】

## 【化 2 6】



30

40

## 【 0 0 5 5】

上述した多くの用語は、式又は基の定義で繰り返し使用されることがあり、いずれの場合も互いに独立に上記意味の1つを有する。

## 【 0 0 5 6】

50

## 薬理学的活性

本発明の化合物の活性を下記アッセイを用いて実証することができる。

## アッセイI:

IPOneアッセイシステムを用いるIP<sub>1</sub>蓄積測定 - ヒトGPR40受容体を安定発現する1321N1細胞(Euroscreen, Belgium)をアッセイ24時間前に黒色クリアボトムコラーゲンコート384ウェルプレート内で10%FCS、1%ピルビン酸Na及び400 µg/mLのG418を含有する培地に播種する。製造業者の説明に従ってIP<sub>1</sub>をアッセイする(Cisbio Bioassays, France)。手短に言えば、LiClを含まない刺激緩衝液(Hepes 10mM、CaCl<sub>2</sub> 1mM、MgCl<sub>2</sub> 0.5mM、KCl 4.2mM、NaCl 146mM及びグルコース5.5mM、pH7.4)で培地を置換してアッセイを開始する。50mMの最終LiCl濃度をもたらすLiClを含有する刺激緩衝液で希釈した化合物を添加して細胞を1時間37℃、10%CO<sub>2</sub>で刺激する。製造業者により提供されたHTRF抱合体(IP1-d2と抗IP1クリプテートTb)及び溶解緩衝液を添加することによってアッセイを停止する。室温で1時間のインキュベーション時間後にEnVision™, Perkin Elmerを用いてプレートを測定する。665/615nmで得られた蛍光比を用いてGraphPad Prism 5(Graphpad Software Inc, USA)を利用してIP<sub>1</sub>基準曲線及びその後の可変ヒル勾配を斟酌するS字形曲線フィッティングを用いる内挿によってpEC<sub>50</sub>値を計算する。

10

本発明の化合物は、典型的に約1nM～約10 µM、好ましくは1 µM未満、さらに好ましくは100nM未満の範囲内のEC<sub>50</sub>値を有する。

## 【0057】

アッセイIで決定した本発明の化合物のEC<sub>50</sub>値を下表に示す。化合物番号は、実験セクションの実施例番号に相当する。

20

実施例	EC <sub>50</sub> [nM]	実施例	EC <sub>50</sub> [nM]	実施例	EC <sub>50</sub> [nM]	実施例	EC <sub>50</sub> [nM]
1	5	2	36	3	24	4	5
5	6	6	8	7	18	8	325
9	29	10	3	11	12	12	479
13	5	14	4	15	35	16	5

## 【0058】

30

## アッセイII:

IPOneアッセイシステムを用いるIP<sub>1</sub>蓄積測定 - ヒトGPR40受容体を安定発現する1321N1細胞(Euroscreen, Belgium)をアッセイ24時間前に白色384ウェルプレート内で10%FCS、1%ピルビン酸Na及び400 µg/mLのG418を含有する培地に播種する。製造業者の説明に従ってIP<sub>1</sub>をアッセイする(Cisbio Bioassays, France)。手短に言えば、刺激緩衝液(Hepes 10mM、CaCl<sub>2</sub> 1mM、MgCl<sub>2</sub> 0.5mM、KCl 4.2mM、NaCl 146mM、グルコース5.5mM及びLiCl 50mM、pH7.4)で培地を置換してアッセイを開始する。LiClを含有する刺激緩衝液で希釈した化合物を添加して細胞を1時間37℃、5%CO<sub>2</sub>で刺激する。製造業者により提供されたHTRF抱合体(IP1-d2と抗IP1クリプテートTb)及び溶解緩衝液を添加することによってアッセイを停止する。室温で1時間のインキュベーション時間後にEnVision™, Perkin Elmerを用いてプレートを測定する。665/615nmで得られた蛍光比を用いてAssay Explorer 3.3ソフトウェア(Accelrys, Inc.)を利用してIP<sub>1</sub>基準曲線及びその後の可変ヒル勾配を斟酌するS字形曲線フィッティングを用いる内挿によってpEC<sub>50</sub>値を計算する。

40

本発明の化合物は、典型的に約1nM～約10 µM、好ましくは1 µM未満、さらに好ましくは100nM未満の範囲内のEC<sub>50</sub>値を有する。

## 【0059】

アッセイIIで決定した本発明の化合物のEC<sub>50</sub>値を下表に示す。化合物番号は、実験セクションの実施例番号に相当する。

実施例	EC <sub>50</sub> [nM]	実施例	EC <sub>50</sub> [nM]	実施例	EC <sub>50</sub> [nM]	実施例	EC <sub>50</sub> [nM]
17	24	18	27	19	23	20	589
21	15	22	6	23	11	24	12
25	2	26	2	27	5	28	5
29	3	30	2	31	2	32	8
33	2	34	4	35	2	36	2
37	4	38	1	40	5		

10

## 【0060】

Gタンパク質共役受容体GPR40の活性、特にアゴニスト活性を調節するそれらの能力を考慮すると、本発明の一般式Iの化合物は、その対応する塩を含め、Gタンパク質共役受容体GPR40の活性によって影響を受け得るか又は媒介される当該全ての疾患又は状態の治療に理論上は適している。

従って、本発明は、薬物としての一般式Iの化合物に関する。

さらに、本発明は、患者、好ましくはヒトにおけるGタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって媒介される疾患又は状態の治療及び／又は予防のための、本発明の一般式Iの化合物又は医薬組成物の使用に関する。

本発明のさらに別の態様では、本発明は、哺乳動物におけるGタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって媒介される疾患又は状態の治療方法であって、該治療が必要な患者、好ましくはヒトに治療的に有効な量の本発明の化合物又は医薬組成物を投与する工程を含む方法に関する。

20

Gタンパク質共役受容体GPR40のアゴニストによって媒介される疾患及び状態は代謝性疾患又は状態を包含する。一態様によれば、本発明の化合物及び医薬組成物は、糖尿病、特に2型糖尿病、1型糖尿病、糖尿病合併症(例えば網膜症、腎症又は神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍又は大血管障害等)、代謝性アシドーシス又はケトosis、反応性低血糖症、高インスリン血症、グルコース代謝障害、インスリン抵抗性、代謝症候群、様々な起源の脂質異常症、アテローム性動脈硬化症及び関連疾患、肥満症、高血圧症、慢性心不全、浮腫及び高尿酸血症の治療に特に適している。

30

本発明の化合物及び医薬組成物は、例えば膵臓細胞のアポトーシス又は壊死等の細胞変性の予防にも適している。本発明の化合物及び組成物は、膵臓細胞の機能性の改善又は回復のためにも、また膵臓細胞の数とサイズの増加のためにも適している。

従って、別の態様によれば、本発明は、代謝疾患の進行の予防、遅延、減速、及び／又は治療、特に患者の血糖コントロール及び／又は細胞機能の改善で用いるための本発明の式Iの化合物及び医薬組成物に関する。

別の態様では、本発明は、2型糖尿病、過体重、肥満症、糖尿病合併症及び関連病的状態の進行の予防、遅延、減速及び／又は治療で用いるための本発明の式Iの化合物及び医薬組成物に関する。

## 【0061】

40

さらに本発明の化合物及び医薬組成物は、下記治療法の1つ以上で使用するのに適している：

- 代謝疾患、例えば1型糖尿病、2型糖尿病、不十分な耐糖能、インスリン抵抗性、高血糖症、高脂血症、高コレステロール血症、脂質異常症、症候群X、代謝症候群、肥満症、高血圧症、慢性全身性炎症、網膜症、神経障害、腎症、アテローム性動脈硬化症、内皮機能障害又は骨関連疾患(例えば骨粗しょう症、関節リウマチ又は変形性関節症)の進行の予防、遅延、減速又は治療のため；
- 血糖コントロールの改善並びに／或いは空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコース及び／又はグリコシル化ヘモグロビンHbA1cの低減のため；
- 耐糖能障害、インスリン抵抗性及び／又は代謝症候群から2型糖尿病への進行の予防、

50

遅延、減速又は逆転のため；

- 糖尿病合併症、例えば網膜症、腎症又は神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍又は大血管障害等の中から選択される状態又は疾患の進行の予防、遅延、減速又は治療のため；
- 体重減少又は体重増加の予防又は減量の補助のため；
- 膵臓細胞の変性の予防又は治療並びに / 或いは膵臓細胞の機能性の改善及び / 又は回復並びに / 或いは膵臓インスリン分泌の機能性の回復のため；
- インスリン感受性の維持及び / 又は改善並びに / 或いは高インスリン血症及び / 又はインスリン抵抗性の予防又は治療のため。

特に、本発明の化合物及び医薬組成物は、肥満症、糖尿病(1型及び2型糖尿病、好ましくは2型糖尿病を含む)及び / 又は糖尿病合併症(例えば網膜症、腎症又は神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍又は大血管障害等)の治療に適している。

10

本発明の化合物は、2型糖尿病の治療に最も特に適している。

#### 【0062】

1日に適用できる一般式Iの化合物の用量範囲は一般的に体重1kg当たり0.001~10mg、例えば患者の体重1kg当たり0.01~8mgである。各投与量単位は便宜上0.1~1000mg、例えば0.5~500mgを含有し得る。

当然に実際の治療的に有効な量又は治療投与量は、患者の年齢と体重、投与経路及び疾患の重症度等の当業者に既知の因子によって決まるであろう。いずれの場合も化合物又は組成物は、患者特有の条件に基づいて治療的に有効な量を送達できるようにする投与量及び様式で投与されるであろう。

20

本発明の化合物、組成物は、1種以上の追加の治療薬とのいずれの組合せをも含め、経口、経皮、吸入、非経口又は舌下経路によって投与可能である。可能な投与方法のうち、経口又は静脈内投与が好ましい。

#### 【0063】

##### 医薬組成物

任意に1種以上のさらなる治療薬と併用してよい、式Iの化合物を投与するのに適した製剤は当業者には明らかであり、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、座剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、サシェ剤、注射剤、吸入剤及び散剤等が挙げられる。経口製剤、特に例えば錠剤又はカプセル剤等の固形が好ましい。医薬的に活性な化合物の含量は、有利には全体として組成物の0.1~90wt.-%、例えば1~70wt.-%の範囲内である。

30

適切な錠剤は、式Iの1種以上の化合物を既知の賦形剤、例えば不活性な希釈剤、担体、崩壊剤、アジュバント、界面活性剤、結合剤及び / 又は潤沢剤と混合することによって得られる。錠剤は数層から成ってもよい。熟練者は自身の専門知識に基づいて、所望の製剤に適した特定の賦形剤、担体及び / 又は希釈剤に精通している。望ましい特定の製剤及び投与方法に適しているものが好ましい。例えば本発明の式Iの少なくとも1種の化合物、又は該化合物の医薬的に許容できる塩と、1種以上の賦形剤、担体及び / 又は希釈剤とを混合又は組み合わせることによってのような熟練者が精通しているそれ自体既知の方法を用いて本発明の製剤を調製することができる。

#### 【0064】

40

##### 併用療法

本発明の化合物はさらに1種以上、好ましくは1種の追加の治療薬と併用してよい。一実施形態によれば、追加の治療薬は、特に例えば糖尿病、肥満症、糖尿病合併症、高血圧症、高脂血症等の代謝性疾患又は状態と関連する上記疾患又は状態の治療に有用な治療薬の群から選択される。該併用に適した追加の治療薬には、特に例えば上記適応症の1つに関して1種以上の活性物質の治療効果を増強し、及び / 又は1種以上の活性物質の投与量を減らせるようにするものが含まれる。

従って、本発明の化合物は、抗糖尿病薬、過体重及び / 又は肥満症の治療用薬剤並びに高血圧症、心不全及び / 又はアテローム性動脈硬化症の治療用薬剤から成る群より選択される1種以上の追加の治療薬と併用することができる。

50



抗糖尿病薬は、例えばメトホルミン、スルホニル尿素、ナテグリニド、レパグリニド、チアゾリジンジオン、PPAR-( $\alpha$ 、 $\gamma$ )又は $\delta$ アゴニスト又はモジュレーター、 $\alpha$ -グルコシダーゼインヒビター、DPPIVインヒビター、SGLT2インヒビター、インスリン及びインスリン類似体、GLP-1及びGLP-1類似体又はアミリン及びアミリン類似体、サイクロセット(cycloset)、11 $\beta$ -HSDインヒビターである。他の適切な併用相手は、タンパク質チロシンホスファターゼ1のインヒビター、肝臓内の調節が解除されたグルコース生成に影響を与える物質、例えばグルコース-6-ホスファターゼ、又はフルクトース-1,6-ビスホスファターゼのインヒビター、グリコーゲンホスホリラーゼ、グルカゴン受容体アンタゴニスト及びホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ、グリコーゲンシンターゼキナーゼ又はピルビン酸デヒドロゲナーゼのインヒビター、 $\beta_2$ アンタゴニスト、CCR-2アンタゴニスト又はグルコキナーゼアクチベーター等である。1種以上の高脂血症治療薬も併用相手として適している。例えばHMG-CoA-レダクターゼインヒビター、フィブラート系薬剤、ニコチン酸とその誘導体、PPAR-( $\alpha$ 、 $\gamma$ )又は $\delta$ アゴニスト又はモジュレーター、PPAR- $\alpha$ アゴニスト、ACATインヒビター又はコレステロール吸収インヒビター、例えば胆汁酸結合性物質、例えば、回腸胆汁酸輸送のインヒビター、MTPインヒビター、又はHDLを増加させる化合物、例えばCETPインヒビター又はABC1レギュレーターが挙げられる。

#### 【0065】

過体重及び/又は肥満症の治療薬は例えばカンナビノイド1受容体アンタゴニスト、MCH-1受容体アンタゴニスト、MC4受容体アゴニスト、NPY5又はNPY2アンタゴニスト、 $\beta_3$ -アゴニスト、レプチン又はレプチンミメティック、5HT<sub>2c</sub>受容体アゴニストである。

高血圧症、慢性心不全及び/又はアテローム性動脈硬化症の治療薬は例えばA-IIアンタゴニスト又はACEインヒビター、ECEインヒビター、利尿薬、 $\beta$ -ブロッカー、Caアンタゴニスト、中枢作用性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼインヒビター、血小板凝集インヒビターその他であり又はその組合せが適している。高血圧症及び糖尿病合併症の治療又は予防にはアンジオテンシンII受容体アンタゴニストを使用するのが好ましく、ヒドロクロロチアジド等の利尿薬と併用することが多い。

上記併用相手の投与量は通常、一般的に推奨されている最低用量の1/5から一般的に推奨されている用量の1/1までである。

好ましくは、本発明の化合物及び/又は任意的に1種以上の追加の治療薬と組み合わせる本発明の化合物を含む医薬組成物は運動及び/又は食事制限と併用して投与される。

従って別の態様では、本発明は、Gタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって影響を受け得るか又は媒介される疾患又は状態、特に前記及び後記疾患又は状態の治療のための、前記及び後記1種以上の追加の治療薬と組み合わせた本発明の化合物の使用に関する。

