

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4510447号
(P4510447)

(45) 発行日 平成22年7月21日 (2010. 7. 21)

(24) 登録日 平成22年5月14日 (2010. 5. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 263/32 (2006. 01)

C O 7 D 263/32 C S P

C O 7 D 277/24 (2006. 01)

C O 7 D 277/24

C O 7 D 277/28 (2006. 01)

C O 7 D 277/28

C O 7 D 277/20 (2006. 01)

C O 7 D 277/30

C O 7 D 277/30 (2006. 01)

C O 7 D 413/04

請求項の数 40 (全 155 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-517034 (P2003-517034)
 (86) (22) 出願日 平成14年7月25日 (2002. 7. 25)
 (65) 公表番号 特表2005-508308 (P2005-508308A)
 (43) 公表日 平成17年3月31日 (2005. 3. 31)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/023614
 (87) 国際公開番号 W02003/011842
 (87) 国際公開日 平成15年2月13日 (2003. 2. 13)
 審査請求日 平成17年6月22日 (2005. 6. 22)
 (31) 優先権主張番号 60/308, 500
 (32) 優先日 平成13年7月27日 (2001. 7. 27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/373, 048
 (32) 優先日 平成14年4月16日 (2002. 4. 16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509135751
 ニッポネットクス・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国ニューヨーク州10591
 タリータウン・ホワイトブレインズロード
 555
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (72) 発明者 ローエ, デレク・ビー
 アメリカ合衆国コネチカット州06518
 ハムデン・ビタースウイトレーン31
 (72) 発明者 ウイケンス, ファリツプ・エル
 アメリカ合衆国コネチカット州06492
 ウオリングフオード・マイケルズウェイ9

前置審査

最終頁に続く

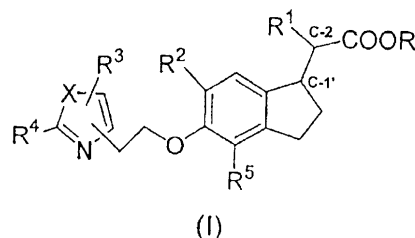
(54) 【発明の名称】 インダン酢酸誘導体および医薬としてのそれらの使用、中間体および製法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

【化1】



[式中

R は H もしくは C₁ - C₆ アルキルであり、

R¹ は H、COOR、C₃ - C₈ シクロアルキル、または
 それぞれ未置換でももしくはフルオロで置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニルもしくは C₁ - C₆ アルコキシ、メチレンジオキシフェニル、または未置換でももしくは R⁶ で置換されていてもよいフェニルであり、

R² は H、ハロ、または未置換でももしくは C₁ - C₆ アルコキシ、オキソ、フルオロで置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキルであるか、あるいは

R^2 はそれぞれが未置換でももしくは R^6 で置換されていてもよいフェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニルもしくはモルホリニルであり、

R^3 はH、 C_1-C_6 アルキル、または未置換でももしくは R^6 で置換されていてもよいフェニルであり、

XはOもしくはSであり、

R^4 は、それらのいずれも未置換でもしくはフルオロ、オキソで置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルもしくは C_3-C_8 シクロアルキル、または未置換でもしくは C_1-C_6 アルコキシで置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ、または場合によっては R^6 で置換されたフェニルであるか、あるいは

それらのいずれもフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズジオキサソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-ベンズジオキサニルで置換されていてもよく、

それらがそれぞれ未置換でも R^6 で置換されていてもよい、あるいは

C_1-C_6 アルキルはまた C_3-C_8 シクロアルキルで、または未置換でもしくは R^6 で置換されていてもよいフェノキシで、またはフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズジオキサソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-ベンズジオキサニルで置換されていてもよく、

それらはそれぞれ未置換でも R^6 で置換されていてもよい、あるいは

R^4 はフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズジオキサソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-ベンズジオキサニルであり、

それらはそれぞれ未置換でもしくは R^6 で、またはフェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イ

10

20

30

40

50

ソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾジオキサソリル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリル、ピリミジニルもしくはフェノキシで置換されていてもよく、

それらはそれぞれ未置換でももしくは R^6 で置換されていてもよい、

R^5 はH、ハロ、または場合によりオキソで置換された C_1-C_6 アルキルであり、

R^6 はハロ、 CF_3 、場合によりオキソもしくはヒドロキシで置換された C_1-C_6 アルキル、または場合によりフルオロで置換された C_1-C_6 アルコキシである]

の化合物または医薬として許容できるその塩。

【請求項2】

式中、

R がHもしくは C_1-C_6 アルキルであり、

R^1 がH、 $COOR$ 、 C_3-C_8 シクロアルキル、または

それぞれ未置換でもしくはフルオロで置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルもしくは C_1-C_6 アルコキシ、メチレンジオキシフェニル、または未置換でもしくは R^6 で置換されていてもよいフェニルであり、

R^2 がH、ハロ、または未置換でもしくは C_1-C_6 アルコキシ、オキソ、フルオロで置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルであるか、あるいは

R^2 がそれぞれが未置換でもしくは R^6 で置換されていてもよいフェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニルもしくはモルホリニルであり、

R^3 がH、 C_1-C_6 アルキル、または未置換でもしくは R^6 で置換されていてもよいフェニルであり、

X がOであり、

R^4 が、それらのいずれも未置換でもしくはフルオロ、オキソで置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルもしくは C_3-C_8 シクロアルキル、または未置換でもしくは C_1-C_6 アルコキシで置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ、または場合によっては R^6 で置換されたフェニルであるか、あるいは

それらのいずれもフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-ベンゾジオキサニルで置換されていてもよく、

それらがそれぞれ未置換でも R^6 で置換されていてもよく、あるいは

C_1-C_6 アルキルがまた C_3-C_8 シクロアルキルで、または未置換でもしくは R^6 で置換されていてもよいフェノキシで、またはフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリ

10

20

30

40

50

ル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾジオキソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-ベンゾジオキサニルで置換されていてもよく、

それらがそれぞれ未置換でもR⁶で置換されていてもよい、あるいは

R⁴がフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾジオキソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-ベンゾジオキサニルであり、

10

それらがそれぞれ未置換でももしくはR⁶で、またはフェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾジオキソリル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリル、ピリミジニルもしくはフェノキシで置換されていてもよく、

20

それらがそれぞれ未置換でもしくはR⁶で置換されていてもよい、

R⁵がH、ハロ、または場合によりオキソで置換されたC₁-C₆アルキルであり、

R⁶がハロ、CF₃、場合によりオキソもしくはヒドロキシで置換されたC₁-C₆アルキル、または場合によりフルオロで置換されたC₁-C₆アルコキシである、
請求項1の化合物または医薬として許容できるその塩。

【請求項3】

式中、

RがHもしくはC₁-C₆アルキルであり、

30

R¹がH、COOR、C₃-C₈シクロアルキル、またはそれぞれ未置換でもしくはフルオロで置換されていてもよいC₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニルもしくはC₁-C₆アルコキシ、メチレンジオキシフェニル、または未置換でもしくはR⁶で置換されていてもよいフェニルであり、

R²がH、ハロ、または未置換でもしくはC₁-C₆アルコキシ、オキソ、フルオロで置換されていてもよいC₁-C₆アルキルであるか、あるいは

R²がそれぞれが未置換でもしくはR⁶で置換されていてもよいフェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニルもしくはモルホリニルであり、

40

R³がH、C₁-C₆アルキル、または未置換でもしくはR⁶で置換されていてもよいフェニルであり、

XがSであり、

R⁴が、それらのいずれも未置換でもしくはフルオロ、オキソで置換されていてもよいC₁-C₆アルキルもしくはC₃-C₈シクロアルキル、または未置換でもしくはC₁-C₆アルコキシで置換されていてもよいC₁-C₆アルコキシ、または場合によってはR⁶で置換されたフェニルであるか、あるいは

それらのいずれもフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、

50

イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-ベンゾジオキサニルで置換されていてもよく、

それらがそれぞれ未置換でも R^6 で置換されていてもよく、あるいは

$C_1 - C_6$ アルキルがまた $C_3 - C_8$ シクロアルキルで、または未置換でもしくは R^6 で置換されていてもよいフェノキシで、またはフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-ベンゾジオキサニルで置換されていてもよく、

それらがそれぞれ未置換でも R^6 で置換されていてもよい、あるいは

R^4 がフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-ベンゾジオキサニルであり、

それらがそれぞれ未置換でもしくは R^6 で、またはフェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾジオキサソリル、ジヒドロベンゾフリル、インドリル、ピリミジニルもしくはフェノキシで置換されていてもよく、

それらがそれぞれ未置換でもしくは R^6 で置換されていてもよい、

R^5 がH、ハロ、または場合によりオキソで置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^6 がハロ、 CF_3 、場合によりオキソもしくはヒドロキシで置換された $C_1 - C_6$ アルキル、または場合によりフルオロで置換された $C_1 - C_6$ アルコキシである、
請求項1の化合物または医薬として許容できるその塩。

【請求項4】

式中、

RがHであり、

R^1 がH、 $COOR$ 、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、またはそれぞれ未置換でもしくはフルオロで置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、 C_2

10

20

30

40

50

—C₆ アルケニルもしくはC₁—C₆ アルコキシ、メチレンジオキシフェニル、または未置換でももしくはR⁶で置換されていてもよいフェニルであり、

R² がH、ハロ、または未置換でもしくはC₁—C₆ アルコキシ、オキソ、フルオロで置換されていてもよいC₁—C₆ アルキルであり、

R³ がHまたはC₁—C₆ アルキル、または未置換でもしくはR⁶で置換されていてもよいフェニルであり、

XがSであり、

R⁴ がフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-ベンゾジオキサニルであり、

それらがそれぞれ未置換でもしくはR⁶で、またはフェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾジオキサソリル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリル、ピリミジニルもしくはフェノキシで置換されていてもよく、

それらがそれぞれ未置換でもしくはR⁶で置換されていてもよい、

R⁵ がH、ハロ、または場合によりオキソで置換されたC₁—C₆ アルキルであり、

R⁶ がハロ、CF₃、場合によりオキソもしくはヒドロキシで置換されたC₁—C₆ アルキル、または場合によりフルオロで置換されたC₁—C₆ アルコキシである、

請求項1の化合物または医薬として許容できるその塩。

【請求項5】

式中、

RがHであり、

R¹ がH、COOR、C₃—C₈ シクロアルキル、またはそれぞれ未置換でもしくはフルオロで置換されていてもよいC₁—C₆ アルキル、C₂—C₆ アルケニルもしくはC₁—C₆ アルコキシ、メチレンジオキシフェニル、または未置換でもしくはR⁶で置換されていてもよいフェニルであり、

R² がH、ハロ、または未置換でもしくはC₁—C₆ アルコキシ、オキソ、フルオロで置換されていてもよいC₁—C₆ アルキルであり、

R³ がHまたはC₁—C₆ アルキル、または未置換でもしくはR⁶で置換されていてもよいフェニルであり、

XがOであり、

R⁴ がフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベ

ンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-ベンゾジオキサニルであり、

それらがそれぞれ未置換でももしくは R^6 で、またはフェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾジオキサニル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリル、ピリミジニルもしくはフェノキシで置換されていてもよく、

それらがそれぞれ未置換でもしくは R^6 で置換されていてもよい、

R^5 がH、ハロ、または場合によりオキソで置換された C_1-C_6 アルキルであり、

R^6 がハロ、 CF_3 、場合によりオキソもしくはヒドロキシで置換された C_1-C_6 アルキル、または場合によりフルオロで置換された C_1-C_6 アルコキシである、
請求項1の化合物または医薬として許容できるその塩。

【請求項6】

式中、

RがHであり、

R^1 がH、 $COOR$ 、 C_3-C_8 シクロアルキル、またはそれぞれ未置換でもしくはフルオロで置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルもしくは C_1-C_6 アルコキシ、メチレンジオキシフェニル、または未置換でもしくは R^6 で置換されていてもよいフェニルであり、

R^2 がそれぞれが未置換でもしくは R^6 で置換されていてもよいフェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニルもしくはモルホリニルであり、

R^3 がH、 C_1-C_6 アルキル、または未置換でもしくは R^6 で置換されていてもよいフェニルであり、

XがOであり、

R^4 が、それらのいずれも未置換でもしくはフルオロ、オキソで置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルもしくは C_3-C_8 シクロアルキル、または未置換でもしくは C_1-C_6 アルコキシで置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ、または場合によっては R^6 で置換されたフェニルであるか、あるいは

それらのいずれもフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾジオキサニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-ベンゾジオキサニルで置換されていてもよく、

それらがそれぞれが未置換でも R^6 で置換されていてもよい、あるいは

C_1-C_6 アルキルがまた C_3-C_8 シクロアルキルで、または未置換でもしくは R^6 で置換されていてもよいフェノキシで、またはフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジ

ニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-ベンゾジオキサニルで置換されていてもよく、

それらがそれぞれ未置換でもR⁶で置換されていてもよい、あるいは

R⁴がフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-ベンゾジオキサニルであり、

それらがそれぞれ未置換でもしくはR⁶で、またはフェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾジオキサソリル、ジヒドロベンゾフリル、インドリル、ピリミジニルもしくはフェノキシで置換されていてもよく、

それらがそれぞれ未置換でもしくはR⁶で置換されていてもよい、

R⁵がH、ハロ、または場合によりオキソで置換されたC₁ - C₆アルキルであり、

R⁶がハロ、CF₃、場合によりオキソもしくはヒドロキシで置換されたC₁ - C₆アルキル、または場合によりフルオロで置換されたC₁ - C₆アルコキシである、
請求項1の化合物または医薬として許容できるその塩。

