

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-505616

(P2005-505616A)

(43) 公表日 平成17年2月24日(2005.2.24)

| | | |
|------------------------------------|----------------|-------------|
| (51) Int.Cl. ⁷ | F I | テーマコード (参考) |
| C 07 C 59/64 | C O 7 C 59/64 | 4 C 2 0 6 |
| A 6 1 K 31/194 | A 6 1 K 31/194 | 4 H 0 0 6 |
| A 6 1 K 31/197 | A 6 1 K 31/197 | |
| A 6 1 K 31/216 | A 6 1 K 31/216 | |
| A 6 1 K 31/225 | A 6 1 K 31/225 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 185 頁) 最終頁に続く | | |

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2003-536195 (P2003-536195) | (71) 出願人 | 391032071 |
| (86) (22) 出願日 | 平成14年10月15日 (2002.10.15) | | ノボ ノルディスク アクティーゼルスカ ブ |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成16年4月19日 (2004.4.19) | | NOVO NORDISK AKTIE SELSXAB |
| (86) 国際出願番号 | PCT/DK2002/000692 | | デンマーク国, デーコー-2880 バグ スバエルト ノボ アレ (番地なし) |
| (87) 国際公開番号 | W02003/033453 | (74) 代理人 | 100058479 |
| (87) 国際公開日 | 平成15年4月24日 (2003.4.24) | | 弁理士 鈴江 武彦 |
| (31) 優先権主張番号 | PA 2001 01524 | (74) 代理人 | 100091351 |
| (32) 優先日 | 平成13年10月17日 (2001.10.17) | | 弁理士 河野 哲 |
| (33) 優先権主張国 | デンマーク (DK) | (74) 代理人 | 100088683 |
| | | | 弁理士 中村 誠 |
| | | (74) 代理人 | 100084618 |
| | | | 弁理士 村松 貞男 |
| | | 最終頁に続く | |

(54) 【発明の名称】 ジカルボン酸誘導体、それらの調製、並びに治療上の用途

(57) 【要約】

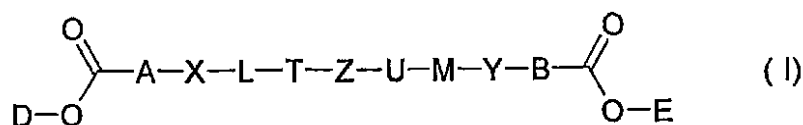
新規なクラスのジカルボン酸誘導体、これらの化合物の薬学的組成物としての使用、その化合物を含有する薬学的組成物、並びにこれらの化合物及び組成物を用いる治療方法。本発明の化合物は、ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) が介在する状態の治療及び / 又は予防において有用であり得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) の化合物：

【化 1】



10

式中、Aは、 C_{1-3} -アルキレンであって、これは、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されているもの：

- ・ハロゲン、又は
- ・ C_{1-3} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルコキシ、 C_{1-6} -アルキルチオ、 C_{3-6} -シクロアルキルチオ又はアラルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；又は
- ・ NR_1R_2 、ここで、 R_1 は、水素又は C_{1-3} -アルキルを表し、及び R_2 は、 $-\text{R}_3-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_4$ を表し、ここで、

R_3 は、 C_{1-6} -アルキレン、 C_{2-6} -アルケニレン、 C_{4-6} -シクロアルキレン、 C_{4-6} -シクロアルケニレン又はアリーレンであって、場合に応じて 1 又はそれ

20

以上のハロゲンで置換されているものを表し；
 R_4 は、アリールであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものを表し；又は

Aは、 $-\text{O}-\text{A}'$ 又は $-\text{S}-\text{A}'$ であって、ここで、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{S}-$ は、式 (I) のXに結合し、及び式中、 A' は、 C_{1-3} -アルキレンであって、これは、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されているものである：

- ・ハロゲン、又は
- ・ C_{1-3} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルコキシ、 C_{1-6} -アルキルチオ、 C_{3-6} -シクロアルキルチオ又はアラルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；又は
- ・ NR_1R_2 、ここで、 R_1 は、水素又は C_{1-3} -アルキルを表し、及び R_2 は、 $-\text{R}_3-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_4$ を表し、ここで、

30

R_3 は、 C_{1-6} -アルキレン、 C_{2-6} -アルケニレン、 C_{4-6} -シクロアルキレン、 C_{4-6} -シクロアルケニレン、又はアリーレンであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものを表し、

R_4 は、アリールであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものを表し；並びに

Bは、 C_{1-3} -アルキレンであって、これは、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されているものである：

- ・ハロゲン、又は
- ・ C_{1-3} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルコキシ、 C_{1-6} -アルキルチオ、 C_{3-6} -シクロアルキルチオ又はアラルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；又は
- ・ NR_1R_2 、ここで、 R_1 は、水素又は C_{1-3} -アルキルを表し、及び R_2 は、 $-\text{R}_3-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_4$ を表し、ここで、

40

R_3 は、 C_{1-6} -アルキレン、 C_{2-6} -アルケニレン、 C_{4-6} -シクロアルキレン、 C_{4-6} -シクロアルケニレン、又はアリーレンであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものを表し；

R_4 は、アリールであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものを表し；又は

50

Bは、-O-B'又は-S-B'であって、ここで、-O-又は-S-は、式(1)のYに結合し、及びB'は、C₁₋₃-アルキレンであって、これは、場合に応じて以下のものから選択される1又はそれ以上の置換基で置換されているものである：

・ハロゲン、又は

・C₁₋₃-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ、C₃₋₆-シクロアルコキシ、C₁₋₆-アルキルチオ、C₃₋₆-シクロアルキルチオ又はアラルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；又は

・NR₁R₂、ここで、R₁は、水素又はC₁₋₃-アルキルを表し、及びR₂は、-R₃-(C=O)-R₄を表し、ここで、

R₃は、C₁₋₆-アルキレン、C₂₋₆-アルケニレン、C₄₋₆-シクロアルキレン、C₄₋₆-シクロアルケニレン、又はアリーレンであって、場合に応じて1又はそれ以上のハロゲンで置換されているものを表し；

R₄は、アリールであって、場合に応じて1又はそれ以上のハロゲンで置換されているものを表し；並びに

Dは、H、C₁₋₆-アルキル又はC₃₋₆-シクロアルキルであり、；並びに

Eは、H、C₁₋₆-アルキル又はC₃₋₆-シクロアルキルであり、；並びに

L及びMは、独立して-O-又は-S-であり；並びに

Tは、C₃₋₉の2価の不飽和炭素鎖であって、これは、場合に応じて以下のものから選択される1又はそれ以上の置換基で置換されているものである：

・ハロゲン若しくはヒドロキシ；又は

・アリール、アラルコキシ、C₁₋₃-アルコキシであって、これは、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；並びに

Uは、C₃₋₉の2価不飽和炭素鎖であって、場合に応じて以下のものから選択される1又はそれ以上の置換基で置換されているものである：

・ハロゲン若しくはヒドロキシ；又は

・アリール、アラルコキシ、C₁₋₃-アルコキシであって、これは、場合に応じてハロゲンで置換されている；並びに

Xは、アリーレン又はヘテロアリーレンであって、それぞれが、場合に応じて以下のものから選択される1又はそれ以上の置換基で置換されているものである：

・ハロゲン若しくはヒドロキシ；又は

・C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₆-アルコキシ、C₃₋₆-シクロアルコキシ、C₁₋₆-アルキルチオ、C₃₋₆-シクロアルキルチオであって、それぞれが、場合に応じて1又はそれ以上のハロゲンで置換されている；又は

Yは、アリーレン又はヘテロアリーレンであって、それぞれが、場合に応じて以下のものから選択される1又はそれ以上の置換基で置換されているものである：

・ハロゲン又はヒドロキシ；又は

・C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₆-アルコキシ、C₃₋₆-シクロアルコキシ、C₁₋₆-アルキルチオ、C₃₋₆-シクロアルキルチオであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；又は

Zは、アリーレン、ヘテロアリーレン又は2価のポリサイクリック環システムであって、それぞれが、場合に応じて以下のものから選択される1又はそれ以上の置換基で置換されているものである：

・ハロゲン、オキソ若しくはヒドロキシ；又は

・C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₆-アルコキシ、C₃₋₆-シクロアルコキシ、C₁₋₆-アルキルチオ、C₃₋₆-シクロアルキルチオであって、それぞれが、場合に応じて1又はそれ以上のハロゲンで置換されているもの；又は

その薬学的に許容され得る塩、又はその薬学的に許容され得る溶媒和物、又はいずれもの互変異性体、立体異性体、ラセミ混合物を含む立体異性体の混合物、又は多形。

【請求項2】

Aが、C₁₋₃-アルキレンであって、これは、場合に応じて以下のものから選択される1又は

10

20

30

40

50

それ以上の置換基で置換されている請求項 1 に記載の化合物：

・メチル、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルコキシ又はベンジルオキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；又は

・ NR_1R_2 、ここで、 R_1 は、水素を表し、及び R_2 は、 $-R_3-(C=O)-R_4$ を表し、ここで、 R_3 は、 C_{1-6} -アルキレン、 C_{2-6} -アルケニレン、 C_{4-6} -シクロアルキレン、 C_{4-6} -シクロアルケニレン、又はフェニレンであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものを表し；

R_4 は、フェニルであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものを表す。

【請求項 3】

10

Aがメチレン又はエチレンであって、それぞれが、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されている請求項 2 に記載の化合物：

・メトキシ若しくはエトキシ；又は

・ NMR_2 、ここで、 R_1 は、水素を表し、及び R_2 は、 $-R_3-(C=O)-R_4$ を表し、ここで、 R_3 及び R_4 は、フェニルを表す。

【請求項 4】

Aが、場合に応じてエトキシで置換されたエチレンである請求項 2 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

Aが-O-A'又は-S-A'であり、-O-又は-S-は、式(1)のXに結合し、式中、A'は、 C_{1-3} -アルキレンであって、これは、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されている請求項 1 に記載の化合物：

20

・ハロゲン、又は

・ C_{1-3} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルコキシ又はアラルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの。

【請求項 6】

Aが-O-A'又は-S-A'であって、ここで、-O-又は-S-は、式(1)のXに結合し、及び式中、A'は、メチレン又はエチレンであって、それぞれが、場合に応じてメチル、メトキシ又はエトキシから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されている請求項 5 に記載の化合物。

30

【請求項 7】

Bが C_{1-3} -アルキレンであり、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されている請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の化合物：

・メチル、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルコキシ又はベンジルオキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；又は

・ NR_1R_2 、ここで、 R_1 は、水素を表し、及び R_2 は、 $-R_3-(C=O)-R_4$ を表し、ここで、 R_3 は、 C_{1-6} -アルキレン、 C_{2-6} -アルケニレン、 C_{4-6} -シクロアルキレン、 C_{4-6} -シクロアルケニレン、又はフェニレンを表し、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているもの；

R_4 は、フェニルを表し、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものを表す。

40

【請求項 8】

Bが、メチレン又はエチレンであって、それぞれが、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されている請求項 7 に記載の化合物：

・メトキシ若しくはエトキシ；又は

・ NR_1R_2 、ここで、 R_1 は、水素を表し、及び R_2 は、 $-R_3-(C=O)-R_4$ を表し、式中、 R_3 及び R_4 は、フェニルを表す。

【請求項 9】

Bが、場合に応じてエトキシで置換されたエチレンである請求項 7 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

【請求項 10】

Bが、-O-B'又は-S-B'であって、-O-又は-S-が式(I)のYに結合し、式中、B'は、 C_{1-3} -アルキレンであって、場合に応じて以下のものから選択される1又はそれ以上の置換基で置換されているものである請求項1ないし7のいずれか1項に記載の化合物：

・ハロゲン又は

・ C_{1-3} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルコキシ又はアラルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの。

【請求項 11】

Bが、-O-B'又は-S-B'であって、-O-又は-S-が式(I)のYに結合し、式中、B'は、メチレン又はエチレンであって、それぞれが、場合に応じてメチル、メトキシ又はエトキシから選択される1又はそれ以上の置換基で置換されているものである請求項1ないし7のいずれか1項に記載の化合物。 10

【請求項 12】

DがHである請求項1ないし11のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 13】

Dがメチル又はエチルである請求項1ないし11のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 14】

EがHである請求項1ないし13のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 15】

Eがメチル又はエチルである請求項1ないし13のいずれか1項に記載の化合物。 20

【請求項 16】

Lが-O-である請求項1ないし15のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 17】

Lが-S-である請求項1ないし15のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 18】

Mが-O-である請求項1ないし17のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 19】

Mが-S-である請求項1ないし17のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 20】

Tが、 C_{3-9} の2価不飽和炭素鎖であって、場合に応じて以下のものから選択される1又はそれ以上の置換基で置換されている請求項1ないし19のいずれか1項に記載の化合物：フェニル、ベンジルオキシ又は C_{1-3} -アルコキシであって、場合に応じてハロゲンで置換されているものである。。 30

【請求項 21】

Tが、無置換の C_{3-9} の2価不飽和炭素鎖である請求項20に記載の化合物。

【請求項 22】

Tが C_{3-9} アルケニレンである請求項20～21のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 23】

Tが、 C_{3-9} アルキニレンである請求項20～21のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 24】

Tが、 C_{5-9} アルケニニレンである請求項20～21のいずれか1項に記載の化合物。 40

【請求項 25】

Uが、 C_{3-9} の2価不飽和炭素鎖であって、場合に応じて以下のものから選択される1又はそれ以上の置換基で置換されている請求項1ないし24のいずれか1項に記載の化合物：フェニル、ベンジルオキシ又は C_{1-3} -アルコキシであって、場合に応じてハロゲンで置換されているものである。

【請求項 26】

Uが、無置換 C_{3-9} の2価不飽和炭素鎖である請求項25に記載の化合物。

【請求項 27】

Uが、 C_{3-9} アルケニレンである請求項25～26のいずれか1項に記載の化合物。 50

【請求項 28】

Uが、 C_{3-9} アルキニレンである請求項 25 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 29】

Uが、 C_{5-9} アルケニニレンである請求項 25 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 30】

Xが、アリーレン又はヘテロアリーレンであって、それぞれが、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されている請求項 1 ないし 29 のいずれか 1 項に記載の化合物：

・ハロゲン、又は

・ C_{1-6} -アルキルであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものである。

10

【請求項 31】

Xがアリーレンであって、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されている請求項 30 に記載の化合物：

・ハロゲン、又は

・ C_{1-6} -アルキルであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものである。

【請求項 32】

Xが、フェニレンであって、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されている請求項 30 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の化合物：

20

・ハロゲン、又は

・ C_{1-3} -アルキルであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものである。

【請求項 33】

Xが、フェニレンであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されている請求項 30 ないし 32 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 34】

Yが、アリーレン又はヘテロアリーレンであって、それぞれが、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されている請求項 1 ないし 33 のいずれか 1 項に記載の化合物：

30

・ハロゲン、又は

・ C_{1-6} -アルキルであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものである。

【請求項 35】

Yが、アリーレンであって、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されている請求項 34 に記載の化合物：

・ハロゲン、又は

・ C_{1-6} -アルキルであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものである。

【請求項 36】

40

Yが、フェニレンであって、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されている請求項 34 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の化合物：

・ハロゲン、又は

・ C_{1-3} -アルキルであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものである。

【請求項 37】

Yがフェニレンであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されている請求項 34 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 38】

Zがアリーレン、ヘテロアリーレン又は 2 価のポリサイクリック環システムであって、そ

50

れぞれが、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されている請求項 1 ないし 37 のいずれか 1 項に記載の化合物：

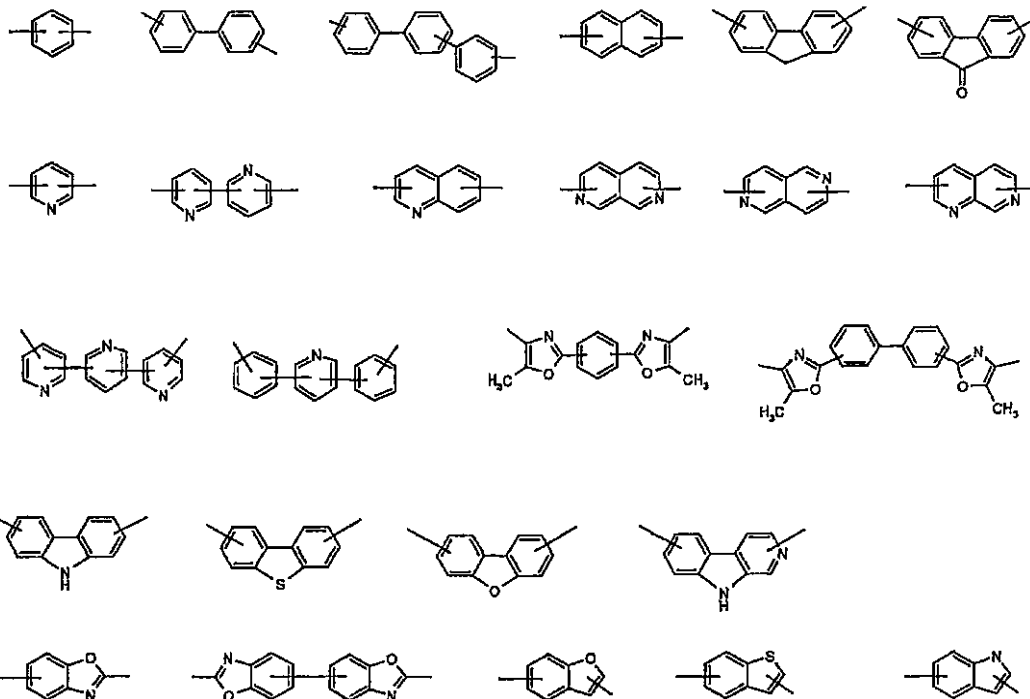
・ハロゲン、オキソ又は

・ C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシであって、それぞれが、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものである。

【請求項 39】

Z が以下の基である請求項 38 に記載の化合物：

【化 2】



10

20

上記基は、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されているものである： 30

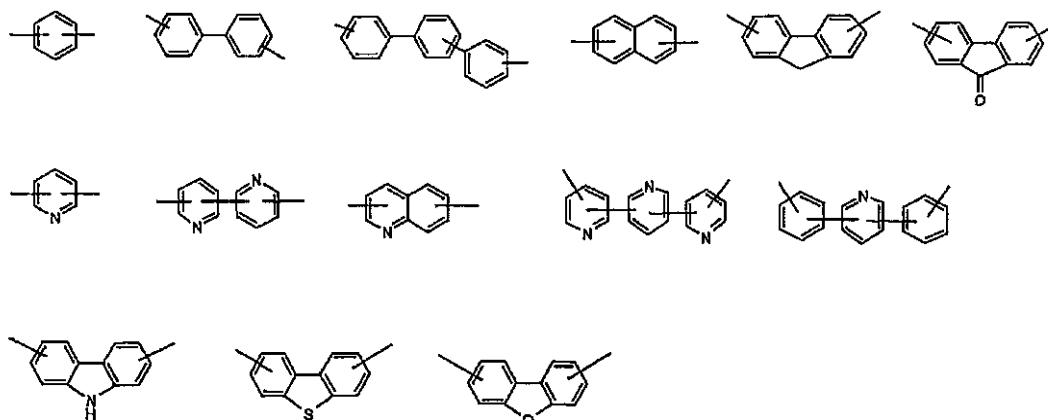
・ハロゲン、又は

・ C_{1-6} -アルキル又は C_{1-6} -アルコキシであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものである。

【請求項 40】

Z が以下の基から選択されるものである請求項 38 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の化合物：

【化 3】

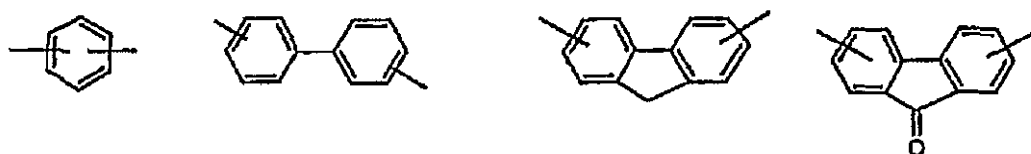


10

【請求項 4 1】

Zが以下の基から選択されるものである請求項 3 8 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物：

【化 4】

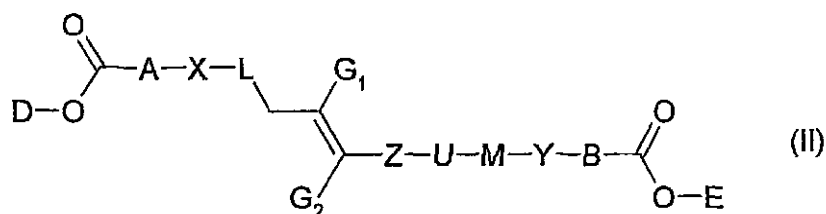


20

【請求項 4 2】

前記一般式 (I) が、一般式 (II) で表される請求項 1 に記載の化合物。

【化 5】



30

式中、D、A、X、L、Z、U、M、Y、B及びEは、請求項 1 ないし 1 9 又は 2 5 ないし 4 1 のいずれか 1 項で規定されるとおりであり、並びに

G₁は、H、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ又はC₁₋₃-アラルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；並びに

40

G₂は、H、C₁₋₃-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₆-アルケニニル、アリール、アラルキル、C₁₋₃-アルコキシ又はC₁₋₃-アラルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；又は

その薬学的に許容され得る塩、又はその薬学的に許容され得る溶媒和物、又はいずれもの互変異性体、立体異性体、ラセミ混合物を含む立体異性体の混合物、又は多形。

【請求項 4 3】

請求項 4 2 に記載の化合物であって、G₁が、H、C₁₋₃-アルキル又はC₁₋₃-アルコキシであり、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；及び

G₂が、H、C₁₋₃-アルキル又はアリールであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されている化合物。

50

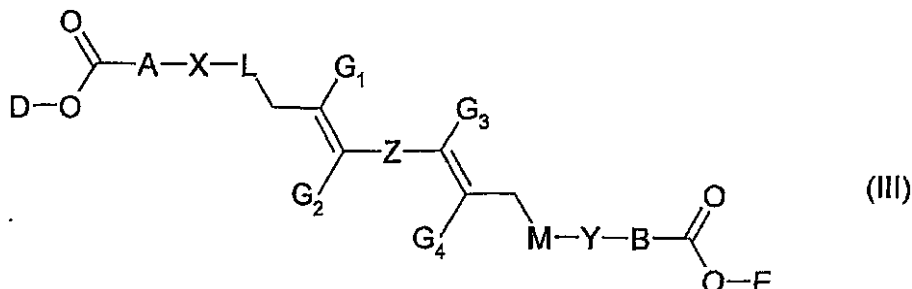
【請求項 4 4】

G_1 が、Hであり、及び G_2 が、H又はメチルである請求項 4 2 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 5】

前記一般式 (I) が、一般式 (III) で表される請求項 1 に記載の化合物：

【化 6】



10

式中、D、A、X、L、Z、M、Y、B及びEは、請求項 1 ないし 1 9 又は 3 0 ないし 4 1 のいずれか 1 項で規定したとおりであり；並びに

G_1 及び G_4 は、互いに独立して、H、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ又は C_{1-3} -アラルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているものであり；並びに

20

G_2 及び G_3 は、互いに独立して、H、 C_{1-3} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-6} -アルケニニル、アリール、アラルキル、 C_{1-3} -アルコキシ又は C_{1-3} -アラルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているものである；又はその薬学的に許容され得る塩、又はその薬学的に許容され得る溶媒和物、又はいずれもの互変異性体、立体異性体、ラセミ混合物を含む立体異性体の混合物、又は多形。

【請求項 4 6】

G_1 及び G_4 が、互いに独立して、H、 C_{1-3} -アルキル又は C_{1-3} -アルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；並びに

G_2 及び G_3 が、互いに独立して、H、 C_{1-3} -アルキル又はアリールであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているものである請求項 4 5 に記載の化合物。

30

【請求項 4 7】

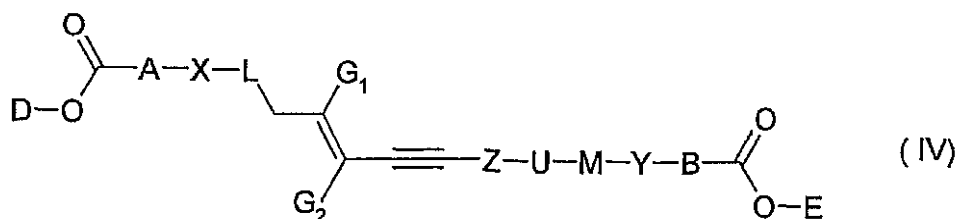
G_1 及び G_4 がHであり；並びに

G_2 及び G_3 が互いに独立してH又はメチルである請求項 4 5 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 8】

前記一般式 (I) が、一般式 (IV) で表される請求項 1 に記載の化合物：

【化 7】



40

式中、D、A、X、L、Z、U、M、Y、B及びEは、請求項 1 ないし 1 9 又は 2 5 ないし 4 1 のいずれか 1 項で規定したとおりであり；並びに

G_1 は、H、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ又は C_{1-3} -アラルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているものであり；並びに

G_2 は、H、 C_{1-3} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-6} -アルケニニル、ア

50

リール、アラルキル、 C_{1-3} -アルコキシ又は C_{1-3} -アラルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているものである；又は
その薬学的に許容され得る塩、又はその薬学的に許容され得る溶媒和物、又はいずれもの互変異性体、立体異性体、ラセミ混合物を含む立体異性体の混合物、又は多形。

【請求項 49】

G_1 が、H、 C_{1-3} -アルキル又は C_{1-3} -アルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているものであり；及び

G_2 が、H、 C_{1-3} -アルキル又はアリールであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているものである請求項 48 に記載の化合物。

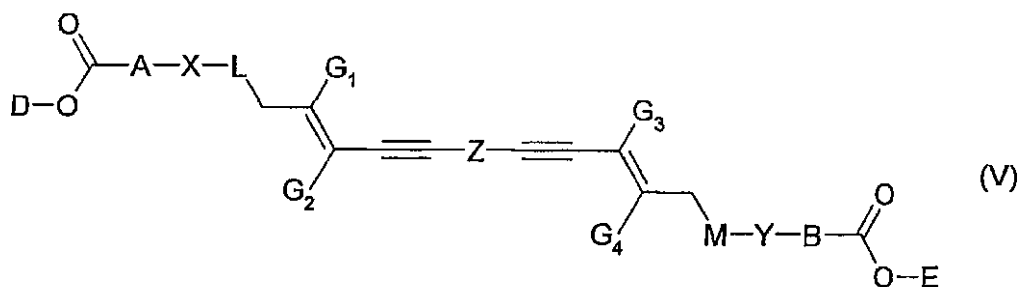
【請求項 50】

G_1 がHであり、及び G_2 がH又はメチルである請求項 48 ~ 49 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 51】

前記一般式(I)が、一般式(V)で表される請求項 1 に記載の化合物：

【化 8】



式中、D、A、X、L、Z、M、Y、B及びEは、請求項 1 ないし 19 又は 24 ないし 41 のいずれか 1 項に規定されるとおりであり；並びに

G_1 及び G_4 は、互いに独立して、H、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ又は C_{1-3} -アラルコキシであって、それぞれは、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；並びに

G_2 及び G_3 は、互いに独立して、H、 C_{1-3} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-6} -アルケニニル、アリール、アラルキル、 C_{1-3} -アルコキシ又は C_{1-3} -アラルコキシであって、それぞれがハロゲンで置換されているものである；又は
その薬学的に許容され得る塩、又はその薬学的に許容され得る溶媒和物、又はいずれもの互変異性体、立体異性体、ラセミ混合物を含む立体異性体の混合物、又は多形。

【請求項 52】

G_1 及び G_4 が、互いに独立してH、 C_{1-3} -アルキル又は C_{1-3} -アルコキシであって、それぞれは、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；並びに

G_2 及び G_3 が、互いに独立して、H、 C_{1-3} -アルキル又はアリールであって、それぞれは、場合に応じてハロゲンで置換されているものである請求項 51 に記載の化合物。

【請求項 53】

G_1 及び G_4 がHであり；並びに

G_2 及び G_3 が互いに独立して、H又はメチルである請求項 51 ~ 52 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 54】

以下に記載される、請求項 1 ないし 53 のいずれか 1 項に記載の化合物：

2-エトキシ-3- {4- [5- (4- {5- [4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル；

3- {4- [5- (4- {5- [4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ]-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-2-エトキシ-プロピ

10

20

30

40

50

オン酸；

3-クロロ-4- (5- {4- [5- (3-クロロ-4-エトキシカルボニルメチル - フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル]-酢酸エチルエステル；

[4- (5- 4- [5- (4-カルボキシメチル-3-クロロ-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-3-クロロ-フェニル]-酢酸；

2-エトキシ-3- {4- [5- (3- 5- [4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル；

3- {4- [5- (3- {5- [4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ]-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-2-エトキシ-プロピオン酸； 10

[3-クロロ-4- (5- {3- [5- (2-クロロ-4-エトキシカルボニルメチル - フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル]-酢酸エチルエステル；

[4- (5- {3- [5- (4-カルボキシメチル-2-クロロ-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-3-クロロ-フェニル]-酢酸；

2- (2-ベンゾイル-フェニルアミノ)-3- (4- 5- [4- (5- {4- [2- (2-ベンゾイル-フェニルアミノ)-2-メトキシカルボニルエチル]-フェノキシ}-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル]-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル； 20

2- (2-ベンゾイル-フェニルアミノ)-3- (4- {5- [4- (5- {4- [2- (2-ベンゾイル-フェニルアミノ)-2-カルボキシ-エチル]フェノキシ}-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル]-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル)-プロピオン酸；

2-エトキシ-3- {4- [3- (4'- {3- [4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-1-メチル-プロペニル}-ピフェニル-4-イル)-ブタ-2-エニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル；

3- {4- [3- (4'- 3- [4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ]-1-メチル-プロペニル)-ピフェニル-4-イル)-ブタ- 2-エニルオキシ]-フェニル}-2-エトキシ-プロピオン酸；

2-エトキシ-3- {4- [5- (7- {5- [4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル}-9-オキソ-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル； 30

3- {4- [5- (7- {5- [4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル}-9-オキソ-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-2-エトキシ-プロピオン酸；又は

薬学的に許容され得る酸若しくは塩基との塩、ラセミ混合物を含むいずれもの光学異性体の混合物若しくはいずれもの光学異性体、又はいずれもの互変異性体。

【請求項 5 5】

以下に記載される、請求項 1 ないし 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物：

[4- (3- {3- [3- (4-メトキシカルボニルメチル - フェノキシ)-プロパ-1-イニル]-フェニル}-プロパ-2-イニルオキシ)-フェニル]-酢酸メチルエステル； 40

[4- (3- {3- [3- (4-メトキシカルボニルメチル - フェノキシ)-プロパ-1-イニル]-フェニル}-プロパ-2-イニルオキシ)-フェニル]-酢酸；

[4- (5- {4- [5- (4-メトキシカルボニルメトキシ-3-メチル-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-2-メチル-フェノキシ]-酢酸メチルエステル；

[4- (5- {4- [5- (4-メトキシカルボニルメトキシ-3-メチル-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-2-メチル-フェノキシ]-酢酸；

3- {3-プロモ-4- [5- (4- {5- [2-プロモ-4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フ 50

エニル}-2-エトキシ-プロピオン酸エチルエステル；

3- {3-ブromo-4- [5- (4- {5- [2-ブromo-4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-2-エトキシ-プロピオン酸；

[3- (5- {4- [5- (3-エトキシカルボニルメチル-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル]-酢酸エチルエステル；

[3- (5- {4- [5- (3-エトキシカルボニルメチル-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル]-酢酸；

2-エトキシ-3-{4-[5-(4'-{5-[4-(2-エトキシ-2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-イニル}-ビフェニル-4-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル；

10

2-エトキシ-3- {4- [5- (4'- {5- [4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-イニル}-ビフェニル-4-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸；

2-エトキシ-3-{4-[5-(4-{5-[4-(2-エトキシ-2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル；

2-エトキシ-3- {4- [5- (4- {5- [4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-イニル}-フェニル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸；

20

2-エトキシ-3- {4- [5- (3- {5- [4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル；

2-エトキシ-3- {4- [5- (3- {5- [4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸；

[4- (3- {7- [3- (4-メトキシカルボニルメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-プロペニル]-9H-フルオレン-2-イル}-アリルスルファニル)-2-メチル-フェノキシ]-酢酸メチルエステル；又は

薬学的に許容され得る酸若しくは塩基との塩、ラセミ混合物を含むいずれもの光学異性体の混合物若しくはいずれもの光学異性体、又はいずれもの互変異性体。

30

【請求項56】

以下に記載される、請求項1ないし53のいずれか1項に記載の化合物：

(4- (3- (4'- (3- (4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-アリルスルファニル)-2-メチル-フェノキシ)-酢酸；

3- (4- (3- (4'- (3- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル)-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-アリルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；

3- (4- (3- (4'- (3- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ)-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-アリルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；

40

3- (4- (3- (4'- (3- (4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-アリルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；

3- (4- (3- (4'- (3- (4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-アリルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；

(4- (3- (4'- (3- (4-カルボキシメトキシ-2-クロロ-フェノキシ)-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-アリルスルファニル)-2-メチル-フェノキシ)-酢酸；

(4- (3- (4'- (3- (4-カルボキシメトキシ-2-クロロ-フェノキシ)-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-アリルオキシ)-3-クロロ-フェニル)-酢酸；

3- (4- (3- (4'- (3- (4-カルボキシメトキシ-2-クロロ-フェノキシ)-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-アリルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；

50

- 3- (4- (3- (4'- (3- (4-カルボキシメトキシ-2-クロロ-フェノキシ)-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-アリルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸;
 (4- (3- (7- (3- (4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-プロペニル)-9H-フルオレン-2-イル)-アリルスルファニル)-2-メチル-フェノキシ)-酢酸;
 3- (4- (3- (7- (3- (4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-プロペニル)-9H-フルオレン-2-イル)-アリルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸;
 ;
 3- (4- (3- (7- (3- (4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-プロペニル)-9H-フルオレン-2-イル)-アリルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸;
 (4- (3- (7- (3- (4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-プロペニル)-9H-フルオレン-2-イル)-アリルオキシ)-3-クロロ-フェニル)-酢酸;
 3- (4- (3- (7- (3- (4-カルボキシメトキシ-2-クロロ-フェノキシ)-プロペニル)-9H-フルオレン-2-イル)-アリルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸;
 3- (4- (3- (7- (3- (4-カルボキシメトキシ-2-クロロ-フェノキシ)-プロペニル)-9H-フルオレン-2-イル)-アリルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸;
 3- (4- (3- (7- (3- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ)-プロペニル)-9H-フルオレン-2-イル)-アリルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸;
 3- (4- (3- (7- (3- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル)-プロペニル)-9H-フルオレン-2-イル)-アリルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸;
 (4- (3- (7- (3- (4-カルボキシメトキシ-2-クロロ-フェノキシ (phenyxy))-プロペニル)-9H-フルオレン-2-イル)-アリルオキシ)-3-クロロ-フェニル)-酢酸;
 3- (-4- (3- (4'- (3- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ)-1-メチル-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-ブタ-2-エニルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸;
 3- (-4- (3- (4'- (3- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル)-1-メチル-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-ブタ-2-エニルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸;
 (4- (3- (4'- (3- (4-カルボキシメチル-2-クロロ-フェノキシ)-1-メチル-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-ブタ-2-エニルオキシ)-3-クロロ-フェニル)-酢酸;
 (4- (3- (4'- (3- (4-カルボキシメチル-3-メチル-フェニルスルファニル)-1-メチル-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-ブタ-2-エニルスルファニル)-2-メチル-フェノキシ)-酢酸;
 3- (-4- (3- (4'- (3- (4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-1-メチル-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-ブタ-2-エニルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸;
 3- (-4- (3- (4'- (3- (4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-1-メチル-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-ブタ-2-エニルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸;
 3- (-4- (3- (4'- (3- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル)-1-メチル-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-ブタ-2-エニルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸;
 3- (4- (5- (4- (5- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸;
 3- (4- (5- (4- (5- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル)-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸;
 4- (5- (4- (5- (4-カルボキシメチル-2-クロロ-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-3-クロロ-フェニル)-酢酸;

3- (4- (5- (4- (5- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル)-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)

50

3- (4- (5- (7- (5- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9-オキソ- 9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2

50

- エン-4-イニルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；
- (4- (5- (7- (5- (4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9-オキソ-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-2-メチル-フェノキシ)-酢酸；
- 3- (4- (5- (7- (5- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ)-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；
- 3- (4- (5- (7- (5- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル)-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸； 10
- (4- (5- (7- (5- (4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-2-メチル-フェノキシ)-酢酸；
- 3- (4- (5- (7- (5- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9-オキソ-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；
- 3- (4- (5- (7- (5- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9-オキソ-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；
- (4- (5- (7- (5- (4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9-オキソ-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-2-メチル-フェノキシ)-酢酸； 20
- 3- (4- (5- (7- (5- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；
- 3- (4- (5- (7- (5- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；
- (4- (5- (7- (5- (4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-2-メチル-フェノキシ)-酢酸； 30
- 3- (4- (5- (7- (5- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ)-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；
- 3- (4- (5- (7- (5- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル)-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；
- (4- (5- (7- (5- (4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-2-メチル-フェノキシ)-酢酸； 40
- 3- (4- (5- (7- (5- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；
- 3- (4- (5- (7- (5- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；
- (4- (5- (7- (5- (4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-2-メチル-フェノキシ)-酢酸；又は
- 薬学的に許容され得る酸若しくは塩基との塩、ラセミ混合物を含むいずれもの光学異性体 50

の混合物若しくはいずれもの光学異性体、又はいずれもの互変異性体。

【請求項 57】

請求項 1 ないし 56 のいずれか 1 項に記載の化合物の、薬学的組成物としての使用。

【請求項 58】

活性成分として、請求項 1 ないし 56 のいずれか 1 項に記載の化合物少なくとも 1 種を、1 種又はそれ以上の薬学的に許容し得る担体又はエキシピエントと一緒に含有する薬学的組成物。

【請求項 59】

1 日当たり約 0.05mg ないし約 1000mg、好ましくは、約 0.1mg ないし約 500mg、特に好ましくは約 0.5mg ないし約 200mg の、請求項 1 ないし 56 のいずれか 1 項に記載の化合物を含有する単位投与形にある、請求項 58 に記載の薬学的組成物。 10

【請求項 60】

核受容体、特にペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) により仲介される状態の治療のための薬学的組成物であって、前記組成物が、請求項 1 ないし 56 のいずれか 1 項に記載の化合物を、1 種又はそれ以上の薬学的に許容し得る担体又はエキシピエントと一緒に含有するものである組成物。

【請求項 61】

請求項 1 ないし 56 のいずれか 1 項に記載の化合物を、1 種又はそれ以上の薬学的に許容し得る担体又はエキシピエントと一緒に含有する、I 型糖尿病、II 型糖尿病、異常リピド血症、X 症候群（代謝症候群、即ち、損なわれたグルコース耐性、インスリン抵抗性、高トリグリセリド血症及び / 又は肥満を含む）、心臓血管疾患（アテローム硬化症を含む）又は高コレステロール血症の治療のための薬学的組成物。 20

【請求項 62】

経口、経鼻、経皮、経肺、又は非経口投与のための、請求項 58 ないし 61 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 63】

核受容体、特にペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) により仲介される状態の治療のための薬学的組成物の調製のための、請求項 1 ないし 56 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 64】

I 型糖尿病又は II 型糖尿病の治療のための薬学的組成物を調製するための、請求項 1 ないし 56 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。 30

【請求項 65】

異常リピド血症の治療のための薬学的組成物を調製するための、請求項 1 ないし 56 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 66】

X 症候群（代謝症候群、即ち、損なわれたグルコース耐性、インスリン抵抗性、高トリグリセリド血症及び / 又は肥満の治療のための薬学的組成物を調製するための、請求項 1 ないし 56 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 67】

アテローム硬化症を含む心臓血管疾患の治療のための薬学的組成物を調製するための、請求項 1 ないし 56 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。 40

【請求項 68】

高コレステロール血症の治療のための薬学的組成物を調製するための、請求項 1 ないし 56 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 69】

核受容体、特にペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) により仲介される状態の治療方法であって、前記方法が、請求項 1 ないし 56 のいずれか 1 項に記載の化合物又は同じものを含有する薬学的組成物を、それを必要とする対象に有効量投与することを含む方法。 50

【請求項 70】

I型糖尿病、II型糖尿病、異常リピド血症、X症候群（代謝症候群、即ち、損なわれたグルコース耐性、インスリン抵抗性、高トリグリセリド血症及び/又は肥満を含む）、心臓血管疾患（アテローム硬化症を含む）又は高コレステロール血症の治療方法であって、前記方法が、請求項 1 ないし 56 のいずれか 1 項に記載の化合物又は同じものを含有する薬学的組成物を、それを必要とする対象に有効量投与することを含む方法。

【請求項 71】

請求項 1 ないし 56 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量が、1 日当たり約 0.05mg ないし約 1000mg、好ましくは、約 0.1mg ないし約 500mg、特に好ましくは約 0.5mg ないし約 200mg の範囲にある請求項 69 又は 70 に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【利用分野】

【0001】

本発明は、新規なジカルボン酸誘導体、これらの化合物の薬学的組成物としての使用、これらの化合物を含有する薬学的組成物、並びにこれらの化合物及び組成物を利用する治療方法に関する。より詳細には、本発明の化合物は、ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体（Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR)）が介在する状態の治療及び/又は予防に使用することができる。

【背景技術】

【0002】

20

冠状動脈疾患(CAD)は、2型糖尿病及び代謝症候群患者（すなわち、グルコース耐性、インスリン抵抗性、高トリグリセリド血症(hypertriglyceridaemia)及び/又は肥満の「死のカルテット」カテゴリに含まれる患者）における主要な死亡原因である。

【0003】

低リピド血フィブレート（hypolipidaemic. Fibrates）及び抗糖尿病チアゾリジンジオンは、別々に、温和に有効なトリグリセリド低下活性を示すが、2型糖尿病又は代謝症候群患者にしばしば観察される異常リピド血症(dyslipidaemia)に対する単一治療の選択肢としては十分な効果も薬効もない。チアゾリジンジオンは、2型糖尿病の動物及びヒトの循環グルコース水準も有効に下げる。しかしながら、フィブレートクラスの化合物は、血糖症には有利な効果がない。これらの化合物の分子作用についての研究によれば、チアゾリジンジオン及びフィブレートは、ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体(PPAR)ファミリーの識別可能な転写因子を活性化し、その結果、共に血漿トリグリセリド含有量の制御に主要な役割を果たす特異的酵素及びアポリポ蛋白がそれぞれ発現上昇及び発現低下することにより、それらの作用を発揮することが示唆されている。一方では、フィブレートは、PPAR 活性化剤であり、主として肝臓において作用する。他方では、チアゾリジンジオンは、主として脂肪組織上で作用する PPAR に対する高親和性リガンドである。

30

【0004】

脂肪組織は、脊椎動物の脂質ホメオスタシス及びエネルギーバランスの維持に中心的役割を果たしている。脂肪細胞は、栄養豊富な期間中はトリグリセリドの形態でエネルギーを貯え、栄養奪取の時には、遊離脂肪酸の形態でそれを放出する。白色脂肪組織の開発は、一生にわたる連続的分化プロセスの結果である。多くの証拠により、この細胞分化の開始及び制御における PPAR 活性化の中心的役割が指摘されている。数個の高特定化蛋白が脂肪細胞分化中に誘発され、それらの殆どは、脂質蓄積及び代謝に関連している。PPAR の活性化からグルコース代謝における変化までであって、最も顕著には筋肉中のインスリン抵抗性の低下は、未だ解明されていない。可能性のある関連性は、遊離脂肪酸を経由するものであり、PPAR の活性化が、リポ蛋白リパーゼ(LPL)、脂肪酸輸送蛋白(FATP)及びアシル-CoAシンターゼ(ACS)を脂肪組織内では誘発するが、筋肉組織では誘発しないようなものである。これにより、次に、血漿中の遊離脂肪酸濃度が劇的に低下し、細胞レベルでの基質競争故に、高い代謝速度を有する骨格筋及び他の組織が、最終的に脂肪酸酸化からグルコース酸化へスイッチし、その結果、低下したインスリン抵抗性を伴う。

40

50

【 0 0 0 5 】

PPAR は、脂肪酸の 酸化刺激に関連している。齧歯動物では、PPAR により仲介される脂肪酸代謝に関連する遺伝子の発現における変化は、主として肝臓及び腎臓に限定され、かつ齧歯動物を肝癌誘発に導く多面発現性応答であるペルオキシゾーム増殖の現象のベースとなっている。ペルオキシゾーム増殖の現象は、ヒトには見られない。齧歯動物におけるペルオキシゾーム増殖での役割に追加して、PPAR は、齧歯動物及びヒトのHDLコレステロール水準の制御にも関連している。この作用は、少なくとも部分的には、主要なHDLアポリポ蛋白であるアポA-I及びアポA-IIのPPAR により仲介される転写調節に基づく。フィブレート及び脂肪酸の低トリグリセリド血 (hypotriglyceridemic) 作用は、PPAR も関連し、以下のように要約することができる：(I)リポ蛋白リパーゼ及びアポC-III水準の変化を原因とするレムナント粒子の上昇したりポリーシス及びクリアランス、(II)脂肪酸結合蛋白及びアシル-CoAシターゼの誘発による細胞脂肪酸摂取の刺激及び引き続くそれらのアシル-CoA誘導体への変換、(III)脂肪酸 酸化経路の誘発、(IV)脂肪酸及びトリグリセリド合成の減少、並びに最後に、(V)VLDL生産の低下。したがって、トリグリセリド富化粒子の高められた異化、更にはVLDL粒子の低下した分泌の両者が、フィブレートの低リピド血効果に貢献するメカニズムを構成する。

10

【 0 0 0 6 】

PPAR 活性化は、初めは、グルコース又はトリグリセリド水準の調節に関連しないと報告された(Berger et al., J. Biol. Chem., 1999, Vol 274, pp. 6718-6725)。その後、PPAR 活性化は、dbldbマウスにおけるHDLコレステロールの高められた水準を導くことが示された(Leibowitz et al. FEBS letters 2000, 473, 333-336)。さらに、PPARアゴニストは、インスリン抵抗性中年肥満アカゲザルに投与すると、血清HDLコレステロールを投与量に依存して劇的に上昇させる一方で、小密度LDL、空腹時トリグリセリド及び空腹時インスリンのレベルを下げる(Oliver et al. PNAS 2001, 98, 5306-5311)。同じ論文には、PPAR 活性化が、逆コレステロールトランスポーターATP結合性カセットA1を上昇させ、アポリポ蛋白A1特異的コレステロール流出を誘発することも明らかにされている。これらの所見と一緒に考慮すると、PPAR 活性化は、アテローム硬化症を含む心臓血管疾患及び状態、hypertriglyceridemia、並びに混合異常リピド血症(PCT公開 W0 01/00603 (Chao et al.))の治療及び予防に有用であることが示唆される。

20

【 0 0 0 7 】

多くの化合物が、高血糖症、高リピド血症 (hyperlipidemia) 及び高コレステロール血症 (hypercholesterolemia) の治療に有用であることが報告されてきた(米国特許 5,306, 726、PCT 公開第 W091/19702号、W0 95/03038号、W0 96/04260号、W0 94/13650号、W0 94/01420号、W0 97/36579号、W0 97/25042号、W0 95/17394号、W0 99/08501号、W0 99/19313号、W0 99/16758号及びW0 01/00603号)。W0 99/63983には、多結合性化合物であって、PPAR 受容体に結合するものが開示されている。

30

【 0 0 0 8 】

単一のアプローチとしてのグルコース低下は、2型糖尿病及び代謝症候群に関連する大血管合併症を克服しない。したがって、2型糖尿病及び代謝症候群の新規な治療は、これらの症候群に関連する顕性hypertriglyceridaemiaさらには高血糖症の緩和の両者を下げることを目的としなければならない。

40

【 0 0 0 9 】

このことは、様々な程度のPPAR α 、PPAR β 及びPPAR γ 活性化を示す化合物についての研究が、2型糖尿病、異常リピド血症(dyslipidemia)、X症候群(代謝症候群、即ち損なわれたグルコース耐性(tolerance)、インスリン抵抗性(resistance)、高トリグリセリド血症及び/又は肥満を含む)、心臓血管疾患(アテローム硬化症を含む)並びに高コレステロール血症のような疾病の治療に大きな可能性を有する、有効なトリグリセリド及び/又はコレステロール及び/又はグルコース低下薬剤の発見に導かれるべきであることを表している。

【 発明の開示 】

50

【 0 0 1 0 】

定義

ここ及び本明細書全体にわたり記載される構造式において、以下の用語は、次の指示された意味を有する：

ここに用いられる「 C_{1-n} -アルキル」の用語であって、 n' は、2ないし6であり得るものは、指示される炭素原子数を有する直鎖又は分岐飽和炭化水素鎖を表す。そのような基の例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、*iso*-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル等が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 1 1 】

ここに用いられる「 C_{3-n} -シクロアルキル」の用語であって、 n' は、4ないし6であり得るものは、単独で又は組合わせて、指示される炭素原子数を有する飽和単環炭化水素基を表す。そのような基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 1 2 】

ここに用いられる「 C_{1-n} -アルキレン」の用語であって、 n' は、2ないし6であり得るものは、指示される炭素原子数を有する2価の直鎖又は分岐飽和炭化水素鎖基を表す。そのような基の例には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、プロピレン、エチルエチレン、メチルプロピレン、エチルプロピレン等が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 1 3 】

ここに用いられる「 C_{4-n} -シクロアルキレン」の用語であって、 n' は、5ないし6であり得るものは、指示される炭素原子数を有する2価の飽和単環炭化水素基を表す。そのような基の例には、シクロペンチレン、シクロヘキシレン等が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 1 4 】

ここに用いられる「 C_{2-n} -アルケニル」の用語であって、 n' は、3ないし6であり得るものは、2から指示される炭素原子数及び少なくとも1つの二重結合を有するオレフィン不飽和分岐又は直鎖炭化水素基を表す。そのような基の例には、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、アリル、*iso*-プロペニル、1,3-ブタジエニル、1-ブテニル、ヘキセニル、ペンテニル等が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 1 5 】

ここに用いられる「 C_{2-n} -アルケニレン」の用語であって、 n' は、3ないし6であり得るものは、2から指示される炭素原子数及び少なくとも1つの二重結合を有する2価のオレフィン不飽和分岐又は直鎖炭化水素基を表す。そのような基の例には、エテニレン(-CH=CH-)、プロペニレンアイソマー(例えば、-CH₂CH=CH-及び-C(CH₃)=CH-)、ブテニレンアイソマー(例えば、-CH₂CH=C(CH₃)-及び-CH₂CH₂CH=CH-)等が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 1 6 】

ここに用いられる「 C_{4-n} -アルケニル」の用語は、4から指示される炭素原子数並びに少なくとも1つの二重結合及び少なくとも1つの三重結合の両者を有する不飽和分岐又は直鎖炭化水素基を表す。そのような基の例には、1-ペンテン-4-イン、3-ペンテン-1-イン、1,3-ヘキサジエン-5-イン等が含まれるが、これらに限定されるものではなく、特に好ましいものは、1-ペンテン-4-インである。

【 0 0 1 7 】

ここに用いられる「 C_{4-n} -シクロアルケニレン」の用語であって、 n' は、5ないし6であり得るものは、4から指示される炭素原子数及び少なくとも1つの二重結合を有する2価の不飽和単環炭化水素基を表す。そのような基の例には、シクロヘキセニレン等が含まれるが、これに限定されるものではない。

【 0 0 1 8 】

10

20

30

40

50

ここに用いられる「 C_{3-n} -アルキニル」の用語であって、 n' は、4ないし6でありえるものは、2から指示される炭素原子数及び少なくとも1つの三重結合を有する不飽和分岐又は直鎖炭化水素基を表す。そのような基の例には、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル等が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0019】

ここに用いられる「 C_{2-n} -アルキニレン」の用語であって、 n' は、3ないし6でありえるものは、2から特定される炭素原子数及び少なくとも1つの三重結合を有する2価の不飽和分岐又は直鎖炭化水素基を表す。そのような基の例には、プロピニレン(-CH₂C≡C-)、ブチニレンアイソマー(例えば、-CH₂CH₂C≡C-, -CH₂C≡C-CH₂-)等が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0020】

ここに用いられる「 C_{4-n} -アルケニニレン」の用語であって、 n' は、5ないし9でありえるものは、4から指示される炭素原子数並びに少なくとも1つの二重結合及び少なくとも1つの三重結合の両者を有する2価の不飽和分岐又は直鎖炭化水素基を表す。そのような基の例には、1-ペンテン-4-イニレン、3-ペンテン-1-イニレン、1,3-ヘキサジエン-5-イニレン等が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0021】