さらに別の態様では、本発明は、患者におけるGタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって媒介される疾患又は状態の治療方法であって、該治療が必要な患者、好ましくはヒトに治療的に有効な量の本発明の化合物を治療的に有効な量の前記及び後記の1種以上の追加の治療薬と組み合わせる工程を含む方法に関する。

追加の治療薬と組み合わせた本発明の化合物の使用は同時又は交互の時間に行なってもよい。

本発明の化合物と1種以上の追加の治療薬が両方とも1つの製剤、例えば錠剤又はカプセル剤と一緒に存在してよく、或いは2つの同一又は異なる製剤に別々に、例えばいわゆるキットのパーツとして存在してよい。

結果として、別の態様では、本発明は、本発明の化合物と、前記及び後記の1種以上の追加の治療薬とを含み、任意に1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤と一緒に含んでよい医薬組成物に関する。

本発明の他の特徴及び利点は、例として、本発明の原理を説明する以下のさらに詳細な実施例から明らかになるであろう。

#### 【実施例】

#### 【0066】

実施例

10

20

30

40

50

用語「周囲温度」及び「室温」は互換的に使用され、約20 の温度を示す。

序文：

原則として、調製した化合物について<sup>1</sup>H-NMR及び/又は質量スペクトルを得た。Merck シリカゲル60 F<sub>254</sub> プレート及び254nmでUV光を用いてR<sub>f</sub> 値を決定する。

生成物の特徴づけには分析HPLCパラメーターを利用した(TFAはトリフルオロ酢酸を表す)。

【 0 0 6 7 】

方法:	1			
装置:	Agilent 1200 DA及びMS検出器付き			
カラム:	XBridge C18, 3×30mm, 2.5 μm			
カラム供給業者:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% 溶媒 [H <sub>2</sub> O, 0.1%TFA]	% 溶媒 [メタノール]	流速[mL/分]	温度 [°C]
0.0	95	5	2.2	60
0.05	95	5	2.2	60
1.40	0	100	2.2	60
1.80	0	100	2.2	60

10

【 0 0 6 8 】

方法:	2			
装置:	Agilent 1200 DA及びMS検出器付き			
カラム:	XBridge C18, 3×30mm, 2.5 μm			
カラム供給業者:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% 溶媒 [H <sub>2</sub> O, 0.1%TFA]	% 溶媒 [CH <sub>3</sub> CN]	流速[mL/分]	温度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

20

30

【 0 0 6 9 】

方法:	3			
装置:	Agilent 1200 DA及びMS検出器付き			
カラム:	XBridge C18, 3×30mm, 2.5 μm			
カラム供給業者:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% 溶媒 [H <sub>2</sub> O, 0.1%TFA]	% 溶媒 [CH <sub>3</sub> CN]	流速[mL/分]	温度 [°C]
0.00	50	50	2.2	60
0.20	50	50	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

40

【 0 0 7 0 】

方法:		4		
装置:		Agilent 1200 DA及びMS検出器付き		
カラム:		Sunfire, 3×30mm, 2.5 μm		
カラム供給業者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	% 溶媒 [H <sub>2</sub> O, 0.1%TFA]	% 溶媒 [CH <sub>3</sub> CN]	流速[mL/分]	温度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

10

## 【 0 0 7 1 】

方法:		5		
装置:		Agilent 1100 DA及びMS検出器付き		
カラム:		XBridge C18, 4,6×30mm, 3.5 μm		
カラム供給業者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	% 溶媒 [H <sub>2</sub> O, 0.1%HC00H]	% 溶媒 [メタノール]	流速[mL/分]	温度 [°C]
0.0	50	50	4	60
0.15	50	50	4	60
1.7	0	100	4	60
2.25	0	100	4	60

20

## 【 0 0 7 2 】

方法:		6		
装置:		Agilent 1200 DA及びMS検出器付き		
カラム:		XBridge C18, 3.0×30mm, 2.5 μm		
カラム供給業者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	% 溶媒 [H <sub>2</sub> O, 0.1%NH <sub>4</sub> OH]	% 溶媒 [アセトニトリ ル]	流速[mL/分]	温度 [°C]
0.0	97.0	3.0	2.2	60
0.2	97.0	3.0	2.2	60
1.2	0.0	100.0	2.2	60
1.25	0.0	100.0	3.0	60
1.4	0.0	100.0	3.0	60

30

40

## 【 0 0 7 3 】

方法:	7			
装置:	Agilent 1200 DA及びMS検出器付き			
カラム:	XBridge C18, 3×30mm, 2.5 μm			
カラム供給業者:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% 溶媒 [H <sub>2</sub> O, 0.1%NH <sub>3</sub> ]	% 溶媒 [CH <sub>3</sub> CN]	流速[mL/分]	温度 [°C]
0.00	50	50	2.2	60
0.20	50	50	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

10

## 【 0 0 7 4 】

方法:	8			
装置:	Agilent 1200 DA及びMS検出器付き			
カラム:	Sunfire C18, 3×30mm, 2.5 μm			
カラム供給業者:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% 溶媒 [H <sub>2</sub> O, 0.1%TFA]	% 溶媒 [CH <sub>3</sub> CN]	流速[mL/分]	温度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

20

## 【 0 0 7 5 】

方法:	9			
装置:	Agilent 1200 DA及びMS検出器付き			
カラム:	Sunfire, 3×30mm, 2.5 μm			
カラム供給業者:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% 溶媒 [H <sub>2</sub> O, 0.1%TFA]	% 溶媒 [CH <sub>3</sub> CN]	流速[mL/分]	温度 [°C]
0.00	50	50	2.2	60
0.20	50	50	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

30

40

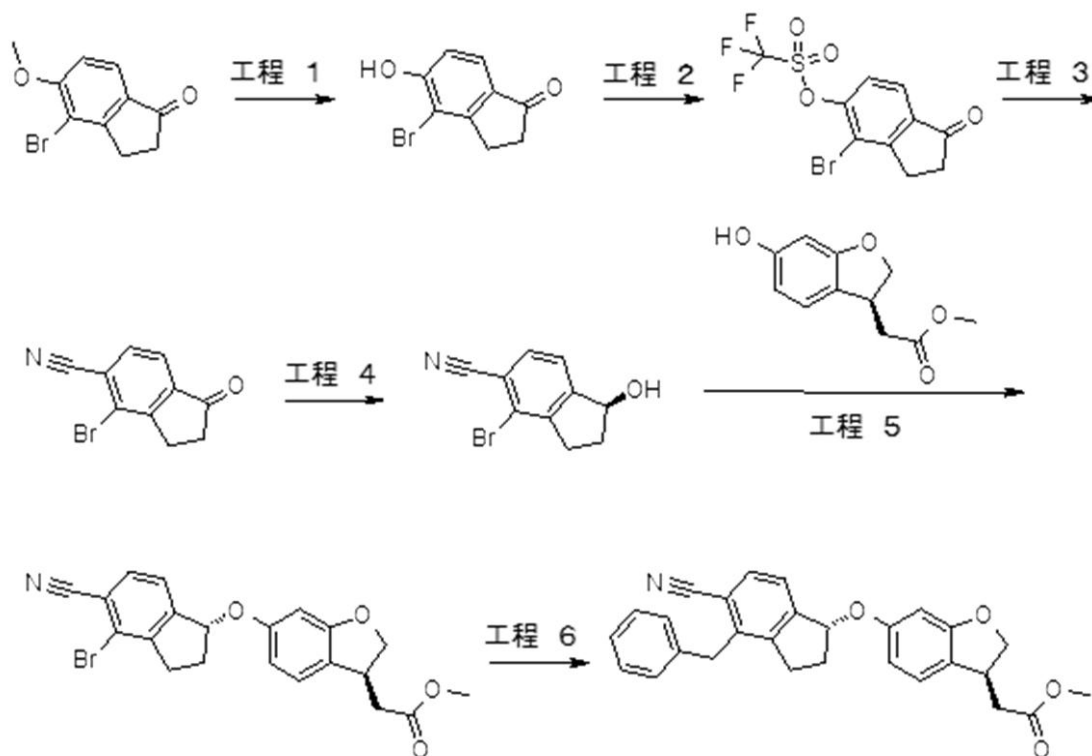
## 【 0 0 7 6 】

以下の実施例は、本発明を限定することなく、本発明を例証するものである。

中間体1

{(S)-6-[(R)-4-ベンジル-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-yl}-酢酸メチルエステル

## 【化 27】



10

20

## 【0077】

工程1: 4-ブromo-5-ヒドロキシ-インダン-1-オン

ナトリウムメタンチオラート(2.00g)を攪拌子、4-ブromo-5-メトキシ-インダン-1-オン(1.58g)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)を入れたマイクロ波バイアルに加える。バイアルをシールし、混合物を130℃に加熱し、この温度で2時間攪拌する。室温に冷ました後、混合物を酢酸エチルと1N HCl水溶液に分配する。水相を分離し、酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させる(MgSO<sub>4</sub>)。溶媒を蒸発させ、残渣をジエチルエーテルと摩砕する。沈殿物をろ別し、真空中で乾燥させて表題化合物を得る。LC(方法1): t<sub>R</sub>=0.84分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z=227/229(Br)[M+H]<sup>+</sup>。

30

工程2: トリフルオロ-メタンスルホン酸4-ブromo-1-オキシ-インダン-5-イルエステル

0℃に冷却したジクロロメタン(50mL)中の4-ブromo-5-ヒドロキシ-インダン-1-オン(5.0g)と2,6-ジメチルピリジン(5.1mL)の溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物(4.0mL)を滴加する。冷浴を除去し、混合物を室温で2時間攪拌する。溶液をNH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液とジクロロメタンに分配する。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮する。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル 99:1 50:50)して表題化合物を得る。LC(方法2): t<sub>R</sub>=1.08分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z=359/361(Br)[M+H]<sup>+</sup>。

工程3: 4-ブromo-1-オキシ-インダン-5-カルボニトリル

40

Zn(CN)<sub>2</sub>(0.60g)及び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン(0.92g)をトリフルオロ-メタンスルホン酸4-ブromo-1-オキシ-インダン-5-イルエステル(5.90g)のN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)中の溶液に室温に加える。混合物をArで5分間パージした後トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(760mg)を加える。混合物を70℃に加熱し、この温度で1時間攪拌する。室温に冷ました後、酢酸エチルを加えて結果として生じる混合物を水及びブラインで洗浄する。有機相を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮する。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル 99:1 50:50)して表題化合物を得る。LC(方法2): t<sub>R</sub>=0.88分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z=234/236(Br)[M-H]<sup>+</sup>。

工程4: (S)-4-ブromo-1-ヒドロキシ-インダン-5-カルボニトリル

氷浴で冷却したジクロロメタン(30mL)中のトリエチルアミン(5.7mL)の溶液にギ酸(1.8m

50

L)を加える。4-ブロモ-1-オキソ-インダン-5-カルボニトリル(3.20g)を加え、フラスコをArで5分間パージする。クロロ{[(1S,2S)-(-)-2-アミノ-1,2-ジフェニルエチル](4-トルエンスルホニル)アミド}-(メシチレン)ルテニウム(II)(0.40g; 或いは、N-[(1S,2S)-2-アミノ-1,2-ジフェニルエチル]-4-メチルベンゼンスルホンアミドとジクロロ(p-シメン)-ルテニウム(II)ダイマーから触媒を現場形成する)を加えて混合物を室温で2時間攪拌する。混合物をジクロロメタンで希釈し、水及びブラインで洗浄し、乾燥させる(MgSO<sub>4</sub>)。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上でクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル 80:20 20:80)して表題化合物を得る。LC(方法2): t<sub>R</sub>=0.84分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z=260/262(Br)[M+Na]<sup>+</sup>。

工程5: {(S)-6-[(R)-4-ブロモ-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

10

テトラヒドロフラン(5mL)中のアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル(3.30g)の溶液をテトラヒドロフラン(25mL)中の(S)-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル(調製についてはWO 2008001931参照; 2.10g)、(S)-4-ブロモ-1-ヒドロキシ-インダン-5-カルボニトリル(2.40g)及びトリ-n-ブチル-ホスフィン(3.8mL)の溶液に45分かけて-10℃で滴加する。結果として生じる溶液を30分間攪拌してから酢酸エチルで希釈する。結果として生じる溶液を水とブラインで洗浄し、乾燥させる(MgSO<sub>4</sub>)。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上でクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル 99:1 70:30)して表題化合物を得る。LC(方法2): t<sub>R</sub>=1.15分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z=428/430(Br)[M+H]<sup>+</sup>。

20

工程6: {(S)-6-[(R)-4-ベンジル-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

攪拌子、{(S)-6-[(R)-4-ブロモ-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル(0.10g)、及びテトラヒドロフラン(1mL)を入れたフラスコをArで5分間パージする。ベンジル亜鉛ブロミド(テトラヒドロフラン中0.5mol/L, 1.5mL)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(30mg)を加えて混合物を60℃に加熱する。混合物を60℃で一晩攪拌してから室温に冷ます。NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加え、結果として生じる混合物を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた抽出物を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮する。粗製表題化合物をさらに精製せずに使用する。LC(方法4): t<sub>R</sub>=1.23分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z=462[M+Na]<sup>+</sup>。

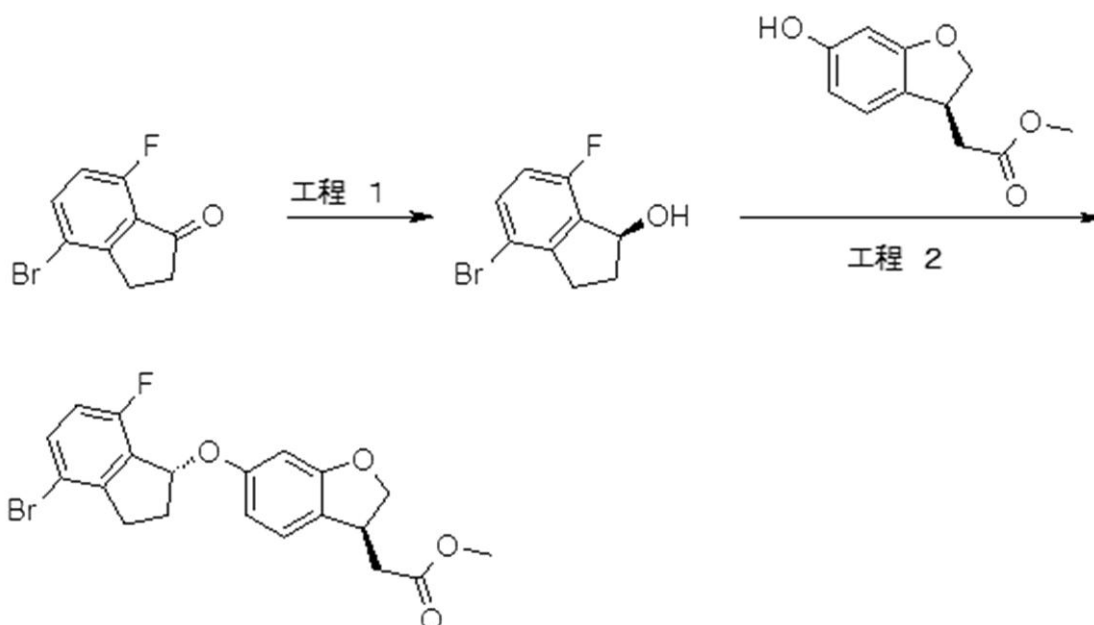
30

【0078】

中間体2

{(S)-6-[(R)-4-ブロモ-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

## 【化 28】



10

## 【0079】

工程1：(S)-4-ブromo-7-フルオロ-インダン-1-オール

20

中間体1の工程4に記載の手順と類似した手順に従って4-ブromo-7-フルオロ-インダン-1-オンから表題化合物を調製する。LC(方法1)： $t_R=1.04$ 分；質量スペクトル( $ESI^+$ )： $m/z=213/215(Br)[M+H-H_2O]^+$ 。