【請求項7】

C-1'がS配置もしくはR配置にある、請求項1の化合物。

【請求項8】

C-1'およびC-2の配置が、C-1'がRであり、C-2がRである；C-1'がRでありC-2がSである；C-1'がSでありC-2がSである；そしてC-1'がSでありC-2がRである、から成る群から選択される、請求項1の化合物。

【請求項9】

5 - {2 - [2 - (4-エチルフェニル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸；

5 - (2 - {5-メチル-2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル} エトキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸；

5 - {2 - [5-メチル-2 - (2-ナフチル) - 1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸；

5 - {2 - [2 - (4-tert-ブチルフェニル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸；

5 - {2 - [2 - (4-ブチルフェニル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸；

5 - {2 - [2 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸；

5 - {2 - [2 - (1-ベンゾチエン-2-イル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール

ル-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5 - {2 - [2 - (4-イソプロピルフェニル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5 - [2 - (2-シクロペンチル-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル) エトキシ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5 - {2 - [2 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

および

5 - {2 - [2 - (4-フルオロフェニル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

から成る群から選択される請求項1の化合物。

【請求項10】

C-1' がS配置もしくはR配置にある、請求項9の化合物。

【請求項11】

2 - (5 - {2 - [2 - (4-エチルフェニル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) プロパン酸;

2 - (5 - {2 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) プロパン酸;

2 - (5 - (2 - {5-メチル-2 - [4-トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル} エトキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) プロパン酸;

2 - (5 - {2 - [2 - (4-メトキシフェニル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) プロパン酸;

2 - (5 - {2 - [2 - (4-エチルフェニル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) プロパン酸;

2 - (5 - {2 - [2 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) プロパン酸; および

2 - (5 - {2 - [2 - (4-メトキシフェニル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) プロパン酸;

から成る群から選択される請求項1の化合物。

【請求項12】

C-1' およびC-2の配置が、C-1' がRでありC-2がRである; C-1' がRでありC-2がSである; C-1' がSでありC-2がSである; およびC-1' がSでありC-2がRである; から成る群から選択される、請求項11の化合物。

【請求項13】

5 - [2 - (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) エトキシ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5 - [2 - (5-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) エトキシ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5 - {2 - [2 - (4-メトキシフェニル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5 - {2 - [2 - (3-メトキシフェニル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5 - {2 - [2 - (1, 3-ベンゾジオキサソール-5-イル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

10

20

30

40

50

5- {2- [5-メチル-2- (4-メチルフェニル) -1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5- {2- [2- (3-フルオロフェニル) -5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5- {2- [2- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) -5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5- [2- (5-エチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) エトキシ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5- {2- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5- {2- [2- (1, 1'-ビフェニル-4-イル) -5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5- {2- [2- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5- {2- [2- (4-メトキシフェニル) -5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5- (2- {5-メチル-2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1, 3-チアゾール-4-イル} エトキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5- {2- [2- (4-シアノフェニル) -5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5- {2- [2- (4-イソプロピルフェニル) -5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5- {2- [2- (3-クロロフェニル) -5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5- {2- [2- (4-シアノフェニル) -5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5- {2- [2- (3-シアノフェニル) -5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5- (2- {5-メチル-2- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル} エトキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5- {2- [2- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5- {2- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5- {2- [2- (4-フルオロフェニル) -5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5- {2- [2- (3, 4-ジメチルフェニル) -5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5- {2- [2- (4-アセチルフェニル) -5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5- {2- [2- (3-アミノ-4-メチルフェニル) -5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸トリフルオロアセテート;

5- {2- [2- (2-フルオロフェニル) -5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル]

10

20

30

40

50

ル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5 - {2 - [2 - (4-エトキシフェニル) - 5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5 - {2 - [2 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5 - {2 - [5-メチル-2 - (3-メチルフェニル) - 1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5 - (2 - {5-メチル-2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3-チアゾール-4-イル} エトキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5 - {2 - [2 - (3-フルオロフェニル) - 5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5 - {2 - [2 - (3, 5-ジメチルフェニル) - 5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5 - (2 - {5-メチル-2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 3-チアゾール-4-イル} エトキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5 - {2 - [2 - (3-メトキシフェニル) - 5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5 - {2 - [2 - (1, 1'-ビフェニル-4-イル) - 5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5 - {2 - [5-エチル-2 - (4-エチルフェニル) - 1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5 - {2 - [5-エチル-2 - (4-メチルフェニル) - 1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5 - {2 - [5-エチル-2 - (4-メトキシフェニル) - 1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5 - (2 - {2 - [4' - (ヒドロキシメチル) - 1, 1'-ビフェニル-4-イル] - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル} エトキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5 - (2 - {2 - [4 - (5-アセチル-2-チエニル) フェニル] - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル} エトキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

5 - (2 - {2 - [3 - (1H-インドール-5-イル) フェニル] - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル} エトキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル酢酸;

(5 - {2 - [2 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸; および

(-5 - {2 - [5-メチル-2 - (3-メチルフェニル) - 1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸;

から成る群から選択される請求項1の化合物。

【請求項14】

C-1' がS配置もしくはR配置にある、請求項13の化合物。

【請求項15】

2 - {5 - [2 - (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) エトキシ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル} ブタン酸;

3-エトキシ-2 - {5 - [2 - (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) エトキシ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル} - 3-オキソプロパン酸;

2 - (5 - {2 - [5-メチル-2 - (4-メチルフェニル) - 1, 3-オキサゾール

10

20

30

40

50

- 4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) プロパン酸;
 2-(5-{2-[5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1, 3-オキサゾール
 -4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ブタン酸;
 4-メチル-2-(5-{2-[5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1, 3-
 オキサゾール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)
 ペンタン酸;
 2-{5-[2-(5-エチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) エ
 トキシ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル} ブタン酸;
 2-(5-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール
 -4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ブタン酸;
 2-(5-{2-[5-メチル-2-(3-メチルフェニル)-1, 3-オキサゾール
 -4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ブタン酸;
 2-(5-{2-[2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール
 -4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ブタン酸;
 2-(5-{2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-メチル-1, 3-オキサ
 ザール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ブタン
 酸;
 2-(5-{2-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-1, 3-オキサゾール-4-イ
 ル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ブタン酸;
 2-(5-{2-[5-メチル-2-(1-ナフチル)-1, 3-オキサゾール-4-イ
 ル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ブタン酸;
 2-(5-{2-[2-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール
 -4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ブタン酸;
 2-(5-{2-[2-(3-クロロフェニル)-5-メチル-1, 3-チアゾール-
 4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ブタン酸;
 2-(5-{2-[2-シクロペンチル-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イ
 ル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ブタン酸;
 2-(5-{2-[2-シクロヘキシル-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イ
 ル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ブタン酸;
 2-(5-{2-[2-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール
 -4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ブタン酸;
 2-(5-{2-[2-(4-エチルフェニル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール
 -4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ブタン酸;
 2-(5-{2-[2-(1-ベンゾチエン-2-イル)-5-メチル-1, 3-オキサ
 ザール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ブタ
 ン酸;
 2-[5-(2-{5-メチル-2-[3-(トリフルオロメチル) フェニル]-1,
 3-オキサゾール-4-イル} エトキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イ
 ル] ブタン酸;
 2-(5-{2-[2-(4-tert-ブチルフェニル)-5-メチル-1, 3-オ
 キサゾール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ブ
 タン酸;
 2-(5-{2-[2-(3-フルオロフェニル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール
 -4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ブタン酸;
 2-(5-{2-[2-(4-イソプロピルフェニル)-5-メチル-1, 3-オキサ
 ザール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ブタン
 酸;
 2-(5-{2-[2-(1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)-5-メチル-1,
 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イ
 ル) ブタン酸;

10

20

30

40

50

2 - { 6 - [2 - (2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ブタン酸 ;

2 - (5 - { 2 - [2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ブタン酸 ;

2 - [5 - (2 - { 5 - メチル - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } エトキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ブタン酸 ;

2 - (5 - { 2 - [5 - メチル - 2 - (フェノキシメチル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ブタン酸 ;

10

2 - (5 - { 2 - [2 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 5 - メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ブタン酸 ;

2 - (5 - { 2 - [2 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 5 - メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ブタン酸 ;

2 - (5 - { 2 - [2 - (4 - ブチルフェニル) - 5 - メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ブタン酸 ;

2 - (5 - { 2 - [2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 5 - メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ブタン酸 ;

20

2 - (5 - { 2 - [5 - メチル - 2 - (4 - クロロフェノキシメチル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ブタン酸 ;

2 - { 6 - クロロ - 5 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ブタン酸 ;

2 - { 5 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 6 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ブタン酸 ;

2 - { 6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ブタン酸 ;

30

2 - { 6 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ブタン酸 ; および

2 - (5 - { 2 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 6 - イル) - 5 - メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ブタン酸 ;

から成る群から選択される請求項 1 の化合物。

【請求項 16】

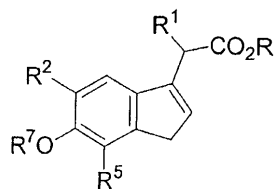
C - 1 ' および C - 2 の配置が、C - 1 ' が R であり C - 2 が R である ; C - 1 ' が R であり C - 2 が S である ; C - 1 ' が S であり C - 2 が S である ; および C - 1 ' が S であり C - 2 が R である ; から成る群から選択される、請求項 15 の化合物。

40

【請求項 17】

式II

【化 2】



(II)

[式中、

RはHもしくはC₁－C₆アルキルであり、

R¹はH、COOR、C₃－C₈シクロアルキル、またはそれぞれ未置換でももしくはフルオロで置換されていてもよいC₁－C₆アルキル、C₂－C₆アルケニルもしくはC₁－C₆アルコキシ、メチレンジオキシフェニル、または未置換でももしくはR⁶で置換されていてもよいフェニルであり、

R²はH、ハロ、または未置換でももしくはC₁－C₆アルコキシ、オキソ、フルオロで置換されていてもよいC₁－C₆アルキルであるか、あるいは

R²がそれぞれが未置換でもしくはR⁶で置換されていてもよいフェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニルもしくはモルホリニルであり、

R³はH、C₁－C₆アルキル、または未置換でもしくはR⁶で置換されていてもよいフェニルであり、

R⁴は、それらのいずれも未置換でもしくはフルオロ、オキソで置換されていてもよいC₁－C₆アルキルもしくはC₃－C₈シクロアルキル、または未置換でもしくはC₁－C₆アルコキシで置換されていてもよいC₁－C₆アルコキシ、または場合によってはR⁶で置換されたフェニルであるか、あるいは

それらのいずれもフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-ベンゾジオキサニルで置換されていてもよく、

それらがそれぞれが未置換でもR⁶で置換されていてもよい、あるいは

C₁－C₆アルキルはまたC₃－C₈シクロアルキルで、または未置換でもしくはR⁶で置換されていてもよいフェノキシで、またはフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリ

ニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-ベンゾジオキサニルで置換されていてもよく、

それらはそれぞれ未置換でも R^6 で置換されていてもよい、あるいは

R^4 はフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-ベンゾジオキサニルであり、

10

それらはそれぞれ未置換でもしくは R^6 で、またはフェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾジオキサソリル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリル、ピリミジニルもしくはフェノキシで置換されていてもよく、

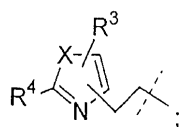
20

それらはそれぞれ未置換でもしくは R^6 で置換されていてもよい、

R^5 はハロ、または場合によりオキシで置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^6 はハロ、 CF_3 、場合によりオキシもしくはヒドロキシで置換された $C_1 - C_6$ アルキル、または場合によりフルオロで置換された $C_1 - C_6$ アルコキシであり、

R^7 はH、場合によりフェニルもしくはオキシで置換された $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ トリアルキルシリル、アリールアルキルシリル、 COR^8 、 $COOR^8$ 、または【化3】



30

であり、

XはOもしくはSであり、

R^8 は $C_1 - C_6$ アルキル、または場合により $C_1 - C_6$ アルキル、ハロもしくはニトロで置換されたフェニルである]

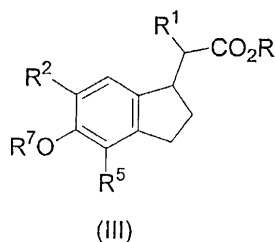
の化合物またはその塩。

【請求項18】

式III

【化4】

40



[式中、

RはHもしくは $C_1 - C_6$ アルキルであり、

50

R^1 はH、COOR、 C_3-C_8 シクロアルキル、またはそれぞれ未置換でもしくはフルオロで置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルもしくは C_1-C_6 アルコキシ、メチレンジオキシフェニル、または未置換でもしくは R^6 で置換されていてもよいフェニルであり、

R^2 はH、ハロ、または未置換でもしくは C_1-C_6 アルコキシ、オキソ、フルオロで置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルであるか、あるいは

R^2 がそれぞれが未置換でもしくは R^6 で置換されていてもよいフェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニルもしくはモルホリニルであり、

R^5 はハロ、または場合によりオキソで置換された C_1-C_6 アルキルであり、

R^6 はハロ、 CF_3 、場合によりオキソもしくはヒドロキシで置換された C_1-C_6 アルキル、または場合によりフルオロで置換された C_1-C_6 アルコキシであり、

R^7 はH、場合によりフェニルもしくはオキソで置換された C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 トリアルキルシリル、アリールアルキルシリル、またはCOR⁸、COOR⁸であり、