ここに用いられる「 C_{3-n} -2価の不飽和炭素鎖」の用語であって、 n' は、4ないし9でありえるものは、3から指示される炭素原子数及び少なくとも1つの二重結合(アルケニレン)又は少なくとも1つの三重結合(アルキニレン)又はその組み合わせ(アルケニニレン)を有する2価の不飽和分岐又は直鎖炭化水素基を表す。そのような基の例には、エテニレン(-CH=CH-)、プロペニレンアイソマー(例えば、-CH₂CH=CH-及び-C(CH₃)=CH-)、ブテニレンアイソマー(例えば、-CH₂CH=CH(CH₃)-及び-CH₂CH₂CH=CH-)、プロピニレン(-CH₂C≡C-)、ブチニレンアイソマー(例えば、-CH₂CH₂C≡C-, -CH₂C≡C-CH₂-)、1-ペンテン-4-イニレン、3-ペンテン-1-イニレン、1,3-ヘキサジエン-5-イニレン等が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0022】

ここに用いられる「 C_{1-n} -アルコキシ」の用語であって、 n' は、2ないし6でありえるものは、単独で又は組合わせて、エーテル酸素であって、その自由価結合をそのエーテル酸素から有するものを經由して結合する直鎖又は分岐配置(configuration)をいう。そのような直鎖アルコキシ基の例には、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、pentoxy、hexoxy等が含まれるが、これらに限定されるものではない。そのような分岐アルコキシの例には、イソプロポキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、イソペンチルオキシ、イソヘキシルオキシ等が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0023】

ここに用いられる「 C_{3-n} -シクロアルコキシ」の用語であって、 n' は、4ないし6でありえるものは、単独で又は組合わせて、エーテル酸素であって、その自由価結合をそのエーテル酸素から有するものを經由して結合する、指示される炭素原子数を有する飽和単環炭化水素基を表す。そのような直鎖アルコキシ基の例には、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0024】

ここに用いられる「 C_{1-n} -アルキルチオ」の用語であって、 n' は、2ないし6でありえるものは、単独で又は組合わせて、2価の硫黄原子であって、その自由価結合をその硫黄原子から有し、かつ1ないし6個の炭素原子を有するものを經由して結合する、 C_{1-6} -アルキル基を含む直鎖又は分岐1価の置換基をいう。そのような基の例には、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0025】

ここに用いられる「 C_{3-n} -シクロアルキルチオ」の用語であって、 n' は、4 ないし 6 でありえるものは、単独で又は組合わせて、指示される炭素原子数を有する飽和単環炭化水素基であって、その自由価結合をその硫黄原子から有する 2 価の硫黄原子を経由して結合するものを表す。そのようなシクロアルコキシ基の例には、シクロプロピルチオ、シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0026】

ここに用いられる「アリール」の用語は、芳香族単環又は芳香族縮合二環又は三環炭化水素基をいう。そのような基の例には、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、アズレニル等が含まれるが、これらに限定されるものではない。

10

【0027】

ここに用いられる「アリーレン」の用語は、2 価の芳香族単環又は 2 価の芳香族縮合二環又は三環炭化水素基（アリールから誘導されたもの）をいう。そのような基の例には、フェニレン、ナフチレン等が含まれるが、これらに限定されるものではない。

ここに用いられる「ヘテロアリール」の用語は、単独で又は組合わせて、窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子を 1 又はそれ以上有する 5 ~ 7 員の単環芳香族システム又は 8 ~ 10 員の二環縮合芳香族システム、又は窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子を 1 又はそれ以上有する 10 ~ 16 員の三環縮合芳香族システムを含む 2 価の置換基をいい、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イソテアゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、プテリジニル（pteridinyl）、プリニル、カルバゾリル、p-カルボリニル（p-carbolinyl）、アクリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル等である。

20

【0028】

ここに用いられる「ヘテロアリーレン」の用語は、単独で又は組合わせて、2 価の置換基（ヘテロアリールから誘導される）であって、窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子を 1 又はそれ以上有する 5 ~ 7 員の単環芳香族システム又は 8 ~ 10 員の二環縮合芳香族システム、又は窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子を 1 又はそれ以上有する 10 ~ 16 員の三環縮合芳香族システムを含む 2 価の置換基をいい、例えば、フリレン、チエニレン、ピロリレン、イミダゾリレン、ピラゾリレン、トリアゾリレン、ピラジニレン、ピリミジニレン、ピリダジニレン、イソチアゾリレン、イソキサゾリレン、オキサゾリレン、オキサジアゾリレン、チアジアゾリレン、キノリレン、イソキノリレン、キナゾリニレン、キノキサリニレン、インドリレン、ベンゾイミダゾリレン、ベンゾフラニレン、プテリジニレン、プリニレン、カルバゾリレン、-カルボリニレン、アクリジニレン、フェナントロリニレン、フェナジニレン、フェノキサジニレン、フェノチアジニレン等である。

30

【0029】

ここに用いられる「2 価のポリサイクリック環システム」の用語は、単結合により結合された互いに独立した 2 ないし 4 個のアリール又はヘテロアリール環システムを有するポリサイクリック環システムから形成される 2 価の基をいう。2 ないし 4 個の同一のアリール環システムを有するそのような二アリーリレン、三アリーリレン及び四アリーリレンの例には、ピフェニレン、ピナフチリレン、テルフェニリレン、テルナフチリレン、クアテルフェニリレン（quaterphenylene）、クアテルナフチリレン（quaternaphthylene）等が含まれるが、これらに限定されるものではない。2 ないし 4 個の同一のヘテロアリール環システムを有するそのような二ヘテロアリーリレン、三ヘテロアリーリレン及び四ヘテロアリーリレンの例には、ピピリジリレン、ピインドリリレン、テルピリジリレン（terpyridylene）、テルインドリリレン（terindolylylene）、クアテルピリジリレン（quaterpyridylene）、クアテルインドリリレン（quaterindolylylene）等が含まれるが、これらに限定さ

40

50

れるものではない。非同一環システムを有するそのようなポリサイクリック環システムの例には、ジフェニルピリジン等が含まれるが、これに限定されるものではない。

【0030】

ここに用いられる「アラルコキシ」の用語は、芳香族炭水化物により置換された C_{1-8} アルコキシ基を言い、例えば、ベンジルオキシ、フェネトキシ、3-フェニルプロポキシ、1-ナフチルメトキシ、2-(1-ナフチル)エトキシ等である。

【0031】

ここに用いられる「アラルキル」の用語は、芳香族炭水化物により置換された1ないし6個の炭素を有する直鎖又は分岐炭素鎖をいい、例えば、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-(1-ナフチル)エチル等である。

10

【0032】

ここに用いられる「ハロゲン」の用語は、フッ素、塩素、ホウ素、又は沃素を意味する。

【0033】

ここに用いられる「治療」の用語には、ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) により仲介される症状の治療、予防及び管理 (management) が含まれる。

【0034】

上で規定した用語のあるものは、構造式に1回以上出現し、そのような出現があれば、各々の用語は、他とは独立して規定されるものである。

【0035】

ここに用いられる「場合に応じて置換した」の用語は、問題の基が、非置換であるか、又は1若しくはそれ以上の特定される置換基により置換されていることを意味する。問題の基が1又はそれ以上の置換基で置換されている場合、その置換基は同じであっても異なってもよい。

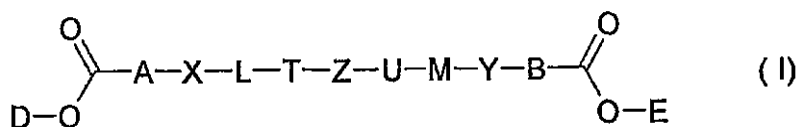
20

【発明の説明】

【0036】

本発明は、一般式 (I) の化合物に関する。

【化9】



30

【0037】

式中、Aは、 C_{1-3} -アルキレンであって、これは、場合に応じて以下のものから選択される1又はそれ以上の置換基で置換されているもの：

・ハロゲン、又は

・ C_{1-3} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルコキシ、 C_{1-6} -アルキルチオ、 C_{3-6} -シクロアルキルチオ又はアラルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの、又は

・ NR_1R_2 、ここで、 R_1 は、水素又は C_{1-3} -アルキルを表し、及び R_2 は、 $-\text{R}_3-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_4$ を表し、ここで、

40

R_3 は、 C_{1-6} -アルキレン、 C_{2-6} -アルケニレン、 C_{4-6} -シクロアルキレン、 C_{4-6} -シクロアルケニレン又はアリーレンであって、場合に応じて1又はそれ以上のハロゲンで置換されているものを表し；

R_4 は、アリールであって、場合に応じて1又はそれ以上のハロゲンで置換されているものを表し；又は

Aは、 $-\text{O}-\text{A}'$ 又は $-\text{S}-\text{A}'$ であって、ここで、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{S}-$ は、式(I)のXに結合し、 A' は、 C_{1-3} -アルキレンであって、これは、場合に応じて、以下のものから選択される1又はそれ以上の置換基で置換されているものである：

・ハロゲン、又は

50

・ C_{1-3} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルコキシ、 C_{1-6} -アルキルチオ、 C_{3-6} -シクロアルキルチオ又はアラルコキシであって、それぞれが、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているもの、又は

・ NR_1R_2 、ここで、 R_1 は、水素又は C_{1-3} -アルキルを表し、及び R_2 は、 $-R_3-(C=O)-R_4$ を表し、ここで、

R_3 は、 C_{1-6} -アルキレン、 C_{2-6} -アルケニレン、 C_{4-6} -シクロアルキレン、 C_{4-6} -シクロアルケニレン、又はアリーレンであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものを表し；

R_4 は、アリールであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものを表し；並びに

B は、 C_{1-3} -アルキレンであって、これは、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されているものである：

・ ハロゲン、又は

・ C_{1-3} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルコキシ、 C_{1-6} -アルキルチオ、 C_{3-6} -シクロアルキルチオ又はアラルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；又は

・ NR_1R_2 、ここで、 R_1 は、水素又は C_{1-3} -アルキルを表し、及び R_2 は、 $-R_3-(C=O)-R_4$ を表し、ここで、

R_3 は、 C_{1-6} -アルキレン、 C_{2-6} -アルケニレン、 C_{4-6} -シクロアルキレン、 C_{4-6} -シクロアルケニレン、又はアリーレンであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものを表し；

R_4 は、アリールであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものを表し；又は

B は、 $-O-B'$ 又は $-S-B'$ であって、ここで、 $-O-$ 又は $-S-$ は、式 (I) の Y に結合し、及び B' は、 C_{1-3} -アルキレンであって、これは、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されているものである：

・ ハロゲン、又は

・ C_{1-3} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルコキシ、 C_{1-6} -アルキルチオ、 C_{3-6} -シクロアルキルチオ又はアラルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの、又は

・ NR_1R_2 、ここで、 R_1 は、水素又は C_{1-3} -アルキルを表し、及び R_2 は、 $-R_3-(C=O)-R_4$ を表し、ここで、

R_3 は、 C_{1-6} -アルキレン、 C_{2-6} -アルケニレン、 C_{4-6} -シクロアルキレン、 C_{4-6} -シクロアルケニレン、又はアリーレンであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものを表し；

R_4 は、アリールであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものを表し；並びに

D は、H、 C_{1-6} -アルキル又は C_{3-6} -シクロアルキルであり；並びに

E は、H、 C_{1-6} -アルキル又は C_{3-6} -シクロアルキルであり；並びに

L 及び M は、独立して、 $-O-$ 又は $-S-$ であり；並びに

T は、 C_{3-9} の 2 価の不飽和炭素鎖であって、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されているものである：

・ ハロゲン若しくはヒドロキシ；又は

・ アリール、アラルコキシ又は C_{1-3} -アルコキシであって、これは、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；並びに

U は、 C_{3-9} 2 価不飽和炭素鎖であって、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されているものである：

・ ハロゲン若しくはヒドロキシ；又は

・ アリール、アラルコキシ又は C_{1-3} -アルコキシであって、これは、場合に応じてハロゲンで置換されている；並びに

10

20

30

40

50

X は、アリーレン又はヘテロアリーレンであって、それぞれが、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されているものである：

- ・ハロゲン又はヒドロキシ；又は
- ・ C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルコキシ、 C_{1-6} -アルキルチオ、 C_{3-6} -シクロアルキルチオであって、それぞれが、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されている；又は

Y は、アリーレン又はヘテロアリーレンであって、それぞれが、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されているものである：

- ・ハロゲン又はヒドロキシ；又は
- ・ C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルコキシ、 C_{1-6} -アルキルチオ、 C_{3-6} -シクロアルキルチオであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；又は

Z は、アリーレン、ヘテロアリーレン又は 2 価ポリサイクリック環システムであって、それぞれが、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されているものである：

- ・ハロゲン、オキソ若しくはヒドロキシ；又は
- ・ C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルコキシ、 C_{1-6} -アルキルチオ、 C_{3-6} -シクロアルキルチオであって、それぞれが、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているもの；又は

その薬学的に許容され得る塩、又はその薬学的に許容され得る溶媒和物、又はいずれもの互変異性体、立体異性体、ラセミ混合物を含む立体異性体の混合物、又は多形。

【0038】

一つの態様において、本発明は、式 (I) の化合物であって、次のものに関する。式中、A は、 C_{1-3} -アルキレンであって、これは、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されているものである：

- ・メチル、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルコキシ又はベンジルオキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；又は

・ NR_1R_2 、ここで、 R_1 は、水素を表し、及び R_2 は、 $-R_3-(C=O)-R_4$ を表し、ここで、 R_3 は、 C_{1-6} -アルキレン、 C_{2-6} -アルケニレン、 C_{4-6} -シクロアルキレン、 C_{4-6} -シクロアルケニレン、又はフェニレンであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものを表し；

R_4 は、フェニルであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものを表す。

【0039】

別の態様において、本発明は、式 (I) の化合物であって、次のものに関する。式中、A は、メチレン又はエチレンであって、それぞれが、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されているものである：

- ・メトキシ若しくはエトキシ；又は
- ・ NR_1R_2 、ここで、 R_1 は、水素を表し、及び R_2 は、 $-R_3-(C=O)-R_4$ を表し、ここで、 R_3 及び R_4 は、フェニルを表す。

【0040】

別の態様において、本発明は、式 (I) の化合物であって、式中、A がエチレンを表し、これは、場合に応じてエトキシで置換されているものに関する。

【0041】

別の態様において、本発明は、式 (I) の化合物であって、次のものに関する。式中、A は、 $-O-A'$ 又は $-S-A'$ であって、ここで、 $-O-$ 又は $-S-$ は、式 (I) の X に結合し、 A' は、 C_{1-3} -アルキレンであって、これは、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されているものである：

- ・ハロゲン、又は
- ・ C_{1-3} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルコキシ又はアラルコキシであ

って、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの。

【0042】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、次のものに関する。式中、Aは、-O-A'又は-S-A'であって、ここで、-O-又は-S-は、式(1)のXに結合し、及びA'は、メチレン又はエチレンであって、それぞれが、場合に応じて、メチル、メトキシ又はエトキシから選択される1又はそれ以上の置換基で置換されているものに関する。

【0043】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、次のものに関する。式中、Bは、 C_{1-3} -アルキレンであって、これは、場合に応じて以下のものから選択される1又はそれ以上の置換基で置換されているものである：

・メチル、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルコキシ又はベンジルオキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；又は

・ NR_1R_2 、ここで、 R_1 は、水素を表し、及び R_2 は、 $-R_3-(C=O)-R_4$ を表し、ここで、 R_3 は、 C_{1-6} -アルキレン、 C_{2-6} -アルケニレン、 C_{4-6} -シクロアルキレン、 C_{4-6} -シクロアルケニレン、又はフェニレンを表し、場合に応じて1又はそれ以上のハロゲンで置換されているもの；

R_4 は、フェニルを表し、場合に応じて1又はそれ以上のハロゲンで置換されているものを表す。

【0044】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、次のものに関する。式中、Bは、メチレン又はエチレンであって、それぞれが、場合に応じて以下のものから選択される1又はそれ以上の置換基で置換されているものである：

・メトキシ又はエトキシ；又は

・ NR_1R_2 、ここで、 R_1 は、水素を表し、及び R_2 は、 $-R_3-(C=O)-R_4$ を表し、ここで、 R_3 及び R_4 は、フェニルを表す。

【0045】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、式中、Bがエチレンであって、これは、場合に応じてエトキシで置換されているものに関する。

【0046】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、式中、Bが-O-B'又は-S-B'であって、ここで、-O-又は-S-は、式(1)のYに結合し、及びB'は、 C_{1-3} -アルキレンであって、場合に応じて以下のものから選択される1又はそれ以上の置換基で置換されているものに関する：

・ハロゲン、又は

・ C_{1-3} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルコキシ又はアラルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの。

【0047】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、式中Bは、-O-B'又は-S-B'であって、-O-又は-S-は、式(1)のYに結合し、及びB'は、メチレン又はエチレンであって、それぞれが、場合に応じてメチル、メトキシ又はエトキシから選択される1又はそれ以上の置換基で置換されているものに関する。

【0048】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、式中DがHであるのに関する。

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、式中Dがメチル又はエチルであるものに関する。

【0049】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、式中EがHであるものに関する。

【0050】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、Eがメチル又はエチルであるものに関する。

10

20

30

40

50

【0051】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、式中 Lが-O-であるものに関する。

【0052】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、式中 Lが-S-であるものに関する。

【0053】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、式中 Mが-O-であるものに関する。

【0054】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、式中 Mが-S-であるものに関する。

10

【0055】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、式中 Tが C_{3-9} の2価の不飽和炭素鎖であって、場合に応じて次のものから選択される1又はそれ以上の置換基で置換されているものに関する：フェニル、ベンジルオキシ又は C_{1-3} -アルコキシであって、場合に応じてハロゲンで置換されているもの。

【0056】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、式中 Tが無置換 C_{3-9} の2価の不飽和炭素鎖に関する。

20

【0057】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、式中 Tが C_{3-9} アルケニレンであるものに関する。

【0058】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、式中 Tが C_{3-9} アルキニレンであるものに関する。

【0059】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、式中 Tが C_{5-9} アルケニニレンであるものに関する。

【0060】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、式中 Uが C_{3-9} の2価の不飽和炭素鎖であって、場合に応じて次のものから選択される1又はそれ以上の置換基で置換されているものに関する：フェニル、ベンジルオキシ又は C_{1-3} -アルコキシであって、場合に応じてハロゲンで置換されているもの。

30

【0061】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、式中 Uは、不飽和 C_{3-9} の2価の不飽和炭素鎖に関する。

【0062】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、式中 Uが C_{3-9} アルケニレンであるものに関する。

40

【0063】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、式中 Uが C_{3-9} アルキニレンであるものに関する。

【0064】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、式中 Uが C_{5-9} アルケニニレンであるものに関する。

【0065】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、式中 Xがアリーレン又はヘテロアリーレン であって、それぞれが、場合に応じて以下のものから選択される1又はそれ以上の置換基で置換されているものに関する：

50

- ・ハロゲン又は
- ・ C_{1-6} -アルキル であって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているもの。

【0066】

別の態様において、本発明は、式(I)の化合物であって、式中 Xがアリーレンであって、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されているものに関する：

- ・ハロゲン又は
- ・ C_{1-6} -アルキルであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているもの。

10

【0067】

別の態様において、本発明は、式(I)の化合物であって、式中 Xがフェニレンであって、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されているものに関する：

- ・ハロゲン又は
- ・ C_{1-3} -アルキルであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているもの。

【0068】

別の態様において、本発明は、式(I)の化合物であって、式中がフェニレンであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているもの。

20

【0069】

別の態様において、本発明は、式(I)の化合物であって、式中 Yがアリーレン又はヘテロアリーレンであって、それぞれが、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されているものに関する：

- ・ハロゲン又は
- ・ C_{1-6} -アルキルであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているもの。

【0070】

別の態様において、本発明は、式(I)の化合物であって、式中 Yがアリーレンであって、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されているものに関する：

30

- ・ハロゲン又は
- ・ C_{1-6} -アルキルであって、場合に応じて 1 又はそれ以上の置換基で置換されているもの。

【0071】

別の態様において、本発明は、式(I)の化合物であって、式中 Yがフェニレンであって、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されているものに関する：

- ・ハロゲン又は
- ・ C_{1-3} -アルキルであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているもの。

40

【0072】

別の態様において、本発明は、式(I)の化合物であって、式中 Yがフェニレンであって、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されているものに関する。

【0073】

別の態様において、本発明は、式(I)の化合物であって、式中 Zがアリーレン、ヘテロアリーレン又は 2 価のポリサイクリック環システムであって、それぞれが、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されているものに関する：

- ・ハロゲン、オキソ又は
- ・ C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシであって、それぞれが、場合に応じて 1 又はそれ

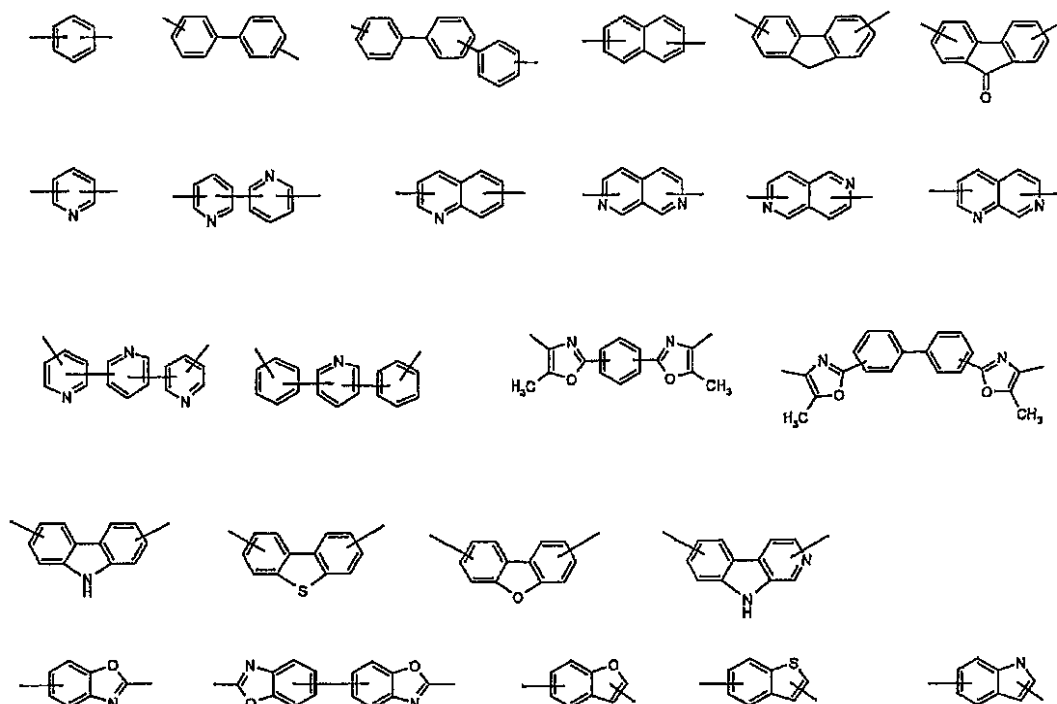
50

以上のハロゲンで置換されたもの。

【 0 0 7 4 】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、式中 Zが次の基から選択されるものに関する：

【 化 1 0 】



10

20

【 0 0 7 5 】

上記基は、場合に応じて以下のものから選択される 1 又はそれ以上の置換基で置換されているものである：

・ハロゲン又は

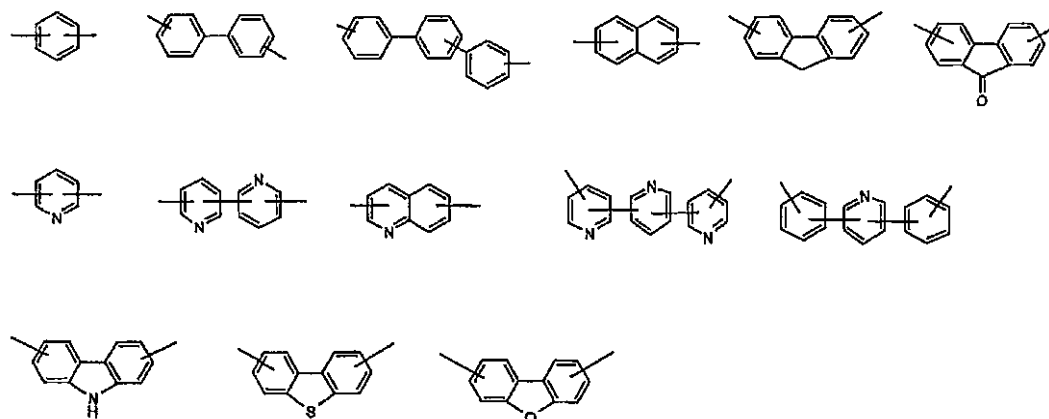
・ C_{1-6} -アルキル又は C_{1-6} -アルコキシであって、それぞれが、場合に応じて 1 又はそれ以上のハロゲンで置換されたもの。

30

【 0 0 7 6 】

別の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、式中 Zが、次の基から選択されるものに関する：

【 化 1 1 】



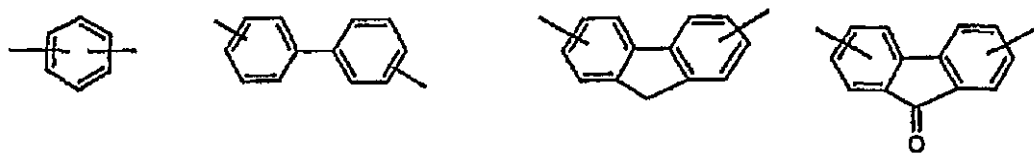
40

50

【 0 0 7 7 】

別の態様において、本発明は、式(I)の化合物であって、式中 Zが、次の基から選択されるものに関する：

【 化 1 2 】

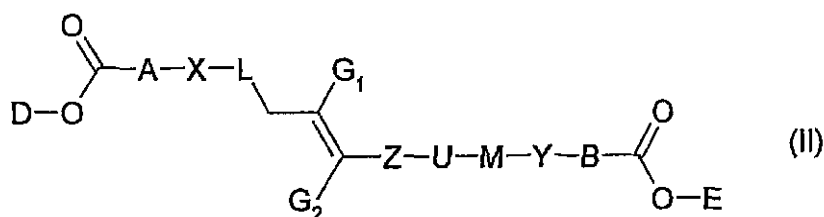


10

【 0 0 7 8 】

他の態様において、本発明は、一般式(II)で記載される式(I)の化合物に関する：

【 化 1 3 】



20

【 0 0 7 9 】

式中、D、A、X、L、Z、U、M、Y、B及びEは、式(I)又は上の好ましい態様において規定されたとおりであり、及び

G₁は、H、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ又はC₁₃-アラルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；及び

G₂は H、C₁₋₃-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₆-アルケニニル、アリール、アラルキル、C₁₋₃アルコキシ又はC₁₋₃-アラルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；又は

30

その薬学的に許容され得る塩、又はその薬学的に許容され得る溶媒和物、又はいずれもの互変異性体、立体異性体、ラセミ混合物を含む立体異性体の混合物、又は多形。

【 0 0 8 0 】

別の態様において、本発明は、式(II)の化合物に関し、式中、D、A、X、L、Z、U、M、Y、B 及び Eは、式(I)又は上の好ましい態様において規定されたとおりであり；及び

G₁は、H、C₁₋₃-アルキル又はC₁₋₃-アルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；及びG₂ は、H、C₁₋₃-アルキル又はアリールであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの。

【 0 0 8 1 】

別の態様において、本発明は、式(II)の化合物に関し、式中、D、A、X、L、Z、U、M、Y、B及びEは、式(I)又は上の好ましい態様において規定されたとおりであり；及び

40

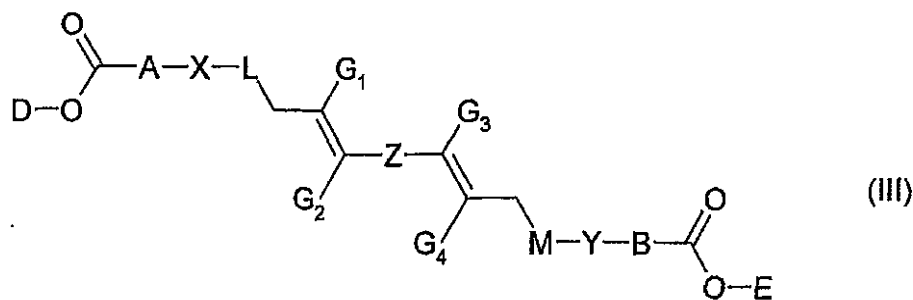
G₁は、Hであり；及び

G₂は、H又はメチルであるもの。

【 0 0 8 2 】

別の態様において、本発明は、一般式(III)により記載される一般式(I)の化合物に関する。

【 化 1 4 】



10

【0083】

式中、D、A、X、L、Z、M、Y、B及びEは、式(I)又は上の好ましい態様において規定されたとおりであり；及び

G_1 及び G_4 は、互いに独立して、H、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ又は C_{1-3} -アラルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているものであり；及び

G_2 及び G_3 は、互いに独立して、H、 C_{1-3} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-6} -アルケニル、アリール、アラルキル、 C_{1-3} -アルコキシ又は C_{1-3} -アラルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；又は

その薬学的に許容され得る塩、又はその薬学的に許容され得る溶媒和物、又はいずれもの互変異性体、立体異性体、ラセミ混合物を含む立体異性体の混合物、又は多形。

20

【0084】

別の態様において、本発明は、式(III)の化合物に関し、式中、D、A、X、L、Z、M、Y、B及びEは、式(I)又は上の好ましい態様において規定されたとおりであり、及び

G_1 及び G_4 は、互いに独立してH、 C_{1-3} -アルキル又は C_{1-3} -アルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；及び

G_2 及び G_3 が、互いに独立して、H、 C_{1-3} -アルキル又はアリールであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの。

【0085】

別の態様において、本発明は、式(III)の化合物に関し、式中、D、A、X、L、Z、M、Y、B及びEは、式(I)又は上の好ましい態様において規定されたとおりであり、及び

30

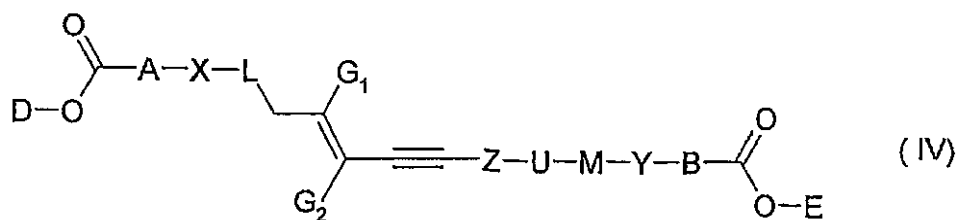
G_1 及び G_4 は、Hであり；及び

G_2 及び G_3 は、互いに独立して、H又はメチルである。

【0086】

別の態様において、本発明は、一般式(IV)により記載される一般式(I)の化合物に関する。

【化15】



40

【0087】

式中、D、A、X、L、Z、U、M、Y、B及びEは、式(I)又は上の好ましい態様において規定されたとおりであり；及び

G_1 は、H、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ又は C_{1-3} -アラルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；及び

50

G₂は、H、C₁₋₃-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₆-アルケニル、アリール、アラルキル、C₁₋₃-アルコキシ又はC₁₋₃-アラルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；又は
その薬学的に許容され得る塩、又はその薬学的に許容され得る溶媒和物、又はいずれもの互変異性体、立体異性体、ラセミ混合物を含む立体異性体の混合物、又は多形。

【0088】

別の態様において、本発明は、式(IV)の化合物に関し、式中、D、A、X、L、Z、U、M、Y、B及びEは、式(I)又は上の好ましい態様において規定されたとおりであり、及び

G₁は、H、C₁₋₃-アルキル又はC₁₋₃-アルコキシであり、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；及び

G₂は、H、C₁₋₃-アルキル又はアリールであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの。

10

【0089】

別の態様において、本発明は、式(IV)の化合物に関し、式中、D、A、X、L、Z、U、M、Y、B及びEは、式(I)又は上の好ましい態様において規定されたとおりであり、及び

G₁は、Hであり；及び

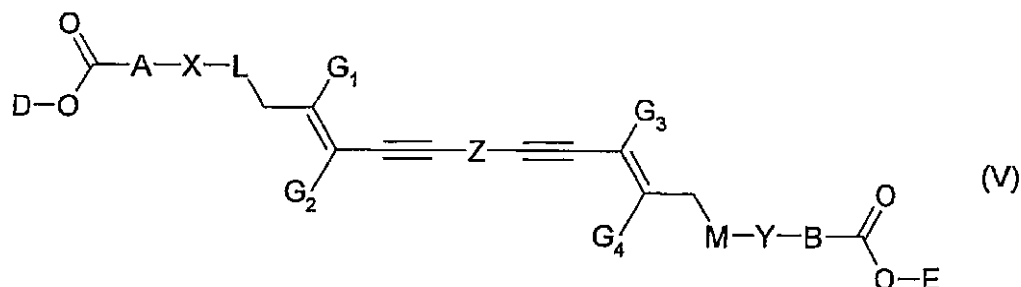
G₂は、H又はメチルである。

【0090】

別の態様において、本発明は、一般式(V)により記載される一般式(I)の化合物に関する。

【化16】

20



30

【0091】

式中、D、A、X、L、Z、M、Y、B及びE式(I)又は上の好ましい態様において規定されたとおりであり；及び

G₁及びG₄は、互いに独立して、H、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ又はC₁₋₃-アラルコキシであり、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；及び

G₂及びG₃は、互いに独立して、H、C₁₋₃-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₆-アルケニル、アリール、アラルキル、C₁₋₃-アルコキシ又はC₁₋₃-アラルコキシであって、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；又は

その薬学的に許容され得る塩、又はその薬学的に許容され得る溶媒和物、又はいずれもの互変異性体、立体異性体、ラセミ混合物を含む立体異性体の混合物、又は多形。

40

【0092】

別の態様において、本発明は、式(V)の化合物に関し、式中、D、A、X、L、Z、M、Y、B及びE式(I)又は上の好ましい態様において規定されたとおりであり、及び

G₁及びG₄は、互いに独立して、H、C₁₋₃-アルキル又はC₁₋₃-アルコキシであり、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの；及び

G₂及びG₃は、互いに独立して、H、C₁₋₃-アルキル又はアリールであり、それぞれが、場合に応じてハロゲンで置換されているもの。

【0093】

別の態様において、本発明は、式(V)の化合物に関し、式中、D、A、X、L、Z、M、Y、B及びEは、式(I)又は上の好ましい態様において規定されたとおりであり、及び

50

G₁ 及び G₄ は、H であり ; 及び

G₂ 及び G₃ は、互いに独立して H 又はメチルである。

【 0 0 9 4 】

別の態様において、本発明は、もし、可能な場合には、トランス配置を有する本発明の化合物に関する。

【 0 0 9 5 】

別の態様において、本発明は、可能な場合には、(S)-配置を有する本発明の化合物に関する。

【 0 0 9 6 】

別の態様において、本発明は、可能な場合には、シス-配置を有する本発明の化合物に関する。 10

【 0 0 9 7 】

別の態様において、本発明は、混合された PPAR /PPAR プロファイル (profile) である本発明の化合物に関する。

【 0 0 9 8 】

別の態様において、本発明は、混合された PPAR /PPAR プロファイルである本発明の化合物に関する。

【 0 0 9 9 】

別の態様において、本発明は、混合された PPAR /PPAR プロファイルである本発明の化合物に関する。 20

【 0 1 0 0 】

別の態様において、本発明は、混合された PPAR /PPAR /PPAR プロファイルである本発明の化合物に関する。

【 0 1 0 1 】

別の態様において、本発明は、選択的 PPAR プロファイルである本発明の化合物に関する。

【 0 1 0 2 】

別の態様において、本発明は、選択的 PPAR プロファイルである本発明の化合物に関する。

【 0 1 0 3 】

別の態様において、本発明は、選択的 PEAR プロファイルである本発明の化合物に関する。 30

【 0 1 0 4 】

本発明の化合物の具体的例は、以下のとおりである :

2-エトキシ-3- {4- [5- (4- {5- [4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル ;

3- {4- [5- (4- {5- [4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ]-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-2-エトキシ-プロピオン酸 ; 40

3-クロロ-4- (5- {4- [5- (3-クロロ-4-エトキシカルボニルメチル-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル]-酢酸エチルエステル ;

[4- (5- {4- [5- (4-カルボキシメチル-3-クロロ-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル]-1-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-3-クロロ-フェニル]-酢酸 ;

2-エトキシ-3- {4- [5- (3- {5- [4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル ;

3- [4- [5- (3- {5- [4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ]-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル]-2-エトキシ-プロピオン酸 50

;

[3-クロロ-4-(5-{3-[5-(2-クロロ-4-エトキシカルボニルメチル-フェノキシ)]-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル]-酢酸エチルエステル;

[4-(5-{3-[5-(4-カルボキシメチル-2-クロロ-フェノキシ)]-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-3-クロロ-フェニル]-酢酸;

2-(2-ベンゾイル-フェニルアミノ)-3-(4-5-[4-(5-{4-[2-(2-ベンゾイル-フェニルアミノ)-2-メトキシカルボニル-エチル]-フェノキシ]-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル]-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル;

2-(2-ベンゾイル-フェニルアミノ)-3-(4-{5-[4-(5-{4-[2-(2-ベンゾイル-フェニルアミノ)-2-カルボキシ-エチル]-フェノキシ]-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル]-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ}-フェニル)-プロピオン酸;

2-エトキシ-3-{4-[3-(4'-{3-[4-(2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-1-メチル-プロペニル}-ビフェニル-4-イル)-ブタ(but)-2-エニルオキシ(enyloxy)]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル;

3-{4-[3-(4'-{3-[4-(2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ]-1-メチル-プロペニル}-ビフェニル-4-イル)-ブタ(but)-2-エニルオキシ(enyloxy)]-フェニル}-2-エトキシ-プロピオン酸;

2-エトキシ-3-{4-[5-(7-{5-[4-(2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル}-9-オキソ-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル;

3-{4-[5-(7-{5-[4-(2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル}-9-オキソ-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-2-エトキシ-プロピオン酸;

[4-(3-{3-[3-(4-メトキシカルボニルメチル-フェノキシ)]-プロパ(prop)-1-イニル(ynyl)]-フェニル]-プロパ-2-イニルオキシ)-フェニル]-酢酸メチルエステル;

[4-(3-{3-[3-(4-メトキシカルボニルメチル-フェノキシ)]-プロパ-1-イニル]-フェニル}-プロパ-2-イニルオキシ)-フェニル]-酢酸;

[4-(5-4-[5-(4-メトキシカルボニルメトキシ-3-メチル-フェノキシ)]-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル]-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-2-メチル-フェノキシ]-酢酸メチルエステル;

[4-(5-(4-[5-(4-メトキシカルボニルメトキシ-3-メチル-フェノキシ)]-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル]-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-2-メチル-フェノキシ]-酢酸;

3-{3-ブromo-4-[5-(4-{5-[2-ブromo-4-(2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-2-エトキシ-プロピオン酸エチルエステル;

3-{3-ブromo-4-[5-(4-5-[2-ブromo-4-(2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-2-エトキシ-プロピオン酸;

[3-(5-{4-[5-(3-エトキシカルボニルメチル-フェノキシ)]-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル]-酢酸エチルエステル;

[3-(5-{4-[5-(3-エトキシカルボニルメチル-フェノキシ)]-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル]-酢酸;

2-エトキシ-3-{4-[5-(4'-{5-[4-(2-エトキシ-2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル]-ビフェニル-4-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル;

2-エトキシ-3-{4-[5-(4'-{5-[4-(2-エトキシ-2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル]-ビフェニル-4-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸;

2-エトキシ-3-{4-[5-(4-{5-[4-(2-エトキシ-2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル]-酢酸;

キシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル；
 2-エトキシ-3-{4-[5-(4-{5-[4-(2-エトキシ-2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸；
 2-エトキシ-3-{4-[5-(3-{5-[4-(2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル；
 2-エトキシ-3-{4-[5-(3-{5-[4-(2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸；
 [4-(3-{7-[3-(4-メトキシカルボニルメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-プロペニル]-9H-フルオレン-2-イル}-アリルスルファニル)-2-メチル-フェノキシ]-酢酸メチルエステル；又は
 その薬学的に許容し得る酸若しくは塩基との塩、又はいずれもの光学異性体若しくは光学異性体の混合物であって、ラセミ混合物を含むもの、又はいずれもの互変異性体。

【0105】

本発明の具体的化合物の別の例は、以下のものである：

(4-(3-(4'-(3-(4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)アリルスルファニル)-2-メチル-フェノキシ)-酢酸；
 3-(4-(3-(4'-(3-(4-(2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル)-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-アリルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；
 3-(4-(3-(4'-(3-(4-(2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ)-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-アリルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；
 3-(4-(3-(4'-(3-(4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-アリルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；
 3-(4-(3-(4'-(3-(4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)アリルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；
 (4-(3-(4'-(3-(4-カルボキシメトキシ-2-クロロ-フェノキシ)-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-アリルスルファニル)-2-メチル-フェノキシ)-酢酸；
 (4-(3-(4'-(3-(4-カルボキシメトキシ-2-クロロ-フェノキシ)-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-アリルオキシ)-3-クロロ-フェニル)-酢酸；
 3-(4-(3-(4'-(3-(4-カルボキシメトキシ-2-クロロ-フェノキシ)-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-アリルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；
 3-(4-(3-(4'-(3-(4-カルボキシメトキシ-2-クロロ-フェノキシ)-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-アリルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；
 (4-(3-(7-(3-(4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-プロペニル)-9H-フルオレン-2-イル)-アリルスルファニル)-2-メチル-フェノキシ)-酢酸；
 3-(4-(3-(7-(3-(4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-プロペニル)-9H-フルオレン-2-イル)-アリルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；
 3-(4-(3-(7-(3-(4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-プロペニル)-9H-フルオレン-2-イル)-アリルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；
 (4-(3-(7-(3-(4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-プロペニル)-9H-フルオレン-2-イル)-アリルオキシ)-3-クロロ-フェニル)-酢酸；
 3-(4-(3-(7-(3-(4-カルボキシメトキシ-2-クロロ-フェノキシ)-プロペニル)-9H-フルオレン-2-イル)-アリルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；
 3-(4-(3-(7-(3-(4-カルボキシメトキシ-2-クロロ-フェノキシ)-プロペニル)-9H-フルオレン-2-イル)-アリルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；

3- (4- (3- (7- (3- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ)-プロペニル)-9H-フルオレン-2-イル)-アリルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；

3- (4- (3- (7- (3- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル)-プロペニル)-9H-フルオレン-2-イル)-アリルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；

(4- (3- (7- (3- (4-カルボキシメトキシ-2-クロロ-フェノキシ(phenyxy))-プロペニル)-9H-フルオレン-2-イル)-アリルオキシ)-3-クロロ-フェニル)-酢酸；

3- (-4- (3- (4'- (3- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ)-1-メチル-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-ブタ-2-エニルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；

3- (-4- (3- (4'- (3- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル)-1-メチル-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-ブタ-2-エニルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；

(4- (3- (4'- (3- (4-カルボキシメチル-2-クロロ-フェノキシ)-1-メチル-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-ブタ-2-エニルオキシ)-3-クロロ-フェニル)-酢酸；

(4- (3- (4'- (3- (4-カルボキシメチル-3-メチル-フェニルスルファニル)-1-メチル-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-ブタ-2-エニルスルファニル)-2-メチル-フェノキシ)-酢酸；

3- (-4- (3- (4'- (3- (4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-1-メチル-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-ブタ-2-エニルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；

3- (-4- (3- (4'- (3- (4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-1-メチル-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-ブタ(but)-2-エニルオキシ(enyloxy))-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；

3- (-4- (3- (4'- (3- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル)-1-メチル-プロペニル)-ビフェニル-4-イル)-ブタ-2-エニルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；

3- (4- (5- (4- (5- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；

3- (4- (5- (4- (5- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル)-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；

4- (5- (4- (5- (4-カルボキシメチル-2-クロロ-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-3-クロロ-フェニル)-酢酸；

4- (5- (4- (5- (4-カルボキシメチル-3-メチル-フェニルスルファニル)-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-2-メチル-フェノキシ)-酢酸；

3- (4- (5- (4- (5- (4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；

3- (4- (5- (4- (5- (4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；

3- (4- (5- (4'- (5- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル)-ビフェニル-4-イル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；

3- (4- (5- (4'- (5- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル)-ペンタ-3-エン-1-イニル)-ビフェニル-4-イル)-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；

10

20

30

40

50

- 4- (5- (4'- (5- (4-カルボキシメチル-2-クロロ-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル)-
-ピフェニル-4-イル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-3-クロロ-フェニル)-酢酸;
- 4- (5- (4'- (5- (4-カルボキシメチル-3-メチル-フェニルスルファニル)-ペンタ-3-エン-1-
イニル)-ピフェニル-4-イル)-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-2-メチル-フェノ
キシ)-酢酸;
- 3- (4- (5- (4'- (5- (4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-ペンタ-3-エ
ン-1-イニル)-ピフェニル-4-イル)-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-フェニル)-2
-エトキシ-プロピオン酸;
- 3- (4- (5- (4'- (5- (4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-ペンタ-
3-エン-1-イニル)-ピフェニル-4-イル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル)-2- 10
エトキシ-プロピオン酸;
- (4- (5- (4'- (5- (4-カルボキシメチル-2-クロロ-フェノキシ)-3-メチル-ペンタ-3-エン
-1-イニル)-ピフェニル-4-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-3-クロロ-
フェニル)-酢酸;
- 4- (5- (4'- (5- (4-カルボキシメチル-3-メチル-フェニルスルファニル)-3-メチル-ペン
タ-3-エン-1-イニル)-ピフェニル-4-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファ
ニル)-2-メチル-フェノキシ)-酢酸;
- 3- (4- (5- (4'- (5- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ)-3-メチル-ペ
ンタ-3-エン-1-イニル)-ピフェニル-4-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-
フェニル-2-エトキシ-プロピオン酸; 20
- 3- (4- (5- (4'- (5- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル)-3
-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル)ピフェニル-4-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニ
ルスルファニル)-フェニル-2-エトキシ-プロピオン酸;
- (4- (5- (4'- (5- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル)-3-
メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル)ピフェニル-4-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニル
オキシ)-フェニル-2-エトキシ-プロピオン酸;
- 3- (4- (5- (4'- (5- (4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-3-メチ
ル-ペンタ-3-エン-1-イニル)ピフェニル-4-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルスル
ファニル)-フェニル-2-エトキシ-プロピオン酸;
- 3- (4- (5- (4'- (5- (4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-3-メチル-ペ 30
ンタ-3-エン-1-イニル)ピフェニル-4-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ (yn
yloxy))-フェニル-2-エトキシ-プロピオン酸;
- (4- (5- (4''- (5- (4-カルボキシメチル-2-クロロ-フェノキシ)-3-メチル-ペンタ-3-エ
ン-1-イニル)- [1,1' ; 4'1'']テルフェニル (terphenyl)-4-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エ
ン-4-イニルオキシ)-3-クロロ-フェニル)-酢酸;
- (4- (5- (4''- (5- (4-カルボキシメチル-3-メチル-フェニルスルファニル)-3-メチル-ペ
ンタ-3-エン-1-イニル)- [1,1' ; 4'1'']テルフェニル-4-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-
4-イニルスルファニル)-2-メチル-フェノキシ)-酢酸;
- 3- (4- (5- (4''- (5- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ)-3-メチル-
ペンタ-3-エン-1-イニル)- [1,1' ; 4'1'']テルフェニル-4-イル)-3-メチル-ペンタ-2- 40
エン-4-イニルオキシ)-フェニル-2-エトキシ-プロピオン酸;
- 3- (4- (5- (4''- (5- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル)-
3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル)- [1,1' ; 4'1'']テルフェニル-4-イル)-3-メチル-ペ
ンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-フェニル-2-エトキシ-プロピオン酸;
- (4- (5- (4''- (5- (4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル)-3
-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル)- [1,1' ; 4'1'']テルフェニル-4-イル)-3-メチル-ペ
ンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル-2-エトキシ-プロピオン酸;
- 3- (4- (5- (4''- (5- (4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-3-メチ
ル-ペンタ-3-エン-1-イニル)- [1,1' ; 4'1'']テルフェニル-4-イル)-3-メチル-ペンタ-
2-エン-4-イニルスルファニル)-フェニル-2-エトキシ-プロピオン酸; 50

4- (5- (3- (5- (4-カルボキシメチル-3-メチル-フェニルスルファニル)-ペンタ-3-エン-

50

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル(phensulfanyl)-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9-オキソ-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；

(4-(5-(7-(5-(4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9-オキソ-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-2-メチル-フェノキシ)-酢酸；

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル(phensulfanyl)-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸； 10

(4-(5-(7-(5-(4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-2-メチル-フェノキシ)-酢酸；

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ)-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9H-カルバゾール-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル(phensulfanyl))-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9Hカルバゾール-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸； 20

(4-(5-(7-(5-(4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9H-カルバゾール-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-2-メチル-フェノキシ)-酢酸；

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9H-フルオレン-2-イル)-3メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸；

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェニルスルファニル(phensulfanyl)-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9H-カルバゾール-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸； 30

(4-(5-(7-(5-(4-カルボキシメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-ペンタ-3-エン-1-イニル)-9H-カルバゾール-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルスルファニル)-2-メチル-フェノキシ)-酢酸、

その薬学的に許容し得る酸若しくは塩基との塩、又はいずれもの光学異性体若しくは光学異性体の混合物であって、ラセミ混合物を含むもの、又はいずれもの互変異性体。

【0106】

本発明は、本発明の化合物の薬学的に許容され得る塩も含む。そのような塩には、薬学的に許容され得る酸付加塩、薬学的に許容され得る塩基付加塩、薬学的に許容され得る金属、アンモニウム及びアルキル化アンモニウム塩が含まれる。酸付加塩には、無機塩さらには有機塩が含まれる。好適な無機酸の代表的例には、塩酸、臭素酸、沃素酸、リン酸、硫酸、硝酸などが含まれる。好適な有機酸の例には、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、桂皮酸、クエン酸、フマル酸、グリコール酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、シュウ酸、ピクリン酸、ピルビン酸、サリチル酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、酒石酸、アスコルビン酸、パモイック酸(pamoic acid)、ビスメチレンサリチル酸、エタンジスルホン酸、グルコン酸、シトラコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、EDTA、グリコール酸、p-アミノ安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サルフェート、ニトレート、ホスフェート、ペルクロレート、ボレート、アセテート、ベンゾエート、ヒドロキシナフトエート、グリセロホスフェート、ケトグルタレート等が含まれる。

薬学的に許容され得る無機又は有機酸付加塩の例には、J. Pharm. Sci. 1977,66、2、(50

これは、引用により本明細書に取り込む)に列記される薬学的に許容され得る塩が含まれる。金属塩の例には、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩、カルシウム塩等が含まれる。アミン及び有機アミンの例には、アンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミン、テトラメチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、エチレンジアミン、コリン、N、N'-ジベンジルエチレンジアミン、N-ベンジルフェニルエチルアミン、N-メチル-D-グルカミン (glucamine)、グアニジン等が含まれる。カチオン性アミノ酸の例には、リジン、アルギニン、ヒスチジン等が含まれる。

薬学的に許容され得る塩は、本発明の化合物を、1ないし4当量の、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、カリウムt-ブトキシド、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムなどのような塩基と、エーテル、THF、メタノール、t-ブタノール、ジオキサン、イソプロパノール、エタノールなどのような溶媒中で反応させることにより調製する。溶媒の混合物を使用することができる。リジン、アルギニン、ジエタノールアミン、コリン、グアニジン及びそれらの誘導体なども使用することができる。その代わりに、適用可能な場合には、酸付加塩を、塩酸、臭酸、硝酸、硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、クエン酸、マレイン酸、サリチル酸、ヒドロキシナフト酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、コハク酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、酒石酸等のような酸と、酢酸エチル、エーテル、アルコール、アセトン、THF、ジオキサン等の溶媒中で処理することにより調製する。溶媒の混合物も使用することができる。

10

20

【0107】

本発明の一部を形成する本発明の化合物の立体異性体は、可能な場合には、プロセス中で、単一のエナンチオマー型にある反応物 (reactant) を使用することにより、又は単一のエナンチオマー型にある触媒若しくは試薬の存在下に反応を行うことにより、又は定法により立体異性体の混合物を分割することにより、調製することができる。好ましい方法のいくつかには、微生物分解、酵素分解の使用、可能な場合には、マンデリン酸、マンデル酸、ショウノウスルホン酸 (camphorsulfonic acid)、酒石酸、乳酸等のようなキラル酸と又はブルシン、(R)-又は(S)-フェニルエチルアミン、キナ皮アルカロイド及びそれらの誘導体等のようなキラル塩基と形成されたジアステレオマー塩を分割することが含まれる。通常使用される方法は、ジャッケスら (Jaques et al) の「エナンチオマー、ラセメート及び分解 (Enantiomers, Racemates and Resolution)」 (Wiley Interscience, 1981) により編集されている。より具体的には、本発明の化合物は、キラルアミド、アミノ酸、アミノ酸からのアミノアルコール誘導体と処理することによりジアステレオマーアミドの1:1混合物に転換することが可能で; 通常の反応条件を使用して、酸をアミドに変換することができる; そのジアステレオマーは、分画結晶化又はクロマトグラフィーのいずれかにより分離することができ、及び本発明の化合物の立体異性体は、純粋なジアステレオマーアミドを加水分解することにより調製することができる。