工程2：{(S)-6-[(R)-4-ブromo-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

テトラヒドロフラン(80mL)中のアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル(18.0g)の溶液を-10で45分かけてテトラヒドロフラン(320mL)中の[(S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸メチルエステル(調製についてはWO 2008001931参照；11.0g)、(S)-4-ブromo-7-フルオロ-インダン-1-オール(11.95g)、トリ-n-ブチル-ホスフィン(19.3mL)の溶液に滴加する。結果として生じる溶液を30分間攪拌してから $NaHCO_3$ 飽和水溶液とジクロロメタンに分配する。水相を分離してジクロロメタンで抽出する。混ぜ合わせた有機相を乾燥させ( $MgSO_4$ )、濃縮する。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル 90:10 70:30)して表題化合物を得る。LC(方法1)： $t_R=1.41$ 分；質量スペクトル( $ESI^+$ )： $m/z=421/423(Br)[M+H]^+$ 。

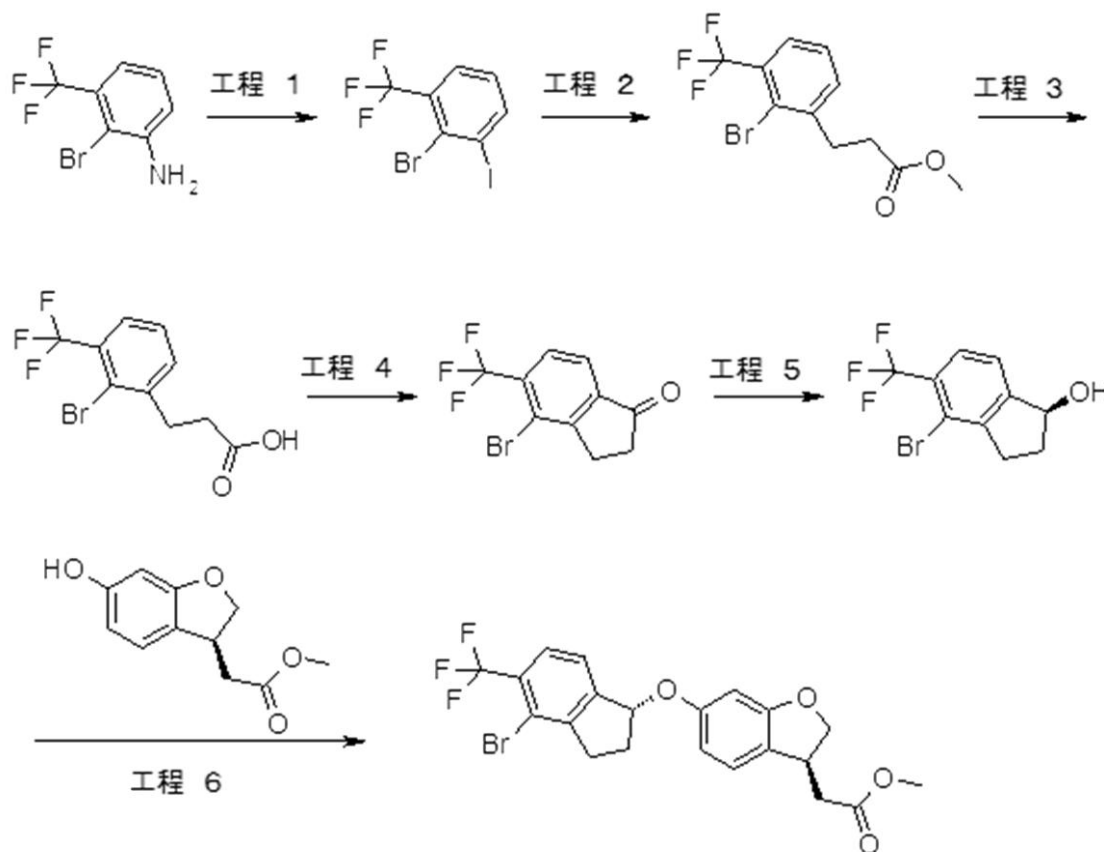
30

## 【0080】

中間体3

{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

## 【化 2 9】



10

20

## 【0081】

工程1：2-ブromo-1-ヨード-3-トリフルオロメチル-ベンゼン

水(0.5mL)中の $\text{NaNO}_2$ (0.15g)の氷冷溶液を2-ブromo-3-トリフルオロメチル-アニリン(0.48g)、濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (2mL)、及び水(1.8mL)の溶液に約5 で加える。混合物を冷浴内で20分間攪拌してから水(0.5mL)中のKI(0.56g)と $\text{I}_2$ (0.56g)の溶液に注ぐ。ガス発生を終止後、混合物を40 に加熱し、この温度で1時間攪拌する。混合物を室温に冷まして $\text{Na}_2\text{SO}_3$ 水溶液を加える。結果として生じる混合物を酢酸エチルで抽出し、混ぜ合わせた抽出物を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮する。溶媒を蒸発させ、残渣をクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル 95:5 90:10)して表題化合物を得る。

30

工程2：3-(2-ブromo-3-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル

攪拌子、2-ブromo-1-ヨード-3-トリフルオロメチル-ベンゼン(4.04g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.0mL)、アクロレインジメチルアセタール(1.76g)、テトラブチルアンモニウムクロリド(3.30g)、及び乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)を入れたマイクロ波適合バイアルをArで5分間パージする。酢酸パラジウム(II)(0.13g)を加え、バイアルをシールし、混合物をマイクロ波オーブン内で120 にて20分間攪拌する。室温に冷ました後、混合物を酢酸エチルで希釈し、結果として生じる混合物を1M HCl水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させる( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。溶媒を蒸発させ、残渣をクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル 90:10)して表題化合物を得る。

40

工程3：3-(2-ブromo-3-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオン酸

実施例1に記載の手順と類似した手順に従って3-(2-ブromo-3-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステルから表題化合物を調製する。LC(方法5)： $t_R=0.93$ 分；質量スペクトル( $\text{ESI}^-$ )： $m/z=295/297(\text{Br})[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

工程4：4-ブromo-5-トリフルオロメチル-インダン-1-オン

トリフルオロメタン-スルホン酸(30mL)中の3-(2-ブromo-3-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオン酸(3.25g)を75 で2.5時間攪拌する。室温に冷ました後、混合物を水中に注ぎ、結果として生じる混合物を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた有機抽出物をNaHC

50



O<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮する。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル 90:10 80:20)して表題化合物を得る。LC(方法5) : t<sub>R</sub>=0.90分。

工程5 : (S)-4-ブromo-5-トリフルオロメチル-インダン-1-オール

中間体1の工程4に記載の手順と類似した手順に従って4-ブromo-5-トリフルオロメチル-インダン-1-オンから表題化合物を調製する。LC(方法5) : t<sub>R</sub>=0.94分 ; 質量スペクトル(ESI<sup>-</sup>) : m/z=279/281(Br)[M-H]<sup>-</sup>。

工程6 : {(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

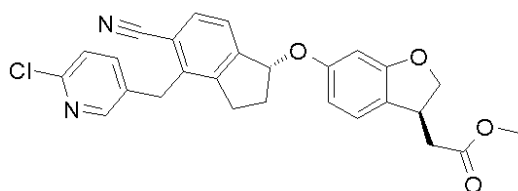
中間体2の工程2に記載の手順と類似した手順に従って[(S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸メチルエステル及び(S)-4-ブromo-5-トリフルオロメチル-インダン-1-オールから表題化合物を調製する。LC(方法5) : t<sub>R</sub>=1.62分 ; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z=471/473(Br)[M+H]<sup>+</sup>。

【0082】

中間体4

{(S)-6-[(R)-4-(6-クロロ-ピリジン-3-イルメチル)-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化30】



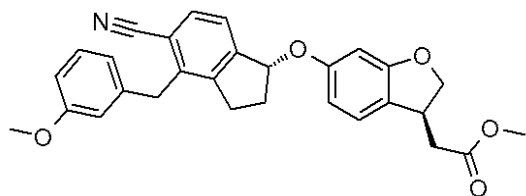
中間体1の工程6に記載の手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル及び6-クロロ-ピリジン-3-イルメチル亜鉛クロリドから表題化合物を調製する。LC(方法4) : t<sub>R</sub>=1.17分 ; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z=475/477[M+H]<sup>+</sup>。

【0083】

中間体5

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(3-メトキシ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化31】



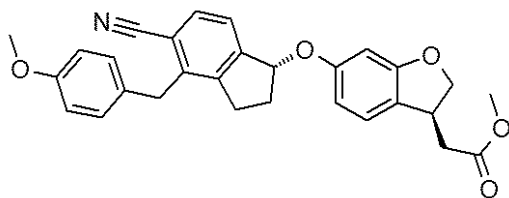
中間体1の工程6に記載の手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル及び3-メトキシ-ベンジル亜鉛クロリドから表題化合物を調製する。LC(方法4) : t<sub>R</sub>=1.22分 ; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z=492[M+Na]<sup>+</sup>。

【0084】

中間体6

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(4-メトキシ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

## 【化 3 2】



中間体1の工程6に記載の手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル及び4-メトキシ-ベンジル亜鉛クロリドから表題化合物を調製する。LC(方法4):  $t_R=1.22$ 分; 質量スペクトル( $ESI^+$ ):  $m/z=492 [M+Na]^+$ 。

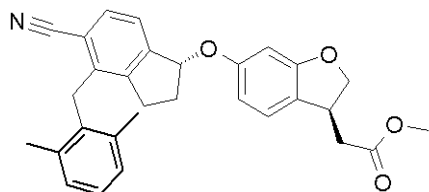
10

## 【0085】

中間体7

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(2,6-ジメチル-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

## 【化 3 3】



20

撹拌子及び無水LiCl(49mg)を入れたフラスコを高真空(約1mbar)下で180 に加熱する。30分後フラスコを室温に冷まし、Arで満たしてZn粉末(84mg)をAr雰囲気下で加える。フラスコを再び真空(約1mbar)にして180 に加熱する。さらに30分後、フラスコを室温に冷まし、再びArで満たす。テトラヒドロフラン(乾燥,0.5mL)を加えてZnを1,2-ジブromエタン(2  $\mu$ L)及びトリメチルシリルクロリド(1.5  $\mu$ L)で活性化する(比較のため例えばSynthesis 2009, 681-6参照)。テトラヒドロフラン(乾燥,2mL)中の2,6-ジメチルベンジルプロミド(0.23g)の溶液を滴加する。混合物を30分間撹拌した後テトラヒドロフラン(乾燥,2mL)中の{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル(0.10g)と[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]-(3-クロロピリジル)-パラジウム(II)ジクロリド(Pd-PEPPSI-IPr,20mg)を加える。混合物を60 に加熱し、この温度で一晩撹拌する。室温に冷ました後、NH<sub>4</sub>Cl溶液を加え、結果として生じる混合物を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた抽出物を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮する。残渣を逆相HPLC(MeCN/水/NH<sub>4</sub>OH)で精製して表題化合物を得る。LC(方法4):  $t_R=1.28$ 分; 質量スペクトル( $ESI^+$ ):  $m/z=468[M+H]^+$ 。

30

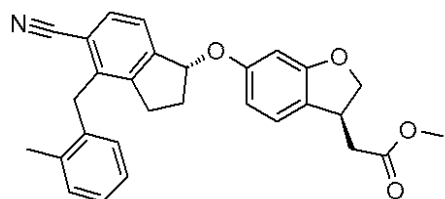
## 【0086】

中間体8

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(2-メチル-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

40

## 【化 3 4】



中間体1の工程6に記載の手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル及び2-メチル-ベンジル亜鉛クロリドから表題化合物を調製する。LC(方法4):  $t_R=1.22$ 分; 質量

50

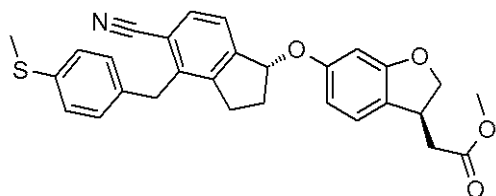
スペクトル( $\text{ESI}^+$ ) :  $m/z=476$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

【 0 0 8 7 】

中間体9

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(4-メチルスルファニル-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化 3 5】



10

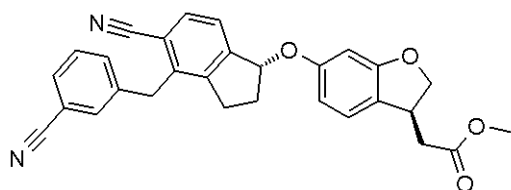
中間体7のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル及び4-メチルスルファニル-ベンジルブロミドから表題化合物を調製する。LC(方法4) :  $t_R=1.1$  2分 ; 質量スペクトル( $\text{ESI}^+$ ) :  $m/z=508$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

【 0 0 8 8 】

中間体10

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(3-シアノ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化 3 6】



20

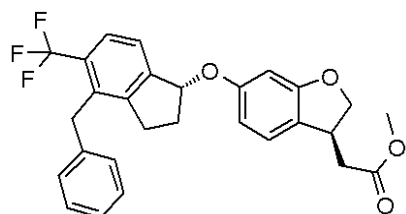
中間体1の工程6に記載の手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル及び3-シアノ-ベンジル亜鉛ブロミドから表題化合物を調製する。LC(方法4) :  $t_R=1.18$ 分 ; 質量スペクトル( $\text{ESI}^+$ ) :  $m/z=487$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

【 0 0 8 9 】

中間体11

{(S)-6-[(R)-4-ベンジル-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化 3 7】



30

40

中間体1の工程6に記載の手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル及びベンジル亜鉛ブロミドから表題化合物を調製する。LC(方法3) :  $t_R=0.94$ 分 ; 質量スペクトル( $\text{ESI}^+$ ) :  $m/z=505$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

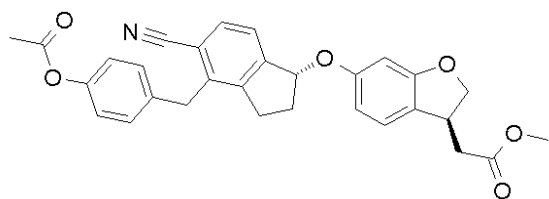
【 0 0 9 0 】

中間体12

{(S)-6-[(R)-4-(4-アセトキシ-ベンジル)-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