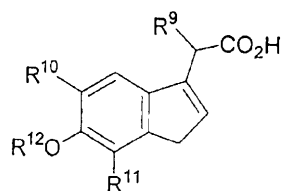
R^8 は C_1-C_6 アルキル、または場合により C_1-C_6 アルキル、ハロもしくはニトロで置換されたフェニルである]

の化合物またはその塩。

【請求項 19】

水素源および触媒の存在下における、式 I V

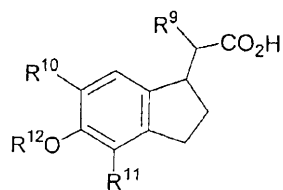
【化 5】



(IV)

の化合物の立体特異的水素化の段階を含んで成る、式 V

【化 6】



(V)

の化合物の製造方法であって、
式中、

R^9 は、場合によりフルオロにより置換されたメトキシ、それぞれ場合によりフルオロにより置換された C_2-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルもしくは C_4-C_8 シクロアルキル、メチレンジオキシフェニル、または場合により R^{1-3} で置換されたフェニルであり、

R^{10} は水素、フルオロ、場合によりフルオロ、オキソで置換されたメチル、あるいは未置換でもまたは C_1-C_6 アルコキシ、オキソ、フルオロで、またはフェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テト

ラゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニルもしくはモルホリニルで置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルキルであり、

それらはそれぞれ未置換でももしくは R^{13} で置換されていてもよい、あるいは

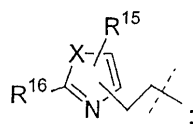
R^{10} はフェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニルもしくはモルホリニルであり、

それらはそれぞれ未置換でもしくは R^{13} で置換されていてもよい、

R^{11} はハロ、または場合によりオキソで置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^{12} は水素、場合によりフルオロもしくはオキソで置換されたメチル、場合によりフェニル、フルオロもしくはオキソで置換された $C_2 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ トリアルキルシリル、アリールアルキルシリル、 $CO R^{14}$ 、 $COOR^{14}$ もしくは

【化7】



であり、

R^{13} はフルオロ、 CF_3 、場合によりヒドロキシもしくはオキソで置換された $C_1 - C_6$ アルキル、または場合によりフルオロで置換された $C_1 - C_6$ アルコキシであり、

R^{14} は $C_1 - C_6$ アルキル、または場合により $C_1 - C_6$ アルキルもしくはフルオロで置換されたフェニルであり、

R^{15} は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、または R^{13} で置換されたフェニルであり、

R^{16} は場合によりフルオロ、オキソで、またはフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-ベンゾジオキサニルで置換されたメチルであり、

それらはそれぞれ未置換でもしくは R^{13} で置換されていてもよい、あるいは

それらのどちらも未置換でもしくはフルオロ、メトキシで置換されていてもよい $C_4 - C_8$ シクロアルキルもしくは $C_2 - C_6$ アルキル、場合によりフェニルもしくは $C_1 - C_6$ アルコキシ、オキソで、またはフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-

10

20

30

40

50

ベンゾジオキサニルで置換された C_2-C_6 アルコキシであり、

それらはそれぞれ未置換でももしくは R^{1-3} で置換されていてもよい、あるいは

C_4-C_8 シクロアルキルで、または未置換でもしくは R^6 で置換されていてもよいフェノキシで、またはフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは 1, 4-ベンゾジオキサニルで置換されていてもよい C_2-C_6 アルキル、

10

それらはそれぞれ未置換でもしくは R^{1-3} で置換されていてもよい、あるいは

R^{1-6} はフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは 1, 4-ベンゾジオキサニルであり、

20

それらはそれぞれ未置換でもまたは R^{1-3} で、またはフェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾジオキサソリル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリル、ピリミジニルもしくはフェノキシで置換されていてもよく、

30

それらはそれぞれ未置換でもしくは R^{1-3} で置換されていてもよい、そして

XはOもしくはSである。

【請求項 20】

水素化が塩基の存在下で実施される、請求項 19 の方法。

【請求項 21】

式 V の前記化合物がシン形にある請求項 19 の方法。

【請求項 22】

式 IV の前記化合物がラセミ混合物である、請求項 19 の方法。

40

【請求項 23】

式 IV の前記化合物が鏡像異性体により濃厚化される (enantiomerically enriched)、請求項 19 の方法。

【請求項 24】

式 V の前記化合物が少なくとも 40 % de である、請求項 23 の方法。

【請求項 25】

前記触媒が遷移金属基剤のホモジナスな触媒である、請求項 19 の方法。

【請求項 26】

前記触媒が $ClRh[P(Ph)_3]_3$ (ウィルキンソンの触媒)、(1, 5-シクロオクタジエン) トリシクロヘキシルホスフィンピリジノイリジウム (I) ヘキサフルオロ

50

ホスフェート、(1, 5-シクロオクタジエン)ビス(メチルジフェニルホスフィン)イリジウム(I)ヘキサフルオロホスフェート(クラブトリーの触媒(Crabtree's catalysts))から成る群から選択される、請求項19の方法。

【請求項27】

前記塩基がモノ(C₁-C₆アルキル)アミン、ジ(C₁-C₆アルキル)アミン、トリ(C₁-C₆アルキル)アミン、第四級アミン、無機塩基および場合により活性な塩基(active bases)から成る群から選択される、請求項20の方法。

【請求項28】

前記水素源が水素ガスである、請求項19の方法。

【請求項29】

前記水素化が大気圧から1,000psiの水素圧下で実施される、請求項28の方法。

【請求項30】

前記水素化が20psiから100psiの水素圧下で実施される、請求項29の方法。

【請求項31】

分割剤(resolving agents)による処理により式IVの化合物のジアステレオマー塩を形成すること、

結晶化溶媒による結晶化により前記ジアステレオマー塩を分離すること、

触媒および溶媒の存在下における水素化により分離されたジアステレオマー塩を還元すること、の段階を含んで成り、

ここで式Vおよび式IVの化合物は請求項19に定義のとおりである、式Vの化合物の製造方法。

【請求項32】

鉍酸水溶液による処理により分離されたジアステレオマー塩から鏡像異性体を遊離する、段階を更に含んで成る、請求項31の方法。

【請求項33】

前記還元段階が塩基の存在下で実施される、請求項31の方法。

【請求項34】

前記分割剤がキニン、シンコニン、(+)-α-フェニルベンジルアミンおよび(-)-α-フェニルベンジルアミンから成る群から選択される光学活性塩基である、請求項31もしくは32の方法。

【請求項35】

前記結晶化溶媒がアセトニトリル、アセトン、t-ブタノール、2-プロパノール、エタノール、メタノールおよびそれらの混合物から成る群から選択される、請求項31もしくは32の方法。

【請求項36】

水素化触媒および溶媒の存在下における水素化により式IVの化合物を式Vの化合物に還元すること、

分割剤による処理により、式Vの化合物のジアステレオマー塩を形成すること、

結晶化溶媒中での結晶化によりジアステレオマー塩を分離すること、および

鉍酸水溶液による処理により分離された塩から個々の鏡像異性体を遊離すること、の段階を含んで成り、

ここで式Vおよび式IVの化合物は請求項19に定義のとおりである、式Vの化合物の製造方法。

【請求項37】

前記還元段階が塩基の存在下で実施される、請求項36の方法。

【請求項38】

前記水素化触媒がC₁Rh[P(Ph)₃]₃(ウィルキンソンの触媒)、(1, 5-

10

20

30

40

50

シクロオクタジエン) トリシクロヘキシルホスフィンピリジノイリジウム (I) ヘキサフルオロホスフェート、(1, 5-シクロオクタジエン) ビス (メチルジフェニルホスフィン) イリジウム (I) ヘキサフルオロホスフェート (クラブトリーの触媒 (Crabtree's catalysts)) から成る群から選択される、請求項36もしくは37の方法。

【請求項39】

前記分割剤がキニン、シンコニン、(+)- α -アルファ-メチルベンジルアミンおよび(-)- α -アルファ-メチルベンジルアミンから成る群から選択される、請求項36もしくは37の方法。

【請求項40】

前記結晶化溶媒がアセトニトリル、アセトン、*t*-ブタノール、2-プロパノール、エタノール、メタノールおよびそれらの混合物から成る群から選択される、請求項36もしくは37の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願書はそれらの内容が全体を引用することにより本明細書中に取り込まれている、2001年7月27日出願の米国暫定出願第60/308,500号、2002年4月16日出願の米国暫定出願第60/373,048号の利益を主張する。

本発明はインダン酢酸誘導体 (indane acetic acid derivatives) 並びに糖尿病 (diabetes)、肥満 (obesity)、高脂血症 (hyperlipidemia) およびアテローム性動脈硬化性疾患 (atherosclerotic disease) のような疾患の処置のための医薬組成物中へのそれらの使用に関する。本発明はまた、インダン酢酸誘導体の調製に有用な中間体および製法に関する。

【背景技術】

【0002】

II型糖尿病 (type II diabetes) は90~95%の高血糖患者がこの型の疾患を経験している、より一般的な型の糖尿病である。II型糖尿病においては、膵臓の β -細胞塊 (pancreatic β -cell mass) の縮小、インシュリン分泌のいくつかの明白な欠乏およびインシュリンに対する組織感受性の減少が存在するように見える。この型の糖尿病の症状および結果には、疲労、頻尿、喉の乾き、視界のぼやけ、頻回の感染症およびただれの治癒の遅れ、糖尿病性神経障害、網膜症、ミクロおよびマクロの血管障害並びに心臓および腎臓疾患が含まれる。

【0003】

インシュリンの代謝活性に対する耐性がII型糖尿病の重要な特徴の一つである。インシュリン抵抗性はインシュリン感受性標的器官、例えば脂肪細胞および骨格筋におけるグルコースの取り込みおよび利用低下並びに肝臓グルコース排出の抑制低下を特徴としてもつ。機能的インシュリン欠乏、末梢におけるインシュリン抵抗性および肝臓グルコース排出を抑制におけるインシュリンの欠損が空腹時高血糖をもたらす。膵臓の β -細胞は増加レベルのインシュリンを分泌することによりインシュリン抵抗性を代償する。しかし、 β -細胞はこの高度のインシュリン排出を維持することができず、最終的にはグルコース誘導のインシュリン分泌が低下し、グルコースホメオスタシスの劣化およびそれに続く明白な糖尿病の発病をもたらす。高インシュリン血症もまた、インシュリン抵抗性、高トリグリセリド血症、高密度リポタンパク (HDL) コレステロール低下および低密度リポタンパク (LDL) の血漿濃度増加に関連する。インシュリン抵抗性と高インシュリン血症の、これらの代謝障害との結合は「症候群X (Syndrome X)」と称され、高血圧および冠状動脈疾患の危険増加と強度に関連付けられてきた。

【0004】

肥満は脂肪組織の過剰な蓄積物である。過剰な脂肪組織は重篤な医学的症状、例えばII

10

20

30

40

50

型糖尿病、高血圧症、冠状動脈疾患、高脂血症、肥満および特定の悪性腫瘍の発症と関連する。脂肪細胞はまた腫瘍壊死因子 α (TNF α) およびその他の分子の生産によりグルコースホメオスタシスに影響を与える可能性がある。

【0005】

アテローム性動脈硬化性疾患は多数の因子、例えば高血圧、糖尿病、HDL低レベルおよびLDL高レベルにより誘起されることが知られている。アテローム性動脈硬化関連疾患には心臓血管疾患、冠状血管心疾患(CHD)、脳血管疾患および末梢血管疾患が含まれる。冠状血管心疾患にはCHD死、心筋梗塞および冠状血管新生(coronary revascularization)が含まれる。脳血管疾患には虚血性もしくは出血性卒中および一過性虚血性発作が含まれる。

10

【0006】

従って、これらの疾患を処置するために使用されるいくつかの医薬の存在にもかかわらず、疾患の処置のために安全でかつ有効な薬剤である新規の医薬並びにそれらの有用な製法の必要が未だ残る。

【0007】

本発明は糖尿病および関連障害、例えば症候群X、糖耐性低下(impaired glucose tolerance)、空腹時血糖不全(impaired fasting glucose)および高インシュリン血症；肥満；アテローム性動脈硬化性疾患、異脂血症(dyslipidemia)および関連障害(例えば高トリグリセリド血症、低HDLコレステロールおよび高コレステロール血症)；心臓血管疾患；並びに脳血管疾患、の処置に有用な化合物に関する。

20

【発明の開示】

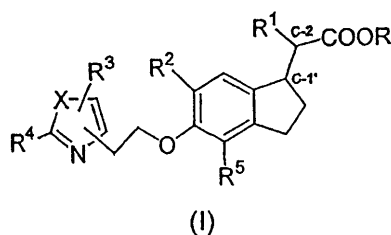
【0008】

本発明は

式 I

【0009】

【化1】



30

【0010】

[式中

RはHもしくはC₁ - C₆ アルキルであり、

R¹はH、COOR、C₃ - C₈ シクロアルキル、またはそれぞれ未置換でももしくはフルオロで置換されていてもよいC₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニルもしくはC₁ - C₆ アルコキシ、メチレンジオキシフェニル、または未置換でももしくはR⁶で置換されていてもよいフェニルであり、

40

R²はH、ハロ、または未置換でももしくはC₁ - C₆ アルコキシ、オキソ、フルオロで置換されていてもよいC₁ - C₆ アルキルであるか、あるいは

R²はそれぞれが未置換でももしくはR⁶で置換されていてもよいフェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニルもしくはモルホリニルであり、

R³はH、C₁ - C₆ アルキル、または未置換でもしくはR⁶で置換されていてもよいフェニルであり、

50

XはOもしくはSであり、

R⁴は、それらのいずれも未置換でももしくはフルオロ、オキソで置換されていてもよいC₁－C₆アルキルもしくはC₃－C₈シクロアルキル、または未置換でもしくはC₁－C₆アルコキシで置換されていてもよいC₁－C₆アルコキシ、または場合によってはR⁶で置換されたフェニルであるか、あるいは

それらのいずれもフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾジオキソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-ベンゾジオキサニルで置換されていてもよく、

それらはそれぞれが未置換でもR⁶で置換されていてもよい、あるいは

C₁－C₆アルキルはまたC₃－C₈シクロアルキルで、または未置換でもしくはR⁶で置換されていてもよいフェノキシで、またはフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾジオキソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-ベンゾジオキサニルで置換されていてもよく、

それらはそれぞれ未置換でもR⁶で置換されていてもよい、あるいは

R⁴はフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾジオキソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-ベンゾジオキサニルであり、

それらはそれぞれ未置換でもしくはR⁶で、またはフェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾジオキソリル、ジヒドロベンゾフリル、インドリル、ピリミジニルもしくはフェノキシで置換されていてもよく、

それらはそれぞれ未置換でもしくはR⁶で置換されていてもよい、

R⁵はH、ハロ、または場合によりオキソで置換されたC₁－C₆アルキルであり、

R⁶はハロ、CF₃、場合によりオキソもしくはヒドロキシで置換されたC₁－C₆ア

10

20

30

40

50

ルキル、または場合によりフルオロで置換された $C_1 - C_6$ アルコキシである] の化合物および医薬として許容できるそれらの塩およびエステルを包含する。

【0011】

前記に特定された用語は本明細書全体で下記の意味を有する：

「 $C_1 - C_6$ アルキル」は1～約6炭素原子を有する直鎖もしくは分枝鎖アルキル基を意味する。これらの基にはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、2-ペンチル、*n*-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、2, 3-ジメチルブチル等が含まれる。

【0012】

「 $C_2 - C_6$ アルケニル」は2～約6炭素原子を有し、かつ1個以上の二重結合を含む直鎖もしくは分枝鎖アルケニル基を意味する。これらの基にはエテニル、プロペニル、イソプロペニル、2-イソブテニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニル等が含まれる。

【0013】

「 $C_3 - C_8$ シクロアルキル」は3～約8炭素原子を有する飽和単環式アルキル基を意味し、このような基にはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が含まれる。

【0014】

「 $C_1 - C_6$ アルコキシ」は1～約6炭素原子を有する直鎖もしくは分枝鎖アルコキシ基を意味し、これらの基にはメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、等が含まれる。

【0015】

「ハロ」はフルオロ、クロロ、ブロモもしくはヨードを意味する。

【0016】

アルキル、シクロアルキル、アルケニルもしくはアルコキシ基がフルオロで置換されているように記載される時には、ペルフルオロレベルまであらゆる使用可能な炭素原子において1個もしくは複数のフッ素原子で置換することができる。

【0017】

アルキル置換基がオキシで置換されていると記載される時には、それは二重結合された酸素原子による置換を意味し、それが結合される炭素と一緒にカルボニル基 ($C=O$) を形成する。

【0018】

あらゆる部分 (*moiety*) が置換されていると記載されている場合には、その部分上のあらゆる可能な位置に配置することができる1個もしくは複数の記述された置換基をもつことができる。ある部分上に2個以上の置換基が存在する時には、各置換基はあらゆる他の置換基と独立に定義されることができ、従って、同一でも異なってもよい。

【0019】

「場合により置換された」の用語はそのように修飾された部分が未置換でももしくは特定された1個もしくは複数の置換基で置換されてもよいことを意味する。

【0020】

R^3 は4位もしくは5位のいずれかで（すなわち、いずれかの使用可能な炭素原子で）式Iの化合物の複素環部分に結合されることができ、従って分子の残りの部分は残りの可能な炭素原子に結合されるであろう。

【0021】

本発明を具体的に表わすがどんな方法でも制約はしない、式Iの化合物の例を表1に挙げる。

【0022】

10

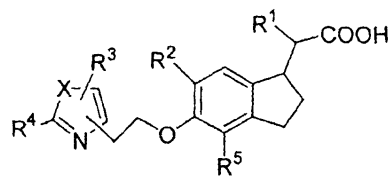
20

30

40

【表 1】

表1. 式 I の化合物の具体的な例



(I)

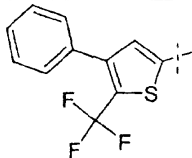
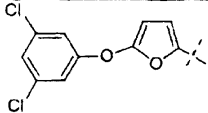
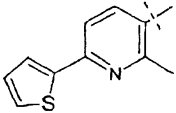
整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
1	H	H	H	CH ₃	H	O
2	H	H	H	n-ブチル	H	O
3	H	H	H	シクロプロピル	H	O
4	H	H	H	シクロペンチル	H	O
5	H	H	H	シクロオクチル	H	O
6	H	H	H	Ph	H	O
7	H	H	H	Ph	H	S
8	H	H	H	2-Cl Ph	H	O

【0023】

10

20

【表 2】

整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
9	H	H	H	2,3-d-F Ph	H	O
10	H	H	H	2,4-ジ-CH ₃ Ph	H	O
11	H	H	H	2-チエニル	H	O
12	H	H	H		H	O
13	H	H	H	2-フリル	H	O
14	H	H	H	2-フリル	H	S
15	H	H	H	2-(4-CH ₃)フリル	H	O
16	H	H	H		H	O
17	H	H	H	4-F Ph	H	O
18	H	H	H	4-F Ph	H	S
19	H	H	CH ₃	4-F Ph	H	O
20	H	H	Et	4-F Ph	H	O
21	H	H	Et	4-F Ph	H	S
22	H	H	Et	3-ピリジル	H	O
23	H	H	Et		H	O
24	H	H	イソプロピル	4-F Ph	H	O
25	H	H	イソプロピル	2,4-ジ-F Ph	H	O
26	H	H	n-ブチル	2,4-ジ-F Ph	H	O
27	H	H	n-ヘキシル	2,4-ジ-F Ph	H	O
28	H	H	Ph	2,4-ジ-F Ph	H	O
29	H	H	4-F Ph	2,4-ジ-F Ph	H	O
30	H	CH ₃	Et	Ph	H	O
31	H	CH ₃	Et	Ph	H	S
32	H	CH ₃	Et	3-CH ₃ O Ph	H	O
33	H	H	Et	3-CH ₃ O Ph	H	O

【0024】

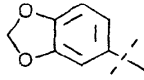
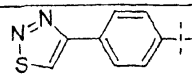
10

20

30

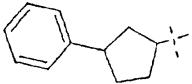
40

【表 3】

整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
34	H	H	Et	3-CH ₃ O Ph	H	S
35	H	H	Et	4-CH ₃ O Ph	H	O
36	H	H	Et	4-CH ₃ O Ph	H	S
37	H	H	Et	4-EtO Ph	H	S
38	H	H	Et	4-EtO Ph	H	O
39	H	H	Me		H	O
40	H	H	Me	PhCH ₂	H	O
41	H	H	Me	3-Cl-4-F-Ph	H	O
42	H	H	Me	3-F-4-Me-Ph	H	O
43	H	H	Me	3-Me-4-F-Ph	H	O
44	H	H	Me	3-NH ₂ -4-Me-Ph	H	O
45	H	H	Et	4-Et-Ph	H	O
46	H	H	Me	4-Et-Ph	H	O
47	H	H	Et	4-CN-Ph	H	O
48	H	H	Et	4-(Et) ₂ N-Ph	H	O
49	H	H	Me	4- <i>i</i> -Pr-Ph	H	O
50	H	H	Me	4- <i>t</i> -Bu-Ph	H	O
51	H	H	Me	4-Et-Ph	H	O
52	H	H	Me	4- <i>n</i> -Bu-Ph	H	O
53	H	H	Et	4- <i>n</i> -Pr-Ph	H	O
54	H	CH ₃	Et	4-CH ₃ O Ph	H	O
55	H	CH ₃	Et	4-CH ₃ O Ph	H	S
56	H	CH ₃	Et	4-CH ₃ O Ph	CH ₃	O
57	H	CH ₃	Et	3,4-ジ-CH ₃ O Ph	CH ₃	O
58	H	CH ₃	Et	4-Ph Ph	CH ₃	O
59	H	CH ₃	Et	4-Ph Ph	CH ₃	S
60	H	CH ₃	Et		CH ₃	O
61	H	CH ₃	Ph	シクロプロピル	H	O
62	H	CH ₃	Ph	シクロヘキシル	H	O
63	H	CH ₃	Ph	シクロヘキシル	H	S

【0025】

【表 4】

整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
64	H	CH ₃	p-F Ph	シクロヘキシル	H	O
65	H	Cl	i-Pr	Ph	H	O
66	H	Cl	i-Pr	Ph	H	S
67	H	Cl	i-Pr	Ph	Cl	O
68	H	Cl	i-Pr	4-CH ₃ Ph	Cl	O
69	H	Br	CH ₃	Ph	Br	O
70	H	Br	CH ₃	3-F Ph	Br	O
71	H	Br	CH ₃	3-F Ph	Br	S
72	H	CH ₃ CO	CH ₃	n-ブロピル	CH ₃ CO	O
73	H	CH ₂ OCH ₃	Et	2-チエニル	H	O
74	H	Ph	H	2,4-ジ-Cl Ph	H	O
75	H	Ph	H	2,4-ジ-Cl Ph	H	S
76	H	Ph	CH ₃	2,4-ジ-Cl Ph	H	O
77	H	Ph	Et	2,4-ジ-Cl Ph	H	O
78	H	Ph	Ph	2,4-ジ-Cl Ph	H	O
79	H	Ph	Ph	2,4-ジ-Cl Ph	H	S
80	H	Ph	4-CH ₃ O-Ph	2,4-ジ-Cl Ph	H	O
81	H	4-F Ph	CH ₃	4-F Ph	H	O
82	H	4-F Ph	CH ₃	2,4-ジ-Cl Ph	H	O
83	H	3-ヒリジル	CH ₃	2,4-ジ-Cl Ph	H	O
84	H	3-ヒリジル	CH ₃	2,4-ジ-Cl Ph	H	S
85	H	2-チエニル	CH ₃	Ph	H	O
86	H	2-チエニル	CH ₃	2,4-ジ-Cl Ph	H	O
87	H	2-チエニル	CH ₃	2,4-ジ-Cl Ph	H	S
88	H	2-チエニル	CH ₃	3-ヒリジル	H	O
89	H	2-チエニル	CH ₃	シクロペンチル	H	O
90	H	2-チエニル	CH ₃		H	O
91	H	2-チエニル	CH ₃	Ph	2-チエニル	O
92	CH ₃	H	H	Ph	H	O
93	CH ₃	H	H	Ph	H	S

【0026】

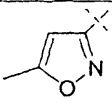
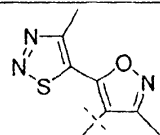
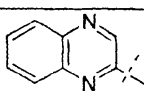
10

20

30

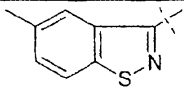
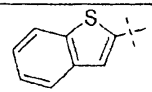
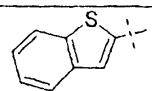
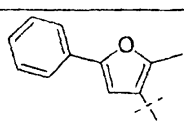
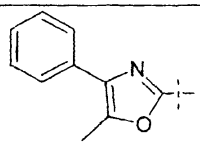
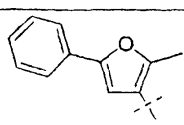
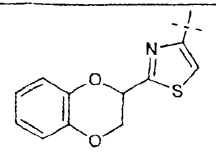
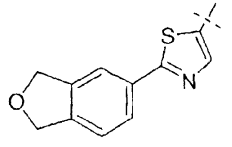
40

【表 5】

整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
94	CH ₃	H	H	2-チエニル	H	O
95	CH ₃	H	H	2-チエニル	H	S
96	CH ₃	H	H		H	O
97	CH ₃	H	H		H	O
98	CH ₃	H	H		H	O
99	CH ₃	H	H	2-ピリジル	H	O
100	CH ₃	H	H		H	O
101	CH ₃	H	CH ₃	シクロブチル	H	O
102	CH ₃	H	CH ₃	シクロヘキシル	H	O
103	CH ₃	H	CH ₃	シクロヘキシル	H	S
104	CH ₃	H	CH ₃	3,4-ジ-F Ph	H	O
105	CH ₃	H	CH ₃	3,4-ジ-F Ph	H	S
106	CH ₃	H	CH ₃	2-ピリジル	H	O
107	CH ₃	H	CH ₃		H	O
108	CH ₃	H	CH ₃		H	O
109	CH ₃	H	Et	Ph	H	O
110	CH ₃	H	Et	Ph	H	S
111	CH ₃	H	Et	4-CF ₃ Ph	H	O
112	CH ₃	H	Et		H	O
113	CH ₃	H	Et	2-ナフチル	H	O

【0027】

【表 6】

整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
114	CH ₃	H	Et		H	O
115	CH ₃	H	Et		H	O
116	CH ₃	H	Et		H	S
117	CH ₃	H	Et		H	O
118	CH ₃	H	Et		H	O
119	CH ₃	H	i-Pr	Ph	H	O
120	CH ₃	H	i-Pr	Ph	H	S
121	CH ₃	H	i-Pr	3,4-ジ-F Ph	H	O
122	CH ₃	H	i-Pr	3,4-ジ-Cl Ph	H	O
123	CH ₃	H	i-Pr	4-Ph Ph	H	O
124	CH ₃	H	i-Pr	4-Ph Ph	H	S
125	CH ₃	H	i-Pr	4-(4-ClPh)Ph	H	O
126	CH ₃	H	i-Pr	4-(4-ClPh)Ph	H	S
127	CH ₃	H	i-Pr		H	O
128	CH ₃	H	i-Pr		H	O
129	CH ₃	H	i-Pr		H	O

