

(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2012-503595

(P2012-503595A)

(43) 公表日 平成24年2月9日 (2012. 2. 9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 57/42 (2006.01)	C O 7 C 57/42 C S P	4 C O 2 3
C07C 27/02 (2006.01)	C O 7 C 27/02	4 C O 3 1
C07C 51/09 (2006.01)	C O 7 C 51/09	4 C O 3 3
C07C 59/125 (2006.01)	C O 7 C 59/125 A	4 C O 5 5
C07C 59/48 (2006.01)	C O 7 C 59/48	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 103 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-520437 (P2011-520437)	(71) 出願人	509251268 シダンスク ユニバーシティ SYDDANSK UNIVERSITET デンマーク DK-5230 エム オー デンセ, キャンパスヴェグ 55
(86) (22) 出願日	平成21年7月23日 (2009. 7. 23)	(74) 代理人	100068755 弁理士 恩田 博宣
(85) 翻訳文提出日	平成23年2月25日 (2011. 2. 25)	(74) 代理人	100105957 弁理士 恩田 誠
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/059527	(74) 代理人	100142907 弁理士 本田 淳
(87) 国際公開番号	W02010/012650	(74) 代理人	100149641 弁理士 池上 美穂
(87) 国際公開日	平成22年2月4日 (2010. 2. 4)		
(31) 優先権主張番号	61/084, 098		
(32) 優先日	平成20年7月28日 (2008. 7. 28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 代謝病の治療用の化合物

(57) 【要約】

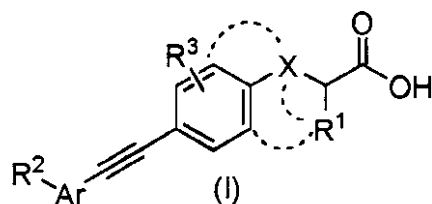
Gタンパク質共役受容体GPR40を調節することが可能な新規化合物、該化合物を含有する組成物、およびインビボのインスリンレベルを制御し、およびII型糖尿病、高血圧症、ケトアシドーシス、肥満、耐糖能障害、および高コレステロール血症、ならびに血漿リポタンパク質、トリグリセリドまたはグルコースのレベルの異常な高さまたは低さに関連する関連障害等の症状を治療するための該化合物の使用方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物またはその塩。

【化 1】



10

(式中、

Ar は任意選択で置換された単環式のまたは融合された芳香族または複素環式芳香族環系であり、

X は $-C(R^4R^5)-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、または $S(O)_n-$ であり、

n は 0 から 2 までの整数であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^6 は独立して水素、 (C_1-C_{10}) アルキル、 (C_2-C_{10}) アルケニル、 (C_2-C_{10}) アルキニル、 (C_1-C_{10}) アルキレン、 (C_1-C_{10}) アルコキシ、 (C_2-C_{10}) ジアルキルアミノ、 (C_1-C_{10}) アルキルチオ、 (C_1-C_{10}) ヘテロアルキル、 (C_2-C_{10}) ヘテロアルキレン、 (C_3-C_{10}) シクロアルキル、 (C_3-C_{10}) ヘテロシクロアルキル、 (C_3-C_{10}) シクロアルキレン、 (C_3-C_{10}) ヘテロシクロアルキレン、ハロ、 (C_1-C_{10}) ハロアルキル、 (C_1-C_{10}) ペルハロアルキル、 (C_2-C_{10}) アルケニルオキシ、 (C_3-C_{10}) アルキニルオキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、 (C_1-C_6) アルキルオキシ、 (C_1-C_4) アルキル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、および任意選択で置換されたアリールアルキルから選択され、

20

R^2 は、 R^6 によってさらに置換されてもよく、

R^5 は水素および任意選択で置換された (C_1-C_3) アルキルから選択され、

30

R^1 と R^4 は、ハロから選択されない場合、共有結合、 $-O-$ 、または $-S(O)_n-$ により X に対して、 R^3 に対して、X に対して、または互いに対してベンゼン環のオルト位に任意選択で接続されてもよく、

ただし、以下の化合物が保護から除外される：

2-[4-[2-(4-メチルフェニルエチニル)フェノキシ]-酢酸、

4-[2-(1-ピレニルエチニル)-ベンゼンプロパン酸、

4-[2-[4-(カルボキシメトキシフェニル)エチニル]-2,6-ピリジンジカルボン酸、

N, N' - [[4-[4-(カルボキシメトキシフェニル)エチニル]-2,6-ピリジンジイル]ビスメチレン]]ビス[N-[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキソエチル]-グリシン、

N, N' - [[4-[4-(カルボキシメトキシフェニル)エチニル]-2,6-ピリジンジイル]ビスメチレン]]ビス[N-[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキソエチル]-グリシン1,1'-ビス(1,1-ジメチルエチルエステル、

40

2-[4-(2-フェニルエチニルフェノキシ)-酢酸、

N-[4-[5-[(2,4-ジアミノ-5-ピリミジニルメチル)-2,3-ジメトキシフェニル]エチニル]フェニル]-N-[(トリフルオロメチルスルホニル)-グリシン、

4-[[6-アミノ-9-(N-エチル-β-D-リボフラヌロンアミドシル)-9H-プリン-2-イル]エチニル]-ベンゼンプロパン酸、

4-[2-[4-アミノ-7-[2-デオキシ-5-O-[ヒドロキシ[[ヒドロキシホスホノオキシホスフィニル]オキシ]-ホスフィニル]-β-D-エリスロ-ペントフラノシル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]エチニル]-L-フェニルアラニン、

50

4-[2-[6-アミノ-9-[2-デオキシ-5-O-[ヒドロキシ[[ヒドロキシホスホノオキシホスフィニル]オキシ]-ホスフィニル]-β-D-エリスロ-ペントフラノシル]-9H-プリン-8-イル]エチニル]-L-フェニルアラニン、
 4-[2-[4-アミノ-7-(2-デオキシ-β-D-エリスロ-ペントフラノシル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]エチニル]-L-フェニルアラニン、
 [2-[6-アミノ-9-(2-デオキシ-β-D-エリスロ-ペントフラノシル)-9H-プリン-8-イル]エチニル]-L-フェニルアラニン、および
 2-[4-[2-(4-シクロブチル-2-チアゾリルエチニル)-2-(2H-テトラゾール-5-イルフェノキシ)]-酢酸。)

【請求項 2】

10

Xは-C-(R⁴R⁵)である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹、R⁴およびR⁵は独立して水素および(C₁-C₃)アルキルから選択される請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R¹は水素である請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R⁴およびR⁵が水素である請求項 2 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R³は水素およびハロゲンから選択される請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 7】

A r は任意選択で置換されたフェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、4-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、2-ピロリル、3-ピロリル、1-ピラノゾリル、2-ピラノゾリル、3-ピラノゾリル、2-ピリミジル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、4-トリアゾリル、5-テトラゾリル、2-ナフチル、3-ナフチル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル、2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリルおよび7-インドリルから選択される請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 8】

A r はフェニルである請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

A r は4-ピリジルである請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R²がアルキンに対してオルト位またはメタ位で置換されている請求項 8 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

40

R²は水素および(C₁-C₆)アルキルから選択される請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R¹はメチルであり、R⁴およびR⁵は水素であり、R¹は共有結合でXと結合されている請求項 2 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

医薬として許容されるキャリア、希釈剤、または賦形剤と、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物とを含む医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項 15】

50

疾患または症状を治療する方法であって、該治療を必要とする対象に、治療上有効な量の請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなり、該疾患または該症状は、II型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インシュリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧症、高リポ蛋白血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、メタボリックシンドローム、X症候群、心疾患、粥状動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、ネフロパシー、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚病、消化不良、低血糖症、癌および浮腫から選択される、方法。

【請求項 16】

前記疾患または前記症状はII型糖尿病である請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

疾患または症状を治療する方法であって、該治療を必要とする対象に、治療上有効な量の請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなり、該疾患または該症状は、GPR40 の調節に応答する疾患または症状である、方法。

【請求項 18】

前記疾患または前記症状はII型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インシュリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧症、高リポ蛋白血症、高脂血症、高トリグリセリド血、脂質異常症、メタボリックシンドローム、X症候群、心疾患、粥状動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、ネフロパシー、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚病、消化不良、低血糖症、癌および浮腫から選択される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記化合物が経口投与、非経口投与、または局所投与される請求項 15～18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記化合物は第2の治療薬と併用投与される請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記第2の治療薬はメトホルミンまたはチアゾリジンジオンである請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物を細胞と接触させることからなる、細胞におけるGPR40の機能を調節する方法。

【請求項 23】

請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物をGPR40と接触させることからなる、GPR40の機能を調整する方法。

【請求項 24】

対象における血中インシュリン濃度を調節する方法であって、対象へ請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる方法。

【請求項 25】

肥満、高血糖、耐糖能障害、インシュリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧症、高リポ蛋白血症、高脂血症、高トリグリセリド血、脂質異常症、メタボリックシンドローム、X症候群、心疾患、粥状動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、ネフロパシー、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚病、消化不良、低血糖症、癌および浮腫から選択される疾患または症状を治療するための請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物の使用法。

【請求項 26】

前記疾患または前記症状はII型糖尿病である請求項 25 に記載の使用法。

【請求項 27】

GPR40により媒介される疾患または症状の治療において同時に、個別に、または連続して使用される組み合わせ製剤として、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物と、第2の治療剤とを含む治療組成物。

10

20

30

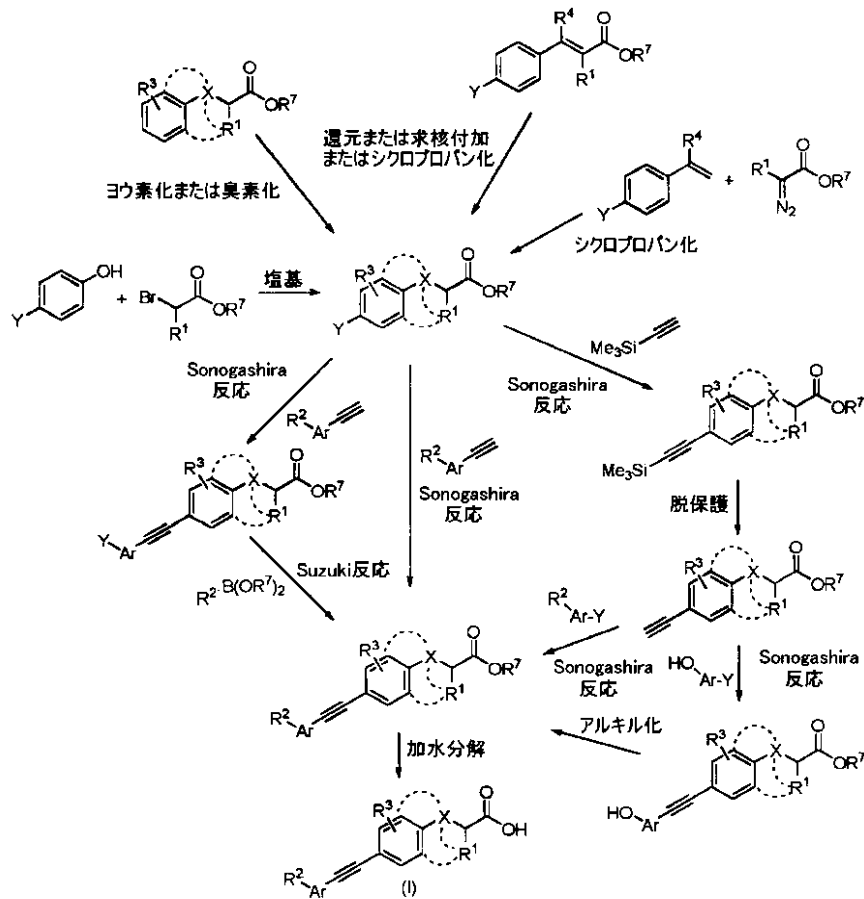
40

50

【請求項 28】

以下の代替経路からの3つ以上の組み合わせを含む請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物を製造する方法。

【化2】



(式中、 R_7 は水素および(C_1-C_{10})から選択され、 Y はハロゲンおよびトリフレートから選択される。)

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はGタンパク質共役受容体GPR40を調節することが可能な新規化合物、該化合物を含有する組成物、およびインビボのインスリンレベルを制御し、および症状を治療するための該化合物の使用方法に関し、かかる症状は例えばI型糖尿病、高血圧症、ケトアシドーシス、肥満、耐糖能障害、および高コレステロール血症、ならびに血漿リポタンパク質、トリグリセリドまたはグルコースのレベルの異常な高さまたは低さに関連する関連障害である。

【背景技術】

【0002】

インシュリンの生産は炭水化物および脂質の代謝制御の中心である。インシュリンの不均衡は、I型糖尿病等の症状につながるが、I型糖尿病は現在世界で約2億4600万人が罹患し、2025年までには3億8000万人が罹患すると予想されている重篤な代謝病である。インシュリンは、血漿グルコースの上昇に応じて膵β細胞から分泌され、

かかる分泌は脂肪酸の存在により増大される。インシュリン分泌の調節における G タンパク質共役受容体 G P R 4 0 の機能の最近の理解により、脊椎動物における炭水化物および脂質の代謝制御に対する見識が提供され、肥満、糖尿病、心血管疾患および脂質異常症等の障害の治療薬開発に対する目標がさらに提供されている。

【0003】

G P R 4 0 は、G タンパク質共役受容体 (G P C R) または 7 回膜貫通型受容体 (7 T M 受容体) の遺伝子スーパーファミリーである。これらの受容体は 7 つの膜貫通ドメインを有することを特徴とする膜タンパク質であり、種々の生理作用にとって重大な細胞内シグナル経路の活性化により、種々の分子に応答する。

現在、糖尿病を完治できる治療法はないが、糖尿病の取り扱いは満足のいくものであることが多く、糖尿病を軽減するために種々の治療法が使用されている。例えば、患者におけるタンパク質、脂肪および炭水化物の相対量のバランスを保つために食事療法が使用されている。糖尿病の教育および認識プログラムもいくつかの国で実施されている。さらに、中程度または重度の糖尿病の症状は、インシュリンの投与により治療される。また、チアゾリンジオン等の処方薬も、成人発症型糖尿病におけるインスリン生産の損失を回復させるために使用されている。インシュリンの有効性を調節するために他の医薬が使用されている。いずれの場合も、小人または成人発症型糖尿病のいずれの治療も部分的成功しか達成していない。その理由は、大半の薬が β 細胞機能の改善またはインスリン抵抗性の減少のいずれかをターゲットとしているため、疾患が次第に悪化するにつれて効力が減じるためである。したがって、患者は、疾患を制御するために薬を複数組み合わせる (10
20

【0004】

メトホルミン等のビグアニドが 1950 年代後半に I I 型糖尿病の治療に利用可能となり、それ以来ずっと有効な血糖降下薬となっている (非特許文献 1)。それらの薬剤の正確な分子の作用機序についてはほとんど知られていない。インスリン増感剤として、メトホルミンは主に肝臓に作用し、そこでグルコース放出を抑制する (非特許文献 2)。メトホルミンは呼吸鎖の複合体 I の酵素活性を阻害することも示されており、よってミトコンドリアの機能および細胞呼吸の両方を損ない、したがって A M P 活性化プロテインキナーゼ (A M P K) を活性化する A T P / A D P 比を減少させ、短期の異化反応および長期のインシュリン感作の引き起こす (非特許文献 3 および 4)。メトホルミンは、単独療法でも、およびスルホニル尿素またはインシュリンとの併用療法でも有効であることが証明されている (非特許文献 5)。若年糖尿病は発症率が増加しているグローバルな現象である。 β 細胞の発達、分化および機能にとって重要ないくつかの鍵となる転写因子が若年糖尿病に 30
関与している。これらの一部は現在の治療薬の直接の標的である。現在の糖尿病薬のコストは非常に高いため、より手頃な代替治療薬の開発は遊離であろう。I I 型糖尿病のグローバルな負荷は巨大であり、罹患した個人の生活の質 (Q O L) を改善する手頃な糖尿病治療薬に耐えるための行動が必要である。

【0005】

その脂質生成効果の結果として、インシュリンは、I I 型糖尿病の患者での肥満を促進する望ましくない効果がある (非特許文献 6)。不運にも、I I 型糖尿病の患者のグルコース輸送を刺激するために現在使用されているメトホルミンを含む他の糖尿病性治療薬も、脂質生成効果を有する。したがって、現在の薬物治療は血糖の減少を提供し得るが、しばしば肥満を促進する。従って、高血糖を治療するための新規な組成物および方法が望ましい。付随する脂質生成の副作用を生じず、かつかつ過剰のインシュリン分泌および結果として低血糖症を引き起こす危険のない、グルコース取り込みを刺激する組成物が特に望ましい。

【0006】

7 回膜貫通型受容体 G P R 4 0 (すなわち遊離脂肪酸受容体 1) (F F A ₁ / F F A R 1) は、 β 細胞上で高度に表現され、遊離脂肪酸の生理的濃度により活性化されることが最近判明した。G P R 4 0 の活性化はグルコース刺激性インスリン分泌 (G S I S) を 50

増強するが、低グルコース濃度でのインシュリン分泌に影響しなかった。GPR40によるGSIISの増強はインビボで確認された。さらに、GPR40の2つの一塩基変異多型は肥満およびインスリン分泌障害に優位に相関し、受容体と疾患の間のリンクをさらに有効にする。

【0007】

特許文献1 (BENZO-FUSED COMPOUNDS FOR USE IN TREATING METABOLIC DISORDERS) はII型糖尿病等の代謝障害の治療用の組成物を開示している。この文献は特にGPR40を調節可能な化合物に関する。

【0008】

特許文献2 (COMPOUNDS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS FOR USE IN TREATING METABOLIC DISORDERS) は、Gタンパク質共役受容体GPR40を調節可能なアルキニル含有化合物、該化合物を含む組成物、およびインビボでのインシュリンレベルを制御し、およびII型糖尿病等の商用を治療するための該化合物の使用法コントロールするためのそれらの使用のための方法について記載している。 10

【0009】

特許文献3 (FUSED CYCLIC COMPOUNDS) はGPR40受容体機能調節作用を有する新規な融合環式化合物について記載している。該化合物は糖尿病等の予防または治療用のインシュリン分泌促進薬あるいは薬剤として有用である。

【0010】

特許文献4 (Receptor Function Regulating Agent) も、融合イミダゾール化合物を含むGPR40受容体機能調節薬に関する。明細書によれば、GPR40受容体機能調節薬は肥満、高インスリン血症、およびII型糖尿病等の予防または治療のための薬剤として有用である。 20

【0011】

特許文献5 (ANTIDIABETIC BICYCLIC COMPOUNDS) は新しいクラスのGPR40アゴニストに着目している。かかる化合物は、II型糖尿病または前糖尿病のインシュリン抵抗性に関連し得るII型糖尿病および高血糖を含む、GPR40アゴニストにより調節される疾患の治療に有用である。

【0012】

特許文献6 (AMINOPHENYLCYCLOPROPYL CARBOXYLIC ACIDS AND DERIVATIVES AS AGONISTS TO GPR40) はGPR40アゴニストとして使用される新規な治療化合物について開示している。 30

【0013】

WinzellおよびAhren (非特許文献7) は、II型糖尿病のための医薬としての可能性を調べるために小分子GPR40受容体のアゴニストおよびアンタゴニストを作製する多くの努力がなされたことを確認している。クローンβ細胞では、GPR40アゴニストの添加によってインシュリン分泌が増強され得ることが言及されており、これはGPR40の急性活性化がインシュリン分泌の刺激に有用であり得ることを示唆している。しかしながら、GPR40を遺伝子組み換えで過剰発現したマウスモデルではβ細胞機能の低下とII型糖尿病を示したため、受容体の慢性活性化は有害作用をもたらし得る。 40
したがって、著者らは、II型糖尿病の患者では血中遊離脂肪酸が通常上昇するため、GPR40アンタゴニストがより効率的な概念であり得ると提案する。

【0014】

Briscoeら (非特許文献8) は開示する、GPR40の新規な小分子アゴニストと、GPR40の選択的アンタゴニストの薬理学を開示している。これらの化合物を使用して、著者らは、脂肪酸によるインシュリン分泌の増強が少なくとも部分的にGPR40により媒介されるようであり、GPR40アゴニストがインビトロでのグルコース感受性分泌促進薬として機能し得ることを確認している。

【0015】

Garridoら (非特許文献9) およびMcKeownら (非特許文献10) は、I 50

I 型糖尿病の薬としての可能性を調べるために小分子 G P R 4 0 受容体アゴニストおよびアンタゴニストに着目している。この研究で集められたデータは、小分子 G P R 4 0 リガンドがインシュリン分泌の調節を助け、そのため I I 型糖尿病の潜在的なターゲットとして G P R 4 0 を提示し得ることを示唆している。

【0016】

タンら（非特許文献 11）は、野生型マウスおよび G P R 4 0 ノックアウトマウスで急性および慢性試験において 3 つの新規な選択的 G P R 4 0 アゴニストを研究し、G P R 4 0 が膵島機能に対する遊離脂肪酸の慢性毒作用を媒介しないが、急性および慢性投与の両方の後の G S I S を増強し、よって G P R 4 0 がヒトでも I I 型糖尿病の制御のための潜在的利点を有し得るとの結論を出した。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0017】

【特許文献 1】W O 0 8 0 3 0 6 1 8 A 1

【特許文献 2】W O 0 5 0 8 6 6 6 1 A 2

【特許文献 3】W O 0 8 0 0 1 9 3 1 A 2

【特許文献 4】U S 2 0 0 8 0 0 2 1 0 6 9 A 1

【特許文献 5】W O 0 8 0 5 4 6 7 5 A 2

【特許文献 6】W O 0 5 0 5 1 8 9 0 A 1

20

【非特許文献】

【0018】

【非特許文献 1】Vigneri and Goldfine (1987) Diabetes Care 1, 118-122

【非特許文献 2】Goldfine (2001) Hospital Practice 36, 26-36

【非特許文献 3】Brunmair et al. (2004) Diabetes 53, 1052-1059

【非特許文献 4】Tiikkainen et al. (2004) Diabetes 53, 2169-2176

【非特許文献 5】Davidson and Peters (1997) American Journal of Medicine 102, 99-110

【非特許文献 6】Moller, D.E. (2001) Nature 414:821-827

【非特許文献 7】G-protein-coupled receptors and islet function - Implications for treatment of type 2 diabetes - Pharmacology & Therapeutics 116 (2007) 437-448

30

【非特許文献 8】Pharmacological regulation of insulin secretion in MIN6 cells through the fatty acid receptor GPR40: identification of agonist and antagonist small molecules - British Journal of Pharmacology (2006) 148, 619-628

【非特許文献 9】Synthesis and activity of small molecule GPR40 agonist - Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2006) 16, 1840-1845

【非特許文献 10】Solid phase synthesis and SAR of small molecule agonist for the GPR40 receptor - Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007) 17, 1584-1589

【非特許文献 11】Selective small-molecule agonist of G protein-coupled receptor 40 promote glucose-dependent insulin secretion and reduce blood glucose in mice - Diabetes (2008) 57, 2211-2219

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0019】

しかしながら、上記のいずれの文献も本発明の化合物を開示していない。

【課題を解決するための手段】

【0020】

本明細書で提供するのは、II型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インシュリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧症、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、メタボリックシンドローム、X症候群、心疾患、粥状動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、ネフロパシー、糖尿病性ニュー

50

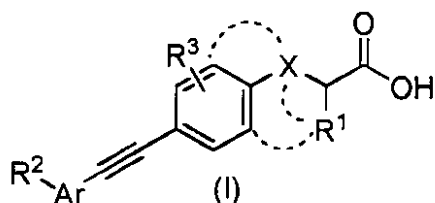
ーロパシー、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚病、消化不良、低血糖症、癌または浮腫等の症状又は障害を治療または予防するのに有用な化合物、医薬組成物、および方法である。

【0021】

1 態様では、本発明は、式 (I) の化合物またはその塩を提供する。

【0022】

【化1】



10

【0023】

(式中、

Ar は任意選択で置換された単環式のまたは融合された芳香族または複素環式芳香族環系であり、

20

X は $-C(R^4R^5)-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、または $S(O)_n-$ であり、

n は 0 から 2 までの整数であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^6 は独立して水素、 (C_1-C_{10}) アルキル、 (C_2-C_{10}) アルケニル、 (C_2-C_{10}) アルキニル、 (C_1-C_{10}) アルキレン、 (C_1-C_{10}) アルコキシ、 (C_2-C_{10}) ジアルキルアミノ、 (C_1-C_{10}) アルキルチオ、 (C_1-C_{10}) ヘテロアルキル、 (C_2-C_{10}) ヘテロアルキレン、 (C_3-C_{10}) シクロアルキル、 (C_3-C_{10}) ヘテロシクロアルキル、 (C_3-C_{10}) シクロアルキレン、 (C_3-C_{10}) ヘテロシクロアルキレン、ハロ、 (C_1-C_{10}) ハロアルキル、 (C_1-C_{10}) ペルハロアルキル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、および任意選択で置換されたアリールアルキルから選択され、

30

R^2 は、 R^6 によってさらに置換されてもよく、

R^5 は水素および任意選択で置換された (C_1-C_3) アルキルから選択され、

R^1 と R^4 は、ハロから選択されない場合、共有結合、 $-O-$ 、または $-S(O)_n-$ により X に対して、 R^3 に対して、X に対して、または互いに対してベンゼン環のオルト位に任意選択で接続されてもよい。

【0024】

好ましくは X は $-C-(R^4R^5)$ である。また、 R^1 、 R^4 および R^5 は独立して水素および (C_1-C_3) アルキルから選択されることが好ましい。別の本発明の好ましい実施形態では、 R^1 は水素である。 R^4 および R^5 が水素である化合物も好まれる。好ましくは、 R^3 は水素およびハロゲンから選択される。

40

【0025】

Ar に関し、Ar は好ましくは任意選択で置換されたベンゼン、ピリジン、チオフェン、チアゾール、フラン、オキサゾール、ピロール、ピラゾール、ピリミジン、トリアゾール、テトラゾール、ナフタレン、キノリン、およびインドールから選択される。特に好ましい実施形態では、Ar はベンゼンまたはピリジンである。

【0026】

好ましくは、 R^2 がアルキンに対してオルト位またはメタ位で置換される。特に好ましい実施形態では、 R^2 は水素および (C_1-C_6) アルキルから選択される。

先行技術のため、以下の化合物が保護から除外される：

50

- 2-[4-[2-(4-メチルフェニルエチニル)フェノキシ]-酢酸、
 4-[2-(1-ピレニルエチニル)-ベンゼンプロパン酸、
 4-[2-[4-(カルボキシメトキシフェニル)エチニル]-2,6-ピリジンジカルボン酸、
 N,N'-[[4-[[4-(カルボキシメトキシフェニル)エチニル]-2,6-ピリジンジイル]ビスメ
 チレン]]ビス[N-[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキシエチル]-グリシン、
 N,N'-[[4-[[4-(カルボキシメトキシフェニル)エチニル]-2,6-ピリジンジイル]ビスメ
 チレン]]ビス[N-[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキシエチル]-グリシン1,1'-ビス(1,
 1-ジメチルエチルエステル、
 2-[4-(2-フェニルエチニルフェノキシ)-酢酸、
 N-[4-[[5-[(2,4-ジアミノ-5-ピリミジニルメチル)-2,3-ジメトキシフェニル]エチニル]
 フェニル]-N-[(トリフルオロメチルスルホニル)-グリシン、
 4-[[6-アミノ-9-(N-エチル-β-D-リボフラヌロンアミドシル)-9H-プリン-2-イル]エチ
 ニル]-ベンゼンプロパン酸、
 4-[2-[4-アミノ-7-[2-デオキシ-5-O-[ヒドロキシ[[ヒドロキシホスホノオキシホスフィ
 ニル]オキシ]-ホスフィニル]-β-D-エリスロ-ペントフラノシル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピ
 リミジン-5-イル]エチニル]-L-フェニルアラニン、
 4-[2-[6-アミノ-9-[2-デオキシ-5-O-[ヒドロキシ[[ヒドロキシホスホノオキシホスフィ
 ニル]オキシ]-ホスフィニル]-β-D-エリスロ-ペントフラノシル]-9H-プリン-8-イル]エ
 チニル]-L-フェニルアラニン、
 4-[2-[4-アミノ-7-(2-デオキシ-β-D-エリスロ-ペントフラノシル)-7H-ピロロ[2,3-d]
 ピリミジン-6-イル]エチニル]-L-フェニルアラニン、
 [2-[6-アミノ-9-(2-デオキシ-β-D-エリスロ-ペントフラノシル)-9H-プリン-8-イル]エ
 チニル]-L-フェニルアラニン、および
 2-[4-[2-(4-シクロブチル-2-チアゾリルエチニル)-2-(2H-テトラゾール-5-イルフェノキ
 シ)-酢酸。
 本発明の好ましい化合物は以下のものである：
- 2-(4-(フェニルエチニルフェノキシ)酢酸、
 2-(4-(o-トリルエチニルフェノキシ)酢酸、
 2-(4-(m-トリルエチニルフェノキシ)酢酸、
 3-(4-(フェニルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-(1-ナフチルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-(m-トリルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((3-(ヒドロキシメチルフェニルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-(o-トリルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-(m-トリルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((3-シアノフェニルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((3-ニトロフェニルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((3-ホルミルフェニルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((3-(トリフルオロメチルフェニルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((3,5-ジメチルフェニルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((2,3-ジメチルフェニルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((3-アミノフェニルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((3-エチニルフェニルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((3-(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イルフェニルエチニルフェニルプロパ
 ン酸、
 3-(4-(ピリジン-2-イルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-(ピリジン-3-イルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((2-クロロピリジン-4-イルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((6-メチルピリジン-2-イルエチニルフェニルプロパン酸、
 2-(4-((3-ヒドロキシフェニルエチニルフェノキシ)エタン酸、

2-(4-((4-ヒドロキシフェニルエチニルフェノキシエタン酸、
 2-(4-((4-(ヒドロキシメチルフェニルエチニルフェノキシエタン酸、
 3-(4-((7-クロロキノリン-4-イルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((2-(シアノメチルフェニルエチニルフェニルプロパン酸、
 trans-2-(4-(フェニルエチニルフェニルシクロプロパンカルボン酸、
 3-(4-((2-エチルフェニルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((2,5-ジメチルフェニルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((2-メチルピリジン-4-イルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((2,6-ジクロロピリジン-4-イルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((3-ニトロピリジン-2-イルエチニルフェニルプロパン酸、
 2-(4-((2,6-ジクロロピリジン-4-イルエチニルフェニルシクロプロパンカルボン酸、
 2-(4-(o-トリルエチニルフェニルシクロプロパンカルボン酸、
 2-(4-(m-トリルエチニルフェニルシクロプロパンカルボン酸、
 2-(4-(p-トリルエチニルフェニルシクロプロパンカルボン酸、
 3-(4-((2-ブromoフェニルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-(ピフェニル-2-イルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-イルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((3-(イソシアノメチルフェニルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-(ピリジン-4-イルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((2-フェニルピリジン-4-イルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((2-o-トリルピリジン-4-イルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-(チアゾール-5-イルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-(チオフエン-2-イルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((3-メチルチオフエン-2-イルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((2-クロロフェニルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((2,6-ジメチルフェニルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((2-メトキシフェニルエチニルフェニル酸、
 3-(4-((3-ヒドロキシフェニルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((2-アセチルフェニルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((3-メトキシフェニルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((3-(ベンジルオキシフェニルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((3-(プロップ-2-イニルオキシフェニルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((3-(アリルオキシフェニルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((2-ヒドロキシフェニルエチニルフェニルプロパン酸、
 3-(4-((2-ヒドロキシメチルフェニルエチニルフェニルプロパン酸、および
 3-(4-((2-(2-ヒドロキシエチルフェニルエチニルフェニルプロパン酸。

10

20

30

40

50

【0027】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、立体計測的に純粋なS鏡像体を含む。別の実施形態では、化合物は立体計測的に純粋なR鏡像体を含む。さらに別の実施形態では、化合物は、S鏡像体とR鏡像体の混合物を含む。

【0028】

別の態様では、本発明は、医薬として許容されるキャリア、希釈剤または賦形剤と、本発明の実施形態のいずれかの化合物とを含有する医薬組成物を提供する。好ましい実施形態によれば、医薬として使用される本発明の化合物が提供される。

【0029】

別の態様では、本発明は、II型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インシュリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧症、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、メタボリックシンドローム、X症候群、心疾患、粥状動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、ネフロパシー、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚病、消化不良、低血糖症、癌および浮腫

から選択される疾患または症状を治療する方法を提供する。かかる方法は、該治療を必要とする対象に、治療上有効な量の上記実施形態のいずれかの化合物を投与することからなる。いくつかのそのような実施形態では、疾患または症状は I I 型糖尿病である。

【0030】

いくつかの実施形態では、実施形態のいずれかの化合物は第 2 の治療薬と併用投与される。いくつかのそのような実施形態では、第 2 の治療薬は第 2 の治療薬はメトホルミンまたはチアゾリジンジオンである。第 2 の治療薬は、実施形態のいずれかの化合物の投与前、投与中、または投与後のいずれに投与されてもよい。

【0031】

別の態様では、本発明は、G P R 4 0 の調節に応答する疾患または症状を治療するか予防する方法を提供する。かかる方法は、該治療を必要とする対象に、治療上有効な量の上記実施形態のいずれかの化合物を投与することからなる。

10

【0032】

別の態様では、本発明は、膵 β 細胞により媒介されるか、調節されるか、または影響を及ぼされる疾患または症状を治療または予防する方法を提供する。かかる方法は、該治療を必要とする対象に、治療上有効な量の上記実施形態のいずれかの化合物を投与することからなる。

【0033】

別の態様では、本発明は、細胞の G P R 4 0 機能を調節する方法を提供する。かかる方法は、細胞を上記実施形態のいずれかの化合物と接触させることからなる。

20

別の態様では、本発明は、G P R 4 0 機能を調節する方法を提供する。かかる方法は、上記実施形態のいずれかの化合物を G P R 4 0 と接触させることからなる。

【0034】

別の態様では、本発明は、対象における血中インシュリン濃度を調節する方法を提供する。かかる方法は、対象へ上記実施形態のいずれかの化合物を投与することからなる。ある実施形態では、血中インシュリン濃度は投与後に対象中で増加するが、別の実施形態では、血中インシュリン濃度は投与後に対象中で減少する。

【0035】

別の態様では、本発明は、I I 型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インシュリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧症、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、メタボリックシンドローム、X 症候群、心疾患、粥状動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、ネフロパシー、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚病、消化不良、低血糖症、癌および浮腫から選択される疾患または症状を治療するための上記実施形態のいずれかの化合物の使用を提供する。いくつかのかかる実施形態では、疾患または症状は I I 型糖尿病である。また、本発明の化合物は、メトホルミンまたはチアゾリジンジオン等の第 2 の治療薬を含む医薬を調製するために使用されてもよい。

30

【0036】

別の態様では、本発明は、G P R 4 0 を調節するための、または G P R 4 0 を調節する医薬の調製に使用するための、上記実施形態のいずれかの化合物の使用を提供する。

40

別の態様では、本発明は、G P R 4 0 により媒介される疾患または症状の治療において同時に、個別に、または連続して使用される組み合わせ製剤として、上記実施形態のいずれかの化合物と、例えばメトホルミンまたはチアゾリジンジオン等の第 2 の治療薬とを含む治療組成物を提供する。いくつかのそのような実施形態では、疾患または症状は I I 型糖尿病である。ある実施形態では、上記実施形態のいずれかの化合物と第 2 の治療薬は一つの組成物として提供され、別の実施形態では、それらはキットの一部として別々に提供される。