50

## 【化 3 8】



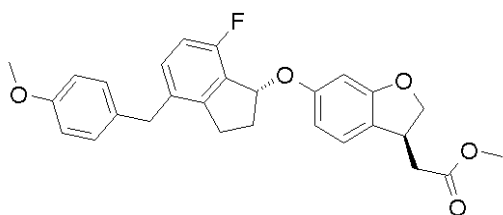
中間体7のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル及び4-アセトキシ-ベンジルブロミドから表題化合物を調製する。

## 【0091】

中間体13

{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(4-メトキシ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

## 【化 3 9】



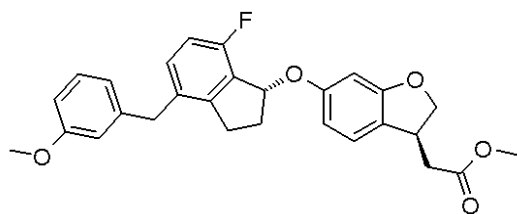
{(S)-6-[(R)-4-ブromo-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル(84mg)、4-メトキシ-ベンジル亜鉛クロリド(テトラヒドロフラン中0.5mol/L, 1.2mL)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(23mg)から表題化合物を調製する。脱気テトラヒドロフラン(1mL)をAr雰囲気下に加え、混合物を60℃に加熱し、この温度で一晩振とうさせる。室温に冷ました後、混合物を4N塩酸水溶液(1mL)で酸性にしてからアンモニア飽和水溶液で中和する。有機相を分離し、N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)で希釈し、逆相HPLC(MeCN/水)で精製して表題化合物を得る。LC(方法6):  $t_R$ =1.16分。

## 【0092】

中間体14

{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(3-メトキシ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

## 【化 4 0】



{(S)-6-[(R)-4-ブromo-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル(84mg)、3-メトキシ-ベンジル亜鉛クロリド(テトラヒドロフラン中0.5mol/L, 1.2mL)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(23mg)から表題化合物を調製する。脱気テトラヒドロフラン(1mL)をAr雰囲気下に加え、混合物を60℃に加熱し、この温度で一晩振とうさせる。混合物を4N塩酸水溶液(1mL)で酸性にしてからアンモニア飽和水溶液で中和する。有機相を分離し、N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)で希釈し、逆相HPLC(MeCN/水)で精製して表題化合物を得る。LC(方法6):  $t_R$ =1.17分。

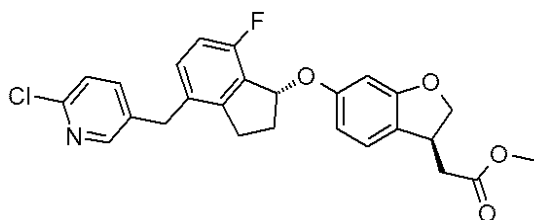
## 【0093】

中間体15

{(S)-6-[(R)-(6-クロロ-ピリジン-3-イルメチル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2

,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

## 【化 4 1】



{(S)-6-[(R)-4-ブromo-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル(84mg)、(2-クロロ-ピリダ-5-イル)メチル亜鉛クロリド(テトラヒドロフラン中0.5mol/L, 1.2mL)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(23mg)から表題化合物を調製する。脱気テトラヒドロフラン(1mL)をAr雰囲気下で加え、混合物を60 に加熱し、この温度で一晩振とうさせる。混合物を4N塩酸水溶液(1mL)で酸性にしてからアンモニア飽和水溶液で中和する。有機相を分離し、N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)で希釈し、逆相HPLC(MeCN/水)で精製して表題化合物を得る。LC(方法6):  $t_R=1.04$ 分。

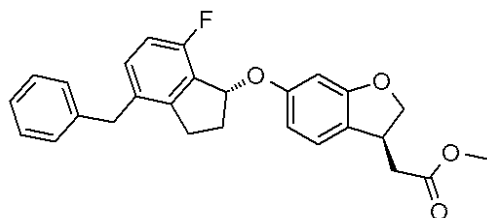
10

## 【 0 0 9 4 】

中間体16

{(S)-6-[(R)-4-ベンジル-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

## 【化 4 2】



{(S)-6-[(R)-4-ブromo-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル(84mg)、ベンジル亜鉛プロミド(テトラヒドロフラン中0.5mol/L, 1.2mL)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(23mg)から表題化合物を調製する。脱気テトラヒドロフラン(1mL)をAr雰囲気下で加え、混合物を60 に加熱し、この温度で一晩振とうさせる。反応混合物を4N塩酸水溶液(1mL)で酸性にしてからアンモニア飽和水溶液で中和する。有機相を分離し、N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)で希釈し、逆相HPLC(MeCN/水)で精製して表題化合物を得る。LC(方法6):  $t_R=1.19$ 分。

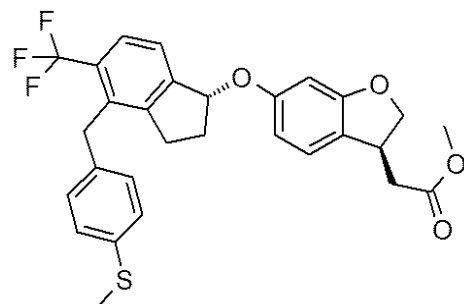
30

## 【 0 0 9 5 】

中間体17

{(S)-6-[(R)-4-(4-メチルスルファニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

## 【化 4 3】



40

中間体7のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチル

50

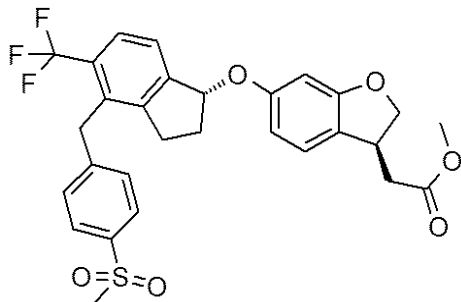
エステル及び4-メチルスルファニル-ベンジルブロミドから表題化合物を調製する。

【0096】

中間体18

{(S)-6-[(R)-4-(4-メチルスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化44】



10

3-クロロ-ペルオキ安息香酸(70%, 76mg)をジクロロメタン(2mL)中の{(S)-6-[(R)-4-(4-メチルスルファニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル(65mg)の溶液に室温で加える。溶液を室温で3時間攪拌してから濃縮する。残渣をメタノールに取り、クロマトグラフ処理(HPLC, アセトニトリル/水)して表題化合物を得る。LC(方法3):  $t_R=0.65$ 分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>):  $m/z=583$ [M+Na]<sup>+</sup>。

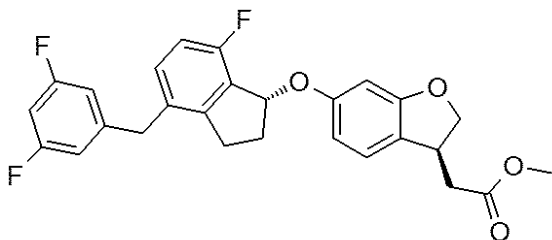
20

【0097】

中間体19

{(S)-6-[(R)-4-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化45】



30

中間体1の工程6に記載の手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル及び3,5-ジフルオロ-ベンジル亜鉛ブロミドから表題化合物を調製し、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]-(3-クロロピリジル)-パラジウム(II)ジクロリド(Pd-PEPPSI-IPr)を触媒として使用する。LC(方法9):  $t_R=0.91$ 分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>):  $m/z=491$ [M+Na]<sup>+</sup>。

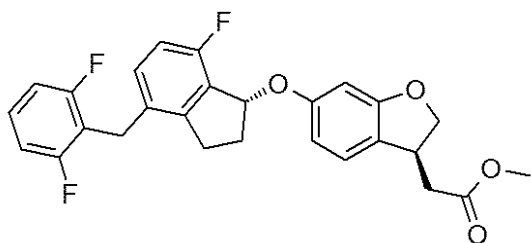
【0098】

中間体20

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジフルオロ-ベンジル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

40

## 【化 4 6】



中間体1の工程6に記載の手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル及び2,6-ジフルオロ-ベンジル亜鉛ブロミドから表題化合物を調製し、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]-(3-クロロピリジル)-パラジウム(II)ジクロリド(Pd-PEPPSI-IPr)を触媒として使用する。LC(方法9):  $t_R=0.91$ 分; 質量スペクトル( $ESI^+$ ):  $m/z=491 [M+Na]^+$ 。

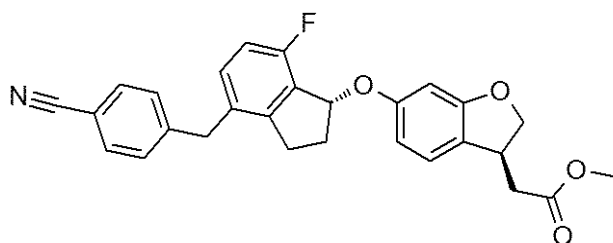
10

## 【 0 0 9 9】

中間体21

{(S)-6-[(R)-4-(4-シアノ-ベンジル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

## 【化 4 7】



20

中間体1の工程6に記載の手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル及び4-シアノ-ベンジル亜鉛ブロミドから表題化合物を調製し、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]-(3-クロロピリジル)-パラジウム(II)ジクロリド(Pd-PEPPSI-IPr)を触媒として使用する。LC(方法9):  $t_R=0.74$ 分; 質量スペクトル( $ESI^+$ ):  $m/z=458 [M+H]^+$ 。

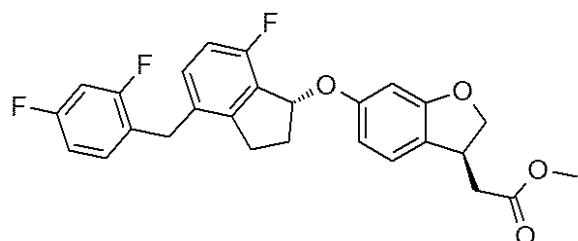
30

## 【 0 1 0 0】

中間体22

{(S)-6-[(R)-4-(2,4-ジフルオロ-ベンジル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

## 【化 4 8】



40

中間体1の工程6に記載の手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル及び2,4-ジフルオロ-ベンジル亜鉛ブロミドから表題化合物を調製し、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]-(3-クロロピリジル)-パラジウム(II)ジクロリド(Pd-PEPPSI-IPr)を触媒として使用する。LC(方法9):  $t_R=0.91$ 分; 質量スペクトル( $ESI^+$ ):  $m/z=491 [M+Na]^+$ 。

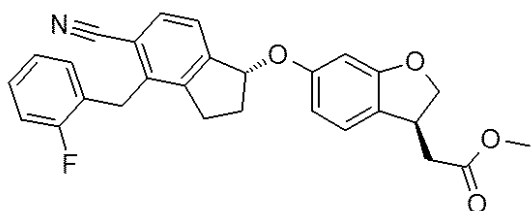
50

## 【 0 1 0 1 】

中間体23

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(2-フルオロ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

## 【化 4 9】



10

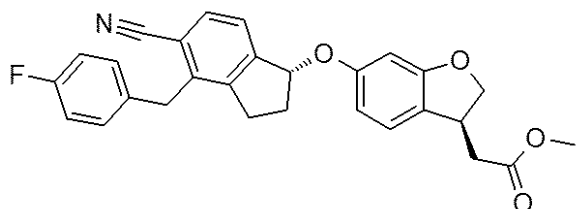
中間体7のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル及び2-フルオロ-ベンジルプロミドから表題化合物を調製する。LC(方法6)： $t_R=1.19$ 分；質量スペクトル( $ESI^+$ )： $m/z=458[M+H]^+$ 。

## 【 0 1 0 2 】

中間体24

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(4-フルオロ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

## 【化 5 0】



20

中間体7のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル及び4-フルオロ-ベンジルプロミドから表題化合物を調製する。LC(方法6)： $t_R=1.18$ 分；質量スペクトル( $ESI^+$ )： $m/z=458[M+H]^+$ 。

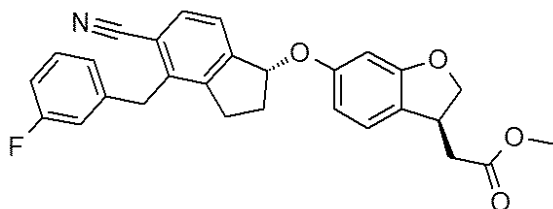
30

## 【 0 1 0 3 】

中間体25

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(3-フルオロ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

## 【化 5 1】



40

中間体1の工程6に記載の手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル及び3-フルオロ-ベンジル亜鉛プロミドから表題化合物を調製し、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]-(3-クロロピリジル)-パラジウム(II)ジクロリド(Pd-PEPPSI-IPr)を触媒として使用する。LC(方法4)： $t_R=1.22$ 分；質量スペクトル( $ESI^+$ )： $m/z=458[M+H]^+$ 。

## 【 0 1 0 4 】

中間体26

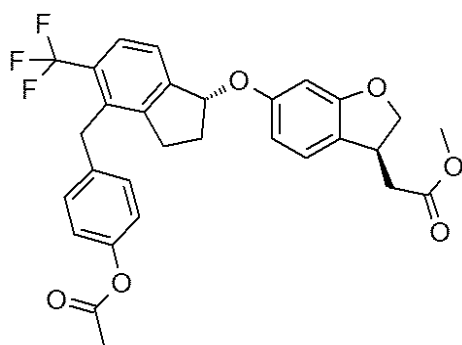
{(S)-6-[(R)-4-(4-アセトキシ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]

50



## ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

## 【化52】



10

中間体7のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル及び4-アセトキシ-ベンジルプロミドから表題化合物を調製する。LC(方法8) :  $t_R$  = 1.27分 ; 質量スペクトル( $ESI^+$ ) :  $m/z$  = 541[M+H] $^+$ 。

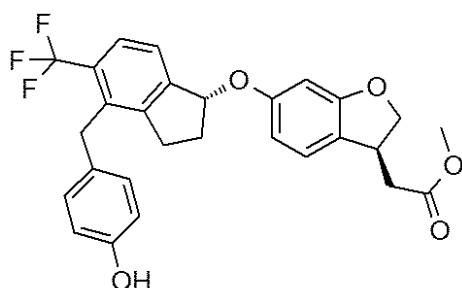
## 【0105】

中間体27

{(S)-6-[(R)-4-(4-ヒドロキシ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

20

## 【化53】



{(S)-6-[(R)-4-(4-アセトキシ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル(0.19g)、 $K_2CO_3$ (0.08g)、及びメタノール(5mL)の混合物を室温で2時間撹拌する。溶液を1N HCl水溶液で中和して濃縮する。残渣に水を加え、結果として生じる混合物を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた抽出物を乾燥させ( $MgSO_4$ )、濃縮する。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル)して表題化合物を得る。LC(方法8) :  $t_R$  = 1.22分 ; 質量スペクトル( $ESI^+$ ) :  $m/z$  = 521[M+Na] $^+$ 。