30

【0108】

本発明の一部を形成する本発明の化合物の多くの多型は、異なる条件下に本発明の化合物の結晶化により調製することができる。例えば、通常使用される異なる溶媒又はそれらの混合物を再結晶化に使用すること; 異なる温度での結晶化、様々な冷却の様式、結非常に早いから非常に遅い冷却である。多型は、本発明の化合物を加熱又は溶解し、次いで、ゆっくり又早い冷却をすることにより得ることもできる。多型の存在は、固体ブローブ NMR スペクトル、IR スペクトル、示差走査熱量測定、粉体 X 線回折又はそのような別の技術により決定することができる。

40

【0109】

本発明は、本発明の化合物のプロドラッグであって、投与すると代謝プロセスにより化学的転換を経て、活性な薬理学的物質になるものもその範疇に含む。一般的には、そのようなプロドラッグは、本発明の化合物の機能的誘導体であって、イン・ビボで、容易に所望する本発明の化合物に変換可能なものであろう。好適なプロドラッグ誘導体の選択及び調

50

製のための通常の手順は、例えば、「プロドラッグの設計 (Design of Prodrugs)」、H. ブンドガード (Bundgaard) 編、エルセビアー (Elsevier)、1985に記載されている。

【0110】

本発明は、本発明の化合物の活性代謝物もその範疇に含む。

【0111】

本発明は、活性成分として本発明の化合物又はいずれもの光学若しくは幾何異性体又は互変異生体であってそれらの混合物を含むもの又はその薬学的に許容し得る塩少なくとも1種を、1またはそれ以上の薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に含む薬学的組成物にも関する。

【0112】

さらに、本発明は、核受容体、特に、上記症状のようなペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) により仲介される症状の治療及び/又は予防のための薬学的組成物の調製のための、本発明の化合物又はそれらの互変異生体、それらの立体異性体、それらの多形、それらの薬学的に許容し得る塩又はその薬学的に許容し得る溶媒和物の使用に関する。

【0113】

別の側面において、本発明は、I型又はII型糖尿病を治療及び/又は予防する方法に関する。

【0114】

さらなる側面において、本発明は、I型又はII型糖尿病の治療及び/又は予防のための薬学的組成物の調製のための、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩1種又はそれ

10

20

【0115】

さらなる側面において、本発明の化合物は、IGTの治療及び/又は予防のために有用である。

【0116】

さらなる側面において、本発明の化合物は、2型糖尿病の治療及び/又は予防のために有用である。

【0117】

さらなる側面において、本発明の化合物は、IGTから2型糖尿病への進行を遅延する又は防止するために有用である。

30

【0118】

さらなる側面において、本発明の化合物は、非インスリン要求性2型糖尿病からインスリン要求性2型糖尿病への進行を遅延する又は防止するために有用である。

【0119】

別の側面において、本発明の化合物は、血中グルコース及びトリグリセリドレベルを下げ、したがって、糖尿病及び/又は肥満のような病気及び疾患の治療及び/又は予防のために有用である。

【0120】

さらに別の側面において、本発明の化合物は、インスリン抵抗性(2型糖尿病)、損なわれたグルコース耐性、異常リポ血症(dyslipidemia)、高血圧症のようなX症候群に関連する疾患、肥満、インスリン抵抗性、高血糖症、アテローム硬化症、高リポ血症、冠状動脈疾患、心筋虚血及び他の心臓血管疾患の治療及び/又は予防のために有用である。

40

【0121】

さらに別の側面において、本発明の化合物は、ランゲルハンス島のベータ細胞のような哺乳類細胞におけるアポトーシスの低減に有効である。

【0122】

さらなる別の側面において、本発明の化合物は、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症を含むある種の腎臓疾患の治療に有用である。

【0123】

さらなる別の側面において、本発明の化合物は、痴呆における認識機能の向上、糖尿病合

50

併症の治療、乾癬、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)並びに骨損失、例えば、骨粗しょう症の予防及び治療のためにも有用であり得る。

【0124】

本発明の化合物は、1又はそれ以上の薬理学的に活性な物質、例えば、抗肥満薬、抗糖尿病剤、抗高い血圧剤、糖尿病から発生する又は関連する合併症の治療及び/又は予防のための薬剤、並びに肥満から発生する又は関連する合併症及び疾患の治療及び/又は予防のための薬剤と組み合わせて投与することもできる。

【0125】

すなわち、本発明のさらなる側面において、本発明の化合物は、抗肥満剤又は食欲調節剤1種又はそれ以上と組み合わせて投与することができる。

10

【0126】

そのような薬剤は、そのような薬剤は、CART(コカインアンフェタミン制御トランスクリプト)アゴニスト、NPY(神経ペプチドY)アンタゴニスト、MC4(メラノコルチン(melanocortin) 4)アゴニスト、オレクシン(orexin)アンタゴニスト、TNF(腫瘍壊疽因子)アゴニスト、CRF(コルチコトロピン(corticotropin)放出因子)アゴニスト、CRF BP(コルチコトロピン放出因子結合蛋白質)アンタゴニスト、ウロコルチン(urocortin)アゴニスト、

3アゴニスト、MSH(メラニン細胞刺激ホルモン)アゴニスト、MCH(メラニン細胞濃縮ホルモン)アンタゴニスト、CCK(コエシストキニン)アゴニスト、セロトニン再摂取阻害剤、セロトニン及びノルアドレナリン再摂取阻害剤、セロトニン及びノルアドレナリン様化合物混合物、5HT(セロトニン)アゴニスト、ボンベジンアゴニスト、ガラニン(galanin)アンタゴニスト、成長ホルモン、成長ホルモン放出化合物、TRH(チレオトロピン(thyrotropin)放出ホルモン)アゴニスト、UCP 2または3(結合解離蛋白質 2または3)モジュレーター、レプチン(leptin)アゴニスト、DAアゴニスト(プロモクリプチン、ドブレキシン(doprexin))、リパーゼ/アミラーゼ阻害剤、RXR(レチノイド(retinoid)X受容体)モジュレーターまたはTR アゴニストからなる群から選択され得る。

20

【0127】

本発明のひとつの態様において、抗肥満剤は、レプチンである。

【0128】

別の態様において、抗肥満剤は、デキサンフェタミン(dexamphetamine)またはアンフェタミン(amphetamine)である。

30

【0129】

別の態様において、抗肥満剤は、フェンフルタミン(fenfluramine)またはデクスフェンフルタミン(dexfenfluramine)である。

【0130】

さらに別の態様において、抗肥満剤は、シブトラミン(sibutramine)である。

【0131】

さらなる態様において、抗肥満剤は、オリスタール(orlistat)である。

【0132】

別の態様において、抗肥満剤は、マジンドール(mazindol)またはフェンテルミン(phenetermine)である。

40

【0133】

好適な抗糖尿病薬には、インスリン、GLP-1(グルカゴン様ペプチド-1)誘導体、例えば、Novo Nordisk A/SのWO 98/08871(引用により本明細書に取り込む)に開示されるもののような誘導体、さらには、経口活性な低血糖症剤が含まれる。

【0134】

経口活性な低血糖症剤には、好ましくは、スルホニル尿素類、ビグアニド類、メグリチニド(meglitinide)類、グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴンアンタゴニスト、例えば、ノボ ノルディスク A/S及びアゴウロン ファーマシューティカル社(Agouron Pharmaceuticals, Inc.)のWO 99/01423に開示されているもの、GLP-1アゴニスト、カリウムチャネルオープンナー類、例えば、ノボ ノルディスク A/SのWO 97/26265及びWO 99/03861に開

50

示されるもの（前記公報は、引用により本明細書に取り込まれる。）、DPP-IV(ジペプチジルペプチダーゼ-IV)阻害剤、糖新生及び/または糖原分解の刺激に関与する肝性酵素阻害剤、グルコース摂取モジュレーター類、脂質代謝を修飾する化合物、例えば、抗高脂血症剤及びHMG CoA阻害剤(スタチン類)のような抗コレステロール剤(antilipidemic agents)、食物摂取を低下させる化合物、RXRアゴニスト、並びに細胞のATP依存性カリウムチャンネル上に作用する薬剤が含まれる。

【0135】

本発明の1つの態様において、本発明の化合物は、インスリンと併用して投与される。さらなる態様において、本発明は、スルホニル尿素、例えば、トルブタミド、グリベンクラミド(glibenclamide)、グリピジドまたはグリカジド(glicazid)と併用して投与される。 10

別の態様において、本発明の化合物は、ビグアニド(biguanide)、例えば、メフォリミン(Mefformin)と併用して投与される。

さらに別の態様において、本発明の化合物は、メグリチニド(meglitinide)、例えば、レパグリニド(repaglinide)またはセナグリニド(senaglinide)と併用して投与される。

さらなる態様において、本発明の化合物は、グルコシダーゼ阻害剤、例えば、ミグリトール(miglitol)またはアカルボース(acarbose)と併用して投与される。

【0136】

別の態様において、本発明の化合物は、細胞のATP-依存性カルシウムチャンネル上に作用する薬剤、例えば、トルブタミド、グリベンクラミド(glibenclamide)、グリピジド(glipizide)、グリカジド(glicazide)またはレパグリニド(repaglinide)と併用して投与される。 20

さらに、本発明の化合物は、ナテグリニド(nateglinide)と併用して投与することができる。

【0137】

さらに別の態様において、本発明の化合物は、抗高脂血症剤または抗コレステロール剤、例えば、コレステラミン、コレステポール、クロフィブレート、ゲムフィブロジル、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、プロブコールまたはデキストロサイロキシ 30

【0138】

さらなる態様において、本発明の化合物は、1またはそれ以上の上述した化合物と併用して投与される。例えば、フルホニル尿素及びメトホルミン、スルホニル尿素及びアカルボース(acarbose)、レパグリニド(repaglinide)及びメトホルミン、インスリン及びスルホニルウレア、インスリン及びメトホルミン、インスリン、インスリン及びロバスタチン等。

【0139】

さらに、本発明の化合物は、1またはそれ以上の抗高血圧剤と併用して投与することができる。抗高血圧剤の例は、ブロッカー、例えば、アルプレノロール、アテノロール、チモロール、ピンドロール、プロプラノロール及びメトプロロール、ACE(アンギオテンシン 40 転換酵素)阻害剤、例えば、ベナゼプリル(benazepril)、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル(fosinopril)、リジノプリル(lisinopril)、キナプリル(quinapril)及びラミプリル(ramipril)、カルシウムチャンネルブロッカー、例えば、ニフェジピン、フェロジピン、ニカルジピン、イスラジピン(isradipine)、ニモジピン、ジルチアゼム(diltiazem)及びベラパミル、並びにブロッカー、例えば、ドキサゾシン、ウラピジル、プラゾシン及びテラゾシンである。レミングトン(Remington):薬局の科学と実践(The Science及びPractice of Pharmacy)、第19版、ゲナロ(Gennaro)編、マック出版社(Mack Publishing Co.)、イースタン、PA、1995)をさらに参照することができる。

【0140】

本発明の化合物と1またはそれ以上の上述した化合物、及び場合に応じて1またはそれ以上のさらなる薬理的に活性な物質のいずれもの組み合わせは、本発明の範囲内であるとみなされることが理解されるべきである。

【0141】

本発明は、上記新規化合物、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形、それらの薬学的に許容され得る塩又は薬学的に許容され得る溶媒和物の調製のためのプロセスにも関する。

【0142】

薬学的組成物

本発明の化合物は、単独で、又は薬学的に許容され得る担体(carrier)キャリア若しくはエキシピエントと組合わせて、単一若しくは複数投与形態で、投与することができる。本発明に従う本発明の薬学的組成物は、薬学的に許容され得る担体若しくは希釈剤、さらには、従来の技術、例えば、レミングトン：薬局の科学と実践(The Science及びPractice of Pharmacy)、第19版1995)に記載されているものに従い、他のいずれもの既知のアジュバント及びエキシピエントとともに、処方することができる。本発明の組成物は、通常の形態、例えばカプセル、錠剤、アエロゾール、溶液、懸濁液または局所的適用であり得る。

【0143】

典型的な組成物には、本発明の化合物またはその薬学的に許容し得る酸付加塩が含まれ、これには、薬学的に許容し得るエキシピエントが関連し、このエキシピエントは、担体若しくは希釈剤であるか、または担体により希釈されているか、または担体であって、カプセル、香袋(sachet)、紙若しくは他の容器の形態にあるもの内に封入されている。本発明の組成物を調製するにあたり、薬学的組成物調製のための通常の技術を使用できる。例えば、活性化合物は、通常、担体と混合されるか、または担体により希釈されるか、または担体であって、アンプル、カプセル、香袋、紙若しくは他の容器の形態にあることができるものの中に封入されるであろう。担体が希釈剤として供せられる場合、担体は、固体、半固体または液体物質であって、活性成分に対してベヒクル、エキシピエントまたはメジウムとして作用するものである。活性化合物は、例えば、香袋内のような顆粒状固形物容器上に吸着することができる。好適な担体のいくつかの例は、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシエトキシレート化ヒマシ油、ピーナツ油、オリーブ油、ゼラチン(gelatine)、ラクトース、石膏、スクロース、シクロデキストリン、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン(gelatin)、寒天、ペクチン、アカシア、セルロースのステアリン酸または低級アルキルエーテル、ケイ酸、脂肪酸、脂肪酸アミン、脂肪酸モノグリセリド及びジグリセリド、ペンタエリスリトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、ヒドロキシメチルセルロース、並びにポリビニルピロリドンである。同様に、担体または希釈剤には、当技術分野において既知のいずれもの持続放出性物質、例えば、グリセリルモノステアレート若しくはグリセリル時ステアレートを単独で、またはワックスと混合したものが含まれ得る。本発明の組成物の処方には、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、保存剤、甘味剤または矯味剤も含み得る。本発明の処方は、当技術において周知の手法を用いることにより、患者に投与した後、本発明の活性成分を迅速に、持続的にまたは遅延的に放出するように処方することができる。

【0144】

本発明の薬学的組成物は、滅菌し、所望の場合は、補助剤、乳化剤、浸透圧に影響を及ぼすための塩、緩衝液及び/または着色物質などであって、本発明の活性化合物と有害に反応しないものと混合することができる。

【0145】

投与の経路は、活性化合物を適切なまたは所望の作用場所へ有効に輸送するいずれもの経路、例えば、口、鼻、肺、経皮または非経口、例えば、直腸、貯蔵、皮下、静脈、尿管、筋内、鼻腔内、点眼薬または軟膏でもよいが、経口が好ましい。

【0146】

10

20

30

40

50

経口投与に固体担体が使用されるならば、調剤は、錠剤、粉体若しくはペレットの形態にある硬質ゼラチンカプセル中に配置することもできるし、またはトローチ若しくはロゼンジの形態でもよい。もし、液体担体が使用されるならば、調剤は、シロップ、エマルジョン、ソフトゼラチンカプセルまたは滅菌した注射可能な液体、例えば、水溶液または非水液体懸濁液若または溶液であり得る。

【0147】

鼻投与のためには、調剤は、アエロゾル適用のために、液体担体、具体的には、水性担体中に溶解または懸濁された本発明の化合物を含有することができる。担体には、可溶化剤、例えば、プロピレングリコール、界面活性剤、吸収エンハンサー、例えば、レシチン（ホスファチジルコリン）若しくはシクロデキストリン、またはパラベンのような保存剤のような添加剤が含まれ得る。

10

【0148】

非経口適用のためには、特に好適なものは、注射可能な溶液または懸濁液であり、好ましくは、ポリヒドロキシ化ヒマシ油中に溶解された活性成分を有する水溶液である。

【0149】

タルク及び／または炭化水素担体若しくはバインダー等を有する錠剤、糖剤またはカプセルは、経口適用のために特に好適である。錠剤として好ましい担体、糖剤またはカプセルには、乳糖、コーンスターチ及び／またはジャガイモスターチが含まれる。甘味付したビヒクルを用いる場合には、シロップまたはエリキシルを用いることができる。

【0150】

20

典型的な錠剤は、通常の錠剤化技術により調製することができるが、次のものを含有することができる：

コア：

| | |
|-------------------------|--------|
| 活性化合物（フリーな化合物またはその塩として） | 5 mg |
| コロイド状二酸化ケイ素（アエロシル） | 1.5 mg |
| セルロース、微結晶（アピセル） | 70 mg |
| 修飾セルロースガム（Ac-Di-Sol） | 7.5 mg |
| ステアリン酸マグネシウム | Ad. |

コーティング：

| | |
|----------------------------|--------|
| HPMC 約 | 9 mg |
| * マイワセット（Mywacett）9-40 T 約 | 0.9 mg |

30

* 可塑剤としてフィルムコーティングに用いられるアセチル化モノグリセリド

もし、所望すれば、本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物をと、更なる薬理的に活性な物質、例えば上述したようなものと組合わせて含むことができる。

【0151】

本発明の化合物は、血糖の制御に関連する疾病の治療、予防、排除、緩和または回復を必要とする哺乳類、特にヒトに投与することができる。

そのような哺乳類には、家畜、例えば、家庭のペット及び野生生物のような非家畜の両方である動物が含まれる。

【0152】

40

本発明の化合物は、広い投与範囲にわたり有効である。典型的な経口単位投与形は、1日当たり約0.001ないし約100mg/体重1kg、好ましくは1日当たり約0.01ないし約50mg/体重1kg、より好ましくは、1日当たり約0.05ないし約10mg/体重1kgを、1又はそれ以上の投与形（dosage）、例えば、1ないし3投与形を用いることができる。正確な投与形は、投与の頻度及び方式、治療されるべき対象の性、年齢、体重及び一般的状態、治療される状態及び治療されるべきいずれもの随伴する疾病の性質及び重篤度、並びに当業者に明らかな他の要素に依存するであろう。

【0153】

処方は、当業者に既知の方法により、単位投与形内に都合よく存在することができる。1日当たり1又はそれ以上の回数、例えば、一日当たり1ないし3回投与する経口投与のた

50

めの典型的な単位投与形一般的には、0.05ないし約1000mg、好ましくは約0.1ないし約500mg、より好ましくは約0.5mgないし約200mg含有することができる。

【0154】

本明細書に記載される特徴のいずれもの新たな特徴又は組合わせは、本発明に必須であると判断される。

【0155】

本発明を以下の代表的な例において更に説明するが、これらの例は、本発明の範囲をいずれの様式にも限定することを意図するものではない。

【0156】

例

出発物質として使用する化合物は、既知の化合物であるか又はそれ自体は既知の方法により容易に調製することができる化合物のいずれかである。化合物の構造は、元素分析(MA)、核磁気共鳴(NMR、300 MHz)、マスペクトロメトリー(MS)又は旋光度のいずれかにより確認された。NMRシフト()は、百万分の一(ppm)で表し、選択されたピークのみ示す。Mpは、融点であり、 で表す。カラムクロマトグラフィーは、メルクシリカゲル60(Art 9385)上で、W. C. スチルら(Still et al)、J. Org. Chem. 1978, 43, 2923-2925に記載の技術を使用して行われた。

【0157】

例において使用される略語は、以下の意味を有する：

THF：テトラヒドロフラン。

【0158】

DMSO：ジメチルスルホキシド、

CDCl₃：重水素を含むクロロホルム、

DMF：N、N-ジメチルホルムアミド、

min：分、

h：時間

一般的手順

方法A：

式(a)：

Hlg - Z - Hlg (a)

(式中、Zは、上で規定したとおりであり、Hlgは、塩素、臭素、沃素である)の化合物を、式T-OH(式中、Tは、上で規定したとおり)の適切な化合物と、Pd触媒、例えば、Pd(PPh₃)₂又はPdCl₂(PPh₃)₂及び触媒量の例においては沃化銅(I)及び有機アミン塩基、例えばかつ必要に応じて共溶媒を用いて、架橋反応により反応させ、式(b)：

HO - T - Z - Hlg (b)

(式中、Z及びTは、上で規定したとおりであり、Hlgは、塩素、臭素、又は沃素である)の化合物を得る。

【0159】

工程B

式(b)(式中、Z及びTは、上で規定したとおりであり、Hlgは、塩素、臭素又は沃素である)の化合物を、U-OH(式中、Uは上で規定したとおりである)の適切な化合物と、Pd触媒、例えば、Pd(PPh₃)₂又はPdCl₂(PPh₃)₂及び触媒量の例においては沃化銅(I)及び有機アミン塩基、例えばかつ必要に応じて共溶媒を用いて、架橋反応により反応させ、式(c)：

HO - T - X - U - OH (c)

(式中、Z、T及びUは、上で規定したとおりである)の化合物を得る。

【0160】

工程C

式(c)(式中、T、Z及びUは、上で規定したとおり)の化合物を、式(d)：

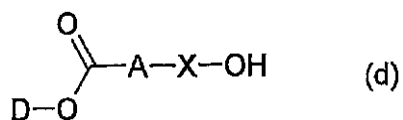
【化17】

10

20

30

40



【 0 1 6 1 】

(式中、A、X及びDは、上で規定したとおりである。ただし、Dは、水素ではない) の化合物とミツノブ条件下において、トリフェニルホスフィンノジエチルアゾジカルボキシレートなどのような試薬を用いて反応させ、式(1)(式中、A、B、D、E、L、M、T、U、X、Y及びZは、上で規定したとおりである。但し、D及びEは、水素ではなく、かつ式中、A及びBが同一でありかつX及びYが同一であり、かつL及びMが酸素である) の化合物を得る。 10

【 0 1 6 2 】

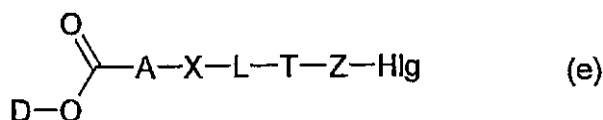
一般的手順(B)

工程A

式(b)(式中、T及びZは、上で規定したとおりであり、かつHlgは、塩素、臭素又は沃素である) の化合物を、式(d)(式中、A、X及びD は、上で規定したとおりである。但し、Dは、水素ではない) の化合物と、ミツノブ条件下において、トリフェニルホスフィンノジエチルアゾジカルボキシレート等のような試薬を用いて、式(e) :

【 化 1 8 】

20



【 0 1 6 3 】

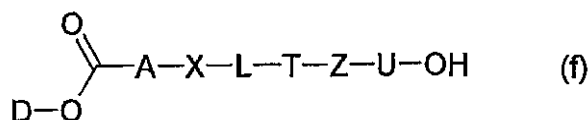
(式中、A、D、T、X及びZは、上で規定したとおりである。但し、D は、水素ではなく、かつ式中、Hlgは、塩素、臭素及び沃素であり、かつLは酸素である) の化合物を得る。

【 0 1 6 4 】

工程B

式(e)(式中、A、D、T、X及びZは、上で規定したとおりであり、Hlgは、塩素、臭素又は沃素であり、Lは、酸素である) の化合物を、式U-OH(式中、Uは上で規定したとおりである) の適切な化合物と、Pd触媒、例えば、Pd(PPh₃)₂又はPdCl₂(PPh₃)₂及び触媒量の例においては沃化銅(Ⅰ)及び有機アミン塩基、例えばかつ必要に応じて共溶媒を用いて、架橋反応により反応させ、式(f) : 30

【 化 1 9 】



40

【 0 1 6 5 】

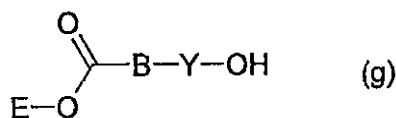
(式中、A、D、T、U、X及びZ は、上で規定したとおりであり、Lは酸素である) の化合物を得る。

【 0 1 6 6 】

工程C :

式(f)(式中、A、D、T、U、X及びZ は、上で規定したとおりである。但し、Dは、水素ではなく、式中、Lは、酸素である) の化合物を、式(g) :

【 化 2 0 】



【0167】

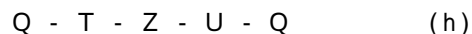
(式中、B、E及びYは、上で規定したとおりである。ただし、Eは、水素ではない)の化合物とミツノブ条件下において、トリフェニルホスフィン/ジエチルアゾジカルボキシレートなどのような試薬を用いて反応させ、式(1)(式中、A、B、D、E、L、M、T、U、X、Y及びZは、上で規定したとおりである。但し、D及びEは、水素ではなく、かつ式中、L及びMは、酸素である)の化合物を得る。 10

【0168】

一般的手順(C)

工程A:

式(c)(式中、T、Z及びUは、上で規定したとおりである)の化合物において、-OH官能基(functionality)を、適切な離脱基(Q)、例えば、p-トルエンスルホネート、メタンスルホネート、ハロゲン(例えば、Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Alkohole III, 6/1 b, Thieme-Verlag 1984, 4th Ed., pp. 927-939; Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations, VCH Publishers 1989, 1st Ed., pp. 353-363 及び J. Org. Chem., Vol. 36 (20), 3044-3045, 1971に従う方法により)、トリフラート等に変換し、式(h): 20



(式中、Q、T、U及びZは、上で規定したとおりである)の化合物を得る。

【0169】

工程B:

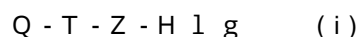
式(h)(Qは、離脱基、例えば、p-トルエンスルホネート、メタンスルホネート、ハロゲン、トリフラート等であり、T、U及びZは、上で規定したとおりである)の化合物を、式(d)(式中、A、X及びDは、上で規定したとおりである。但し、Dは、水素ではない)の化合物と反応させ、式(1)(式中、A、B、D、E、L、M、T、U、X、Y及びZは、上で規定したとおりである。但し、D及びEは、水素ではなく、かつA及びBは、同一であり、かつ式中、X及びYは、同一である)の化合物を得る。 30

【0170】

一般的手順(D)

工程A

式(b)(式中、T及びZは、上で規定したとおりであり、Hlgは、塩素、臭素及び沃素である)の化合物の-OH官能基を、適切な離脱基(Q)、例えば、p-トルエンスルホネート、メタンスルホネート、ハロゲン(例えば、Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Alkohole III, 6/1 b, Thieme-Verlag 1984, 4th Ed., pp. 927-939; Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations, VCH Publishers 1989, 1st Ed., pp. 353-363 及び J. Org. Chem., Vol. 36 (20), 3044-3045, 1971に従う方法により)、トリフラート等に変換し、式(i): 40



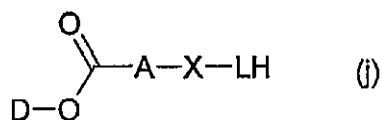
(式中、Q、T及びZは、上で規定したとおりであり、Hlgは、塩素、臭素又は沃素である)の化合物を得る。

【0171】

工程B

式(i)(式中、Qは、離脱基、例えば、p-トルエンスルホネート、メタンスルホネート、ハロゲン、トリフラート等であり、T及びZは、上で規定したとおりである)の化合物を、式(j):

【化21】



【 0 1 7 2 】

(A、X、D及びLは、上で規定したとおりである。但し、Dは、水素ではない)の化合物と反応させ、式(e)(式中、A、D、L、T、X及びZは、上で規定したとおりである。但し、Dは、水素ではなく、式中、Hlgは、塩素、臭素及び沃素である)の化合物を得る。

【 0 1 7 3 】

工程 C :

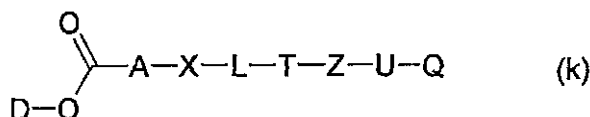
式(e)(式中、A、D、L、T、X及びZは、上で規定したとおりであり、及びHlgは、塩素、臭素又は沃素である)の化合物を、式U-OH(式中、Uは上で規定したとおりである)の適切な化合物と、Pd触媒、例えば、Pd(PPh₃)₂又はPdCl₂(PPh₃)₂及び触媒量の例においては沃化銅(I)及び有機アミン塩基、例えばかつ必要に応じて共溶媒を用いて、架橋反応により反応させ、式(f)(式中、A、D、L、T、U、X及びZは、上で規定したとおりである)の化合物を得る。

【 0 1 7 4 】

工程 D :

式(f)(式中、A、D、L、T、U、X及びZは、上で規定したとおりである)の化合物の-OH官能基を、適切な離脱基(Q)、例えば、p-トルエンスルホネート、メタンスルホネート、ハロゲン(例えば、Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Alkohole 111, 6/1 b, Thieme-Verlag 1984, 4th Ed., pp. 927-939; Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations, VCH Publishers 1989, 1st Ed., pp. 353-363及びJ. Org. Chem., Vol. 36 (20), 3044-3045, 1971に従う方法により)、トリフラート等に変換し、式(k) :

【 化 2 2 】



【 0 1 7 5 】

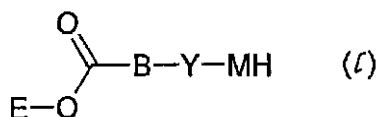
(式中、A、D、L、T、U、Q、X及びZは、上で規定したとおりである)の化合物を得る。

【 0 1 7 6 】

工程 E :

式(k)(式中、Qは、離脱基、例えば、p-トルエンスルホネート、メタンスルホネート、ハロゲン、トリフラート等であり、A、D、L、T、U、X及びZは、上で規定したとおりである)の化合物を、式(l) :

【 化 2 3 】



【 0 1 7 7 】

(式中、B、E、M及びYは、上で規定したとおりである。但し、Eは、水素ではない)の化合物と反応させ、式(i)(式中、A、B、D、E、L、M、T、U、X、Y及びZは、上で規定したと

10

20

30

40

50

おりである。但し、D及びEは、水素ではない)の化合物を得る。

【0178】

一般的手順(E)

工程A:

式(I)(式中、A、B、D、E、L、M、T、U、X、Y及びZは、上で規定したとおりである。但し、D及びEは、水素ではない)の化合物の化学的又は酵素的ケン化により、式(I)(式中、A、B、L、M、T、U、X、Y及びZは、上で規定したとおりであり、D及びEは、水素である)の化合物を得る。

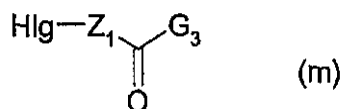
【0179】

一般的手順(F)

工程A:

式(m):

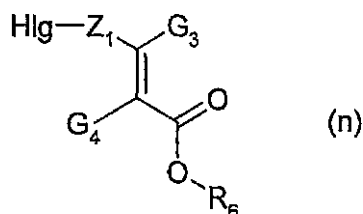
【化24】



【0180】

(式中、Z₁は、Z₂と一緒に、上記Zとして規定した2価のポリサイクリック環システムを形成し、Hlgは、塩素、臭素又は沃素であり、G₃は、上で規定したとおりである)の化合物を、ウィッティング様プロセス(Wittig-like process)により、例えば、(EtO)₂P(O)(CH₂G₄)COOR₆(式中、R₆は、C₁₋₃-アルキル基であり、G₄は、上で規定したとおりである)と、塩基、例えば、水素化ナトリウム、EtONa等の存在下に反応させ、式(n):

【化25】



【0181】

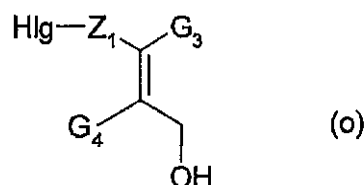
(式中、R₆は、上で規定したとおりであり、Z₁は、Z₂と一緒に、Zとして規定した2価のポリサイクリック環システムを形成し、Hlgは、塩素、臭素又は沃素であり、G₃及びG₄は、上で規定したとおりである)の化合物を得る。

【0182】

工程B:

式(n)(式中、R₆は、上で規定したとおりであり、Z₁は、Z₂と一緒に、Zとして規定した2価のポリサイクリック環システムを形成し、Hlgは、塩素、臭素又は沃素であり、G₃及びG₄は、上で規定したとおりである)の化合物を、好適な試薬、例えば、ジイソブチルアルミニウムハイドライドにより還元し、式(o):

【化26】



10

20

30

40

50

【 0 1 8 3 】

(式中、 Z_1 は、 Z_2 と一緒に、上で Z として規定した 2 価のポリサイクリック環システムを形成し、 Hlg は、塩素、臭素又は沃素であり、 G_3 及び G_4 は、上で規定したとおりである) の化合物を得る。

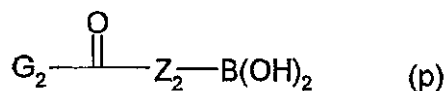
【 0 1 8 4 】

工程 C :

式 (o) (式中、 G_3 及び G_4 は、上で規定したとおりであり、 Z_1 は、 Z_2 と一緒に、上で Z として規定した 2 価のポリサイクリック環システムを形成し、 Hlg は、塩素、臭素又は沃素である) の化合物を、式 (p) :

【 化 2 7 】

10

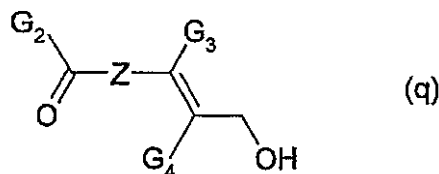


【 0 1 8 5 】

(式中、 Z_2 は、 Z_1 と一緒に、上で Z として規定した 2 価のポリサイクリック環システムを形成し G_2 は、上で規定したとおり) の適切なボロニックアシッド (boronic acid) と反応させ、式 (q) :

【 化 2 8 】

20



【 0 1 8 6 】

(式中、 Z 、 G_2 、 G_3 及び G_4 は、上で規定したとおりである) の化合物を得る。

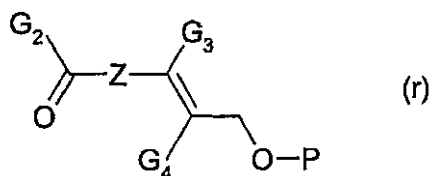
【 0 1 8 7 】

30

工程 D :

式 (q) (式中、 Z 、 G_2 、 G_3 及び G_4 は、上で規定したとおりである) の -OH 官能基を、適切な保護基、例えば、*tert*-ブチルジメチルシリルにより保護し、式 (r) :

【 化 2 9 】



40

【 0 1 8 8 】

(式中、 Z 、 G_2 、 G_3 及び G_4 は、上で規定したとおりであり、 P は、適切な保護基、例えば、*tert*-ブチルジメチルシリルである) の化合物を得る。

【 0 1 8 9 】

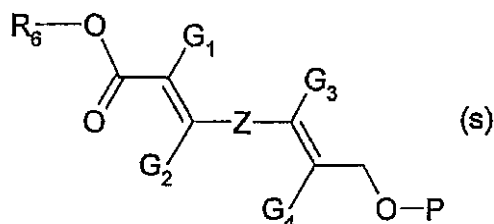
工程 E :

式 (r) (式中、 Z 、 G_2 、 G_3 及び G_4 は、上で規定したとおりであり、 P は、適切な保護基、例えば、*tert*-ブチルジメチルシリル) の化合物を、ウィッティング様プロセスにより、例えば、 $(EtO)_2PO(CHG_1)COOR_6$ (式中、 R_6 は、 C_{1-3} -アルキル基であり、 G_1 は、上で規定した

50

とおりである)の化合物と、塩基、例えば、水素化ナトリウム、EtONa等と反応させ、式(s)：

【化30】



10

【0190】

(式中、Z、G₁、G₂、G₃及びG₄は、上で規定したとおりであり、Pは、適切な保護基、例えば、tert-ブチルジメチルシリルであり、R₆は、C₁₋₃-アルキル基である)の化合物を得る。

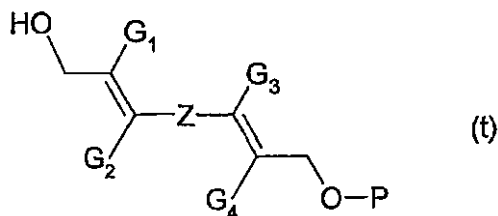
【0191】

工程F：

式(s)(式中、Z、G₁、G₂、G₃及びG₄は、上で規定したとおりであり、Pは、適切な保護基、例えば、tert-ブチルジメチルシリルであり、R₆は、C₁₋₃-アルキル基である)の化合物を、好適な試薬、例えば、ジイソブチルアルミニウムハイドライドで還元し、式(t)：

20

【化31】



【0192】

(式中、Z、G₁、G₂、G₃及びG₄は、上で規定したとおりであり、Pは、保護基、例えば、tert-ブチルジメチルシリルである)の化合物を得る。

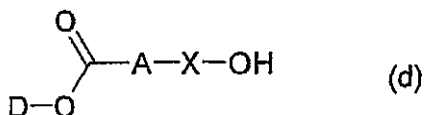
30

【0193】

工程G：

式(t)(式中、Z、G₁、G₂、G₃及びG₄は、上で規定したとおりであり、Pは、保護基、例えば、tert-ブチルジメチルシリルである)の化合物を、式(d)：

【化32】

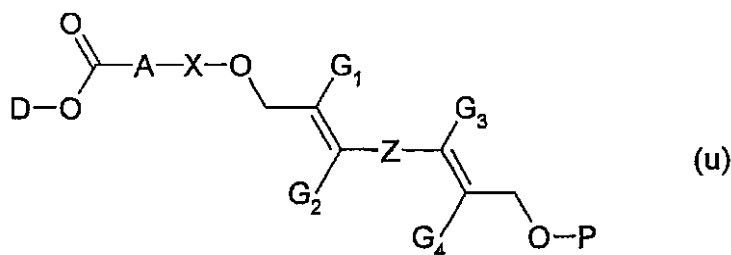


40

【0194】

(式中、D、A及びXは、上で規定したとおりである)の化合物と、ミツノブ条件下に、試薬、例えば、トリフェニルホスフィン/ジエチルアゾジカルボキシレート等を用いて反応させ、式(u)：

【化33】



【 0 1 9 5 】

10

(式中、A、D、X、Z、G₁、G₂、G₃及びG₄は、上で規定したとおりであり、Pは、保護基、例えば、tert-ブチルジメチルシリルである) の化合物を得る。

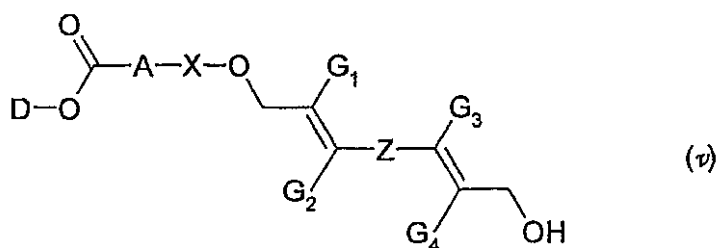
【 0 1 9 6 】

工程 H :

式 (u) :

(式中、A、D、X、Z、G₁、G₂、G₃及びG₄は、上で規定したとおりであり、Pは、保護基、例えば、tert-ブチルジメチルシリルである) の化合物を脱保護し、式 (v) :

【 化 3 4 】



20

【 0 1 9 7 】

(式中、A、D、X、Z、G₁、G₂、G₃及びG₄は、上で規定したとおりである) の化合物を得る。

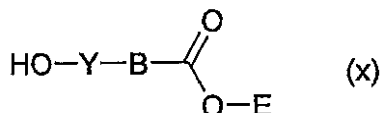
30

【 0 1 9 8 】

工程 I :

式 (v) (式中、A、D、X、Z、G₁、G₂、G₃及びG₄は、上で規定したとおりである) の化合物を、式 (x) :

【 化 3 5 】



40

【 0 1 9 9 】

(式中、Y、B及びEは、上で規定したとおりである) の化合物と、ミツノブ条件下に、試薬、例えば、トリフェニルホスフィン / ジエチルアゾジカルボキシレート等を用いて反応させ、式 (I) (式中、A、B、D、E、X、Y及びZは、上で規定したとおりである。但し、D及びEは、水素ではなく、式中、L及びMは、酸素であり、Tは、-CH₂(CG₁)=(CG₂)-であり、Uは、-CH₂(CG₃)=(CG₄)-である) の化合物を得る。

【 0 2 0 0 】

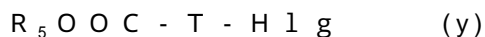
一般的手順 (G)

工程 A :

式 (a) (式中、Zは、上で規定したとおりであり、Hlgは、塩素、臭素又は沃素である) の

50

化合物を、式T-COOR₅（式中、Tは、上で規定したとおりであり、R₅は、C₁₋₆-アルキルである）の適切な化合物と、Pd触媒、例えば、Pd(PPh₃)₂又はPdCl₂(PPh₃)₂及び触媒量の例においては沃化銅（I）及び有機アミン塩基、例えばかつ必要に応じて共溶媒を用いて、架橋反応により反応させ、式（y）：



（式中、Z及びTは、上で規定したとおりであり、Hlgは、塩素、臭素又は沃素であり、R₅は、C₁₋₆-アルキルである）の化合物を得る。

【0201】

工程B：

式（y）（式中、Z及びTは、上で規定したとおりであり、Hlgは、塩素、臭素又は沃素であり、R₅は、C₁₋₆-アルキルである）の化合物を、式U-COOR₅（式中、Uは、上で規定したとおりであり、R₅は、C₁₋₆-アルキルである）の適切な化合物と、Pd触媒、例えば、Pd(PPh₃)₂又はPdCl₂(PPh₃)₂及び触媒量の例においては沃化銅（I）及び有機アミン塩基、例えばかつ必要に応じて共溶媒を用いて、架橋反応により反応させ、式（z）：



（式中、Z、T、U及びR₅は、上で規定したとおりである）の化合物を得る。

【0202】

工程C：

式（z）（式中、Z、T、U及びR₅は、上で規定したとおりである）の化合物を、好適な試薬、例えば、ジイソブチルアルミニウムハイドライド又はアルミニウムクロリド／リチウムアルミニウムハイドライドにより還元し、式（c）の化合物を得る。

【0203】

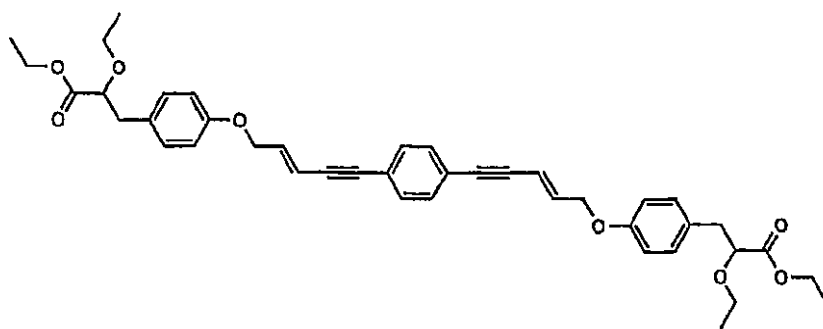
上記方法の組み合わせ又はこれに類似の方法を用いることにより、本発明の範囲内の多様な化合物を製造することができる。

【0204】

例1（一般的手順A）

(E)(E)(S)(S)-2-エトキシ-3-{4-[5-(4-{5-[4-(2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-ペンタ-3-エン-1-イル}-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル

【化36】



30

40

【0205】

工程 A-B：

ジイソプロピルアミン（12 mL）中の1,4-ジヨードベンゼン（1.32 g、4.0 mmol）の溶液に、窒素雰囲気下、沃化銅（I）（60 mg、0.3 mmol）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（80 mg、0.07 mmol）を添加した。混合物を1時間混合した後、ジイソプロピルアミン（7 mL）中の2-ペンテン-4-イル-1-オール（1.0 g、12.0 mmol）の溶液を添加した。窒素下に60℃で8時間攪拌した後、反応混合物をろ過し、ろ液を蒸発により乾燥した。生成物を、トルエン／酢酸エチル（2：1）から勾配をかけて酢酸エチルを溶離液とし

50

て用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、520 mg (55%)の(E) (E) 5- [4- (5-ヒドロキシ-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル]-ペンタ-2-エン-4-イン(yn)-1-olを得た。

【0206】

^1H NMR (CDCl_3) : 1.47 (2H, bs)、4.28 (2H, bs)、5.97 (2H, dt)、6.38 (2H, dt)、7.38 (4H, s)。

工程 C:

窒素の雰囲気下、アゾジカルボキシリックジピペリジド (504 mg、2.0 mmol)を、0~5で、乾燥THF (25 mL)中のトリブチルホスフィン (404 mg、2.0 mmol)、(S) -2- エトキシ-3- (4-ヒドロキシフェニル)-プロピオン酸エチルエステル (Tetrahedron Letters, Vol. 35, No 19, 3139-3142, 1994) (357 mg、1.5 mmol)及び(E) (E) 5- [4- (5-ヒドロキシ-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル]-ペンタ-2-エン-4-イン-1-オール (120 mg、0.5 mmol)の攪拌した溶液に添加した。24時間後、反応混合物をろ過し、ろ液を真空下に濃縮した。粗生成物をトルエン/酢酸エチル(19: 1)から勾配をかけてトルエン/酢酸エチル(4: 1)を溶離液として用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、90 mg (27%)の標題の化合物を得た。

10

【0207】

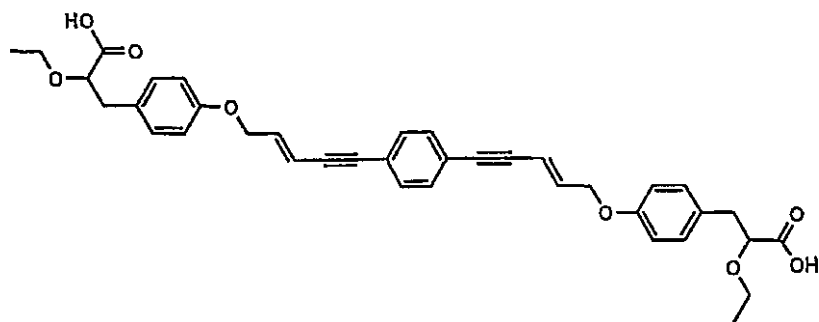
^1H NMR (CDCl_3) : 1.18 (6H, t), 1.23 (6H, t), 2.95 (4H, d), 3.30-3.43 (2H, m), 3.55-3.67 (2H, m), 3.98 (2H, t), 4.18 (4H, q), 4.63 (4H, dd), 6.07 (2H, dt), 6.39 (2H, dt), 6.85 (4H, d), 7.17 (4H, d), 7.27 (4H, s), 7.37 (4H, s)。

20

例 2 (一般的手順 E)

(E) (E) (S) (S) 3- {4- [5- (4- {5- [4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ]-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-2-エトキシ-プロピオン酸

【化37】



30

【0208】

工程 A:

THF (3 mL)及びエタノール(3 mL)中の、(E) (E) (S) (S) 2-エトキシ-3- {4- [5- (4- {5- [4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル (例 1) (88 mg 0.13 mmol)の溶液に、1N 水酸化ナトリウム (2 mL)を添加した。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を真空下に濃縮し、水及び1 N 塩酸 (hydrochloride acid) を添加し、pH 1にした。生成物をジクロロメタン (x3)で抽出し、及び合わせた有機相を乾燥し(MgSO_4)、ろ過し、真空下で濃縮し、標題の化合物を結晶生成物として得た。生成物酢酸エチル及び石油エーテルから再結晶させ、35 mgの標題の化合物を得た。

40

【0209】

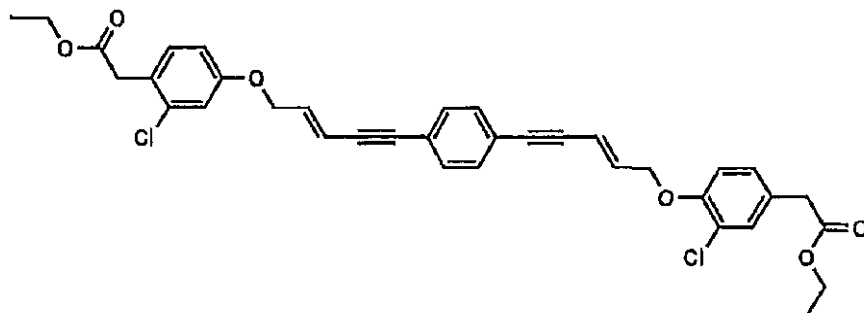
^1H NMR (アセトン- d_6) : 1.18 (6H, t), 2.95 (2H, dd), 3.10 (2H, dd), 3.42-3.53 (2H, m), 3.55-3.68 (2H, m), 4.07 (2H, dd), 4.63 (3H, dd), 6.07 (2H, dt), 6.39 (2H, dt), 6.85 (4H, d), 7.15 (4H, d), 7.38 (4H, s)。

50

例 3 (一般的手順 A)

(E) (E) 3-クロロ-4-(5-(4-[5-(3-クロロ-4-エトキシカルボニルメチル-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル]-酢酸エチルエステル

【化 3 8】



10

【0 2 1 0】

工程 C:

窒素の雰囲気下、アゾジカルボキシリックジピペリジド (504 mg、2.0 mmol) を、0~5℃で乾燥 THF (25 mL) 中の、トリブチルホスフィン (404 mg、2.0 mmol)、(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸エチルエステル (322 mg、1.5 mmol) 及び (E) (E) 5-[4-(5-ヒドロキシ-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル]-ペンタ-2-エン-4-イン-1-オール (例 1、工程 A-B) (120 mg、0.5 mmol) の攪拌した溶液に添加した。1 時間後、反応混合物をろ過し、ろ液を真空下に濃縮した。粗生成物をトルエンから勾配をかけてトルエン/酢酸エチル (1:1) を溶離液として用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、生成物を酢酸エチルから再結晶化し、150 mg (48%) の標題の化合物を得た。

20

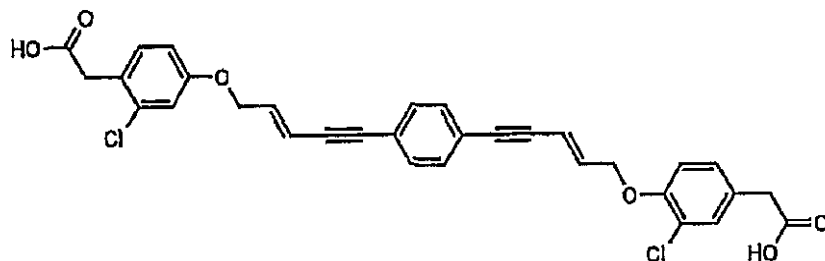
【0 2 1 1】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.24 (6H, t), 3.53 (4H, s), 4.15 (4H, q), 4.71 (2H, d), 6.15 (2H, dt), 6.40 (2H, dt), 6.88 (2H, d), 7.14 (2H, dd), 7.33 (2H, d), 7.38 (4H, s).

例 4 (一般的手順 E)

(E) (E) [4-(5-(4-[5-(4-カルボキシメチル-3-クロロ-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-3-クロロ-フェニル]-酢酸

【化 3 9】



40

【0 2 1 2】

工程 A:

THF (8 mL) 及びエタノール (4 mL) 中の、(E) (E) 3-クロロ-4-(5-{4-[5-(3-クロロ-4-エトキシカルボニルメチル-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル]-酢酸エチルエステル (例 3) (150 mg 0.24 mmol) の溶液に、1 N 水酸化ナトリウム (4 mL) を添加した。室温で 1 時間攪拌した後、反応混合物を真空下に濃縮し、水及び 1 N 塩酸を添加して pH 1 にした。生成物ジクロロメタン (x3)

50

で抽出し、及び合わせた有機相を乾燥し (MgSO_4)、ろ過し、真空下で濃縮し、標題の化合物を結晶生成物として得た。生成物を酢酸エチル/THF及び石油エーテルから再結晶化し、90 mg (66%)の標題の化合物を得た。

【0213】

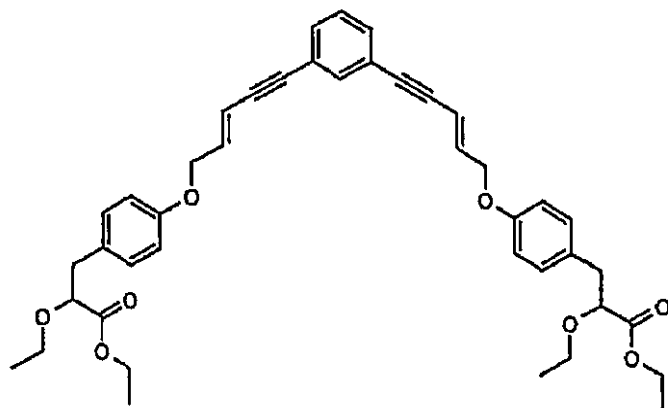
^1H NMR (アセトン- d_6) : 3.59 (4H, s), 4.82 (4H, d), 6.23 (2H, dt), 6.49 (2H, dt), 7.10 (2H, d), 7.23 (2H, dd), 7.40 (2H, d), 7.47 (4H, s).

例 5 (一般的手順 A)

(E) (E) (S) (S) 2-エトキシ-3- {4- [5- (3- {5- [4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル

10

【化40】



20

【0214】

工程 A-B:

ジイソプロピルアミン (25 mL)中の1,3-ジヨードベンゼン (2.64 g、8.0 mmol)の溶液に、窒素雰囲気下に沃化銅(I) (75 mg、0.4 mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (80 mg、0.07 mmol)を添加した。混合物を1時間攪拌した後、ジイソプロピルアミン (10 mL)中の、2-ペンテン-4-イル-1-オール (2.0 g、24.0 mmol)の溶液を添加した。60 で16時間攪拌した後、反応混合物をろ過し、ろ液を蒸発により乾燥した。生成物を、トルエン/酢酸エチル(9:1)から勾配をかけて酢酸エチルを溶離液として用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、1.35 g (71%)の(E) (E) 5- [3- (5-ヒドロキシ-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル]-ペンタ-2-エン-4-イン-1-オール

30

^1H NMR (CDCl_3) : 4.26 (4H, d), 5.95 (2H, dt), 6.35 (2H, dt), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.38 (2H, dd), 7.52 (1H, s).