【発明を実施するための形態】

【0037】

用語「治療する」または「治療」とは、本明細書に使用する場合、症状または疾患およ

50

び／またはその付随する徴候を緩和または廃止することを含むことを意味する。

用語「予防する」または「予防」とは、本明細書に使用する場合、症状または疾患および／またはその付随する徴候の発病を遅延させるかまたは排除する方法、対象が症状または疾患を獲得するのを防ぐ方法、または対象が症状または疾患を獲得するリスクを減らすことの防ぐ方法を指す。

【0038】

用語「治療上有効量」とは、求められている組織、系または対象の生物学的または医学的反応を誘発する化合物の量を指す。用語「治療上有効量」は、化合物が投与された時に、対象において治療される症状または疾患の1つまたは複数の徴候の発生を予防するか、またはある程度軽減するのに十分な化合物の量を含む。対象における治療上有効量は、化合物、疾患およびその重篤度、ならびに治療される患者の年齢、体重等に依存して変わる。

10

【0039】

用語「対象」は、霊長類（例えばヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等を含むがこれらに限定されない哺乳動物等の動物を含むものとして定義される。好ましい実施形態では、対象はヒトである。

【0040】

用語「調節する」および「調節」等は、化合物がGPR40の機能または活性を直接的または間接的に増加または減少させる能力のことを指す。

阻害剤は、例えば、アンタゴニストなどに、結合し、刺激を部分的にまたは完全にブロックし、減少し、妨ぎ、活性化を遅延させ、不活性化し、脱感作し、またはシグナル伝達をダウンレギュレートする化合物である。アクチベータは、例えばアゴニストなどに、結合し、刺激し、増加させ、活性化させ、促進し、活性化を増強し、感作し、またはシグナル伝達をアップレギュレートする化合物である。調節はインビトロで起こってもインビボで起こってもよい。

20

【0041】

本明細書に使用する場合、語句「GPR40媒介性の症状または障害」、「GPR40により媒介される疾患または症状」等は、不適切な、例えば正常よりも小さいかまたは大きいGPR40活性を特徴とする症状または障害のことを指す。GPR40媒介性の症状または障害は、不適切なGPR40活性により完全にまたは部分的に媒介され得る。

30

【0042】

しかしながら、GPR40媒介性の症状または障害は、GPR40の調節が根本的な症状または疾患に対して何らかの影響を及ぼす症状または障害である（例えばGPR40モジュレータは、少なくとも何人かの患者の健全性（well-being）を改善する）。GPR40媒介性の症状および障害の例には、癌および代謝障害、例えば糖尿病、I型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インシュリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧症、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、ケトアシドーシス、低血糖症、血栓障害、メタボリックシンドローム、X症候群および関連障害、例えば心血管疾患、粥状動脈硬化症、腎臓病、ネフロパシー、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚病、消化不良、および浮腫が含まれる。

40

【0043】

用語「アルキル」は、それ単独でまたは別の置換基の一部として、別途記載がなければ、完全に飽和された指定炭素原子数（例えばC₁ - C₁₀は1～10個の炭素を意味する）の直鎖または分岐鎖、もしくは環式炭化水素基、もしくはその組み合わせを意味する。アルキル基の例にはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、シクロヘキシル、（シクロヘキシル）メチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、およびその同族体および異性体、例えばn-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル等が含まれる。

【0044】

用語「アルケニル」は、それ単独でまたは別の置換基の一部として、指定炭素原子数（

50

つまり C_2-C_8 は 2 ～ 8 個の炭素を意味する) と、1 または複数の二重結合とを有する、単一飽和でも多価飽和であってもよい直鎖または分岐鎖、もしくは環式炭化水素基、もしくはその組み合わせを意味する。アルケニル基の例にはビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-(ブタジエニル)、2, 4-ペンタジエニル、3-(1, 4-ペンタジエニル) およびより高度のその同族体および異性体が含まれる。

【0045】

用語「アルキニル」は、それ単独でまたは別の置換基の一部として、指定炭素原子数(つまり C_2-C_8 は 2 ～ 8 個の炭素を意味する) と、1 または複数の三重結合とを有する、単一飽和でも多価飽和であってもよい直鎖または分岐鎖、もしくは環式炭化水素基、もしくはその組み合わせを意味する。アルキニル基の例にはエチニル、1-および3-プロピニル、3-ブチニル、およびより高度のその同族体および異性体が含まれる。

10

【0046】

用語「アルキレン」は、それ単独でまたは別の置換基の一部として、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ により例示されるような二価の基を意味する。2つの原子価は、同じ炭素上を含めて鎖の任意の炭素上にあってもよく、結果としてアルキルが二重結合により結合される。通常、アルキル(またはアルキレン)基は1～24個の炭素原子を有し、12以下の炭素原子を有する基が本発明では好ましい。「低級アルキル」または「低級アルキレン」は、一般に8以下の炭素原子を有するより短鎖のアルキルまたはアルキレン基である。

【0047】

用語「アルコキシ」、「アルキルアミノ」および「アルキルチオ」(またはチオアルコキシ)は、それらの従来の意味で使用されており、酸素原子、アミノ基または硫黄原子を介して分子の残りの部分に取り付けられるアルキル基を指す。同様に、用語「ジアルキルアミノ」は、2つの取り付けられるアルキル基を有するアミノ基を指す。ジアルキルアミノの2つのアルキル基は同じであっても異なってもよい。

20

【0048】

用語「ヘテロアルキル」は、それ単独でまたは別の用語と組み合わせて、別途記載がなければ、炭素原子と、O、N、およびSから選択された1～3個のヘテロ原子とから成る、安定した直鎖または分岐鎖、もしくは環式炭化水素基、もしくはその組み合わせを意味する。窒素原子と硫黄原子は任意選択で酸化してもよく、窒素ヘテロ原子は任意選択で四級化されてもよい。ヘテロ原子O、NおよびSはヘテロアルキル基の任意の位置に配置されてもよい。例として、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)CH_3$ 、 $-CH_2SCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2S(O)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、および $-CH_2CH=N-OCH_3$ が含まれる。例えば $-CH_2NH-OCH_3$ のように、2個以下のヘテロ原子が連続してもよい。ヘテロアルキル基について言及するために(C_2-C_8)のような接頭辞が使用される場合、炭素数(この例では2～8個)の数は、ヘテロ原子も含むものとする。例えば、 C_2 -ヘテロアルキル基は、例えば $-CH_2OH$ (1つの炭素原子と1つのヘテロ原子が炭素原子と置き換わっている)および $-CH_2SH$ を含むものとする。

30

【0049】

ヘテロアルキル基の定義をさらに説明するために、ヘテロ原子が酸素である場合、ヘテロアルキル基はオキシアルキルグループである。例えば(C_2-C_8)オキシアルキルは、例えば $-CH_2OCH_3$ (2つの炭素原子と1つの酸素を有する C_2 オキシアルキル基が炭素原子と置き換わっている)、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 等が含まれるものとする。

40

【0050】

用語「ヘテロアルキレン」は、それ単独でまたは別の置換基の一部として、 $-CH_2CH_2SCH_2CH_2-$ および $-CH_2SCH_2CH_2NHCH_2-$ により例証されるように、ヘテロアルキルに由来する二価の基を意味する。ヘテロアルキレン基に関して、ヘテロ原子は鎖の末端の一方を占めても両方を占めてもよい(例えばアルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノ等)。さらに、アルキレンおよびヘテロアルキレンの連結基に関して、連結基の配向は含まれない。オキシメチルグループ(

50

C H₂O-)等のヘテロアルキレン基が置換されてもよいし、置換されなくてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキレン基はアルキル基と置換されてもよい。例えば、オキシメチレン基の炭素原子が、式-C H (C H₃) O-の基のメチル基と置換されてもよい。

【0051】

用語「シクロアルキル」および「ヘテロシクロアルキル」は、それ単独でまたは他の用語と組み合わせて、別途記載がなければ、「アルキル」および「ヘテロアルキル」の環式バージョンをそれぞれ表す。したがって、用語「シクロアルキル」および「ヘテロシクロアルキル」は、用語「アルキル」および「ヘテロアルキル」にそれぞれ含まれる。さらに、ヘテロシクロアルキルに関しては、ヘテロ原子は、複素環が分子の残りの部分に取り付けられる位置を占めることが可能である。シクロアルキルの例には、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチル等が含まれる。ヘテロシクロアルキルの例には、1-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル等が含まれる。用語「ヘテロシクロアルキル」は、ピペリジンのような完全飽和化合物と、芳香族でない部分飽和化合物とを含んでいる。そのような基の例には、1つのみの二重結合を含むように部分的に水素化されたイミダゾール、オキサゾールまたはイソオキサゾールが含まれるが、それらに限定されない。

【0052】

用語「シクロアルキレン」および「ヘテロシクロアルキレン」は、それ単独でまたは他の用語と組み合わせて、別途記載がなければ、「アルキレン」および「ヘテロアルキレン」の環式バージョンをそれぞれ表す。したがって、用語「シクロアルキレン」および「ヘテロシクロアルキレン」は、用語「アルキレン」および「ヘテロアルキレン」にそれぞれ含まれる。さらに、ヘテロシクロアルキレンに関しては、1または複数のヘテロ原子が、複素環が分子の残りの部分に取り付けられる位置を占めることが可能である。通常、シクロアルキレンまたはヘテロシクロアルキレンは、環を形成する3~9個の原子を有し、より一般的には環を形成する4~7個の原子を有し、さらにより一般的には5個または6個の原子がシクロアルキレンまたはヘテロシクロアルキレン環を形成するだろう。

【0053】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、それ単独でまたは別の置換基の一部として、別途記載がなければ、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を意味する。さらに、「ハロアルキル」のような用語は、ハロゲン原子で置換されたアルキルを含むものとし、かかるハロゲン原子は同じであっても異なってもよく、1から(2m+1)までの範囲の数であり、mはアルキル基中の炭素原子数の合計である。例えば、用語「ハロ(C₁-C₄)アルキル」は、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-ブロモプロピル等を含むものとする。

【0054】

したがって、用語「ハロアルキル」はモノハロアルキル(1個のハロゲン原子で置換されたアルキル)およびポリハロアルキル(2個から(2m+1)個までの範囲のハロゲン原子で置換されたアルキル)を含む。用語「ペルハロアルキル」は、別途記載がなければ、(2m+1)個のハロゲン原子で置換されたアルキルを意味し、mはアルキル基中の炭素原子数の合計である。例えば、用語「ペルハロ(C₁-C₄)アルキル」は、トリフルオロメチル、ペンタクロロエチル、1, 1, 1-トリフルオロ-2-ブロモ-2-クロロエチル等を含むものとする。

【0055】

用語「アリール」とは、別途記載がなければ、多価不飽和の、通常は芳香族の炭化水素環を意味する。用語「ヘテロアリール」は、N、OおよびSから成るグループから選択さ

れた1～4個のヘテロ原子を含むアリール基（または環）を指す。窒素原子と硫黄原子は任意選択で酸化され、窒素原子は任意選択で四級化される。ヘテロアリール基は、ヘテロ原子を介して分子の残りの部分に取り付けることが可能である。アリール基とヘテロアリール基の非限定的な例には、フェニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、5-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、3-ピリダジニルおよび4-ピリダジニルが含まれる。

10

【0056】

別途記載がなければ、用語「融合アリール」は、別の環式芳香族環または非芳香族環と融合されたアリールを意味する。別途記載がなければ、用語「融合ヘテロアリール」は、別の環式芳香族環または非芳香族環と融合されたヘテロアリールを意味する。融合アリールおよび融合ヘテロアリール基の例には、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ビフェニル、ジベンゾフラニル、5-ベンゾチアゾリル、2-ベンズオキサゾリル、5-ベンズオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、プリニル、2-ベンズイミダゾリル、5-インドリル、1H-インダゾリル、カルバゾリル、カルボニリル、1-イソキノリル、5-イソキノリル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリルおよび8-キノリルが含まれる。

20

【0057】

好ましくは、用語「アリール」は、非置換または置換されたフェニル基を指す。好ましくは、用語「ヘテロアリール」は、置換または非置換のピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル（チオフェニル）、ピリジニルまたはピリミジニルを指す。好ましくは、用語「融合アリール」は、ナフチル、インダニル、インデニルまたはキノリルを指す。好ましくは、用語「融合ヘテロアリール」は、非置換または置換されたキノリル、ベンゾチアゾリル、プリニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、イソキノリル、トリアゾリル、テトラゾリルまたはキノキサリニル基を指す。

30

【0058】

上記の用語の各々（例えば「アルキル」、「ヘテロアルキル」、および「ヘテロアリール」）は、別段記載のない限り、示された基の置換型および非置換型の両方を含むものとする。各々種類の基の好ましい置換基を以下に提供する。

【0059】

用語「置換基」は、アルキルまたはヘテロアルキル基上やアルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニルおよびヘテロシクロアルケニルとも称される基の上に存在してもよく、または「任意選択で置換される」ものとして示された他の基の上に存在してもよく、以下の中から選択された種々の基であってよい： $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、ハロゲン、 $-OCOR'$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $CONR'R''$ 、 $-OCONR'R''$ 、 $-NR''COR'$ 、 $-NR'CONR''R'''$ 、 $-NR'SO_2NR''R'''$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NH-CN$ 、 $-CNH_2=NH$ 、 $-NR'CNH_2=NH$ 、 $-NH-CN$ 、 $-NH_2=NR'$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R$ 、 $-CN$ 、 $-C_2-C_5$ アルキニル、 $-C_2-C_5$ アルケニル、および $-NO_2$ 。これらの数は0から3までの範囲であり、0、1または2個の置換基を有する基が特に好ましい。他の適切な置換基はアリール基およびヘテロアリール基を含む。 R' 、 R'' および R''' は各々独立して、水素、非置換（ C_1-C_6 ）アルキルおよび（ C_2-C_6 ）ヘテロアルキル、非置換アリール、1～3個のハロゲンで置換されたアリール、非置換（ C_1-C_4 ）-アルキル、（ C_1-C_4 ）-アルコキシ、または（ C

40

50

C_1-C_4) -チオアルコキシ基、ハロ (C_1-C_4) アルキル、またはアリール (C_1-C_4) -アルキル基である。R' および R" が同じ窒素原子に取り付けられている場合、それらは窒素原子と結合して 5 -、6 - または 7 - 員環を形成し得る。例えば、 $-NR'R''$ は 1 - ピロリジニルおよび 4 - モルホリニルを含むものとする。

【0060】

通常、アルキルまたはヘテロアルキル基は 0 から 3 までの置換基まで有するが、本発明では 2 以下の置換基を有する基が好ましい。より好ましくは、アルキルまたはヘテロアルキル基は置換されないかまたは一置換基である。最も好ましくは、アルキルまたはヘテロアルキル基は置換されない。置換基の上記の議論から、当業者は、用語「アルキル」がトリハロアルキル (例えば $-CF_3$ および $-CH_2CF_3$) 等の基を含むと理解するだろう。

10

【0061】

アルキルとヘテロアルキル基の好ましい置換基は、以下の中から選択される： $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、ハロゲン、 $-OCOR'$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OCONR'R''$ 、 $-NR''COR'$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NR'SO_2NR''R'''$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R$ 、 $-CN$ 、 $-C_2-C_5$ アルキニル、 $-C_2-C_5$ アルケニルおよび $-NO_2$ 。R' および R" は上記に定義された通りである。さらに好ましい置換基は以下の中から選択される： $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 、ハロゲン、 $-OCOR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OCONR'R''$ 、 $-NR''COR'$ 、 $-NR'R''CO_2R''$ 、 $-NR'SO_2NR''R'''$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R$ 、 $-CN$ 、 $-C_2-C_5$ アルキニル、 $-C_2-C_5$ アルケニル、および $-NO_2$ 。

20

【0062】

同様に、アリール基およびヘテロアリール基の置換基は多様であり、以下の中から選択される： $-$ ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-OCOR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-COR'$ 、 $-OCONR'R''$ 、 $-NR''COR'$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NR'CONR''R'''$ 、 $-NH-CN H_2=NH$ 、 $-NR'CN H_2=NH$ 、 $-NHCN H_2=NR'$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-N_3$ 、 $-CHPh_2$ 、ペルフルオロ (C_1-C_4 アルコキシ、およびペルフルオロ C_1-C_4 アルキル。数は 0 から芳香族環系上の開原子価の総数までの範囲であり、R'、R" および R' ' ' は独立して水素、 C_1-C_4 アルキルおよびヘテロアルキル、非置換アリールおよびヘテロアリール、(非置換アリール) $-C_1-C_4$ アルキル、(非置換アリール) オキシ $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_2-C_5$ アルキニル、および $-C_2-C_5$ アルケニルである。

30

【0063】

本明細書に使用する場合、用語「ベンゾ融合シクロアルカン環」は、ベンゼンがシクロアルカン (またはシクロヘテロアルカン) に融合された、二環から成る構造を含む。

本明細書に使用する場合、用語「ヘテロベンゾ融合 (C_5-C_8) シクロアルカン環」は、ベンゾ融合 (C_5-C_8) シクロアルカン環のベンゼンが 1 または 2 個の窒素 (N) 原子を含む 6 員環ヘテロアリールと置き換えられる以外は「ベンゾ融合 (C_5-C_8) シクロアルカン環」と同じ意味を有する。ベンゾ融合 (C_5-C_8) シクロアルカン環およびヘテロベンゾ融合 (C_5-C_8) シクロアルカン環の (C_5-C_8) シクロアルカン環は、炭素原子だけを含んでもよいが、1 つまたは複数のヘテロ原子を含んでもよい。そのようなヘテロ原子は、O、N または S から通常選択される。

40

【0064】

本明細書に使用する場合、用語「ヘテロ原子」は、酸素 (O)、窒素 (N) および硫黄 (S) を含む。

【0065】

用語「医薬として許容される塩」は、本明細書に記載された化合物上に見出される特定の置換基に依存して、比較的無毒な酸または塩基を用いて調製された活性化合物の塩を含む。本発明の化合物が比較的酸性の官能基を含む場合、そのような化合物の中性型を十分

50

量の所望の塩基とそのまままたは適切な不活性溶媒中で接触させることに塩基付加塩をより得ることが可能である。医薬として許容される塩基付加塩の例には、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、またはマグネシウム塩、もしくは同様な塩が含まれる。本発明の化合物が比較的塩基性の官能基を含む場合、そのような化合物の中性型を十分量の所望の酸とそのまままたは適切な不活性溶媒中で接触させることにより酸付加塩を得ることが可能である。医薬として許容される酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸 (monohydrogensulfuric acid)、または亜リン酸等の無機酸から誘導されるもの、並びに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの比較的非毒性の有機酸から誘導される塩が含まれる。アルギニン酸塩などのアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクトン酸などの有機酸の塩も含まれる (例えば、Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)を参照)。本発明の一定の特定化合物は、化合物を塩基付加塩または酸付加塩のいずれにも変換できる塩基性及び酸性の両方の官能基を含む。

10

化合物の中性形態は、好ましくは、塩を塩基または酸と接触させて親化合物を慣用的な様式で単離することにより再生される。化合物の親形態は、極性溶媒中での溶解度などの特定の物理的特性の点において様々な塩形態と異なる。しかし、それ以外は本発明の目的では塩は化合物の親形態と等価である。

20

【0066】

塩形態に加え、本発明はプロドラッグ形態の化合物を提供する。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で容易に化学変化を受けて本発明の化合物を提供する化合物である。さらに、プロドラッグは、インビボまたはエキソビボ環境で化学的または生化学的方法により本発明の化合物に変換することができる。例えば、適切な酵素または化学試薬を備えた経皮貼ブリザーバに配置された時、プロドラッグはゆっくり本発明の化合物に変換しうる。状況によりプロドラッグは親薬よりも投与がより容易であり得るため、プロドラッグは多くの場合に有用である。例えば、プロドラッグは経口投与により生物利用可能であるが、親薬はそうではない。

【0067】

プロドラッグは、親薬に対して改善された医薬組成物での溶解度を有してもよい。プロドラッグの加水分解または酸化活性化に依存するものを含め、種々のプロドラッグ誘導体が当該技術分野で周知である。プロドラッグの非限定的な例は、エステル(「プロドラッグ」として投与されるが、代謝的に加水分解されて活性体のカルボン酸になる本発明の化合物である。さらなる例には化合物のペプチジル誘導体が含まれる。

30

【0068】

本明細書に使用する場合、および別段の定めがない限り、用語「立体異性体」または「立体計測的に純粋である」とは、化合物の他の立体異性体の本質的に存在しない化合物の1つの立体異性体を意味する。例えば、1つのキラル中心を有する立体計測的に純粋な化合物は、該化合物の反対の鏡像体の本質的に存在しない。2つのキラル中心を有する立体計測的に純粋な化合物は、該化合物の他のジアステレオマーが本質的に存在しない。通常の立体計測的に純粋な化合物には、約80重量%より多い1つの化合物の立体異性体と、約20重量%より少ない該化合物の他の立体異性体とを含み、好ましくは、約90重量%より多い1つの化合物の立体異性体と、約10重量%より少ない該化合物の他の立体異性体とを含み、さらに好ましくは、約95重量%より多い1つの化合物の立体異性体と、約5重量%より少ない該化合物の他の立体異性体とを含み、最も好ましくは、約97重量%より多い1つの化合物の立体異性体と、約3重量%より少ない該化合物の他の立体異性体とを含む。構造または構造の一部の立体化学が例えば太線または破線で示されない場合、該構造または構造の一部はそのすべての立体異性体を包含するものと解釈される。波線で描かれた結合は、いずれの立体異性体も包含されることを示す。

40

50

【0069】

本発明の様々な化合物は1または複数のキラル中心を含み、鏡像体のラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、または鏡像体的にまたは光学上純粋な化合物として存在し得る。本発明は、そのような化合物の立体計測的に純粋な型の使用と、かかる型の混合物の使用とを包含する。例えば、本発明の特定の化合物の等量または不等量の鏡像体を含む混合物を、本発明の方法および組成物に使用してもよい。これらの異性体は、キラルカラムまたはキラル分割剤等の標準法を使用して非対称的に合成または分解されてもよい。例えば Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al. (1997) Tetrahedron 33:2725; EneI, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); and Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (EX. EneI, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972) 参照。

10

【0070】

1 態様では、GPR40を調節する化合物のクラスが本明細書で説明される。生物学的環境（例えば細胞の種類、対象の病理学的症状等）に依存して、これらの化合物はGPR40の作用を調節（例えば活性化または阻害）することが可能である。GPR40の調節によって、化合物には対象のインシュリンレベルを調節可能な治療薬としての用途がある。

【0071】

化合物には、GPR40の調節に反応性の、および／または、GPR40により媒介される、および／または膵臓のβ細胞により媒介される疾患および症状を調節する治療薬としての用途がある。上述したように、そのような疾患および症状の例には、糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インシュリン抵抗性、癌、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧症、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、ケトアシドーシス、低血糖症、メタボリックシンドローム（代謝症候群）、X症候群、心血管疾患、粥状動脈硬化症、腎臓病、ネフロパシー、血栓疾患、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病網膜症、皮膚病、消化不良および浮腫が含まれる。

20

【0072】

さらに、化合物は、これらの疾患および障害（例えばII型糖尿病、性機能不全、消化不良等）の合併症の治療および／または予防に有用である。

30

本発明の化合物はGPR40との相互作用により該化合物の効果を発揮すると考えられているが、化合物が作用する作用機序は本発明の限定的な例ではない。

【0073】

本発明により想定される化合物には、本明細書で提供した例証的な化合物が含まれるが、それらに限定されない。

別の態様では、本発明は、本発明1つまたは複数の化合物と、医薬として許容されるキャリア、賦形剤または希釈剤とを含有する医薬用途に適した医薬組成物を提供する。

【0074】

用語「組成物」は、本明細書に使用する場合、（特段示されている場合は特定の量で）複数の特定の成分を含む生成物ならびに特定の量の特定の成分の組み合わせから直接的または間接的に生じる任意の生成物を包含する。

40

【0075】

「医薬として許容される」とは、キャリア、賦形剤または希釈剤が製剤の他の成分と適合し、そのレシピエントに有害でないことを意味する。

組成物の製剤は、（本明細書では活性成分として呼ぶ）本発明の化合物の1つまたは複数の薬物動態特性（例えば経口生体学的利用率、膜透過性）を改善させ得る。

【0076】

本発明の化合物を投与するための医薬組成物は、便利には1回用量の形で示され、当該技術分野の周知方法により調製可能である。方法はすべて、活性成分を1つまたは複数の副成分を構成するキャリアと合わせる工程を含む。一般に医薬組成物は、活性成分を液体

50

キャリア、微粉固体キャリアまたはその両方と均一におよび完全に合わせ、次に必要ならば生成物を所望の製剤に成形することにより調製される。医薬組成物では、活性な目的化合物が、疾患の過程または症状に所望の影響を生じさせるのに十分な量で含まれる。

【0077】

活性成分を含む医薬組成物は、経口使用に適した剤形であってよく、例えば錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性または油性の懸濁液、分散粉末剤または顆粒剤、乳剤、ハードまたはソフトカプセル剤、もしくはシロップ剤またはエリキシル剤が含まれる。経口使用の組成物は、医薬組成物の製造の当該技術分野に周知の任意の方法により調製されていてもよい。そのような組成物は、医薬として上品で口当たりのよい調製物を提供するために甘味剤、香料、着色剤、および防腐料から選択された1または複数の物質を含んでもよい。

10

【0078】

錠剤は、作用成分に、錠剤の製造に適した無毒性の医薬として許容される賦形剤を混合したものが含まれる。これらの賦形剤は例えば、不活性希釈剤（例えば炭酸カルシウム、乳糖、リン酸カルシウム、またはリン酸ナトリウム）、顆粒および崩壊剤（例えばコーンスターチまたはアルギン酸、結着剤（例えばデンプン、ゼラチン、またはアラビアゴム）、および滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウムステアリン酸、またはタルク）を含み得る。これらの錠剤は、コーティングしなくてもよいし、公知の技術によりコーティングして、消化管での崩壊および吸収を遅らせ、その結果効果を長時間持続させることもできる。例えば、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリンなどの時間遅延物質を使用することができる。コーティングは、放出を制御するための浸透圧性治療錠剤を製造するために、米国特許第4,256,108号、第4,160,452号、および第4,265,874号に記載される技術を使用することもできる。

20

経口用製剤は、有効成分を不活性固形希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、またはカオリン）と混合したものが含まれる硬質ゼラチンカプセルの形態で、または有効成分を、水または油媒体（例えば、落花生油、流動パラフィン、またはオリーブ油）と混合したものが含まれる軟質ゼラチンカプセルの形態であってもよい。

【0079】

水性懸濁剤には、有効物質を水性懸濁剤の製造に適した賦形剤と混合したものが通常含まれる。このような賦形剤は、懸濁剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、およびアラビアゴム）および、分散剤または湿潤剤（例えば、レシチンなどの天然のリン脂質；アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン；エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール；エチレンオキシドと、脂肪酸およびポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートなどのヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物；またはエチレンオキシドと、脂肪酸およびポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどの無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物；であってもよい。水性懸濁剤はさらに、1つまたは複数の防腐料（例えばエチル、またはn-プロピル、p-オキシ安息香酸エステル）、1つまたは複数の着色剤、1つまたは複数の香料、および1つまたは複数の甘味剤（例えばスクロースまたはサッカリン）を含んでもよい。

30

40

【0080】

油状懸濁剤は、植物油（例えば落花生油、オリーブオイル、ゴマ油、またはココナツオイル）または鉱油（例えば流動パラフィン）中に活性成分を懸濁させることにより調合されてもよい。油状懸濁剤は増粘剤（例えばみつろう、固形パラフィン、またはセチルアルコール）を含んでもよい。

【0081】

上述の甘味剤および香料を添加して、口当たりのよい経口製剤を提供し得る。これらの組成物は、アスコルビン酸のような酸化防止剤の添加により保存されてもよい。

水の添加による水性懸濁剤の調製に適した分散粉剤または顆粒剤は、活性成分を分散剤

50

または湿潤剤、懸濁剤、および1つまたは複数の防腐剤と混合させたものを提供する。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤はすでに上述したようなものにより例示されるさらなる賦形剤（例えば甘味剤、香料、および着色剤）が存在してもよい。

【0082】

本発明の医薬組成物は、また水中油型乳剤（エマルジョン）の形をしていてもよい。油相は、植物油（例えばオリーブオイルまたは落花生油）または鉱油（例えば流動パラフィン）もしくはそれらの混合物であってよい。適切な乳化剤は天然ゴム（例えばアラビアゴムまたはトラガカントゴム）、天然リン脂質（例えば大豆およびレシチン）、脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導されるエステルまたは部分エステル（例えばソルビタンモノオレート）、および部分エステルの、エチレンオキシドとの縮合物（例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン）であり得る。乳剤は、甘味料および香料も含有し得る。

10

【0083】

シロップ剤およびエリキシル剤は甘味剤（例えばグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、スクロース）を用いて製剤化し得る。そのような製剤は、粘滑剤、防腐剤、および香料および着色剤も含有し得る。

【0084】

医薬組成物は、無菌の注射可能な水性または油性の懸濁液の形をしていてもよい。この懸濁液は上述した適切な分散剤または湿潤剤と、懸濁剤とを使用して周知の方法により製剤化可能である。無菌注射製剤は、無菌の注射可能な溶液または懸濁液を無毒な非経口で許容される希釈剤または溶剤（例えば1, 3-ブタンジオール溶液）に溶解させたものであり得る。使用可能なビヒクルおよび溶剤には、水、リンゲル液、および等張食塩水がある。さらに、溶剤または懸濁媒として無菌の不揮発性油が慣例通りに使用される。

20

【0085】

この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含むいかなる不揮発性油が使用されてもよい。さらに、オレイン酸等の脂肪酸が注射可能な製剤の調製に使用される。

【0086】

医薬組成物は、薬物の直腸投与用の坐剤の形で投与されてもよい。これらの組成物は、常温では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって直腸内で溶けて薬物を放出する、適切な非刺激性の賦形剤と、薬物をと混合することにより調製可能である。そのような物質には、例えば、カカオバターおよびポリエチレングリコールが含まれる。

30

【0087】

局所的使用のために、本発明の化合物を含むクリーム剤、軟膏剤、ゼリー剤、溶液または懸濁液等が使用される。本明細書に使用する場合、局所適用は、口内洗浄液および含嗽剤の使用も含むものとする。

【0088】

本発明の医薬組成物および方法は、II型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インシュリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧症、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、メタボリックシンドローム、X症候群、心疾患、粥状動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、ネフロパシー、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚病、消化不良、低血糖症、癌および浮腫の治療に有用な、本明細書に記載の他の治療上有効な化合物をさらに含んでもよい。

40

【0089】

別の態様では、本発明は、治療または予防を必要とする対象に治療上有効量の本発明の化合物または組成物を投与することからなる、II型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インシュリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧症、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、メタボリックシンドローム、X症候群、心疾患、粥状動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、ネフロパシ

50

一、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚病、消化不良、低血糖症、癌および浮腫から選択された疾患または症状を治療または予防する方法を提供する。

1 実施形態では、疾患または症状は I I 型糖尿病である。

【0090】

別の態様では、本発明は、治療または予防を必要とする対象に治療上有効量の本発明の化合物または組成物を投与することからなる、G P R 4 0 の調節に応答した疾患または症状を治療する方法を提供する。

【0091】

いくつかの実施形態では、疾患または症状は、II型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インシュリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧症、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、メタボリックシンドローム、X 症候群、心疾患、粥状動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、ネフロパシー、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚病、消化不良、低血糖症、癌および浮腫から選択される。

【0092】

ある実施形態では、接触させられる細胞は、G P R 4 0 を発現または過剰発現するように製造できる。例えばこれは、細胞に導入された異種核酸から G P R 4 0 を発現すること、または別の実施例として細胞に内因する核酸から G P R 4 0 の発現をアップレギュレートすることによる。

【0093】

治療される疾患および対象の症状に基づいて、本発明の化合物は経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、脳内、槽内注射または注入、皮下注射または移植）、吸入、鼻、膣、直腸、舌下、または局所（例えば、経皮的、局所）の投与経路により投与され、各投与経路に適した従来の非毒性の医薬として許容されるキャリア、補助剤（アジュバント）およびビヒクルを含む適切な用量単位製剤として、単独でまたは組み合わせて処方されてよい。

【0094】

本発明は、活性成分が一定期間の間に放出されるデポー製剤の形式での本発明の化合物の投与も想定している。

II型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インシュリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧症、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、メタボリックシンドローム、X 症候群、心疾患、粥状動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、ネフロパシー、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚病、消化不良、低血糖症、癌および浮腫、または G P R 4 0 に関連するほかの症状または障害の治療または予防において、適切な用量レベルは一般に、単回用量または複数回用量で投与可能で、1 日当たり患者の体重 1 k g 当たり約 0 . 0 0 1 ~ 1 0 0 m g となるだろう。好ましくは、用量レベルは約 0 . 0 1 ~ 約 2 5 m g / k g / 日であり、より好ましくは約 0 . 0 5 ~ 約 1 0 m g / k g / 日である。適切な用量レベルは、約 0 . 0 1 ~ 2 5 m g / k g / 日、約 0 . 0 5 ~ 1 0 m g / k g / 日、または約 0 . 1 ~ 5 m g / k g / 日であり得る。この範囲で、用量は 0 . 0 0 5 ~ 0 . 0 5、0 . 0 5 ~ 0 . 5、または 0 . 5 ~ 5 . 0 m g / k g / 日であってよい。

【0095】

しかしながら、任意の特定の患者に対する特定の投与量レベルおよび投与回数は変動し得、使用される特定の化合物の有効性、かかる化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与態様および投与時間、排出速度、薬物の組み合わせ、特定の疾患の重篤度、およびホストが受けている治療を含めた種々の因子によって決まることが理解されるであろう。

【0096】

本発明の化合物は、II型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インシュリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧症、高リポタンパク血症、高脂血症、高

10

20

30

40

50

トリグリセリド血症、脂質異常症、メタボリックシンドローム、X症候群、心疾患、粥状動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、ネフロパシー、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚病、消化不良、低血糖症、癌および浮腫を含む本発明の化合物が有効な疾患または症状の治療、予防、抑制または軽減に有用な他の物質と組み合わせたり、併用したりすることが可能である。そのようなほかの物質すなわち薬物は、本発明の化合物と同時にまたは連続して、通常よく使用される経路および量で投与される。本発明の化合物が1または複数の他の薬物と同時に使用される場合、本発明の化合物に加えて他のそのような薬物を含む医薬組成物が好ましい。従って、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物に加えて、1つまたは複数の他の活性成分または治療薬をも含む。

10

【0097】

本発明の化合物は、本明細書で説明したような第2の治療薬と組み合わせて使用されてもよい。したがって、いくつかの実施形態では、GPR40により媒介される疾患または症状のある対象の治療に同時に、個別に、または連続で使用される組み合わせ製剤として、本発明の化合物と第2の治療薬とを含む治療用組成物が提供される。いくつかの実施形態では、GPR40により媒介される疾患または症状の危険性がある対象の予防療法に同時に、個別に、または連続で使用される組み合わせ製剤として本発明の化合物と第2の治療薬とを含む治療用組成物が提供される。いくつかのそのような実施形態では、それらの複数の成分が単一組成物として提供される。別の実施形態では、化合物と第2の治療薬が、キットの一部として別々に提供される。

20

【0098】

本発明の化合物と組み合わせられ得る他の治療薬の例には、それらは別々に投与されても同じ医薬組成物の形で投与されてもよいが、以下のものが含まれるがこれらに限定されない：