30

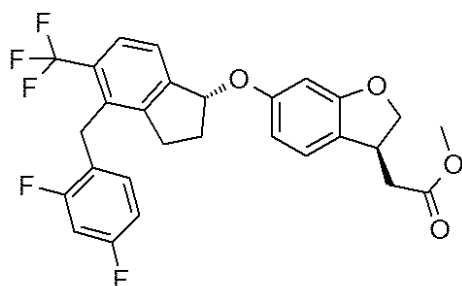
## 【0106】

中間体28

{(S)-6-[(R)-4-(2,4-ジフルオロ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

40

## 【化54】



中間体1の工程6に記載の手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-トリフ

50

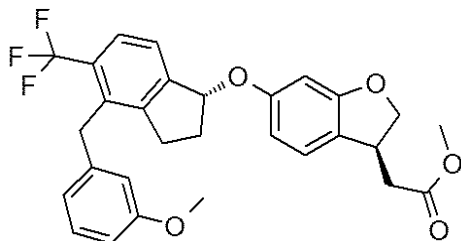
ルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル及び2,4-ジフルオロ-ベンジル亜鉛ブロミドから表題化合物を調製し、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]-(3-クロロピリジル)-パラジウム(II)ジクロリド(Pd-PEPPSI-IPr)を触媒として使用する。LC(方法3)： $t_R=0.98$ 分；質量スペクトル( $ESI^+$ )： $m/z=541[M+Na]^+$ 。

【0107】

中間体29

{(S)-6-[(R)-4-(3-メトキシ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化55】



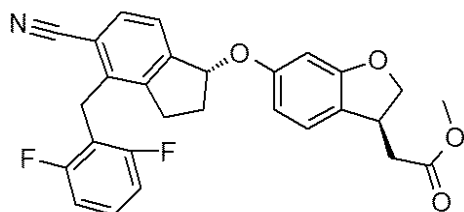
中間体1の工程6に記載の手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル及び3-メトキシ-ベンジル亜鉛ブロミドから表題化合物を調製し、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]-(3-クロロピリジル)-パラジウム(II)ジクロリド(Pd-PEPPSI-IPr)を触媒として使用する。LC(方法8)： $t_R=1.30$ 分；質量スペクトル( $ESI^+$ )： $m/z=535[M+Na]^+$ 。

【0108】

中間体30

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(2,6-ジフルオロ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化56】



中間体1の工程6に記載の手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル及び2,6-ジフルオロ-ベンジル亜鉛ブロミドから表題化合物を調製し、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]-(3-クロロピリジル)-パラジウム(II)ジクロリド(Pd-PEPPSI-IPr)を触媒として使用する。LC(方法4)： $t_R=1.22$ 分；質量スペクトル( $ESI^+$ )： $m/z=476[M+H]^+$ 。

【0109】

中間体31

{(S)-6-[(R)-4-(3-フルオロ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

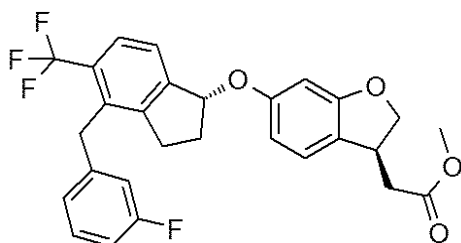
10

20

30

40

## 【化 5 7】



中間体1の工程6に記載の手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチル  
 エステル及び3-フルオロ-ベンジル亜鉛クロリドから表題化合物を調製し、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]-(3-クロロピリジル)-パラジウム(I)  
 I)ジクロリド(Pd-PEPPSI-IPr)を触媒として使用する。LC(方法7):  $t_R=0.98$ 分; 質量スペ  
 クトル( $ESI^+$ ):  $m/z=523 [M+Na]^+$ 。

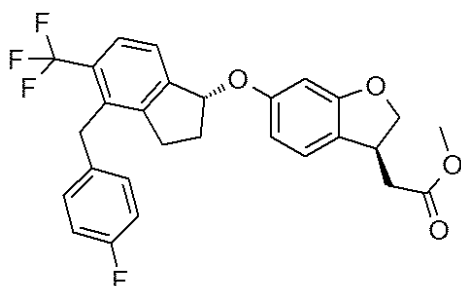
10

## 【 0 1 1 0 】

中間体32

{(S)-6-[(R)-4-(4-フルオロ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

## 【化 5 8】



20

中間体1の工程6に記載の手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-トリフル  
 オロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチル  
 エステル及び4-フルオロ-ベンジル亜鉛クロリドから表題化合物を調製し、[1,3-ビス(2,6-  
 ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]-(3-クロロピリジル)-パラジウム(I)  
 I)ジクロリド(Pd-PEPPSI-IPr)を触媒として使用する。LC(方法6):  $t_R=1.28$ 分; 質量スペ  
 クトル( $ESI^+$ ):  $m/z=501 [M+H]^+$ 。

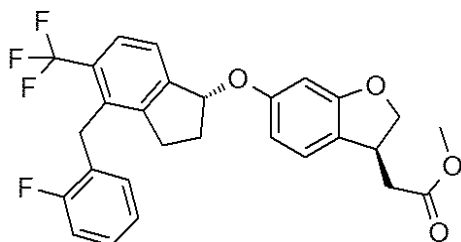
30

## 【 0 1 1 1 】

中間体33

{(S)-6-[(R)-4-(2-フルオロ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

## 【化 5 9】



40

中間体1の工程6に記載の手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-トリフル  
 オロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチル  
 エステル及び2-フルオロ-ベンジル亜鉛クロリドから表題化合物を調製し、[1,3-ビス(2,6-  
 ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]-(3-クロロピリジル)-パラジウム(I)  
 I)ジクロリド(Pd-PEPPSI-IPr)を触媒として使用する。LC(方法6):  $t_R=1.29$ 分; 質量スペ

50

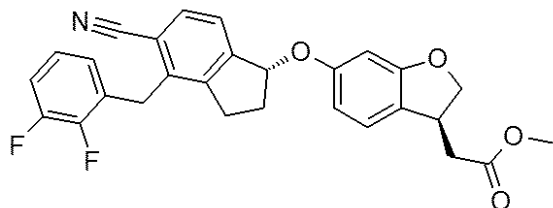
クトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z=501[M+H]<sup>+</sup>。

【 0 1 1 2 】

中間体34

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(2,3-ジフルオロ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化 6 0】



10

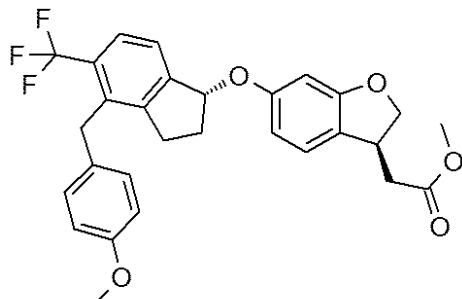
中間体7のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル及び2,3-ジフルオロ-ベンジルブロミドから表題化合物を調製する。LC(方法4) : t<sub>R</sub>=1.25分 ; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z=476 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0 1 1 3 】

中間体35

{(S)-6-[(R)-4-(4-メトキシ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化 6 1】



30

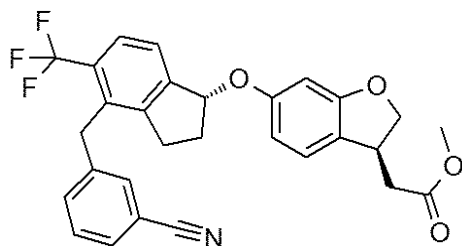
ヨードメタン(8 μL)を{(S)-6-[(R)-4-(4-ヒドロキシ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル(30mg)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(15mg)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)の混合物に室温で加える。混合物を室温で一晩攪拌する。混合物をろ過してからクロマトグラフ処理(HPLC; アセトニトリル/水)して表題化合物を得る。LC(方法6) : t<sub>R</sub>=1.26分 ; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z=535[M+Na]<sup>+</sup>。

【 0 1 1 4 】

中間体36

{(S)-6-[(R)-4-(3-シアノ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化 6 2】



40

中間体1の工程6に記載の手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチル

50

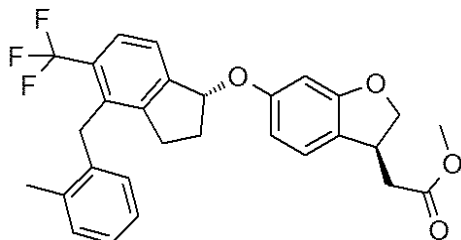
エステル及び3-シアノ-ベンジル亜鉛ブロミドから表題化合物を調製し、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]-(3-クロロピリジル)-パラジウム(II)ジクロリド(Pd-PEPPSI-IPr)を触媒として使用する。LC(方法6)： $t_R=1.23$ 分；質量スペクトル( $ESI^+$ )： $m/z=508[M+H]^+$ 。

【0115】

中間体37

{(S)-6-[(R)-4-(2-メチル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化63】



10

中間体1の工程6に記載の手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル及び2-メチル-ベンジル亜鉛クロリドから表題化合物を調製し、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]-(3-クロロピリジル)-パラジウム(II)ジクロリド(Pd-PEPPSI-IPr)を触媒として使用する。LC(方法6)： $t_R=1.29$ 分；質量スペクトル( $ESI^+$ )： $m/z=497[M+H]^+$ 。

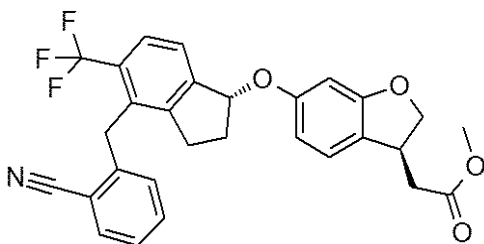
20

【0116】

中間体38

{(S)-6-[(R)-4-(2-シアノ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化64】



30

中間体1の工程6に記載の手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル及び2-シアノ-ベンジル亜鉛ブロミドから表題化合物を調製し、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]-(3-クロロピリジル)-パラジウム(II)ジクロリド(Pd-PEPPSI-IPr)を触媒として使用する。LC(方法6)： $t_R=1.23$ 分；質量スペクトル( $ESI^+$ )： $m/z=508[M+H]^+$ 。

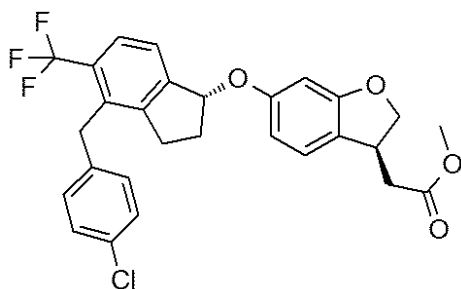
40

【0117】

中間体39

{(S)-6-[(R)-4-(4-クロロ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

## 【化 6 5】



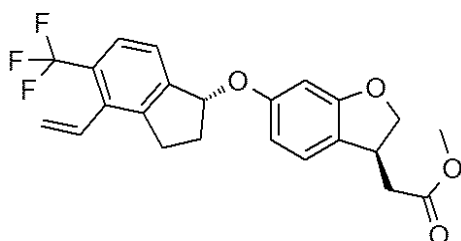
中間体1の工程6に記載の手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル及び4-クロロ-ベンジル亜鉛クロリドから表題化合物を調製し、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]-(3-クロロピリジル)-パラジウム(II)ジクロリド(Pd-PEPSI-IPr)を触媒として使用する。LC(方法3):  $t_R$ =1.01分。

## 【0118】

中間体40

{(S)-6-[(R)-5-トリフルオロメチル-4-ビニル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

## 【化 6 6】



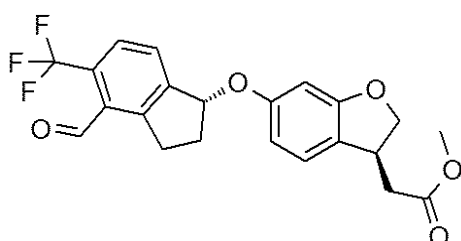
撹拌子、{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル(1.00g)、ビニルボロン酸ピナコールエステル(0.39g)、 $K_3PO_4$ (1.80g)、トルエン(8mL)及び水(0.8mL)を入れたフラスコをArで10分間バージする。酢酸パラジウム(II)(24mg)及びジシクロヘキシル-(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)-ホスフィン(S-Phos, 87mg)を加え、フラスコをシールし、混合物を100℃に加熱する。混合物をこの温度で一晩撹拌する。室温に冷ました後、水を加えて混合物を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(木炭/ $Na_2SO_4$ )、濃縮する。粗生成物をさらに精製せずに次の反応工程に供する。LC(方法2):  $t_R$ =1.26分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>):  $m/z$ =457[M+Na]<sup>+</sup>。

## 【0119】

中間体41

{(S)-6-[(R)-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

## 【化 6 7】



$NaIO_4$ (1.80g)及び $OsO_4$ (水中4%, 50  $\mu$ L)を{(S)-6-[(R)-5-トリフルオロメチル-4-ビニル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル(1.25g)、テトラヒドロフラン(16mL)、及び水(4mL)の混合物に室温に加える。混合物を50℃で

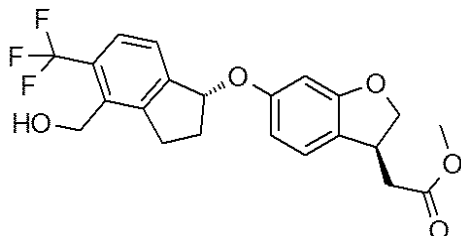
一晚攪拌する。室温に冷ました後、水を加えて混合物を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮する。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル)して表題化合物を得る。LC(方法2) :  $t_R=1.19$ 分 ; 質量スペクトル( $\text{ESI}^+$ ) :  $m/z=421[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 2 0 】

中間体42

{(S)-6-[(R)-4-ヒドロキシメチル-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化 6 8】



10

$\text{NaBH}_4$  (18mg) をテトラヒドロフラン (4mL) と水 (1mL) 中の {(S)-6-[(R)-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル (0.20g) の溶液に室温で加える。混合物を室温で30分間攪拌する。1N HCl水溶液を加えて混合物を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して表題化合物を得る。粗生成物をさらに精製せずに次の反応工程に供する。LC(方法2) :  $t_R=1.19$ 分 ; 質量スペクトル( $\text{ESI}^+$ ) :  $m/z=421[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

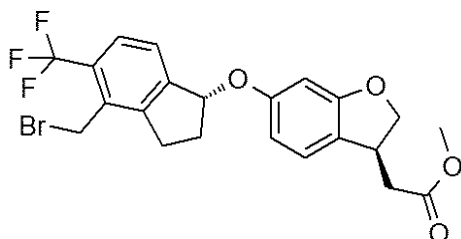
20

【 0 1 2 1 】

中間体43

{(S)-6-[(R)-4-ブロモメチル-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化 6 9】



30

メチルスルホニルブロミド (0.96mL) を氷浴内で冷却したジクロロメタン (20mL) 中の {(S)-6-[(R)-4-ヒドロキシメチル-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル (2.00g) とトリエチルアミン (1.98mL) の溶液に加える。冷浴を除去し、溶液を室温で一晩攪拌する。さらにジクロロメタンを加え、結果として生じる溶液を  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮する。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル)して表題化合物を得る。LC(方法2) :  $t_R=1.24$ 分。