【0028】

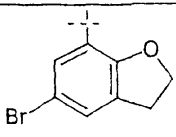
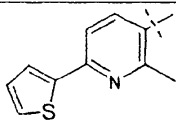
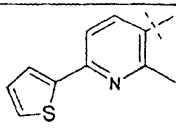
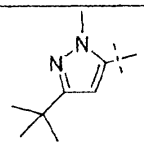
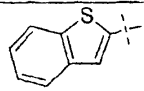
10

20

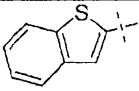
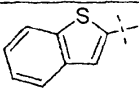
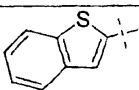
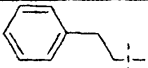
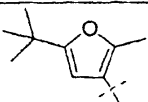
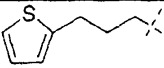
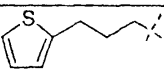
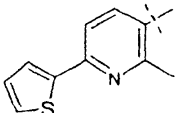
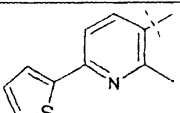
30

40

【表 7】

整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
130	CH ₃	H	i-Pr		H	O
131	CH ₃	H	i-Pr	3-(5-CH ₃)ヒリジル	H	O
132	CH ₃	H	i-Pr		H	O
133	CH ₃	H	i-Pr		H	S
134	CH ₃	H	i-Pr		H	O
135	CH ₃	CH ₃	i-Pr	3,4-ジ-Cl Ph	CH ₃	O
136	CH ₃	n-ブチル	i-Pr	3,4-ジ-Cl Ph	n-ブチル	O
137	CH ₃	Cl	i-Pr	4-Cl Ph	H	O
138	CH ₃	Cl	i-Pr	4-Cl Ph	H	S
139	CH ₃	Cl	i-Pr	3-CH ₃ O Ph	H	O
140	CH ₃	Cl	i-Pr	3-CH ₃ O Ph	Cl	O
141	CH ₃	Cl	i-Pr	3-CH ₃ O Ph	Cl	S
142	CH ₃	Cl	i-Pr		Cl	O
143	CH ₃	Br	i-Pr	Ph	H	O
144	CH ₃	Br	i-Pr	3-Cl Ph	H	O
145	CH ₃	Br	i-Pr	Ph	Br	O
146	CH ₃	Br	i-Pr	Ph	Br	S
147	CH ₃	CH ₃	i-Pr	Ph	H	O
148	CH ₃	CH ₃	i-Pr	Ph	H	S
149	CH ₃	CH ₃	i-Pr	2-Cl Ph	H	O

【表 8】

整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
150	CH ₃	CH ₃	i-Pr		H	O
151	CH ₃	CH ₃ CO	i-Pr	3-F Ph	H	O
152	CH ₃	CH ₃ CO	i-Pr	3-F Ph	H	S
153	CH ₃	n-PrCO	i-Pr	3-F Ph	H	O
154	CH ₃	n-BuCO	i-Pr	3-F Ph	H	O
155	CH ₃	H	n-Bu	Ph	H	O
156	CH ₃	H	n-Bu		H	O
157	CH ₃	H	n-Bu		H	S
158	CH ₃	H	n-Bu	2-Cl Ph	H	O
159	CH ₃	H	n-Bu	2,4-ジ-F Ph	H	O
160	CH ₃	H	n-Bu	3,4-ジ-CH ₃ O Ph	H	O
161	CH ₃	H	n-Bu		H	O
162	CH ₃	H	n-Bu	2-フリル	H	O
163	CH ₃	H	n-Bu		H	O
164	CH ₃	H	n-Bu		H	O
165	CH ₃	H	n-Bu		H	S
166	CH ₃	H	n-Bu		H	O
167	CH ₃	H	n-Bu		H	S

【0030】

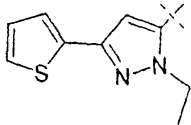
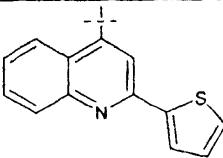
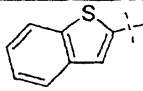
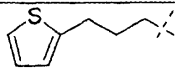
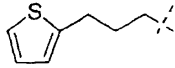
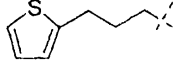
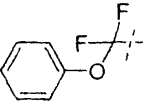
10

20

30

40

【表 9】

整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
168	CH ₃	H	n-Bu		H	O
169	CH ₃	H	n-Bu		H	O
170	CH ₃	Br	n-Bu	2,4 ジ-F Ph	Br	O
171	CH ₃	Cl	n-Bu	2,4 ジ-F Ph	H	O
172	CH ₃	H	n-ヘンチル	Ph	H	O
173	CH ₃	H	n-ヘンチル	2,4 ジ-F Ph	H	O
174	CH ₃	H	n-ヘンチル	2,4 ジ-F Ph	H	S
175	CH ₃	H	n-ヘンチル	4-ヒリジル	H	O
176	CH ₃	H	n-ヘンチル		H	O
177	CH ₃	Cl	n-ヘンチル	Ph	H	O
178	CH ₃	Cl	n-ヘンチル	Ph	H	S
179	CH ₃	H	Ph		H	O
180	CH ₃	H	2-Cl Ph		H	O
181	CH ₃	H	2-Cl Ph		H	S
182	CH ₃	H	H	PhOCH ₂	H	O
183	CH ₃	H	H	(4-CH ₃ Ph)OCH ₂	H	O
184	CH ₃	H	H		H	O
185	CH ₃	H	CH ₃	Et	H	O
186	CH ₃	H	CH ₃	Et	H	S
187	CH ₃	H	CH ₃	CF ₃ CF ₂	H	O
188	CH ₃	H	CH ₃	ターブチル	H	O

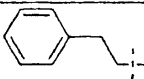
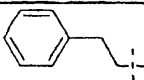
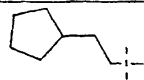
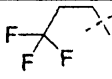
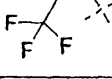
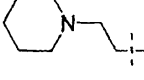
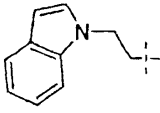
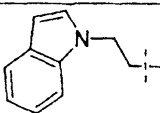
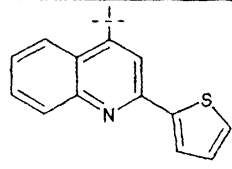
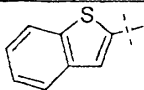
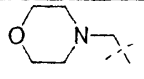
【 0 0 3 1 】

【表 10】

整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
189	CH ₃	H	Et	3-(5-CH ₃)ピリジル	H	O
190	CH ₃	H	Et	4-ピリジル	H	O
191	CH ₃	H	Et	4-ピリジル	H	S
192	CH ₃	Et	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
193	CH ₃	Et	CH ₃	PhOCH ₂	H	S
194	CH ₃	Et	CH ₃	PhCH ₂ OCH ₂	H	O
195	CH ₃	n-プロピル	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
196	CH ₃	n-プロピル	CH ₃	PhOCH ₂	n-プロピル	O
197	CH ₃	n-ブチル	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
198	CH ₃	n-ヘキシル	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
199	CH ₃	n-ヘキシル	CH ₃	PhOCH ₂	H	S
200	CH ₃	n-ヘキシル	イソプロピル	3-Cl Ph	H	O
201	CH ₃	n-ヘキシル	Ph	3-Cl Ph	H	O
202	CH ₃	CH ₃ OCH ₂	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
203	CH ₃	Ph	n-ブチル	3,4-ジ-F Ph	H	O
204	CH ₃	3-F Ph	CH ₃	1-ナフチル	H	O
205	CH ₃	4-ピリジル	H	4-CF ₃ Ph	H	O
206	CH ₃	4-ピリジル	H	4-CF ₃ Ph	H	S
207	CH ₃	Cl	CH ₃	3,5-ジ-F-Ph	H	O
208	CH ₃	Br	CH ₃	CF ₃ CF ₂	H	O
209	CH ₃	Br	n-ブチル	CF ₃ CF ₂	H	O
210	CH ₃	Br	n-ブチル	CF ₃ CF ₂	Br	O
211	CH ₃	Br	Ph	CF ₃ CF ₂	Br	O
212	CH ₃	2-フリル	CH ₃	イソブチル	H	O
213	CH ₃	2-フリル	CH ₃	イソブチル	H	S
214	CH ₃	2-フリル	CH ₃	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
215	CH ₃	2-フリル	CH ₃	2-ナフチル	H	O
216	CH ₃	2-フリル	i-Pr	イソブチル	H	O
217	CH ₃	EtCO	n-プロピル	3-CH ₃ O Ph	EtCO	O
218	Et	H	H	シクロプロピル	H	O
219	Et	H	H	4-F Ph	H	O
220	Et	H	H	3,5-ジ-F-Ph	H	O
221	Et	H	H	4-Cl PhCH ₂	H	O

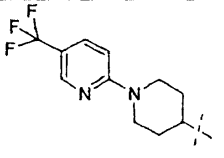
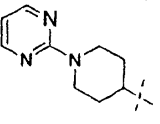
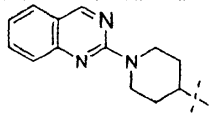
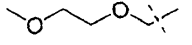
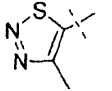
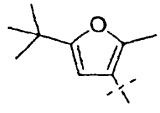
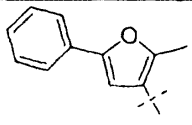
【0032】

【表 1 1】

整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
222	Et	H	H	2-キノリニル	H	O
223	Et	H	CH ₃	PhCH ₂	H	O
224	Et	H	CH ₃	4-F PhCH ₂	H	O
225	Et	H	CH ₃	3,4-ジ-F-PhOCH ₂	H	O
226	Et	H	CH ₃		H	O
227	Et	H	CH ₃		H	S
228	Et	H	CH ₃		H	O
229	Et	H	CH ₃		H	O
230	Et	H	CH ₃		H	S
231	Et	H	CH ₃		H	O
232	Et	H	CH ₃		H	O
233	Et	H	CH ₃		H	S
234	Et	H	CH ₃	2-キノリニル	H	O
235	Et	H	CH ₃		H	O
236	Et	H	CH ₃		H	O
237	Et	H	CH ₃		H	O

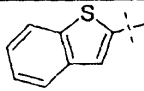
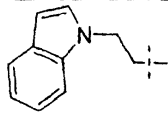
【0033】

【表 1 2】

整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
238	Et	H	CH ₃		H	O
239	Et	H	CH ₃		H	O
240	Et	H	CH ₃		H	O
241	Et	H	CH ₃		H	O
242	Et	H	CH ₃		H	O
243	Et	H	CH ₃	(4-CH ₃ O) PhCH ₂ CH ₂	H	O
244	Et	H	CH ₃		H	O
245	Et	Cl	CH ₃		H	O
246	Et	Br	CH ₃		H	O
247	Et	H	Et	4-Ph Ph	H	O
248	Et	H	Et	4-Ph Ph	H	S
249	Et	H	Et	4-(4-CH ₃ Ph)Ph	H	O
250	Et	CH ₃	CH ₃	2-F Ph	H	O
251	Et	CH ₃	CH ₃	2-F Ph	CH ₃	O
252	Et	CH ₃	CH ₃	2-F Ph	CH ₃	O
253	Et	CH ₃	CH ₃	2-F Ph	CH ₃	S
254	Et	3-Cl Ph	Et	4-Ph Ph	H	O
255	Et	3-Cl Ph	Et	4-Ph Ph	H	S

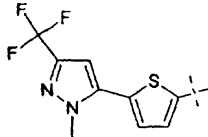
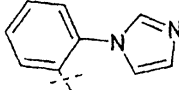
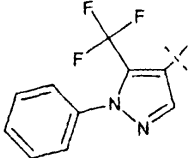
【 0 0 3 4 】

【表 1 3】

整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
256	Et	CH ₃ CO	H	4-F Ph	H	O
257	Et	CH ₃ CO	イソプロピル	4-F Ph	H	O
258	Et	CH ₃ CO	Ph	4-F Ph	H	O
259	Et	CH ₃ CO	CH ₃	シクロヘキシル	CH ₃ CO	O
260	Et	CH ₃ CO	CH ₃	4-F Ph	CH ₃ CO	O
261	Et	CH ₃ CO	Ph	4-F Ph	CH ₃ CO	O
262	Et	CH ₃ CO	Ph	4-F Ph	CH ₃ CO	S
263	Et	Cl	Et	4-(4-CH ₃ Ph)Ph	H	O
264	Et	Cl	Et	4-(4-CH ₃ Ph)Ph	Cl	O
265	Et	Cl	Et		Cl	O
266	Et	Br	Ph	2-OCH ₃ Ph	Br	O
267	CF ₃ CH ₂	H	H	n-ブチル	H	O
268	CF ₃ CH ₂	H	H	Ph	H	O
269	CF ₃ CH ₂	H	H	3-ピリジル	H	O
270	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃	シクロペンチル	H	O
271	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
272	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃	4-(CF ₃ O)Ph	H	S
273	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃	4-(CHF ₂ O)Ph	H	O
274	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃		H	O
275	CF ₃ CH ₂	H	n-ブチル	(4-F Ph)OCH ₂	H	O
276	CF ₃ CH ₂	H	Ph	Ph	H	O
277	CF ₃ CH ₂	H	Ph	Ph	H	S
278	CF ₃ CH ₂	H	Ph	2-(5-CF ₃)フリル	H	O
279	CF ₃ CH ₂	H	Ph	2-チエニル	H	O
280	CF ₃ CH ₂	H	4-F Ph	Ph	H	O
281	CF ₃ CH ₂	CH ₃	H	2-F Ph	H	O
282	CF ₃ CH ₂	CH ₃	H	2-F Ph	H	S
283	CF ₃ CH ₂	CH ₃	H	2-F Ph	CH ₃	O
284	CF ₃ CH ₂	CH ₃	Et	3-CF ₃ Ph	H	O