(a) HMG-CoA還元酵素阻害剤等のコレステロール降下剤（例、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フラバスタチン、アトルバスタチンおよび他のスタチン）、胆汁酸金属イオン封鎖剤（例、コレスチラミンおよびコレスチポール）、ビタミンB₃（ニコチン酸またはナイアシンとしても知られる）、ビタミンB₆（ピリドキシン）、ビタミンB₁₂（シアノコバラミン）、フィブリン酸誘導体（例、ゲンフィブロジル、クロファイブラート、フェノファイブラートおよびベンザファイブラート）、プロブコール、ニトログリセリン、およびコレステロール吸着阻害剤（例、 β -シトステロールおよびメリナミド等のアシルCoA-コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）阻害剤）、HMG-CoAシンターゼ阻害剤、スクアレンエポキシダーゼ阻害剤およびスクワレンシンテターゼ阻害剤；

30

(b) 血栓阻害剤、例えば血栓溶解剤（例、ストレプトキナーゼ、アルテプラザーゼ、アニストレプラザーゼおよびレテプラザーゼ）、ヘパリン、ヒルジンおよびワルファリン誘導体、 β 遮断薬（例、アテノロール）、 β アドレナリンアゴニスト（例、イソプロテレノール）、ACE阻害薬および血管拡張剤（例、ニトロプルシドナトリウム、塩酸ニカルジピン、ニトログリセリンおよびエナロプリラート）；および

40

(c) 抗糖尿病薬、例えばインシュリンおよびインシュリン模倣体、スルホニル尿素誘導体（例、グリブライド、メグリナチド）、ビグアニド、例えばメトホルミン（GLUCOPHAGE（登録商標））、グルコシダーゼ阻害薬（アカルボース）、インスリン抵抗性改善薬、例えばチアゾリジノン化合物、ロシグリタゾン（アバンティア）、トログリタゾン（レズリン）、シグリタゾン、ピオグリタゾン（ACTOS（登録商標））およびエングリタゾン、DPP-IV阻害剤、例えばビルダグリプチン（Galvus（登録商標））、シタグリプチン（ジャヌビア）、およびGLP-I類似体、例えばエクセナチド（バイエッタ）。

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、DPP-IV阻害剤またはGLP-Iアナログと共に投与されてもよい。

【0099】

50

第2の活性成分に対する本発明の化合物の重量比は可変であり、各成分の有効用量によって決まる。一般に、各有効用量が使用される。本発明の化合物と他の活性成分の組み合わせは一般に上述の範囲内にあるが、場合によっては各活性成分の有効用量が使用されるべきである。

【0100】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物または組成物を投与することからなる、対象の血中インシュリン濃度を調節する方法を提供する。

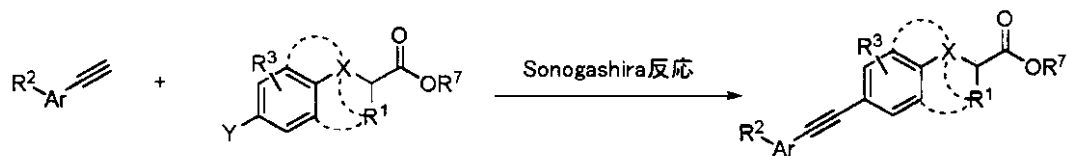
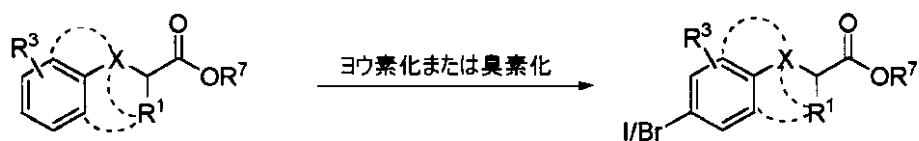
実施例

化合物(I)の合成には多数の合成法があり、それらはすべて有機合成の当業者には周知である。いくつかの有用な一般法について概説する。

以下の一般的な合成方法では、 R^1 、 R^2 、 R^3 および—が上記に定義した通りであり、 R^7 はメチル、エチル、tert-ブチルまたは水素であり、Yは通常ヨウ素、臭素、塩素、またはトリフラートである。

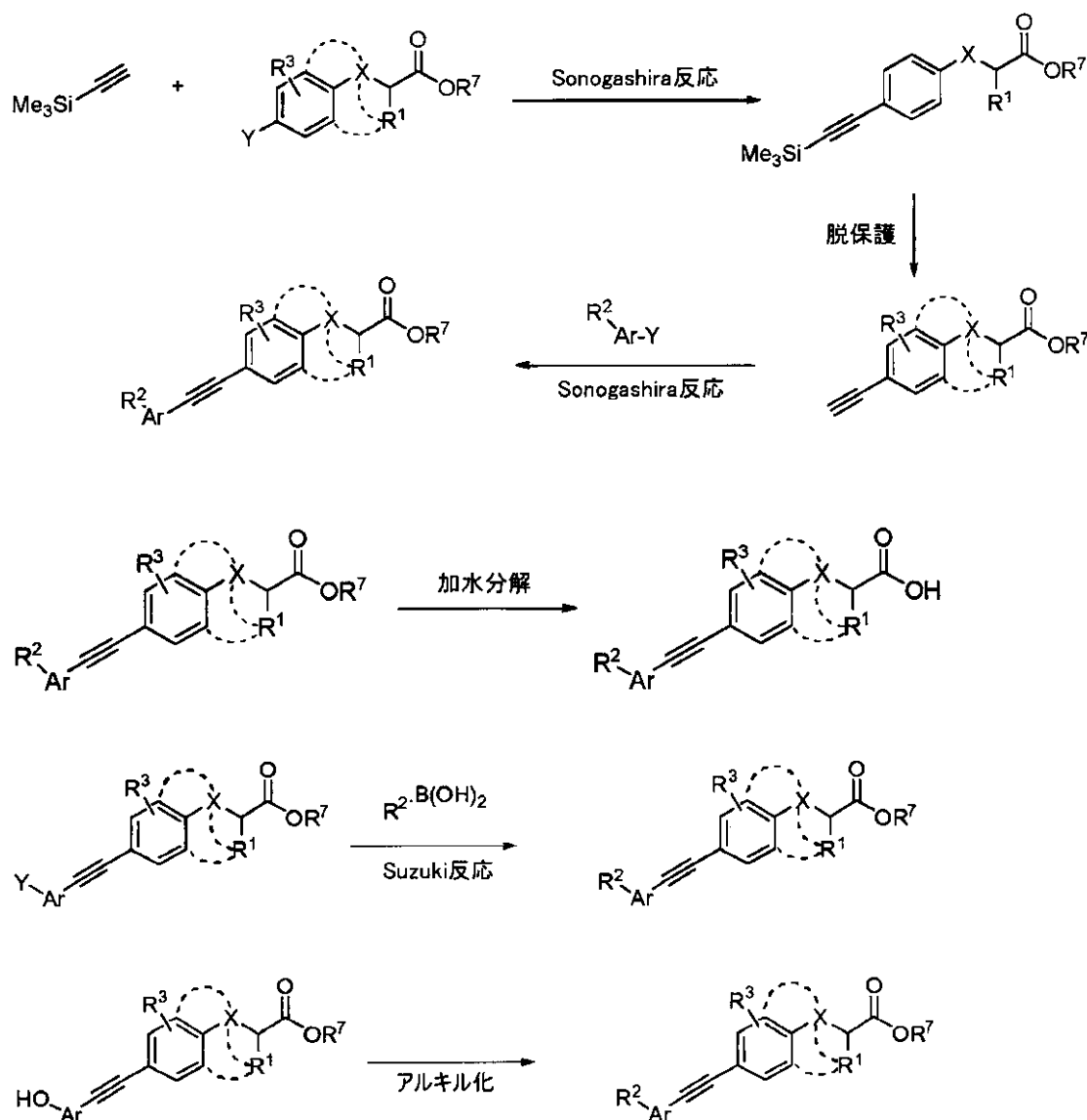
【0101】

【化2】



【0102】

【化 3】



10

20

30

40

50

【0103】

Sonogashira 反応の一般的手順 I A

不活性雰囲気下でハロゲン化アリール（1当量）、 CuI （0.02当量および Et_3N （3当量）をDMF（約10mL/g ハロゲン化アリール）に溶解させたものを充填した乾燥シュレンクフラスコに、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ （0.01当量）を加えた。反応物を70℃まで加熱し、アルキン（1.1–2当量）を加えた後、温度を90℃まで上昇させた。出発物質の消費後、反応物を室温まで冷却し、水を加え、 EtOAc （酢酸エタノール）で抽出した。有機相を合一し、塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空濃縮し、必要に応じてフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

Sonogashira 反応の一般的手順 I B

不活性雰囲気下で3-（4-エチニルフェニル）プロピオン酸（1当量）、ハロゲン化アリール（1.1当量）、 CuI （0.02当量）および Et_3N （3当量）をDMF（約10mL/g ハロゲン化アリール）に溶解させたものを充填した乾燥シュレンクフラスコに、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ （0.01当量）を加えた。反応物を90℃まで加熱し

、TLCで示されるように出発物質が消費されるまで攪拌した。反応物を室温まで冷却し、水を加え、EtOAc（酢酸エタノール）で抽出した。有機相を合一し、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。

Sonogashira反応の一般的手順IC

不活性雰囲気下でフェニルアセチレン（1当量）、ハロゲン化アリール（1.1当量）、CuI（0.02当量）およびEt₃N（2.4当量）をDMF（約10mL/gハロゲン化アリール）に溶解させたものを充填した乾燥シュレンクフラスコに、Pd(PPh₃)₂Cl₂（0.01当量）を加えた。反応物を50℃まで加熱し、TLCで示されるように出発物質が消費されるまで攪拌した。反応物を室温まで冷却し、水を加え、EtOAc（酢酸エタノール）で抽出した。有機相を合一し、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。

10

Sonogashira反応の一般的手順ID

不活性雰囲気下でフェニルアセチレン（1当量）、ヨウ化アリール（1.5当量）およびEt₃N（3当量）をDMF（約10mL/gハロゲン化アリール）に溶解させたものを充填した乾燥シュレンクフラスコに、CuI（0.5当量）およびPd(PPh₃)₄（0.05当量）を加えた。フラスコを脱気し、窒素を充填し、TLCで示されるように出発物質が消費されるまで反応混合物を攪拌した。反応を飽和塩化アンモニウムで中和し、水を加え、EtOAcで抽出した。有機相を合一し、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。

20

Sonogashira反応の一般的手順IE

不活性雰囲気下でフェニルアセチレン（1当量）、ヨウ化アリール（1当量）およびDIPEA（2当量）をDMF（約10mL/gハロゲン化アリール）に溶解させたものを充填した乾燥シュレンクフラスコに、CuI（0.25当量）およびPd(PPh₃)₄（0.05当量）を加えた。フラスコを脱気し、窒素を充填し、TLCで示されるように出発物質が消費されるまで反応混合物を攪拌した。反応を飽和塩化アンモニウムで中和し、水を加え、EtOAcで抽出した。有機相を合一し、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。

30

Sonogashira反応の一般的手順IF

乾燥シュレンクフラスコを、Na₂[PdCl₄]（1mol%）、2-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）-1-フェニルインドール（2mol%）、CuI（2mol%）、メチル3-（4-エチニルフェニル）プロピオン酸（1当量）、テトラメチルエチレンジアミン（2mL/mmol）およびハロゲン化アリール（1.1-1.5当量）で充填した。混合物を排出し、Ar（3×）で再充填し、80℃まで加熱した。出発物質の消費後、反応物を室温まで冷却し、水で冷却し、EtOAc（3×）で抽出した。合一した抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

一般的手順II：エステル加水分解

エステル（1当量）のジオキサンまたはTHF（4mL）溶液に、LiOH×H₂O（2～3当量）のH₂O（2mL）溶液を加えた。反応物をTLCで示されるように出発物質が完全に消費されるまで、通常1～12時間後まで攪拌した。反応物に水を加え、pH<1になるまで3%HClで酸性化し、EtOAcで抽出した。有機相を合一し、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、アセチレンプロパン酸に対応する濃度をとした。

40

Suzuki反応の一般的手順I II

トルエン（2mL）およびメチル3-（4-（（2-ブロモフェニル）エチニル）フェニル）プロピオン酸（1当量、0.20～0.27mmol）を充填した乾燥シュレンクフラスコを脱気し、アルゴンを再充填し、Pd(OAc)₂（1mol%）、SPhos（2mol%）、K₃PO₄（2当量）およびフェニルボロン酸（1.5当量）を加えた。反応物を脱気し、アルゴンを再充填し、100℃まで加熱し、TLCで示されるように出発物質が消費されるまで反応混合物を攪拌した。反応物を室温まで冷却し、水を加え、EtOAcで抽出した。有機相を合一し、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮

50

し、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。

エーテル合成の一般的手順 I V

フェノール（1当量）のアセトン溶液（約 1 mL / 10 mg）にハロゲン化アリール（約 1当量）および K_2CO_3 （2当量）を加え、TLCでモニタされるように出発物質が消費されるまで反応物を攪拌した。反応物に水を加え、EtOAcで抽出し、有機相を合一し、塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、真空濃縮し、純粋な化合物を得るかまたはフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

HPLC法 I

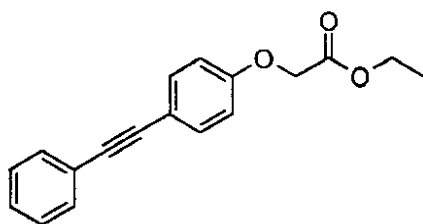
Dionex UltiMate 3000システム、Dionex Accalim 120 C18カラム（5 μ 、4.6 $\times$ 150 mm）装備：流量：1 mL / 分；10%アセトニトリル水溶液（0～1分）、10～100%アセトニトリル水溶液（1～10分）、100%アセトニトリル（11～15分、いずれの溶媒も改変剤として0.05% TFAを含み、UV検出は256 nmとした。

10

実施例 E 1

【0104】

【化4】



20

【0105】

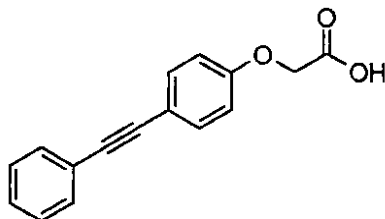
エチル2-(4-(フェニルエチニルフェノキシ)アセテート。表題の化合物をエチル2-(4-ヨードフェノキシ)アセテート(550 mg, 1.80 mmol)およびフェニルアセチレン(0.17 mL, 1.80 mmol)から一般的手順 I Eに従って調製し、フラッシュクロマトグラフィーによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノール/ヘキサン, 1:5)に390 mg(78%)の橙色固形物を与えた。R_f:0.26(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:5); ¹HNMR(CDCl₃) δ 7.53-7.45(m, 4H), 7.36-7.25(m, 3H), 6.90-6.87(m, 2H), 4.63(s, 2H), 4.32-4.23(dq, 2H, J = 7.2 Hz, 2.1Hz), 1.35-1.24(tt, 3H, J = 7.2 Hz, 1.5 Hz); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 168.6, 157.8, 133.1, 131.5, 128.3, 128.0, 123.4, 116.6, 114.7, 89.0, 88.4, 65.4, 61.5, 14.1; EI-MS m/z 280(M⁺)。

30

実施例 A 1

【0106】

【化5】



40

【0107】

2-(4-(フェニルエチニルフェノキシ)酢酸。表題の化合物をエチル2-(4-(フェニルエチニルフェノキシ)アセテート(54 mg, 0.19 mmol)から一般的手順 I Iに従って調製し、42 mg(87%)の純粋な表題の化合物を黄色固形物として得た。R_f:0.14([酢酸エタノール、5% 酢酸]:ヘキサン, 1:1); ¹HNMR(DMSO-d₆) δ 7.50-7.39(m, 5H), 6.97-6.94(m, 2H), 4.73(s, 2H)

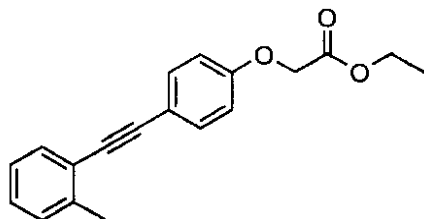
50

; ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 169.8, 158.3, 132.8, 131.1, 128.6, 128.3, 114.8, 114.6, 89.2, 88.0, 64.4; MALDI-HRMS $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3(\text{MNa}^+)$ の計算値:275.0679, 実測値:275.0684。

実施例 E 2

【0108】

【化6】



10

【0109】

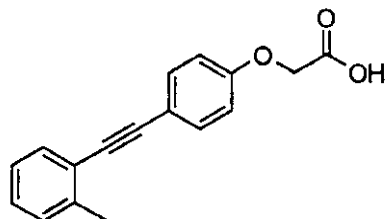
エチル2-(4-(*o*-トリルエチニルフェノキシ)アセテート。表題の化合物をエチル(4-エチニルフェノキシ)アセテート(42 mg, 0.21 mmol)およびヨード-3-メチルベンゼン(0.03 ml, 0.20 mmol)から一般的手順 I Dに従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO_2 , 酢酸エタノール/ヘキサン, 1:10)に43 mg (72%)の橙色油状物を得た。 R_f :0.22(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:10); ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.49-7.46(m, 3H), 7.26-7.12(m, 3H), 6.90-6.87(m, 2H), 4.64(s, 2H), 4.30-4.27(dq, 2H, $J = 7.2$ Hz, 2.1Hz), 2.50(s, 3H), 1.33-1.28(tt, 3H, $J = 7.2$ Hz, 1.5 Hz); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 168.6, 157.7, 140.0, 133.0, 131.7, 129.4, 128.1, 125.5, 123.2, 116.9, 114.7, 93.0, 87.4, 65.4, 61.5, 20.7, 14.1; EI-MS m/z 294(M^+)。

20

実施例 A 2

【0110】

【化7】



30

【0111】

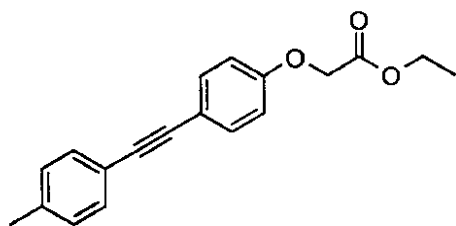
2-(4-(*o*-トリルエチニルフェノキシ)酢酸。表題の化合物をエチル2-(4-(*o*-トリルエチニルフェノキシ)アセテート(40 mg, 0.14 mmol)から一般的手順 I Iに従って調製し、22 mg(60%)の純粋な表題の化合物を白色固形物として得た。 R_f :0.13([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]:ヘキサン, 1:1); ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 7.50-7.45(m, 3H), 7.30-7.28(m, 2H), 7.24-7.21(m, 1H), 6.98-6.95(m, 2H), 4.73(s, 2H), 2.45(s, 3H); ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 169.9, 158.0, 139.4, 132.8, 131.3, 129.6, 128.4, 125.9, 122.4, 114.9, 93.3, 86.9, 64.5, 20.3; MALDI-HRMS $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3(\text{M}^+)$ の計算値:266.0938, 実測値:266.0939。

40

実施例 E 3

【0112】

【化 8】



10

【0113】

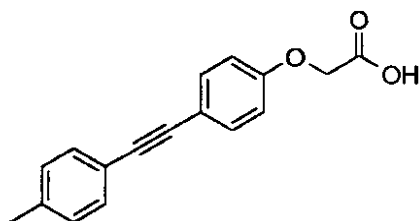
エチル2-(4-(p-トリルエチニルフェノキシ)アセテート。表題の化合物をエチル(4-エチニルフェノキシ)アセテート(41 mg, 0.20 mmol)およびヨード-4-メチルベンゼン(46 mg, 0.21 mmol)から一般的手順 I D に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO_2 , 酢酸エタノール/ヘキサン, 1:10)に47 mg(79%)の橙色油状物を得た。 R_f :0.14(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:10); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.49-7.37(m, 4H), 7.17-7.11(m, 2H), 6.91-6.84(m, 2H), 4.63(s, 2H), 4.29-4.26(dq, 2H, $J = 7.2$ Hz, 2.1Hz), 2.36(s, 3H), 1.32-1.27(tt, 3H, $J = 7.2$ Hz, 1.5 Hz); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 168.6, 157.6, 138.1, 133.0, 131.4, 129.1, 120.3, 116.8, 114.7, 88.6, 88.3, 65.4, 61.5, 21.5, 14.1; EI-MS m/z 294(M^+)。

20

実施例 A 3

【0114】

【化 9】



30

【0115】

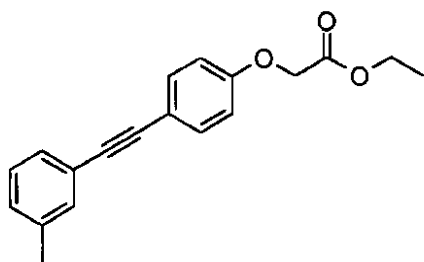
2-(4-(p-トリルエチニルフェノキシ)酢酸。表題の化合物をエチル2-(4-(p-トリルエチニルフェノキシ)アセテート(44 mg, 0.15 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、25 mg(63%)の純粋な表題の化合物を白色固形物として得た。 R_f :0.14([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]:ヘキサン, 1:1); $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 7.48-7.40(m, 4H), 7.23-7.21(m, 2H), 6.96-6.93(m, 2H), 4.72(s, 2H), 2.50(s, 3H); $^{13}\text{C NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 169.9, 157.9, 138.2, 132.8, 131.1, 129.3, 119.6, 144.9, 88.7, 88.2, 64.5, 21.0; MALDI-HRMS(M^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (M^+)の計算値:266.0938, 実測値:266.0936。

40

実施例 E 4

【0116】

【化 1 0】



10

【 0 1 1 7】

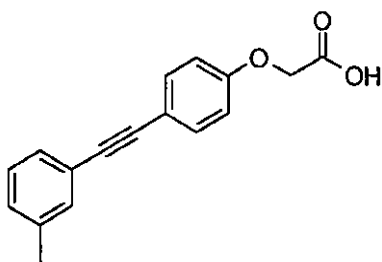
エチル2-(4-(*m*-トリルエチニルフェノキシ)アセテート。表題の化合物をエチル(4-エチニルフェノキシ)アセテート(42 mg, 0.21 mmol)およびヨード-3-メチルベンゼン(0.04 mL, 0.31 mmol)から一般的手順 I Dに従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノール/ヘキサン, 1:10)に56 mg(93%)の橙色油状物を得た。R_f:0.44(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:5); ¹HNMR(CDCl₃) δ 7.61-7.56(m, 2H), 7.51-7.31(m, 4H), 7.03-6.88(m, 2H), 4.75(s, 2H), 4.43-4.36(dq, 2H, J = 7.2 Hz, 2.1Hz), 2.47(s, 3H), 1.44-1.38(tt, 3H, J = 7.2 Hz, 1.5 Hz); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 168.6, 157.7, 138.0, 133.1, 132.0, 128.9, 128.5, 128.2, 123.2, 116.2, 114.7, 88.6, 88.6, 65.4, 61.5, 21.2, 14.1; EI-MS m/z 294(M⁺)。

20

実施例 A 4

【 0 1 1 8】

【化 1 1】



30

【 0 1 1 9】

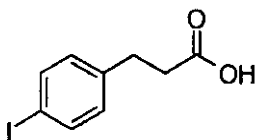
2-(4-(*m*-トリルエチニルフェノキシ)酢酸。表題の化合物をエチル2-(4-(*m*-トリルエチニルフェノキシ)アセテート(40 mg, 0.14 mmol)から一般的手順 I Iに従って調製し、15 mg(41%)の純粋な表題の化合物を白色固形物として得た。R_f:0.14([酢酸エタノール、1.25%酢酸]:ヘキサン, 1:1); ¹HNMR(DMSO-d₆) δ 7.49-7.46(m, 2H), 7.36-7.34(m, 1H), 7.31-7.29(m, 2H), 7.21-7.19(m, 1H), 6.97-6.94(m, 2H), 4.73(s, 2H), 2.32(s, 3H); ¹³CNMR(DMSO-d₆) δ 158.0, 138.0, 132.8, 131.6, 129.2, 128.6, 122.5, 114.9, 114.8, 89.0, 88.2, 20.7; MALDI-HRMS C₁₇H₁₄O₃(M⁺)の計算値:266.0938, 実測値:266.0939。

40

中間体 - 1

【 0 1 2 0】

【化 1 2】



10

【0 1 2 1】

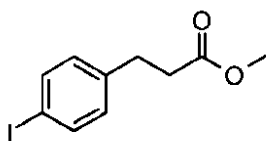
3-(4-ヨードフェニルプロパン酸。250 mL フラスコ中の H_2SO_4 (1.25 mL)、水 (12.5 mL) および酢酸 (25 mL) の混合物に、3-フェニルプロパン酸 (3.00 g, 20.0 mmol)、ヨウ素 (1.40 g, 5.5 mmol) および KIO_3 (0.98 g, 4.6 mmol) を加えた。反応物を加熱して還流させ、ヨウ素 (1.40 g, 5.5 mmol) の酢酸 (25 mL) 溶液を、反応物の色が紫色から橙色に退色するにつれて 5 mL ずつの部分に分けて加えた。3 時間後、さらなる色の変化が見られなくなると、反応物を室温まで冷却し、1M NaHSO_3 で急冷した。反応物 に水を加え、酢酸エタノールで抽出した。有機相を合一し、塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空濃縮した。生成物 (4.15 g, 75%) は少量の不純物である出発物質またはオルトヨウ化生成物を含んでいたが、これを PE から再結晶し、1.83 g (33%) の純粋かつ白色の結晶生成物を与えた。 R_f : 0.10 (酢酸エタノール:ヘキサン, 1:4); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.62-7.59 (m, 2H), 6.97-6.95 (m, 2H), 2.92-2.87 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.68-2.63 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 178.5, 139.7, 137.6, 130.4, 91.6, 35.2, 30.0.

20

中間体 - 2

【0 1 2 2】

【化 1 3】



30

【0 1 2 3】

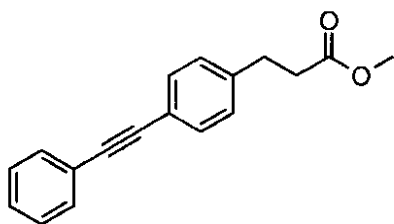
メチル3-(4-ヨードフェニルプロパネート。0 °C にて窒素下でメタノール (5 mL) に酢酸クロリド (0.4 mL, 5.63 mmol) を加えた。反応物を 10 分間攪拌し、3-(4-ヨードフェニルプロパン酸 (498 mg, 1.80 mmol) をゆっくり加えた。反応物をさらに 1 時間半室温で攪拌し、混合物を真空濃縮し、メタノールに再溶解し、濃縮して 12 mg (98%) の純粋な白色固形物を得た。 R_f : 0.39 (酢酸エタノール:ヘキサン, 1:4); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.61-7.59 (m, 2H), 6.97-6.94 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.92-2.87 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.63-2.58 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 173.0, 140.1, 137.5, 130.4, 91.4, 51.7, 35.4, 30.4; EI-MS m/z 290.0 (MH^+).

40

実施例 E 5

【0 1 2 4】

【化 1 4】



10

【0 1 2 5】

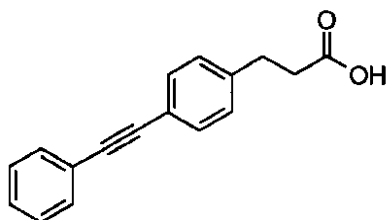
メチル3-(4-(フェニルエチニルフェニルプロピオネート。表題の化合物を メチル3-(4-ヨードフェニルプロピオネート(100 mg, 0.34 mmol)およびフェニルアセチレン(0.04 mL, 0.36 mmol)から一般の手順 I Aに従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノール/ヘキサン, 1:10)に66 mg(72%)の褐色油状物を得た。 R_f:0.31(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:5); ¹HNMR(CDCl₃) δ 7.53-7.50(m, 2H), 7.47-7.44(m, 2H), 7.34-7.32(m, 3H), 7.19-7.16(m, 2H), 3.66(s, 3H), 2.98-2.93(t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.66-2.61(t, 2H, J = 7.5 Hz); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 173.1, 140.8, 131.7, 131.5, 128.3, 128.3, 128.1, 123.3, 121.2, 89.3, 89.1, 51.6, 35.4, 30.8; ESI-MS m/z 287.1(MNa⁺)。

20

実施例 A 5

【0 1 2 6】

【化 1 5】



30

【0 1 2 7】

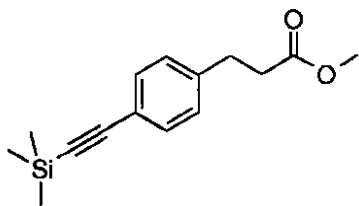
3-(4-フェニルエチニルフェニルプロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-(フェニルエチニルフェニルプロピオネート(52 mg, 0.20 mmol)から一般の手順 I Iに従って調製し、41 mg(78%)の純粋な表題の化合物黄色固形物として得た。 R_f:0.35([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]:ヘキサン, 1:1); ¹HNMR(CDCl₃) δ 7.54-7.45(m, 4H), 7.37-7.31(m, 3H), 7.20-7.18(m, 2H), 3.00-2.95(t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.72-2.66(t, 2H, J = 7.5 Hz); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 178.7, 140.4, 131.8, 131.6, 128.3, 128.3, 128.2, 123.3, 121.3, 89.2, 89.2, 35.2, 30.4; MALDI-HRMS C₁₇H₁₄O₂(MNa⁺)の計算値:273.0887, 実測値:273.0883。

40

中間体 - 3

【0 1 2 8】

【化 1 6】



10

【0 1 2 9】

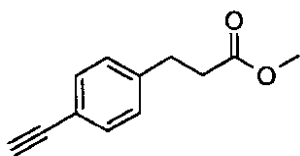
メチル3-(4-((トリメチルシリルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-ヨードフェニル)プロピオネート(250 mg, 0.86 mmol)およびトリメチルシリルアセチレン(0.22 mL, 1.70 mmol)から一般的手順 I Aに従って調製した。セライトでのろ過後、生成物を褐色油状物として得、精製することなく次の工程で用いた。 R_f :0.38(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:5); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.39-7.37(m, 2H), 7.13-7.11(m, 2H), 3.65(s, 3H), 2.96-2.91(t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.63-2.58(t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 0.24(s, 9H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 173.1, 141.1, 132.1, 128.2, 121.1, 105.0, 93.8, 51.6, 35.6, 30.8, 0.0。

中間体 - 4

20

【0 1 3 0】

【化 1 7】



30

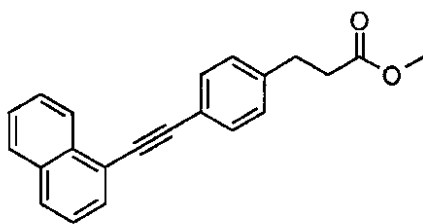
【0 1 3 1】

メチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート。メチル3-(4-((トリメチルシリルエチニルフェニル)-プロピオネート(225 mg, 0.86 mmol)およびカルボン酸カリウム (234 mg, 1.69 mmol)をメタノール(9 mL)に溶解し、室温で2時間半激しく攪拌した。反応物に水を加えて酢酸エタノールで抽出した。有機相を合一し、塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空濃縮し、138 mg(90%)の褐色の油状生成物を得た。 R_f :0.31(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:5); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.43-7.40(m, 2H), 7.17-7.14(m, 2H), 3.66(s, 3H), 3.04(s, 1H), 2.97-2.92(t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 2.65-2.59(t, 2H, $J = 7.8$ Hz); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 173.0, 141.4, 132.3, 128.3, 120.2, 83.5, 76.8, 51.6, 35.3, 30.8; ESI-MS m/z 287.1(MNa^+)。 40

実施例 E 6

【0 1 3 2】

【化 1 8】



10

【0 1 3 3】

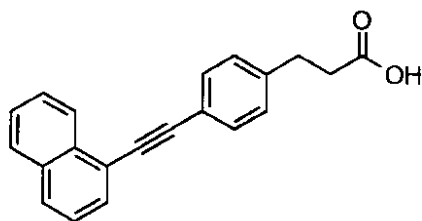
メチル3-(4-(1-ナフチルエチニルフェニルプロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-(2-クロロピリジン-4-イルエチニルフェニルプロピオネート(80 mg, 0.27 mmol)および1-プロモナフタレン (53 μ L, 0.38 mmol)から一般的手順 I Bに従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO_2 , 酢酸エタノール/ヘキサン, 1:30 $\rightarrow$ 1:10)に26 mg (24%)の橙色油状物を得た。 R_f :0.25(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:5); ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.44-8.41(m, 1H), 7.87-7.73(m, 3H), 7.58-7.44(m, 5H), 7.24-7.21(m, 2H), 3.00-2.96(t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.68-2.63(t, 2H, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 173.1, 141.0, 133.2, 133.2, 131.8, 130.3, 128.7, 128.4, 128.3, 126.7, 126.4, 126.2, 125.3, 121.3, 121.0, 94.2, 87.2, 51.6, 35.4, 30.8; MALDI-MS m/z 314.1(M^+)。

20

実施例 A 6

【0 1 3 4】

【化 1 9】



30

【0 1 3 5】

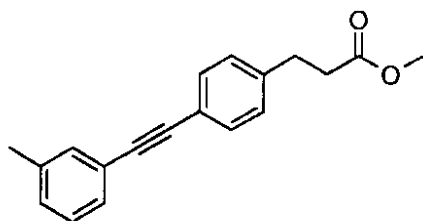
3-(4-(1-ナフチルエチニルフェニルプロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-(1-ナフチルエチニルフェニルプロピオネート(24 mg, 0.08 mmol)から一般的手順 I Iに従って調製し、18 mg(80%)の純粋な表題の化合物を淡黄色固形物として得た。 R_f :0.32([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]:ヘキサン, 1:1); ^1H NMR($(\text{CD}_3)_2\text{CO}-d_6$) δ 10.60-10.30(s, 1H), 8.44-8.41(m, 1H), 7.95-7.91(m, 2H), 7.77-7.74(m, 1H), 7.65-7.50(m, 5H), 7.35-7.33(m, 2H), 2.97-2.92(t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.67-2.61(t, 2H, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR($(\text{CD}_3)_2\text{CO}-d_6$) δ 173.6, 142.9, 134.1, 133.8, 132.3, 131.0, 129.6, 129.5, 129.2, 127.7, 127.3, 126.6, 126.2, 121.6, 121.5, 95.1, 87.5, 35.4, 31.2; MALDI-HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (M^+)の計算値:300.1145, 実測値:300.1137。

40

実施例 E 7

【0 1 3 6】

【化 2 0】



10

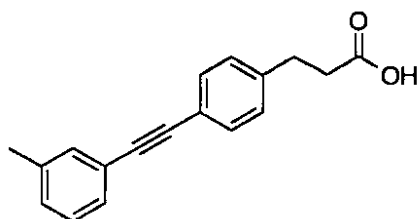
【 0 1 3 7】

メチル3-(4-(*m*-トリルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート (90 mg, 0.48 mmol) およびヨード-3-メチルベンゼン (0.07 mL, 0.55 mmol) から一般的手順 I B に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後 (SiO₂, 酢酸エタノール/ヘキサン, 1:30→1:10) に 42 mg (36%) の橙色油状物を得た。R_f: 0.29 (酢酸エタノール:ヘキサン, 1:5); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.46-7.43 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.22-7.12 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.99-2.93 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.66-2.61 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 173.1, 140.8, 138.0, 132.1, 131.7, 129.1, 128.6, 128.3, 128.2, 123.1, 121.3, 89.3, 88.9, 51.6, 35.4, 30.8, 21.2; ESI-MS m/z 301.1 (MNa⁺)。 20