工程 C:

窒素の雰囲気下に、アゾジカルボキシリクジピペリジド (423 mg、1.68 mmol)を、0~5 で、乾燥THF (20 mL)中の、トリブチルホスフィン (340 mg、1.68 mmol)、(S) -2-エトキシ-3- (4-ヒドロキシフェニル)-プロピオン酸エチルエステル(este) (Tetrahedron Letters, Vol. 35, No 19, 3139-3142, 1994) (400 mg、1.68 mmol)及び(E) (E) 5- [3- (5-ヒドロキシ-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル]-ペンタ-2-エン-4-イン-1-オール (200 mg、0.84 mmol)の溶液に添加した。1時間後、反応混合物をろ過し、ろ液を真空下に濃縮した。粗生成物を、トルエン/酢酸エチル(9:1)を溶離液として用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、130 mg (23%)の標題の化合物を得た。

40

【0215】

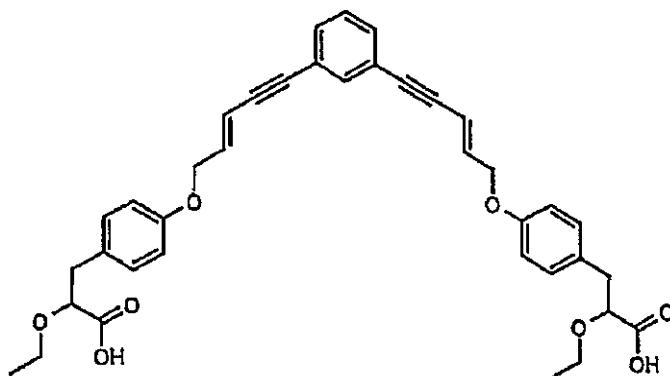
^1H NMR (CDCl_3) : 1.17 (6H, t), 1.22 (6H, t), 2.95 (4H, d), 3.30-3.42 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.98 (2H, t), 4.18 (4H, q), 4.62 (4H, dd), 6.05 (2H, dt), 6.39 (2H, dt), 6.85 (4H, d), 7.17 (4H, d), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.37 (2H, dd), 7.50 (1H, s).

50

例 6 (一般的手順 E)

(E) (E) (S) (S) 3- {4- [5- (3- {5- [4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ]-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-2-エトキシ-プロピオン酸

【化 4 1】



10

【0216】

工程 A:

THF (3 mL)及びエタノール(3 mL)中の、(E) (E) (S) (S) 2-エトキシ-3- {4- [5- (3- {5- [4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル (例 5) (130 mg 0.2 mmol)の溶液に、1 N 水酸化ナトリウム (1.5 mL)を添加した。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を真空下に濃縮し、水及び1 N 塩酸を加えて、pH 1にした。生成物をジクロロメタン (x3)で抽出し、及び合わせた有機相を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、真空下で濃縮し、標題の化合物を結晶生成物として得た。生成物をテトラクロロメタン及び石油エーテルから再結晶化し、72 mg (58%)の標題の化合物を得た。

20

【0217】

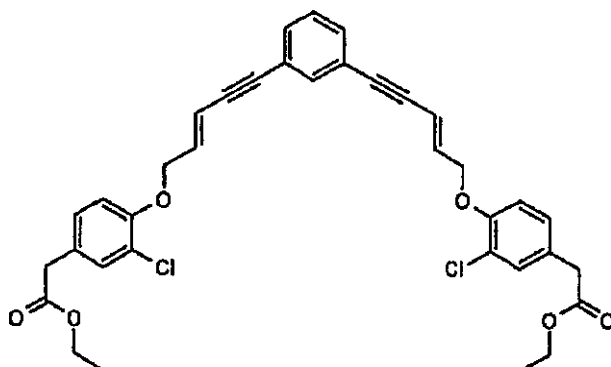
¹H NMR (アセトン-d₆) : 1.12 (6H, t), 2.88 (2H, dd), 3.02 (2H, dd), 3.32-3.43 (2H, m), 3.57-3.68 (2H, m), 4.04 (2H, dd), 4.70 (4H, dd), 6.15 (2H, dt), 6.47 (2H, dt), 6.90 (4H, d), 7.23 (4H, d), 7.38-7.49 (m, 1H), 7.37 (2H, dd), 7.52 (1H, s).

30

例 7 (一般的手順 A)

(E) (E) [3-クロロ-4- (5- {3- [5- (2-クロロ-4-エトキシカルボニルメチル-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル]-酢酸エチルエステル

【化 4 2】



40

50

【 0 2 1 8 】

工程 C:

窒素の雰囲気下、アゾジカルボキシリックジピペリジド (423 mg、1.68 mmol) を 0 ~ 5 で、乾燥 THF (20 mL) 中のトリブチルホスフィン (340 mg、1.68 mmol)、(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸エチルエステル (361 mg、1.68 mmol) 及び (E) (E) 5-[3-(5-ヒドロキシ-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル]-ペンタ-2-エン-4-イン-1-オール (例 5、工程 A-B) (200 mg、0.84 mmol) の攪拌した溶液に添加した。1 時間後、反応混合物をろ過し、ろ液を真空下に濃縮した。粗生成物を、トルエン/酢酸エチル (19: 1) を溶離液として用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、180 mg (34%) の標題の化合物を得た。

10

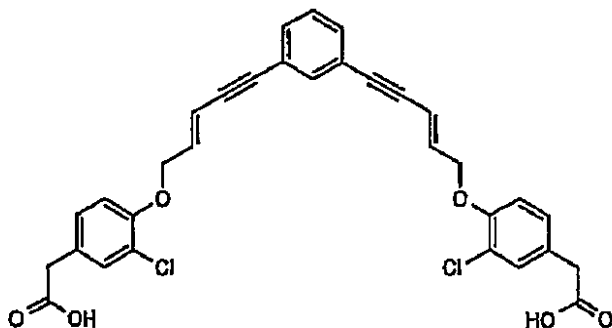
【 0 2 1 9 】

^1H NMR (CDCl_3) : 1.26 (6H, t), 3.53 (4H, s), 4.15 (4H, q), 4.69 (2H, d), 6.13 (2H, dt), 6.39 (2H, dt), 6.87 (2H, d), 7.12 (2H, dd), 7.20-7.38 (5H, m), 7.50 (1H, s).

例 8 (一般的手順 E)

(E) (E) [4-(5-{3-[5-(4-カルボキシメチル-2-クロロ-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-3-クロロ-フェニル]-酢酸

【 化 4 3 】



20

【 0 2 2 0 】

工程 A:

THF (3 mL) 及びエタノール (3 mL) 中の、(E) (E) [3-クロロ-4-(5-{3-[5-(2-クロロ-4-エトキシカルボニルメチル-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル]-酢酸エチルエステル (例 7) (180 mg 0.28 mmol) の溶液に、1N 水酸化ナトリウム (1.5 mL) を添加した。

30

【 0 2 2 1 】

室温で 4 時間攪拌した後、反応混合物を真空下に濃縮し、水及び 1 N 塩酸を添加して、pH 1 にした。生成物をジクロロメタン/イソプロパノール (x3) で抽出し、及び合わせた有機相を乾燥し (MgSO_4)、ろ過し、真空下で濃縮し、125 mg の標題の化合物を結晶生成物として得た。

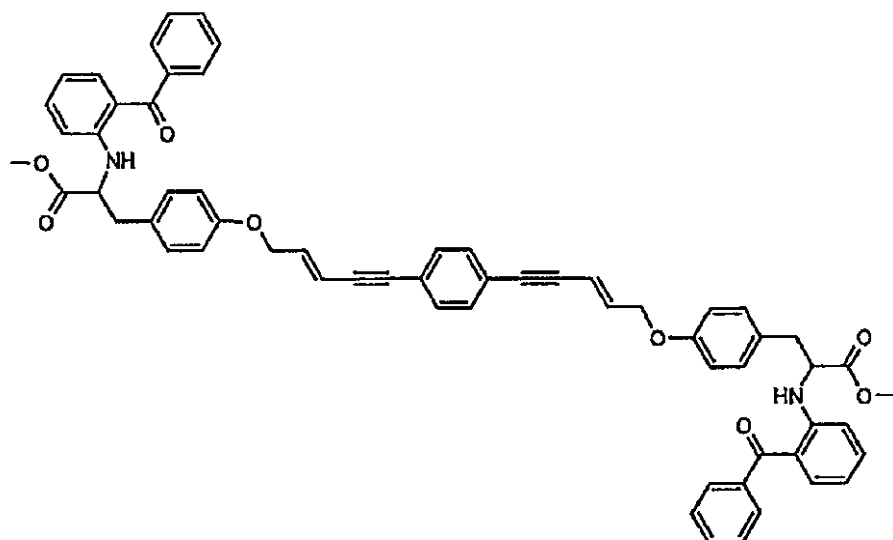
40

【 0 2 2 2 】

^1H NMR (アセトン- d_6) : 3.60 (4H, s), 4.82 (4H, d), 6.23 (2H, dt), 6.50 (2H, dt), 7.10 (2H, d), 7.23 (2H, dd), 7.39-7.50 (5H, m), 7.53 (1H, s).

例 9 (一般的手順 A) (E) (E) (S) (S) 2-(2-ベンゾイル-フェニルアミノ)-3-(4-{5-[4-(5-{4-[2-(2-ベンゾイル-フェニルアミノ)-2-メトキシカルボニル-エチル]-フェノキシ}-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル]-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ}-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル

【 化 4 4 】



10

【 0 2 2 3 】

工程 C:

窒素の雰囲気下に、アゾジカルボキシリックジピペリジド (1.0 g、4.0 mmol)を、0～5 20
 で、乾燥THF (20 mL)中のトリブチルホスフィン (808 mg、4.0 mmol)、(S)-2- (2- ベ
 ンゾイルオキシ-フェニルアミノ)-3- (4-ヒドロキシフェニル)-プロピオン酸メチルエス
 テル (820 mg、2. 18 mmol)及び(E) (E) 5- [4- (5-ヒドロキシ-ペンタ-3-エン-1-イニル
)-フェニル]-ペンタ-2-エン-4-イン-1-オール (例 1、工程 A-B) (260 mg、1.1 mmol)の
 攪拌した溶液に添加した。2時間後、反応混合物をろ過し、ろ液を真空下に濃縮した。粗
 生成物を、トルエン/酢酸エチル(19: 1)を溶離液として用いてフラッシュクロマトグラ
 フィーにより精製し、370 mg (36%)の標題の化合物をオイルとして得た。

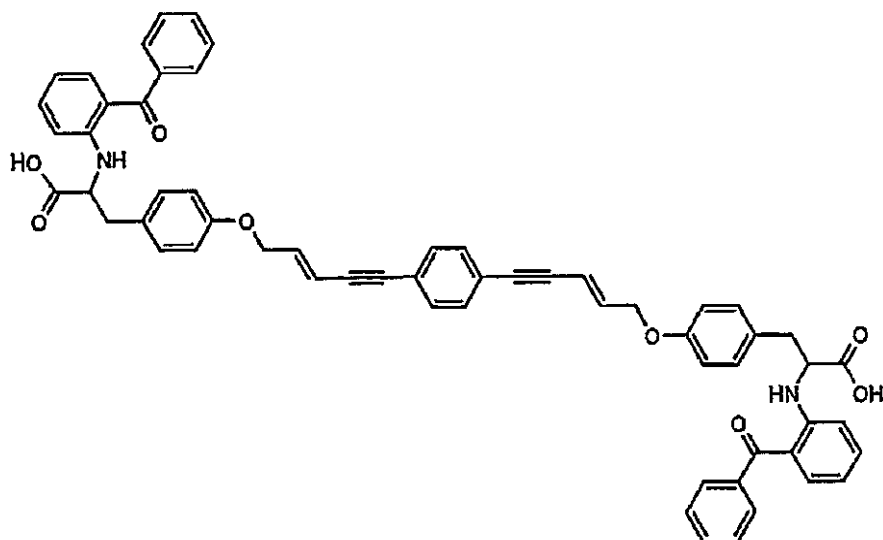
【 0 2 2 4 】

¹H NMR (CDCl₃) : 3.12 (2H, dd), 3.23 (2H, dd), 3.70 (6H, s), 4.39 (2H, q), 4.6 30
 0 (4H, d), 6.04 (2H, dt), 6.37 (2H, dt), 6.53-6.67 (4H, m), 6.85 (4H, d), 7.14-7
 .63 (22H, m), 8.87 (2H, d).

例 10 (一般的手順 E)

(E) (E) (S) (S) 2- (2-ベンゾイル-フェニルアミノ)-3- (4- {5- [4- (5- {4- [2- (2-
 ベンゾイル-フェニルアミノ)-2-カルボキシ-エチル]-フェノキシ}-ペンタ-3-エン-1-イニ
 ル)-フェニル]-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ}-フェニル)-プロピオン酸

【 化 4 5 】



10

【 0 2 2 5 】

工程 A:

THF (3 mL)及びエタノール (3 mL)中の(E) (E) (S) (S) 2- (2-ベンゾイル-フェニルアミノ)-3- (4- {5- [4- (5- {4- [2- (2-ベンゾイル-フェニルアミノ)-2-メトキシカルボニル-エチル]-フェノキシ}-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル]-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ}-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル (例 9) (370 mg 0.39 mmol)の溶液に、1 N 水酸化ナトリウム (2 mL)を添加した。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を真空下に濃縮し、水及び1 N 塩酸を添加して、pH 1にした。生成物をジクロロメタン (x3)で抽出し、及び合わせた有機相を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空下で濃縮し、標題の化合物を結晶生成物として得た。生成物を酢酸エチル及び石油エーテルから再結晶化し、200 mgの標題の化合物を得た。

20

【 0 2 2 6 】

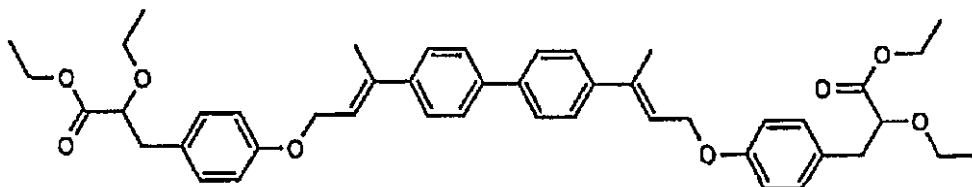
¹H NMR (CDCl₃) : 3.15 (2H, dd), 3.29 (2H, dd), 4.40 (2H, bs), 4.55 (4H, d), 6.03 (2H, d), 6.35 (2H, dt), 6.57-6.74 (4H, m), 6.82 (4H, d), 7.22 (4H, d), 7.30-7.63 (18H, m), 8.85 (2H, bs).

30

例 11 (一般的手順 F)

(E) (E) (S) (S) 2-エトキシ-3- {4- [3- (4'- {3- [4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-1-メチル-プロペニル}-ビフェニル-4-イル)-ブタ-2-エニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル

【 化 4 6 】



40

【 0 2 2 7 】

工程 A:

ナトリウム (5.52 g, 0.24 mol)をエタノール (200 mL)に溶解した。エタノール (100 mL)中のトリエチルフォスフォノアセテート (62.7 g, 0.28 mol)の溶液をゆっくりと添加した。混合物を20分攪拌し、及び熱エタノール (200 mL)中の4-ヨードアセトフェノン (49.21 g, 0.20 mol)の溶液を添加した。混合物を80℃で66時間攪拌した。混合物を冷却し

50

、及びエタノールを蒸発させた。残渣を1 N HCl (400 mL)及び酢酸エチル (400 mL)に添加した。水相を酢酸エチル (2 x 200 mL)でさらに抽出した。あわせた有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、及び蒸発に供した。生成物を、ヘプタン/エチルエーテル (39: 1)を溶離液として使用してカラムクロマトグラフィーにより精製し30.0 g (46%)の(E) 3- (4-ヨードフェニル)ブタ-2-オノイック酸エチルエステル ((E)3-(4-iodophenyl)but-2-onoic acid ethyl ester) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.31 (3H, t), 2.53 (3H, s), 4.21 (2H, q), 6.11 (1H, s), 7.19 (2H, d), 7.69 (2H, d).

工程 B:

窒素の雰囲気下に、(E) 3- (4-ヨードフェニル) ブタ-2-オノイック酸エチルエステル (10.1 g、32.0 mmol)を乾燥THF (300 mL)に溶解した。溶液を-15℃に冷却し、及びトルエン (96.0 mL、96.0 mmol)中のDIBAL-Hの1 M溶液をゆっくりと添加した。混合物を室温までゆっくりと暖め、1時間攪拌した。メタノール(50 mL)、次いで、1 N HCl (500 mL)を注意深く添加し、得られた混合物を酢酸エチル (3 x 500mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、及び蒸発に供し、8.8 g の(E) 3- (4-ヨードフェニル)ブタ-2-エン-1-オールを得た。

【0228】

¹H NMR (CDCl₃) : 1.42 (1H, ds), 2.04 (3H, s), 4.35 (2H, d), 5.97 (1H, t), 7.13 (2H, d), 7.63 (2H, d).

工程 C:

テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0) (0.46 g、0.4 mmol、4 mol%)を、窒素下に、DME (100 mL)中の(E) 3- (4-ヨードフェニル)ブタ-2-エン-1-オール (2.74 g、10.0 mmol)の攪拌した溶液に添加し、溶液を室温で10分攪拌した。次いで、2M 炭酸ナトリウム (30.0 mL、60.0 mmol)水溶液を添加し、混合物を10分攪拌し、次いで、4-アセチルボロニックアシッド (acetyl boronic acid) (3.28 g、20.0 mmol)を添加し、及び反応混合物を65℃に18時間還流下で、及び室温でもう3日加熱した。反応混合物を1 N HCl (200 mL)で希釈し、及び生成物を酢酸エチル (2 x 200 mL)に抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、及び蒸発に供して粗生成物を得、これを、ヘプタン/酢酸エチル (3: 2)から勾配をかけてヘプタン/酢酸エチル (2: 3)を溶離液として用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2.0 g (75%)の(E) 1- [4'- (3-ヒドロキシ-1-メチル-プロペニル)-ビフェニル-4-イル]-エタノンを得た。

【0229】

¹H NMR (CDCl₃) : 2.12 (3H, s), 2.64 (3H, s), 4.41 (2H, q), 6.07 (1H, t), 7.51 (2H, d), 7.61 (2H, d), 7.71 (2H, d), 8.03 (2H, d).

工程 D:

ジクロロメタン (40 mL) 中の(E) 1- [4'- (3-ヒドロキシ-1-メチル-プロペニル)-ビフェニル-4-イル]-エタノン(1.1 g、4.13 mmol)の懸濁液に、窒素の雰囲気下に、イミダゾール(0.42 g、6.20 mmol)及びtert-ブチルジメチルシリルクロリド (0.78 g、5.15 mmol)を添加した。混合物を室温で18時間攪拌した。ジクロロメタン (15 mL)を添加し、及び反応混合物を水、炭酸水素ナトリウム溶液及び食塩水で洗浄した。有機相を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣を、ヘプタン/酢酸エチル (4: 1)を溶離液として用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、1.36 g (87%)の(E) 1- {4'- [3- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-メチルプロペニル]- ビフェニル-4-イル}エタノンを得た。M. p. 100-106℃。

【0230】

¹H NMR (CDCl₃) : 0.13 (6H, s), 0.97 (9H, s), 2.10 (3H, s), 2.65 (3H, s), 4.13 (2H, d), 5.98 (1 H, dt), 7.51 (2H, d), 7.60 (2H, d) 7.69 (2H, d), 8.02 (2H, d).

工程 E:

ナトリウム(0.42 g、18.0 mmol)をエタノール (50 mL)に20℃で添加し、及びこの金属が完全に反応するまで混合物を攪拌した。トリエチルフォスフォノアセテート (2.4 mL、12

.0 mmol)を添加し、混合物を5分攪拌した。次いで、(E) 1- {4'- [3- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-1- メチルプロペニル]-ビフェニル-4-イル}エタノン (1.14 g、3.0 mmol)を、攪拌した溶液に添加した。混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物に水を添加し、及び生成物を酢酸エチル (2x)で抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をヘプタン/酢酸エチル (4: 1)を溶離液として用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、1.13 g (81%)の(E) (E) 3-(4'-{3-[(tert-ブチルジメチルシラニル)-メトキシ]-1-メチルプロペニル}-ビフェニル-4-イル)-ブタ-2-エノック酸エチルエステル((E)(E)3-(4' {3-[(tert-butyl dimethylsilyl) -methoxy]-1-methylpropenyl}-biphenyl-4-yl)-but-2-enoic acid ethyl ester)を得た。

10

【0231】

¹H NMR (CDCl₃) : 0.12 (6H, s), 0.92 (9H, s), 1.32 (3H, t), 2.08 (3H, s), 2.62 (3H, s), 4.22 (2H, q), 4.42 (2H, d), 5.97 (1H, dt), 6.20 (1H, d), 7.43-7.63 (8H, m).

工程 F:

トルエン (7.3 mL、7.3 mmol)中のDIBAL-Hの1 M溶液を、窒素の雰囲気下に、-70 で20分にわたり、乾燥THF (25 mL)中の(E) (E) 3-(4'-{3-[(tert-ブチルジメチルシラニル)-メトキシ]-1-メチルプロペニル}-ビフェニル-4-イル)-ブタ-2-エノック酸エチルエステル (1.13 g、2.43 mmol)の攪拌した溶液に滴、下した。混合物を30分、次いで、2時間室温で攪拌した。エタノール (1 mL)、1 N HCl (50 mL)を注意深く添加し、及び得られた混合物を酢酸エチル (2 x 50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、及び蒸発に供し、1.02 g (99%)の(E) (E) 3-(4'-{3-[(tert-ブチルジメチルシラニル)-メトキシ]-1-メチルプロペニル}-ビフェニル-4-イル)-ブタ-2-エン-1-オールを得た。

20

【0232】

¹H NMR (CDCl₃) : 0.13 (6H, s), 0.96 (9H, s), 1.57 (1H, s), 2.07 (3H, s), 2.13 (3H, s), 4.37- 4.46 (4H, m), 5.85 (1H, t), 5.93 (1 H, t), 7.46-7. 52 (4H, m), 7.53-7.61 (4H, m).

工程 G:

窒素の雰囲気下に、アゾジカルボキシリクジピペリジド (0.91 g、3.62 mmol)を、0~5 で、乾燥THF (15 ml)中のトリブチルホスフィン (0.89 mL、3.62 mmol)、(S)-エチル 2-エトキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-プロピオネート (0.60 g、2.53 mmol)及び(E) (E) 3-(4'-{3- [(tert-ブチルジメチルシラニル)-メトキシ]-1-メチルプロペニル}-ビフェニル-4-イル)-ブタ-2-エン-1-オール (1.02 g、2.41 mmol)の攪拌した溶液に添加した。混合物を室温まで暖め、18時間攪拌した。得られた混合物を水及び酢酸エチルで希釈し、水相を回収し、及び酢酸エチルでさらに抽出した。有機相を合わせ、食塩水で洗浄し、乾燥し、(MgSO₄)及び蒸発に供した。次いで、粗生成物を、ヘプタン/酢酸エチル (4: 1)を溶離液として用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1.18 g (76%)の(E) (E) (S) 3- 4- [3- (4'- {3- [(tert-ブチルジメチルシラニル)-メトキシ]-1-メチルプロペニル}-ビフェニル-4-イル)-ブタ-2-エニルオキシ]-フェニル}-2-エトキシ-プロピオン酸エチルエステルを得た。

30

40

【0233】

¹H NMR (CDCl₃) : 0.13 (6H, s), 0.93 (9H, s), 1.18 (3H, t), 1.23 (3H, t), 2.07 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.95 (2H, d), 3.31-3.42 (1H, m), 3.55-3.67 (1H, m), 3.98 (1H, t), 4.17 (2H, q), 4.42 (2H, d), 4.73 (2H, d), 5.95 (1H, t), 6.12 (1H, t), 6.88 (2H, d), 7.18 (2H, d), 7.45-7.60 (8H, m).

工程 H:

乾燥THF中の(E) (E) (S) 3-{4-[3-(4'-{3-[(tert-ブチルジメチルシラニル)-メトキシ]-1-メチルプロペニル}-ビフェニル-4-イル)-ブタ-2-エニルオキシ]-フェニル}-2-エトキシ-プロピオン酸エチルエステル (1. 18 g、1.84 mmol)の溶液を氷上で冷し、THF (1.93 mL

50

、1.93 mmol)中のテトラブチルアンモニウムフルオリドの1.1M溶液をゆっくりと添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を水及び酢酸エチルで希釈し、水層を回収し、酢酸エチルでさらに抽出した。有機相を合わせ、食塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、及び蒸発に供し、0.94 gの(E) (E) (S) 2-エトキシ-3-(4-{3-[4'-{3-ヒドロキシ-1-メチル-プロペニル)-ビフェニル-4-イル]-ブタ-2-エニルオキシ}-フェニル)-プロピオン酸エチルエステルを得た。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.18 (3H, t), 1.22 (3H, t), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.96 (2H, d), 3.30-3.42 (1H, m), 3.53-3.67 (1H, m), 3.98 (1H, t), 4.17 (2H, q), 4.40 (2H, d), 4.74 (2H, d), 6.04 (1H, t), 6.12 (1H, t), 6.88 (2H, d), 7.18 (2H, d), 7.45-7.62 (8H, m).

10

工程 I :

窒素の雰囲気下に、アゾジカルボキシリックジピペリジド (0.50 g、1.89 mmol)を、0~5℃で、乾燥THF (15 ml)中のトリブチルホスフィン (0.37 mL、1.89 mmol)、(S)-エチル 2-エトキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-プロピオネート (0.32 g、1.32 mmol)及び(E) (E) (S) 2-エトキシ-3-(4-{3-[4'-{3-ヒドロキシ-1-メチル-プロペニル)-ビフェニル-4-イル]-ブタ-2-エニルオキシ}-フェニル)-プロピオン酸エチルエステル (0.65 g、1.26 mmol)の攪拌した溶液に添加した。混合物を室温まで暖め、及び18時間攪拌した。得られた混合物を水及び酢酸エチルで希釈し、水相を回収し、及び酢酸エチルでさらに抽出した。有機相を合わせ、食塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、及び蒸発に供し、580 mg (63%)の標題の化合物を得た。

20

【0234】

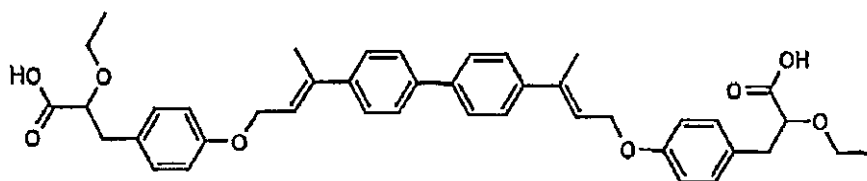
¹H NMR (CDCl₃) : 1.17 (6H, t), 1.22 (6H, t), 2.16 (6H, s), 2.97 (4H, d), 3.27-3.43 (2H, m), 3.52-3.69 (2H, m), 3.98 (2H, t), 4.17 (4H, q), 4.73 (4H, d), 6.12 (2H, t), 6.88 (4H, d), 7.18 (4H, d), 7.43-7.63 (8H, m).

例 12 (一般的手順 E)

(E) (E) (S) (S) 3-{4-[3-(4'-{3-[4-(2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ]-1-メチル-プロペニル}-ビフェニル-4-イル)-ブタ-2-エニルオキシ]-フェニル}-2-エトキシ-プロピオン酸

【化47】

30



【0235】

工程 A:

エタノール (10 mL)中の(E) (E) (S) (S) 2-エトキシ-3-(4-[3-(4'-{3-[4-(2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-1-メチル-プロペニル}-ビフェニル-4-イル)-ブタ-2-エニルオキシ]-フェニル)-プロピオン酸エチルエステル (例 11) (367 mg 0.5 mmol)の溶液に、1 N 水酸化ナトリウム (2 mL)を添加した。反応混合物を室温で 18時間、及び60℃で1時間攪拌した。得られた混合物を水及び酢酸エチルで希釈し、水相を回収し、及び酢酸エチル (3x)で更に抽出した。有機相を合わせ、食塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、及び蒸発に供し、180 mg (53%)の標題の化合物を得た。

40

【0236】

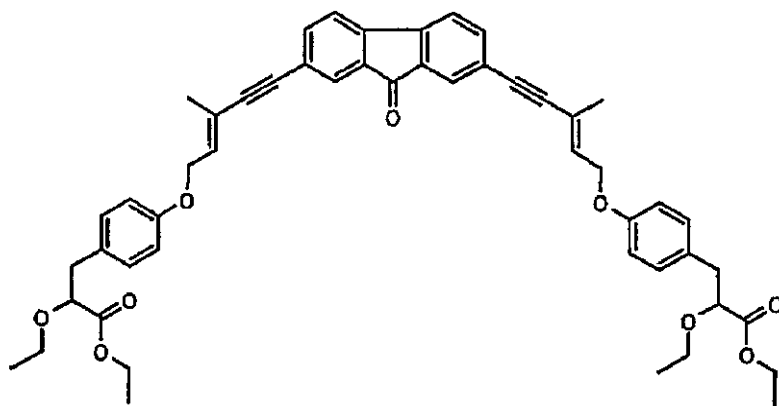
¹H NMR (CDCl₃ + 1 dr. DMSO) : 1.15 (6H, t), 2.93 (2H, dd), 3.04 (2H, dd), 3.30-3.42 (2H, m), 3.60-3.71 (2H, m), 3.95 (2H, dd), 4.73 (4H, d), 6.11 (2H, t), 6.88 (4H, d), 7.21 (4H, d), 7.51 (4H, d), 7.57 (4H, d).

例 13 (一般的手順 A)

50

(E) (E) (S) (S) 2-エトキシ-3- {4- [5- (7- {5- [4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル}-9-オキソ-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル

【化 4 8】



10

【 0 2 3 7】

工程 A-B:

乾燥THF (17 mL)中の2,7-ジブromo-9-フルオレノン (338 mg、1.0 mmol)の溶液に、窒素雰囲気下、沃化銅(I) (30 mg、0.16 mmol)及びジクロロビス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(II) (70 mg、0.10 mmol)、trans-3-メチル-2-ペンテン-4-イン-1-オール (481 mg、5.0 mmol)及び乾燥イソプロピルアミン (17 mL)を添加した。室温で6時間攪拌した後、反応混合物をろ過し、ろ液を蒸発により乾燥した。生成物を、ジクロロメタン/THF (10: 1)を溶離液として用いてシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、200 mg (71 %)の(E) (E) 2,7-ビス-(5-ヒドロキシ-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フルオレン-9-オンを得た。

20

【 0 2 3 8】

¹H NMR (DMSO) : 1.87 (6H, s), 4.10 (4H, t), 4.83 (2H, t), 6.05 (2H, dt), 7.57 (2H, s), 7.66 (2H, d), 7.82 (2H, d).

30

工程 C:

乾燥THF (10 mL)中の(E) (E) 2,7-ビス-(5-ヒドロキシ-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フルオレン-9-オン (179 mg、0.49 mmol)の溶液に、窒素雰囲気下、トリフェニルフォスフィン (385 mg、1.47 mmol)及び(S)-2-エトキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-プロピオン酸エチルエステル (467 mg、1.96 mmol)を添加し、及び混合物を氷上で冷却した。10分間攪拌した後、ジエチルアゾジカルボキシレート (227 mg、0.256 mmol)を添加した。1時間反応混合物を攪拌した後、水及びジクロロメタンを添加した。水相をジクロロメタン (2 x)で更に抽出し、合わせた有機相を乾燥し(MgSO₄)、ろ過及び蒸発に供した。生成物ジクロロメタン/THF (10: 1)を溶離液として用いてカラムクロマトグラフィーにより精製し、220 mg (55%)の標題の化合物を得た。

40

【 0 2 3 9】

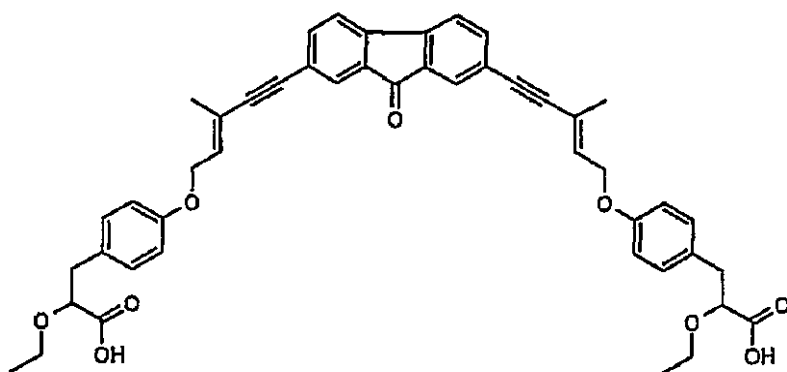
¹H NMR (CDCl₃) : 1.17 (6H, t), 1.22 (6H, t), 1.98 (6H, s), 2.95 (4H, d), 3.30-3.40 (2H, m), 3.54-3.65 (2H, m), 3.98 (2H, t), 4.18 (4H, q), 4.62 (4H, d), 6.20 (2H, t), 6.85 (4H, d), 7.17 (4H, d), 7.43 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.68 (2H, s).

例 14 (一般的手順 E)

(E) (E) (S) (S) 3- {4- [5- (7- {5- [4- (2-カルボキシ-2-エトキシ-エチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル}-9-オキソ-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-2-エトキシ-プロピオン酸

【化 4 9】

50



10

【0240】

工程 A:

エタノール (10 mL) 中の (E) (E) (S) (S) 2-エトキシ-3- {4- [5- (7- {5- [4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル}-9-オキソ-9H-フルオレン-2-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル (例 13) (185 mg、0.23 mmol) の溶液に、1 N 水酸化ナトリウム (2.3 mL) を添加した。60 で 30 分攪拌した後、反応混合物を真空下に濃縮し、水及び 1 N 塩酸を添加し、pH 1 とした。生成物ジクロロメタン (x3) で抽出し、及び合わせた有機相を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、真空下で濃縮し、160 mg の標題の化合物を結晶生成物として得た。

20

【0241】

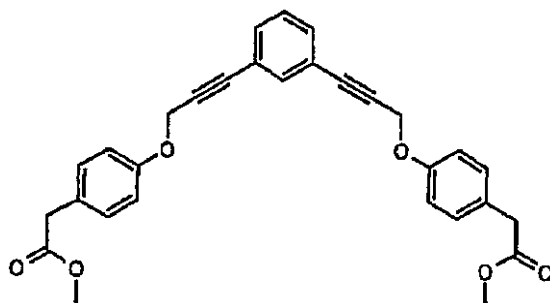
¹H NMR (CDCl₃) : 1.18 (6H, t), 1.98 (6H, s), 2.97 (2H, dd), 3.10 (2H, dd), 3.38-3.51 (2H, m), 3.57-3.69 (2H, m), 4.05 (2H, dd), 4.63 (4H, d), 6.17 (2H, t), 6.85 (4H, d), 7.15 (4H, d), 7.41 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.65 (2H, s).

例 15 (一般的手順 A)

[4- (3- {3- [3- (4-メトキシカルボニルメチル-フェノキシ)-プロパ-1-イニル]-フェニル}-プロパ-2-イニルオキシ)-フェニル]-酢酸メチルエステル

30

【化50】



40

【0242】

工程 C:

窒素の雰囲気下に、アゾジカルボキシルジピペリジド (406 mg、1.61 mmol) を 0~5 で、攪拌した乾燥 THF (20 mL) 中のトリブチルフォスフィン (325 mg、1.61 mmol)、メチル 4-ヒドロキシフェニルアセテート (268 mg、1.61 mmol) 及び 3- [3- (3-ヒドロキシ-プロパ-1-イニル)-フェニル]-プロパ-2-イン-1-オール (J Pharmacol Exp Ther 298 : 1260-1268, 2001) (150 mg、0.81 mmol) に添加した。反応混合物を 1 時間 0~5 、及び室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空下に濃縮した。粗生成物を、溶離液としてヘプタン/酢酸エチル (1: 1) を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、218 mg (56%) の

50

標題の化合物を得た。

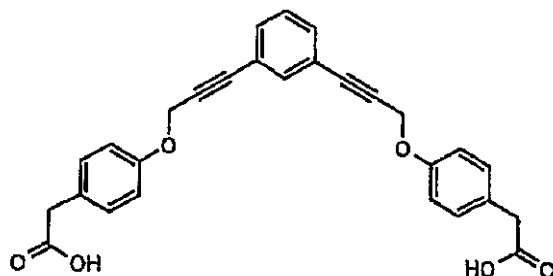
【 0 2 4 3 】

¹H NMR (DMSO): 3.35 (6H, s), 3.53 (4H, s), 5.03 (4H, s), 6.93 (2H, d), 7.22 (2H, d), 7.40 (2H, dd), 7.45-7.50 (3H, m).

例 16 (一般的手順 E)

[4- (3- {3- [3- (4-メトキシカルボニルメチル-フェノキシ)-プロパ-1-イニル]-フェニル)-プロパ-2-イニルオキシ)-フェニル]-酢酸

【化 5 1】



10

【 0 2 4 4 】

工程 A:

エタノール (3 mL)中の[4- (3- {3- [3- (4-メトキシカルボニルメチル-フェノキシ)-プロパ-1-イニル]-フェニル}-プロパ-2-イニルオキシ)-フェニル]-酢酸メチルエステル (例 15) (200 mg、0.42 mmol)の溶液に、1 N 水酸化ナトリウム (1.6 mmol、1.6 mL)を添加した。室温で16時間反応混合物を攪拌した後、1 N 塩酸を添加しpH 1とした。生成物をろ過により分離し、及び乾燥して、100 mg (53%) の標題の化合物を結晶生成物として得た。

20

【 0 2 4 5 】

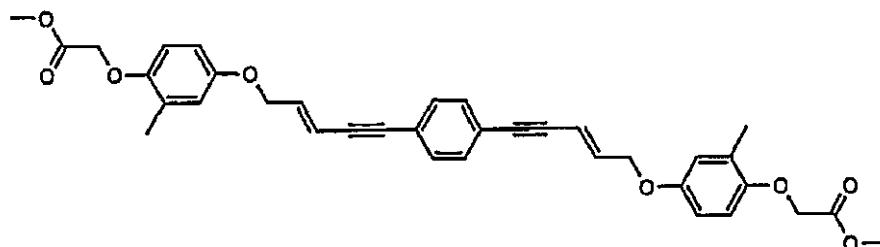
¹H NMR (アセトン-d₆): 3.55 (4H, s), 5.00 (4H, s), 7.00 (4H, d), 7.27 (4H, d), 7.38 (1 H, dd), 7.43 (1 H, s), 7.48 (2H, dd).

例 17 (一般的手順 A)

(E) (E) [4- (5- {4- [5- (4-メトキシカルボニルメトキシ-3-メチル-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-2-メチル-フェノキシ]-酢酸メチルエステル

30

【化 5 2】



40

【 0 2 4 6 】

工程 C:

窒素の雰囲気下に、アゾジカルボキシルジピペリジド (252 mg、1.0 mmol)を、室温で、乾燥THF (20 mL)中の、トリブチルホスフィン (202 mg、1.0 mmol)、(4-ヒドロキシ-2-メチル-フェノキシ)-酢酸メチルエステル (WO 01/00603 A1) (170 mg、0.86 mmol)及び (E) (E) 5- [4- (5-ヒドロキシ-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル]-ペンタ-2-エン-4-イン-1-オール (例 1、工程 A-B) (103 mg、0.43 mmol)の攪拌した溶液に添加した。2時間後、反応混合物に水を添加し、及び生成物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を乾

50

燥し、ろ過し、真空下で濃縮し、粗生成物を、ヘプタンから勾配をかけてヘプタン/酢酸エチル (1: 1) を溶離液として用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、10 mg の標題の化合物を得た。

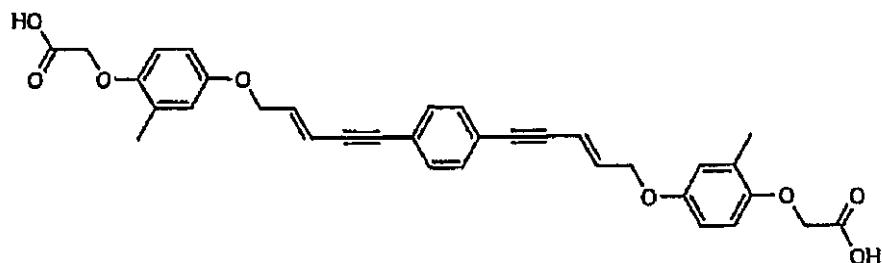
【 0 2 4 7 】

^1H NMR (CDCl_3) : 2.28 (6H, s), 3.78 (6H, s), 4.54-4.60 (4H, m), 4.60 (4H, s), 6.03 (2H, dt), 6.38 (2H, dt), 6.66 (4H, s), 6.78 (2H, s), 7.37 (4H, s).

例 18 (一般的手順 E) (E) (E) [4- (5- {4- [5- (4-メトキシカルボニルメトキシ-3-メチル-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-2-メチル-フェノキシ]-酢酸

【 化 5 3 】

10



20

【 0 2 4 8 】

工程 A:

エタノール (15 mL) 及び THF (5 mL) 中の (E) (E) [4- (5- 4- [5- (4-メトキシカルボニルメトキシ-3-メチル-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-2-メチル-フェノキシ]-酢酸メチルエステル (例 17) (15 mg, 0.025 mmol) の溶液に、1N 水酸化ナトリウム (1.0 mL) を添加した。室温で30分間攪拌した後、反応混合物に水及び1 N 塩酸を添加し、pH 1とした。生成物ジクロロメタン (x3) で抽出し、及び合わせた有機相を乾燥し (MgSO_4)、ろ過し、真空下で濃縮し、10 mg の標題の化合物を得た。

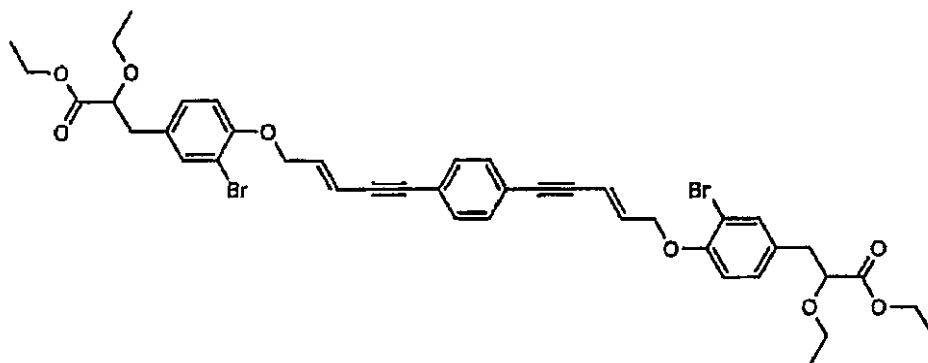
【 0 2 4 9 】

30

例 19 (一般的手順 A)

(E) (E) (S) (S) 3- {3-プロモ-4- [5- (4- {5- [2-プロモ-4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-2-エトキシ-プロピオン酸エチルエステル

【 化 5 4 】



40

【 0 2 5 0 】

工程 C:

a) 乾燥塩化メチレン (100 mL) 中の (S)-2-エトキシ-3- (4-ヒドロキシフェニル)-プロピオ

50

ン酸エチルエステルの溶液に (Tetrahedron Letters, Vol. 35, No 19, 3139-3142, 1994) (9.5 g, 40 mmol)を、1 時間にわたり、塩化メチレン(40 ml)中の臭素の溶液を室温で滴下した。反応物を60分攪拌し、飽和亜硫酸ナトリウム及び塩水で洗浄した。有機相を乾燥し(MgSO₄)及び蒸発に供した。残渣を、ヘプタン：酢酸エチル (9: 1)を溶離液として用いてカラムクロマトグラフィーにより精製し、11.25 g (88 %)の(S)-3- (3-ブromo-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸エチルエステルを得た。

【 0 2 5 1 】

¹H NMR (CDCl₃) : 1.18 (3H, t), 1.23 (3H, t), 2.92 (2H, d), 3.30-3.43 (1H, m), 3.57-3.70 (1H, m), 3.96 (1H, dd), 4.18 (4H, q), 5.72 (1H, s), 6.90 (1H, d), 7.09 (1H, dd), 7.35 (1H, d).

10

b) 窒素の雰囲気下に、アゾジカルボキシリックジピペリジド (504 mg, 2.0 mmol)を、乾燥THF (30 mL)中の、トリブチルホスフィン (325 mg, 1.3 mmol)、(S)-3- (3-ブromo-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-エトキシ-プロピオン酸エチルエステル (450 mg, 1.89 mmol)及び(E) (E) 5- [4- (5- ヒドロキシ-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル]-ペンタ-2-エン-4-イニル-1-オール (例 1、工程 A-B) (150 mg, 0.63 mmol)の攪拌した溶液に添加した。1 時間後、反応混合物に水を添加し、及び生成物を酢酸エチル (3x)で抽出した。合わせた有機相を乾燥し、ろ過し及び真空下で濃縮した。粗生成物を、溶離液としてヘプタン/ 酢酸エチル (4: 1)を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、250 mgの標題の化合物を得た。

20

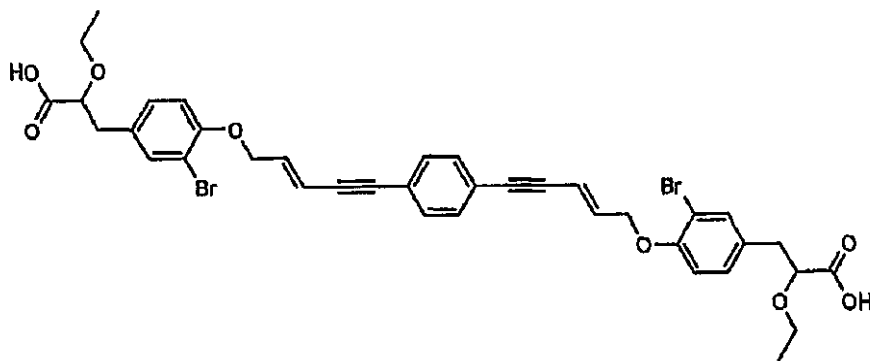
【 0 2 5 2 】

¹H NMR (CDCl₃) : 1.18 (6H, t), 1.23 (6H, t), 2.95 (4H, m), 3.30-3.43 (2H, m), 3.55-3.67 (2H, m), 3.98 (2H, t), 4.18 (4H, q), 4.63 (4H, dd), 6.07 (2H, dt), 6.39 (2H, dt), 6.80 (2H, d), 7.13 (2H, dd), 7.38 (4H, s), 7.45 (2H, dd).

例 20 (一般的手順 E)

(E) (E) (S) (S) 3- {3-ブromo-4- [5- (4- {5- [2-ブromo-4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-2-エトキシ-プロピオン酸

【 化 5 5 】



30

【 0 2 5 3 】

工程 A:

THF (2 mL)及びエタノール (3 mL)中の、(E) (E) (S) (S) 3- {3-ブromo-4- [5- (4- {5- [2-ブromo-4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-2-エトキシ-プロピオン酸エチルエステル (例 19) (250 mg 0.30 mmol)の溶液に、1 N 水酸化ナトリウム (3 mL)を添加した。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を真空下に濃縮し、水及び1 N 塩酸を添加してpH 1とした。生成物酢酸エチル (x3)で抽出し、及び合わせた有機相を水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空下で濃縮し、230 mgの標題の化合物を得た。

40

【 0 2 5 4 】

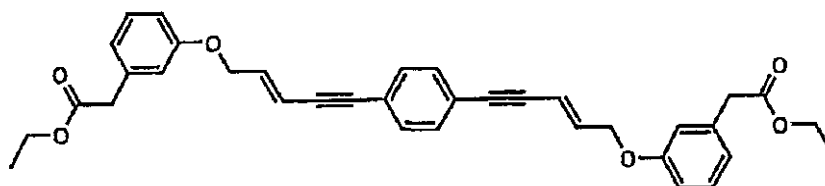
¹H NMR (CDCl₃) : 1.18 (6H, t), 2.93 (2H, dd), 3.04 (2H, dd), 3.35-3.48 (2H, m)

50

, 3.58-3.72 (2H, m), 4.03 (2H, dd), 4.68 (4H, dd), 6.18 (2H, dt), 6.39 (2H, dt), 6.80 (2H, d), 7.15 (2H, dd), 7.39 (4H, s), 7.49 (2H, d), 10.24 (2H, bs).

例 21 (一般的手順 A)

(E) (E) [3- (5- {4- [5- (3-エトキシカルボニルメチル-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル]-酢酸エチルエステル
【化 5 6】



10

【 0 2 5 5 】

工程 C:

窒素の雰囲気下、アゾジカルボキシリックジピペリジド (325 mg、1.3 mmol)を、乾燥THF (30 mL)中の、(3-ヒドロキシフェニル)-酢酸エチルエステル (340 mg、1.89 mmol)、(E) (E) 5- [4- (5-ヒドロキシ-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル]-ペンタ-2-エン-4-イニル-1-オール(例 1、工程 A-B) (150 mg、0.63 mmol)及びトリブチルホスフィン (365 mg、1.3 mmol)の攪拌した溶液に添加した。1時間後、反応混合物に水を添加し、及び生成物を酢酸エチル (3x)で抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空下で濃縮し、粗生成物を、溶離液としてヘプタン/酢酸エチル (4: 1)を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、200 mgの標題の化合物を得た。

20

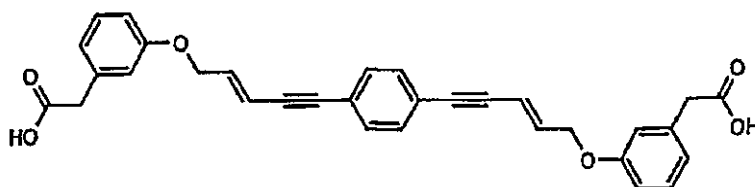
【 0 2 5 6 】

¹H NMR (CDCl₃) : 1.23 (6H, t), 3.55 (4H, s), 4.15 (4H, q), 4.62 (4H, dd), 6.05 (2H, dt), 6.38 (2H, dt), 6.78-6.92 (6H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 7.37 (4H, s).

例 22 (一般的手順 E)

(E) (E) [3- (5- {4- [5- (3-エトキシカルボニルメチル-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル]-酢酸
【化 5 7】

30



【 0 2 5 7 】

工程 A:

THF (2 mL)及びエタノール (6 mL)中の、(E) (E) [3- (5- {4- [5- (3-エトキシカルボニルメチル-フェノキシ)-ペンタ-3-エン-1-イニル]-フェニル}-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ)-フェニル]-酢酸エチルエステル (例 21) (200 mg、0.35 mmol)の溶液に、1 N 水酸化ナトリウム (1 mL)を添加した。室温で3時間攪拌した後、反応混合物に 1 N 塩酸及び酢酸エチルを添加した。混合物をろ過することにより標題の化合物を50 mgの収量で分離した。

40

【 0 2 5 8 】

¹H NMR (DMSO-d₆) : 3.53 (4H, s), 4.69 (4H, d), 6.16 (2H, d), 6.44 (2H, dt), 6.80-6.92 (6H, m), 7.23 (2H, t), 7.45 (4H, s).

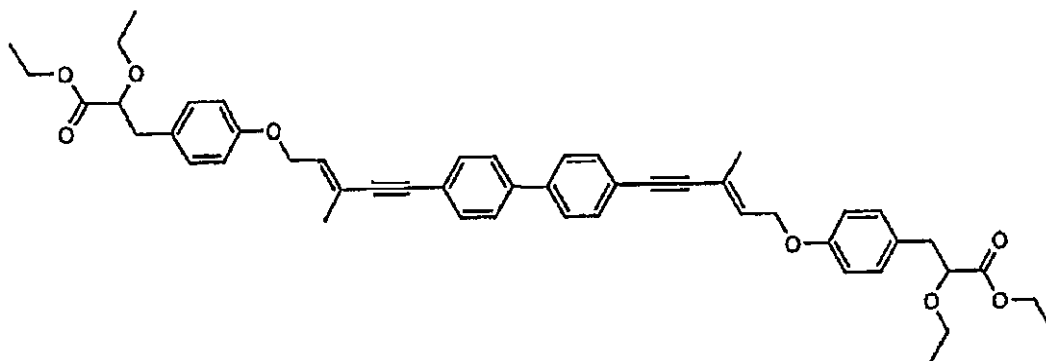
例 23 (一般的手順 A)

(E) (E) (S) (S) 2-エトキシ-3- {4- [5- (4'- {5- [4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボ

50

ニルエチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル}-ビフェニル-4-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル

【化58】



10

【0259】

工程 A-B:

ジイソプロピルアミン (12 mL)中の4,4'-ジヨードビフェニル (1.22 g、3.0 mmol)の溶液に、窒素雰囲気下で沃化銅(I) (30 mg、0.15 mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (30 mg、0.03 mmol)を添加した。1時間攪拌した後、ジイソプロピルアミン (6 mL)中のtrans-3-メチル-2-ペンテン-4-イン-1-オール (1.15 g、12.0 mmol)の溶液を添加した。60 で8時間攪拌した後、反応混合物をろ過し、及びろ液を蒸発に供し、乾燥した。生成物を、ジクロロメタン/THF (20:1)溶離液として用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、603 mg (59%)の(E) (E) 5-[4'-(5-ヒドロキシ-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル)-ビフェニル-4-イル]-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イン-1-オールを得た。

20

【0260】

¹H NMR (DMSO-d₆) : 1.87 (6H, s), 4.10 (4H, t), 4.80 (2H, t), 6.01 (2H, t), 7.53 (4H, d), 7.73 (4H, d).