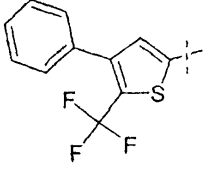
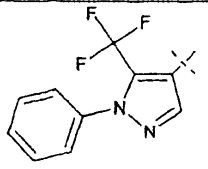
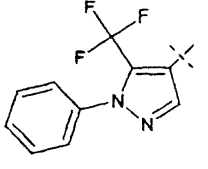
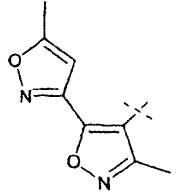
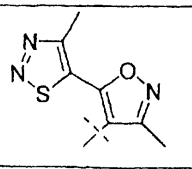
【0035】

【表 1 4】

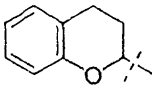
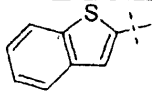
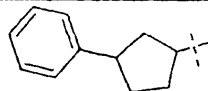
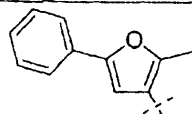
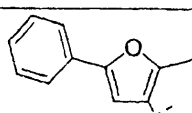
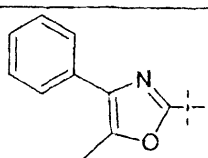
整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
285	CF ₃ CH ₂	CH ₃	n-ブチル	(4-F Ph)OCH ₂	H	O
286	CF ₃ CH ₂	CH ₃	n-ブチル	(4-F Ph)OCH ₂	H	S
287	CF ₃ CH ₂	CH ₃	Ph	2-チエニル	H	O
288	n-プロピル	H	H	CH ₃	H	O
289	n-プロピル	H	H	CH ₃	H	S
290	n-プロピル	H	H	n-プロピル	H	O
291	n-プロピル	H	H	シクロブチル	H	O
292	n-プロピル	H	H	シクロヘプチル	H	O
293	n-プロピル	H	H	3,4-ジ-CH ₃ Ph	H	O
294	n-プロピル	H	H	2-チエニル	H	O
295	n-プロピル	H	H	2-チエニル	H	S
296	n-プロピル	H	H		H	O
297	n-プロピル	H	CH ₃	CH ₃	H	O
298	n-プロピル	H	CH ₃	CH ₃	H	S
299	n-プロピル	H	CH ₃	3-CF ₃ Ph	H	O
300	n-プロピル	H	CH ₃	2-チエニル	H	O
301	n-プロピル	H	CH ₃	3-(4-(OCH ₃)チエニル)	H	O
302	n-プロピル	H	CH ₃	2-(5-(CH ₃)チエニル)	H	O
303	n-プロピル	H	CH ₃		H	O
304	n-プロピル	H	CH ₃		H	O
305	n-プロピル	CH ₃	CH ₃	3-Br Ph	H	O
306	n-プロピル	CH ₃	CH ₃	3-Br Ph	H	S
307	n-プロピル	CH ₃	CH ₃	3-Br Ph	CH ₃	O

【 0 0 3 6 】

【表 15】

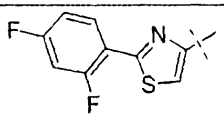
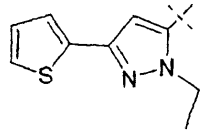
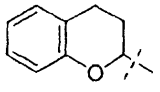
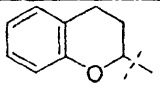
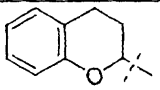
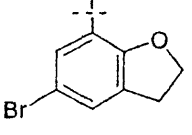
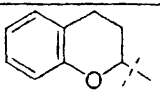
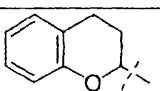
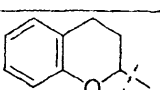
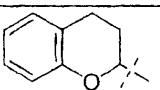
整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
308	n-プロピル	CH ₃	CH ₃		H	O
309	n-プロピル	CH ₃	CH ₃		H	O
310	n-プロピル	n-プロピル	CH ₃	3-Cl Ph	H	O
311	n-プロピル	n-プロピル	CH ₃	3-Cl Ph	H	S
312	n-プロピル	CH ₃ OCH ₂	CH ₃	3-Cl Ph	H	O
313	n-プロピル	CH ₃ CO	CH ₃	3-Cl Ph	H	O
314	n-プロピル	PrCO	CH ₃	3-Cl Ph	H	O
315	n-プロピル	PrCO	CH ₃	3-Cl Ph	PrCO	O
316	n-プロピル	Cl	CH ₃		H	O
317	n-プロピル	Cl	CH ₃		H	O
318	n-プロピル	Cl	CH ₃		H	O
319	n-プロピル	Cl	H	Ph	Cl	O
320	n-プロピル	Cl	CH ₃	Ph	Cl	O
321	n-プロピル	Cl	CH ₃	Ph	Cl	S
322	n-プロピル	Cl	n-プロピル	3-CH ₃ O Ph	Cl	O
323	n-プロピル	Cl	n-プロピル	3-ヒリシル	Cl	O

【表 16】

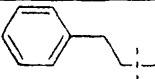
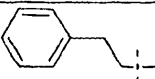
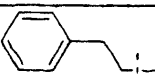
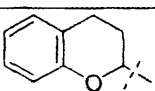
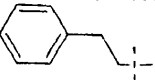
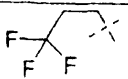
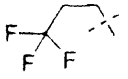
整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
324	イソプロピル	H	H	Ph	H	O
325	イソプロピル	H	H	2-キノリニル	H	O
326	イソプロピル	H	H		H	O
327	イソプロピル	H	CH ₃	CH ₃	H	O
328	イソプロピル	H	CH ₃	tert-ブチル	H	O
329	イソプロピル	H	CH ₃	n-ヘプチル	H	O
330	イソプロピル	H	CH ₃	n-ヘプチル	H	S
331	イソプロピル	H	CH ₃	2,4-ジ-F Ph	H	O
332	イソプロピル	H	CH ₃	2,4-ジ-F Ph	H	S
333	イソプロピル	H	CH ₃	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
334	イソプロピル	H	n-プロピル	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
335	イソプロピル	H	n-プロピル	3, 5-ジ-Cl Ph	H	O
336	イソプロピル	H	Ph	2,4-ジ-CF ₃ Ph	H	O
337	イソプロピル	H	4-F Ph	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
338	イソプロピル	CH ₃	Et		H	O
339	イソプロピル	CH ₃	Et		H	O
340	イソプロピル	CH ₃	Et		H	O
341	イソプロピル	CH ₃	Et		H	S
342	イソプロピル	CH ₃	Et		H	O

【0038】

【表 17】

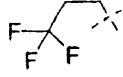
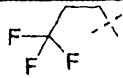
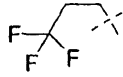
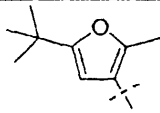
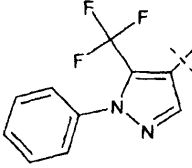
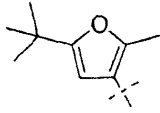
整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
343	イソプロピル	CH ₃	Et		H	O
344	イソプロピル	CH ₃	Et		H	O
345	イソプロピル	Et	CH ₃	3-CF ₃ Ph	H	O
346	イソプロピル	Et	CH ₃	3-Et Ph	H	O
347	イソプロピル	n-プロピル	H	PhOCH ₂	H	O
348	イソプロピル	n-プロピル	H	PhOCH ₂	n-プロピル	O
349	イソプロピル	n-プロピル	H		H	O
350	イソプロピル	n-プロピル	H		n-プロピル	O
351	イソプロピル	n-プロピル	H		H	S
352	イソプロピル	n-プロピル	H		H	O
353	イソプロピル	n-プロピル	n-ブチル		H	O
354	イソプロピル	n-プロピル	Ph		H	O
355	イソプロピル	n-ブチル	H		H	O
356	イソプロピル	n-ヘキシル	H		H	O
357	イソプロピル	Ph	H	CH ₃	H	O
358	イソプロピル	Ph	H	n-プロピル	H	O
359	イソプロピル	Ph	H	n-プロピル	H	S

【表 18】

整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
360	イソプロピル	Ph	H		H	O
361	イソプロピル	Ph	H		H	S
362	イソプロピル	Ph	CH ₃		H	O
363	イソプロピル	Ph	CH ₃		H	O
364	イソプロピル	Cl	Et	Ph	H	O
365	イソプロピル	Cl	Et	Ph	H	S
366	イソプロピル	Cl	Et	2-CH ₃ Ph	Cl	O
367	イソプロピル	Cl	n-プロピル	3-F Ph	H	O
368	イソプロピル	Cl	イソプロピル	3-F Ph	H	O
369	イソプロピル	Cl	4-F Ph	3-F Ph	H	O
370	イソプロピル	Br	Et	2-CH ₃ Ph	Br	O
371	イソプロピル	Br	Et	2-CH ₃ Ph	Br	S
372	n-ブチル	H	H	シクロヘキシル	H	O
373	n-ブチル	H	H	Ph	H	O
374	n-ブチル	H	H	4-F Ph	H	O
375	n-ブチル	H	H	3, 5-ジ-Cl Ph	H	O
376	n-ブチル	H	H	3, 5-ジ-Cl Ph	H	S
377	n-ブチル	H	CH ₃	3,4-ジ-CH ₃ OPh	H	O
378	n-ブチル	H	CH ₃	4-F PhOCH ₂	H	O
379	n-ブチル	H	CH ₃		H	O
380	n-ブチル	H	CH ₃	(4-CH ₃ O) PhCH ₂ CH ₂	H	O
381	n-ブチル	H	CH ₃		H	O
382	n-ブチル	H	CH ₃		H	S

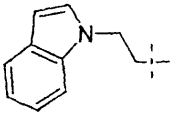
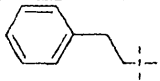
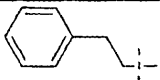
【0040】

【表 19】

整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
383	n-ブチル	H	Et		H	O
384	n-ブチル	H	n-プロピル	シクロブチル	H	O
385	n-ブチル	H	n-プロピル		H	O
386	n-ブチル	H	イソプロピル		H	O
387	n-ブチル	H	Ph	n-プロピル	H	O
388	n-ブチル	H	Ph		H	O
389	n-ブチル	H	Ph	Ph	H	O
390	n-ブチル	H	Ph	Ph	H	S
391	n-ブチル	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃ Ph	H	O
392	n-ブチル	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃ Ph	CH ₃	O
393	n-ブチル	CH ₃	Et	4-CH ₃ Ph	H	O
394	n-ブチル	CH ₃	Ph	4-CH ₃ Ph	H	O
395	n-ブチル	CH ₃ OCH ₂	CH ₃	2,4-ジ-CH ₃ Ph	H	O
396	n-ブチル	Cl	CH ₃		H	O
397	n-ブチル	Cl	CH ₃		H	O
398	n-ブチル	Cl	Ph		H	O
399	n-ヘンチル	H	H	CH ₃	H	O
400	n-ヘンチル	H	H	CH ₃	H	S
401	n-ヘンチル	H	H	Et	H	O
402	n-ヘンチル	H	H	シクロヘンチル	H	O
403	n-ヘンチル	H	H	シクロヘンチル	H	S

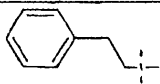
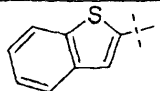
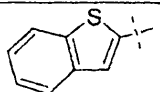
【0041】

【表 20】

整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
404	n-ヘンチル	H	H	シクロヘプチル	H	O
405	n-ヘンチル	H	H	Ph	H	O
406	n-ヘンチル	H	H	Ph	H	S
407	n-ヘンチル	H	H	2-フリル	H	O
408	n-ヘンチル	H	H	2-(5-CF ₃)フリル	H	O
409	n-ヘンチル	H	H	2-チエニル	H	O
410	n-ヘンチル	H	H	3,4-ジ-Cl Ph	H	O
411	n-ヘンチル	H	CH ₃	n-ブチル	H	O
412	n-ヘンチル	H	CH ₃	n-ブチル	H	S
413	n-ヘンチル	H	CH ₃		H	O
414	n-ヘンチル	H	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
415	n-ヘンチル	H	CH ₃	PhCH ₂ OCH ₂	H	O
416	n-ヘンチル	H	Et	2-F Ph	H	O
417	n-ヘンチル	H	Et	2-F Ph	H	S
418	n-ヘンチル	H	4-CH ₃ Ph	2-F Ph	H	O
419	n-ヘンチル	CH ₃	Et	4-CH ₃ Ph	H	O
420	n-ヘンチル	Cl	CH ₃	n-ブチル	H	O
421	n-ヘンチル	Cl	CH ₃	Ph	H	O
422	n-ヘンチル	Cl	CH ₃	Ph	H	S
423	n-ヘンチル	Cl	CH ₃	4-Ph Ph	H	O
424	n-ヘンチル	Cl	CH ₃		H	O
425	n-ヘンチル	Cl	CH ₃		Cl	O
426	n-ヘンチル	PrCO	CH ₃	4-CH ₃ Ph	PrCO	O
427	n-ヘンチル	Ph	CH ₃	3-Br Ph	H	O
428	n-ヘンチル	2-チエニル	CH ₃	3-Br Ph	2-チエニル	O
429	n-ヘキシル	H	H	2-F Ph	H	O
430	n-ヘキシル	H	CH ₃	シクロペンチル	H	O
431	n-ヘキシル	H	CH ₃	シクロペンチル	H	O