実施例 A 7

【 0 1 3 8】

【化 2 1】



30

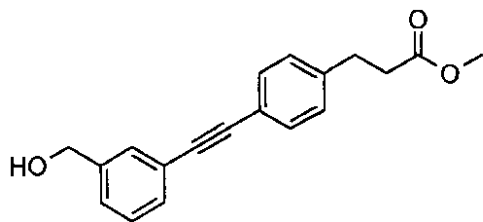
【 0 1 3 9】

3-(4-(*m*-トリルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-(*m*-トリルエチニルフェニル)プロピオネート (39 mg, 0.14 mmol) から一般的手順 I I に従って調製し、35 mg (95%) の純粋な表題の化合物を黄色固形物として得た。R_f: 0.11 ([酢酸エタノール, 1.25% 酢酸]:ヘキサン, 1:4); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.47-7.44 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 4H), 2.99-2.94 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.71-2.66 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 178.6, 140.4, 138.0, 132.1, 131.8, 129.1, 128.6, 128.3, 128.2, 123.1, 121.4, 89.4, 88.9, 35.2, 30.5, 21.2; MALDI-HRMS C₁₈H₁₆O₂ (M⁺) の計算値: 264.1145, 実測値: 264.1145。 40

実施例 E 8

【 0 1 4 0】

【化 2 2】



10

【0 1 4 1】

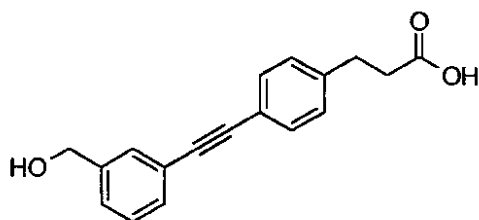
メチル3-(4-((3-(ヒドロキシメチルフェニルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(90 mg, 0.48 mmol)および(3-ヨードフェニル)メタノール(0.07 mL, 0.55 mmol)から一般的手順 I B に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノール/ヘキサン, 1:30→1:10)に40 mg (32%)の橙色油状物を得た。R_f:0.24(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:5); ¹HNMR(CDCl₃) δ 7.53(s, 1H), 7.46-7.43(m, 3H), 7.34-7.32(m, 2H), 7.19-7.16(m, 2H), 4.69(s, 2H), 3.66(s, 3H), 2.98-2.93(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.66-2.61(t, 2H, J = 7.8 Hz), 1.83(s, 1H); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 173.1, 141.1, 140.9, 131.7, 130.7, 130.0, 128.6, 128.3, 126.7, 123.6, 121.1, 89.4, 88.9, 64.9, 51.6, 35.4, 30.8; ESI-MS m/z 317.1(MNa⁺)。

20

実施例 A 8

【0 1 4 2】

【化 2 3】



30

【0 1 4 3】

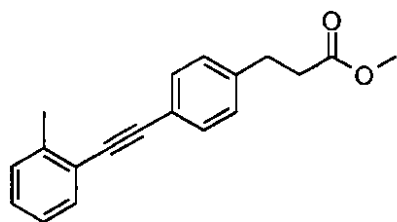
3-(4-((3-(ヒドロキシメチルフェニルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((3-(ヒドロキシメチルフェニルエチニルフェニル)プロピオネート(38 mg, 0.13 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、34 mg(93%)の純粋な表題の化合物を黄色固形物として得た。R_f:0.29([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]:ヘキサン, 1:1); ¹HNMR((CD₃₂CO-d₆) δ 13.15-10.20(s, 1H), 7.53-7.30(m, 8H), 4.65(s, 2H), 2.97-2.92(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.66-2.61(t, 2H, J = 7.8 Hz); ¹³CNMR((CD₃₂CO-d₆) δ 132.3, 130.6, 130.3, 130.2, 129.5, 129.5, 129.3, 127.4, 89.8, 64.1, 35.5, 31.4; MALDI-HRMS C₁₈H₁₆O₃(MNa⁺)の計算値:303.0992, 実測値:303.0986。

40

実施例 E 9

【0 1 4 4】

【化 2 4】



10

【0 1 4 5】

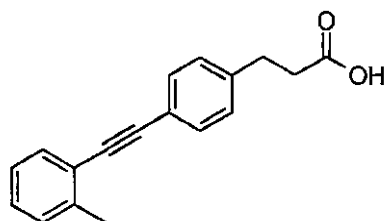
メチル3-(4-(o-トリルエチニルフェニルプロピオネート。表題の化合物を メチル3-(4-エチニルフェニルプロピオネート(90 mg, 0.48 mmol)およびヨード-2-メチルベンゼン(0.07 mL, 0.55 mmol)から一般的手順 I Bに従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノール/ヘキサン, 1:30→1:10)に36 mg(31 %)の橙色油状物を得た。R_f:0.27(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:5); ¹HNMR(CDCl₃) δ 7.49-7.44(m, 3H), 7.23-7.17(m, 5H), 3.67(s, 3H), 2.99-2.94(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.66-2.61(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.50(s, 3H); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 173.1, 140.8, 140.1, 131.8, 131.6, 129.4, 128.3, 128.2, 125.5, 123.1, 121.5, 93.2, 88.1, 51.6, 35.4, 30.8, 20.7; ESI-MS m/z 301.1(MNa⁺)。

20

実施例 A 9

【0 1 4 6】

【化 2 5】



30

【0 1 4 7】

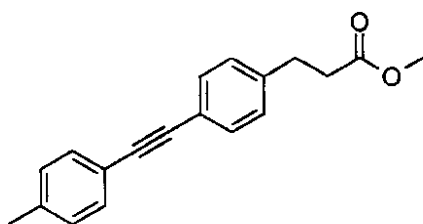
3-(4-(o-トリルエチニルフェニルプロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-(o-トリルエチニルフェニルプロピオネート(31 mg, 0.11 mmol) から一般的手順 I Iに従って調製し、28 mg(96%)の純粋な表題の化合物を黄色固形物として得た。R_f:0.08([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]:ヘキサン, 1:4); ¹HNMR(CDCl₃) δ 11.75-10.30(s, 1H), 7.49-7.45(m, 3H), 7.24-7.18(m, 5H), 2.99-2.94(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.71-2.66(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.50(s, 3H); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 178.9, 140.4, 140.1, 131.8, 131.7, 129.4, 128.3, 128.2, 125.6, 123.0, 121.6, 93.2, 88.1, 35.3, 30.4, 20.7; MALDI-HRMS C₁₈H₁₆O₂(MNa⁺) の計算値:287.1043, 実測値:287.1047。

40

実施例 E 1 0

【0 1 4 8】

【化 2 6】



10

【0 1 4 9】

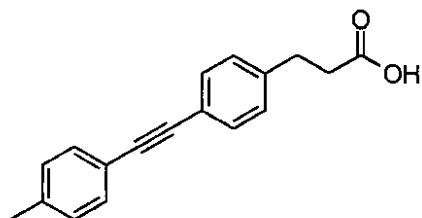
メチル3-(4-(p-トリルエチニルフェニルプロピオネート。表題の化合物を メチル3-(4-エチニルフェニルプロピオネート(90 mg, 0.48 mmol)およびヨード-4-メチルベンゼン(0.07 mL, 0.55 mmol)から一般的手順 I Bに従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノール/ヘキサン, 1:30→1:10).に18 mg(15%)の橙色油状物を得た。R_f:0.42(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:5); ¹HNMR(CDCl₃) δ 7.45-7.39(m, 4H), 7.18-7.13(m, 4H), 3.67(s, 3H), 2.98-2.93(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.66-2.60(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.36(s, 3H); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 173.1, 140.6, 138.3, 131.7, 131.4, 129.1, 128.3, 121.4, 120.2, 89.3, 88.6, 51.6, 35.4, 30.8, 21.5; EI-MS m/z 278(M⁺)。

20

実施例 A 10

【0 1 5 0】

【化 2 7】



30

【0 1 5 1】

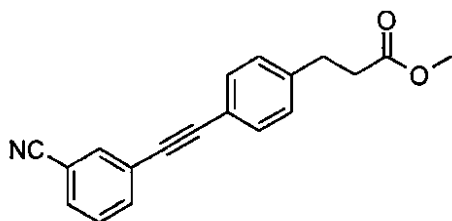
3-(4-(m-トリルエチニルフェニルプロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-(m-トリルエチニルフェニルプロピオネート(16 mg, 0.06 mmol)から一般的手順 I Iに従って調製し、12 mg(80%)の純粋な表題の化合物を黄色固形物として得た。R_f:0.35([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]:ヘキサン, 1:1); ¹HNMR(CDCl₃) δ 12.10-10.10(s, 1H), 7.46-7.40(m, 4H), 7.20-7.13(m, 4H), 2.99-2.94(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.71-2.66(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.36(s, 3H); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 178.3, 140.4, 138.5, 131.9, 131.6, 129.3, 128.5, 121.7, 120.4, 89.5, 88.7, 35.3, 30.6, 21.7; MALDI-HRMS C₁₈H₁₆O₂(M⁺)の計算値:264.1145, 実測値:264.1141。

40

実施例 E 1 1

【0 1 5 2】

【化 2 8】



10

【0 1 5 3】

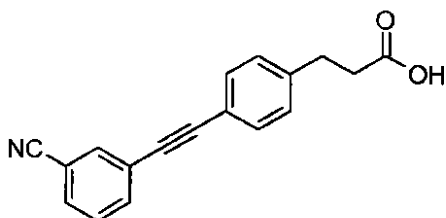
メチル3-(4-((3-シアノフェニルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(103 mg, 0.55 mmol)および3-ヨードベンゾニトリル(134 mg, 0.59 mmol)から一般的手順 I Cに従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノール/ヘキサン, 1:5)に68 mg(58%)の橙茶色の固形物を得た。R_f:0.26(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:5); ¹HNMR(CDCl₃) δ 7.79-7.78(m, 1H), 7.73-7.70(m, 1H), 7.61-7.57(m, 1H), 7.48-7.43(m, 3H), 7.22-7.18(m, 2H), 3.67(s, 3H), 3.00-2.95(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.67-2.62(t, 2H, J = 7.8 Hz); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 173.0, 141.7, 135.5, 134.8, 131.9, 131.3, 129.2, 128.5, 125.0, 120.2, 118.1, 116.7, 112.8, 91.7, 86.6, 51.7, 35.3, 30.8; EI-MS m/z 289(M⁺)。

20

実施例 A 1 1

【0 1 5 4】

【化 2 9】



30

【0 1 5 5】

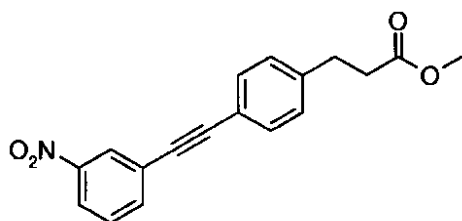
3-(4-((3-シアノフェニルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((3-シアノフェニルエチニルフェニル)プロピオネート(58 mg, 0.20 mmol)から一般的手順 I Iに従って調製し、53 mg(96%)の純粋な表題の化合物を明褐色の固形物として得た。R_f:0.35([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]:ヘキサン, 1:1); ¹HNMR(DMSO-d₆) δ 12.30-12.10(s, 1H), 8.07-8.03(m, 1H), 7.91-7.85(m, 2H), 7.70-7.60(m, 1H), 7.53-7.48(m, 2H), 7.33-7.29(m, 2H), 2.89-2.84(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.59-2.54(t, 2H, J = 7.8 Hz); ¹³CNMR(DMSO-d₆) δ 173.5, 142.5, 135.8, 134.5, 132.0, 131.4, 131.3, 130.0, 128.7, 128.7, 123.7, 119.1, 112.1, 91.3, 86.8, 34.7, 30.1; ESI-MS C₁₈H₁₃NO₂(MNa⁺)の計算値: 298.0839, 実測値:298.0852。

40

実施例 E 1 2

【0 1 5 6】

【化 3 0】



10

【 0 1 5 7】

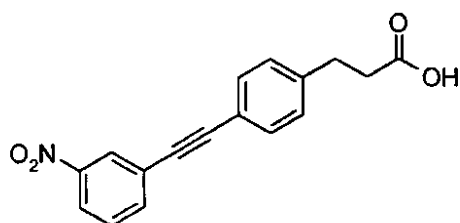
メチル3-(4-((3-ニトロフェニルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(102 mg, 0.54 mmol)および1-ヨード-3-ニトロベンゼン(146 mg, 0.58 mmol)から一般的手順 I Cに従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノール/ヘキサン, 1:5)に113 mg(67%)の淡橙色固形物として得た。R_f:0.30(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:5); ¹HNMR(CDCl₃) δ 8.36-8.35(m, 1H), 8.18-8.14(m, 1H), 7.82-7.79(m, 1H), 7.55-7.46(m, 3H), 7.23-7.20(m, 2H), 3.68(s, 3H), 3.01-2.96(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.68-2.62(t, 2H, J = 7.8 Hz); ¹³CNMR(CDCl₃): δ 173.0, 148.2, 141.8, 137.1, 131.9, 129.3, 128.5, 126.3, 125.2, 122.8, 120.1, 91.9, 86.6, 51.7, 35.3, 30.8; EI-MS m/z 309(M⁺)。

20

実施例 A 1 2

【 0 1 5 8】

【化 3 1】



30

【 0 1 5 9】

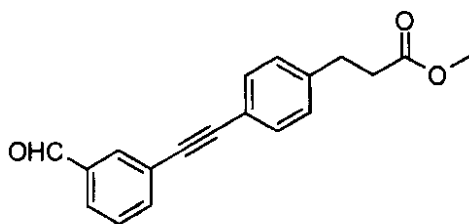
3-(4-((3-ニトロフェニルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((3-ニトロフェニルエチニルフェニル)プロピオネート(84 mg, 0.27 mmol)から一般的手順 I Iに従って調製し、74 mg(92%)の純粋な表題の化合物を淡黄色固形物として得た。R_f:0.15(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:1); ¹HNMR(DMSO-d₆) δ 12.17(s, 1H), 8.32-8.31(m, 1H), 8.26-8.22(m, 1H), 8.00-7.96(m, 1H), 7.75-7.69(m, 1H), 7.55-7.52(m, 2H), 7.34-7.31(m, 2H), 3.00-2.85(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.60-2.55(t, 2H, J = 7.8 Hz); ¹³CNMR(DMSO-d₆) δ 173.5, 147.8, 142.6, 137.4, 131.5, 130.3, 128.7, 125.7, 123.9, 123.3, 119.0, 91.5, 86.6, 34.7, 30.2; MALDI-HRMS C₁₇H₁₃NO₄の計算値(MNa⁺):318.0737, 実測値:318.0731。

40

実施例 E 1 3

【 0 1 6 0】

【化 3 2】



10

【0161】

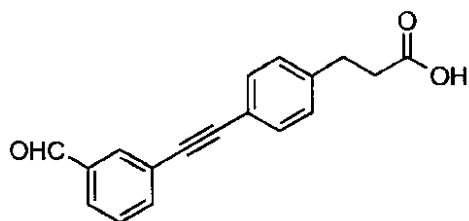
メチル3-(4-((3-ホルミルフェニルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(102 mg, 0.54 mmol)および3-ブロモベンズアルデヒド (0.09 mL, 0.62 mmol)から一般的手順 I Cに従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノール/ヘキサン, 1:3)に93 mg(59%)の橙色固形物を生じた。R_f:0.16(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:5); ¹HNMR(CDCl₃) δ 10.01(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.84-7.74(m, 2H), 7.54-7.46(m, 3H), 7.26-7.19(m, 2H), 3.67(s, 3H), 3.00-2.95(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.67-2.62(t, 2H, J = 7.8 Hz); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 191.6, 173.0, 141.4, 137.0, 136.5, 132.9, 131.8, 129.1, 128.8, 128.4, 124.6, 120.6, 90.9, 87.6, 51.6, 35.3, 30.8; EI-MS m/z 292(M⁺)。

20

実施例 A 1 3

【0162】

【化 3 3】



30

【0163】

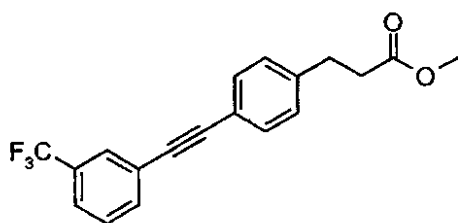
3-(4-((3-ホルミルフェニルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((3-ホルミルフェニルエチニルフェニル)プロピオネート(70 mg, 0.24 mmol)から一般的手順 I Iに従って調製し、57 mg(85%)の純粋な表題の化合物を淡黄色固形物として得た。R_f:0.13(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:1); ¹HNMR(DMSO-d₆) δ 12.28(s, 1H), 10.04(s, 1H), 8.06-8.04(m, 1H), 7.97-7.91(m, 1H), 7.88-7.84(m, 1H), 7.68-7.63(m, 1H), 7.56-7.48(m, 2H), 7.39-7.28(m, 2H), 2.90-2.85(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.60-2.55(t, 2H, J = 7.8 Hz); ¹³CNMR(DMSO-d₆) δ 192.6, 173.5, 142.2, 136.7, 136.4, 132.4, 131.4, 129.6, 128.8, 128.7, 123.3, 119.3, 90.6, 87.5, 34.7, 30.1; MALDI-HRMS C₁₈H₁₄O₃(MNa⁺)の計算値:301.0836, 実測値:301.0842。

40

実施例 E 1 4

【0164】

【化 3 4】



10

【0165】

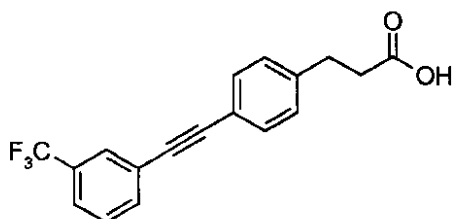
メチル3-(4-((3-(トリフルオロメチルフェニル)エチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(101 mg, 0.54 mmol)および1-ヨード-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(0.09 mL, 0.62 mmol)から一般的手順 I C に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノール/ヘキサン, 1:5)に119 mg(67%)の黄色油状物を得た。R_f:0.58(酢酸エタノール:ヘキサン, 2:5); ¹HNMR(CDCl₃) δ 7.77(s, 1H), 7.68-7.66(m, 1H), 7.57-7.55(m, 1H), 7.48-7.43(m, 3H), 7.21-7.18(m, 2H), 3.67(s, 3H), 3.00-2.94(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.67-2.61(t, 2H, J = 7.8 Hz); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 173.0, 141.4, 134.6, 131.8, 128.8, 128.4, 128.3, 128.3, 124.7, 124.6, 124.6, 124.3, 120.5, 90.8, 87.5, 51.6, 35.3, 30.8; ESI-MS m/z 355.1(M Na⁺)。

20

実施例 A 1 4

【0166】

【化 3 5】



30

【0167】

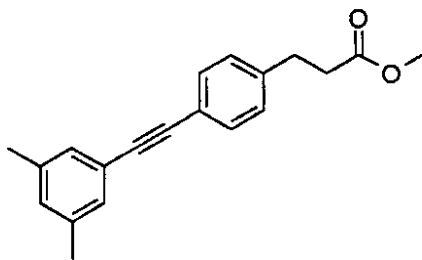
3-(4-((3-(トリフルオロメチルフェニル)エチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((3-(トリフルオロメチルフェニル)エチニルフェニル)プロピオネート(101 mg, 0.30 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、84 mg(87%)の純粋な表題の化合物を淡黄色固形物として得た。R_f:0.24([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]:ヘキサン, 1:1); ¹HNMR(CDCl₃) δ 10.80-9.40(s, 1H), 7.78(m, 1H), 7.69-7.66(m, 1H), 7.58-7.55(m, 1H), 7.49-7.46(m, 3H), 7.22-7.20(m, 2H), 3.01-2.96(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.72-2.67(t, 2H, J = 7.8 Hz); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 178.7, 141.0, 134.6, 131.9, 128.8, 128.4, 128.4, 128.3, 124.7, 124.7, 124.3, 120.7, 90.8, 87.6, 35.2, 30.4; MALDI-HRMS C₁₈H₁₃F₃O₂(M Na⁺)の計算値:341.0761, 実測値:341.0754。

40

実施例 E 1 5

【0168】

【化 3 6】



10

【0169】

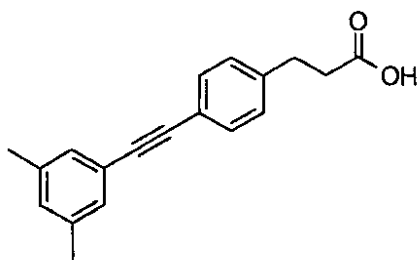
メチル3-(4-((3, 5-ジメチルフェニルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(99 mg, 0.53 mmol)および1-ヨード-3, 5-ジメチルベンゼン(0.08 mL, 0.55 mmol)から一般的手順 I C に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノール/ヘキサン, 1:5)に128 mg(83%)の橙色固形物を生じた。R_f:0.59(酢酸エタノール:ヘキサン, 2:5); ¹HNMR(CDCl₃) δ 7.21-7.19(m, 2H), 7.07-7.05(m, 2H), 6.90-6.89(m, 2H), 6.78-6.77(m, 1H), 2.72-2.67(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.42-2.37(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.05(s, 6H); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 173.1, 140.7, 137.8, 131.7, 130.1, 129.2, 128.3, 122.9, 121.4, 89.4, 88.6, 51.6, 35.4, 30.8, 21.1; ESI-MS m/z 315.1(MNa⁺)。

20

実施例 A 1 5

【0170】

【化 3 7】



30

【0171】

3-(4-((3, 5-ジメチルフェニルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((3, 5-ジメチルフェニルエチニルフェニル)プロピオネート(100 mg, 0.34 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、67 mg(70%)の純粋な表題の化合物黄色固形物として得た。

【0172】

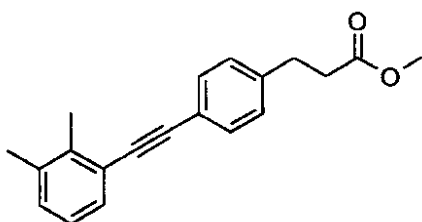
R_f:0.24([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]:ヘキサン, 1:1); ¹HNMR((CD₃₂CO-d₆) δ 12.00-9.50(s, 1H), 7.25-7.18(m, 2H), 7.10-7.04(m, 2H), 6.94-6.88(m, 2H), 6.82-6.76(m, 1H), 2.72-2.67(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.42-2.37(t, 2H, J = 7.8 Hz); ¹³CNMR((CD₃₂CO-d₆) δ 173.7, 142.7, 138.9, 132.3, 131.0, 129.9, 129.5, 123.9, 121.9, 90.0, 89.4, 35.5, 31.4, 21.1; MALDI-HRMS C₁₉H₁₈O₂(MNa⁺)の計算値:301.1200, 実測値:301.1196。

40

実施例 E 1 6

【0173】

【化 3 8】



10

【0174】

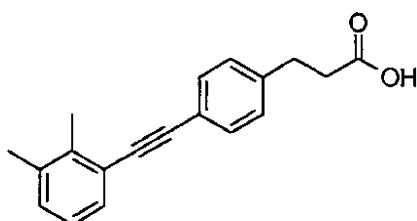
メチル3-(4-((2, 3-ジメチルフェニルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(99 mg, 0.53 mmol)および1-ブロモ-2, 3-ジメチルベンゼン(0.08 mL, 0.59 mmol)から一般的手順 I C に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノール/ヘキサン, 1:5)に22 mg(14%)の橙色油状物を得た。R_f:0.42(酢酸エタノール:ヘキサン, 2:5); ¹HNMR(CDCl₃) δ 7.47-7.44(m, 2H), 7.37-7.34(m, 1H), 7.19-7.17(m, 2H), 7.12-7.03(m, 2H), 3.67(s, 3H), 2.99-2.94(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.66-2.61(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.45(s, 3H), 2.29(s, 3H); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 173.7, 142.7, 137.8, 132.2, 130.8, 130.5, 129.6, 126.4, 124.0, 122.1, 93.5, 89.2, 35.6, 31.4, 20.3, 17.6; ESI-MS m/z 315.1(MNa⁺)。

20

実施例 A 1 6

【0175】

【化 3 9】



30

【0176】

3-(4-((2, 3-ジメチルフェニルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((2, 3-ジメチルフェニルエチニルフェニル)プロピオネート(22 mg, 0.07 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、14 mg(67%)の純粋な表題の化合物を橙色固形物として得た。

【0177】

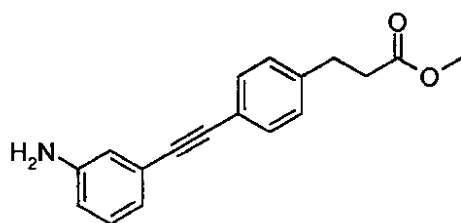
R_f:0.24([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]:ヘキサン, 1:1); ¹HNMR(CDCl₃) δ 11.00-9.90(s, 1H), 7.38-7.36(m, 2H), 7.33-7.17(m, 3H), 7.04-6.96(m, 2H), 2.84-2.79(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.54-2.49(t, 2H, J = 7.8 Hz); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 173.8, 142.7, 137.8, 132.2, 130.8, 130.5, 129.6, 126.4, 124.0, 122.1, 93.5, 89.2, 35.6, 31.4, 20.3, 17.6; MALDI-HRMS C₁₉H₁₈O₂(MNa⁺)の計算値:301.1200, 実測値:301.1193。

40

実施例 E 1 7

【0178】

【化 4 0】



10

【 0 1 7 9】

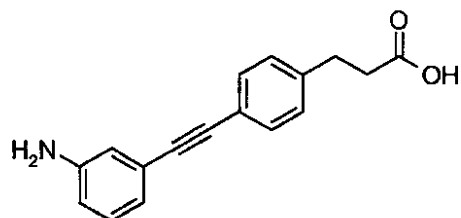
メチル3-(4-((3-アミノフェニルエチニルフェニルプロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-ヨードフェニルプロピオネート(100 mg, 0.34 mmol)および3-エチニルアニリン(0.04 mL, 0.38 mmol)から一般的手順 I Cに従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノール/ヘキサン, 1:3)に89 mg(93%)の橙色固形物を得た。R_f:0.35(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:1); ¹HNMR(CDCl₃) δ 7.44-7.42(m, 2H), 7.18-7.09(m, 3H), 6.93-6.91(m, 1H), 6.83(s, 1H), 6.66-6.63(m, 1H), 3.66(s, 3H), 2.98-2.93(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.65-2.60(t, 2H, J = 7.8 Hz); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 173.1, 146.3, 140.7, 131.7, 129.2, 128.3, 124.0, 122.0, 121.3, 117.7, 115.2, 89.3, 88.6, 51.6, 35.4, 30.8; EI-MS m/z 279(M⁺)。

20

実施例 A 1 7

【 0 1 8 0】

【化 4 1】



30

【 0 1 8 1】

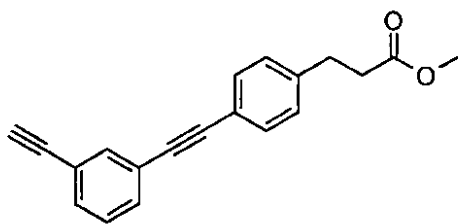
3-(4-((3-アミノフェニルエチニルフェニルプロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((3-アミノフェニルエチニルフェニルプロピオネート(19 mg, 0.07 mmol)から一般的手順 I Iに従って調製し、13 mg(73%)の純粋な表題の化合物を褐色固形物として得た。R_f:0.09([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]:ヘキサン, 1:2); ¹HNMR(CDCl₃) δ 13.10-11.20(s, 1H), 7.50-7.42(m, 2H), 7.38-7.28(m, 3H), 7.24-7.05(m, 1H), 6.87-6.68(m, 2H), 2.97-2.92(m, 2H), 2.66-2.62(m, 2H); ESI-HRMS C₁₇H₁₅NO₂(MH⁺)の計算値:266.1176, 実測値:266.1163。

40

実施例 E 1 8

【 0 1 8 2】

【化 4 2】



10

【0183】

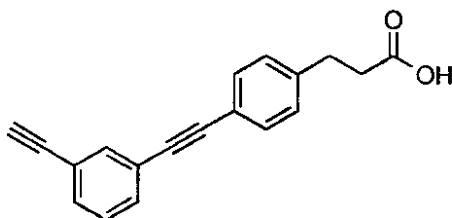
メチル3-(4-((3-エチニルフェニルエチニルフェニルプロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-ヨードフェニルプロピオネート(120 mg, 0.41 mmol)および1, 3-ジエチニルベンゼン(0.06 mL, 0.45 mmol)から一般的手順 I Cに従って調製し、ただし例外として反応を室温で行い、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノール/ヘキサン, 1:3)に52 mg(43%)の黄褐色のゴム状油状物を得た。R_f:0.41(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:2); ¹HNMR(CDCl₃) δ 7.65(s, 1H), 7.49-7.42(m, 4H), 6.31-7.29(m, 1H), 7.19-7.17(m, 2H), 3.67(s, 3H), 3.09(s, 1H), 2.99-2.93(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.66-2.61(t, 2H, J = 7.8 Hz); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 173.0, 141.1, 135.0, 131.8, 131.7, 128.4, 123.7, 122.4, 120.8, 90.0, 88.0, 82.8, 77.7, 51.6, 35.3, 30.8; EI-MS m/z 288(M⁺)。

20

実施例 A 1 8

【0184】

【化 4 3】



30

【0185】

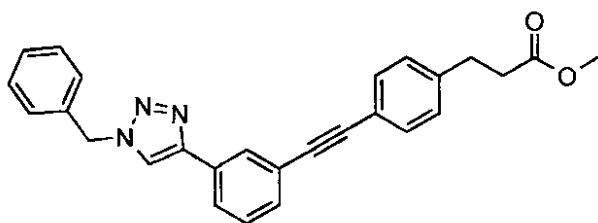
3-(4-((3-エチニルフェニルエチニルフェニルプロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((3-エチニルフェニルエチニルフェニルプロピオネート(52 mg, 0.18 mmol)から一般的手順 I Iに従って調製し、38 mg(76%)の純粋な表題の化合物黄色固形物として得た。R_f:0.16([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]:ヘキサン, 1:2); ¹HNMR(CDCl₃) δ 12.10-9.00(s, 1H), 7.62-7.31(m, 8H), 3.72(s, 1H), 2.97-2.93(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.67-2.62(t, 2H, J = 7.8 Hz); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 173.8, 143.1, 135.3, 132.6, 132.5, 130.1, 129.9, 129.6, 124.7, 123.7, 121.3, 90.9, 88.4, 83.2, 80.0, 35.5, 31.4; ESI-HRMS C₁₉H₁₄O₂(MN a⁺)の計算値:297.0887, 実測値:297.0878。

40

実施例 E 1 9

【0186】

【化 4 4】



10

【0187】

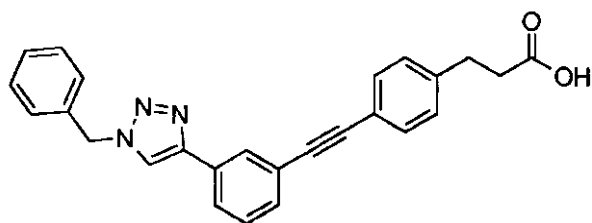
メチル3-(4-((3-(1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イルフェニルエチニルフェニルプロピオネート。10 mLの丸底フラスコにH₂O(1 mL), NaN₃(52 mg, 0.80 mmol), アスコルビン酸ナトリウム (11 mg, 0.05 mmol)およびCuSO₄(3 mg, 0.02 mmol)を加え、攪拌して溶解した後、DMF(1 mL)を加え、その後臭化ベンジル (0.03 mL, 0.25 mmol)およびメチル3-(4-((3-エチニルフェニルエチニルフェニルプロピオネート(76 mg, 0.26 mmol)を加えた。反応物を1日間で70℃まで加熱し、室温まで冷却し、DCMとH₂Oを分離した。水相をさらにDCMで2回抽出した。有機相を合一し、MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 酢酸エタノール/ヘキサン, 1:3→1:1)で精製し、58 mg (53%)の淡黄色固形物を得た。R_f:0.22(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:2); ¹HNMR(CDCl₃) δ 7.93-7.92(m, 1H), 7.81-7.78(m, 1H), 7.67(s, 1H), 7.47-7.29(m, 9H), 7.19-7.16(m, 2H), 5.57(s, 2H), 3.67(s, 3H), 2.99-2.93(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.66-2.60(t, 2H, J = 7.8 Hz); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 173.1, 147.4, 141.0, 134.5, 131.7, 131.1, 130.8, 129.2, 128.8, 128.3, 128.1, 125.4, 123.9, 121.0, 119.7, 89.7, 88.7, 54.3, 51.6, 35.3, 30.8; EI-MS m/z 421(M⁺)。

20

実施例 A 19

【0188】

【化 4 5】



30

【0189】

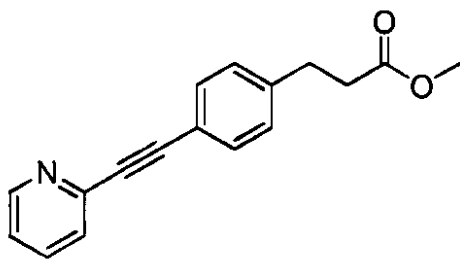
3-(4-((3-(1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イルフェニルエチニルフェニルプロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((3-(1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イルフェニルエチニルフェニルプロピオネート(52 mg, 0.12 mmol)から一般の手順 I I に従って調製し、50 mg(100%)の純粋な表題の化合物を白色固形物として得た。R_f:0.70(メタノール); ¹HNMR(CDCl₃) δ 7.92-7.91(m, 1H), 7.81-7.78(m, 1H), 7.68(s, 1H), 7.47-7.30(m, 9H), 7.20-7.18(m, 2H), 5.57(s, 2H), 3.00-2.95(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.71-2.66(t, 2H, J = 7.8 Hz); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 177.7, 147.4, 140.7, 134.5, 131.8, 131.1, 130.6, 129.2, 128.9, 128.8, 128.4, 128.1, 125.4, 123.9, 121.1, 119.7, 89.7, 88.8, 54.3, 35.2, 30.5; ESI-HRMS C₂₆H₂₁N₃O₂(MNa⁺)の計算値430.1527, 実測値:430.1517。

40

実施例 E 20

【0190】

【化 4 6】



10

【0191】

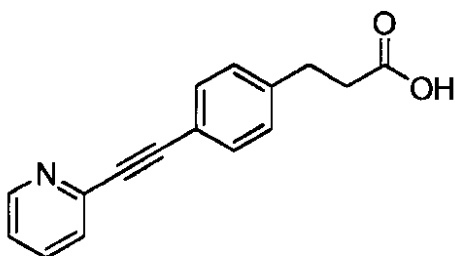
メチル3-(4-(ピリジン-2-イルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(99 mg, 0.52 mmol)および2-ヨードピリジン(0.07 mL, 0.66 mmol)から一般的手順 I C に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノール/ヘキサン, 1:3) に69 mg(50%)の淡黄色固形物を得た。R_f: 0.09(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:5); ¹HNMR(CDCl₃) δ 8.62-8.60(m, 1H), 7.70-7.64(m, 1H), 7.54-7.49(m, 3H), 7.25-7.18(m, 3H), 3.67(s, 3H), 2.99-2.94(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.67-2.61(t, 2H, J = 7.8 Hz); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 173.0, 150.0, 143.5, 141.6, 136.1, 132.2, 128.4, 127.1, 122.6, 120.2, 89.2, 88.4, 51.6, 35.2, 30.8; EI-MS C₁₇H₁₅NO₂(M⁺)の計算値:265, 実測値:265。