工程 C:

窒素の雰囲気下に、ジエチルアゾジカルボキシレート (261 mg、1.5 mmol)を、0~5 で、to a stirred solution of 乾燥THF (10 mL)中の、(S)-2-エトキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-プロピオン酸エチルエステル (Tetrahedron Letters, Vol. 35, No 19, 3139-3142, 1994) (476 mg、2.0 mmol)、(E) (E) 5-[4'-(5-ヒドロキシ-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル)-ビフェニル-4-イル]-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イン-1-オール (171 mg、0.50 mmol)及びトリフェニルフォスフィン (393 mg、1.5 mmol)の混合した溶液に添加した。0~5 で1時間攪拌した後、反応混合物に水を添加し、及び生成物をジクロロメタン(2x)で抽出した。合わせた有機相を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空下で濃縮し、粗生成物を、ジクロロメタン/THF (40:1)を溶離液として用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、213 mg (56%)の標題の化合物を得た。

30

40

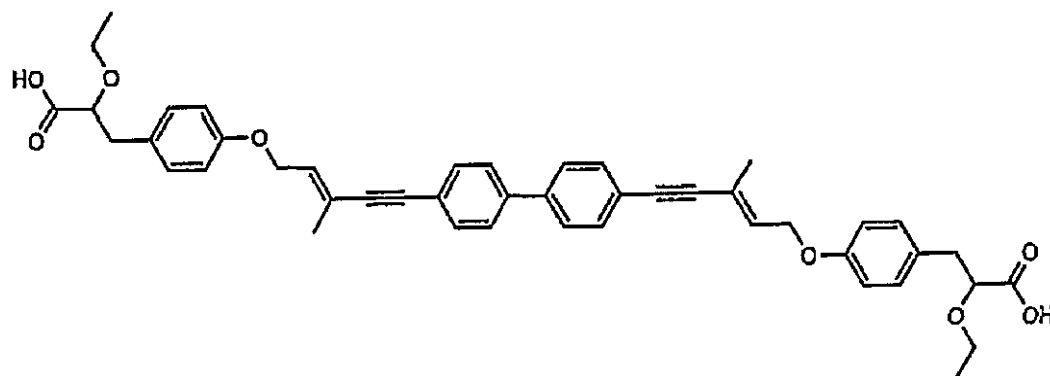
【0261】

¹H NMR (CDCl₃) : 1.17 (6H, t), 1.22 (6H, t), 2.00 (6H, s), 2.97 (4H, d), 3.30-3.41 (2H, m), 3.55-3.67 (2H, m), 3.97 (2H, t), 4.15 (4H, q), 4.63 (4H, d), 6.18 (2H, dt), 6.85 (4H, d), 7.17 (4H, d), 7.49 (4H, d), 7.57 (4H, d).

例 24 (一般的手順 E)

(E) (E) (S) (S) 2-エトキシ-3-{4-[5-(4'-{5-[4-(2-エトキシ-2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル}-ビフェニル-4-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸

【化59】



10

【 0 2 6 2 】

工程 A:

エタノール (10 mL) 中の (E) (E) (S) (S) 2-エトキシ-3- {4- [5- (4'- {5- [4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル}-ビフェニル-4-イル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル (例 23) (210 mg 0.27 mmol) の溶液に、1 N 水酸化ナトリウム (2.7 mL) を添加した。60 °C で 30 分攪拌した後、反応混合物を真空下に濃縮し、及び 1 N 塩酸を添加し、生成物ジクロロメタン (x3) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、及び真空下で濃縮し、170 mg (87%) の標題の化合物を得た。

20

【 0 2 6 3 】

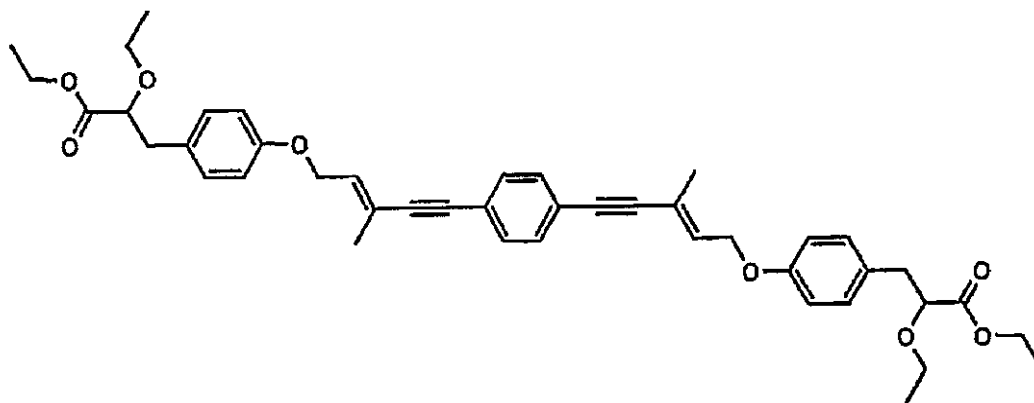
¹H NMR (CDCl₃) : 1.19 (6H, t), 2.00 (6H, s), 2.97 (2H, dd), 3.08 (2H, dd), 3.39-3.50 (2H, m), 3.55-3.68 (2H, m), 4.05 (2H, dd), 4.63 (4H, d), 6.20 (2H, dt), 6.85 (4H, d), 7.18 (4H, d), 7.48 (4H, d), 7.53 (4H, d).

例 25 (一般的手順 A)

(E) (E) (S) (S) 2-エトキシ-3- {4- [5- (4'- {5- [4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル

30

【 化 6 0 】



40

【 0 2 6 4 】

工程 A-B:

ジイソプロピルアミン (12 mL) 中の 1,4-ジヨードベンゼン (0.99 g、3.0 mmol) の溶液に

50

、窒素雰囲気下に沃化銅(I) (30 mg、0.15 mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (30 mg、0.03 mmol)を添加した。1時間攪拌した後、ジイソプロピルアミン (6 mL)中のtrans-3-メチル-2-ペンテン-4-イン-1-オール (1.15 g、12.0 mmol)の溶液を添加した。60 で8時間攪拌した後、反応混合物をろ過し、及びろ液を蒸発に供し、乾燥した。生成物を、ジクロロメタン/THF (20: 1)を溶離液として用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、500 mg (63%)の(E) (E) 5- [4- (5-ヒドロキシ-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル]-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イン-1-オールを得た。

【0265】

¹H NMR (DMSO-d₆) : 1.83 (6H, s), 4.08 (4H, t), 4.80 (2H, t), 5.98 (2H, t), 7.42 (4H, s).

10

工程 C:

窒素の雰囲気下に、ジエチルアゾジカルボキシレート (261 mg、1.5 mmol)を、0~5 で、乾燥THF (10 mL)中の、(S)-2-エトキシ-3- (4-ヒドロキシフェニル)-プロピオン酸エチルエステル (Tetrahedron Letters, Vol. 35, No 19, 3139-3142, 1994) (476 mg、2.0 mmol)、(E) (E) 5- [4- (5-ヒドロキシ-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル]-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イン-1-オール (133 mg、0.50 mmol)及びトリフェニルホスフィン (393 mg、1.5 mmol)の攪拌した溶液に添加した。0~5 で1時間攪拌した後、反応混合物に水を添加し、生成物をジクロロメタン (2x)で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、ジクロロメタン/THF (40: 1)を溶離液として用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、290 mg (82%)の標題の化合物を得た。

20

【0266】

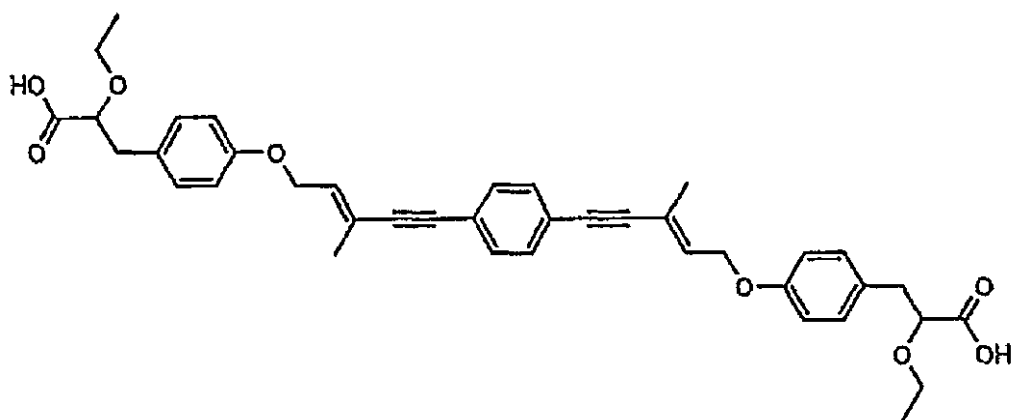
¹H NMR (CDCl₃) : 1.18 (6H, t), 1.23 (6H, t), 1.97 (6H, s), 2.95 (4H, d), 3.30-3.41 (2H, m), 3.53-3.63 (2H, m), 3.98 (2H, t), 4.17 (4H, q), 4.63 (4H, d), 6.18 (2H, dt), 6.82 (4H, d), 7.15 (4H, d), 7.36 (4H, s).

例 26 (一般的手順 E)

(E) (E) (S) (S) 2-エトキシ-3- {4- [5- (4- {5- [4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸

【化61】

30



40

【0267】

工程 A:

エタノール (10 mL)中の(E) (E) (S) (S) 2-エトキシ-3- {4- [5- (4- {5- [4- (2-エトキシ-2-エトキシ-カルボニルエチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル (例 25) (280 mg 0.40 mmol)の溶液に、1 N 水酸化ナトリウム (4.0 mL)を添加した。60 で30分攪拌した後、反応混合物を真空下に濃縮し、及び1 N 塩酸を添加した。生

50

成物をジクロロメタン (x3)で抽出した。合わせた有機相を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空下で濃縮し、241 mg (93%)の標題の化合物を得た。

【 0 2 6 8 】

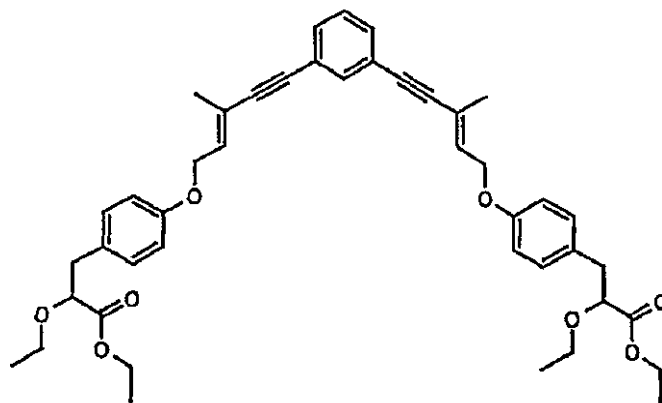
¹H NMR (CDCl₃) : 1.18 (6H, t), 1.98 (6H, s), 2.95 (2H, dd), 3.07 (2H, dd), 3.37-3.49 (2H, m), 3.57- 3.68 (2H, m), 4.04 (2H, dd), 4.62 (4H, d), 6.16 (2H, dt), 6.83 (4H, d), 7.18 (4H, d), 7.36 (4H, s).

例 27 (一般的手順 A)

(E) (E) (S) (S) 2-エトキシ-3- {4- [5- (3- {5- [4- (2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル

10

【 化 6 2 】



20

【 0 2 6 9 】

工程 A-B:

ジイソプロピルアミン (12 mL)中の1,3-ジヨードベンゼン (0.99 g、3.0 mmol)の溶液に、窒素雰囲気下に、沃化銅(I) (30 mg、0.15 mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (30 mg、0.03 mmol)を添加した。1時間攪拌した後、ジイソプロピルアミン (6 mL)中のtrans-3-メチル-2-ペンテン-4-イン-1-オール (1.15 g、12.0 mmol)の溶液を添加した。60 °Cで8時間攪拌した後、反応混合物をろ過し、ろ液を蒸発に供し、乾燥した。生成物を、ジクロロメタン/THF (20: 1)を溶離液として用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、780 mg (99%)の(E) (E) 5- [3- (5-ヒドロキシ-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル]-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イン-1-オールを得た。

30

【 0 2 7 0 】

¹H NMR (DMSO-d₆) : 1.84 (6H, s), 4.07 (4H, t), 4.82 (2H, t), 6.01 (2H, t), 7.35-7.45 (3H, m), 7.48 (1 H, s).

工程 C:

窒素の雰囲気下に、ジエチルアゾジカルボキシレート (261 mg、1.5 mmol)を、0 °Cにおいて、乾燥THF (10 mL)中の(S)-2-エトキシ-3- (4-ヒドロキシフェニル)-プロピオン酸エチルエステル (Tetrahedron Letters、Vol. 35、No 19、3139-3142、1994) (476 mg、2.0 mmol)、(E) (E) 5- [3- (5-ヒドロキシ-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル)-フェニル]-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イン-1-オール(133 mg、0.50 mmol)及びトリフェニルフォスフィン (393 mg、1.5 mmol)の攪拌した溶液に添加した。0 °Cで1時間攪拌した後、反応混合物に水を添加し、生成物をジクロロメタン (2x)で抽出した。合わせた有機相を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、ジクロロメタン/THF (40: 1)を溶離液として用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、250 mg (71 %)の標題の化合物を得た。

40

【 0 2 7 1 】

¹H NMR (CDCl₃) : 1.18 (6H, t), 1.23 (6H, t), 1.97 (6H, s), 2.95 (4H, d), 3.30-

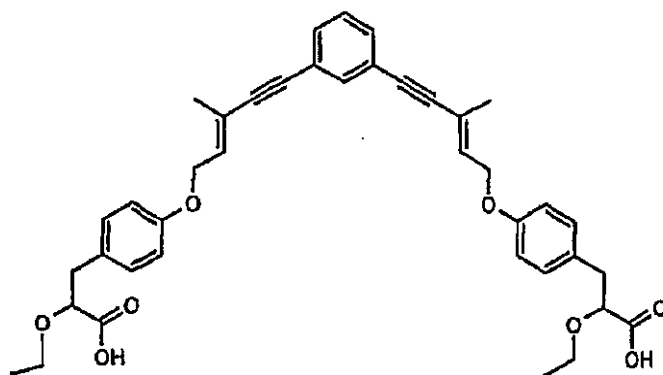
50

3.41 (2H, m), 3.53-3.63 (2H, m), 3.98 (2H, t), 4.17 (4H, q), 4.63 (4H, d), 6.18 (2H, dt), 6.82 (4H, d), 7.17 (4H, d), 7.20-7.28 (1H, dd), 7.35 (2H, d), 7.52 (1H, s).

例 28 (一般的手順 E)

(E) (E) (S) (S) 2-エトキシ-3-{4-[5-(3-{5-[4-(2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸

【化 6 3】



10

20

【0272】

工程 A:

エタノール (10 mL) 中の (E) (E) (S) (S) 2-エトキシ-3-{4-[5-(3-{5-[4-(2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシ]-3-メチル-ペンタ-3-エン-1-イニル}-フェニル)-3-メチル-ペンタ-2-エン-4-イニルオキシ]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル (例 27) (255 mg 0.36 mmol) の溶液に、1 N 水酸化ナトリウム (3.6 mL) を添加した。60 で 30 分攪拌した後、反応混合物を真空下に濃縮し、1 N 塩酸を添加した。生成物をジクロロメタン (x3) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、真空下で濃縮し、232 mg (99%) の標題の化合物を得た。

30

【0273】

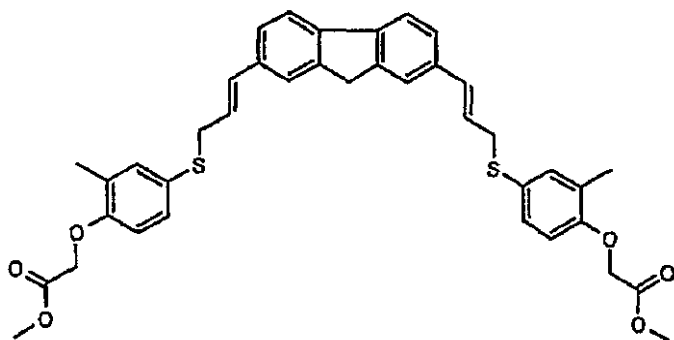
¹H NMR (CDCl₃): 1.18 (6H, t), 1.98 (6H, s), 2.95 (2H, dd), 3.07 (2H, dd), 3.37-3.49 (2H, m), 3.57-3.68 (2H, m), 4.04 (2H, dd), 4.62 (4H, d), 6.16 (2H, dt), 6.83 (4H, d), 7.18 (4H, d), 7.25 (1H, dd), 7.35 (2H, d), 7.50 (1H, s).

例 29

[4-(3-{7-[3-(4-メトキシカルボニルメトキシ-3-メチル-フェニルスルファニル)-プロペニル]-9H-フルオレン-2-イル}-アリルスルファニル)-2-メチル-フェノキシ]-酢酸メチルエステル

【化 6 4】

40



10

【 0 2 7 4 】

(一般的手順 G)

工程 A-B:

2,7-ジブロモフルオレン (Ber. 53,1236 (1920)) (48.6 g、0.15 mmol)、p ラジウム(II) アセテート (1.0 g、4.45 mmol)、トリフェニルフォスフィン (3.0 g、11.4 mmol)、トリエチルアミン (30.3 g、0.3 mol)、メチルアクリレート (38.7 g、0.45 mol) 及びジメテルホルムアミド (150 mL) の混合物を攪拌し、110 で7時間加熱した。混合物を1 l の水中に注ぎ、得られた固形物をろ別し、クロロホルムから再結晶化させ、36.8 g (74%) のフル

20

【 0 2 7 5 】

工程 C:

ジエチルエーテル (150 mL) 中の塩化アルミニウム (19.6 g 0.147 mol) の溶液を、ジエチルエーテル (150 mL) 中のリチウムアルミニウムハイドライド (16.6 g、0.44 mol) に添加し、混合物を30分攪拌した。THF (1000 mL) 中のフルオリン-2,7-ジアクリル酸ジメチルエステル (25.5 g、76.3 mmol) をいくつかの部分に分けて混合物に25~50 で添加し、攪拌を8時間続けた。20% NaOH (150 mL) を滴下し、懸濁液をデカントし、有機相を水中 (3000 mL) に注いだ。冷蔵庫中で3日後、3- [7- (3- ヒドロキシ-プロペニル)-9H-フルオレン-2-イル]-プロペノールをろ別し、クロロホルム/メタノールから再結晶化し、16.5 g (78%) の黄色固形物を得た。

30

【 0 2 7 6 】

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) : 3.88 (2H, s), 4.13 (4H, t), 4.87 (2H, t), 6.40 (2H, dt), 6.60 (2H, d), 7.40 (2H, d), 7.60 (2H, s), 7.77 (2H, d).

(一般的手順 A)

工程 C:

a) o-クレゾール (100 g、0.925 mol) を2-ブタノン (1200 ml) に溶解し、炭酸カリウム (191.7 g、1.5 mol) 及びブromo酢酸エチル (162.2 g、0.971 mol) を添加し、混合物を攪拌しながら24 時間還流し、次いで、一晩放置した。固形物をろ別し、ろ液を蒸発に供し、及びベンゼン (400 ml) に溶解させた。溶液を水 (200 ml)、5% 炭酸ナトリウム (100 ml) 溶液で洗浄し、及びMgSO₄ 上で乾燥した。残渣 (cca 200 g) を真空下に蒸発に供した。これにより、161.9 g (90.1 %) の (2- メチル-フェノキシ)-酢酸エチルエステルが得られた。b.

40

【 0 2 7 7 】

b) クロロスルホン酸 (180.9 g、104 ml、1.553 mol) を was cooled to -2~0 に冷却し、次いで、上記 (2-メチル-フェノキシ)-酢酸エチルエステル (75.35 g、0.388 mol) を、反応混合物の温度が0 を超えないような速度で攪拌しながら滴下した (20分)。混合物を周囲の温度に放置し (1時間)、次いで粉碎氷 (1 kg) 上に注いだ。結晶生成物をろ別し、水 (500 ml) で洗浄し、及び空气中で一定重量になるまで乾燥させた。これにより、108.4 g (95.5 %) の粗 (4-クロロスルホニル-2- メチルフェノキシ)-酢酸エチルエステルが得られ

50

た。生成物をシクロヘキサン (500 ml) から結晶化させ、73.3 g (64.6 %) の純粋な生成物を得た。M. p. 86-89。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.84 (2 H, m), 6.80 (1 H, m), 4.76 (2 H, s), 4.29 (2H, q), 2.37 (3 H, s), 1.31 (3 H, s)。

c) 上記 (4-クロロスルホニル-2-メチルフェノキシ)-酢酸エチルエステル (97.7 g、0.333 mol)、スズ (189.9 g、1.59 mol) 及びメタノール (170 ml) の混合物に、濃塩酸を激しく攪拌しながら20分間で滴下した。反応が発熱し、自然に還流し始めた。反応混合物を更に還流まで3時間加熱し、次いで、冷却し、粉碎氷 (1 kg上) に注いだ。混合物をジエチルエーテル (3 x 200 ml) で抽出し、エタノール溶液を水 (2 x 80 ml) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、及び真空下に蒸発に供した。残渣 (97.7 g) をベンゼン (300 ml) に溶解し、シリカゲルカラム (Fluka 60,800 g) を通過させ、及びこのカラムをベンゼン (2500 ml) で洗浄した。回収したベンゼン溶液を蒸発に供し、残渣を真空下に蒸発に供した。これにより、41.3 g (58.4 %) の (4-メルカプト-2-メチルフェノキシ)-酢酸メチルエステルがオイルとして得られた。b. p. 136. 5-137 /133 Pa。

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) : 7.04 (m) + 7.04 (m), 2 H, 6.54 (1 H, m), 2.20 (3 H, m), 4.56 (2 H, s), 3.73 (3 H, s), 3.34 (1 H, s)。

d) 乾燥THF (10 mL) 中の上記3- [7- (3-ヒドロキシ-プロペニル)-9H-フルオレン-2-イル-プロペノール (85 mg、0.3 mmol) 及びトリブチルホスフィン (242 mg、1.2 mmol) を氷上で窒素雰囲気下に冷却し、アゾジカルボキシリックジピペリジン (302 mg、1.2 mmol) を添加した。10分0 で攪拌した後、反応混合物に上記 (4-メルカプト-2-メチルフェノキシ)-酢酸メチルエステル (255 mg、1.2 mmol) を添加した。0 で2時間及び室温で16時間攪拌した後、反応混合物に水 (20 mL) を添加し、生成物をジクロロメタン (3x25 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO_4)、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、ヘプタン/酢酸エチル (5: 2)、続いて、ジクロロメタンを溶離液として用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、34 mg (17%) の標題の化合物を得た。

【0278】

^1H NMR (CDCl_3) : 2.25 (6H, s), 3.62 (2H, d), 3.79 (6H, s), 3.85 (2H, s), 4.62 (4H, s), 6.25 (2H, dt), 6.37 (2H, d), 6.62 (2H, d), 7.21 (1 H, d), 7.25 (2H, s), 7.28 (2H, d), 7.48 (2H, s), 7.63 (2H, d)。

薬理学的な方法

イン・ビトロPPARアルファ、PPARガンマ及びPPARデルタ活性化活性

The PPAR一時的トランスアクチベーションアッセイ (PPAR transient transactivation assays) は、キメラ試験蛋白及びレポーター蛋白をそれぞれコードする2つのプラスミドのヒトHEK293細胞への一時的トランスフェクションに基づいている。キメラ試験蛋白は、酵母GAL4転写因子からヒトPPAR蛋白のリガンド結合ドメイン (LBD) へのDNA結合ドメインの (DBD) の融合である。PPAR-LBD部分は、リガンド結合ポケットに追加して、天然の活性化ドメイン (活性化機能2 = AF2) もいだき、融合蛋白がPPARリガンド依存性トランスフェクション因子として機能することを可能にする。GAL4 DBDは、キメラ蛋白に指向し、Gal4エンハンサ (これらのいずれもHEK293細胞には存在しない) のみに結合する。レポータープラスミドは、ほたるルシフェラーゼ蛋白の発現を駆動するGal4エンハンサを含有した。トランスフェクションの後、HEK293細胞は、GAL4-DBD-PPAR-LBD誘導蛋白を発現した。融合蛋白は、次に、ルシフェラーゼ発現を制御するGal4エンハンサに結合し、リガンド非存在下には何もしないであろう。細胞にPPARリガンドを添加すると、ルシフェラーゼ蛋白は、PPAR蛋白の活性化に対応する量産されるであろう。ルシフェラーゼ蛋白の量は、適切な基質の添加の後に、発光により測定される。

【0279】

細胞培養及びトランスフェクション

HEK293細胞をDMEM + 10% FCS中で成長させた。トランスフェクションの前日に細胞を96-ウェルプレートに播種し、トランスフェクション時に50~80%のコンフルエンス (confluency) を得た。0.64 μg pM1 / LBD、0.1 μg pCMV Gal、0.08 μg pGL2 (Gal4)₅ 及

10

20

30

40

50

び0.02 μ g pADVANTAGEを含有する全量0.8 μ gのDNAを、製造者の指示 (Roche)に従いトランスフェクション試薬を用いて1ウェルごとにトランスフェクトした。細胞に48時間蛋白を発現させ、次いで、化合物を添加した。

【0280】

プラスミド：ヒトPPAR α 、 β 及び γ は、それぞれ、ヒト肝臓、脂肪組織及び胎盤由来のmRNAの逆転写により製造したcDNAを用いて、PCR増幅により入手した。増幅したcDNAは、pCR2.1にクローン化し、配列特定した。各々のPPARイソフォームのリガンド結合ドメイン(LBD)は、PCR(PPAR α : aa 167-C-末端; PPAR β : aa 165-C-末端; PPAR γ : aa 128-C-末端)により産生され、プラスミドpM1 LBD、pM1 LBD及びpM1 γ を産生するベクターpM1 (Sadowski et al. (1992)、Gene 118,137)内に、フレーム内のフラグメントをサブクローンすることにより、酵母トランスクリプション因子GAL4のDNA結合ドメイン(LBD)に融合された。融合の確認は、シーケンシングによって認証された。レポーターは、GAL4認識配列の5回繰り返し(5 x CGGAGTACTGTCCTCCG (AG))(Webster et al. (1988)、Nucleic Acids Res. 16, 8192)をコードするオリゴヌクレオチドを、プラスミドpGL2(GAL4)₅を産生するベクターpGL2プロモーター(Promega)に挿入することにより構築した。PCMV Galは、Clontechから購入し、pADVANTAGEは、Promegaから購入した。

10

【0281】

イン・ビトロトランスアクチベーションアッセイ

化合物：全ての化合物は、DMSOに溶解し、細胞の添加時に1:1000に希釈した。化合物は、0.001ないし300 μ Mの範囲の濃度で4つ試験した。細胞は、化合物で24時間処理し、次で、ルシフェラーゼアッセイに供した。各々の化合物は、少なくとも2つの別個の実験において試験した。

20

【0282】

ルシフェラーゼアッセイ：試験化合物を含有するメジウムを吸引し、各々のウェルに、1 mM Mg⁺⁺及びCa⁺⁺を含有する100 μ l PBSを添加した。ルシフェラーゼアッセイは、製造者の指示に従い(Packard Instruments)、LucLite kitを用いて行った。発光は、Packard LumiCounterで計測することにより定量した。-ガラクトシダーゼ活性を測定するために、各々のトランスフェクション溶解物からの25 μ l上清を新たなマイクロプレートに移した。-ガラクトシダーゼアッセイは、Promegaのキットを使用するマイクロウェルプレート中で行い、Labsystems Ascent Multiscan リーダーにおいて測定した。-ガラクトシダーゼデータは、ルシフェラーゼデータを正規化(トランスフェクション効率、細胞成長等)するために用いた。

30

【0283】

統計的方法

化合物の活性は、未処理試料と比較した、折り畳み帰納法(fold induction)として計算する。各々の化合物について、薬効(最大活性)は、PPAR α に対してWy14,643と、PPAR β に対してロシグリタゾン(Rosiglitazone)と、及びPPAR γ に対してカルバサイクリン(Carbacyclin)と比較する相対活性として表す。EC50は、観察された最高活性の50%を達成する濃度である。EC50値は、GraphPad PRISM 3.02 (GraphPad Software、サンディエゴ、カリフォルニア)を用いて非線形回帰により計算した。結果は、平均 \pm SDで表した。

40

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 April 2003 (24.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/033453 A1(51) International Patent Classification: C07C 69/734,
59/68, 229/36, 59/90, A61K 31/225, 31/194, A61P 9/00,
3/06, 3/10, 3/04, C07C 69/712, 323/21

(21) International Application Number: PCT/DK02/00692

(22) International Filing Date: 15 October 2002 (15.10.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA 2001 01524 17 October 2001 (17.10.2001) DK(71) Applicant: NOVO NORDISK A/S [DK/DK]; Novo Allé,
DK-2880 Bagsvaerd (DK).(81) Designated States (*national*): AI, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KR, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SI, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, MI, MR, NE, SN, TD, TG).(72) Inventors: SAUERBERG, Per; Syrenvænget 27,
DK-3520 Varum (DK); BURY, Paul; Stanley, 75 Athol
Street, South, Burnley, Lancashire BB11 4PA (GB);
JEPPSEN, Lone; Malmrosvej 121, DK-2830 Virum
(DK); MOGENSEN, John, Patrick; Rørløkken 96,
DK-2730 Herlev (DK).Published:
with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 03/033453 A1

(54) Title: DICARBOXYLIC ACID DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THERAPEUTICAL USE

(57) Abstract: A novel class of dicarboxylic acid derivatives, the use of these compounds as pharmaceutical compositions, pharmaceutical compositions comprising the compounds and methods of treatment employing these compounds and compositions. The present compounds may be useful in the treatment and/or prevention of conditions mediated by Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR).

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

DICARBOXYLIC ACID DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THERAPEUTICAL USE

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to novel dicarboxylic acid derivatives, to the use of these compounds as pharmaceutical compositions, to pharmaceutical compositions comprising the compounds and to a method of treatment employing these compounds and compositions. More specifically, the compounds of the invention can be utilised in the treatment and/or prevention of conditions mediated by the Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR).

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Coronary artery disease (CAD) is the major cause of death in Type 2 diabetic and metabolic syndrome patients (i.e. patients that fall within the 'deadly quartet' category of impaired glucose tolerance, insulin resistance, hypertriglyceridaemia and/or obesity).

The hypolipidaemic fibrates and antidiabetic thiazolidinediones separately display moderately effective triglyceride-lowering activities although they are neither potent nor efficacious enough to be a single therapy of choice for the dyslipidaemia often observed in Type 15 2 diabetic or metabolic syndrome patients. The thiazolidinediones also potentially lower circulating glucose levels of Type 2 diabetic animal models and humans. However, the fibrate class of compounds are without beneficial effects on glycaemia. Studies on the molecular actions of these compounds indicate that thiazolidinediones and fibrates exert their action by activating distinct transcription factors of the peroxisome proliferator activated receptor 20 (PPAR) family, resulting in increased and decreased expression of specific enzymes and apolipoproteins respectively, both key-players in regulation of plasma triglyceride content. Fibrates, on the one hand, are PPAR α activators, acting primarily in the liver. Thiazolidinediones, on the other hand, are high affinity ligands for PPAR γ acting primarily on adipose 25 tissue.

Adipose tissue plays a central role in lipid homeostasis and the maintenance of energy balance in vertebrates. Adipocytes store energy in the form of triglycerides during periods of nutritional affluence and release it in the form of free fatty acids at times of nutritional deprivation. The development of white adipose tissue is the result of a continuous 30 differentiation process throughout life. Much evidence points to the central role of PPAR γ activation in initiating and regulating this cell differentiation. Several highly specialised proteins are induced during adipocyte differentiation, most of them being involved in lipid storage and metabolism. The exact link from activation of PPAR γ to changes in glucose

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

2

metabolism, most notably a decrease in insulin resistance in muscle, has not yet been clarified. A possible link is via free fatty acids such that activation of PPAR γ induces Lipoprotein Lipase (LPL), Fatty Acid Transport Protein (FATP) and Acyl-CoA Synthetase (ACS) in adipose tissue but not in muscle tissue. This, in turn, reduces the concentration of free fatty acids in plasma dramatically, and due to substrate competition at the cellular level, skeletal muscle and other tissues with high metabolic rates eventually switch from fatty acid oxidation to glucose oxidation with decreased insulin resistance as a consequence.

PPAR α is involved in stimulating β -oxidation of fatty acids. In rodents, a PPAR α -mediated change in the expression of genes involved in fatty acid metabolism lies at the basis of the phenomenon of peroxisome proliferation, a pleiotropic cellular response, mainly limited to liver and kidney and which can lead to hepatocarcinogenesis in rodents. The phenomenon of peroxisome proliferation is not seen in man. In addition to its role in peroxisome proliferation in rodents, PPAR α is also involved in the control of HDL cholesterol levels in rodents and humans. This effect is, at least partially, based on a PPAR α -mediated transcriptional regulation of the major HDL apolipoproteins, apo A-I and apo A-II. The hypotriglyceridemic action of fibrates and fatty acids also involves PPAR α and can be summarised as follows: (I) an increased lipolysis and clearance of remnant particles, due to changes in lipoprotein lipase and apo C-III levels, (II) a stimulation of cellular fatty acid uptake and their subsequent conversion to acyl-CoA derivatives by the induction of fatty acid binding protein and acyl-CoA synthase, (III) an induction of fatty acid β -oxidation pathways, (IV) a reduction in fatty acid and triglyceride synthesis, and finally (V) a decrease in VLDL production. Hence, both enhanced catabolism of triglyceride-rich particles as well as reduced secretion of VLDL particles constitutes mechanisms that contribute to the hypolipidemic effect of fibrates.

PPAR δ activation was initially reported not to be involved in modulation of glucose or triglyceride levels. (Berger et al., *J. Biol. Chem.*, 1999, Vol 274, pp. 6718-6725). Later it has been shown that PPAR δ activation leads to increased levels of HDL cholesterol in db/db mice (Leibowitz et al. FEBS letters 2000, 473, 333-336). Further, a PPAR δ agonist when dosed to insulin-resistant middle-aged obese rhesus monkeys caused a dramatic dose-dependent rise in serum HDL cholesterol while lowering the levels of small dense LDL, fasting triglycerides and fasting insulin (Oliver et al. PNAS 2001, 98, 5306-5311). The same paper also showed that PPAR δ activation increased the reverse cholesterol transporter ATP-binding cassette A1 and induced apolipoprotein A1-specific cholesterol efflux. Taken together these observations suggest that PPAR δ activation is useful in the treatment and

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

3

prevention of cardiovascular diseases and conditions including atherosclerosis, hypertriglyceridemia, and mixed dyslipidaemia (PCT publication WO 01/00603 (Chao et al.)).

A number of compounds have been reported to be useful in the treatment of hyperglycemia, hyperlipidemia and hypercholesterolemia (U.S. Pat. 5,306,726, PCT Publications nos. WO91/19702, WO 95/03038, WO 96/04260, WO 94/13650, WO 94/01420, WO 97/36579, WO 97/25042, WO 95/17394, WO 99/08501, WO 99/19313, WO 99/16758 and WO 01/00603). WO 99/63983 discloses multibinding compounds, which bind to PPAR γ receptors.

Glucose lowering as a single approach does not overcome the macrovascular complications associated with Type 2 diabetes and metabolic syndrome. Novel treatments of Type 2 diabetes and metabolic syndrome must therefore aim at lowering both the overt hypertriglyceridaemia associated with these syndromes as well as alleviation of hyperglycaemia.

This indicate that research for compounds displaying various degree of PPAR α , PPAR γ and PPAR δ activation should lead to the discovery of efficacious triglyceride and/or cholesterol and/or glucose lowering drugs that have great potential in the treatment of diseases such as type 2 diabetes, dyslipidemia, syndrome X (including the metabolic syndrome, i.e. impaired glucose tolerance, insulin resistance, hypertriglyceridaemia and/or obesity), cardiovascular diseases (including atherosclerosis) and hypercholesteremia.

20 DEFINITIONS

In the structural formulas given herein and throughout the present specification the following terms have the indicated meaning:

The terms "C_{1-n}-alkyl" wherein n' can be from 2 through 6, as used herein, represent a linear or branched, saturated hydrocarbon chain having the indicated number of carbon atoms. Examples of such groups include, but are not limited to methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, isohexyl and the like.

The term "C_{3-n}-cycloalkyl" wherein n' can be from 4 through 6, as used herein, alone or in combination, represent a saturated monocyclic hydrocarbon group having the indicated number of carbon atoms. Examples of such groups include, but are not limited to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and the like.

The terms "C_{1-n}-alkylene" wherein n' can be from 2 through 6, as used herein, represent a divalent linear or branched, saturated hydrocarbon chain having the indicated number of carbon atoms. Examples of such groups include, but are not limited to methylene,

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

4

ethylene, trimethylene, tetramethylene, propylene, ethylethylene, methylpropylene, ethylpropylene and the like.

The terms " C_{4-n} -cycloalkylene" wherein n can be from 5 through 6, as used herein, represent a divalent saturated monocyclic hydrocarbon group having the indicated number of carbon atoms. Examples of such groups include, but are not limited to cyclopentylene, cyclohexylene and the like.

The term " C_{2-n} -alkenyl" wherein n can be from 3 through 6, as used herein, represent an olefinically unsaturated branched or straight hydrocarbon group having from 2 to the specified number of carbon atoms and at least one double bond. Examples of such groups include, but are not limited to, vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, allyl, iso-propenyl, 1,3-butadienyl, 1-butenyl, hexenyl, pentenyl and the like.

The term " C_{2-n} -alkenylene" wherein n can be from 3 through 6, as used herein, represent an divalent olefinically unsaturated branched or straight hydrocarbon group having from 2 to the specified number of carbon atoms and at least one double bond. Examples of such groups include, but are not limited to ethenylene ($-CH=CH-$), the propenylene isomers (e.g., $-CH_2CH=CH-$ and $-C(CH_3)=CH-$), the butenylene isomers (e.g., $-CH_2CH=C(CH_3)-$ and $-CH_2CH_2CH=CH-$) and the like.

The terms " C_{4-n} -alkenynyl" as used herein, represent an unsaturated branched or straight hydrocarbon group having from 4 to the specified number of carbon atoms and both at least one double bond and at least one triple bond. Examples of such groups include, but are not limited to, 1-penten-4-yne, 3-penten-1-yne, 1,3-hexadiene-5-yne and the like, especially preferred is 1-pentene-4-yne.

The term " C_{4-n} -cycloalkenylene" wherein n can be from 5 through 6, as used herein, represent an divalent unsaturated monocyclic hydrocarbon group having from 4 to the specified number of carbon atoms and at least one double bond. Examples of such groups include, but are not limited to cyclohexenylene and the like.

The term " C_{3-n} -alkynyl" wherein n can be from 4 through 6, as used herein, represent an unsaturated branched or straight hydrocarbon group having from 2 to the specified number of carbon atoms and at least one triple bond. Examples of such groups include, but are not limited to, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, 1-pentylnyl, 2-pentylnyl and the like.

The term " C_{2-n} -alkynylene" wherein n can be from 3 through 6, as used herein, represent an divalent unsaturated branched or straight hydrocarbon group having from 2 to the specified number of carbon atoms and at least one triple bond. Examples of such groups

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

5

include, but are not limited to, propynylene ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), the butynylene isomers (e.g., $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$), and the like.

The term " C_{4-n} -alkenynylene" wherein n can be from 5 through 9 as used herein, represent an divalent unsaturated branched or straight hydrocarbon group having from 4 to
 5 the specified number of carbon atoms and both at least one double bond and at least one triple bond. Examples of such groups include, but are not limited to, 1-penten-4-ynylene, 3-penten-1-ynylene, 1,3-hexadiene-5-ynylene and the like.

The term " C_{3-n} -divalent unsaturated carbon chain" wherein n can be from 4 through 9, as used herein, represent an divalent unsaturated branched or straight hydrocarbon group
 10 having from 3 to the specified number of carbon atoms and at least one double bond (alkenylene) or at least one triple bond (alkynylene) or a combination hereof (alkenynylene). Examples of such groups include, but are not limited to ethenylene ($-\text{CH}=\text{CH}-$), the propynylene isomers (e.g., $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ and $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$), the butynylene isomers (e.g., $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ and $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$), propynylene ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), the butynylene isomers
 15 (e.g., $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$), 1-penten-4-ynylene, 3-penten-1-ynylene, 1,3-hexadiene-5-ynylene and the like.

The term " C_{1-n} -alkoxy" wherein n can be from 2 through 6, as used herein, alone or in combination, refers to a straight or branched configuration linked through an ether oxygen having its free valence bond from the ether oxygen. Examples of such linear alkoxy groups
 20 include, but are not limited to methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy, hexoxy and the like. Examples of such branched alkoxy include, but are not limited to isopropoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, isopentyloxy, isohexyloxy and the like.

The term " C_{3-n} -cycloalkoxy" wherein n can be from 4 through 6, as used herein, alone or in combination, represent a saturated monocyclic hydrocarbon group having the
 25 indicated number of carbon atoms linked through an ether oxygen having its free valence bond from the ether oxygen. Examples of such cycloalkoxy groups include, but are not limited to cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy and the like.

The term " C_{1-n} -alkylthio" wherein n can be from 2 through 6, as used herein, alone or in combination, refers to a straight or branched monovalent substituent comprising a C_{1-6} -alkyl group linked through a divalent sulfur atom having its free valence bond from the sulfur
 30 atom and having 1 to 6 carbon atoms. Examples of such groups include, but are not limited to methylthio, ethylthio, propylthio, butylthio, pentylthio and the like.

The term " C_{3-n} -cycloalkylthio" wherein n can be from 4 through 6, as used herein, alone or in combination, represent a saturated monocyclic hydrocarbon group having the
 35 indicated number of carbon atoms linked through a divalent sulfur atom having its free valence

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

6

bond from the sulfur atom. Examples of such cycloalkoxy groups include, but are not limited to cyclopropylthio, cyclobutylthio, cyclopentylthio, cyclohexylthio and the like.

The term "aryl" as used herein refers to an aromatic monocyclic or an aromatic fused bi- or tricyclic hydrocarbon group. Examples of such groups include, but are not limited to phenyl, naphthyl, anthracenyl, phenanthrenyl, azulenyl and the like.

The term "arylene" as used herein refers to divalent aromatic monocyclic or a divalent aromatic fused bi- or tricyclic hydrocarbon group (derived from aryl). Examples of such groups include, but are not limited to phenylene, naphthylene and the like.

The term "heteroaryl" as used herein, alone or in combination, refers to a divalent substituent comprising a 5-7 membered monocyclic aromatic system or a 8-10 membered bicyclic fused aromatic system containing one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur or a 10-16 membered tricyclic fused aromatic system containing one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur e.g. furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, pteridinyl, purinyl, carbazolyl, β -carbolinyl, acridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl and the like

The term "heteroarylene" as used herein, alone or in combination, refers to a divalent substituent (derived from heteroaryl) comprising a 5-7 membered monocyclic aromatic system or a 8-10 membered bicyclic aromatic system containing one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur or a 10-16 membered tricyclic fused aromatic system containing one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur e.g. furylene, thienylene, pyrrolylene, imidazolyene, pyrazolyene, triazolyene, pyrazinylene, pyrimidinylene, pyridazinylene, isothiazolyene, isoxazolyene, oxazolyene, oxadiazolyene, thiadiazolyene, quinolyene, isoquinolyene, quinazolinylene, quinoxalinylene, indolyene, benzimidazolyene, benzofuranylene, pteridinylene, purinylene, carbazolyene, β -carbolinyne, acridinylene, phenanthrolinyne, phenazinylene, phenoxazinylene, phenothiazinyne and the like.

The term "a divalent polycyclic ringsystem" as used herein refers to a divalent group formed from a polycyclic ringsystem containing indenpendent of each other 2 trough 4 aryl or heteroaryl ring systems joined by single bonds. Example of such bi-, ter- and quaterarylene having 2 through 4 identical aryl ring systems include, but are not limited to biphenylene, binaphthylene, terphenylene, temaphthylene, quaterphenylene, quaternaphthylene and the like. Example of such bi-, ter- and quaterheteroarylene having 2 through 4 identical heteroaryl ring systems include, but are not limited to bipyridylene, biindolyene, terpyridyl-

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

7

ylene, terindolylylene, quaterpyridylylene, quaterindolylylene and the like. Example of such polycyclic ringsystems having non identical ring systems include, but are not limited to diphenylpyridine and the like.

The term "aralkoxy" as used herein refers to a C₁₋₆-alkoxy group substituted with an aromatic carbohydride, such as benzyloxy, phenethoxy, 3-phenylpropoxy, 1-naphthylmethoxy, 2-(1-naphthyl)ethoxy and the like.

The term "aralkyl" as used herein refers to a straight or branched saturated carbon chain containing from 1 to 6 carbons substituted with an aromatic carbohydride; such as benzyl, phenethyl, 3-phenylpropyl, 1-naphthylmethyl, 2-(1-naphthyl)ethyl and the like.

The term "halogen" means fluorine, chlorine, bromine or iodine.

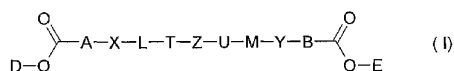
The term "treatment" as used herein includes treatment, prevention and management of conditions mediated by Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR).

Certain of the above defined terms may occur more than once in the structural formulae, and upon such occurrence each term shall be defined independently of the other.

The term "optionally substituted" as used herein means that the groups in question are either unsubstituted or substituted with one or more of the substituents specified. When the groups in question are substituted with more than one substituent the substituents may be the same or different.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds of the general formula (I):



wherein A is C₁₋₃-alkylene which is optionally substituted with one or more substituents selected from

- halogen or
- C₁₋₃-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₆-cycloalkoxy, C₁₋₆-alkylthio, C₃₋₆-cycloalkylthio or aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen; or
- NR₁R₂ wherein R₁ represents hydrogen or C₁₋₃-alkyl and R₂ represents -R₃- (C=O)-R₄ wherein:

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

8

- R₃ represents C₁₋₆-alkylene, C₂₋₆-alkenylene, C₄₋₆-cycloalkylene, C₄₋₆-cycloalkenylene, or arylene optionally substituted with one or more halogens;
- R₄ represents aryl optionally substituted with one or more halogens; or

5

A is -O-A' or -S-A' wherein -O- or -S- is linked to X in formula (I) and wherein A' is C₁₋₃-alkylene which is optionally substituted with one or more substituents selected from

- halogen or
- C₁₋₃-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₆-cycloalkoxy, C₁₋₆-alkylthio, C₃₋₆-cycloalkylthio or aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen; or
- NR₁R₂ wherein R₁ represents hydrogen or C₁₋₃-alkyl and R₂ represents -R₃-(C=O)-R₄ wherein:
 - R₃ represents C₁₋₆-alkylene, C₂₋₆-alkenylene, C₄₋₆-cycloalkylene, C₄₋₆-cycloalkenylene, or arylene optionally substituted with one or more halogens;
 - R₄ represents aryl optionally substituted with one or more halogens; and

10

15

B is C₁₋₃-alkylene which is optionally substituted with one or more substituents selected from

- halogen or
- C₁₋₃-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₆-cycloalkoxy, C₁₋₆-alkylthio, C₃₋₆-cycloalkylthio or aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen; or
- NR₁R₂ wherein R₁ represents hydrogen or C₁₋₃-alkyl and R₂ represents -R₃-(C=O)-R₄ wherein:
 - R₃ represents C₁₋₆-alkylene, C₂₋₆-alkenylene, C₄₋₆-cycloalkylene, C₄₋₆-cycloalkenylene, or arylene optionally substituted with one or more halogens;
 - R₄ represents aryl optionally substituted with one or more halogens; or

20

25

B is -O-B' or -S-B' wherein -O- or -S- is linked to Y in formula (I) and wherein B' is C₁₋₃-alkylene which is optionally substituted with one or more substituents selected from

- halogen or
- C₁₋₃-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₆-cycloalkoxy, C₁₋₆-alkylthio, C₃₋₆-cycloalkylthio or aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen; or
- NR₁R₂ wherein R₁ represents hydrogen or C₁₋₃-alkyl and R₂ represents -R₃-(C=O)-R₄ wherein:

35

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

9

- o R₃ represents C₁₋₆-alkylene, C₂₋₆-alkenylene, C₄₋₆-cycloalkylene, C₄₋₆-cycloalkenylene, or arylene optionally substituted with one or more halogens;
- o R₄ represents aryl optionally substituted with one or more halogens; and

5

D is H, C₁₋₆-alkyl or C₃₋₆-cycloalkyl; and

E is H, C₁₋₆-alkyl or C₃₋₆-cycloalkyl; and

10 L and M are independently -O- or -S-; and

T is C₃₋₆ divalent unsaturated carbon chain optionally substituted with one or more substituents selected from

- halogen or hydroxy; or
- 15 • aryl, aralkoxy or C₁₋₃-alkoxy which is optionally substituted with halogen; and

U is C₃₋₆ divalent unsaturated carbon chain optionally substituted with one or more substituents selected from

- halogen or hydroxy; or
- 20 • aryl, aralkoxy or C₁₋₃-alkoxy which is optionally substituted with halogen; and

X is arylene or heteroarylene each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from

- halogen or hydroxy; or
- 25 • C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-cycloalkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₆-cycloalkoxy, C₁₋₆-alkylthio, C₃₋₆-cycloalkylthio each of which is optionally substituted with one or more halogen; or

Y is arylene or heteroarylene each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from

- 30 • halogen or hydroxy; or
- C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-cycloalkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₆-cycloalkoxy, C₁₋₆-alkylthio, C₃₋₆-cycloalkylthio each of which is optionally substituted with one or more halogen; or

35 Z is arylene, heteroarylene or a divalent polycyclic ringsystem each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

10

- halogen, oxo or hydroxy; or
- C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-cycloalkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₆-cycloalkoxy, C₁₋₆-alkylthio, C₃₋₆-cycloalkylthio each of which is optionally substituted with one or more halogen; or

- 5 a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, or any tautomeric forms, stereoisomers, mixture of stereoisomers including a racemic mixture, or polymorphs.

- In one embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula
- 10 (I) wherein A is C₁₋₃-alkylene which is optionally substituted with one or more substituents selected from
- methyl, C₁₋₃-alkoxy, C₃₋₆-cycloalkoxy or benzyloxy each of which is optionally substituted with halogen; or
 - NR₁R₂ wherein R₁ represents hydrogen and R₂ represents -R₃-(C=O)-R₄ wherein:
 - 15 ○ R₃ represents C₁₋₆-alkylene, C₂₋₆-alkenylene, C₄₋₆-cycloalkylene, C₄₋₆-cycloalkenylene, or phenylene optionally substituted with one or more halogens;
 - R₄ represents phenyl optionally substituted with one or more halogens.

- 20 In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein A is methylene or ethylene each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from
- methoxy or ethoxy; or
 - NR₁R₂ wherein R₁ represents hydrogen and R₂ represents -R₃-(C=O)-R₄ wherein
- 25 R₃ and R₄ represents phenyl.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein A is ethylene which is optionally substituted with ethoxy.

- 30 In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein A is -O-A' or -S-A' wherein -O- or -S- is linked to X in formula (I) and wherein A' is C₁₋₃-alkylene which is optionally substituted with one or more substituents selected from
- halogen or
 - C₁₋₃-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₆-cycloalkoxy or aralkoxy each of which is optionally
- 35 substituted with halogen.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

11

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein A is -O-A' or -S-A' wherein -O- or -S- is linked to X in formula (I) and wherein A' is methylene or ethylene each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from methyl, methoxy or ethoxy.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein B is C₁₋₃-alkylene, which is optionally substituted with one or more substituents selected from

- methyl, C₁₋₃-alkoxy, C₃₋₆-cycloalkoxy or benzyloxy each of which is optionally substituted with halogen; or
- NR₁R₂ wherein R₁ represents hydrogen and R₂ represents -R₃-(C=O)-R₄ wherein:
 - R₃ represents C₁₋₆-alkylene, C₂₋₆-alkenylene, C₄₋₆-cycloalkylene, C₄₋₆-cycloalkenylene, or phenylene optionally substituted with one or more halogens;
 - R₄ represents phenyl optionally substituted with one or more halogens.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein B is methylene or ethylene each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from

- methoxy or ethoxy; or
- NR₁R₂ wherein R₁ represents hydrogen and R₂ represents -R₃-(C=O)-R₄ wherein R₃ and R₄ represents phenyl.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein B is ethylene which is optionally substituted with ethoxy.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein B is -O-B' or -S-B' wherein -O- or -S- is linked to Y in formula (I) and wherein B' is C₁₋₃-alkylene which is optionally substituted with one or more substituents selected from

- halogen or
- C₁₋₃-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₆-cycloalkoxy or aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

12

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein B is -O-B' or -S-B' wherein -O- or -S- is linked to Y in formula (I) and wherein B' is methylene or ethylene each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from methyl, methoxy or ethoxy.