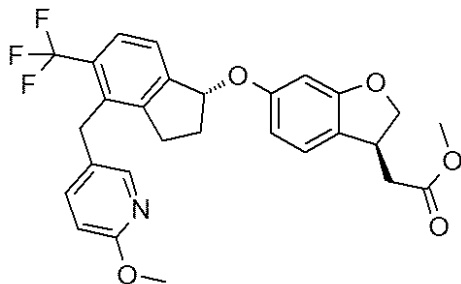
40

【 0 1 2 2 】

中間体44

{(S)-6-[(R)-4-(2-メトキシ-ピリジン-5-イル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

## 【化 7 0】



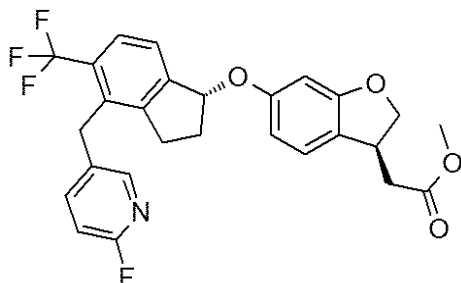
撹拌子、2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 (0.13mL)、{(S)-6-[(R)-4-ブロモメチル-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル (50mg)、2-メトキシ-ピリジン-5-ボロン酸 (16mg)、及びN,N-ジメチルホルムアミド (1mL) を入れたフラスコをArで5分間パージする。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)  $\cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  錯体 (5mg) を加えて混合物を65℃に加熱する。混合物を65℃で一晩撹拌してから室温に冷ます。水を加え、結果として生じる混合物を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ( $\text{MgSO}_4$ )、濃縮する。残渣をクロマトグラフ処理(HPLC; アセトニトリル/水/アンモニア)して表題化合物を得る。LC(方法2):  $t_R=1.23$ 分; 質量スペクトル( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z=514$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 【0123】

中間体45

{(S)-6-[(R)-4-(2-フルオロ-ピリジン-5-イル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

## 【化 7 1】



撹拌子、2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 (85  $\mu\text{L}$ )、{(S)-6-[(R)-4-ブロモメチル-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル (40mg)、2-フルオロ-ピリジン-5-ボロン酸 (12mg)、エタノール (0.25mL)、及びトルエン (1mL) を入れたフラスコをArで5分間パージする。テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0) (5mg) を加えて混合物を80℃に加熱する。混合物を80℃で一晩撹拌してから室温に冷ます。水を加え、結果として生じる混合物を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ( $\text{MgSO}_4$ )、濃縮する。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル)して表題化合物を得る。LC(方法2):  $t_R=1.00$ 分; 質量スペクトル( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z=502$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

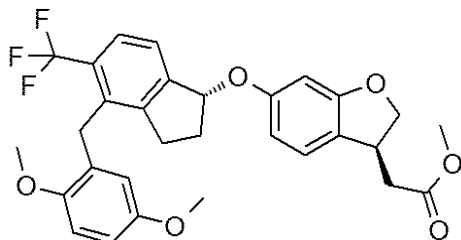
## 【0124】

中間体46

{(S)-6-[(R)-4-(2,5-ジメトキシ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル



## 【化 7 2】



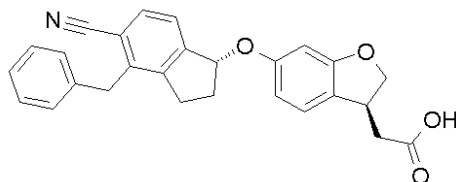
中間体1の工程6に記載の手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ブromo-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル及び2,5-ジメトキシ-ベンジル亜鉛クロリドから表題化合物を調製し、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]-(3-クロロピリジル)-パラジウム(II)ジクロリド(Pd-PEPPSI-IPr)を触媒として使用する。LC(方法3)： $t_R=0.94$ 分；質量スペクトル( $ESI^+$ )： $m/z=565[M+Na]^+$ 。

## 【0 1 2 5】

## 実施例1

{(S)-6-[(R)-4-ベンジル-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸

## 【化 7 3】



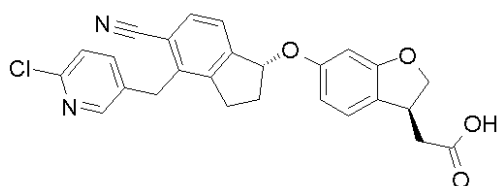
1M NaOH水溶液(0.60mL)をメタノール(3mL)中の{(S)-6-[(R)-4-ベンジル-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル(0.10g)の溶液に室温に加える。混合物を40℃で1時間攪拌する。混合物を水で希釈し、1M HCl水溶液で中和する。結果として生じる混合物を酢酸エチルで抽出し、混ぜ合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させる( $MgSO_4$ )。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上でクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル 50:50 0:100)して表題化合物を得る。この手順後に生成物が十分に純粋でない場合、生成物を逆相HPLC(MeCN/水)にかける。LC(方法4)： $t_R=1.14$ 分；質量スペクトル( $ESI^+$ )： $m/z=424[M+H]^+$ 。

## 【0 1 2 6】

## 実施例2

{(S)-6-[(R)-4-(6-クロロ-ピリジン-3-イルメチル)-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸

## 【化 7 4】



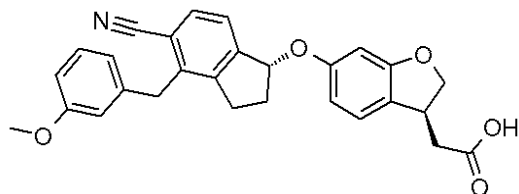
実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-(6-クロロ-ピリジン-3-イルメチル)-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製する。LC(方法4)： $t_R=1.07$ 分；質量スペクトル( $ESI^+$ )： $m/z=461/463(Cl)[M+H]^+$ 。

## 【0 1 2 7】

## 実施例3

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(3-メトキシ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化 7 5】



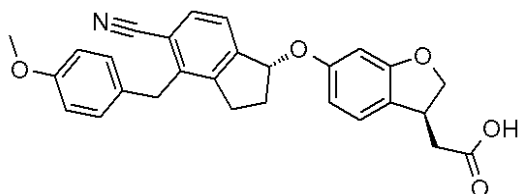
実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(3-メトキシ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製する。LC(方法4)： $t_R=1.12$ 分；質量スペクトル( $ESI^+$ )： $m/z=456[M+H]^+$ 。

【 0 1 2 8 】

実施例4

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(4-メトキシ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化 7 6】



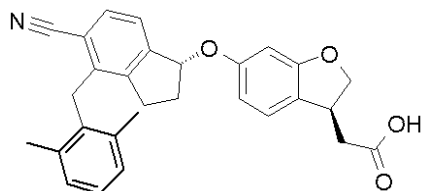
実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(4-メトキシ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製する。LC(方法4)： $t_R=1.12$ 分；質量スペクトル( $ESI^+$ )： $m/z=456[M+H]^+$ 。

【 0 1 2 9 】

実施例5

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(2,6-ジメチル-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化 7 7】



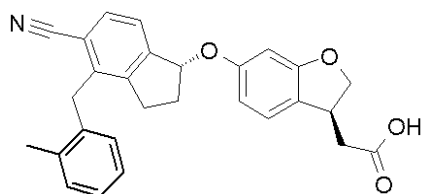
実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(2,6-ジメチル-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製する。LC(方法4)： $t_R=1.20$ 分；質量スペクトル( $ESI^-$ )： $m/z=452[M-H]^-$ 。

【 0 1 3 0 】

実施例6

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(2-メチル-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸

## 【化 7 8】



実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(2-メチル-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製する。LC(方法4)： $t_R=1.16$ 分；質量スペクトル( $ESI^-$ )： $m/z=438[M-H]^-$ 。

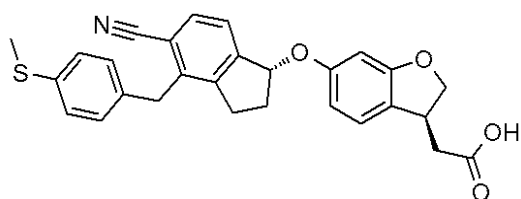
10

## 【0 1 3 1】

## 実施例7

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(4-メチルスルファニル-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸

## 【化 7 9】



20

実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(4-メチルスルファニル-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製する。LC(方法4)： $t_R=1.02$ 分；質量スペクトル( $ESI^-$ )： $m/z=470[M-H]^-$ 。

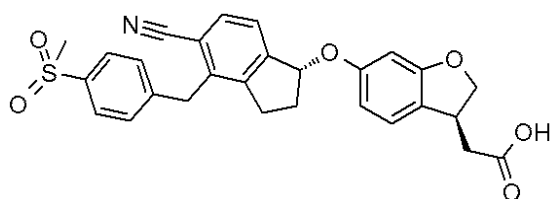
## 【0 1 3 2】

## 実施例8

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(4-メチルスルホニル-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸

30

## 【化 8 0】



3-クロロペルオキ安息香酸(26mg)をジクロロメタン(1mL)中の{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(4-メチルスルファニル-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸(20mg)の溶液に室温で加える。混合物を室温で3時間攪拌してから濃縮する。残渣を逆相HPLC(MeCN/水)で精製して表題化合物を得る。LC(方法4)： $t_R=1.01$ 分；質量スペクトル( $ESI^-$ )： $m/z=502[M-H]^-$ 。

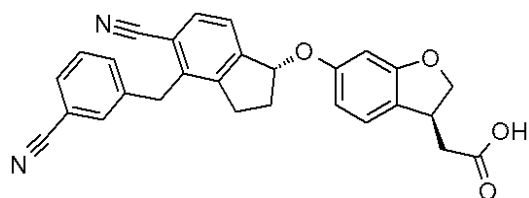
40

## 【0 1 3 3】

## 実施例9

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(3-シアノ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸

## 【化 8 1】



実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(3-シアノ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製する。LC(方法4)： $t_R=1.08$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>-</sup>)： $m/z=449[M-H]^-$ 。

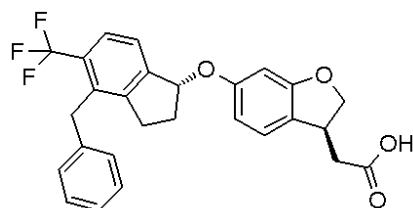
10

## 【 0 1 3 4】

実施例10

{(S)-6-[(R)-4-ベンジル-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸

## 【化 8 2】



20

実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-ベンジル-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製する。LC(方法3)： $t_R=0.75$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>-</sup>)： $m/z=467[M-H]^-$ 。

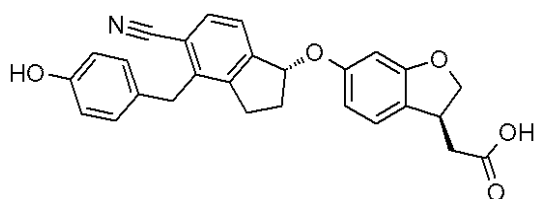
## 【 0 1 3 5】

実施例11

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(4-ヒドロキシ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸

30

## 【化 8 3】



実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-(4-アセトキシ-ベンジル)-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製する。LC(方法4)： $t_R=1.16$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>-</sup>)： $m/z=440[M-H]^-$ 。

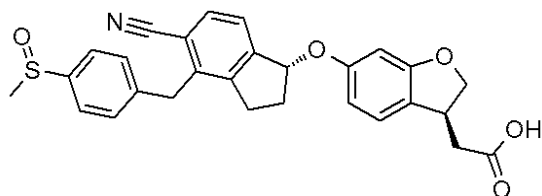
40

## 【 0 1 3 6】

実施例12

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(4-メチルスルフィニル-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸

## 【化 8 4】



過酸化水素水溶液(35%, 5  $\mu$ L)を1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール(1.5mL)中の{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(4-メチルスルファニル)-ベンジル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸(120mg)の溶液に室温で加える。混合物を室温で2時間攪拌してから酢酸エチルで希釈する。結果として生じる混合物を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液、1M HCl水溶液、及びブラインで洗浄し、乾燥させる( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。溶媒を蒸発させて表題化合物を得る。LC(方法4) :  $t_R=0.98$ 分 ; 質量スペクトル( $\text{ESI}^+$ ) :  $m/z=488[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

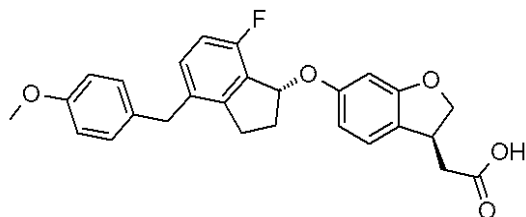
10

## 【 0 1 3 7 】

## 実施例13

{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(4-メトキシベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

## 【化 8 5】



20

{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(4-メトキシベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル(40.9mg)をテトラヒドロフラン(4mL)に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液(0.4mL)を加える。混合物を室温で一晩攪拌してから1N塩酸(0.4mL)で酸性にする。溶液を逆相HPLC(MeCN/水)にかけて表題化合物を得る。LC(方法6) :  $t_R=0.71$ 分 ; 質量スペクトル( $\text{ESI}^-$ ) :  $m/z=447[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

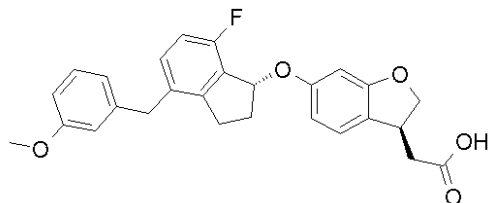
## 【 0 1 3 8 】

30

## 実施例14

{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(3-メトキシベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

## 【化 8 6】



40

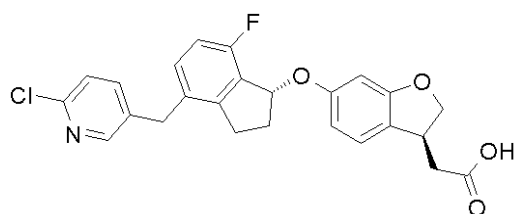
{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(3-メトキシベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル(30mg)をテトラヒドロフラン(4mL)に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液(0.4mL)を加える。混合物を室温で一晩攪拌してから1N塩酸水溶液(0.4mL)で酸性にする。溶液を逆相HPLC(MeCN/水)にかけて表題化合物を得る。LC(方法6) :  $t_R=0.71$ 分 ; 質量スペクトル( $\text{ESI}^-$ ) :  $m/z=447[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

## 【 0 1 3 9 】

## 実施例15

{(S)-6-[(R)-(6-クロロ-ピリジン-3-イルメチル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸

## 【化 8 7】



{(S)-6-[(R)-(6-クロロ-ピリジン-3-イルメチル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾ-フラン-3-イル}-酢酸メチルエステル(18.6mg)をテトラヒドロフラン(4mL)に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液(0.4mL)を加える。混合物を室温で一晩攪拌してから1N塩酸水溶液(0.4mL)で酸性にする。溶液を逆相HPLC(MeCN/水)にかけて表題化合物を得る。LC(方法6)： $t_R=0.66$ 分；質量スペクトル( $ESI^-$ )： $m/z=452/454(Cl)[M-H]^-$ 。