20

実施例 A 2 0

【0192】

【化 4 7】



30

【0193】

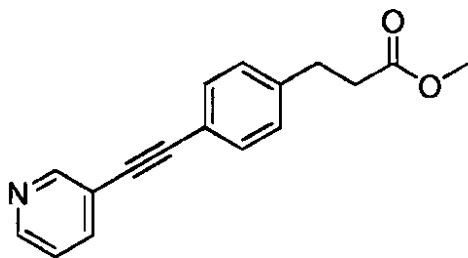
3-(4-(ピリジン-2-イルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-(ピリジン-2-イルエチニルフェニル)プロピオネート(54 mg, 0.20 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、39 mg(77%)の純粋な表題の化合物黄色固形物として得た。R_f:0.16([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]:ヘキサン, 1:1); ¹HNMR(CDCl₃) δ 8.64-8.63(m, 1H), 7.74-7.68(m, 1H), 7.63-7.49(m, 3H), 7.29-7.21(m, 3H), 3.02-2.97(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.73-2.68(t, 2H, J = 7.8 Hz); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 177.0, 149.4, 142.9, 141.9, 136.8, 132.2, 128.4, 127.2, 122.9, 119.9, 90.3, 87.6, 35.2, 30.9, 30.6; MALDI-MS C₁₆H₁₃NO₂(M⁺)の計算値:252.1019, 実測値:252.1008。

40

実施例 E 2 1

【0194】

【化 4 8】



10

【0195】

メチル3-(4-(ピリジン-3-イルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(102 mg, 0.54 mmol)および3-ヨードピリジン(122 mg, 0.60 mmol) から一般的手順 I C に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノール/ヘキサン, 1:3)に27 mg(43% b.r.s.m.)の橙褐色固形物を得た。 R_f:0.09(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:5); ¹HNMR(CDCl₃) δ 8.76-7.75(m, 1H), 7.54-7.52(m, 1H), 7.81-7.77(m, 1H), 7.48-7.45(m, 2H), 7.29-7.25(m, 1H), 7.22-7.19(m, 2H), 3.67(s, 3H), 3.00-2.95(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.67-2.62(t, 2H, J = 7.8 Hz);

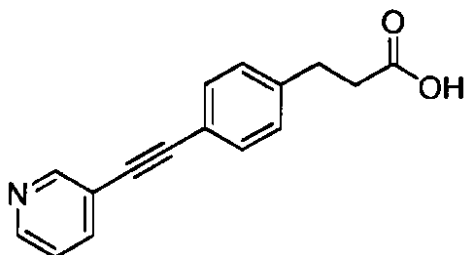
¹³CNMR(CDCl₃) δ 173.0, 152.2, 148.4, 141.5, 138.3, 131.8, 128.4, 123.0, 120.5, 120.4, 92.5, 85.7, 51.6, 35.3, 30.8; EI-MS C₁₇H₁₅NO₂(M⁺)の計算値:265, 実測値:265

20

実施例 A 2 1

【0196】

【化 4 9】



30

【0197】

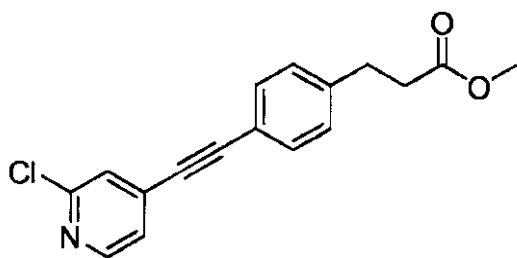
3-(4-(ピリジン-3-イルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-(ピリジン-3-イルエチニルフェニル)プロピオネート(24 mg, 0.09 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、18 mg(79%)の純粋な表題の化合物を橙色固形物として得た。 R_f:0.16([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]:ヘキサン, 1:1); ¹HNMR((CD₃₂CO) δ 12.60-10.70(s, 1H), 8.73-8.72(m, 1H), 8.57-8.55(m, 1H), 7.93-7.89(m, 1H), 7.52-7.49(m, 2H), 7.44-7.40(m, 1H), 7.36-7.33(m, 2H), 2.98-2.93(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.67-2.62(t, 2H, J = 7.8 Hz); ¹³CNMR((CD₃₂CO) δ 173.8, 152.6, 149.6, 143.4, 139.1, 132.5, 129.6, 124.3, 121.0, 93.2, 86.3, 35.5, 31.4; MALDI-MS C₁₆H₁₃NO₂(M⁺)の計算値:252.1019, 実測値:252.1015。

40

実施例 E 2 2

【0198】

【化 5 0】



10

【 0 1 9 9】

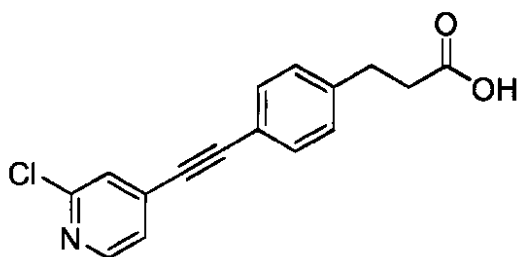
メチル3-(4-((2-クロロピリジン-4-イルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(104 mg, 0.55 mmol)および2-クロロ-4-ヨードピリジン(141 mg, 0.59 mmol)から一般的手順 I Cに従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノール/ヘキサン, 1:5)に96 mg(58%)の淡黄色固形物を得た。R_f:0.22(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:5); ¹HNMR(CDCl₃) δ 8.36-8.35(m, 1H), 7.48-7.45(m, 2H), 7.42-7.41(m, 1H), 7.29-7.26(m, 1H), 7.24-7.21(m, 2H), 3.67(s, 3H), 3.01-2.96(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.67-2.62(t, 2H, J = 7.8 Hz); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 172.9, 151.7, 149.5, 142.4, 134.4, 132.1, 128.6, 125.9, 124.1, 95.4, 85.3, 51.8, 35.2, 30.8; EI-MS C₁₇H₁₅ClNO₂(M⁺)の計算値:299, 実測値:299。

20

実施例 A 2 2

【 0 2 0 0】

【化 5 1】



30

【 0 2 0 1】

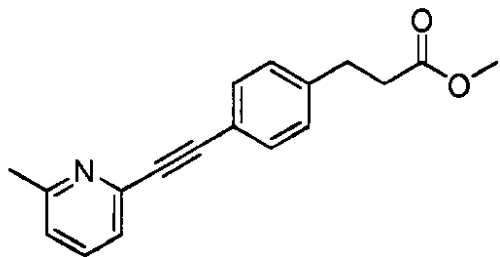
3-(4-((2-クロロピリジン-4-イルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((2-クロロピリジン-4-イルエチニルフェニル)プロピオネート(73 mg, 0.24 mmol)から一般的手順 I Iに従って調製し、62 mg(90%)の純粋な表題の化合物を淡黄色固形物として得た。R_f:0.09(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:1); ¹HNMR(DMSO) δ 14.50-13.20(s, 1H), 12.17(s, 1H), 8.46-8.45(m, 1H), 7.69-7.68(m, 1H), 7.55-7.53(m, 3H), 7.36-7.33(m, 2H), 2.90-2.85(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.60-2.55(t, 2H, J = 7.8 Hz); ¹³CNMR(DMSO) δ 173.5, 150.6, 150.2, 143.3, 133.6, 131.8, 128.8, 125.4, 124.6, 95.3, 85.1, 34.6, 30.2; MALDI-MS C₁₆H₁₂ClNO₂(M⁺)の計算値:286.0629, 実測値:286.0626。

40

実施例 E 2 3

【 0 2 0 2】

【化 5 2】



10

【0203】

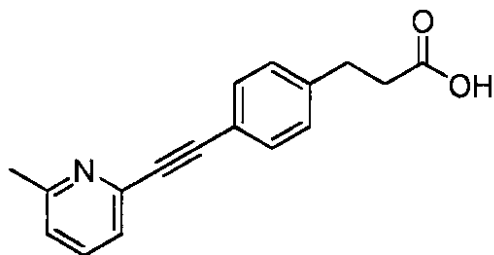
メチル3-(4-((6-メチルピリジン-2-イルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(99 mg, 0.53 mmol)および2-ブロモ-4-メチルピリジン(0.07 mL, 0.61 mmol)から一般的手順 I C に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノール/ヘキサン, 1:3)に61 mg(41 %)のベージュ色の固形物を得た。R_f:0.07(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:5); ¹HNMR(CDCl₃) δ 7.58-7.51(m, 3H), 7.35-7.32(m, 1H), 7.20-7.17(m, 2H), 7.11-7.08(m, 1H), 3.67(s, 3H), 2.99-2.94(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.66-2.61(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.58(s, 3H); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 173.0, 158.9, 142.8, 141.5, 136.3, 132.2, 128.3, 124.3, 122.4, 120.3, 88.7, 88.7, 51.6, 35.2, 30.8, 24.6; EI-MS C₁₈H₁₇NO₂(M⁺)の計算値:279, 実測値:279

20

。実施例 A 2 3

【0204】

【化 5 3】



30

【0205】

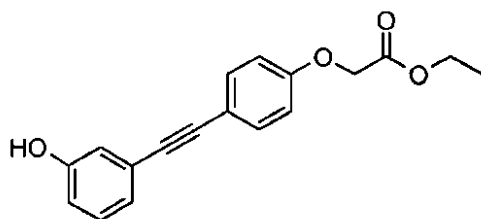
3-(4-((6-メチルピリジン-2-イルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((4-メチルピリジン-2-イルエチニルフェニル)プロピオネート(51 mg, 0.18 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、22 mg(45%)の純粋な表題の化合物を淡黄色固形物として得た。R_f:0.06(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:1); ¹HNMR(DMSO) δ 7.58-7.51(m, 3H), 7.35-7.32(m, 1H), 7.20-7.17(m, 2H), 7.11-7.08(m, 1H), 3.67(s, 3H), 2.99-2.94(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.66-2.61(t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.58(s, 3H); ¹³CNMR(DMSO) δ 173.0, 158.9, 142.8, 141.5, 136.3, 132.2, 128.3, 124.3, 122.4, 120.3, 88.7, 88.7, 51.6, 35.2, 30.8, 24.6; MALDI-MS C₁₇H₁₅NO₂(MH⁺)の計算値:266.1176, 実測値:266.1168。

40

実施例 E 2 4

【0206】

【化 5 4】



10

【0 2 0 7】

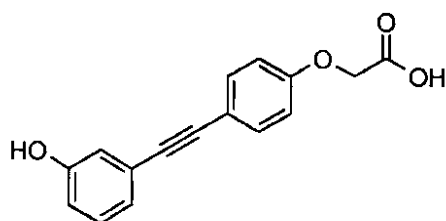
エチル2-(4-((3-ヒドロキシフェニルエチニルフェノキシ)アセテート。窒素が充填された乾燥シュレンクフラスコにPd (PPh₃)₄(17.3mg, 0.015mmol), CuI (6.6mg, 0.035mmol)、エチル2-(4-エチニルフェノキシ)アセテート(60.6 mg, 0.294 mmol)および3-ヨードフェノール(78.4 mg, 0.352 mmol)を加えた。フラスコを脱気し、隔壁を装着し、窒素を充填した。DMF(5 mL)およびDIPEA(0.1 mL, 0.6 mmol)を隔壁を通じて加えた。反応物を一晩攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液(5 mL)で中和した。水(5 mL)を加え、混合物を酢酸エタノール(3×10 mL)で抽出した。合一した酢酸エタノール相を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧で濃縮した。生成物を乾燥シリカカラム(酢酸エタノール:ヘキサン 1:90 → 90:1 v/v)で精製した。最終生成物は黄色/橙色の固形物であった(52 mg, 60%)。R_f = 0.46(酢酸エタノール:ヘキサン 1:1 v/v)。¹H-NMR(DMSO-d₆): □ 1.22(t, 3H, J = 1.1Hz, CH₂CH₃); 4.18(q, 2H, J = 7.5 Hz, CH₂CH₃); 4.84(s, 2H, OCH₂); 6.9(m, 5H, Ph); 7.20(t, 1H, J = 8.0 Hz, Ph); 7.49(m, 2H, Ph); 9.67(s, 1H, OH). ¹³C-NMR(DMSO-d₆): □ 14.0(CH₂CH₃); 60.7(CH₂CH₃); 64.7(OCH₂); 88.3(CC); 88.6(CC); 115.0, 116.0, 117.6, 122.1, 123.4, 128.4, 129.8, 132.9, 157.3, 157.8(Ph); 168.5(COO).

20

実施例 A 2 4

【0 2 0 8】

【化 5 5】



30

【0 2 0 9】

2-(4-((3-ヒドロキシフェニルエチニルフェノキシ)エタン酸。エチル2-(4-((3-ヒドロキシフェニルエチニルフェノキシ)アセテート(48.0 mg, 0.162 mmol)をTHF(1 mL)に溶解し、LiOH·H₂O(20.4 mg, 0.486 mmol)水溶液(1 mL)を加えた。混合物を一晩攪拌し、14% HCl(0.2 mL)をpH < 1になるまで加えた。水(10 mL)を加え、混合物を酢酸エタノール(3×10 mL)で抽出し、合一した酢酸エタノール相を塩水(10 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧で濃縮した。生成物は白色/黄色の固形物(39.5 mg, 92%)であった。R_f = 0.02(酢酸エタノール:ヘキサン 1:1 v/v)。¹H-NMR(DMSO-d₆): □ 4.52(s, 2H, CH₂OH); 7.1(m, 8H, Ph); 9.71(s, 1H, OH); 12.94(s, 1H, COOH). ¹³C-NMR(DMSO-d₆): □ 64.5(OC H₂); 88.2(CC); 88.7(CC); 114.7, 114.9, 116.0, 117.6, 122.0, 123.5, 129.8, 132.9, 157.3, 158.0(Ph); 169.9(COO). EI-MS:m/z 計算値 C₁₆H₁₂O₄ [M]⁺ 268; [C₁₄H₉O₂]⁺ 209; [C₈H₈O₃]⁺ 152, 実測値 268, 207, 152.

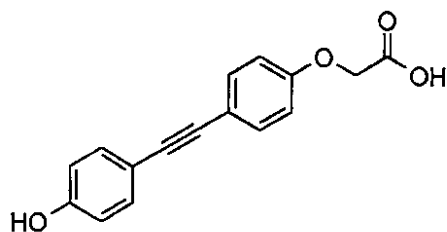
40

実施例 E 2 5

50

【0210】

【化56】



10

【0211】

エチル2-(4-((4-ヒドロキシフェニルエチニルフェノキシ)アセテート。窒素が充填された乾燥シュレンクフラスコにPd(PPh₃)₄(56.5 mg, 0.049 mmol), CuI(14.2 mg, 0.075 mmol)、エチル2-(4-エチニルフェノキシ)アセテート(150.0 mg, 0.734 mmol)、および4-ヨードフェノール(195.3 mg, 0.888 mmol)を加えた。フラスコを脱気し、隔壁を装着し、窒素を充填した。DMF(10 mL)およびDIPEA(0.26 mL, 1.5 mmol)を隔壁を通じて加えた。反応物を3日間攪拌し、飽和NH₄Cl(5 mL)水溶液(5 mL)で中和した。水(5 mL)を加え、混合物を酢酸エタノール(3×10 mL)で抽出した。合一した酢酸エタノール相を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧で濃縮した。生成物を乾燥カラム真空クロマトグラフィ(酢酸エタノール:ヘキサン 1:90 → 90:1 v/v)で精製した。最終生成物は白色の固形物であった(129.6 mg, 60%)。R_f = 0.48(酢酸エタノール:ヘキサン 1:1 v/v)。¹H-NMR(DMSO-d₆): □ 1.21(t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₂CH₃); 4.17(q, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃); 4.82(s, 2H, OCH₂); 6.78(d, 2H, J = 8.7 Hz, Ph); 6.95(d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph); 7.34(d, 2H, J = 8.7 Hz, Ph); 7.43(d, 2H, J = 8.7 Hz, Ph); 9.67(s, 1H, OH). ¹³C-NMR(DMSO-d₆): □ 14.0(CH₂CH₃); 60.7(CH₂CH₃); 64.7(OCH₂); 87.1(CC); 88.6(CC); 112.8, 114.9, 115.6, 115.7, 132.6, 132.8, 157.5, 157.8(Ph); 168.5(COO). MALDI-MS:m/z C₁₈H₁₆O₃[M]⁺の計算値296.1043, 実測値 296.1046。

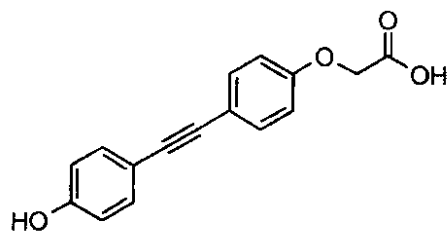
20

実施例A25

【0212】

30

【化57】



40

【0213】

2-(4-((4-ヒドロキシフェニルエチニルフェノキシ)エタン酸。エチル2-(4-((4-ヒドロキシフェニルエチニルフェノキシ)アセテート(39.9 mg, 0.135 mmol)をTHF(1.5 mL)に溶解し、LiOH·H₂O(17.0 mg, 0.405 mmol)の水溶液(1 mL)を加えた。混合物を2時間攪拌し、pH < 1になるまで14% HCl(0.2 mL)を加えた。水(10 mL)を加え、混合物を酢酸エタノール(3×10 mL)で抽出した。合一した酢酸エタノール相を塩水(10 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧で濃縮した。生成物は白色/黄色の固形物(35.7 mg, 97%)であった。R_f = 0.01(酢酸エタノール:ヘキサン 1:1 v/v)。¹H-NMR(DMSO-d₆): □ 4.71(s, 2H, OCH₂); 6.78(d, 2H, J = 8.7 Hz, Ph); 6.93(d, 2H, J = 8.7 Hz, Ph); 7.33(d, 2H, J = 8.1 Hz, Ph); 7.43(d, 2H, J = 8.4 Hz, Ph); 9.87(s, 1H, OH); 13.00(s, 1H, COOH).

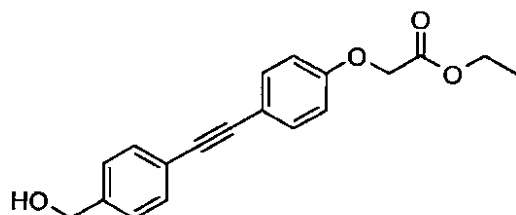
50

^{13}C -NMR(DMSO- d_6): $\square$ 64.5(OCH $_2$); 87.2(CC); 88.6(CC); 112.8, 114.8, 115.4, 115.7, 132.5, 132.8, 157.6, 157.8(Ph); 170.0(COO). MALDI-MS:m/z C $_{16}$ H $_{12}$ O $_3$ [M] $^+$ の計算値268.0730, 実測値 268.0739。

実施例 E 2 6

【0214】

【化58】



10

【0215】

エチル2-(4-((4-(ヒドロキシメチルフェニルエチニルフェノキシ)アセテート。窒素が充填された乾燥シュレンクフラスコにPd(PPh $_3$) $_4$ (19.6mg, 0.017mmol)、CuI (4.6mg, 0.024mmol)、エチル2-(4-エチニルフェノキシ)アセテート(49.6 mg, 1.50 mmol)および(4-ヨードフェニル)メタノール(68.2 mg, 0.291 mmol)を加えた。フラスコを脱気し、隔壁を装着し、窒素を充填した。DMF(5 mL)およびDIPEA(0.1 mL, 0.486 mmol)を隔壁を通じて加えた。反応物を一晩攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液(5 mL)で中和した。水(5 mL)を加え、混合物を酢酸エタノール(3 $\times$ 15 mL)で抽出した。合一した酢酸エタノール相を塩水で洗浄し、MgSO $_4$ で乾燥させ、減圧で濃縮した。生成物を乾燥シリカカラム(酢酸エタノール:ヘキサン 1:90 $\rightarrow$ 90:1 v/v)で精製した。最終生成物は白色/黄色の固形物であった(58.0 mg, 77%)。R $_f$ =0.36(酢酸エタノール:ヘキサン 1:1 v/v)。 ^1H -NMR(CDCl $_3$): $\square$ 1.29(t, 3H, J=7.2 Hz, CH $_2$ CH $_3$); 1.80(m, 1H, OH); 4.27(q, 2H, J=7.2 Hz, CH $_2$ CH $_3$); 4.63(s, 2H, OCH $_2$); 4.69(d, 2H, J=5.4 Hz, CH $_2$ OH); 6.82(m, 2H, Ph); 7.40(m, 7H, Ph, OH). ^{13}C -NMR(CDCl $_3$): $\square$ 14.1(CH $_2$ CH $_3$); 61.5(CH $_2$ CH $_3$); 65.0(CH $_2$ OH); 65.3(OCH $_2$); 88.2(CC); 89.1(CC); 114.7, 116.5, 122.7, 126.8, 131.6, 133.1, 140.8, 157.8(Ph); 168.6(COO)。

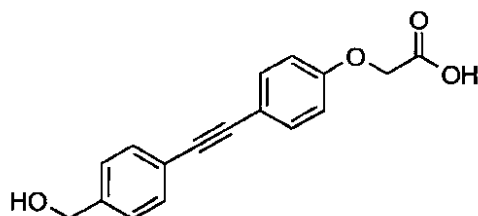
20

30

実施例 A 2 6

【0216】

【化59】



40

【0217】

2-(4-((4-(ヒドロキシメチルフェニルエチニルフェノキシ)エタン酸。エチル2-(4-((4-(ヒドロキシメチルフェニルエチニルフェノキシ)アセテート(54.0 mg, 0.174 mmol)をTHF(1 mL)に溶解し、LiOH $\cdot$ H $_2$ O(10.9 mg, 0.261 mmol)水溶液(0.5 mL)を加えた。混合物を1.5時間攪拌し、3% HCl(0.5 mL)をpH<1になるまで加えた。水(10mL)を加え、混合物を酢酸エタノール(3 $\times$ 10 mL)で抽出した。合一した酢酸エタノール相を塩水(10 mL)で洗浄し、MgSO $_4$ で乾燥させ、減圧で濃縮した。生成物は白色/黄色の固形物(48.0 mg, 9

50

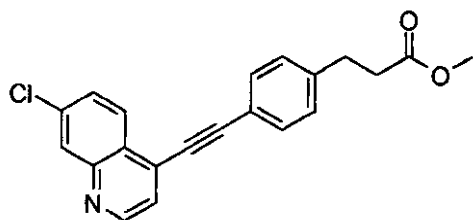
8 %)であった。 $R_f = 0.04$ (酢酸エタノール:ヘキサン 1:1 v/v)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 4.52(s, 2H, CH_2OH); 4.73(s, 2H, OCH_2); 5.26(s, 1H, CH_2OH); 6.95(d, 2H, $J = 8.7$ Hz, Ph); 7.35(d, 2H, $J = 7.8$ Hz, Ph); 7.48(m, 4H, Ph); 12.99(s, 1H, COOH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 62.0(CH_2OH); 64.0(OCH_2); 87.7(CC); 88.3(CC); 114.3, 114.4, 120.3, 126.1, 130.5, 132.3, 142.6, 157.5(Ph); 169.4(COO). EI-MS: m/z 計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$ 282; $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$ 223; $[\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3]^+$ 152、実測値 282, 223, 152。

実施例 E 2 7

【0218】

【化60】

10



【0219】

メチル3-(4-((7-クロロキノリン-4-イルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(54 mg, 0.29 mmol)および7-クロロ-4-ヨードキノリン(93 mg, 0.32 mmol)から一般的手順 I C に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO_2 , 酢酸エタノールPE, 1:4)に54 mg(54%)のベージュ色の固形物を得た。 $R_f = 0.06$ (酢酸エタノールPE, 1:4); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.88(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.27(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.11(m, 1H), 7.59-7.52(m, 4H), 7.28-7.25(m, 2H), 3.69(s, 3H), 3.01(t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.67(t, $J = 7.8$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 172.9, 150.8, 148.5, 142.4, 135.8, 132.1, 129.9, 128.8, 128.6, 128.1, 127.4, 126.1, 123.5, 119.9, 99.2, 84.4, 51.7, 35.2, 30.9; ESI-MS m/z 372.1(M^+Na^+)。

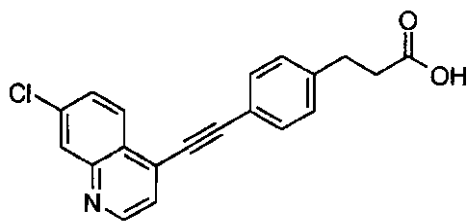
20

実施例 A 2 7

【0220】

【化61】

30



【0221】

3-(4-((7-クロロキノリン-4-イルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((7-クロロキノリン-4-イルエチニルフェニル)プロピオネート(50 mg, 0.14 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、43 mg(90%)の純粋な表題の化合物をベージュ色の固形物として得た: $R_f = 0.12$ ([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]PE, 1:2); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.20(br s, OH), 8.96(d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.37(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.15-8.14(m, 1H), 7.78-7.74(m, 2H), 7.68(d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.39(d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.91(t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.60(t, $J = 7.7$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ 173.6, 151.5, 147.9, 143.4, 134.8, 132.0, 128.9, 128.6, 128.3, 128.2, 127.8, 125.4, 124.0, 118.6, 99.3, 84.0, 34.7, 30.3; ESI-MS $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ (M^+Na^+)の計算値336.0786, 実測値 336.0785

40

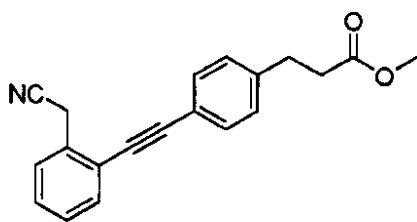
50

。

実施例 E 2 8

【 0 2 2 2 】

【 化 6 2 】



10

【 0 2 2 3 】

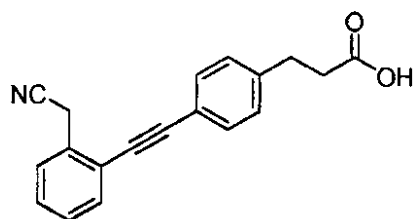
メチル3-(4-((2-(シアノメチルフェニルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(74 mg, 0.39 mmol)および2-(2-ヨードフェニル)アセトニトリル(60 μ L, 0.43 mmol)から一般的手順 I Cに従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO_2 , 酢酸エタノールPE, 1:4)に74 mg(62%)の橙色固形物を得た。 R_f = 0.08(酢酸エタノールPE, 1:4); ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.55-7.46(m, 4H), 7.37-7.34(m, 2H), 7.21(d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.96(s, 2H), 3.67(s, 3H), 2.97(t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.64(t, J = 7.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 173.0, 141.6, 132.3, 131.7, 131.6, 128.9, 128.5, 128.1, 122.9, 120.4, 117.4, 95.6, 85.7, 51.7, 35.3, 30.8, 22.7; ESI-MS m/z 326.1(M^+Na^+)。

20

実施例 A 2 8

【 0 2 2 4 】

【 化 6 3 】



30

【 0 2 2 5 】

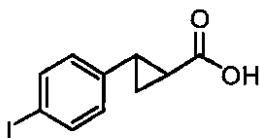
3-(4-((2-(シアノメチルフェニルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((2-(シアノメチルフェニルエチニルフェニル)プロピオネート(66 mg, 0.22 mmol)から一般的手順 I Iに従って調製し、48 mg(76%)の純粋な表題の化合物を褐色固形物として得た: R_f = 0.28(SiO_2 , [酢酸エタノール、1.25% 酢酸]PE, 1:1); ^1H NMR(δ 11.87(br s, OH), 7.31-7.21(m, 4H), 7.16-7.12(m, 2H), 7.03-7.00(m, 2H), 3.87(s, 2H), 2.57(t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.27(t, J = 7.5 Hz, 2H); ^{13}C -NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 173.6, 142.3, 132.8, 132.0, 131.4, 129.3, 128.9, 128.7, 128.3, 122.2, 119.6, 118.4, 95.3, 85.9, 34.8, 30.3, 22.1; ESI-MS $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (M^+Na^+)の計算値312.0995, 実測値 312.1002。

40

中間体 - 5

【 0 2 2 6 】

【化 6 4】



10

【0 2 2 7】

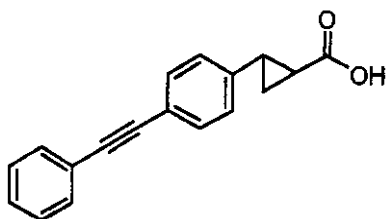
trans-2-(4-ヨードフェニルシクロプロパンカルボン酸。25mLフラスコ中の H_2SO_4 (0.1 mL) を水 (1mL) および酢酸 (4 mL) に溶解させた溶液にtrans-2-フェニルシクロプロパンカルボン酸 (200 mg, 1.23 mmol)、ヨウ素 (173 mg, 0.68 mmol) および KIO_3 (61 mg, 0.28 mmol) を加えた。反応物を加熱して還流させ、ヨウ素を凝縮器へとリンスするため酢酸 (6 mL) を2mLずつの部分に分けて加えた。4時間後、さらなる色の変化が見られなくなると、反応物を室温まで冷却し、1M NaHSO_3 で急冷し、水を加えた。混合物を酢酸エタノール (3×で抽出し、合一した抽出液を塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物は少量の不純物である出発物質およびオルトヨウ化生成物を含んでいたが、これをPEから再結晶し、157 mg (44%) のtrans-2-(4-ヨードフェニルシクロプロパンカルボン酸を純粹かつ白色の結晶性生物として得た： $R_t = 11.33$ 分 (HPLC法I)； ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.62-7.58(m, 2H), 6.87-6.84(m, 2H), 2.56-2.51(m, 1H), 1.89-1.84(m, 1H), 1.69-1.64(m, 1H), 1.39-1.34(m, 1H)； ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 179.3, 139.2, 137.6, 128.3, 91.7, 26.5, 23.9, 17.4；ESI-MS m/z 311.0(M^+Na^+)。

20

実施例 A 2 9

【0 2 2 8】

【化 6 5】



30

【0 2 2 9】

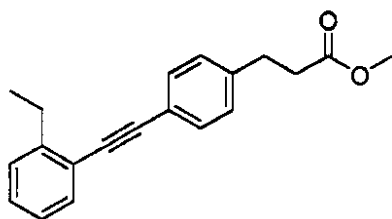
trans-2-(4-(フェニルエチニルフェニル)シクロペンタンカルボン酸。表題の化合物をエチニルベンゼン (0.05 mL, 0.46 mmol) およびtrans-2-(4-ヨードフェニルシクロペンタンカルボン酸 (100 mg, 0.35 mmol) から一般的手順 I C に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後 (SiO_2 , 酢酸エタノール PE, 1:2→1:0) に47 mg (53%) の白色固形物を得た： $R_t = 12.54$ 分 (HPLC法I)； ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.53-7.51(m, 2H), 7.47-7.44(m, 2H), 7.36-7.31(m, 3H), 7.09-7.07(m, 2H), 2.63-2.58(m, 1H), 1.95-1.90(m, 1H), 1.72-1.67(m, 1H), 1.44-1.39(m, 1H)； ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 179.5, 140.0, 131.9, 131.7, 128.5, 128.4, 126.4, 123.4, 121.8, 89.7, 89.2, 27.1, 24.3, 17.8；ESI-MS $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (M^+Na^+) の計算値285.0887, 実測値 285.0894。

40

実施例 E 3 0

【0 2 3 0】

【化 6 7】



10

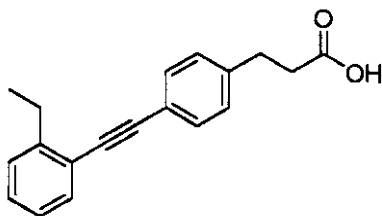
【 0 2 3 1】

メチル3-(4-((2-エチルフェニルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(95 mg, 0.51 mmol)および1-ブロモ-2-エチルベンゼン(0.10 mL, 0.73 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノールPE, 1:7)に130 mg(87%)の透明油状物を得た:R_f = 0.28(酢酸エタノールPE, 1:4); ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.50-7.48(m, 1H), 7.46-7.44(m, 2H), 7.26-7.22(m, 2H), 7.20-7.14(m, 3H), 3.67(s, 3H), 2.96(t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.88(q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.63(t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.29(t, J = 7.6 Hz, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 173.2, 146.3, 140.9, 132.2, 131.8, 128.6, 128.5, 128.1, 125.8, 122.5, 121.7, 92.9, 88.0, 51.8, 35.6, 31.0, 27.9, 14.9; ESI-MS m/z 315.1(M⁺Na⁺)。 20

実施例 A 3 0

【 0 2 3 2】

【化 6 8】



30

【 0 2 3 3】

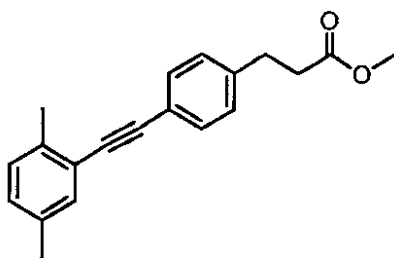
3-(4-((2-エチルフェニルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((2-エチルフェニルエチニルフェニル)プロピオネート(73 mg, 0.25 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、59 mg(84%)の純粋な表題の化合物を白色固形物として得た:R_f = 0.49([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]PE, 1:1); ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.50-7.45(m, 3H), 7.27-7.14(m, 5H), 2.97(t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.88(q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.69(t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.29(t, J = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 178.8, 146.4, 140.5, 132.3, 131.8, 128.6, 128.5, 128.1, 125.8, 122.5, 121.9, 92.8, 88.1, 35.4, 30.6, 28.0, 14.9; E 40

SI-MS C₁₉H₁₈O₂(M⁺Na⁺)の計算値301.1200, 実測値 301.1196。

実施例 E 3 1

【 0 2 3 4】

【化 6 8】



10

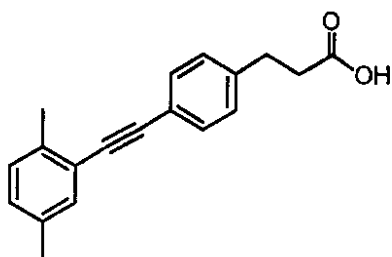
【0 2 3 5】

メチル3-(4-((2, 5-ジメチルフェニルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(95 mg, 0.50 mmol)および2-ブロモ-1, 4-ジメチルベンゼン(0.08 mL, 0.60 mmol)から一般的手順 I F に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノールPE, 1:8)に123 mg(84%)の透明油状物を得た: $R_f = 0.21$ (酢酸エタノールPE, 1:8); ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.46-7.43(m, 2H), 7.31(s, 1H), 7.19-7.17(m, 2H), 7.11-7.10(m, 1H), 7.04-7.02(m, 1H), 3.67(s, 3H), 2.96(t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.63(t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.45(s, 3H), 2.30(s, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 173.5, 140.8, 137.2, 135.2, 132.4, 131.8, 129.5, 129.3, 128.5, 123.0, 121.7, 93.0, 88.4, 51.8, 35.6, 31.0, 20.9, 20.3; ESI-MS m/z 315.1(M⁺Na⁺)。 20

実施例 A 3 1

【0 2 3 6】

【化 6 9】



30

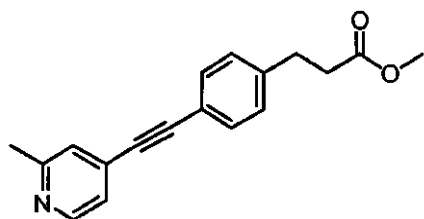
【0 2 3 7】

3-(4-((2, 5-ジメチルフェニルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をからメチル3-(4-((2, 5-ジメチルフェニルエチニルフェニル)プロピオネート(65 mg, 0.22 mmol)を一般的手順 I I に従って調製し、58 mg(95%)の純粋な表題の化合物を白色固形物として得た: $R_f = 0.49$ ([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]PE, 1:1); ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.47-7.44(m, 2H), 7.31(s, 1H), 7.20-7.17(m, 2H), 7.11-7.10(m, 1H), 7.04-7.02(m, 1H), 2.97(t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.69(t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.46(s, 3H), 2.30(s, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 178.8, 140.4, 137.2, 135.2, 132.4, 131.8, 129.5, 129.3, 128.5, 123.0, 121.9, 92.9, 88.5, 35.4, 30.6, 20.9, 30.4; ESI-MS C₁₉H₁₈O₂(M⁺Na⁺)の計算値301.1200, 実測値 301.1210。 40