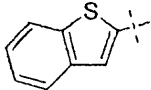
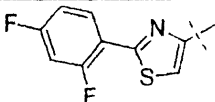
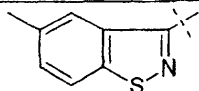
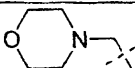
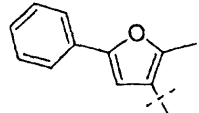
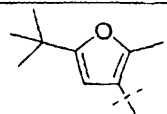
【0042】

【表 2 1】

整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
432	n-ヘキシル	H	CH ₃	2-F Ph	H	O
433	n-ヘキシル	H	CH ₃	2-F Ph	H	S
434	n-ヘキシル	H	Et	2-F Ph	H	O
435	n-ヘキシル	H	n-プロピル	2-F Ph	H	O
436	n-ヘキシル	H	イソプロピル	2-F Ph	H	O
437	n-ヘキシル	H	Ph	2-F Ph	H	O
438	n-ヘキシル	CH ₃ CO	CH ₃	2,4-ジ-CH ₃ Ph	H	O
439	n-ヘキシル	CH ₃ OCH ₂	CH ₃	2,4-ジ-CH ₃ Ph	H	O
440	n-ヘキシル	Ph	Et	Ph	H	O
441	n-ヘキシル	Ph	Et	Ph	H	S
442	n-ヘキシル	Ph	Et	4-ピリジル	H	O
443	n-ヘキシル	Br	Et	Ph	Br	O
444	n-ヘキシル	Br	Et	2-F Ph	Br	O
445	シクロプロピル	H	H	シクロペンチル	H	O
446	シクロプロピル	H	H	2, 4-ジ-Cl Ph	H	O
447	シクロプロピル	H	H		H	O
448	シクロプロピル	H	CH ₃	3-F Ph	H	O
449	シクロプロピル	H	CH ₃	3-F Ph	H	S
450	シクロプロピル	H	CH ₃		H	O
451	シクロプロピル	H	Et		H	O
452	シクロプロピル	H	n-プロピル	4-CF ₃ Ph	H	O
453	シクロプロピル	H	イソプロピル	Ph	H	O
454	シクロプロピル	H	イソプロピル	3-ピリジル	H	O
455	シクロプロピル	H	n-ブチル	4-CF ₃ Ph	H	O
456	シクロプロピル	H	n-ヘキシル	Ph	H	O
457	シクロプロピル	H	n-ヘキシル	4-CF ₃ Ph	H	O
458	シクロプロピル	H	Ph	Ph	H	O
459	シクロブチル	H	CH ₃	4-CH ₃ Ph	H	O

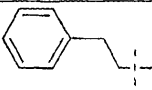
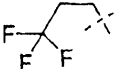
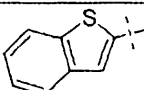
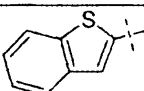
【0043】

【表 2 2】

整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
460	シクロブチル	H	Et		H	O
461	シクロブチル	H	Et		H	O
462	シクロブチル	H	Et		H	O
463	シクロブチル	H	Et		H	O
464	シクロブチル	H	Et		H	O
465	シクロブチル	H	4-F Ph		H	O
466	シクロブチル	Cl	CH ₃	3-Cl Ph	Cl	O
467	シクロブチル	Cl	CH ₃	3-Cl Ph	Cl	S
468	シクロヘンチル	H	H	3-CF ₃ Ph	H	O
469	シクロヘンチル	H	CH ₃	2,4-ジ-CF ₃ Ph	H	O
470	シクロヘンチル	H	CH ₃	2,4-ジ-CF ₃ Ph	H	S
471	シクロヘンチル	H	n-ブチル		H	O
472	シクロヘンチル	H	3-F Ph	4-CH ₃ Ph	H	O
473	シクロヘンチル	CH ₃	CH ₃	Ph	H	O
474	シクロヘンチル	CH ₃	CH ₃	3, 5-ジ-Cl Ph	H	O
475	シクロヘンチル	CH ₃	CH ₃	Ph	H	S
476	シクロヘンチル	Et	CH ₃	Ph	H	O
477	シクロヘンチル	Cl	CH ₃	Ph	Cl	O
478	シクロヘンチル	Cl	CH ₃	Ph	Cl	S
479	シクロヘキシル	H	H	3-F Ph	H	O
480	シクロヘキシル	H	H	2, 4-ジ-CH ₃ Ph	H	O

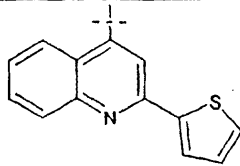
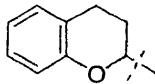
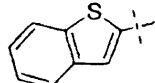
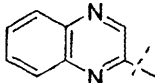
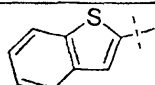
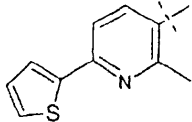
【 0 0 4 4 】

【表 2 3】

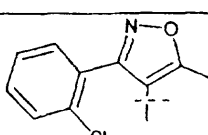
整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
481	シクロヘキシル	H	H		H	O
482	シクロヘキシル	H	CH ₃	n-プロピル	H	O
483	シクロヘキシル	H	CH ₃	n-プロピル	H	S
484	シクロヘキシル	H	CH ₃		H	O
485	シクロヘキシル	H	CH ₃	3-Cl Ph	H	O
486	シクロヘキシル	H	CH ₃	3-Cl Ph	H	S
487	シクロヘキシル	H	CH ₃		H	O
488	シクロヘキシル	H	Et		H	O
489	シクロヘキシル	H	n-プロピル	4-CF ₃ Ph	H	O
490	シクロヘキシル	H	n-プロピル	3-ヒリジル	H	O
491	シクロヘキシル	H	イソプロピル	Ph	H	O
492	シクロヘキシル	H	イソプロピル	3-ヒリジル	H	O
493	シクロヘキシル	H	n-ブチル	3-Cl Ph	H	O
494	シクロヘキシル	H	n-ペンチル	3-Cl Ph	H	O
495	シクロヘキシル	H	n-ヘキシル	4-CF ₃ Ph	H	O
496	シクロヘキシル	H	4-F Ph	Ph	H	O
497	シクロヘキシル	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃ Ph	H	O
498	シクロヘキシル	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃ Ph	H	S
499	シクロヘキシル	CH ₃	Et	3-ヒリジル	CH ₃	O
500	シクロヘキシル	Et	CH ₃	2-F-4-CF ₃ Ph	Et	O
501	シクロヘキシル	2-チエニル	i-Pr	3-ヒリジル	H	O
502	シクロヘキシル	Cl	CH ₃	2,3-ジ-CH ₃ Ph	H	O
503	シクロヘキシル	Cl	CH ₃	2,3-ジ-CH ₃ Ph	H	S
504	2-プロペニル	H	H	CH ₃	H	O
505	2-プロペニル	H	H	イソペンチル	H	O
506	2-プロペニル	H	H	シクロペンチル	H	O
507	2-プロペニル	H	H	Ph	H	O

【0045】

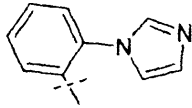
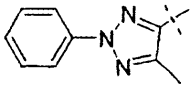
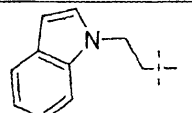
【表 2 4】

整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
508	2-プロペニル	H	H	Ph	H	S
509	2-プロペニル	H	H	2-キノリニル	H	O
510	2-プロペニル	H	H		H	O
511	2-プロペニル	H	CH ₃		H	O
512	2-プロペニル	H	CH ₃	2,4-ジ-F Ph	H	O
513	2-プロペニル	H	CH ₃	2,4-ジ-F Ph	H	S
514	2-プロペニル	H	CH ₃	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
515	2-プロペニル	H	Et	2-ナフチル	H	O
516	2-プロペニル	H	Et	2-ナフチル	H	S
517	2-プロペニル	H	Et		H	O
518	2-プロペニル	H	Et		H	O
519	2-プロペニル	H	n-プロピル	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
520	2-プロペニル	H	Ph	2,4-ジ-CF ₃ Ph	H	O
521	2-プロペニル	H	4-F Ph	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
522	2-プロペニル	CH ₃	Et		H	O
523	2-プロペニル	Cl	CH ₃	3-CF ₃ Ph	Cl	O
524	2-プロペニル	Cl	CH ₃	3-CF ₃ Ph	Cl	S
525	2-プロペニル	Br	Et	3-CF ₃ Ph	Br	O
526	2-イソブテニル	H	H	3-ピリジル	H	O
527	2-イソブテニル	H	H		H	O

【表 25】

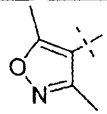
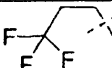
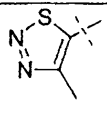
整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
528	2-イソブテニル	H	CH ₃	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
529	2-イソブテニル	H	CH ₃	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
530	2-イソブテニル	H	CH ₃	4-(CF ₃ O)Ph	H	S
531	2-イソブテニル	H	n-ブチル	4-(CH ₃ O)Ph	H	O
532	2-イソブテニル	H	n-ブチル	(4-F Ph)OCH ₂	H	O
533	2-イソブテニル	H	n-ブチル	(4-CH ₃ O) PhCH ₂ CH ₂	H	O
534	2-イソブテニル	H	Ph	2-チエニル	H	O
535	2-イソブテニル	H	4-F Ph	Ph	H	O
536	2-イソブテニル	CH ₃ CO	Ph	シクロヘキシル	H	O
537	2-イソブテニル	CH ₃ CO	Ph	3-F Ph	H	O
538	4-ペンテニル	H	CH ₃	Ph	H	O
539	4-ペンテニル	H	CH ₃	Ph	H	S
540	5-ヘキセニル	H	H	Ph	H	O
541	5-ヘキセニル	H	CH ₃	2-F Ph	H	O
542	5-ヘキセニル	H	CH ₃	2-F Ph	H	S
543	5-ヘキセニル	H	CH ₃		H	O
544	5-ヘキセニル	H	イソプロピル	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
545	5-ヘキセニル	H	Ph	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
546	5-ヘキセニル	CH ₃ CO	CH ₃	2-CH ₃ Ph	CH ₃ CO	O
547	CH ₃ O	H	H	シクロブチル	H	O

【表 26】

整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
548	CH ₃ O	H	H	2,4-ジ-F Ph	H	O
549	CH ₃ O	H	H	(4-CH ₃) PhCH ₂	H	O
550	CH ₃ O	H	H	2-キリニル	H	O
551	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	O
552	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	S
553	CH ₃ O	H	CH ₃	3-CF ₃ Ph	H	O
554	CH ₃ O	H	CH ₃	2-フリル	H	O
555	CH ₃ O	H	CH ₃	2-フリル	H	S
556	CH ₃ O	H	CH ₃	2-チエニル	H	O
557	CH ₃ O	H	CH ₃	3-(4-(OCH ₃)チエニル)	H	O
558	CH ₃ O	H	CH ₃		H	O
559	CH ₃ O	H	n-プロピル	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
560	CH ₃ O	H	4-F Ph	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
561	CH ₃ O	Br	イソブチル	3-CF ₃ Ph	Br	O
562	CH ₃ O	H	CH ₃		H	O
563	EtO	3-F Ph	Et	シクロヘンチル	H	O
564	EtO	H	H	CH ₃	H	O
565	EtO	H	H	CH ₃	H	S
566	EtO	H	H	3,4-ジ-CH ₃ Ph	H	O
567	EtO	H	CH ₃	n-プロピル	H	O
568	EtO	H	CH ₃	シクロブチル	H	O
569	EtO	H	CH ₃	シクロヘプチル	H	O
570	EtO	H	CH ₃	シクロヘプチル	H	S
571	EtO	H	CH ₃		H	O
572	EtO	H	CH ₃	3,4-ジ-F Ph	H	O

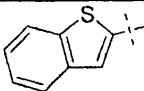
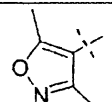
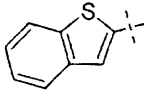
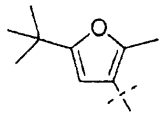
【0048】

【表 27】

整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
573	EtO	H	CH ₃		H	O
574	EtO	H	n-ブチル	2-チエニル	H	O
575	EtO	H	Ph	2-チエニル	H	O
576	EtO	CH ₃	CH ₃	4-Br Ph	H	O
577	EtO	Cl	CH ₃	n-ヘキシル	H	O
578	EtO	Cl	CH ₃	2-Cl Ph	H	O
579	EtO	Cl	CH ₃	2-Cl Ph	H	S
580	EtO	Cl	n-ブチル	Ph	Cl	O
581	(i-Pr)O	H	H	CH ₃	H	O
582	(i-Pr)O	H	H	CH ₃	H	S
583	(i-Pr)O	H	H	3, 5-ジ-Cl Ph	H	O
584	(i-Pr)O	H	CH ₃		H	O
585	(i-Pr)O	H	CH ₃	3-Cl-5-F Ph	H	O
586	(i-Pr)O	H	CH ₃	3-Cl-5-F Ph	H	S
587	(i-Pr)O	H	CH ₃		H	O
588	(i-Pr)O	H	イソプロピル	4-Br Ph	H	O
589	(i-Pr)O	H	4-F Ph	3,4-ジ-F Ph	H	O
590	(i-Pr)O	CH ₃	Et	2-チエニル	H	O
591	(i-Pr)O	CH ₃ CO	Et	2-チエニル	CH ₃ CO	O
592	(i-Pr)O	Cl	3-F Ph	2,4-ジ-F Ph	Cl	O
593	n-BuO	H	H	シクロヘンチル	H	O
594	n-BuO	H	H	シクロオクチル	H	O
595	n-BuO	H	H	シクロオクチル	H	S
596	n-BuO	H	Et	シクロオクチル	H	O
597	n-BuO	H	Et	Ph	H	O
598	n-BuO	H	Et	2,4-ジ-F Ph	H	O
599	n-BuO	H	Et	PhOCH ₂	H	O
600	n-BuO	H	イソプロピル	シクロオクチル	H	O