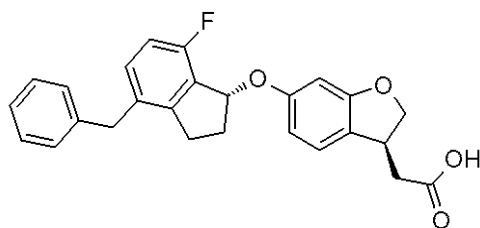
10

## 【 0 1 4 0 】

## 実施例16

{(S)-6-[(R)-4-ベンジル-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

## 【化 8 8】



20

{(S)-6-[(R)-4-ベンジル-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル(18.6mg)をテトラヒドロフラン(4mL)に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液(0.4mL)を加える。混合物を室温で一晩攪拌してから1N塩酸水溶液(0.4mL)で酸性にする。溶液を逆相HPLC(MeCN/水)にかけて表題化合物を得る。LC(方法6)： $t_R=0.72$ 分；質量スペクトル( $ESI^-$ )： $m/z=417[M-H]^-$ 。

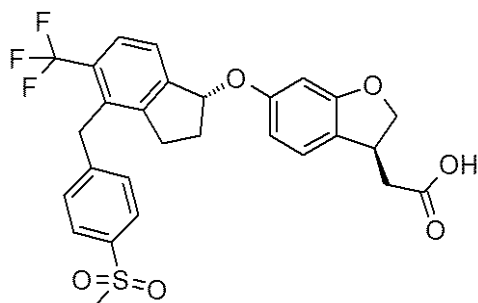
## 【 0 1 4 1 】

30

## 実施例17

{(S)-6-[(R)-4-(4-メチルスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸

## 【化 8 9】



40

実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-(4-メチルスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製する。エステルの鹼化後に有機溶媒を蒸発させ、残渣に水を加え、結果として生じる混合物を1N HCl水溶液で中和する。水溶液を攪拌すると、表題化合物が溶液から沈殿する。この沈殿物を集めて乾燥させる。LC(方法3)： $t_R=0.33$ 分；質量スペクトル( $ESI^-$ )： $m/z=545[M-H]^-$ 。

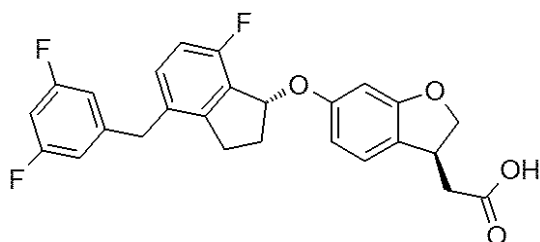
## 【 0 1 4 2 】

50

## 実施例18

{(S)-6-[(R)-4-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化90】



10

実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製する。エステルの鹸化後に有機溶媒を蒸発させ、残渣に水を加え、結果として生じる混合物を1N HCl水溶液で中和する。水溶液を撹拌すると、表題化合物が溶液から沈殿する。この沈殿物を集めて乾燥させる。LC(方法9)： $t_R=0.70$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>-</sup>)： $m/z=453$  [M-H]<sup>-</sup>。

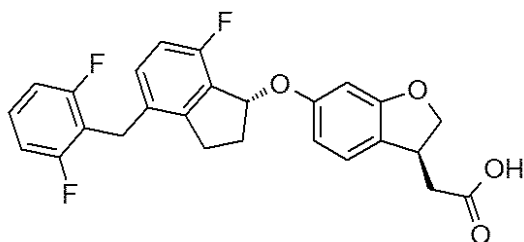
【0143】

## 実施例19

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジフルオロ-ベンジル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

20

【化91】



実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジフルオロ-ベンジル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製する。LC(方法9)： $t_R=0.70$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>-</sup>)： $m/z=453$  [M-H]<sup>-</sup>。

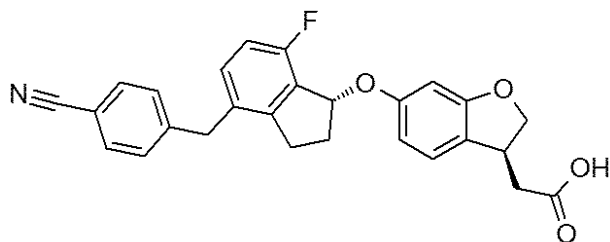
30

【0144】

## 実施例20

{(S)-6-[(R)-4-(4-シアノ-ベンジル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化92】



40

実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-(4-シアノ-ベンジル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製する。LC(方法9)： $t_R=0.46$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>-</sup>)： $m/z=442$  [M-H]<sup>-</sup>。

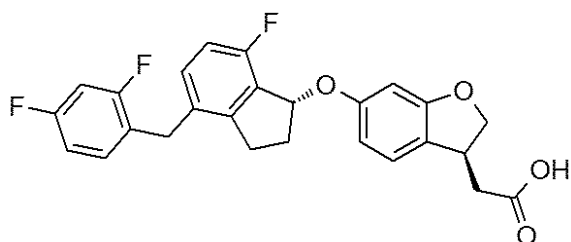
【0145】

50

## 実施例21

{(S)-6-[(R)-4-(2,4-ジフルオロ-ベンジル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化 9 3】



10

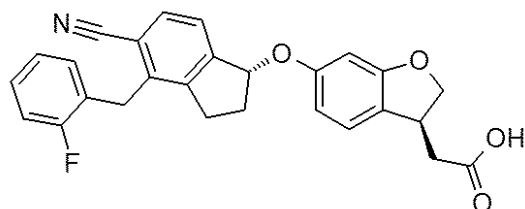
実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-(2,4-ジフルオロ-ベンジル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製する。LC(方法9)： $t_R=0.70$ 分；質量スペクトル( $ESI^-$ )： $m/z=453[M-H]^-$ 。

【 0 1 4 6 】

## 実施例22

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(2-フルオロ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化 9 4】



20

実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(2-フルオロ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製し、粗生成物をHPLC(アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸)で精製する。LC(方法2)： $t_R=1.13$ 分；質量スペクトル( $ESI^-$ )： $m/z=442[M-H]^-$ 。

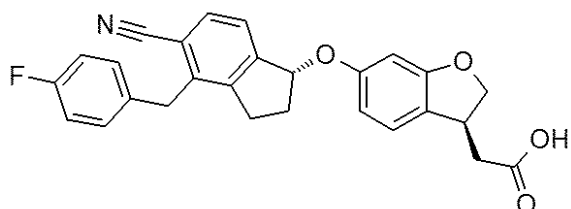
【 0 1 4 7 】

30

## 実施例23

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(4-フルオロ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化 9 5】



40

実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(4-フルオロ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製し、粗生成物をHPLC(アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸)で精製する。LC(方法6)： $t_R=0.80$ 分；質量スペクトル( $ESI^-$ )： $m/z=442[M-H]^-$ 。

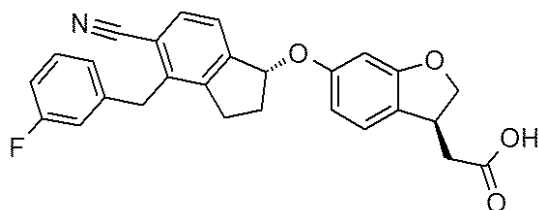
【 0 1 4 8 】

## 実施例24

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(3-フルオロ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸



## 【化 9 6】



実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(3-フルオロ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製し、粗生成物をHPLC(アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸)で精製する。LC(方法8) :  $t_R$ =1.16分 ; 質量スペクトル( $ESI^-$ ) :  $m/z$ =442[M-H] $^-$ 。

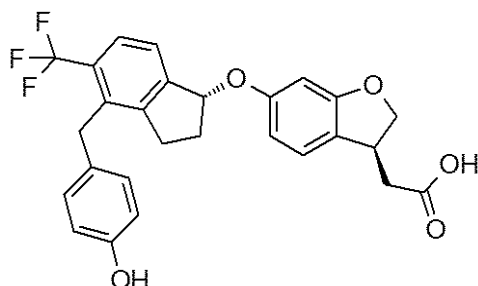
10

## 【 0 1 4 9 】

## 実施例25

{(S)-6-[(R)-4-(4-ヒドロキシ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

## 【化 9 7】



20

実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-(4-ヒドロキシ-ベンジル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製する。エステルの鹼化後に溶媒を蒸発させ、残渣に水を加え、結果として生じる混合物を1N HCl水溶液で中和する。水溶液を攪拌すると、表題化合物が溶液から沈殿する。この沈殿物を集めて乾燥させる。LC(方法8) :  $t_R$ =1.14分 ; 質量スペクトル( $ESI^-$ ) :  $m/z$ =483[M-H] $^-$ 。

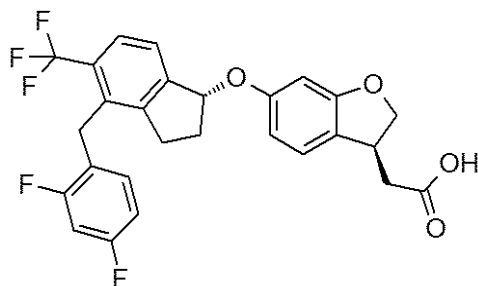
30

## 【 0 1 5 0 】

## 実施例26

{(S)-6-[(R)-4-(2,4-ジフルオロ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

## 【化 9 8】



40

実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-(2,4-ジフルオロ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製し、粗生成物をHPLC(アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸)で精製する。LC(方法3) :  $t_R$ =0.81分 ; 質量スペクトル( $ESI^-$ ) :  $m/z$ =503[M-H] $^-$ 。

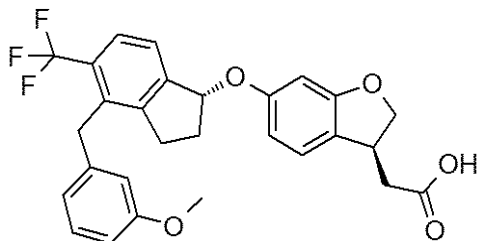
## 【 0 1 5 1 】

## 実施例27

50

{(S)-6-[(R)-4-(3-メトキシ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化 9 9】



10

実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-(3-メトキシ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製する。エステルの鹼化後に有機溶媒を蒸発させ、残渣に水を加え、結果として生じる混合物を1N HCl水溶液で中和する。水溶液を攪拌すると、表題化合物が溶液から沈殿する。この沈殿物を集めて乾燥させる。LC(方法8) :  $t_R=1.24$ 分 ; 質量スペクトル(ESI<sup>-</sup>) :  $m/z=497$  [M-H]<sup>-</sup>。

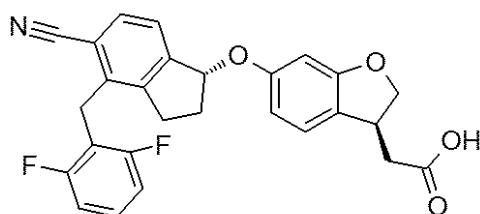
【 0 1 5 2】

実施例28

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(2,6-ジフルオロ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸

20

【化 1 0 0】



実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(2,6-ジフルオロ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製する。LC(方法4) :  $t_R=1.15$ 分 ; 質量スペクトル(ESI<sup>-</sup>) :  $m/z=460$  [M-H]<sup>-</sup>。

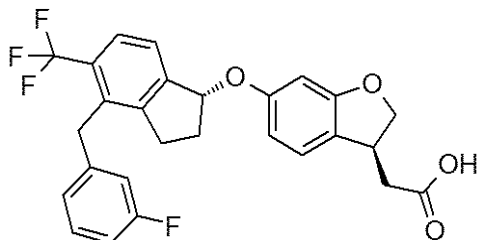
30

【 0 1 5 3】

実施例29

{(S)-6-[(R)-4-(3-フルオロ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化 1 0 1】



40

実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-(3-フルオロ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製する。エステルの鹼化後に有機溶媒を蒸発させ、残渣に水を加え、結果として生じる混合物を1N HCl水溶液で中和する。水溶液を攪拌すると、表題化合物が溶液から沈殿する。この沈殿物を集めて乾燥させる。LC(方法8) :  $t_R=1.26$ 分 ; 質量スペクトル(ESI<sup>-</sup>) :  $m/z=485$  [M-H]<sup>-</sup>。

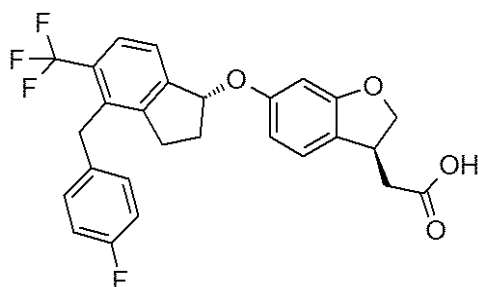
50

## 【 0 1 5 4 】

## 実施例30

{(S)-6-[(R)-4-(4-フルオロ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

## 【 化 1 0 2 】



10

実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-(4-フルオロ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製する。エステルの鹼化後に有機溶媒を蒸発させ、残渣に水を加え、結果として生じる混合物を1N HCl水溶液で中和する。水溶液を撹拌すると、表題化合物が溶液から沈殿する。この沈殿物を集めて乾燥させる。LC(方法6) :  $t_R=0.88$ 分; 質量スペクトル(ESI<sup>-</sup>) :  $m/z=485$ [M-H]<sup>-</sup>。

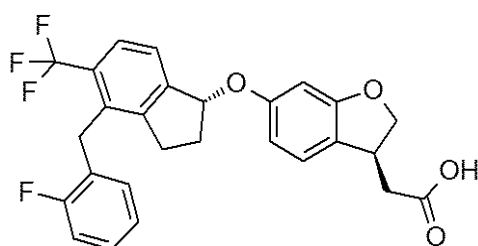
## 【 0 1 5 5 】

20

## 実施例31

{(S)-6-[(R)-4-(2-フルオロ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

## 【 化 1 0 3 】



30

実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-(2-フルオロ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製する。エステルの鹼化後に有機溶媒を蒸発させ、残渣に水を加え、結果として生じる混合物を1N HCl水溶液で中和する。水溶液を撹拌すると、表題化合物が溶液から沈殿する。この沈殿物を集めて乾燥させる。LC(方法6) :  $t_R=0.89$ 分; 質量スペクトル(ESI<sup>-</sup>) :  $m/z=485$ [M-H]<sup>-</sup>。

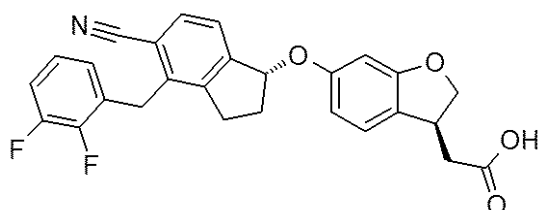
## 【 0 1 5 6 】

## 実施例32

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(2,3-ジフルオロ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸

40

## 【 化 1 0 4 】



実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(2,3-ジフルオロ-ベンジル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸

50

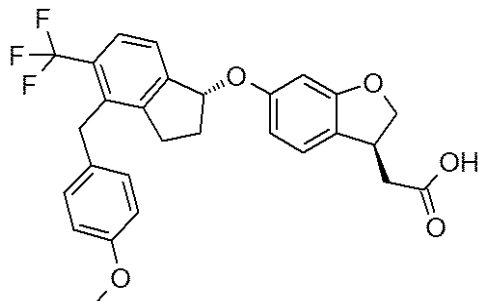
酸メチルエステルから表題化合物を調製し、粗生成物をHPLC(アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸)で精製する。LC(方法4):  $t_R=1.16$ 分; 質量スペクトル( $ESI^-$ ):  $m/z=460[M-H]^-$ 。