実施例 E 3 2

【0 2 3 8】

【化 7 0】



10

【 0 2 3 9】

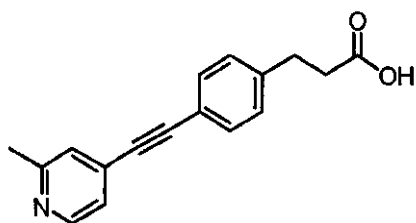
メチル3-(4-((2-メチルピリジン-4-イルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(95 mg, 0.50 mmol)および4-ヨード-2-メチルピリジン(0.07 mL, 0.59 mmol)から一般的手順 I Fに従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノールPE, 1:5)に62 mg(44%)の淡黄色固形物を得た:R_f = 0.50(酢酸エタノールPE, 1:2); ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.48-8.46(m, 1H), 7.48-7.45(m, 2H), 7.25-7.20(m, 4H), 3.67(s, 3H), 2.98(t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.64(t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.56(s, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 173.1, 158.6, 149.3, 142.0, 132.1, 131.8, 128.6, 125.1, 122.7, 120.3, 93.4, 86.9, 51.8, 35.4, 31.0, 24.5; ESI-MS m/z 302.1(M⁺Na⁺)。

20

実施例 A 3 2

【 0 2 4 0】

【化 7 1】



30

【 0 2 4 1】

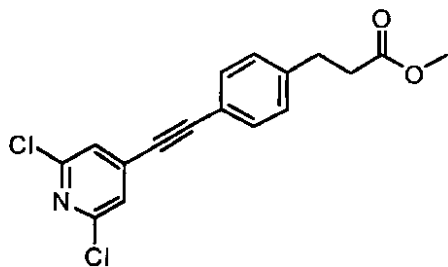
3-(4-((2-メチルピリジン-4-イルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((2-メチルピリジン-4-イルエチニルフェニル)プロピオネート(55 mg, 0.20 mmol)から一般的手順 I Iに従って調製し、58 mg(70%)の純粋な表題の化合物を白色固形物として得た:R_f = 0.25([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]PE, 1:1); ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.74(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.90-7.88(m, 1H), 7.61-7.59(m, 2H), 7.39-7.37(m, 2H), 2.89(t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.73(s, 3H), 2.58(t, J = 7.6 Hz, 2H); ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 173.4, 154.0, 144.3, 141.5, 138.3, 132.2, 129.1, 128.7, 125.5, 117.7, 100.2, 85.5, 34.6, 30.3, 19.3; ESI-MS C₁₇H₁₅NO₂(M⁺Na⁺)の計算値288.0996, 実測値 288.0989。

40

実施例 E 3 3

【 0 2 4 2】

【化 7 2】



10

【0 2 4 3】

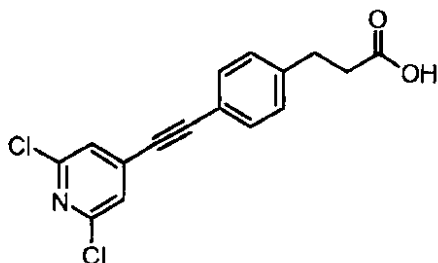
メチル3-(4-((2, 6-ジクロロピリジン-4-イルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(98 mg, 0.52 mmol)および2, 6-ジクロロ-4-ヨードピリジン(152 mg, 0.56 mmol)から一般的手順 I F に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノール:PE, 1:7)に95 mg(55%)の淡黄色固形物を得た:R_f = 0.1 1(酢酸エタノールPE, 1:7); ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.46(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34(s, 1H), 7.22(s, 2H), 3.68(s, 3H), 2.99(t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.65(t, J = 7.7 Hz, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 173.0, 150.7, 142.0, 132.7, 132.3, 128.7, 128.5, 124.4, 119.8, 81.4, 73.8, 51.7, 35.2, 30.9.; ESI-MS m/z 356.0(M⁺Na⁺)。

20

実施例 A 3 3

【0 2 4 4】

【化 7 3】



30

【0 2 4 5】

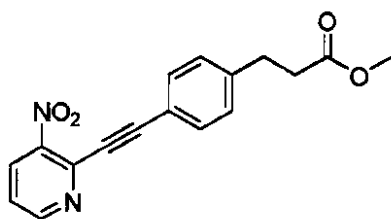
3-(4-((2, 6-ジクロロピリジン-4-イルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((2, 6-ジクロロピリジン-4-イルエチニルフェニル)プロピオネート(9 mg, 0.03 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、7 mg(76%)の純粋な表題の化合物を白色固形物として得た:R_f = 0.54([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]:PE, 1:1); ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.50-7.45(m, 2H), 7.34(s, 2H), 7.25(d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.00(t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.71(t, J = 7.6 Hz, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 177.7, 150.7, 142.4, 136.5, 132.3, 128.7, 124.4, 119.3, 96.8, 84.5, 34.9, 30.5; ESI-MS C₁₆H₁₁Cl₂NO₂(M⁺Na⁺)の計算値342.0060, 実測値 342.0067。

40

実施例 E 3 4

【0 2 4 6】

【化 7 4】



10

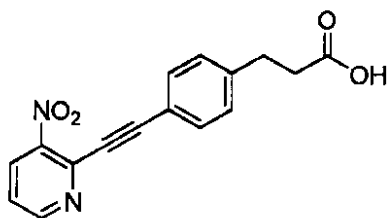
【 0 2 4 7】

メチル3-(4-((3-ニトロピリジン-2-イルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(95 mg, 0.51 mmol)および2-ブロモ-3-ニトロピリジン(113 mg, 0.56 mmol)から一般的手順 I F に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノールPE, 1:8)に84 mg(53%)の赤色固形物を得た:R_f = 0.16(酢酸エタノールPE, 1:4); ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.84(dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.39(dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.64 -7.59(m, 2H), 7.44(dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 7.24(d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.68(s, 3H), 2.99(t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.65(t, J = 7.7 Hz, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 173.0, 153.5, 146.8, 143.0, 137.6, 132.8, 132.5, 128.6, 122.5, 119.3, 98.0, 85.0, 51.7, 35.2, 30.9; ESI-MS m/z 333.1(M⁺Na⁺)。 20

実施例 A 3 4

【 0 2 4 8】

【化 7 5】



30

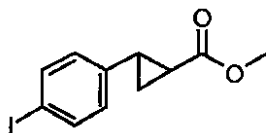
【 0 2 4 9】

3-(4-((3-ニトロピリジン-2-イルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((3-ニトロピリジン-2-イルエチニルフェニル)プロピオネート(73 mg, 0.24 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、67 mg(95%)の純粋な表題の化合物を暗橙色固形物として得た:R_f = 0.34([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]:PE, 1 :1); ¹H NMR(Acetone-d₆) δ 8.77(dd, J = 4.6, 1.2 Hz, 1H), 8.39(dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.56(dd, J = 8.4, 4.7 Hz, 1H), 7.46(d, J = 8.1Hz, 2H), 7.28(d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.86(t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.54(t, J = 7.6 Hz, 2H); ¹³C NMR(Acetone-d₆) δ 173.7, 154.6, 148.3, 144.8, 137.4, 133.4, 133.1, 129.9, 124.4, 120.1, 97.0, 85.7, 35.4, 31.5; ESI-MS C₁₆H₁₂N₂O₄(M⁺Na⁺)の計算値319.0690, 実測値 319.0677。 40

中間体 - 6

【 0 2 5 0】

【化 7 6】



10

【0 2 5 1】

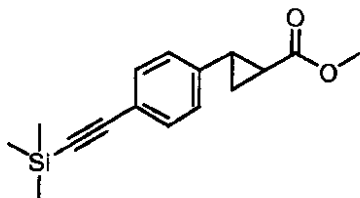
メチル2-(4-ヨードフェニルシクロプロパンカルボキシレート。0℃、アルゴン下のメタノール(16 mL)に酢酸クロリド(1.3 mL, 18.3 mmol)を加えた。反応物を10分間攪拌し、2-フェニルシクロペンタンカルボン酸(1.65 g, 5.74 mmol)をゆっくり加えた。反応物をさらに3時間室温で攪拌し、混合物を真空濃縮し、メタノールに再溶解し、濃縮し、1.68 g(97%)の純粋な白色固形物を得た: R_t :13.24 分 (HPLC法I)。

中間体－7

【0 2 5 2】

【化 7 7】

20



【0 2 5 3】

メチル2-(4-((トリメチルシリルエチニルフェニルシクロプロパンカルボキシレート。表題の化合物を一般的手順Aに従って調製した。乾燥シュレンクフラスコにメチル2-(4-ヨードフェニルシクロプロパンカルボキシレート(1.66 g, 5.49 mmol)、 $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$ (18 mg, 0.06 mmol)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1-フェニルインドール (37 mg, 0.11 mmol)、 CuI (21 mg, 0.11 mmol)およびテトラメチルエチレンジアミン (10 mL)を充填した。混合物を脱気し、Ar(3×で再び充填し、70℃で加熱し、隔壁を通じてトリメチルシリルアセチレン(1.4 mL, 10.8 mmol)をく和え、温度を80℃まで上昇させた。HPLCにより示される出発物質の消費後、反応混合物を室温まで冷却し、水で旧例し、酢酸エタノール(3×で抽出した。合一した抽出物を塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空濃縮し、残留物の分画をフラッシュクロマトグラフィで精製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO_2 , 酢酸エタノールPE, 1:8)に580 mg(40%)を得た: R_t :14.56 分(HPLC法I)。

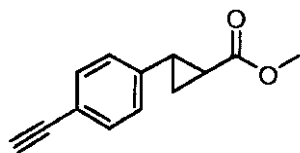
30

40

中間体－8

【0 2 5 4】

【化 7 8】



10

【0 2 5 5】

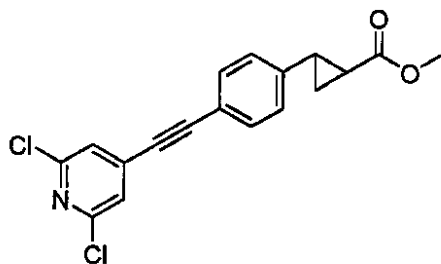
メチル2-(4-エチニルフェニルシクロプロパンカルボキシレート。メチル3-(4-((トリメチルシリル)-エチニルフェニルシクロプロパンカルボキシレート(580 mg, 2.19 mmol)およびカルボン酸カリウム (614 mg, 4.44 mmol)をメタノール(22 mL)に溶解し、4時間室温で激しく攪拌した。反応物に水を加えて 酢酸エタノールで抽出した。有機相を合一し、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮し、419 mg(95%)の淡黄色の固形物を得た: R_f :0.60(酢酸エタノール:ヘキサン, 1:1)。

実施例 E 3 5

【0 2 5 6】

【化 7 9】

20



【0 2 5 7】

30

メチル2-(4-((2, 6-ジクロロピリジン-4-イルエチニルフェニルシクロプロパンカルボキシレート。表題の化合物をメチル2-(4-エチニルフェニルシクロプロパンカルボキシレート(80 mg, 0.40 mmol)および2, 6-ジクロロ-4-ヨードピリジン(121 mg, 0.44 mmol)から一般的手順 I Fに従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノールPE, 1:10)に19 mg

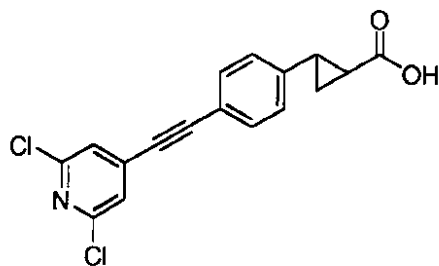
(23%)の白色固形物を得た: R_f = 0.36(酢酸エタノールPE, 1:4); ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.45(d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34(s, 2H), 7.11(d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.73(s, 3H), 2.61 -2.48(m, 1H), 2.02 -1.90(m, 1H), 1.67(dt, J = 10.0, 5.1Hz, 1H), 1.35(ddd, J = 8.4, 6.4, 4.8 Hz, 1H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 173.4, 150.7, 142.5, 136.5, 132.2, 126.4, 124.4, 119.2, 96.7, 84.7, 52.1, 26.1, 24.4, 17.3; ESI-MS m/z 368.1(M⁺Na⁺)。

40

実施例 A 3 5

【0 2 5 8】

【化 8 0】



10

【0 2 5 9】

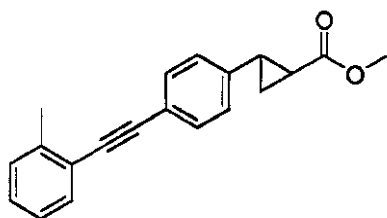
2-(4-((2, 6-ジクロロピリジン-4-イルエチニルフェニル)シクロペンタンカルボン酸。表題の化合物をメチル2-(4-((2, 6-ジクロロピリジン-4-イルエチニルフェニル)シクロプロパンカルボキシレート(16 mg, 0.05 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、14 mg(88 %)の純粋な表題の化合物を白色固形物として得た: $R_f = 0.37$ ([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]PE, 1:1); ^1H NMR(アセトン- d_6) δ 7.47 -7.40(m, 4H), 7.17(d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.43 -2.33(m, 1H), 1.84(ddd, $J = 9.3, 5.2, 4.2$ Hz, 1H), 1.44(dt, $J = 9.6, 4.9$ Hz, 1H), 1.35 -1.29(m, 1H); ^{13}C NMR(アセトン- d_6) δ 173.9, 151.2, 144.2, 137.7, 133.1, 127.4, 125.4, 119.9, 97.5, 85.3, 26.5, 25.0, 17.7; ESI-MS $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2(\text{M}^+\text{Na}^+)$ の計算値354.0060, 実測値 354.0055。

20

実施例 E 3 6

【0 2 6 0】

【化 8 1】



30

【0 2 6 1】

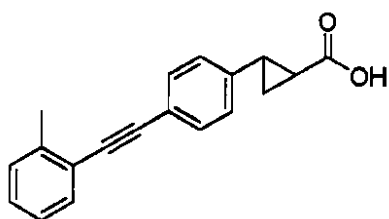
メチル2-(4-(o-トリルエチニルフェニル)シクロプロパンカルボキシレート。表題の化合物をメチル2-(4-エチニルフェニル)シクロプロパンカルボキシレート(80 mg, 0.40 mmol)および1-ヨード-2-メチルベンゼン(113 mg, 0.56 mmol)から一般的手順 I F に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO_2 , 酢酸エタノールPE, 1:10)に45 mg(39 %)の淡黄色固形物を得た: $R_f = 0.41$ (酢酸エタノールPE, 1:4); ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.52 -7.41(m, 3H), 7.25 -7.20(m, 2H), 7.20 -7.12(m, 1H), 7.07(d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.72(s, 3H), 2.57 -2.51(m, 1H), 2.50(s, 3H), 1.92(ddd, $J = 8.5, 5.3, 4.2$ Hz, 1H), 1.63(dt, $J = 9.2, 5.0$ Hz, 1H), 1.33(ddd, $J = 8.4, 6.5, 4.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 173.6, 140.3, 140.2, 131.8, 131.6, 129.5, 128.3, 126.2, 125.6, 123.0, 121.7, 93.1, 88.5, 52.0, 26.2, 24.2, 20.8, 17.2; ESI-MS m/z 313.1(M^+Na^+)。

40

実施例 A 3 6

【0 2 6 2】

【化 8 2】



10

【0 2 6 3】

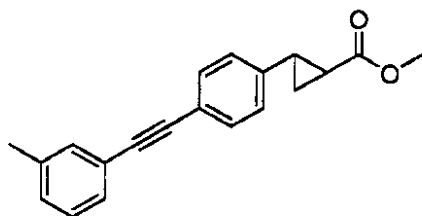
2-(4-(o-トリルエチニルフェニルシクロペンタンカルボン酸。表題の化合物をメチル2-(4-(o-トリルエチニルフェニルシクロプロパンカルボキシレート(42 mg, 0.14 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、39 mg(98%)の純粋な表題の化合物を淡黄色の固形物として得た:R_f = 0.37([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]PE, 1:1); ¹H NMR(アセトン-d₆) δ 7.35 -7.29(m, 3H), 7.15 -7.01(m, 5H), 2.39 -2.30(m, 4H), 1.82 -1.74(m, 1H), 1.39(dt, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 1.25(ddd, J = 8.4, 6.4, 4.5 Hz, 1H); ¹³C NMR(アセトン-d₆) δ 174.0, 142.1, 140.7, 132.5, 132.4, 130.4, 129.4, 127.2, 126.7, 123.8, 122.2, 94.1, 88.9, 67.6, 26.5, 24.8, 20.8, 17.5.; ESI-MS C₁₉H₁₆O₂(M⁺Na⁺) の計算値299.1043, 実測値 299.1042。

20

実施例 E 3 7

【0 2 6 4】

【化 8 3】



30

【0 2 6 5】

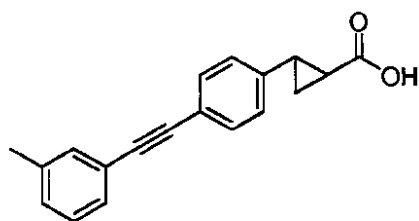
メチル2-(4-(m-トリルエチニルフェニルシクロプロパンカルボキシレート。表題の化合物をメチル2-(4-エチニルフェニルシクロプロパンカルボキシレート(80 mg, 0.40 mmol)および1-ヨード-3-メチルベンゼン(60 μL, 0.47 mmol)から一般的手順 I F に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノールPE, 1:9)に42 mg(36%)の淡黄色固形物を得た:R_f = 0.43(酢酸エタノールPE, 1:4); ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.43(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 -7.30(m, 2H), 7.23(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06(d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.72(s, 3H), 2.61 -2.45(m, 1H), 2.35(s, 3H), 1.92(ddd, J = 8.5, 5.3, 4.3 Hz, 1H), 1.63(dt, J = 9.9, 5.0 Hz, 1H), 1.33(ddd, J = 8.4, 6.5, 4.7 Hz, 1H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 173.6, 140.3, 138.0, 132.2, 131.7, 129.1, 128.6, 128.2, 126.2, 123.1, 121.5, 89.7, 88.8, 52.0, 26.2, 24.2, 21.2, 17.2.; ESI-MS m/z 313.1(M⁺Na⁺)。

40

実施例 A 3 7

【0 2 6 6】

【化 8 4】



10

【0 2 6 7】

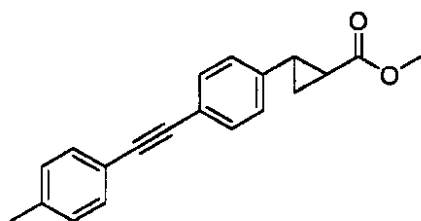
2-(4-(m-トリルエチニルフェニルシクロペンタンカルボン酸。表題の化合物をメチル2-(4-(m-トリルエチニルフェニルシクロプロパンカルボキシレート(37 mg, 0.13 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、35 mg(99%)の純粋な表題の化合物を白色固形物として得た: $R_f = 0.33$ ([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]PE, 1:1); $^1\text{H NMR}$ (アセトン- d_6) δ 7.33(d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.25 -7.05(m, 6H), 2.40 -2.32(m, 1H), 2.21(s, 3H), 1.81(dt, $J = 9.2, 4.7$ Hz, 1H), 1.42(dt, $J = 9.4, 4.9$ Hz, 1H), 1.28(ddd, $J = 8.3, 6.4, 4.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (アセトン- d_6) δ 174.0, 142.1, 139.1, 132.8, 132.4, 130.1, 129.4, 127.2, 124.0, 122.0, 90.2, 89.6, 26.5, 24.8, 21.2, 17.5; ESI-MS $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (M^+Na^+) の計算値299.1043, 実測値 299.1057。

20

実施例 E 3 8

【0 2 6 8】

【化 8 5】



30

【0 2 6 9】

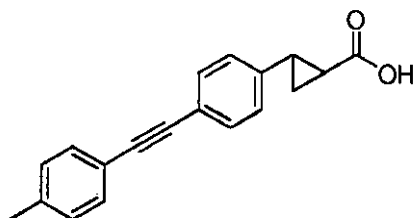
メチル2-(4-(p-トリルエチニルフェニルシクロプロパンカルボキシレート。表題の化合物をメチル2-(4-エチニルフェニルシクロプロパンカルボキシレート(80 mg, 0.40 mmol)および1-ヨード-3-メチルベンゼン(97 mg, 0.44 mmol)から一般的手順 I F に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO_2 , 酢酸エタノールPE, 1:9)後に57 mg(49%)の白色固体を得た: $R_f = 0.43$ (酢酸エタノールPE, 1:4); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.46 -7.38 (m, 4H), 7.14(d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.06(d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.72(s, 3H), 2.59 -2.47(m, 1H), 2.36(s, 3H), 1.92(ddd, $J = 8.5, 5.3, 4.2$ Hz, 1H), 1.63(dt, $J = 9.9, 5.0$ Hz, 1H), 1.33(ddd, $J = 8.4, 6.5, 4.7$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 173.6, 140.2, 138.4, 131.6, 131.5, 129.1, 126.1, 121.6, 120.2, 89.6, 88.5, 52.0, 26.2, 24.2, 21.5, 17.2; ESI-MS m/z 313.1(M^+Na^+)。

40

実施例 A 3 8

【0 2 7 0】

【化 8 6】



10

【 0 2 7 1】

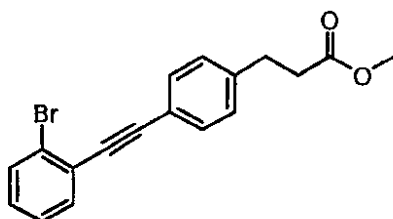
2-(4-(p-トリルエチニルフェニルシクロペンタンカルボン酸。表題の化合物をメチル2-(4-(p-トリルエチニルフェニルシクロプロパンカルボキシレート(53 mg, 0.18 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、49 mg(97%)の純粋な表題の化合物を白色固形物として得た:R_f = 0.33([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]PE, 1:1); ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 12.35(s, 1H), 7.43(dd, J = 8.2, 3.1Hz, 4H), 7.29 -7.18(m, 4H), 2.48 -2.39(m, 1H), 2.34(s, 3H), 1.90 -1.82(m, 1H), 1.47(dt, J = 9.4, 4.8 Hz, 1H), 1.39 -1.35(m, 1H); ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 173.6, 141.1, 138.4, 131.2, 131.1, 129.3, 126.2, 120.1, 119.3, 89.3, 88.6, 26.2, 25.1, 24.4, 20.9, 16.8; ESI-MS C₁₉H₁₆O₂(M⁺Na⁺)の計算値299.1043, 実測値 299.1056。

20

実施例 E 3 9

【 0 2 7 2】

【化 8 7】



30

【 0 2 7 3】

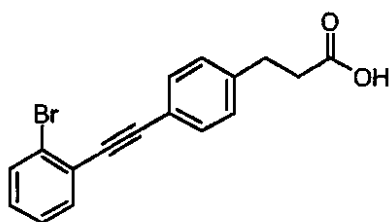
メチル3-(4-((2-ブロモフェニルエチニルフェニルプロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニルプロピオネート(300 mg, 1.59 mmol)および1-ブロモ-2-ヨードベンゼン(0.3 mL, 2.34 mmol)から一般的手順 I D に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノールPE, 1:5)に340 mg(62%)の黄色油状生成物を得た。R_f = 0.27(酢酸エタノールPE, 1:5); ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.61(dd, J = 8.0, 1.1Hz, 1H), 7.54(dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.52 -7.48(m, 2H), 7.28(td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.22 -7.14(m, 3H), 3.67(s, 3H), 2.97(t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.64(t, J = 7.7 Hz, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 173.1, 141.3, 133.2, 132.4, 131.8, 129.3, 128.4, 127.0, 125.6, 125.5, 120.9, 93.9, 87.8, 51.7, 35.4, 30.9; ESI-MS m/z 365.0(M⁺Na⁺)。

40

実施例 A 3 9

【 0 2 7 4】

【化 8 8】



10

【 0 2 7 5】

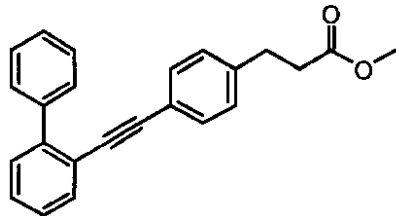
3-(4-((2-ブロモフェニルエチニルフェニル)プロピオン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((2-ブロモフェニルエチニルフェニル)プロピオネート(71 mg, 0.21 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、64 mg(92%)の純粋な表題の化合物を白色固形物として得た: $R_f = 0.20$ ([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]PE, 1:2); $^1\text{H NMR}$ (アセトン- d_6) δ 7.53(dd, $J = 8.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.45(dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.37 -7.32(m, 2H), 7.24(td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.20 -7.11(m, 3H), 2.78(t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.48(t, $J = 7.6$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (アセトン- d_6) δ 173.7, 143.4, 134.2, 133.4, 132.4, 130.8, 129.7, 128.5, 126.2, 125.8, 121.3, 94.8, 88.2, 35.5, 31.4; ESI-MS $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ の計算値 (M^+Na^+) 350.9992, 実測値 350.9976。

20

実施例 E 4 0

【 0 2 7 6】

【化 8 9】



30

【 0 2 7 7】

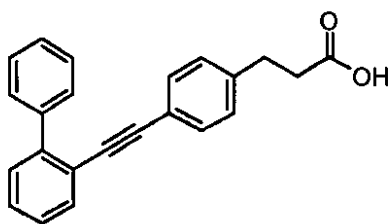
メチル3-(4-(ビフェニル-2-イルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-((2-ブロモフェニルエチニルフェニル)プロピオネート(67 mg, 0.20 mmol)およびacid(36 mg, 0.29 mmol)から一般的手順 I I I に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO_2 , 酢酸エタノールPE, 1:8)に50 mg(74%)の黄色固形物を得た: $R_f = 0.40$ (酢酸エタノール:PE, 1:4); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.68 -7.60(m, 3H), 7.48 -7.35(m, 5H), 7.35 -7.29(m, 1H), 7.27 -7.22(m, 2H), 7.14 -7.08(m, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.65(s, 3H), 2.92(t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.60(t, $J = 7.8$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 173.1, 143.9, 140.7, 140.6, 132.8, 131.5, 129.5, 129.4, 128.4, 128.3, 127.9, 127.4, 127.0, 121.7, 121.4, 92.1, 89.1, 51.7, 35.4, 30.8; ESI-MS m/z 363.2(M^+Na^+)。

40

実施例 A 4 0

【 0 2 7 8】

【化 9 0】



10

【 0 2 7 9】

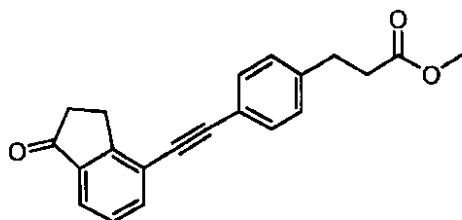
3-(4-(ビフェニル-2-イルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-(ビフェニル-2-イルエチニルフェニル)プロピオネート(41 mg, 0.12 mmol)から一般的手順 I Iに従って調製し、37 mg(94%)の純粋な表題の化合物を黄色固形物として得た: $R_f = 0.35$ ([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]PE, 1:1); $^1\text{H NMR}$ (アセトン- d_6) δ 7.58 -7.49(m, 3H), 7.41 -7.23(m, 6H), 7.17 -7.09(m, 4H), 2.78(t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.48(t, $J = 7.6$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (アセトン- d_6) δ 173.7, 144.6, 142.7, 141.4, 133.6, 132.1, 130.4, 130.1, 129.6, 129.5, 128.9, 128.4, 128.2, 122.3, 121.9, 92.9, 89.6, 35.5, 31.4; ESI-MS $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_2(\text{M}^+\text{Na}^+)$ の計算値349.1200, 実測値 349.1 199。

20

実施例 E 4 1

【 0 2 8 0】

【化 9 1】



30

【 0 2 8 1】

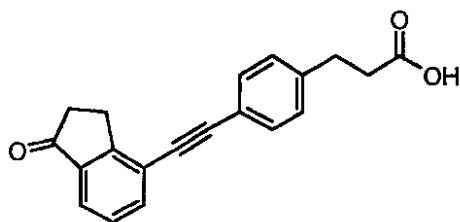
メチル3-(4-((1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(94 mg, 0.50 mmol)および4-ブromo-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-one(116 mg, 0.55 mmol)から一般的手順 I Fに従ってから調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO_2 , 酢酸エタノールPE, 1:5)に110 mg(69%)の黄色固形物を得た: $R_f = 0.34$ (酢酸エタノールPE, 1:2); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.76 -7.68(m, 2H), 7.55 -7.43(m, 2H), 7.38(t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22(d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.68(s, 1H), 3.29 -3.21(m, 2H), 2.98(t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 2.77 -2.71(m, 2H), 2.65(t, $J = 7.7$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 206.6, 173.0, 157.1, 141.5, 137.3, 136.8, 131.8, 128.5, 127.5, 123.3, 122.3, 120.7, 94.8, 85.3, 51.7, 36.1, 35.3, 30.8, 25.5; ESI-MS m/z 341.1(M^+Na^+)。

40

実施例 A 4 1

【 0 2 8 2】

【化 9 2】



10

【0 2 8 3】

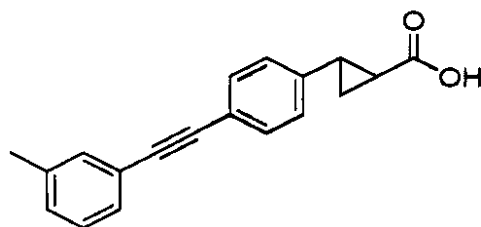
3-(4-((1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((1-oxo-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルエチニルフェニル)プロピオネート(50 mg, 0.16 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、40 mg(85%)の純粋な表題の化合物を淡黄色の固形物として得た: $R_f = 0.14$ ([酢酸エタノール、1.25% 酢酸] PE, 1:2); ^1H NMR(アセトン- d_6) δ 7.64(dd, $J = 7.5, 1.1\text{ Hz}$, 1H), 7.56 -7.50(m, 1H), 7.43 -7.37(m, 2H), 7.34(t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.26 -7.20(m, 2H), 3.18 -3.09(m, 2H), 2.83(t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 2.62 -2.48(m, 4H); ^{13}C NMR(アセトン- d_6) δ 173.7, 157.9, 143.4, 138.4, 137.3, 132.5, 129.7, 128.5, 123.7, 123.1, 121.4, 95.6, 86.0, 36.5, 35.5, 31.4, 26.2。

20

実施例 E 4 2

【0 2 8 4】

【化 9 3】



30

【0 2 8 5】

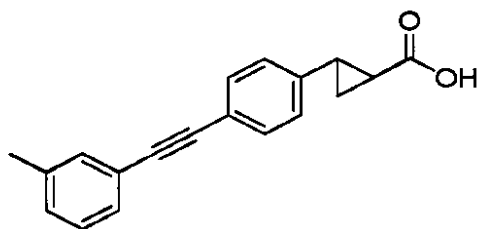
メチル3-(4-((3-(イソシアノメチルフェニル)エチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(95 mg, 0.50 mmol)および1-ブロモ-3-(イソシアノメチル)ベンゼン(117 mg, 0.60 mmol) から一般的手順 I C に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO_2 , 酢酸エタノール:PE, 1:5)に109 mg(71%)の淡黄色の油状生成物を得た。 $R_f = 0.27$ (酢酸エタノール:PE, 1:2); ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.51 -7.44(m, 4H), 7.36(t, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.31 -7.27(m, 1H), 7.19(d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 2H), 3.73(s, 2H), 3.67(s, 3H), 2.97(t, $J = 7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.64(t, $J = 7.7\text{ Hz}$, 2H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 173.1, 141.2, 131.8, 131.2, 131.0, 130.2, 129.2, 128.4, 127.6, 124.5, 120.8, 117.5, 90.3, 88.1, 51.7, 35.4, 30.8, 23.4; ESI-MS m/z 326.1(M^+Na^+)。

40

実施例 A 4 2

【0 2 8 6】

【化 9 4】



10

【 0 2 8 7】

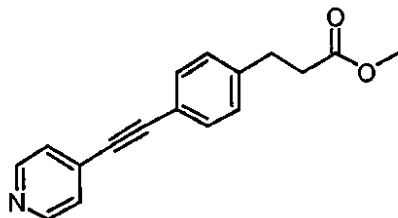
3-(4-((3-(イソシアノメチルフェニルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((3-(イソシアノメチルフェニルエチニルフェニル)プロピオネート(90 mg, 0.30 mmol) から一般的手順 I I に従って調製し、82 mg(95%)の純粋な表題の化合物を白色固形物として得た: $R_f = 0.13$ ([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]PE, 1:2); $^1\text{H NMR}$ (アセトン- d_6) δ 7.45 -7.42(m, 1H), 7.40 -7.27(m, 5H), 7.22 -7.17(m, 2H), 3.87(s, 2H), 2.82(t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.52(t, $J = 7.6$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (アセトン- d_6) δ 173.7, 143.1, 133.0, 132.5, 131.8, 131.5, 130.2, 129.6, 129.0, 124.9, 121.5, 118.9, 90.8, 88.9, 35.5, 31.4, 23.2; ESI-MS $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_2(\text{M}^+\text{Na}^+)$ の計算値312.0996, 実測値 312.0998。

20

実施例 E 4 3

【 0 2 8 8】

【化 9 5】



30

【 0 2 8 9】

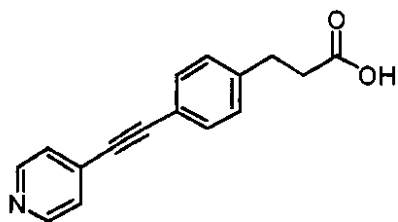
メチル3-(4-(ピリジン-4-イルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(94 mg, 0.50 mmol)および4-ブロモピリジン塩酸(108 mg, 0.55 mmol)から一般的手順 I C に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO_2 , 酢酸エタノールPE, 1:5)に72 mg(54%)の白色固形物を得た。 $R_f = 0.26$ (酢酸エタノールPE, 1:1); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.52(dd, $J = 4.5, 1.5$ Hz, 2H), 7.45 -7.39(m, 2H), 7.29(dd, $J = 4.5, 1.6$ Hz, 2H), 7.14(d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.60(s, 3H), 2.90(t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.57(t, $J = 7.7$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 172.0, 148.8, 141.0, 131.0, 130.5, 127.5, 124.5, 119.0, 92.9, 85.5, 50.7, 34.3, 29.8; ESI-MS m/z 288.1(M^+Na^+)。

40

実施例 A 4 3

【 0 2 9 0】

【化 9 6】



10

【0 2 9 1】

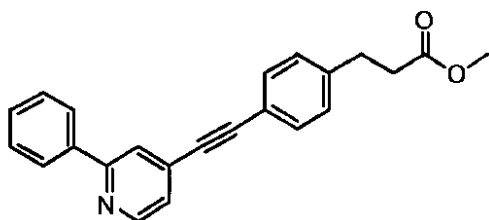
3-(4-(ピリジン-4-イルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-(ピリジン-4-イルエチニルフェニル)プロピオネート(63 mg, 0.24 mmol) から一般的手順 I I に従って調製し、18 mg(30%)の純粋な表題の化合物を白色固形物として得た: $R_f = 0.04$ (酢酸エタノールPE, 1:1); $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 12.15(s, 1H), 8.62(dd, $J = 4.6, 1.3$ Hz, 2H), 7.58 -7.46(m, 4H), 7.33(d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.87(t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.57(t, $J = 7.6$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 173.6 149.9, 142.9, 131.7, 130.3, 128.8, 125.3, 118.8, 93.7, 86.3, 34.7, 30.2; ESI-MS $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2(\text{M}^+\text{H}^+)$ の計算値 252.1019, 実測値 252.1016。