5

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein D is H.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein D is methyl or ethyl.

10

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein E is H.

15

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein E is methyl or ethyl.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein L is -O-.

20

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein L is -S-.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein M is -O-.

25

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein M is -S-.

30

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein T is C₃₋₈ divalent unsaturated carbon chain optionally substituted with one or more substituents selected from phenyl, benzyloxy or C₁₋₃-alkoxy which is optionally substituted with halogen.

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

13

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein T is an unsubstituted C₃₋₉ divalent unsaturated carbon chain.

5 In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein T is C₃₋₉ alkenylene.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein T is C₃₋₉ alkynylene.

10 In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein T is C₅₋₉ alkenynylene.

15 In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein U is C₃₋₉ divalent unsaturated carbon chain optionally substituted with one or more substituents selected from phenyl, benzyloxy or C₁₋₃-alkoxy which is optionally substituted with halogen.

20 In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein U is an unsubstituted C₃₋₉ divalent unsaturated carbon chain.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein U is C₃₋₉ alkenylene.

25 In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein U is C₃₋₉ alkynylene.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein U is C₅₋₉ alkenynylene.

30 In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein X is arylene or heteroarylene each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from

- halogen or
- C₁₋₆-alkyl optionally substituted with one or more halogen.

35

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

14

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein X is arylene optionally substituted with one or more substituents selected from

- halogen or
- 5 • C₁₋₆-alkyl optionally substituted with one or more halogen.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein X is phenylene optionally substituted with one or more substituents selected from

- 10 • halogen or
- C₁₋₃-alkyl optionally substituted with one or more halogen.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein X is phenylene optionally substituted with one or more halogen.

- 15 In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein Y is arylene or heteroarylene each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from

- halogen or
- 20 • C₁₋₆-alkyl optionally substituted with one or more halogen.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein Y is arylene optionally substituted with one or more substituents selected from

- 25 • halogen or
- C₁₋₆-alkyl optionally substituted with one or more halogen.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein Y is phenylene optionally substituted with one or more substituents selected from

- 30 • halogen or
- C₁₋₃-alkyl optionally substituted with one or more halogen.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein Y is phenylene optionally substituted with one or more halogen.

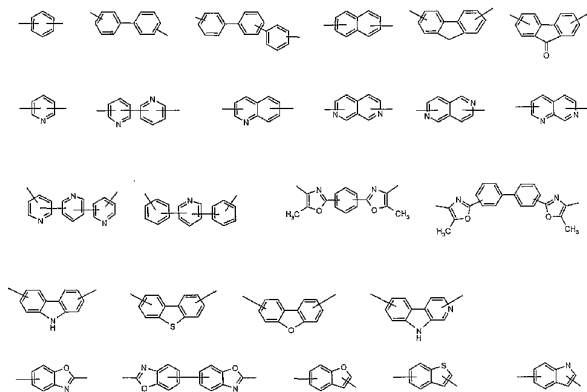
- 35 In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein Y is phenylene optionally substituted with one or more halogen.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

5

- halogen, oxo or
- C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy each of which is optionally substituted with one or more halogen.

10 mula (I) wherein Z is selected among the following groups:



15

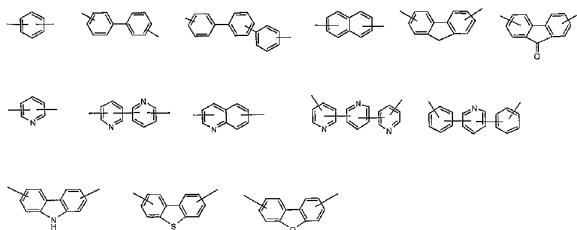
- halogen or
- C₁₋₈-alkyl or C₁₋₈-alkoxy each of which is optionally substituted with one or more halogen.

20 mula (I) wherein Z is selected among the following groups:

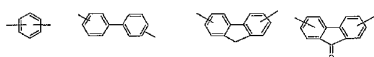
WO 03/033453

PCT/DK02/00692

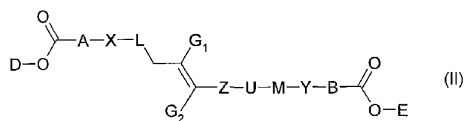
16



In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (I) wherein Z is selected among the following groups:



In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of general formula (I) as described by general formula (II)



wherein D, A, X, L, Z, U, M, Y, B and E are as defined for formula (I) or in any of the above preferred embodiments; and

- G₁ is H, C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkoxy or C₁₋₃-aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen; and
- G₂ is H, C₁₋₃-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₆-alkenynyl, aryl, aralkyl, C₁₋₃-alkoxy or C₁₋₃-aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof,
- or any tautomeric forms, stereoisomers, mixture of stereoisomers including a racemic mixture, or polymorphs.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

17

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (II) wherein D, A, X, L, Z, U, M, Y, B and E are as defined for formula (I) or in any of the above preferred embodiments; and

- 5 G_1 is H, C_{1-3} -alkyl or C_{1-3} -alkoxy each of which is optionally substituted with halogen; and
 G_2 is H, C_{1-3} -alkyl or aryl each of which is optionally substituted with halogen.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (II) wherein D, A, X, L, Z, U, M, Y, B and E are as defined for formula (I) or in any of the

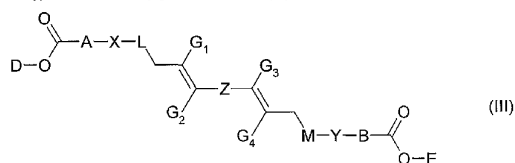
- 10 above preferred embodiments; and

G_1 is H; and

G_2 is H or methyl.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of general

- 15 formula (I) as described by general formula (III)



wherein D, A, X, L, Z, M, Y, B and E are as defined for formula (I) or in any of the above preferred embodiments; and

- 20 G_1 and G_4 independently of each other are H, C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -alkoxy or C_{1-3} -aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen; and

G_2 and G_3 independently of each other is H, C_{1-3} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, C_{3-6} -alkenylnyl, aryl, aralkyl, C_{1-3} -alkoxy or C_{1-3} -aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen; or

- 25 a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, or any tautomeric forms, stereoisomers, mixture of stereoisomers including a racemic mixture, or polymorphs.

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

18

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (III) wherein D, A, X, L, Z, M, Y, B and E are as defined for formula (I) or in any of the above preferred embodiments; and

G₁ and G₄ independently of each other are H, C₁₋₃-alkyl or C₁₋₃-alkoxy each of which is optionally substituted with halogen; and

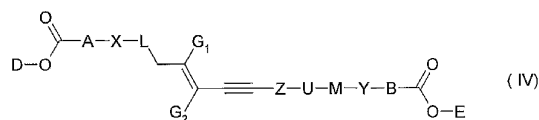
G₂ and G₃ independently of each other are H, C₁₋₃-alkyl or aryl each of which is optionally substituted with halogen.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (III) wherein D, A, X, L, Z, M, Y, B and E are as defined for formula (I) or in any of the above preferred embodiments; and

G₁ and G₄ are H; and

G₂ and G₃ independently of each other are H or methyl.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of general formula (I) as described by general formula (IV)



wherein D, A, X, L, Z, U, M, Y, B and E are as defined for formula (I) or in any of the above preferred embodiments; and

G₁ is H, C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkoxy or C₁₋₃-aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen; and

G₂ is H, C₁₋₃-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₆-alkenynyl, aryl, aralkyl, C₁₋₃-alkoxy or C₁₋₃-aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, or any tautomeric forms, stereoisomers, mixture of stereoisomers including a racemic mixture, or polymorphs.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (IV) wherein D, A, X, L, Z, U, M, Y, B and E are as defined for formula (I) or in any of the above preferred embodiments; and

G₁ is H, C₁₋₃-alkyl or C₁₋₃-alkoxy each of which is optionally substituted with halogen; and

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

19

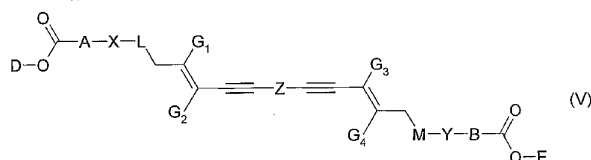
G₂ is H, C₁₋₃-alkyl or aryl each of which is optionally substituted with halogen.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (IV) wherein D, A, X, L, Z, U, M, Y, B and E are as defined for formula (I) or in any of the above preferred embodiments; and

G₁ is H; and

G₂ is H or methyl.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of general formula (I) as described by general formula (V)



wherein D, A, X, L, Z, M, Y, B and E are as defined for formula (I) or in any of the above preferred embodiments; and

G₁ and G₄ independently of each other are H, C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkoxy or C₁₋₃-aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen; and

G₂ and G₃ independently of each other is H, C₁₋₃-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₆-alkenynyl, aryl, aralkyl, C₁₋₃-alkoxy or C₁₋₃-aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, or any tautomeric forms, stereoisomers, mixture of stereoisomers including a racemic mixture, or polymorphs.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (V) wherein D, A, X, L, Z, M, Y, B and E are as defined for formula (I) or in any of the above preferred embodiments; and

G₁ and G₄ independently of each other are H, C₁₋₃-alkyl or C₁₋₃-alkoxy each of which is optionally substituted with halogen; and

G₂ and G₃ independently of each other are H, C₁₋₃-alkyl or aryl each of which is optionally substituted with halogen.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

20

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of formula (V) wherein D, A, X, L, Z, M, Y, B and E are as defined for formula (I) or in any of the above preferred embodiments; and

5 G₁ and G₄ are H; and

G₂ and G₃ independently of each other are H or methyl.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of the present invention having a *trans*-configuration when possible.

10 In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of the present invention having a (*S*)-configuration when possible.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of the present invention having a *cis*-configuration when possible.

15 In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of the present invention which is a mixed PPAR α /PPAR γ profile.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of the present invention which is a mixed PPAR α /PPAR δ profile.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of the present invention which is a mixed PPAR γ /PPAR δ profile.

20 In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of the present invention which is a mixed PPAR α /PPAR γ /PPAR δ profile.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of the present invention, which is a selective PPAR α profile.

25 In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of the present invention, which is a selective PPAR γ profile.

In another embodiment, the present invention is concerned with compounds of the present invention, which is a selective PPAR δ profile.

Examples of specific compounds of the invention are:

30 2-Ethoxy-3-{4-[5-{4-[5-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl}-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy}-phenyl}-propionic acid ethyl ester;
3-{4-[5-{4-[5-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl}-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy}-phenyl}-2-ethoxy-propionic acid;
3-Chloro-4-{5-[5-(3-Chloro-4-ethoxycarbonylmethyl-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl}-
35 pent-2-en-4-ynyloxy}-phenyl}-acetic acid ethyl ester;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

21

- [4-(5-{4-[5-(4-Carboxymethyl-3-chloro-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl}-pent-2-en-4-ynyloxy)-3-chloro-phenyl]-acetic acid;
 2-Ethoxy-3-{4-[5-(3-[5-{4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl}-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester;
 5 3-{4-[5-(3-[5-{4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl}-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-2-ethoxy-propionic acid;
 [3-Chloro-4-(5-{3-[5-(2-chloro-4-ethoxycarbonylmethyl-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl}-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl]-acetic acid ethyl ester;
 [4-(5-{3-[5-(4-Carboxymethyl-2-chloro-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl}-pent-2-en-4-ynyloxy)-3-chloro-phenyl]-acetic acid;
 10 2-(2-Benzoyl-phenylamino)-3-(4-{5-[4-(5-{4-[2-(2-benzoyl-phenylamino)-2-methoxycarbonyl-ethyl]-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl}-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-propionic acid methyl ester;
 2-(2-Benzoyl-phenylamino)-3-(4-{5-[4-(5-{4-[2-(2-benzoyl-phenylamino)-2-carboxy-ethyl]-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl}-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-propionic acid;
 15 2-Ethoxy-3-{4-[3-(4'-{3-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-1-methyl-propenyl}-biphenyl-4-yl)-but-2-enyloxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester;
 3-(4-{3-(4'-{3-[4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy]-1-methyl-propenyl}-biphenyl-4-yl)-but-2-enyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 20 2-Ethoxy-3-{4-[5-(7-{5-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl}-9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester;
 3-(4-{5-(7-{5-[4-(2-carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl}-9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 25 [4-(3-{3-[3-(4-Methoxycarbonylmethyl-phenoxy)-prop-1-ynyl]-phenyl}-prop-2-ynyloxy)-phenyl]-acetic acid methyl ester;
 [4-(3-{3-[3-(4-Methoxycarbonylmethyl-phenoxy)-prop-1-ynyl]-phenyl}-prop-2-ynyloxy)-phenyl]-acetic acid;
 30 [4-(5-{4-[5-(4-Methoxycarbonylmethoxy-3-methyl-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl}-pent-2-en-4-ynyloxy)-2-methyl-phenoxy]-acetic acid methyl ester;
 [4-(5-{4-[5-(4-Methoxycarbonylmethoxy-3-methyl-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl}-pent-2-en-4-ynyloxy)-2-methyl-phenoxy]-acetic acid;
 35 3-{3-Bromo-4-[5-(4-[5-[2-bromo-4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-2-ethoxy-propionic acid ethyl ester;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

22

- 3-{3-Bromo-4-[5-(4-[5-[2-bromo-4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-2-ethoxy-propionic acid;
 [3-(5-(4-[5-(3-Ethoxycarbonylmethyl-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl]-acetic acid ethyl ester;
 5 [3-(5-(4-[5-(3-Ethoxycarbonylmethyl-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl]-acetic acid;
 2-Ethoxy-3-[4-[5-(4-[5-(4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonylethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl]-propionic acid ethyl ester;
 2-Ethoxy-3-[4-[5-(4-[5-(4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonylethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl]-propionic acid;
 10 2-Ethoxy-3-[4-[5-(4-[5-(4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonylethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl]-propionic acid ethyl ester;
 2-Ethoxy-3-[4-[5-(4-[5-(4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonylethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl]-propionic acid;
 15 2-Ethoxy-3-[4-[5-(3-[5-(4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl]-propionic acid ethyl ester;
 2-Ethoxy-3-[4-[5-(3-[5-(4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl]-propionic acid;
 [4-(3-[7-[3-(4-Methoxycarbonylmethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-propenyl]-9H-fluoren-2-yl)-allylsulfanyl]-2-methyl-phenoxy]-acetic acid methyl ester; or
 20 a salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base, or any optical isomer or mixture of optical isomers, including a racemic mixture, or any tautomeric forms.

Other examples of specific compounds of the invention are:

- 25 (4-(3-(4'-(3-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-propenyl)-biphenyl-4-yl)-allylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
 3-(4-(3-(4'-(3-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-propenyl)-biphenyl-4-yl)-allylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(3-(4'-(3-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-propenyl)-biphenyl-4-yl)-allyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 30 3-(4-(3-(4'-(3-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-propenyl)-biphenyl-4-yl)-allyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(3-(4'-(3-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-propenyl)-biphenyl-4-yl)-allylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

23

- (4-(3-(4'-(3-(4-Carboxymethoxy-2-chloro-phenoxy)-propenyl)-biphenyl-4-yl)-allylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
 (4-(3-(4'-(3-(4-Carboxymethoxy-2-chloro-phenoxy)-propenyl)-biphenyl-4-yl)-allyloxy)-3-chloro-phenyl)-acetic acid;
- 5 3-(4-(3-(4'-(3-(4-Carboxymethoxy-2-chloro-phenoxy)-propenyl)-biphenyl-4-yl)-allyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(3-(4'-(3-(4-Carboxymethoxy-2-chloro-phenoxy)-propenyl)-biphenyl-4-yl)-allylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 10 (4-(3-(7-(3-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-propenyl)-9H-fluoren-2-yl)-allylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
 3-(4-(3-(7-(3-(4-carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-propenyl)-9H-fluoren-2-yl)-allylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(3-(7-(3-(4-carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-propenyl)-9H-fluoren-2-yl)-allyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 15 (4-(3-(7-(3-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-propenyl)-9H-fluoren-2-yl)-allyloxy)-3-chloro-phenyl)-acetic acid;
 3-(4-(3-(7-(3-(4-carboxymethoxy-2-chloro-phenoxy)-propenyl)-9H-fluoren-2-yl)-allylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 20 3-(4-(3-(7-(3-(4-carboxymethoxy-2-chloro-phenoxy)-propenyl)-9H-fluoren-2-yl)-allyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(3-(7-(3-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-propenyl)-9H-fluoren-2-yl)-allyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(3-(7-(3-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-propenyl)-9H-fluoren-2-yl)-allylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 25 (4-(3-(7-(3-(4-Carboxymethoxy-2-chloro-phenyxy)-propenyl)-9H-fluoren-2-yl)-allyloxy)-3-chloro-phenyl)-acetic acid;
- 3-(4-(3-(4'-(3-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-1-methyl-propenyl)-biphenyl-4-yl)-but-2-enyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 30 3-(4-(3-(4'-(3-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-1-methyl-propenyl)-biphenyl-4-yl)-but-2-enylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 (4-(3-(4'-(3-(4-Carboxymethyl-2-chloro-phenoxy)-1-methyl-propenyl)-biphenyl-4-yl)-but-2-enyloxy)-3-chloro-phenyl)-acetic acid;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

24

- (4-(3-(4'-(3-(4-Carboxymethyl-3-methyl-phenylsulfanyl)-1-methyl-propenyl)-biphenyl-4-yl)-but-2-enylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
3-(4-(3-(4'-(3-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-1-methyl-propenyl)-biphenyl-4-yl)-but-2-enylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
5 3-(4-(3-(4'-(3-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-1-methyl-propenyl)-biphenyl-4-yl)-but-2-enyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
3-(4-(3-(4'-(3-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-1-methyl-propenyl)-biphenyl-4-yl)-but-2-enyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 10 3-(4-(5-(4-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
3-(4-(5-(4-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
4-(5-(4-(5-(4-Carboxymethyl-2-chloro-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy)-3-chloro-phenyl)-acetic acid;
15 4-(5-(4-(5-(4-Carboxymethyl-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
3-(4-(5-(4-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 20 3-(4-(5-(4-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
25 3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
4-(5-(4'-(5-(4-Carboxymethyl-2-chloro-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-pent-2-en-4-ynyloxy)-3-chloro-phenyl)-acetic acid;
4-(5-(4'-(5-(4-Carboxymethyl-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
30 3-(4-(5-(4'-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
3-(4-(5-(4'-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 35

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

25

- (4-(5-(4'-(5-(4-Carboxymethyl-2-chloro-phenoxy)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-3-chloro-phenyl)-acetic acid;
 (4-(5-(4'-(5-(4-Carboxymethyl-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
 5 3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl-2-ethoxy-propionic acid;
 10 3-(4-(5-(4'-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(5-(4'-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl-2-ethoxy-propionic acid;
 15 3-(4-(5-(4'-(5-(4-Carboxymethyl-2-chloro-phenoxy)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-3-chloro-phenyl)-acetic acid;
 (4-(5-(4'-(5-(4-Carboxymethyl-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
 20 3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl-2-ethoxy-propionic acid;
 25 3-(4-(5-(4'-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(5-(4'-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl-2-ethoxy-propionic acid;
 30 3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

26

- 4-(5-(4''-(5-(4-Carboxymethyl-2-chloro-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-pent-2-en-4-ynyloxy)-3-chloro-phenyl)-acetic acid;
4-(5-(4''-(5-(4-Carboxymethyl-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
5 3-(4-(5-(4''-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
3-(4-(5-(4''-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 10 (4-(5-(4-(5-(4-Carboxymethyl-2-chloro-phenoxy)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-3-chloro-phenyl)-acetic acid;
(4-(5-(4-(5-(4-Carboxymethyl-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
3-(4-(5-(4-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
15 3-(4-(5-(4-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
3-(4-(5-(4-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 20 3-(4-(5-(4-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
3-(4-(5-(4-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 25 3-(4-(5-(3-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
3-(4-(5-(3-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
4-(5-(3-(5-(4-Carboxymethyl-2-chloro-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy)-3-chloro-phenyl)-acetic acid;
30 4-(5-(3-(5-(4-Carboxymethyl-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
3-(4-(5-(3-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

27

- 3-(4-(5-(3-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 5 3-(4-(5-(3-(5-(4-Carboxymethyl-2-chloro-phenoxy)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-3-chloro-phenyl)-acetic acid;
 (4-(5-(3-(5-(4-Carboxymethyl-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
 3-(4-(5-(3-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 10 3-(4-(5-(3-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(5-(3-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 15 3-(4-(5-(3-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(5-(3-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 20 3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phensulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 (4-(5-(7-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
- 25 3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phensulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 30 (4-(5-(7-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
- 35 3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl)-9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

28

- 3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phensulfanyl-pent-3-en-1-ynyl)-9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 (4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl-pent-3-en-1-ynyl)-9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)- acetic acid;
- 5 3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy-pent-3-en-1-ynyl)-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phensulfanyl-pent-3-en-1-ynyl)- 9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 10 (4-(5-(7-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)- 9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)- acetic acid;
- 3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-9H-carbazol-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 15 3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phensulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)- 9H-carbazol-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 (4-(5-(7-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)- 9H-carbazol-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)- acetic acid;
- 20 3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy-pent-3-en-1-ynyl)-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phensulfanyl-pent-3-en-1-ynyl)- 9H- carbazol-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 (4-(5-(7-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)- 9H- carbazol-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)- acetic acid, or
- 25 a salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base, or any optical isomer or mixture of optical isomers, including a racemic mixture, or any tautomeric forms.

- The present invention also encompasses pharmaceutically acceptable salts of the
- 30 present compounds. Such salts include pharmaceutically acceptable acid addition salts, pharmaceutically acceptable base addition salts, pharmaceutically acceptable metal salts, ammonium and alkylated ammonium salts. Acid addition salts include salts of inorganic acids as well as organic acids. Representative examples of suitable inorganic acids include hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, phosphoric, sulfuric, nitric acids and the like. Representative
- 35 examples of suitable organic acids include formic, acetic, trichloroacetic, trifluoroacetic,

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

29

propionic, benzoic, cinnamic, citric, fumaric, glycolic, lactic, maleic, malic, malonic, mandelic, oxalic, picric, pyruvic, salicylic, succinic, methanesulfonic, ethanesulfonic, tartaric, ascorbic, pantoic, bismethylene salicylic, ethanedisulfonic, gluconic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, EDTA, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, benzenesulfonic, p-toluenesulfonic acids, sulphates, nitrates, phosphates, perchlorates, borates, acetates, benzoates, hydroxynaphthoates, glycerophosphates, ketoglutarates and the like. Further examples of pharmaceutically acceptable inorganic or organic acid addition salts include the pharmaceutically acceptable salts listed in J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, which is incorporated herein by reference. Examples of metal salts include lithium, sodium, potassium, magnesium, zinc, calcium salts and the like. Examples of amines and organic amines include ammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, ethylamine, diethylamine, propylamine, butylamine, tetramethylamine, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, meglumine, ethylenediamine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, N-benzylphenylethylamine, N-methyl-D-glucamine, guanidine and the like. Examples of cationic amino acids include lysine, arginine, histidine and the like.

The pharmaceutically acceptable salts are prepared by reacting the present compound with 1 to 4 equivalents of a base such as sodium hydroxide, sodium methoxide, sodium hydride, potassium t-butoxide, calcium hydroxide, magnesium hydroxide and the like, in solvents like ether, THF, methanol, t-butanol, dioxane, isopropanol, ethanol etc. Mixture of solvents may be used. Organic bases like lysine, arginine, diethanolamine, choline, guanidine and their derivatives etc. may also be used. Alternatively, acid addition salts wherever applicable are prepared by treatment with acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, p-toluenesulphonic acid, methanesulfonic acid, acetic acid, citric acid, maleic acid, salicylic acid, hydroxynaphthoic acid, ascorbic acid, palmitic acid, succinic acid, benzoic acid, benzenesulfonic acid, tartaric acid and the like in solvents like ethyl acetate, ether, alcohols, acetone, THF, dioxane etc. Mixture of solvents may also be used.

The stereoisomers of the compounds forming part of this invention may be prepared by using reactants in their single enantiomeric form in the process wherever possible or by conducting the reaction in the presence of reagents or catalysts in their single enantiomer form or by resolving the mixture of stereoisomers by conventional methods. Some of the preferred methods include use of microbial resolution, enzymatic resolution, resolving the diastereomeric salts formed with chiral acids such as mandelic acid, camphorsulfonic acid, tartaric acid, lactic acid, and the like wherever applicable or chiral bases such as brucine, (R)- or (S)-phenylethylamine, cinchona alkaloids and their derivatives and the like. Com-

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

30

monly used methods are compiled by Jaques et al in "Enantiomers, Racemates and Resolution" (Wiley Interscience, 1981). More specifically the present compound may be converted to a 1:1 mixture of diastereomeric amides by treating with chiral amines, aminoacids, aminoalcohols derived from aminoacids; conventional reaction conditions may be employed to convert acid into an amide; the diastereomers may be separated either by fractional crystallization or chromatography and the stereoisomers of the compound of the present invention may be prepared by hydrolysing the pure diastereomeric amide.

Various polymorphs of compound of the present invention forming part of this invention may be prepared by crystallization of compound of the invention under different conditions. For example, using different solvents commonly used or their mixtures for recrystallization; crystallizations at different temperatures; various modes of cooling, ranging from very fast to very slow cooling during crystallizations. Polymorphs may also be obtained by heating or melting the compound followed by gradual or fast cooling. The presence of polymorphs may be determined by solid probe nmr spectroscopy, ir spectroscopy, differential scanning calorimetry, powder X-ray diffraction or such other techniques.

The invention also encompasses prodrugs of the present compounds, which on administration undergo chemical conversion by metabolic processes before becoming active pharmacological substances. In general, such prodrugs will be functional derivatives of the present compounds, which are readily convertible in vivo into the required compound of the present invention. Conventional procedures for the selection and preparation of suitable prodrug derivatives are described, for example, in "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

The invention also encompasses active metabolites of the present compounds.

The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising, as an active ingredient, at least one compound of the present invention or any optical or geometric isomer or tautomeric form thereof including mixtures of these or a pharmaceutically acceptable salt thereof together with one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents.

Furthermore, the invention relates to the use of compounds of the present invention or their tautomeric forms, their stereoisomers, their polymorphs, their pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutically acceptable solvates thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment and/or prevention of conditions mediated by nuclear receptors, in particular the Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR) such as the conditions mentioned above.

In another aspect, the present invention relates to a method of treating and/or preventing Type I or Type II diabetes.

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

31

In a still further aspect, the present invention relates to the use of one or more compounds of the present invention or pharmaceutically acceptable salts thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment and/or prevention of Type I or Type II diabetes.

5 In a still further aspect, the present compounds are useful for the treatment and/or prevention of IGT.

In a still further aspect, the present compounds are useful for the treatment and/or prevention of Type 2 diabetes.

10 In a still further aspect, the present compounds are useful for the delaying or prevention of the progression from IGT to Type 2 diabetes.

In a still further aspect, the present compounds are useful for the delaying or prevention of the progression from non-insulin requiring Type 2 diabetes to insulin requiring Type 2 diabetes.

15 In another aspect, the present compounds reduce blood glucose and triglyceride levels and are accordingly useful for the treatment and/or prevention of ailments and disorders such as diabetes and/or obesity.

In still another aspect, the present compounds are useful for the treatment and/or prophylaxis of insulin resistance (Type 2 diabetes), impaired glucose tolerance, dyslipidemia, disorders related to Syndrome X such as hypertension, obesity, insulin resistance, hyperglycaemia, atherosclerosis, hyperlipidemia, coronary artery disease, myocardial ischemia and other cardiovascular disorders.

20 In still another aspect, the present compounds are effective in decreasing apoptosis in mammalian cells such as beta cells of Islets of Langerhans.

25 In still another aspect, the present compounds are useful for the treatment of certain renal diseases including glomerulonephritis, glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis.

In still another aspect, the present compounds may also be useful for improving cognitive functions in dementia, treating diabetic complications, psoriasis, polycystic ovarian syndrome (PCOS) and prevention and treatment of bone loss, e.g. osteoporosis.

30 The present compounds may also be administered in combination with one or more further pharmacologically active substances eg., selected from antiobesity agents, antidiabetics, antihypertensive agents, agents for the treatment and/or prevention of complications resulting from or associated with diabetes and agents for the treatment and/or prevention of complications and disorders resulting from or associated with obesity.

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

32

Thus, in a further aspect of the invention the present compounds may be administered in combination with one or more antiobesity agents or appetite regulating agents.

Such agents may be selected from the group consisting of CART (cocaine amphetamine regulated transcript) agonists, NPY (neuropeptide Y) antagonists, MC4 (melanocortin 4) agonists, orexin antagonists, TNF (tumor necrosis factor) agonists, CRF (corticotropin releasing factor) agonists, CRF BP (corticotropin releasing factor binding protein) antagonists, urocortin agonists, $\beta 3$ agonists, MSH (melanocyte-stimulating hormone) agonists, MCH (melanocyte-concentrating hormone) antagonists, CCK (cholecystokinin) agonists, serotonin re-uptake inhibitors, serotonin and noradrenaline re-uptake inhibitors, mixed serotonin and noradrenergic compounds, 5HT (serotonin) agonists, bombesin agonists, galanin antagonists, growth hormone, growth hormone releasing compounds, TRH (thyrotropin releasing hormone) agonists, UCP 2 or 3 (uncoupling protein 2 or 3) modulators, leptin agonists, DA agonists (bromocriptin, doperexin), lipase/amylase inhibitors, RXR (retinoid X receptor) modulators or TR β agonists.

In one embodiment of the invention the antiobesity agent is leptin.
In another embodiment the antiobesity agent is dexamphetamine or amphetamine.
In another embodiment the antiobesity agent is fenfluramine or dexfenfluramine.
In still another embodiment the antiobesity agent is sibutramine.
In a further embodiment the antiobesity agent is orlistat.
In another embodiment the antiobesity agent is mazindol or phentermine.
Suitable antidiabetics comprise insulin, GLP-1 (glucagon like peptide-1) derivatives such as those disclosed in WO 98/08871 to Novo Nordisk A/S, which is incorporated herein by reference as well as orally active hypoglycaemic agents.

The orally active hypoglycaemic agents preferably comprise sulphonylureas, biguanides, meglitinides, glucosidase inhibitors, glucagon antagonists such as those disclosed in WO 99/01423 to Novo Nordisk A/S and Agouron Pharmaceuticals, Inc., GLP-1 agonists, potassium channel openers such as those disclosed in WO 97/26265 and WO 99/03861 to Novo Nordisk A/S which are incorporated herein by reference, DPP-IV (dipeptidyl peptidase-IV) inhibitors, inhibitors of hepatic enzymes involved in stimulation of gluconeogenesis and/or glycogenolysis, glucose uptake modulators, compounds modifying the lipid metabolism such as antihyperlipidemic agents and antilipidemic agents as HMG CoA inhibitors (statins), compounds lowering food intake, RXR agonists and agents acting on the ATP-dependent potassium channel of the β -cells.

In one embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with insulin.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

33

In a further embodiment the present compounds are administered in combination with a sulphonylurea eg. tolbutamide, glibenclamide, glipizide or glicazide.

In another embodiment the present compounds are administered in combination with a biguanide eg. metformin.

5 In yet another embodiment the present compounds are administered in combination with a meglitinide eg. repaglinide or senaglinide.

In a further embodiment the present compounds are administered in combination with an α -glucosidase inhibitor eg. miglitol or acarbose.

10 In another embodiment the present compounds are administered in combination with an agent acting on the ATP-dependent potassium channel of the β -cells eg. tolbutamide, glibenclamide, glipizide, glicazide or repaglinide.

Furthermore, the present compounds may be administered in combination with nateglinide.

15 In still another embodiment the present compounds are administered in combination with an antihyperlipidemic agent or antilipidemic agent eg. cholestyramine, colestipol, clofibrate, gemfibrozil, lovastatin, pravastatin, simvastatin, probucol or dextrothyroxine.

20 In a further embodiment the present compounds are administered in combination with more than one of the above-mentioned compounds eg. in combination with a sulphonylurea and metformin, a sulphonylurea and acarbose, repaglinide and metformin, insulin and a sulphonylurea, insulin and metformin, insulin, insulin and lovastatin, etc.

Furthermore, the present compounds may be administered in combination with one or more antihypertensive agents. Examples of antihypertensive agents are β -blockers such as alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol and metoprolol, ACE (angiotensin converting enzyme) inhibitors such as benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, 25 quinapril and ramipril, calcium channel blockers such as nifedipine, felodipine, nicardipine, isradipine, nimodipine, diltiazem and verapamil, and α -blockers such as doxazosin, urapidil, prazosin and terazosin. Further reference can be made to Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

30 It should be understood that any suitable combination of the compounds according to the invention with one or more of the above-mentioned compounds and optionally one or more further pharmacologically active substances are considered to be within the scope of the present invention.

The present invention also relates to a process for the preparation of the above said novel compounds, their derivatives, their analogs, their tautomeric forms, their stereoisom-

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

34

ers, their polymorphs, their pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutically acceptable solvates.

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

The compounds of the invention may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or excipients, in either single or multiple doses. The pharmaceutical compositions according to the invention may be formulated with pharmaceutically acceptable carriers or diluents as well as any other known adjuvants and excipients in accordance with conventional techniques such as those disclosed in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995. The compositions may appear in conventional forms, for example capsules, tablets, aerosols, solutions, suspensions or topical applications.

Typical compositions include a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, associated with a pharmaceutically acceptable excipient which may be a carrier or a diluent or be diluted by a carrier, or enclosed within a carrier which can be in the form of a capsule, sachet, paper or other container. In making the compositions, conventional techniques for the preparation of pharmaceutical compositions may be used. For example, the active compound will usually be mixed with a carrier, or diluted by a carrier, or enclosed within a carrier which may be in the form of an ampoule, capsule, sachet, paper, or other container. When the carrier serves as a diluent, it may be solid, semi-solid, or liquid material which acts as a vehicle, excipient, or medium for the active compound. The active compound can be adsorbed on a granular solid container for example in a sachet. Some examples of suitable carriers are water, salt solutions, alcohols, polyethylene glycols, polyhydroxyethoxylated castor oil, peanut oil, olive oil, gelatine, lactose, terra alba, sucrose, cyclodextrin, amylose, magnesium stearate, talc, gelatin, agar, pectin, acacia, stearic acid or lower alkyl ethers of cellulose, silicic acid, fatty acids, fatty acid amines, fatty acid monoglycerides and diglycerides, pentaerythritol fatty acid esters, polyoxyethylene, hydroxymethylcellulose and polyvinylpyrrolidone. Similarly, the carrier or diluent may include any sustained release material known in the art, such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate, alone or mixed with a wax. The formulations may also include wetting agents, emulsifying and suspending agents, preserving agents, sweetening agents or flavouring agents. The formulations of the invention may be formulated so as to provide quick, sustained, or delayed release of the active ingredient after administration to the patient by employing procedures well known in the art.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

35

The pharmaceutical compositions can be sterilized and mixed, if desired, with auxiliary agents, emulsifiers, salt for influencing osmotic pressure, buffers and/or colouring substances and the like, which do not deleteriously react with the active compounds.

The route of administration may be any route, which effectively transports the active compound to the appropriate or desired site of action, such as oral, nasal, pulmonary, transdermal or parenteral e.g. rectal, depot, subcutaneous, intravenous, intraurethral, intramuscular, intranasal, ophthalmic solution or an ointment, the oral route being preferred.

If a solid carrier is used for oral administration, the preparation may be tableted, placed in a hard gelatin capsule in powder or pellet form or it can be in the form of a troche or lozenge. If a liquid carrier is used, the preparation may be in the form of a syrup, emulsion, soft gelatin capsule or sterile injectable liquid such as an aqueous or non-aqueous liquid suspension or solution.

For nasal administration, the preparation may contain a compound of the invention dissolved or suspended in a liquid carrier, in particular an aqueous carrier, for aerosol application. The carrier may contain additives such as solubilizing agents, e.g. propylene glycol, surfactants, absorption enhancers such as lecithin (phosphatidylcholine) or cyclodextrin, or preservatives such as parabenes.

For parenteral application, particularly suitable are injectable solutions or suspensions, preferably aqueous solutions with the active compound dissolved in polyhydroxylated castor oil.

Tablets, dragees, or capsules having talc and/or a carbohydrate carrier or binder or the like are particularly suitable for oral application. Preferable carriers for tablets, dragees, or capsules include lactose, corn starch, and/or potato starch. A syrup or elixir can be used in cases where a sweetened vehicle can be employed.

A typical tablet which may be prepared by conventional tableting techniques may contain:

| | | | |
|----------|--|-----|----|
| Core: | | | |
| | Active compound (as free compound or salt thereof) | 5 | mg |
| | Colloidal silicon dioxide (Aerosil) | 1.5 | mg |
| 30 | Cellulose, microcryst. (Avicel) | 70 | mg |
| | Modified cellulose gum (Ac-Di-Sol) | 7.5 | mg |
| | Magnesium stearate | Ad. | |
| Coating: | | | |
| 35 | HPMC approx. | 9 | mg |

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

36

*Mywacett 9-40 T approx.

0.9 mg

*Acylated monoglyceride used as plasticizer for film coating.

5 If desired, the pharmaceutical composition of the invention may comprise the compound of the present invention in combination with further pharmacologically active substances such as those described in the foregoing.

The compounds of the invention may be administered to a mammal, especially a human in need of such treatment, prevention, elimination, alleviation or amelioration of diseases related to the regulation of blood sugar.

10 Such mammals include also animals, both domestic animals, e.g. household pets, and non-domestic animals such as wildlife.

The compounds of the invention are effective over a wide dosage range. A typical oral dosage is in the range of from about 0.001 to about 100 mg/kg body weight per day, preferably from about 0.01 to about 50 mg/kg body weight per day, and more preferred from about 0.05 to about 10 mg/kg body weight per day administered in one or more dosages such as 1 to 3 dosages. The exact dosage will depend upon the frequency and mode of administration, the sex, age, weight and general condition of the subject treated, the nature and severity of the condition treated and any concomitant diseases to be treated and other factors evident to those skilled in the art.

20 The formulations may conveniently be presented in unit dosage form by methods known to those skilled in the art. A typical unit dosage form for oral administration one or more times per day such as 1 to 3 times per day may contain of from 0.05 to about 1000 mg, preferably from about 0.1 to about 500 mg, and more preferred from about 0.5 mg to about 200 mg.

25 Any novel feature or combination of features described herein is considered essential to this invention.

The present invention is further illustrated in the following representative examples which are, however, not intended to limit the scope of the invention in any way.

30 EXAMPLES

The compounds used as starting materials are either known compounds or compounds which can readily be prepared by methods known per se. The structures of the compounds are confirmed by either elemental analysis (MA), nuclear magnetic resonance (NMR, 300 MHz), mass spectrometry (MS) or optical rotation. NMR shifts (δ) are given in parts per

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

37

million (ppm) and only selected peaks are given. Mp is melting point and is given in °C. Column chromatography was carried out using the technique described by W.C. Still et al, J. Org. Chem. 1978, 43, 2923-2925 on Merck silica gel 60 (Art 9385).

The abbreviations as used in the examples have the following meaning:

- 5 THF: tetrahydrofuran
 DMSO: dimethylsulfoxide
 CDCl₃: deuterated chloroform
 DMF: N,N-dimethylformamide
 min: minutes
 10 h: hours

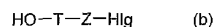
General procedure (A)

Step A:

Reacting a compound of formula (a)



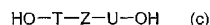
wherein Z is defined as above and wherein Hlg is chlorine, bromine or iodine, with a appropriate compound of formula T-OH wherein T is defined as above, through a crosscoupling reaction employing a Pd catalyst such as Pd(PPh₃)₂ or PdCl₂(PPh₃)₂ and a catalytic amount of in example copper(I)iodide and an organic amine base, such as and if needed a cosolvent to give a compound of formula (b)



25 wherein Z and T are defined as above and wherein Hlg is chlorine, bromine or iodine.

Step B:

Reacting a compound of formula (b) wherein Z and T are defined as above and wherein Hlg is chlorine, bromine or iodine, with a appropriate compound of formula U-OH wherein U is defined as above, through a crosscoupling reaction employing a Pd catalyst such as Pd(PPh₃)₂ or PdCl₂(PPh₃)₂ and a catalytic amount of in example copper(I)iodide and an organic amine base, such as and if needed a cosolvent to give a compound of formula (c)



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

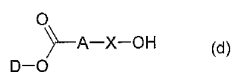
PCT/DK02/00692

38

wherein Z, T and U are defined as above.

Step C:

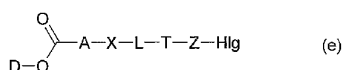
- Reacting a compound of formula (c), wherein T, Z and U are defined as above, with
 5 a compound of formula (d)



- wherein A, X and D are defined as above except that D is not hydrogen, under Mitsunobu
 10 conditions, using a reagent such as triphenylphosphine/diethylazodicarboxylate and the like,
 to obtain a compound of formula (l), wherein A, B, D, E, L, M, T, U, X, Y and Z are defined as
 above, except that D and E is not hydrogen, and wherein A and B are identical and wherein
 X and Y are identical, and wherein L and M is oxygen.

General procedure (B)

- 15 **Step A:**
 Reacting a compound of formula (b), wherein T and Z are defined as above and
 wherein Hlg is chlorine, bromine or iodine, with a compound of formula (d), wherein A, X and
 D are defined as above except that D is not hydrogen, under Mitsunobu conditions, using a
 reagent such as triphenylphosphine/diethylazodicarboxylate and the like to obtain a com-
 20 pound of formula (e)



- wherein A, D, T, X and Z are defined as above except that D is not hydrogen and wherein
 25 Hlg is chlorine, bromine and iodine, and wherein L is oxygen.

Step B:

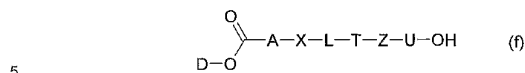
Reacting a compound of formula (e), wherein A, D, T, X and Z is defined as above,
 and wherein Hlg is chlorine, bromine or iodine, and wherein L is oxygen, with a appropriate
 compound of formula U-OH wherein U is defined as above, through a crosscoupling reaction

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

39

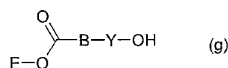
employing a Pd catalyst such as Pd(PPh₃)₂ or PdCl₂(PPh₃)₂ and a catalytic amount of in example copper(I)iodide and an organic amine base, such as and if needed a cosolvent to give a compound of formula (f)



wherein A, D, T, U, X and Z are defined as above, and wherein L is oxygen.

Step C:

Reacting the compound of formula (f), wherein A, D, T, U, X and Z are defined as above, except that D is not hydrogen, and wherein L is oxygen with a compound of formula (g)

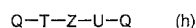


wherein B, E and Y are defined as above except that E is not hydrogen, under Mitsunobu conditions, using a reagent such as triphenylphosphine/diethylazodicarboxylate and the like, to obtain a compound of formula (l), wherein A, B, D, E, L, M, T, U, X, Y and Z are defined as above, except that D and E is not hydrogen, and wherein L and M is oxygen.

General procedure (C)

Step A:

Converting the -OH functionality in the compound of formula (c), wherein T, Z and U are defined as above, to an appropriate leaving group (Q) such as p-toluenesulfonate, methanesulfonate, halogen (for example by methods according to: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Alkohole III, 6/1b, Thieme-Verlag 1984, 4th Ed., pp. 927-939; Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations, VCH Publishers 1989, 1st Ed., pp. 353-363 and *J. Org. Chem.*, Vol. 36 (20), 3044-3045, 1971), triflate and the like, to give a compound of formula (h)



WO 03/033453

PCT/DK02/00692

40

wherein Q, T, U and Z are defined as above.

Step B:

- Reacting the compound of formula (h) wherein Q is a leaving group such as p-toluenesulfonate, methanesulfonate, halogen, triflate and the like and wherein T, U and Z are defined as above with a compound of formula (d), wherein A, X and D are defined as above except that D is not hydrogen, to give a compound of formula (l) wherein A, B, D, E, L, M, T, U, X, Y and Z are defined as above, except that D and E is not hydrogen, and wherein A and B are identical and wherein X and Y are identical.

General procedure (D)

10 Step A:

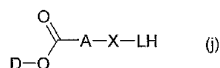
- Converting the -OH functionality in the compound of formula (b), wherein T and Z are defined as above, and wherein Hlg is chlorine, bromine and iodine, to an appropriate leaving group (Q) such as p-toluenesulfonate, methanesulfonate, halogen (for example by methods according to: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Alkohole III, 6/1b, Thieme-Verlag 1984, 4th Ed., pp. 927-939; Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations, VCH Publishers 1989, 1st Ed., pp. 353-363 and *J. Org. Chem.*, Vol. 36 (20), 3044-3045, 1971), triflate and the like, to give a compound of formula (l)



wherein Q, T and Z are defined as above, and wherein Hlg is chlorine, bromine or iodine.

Step B:

- 25 Reacting the compound of formula (i) wherein Q is a leaving group such as p-toluenesulfonate, methanesulfonate, halogen, triflate and the like and wherein T and Z are defined as above with a compound of formula (j)



WO 03/033453

PCT/DK02/00692

41

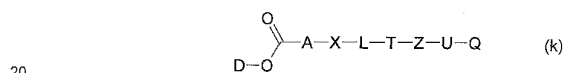
wherein A, X, D and L are defined as above except that D is not hydrogen, to give a compound of formula (e) wherein A, D, L, T, X and Z are defined as above except that D is not hydrogen and wherein Hlg is chlorine, bromine and iodine.

Step C:

- 5 Reacting a compound of formula (e), wherein A, D, L, T, X and Z is defined as above, and wherein Hlg is chlorine, bromine or iodine, with a appropriate compound of formula U-OH wherein U is defined as above, through a crosscoupling reaction employing a Pd catalyst such as Pd(PPh₃)₂ or PdCl₂(PPh₃)₂ and a catalytic amount of in example copper(I)iodide and an organic amine base, such as and if needed a cosolvent to give a compound of formula (f)
- 10 wherein A, D, L, T, U, X and Z are defined as above.

Step D:

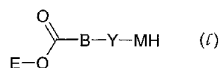
- Converting the -OH functionality in the compound of formula (f), wherein A, D, L, T, U, X and Z are defined as above, to an appropriate leaving group (Q) such as p-toluenesulfonate, methanesulfonate, halogen (for example by methods according to: Houben-Weyl,
- 15 Methoden der organischen Chemie, Alkohole III, 6/1b, Thieme-Verlag 1984, 4th Ed., pp. 927-939; Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations, VCH Publishers 1989, 1st Ed., pp. 353-363 and *J. Org. Chem.*, Vol. 36 (20), 3044-3045, 1971), triflate and the like, to give a compound of formula (k)



wherein A, D, L, T, U, Q, X and Z are defined as above.

Step E:

- Reacting the compound of formula (k) wherein Q is a leaving group such as p-toluenesulfonate, methanesulfonate, halogen, triflate and the like and wherein A, D, L, T, U, X and Z are defined as above with a compound of formula (l)
- 25



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

42

wherein B, E, M and Y are defined as above except that E is not hydrogen, to give a compound of formula (l) wherein A, B, D, E, L, M, T, U, X, Y and Z are defined as above, except that D and E is not hydrogen.

General procedure (E)

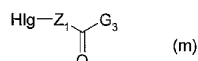
5 Step A:

By chemical or enzymatic saponification of a compound of formula (l) wherein A, B, D, E, L, M, T, U, X, Y and Z are defined as above, except that D and E are not hydrogen, to give a compound of formula (l) wherein A, B, L, M, T, U, X, Y and Z are defined as above, and wherein D and E is hydrogen.

10 General procedure (F)

Step A:

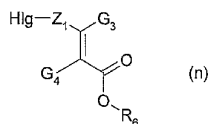
Reacting a compound of formula (m)



15

wherein Z_1 taken together with Z_2 form a divalent polycyclic ringsystem as defined for Z above, and wherein Hlg is chlorine, bromine or iodine and wherein G_3 is defined as above, through a Wittig-like process with for example $(\text{EtO})_2\text{PO}(\text{CHG}_4)\text{COOR}_6$ (wherein R_6 is an C_{1-3} -alkyl group and wherein G_4 is defined as above), in the presence of a base such as sodium hydride, EtONa and the like to give a compound of formula (n)

20



wherein R_6 is defined as above and wherein Z_1 taken together with Z_2 form a divalent polycyclic ringsystem as defined for Z above, and wherein Hlg is chlorine, bromine or iodine and wherein G_3 and G_4 are defined as above.

25

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

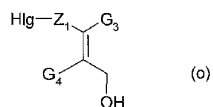
WO 03/033453

PCT/DK02/00692

43

Step B:

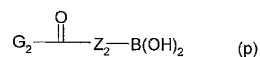
Reducing the compound of formula (n), wherein R_8 is defined as above and wherein Z_1 taken together with Z_2 form a divalent polycyclic ringsystem as defined for Z above, and wherein Hlg is chlorine, bromine or iodine and wherein G_3 and G_4 are defined as above with a suitable reagent such as diisobutylaluminium hydride, to give a compound of formula (o)



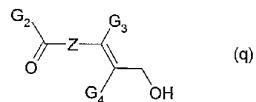
wherein Z_1 taken together with Z_2 form a divalent polycyclic ringsystem as defined for Z above, and wherein Hlg is chlorine, bromine or iodine and wherein G_3 and G_4 are defined as above.

Step C:

Reacting the compound of formula (o), wherein G_3 and G_4 are defined as above and wherein Z_1 taken together with Z_2 form a divalent polycyclic ringsystem as defined for Z above, and wherein Hlg is chlorine, bromine or iodine with an appropriate boronic acid of formula (p)



wherein Z_2 taken together with Z_1 form a divalent polycyclic ringsystem as defined for Z above, and G_2 is defined as above, to give a compound of formula (q)



wherein Z , G_2 , G_3 and G_4 are defined as above.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

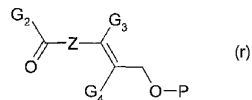
PCT/DK02/00692

44

Step D:

Protecting the -OH functionality in a compound of formula (q) wherein Z, G₂, G₃ and G₄ are defined as above, with an appropriate protecting group such as *tert*-butyldimethylsilyl to give a compound of formula (r)

5

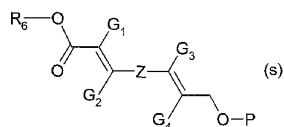


wherein Z, G₂, G₃ and G₄ are defined as above and wherein P is an appropriate protecting group such as *tert*-butyldimethylsilyl.

10 Step E:

Reacting the compound of formula (r), wherein Z, G₂, G₃ and G₄ are defined as above and wherein P is an appropriate protecting group such as *tert*-butyldimethylsilyl, through a Wittig-like process with for example (EtO)₂PO(CHG₁)COOR₆ (wherein R₆ is an C₁₋₃-alkyl group and wherein G₁ is defined as above), in the presence of a base such as sodium hydride, EtONa and the like to give a compound of formula (s)

15



wherein Z, G₁, G₂, G₃ and G₄ are defined as above and wherein P is an appropriate protecting group such as *tert*-butyldimethylsilyl and wherein R₆ is an C₁₋₃-alkyl group.

20

Step F:

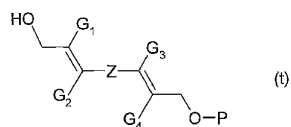
Reducing the compound of formula (s), wherein Z, G₁, G₂, G₃ and G₄ are defined as above and wherein P is an appropriate protecting group such as *tert*-butyldimethylsilyl and wherein R₆ is an C₁₋₃-alkyl group, with a suitable reagent such as diisobutylaluminium hydride, to give a compound of formula (t)

25

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

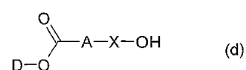
45



wherein Z, G₁, G₂, G₃ and G₄ are defined as above and wherein P is an appropriate protecting group such as *tert*-butyldimethylsilyl.

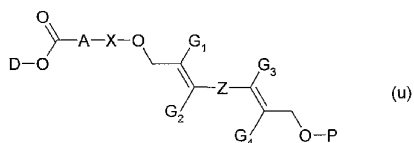
5 Step G:

Reacting a compound of formula (t) wherein Z, G₁, G₂, G₃ and G₄ are defined as above and wherein P is an appropriate protecting group such as *tert*-butyldimethylsilyl with a compound of formula (d)



10

wherein D, A and X are defined as above under Mitsunobu conditions, using a reagent such as triphenylphosphine/diethylazodicarboxylate and the like to obtain a compound of formula (u)



15

wherein A, D, X, Z, G₁, G₂, G₃ and G₄ are defined as above and wherein P is an appropriate protecting group such as *tert*-butyldimethylsilyl.