【0157】

実施例33

{(S)-6-[(R)-4-(4-メトキシ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化105】



10

実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-(4-メトキシ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製する。エステルの鹼化後に有機溶媒を蒸発させ、残渣に水を加え、結果として生じる混合物を1N HCl水溶液で中和する。水溶液を撹拌すると、表題化合物が溶液から沈殿する。この沈殿物を集めて乾燥させる。LC(方法6):  $t_R=0.89$ 分; 質量スペクトル( $ESI^-$ ):  $m/z=497[M-H]^-$ 。

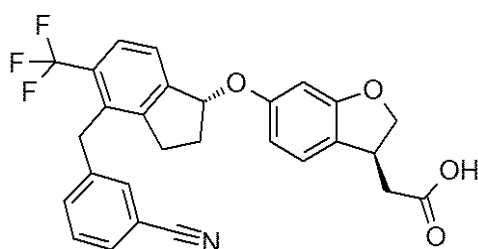
20

【0158】

実施例34

{(S)-6-[(R)-4-(3-シアノ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化106】



30

実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-(3-シアノ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製する。エステルの鹼化後に有機溶媒を蒸発させ、残渣に水を加え、結果として生じる混合物を1N HCl水溶液で中和する。水溶液を撹拌すると、表題化合物が溶液から沈殿する。この沈殿物を集めて乾燥させる。LC(方法6):  $t_R=0.85$ 分; 質量スペクトル( $ESI^-$ ):  $m/z=492[M-H]^-$ 。

40

【0159】

実施例35

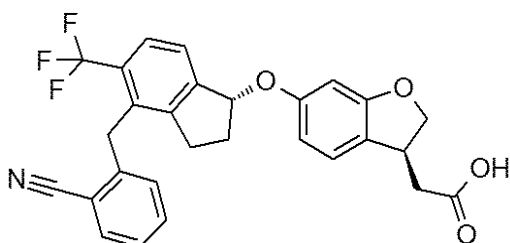
{(S)-6-[(R)-4-(2-メチル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

CC1=CC=C(C=C1)CC2=C3C(=C(C=C(C=C3)C(F)(F)F)C4=CC=CC=C4C5=C2O[C@H](C5)C(=O)O)O6=CC=CC=C6

10

### 实施例36

【化 1 0 8】



20

### 实施例37

30

O=C(O)C[C@H]1Cc2cc(OC[C@@H]3Cc4cc(C(F)(F)F)c5ccccc45)ccc1O2

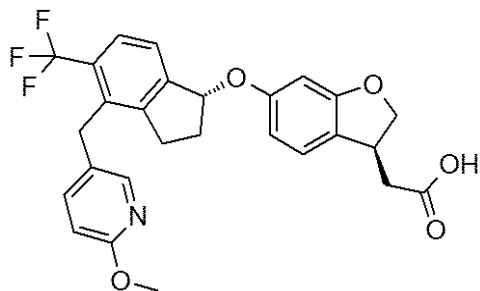
40

## 50

## 実施例38

{(S)-6-[(R)-4-(2-メトキシ-ピリジン-5-イル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化 1 1 0】



10

実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-(2-メトキシ-ピリジン-5-イル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製し、粗生成物をHPLC(アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸)で精製する。LC(方法2):  $t_R=1.13$ 分; 質量スペクトル( $ESI^+$ ):  $m/z=500[M+H]^+$ 。

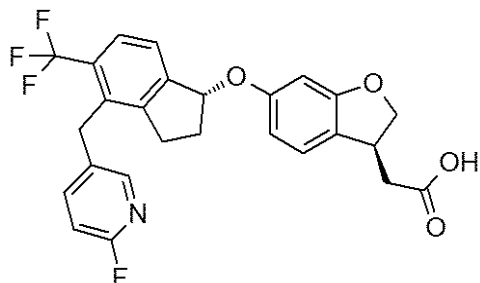
【 0 1 6 3 】

## 実施例39

{(S)-6-[(R)-4-(2-フルオロ-ピリジン-5-イル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

20

【化 1 1 1】



30

実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-(2-フルオロ-ピリジン-5-イル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製し、粗生成物をHPLC(アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸)で精製する。LC(方法2):  $t_R=1.14$ 分; 質量スペクトル( $ESI^+$ ):  $m/z=488 [M+H]^+$ 。

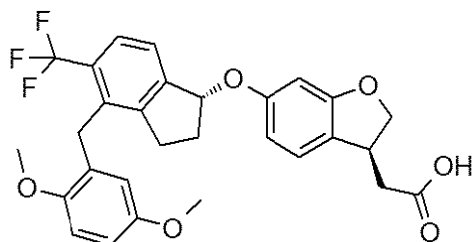
【 0 1 6 4 】

## 実施例40

{(S)-6-[(R)-4-(2,5-ジメトキシ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

40

【化 1 1 2】



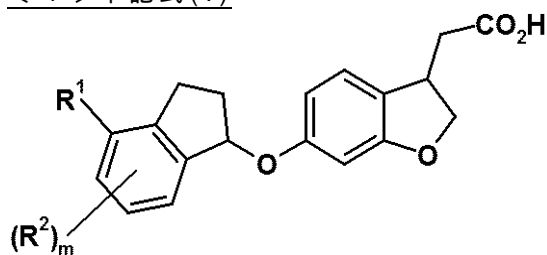
実施例1のために記載した手順と類似した手順に従って{(S)-6-[(R)-4-(2,5-ジメトキシ-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから表題化合物を調製する。エステルの鹼化後に有機溶媒

50

を蒸発させ、残渣に水を加え、結果として生じる混合物を1N HCl水溶液で中和する。水溶液を攪拌すると、表題化合物が溶液から沈殿する。この沈殿物を集めて乾燥させる。LC(方法3) :  $t_R=0.75$ 分 ; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) :  $m/z=529[M+H]^+$ 。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔 1 〕 下記式(I)



10

( 式中

$R^1$  は、フェニル- $CH_2$ -及びヘテロアリール- $CH_2$ -から成る群 $R^1$ -G1より選択され、

ここで、前記フェニル及びヘテロアリールは1~5個の $R^3$ 基で置換されていてもよく、かつ

両- $CH_2$ -部分は1又は2個の $H_3C$ -基で置換されていてもよく、

前記ヘテロアリールは1個の-NH-基、1個の-O-原子若しくは1個の-S-原子を含有する5員ヘテロ芳香環、又は

1個の-NH-基、1個の-O-原子若しくは1個の-S-原子、及びさらに1若しくは2個の=N-原子を含有する5員ヘテロ芳香環、又は

20

1、2若しくは3個の=N-原子を含有する6員ヘテロ芳香環であり；

$R^2$  は、F、Cl、Br、NC-、 $F_2HC$ -、 $F_3C$ -、 $F_2HC-O$ -、及び $F_3C-O$ -から成る群 $R^2$ -G1より選択され；

$R^3$  は、F、Cl、Br、I、NC-、 $O_2N$ -、 $H_2N$ -、 $C_{1-4}$ -アルキル-NH-、( $C_{1-4}$ -アルキル) $_2N$ -、 $C_{1-4}$ -

-アルキル、 $C_{2-4}$ -アルケニル、 $C_{2-4}$ -アルキニル、HO-、HO- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-

$C_{1-4}$ -アルキル-O- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-S-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)-、 $C_{1-4}$ -

-アルキル-S(=O) $_2$ -、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-及び $C_{3-6}$ -シクロアルキル-O-からなる群 $R^3$ -

G1より選択され、ここで、前記いずれのアルキル及びシクロアルキル基又はサブ部分も1

~5個のフッ素原子、好ましくは1~3個のフッ素原子で置換されていてもよく；かつ

30

$m$ は、1又は2から選択される整数である )

の化合物

(ここで、前記いずれの定義でも、特に指定のない限り、前記いずれのアルキル基又はサブ基も直鎖又は分岐鎖であってよい)；

又はその塩。

〔 2 〕 基 $R^1$  が、フェニル- $CH_2$ -及びヘテロアリール- $CH_2$ から成る群 $R^1$ -G2より選択され、

ここで、前記フェニル環は、 $R^3$ から独立に選択される1~5個の基で置換されていてもよく、

前記ヘテロアリール環は、 $R^3$ から独立に選択される1~3個の基で置換されていてもよく、

両- $CH_2$ -部分は1又は2個の $H_3C$ -基で置換されていてもよく、かつ

前記ヘテロアリールは、1個の-NH-基、1個の-O-原子若しくは1個の-S-原子及びさらに1若

40

しくは2個の=N-原子を含有する5員ヘテロ芳香環、又は1若しくは2個の=N-原子を含有する6員ヘテロ芳香環である、前記〔 1 〕に記載の化合物；

又はその塩。

〔 3 〕  $R^2$  が、F、Cl、 $F_3C$ -、NC-、及び $F_3C-O$ -から成る群 $R^2$ -G2より選択される、前記〔 1 〕に記載の化合物；

又はその塩。

〔 4 〕  $R^3$  が、F、Cl、Br、NC-、 $C_{1-4}$ -アルキル-NH-、( $C_{1-4}$ -アルキル) $_2N$ -、 $C_{1-4}$ -アルキル

、 $F_2HC$ -、 $F_3C$ -、HO-、HO- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-、 $F_2HC-O$ -、 $F_3C-O$ -、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-

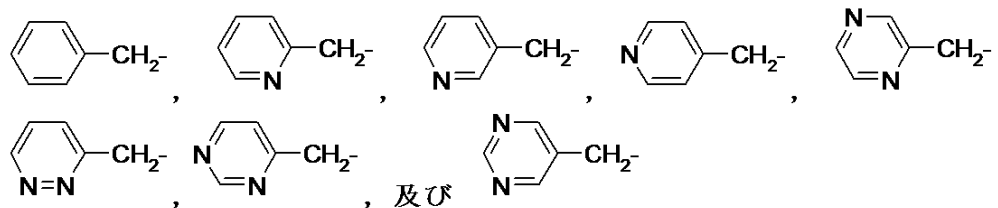
$C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-S-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O) $_2$ -、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、及び $C_{3-6}$ -シクロアルキル-O-から成る群 $R^3$ -G2より選択さ

50

れる、前記〔1〕に記載の化合物；

又はその塩。

〔5〕 $R^1$ が下記基



（式中、フェニル基及び各ヘテロ芳香族基は、 $R^3$ から独立に選択される1～3個の基で置換されていてもよく、かつ各-CH<sub>2</sub>-部分は1又は2個のH<sub>3</sub>C-基で置換されていてもよい）

から成る群 $R^1$ -G3より選択され；

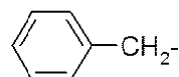
$R^2$ が、F、Cl、F<sub>3</sub>C-、NC-、及びF<sub>3</sub>C-O-から成る群 $R^2$ -G2より選択され；

$R^3$ が、F、Cl、NC-、C<sub>1-4</sub>-アルキル、F<sub>2</sub>HC-、F<sub>3</sub>C-、HO-、HO-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-、F<sub>2</sub>HC-O-、F<sub>3</sub>C-O-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-、及びC<sub>4-6</sub>-シクロアルキル-O-から成る群 $R^3$ -G3より選択され；かつ

$m$ が1又は2、好ましくは1である、前記〔1〕に記載の化合物；

又はその塩。

〔6〕 $R^1$ が下記基



（式中、フェニル基は、 $R^3$ から独立に選択される1～3個の基で置換されていてもよく、かつ-CH<sub>2</sub>-部分は1又は2個のH<sub>3</sub>C-基で置換されていてもよい）

から成る群 $R^1$ -G4aより選択され；

$R^2$ が、F、F<sub>3</sub>C-、及びNC-から成る群 $R^2$ -G3より選択され；

$R^3$ が、F、Cl、NC-、C<sub>1-4</sub>-アルキル、F<sub>2</sub>HC-、F<sub>3</sub>C-、HO-、HO-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-、F<sub>2</sub>HC-O-、F<sub>3</sub>C-O-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-、及びC<sub>4-6</sub>-シクロアルキル-O-から成る群 $R^3$ -G3より選択され；かつ

$m$ が1又は2、好ましくは1である、前記〔1〕に記載の化合物；

又はその塩。

〔7〕前記〔1〕～〔6〕のいずれか1項に記載の化合物の医薬的に許容できる塩。

〔8〕前記〔1〕～〔6〕のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又はその1種以上の医薬的に許容できる塩を含み、1種以上の不活性な担体及び／又は希釈剤と一緒に含んでよい、医薬組成物。

〔9〕GPR40の機能の調節によって影響を受け得る疾患又は状態の治療方法であって、特に、治療が必要な患者の糖尿病、さらに詳しくは2型糖尿病及び該疾患と関連する状態（インスリン抵抗性、肥満症、心血管疾患及び脂質異常症を含めて）等の代謝疾患の予防及び／又は治療のための方法において、前記〔1〕～〔6〕のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩を前記患者に投与することを特徴とする方法。

〔10〕薬物として使用するための、前記〔1〕～〔6〕のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

〔11〕GPR40の機能の調節によって影響を受け得る疾患又は状態の治療で使用するため、特に、糖尿病、さらに詳しくは2型糖尿病及び該疾患と関連する状態（インスリン抵抗性、肥満症、心血管疾患及び脂質異常症を含めて）等の代謝疾患の予防及び／又は治療で使用するための、前記〔1〕～〔6〕のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

〔12〕前記〔1〕～〔6〕のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又はその1種以上の医

10

20

30

40

50



薬的に許容できる塩と、1種以上の追加の治療薬とを含み、1種以上の不活性な担体及び／又は希釈剤と一緒に含んでよい、医薬組成物。

〔 1 3 〕 前記〔 1 〕～〔 6 〕のいずれか1項に記載の1種の化合物又はその医薬的に許容できる塩と、抗糖尿病薬、過体重及び／又は肥満症の治療用薬剤並びに高血圧症、心不全及び／又はアテローム性動脈硬化症の治療用薬剤から成る群より選択される1種の追加の治療薬とを含む、前記〔 1 2 〕に記載の医薬組成物。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	5/50 (2006.01)	A 6 1 P 5/50
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100179925

弁理士 窪田 真紀

(72)発明者 ヒンメルスバッハ フランク

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
 コーポレート パテンツ内

(72)発明者 エックハルト マティアス

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
 コーポレート パテンツ内

(72)発明者 ラングコップ エルケ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
 コーポレート パテンツ内

(72)発明者 ペーターズ シュテファン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
 コーポレート パテンツ内

審査官 村守 宏文

(56)参考文献 特開 2 0 0 5 - 3 4 3 7 9 2 ( J P , A )

特開 2 0 0 5 - 0 1 5 4 6 1 ( J P , A )

国際公開第 2 0 0 9 / 1 5 7 4 1 8 ( W O , A 1 )

特開 2 0 0 9 - 2 8 0 5 9 5 ( J P , A )

国際公開第 2 0 1 0 / 1 4 3 7 3 3 ( W O , A 1 )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y / M A R P A T ( S T N )