20

実施例 E 4 4

【0 2 9 2】

【化 9 7】



30

【0 2 9 3】

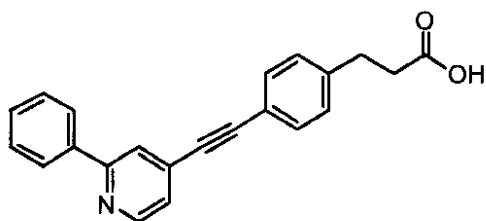
メチル3-(4-(2-フェニルピリジン-4-イルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(80 mg, 0.27 mmol)およびフェニルボロン酸 (49 mg, 0.40 mmol) から一般的手順 I I I に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO_2 , 酢酸エタノールPE, 1:5)に56 mg(62%)の淡黄色固形物を得た: $R_f = 0.16$ (酢酸エタノールPE, 1:4); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.59(dd, $J = 5.1, 0.8$ Hz, 1H), 7.97 -7.90(m, 2H), 7.74(dd, $J = 5.8, 4.7$ Hz, 1H), 7.45 -7.33(m, 5H), 7.27 -7.21(m, 2H), 7.15(d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.60(s, 3H), 2.91(t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.58(dd, $J = 10.2, 5.2$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 172.0, 156.6, 148.6, 141.0, 137.8, 131.2, 131.1, 128.2, 127.8, 127.5, 125.9, 122.7, 121.5, 119.1, 92.7, 85.8, 50.7, 34.6, 29.8。

40

実施例 A 4 4

【0 2 9 4】

【化 9 8】



10

【0 2 9 5】

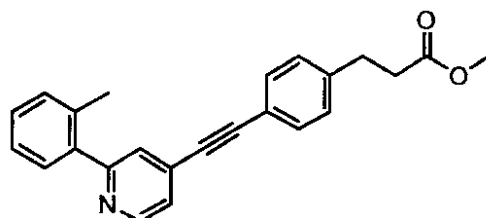
3-(4-((2-フェニルピリジン-4-イルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル 3-(4-((2-フェニルピリジン-4-イルエチニルフェニル)プロピオネート (35 mg, 0.10 mmol) から一般的手順 I I に従って調製し、33 mg (99%) の純粋な表題の化合物を白色固形物として得た: $R_f = 0.53$ (酢酸エタノール、1.25% 酢酸); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 6H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ 173.6, 156.4, 149.9, 142.9, 137.9, 131.7, 131.4, 129.4, 128.8, 128.8, 126.6, 123.9, 121.7, 118.9, 93.7, 86.7, 34.7, 30.2。

20

実施例 E 4 5

【0 2 9 6】

【化 9 9】



30

【0 2 9 7】

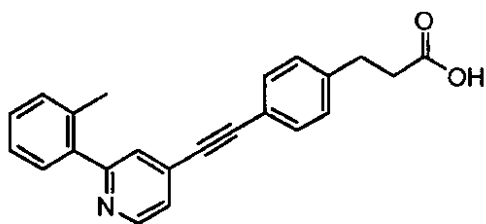
メチル 3-(4-((2-*o*-トリルピリジン-4-イルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル 3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート (80 mg, 0.27 mmol) および *o*-トリルボロン酸 (56 mg, 0.41 mmol) から一般的手順 I I I に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後 (SiO_2 , 酢酸エタノール PE, 1:5) に 30 mg (32%) の淡色の油状化合物を得た: $R_f = 0.17$ (酢酸エタノール PE, 1:5); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 3H), 7.12 - 6.98 (m, 5H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.08 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 173.1, 151.6, 149.6, 149.3, 148.8, 148.4, 142.7, 140.9, 136.8, 136.1, 132.2, 130.7, 129.8, 129.7, 128.6, 128.5, 128.2, 125.8, 124.2, 122.5, 51.6, 35.5, 30.7, 20.4。

40

実施例 A 4 5

【0 2 9 8】

【化 1 0 0】



10

【 0 2 9 9】

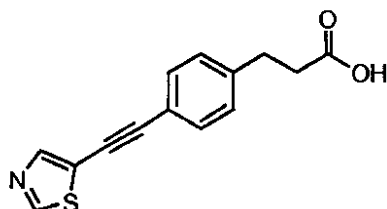
3-(4-((2-o-トリルピリジン-4-イルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル 3-(4-((2-o-トリルピリジン-4-イルエチニルフェニル)プロピオネート (15 mg, 0.04 mmol) から一般的手順 I I に従って調製し、14 mg (94%) の純粋な表題の化合物を淡黄色の固形物として得た: $R_f = 0.53$ (酢酸エタノール、1.25% 酢酸); $^1\text{H NMR}$ (メタノール- d_4) δ 7.99 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.17 -7.04 (m, 5H), 7.01 -6.99 (m, 1H), 6.95 -6.86 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 2.81 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.97 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (メタノール- d_4) δ 176.6, 152.3, 151.0, 150.8, 150.1, 144.1, 142.9, 138.3, 137.3, 131.7, 130.9, 130.9, 129.8, 129.3, 126.9, 126.8, 125.6, 124.2, 36.6, 31.8, 20.6。

20

実施例 A 4 6

【 0 3 0 0】

【化 1 0 1】



30

【 0 3 0 1】

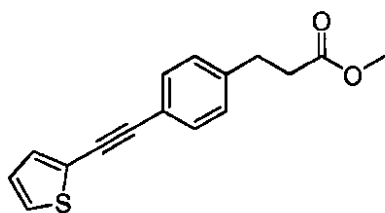
3-(4-(チアゾール-5-イルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル 3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート (95 mg, 0.50 mmol) および 5-ブロモチアゾール (50 μL , 0.56 mmol) から一般的手順 I F に従って調製した。濃縮後、一般的手順 I I に従って残留物を加水分解し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後 (SiO_2 , EtOAc / hex 1.25% 酢酸) PE, 1:2) に 28 mg (21 %) の白色固形物を得た: $R_f = 0.12$ ([酢酸エタノール、1.25% 酢酸] PE, 1:2); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.14 (s, 1H), 9.16 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 2.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 173.5, 155.7, 147.2, 142.6, 131.2, 128.7, 118.8, 118.0, 96.0, 78.4, 34.6, 30.1; ESI-MS $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}(\text{M}^+\text{Na}^+)$ の計算値 280.0403, 実測値 280.0400。

40

実施例 E 4 7

【 0 3 0 2】

【化 1 0 2】



10

【 0 3 0 3】

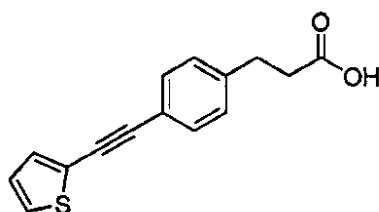
メチル3-(4-(チオフェン-2-イルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(95 mg, 0.50 mmol)および2-ブロモチオフェン(60 μ L, 0.62 mmol)から一般的手順 I F に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO_2 , 酢酸エタノール:PE, 1:5): R_f = 0.44(酢酸エタノール:PE, 1:2)に97 mg(71 %)の白色固形物を得た; ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.50 -7.39(m, 2H), 7.31 -7.23(m, 2H), 7.18(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00(dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 3.67(s, 3H), 2.96(t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.63(t, J = 7.7 Hz, 2H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 173.1, 141.1, 131.8, 131.6, 128.4, 127.1, 127.1, 123.4, 120.9, 92.9, 82.3, 51.6, 35.3, 30.8; ESI-MS m/z 293.1(M^+Na^+)。

20

実施例 A 4 7

【 0 3 0 4】

【化 1 0 3】



30

【 0 3 0 5】

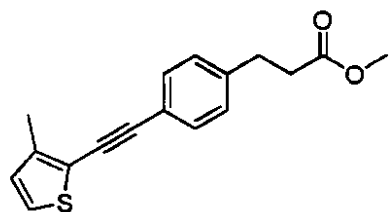
3-(4-(チオフェン-2-イルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-(チオフェン-2-イルエチニルフェニル)プロピオネート(61 mg, 0.22 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO_2 , 酢酸エタノール:PE, 1:1)に18 mg(73%)の白色固形物を得た: R_f = 0.16(酢酸エタノール:PE, 1:2); ^1H NMR(アセトン- d_6) δ 7.39(dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.36 -7.29(m, 2H), 7.23 -7.15(m, 3H), 6.96(dd, J = 5.2, 3.6 Hz, 1H), 2.82(t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.51(t, J = 7.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR(アセトン- d_6) δ 173.78, 143.1, 132.9, 132.2, 129.6, 128.7, 128.3, 123.9, 121.3, 93.6, 82.7, 35.5, 31.4.; ESI-MS $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}(\text{M}^+\text{Na}^+)$ の計算値279.0451, 実測値279.0451。

40

実施例 E 4 8

【 0 3 0 6】

【化 1 0 4】



10

【 0 3 0 7】

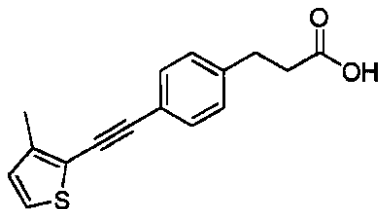
メチル3-(4-((3-メチルチオフェン-2-イルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(95 mg, 0.50 mmol)および2-ブロモ-3-メチルチオフェン(70 μ L, 0.62 mmol)から一般的手順 I F に従ってから調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO_2 , 酢酸エタノールPE, 1:5)に75 mg(53%)の淡黄色固形物を得た: R_f = 0.57(酢酸エタノールPE, 1:2); ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.47 -7.40(m, 2H), 7.17(dd, J = 8.4, 6.7 Hz, 3H), 6.85(d, J = 5.1Hz, 1H), 3.67(s, 3H), 2.96(t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.63(t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.37(s, 3H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 173.1, 142.4, 140.8, 131.5, 129.2, 128.3, 125.7, 121.2, 118.7, 95.2, 82.0, 51.6, 35.4, 30.8, 15.0; ESI-MS m/z 307.1(M^+Na^+)。

20

実施例 A 4 8

【 0 3 0 8】

【化 1 0 5】



30

【 0 3 0 9】

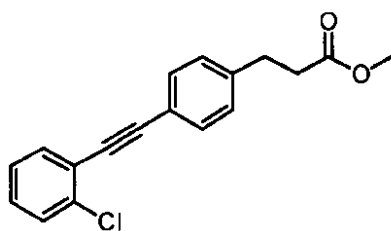
3-(4-((3-メチルチオフェン-2-イルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((3-メチルチオフェン-2-イルエチニルフェニル)プロピオネート(55 mg, 0.19 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、49 mg(95%)の純粋な表題の化合物を白色固形物として得た: R_f = 0.45(酢酸エタノール); ^1H NMR(アセトン- d_6) δ 7.37 -7.30(m, 2H), 7.26(d, J = 5.1Hz, 1H), 7.19(d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.82(d, J = 5.1Hz, 1H), 2.82(t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.51(t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.22(s, 3H); ^{13}C NMR(アセトン- d_6) δ 173.7, 143.3, 142.9, 132.1, 130.4, 129.6, 127.2, 121.7, 119.1, 96.1, 82.4, 35.5, 31.4, 15.0.; ESI-MS $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}(\text{M}^+\text{Na}^+)$ の計算値293.0607, 実測値 293.0594。

40

実施例 E 4 9

【 0 3 1 0】

【化 1 0 6】



10

【 0 3 1 1】

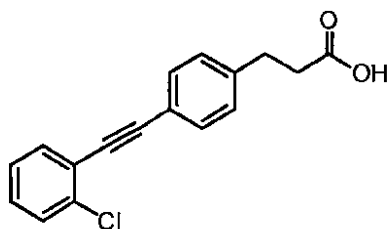
メチル3-(4-((2-クロロフェニルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物を3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(93 mg, 0.49 mmol)および1-クロロ-2-ヨードベンゼン(117 mg, 0.49 mmol)から一般的手順 I C に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノールPE, 1:5)に8 mg(6%)の黄色固形物を得た: R_f = 0.38(酢酸エタノールPE, 1:5); ¹HNMR(CDCl₃) δ 7.50-7.47(m, 3H), 7.27-7.22(m, 1H), 7.22-7.20(m, 4H), 3.66(s, 3H), 2.98-2.96(t, 2H, J = 7.7 Hz), 2.66-2.63(t, 2H, J = 7.8 Hz); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 173.2, 141.4, 135.9, 133.3, 131.9, 129.4, 129.3, 128.5, 126.3, 123.4, 120.9, 96.6, 86.0, 51.7, 35.5, 30.9。

20

実施例 A 4 9

【 0 3 1 2】

【化 1 0 7】



30

【 0 3 1 3】

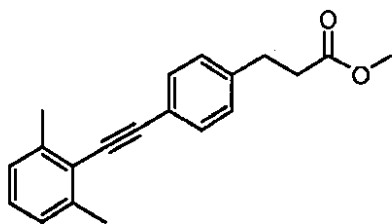
3-(4-((2-クロロフェニルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-(2-クロロフェニルエチニルフェニル)プロピオネート(8 mg, 0.03 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、7 mg(95%)の純粋な表題の化合物を淡黄色の固形物として得た: R_f = 0.56(酢酸エタノール、1.25% 酢酸); ¹HNMR(CDCl₃) δ 7.51-7.49(m, 3H), 7.26-7.24(m, 1H), 7.22-7.20(m, 5H), 2.98-2.96(t, 2H, J = 7.7 Hz), 2.70-2.68(t, 2H, J = 7.8 Hz); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 177.3, 141.0, 135.9, 133.2, 131.9, 129.3, 129.3, 129.0, 128.5, 126.5, 123.3, 121.0, 94.4, 86.0, 35.0, 30.6。

40

実施例 E 5 0

【 0 3 1 4】

【化 1 0 8】



10

【 0 3 1 5】

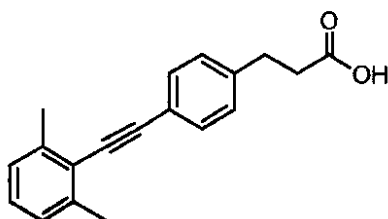
メチル3-(4-((2, 6-ジメチルフェニルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物を3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(80 mg, 0.43 mmol)および2-ヨード-1, 3-ジメチルベンゼン(99 mg, 0.43 mmol)から一般的手順 I Cに従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノールPE, 1:5)に33 mg(27%)の黄色固形物を得た:
 $R_f = 0.31$ (酢酸エタノールPE, 1:5); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.48-7.45(dd, 2H), 7.30(t, 1H), 7.20-7.17(m, 2H), 7.09-7.03(d, 2H), 3.66(s, 3H), 2.98-2.96(t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 2.66-2.63(t, 2H, $J = 7.8$ Hz); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 173.3, 140.8, 140.3, 131.7, 128.5, 127.8, 126.8, 121.9, 97.9, 86.9, 51.8, 35.7, 30.9, 21.3。

20

実施例 A 5 0

【 0 3 1 6】

【化 1 0 9】



30

【 0 3 1 7】

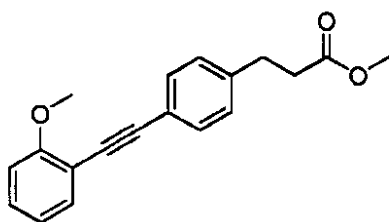
3-(4-((2, 6-ジメチルフェニルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((2, 6-ジメチルフェニルエチニルフェニル)プロピオネート(33 mg, 0.12 mmol)から一般的手順 I Iに従って調製し、34 mg(100%)の純粋な表題の化合物を淡黄色の固形物として得た:
 $R_f = 0.59$ (酢酸エタノール、1.25% 酢酸); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.49-7.47(m, 2H), 7.22-7.22(m, 3H), 7.10-7.08(m, 2H), 2.98(t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 2.70(t, 2H, $J = 7.8$ Hz); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 178.8, 140.4, 131.6, 128.4, 126.8, 123.0, 121.9, 97.7, 86.9, 35.4, 30.5, 21.1。

40

実施例 E 5 1

【 0 3 1 8】

【化 1 1 0】



10

【 0 3 1 9】

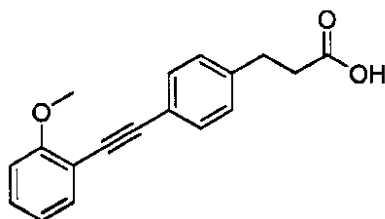
メチル3-(4-((2-メトキシフェニルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-ヨードフェニル)プロピオネート (90 mg, 0.31 mmol) および1-エチニル-2-メトキシベンゼン (40 μ L, 0.31 mmol) から一般的手順 I C に従って調製し、86 mg (94%) の純粋な橙褐色の油状物を得た。R_f = 0.44 (酢酸エタノールPE; 1:2); ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 3H) 7.29-7.22 (m, 1H) 7.16 (d, J = 8.2, 2H) 6.95-6.88 (m, 2H) 3.90 (s, 3H) 3.66 (s, 3H) 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H) 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 173.3, 160.1, 140.8, 133.7, 132.0, 129.8, 128.4, 121.7, 120.6, 112.7, 110.9, 93.5, 85.6, 56.0, 51.8, 35.6, 31.0; ESI-MS m/z 317.0 (M⁺Na⁺)。

20

実施例 A 51

【 0 3 2 0】

【化 1 1 1】



30

【 0 3 2 1】

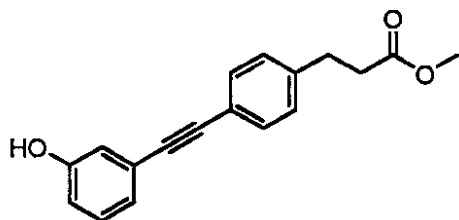
3-(4-((2-メトキシフェニルエチニルフェニル) acid。表題の化合物をメチル3-(4-((2-メトキシフェニルエチニルフェニル)プロピオネート (82 mg, 0.28 mmol) から一般的手順 I I に従って調製し、褐色固形物を得た。R_f = 0.08 (酢酸エタノールPE); ¹H NMR ((CD₃)₂CO): δ 7.48-7.44 (m, 3H) 7.36-7.30 (m, 3H) 7.07-7.04 (m, 1H) 6.96-6.95 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 2.95 (t, J = 7.7 Hz, 2H) 2.65 (t, J = 7.8 Hz, 2H); ¹³C NMR ((CD₃)₂CO): δ 173.8, 161.0, 142.5, 134.0, 132.2, 131.9, 130.8, 129.5, 122.3, 121.2, 112.0, 93.8, 86.4, 56.1, 35.6, 31.4; ESI-MS C₁₈H₁₆O₃ (M⁺Na⁺) の計算値。

40

実施例 E 52

【 0 3 2 2】

【化 1 1 2】



10

【0 3 2 3】

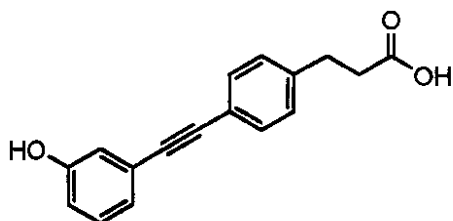
メチル3-(4-((3-ヒドロキシフェニルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-ヨードフェニル)プロピオネート(100 mg, 0.34 mmol)および3-エチニルフェノール(0.025 mL, 0.38 mmol)から一般的手順 I Cに従って調製し、フラッシュクロマトグラフィーによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノールPE, 1:6→1:0)に66 mg(69%)の明褐色固形物を得た。 R_f = 0.24(酢酸エタノールPE; 1:2); ¹H NMR(CDCl₃): δ 7.43(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20-7.15(m, 3H), 7.10-7.08(m, 1H), 7.00-6.99(m, 1H), 6.84-6.80(m, 1H), 5.50(br, 1H), 3.68(s, 3H), 2.96(t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.64(t, J = 8.1 Hz, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃): δ 173.7, 155.7, 141.0, 132.0, 129.8, 128.5, 124.7, 124.4, 121.3, 118.4, 115.9, 89.4, 89.0, 52.0, 35.6, 31.0; ESI-MS m/z 303.0(M⁺Na⁺)。

20

実施例 A 5 2

【0 3 2 4】

【化 1 1 3】



30

【0 3 2 5】

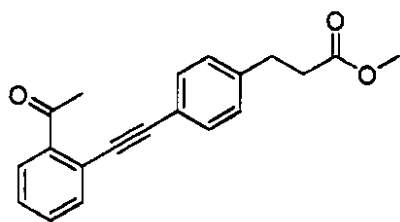
3-(4-((3-ヒドロキシフェニルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((3-ヒドロキシフェニルエチニルフェニル)プロピオネート(54 mg, 0.19 mmol)から一般的手順 I Iに従って調製し、白色固形物を得た。 R_f = 0.02(酢酸エタノールPE); ¹H NMR((CD₃CO): δ 7.45(d, J = 7.4 Hz, 2H) 7.31(d, J = 7.6 Hz, 2H) 7.25-7.20(m, 1H) 7.00(s, 2H) 6.89-6.86(m, 1H) 2.95(t, J = 7.7 Hz, 2H) 2.64(t, J = 7.3 Hz, 2H); ¹³C NMR((CD₃CO): δ 173.8, 158.3, 142.8, 132.4, 130.6, 129.5, 125.1, 123.7, 121.8, 118.8, 116.8, 89.7, 89.6, 35.5, 31.4。

40

実施例 E 5 3

【0 3 2 6】

【化 1 1 4】



10

【0 3 2 7】

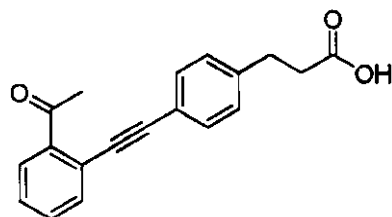
メチル3-(4-((2-アセチルフェニルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(100 mg, 0.53 mmol)および1-(2-ヨードフェニル)エタノン (144 mg, 0.58 mmol)から一般的手順 I Fに従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノールPE, 1:8→1:2)に42 mg(26%)の褐色油状物を得た。R_f = 0.45(酢酸エタノールPE, 1:1); ¹H NMR(CDCl₃): δ 7.75(dd, J = 7.8 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.62(dd, J = 7.8 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.48(t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47-7.45(m, 2H), 7.39(td, J = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.21(d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.67(s, 3H), 2.97(t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.79(s, 3H), 2.66-2.61(m, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃): δ 200.3, 173.0, 141.5, 140.7, 133.8, 131.7, 131.3, 128.6, 128, 5, 128.2, 121.8, 120.8, 95.0, 88.2, 51.6, 35.3, 30.8, 30.0; ESI-MS m/z 329.1(M⁺Na⁺)。

20

実施例 A 5 3

【0 3 2 8】

【化 1 1 5】



30

【0 3 2 9】

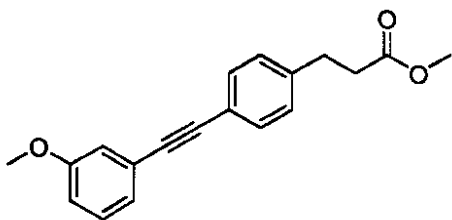
3-(4-((2-アセチルフェニルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((2-acetylフェニルエチニルフェニル)プロピオネート(33 mg, 0.11 mmol)から一般的手順 I Iに従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノールPE, 1:4→酢酸エタノール、1.25% 酢酸に7 mg(21 %)の黄色固形物を得た。R_f = 0.50(酢酸エタノール、1.25% 酢酸); ¹H NMR(アセトン-d₆): δ 7.79(dd, J = 7.8 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.67(dd, J = 7.8 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.57(td, J = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.53-7.49(m, 3H), 7.35(d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.73(s, 3H), 2.67(t, J = 6.9 Hz, 2H); ¹³C NMR(アセトン-d₆): δ 199.8, 173.7, 143.3, 142.0, 134.5, 132.4, 132.2, 129.6, 129.5, 129.3, 122.2, 121.6, 95.3, 88.9, 35.5, 31.4, 30.3; ESI-MS C₁₉H₁₆O₃(MNa⁺)の計算値:315.0992, 実測値:315.0984。

40

実施例 E 5 4

【0 3 3 0】

【化 1 1 6】



10

【0 3 3 1】

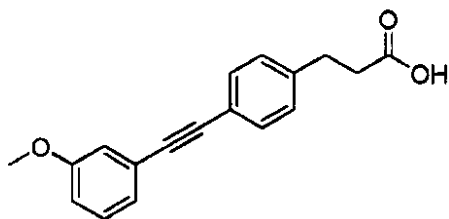
メチル3-(4-((3-メトキシフェニルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-((3-ヒドロキシフェニルエチニルフェニル)プロピオネート(41 mg, 0.20 mmol)およびヨウ化メタン (60 μ L, 0.97 mmol)から一般的手順 I Vに従って調製し、38 mg(69%)の純粋な黄色油状物を得た。R_f = 0.37(酢酸エタノールPE, 1:3); ¹H NMR(CDCl₃): δ 7.45(dt, J = 8.3 Hz, 2.0 Hz, 2H), 7.27-7.23(m, 1H), 7.18(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.12(dt, J = 7.5 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.05(dd, J = 2.8 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.88(ddd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1.0 Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.76(s, 3H), 2.63(t, J = 7.8 Hz, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃): δ 173.1, 159.3, 140.9, 131.8, 129.4, 128.3, 124.3, 124.1, 121.1, 116.3, 114.8, 89.1, 89.0, 55.3, 51.6, 35.4, 30.8。

20

実施例 A 5 4

【0 3 3 2】

【化 1 1 7】



30

【0 3 3 3】

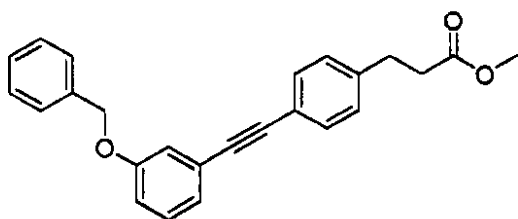
3-(4-((3-メトキシフェニルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((3-methoxyフェニルエチニルフェニル)-プロピオネート(38 mg, 0.13 mmol)から一般的手順 I I 後に調製し、34 mg(94%)の純粋な白色固形物を得た。R_f = 0.53(酢酸エタノール、1.25% 酢酸); ¹H NMR(DMSO-d₆): δ 11.99(s, 1H), 7.46(d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.35-7.28(m, 3H), 7.12-7.08(m, 2H), 6.98(ddd, J = 8.3 Hz, 2.5 Hz, 0.8 Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 2.85(t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.55(t, J = 7.5 Hz, 2H); ¹³C NMR(DMSO-d₆): δ 173.9, 159.2, 142.0, 131.3, 129.9, 128.7, 123.7, 123.5, 119.8, 116.0, 115.2, 89.2, 88.8, 55.2, 34.9, 30.2; ESI-MS C₁₈H₁₆O₃(MNa⁺)の計算値:303.0992, 実測値:303.0992。

40

実施例 E 5 5

【0 3 3 4】

【化 1 1 8】



10

【0 3 3 5】

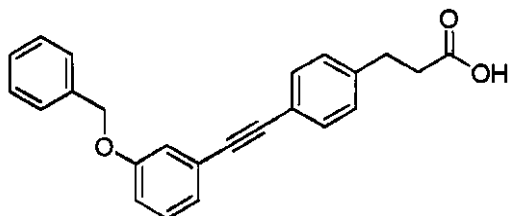
メチル3-(4-((3-(ベンジルオキシフェニル)エチニル)フェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-((3-ヒドロキシフェニル)エチニル)フェニル)プロピオネート(98 mg, 0.45 mmol)およびプロモメチルベンゼン(142 mg, 1.03 mmol)から一般的手順 I Vに従って調製し、112 mg(68%)の純粋な淡黄色固形物を得た。 $R_f = 0.60$ (酢酸エタノールPE, 1:1); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.46-7.32(m, 7H), 7.46-7.22(m, 1H), 7.17(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.14-7.12(m, 2H), 6.95(ddd, $J = 8.3$ Hz, 2.8 Hz, 1.0 Hz, 1H), 5.07(s, 2H), 3.66(s, 3H), 2.95(t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.63(t, $J = 7.8$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 173.8, 158.6, 140.9, 136.7, 131.8, 129.4, 128.6, 128.3, 128.0, 127.5, 124.4, 124.4, 121.1, 117.3, 115.6, 89.2, 89.0, 70.0, 51.6, 35.4, 30.8; MALDI-MS m/z 393.4(M^+Na^+)。

20

実施例 A 5 5

【0 3 3 6】

【化 1 1 9】



30

【0 3 3 7】

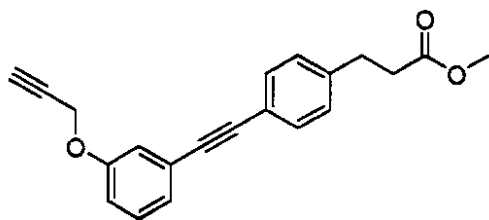
3-(4-((3-(ベンジルオキシフェニル)エチニル)フェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((3-(ベンジルオキシフェニル)エチニル)フェニル)プロピオネート(85 mg, 0.23 mmol)から一般的手順 I I後に調製し、74 mg(90%)の純粋な淡黄色固形物を得た。 $R_f = 0.56$ (酢酸エタノール、1.25% 酢酸); $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 12.15(s, 1H), 7.47-7.45(m, 4H), 7.42-7.38(m, 2H), 7.36-7.28(m, 4H), 7.18-7.17(m, 1H), 7.12(dt, $J = 7.8$ Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.06(ddd, $J = 8.3$ Hz, 2.5 Hz, 1.0 Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 2.85(t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.55(t, $J = 7.5$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 173.7, 158.3, 142.0, 136.9, 131.4, 129.9, 128.7, 128.4, 127.9, 127.7, 124.0, 123.5, 119.8, 116.9, 116.0, 89.3, 88.8, 69.3, 34.8, 30.2; ESI-MS $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_3(\text{MNa}^+)$ の計算値:379.1305, 実測値:379.1291。

40

実施例 E 5 6

【0 3 3 8】

【化 1 2 0】



10

【0 3 3 9】

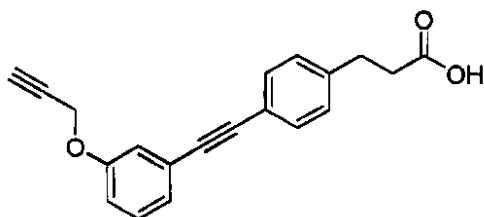
メチル3-(4-((3-(プロップ-2-イニルオキシフェニルエチニルフェニルプロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-((3-ヒドロキシフェニルエチニルフェニルプロピオネート(100 mg, 0.45 mmol)および3-プロモプロップ-1-イン(129 mg, 0.93 mmol)を一般的手順 I Vに従って調製し、105 mg(72%)の純粋な明褐色油状生成物を得た。 $R_f = 0.56$ (酢酸エタノールPE, 1:1); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.46(dt, $J = 6.3$ Hz, 1.8 Hz, 2H), 7.28-7.25(m, 1H), 7.19, 7.15(m, 3H), 7.12(dd, $J = 2.5$ Hz, 1.3 Hz, 1H), 6.96(ddd, $J = 8.3$ Hz, 2.8 Hz, 1.0 Hz, 1H), 4.70(d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 3.67(s, 3H), 2.96(t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.64(t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.54(t, $J = 2.4$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 173.1, 157.3, 141.0, 131.8, 129.4, 128.3, 125.0, 124.4, 121.0, 117.4, 115.6, 89.3, 88.8, 78.3, 75.7, 55.9, 51.6, 35.4, 30.8; MALDI-MS m/z 341.4(M^+Na^+)。

20

実施例 A 5 6

【0 3 4 0】

【化 1 2 1】



30

【0 3 4 1】

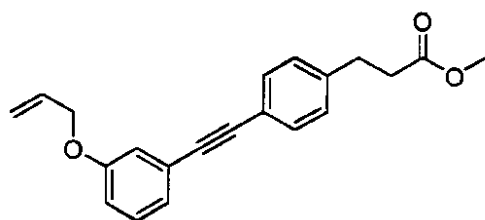
3-(4-((3-(プロップ-2-イニルオキシフェニルエチニルフェニルプロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((3-(プロップ-2-イニルオキシフェニルエチニルフェニルプロピオネート(71 mg, 0.22 mmol)から一般的手順 I I後に調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO_2 , cyclohexane:[酢酸エタノール、1.25% 酢酸], 1:1)に49 mg(73%)の白色固形物を得た。 $R_f = 0.61$ (酢酸エタノール、1.25% 酢酸); $^1\text{H NMR}(\text{アセトン-}d_6)$: δ 10.56(s, 1H), 7.47(dd, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.37-7.13(m, 3H), 7.17-7.15(m, 2H), 7.04(ddd, $J = 8.5$ Hz, 2.8 Hz, 1.0 Hz, 1H), 4.84(d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.11(t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.95(t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.65(t, $J = 7.5$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}(\text{アセトン-}d_6)$: δ 173.8, 158.6, 42.9, 132.4, 132.4, 130.6, 129.6, 125.5, 125.2, 121.6, 118.1, 116.6, 90.1, 89.4, 79.5, 77.3, 56.4, 35.5, 31.4; ESI-MS $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_3(\text{MNa}^+)$: 327.0993, 実測値: 327.0986。

40

実施例 E 5 7

【0 3 4 2】

【化 1 2 2】



10

【0 3 4 3】

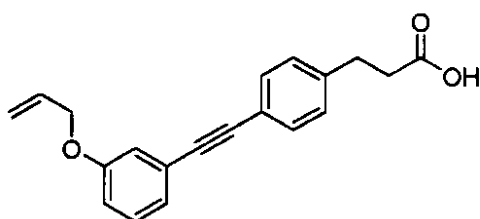
メチル3-(4-((3-(アリルオキシフェニルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-((3-ヒドロキシフェニルエチニルフェニル)プロピオネート(100 mg, 0.45 mmol)および3-プロモプロプ-1-エン (133 mg, 0.96 mmol)から一般的手順 I Vに従って調製し、101 mg(70%)の淡黄色油状組成物を得た。 $R_f = 0.55$ (酢酸エタノールPE, 1:1); ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.45(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.24(t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.18(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.12(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.06(t, $J = 1.9$ Hz, 1H) 6.90(dd, $J = 8.3$ Hz, 2.5 Hz, 1H), 6.10-6.00(m, 1H), 5.42(dd, $J = 17.3$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 5.30(dd, $J = 10.5$ Hz, 1.3 Hz, 1H), 4.55(dt, $J = 5.3$ Hz, 1.3 Hz, 2H), 3.67(s, 3H), 2.96(t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.63(t, $J = 7.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR(CDCl_3): δ 173.1, 158.3, 140.9, 133.0, 131.7, 129.4, 128.3, 124.3, 124.3, 121.1, 117.7, 117.2, 115.6, 89.1, 89.0, 68.8, 51.6, 35.4, 30.8; MALDI-MS m/z 343.4(M^+Na^+)。