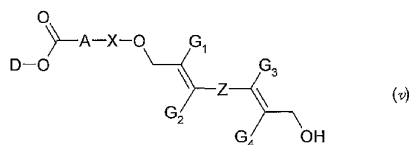
Step H:

20 Deprotecting a compound of formula (u) wherein A, D, X, Z, G₁, G₂, G₃ and G₄ are defined as above and wherein P is an appropriate protecting group such as *tert*-butyldimethylsilyl to give a compound of formula (v)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

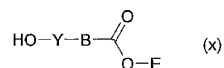
46



wherein A, D, X, Z, G₁, G₂, G₃ and G₄ are defined as above.

Step I:

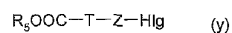
- 5 Reacting a compound of formula (v) wherein A, D, X, Z, G₁, G₂, G₃ and G₄ are defined as above, with a compound of formula (x)



- 10 wherein Y, B and E are defined as above under Mitsunobu conditions, using a reagent such as triphenylphosphine/diethylazodicarboxylate and the like to obtain a compound of formula (I) wherein A, B, D, E, X, Y and Z are defined as above, except that D and E is not hydrogen and wherein L and M is oxygen and wherein T is -CH₂(CG₁)=(CG₂)- and wherein U is -CH₂(CG₃)=(CG₄)-.

15 **General procedure (G)**Step A:

- 20 Reacting a compound of formula (a) wherein Z is defined as above and wherein Hlg is chlorine, bromine or iodine, with a appropriate compound of formula T-COOR₅ wherein T is defined as above and R₅ is C₁₋₉-alkyl, through a crosscoupling reaction employing a Pd catalyst such as Pd(PPh₃)₂ or PdCl₂(PPh₃)₂ and a catalytic amount of in example copper(I)iodide and an organic amine base, such as and if needed a cosolvent to give a compound of formula (y)



25

WO 03/033453

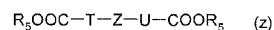
PCT/DK02/00692

47

wherein Z and T are defined as above and wherein Hlg is chlorine, bromine or iodine and wherein R₅ is C₁₋₈-alkyl.

Step B:

- Reacting a compound of formula (y) wherein Z and T are defined as above and wherein Hlg is chlorine, bromine or iodine and wherein R₅ is C₁₋₈-alkyl, with an appropriate compound of formula U-COOR₅ wherein U is defined as above and R₅ is C₁₋₈-alkyl, through a crosscoupling reaction employing a Pd catalyst such as Pd(PPh₃)₂ or PdCl₂(PPh₃)₂ and a catalytic amount of in example copper(I)iodide and an organic amine base, such as and if needed a cosolvent to give a compound of formula (z)



wherein Z, T, U and R₅ are defined as above.

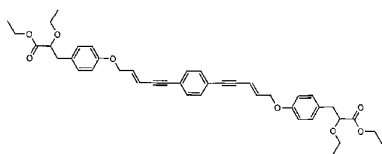
Step C:

Reducing a compound of formula (z), wherein Z, T, U and R₅ are defined as above with a suitable reagent such as diisobutylaluminium hydride or aluminium chloride/lithium aluminium hydride, to give a compound of formula (c).

- Using a combination of the above methods, or methods analogous hereof, various compounds may be made within the scope of the present invention.

Example 1 (General procedure A)

(E)(E)(S)(S) 2-Ethoxy-3-{4-[5-{4-[5-{4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl}-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

48

Step A-B:

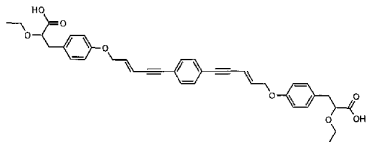
- To a solution of 1,4-diiodobenzene (1.32 g, 4.0 mmol) in diisopropylamine (12 mL) under a nitrogen atmosphere were added copper(I) iodide (60 mg, 0.3 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (80 mg, 0.07 mmol). After the mixture stirred for 1 h, a solution of 2-penten-4-yn-1-ol (1.0 g, 12.0 mmol) in diisopropylamine (7 mL) was added. After stirring under a nitrogen at 60°C for 8 h, the reaction mixture was filtered and the filtrate evaporated to dryness. The product was purified by flash chromatography using toluene/ethyl acetate (2:1) graduated to ethyl acetate as eluent to give 520 mg (55%) of (E)(E) 5-[4-(5-hydroxy-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl]-pent-2-en-4-yn-1-ol.
- ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.47 (2H, bs), 4.28 (2H, bs), 5.97 (2H, dt), 6.38 (2H, dt), 7.38 (4H, s).

Step C:

- Under a atmosphere of nitrogen, azodicarboxylic dipiperidine (504 mg, 2.0 mmol) was added at 0-5°C to a stirred solution of tributylphosphine (404 mg, 2.0 mmol), (S)-2-ethoxy-3-(4-hydroxyphenyl)-propionic acid ethyl ester (*Tetrahedron Letters*, Vol. **35**, No 19, 3139-3142, 1994)(357 mg, 1.5 mmol) and (E)(E) 5-[4-(5-hydroxy-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl]-pent-2-en-4-yn-1-ol (120 mg, 0.5 mmol) in dry THF (25 mL). After 24 h the reaction mixture was filtered, and the filtrate concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography using toluene/ethyl acetate (19:1) graduated to toluene/ethyl acetate (4:1) as eluent to give 90 mg (27%) of the title compound.
- ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.18 (6H, t), 1.23 (6H, t), 2.95 (4H, d), 3.30-3.43 (2H, m), 3.55-3.67 (2H, m), 3.98 (2H, t), 4.18 (4H, q), 4.63 (4H, dd), 6.07 (2H, dt), 6.39 (2H, dt), 6.85 (4H, d), 7.17 (4H, d), 7.27 (4H, s), 7.37 (4H, s).

Example 2 (General procedure E)

- (E)(E)(S)(S) 3-[4-[5-[4-[2-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl]-2-ethoxy-propionic acid



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

49

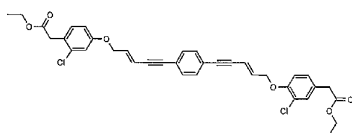
Step A:

- To a solution of (*E*)(*E*)(*S*)(*S*) 2-ethoxy-3-{4-[5-(4-[2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl]-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl}-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester (example 1) (88 mg 0.13 mmol) in THF (3 mL) and ethanol (3 mL) was added 1N sodium hydroxide (2 mL). After stirring at room temperature for 1h, the reaction mixture was concentrated in vacuo, added water and 1N hydrochloric acid to pH 1. The product was extracted with dichloromethane (x3) and the combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo to give the title compound as a crystalline product. The product was recrystallised from ethyl acetate and petroleum ether to give 35 mg of the title compound.

¹H NMR (acetone-*d*₆): δ 1.18 (6H, t), 2.95 (2H, dd), 3.10 (2H, dd), 3.42-3.53 (2H, m), 3.55-3.68 (2H, m), 4.07 (2H, dd), 4.63 (3H, dd), 6.07 (2H, dt), 6.39 (2H, dt), 6.85 (4H, d), 7.15 (4H, d), 7.38 (4H, s).

Example 3 (General procedure A)

- 15 (*E*)(*E*) 3-Chloro-4-{5-[4-[5-(3-chloro-4-ethoxycarbonylmethyl-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-acetic acid ethyl ester

Step C:

- 20 Under a atmosphere of nitrogen, azodicarboxylic dipiperidide (504 mg, 2.0 mmol) was added at 0-5°C to a stirred solution of tributylphosphine (404 mg, 2.0 mmol), (3-chloro-4-hydroxyphenyl)propionic acid ethyl ester (322 mg, 1.5 mmol) and (*E*)(*E*) 5-[4-(5-hydroxy-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl]-pent-2-en-4-yn-1-ol (example 1, Step A-B) (120 mg, 0.5 mmol) in dry THF (25 mL). After 1 h the reaction mixture was filtered, and the filtrate concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography using toluene graduated to toluene/ ethyl acetate (1:1) as eluent. The product was recrystallised from ethyl acetate to give 150 mg (48%) of the title compound.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.24 (6H, t), 3.53 (4H, s), 4.15 (4H, q), 4.71 (2H, d), 6.15 (2H, dt), 6.40 (2H, dt), 6.88 (2H, d), 7.14 (2H, dd), 7.33 (2H, d), 7.38 (4H, s).

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

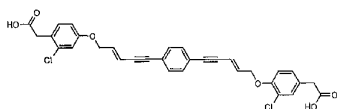
WO 03/033453

PCT/DK02/00692

50

Example 4 (General procedure E)

(E)(E) [4-(5-[4-[5-(4-Carboxymethyl-3-chloro-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy)-3-chloro-phenyl]-acetic acid

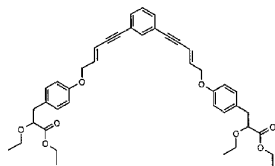
Step A:

To a solution of (E)(E) 3-chloro-4-(5-[4-[5-(3-chloro-4-ethoxycarbonylmethyl-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl]-acetic acid ethyl ester (example 3) (150 mg 0.24 mmol) in THF (8 mL) and ethanol (4 mL) was added 1N sodium hydroxide (4 mL). After stirring at room temperature for 1h, the reaction mixture was concentrated in vacuo, added water and 1N hydrochloride acid to pH 1. The product was extracted with dichloromethane (x3) and the combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo to give the title compound as a crystalline product. The product was recrystallised from ethyl acetate/THF and petroleum ether to give 90 mg (66%) of the title compound.

¹H NMR (acetone-*d*₆): δ 3.59 (4H, s), 4.62 (4H, d), 6.23 (2H, dt), 6.49 (2H, dt), 7.10 (2H, d), 7.23 (2H, dd), 7.40 (2H, d), 7.47 (4H, s).

Example 5 (General procedure A)

(E)(E)(S)(S) 2-Ethoxy-3-[4-[5-(3-[5-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl]-propionic acid ethyl ester



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

51

Step A-B:

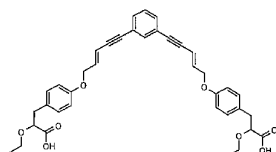
- To a solution of 1,3-diiodobenzene (2.64 g, 8.0 mmol) in diisopropylamine (25 mL) under a nitrogen atmosphere were added copper(I) iodide (75 mg, 0.4 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (80 mg, 0.07 mmol). After the mixture stirred for 1h, a solution of 2-penten-4-yn-1-ol (2.0 g, 24.0 mmol) in diisopropylamine (10 mL) was added. After stirring at 60°C for 16h, the reaction mixture was filtered and the filtrate evaporated to dryness. The product was purified by flash chromatography using toluene/ ethyl acetate (9:1) graduated to ethyl acetate as eluent to give 1.35 g (71%) of (E)(E) 5-[3-(5-hydroxy-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl]-pent-2-en-4-yn-1-ol.
- ¹H NMR (CDCl₃): δ 4.26 (4H, d), 5.95 (2H, dt), 6.35 (2H, dt), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.38 (2H, dd), 7.52 (1H, s).

Step C:

- Under a atmosphere of nitrogen, azodicarboxylic dipiperidine (423 mg, 1.68 mmol) was added at 0-5°C to a stirred solution of tributylphosphine (340 mg, 1.68 mmol), (S)-2-ethoxy-3-(4-hydroxyphenyl)-propionic acid ethyl ester (*Tetrahedron Letters*, Vol. **35**, No 19, 3139-3142, 1994)(400 mg, 1.68 mmol) and (E)(E) 5-[3-(5-hydroxy-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl]-pent-2-en-4-yn-1-ol (200 mg, 0.84 mmol) in dry THF (20 mL). After 1h the reaction mixture was filtered, and the filtrate concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography using toluene/ ethyl acetate (9:1) as eluent to give 130 mg (23%) of the title compound.
- ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.17 (6H, t), 1.22 (6H, t), 2.95 (4H, d), 3.30-3.42 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.98 (2H, t), 4.18 (4H, q), 4.62 (4H, dd), 6.05 (2H, dt), 6.39 (2H, dt), 6.85 (4H, d), 7.17 (4H, d), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.37 (2H, dd), 7.50 (1H, s).

Example 6 (General procedure E)

- (E)(E)(S)(S) 3-[4-[5-[3-[4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl]-2-ethoxy-propionic acid



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

52

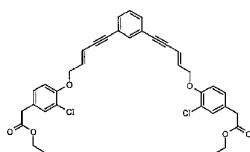
Step A:

To a solution of (*E*)(*E*)(*S*)(*S*) 2-ethoxy-3-{4-[5-(3-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy}-phenyl}-propionic acid ethyl ester (example 5) (130 mg 0.2 mmol) in THF (3 mL) and ethanol (3 mL) was added 1N sodium hydroxide (1.5 mL). After stirring at room temperature for 2h, the reaction mixture was concentrated in vacuo, added water and 1N hydrochloride acid to pH 1. The product was extracted with dichloromethane (x3) and the combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo to give the title compound as a crystalline product. The product was recrystallised from tetrachloromethane and petroleum ether to give 72 mg (58%) of the title compound.

¹H NMR (acetone-*d*₆): δ 1.12 (6H, t), 2.88 (2H, dd), 3.02 (2H, dd), 3.32-3.43 (2H, m), 3.57-3.68 (2H, m), 4.04 (2H, dd), 4.70 (4H, dd), 6.15 (2H, dt), 6.47 (2H, dt), 6.90 (4H, d), 7.23 (4H, d), 7.38-7.49 (m, 1H), 7.37 (2H, dd), 7.52 (1H, s).

Example 7 (General procedure A)

(*E*)(*E*) [3-Chloro-4-{5-[3-[5-(2-chloro-4-ethoxycarbonylmethyl-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy}-phenyl]-acetic acid ethyl ester

Step C:

Under a atmosphere of nitrogen, azodicarboxylic dipiperidide (423 mg, 1.68 mmol) was added at 0-5°C to a stirred solution of tributylphosphine (340 mg, 1.68 mmol), (3-chloro-4-hydroxyphenyl)propionic acid ethyl ester (361 mg, 1.68 mmol) and (*E*)(*E*) 5-[3-(5-hydroxy-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl]-pent-2-en-4-yn-1-ol (example 5, Step A-B) (200 mg, 0.84 mmol) in dry THF (20 mL). After 1 h the reaction mixture was filtered, and the filtrate concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography using toluene/ ethyl acetate (19:1) as eluent to give 180 mg (34%) of the title compound.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.26 (6H, t), 3.53 (4H, s), 4.15 (4H, q), 4.69 (2H, d), 6.13 (2H, dt), 6.39 (2H, dt), 6.87 (2H, d), 7.12 (2H, dd), 7.20-7.38 (5H, m), 7.50 (1H, s).

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

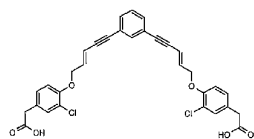
WO 03/033453

PCT/DK02/00692

53

Example 8 (General procedure E)

(E)(E) [4-(5-[3-[5-(4-Carboxymethyl-2-chloro-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy)-3-chloro-phenyl]-acetic acid



5

Step A:

To a solution of (E)(E) [3-chloro-4-(5-[3-[5-(2-chloro-4-ethoxycarbonylmethyl-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl]-acetic acid ethyl ester (example 7) (180 mg 0.28 mmol) in THF (3 mL) and ethanol (3 mL) was added 1N sodium hydroxide (1.5 mL).

After stirring at room temperature for 4h, the reaction mixture was concentrated in vacuo, added water and 1N hydrochloric acid to pH 1. The product was extracted with dichloromethane/isopropanol (x3) and the combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo to give 125 mg of the title compound as a crystalline product.

¹H NMR (acetone-*d*₆): δ 3.60 (4H, s), 4.82 (4H, d), 6.23 (2H, dt), 6.50 (2H, dt), 7.10 (2H, d), 7.23 (2H, dd), 7.39-7.50 (5H, m), 7.53 (1H, s).

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

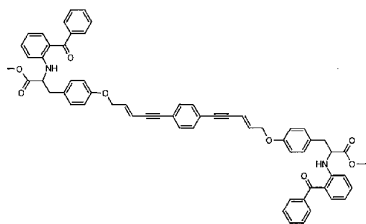
WO 03/033453

PCT/DK02/00692

54

Example 9 (General procedure A)

(*E*)(*E*)(*S*)(*S*) 2-(2-Benzoyl-phenylamino)-3-(4-{5-[4-(5-{4-[2-(2-benzoyl-phenylamino)-2-methoxycarbonyl-ethyl]-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-propionic acid methyl ester



5

Step C:

Under a atmosphere of nitrogen, azodicarboxylic dipiperidine (1.0 g, 4.0 mmol) was added at 0-5°C to a stirred solution of tributylphosphine (808 mg, 4.0 mmol), (*S*)-2-(2-benzoyloxy-phenylamino)-3-(4-hydroxyphenyl)-propionic acid methyl ester (820 mg, 2.18 mmol) and (*E*)(*E*) 5-[4-(5-hydroxy-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl]-pent-2-en-4-yn-1-ol (example 1, Step A-B) (260 mg, 1.1 mmol) in dry THF (20 mL). After 2 h the reaction mixture was filtered, and the filtrate concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography using toluene/ ethyl acetate (19:1) as eluent, to give 370 mg (36%) of the title compound as an oil.

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.12 (2H, dd), 3.23 (2H, dd), 3.70 (6H, s), 4.39 (2H, q), 4.60 (4H, d), 6.04 (2H, dt), 6.37 (2H, dt), 6.53-6.67 (4H, m), 6.85 (4H, d), 7.14-7.63 (22H, m), 8.87 (2H, d).

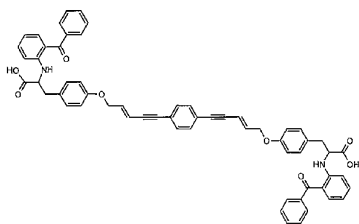
WO 03/033453

PCT/DK02/00692

55

Example 10 (General procedure E)

(E)(E)(S)(S) 2-(2-Benzoyl-phenylamino)-3-(4-{5-[4-(5-{4-[2-(2-benzoyl-phenylamino)-2-carboxy-ethyl]-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy}-phenyl)-propionic acid



5

Step A:

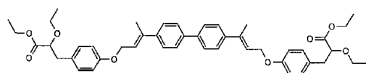
To a solution of (E)(E)(S)(S) 2-(2-benzoyl-phenylamino)-3-(4-{5-[4-(5-{4-[2-(2-benzoyl-phenylamino)-2-methoxycarbonyl-ethyl]-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy}-phenyl)-propionic acid methyl ester (example 9) (370 mg 0.39 mmol) in THF (3 mL) and ethanol (3 mL) was added 1N sodium hydroxide (2 mL). After stirring at room temperature for 1h, the reaction mixture was concentrated in vacuo, added water and 1N hydrochloride acid to pH 1. The product was extracted with dichloromethane (x3) and the combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo to give the title compound as a crystalline product. The product was recrystallised from ethyl acetate and petroleum ether to give 200 mg of the title compound.

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.15 (2H, dd), 3.29 (2H, dd), 4.40 (2H, bs), 4.55 (4H, d), 6.03 (2H, d), 6.35 (2H, dt), 6.57-6.74 (4H, m), 6.82 (4H, d), 7.22 (4H, d), 7.30-7.63 (18H, m), 8.85 (2H, bs).

Example 11 (General procedure F)

(E)(E)(S)(S) 2-Ethoxy-3-{4-[3-(4'-[3-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-1-methyl-propenyl]-biphenyl-4-yl)-but-2-enyloxy]-phenyl]-propionic acid ethyl ester

20



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

56

Step A:

Sodium (5.52 g, 0.24 mol) was dissolved in ethanol (200 mL). A solution of triethylphosphonoacetate (62.7 g, 0.28 mol) in ethanol (100 mL) was slowly added. The mixture was stirred for 20 min. and added a solution of 4-iodoacetophenone (49.21 g, 0.20 mol) in hot ethanol (200 mL). The mixture was stirred at 80°C for 66h. The mixture was cooled and ethanol evaporated. The residue was added 1N HCl (400 mL) and ethyl acetate (400 mL). The aqueous layer was further extracted with ethyl acetate (2 x 200 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The product was purified by column chromatography using heptane/ethyl ether (39:1) as eluent to give 30.0 g (46%) of (E) 3-(4-iodophenyl)but-2-enoic acid ethyl ester.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.31 (3H, t), 2.53 (3H, s), 4.21 (2H, q), 6.11 (1H, s), 7.19 (2H, d), 7.69 (2H, d).

Step B:

Under a atmosphere of nitrogen, (E) 3-(4-iodophenyl)but-2-enoic acid ethyl ester (10.1 g, 32.0 mmol) was dissolved in dry THF (300 mL). The solution was cooled to -15°C and slowly added a 1M solution of DIBAL-H in toluene (96.0 ml, 96.0 mmol). The mixture was slowly warmed to room temperature and stirred for 1h. Methanol (50 ml) was carefully added, followed by 1N HCl (500 ml) and the resulting mixture extracted with ethyl acetate (3 x 500ml). The combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO₄), and evaporated to give 8.8 g of (E) 3-(4-iodophenyl)but-2-en-1-ol.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.42 (1H, ds), 2.04 (3H, s), 4.35 (2H, d), 5.97 (1H, t), 7.13 (2H, d), 7.63 (2H, d).

Step C:

Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.46 g, 0.4 mmol, 4 mol%) was added, under nitrogen, to a stirred solution of (E) 3-(4-iodophenyl)but-2-en-1-ol (2.74 g, 10.0 mmol) in DME (100 mL), and the solution stirred at room temperature for 10 min. Aqueous 2M sodium carbonate (30.0 ml, 60.0 mmol) was then added, the mixture stirred for 10 min, then 4-acetylboronic acid (3.28 g, 20.0 mmol) was added, and the reaction mixture heated to 65°C for 18 h, under reflux. and at room temperature for another 3 days. The reaction mixture was diluted with 1N HCl (200 ml) and the products extracted into ethyl acetate (2 x 200 ml). The combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO₄), and evaporated to give the crude product, which was purified by column chromatography on silica gel using heptane/ethyl acetate (3:2) eluent) graduated to heptane/ethyl acetate (2:3) as eluent, to give 2.0 g (75%) of (E) 1-[4'-(3-hydroxy-1-methyl-propenyl)-biphenyl-4-yl]-ethanone.

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

57

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.12 (3H, s), 2.64 (3H, s), 4.41 (2H, q), 6.07 (1H, t), 7.51 (2H, d), 7.61 (2H, d), 7.71 (2H, d), 8.03 (2H, d).

Step D:

To a suspension of (*E*) 1-[4'-(3-hydroxy-1-methyl-propenyl)-biphenyl-4-yl]-ethanone (1.1 g, 4.13 mmol) in dichloromethane (40 mL) was under a atmosphere of nitrogen added imidazole (0.42 g, 6.20 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (0.78 g, 5.15 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 18 h. Dichloromethane (15 mL) was added and the reaction mixture was washed with water, sodium hydrogencarbonate solution and brine. The organic phase was dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The residue was submitted to column chromatography on silica gel, using heptane/ethyl acetate (4:1) as eluent, to give 1.36 g (87%) of (*E*) 1-[4'-(3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-methylpropenyl)-biphenyl-4-yl]ethanone. M.p. 100-106°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.13 (6H, s), 0.97 (9H, s), 2.10 (3H, s), 2.65 (3H, s), 4.13 (2H, d), 5.98 (1H, dt), 7.51 (2H, d), 7.60 (2H, d), 7.69 (2H, d), 8.02 (2H, d).

15 Step E:

Sodium (0.42 g, 18.0 mmol) was added to ethanol (50 mL) at 20°C and the mixture stirred until the metal had fully reacted. Triethyl phosphonoacetate (2.4 mL, 12.0 mmol) was added, the mixture stirred for 5 min., then (*E*) 1-[4'-(3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-methylpropenyl)-biphenyl-4-yl]ethanone (1.14 g, 3.0 mmol) was added to the stirred solution. The mixture was stirred at room temperature for 24h. The reaction mixture was added water and the product extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic phases were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The residue was submitted to column chromatography on silica gel, using heptane/ethyl acetate (4:1) as eluent, to give 1.13 g (81%) of (*E*)(*E*) 3-(4'-(3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-methoxy)-1-methylpropenyl)-biphenyl-4-yl)-but-2-enoic acid ethyl ester.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.12 (6H, s), 0.92 (9H, s), 1.32 (3H, t), 2.08 (3H, s), 2.62 (3H, s), 4.22 (2H, q), 4.42 (2H, d), 5.97 (1H, dt), 6.20 (1H, d), 7.43-7.63 (8H, m).

Step F:

A 1M solution of DIBAL-H in toluene (7.3 mL, 7.3 mmol) was, under a atmosphere of nitrogen, added dropwise at -70°C over 20 min. to a stirred solution of (*E*)(*E*) 3-(4'-(3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-methoxy)-1-methylpropenyl)-biphenyl-4-yl)-but-2-enoic acid ethyl ester (1.13 g, 2.43 mmol) in dry THF (25 mL). The mixture was stirred for 30 min. followed by 2h at room temperature. Ethanol (1 mL) was carefully added, followed by 1N HCl (50 mL) and the resulting mixture extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL). The combined organic extracts

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

58

were washed with brine, dried (MgSO_4), and evaporated to give 1.02 g (99%) of *(E)(E)* 3-(4'-{3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-methoxy]-1-methylpropenyl}-biphenyl-4-yl)-but-2-en-1-ol.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.13 (6H, s), 0.96 (9H, s), 1.57 (1H, s), 2.07 (3H, s), 2.13 (3H, s), 4.37-4.46 (4H, m), 5.85 (1H, t), 5.93 (1H, t), 7.46-7.52 (4H, m), 7.53-7.61 (4H, m).

5 Step G:

Under a atmosphere of nitrogen, azodicarboxylic dipiperidine (0.91 g, 3.62 mmol) was added at 0-5°C to a stirred solution of tributylphosphine (0.89 mL, 3.62 mmol), (*S*)-ethyl 2-ethoxy-3-(4-hydroxyphenyl)-propionate (0.60 g, 2.53 mmol) and *(E)(E)* 3-(4'-{3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-methoxy]-1-methylpropenyl}-biphenyl-4-yl)-but-2-en-1-ol (1.02 g, 2.41 mmol) in dry THF (15 mL). The mixture was warmed to room temperature, and stirred for 18 h. The resulting mixture was diluted with water and ethyl acetate, the aqueous layer collected and further extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried (MgSO_4) and evaporated. The crude product was then purified by column chromatography on silica using heptane/ethyl acetate (4:1) as eluent to give 1.18 g (76%) of *(E)(E)(S)* 3-(4-{3-[3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-methoxy]-1-methylpropenyl]-biphenyl-4-yl)-but-2-enoxy]-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid ethyl ester.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.13 (6H, s), 0.93 (9H, s), 1.18 (3H, t), 1.23 (3H, t), 2.07 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.95 (2H, d), 3.31-3.42 (1H, m), 3.55-3.67 (1H, m), 3.98 (1H, t), 4.17 (2H, q), 4.42 (2H, d), 4.73 (2H, d), 5.95 (1H, t), 6.12 (1H, t), 6.88 (2H, d), 7.18 (2H, d), 7.45-7.60 (8H, m).

20 Step H:

A solution of *(E)(E)(S)* 3-(4-{3-[3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-methoxy]-1-methylpropenyl]-biphenyl-4-yl)-but-2-enoxy]-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid ethyl ester (1.18 g, 1.84 mmol) in dry THF was cooled on ice and slowly added a 1.1 M solution of tetrabutylammonium fluoride in THF (1.93 mL, 1.93 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3h. The mixture was diluted with water and ethyl acetate, the aqueous layer collected and further extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried (MgSO_4) and evaporated to give 0.94 g of *(E)(E)(S)* 2-ethoxy-3-(4-{3-[3-(4'-hydroxy-1-methyl-propenyl)-biphenyl-4-yl]-but-2-enoxy]-phenyl)-propionic acid ethyl ester.

30 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.18 (3H, t), 1.22 (3H, t), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.96 (2H, d), 3.30-3.42 (1H, m), 3.53-3.67 (1H, m), 3.98 (1H, t), 4.17 (2H, q), 4.40 (2H, d), 4.74 (2H, d), 6.04 (1H, t), 6.12 (1H, t), 6.88 (2H, d), 7.18 (2H, d), 7.45-7.62 (8H, m).

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

59

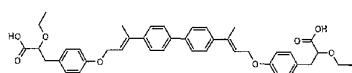
Step I:

Under a atmosphere of nitrogen, azodicarboxylic dipiperidine (0.50 g, 1.89 mmol) was added at 0-5°C to a stirred solution of tributylphosphine (0.37 mL, 1.89 mmol), (S)-ethyl 2-ethoxy-3-(4-hydroxyphenyl)-propionate (0.32 g, 1.32 mmol) and (E)(E)(S) 2-ethoxy-3-(4-{3-[4'-{3-hydroxy-1-methyl-propenyl}-biphenyl-4-yl]-but-2-enyloxy}-phenyl)-propionic acid ethyl ester (0.65 g, 1.26 mmol) in dry THF (15 ml). The mixture was warmed to room temperature, and stirred for 18 h. The resulting mixture was diluted with water and ethyl acetate, the aqueous layer collected and further extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated to give 580 mg (63%) of the title compound.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.17 (6H, t), 1.22 (6H, t), 2.16 (6H, s), 2.97 (4H, d), 3.27-3.43 (2H, m), 3.52-3.69 (2H, m), 3.98 (2H, t), 4.17 (4H, q), 4.73 (4H, d), 6.12 (2H, t), 6.88 (4H, d), 7.18 (4H, d), 7.43-7.63 (8H, m).

Example 12 (General procedure E)

(E)(E)(S) 3-[4-{3-[4'-{3-[4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy]-1-methyl-propenyl]-biphenyl-4-yl]-but-2-enyloxy}-phenyl]-2-ethoxy-propionic acid

**Step A:**

To a solution of (E)(E)(S) 2-ethoxy-3-{4-[3-[4'-{3-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-1-methyl-propenyl]-biphenyl-4-yl]-but-2-enyloxy}-phenyl)-propionic acid ethyl ester (example 11) (367 mg 0.5 mmol) in ethanol (10 mL) was added 1N sodium hydroxide (2 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18h, and at 60°C 1h. The resulting mixture was diluted with water and ethyl acetate, the aqueous layer collected and further extracted with ethyl acetate (3x). The organic layers were combined, washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated to give 180 mg (53%) of the title compound.

¹H NMR (CDCl₃ + 1 dr. DMSO): δ 1.15 (6H, t), 2.93 (2H, dd), 3.04 (2H, dd), 3.30-3.42 (2H, m), 3.60-3.71 (2H, m), 3.95 (2H, dd), 4.73 (4H, d), 6.11 (2H, t), 6.88 (4H, d), 7.21 (4H, d), 7.51 (4H, d), 7.57 (4H, d).

WO 03/033453

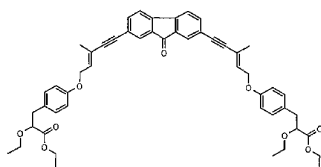
PCT/DK02/00692

60

Example 13 (General procedure A)

(E)(E)(S)(S) 2-Ethoxy-3-[4-[5-(7-[5-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl]-9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl]-propionic acid ethyl ester

5

Step A-B:

To a solution of 2,7-dibromo-9-fluorenone (338 mg, 1.0 mmol) in dry THF (17 mL) under a nitrogen atmosphere were added copper(I) iodide (30 mg, 0.16 mmol) and di-chlorobis(triphenylphosphine)palladium (II) (70 mg, 0.10 mmol), *trans*-3-methyl-2-penten-4-yn-1-ol (481 mg, 5.0 mmol) and dry isopropylamine (17 mL). After stirring at room temperature for 6h, the reaction mixture was filtered and the filtrate evaporated to dryness. The product was purified by column chromatography on silica using dichloromethane/ THF (10:1) as eluent to give 200 mg (71%) of (E)(E) 2,7-bis-(5-hydroxy-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-fluorene-9-one.

¹H NMR (DMSO): δ 1.87 (6H, s), 4.10 (4H, t), 4.83 (2H, t), 6.05 (2H, dt), 7.57 (2H, s), 7.66 (2H, d), 7.82 (2H, d).

Step C:

To a solution of (E)(E) 2,7-bis-(5-hydroxy-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-fluorene-9-one (179 mg, 0.49 mmol) in dry THF (10 mL) was under a atmosphere of nitrogen added triphenylphosphine (385 mg, 1.47 mmol) and (S)-2-ethoxy-3-(4-hydroxyphenyl)-propionic acid ethyl ester (487 mg, 1.96 mmol) and the mixture was cooled on ice. After stirring for 10 min. diethylazodicarboxylate (227 mg, 0.256 mmol) was added. After stirring for 1h the reaction mixture was added water and dichloromethane. The aqueous layer was further extracted with dichloromethane (2 x). The combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The product was purified by column chromatography using dichloromethane/THF (10:1) as eluent to give 220 mg (55%) of the title compound.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

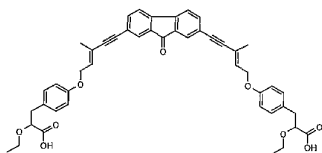
PCT/DK02/00692

61

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.17 (6H, t), 1.22 (6H, t), 1.98 (6H, s), 2.95 (4H, d), 3.30-3.40 (2H, m), 3.54-3.65 (2H, m), 3.98 (2H, t), 4.18 (4H, q), 4.62 (4H, d), 6.20 (2H, t), 6.85 (4H, d), 7.17 (4H, d), 7.43 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.68 (2H, s).

Example 14 (General procedure E)

- 5 (E)(E)(S)(S) 3-{4-[5-(7-{5-[4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl]-9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-2-ethoxy-propionic acid

Step A:

- 10 To a solution of (E)(E)(S)(S) 2-ethoxy-3-{4-[5-(7-{5-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl]-9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester (example 13) (185 mg, 0.23 mmol) in ethanol (10 mL) was added 1N sodium hydroxide (2.3 mL). After stirring at 60°C for 30 min., the reaction mixture was concentrated in vacuo, added water and 1N hydrochloride acid to pH 1. The product was extracted with dichloromethane (x3) and the combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo to give 160 mg of the title compound as a crystalline product.
- 15 ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.18 (6H, t), 1.98 (6H, s), 2.97 (2H, dd), 3.10 (2H, dd), 3.38-3.51 (2H, m), 3.57-3.69 (2H, m), 4.05 (2H, dd), 4.63 (4H, d), 6.17 (2H, t), 6.85 (4H, d), 7.15 (4H, d), 7.41 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.65 (2H, s).
- 20

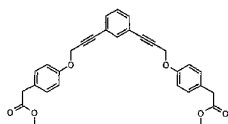
Example 15 (General procedure A)

[4-(3-{3-[3-(4-Methoxycarbonylmethyl-phenoxy)-prop-1-ynyl]-phenyl}-prop-2-ynyloxy)-phenyl]-acetic acid methyl ester

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

62

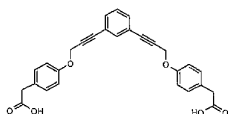
**Step C:**

Under a atmosphere of nitrogen, azodicarboxylic dipiperidine (406 mg, 1.61 mmol) was added at 0-5°C to a stirred solution of tributylphosphine (325 mg, 1.61 mmol), methyl 4-hydroxyphenylacetate (268 mg, 1.61 mmol) and 3-[3-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-phenyl]-prop-2-yn-1-ol (*J Pharmacol Exp Ther* 298: 1260-1268, 2001) (150 mg, 0.81 mmol) in dry THF (20 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h at 0-5°C, and at room temperature for 16 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography using heptane/ ethyl acetate (1:1) as eluent to give 218 mg (56%) of the title compound.

¹H NMR (DMSO): δ 3.35 (6H, s), 3.53 (4H, s), 5.03 (4H, s), 6.93 (2H, d), 7.22 (2H, d), 7.40 (2H, dd), 7.45-7.50 (3H, m).

Example 16 (General procedure E)

[4-(3-[3-(3-(4-Methoxycarbonylmethyl-phenoxy)-prop-1-ynyl]-phenyl]-prop-2-ynyloxy)-phenyl]-acetic acid

**Step A:**

To a solution of [4-(3-[3-(3-(4-methoxycarbonylmethyl-phenoxy)-prop-1-ynyl]-phenyl]-prop-2-ynyloxy)-phenyl]-acetic acid methyl ester (example 15) (200 mg, 0.42 mmol) in ethanol (3 mL) was added 1N sodium hydroxide (1.6 mmol, 1.6 mL). After stirring at room temperature for 16 h, the reaction mixture was added 1N hydrochloride acid to pH 1. The product was isolated by filtration and dried to give 100 mg (53%) of the title compound as a crystalline product.

¹H NMR (acetone-*d*₆): δ 3.55 (4H, s), 5.00 (4H, s), 7.00 (4H, d), 7.27 (4H, d), 7.38 (1H, dd), 7.43 (1H, s), 7.48 (2H, dd).

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

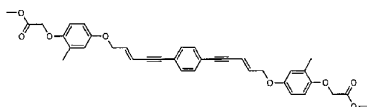
WO 03/033453

PCT/DK02/00692

63

Example 17 (General procedure A)

(*E*)(*E*) [4-(5-[4-(5-[4-Methoxycarbonylmethoxy-3-methyl-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy)-2-methyl-phenoxy]-acetic acid methyl ester



5

Step C:

Under a atmosphere of nitrogen, azodicarboxylic dipiperidine (252 mg, 1.0 mmol) was added at room emperature to a stirred solution of tributylphosphine (202 mg, 1.0 mmol), (4-hydroxy-2-methyl-phenoxy)-acetic acid methyl ester (WO 01/00603 A1)(170 mg, 0.86 mmol) and (*E*)(*E*) 5-[4-(5-hydroxy-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl]-pent-2-en-4-yn-1-ol (example 1, Step A-B) (103 mg, 0.43 mmol) in dry THF (20 mL). After 2 h the reaction mixture was added water and the product extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were dried, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography using heptane graduated to heptane/ ethyl acetate (1:1) as eluent to give 10 mg of the title compound.

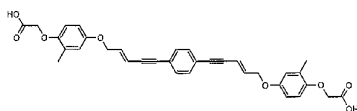
15

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.28 (6H, s), 3.78 (6H, s), 4.54-4.80 (4H, m), 4.80 (4H, s), 6.03 (2H, dt), 6.38 (2H, dt), 6.66 (4H, s), 6.78 (2H, s), 7.37 (4H, s).

Example 18 (General procedure E)

(*E*)(*E*) [4-(5-[4-(5-[4-Methoxycarbonylmethoxy-3-methyl-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy)-2-methyl-phenoxy]-acetic acid

20

**Step A:**

To a solution of (*E*)(*E*) [4-(5-[4-(5-[4-methoxycarbonylmethoxy-3-methyl-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy)-2-methyl-phenoxy]-acetic acid methyl ester (example 17) (15 mg, 0.025 mmol) in ethanol (15 mL) and THF (5 mL) was added 1N sodium

25

WO 03/033453

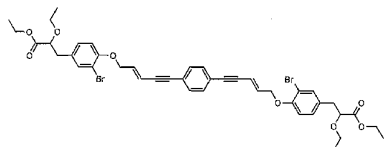
PCT/DK02/00692

64

hydroxide (1.0 mL). After stirring at room temperature for 30 min., the reaction mixture was added water and 1N hydrochloric acid to pH 1. The product was extracted with dichloromethane (x3) and the combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo to give 10 mg of the title compound.

5 **Example 19** (General procedure A)

(E)(E)(S)(S) 3-[3-Bromo-4-[5-[4-[5-[2-bromo-4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl]-2-ethoxy-propionic acid ethyl ester



10 **Step C:**

a) To a stirred solution of (S)-2-ethoxy-3-(4-hydroxyphenyl)-propionic acid ethyl ester (*Tetrahedron Letters*, Vol. **35**, No 19, 3139-3142, 1994) (9.5 g, 40 mmol) in dry methylene chloride (100 ml) was over 1 h dropwise added a solution of bromine in methylene chloride (40 ml) at room temperature. The reaction was stirred for 60 min, washed with saturated sodium sulfite and brine. The organic phase was dried (MgSO₄) and evaporated. The residue

15 was purified by column chromatography using heptane:ethyl acetate (9:1) as eluent to give 11.25 g (88 %) of (S)-3-(3-bromo-4-hydroxy-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid ethyl ester.
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.18 (3H, t), 1.23 (3H, t), 2.92 (2H, d), 3.30-3.43 (1H, m), 3.57-3.70 (1H, m), 3.96 (1H, dd), 4.18 (4H, q), 5.72 (1H, s), 6.90 (1H, d), 7.09 (1H, dd), 7.35 (1H, d).

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

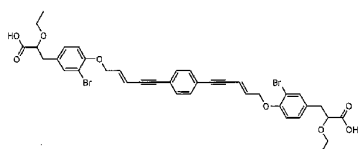
65

b) Under a atmosphere of nitrogen, azodicarboxylic dipiperidine (504 mg, 2.0 mmol) was added to a stirred solution of tributylphosphine (325 mg, 1.3 mmol), (S)-3-(3-bromo-4-hydroxy-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid ethyl ester (450 mg, 1.89 mmol) and (E)(E) 5-[4-(5-hydroxy-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl]-pent-2-en-4-yn-1-ol (example 1, step A-B) (150 mg, 0.63 mmol) in dry THF (30 mL). After 1 h the reaction mixture was added water and the product extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic phases were dried, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography using heptane/ethyl acetate (4:1) as eluent to give 250 mg of the title compound.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.18 (6H, t), 1.23 (6H, t), 2.95 (4H, m), 3.30-3.43 (2H, m), 3.55-3.67 (2H, m), 3.98 (2H, t), 4.18 (4H, q), 4.63 (4H, dd), 6.07 (2H, dt), 6.39 (2H, dt), 6.80 (2H, d), 7.13 (2H, dd), 7.38 (4H, s), 7.45 (2H, dd).

Example 20 (General procedure E)

(E)(E)(S)(S) 3-[3-Bromo-4-[5-(4-[5-[2-bromo-4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl]-2-ethoxy-propionic acid

**Step A:**

To a solution of (E)(E)(S)(S) 3-[3-bromo-4-[5-(4-[5-[2-bromo-4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl]-2-ethoxy-propionic acid ethyl ester (example 19) (250 mg 0.30 mmol) in THF (2 mL) and ethanol (3 mL) was added 1N sodium hydroxide (3 mL). After stirring at room temperature for 1h, the reaction mixture was concentrated in vacuo, added water and 1N hydrochloride acid to pH 1. The product was extracted with ethyl acetate (x3) and the combined organic phases were washed with water, dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo to give 230 mg of the title compound.

WO 03/033453

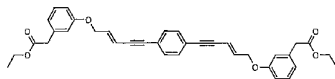
PCT/DK02/00692

66

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.18 (6H, t), 2.93 (2H, dd), 3.04 (2H, dd), 3.35-3.48 (2H, m), 3.58-3.72 (2H, m), 4.03 (2H, dd), 4.68 (4H, dd), 6.18 (2H, dt), 6.39 (2H, dt), 6.80 (2H, d), 7.15 (2H, dd), 7.39 (4H, s), 7.49 (2H, d), 10.24 (2H, bs).

Example 21 (General procedure A)

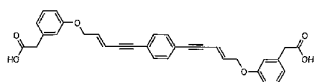
- 5 (E)(E) [3-(5-[4-[5-(3-Ethoxycarbonylmethyl-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl]-acetic acid ethyl ester

Step C:

- 10 Under an atmosphere of nitrogen, azodicarboxylic dipiperidine (325 mg, 1.3 mmol) was added to a stirred solution of (3-hydroxyphenyl)-acetic acid ethyl ester (340 mg, 1.89 mmol), (E)(E) 5-[4-(5-hydroxy-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl]-pent-2-en-4-yn-1-ol (example 1, step A-B) (150 mg, 0.63 mmol) and tributylphosphine (365 mg, 1.3 mmol) in dry THF (30 mL). After 1 h the reaction mixture was added water and the product extracted with ethyl acetate
- 15 (3x). The combined organic phases were washed with water, dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography using heptane/ ethyl acetate (4:1) as eluent to give 200 mg of the title compound.
- ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.23 (6H, t), 3.55 (4H, s), 4.15 (4H, q), 4.62 (4H, dd), 6.05 (2H, dt), 6.38 (2H, dt), 6.78-6.92 (6H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 7.37 (4H, s).

- 20 **Example 22** (General procedure E)

(E)(E) [3-(5-[4-[5-(3-Ethoxycarbonylmethyl-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl]-acetic acid



- 25 Step A:

To a solution of (E)(E) [3-(5-[4-[5-(3-ethoxycarbonylmethyl-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl]-acetic acid ethyl ester (example 21) (200 mg,

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

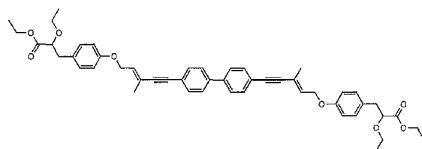
67

0.35 mmol) in THF (2 mL) and ethanol (6 mL) was added 1N sodium hydroxide (1 mL). After stirring at room temperature for 3 h, the reaction mixture was added 1N hydrochloride acid and ethyl acetate. The title compound was isolated by filtration of the mixture in 50 mg yield.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.53 (4H, s), 4.69 (4H, d), 6.16 (2H, d), 6.44 (2H, dt), 6.80-6.92 (6H, m), 7.23 (2H, t), 7.45 (4H, s).

Example 23 (General procedure A)

(E)(E)(S)(S) 2-Ethoxy-3-{4-[5-(4'-[5-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonylethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl]-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester



Step A-B:

To a solution of 4,4'-diiodobiphenyl (1.22 g, 3.0 mmol) in diisopropylamine (12 mL) under a nitrogen atmosphere were added copper(I) iodide (30 mg, 0.15 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (30 mg, 0.03 mmol). After stirring for 1 h, a solution of trans-3-methyl-2-pentene-4-yn-1-ol (1.15 g, 12.0 mmol) in diisopropylamine (6 mL) was added. After stirring at 60°C for 8 h, the reaction mixture was filtered and the filtrate evaporated to dryness. The product was purified by flash chromatography using dichloromethane/THF (20:1) as eluent to give 603 mg (59%) of (E)(E) 5-[4'-(5-hydroxy-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl]-3-methyl-pent-2-en-4-yn-1-ol.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.87 (6H, s), 4.10 (4H, t), 4.80 (2H, t), 6.01 (2H, t), 7.53 (4H, d), 7.73 (4H, d).

Step C:

Under a atmosphere of nitrogen, diethyl azodicarboxylate (261 mg, 1.5 mmol) was added at 0-5°C to a stirred solution of (S)-2-ethoxy-3-(4-hydroxyphenyl)-propionic acid ethyl ester (*Tetrahedron Letters*, Vol. **35**, No 19, 3139-3142, 1994)(476 mg, 2.0 mmol), (E)(E) 5-[4'-(5-hydroxy-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl]-3-methyl-pent-2-en-4-yn-1-ol (171 mg, 0.50 mmol) and triphenylphosphine (393 mg, 1.5 mmol), in dry THF (10 mL). After stirring at 0-5°C for 1 h, the reaction mixture was added water and the product extracted with di-

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

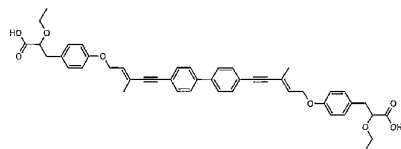
68

chloromethane (2x). The combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography using dichloromethane/THF (40:1) as eluent to give 213 mg (56%) of the title compound.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.17 (6H, t), 1.22 (6H, t), 2.00 (6H, s), 2.97 (4H, d), 3.30-3.41 (2H, m), 3.55-3.67 (2H, m), 3.97 (2H, t), 4.15 (4H, q), 4.63 (4H, d), 6.18 (2H, dt), 6.85 (4H, d), 7.17 (4H, d), 7.49 (4H, d), 7.57 (4H, d).

Example 24 (General procedure E)

(E)(E)(S)(S) 2-Ethoxy-3-{4-[5-(4'-[5-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl)ethyl]-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl]-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-propionic acid



Step A:

To a solution of (E)(E)(S)(S) 2-ethoxy-3-{4-[5-(4'-[5-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl)ethyl]-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl]-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester (example 23) (210 mg 0.27 mmol) in ethanol (10 mL) was added 1N sodium hydroxide (2.7 mL). After stirring at 60°C for 30 min, the reaction mixture was concentrated in vacuo and added 1N hydrochloric acid. The product was extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo to give 170 mg (87%) of the title compound.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.19 (6H, t), 2.00 (6H, s), 2.97 (2H, dd), 3.08 (2H, dd), 3.39-3.50 (2H, m), 3.55-3.68 (2H, m), 4.05 (2H, dd), 4.63 (4H, d), 6.20 (2H, dt), 6.85 (4H, d), 7.18 (4H, d), 7.48 (4H, d), 7.53 (4H, d).

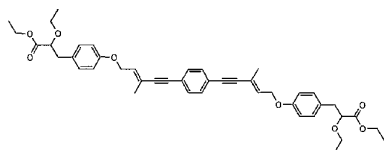
WO 03/033453

PCT/DK02/00692

69

Example 25 (General procedure A)

(E)(E)(S)(S) 2-Ethoxy-3-[4-[5-[4-[5-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonylethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl]-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl]-propionic acid ethyl ester

5 **Step A-B:**

To a solution of 1,4-diiodobenzene (0.99 g, 3.0 mmol) in diisopropylamine (12 mL) under a nitrogen atmosphere were added copper(I) iodide (30 mg, 0.15 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (30 mg, 0.03 mmol). After stirring for 1h, a solution of trans-3-methyl-2-pentene-4-yn-1-ol (1.15 g, 12.0 mmol) in diisopropylamine (6 mL) was added. After stirring at 60°C for 8 h, the reaction mixture was filtered and the filtrate evaporated to dryness. The product was purified by flash chromatography using dichloromethane/THF (20:1) as eluent to give 500 mg (63%) of (E)(E) 5-[4-(5-hydroxy-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl]-3-methyl-pent-2-en-4-yn-1-ol.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.83 (6H, s), 4.08 (4H, t), 4.80 (2H, t), 5.98 (2H, t), 7.42 (4H, s).

15 **Step C:**

Under a atmosphere of nitrogen, diethyl azodicarboxylate (261 mg, 1.5 mmol) was added at 0-5°C to a stirred solution of (S)-2-ethoxy-3-(4-hydroxyphenyl)-propionic acid ethyl ester (*Tetrahedron Letters*, Vol. **35**, No 19, 3139-3142, 1994)(476 mg, 2.0 mmol), (E)(E) 5-[4-(5-hydroxy-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl]-3-methyl-pent-2-en-4-yn-1-ol (133 mg, 0.50 mmol) and triphenylphosphine (393 mg, 1.5 mmol), in dry THF (10 mL). After stirring at 0-5°C for 1h, the reaction mixture was added water and the product extracted with dichloromethane (2x). The combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography using dichloromethane/THF (40:1) as eluent to give 290 mg (82%) of the title compound.

25 ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.18 (6H, t), 1.23 (6H, t), 1.97 (6H, s), 2.95 (4H, d), 3.30-3.41 (2H, m), 3.53-3.63 (2H, m), 3.98 (2H, t), 4.17 (4H, q), 4.63 (4H, d), 6.18 (2H, dt), 6.82 (4H, d), 7.15 (4H, d), 7.36 (4H, s).

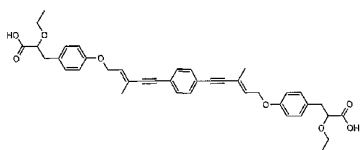
WO 03/033453

PCT/DK02/00692

70

Example 26 (General procedure E)

(E)(E)(S)(S) 2-Ethoxy-3-{4-[5-{4-[5-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonylethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl}-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-propionic acid

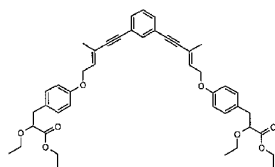
5 **Step A:**

To a solution of (E)(E)(S)(S) 2-ethoxy-3-{4-[5-{4-[5-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonylethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl}-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester (example 25) (280 mg 0.40 mmol) in ethanol (10 mL) was added 1N sodium hydroxide (4.0 mL). After stirring at 60°C for 30 min, the reaction mixture was concentrated in vacuo and added 1N hydrochloride acid. The product was extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo to give 241 mg (93%) of the title compound.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.18 (6H, t), 1.98 (6H, s), 2.95 (2H, dd), 3.07 (2H, dd), 3.37-3.49 (2H, m), 3.57- 3.68 (2H, m), 4.04 (2H, dd), 4.62 (4H, d), 6.16 (2H, dt), 6.83 (4H, d), 7.18 (4H, d), 7.36 (4H, s).