20

実施例 A 5 7

【0 3 4 4】

【化 1 2 3】



30

【0 3 4 5】

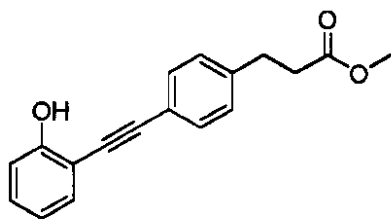
3-(4-((3-(Allyloxy)フェニルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((3-(アリルオキシフェニルエチニルフェニル)プロピオネート(72 mg, 0.23 mmol)から一般的手順 I I の後に調製し、49 mg(73%)のa pure 白色固形物を得た。 $R_f = 0.70$ (酢酸エタノール、1.25% 酢酸); ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.12(s 1H), 7.46(d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.32-7.28(m, 3H), 7.12-7.09(m, 2H), 7.06(ddd, $J = 8.3$ Hz, 2.8 Hz, 1.0 Hz, 1H), 6.09-6.00(m, 1H), 5.40(dq, $J = 17.1\text{Hz}$, 1.7 Hz, 1H), 5.27(dq, $J = 10.5$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 4.61(dt, $J = 5.3$ Hz, 1.5 Hz, 2H), 2.85(t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.55(t, $J = 7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR($\text{DMSO}-d_6$): δ 173.7, 158.1, 142.0, 133.5, 131.4, 129.9, 128.7, 123.9, 123.5, 119.8, 117.5, 116.8, 115.9, 89.2, 88.8, 68.2, 34.8, 30.2; ESI-MS $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_3(\text{MNa}^+)$ の計算値:329.1149, 実測値:329.1157。

40

実施例 E 5 8

【0 3 4 6】

【化 1 2 4】



10

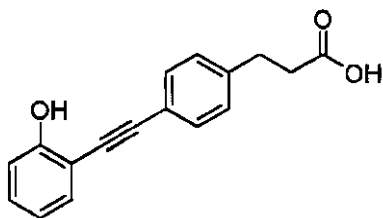
【0 3 4 7】

メチル3-(4-((2-ヒドロキシフェニルエチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(102 mg, 0.53 mmol)および2-ヨードフェノール(130 mg, 0.58 mmol)から一般的手順 I V に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノールPE, 1:10)に19 mg(13%)の白色固形物を得た。R_f = 0.28(酢酸エタノールPE, 1:5); ¹H NMR(CDCl₃): δ 7.79(dt, J = 8.3 Hz, 2.0 Hz, 2H), 7.56(d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.50(d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.29-7.21(m, 3H), 6.98(d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.68(s, 3H), 2.99(t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.60(t, J = 7.8 Hz, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃): δ 173.2, 155.9, 154.8, 141.1, 129.3, 128.7, 128.8, 125.1, 124.1, 122.9, 120.9, 111.1, 100.9, 51.6, 35.5, 30.7; ESI-MS m/z 303.1(M⁺Na⁺)。 20

実施例 A 5 8

【0 3 4 8】

【化 1 2 5】



30

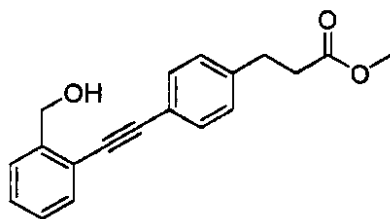
【0 3 4 9】

3-(4-((2-ヒドロキシフェニルエチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((2-ヒドロキシフェニルエチニルフェニル)プロピオネート(18 mg, 0.07 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、15 mg(83%)の純粋な白色固形物を得た。R_f = 0.60(酢酸エタノール、1.25% 酢酸); ¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.83(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.64-7.60(m, 2H), 7.37(d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.33-7.23(m, 2H), 2.88(t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.58(t, J = 7.5 Hz, 2H); ¹³C NMR(DMSO-d₆): δ 173.8, 155.3, 154.1, 141.9, 129.0, 128.9, 127.6, 124.7, 124.4, 123.2, 121.0, 111.1, 101.4, 35.0, 30.2; ESI-MS C₁₇H₁₄O₃(MNa⁺)の計算値:289.0836, 実測値:289.0843。 40

実施例 E 5 9

【0 3 5 0】

【化 1 2 6】



10

【0 3 5 1】

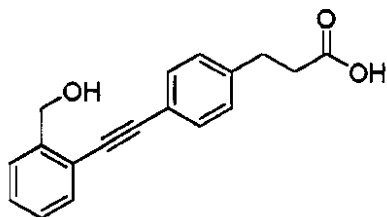
メチル3-(4-((2-ヒドロキシメチルフェニルエチニルフェニルプロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニルプロピオネート(100 mg, 0.53 mmol)および2-ヨードベンジルアルコール(187 mg, 0.80 mmol)から一般的手順 I F に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO₂, 酢酸エタノールPE, 1:3)に27 mg(19%)の暗橙色の油状物を得た。R_f = 0.25(酢酸エタノールPE, 1:3); ¹HNMR(CDCl₃): δ 7.52(dd, J = 5.7 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.48-7.44(m, 3H), 7.35(td, J = 5.7 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.29(dd, J = 5.7 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.20-7.18(m, 2H), 4.90(s, 2H), 3.67(s, 3H), 2.97(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.64(t, J = 5.7 Hz, 2H); ¹³CNMR(CDCl₃): δ 173.1, 142.6, 141.3, 132.1, 131.7, 128.7, 128.5, 127.5, 127.3, 121.4, 120.9, 94.2, 86.5, 64.0, 51.7, 35.4, 30.9。

20

実施例 A 5 9

【0 3 5 2】

【化 1 2 7】



30

【0 3 5 3】

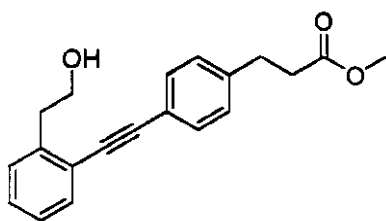
3-(4-((2-ヒドロキシメチルフェニルエチニルフェニルプロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((2-ヒドロキシメチルフェニルエチニルフェニルプロピオネート(26 mg, 0.08 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、PEでの再結晶後に21 mg(83%)の純粋な白色固形物を得た。R_f = 0.60(酢酸エタノールPE, 2:1); ¹HNMR((CD₃)₂CO): δ 7.50(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.36(d, J = 6.0 Hz, 3H), 7.27(t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.20(d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.15(t, J = 5.4 Hz, 1H), 2.82(t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.52(t, J = 5.7 Hz, 2H); ¹³CNMR((CD₃)₂CO): δ 173.7, 145.0, 142.9, 132.4, 132.3, 129.6, 129.4, 127.5, 127.2, 121.8, 94.8, 87.2, 62.9, 35.6, 31.4。

40

実施例 E 6 0

【0 3 5 4】

【化 1 2 8】



10

【 0 3 5 5】

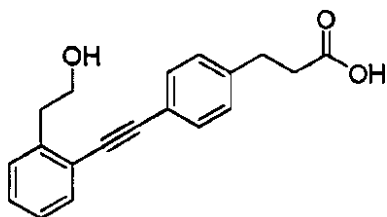
メチル3-(4-((2-(2-ヒドロキシエチルフェニル)エチニルフェニル)プロピオネート。表題の化合物をメチル3-(4-エチニルフェニル)プロピオネート(107 mg, 0.57 mmol)および2-ブロモフェネチルアルコール (100 μ L, 0.74 mmol) から一般的手順 I F に従って調製し、フラッシュクロマトグラフィによる精製後(SiO_2 , 酢酸エタノールPE, 1:1)に83 mg(47%)の暗橙色の油状物を得た。 R_f = 0.19(酢酸エタノールPE, 1:1); ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.46-7.44(m, 1H), 7.38-7.36(m, 2H), 7.21-7.20(m, 2H), 7.18-7.14(m, 1H), 7.13-7.10(m, 2H), 3.91-3.87(m, 2H), 3.60(s, 3H), 3.06(t, J = 5.1Hz, 2H), 2.89(t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.56(t, J = 5.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR(CDCl_3): δ 173.1, 141.1, 140.4, 132.4, 131.7, 131.7, 129.7, 128.5, 126.6, 123.2, 121.2, 93.2, 87.6, 62.9, 51.7, 38.1, 35.4, 30.9。

20

実施例 6 0

【 0 3 5 6】

【化 1 2 9】



30

【 0 3 5 7】

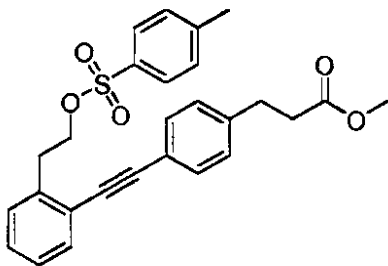
3-(4-((2-(2-ヒドロキシエチルフェニル)エチニルフェニル)プロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((2-(2-ヒドロキシエチルフェニル)エチニルフェニル)プロピオネート(66 mg, 0.21 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、PEでの再結晶後に50 mg(79%)の純粋な白色固形物を得た。 R_f :0.44([酢酸エタノール、1.25% 酢酸]PE, 2:1); ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.53-7.51(m, 1H), 7.46-7.44(m, 2H), 7.28-7.25(m, 2H), 7.24-7.21(m, 1H), 7.20-7.18(m, 2H), 3.96(t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.13(t, J = 5.1Hz, 2H), 2.96(t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.67(t, J = 5.7 Hz, 2H); ^{13}C NMR(CDCl_3): δ 178.1, 140.7, 140.3, 132.4, 131.7, 129.7, 128.5, 128.4, 126.6, 123.2, 121.3, 93.2, 87.6, 62.9, 38.0, 35.2, 30.5。

40

実施例 E 6 1

【 0 3 5 8】

【化 1 3 0】



10

【0 3 5 9】

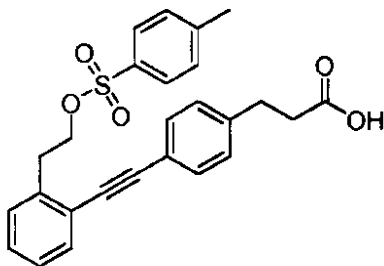
メチル3-(4-((2-(2-(トシルオキシエチルフェニルエチニルフェニルプロピオネート。メチル3-(4-((2-(2-ヒドロキシエチルフェニルエチニルフェニルプロピオネート(200 mg, 0.65 mmol) のCH₂Cl₂(5 ml)溶液にパラ-トルエンスルホニルクロリド (136 mg, 0.71 mmol)を加えた。混合物を10℃に冷却し、NEt₃(72 mg, 0.71 mmol)のCH₂Cl₂(1 ml)溶液を滴下して加えた。反応物を室温に達させ、一晚反応させた。反応物に1 M HCl(0.5 ml)および水 (10 ml)を加え、CH₂Cl₂で抽出した。有機相を合一し、NaHCO₃水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂, 酢酸エタノールPE, 1:3)で精製し、153 mg(51 %)を得た:R_f = 0.20(酢酸エタノールPE, 1:3); ¹HNMR(CDCl₃): δ 7.66(d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.44-7.42(m, 1H), 7.39(d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.26-7.23(m, 1H), 7.22-7.19(m, 6H), 4.32(t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.68(s, 3H), 3.21(t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.98(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.65(t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.38(s, 3H); ¹³CNMR(CDCl₃): δ 173.1, 144.5, 141.2, 137.8, 133.0, 132.3, 131.7, 129.9, 129.7, 128.5, 128.5, 127.8, 127.0, 123.1, 120.9, 93.6, 86.8, 51.7, 35.4, 34.4, 30.9, 21.6。

20

実施例 A 6 1

【0 3 6 0】

【化 1 3 1】



30

【0 3 6 1】

3-(4-((2-(2-(トシルオキシエチルフェニルエチニルフェニルプロパン酸。表題の化合物をメチル3-(4-((2-(2-(トシルオキシエチルフェニル)-エチニルフェニルプロピオネート(52 mg, 0.11 mmol)から一般的手順 I I に従って調製し、PEでの再結晶後に40 mg(82%)の白色固形物を得た。R_f = 0.66(酢酸エタノールPE, 2:1); ¹HNMR(CDCl₃): δ 7.66(d, J = 6.3 Hz, 2H) 7.44-7.42(m, 1H), 7.40(d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.24-7.19(m, 7H), 4.32(t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.21(t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.99(t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.71(t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.38(s, 3H); ¹³CNMR(CDCl₃): δ 178.3, 144.5, 140.8, 137.8, 133.0, 131.8, 129.9, 129.8, 128.5, 128.5, 127.8, 127.0, 123.1, 121.1, 93.6, 86.9, 69.6, 35.2, 34.4, 30.5, 21.6。

40

生物学的検定法

材料。組織培養培地および試薬はInvitrogen社(ドイツ国Karlsruhe)から購入した。センサマイクロプレートおよび化合物供給源プレートはCorning社(ニューヨーク州Corning)から入手した。別段明記しない限り、他のすべての実験試薬はSigma-Aldrich社(ド

50

イツ国Taufkirchen) から得た。

細胞培養およびトランスフェクション。ヒトGPR40で安定にトランスフェクトした1321 N1細胞はEuroscreen社(ベルギー国Gosselies)の好意により供与された。hGPR40-1321 N1細胞を10%(体積比)熱不活性化ウシ胎児血清、1%ピルビン酸ナトリウム、100 U/ml ペニシリン、100 µg/ml ストレプトマイシン、および400 µg/ml G418を補給したDulbecco改変Eagle培地で増殖させた。1321 N1, HEK293細胞を10%(体積比)熱不活性化ウシ胎児血清、1%ピルビン酸ナトリウム、100 U/ml ペニシリン、および100 µg/ml ストレプトマイシンを補給したDulbecco改変Eagle培地で増殖させた。細胞はすべて5%CO₂雰囲気では37℃に保持した。

トランスフェクションのため、4.3×10⁶個のHEK293細胞を60 cm² ディッシュに播き、37℃および5%CO₂で一晩インキュベートした。トランスフェクションはリン酸カルシウム-DNA共沈法を用いて行なった。したがって、20 µgの受容体プラスミドDNAを480 µlのCaCl₂溶液(10 mM Tris-HCl、1 mM EDTA、pH 7.5-8.0、および250 mM CaCl₂)に希釈し、500 µlの2倍HEPES緩衝液(2×HBS: 280 mM NaCl、50 mM HEPES、および1.5 mM Na₂HPO₄; pH 7.1-7.2)に滴下した。室温での45分間のインキュベート後、沈殿物を10 mlの新鮮な培養培地中の細胞に対して滴下した。細胞に48時間受容体を発現させ、機能アッセイを行なった。

カルシウム動員アッセイ。備え付けピペットを有するNOVOstar(登録商標)マイクロプレート(BMG LabTech社、ドイツ国Offenburg)を用いてカルシウム測定を行なった。細胞を1ウェル当たり30,000細胞の濃度で96ウェル組織培養プレートに播種した。次の日に、細胞をKrebs-HEPES緩衝液(KHP: 118.6 mM NaCl、4.7 mM KCl、1.2 mM KH₂PO₄、4.2 mM NaHCO₃、11.7 mM D-グルコース、10 mM HEPES(遊離酸)、1.3 mM CaCl₂ および1.2 mM MgSO₄、pH 7.4)で2回洗浄し、1.5 µM Oregon Green 488 BAPTA-1/AM(Molecular Probes社、オレゴン州Eugene)および0.03%Pluronic F-127(Invitrogen社、ドイツ国Karlsruhe)を1時間(37℃、5%CO₂)充填した。KHP緩衝液の添加後、細胞を直接Novostarに移し、光を遮断して37℃に15分間維持した後、測定を開始した。アゴニスト(作動薬)の試験のため、20 µlという10倍濃度の試験化合物の溶液を個別のウェルに連続注入し、蛍光を520 nm(帯域幅25 nm)でそれぞれ0.4秒の50インターバルで測定した。励起波長は485 nm(帯域幅25 nm)であった。アゴニストの注入前に細胞を試験化合物と37℃にて30分間予めインキュベートすることにより、試験化合物の存在下での濃度-阻害曲線を得た。

【0362】

【表 1】

表1. カルシウム動員アッセイにおけるGPR40に対する化合物例のアゴニスト活性

実施例	GPR40アゴニスト 活性 (pEC ₅₀)	実施例	GPR40アゴニスト 活性 (pEC ₅₀)
A1	5,88	A27	7,10
A2	5,44	A28	7,43
A3	4,53	A29	6,84
A4	6,25	A30	7,05
A5	7,02	A31	6,91
A6	7,07	A32	5,95
A7	7,36	A33	7,25
A8	6,05	A34	4,96
A9	7,49	A35	7,37
A10	6,97	A36	6,86
A11	7,04	A37	7,03
A12	7,24	A38	6,51
A13	6,45	A40	6,00
A14	7,05	A49	6,82
A15	7,13	A50	6,38
A16	7,06	A51	6,66
A17	5,96	A52	6,35
A18	6,81	A53	6,73
A19	5,72	A54	7,15
A20	5,09	A55	6,28
A21	5,56	A56	7,11
A22	6,94	A57	6,84
A23	5,42	A58	4,79
A24	5,32	A59	6,24
A25	3,88	A60	5,69
A26	3,95	A61	6,50

【手続補正書】

【提出日】平成22年8月28日(2010.8.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

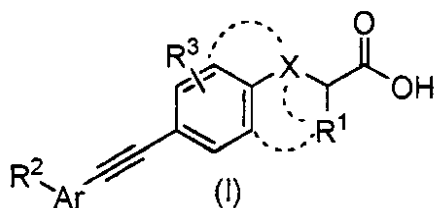
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物またはその塩。

【化 1】



(式中、

A r は任意選択で置換された単環式のまたは融合された芳香族または複素環式芳香族環系であり、前記融合された芳香族環系は別の芳香族環と融合されたアリールであり、

X は $-C(R^4R^5)-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、または $S(O)_n-$ であり、

n は 0 から 2 までの整数であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^6 は独立して水素、 (C_1-C_{10}) アルキル、 (C_2-C_{10}) アルケニル、 (C_2-C_{10}) アルキニル、 (C_1-C_{10}) アルキレン、 (C_1-C_{10}) アルコキシ、 (C_2-C_{10}) ジアルキルアミノ、 (C_1-C_{10}) アルキルチオ、 (C_1-C_{10}) ヘテロアルキル、 (C_2-C_{10}) ヘテロアルキレン、 (C_3-C_{10}) シクロアルキル、 (C_3-C_{10}) ヘテロシクロアルキル、 (C_3-C_{10}) シクロアルキレン、 (C_3-C_{10}) ヘテロシクロアルキレン、ハロ、 (C_1-C_{10}) ハロアルキル、 (C_1-C_{10}) ペルハロアルキル、 (C_2-C_{10}) アルケニルオキシ、 (C_3-C_{10}) アルキニルオキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、 (C_1-C_6) アルキルオキシ- (C_1-C_4) アルキル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、および任意選択で置換されたアリールアルキルから選択され、

R^2 は、 R^6 によってさらに置換されてもよく、

R^5 は水素および任意選択で置換された (C_1-C_3) アルキルから選択され、

R^1 と R^4 は、ハロから選択されない場合、共有結合、 $-O-$ 、または $-S(O)_n-$ により X に対して、 R^3 に対して、X に対して、または互いに対してベンゼン環のオルト位に任意選択で接続されてもよく、

前記置換されるとは、0 から 3 までの範囲の数の $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-O$ R' 、 $-NR'R'$ 、 $-SR'$ 、ハロゲン、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R'$ 、 $-OC(O)NR'R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'$ 、 $-NR'-SO_2NR'$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-SiR'R'R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R'$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-(C_2-C_5)$ アルキニル、 $-(C_2-C_5)$ アルケニルおよび $-NO_2$ から選択された 1 つまたは複数の置換基を意味し、0、1、または 2 個の置換基を有する該置換基が特に好ましく、前記 R' 、 R'' 、および R''' は各々独立して水素、非置換の (C_1-C_6) アルキル、および (C_2-C_6) ヘテロアルキル、非置換のアリール、1 から 3 までのハロゲンで置換されたアリール、非置換の (C_1-C_4) アルキル基、非置換の (C_1-C_4) アルコキシ基または非置換の (C_1-C_4) チオアルコキシ基、ハロ (C_1-C_4) アルキル基またはアリール- (C_1-C_4) アルキル基を指し、 R' および R'' が同じ窒素原子に取り付けられている場合、該 R' および R'' は窒素原子と組み合わせさせて 5-、6-、または 7-員環を形成し、

ただし、以下の化合物が保護から除外される：

2-[4-[2-(4-メチルフェニルエチニル)フェノキシ]-酢酸、
 4-[2-(1-ピレニルエチニル)-ベンゼンプロパン酸、
 4-[2-[4-(カルボキシメトキシフェニル)エチニル]-2,6-ピリジンジカルボン酸、
 N, N' - [[4-[4-(カルボキシメトキシフェニル)エチニル]-2,6-ピリジンジイル]ビスメチレン]ビス[N-[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキソエチル]-グリシン、
 N, N' - [[4-[4-(カルボキシメトキシフェニル)エチニル]-2,6-ピリジンジイル]ビスメチレン]ビス[N-[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキソエチル]-グリシン1,1'-ビス(1,1-ジメチルエチルエステル、
 2-[4-(2-フェニルエチニルフェノキシ)-酢酸、
 N-[4-[[5-[(2,4-ジアミノ-5-ピリミジニルメチル)-2,3-ジメトキシフェニル]エチニル]フェニル]-N-[(トリフルオロメチルスルホニル)-グリシン、
 4-[[6-アミノ-9-(N-エチル-・D-リボフラヌロンアミドシル)-9H-プリン-2-イル]エチニル]-ベンゼンプロパン酸、
 4-[2-[4-アミノ-7-[2-デオキシ-5-O-[ヒドロキシ[[ヒドロキシホスホノオキシホスフィニル]オキシ]-ホスフィニル]-・D-エリスロ-ペントフラノシル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]エチニル]-L-フェニルアラニン、
 4-[2-[6-アミノ-9-[2-デオキシ-5-O-[ヒドロキシ[[ヒドロキシホスホノオキシホスフィニル]オキシ]-ホスフィニル]-・D-エリスロ-ペントフラノシル]-9H-プリン-8-イル]エチニル]-L-フェニルアラニン、
 4-[2-[4-アミノ-7-(2-デオキシ-・D-エリスロ-ペントフラノシル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]エチニル]-L-フェニルアラニン、
 [2-[6-アミノ-9-(2-デオキシ-・D-エリスロ-ペントフラノシル)-9H-プリン-8-イル]エチニル]-L-フェニルアラニン、および
 2-[4-[2-(4-シクロブチル-2-チアゾリルエチニル)-2-(2H-テトラゾール-5-イルフェノキシ)-酢酸。)

【請求項 2】

X は $-C-(R^4R^5)$ である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 、 R^4 および R^5 は独立して水素および (C_1-C_3) アルキルから選択される請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 は水素である請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^4 および R^5 が水素である請求項 2 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^3 は水素およびハロゲンから選択される請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

A r は任意選択で置換されたフェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、4-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、2-ピロリル、3-ピロリル、1-ピラノゾリル、2-ピラノゾリル、3-ピラノゾリル、2-ピリミジル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、4-トリアゾリル、5-テトラゾリル、2-ナフチル、3-ナフチル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル、2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリルおよび7-インドリルから選択される請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

A r はフェニルである請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

A r は 4-ピリジルである請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^2 がアルキンに対してオルト位またはメタ位で置換されており、 R^2 はHではない請求項 8～9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R^2 は水素および (C_1-C_6) アルキルから選択される請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^1 はメチルであり、 R^4 および R^5 は水素であり、 R^1 は共有結合でXと結合されている請求項 2～11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

医薬として許容されるキャリア、希釈剤、または賦形剤と、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物とを含む医薬組成物。

【請求項 14】

疾患または症状を治療する方法であって、該治療を必要とする対象に、治療上有効な量の請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなり、該疾患または該症状は、II型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インシュリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧症、高リポ蛋白血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、メタボリックシンドローム、X症候群、心疾患、粥状動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、ネフロパシー、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚病、消化不良、低血糖症、癌および浮腫から選択される、方法。

【請求項 15】

前記疾患または前記症状はII型糖尿病である請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

疾患または症状を治療する方法であって、該治療を必要とする対象に、治療上有効な量の請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなり、該疾患または該症状は、GPR40 の調節に応答する疾患または症状である、方法。

【請求項 17】

前記疾患または前記症状はII型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能障害、インシュリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧症、高リポ蛋白血症、高脂血症、高トリグリセリド血、脂質異常症、メタボリックシンドローム、X症候群、心疾患、粥状動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、ネフロパシー、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚病、消化不良、低血糖症、癌および浮腫から選択される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記化合物が経口投与、非経口投与、または局所投与される請求項 14～17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記化合物は第2の治療薬と併用投与される請求項 19 に記載の方法。

【請求項 20】

前記第2の治療薬はメトホルミンまたはチアゾリジンジオンである請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物を細胞と接触させることからなる、細胞におけるGPR40の機能を調節する方法。

【請求項 22】

請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物をGPR40と接触させることからなる、GPR40の機能を調整する方法。

【請求項 23】

対象における血中インシュリン濃度を調節する方法であって、

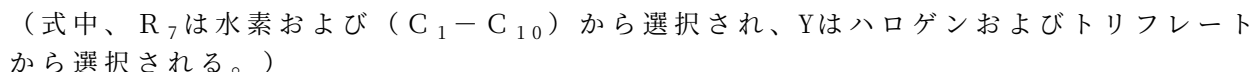
【請求項 24】

【請求項 25】

【請求項 26】

【請求項 27】

【化 2】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/059527

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV. C07C57/42	C07C57/60	C07C59/48	C07C59/52	C07C59/64
C07C59/68	C07C59/70	C07C59/74	C07C59/84	C07C59/86
C07C61/39	C07C309/73	A61P3/10	A61K31/192	A61K31/216
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C C07D				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	H. WALDMANN ET AL.: "Identification of Potent Ras Signaling Inhibitors by Pathway-Selective Phenotype-Based Screening" ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, vol. 43, 2004, pages 450-454, XP002547494 page 452, right-hand column, paragraph 1; compound 8 page 453, last paragraph - page 454, paragraph 1 & [Online] Retrieved from the Internet: URL: http://www.wiley-vch.de/contents/jc_2002/2004/z52587_s.pdf page 29; compounds 208-210 -/--			1,2,4,6-8,10,11
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report		
25 September 2009		08/10/2009		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer van Bergen, Marc		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2009/059527

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHANG Y M ET AL: "Synthesis and SAR of alpha-sulfonylcarboxylic acids as potent matrix metalloproteinase inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 16, no. 12, 15 June 2006 (2006-06-15), pages 3096-3100, XP025106186 ISSN: 0960-894X [retrieved on 2006-06-15] page 3098; table 2; compounds 4R-4Y page 3096, paragraph 1	1,6,7
X	CHEN L ET AL: "N-Benzylpyroglutamyl-L-phenylalanine derivatives as VCAM/VLA-4 antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 10, no. 8, 1 April 2000 (2000-04-01), pages 729-733, XP004203484 ISSN: 0960-894X page 731; table 1; compound 12 page 730, paragraph 2	1,2,5-8, 10,14
X	KAYSER B ET AL: "Alkyne Bridged alpha-Amino Acids by Palladium Mediated Coupling of Alkynes with N-t-Boc-4-iodo-phenylalanine Methyl Ester" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 53, no. 7, 17 February 1997 (1997-02-17), pages 2475-2484, XP004105339 ISSN: 0040-4020 page 2476; compound 6	1,2,5-7, 14,28
X	RAIMUNDO B C ET AL: "Integrating Fragment Assembly and Biophysical in the Chemical Advancement of Small-Molecule Antagonists of IL-2. An Approach for Inhibiting Protein-Protein Interaction" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 47, no. 12, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 3111-3130, XP002348124 ISSN: 0022-2623 page 3112; compounds 1,2	1,2,5-8, 10,14

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/059527

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	T. ULVEN ET AL.: "Discovery of Potent and Selective Agonists for the Free Fatty Acid Receptor 1 (FFA1/GPR40), a Potential Target for the Treatment of Type II Diabetes" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 51, 24 October 2008 (2008-10-24), pages 7061-7064, XP002547495 page 7061, right-hand column, line 30 - page 7063, right-hand column, line 30	1-28
P,X	V.E. MARQUEZ ET AL.: "Conformationally Constrained Analogues of Diacylglycerol (DAG). 31. Modulation of the Biological Properties of Diacylglycerol Lactones (DAG-lactones) Containing Rigid-Rod Acyl Groups Separated from the Core Lactone by Spacer Units of Different Lengths" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 52, 20 April 2009 (2009-04-20), pages 3274-3283, XP002547496 page 3276; compound 5A	1,4,6,7
X	US 6 492 421 B1 (THORSETT EUGENE D [US] ET AL) 10 December 2002 (2002-12-10) column 20, line 30 - line 31 abstract	1,2,5-7
X	US 6 518 283 B1 (LANGHAM BARRY JOHN [GB] ET AL) 11 February 2003 (2003-02-11) examples 35,36 abstract	1,2,5-7, 14
X	EP 1 325 903 A (KAKEN PHARMA CO LTD [JP]) 9 July 2003 (2003-07-09) paragraph [0210] - paragraph [0213]; compound 107 claim 9	1,2,5-7, 14
X	US 6 313 107 B1 (VASUDEVAN JAYASREE [US] ET AL) 6 November 2001 (2001-11-06) column 59, line 60 - line 61; compound 210 claims 14,15	1-7,15, 25
X	EP 0 915 086 A (ONO PHARMACEUTICAL CO [JP]) 12 May 1999 (1999-05-12) paragraph [0157]; example 2(32) abstract	1-7
X	US 6 284 796 B1 (GEYER ANDREW G [US] ET AL) 4 September 2001 (2001-09-04) example 251A	1,2,5-7

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/059527

G(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/192743 A1 (MJALLI ADNAN M M [US] ET AL) 30 September 2004 (2004-09-30) page 31; examples 118,120 abstract claims 23,26,27,32,50,52 paragraph [1355]	1,4,6,7, 13-16, 19,25,26
X	WO 2008/071453 A (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; WORTMANN LARS [DE]; MUHN HANS-PETER [DE] 19 June 2008 (2008-06-19) page 129; example 95 abstract	1-7
A	WO 2005/086661 A (AMGEN INC [US]; AKERMAN MICHELLE [US]; HOUZE JONATHAN [US]; LIN DANIEL) 22 September 2005 (2005-09-22) cited in the application page 130 - page 153; table 21; compounds 2-91	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/059527

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6492421	B1	10-12-2002	NONE	
US 6518283	B1	11-02-2003	AU 776704 B2 AU 5088900 A CA 2375218 A1 EP 1181266 A1 WO 0073260 A1 JP 2003500467 T	16-09-2004 18-12-2000 07-12-2000 27-02-2002 07-12-2000 07-01-2003
EP 1325903	A	09-07-2003	AU 7870901 A CA 2419008 A1 WO 0214262 A1 US 2004072878 A1	25-02-2002 11-02-2003 21-02-2002 15-04-2004
US 6313107	B1	06-11-2001	US 6252090 B1 US 6399774 B1 US 6359135 B1	26-06-2001 04-06-2002 19-03-2002
EP 0915086	A	12-05-1999	AU 2792097 A WO 9745402 A1 JP 10265452 A KR 20000015785 A	05-01-1998 04-12-1997 06-10-1998 15-03-2000
US 6284796	B1	04-09-2001	NONE	
US 2004192743	A1	30-09-2004	NONE	
WO 2008071453	A	19-06-2008	US 2008221195 A1	11-09-2008
WQ 2005086661	A	22-09-2005	AR 048306 A1 AU 2005220728 A1 BR PI0508098 A CA 2558585 A1 CN 1946666 A EC SP066887 A EP 1737809 A2 IS 8542 A JP 2007525516 T KR 20070004769 A US 2006004012 A1 US 2007142384 A1	19-04-2006 22-09-2005 17-07-2007 22-09-2005 11-04-2007 24-11-2006 03-01-2007 27-09-2006 06-09-2007 09-01-2007 05-01-2006 21-06-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 C 253/30 (2006.01)
 C 0 7 C 255/57 (2006.01)
 C 0 7 C 201/12 (2006.01)
 C 0 7 C 205/56 (2006.01)
 C 0 7 C 59/74 (2006.01)
 C 0 7 C 57/60 (2006.01)
 C 0 7 C 227/18 (2006.01)
 C 0 7 C 229/40 (2006.01)
 C 0 7 C 255/23 (2006.01)
 C 0 7 C 61/39 (2006.01)
 C 0 7 C 59/76 (2006.01)
 C 0 7 C 59/52 (2006.01)
 C 0 7 C 59/68 (2006.01)
 C 0 7 C 303/30 (2006.01)
 C 0 7 C 309/73 (2006.01)
 A 6 1 K 31/192 (2006.01)
 A 6 1 K 31/20 (2006.01)
 A 6 1 K 31/275 (2006.01)
 A 6 1 K 31/195 (2006.01)
 C 0 7 D 249/06 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4192 (2006.01)
 C 0 7 D 213/55 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4402 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4406 (2006.01)
 A 6 1 K 31/44 (2006.01)
 C 0 7 D 215/18 (2006.01)
 A 6 1 K 31/47 (2006.01)
 C 0 7 D 213/61 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4418 (2006.01)
 C 0 7 D 277/20 (2006.01)
 C 0 7 D 277/30 (2006.01)
 A 6 1 K 31/426 (2006.01)
 C 0 7 D 333/24 (2006.01)
 A 6 1 K 31/381 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 9/04 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 7/02 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 15/10 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/14 (2006.01)

C 0 7 C 253/30
 C 0 7 C 255/57
 C 0 7 C 201/12
 C 0 7 C 205/56
 C 0 7 C 59/74
 C 0 7 C 57/60
 C 0 7 C 227/18
 C 0 7 C 229/40
 C 0 7 C 255/23
 C 0 7 C 61/39
 C 0 7 C 59/76
 C 0 7 C 59/52
 C 0 7 C 59/68
 C 0 7 C 303/30
 C 0 7 C 309/73
 A 6 1 K 31/192
 A 6 1 K 31/20
 A 6 1 K 31/275
 A 6 1 K 31/195
 C 0 7 D 249/06
 A 6 1 K 31/4192
 C 0 7 D 213/55
 A 6 1 K 31/4402
 A 6 1 K 31/4406
 A 6 1 K 31/44
 C 0 7 D 215/18
 A 6 1 K 31/47
 C 0 7 D 213/61
 A 6 1 K 31/4418
 C 0 7 D 277/30
 A 6 1 K 31/426
 C 0 7 D 333/24
 A 6 1 K 31/381
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 7/02
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 15/10
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 1/14
 A 6 1 P 3/08

4 C 2 0 6
 4 H 0 0 6

1 0 1

A 6 1 P	3/08	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/155	
A 6 1 K	31/155	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

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

(72)発明者 ウルヴェン、トロンド

デンマーク国 DK-5 2 3 0 オーデンセ エム キャンパスヴェイ 5 5

(72)発明者 クリスチャンセン、エリサベト

デンマーク国 DK-5 2 3 0 オーデンセ エム キャンパスヴェイ 5 5

Fターム(参考) 4C023 EA15

4C031 CA04

4C033 AD08 AD17 AD20

4C055 AA01 BA02 BA03 BA08 BA33 BA39 CA01 CA02 CA51 DA01
DA33

4C086 AA01 AA02 AA03 BB02 BC17 BC28 BC60 BC82 MA01 MA02
MA04 MA09 MA10 MA52 MA55 MA63 NA14 ZA33 ZA36 ZA45
ZA54 ZA66 ZA70 ZA81 ZA89 ZB26 ZC33 ZC35 ZC75

4C206 AA01 AA02 AA03 DA16 DA29 FA31 HA14 HA31 MA01 MA02
MA04 MA14 MA52 MA55 MA63 NA14 ZA33 ZA36 ZA45 ZA54
ZA66 ZA70 ZA81 ZA89 ZB26 ZC33 ZC35 ZC75

4H006 AA01 AA02 AA03 AB20 AC22 AC46 BJ20 BJ50 BM10 BM30
BM71 BM72 BM73 BN10 BN30 BP30 BQ30 BR30 BR70 BS10
BU46