Example 27 (General procedure A)

(E)(E)(S)(S) 2-Ethoxy-3-{4-[5-{3-[5-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl}-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester



20

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

71

Step A-B:

- To a solution of 1,3-diiodobenzene (0.99 g, 3.0 mmol) in diisopropylamine (12 mL) under a nitrogen atmosphere were added copper(I) iodide (30 mg, 0.15 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (30 mg, 0.03 mmol). After stirring for 1h, a solution of
- 5 trans-3-methyl-2-pentene-4-yn-1-ol (1.15 g, 12.0 mmol) in diisopropylamine (6 mL) was added. After stirring at 60°C for 8 h, the reaction mixture was filtered and the filtrate evaporated to dryness. The product was purified by flash chromatography using dichloromethane/THF (20:1) as eluent to give 780 mg (99%) of (E)(E) 5-[3-(5-hydroxy-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl]-3-methyl-pent-2-en-4-yn-1-ol.
- 10 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.84 (6H, s), 4.07 (4H, t), 4.82 (2H, t), 6.01 (2H, t), 7.35-7.45 (3H, m), 7.48 (1H, s).

Step C:

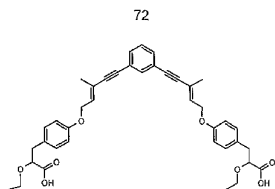
- Under a atmosphere of nitrogen, diethyl azodicarboxylate (261 mg, 1.5 mmol) was added at 0°C to a stirred solution of (S)-2-ethoxy-3-(4-hydroxyphenyl)-propionic acid ethyl ester (*Tetrahedron Letters*, Vol. **35**, No 19, 3139-3142, 1994)(476 mg, 2.0 mmol), (E)(E) 5-[3-(5-hydroxy-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl]-3-methyl-pent-2-en-4-yn-1-ol (133 mg, 0.50 mmol) and triphenylphosphine (393 mg, 1.5 mmol), in dry THF (10 mL). After stirring at 0°C for 1h, the reaction mixture was added water and the product extracted with dichloromethane (2x). The combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo.
- 20 The crude product was purified by flash chromatography using dichloromethane/THF (40:1) as eluent to give 250 mg (71%) of the title compound.
- ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.18 (6H, t), 1.23 (6H, t), 1.97 (6H, s), 2.95 (4H, d), 3.30-3.41 (2H, m), 3.53-3.63 (2H, m), 3.98 (2H, t), 4.17 (4H, q), 4.63 (4H, d), 6.18 (2H, dt), 6.82 (4H, d), 7.17 (4H, d), 7.20-7.28 (1H, dd), 7.35 (2H, d), 7.52 (1H, s).

25 **Example 28** (General procedure E)

(E)(E)(S)(S) 2-Ethoxy-3-{4-[5-{3-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl}-phenyl]-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy}-phenyl}-propionic acid

WO 03/033453

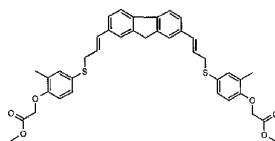
PCT/DK02/00692

**Step A:**

- To a solution of (*E*)(*E*)(*S*)(*S*) 2-ethoxy-3-{4-[5-(3-[5-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester (example 27) (255 mg 0.36 mmol) in ethanol (10 mL) was added 1N sodium hydroxide (3.6 mL). After stirring at 60°C for 30 min, the reaction mixture was concentrated in vacuo and added 1N hydrochloride acid. The product was extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo to give 232 mg (99%) of the title compound.
- ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.18 (6H, t), 1.98 (6H, s), 2.95 (2H, dd), 3.07 (2H, dd), 3.37-3.49 (2H, m), 3.57-3.68 (2H, m), 4.04 (2H, dd), 4.62 (4H, d), 6.16 (2H, dt), 6.83 (4H, d), 7.18 (4H, d), 7.25 (1H, dd), 7.35 (2H, d), 7.50 (1H, s).

Example 29

- [4-(3-[7-[3-(4-Methoxycarbonylmethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-propenyl]-9*H*-fluoren-2-yl)-allylsulfanyl]-2-methyl-phenoxy]-acetic acid methyl ester



(General procedure G)

Step A-B:

- A mixture of 2,7-dibromofluorene (Ber. 53, 1236 (1920)) (48.6 g, 0.15 mmol), palladium(II)acetate (1.0 g, 4.45 mmol), triphenylphosphine (3.0 g, 11.4 mmol), triethylamine (30.3 g, 0.3 mol), methyl acrylate (38.7 g, 0.45 mol) and dimethylformamide (150 mL) was stirred

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

73

and heated at 110°C for 7 h. The mixture was poured into 1 l water, the resulted solid was filtered off and recrystallized from chloroform to give 36.8 g (74%) of fluorine-2,7-diacrylic acid dimethyl ester. M.p. 206-209 °C.

Step C:

- 5 A solution of aluminium chloride (19.6 g 0.147 mol) in diethyl ether (150 mL) was added to lithium aluminium hydride (16.6 g, 0.44 mol) in diethyl ether (150 mL) and the mixture was stirred for 30 min. Fluorine-2,7-diacrylic acid dimethyl ester (25.5 g, 76.3 mmol) in THF (1000 mL) was added portionwise to the mixture at 25-50 °C and the stirring was continued for 8 h. 20% NaOH (150 mL) was added dropwise, the suspension was decanted and
- 10 the organic phase was poured into water (3000 mL). After 3 days in refrigerator 3-[7-(3-hydroxy-propenyl)-9H-fluoren-2-yl-propenol] was filtered off and recrystallized from chloroform/methanol yielding 16.5 g (78%) of yellow solid.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ 3.88 (2H, s), 4.13 (4H, t), 4.87 (2H, t), 6.40 (2H, dt), 6.60 (2H, d), 7.40 (2H, d), 7.80 (2H, s), 7.77 (2H, d).

15

(General procedure A)

Step C:

- a) o-Cresol (100 g, 0.925 mol) was dissolved in 2-butanone (1200 ml), potassium carbonate (191.7 g, 1.5 mol) and ethyl bromoacetate (162.2 g, 0.971 mol) were added and the mixture was refluxed under stirring for 24 h and then left to stand overnight. The solid was filtered off, the filtrate was evaporated and dissolved in benzene (400 ml). The solution was washed with water (200 ml), 5% solution of sodium carbonate (100 ml) and dried over MgSO₄. The residue (cca 200 g) was distilled in vacuo. This afforded 161.9 g (90.1 %) of (2-methyl-phenoxy)-acetic acid ethyl ester, b.p. 120-130 °C/2 kPa.
- 25 b) Chlorosulfonic acid (180.9 g, 1.553 mol) was cooled to -2 - 0 °C and then the above (2-methyl-phenoxy)-acetic acid ethyl ester (75.35 g, 0.388 mol) was added dropwise under stirring at such rate that the temperature of the reaction mixture did not exceed 0 °C (20 min). The mixture was left to warm to ambient temperature (1 h) and then poured on crushed ice (1 kg). The crystalline product was filtered off, washed with water (500 ml) and
- 30 dried on air to constant weight. This gave 108.4 g (95.5 %) crude (4-chlorosulfonyl-2-methylphenoxy)-acetic acid ethyl ester. The product was crystallized from cyclohexane (500 ml) affording 73.3 g (64.6 %) pure product. M.p. 86-89 °C.
- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (2 H, m), 6.80 (1 H, m), 4.76 (2 H, s), 4.29 (2H, q), 2.37 (3 H, s), 1.31 (3 H, s).

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

74

- c) To the mixture of above (4-chlorosulfonyl-2-methylphenoxy)-acetic acid ethyl ester (97.7 g, 0.333 mol), tin (189.9 g, 1.59 mol) and methanol (170 ml) concentrated hydrochloric acid was added dropwise under vigorous stirring during 20 min. The reaction became exothermic and began to reflux spontaneously. The reaction mixture was further heated to reflux for 3 hours, then cooled and poured to crushed ice (1 kg). The mixture was extracted with diethyl ether (3 x 200 ml), the ethereal solutions were washed with water (2 x 80 ml), dried over MgSO_4 and evaporated *in vacuo*. The residue (97.7 g) was dissolved in benzene (300 ml), passed through column of silica gel (Fluka 60, 800 g) and the column was washed with benzene (2500 ml). Collected benzene solutions were evaporated and the residue was distilled *in vacuo*. This afforded 41.3 g (58.4 %) of (4-mercapto-2-methylphenoxy)-acetic acid methyl ester as oil, b.p. 136.5-137 °C/133 Pa.
- ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7.04 (m) + 7.04 (m), Σ 2 H, 6.54 (1 H, m), 2.20 (3 H, m), 4.56 (2 H, s), 3.73 (3 H, s), 3.34 (1 H, s).
- d) The above 3-[7-(3-hydroxy-propenyl)-9H-fluoren-2-yl]-propenol (85 mg, 0.3 mmol) and tributylphosphine (242 mg, 1.2 mmol) in dry THF (10 mL) was cooled on ice and under an atmosphere of nitrogen added azodicarboxylic dipiperidine (302 mg, 1.2 mmol). After stirring for 10 min at 0 °C, the reaction mixture was slowly added the above (4-mercapto-2-methylphenoxy)-acetic acid methyl ester (255 mg, 1.2 mmol). After stirring at 0 °C for 2 h and at room temperature for 16 h, the reaction mixture was added water (20 mL) and the product extracted with dichloromethane (3x25 mL). The combined organic phases were dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography using heptane/ ethyl acetate (5:2) followed by dichloromethane as eluent to give 34 mg (17%) of the title compound.
- ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.25 (6H, s), 3.62 (2H, d), 3.79 (6H, s), 3.85 (2H, s), 4.62 (4H, s), 6.25 (2H, dt), 6.37 (2H, d), 6.62 (2H, d), 7.21 (1H, d), 7.25 (2H, s), 7.28 (2H, d), 7.48 (2H, s), 7.63 (2H, d).

PHARMACOLOGICAL METHODS

In vitro PPARalpha, PPARgamma and PPARdelta activation activity

- The PPAR transient transactivation assays are based on transient transfection into human HEK293 cells of two plasmids encoding a chimeric test protein and a reporter protein respectively. The chimeric test protein is a fusion of the DNA binding domain (DBD) from the yeast GAL4 transcription factor to the ligand binding domain (LBD) of the human PPAR proteins. The PPAR-LBD moiety harbored in addition to the ligand binding pocket also the na-

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

75

five activation domain (activating function 2 = AF2) allowing the fusion protein to function as a PPAR ligand dependent transcription factor. The GAL4 DBD will direct the chimeric protein to bind only to Gal4 enhancers (of which none existed in HEK293 cells). The reporter plasmid contained a Gal4 enhancer driving the expression of the firefly luciferase protein. After
5 transfection, HEK293 cells expressed the GAL4-DBD-PPAR-LBD fusion protein. The fusion protein will in turn bind to the Gal4 enhancer controlling the luciferase expression, and do nothing in the absence of ligand. Upon addition to the cells of a PPAR ligand luciferase protein will be produced in amounts corresponding to the activation of the PPAR protein. The amount of luciferase protein is measured by light emission after addition of the appropriate
10 substrate.

CELL CULTURE AND TRANSFECTION

HEK293 cells were grown in DMEM + 10% FCS. Cells were seeded in 96-well plates the day before transfection to give a confluency of 50-80 % at transfection. A total of 0,8 µg DNA containing 0,64 µg pM1α/LBD, 0,1 µg pCMVβGal, 0,08 µg pGL2(Gal4)₆ and
15 0,02 µg pADVANTAGE was transfected per well using FuGene transfection reagent according to the manufacturers instructions (Roche). Cells were allowed to express protein for 48 h followed by addition of compound.

Plasmids: Human PPAR α, γ and δ was obtained by PCR amplification using cDNA synthesized by reverse transcription of mRNA from human liver, adipose tissue and placenta respectively. Amplified cDNAs were cloned into pCR2.1 and sequenced. The ligand binding domain (LBD) of each PPAR isoform was generated by PCR (PPARα: aa 167 - C-terminus; PPARγ: aa 165 - C-terminus; PPARδ: aa 128 - C-terminus) and fused to the DNA binding domain (DBD) of the yeast transcription factor GAL4 by subcloning fragments in frame into
20 the vector pM1 (Sadowski et al. (1992), Gene 118, 137) generating the plasmids pM1αLBD, pM1γLBD and pM1δ. Ensuing fusions were verified by sequencing. The reporter was constructed by inserting an oligonucleotide encoding five repeats of the GAL4 recognition sequence (5 x CCGAGTACTGTCCTCCG(AG)) (Webster et al. (1988), Nucleic Acids Res. 16, 8192) into the vector pGL2 promoter (Promega) generating the plasmid pGL2(GAL4)₅. pCMVβGal was purchased from Clontech and pADVANTAGE was purchased from Promega.

30 IN VITRO TRANSACTIVATION ASSAY

Compounds: All compounds were dissolved in DMSO and diluted 1:1000 upon addition to the cells. Compounds were tested in quadruple in concentrations ranging from 0.001 to 300

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

76

μM. Cells were treated with compound for 24 h followed by luciferase assay. Each compound was tested in at least two separate experiments.

Luciferase assay: Medium including test compound was aspirated and 100 μl PBS incl. 1mM Mg⁺⁺ and Ca⁺⁺ was added to each well. The luciferase assay was performed using the LucLite kit according to the manufacturers instructions (Packard Instruments). Light emission was quantified by counting on a Packard LumiCounter. To measure β-galactosidase activity 25 μl supernatant from each transfection lysate was transferred to a new microplate. β-galactosidase assays were performed in the microwell plates using a kit from Promega and read in a Labsystems Ascent Multiscan reader. The β-galactosidase data were used to normalize (transfection efficiency, cell growth etc.) the luciferase data.

STATISTICAL METHODS

The activity of a compound is calculated as fold induction compared to an untreated sample. For each compound the efficacy (maximal activity) is given as a relative activity compared to to Wy14,643 for PPAR_α, Rosiglitazone for PPAR_γ and Carbacyclin for PPAR_δ. The EC50 is the concentration giving 50% of maximal observed activity. EC50 values were calculated via non-linear regression using GraphPad PRISM 3.02 (GraphPad Software, San Diego, Ca). The results were expressed as means ± SD.

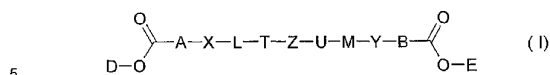
WO 03/033453

PCT/DK02/00692

77

CLAIMS

1. A compound of the general formula (I):



wherein A is C₁₋₃-alkylene which is optionally substituted with one or more substituents selected from

- 10
- halogen or
 - C₁₋₃-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₆-cycloalkoxy, C₁₋₆-alkylthio, C₃₋₆-cycloalkylthio or aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen; or
 - NR₁R₂ wherein R₁ represents hydrogen or C₁₋₃-alkyl and R₂ represents -R₃-(C=O)-R₄ wherein:

15

 - R₃ represents C₁₋₆-alkylene, C₂₋₆-alkenylene, C₄₋₆-cycloalkylene, C₄₋₆-cycloalkenylene, or arylene optionally substituted with one or more halogens;
 - R₄ represents aryl optionally substituted with one or more halogens; or

20 A is -O-A' or -S-A' wherein -O- or -S- is linked to X in formula (I) and wherein A' is C₁₋₃-alkylene which is optionally substituted with one or more substituents selected from

- 25
- halogen or
 - C₁₋₃-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₆-cycloalkoxy, C₁₋₆-alkylthio, C₃₋₆-cycloalkylthio or aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen; or
 - NR₁R₂ wherein R₁ represents hydrogen or C₁₋₃-alkyl and R₂ represents -R₃-(C=O)-R₄ wherein:

30

 - R₃ represents C₁₋₆-alkylene, C₂₋₆-alkenylene, C₄₋₆-cycloalkylene, C₄₋₆-cycloalkenylene, or arylene optionally substituted with one or more halogens;
 - R₄ represents aryl optionally substituted with one or more halogens; and

B is C₁₋₃-alkylene which is optionally substituted with one or more substituents selected from

- halogen or

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

78

- C₁₋₃-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₆-cycloalkoxy, C₁₋₆-alkylthio, C₃₋₆-cycloalkylthio or aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen; or
 - NR₁R₂ wherein R₁ represents hydrogen or C₁₋₃-alkyl and R₂ represents -R₃-(C=O)-R₄ wherein:
 - 5 o R₃ represents C₁₋₆-alkylene, C₂₋₆-alkenylene, C₄₋₆-cycloalkylene, C₄₋₆-cycloalkenylene, or arylene optionally substituted with one or more halogens;
 - o R₄ represents aryl optionally substituted with one or more halogens; or
- 10 B is -O-B' or -S-B' wherein -O- or -S- is linked to Y in formula (I) and wherein B' is C₁₋₃-alkylene which is optionally substituted with one or more substituents selected from
- halogen or
 - C₁₋₃-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₆-cycloalkoxy, C₁₋₆-alkylthio, C₃₋₆-cycloalkylthio or aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen; or
- 15 • NR₁R₂ wherein R₁ represents hydrogen or C₁₋₃-alkyl and R₂ represents -R₃-(C=O)-R₄ wherein:
- o R₃ represents C₁₋₆-alkylene, C₂₋₆-alkenylene, C₄₋₆-cycloalkylene, C₄₋₆-cycloalkenylene, or arylene optionally substituted with one or more halogens;
 - 20 o R₄ represents aryl optionally substituted with one or more halogens; and
- D is H, C₁₋₆-alkyl or C₃₋₆-cycloalkyl; and
- E is H, C₁₋₆-alkyl or C₃₋₆-cycloalkyl; and
- 25 L and M are independently -O- or -S-; and
- T is C₃₋₉ divalent unsaturated carbon chain optionally substituted with one or more substituents selected from
- 30 • halogen or hydroxy; or
- aryl, aralkoxy, C₁₋₃-alkoxy which is optionally substituted with halogen; and
- U is C₃₋₉ divalent unsaturated carbon chain optionally substituted with one or more substituents selected from
- 35 • halogen or hydroxy; or

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

79

- aryl, aralkoxy, C₁₋₃-alkoxy which is optionally substituted with halogen; and

X is arylene or heteroarylene each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from

- 5
- halogen or hydroxy; or
 - C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-cycloalkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₆-cycloalkoxy, C₁₋₆-alkylthio, C₃₋₆-cycloalkylthio each of which is optionally substituted with one or more halogen; or

Y is arylene or heteroarylene each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from

- 10
- halogen or hydroxy; or
 - C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-cycloalkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₆-cycloalkoxy, C₁₋₆-alkylthio, C₃₋₆-cycloalkylthio each of which is optionally substituted with one or more halogen; or

- 15
- Z is arylene, heteroarylene or a divalent polycyclic ringsystem each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from

- halogen, oxo or hydroxy; or
- C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-cycloalkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₆-cycloalkoxy, C₁₋₆-alkylthio, C₃₋₆-cycloalkylthio each of which is optionally substituted with one or more halogen; or

20

a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, or any tautomeric forms, stereoisomers, mixture of stereoisomers including a racemic mixture, or polymorphs.

- 25
2. A compound according to claim 1 wherein A is C₁₋₃-alkylene, which is optionally substituted with one or more substituents selected from

- methyl, C₁₋₃-alkoxy, C₃₋₆-cycloalkoxy or benzyloxy each of which is optionally substituted with halogen; or

- 30
- NR₁R₂ wherein R₁ represents hydrogen and R₂ represents -R₃-(C=O)-R₄ wherein:
 - R₃ represents C₁₋₅-alkylene, C₂₋₆-alkenylene, C₄₋₆-cycloalkylene, C₄₋₆-cycloalkenylene, or phenylene optionally substituted with one or more halogens;
 - R₄ represents phenyl optionally substituted with one or more halogens.

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

80

3. A compound according to claim 2 wherein A is methylene or ethylene each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from
- methoxy or ethoxy; or
 - NR_1R_2 wherein R_1 represents hydrogen and R_2 represents $-\text{R}_3-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_4$ wherein R_3 and R_4 represents phenyl.
4. A compound according to any one of the claims 2-3 wherein A is ethylene which is optionally substituted with ethoxy.
5. A compound according to claim 1 wherein A is $-\text{O}-\text{A}'$ or $-\text{S}-\text{A}'$ wherein $-\text{O}-$ or $-\text{S}-$ is linked to X in formula (I) and wherein A' is C_{1-3} -alkylene which is optionally substituted with one or more substituents selected from
- halogen or
 - C_{1-3} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{3-6} -cycloalkoxy or aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen.
6. A compound according to claim 5 wherein A is $-\text{O}-\text{A}'$ or $-\text{S}-\text{A}'$ wherein $-\text{O}-$ or $-\text{S}-$ is linked to X in formula (I) and wherein A' is methylene or ethylene each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from methyl, methoxy or ethoxy.
7. A compound according to any one of the preceding claims wherein B is C_{1-3} -alkylene, which is optionally substituted with one or more substituents selected from
- methyl, C_{1-3} -alkoxy, C_{3-6} -cycloalkoxy or benzyloxy each of which is optionally substituted with halogen; or
 - NR_1R_2 wherein R_1 represents hydrogen and R_2 represents $-\text{R}_3-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_4$ wherein:
 - R_3 represents C_{1-6} -alkylene, C_{2-6} -alkenylene, C_{4-6} -cycloalkylene, C_{4-6} -cycloalkenylene, or phenylene optionally substituted with one or more halogens;
 - R_4 represents phenyl optionally substituted with one or more halogens.
8. A compound according to claim 7 wherein B is methylene or ethylene each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from
- methoxy or ethoxy; or
 - NR_1R_2 wherein R_1 represents hydrogen and R_2 represents $-\text{R}_3-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_4$ wherein R_3 and R_4 represents phenyl.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

81

9. A compound according to any one of the claims 7-8 wherein B is ethylene which is optionally substituted with ethoxy.

10. A compound according to any one of the claims 1 to 7 wherein B is -O-B' or -S-B' wherein -O- or -S- is linked to Y in formula (I) and wherein B' is C₁₋₃-alkylene which is optionally substituted with one or more substituents selected from
- halogen or
 - C₁₋₃-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₆-cycloalkoxy or aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen.

10

11. A compound according to claim 10 wherein B is -O-B' or -S-B' wherein -O- or -S- is linked to Y in formula (I) and wherein B' is methylene or ethylene each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from methyl, methoxy or ethoxy.

15

12. A compound according to any one of the preceding claims wherein D is H.

13. A compound according to any one of the claims 1 to 11 wherein D is methyl or ethyl.

14. A compound according to any one of the preceding claims wherein E is H.

20

15. A compound according to any one of the claims 1 to 13 wherein E is methyl or ethyl.

16. A compound according to any one of the preceding claims wherein L is -O-.

25

17. A compound according to any one of the preceding claims wherein L is -S-.

18. A compound according to any one of the preceding claims wherein M is -O-.

19. A compound according to any one of the preceding claims wherein M is -S-.

30

20. A compound according to any one of the preceding claims wherein T is C₃₋₉ divalent unsaturated carbon chain optionally substituted with one or more substituents selected from phenyl, benzyloxy or C₁₋₃-alkoxy which is optionally substituted with halogen.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

82

21. A compound according to claim 20 wherein T is an unsubstituted C₃₋₉ divalent unsaturated carbon chain.
22. A compound according to any one of the claims 20-21 wherein T is C₃₋₉ alkenylene.
23. A compound according to any one of the claims 20-21 wherein T is C₃₋₉ alkynylene.
24. A compound according to any one of the claims 20-21 wherein T is C₅₋₉ alkenynylene.
25. A compound according to any one of the preceding claims wherein U is C₃₋₉ divalent unsaturated carbon chain optionally substituted with one or more substituents selected from phenyl, benzyloxy or C₁₋₃-alkoxy which is optionally substituted with halogen.
26. A compound according to claim 25 wherein U is an unsubstituted C₃₋₉ divalent unsaturated carbon chain.
27. A compound according to any one of the claims 25-26 wherein U is C₃₋₉ alkenylene.
28. A compound according to any one of the claims 25-26 wherein U is C₃₋₉ alkynylene.
29. A compound according to any one of the claims 25-26 wherein U is C₅₋₉ alkenynylene.
30. A compound according to any one of the preceding claims wherein X is arylene or heteroarylene each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from
- halogen or
 - C₁₋₆-alkyl optionally substituted with one or more halogen.
31. A compound according to claim 30 wherein X is arylene optionally substituted with one or more substituents selected from
- halogen or
 - C₁₋₆-alkyl optionally substituted with one or more halogen.
32. A compound according to any one of the claims 30-31 wherein X is phenylene optionally substituted with one or more substituents selected from

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

83

- halogen or
- C₁₋₃-alkyl optionally substituted with one or more halogen.

33. A compound according to any one of the claims 30 to 32 wherein X is phenylene optionally substituted with one or more halogen.

34. A compound according to any one of the preceding claims wherein Y is arylene or heteroarylene each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from

- halogen or
- C₁₋₆-alkyl optionally substituted with one or more halogen.

35. A compound according to claim 34 wherein Y is arylene optionally substituted with one or more substituents selected from

- halogen or
- C₁₋₆-alkyl optionally substituted with one or more halogen.

36. A compound according to any one of the claims 34-35 wherein Y is phenylene optionally substituted with one or more substituents selected from

- halogen or
- C₁₋₃-alkyl optionally substituted with one or more halogen.

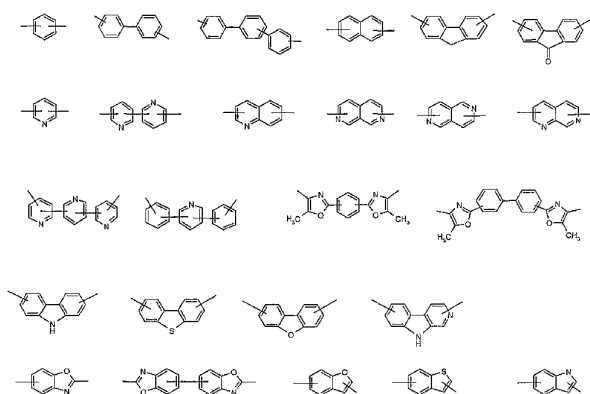
37. A compound according to any one of the claims 34 to 36 wherein Y is phenylene optionally substituted with one or more halogen.

38. A compound according to any one of the preceding claims wherein Z is arylene, heteroarylene or a divalent polycyclic ringsystem each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from

- halogen, oxo or
- C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy each of which is optionally substituted with one or more halogen.

39. A compound according to claims 38 wherein Z is selected among the following groups:

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)



which is optionally substituted with one or more substituents selected from

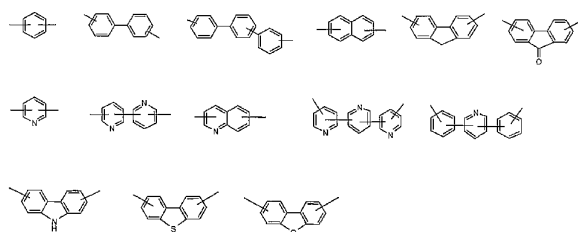
- halogen or

5

- C₁₋₆-alkyl or C₁₋₆-alkoxy each of which is optionally substituted with one or more halogen.

40. A compound according to any one of the claims 38-39 wherein Z is selected among the following groups:

10



WO 03/033453

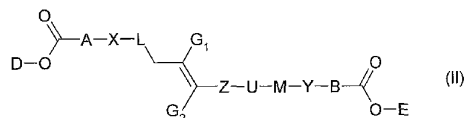
PCT/DK02/00692

85

41. A compound according to any one of the claims 38 to 40 wherein Z is selected among the following groups:



42. A compound according to claim 1 wherein the general formula (I) as described by the general formula (II):



wherein D, A, X, L, Z, U, M, Y, B and E are as defined in any of the claims 1 to 19 or 25 to 41;

and

G₁ is H, C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkoxy or C₁₋₃-aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen; and

G₂ is H, C₁₋₃-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₆-alkenynyl, aryl, aralkyl, C₁₋₃-alkoxy or C₁₋₃-aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, or any tautomeric forms, stereoisomers, mixture of stereoisomers including a racemic mixture, or polymorphs.

43. A compound according to claim 42 wherein G₁ is H, C₁₋₃-alkyl or C₁₋₃-alkoxy each of which is optionally substituted with halogen; and

G₂ is H, C₁₋₃-alkyl or aryl each of which is optionally substituted with halogen.

44. A compound according to any of the claims 42-43 wherein G₁ is H and G₂ is H or methyl.

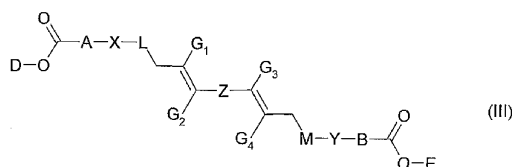
45. A compound according to claim 1 wherein the general formula (I) as described by the general formula (III):

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

86



wherein D, A, X, L, Z, M, Y, B and E are as defined in any of the claims 1 to 19 or 30 to 41; and G_1 and G_4 independently of each other are H, C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -alkoxy or C_{1-3} -aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen; and

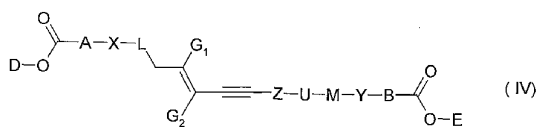
- 5 G_2 and G_3 independently of each other is H, C_{1-3} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, C_{3-6} -alkenynyl, aryl, aralkyl, C_{1-3} -alkoxy or C_{1-3} -aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen; or
a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof,
or any tautomeric forms, stereoisomers, mixture of stereoisomers including a racemic mixture, or polymorphs.

46. A compound according to claim 45 wherein G_1 and G_4 independently of each other are H, C_{1-3} -alkyl or C_{1-3} -alkoxy each of which is optionally substituted with halogen; and

- 15 G_2 and G_3 independently of each other are H, C_{1-3} -alkyl or aryl each of which is optionally substituted with halogen.

47. A compound according to any of the claims 45-46 wherein G_1 and G_4 are H; and G_2 and G_3 independently of each other are H or methyl.

- 20 48. A compound according to claim 1 wherein the general formula (I) as described by the general formula (IV):



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

87

wherein D, A, X, L, Z, U, M, Y, B and E are as defined in any of the claims 1 to 19 or 25 to 41; and

G₁ is H, C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkoxy or C₁₋₃-aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen; and

- 5 G₂ is H, C₁₋₃-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₆-alkenynyl, aryl, aralkyl, C₁₋₃-alkoxy or C₁₋₃-aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, or any tautomeric forms, stereoisomers, mixture of stereoisomers including a racemic mixture, or polymorphs.

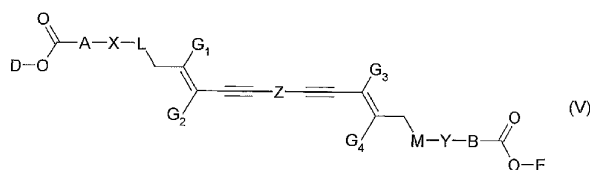
10

49. A compound according to claim 48 wherein G₁ is H, C₁₋₃-alkyl or C₁₋₃-alkoxy each of which is optionally substituted with halogen; and

G₂ is H, C₁₋₃-alkyl or aryl each of which is optionally substituted with halogen.

- 15 50. A compound according to any of the claims 48-49 wherein G₁ is H and G₂ is H or methyl.

51. A compound according to claim 1 wherein the general formula (I) as described by the general formula formula (V):



20

wherein D, A, X, L, Z, M, Y, B and E are as defined in any of the claims 1 to 19 or 30 to 41; and G₁ and G₄ independently of each other are H, C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkoxy or C₁₋₃-aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen; and

- 25 G₂ and G₃ independently of each other is H, C₁₋₃-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₆-alkenynyl, aryl, aralkyl, C₁₋₃-alkoxy or C₁₋₃-aralkoxy each of which is optionally substituted with halogen; or

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

88

a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, or any tautomeric forms, stereoisomers, mixture of stereoisomers including a racemic mixture, or polymorphs.

- 5 52. A compound according to claim 51 wherein G_1 and G_4 independently of each other are H, C_{1-3} -alkyl or C_{1-3} -alkoxy each of which is optionally substituted with halogen; and G_2 and G_3 independently of each other are H, C_{1-3} -alkyl or aryl each of which is optionally substituted with halogen.
- 10 53. A compound according to any of the claims 51-52 wherein G_1 and G_4 are H; and G_2 and G_3 independently of each other are H or methyl.
54. The compound according to any one of the preceding claims which is:
- 15 2-Ethoxy-3-{4-[5-(4-{4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy}-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy}-phenyl}-propionic acid ethyl ester;
- 3-{4-[5-(4-{4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy}-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy}-phenyl}-2-ethoxy-propionic acid;
- 3-Chloro-4-{5-[4-[5-(3-Chloro-4-ethoxycarbonylmethyl-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy}-phenyl}-acetic acid ethyl ester;
- 20 [4-{5-[4-[5-(4-Carboxymethyl-3-chloro-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy}-3-chloro-phenyl]-acetic acid;
- 2-Ethoxy-3-{4-[5-(3-[5-(4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester;
- 3-{4-[5-(3-[5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-2-ethoxy-propionic acid;
- 25 [3-Chloro-4-{5-[3-[5-(2-chloro-4-ethoxycarbonylmethyl-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy}-phenyl]-acetic acid ethyl ester;
- [4-{5-[3-[5-(4-Carboxymethyl-2-chloro-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy}-3-chloro-phenyl]-acetic acid;
- 30 2-(2-Benzoyl-phenylamino)-3-{4-[5-[4-[5-(4-[2-(2-benzoyl-phenylamino)-2-methoxycarbonyl-ethyl]-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy}-phenyl}-propionic acid methyl ester;
- 2-(2-Benzoyl-phenylamino)-3-{4-[5-[4-[5-(4-[2-(2-benzoyl-phenylamino)-2-carboxy-ethyl]-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl]-pent-2-en-4-ynyloxy}-phenyl}-propionic acid;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

89

- 2-Ethoxy-3-{4-[3-(4'-{3-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-1-methyl-propenyl]-biphenyl-4-yl)-but-2-enyloxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester;
 3-{4-[3-(4'-{3-[4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy]-1-methyl-propenyl]-biphenyl-4-yl)-but-2-enyloxy]-phenyl}-2-ethoxy-propionic acid;
- 5 2-Ethoxy-3-{4-[5-(7-[5-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl]-9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester;
- 3-{4-[5-(7-[5-[4-(2-carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl]-9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-2-ethoxy-propionic acid; or
- 10 a salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base, or any optical isomer or mixture of optical isomers, including a racemic mixture, or any tautomeric forms.
55. The compound according to any one of any one of the claims 1 to 53 which is:
- 15 [4-(3-[3-(4-Methoxycarbonylmethyl-phenoxy)-prop-1-ynyl]-phenyl)-prop-2-ynyloxy]-phenyl]-acetic acid methyl ester;
- [4-(3-[3-(4-Methoxycarbonylmethyl-phenoxy)-prop-1-ynyl]-phenyl)-prop-2-ynyloxy]-phenyl]-acetic acid;
- [4-(5-[4-[5-(4-Methoxycarbonylmethoxy-3-methyl-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy]-2-methyl-phenoxy]-acetic acid methyl ester;
- 20 [4-(5-[4-[5-(4-Methoxycarbonylmethoxy-3-methyl-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy]-2-methyl-phenoxy]-acetic acid;
- 3-{3-Bromo-4-[5-(4-[5-[2-bromo-4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-2-ethoxy-propionic acid ethyl ester;
- 3-{3-Bromo-4-[5-(4-[5-[2-bromo-4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-2-ethoxy-propionic acid;
- 25 [3-(5-[4-[5-(3-Ethoxycarbonylmethyl-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl]-acetic acid ethyl ester;
- [3-(5-[4-[5-(3-Ethoxycarbonylmethyl-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl]-acetic acid;
- 30 2-Ethoxy-3-{4-[5-(4'-[5-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonylethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl]-biphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester;
- 2-Ethoxy-3-{4-[5-(4'-[5-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonylethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl]-biphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-propionic acid;
- 2-Ethoxy-3-{4-[5-(4-[5-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonylethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl]-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester;
- 35

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

90

- 2-Ethoxy-3-{4-[5-(4-[5-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonylethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl]-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-propionic acid;
 2-Ethoxy-3-{4-[5-(3-[5-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl]-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester;
 5 2-Ethoxy-3-{4-[5-(3-[5-[4-(2-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl]-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy]-phenyl}-propionic acid;
 [4-(3-{7-[3-(4-Methoxycarbonylmethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-propenyl]-9H-fluoren-2-yl)-allylsulfanyl]-2-methyl-phenoxy]-acetic acid methyl ester; or
 a salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base, or any optical isomer or mixture of optical isomers, including a racemic mixture, or any tautomeric forms.

56. The compound according to any one of the claims 1 to 53, which is:
 (4-(3-(4'-(3-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-propenyl)-biphenyl-4-yl)-allylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
 15 3-(4-(3-(4'-(3-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-propenyl)-biphenyl-4-yl)-allylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(3-(4'-(3-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-propenyl)-biphenyl-4-yl)-allyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(3-(4'-(3-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-propenyl)-biphenyl-4-yl)-allyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 20 3-(4-(3-(4'-(3-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-propenyl)-biphenyl-4-yl)-allylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 (4-(3-(4'-(3-(4-Carboxymethoxy-2-chloro-phenoxy)-propenyl)-biphenyl-4-yl)-allylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
 25 (4-(3-(4'-(3-(4-Carboxymethoxy-2-chloro-phenoxy)-propenyl)-biphenyl-4-yl)-allyloxy)-3-chloro-phenyl)-acetic acid;
 3-(4-(3-(4'-(3-(4-Carboxymethoxy-2-chloro-phenoxy)-propenyl)-biphenyl-4-yl)-allyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(3-(4'-(3-(4-Carboxymethoxy-2-chloro-phenoxy)-propenyl)-biphenyl-4-yl)-allylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 30 (4-(3-(7-(3-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-propenyl)-9H-fluoren-2-yl)-allylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
 3-(4-(3-(7-(3-(4-carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-propenyl)-9H-fluoren-2-yl)-allylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

91

- 3-(4-(3-(7-(3-(4-carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-propenyl)-9H-fluoren-2-yl)-allyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
(4-(3-(7-(3-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-propenyl)-9H-fluoren-2-yl)-allyloxy)-3-chloro-phenyl)-acetic acid;
- 5 3-(4-(3-(7-(3-(4-carboxymethoxy-2-chloro-phenoxy)-propenyl)-9H-fluoren-2-yl)-allylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
3-(4-(3-(7-(3-(4-carboxymethoxy-2-chloro-phenoxy)-propenyl)-9H-fluoren-2-yl)-allyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
3-(4-(3-(7-(3-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-propenyl)-9H-fluoren-2-yl)-allyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 10 3-(4-(3-(7-(3-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-propenyl)-9H-fluoren-2-yl)-allylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
(4-(3-(7-(3-(4-Carboxymethoxy-2-chloro-phenyxy)-propenyl)-9H-fluoren-2-yl)-allyloxy)-3-chloro-phenyl)-acetic acid;
- 15 3-(4-(3-(4'-(3-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-1-methyl-propenyl)-biphenyl-4-yl)-but-2-enyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
3-(4-(3-(4'-(3-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-1-methyl-propenyl)-biphenyl-4-yl)-but-2-enylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 20 (4-(3-(4'-(3-(4-Carboxymethyl-2-chloro-phenoxy)-1-methyl-propenyl)-biphenyl-4-yl)-but-2-enyloxy)-3-chloro-phenyl)-acetic acid;
(4-(3-(4'-(3-(4-Carboxymethyl-3-methyl-phenylsulfanyl)-1-methyl-propenyl)-biphenyl-4-yl)-but-2-enylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
3-(4-(3-(4'-(3-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-1-methyl-propenyl)-biphenyl-4-yl)-but-2-enylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 25 3-(4-(3-(4'-(3-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-1-methyl-propenyl)-biphenyl-4-yl)-but-2-enyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
3-(4-(3-(4'-(3-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-1-methyl-propenyl)-biphenyl-4-yl)-but-2-enyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 30 3-(4-(5-(4-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
3-(4-(5-(4-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

92

- 4-(5-(4-(5-(4-Carboxymethyl-2-chloro-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynloxy)-3-chloro-phenyl)-acetic acid;
4-(5-(4-(5-(4-Carboxymethyl-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
5 3-(4-(5-(4-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
3-(4-(5-(4-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 10 3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-pent-2-en-4-ynloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
4-(5-(4'-(5-(4-Carboxymethyl-2-chloro-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-pent-2-en-4-ynloxy)-3-chloro-phenyl)-acetic acid;
15 4-(5-(4'-(5-(4-Carboxymethyl-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
3-(4-(5-(4'-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 20 3-(4-(5-(4'-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-pent-2-en-4-ynloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- (4-(5-(4'-(5-(4-Carboxymethyl-2-chloro-phenoxy)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynloxy)-3-chloro-phenyl)-acetic acid;
25 (4-(5-(4'-(5-(4-Carboxymethyl-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
30 3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
3-(4-(5-(4'-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

93

3-(4-(5-(4'-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-biphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl-2-ethoxy-propionic acid;

- (4-(5-(4''-(5-(4-Carboxymethyl-2-chloro-phenoxy)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-3-chloro-phenyl)-acetic acid;
- 5 (4-(5-(4''-(5-(4-Carboxymethyl-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
- 3-(4-(5-(4''-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl-2-ethoxy-propionic acid;
- 10 3-(4-(5-(4''-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl-2-ethoxy-propionic acid;
- 3-(4-(5-(4''-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl-2-ethoxy-propionic acid;
- 3-(4-(5-(4''-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl-2-ethoxy-propionic acid;
- 15 3-(4-(5-(4''-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl-2-ethoxy-propionic acid;
- 3-(4-(5-(4''-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 20 3-(4-(5-(4''-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 4-(5-(4''-(5-(4-Carboxymethyl-2-chloro-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-pent-2-en-4-ynyloxy)-3-chloro-phenyl)-acetic acid;
- 25 4-(5-(4''-(5-(4-Carboxymethyl-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
- 3-(4-(5-(4''-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 3-(4-(5-(4''-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-[1,1';4'1'']terphenyl-4-yl)-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 30 (4-(5-(4-(5-(4-Carboxymethyl-2-chloro-phenoxy)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-3-chloro-phenyl)-acetic acid;
- (4-(5-(4-(5-(4-Carboxymethyl-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
- 35

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

94

- 3-(4-(5-(4-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(5-(4-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 5 3-(4-(5-(4-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(5-(4-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(5-(4-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 10 3-(4-(5-(4-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 3-(4-(5-(3-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(5-(3-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 15 4-(5-(3-(5-(4-Carboxymethyl-2-chloro-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy)-3-chloro-phenyl)-acetic acid;
 4-(5-(3-(5-(4-Carboxymethyl-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
 20 3-(4-(5-(3-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(5-(3-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 4-(5-(3-(5-(4-Carboxymethyl-2-chloro-phenoxy)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-3-chloro-phenyl)-acetic acid;
 4-(5-(3-(5-(4-Carboxymethyl-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)-acetic acid;
 3-(4-(5-(3-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 30 3-(4-(5-(3-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
 3-(4-(5-(3-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

95

- 3-(4-(5-(3-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
3-(4-(5-(3-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-phenyl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 5 3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phensulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 10 (4-(5-(7-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)- acetic acid;
- 3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 15 3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phensulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
(4-(5-(7-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)- acetic acid;
- 20 3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl)-9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phensulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
(4-(5-(7-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)- acetic acid;
- 25 3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-pent-3-en-1-ynyl)-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phensulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
- 30 (4-(5-(7-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)- acetic acid;
- 35 3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-9H-carbazol-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

96

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phensulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)- 9H-carbazol-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
(4-(5-(7-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)- 9H-carbazol-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)- acetic acid;

5

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phenoxy-pent-3-en-1-ynyl)-9H-fluoren-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyloxy)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;
3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-Carboxy-2-ethoxy-ethyl)-phensulfanyl-pent-3-en-1-ynyl)- 9H-carbazol-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-phenyl)-2-ethoxy-propionic acid;

10

(4-(5-(7-(5-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenylsulfanyl)-pent-3-en-1-ynyl)- 9H-carbazol-2-yl)-3-methyl-pent-2-en-4-ynylsulfanyl)-2-methyl-phenoxy)- acetic acid; or
a salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base, or any optical isomer or mixture of optical isomers, including a racemic mixture, or any tautomeric forms.

15

57. Use of a compound according to any one of the preceding claims as a pharmaceutical composition.

58. A pharmaceutical composition comprising, as an active ingredient, at least one compound according to any one of the claims 1 to 56 together with one or more

20

pharmaceutically acceptable carriers or excipients.

59. A pharmaceutical composition according to claim 58 in unit dosage form, comprising from about 0.05 mg to about 1000 mg, preferably from about 0.1 to about 500 mg of and especially preferred from about 0.5 mg to about 200 mg per day of compound according to any one of the claims 1 to 56.

25

60. A pharmaceutical composition for the treatment of conditions mediated by nuclear receptors, in particular the Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR), the composition comprising a compound according to any one of the claims 1 to 56 together with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients.

30

61. A pharmaceutical composition for the treatment of type I diabetes, type II diabetes, dyslipidemia, syndrome X (including the metabolic syndrome, i.e. impaired glucose tolerance, insulin resistance, hypertriglyceridaemia and/or obesity), cardiovascular diseases (including atherosclerosis) or hypercholesterolemia comprising a compound according to any

35

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

97

of the claims 1 to 56 together with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients.

62. A pharmaceutical composition according to any one of the claims 58 to 61 for oral, nasal, 5 transdermal, pulmonal, or parenteral administration.

63. Use of a compound according to any one of the claims 1 to 56 for the preparation of a 10 pharmaceutical composition for the treatment of conditions mediated by nuclear receptors, in particular the Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR).

64. Use of a compound according to any one of claims 1 to 56 for the preparation of a 15 pharmaceutical composition for the treatment of type I diabetes or type II diabetes.

65. Use of a compound according to any one of claims 1 to 56 for the preparation of a 20 pharmaceutical composition for the treatment of dyslipidemia.

66. Use of a compound according to any one of claims 1 to 56 for the preparation of a 25 pharmaceutical composition for the treatment of syndrome X including the metabolic syndrome, i.e. impaired glucose tolerance, insulin resistance, hypertriglyceridaemia and/or obesity.

67. Use of a compound according to any one of claims 1 to 56 for the preparation of a 30 pharmaceutical composition for the treatment of cardiovascular diseases including atherosclerosis.

68. Use of a compound according to any one of claims 1 to 56 for the preparation of a 35 pharmaceutical composition for the treatment of hypercholesteremia.

69. A method for the treatment of conditions mediated by nuclear receptors, in particular the 30 Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR), the method comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound according to any one of the claims 1 to 56 or a pharmaceutical composition comprising the same.

70. A method for the treatment of type I diabetes, type II diabetes, dyslipidemia, syndrome X 35 (including the metabolic syndrome, i.e. impaired glucose tolerance, insulin resistance,

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 03/033453

PCT/DK02/00692

98

hypertriglyceridaemia and/or obesity), cardiovascular diseases (including atherosclerosis) or hypercholesteremia, the method comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound according to any one of the claims 1 to 56 or of a pharmaceutical composition comprising the same.

5

71. The method according to claims 69 or 70 wherein the effective amount of the compound according to any one of the claims 1 to 56 is in the range of from about 0.05 mg to about 1000 mg, preferably from about 0.1 to about 500 mg of and especially preferred from about 0.5 mg to about 200 mg per day.

10

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International Application No. PCT/DK 02/00692 |
|--|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C69/734 C07C59/58 C07C229/36 C07C59/90 A61K 31/225, A61K31/194 A61P9/00 A61P3/06 A61P3/10 A61P3/04 C07C69/712 C07C323/21 | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C A61K A61P | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | WO 01 55086 A (NOVO NORDISK AS) 2 August 2001 (2001-08-02) page 1, line 6 - line 11 examples 1-25 --- | 1,57,58, 60,61, 63-70 |
| A | WO 01 55085 A (NOVO NORDISK AS) 2 August 2001 (2001-08-02) page 1, line 6 - line 10 examples 151,152 --- | 1,57,58, 60,61, 63-70 |
| A | EP 0 597 102 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD) 18 May 1994 (1994-05-18) page 1, line 3 - line 6 examples 2-4 --- -/- | 1,57,58, 60,61, 63-70 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. | | |
| * Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *C* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 13 January 2003 | | Date of mailing of the international search report 20/01/2003 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 cpe nl, Fax: (+31-70) 340-5016 | | Authorized officer Kardinal, S |

Form PCT/ISA/10 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/DK 02/00692

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|--------------------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | US 4 148 915 A (THUILLIER GERMAINE ET AL) 10 April 1979 (1979-04-10) the whole document ----- | 1, 57, 58, 60, 61, 63-70 |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1999)

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No. PCT/DK 02/00692 |
|--|-------------------------------------|---|
| Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet) | | |
| This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: | | |
| 1. | <input checked="" type="checkbox"/> | Claims Nos.: — because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210 |
| 2. | <input type="checkbox"/> | Claims Nos.: — because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: |
| 3. | <input type="checkbox"/> | Claims Nos.: — because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). |
| Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet) | | |
| This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows: | | |
| 1. | <input type="checkbox"/> | As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims. |
| 2. | <input type="checkbox"/> | As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee. |
| 3. | <input type="checkbox"/> | As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: |
| 4. | <input type="checkbox"/> | No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: |
| Remark on Protest | | |
| | <input type="checkbox"/> | The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. |
| | <input type="checkbox"/> | No protest accompanied the payment of additional search fees. |

International Application No. PCT/DK 02 00692

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCTISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 69-71 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/DK 02/00692

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|--|
| WO 0155086 | A | 02-08-2001 | AU 2831801 A 07-08-2001 BR 0107902 A 05-11-2002 WO 0155086 A1 02-08-2001 EP 1254102 A1 06-11-2002 NO 20023567 A 25-09-2002 US 2001041709 A1 15-11-2001 |
| WO 0155085 | A | 02-08-2001 | AU 2831901 A 07-08-2001 BR 0107901 A 05-11-2002 WO 0155085 A1 02-08-2001 EP 1254101 A1 06-11-2002 NO 20023566 A 25-09-2002 |
| EP 0597102 | A | 18-05-1994 | AU 663514 B2 12-10-1995 DE 69228122 D1 18-02-1999 DE 69228122 T2 24-06-1999 DK 597102 T3 09-08-1999 EP 0597102 A1 18-05-1994 FI 940419 A 28-01-1994 FR 204938 B1 15-06-1999 NO 940312 A 17-03-1994 US 5508296 A 16-04-1996 AT 175409 T 15-01-1999 AU 2346592 A 02-03-1993 CA 2114001 A1 18-02-1993 ES 2128355 T3 16-05-1999 HU 70421 A2 30-10-1995 WO 9303021 A1 18-02-1993 |
| US 4148915 | A | 10-04-1979 | FR 2331336 A1 10-06-1977 AR 212749 A1 29-09-1978 AU 1951676 A 18-05-1978 BE 848310 A1 12-05-1977 CH 598179 A5 28-04-1978 CS 191324 B2 29-06-1979 DD 127468 A5 28-09-1977 DE 2651500 A1 26-05-1977 ES 453309 A1 16-11-1977 FR 2381017 A2 15-09-1978 GB 1561561 A 27-02-1980 HU 172710 B 28-11-1978 JP 52093726 A 06-08-1977 LU 76183 A1 03-06-1977 NL 7612515 A 17-05-1977 PL 103867 B1 31-07-1979 PT 65835 A ,B 01-12-1976 |

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 1996)

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. ⁷ | F I | テーマコード(参考) |
|--------------------------|----------------|------------|
| A 6 1 P 3/04 | A 6 1 P 3/04 | |
| A 6 1 P 3/06 | A 6 1 P 3/06 | |
| A 6 1 P 3/10 | A 6 1 P 3/10 | |
| A 6 1 P 9/00 | A 6 1 P 9/00 | |
| A 6 1 P 9/10 | A 6 1 P 9/10 | |
| A 6 1 P 43/00 | A 6 1 P 9/10 | 1 0 1 |
| C 0 7 C 59/70 | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |
| C 0 7 C 69/734 | C 0 7 C 59/70 | |
| C 0 7 C 229/36 | C 0 7 C 69/734 | B |
| C 0 7 C 323/20 | C 0 7 C 69/734 | Z |
| | C 0 7 C 229/36 | |
| | C 0 7 C 323/20 | |

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100092196

弁理士 橋本 良郎

(72)発明者 サウアーバーク、パー

デンマーク国、ディーケー - 3 5 2 0 ファルム、サイレンバエンゲット 2 7

(72)発明者 ベリー、ポール・スタンレイ

イギリス国、ピービー 1 1 ・ 4 ピーエー、ランカシャー、バーンレイ、アソル・ストリート・サウス 7 5

(72)発明者 ジェッペセン、ローン

デンマーク国、ディーケー - 2 8 3 0 ビルム、マルモッセベイ 1 2 1

(72)発明者 モゲンセン、ジョン・パトリック

デンマーク国、ディーケー - 2 7 3 0 ヘルレブ、ローロッケン 9 6

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 AA03 DA35 DB28 FA51 MA01 MA04 MA72 MA75

MA79 MA83 NA14 ZA36 ZA40 ZA70 ZC02 ZC35

4H006 AA01 AA03 AB20 AB23 AB27 BJ50 BM30 BM72 BP10 BP30

BR60 BS10 BT12 BU46