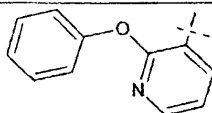
【0049】

【表 28】

整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
601	n-BuO	H	n-ヘキシル	シクロオクチル	H	O
602	n-BuO	CH ₃	CH ₃	3,5-ジ-F Ph	H	O
603	n-BuO	PrCO	Et	3,5-ジ-CH ₃ Ph	H	O
604	n-BuO	Br	Ph	シクロオクチル	Br	O
605	(n-ペンチル)O	H	CH ₃	3-Br Ph	H	O
606	(n-ペンチル)O	H	CH ₃	3-Br Ph	H	S
607	(n-ペンチル)O	H	CH ₃	2-ナフチル	H	O
608	(n-ペンチル)O	H	CH ₃		H	O
609	(n-ヘキシル)O	H	CH ₃	シクロプロピル	H	O
610	(n-ヘキシル)O	H	CH ₃	n-ペンチル	H	O
611	(n-ヘキシル)O	H	CH ₃	3-Br Ph	H	O
612	(n-ヘキシル)O	H	CH ₃	2-ナフチル	H	O
613	(i-ヘキシル)O	CH ₃ OCH ₂	Et	Ph	H	O
614	(i-ヘキシル)O	CH ₃ OCH ₂	Et	Ph	H	S
615	CO ₂ H	H	H	3,5-ジ-Cl Ph	H	O
616	CO ₂ H	H	CH ₃	3,5-ジ-Cl Ph	H	O
617	CO ₂ H	H	プロピル	Ph	H	O
618	CO ₂ H	H	プロピル		H	O
619	CO ₂ H	H	CH ₃	Ph	H	O
620	CO ₂ H	H	CH ₃		H	O
621	CO ₂ H	H	CH ₃		H	O
622	CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	3,5-ジ-Cl Ph	H	O
623	CO ₂ H	CH ₃	イソプロピル	3-Br Ph	H	O
624	CO ₂ H	CH ₃	イソプロピル	3-Br Ph	CH ₃	O
625	CO ₂ H	CH ₃	4-F Ph	プロピル	H	O
626	CO ₂ H	Et	H	4-F Ph	H	O

【0050】

【表 29】

整理番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
627	CO ₂ H	Et	H	4-F Ph	Et	O
628	CO ₂ H	Et	CH ₃	4-F Ph	Et	O
629	CO ₂ H	Et	プロピル	Ph	H	O
630	CO ₂ H	Et	プロピル	Ph	H	S
631	CO ₂ H	Ph	CH ₃	2-フリル	H	O
632	CO ₂ H	Ph	CH ₃	2-フリル	H	S
633	CO ₂ H	3-Br Ph	Ph	2-チエニル	H	O
634	CO ₂ H	n-PrCO	H	3-Cl Ph	H	O
635	CO ₂ H	n-PrCO	H	3-ヒリジル	H	O
636	CO ₂ H	n-PrCO	H		H	O
637	CO ₂ H	n-PrCO	CH ₃	3-Cl Ph	H	O
638	CO ₂ H	n-PrCO	CH ₃	3-Cl Ph	n-PrCO	O
639	CO ₂ H	n- ヘンチルCO	Ph	3-Cl Ph	H	O

【0051】

式 I の化合物の塩は化合物の最終的単離および精製中にインサイチューでまたは適当な有機もしくは無機酸とその遊離塩基形態の精製化合物を別々に反応させ、このようにして形成された塩を単離することにより調製することができる。同様に、式 I の化合物がカルボン酸部分 (moiety) (例えば R = H) を含む時は、式 I の前記化合物の塩を、それを適当な無機もしくは有機塩基と別々に反応させ、このように形成された塩を単離することにより調製することができる。「医薬として許容できる塩」の用語は本発明の化合物の比較的無毒な無機もしくは有機酸付加塩をさす (例えば Berge et al., J. Pharm. Sci. 66:1-19, 1977 を参照されたい)。

【0052】

式 I の化合物の代表的な塩には通常は無毒の塩および例えば当該技術分野で周知の方法により無機もしくは有機酸もしくは塩基から形成される第四級アンモニウム塩が含まれる。これらの酸付加塩には、例えば酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、カンホレート (camphorate)、カンファースルホン酸塩、ケイ皮酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、イタコン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マンデレン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、蔞酸塩、パモエ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシラート、ウンデカン酸塩等が含まれる。

【0053】

塩基塩には例えば、カリウムおよびナトリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム

およびマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、およびジシクロヘキシルアミンおよびN-メチル-D-グルカミンのような、有機塩基とのアンモニウム塩、が含まれる。更に、共役塩基中に基を含む塩基性窒素は、低級アルキルハロゲン化物（例えばメチル、エチル、プロピルおよびブチルクロリド、ブロミドおよびヨウジド）、ジアルキルスルフェート（例えば、ジメチル、ジエチルおよびジブチルスルフェート）並びにジアミルスルフェート、長鎖のハロゲン化物（例えばデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルクロリド、ブロミドおよびヨウジド）、アラルキルハロゲン化物（例えばベンジルおよびフェネチルブロミド）等のような薬剤で第四級化することができる。

【0054】

本発明中の式Iのエステルは無毒機、医薬として許容できるエステル、例えばアルキルエステル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルもしくはペンチルエステル）である。更なるエステル（例えばメチルエステルもしくはフェニル-C₁-C₅アルキル）を使用することができる。式Iの化合物は適当な無水物、カルボン酸もしくは酸塩化物を式Iの化合物のアルコール基と反応させることを含む様々な通常の方法によりエステル化することができる。適当な無水物は1, 8-ビス[ジメチルアミノ]ナフタレンもしくはN, N-ジメチルアミノピリジンのようなアシル化を容易にするための塩基の存在下でアルコールと反応させることができる。適当なカルボン酸は脱水剤（例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-ジメチルアミノプロピル]-3-エチルカルボジイミド）または水の除去により反応を促進するために使用される他の水溶性脱水剤および場合によりアシル化触媒の存在下でアルコールと反応させることができる。エステル化はまた、トリフルオロ酢酸無水物および場合によりピリジンの存在下で、またはピリジンを伴うN, N-カルボニルジイミダゾールの存在下で適当なカルボン酸を使用して実施することもできる。酸塩化物のアルコールとの反応は4-DMA Pもしくはピリジンのようなアシル化触媒により実施することができる。

【0055】

当業者にはアルコールのエステル化のこれらの方法並びにその他の方法をいかに効率的に実施するかを容易に知られると考えられる。

【0056】

更に、式Iの化合物上の感受性もしくは反応性基はエステルを形成するためのあらゆる前記の方法の過程中に保護および脱保護される必要があるかも知れない。保護基は概して当該技術分野で周知の通常の方法により添加、除去することができる（例えばT. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: New York, (1999)を参照されたい）。

【0057】

式Iの化合物は所望される様々な置換基の位置および性状に応じて1個もしくは複数の不斉中心を含む可能性がある。不斉炭素原子は(R)もしくは(S)配置で存在することができる。好ましい異性体はより望ましい生物学的活性をもつ式Iの化合物を生成する絶対配置をもつものである。特定の場合には、不斉はまた、ある結合、例えば特定の化合物の2個の芳香環を接合する中心結合の周囲の、制約された回転により存在する可能性がある。

【0058】

環上の置換基はまた、シスもしくはトランス型で存在することができ、二重結合上の置換基はZ型もしくはE型で存在することができる。

【0059】

不斉中心の性状により、もしくは分離された時に前記のような制約された回転のいずれかにより、純粋なもしくは一部精製された異性体もしくはそれらのラセミ混合物を含むすべての異性体（エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む）が本発明の範囲に含まれることが意図される。前記の異性体の精製および前記の異性体混合物の分離は当該技術分野で周知の標準法により達成することができる。

【0060】

本発明の化合物の調製に使用することができる具体的な方法は所望の特定の化合物に左右される。特定のX部分(moiety)の選択および分子上の様々な位置で可能な特定の置換基のような因子はすべて、本発明の特定の化合物の調製において従わなければならない経路に役割をはたす。これらの因子は当業者の一人により容易に認識される。

【0061】

概括的に、本発明の化合物は当該技術分野で周知の標準法によりそしてそれに類似の既知の方法により調製することができる。式Iの化合物は概括的に反応スキーム1、2および3に従って合成することができる。反応スキーム1および2は式Iの化合物を提供するための反応スキーム3中で結合される中間体をいかに製造するかを示す。

10

【0062】

反応スキーム1の経路(A)は、式中、R³がC₁—C₆低級アルキルもしくはベンジルであり、R³が水素ではなく、そしてXがOである化合物4および5を調製するための方法を提供する。第1段階は当該技術分野で周知の方法により、例えばシリルエステルを形成し、次いで適当なR⁴—酸誘導体、R⁴COY（ここでYはハロのような離脱基である）によるN—アシル化により市販のアスパラギン酸塩誘導体化合物1の酸基の保護を示す。最後に、化合物は当該技術分野で周知の方法、例えばシリルエステルの場合には、水の後処理により脱保護されて、化合物2を与える。あるいはまた、脱水試薬（例えばDCCもしくはEDC1）の存在下で、遊離カルボン酸（例えばR⁴COOH）との化合物1の保護形態の縮合もまた化合物2を与える。次いで化合物2をR³が式Iの化合物に対して定義されたとおりである化合物3にいくつかの方法により転化させることができる。例えば、R³=Meである場合のこのような方法の1つは、具体的には酢酸無水物およびピリジンを使用して実施される周知のダキン—ウェスト反応(Dakin-West reaction)である。R³が水素以外である時には、化合物2はチオニルクロリドのような試薬により酸塩化物に転化させて、R³Mg—ハロのようなグリニャル試薬と反応させて、化合物3を与える。例えば当業者に周知のワインレブアミド(Weinreb amides)を使用することにより、酸および酸誘導体から化合物3のケトンの形成のための他の方法もまた使用することができる。次いで化合物3を、例えばオキシ塩化リンまたは硫酸と酢酸無水物の混合物を使用する酸脱水条件下で、概して加熱しながら環状化させて、XがOであり、R³基が5位に結合されている化合物4を与える。

20

30

【0063】

化合物4および、従って化合物5はR³、CH₂CO₂R³およびCH₂CH₂OH基の結合点に対して2種のレギオ異性体形態で存在することができることは当業者により認められるであろう。経路(B)を使用すると、R³が4位に結合され、カルボキシメチル側鎖が5位に結合された、すなわち経路(A)からのものと基が反対である化合物4を調製することができる。経路(B)においては、市販のアミノ酸、化合物6を例えば水酸化ナトリウム水溶液とともに、適当なR⁴—酸誘導体（例えばR⁴COY）（ここでYはクロロのような離脱基である）とともに塩基性条件下でアシル化させて、N—アシル化生成物7を与えることができる。次いで化合物7を強非求核性塩基の存在下で酢酸エステルと結合させてR³がC₁—C₆アルキルもしくはベンジルであるケトエステル8を調製することができる。POCl₃のような脱水試薬を使用する化合物8の環状化は、X=OでR³が4位に結合されている化合物4を与える。化合物8の、ピリジンもしくはアセトニトリル／トリエチルアミンのような溶媒中でのP₂S₅のような求核性S試薬と、必要に応じて加熱しながら反応させると、X=SでR³が4位に結合されている化合物4を与える。

40

【0064】

反応スキーム1の経路(C)はYがハロのような離脱基であり、R³がC₁—C₆アルキルもしくはベンジルであるケトエステル9もしくは10からの化合物4の調製を示す。所望の最終生成物中のR³基が水素であるか、または4位もしくは5位に結合されるかに応じて、化合物9もしくは10のいずれかを出発物質として選択することができる。従っ

50

て、化合物 9 もしくは 10 は X が O もしくは S のいずれかであるアミドもしくはチオアミドと反応させて化合物 4 を生成することができる。ケトエステル 9 もしくは 10 は市販されているか、または Y が水素である、市販のケトエステル 9 および 10 の臭素化によるような当該技術分野で周知の方法により調製することができる。X が O であるアミド ($R^4C(=O)NH_2$) は市販のカルボン酸アミドであるか、または周知の方法により対応する利用可能な酸もしくは酸塩化物から調製することができる。X が S であるチオアミド ($R^4C(=S)NH_2$) は市販のチオアミドであることができるかまたはラウェッソン試薬 (Lawesson's reagent) の使用によるような既知の方法により対応する利用可能なアミドから調製することができる。塩基の存在下におけるアミドもしくはチオアミドとのケトエステル 9 の反応は、それぞれ R^3 が水素以外であり、4 位に配置されたオキサゾールもしくはチアゾールとしての化合物 4 を与える。塩基の存在下におけるアミドもしくはチオアミドとのケトエステル 10 の反応は R^3 が 5 位に配置されたオキサゾールもしくはチアゾールとしての化合物 4 を与える。

10

【0065】

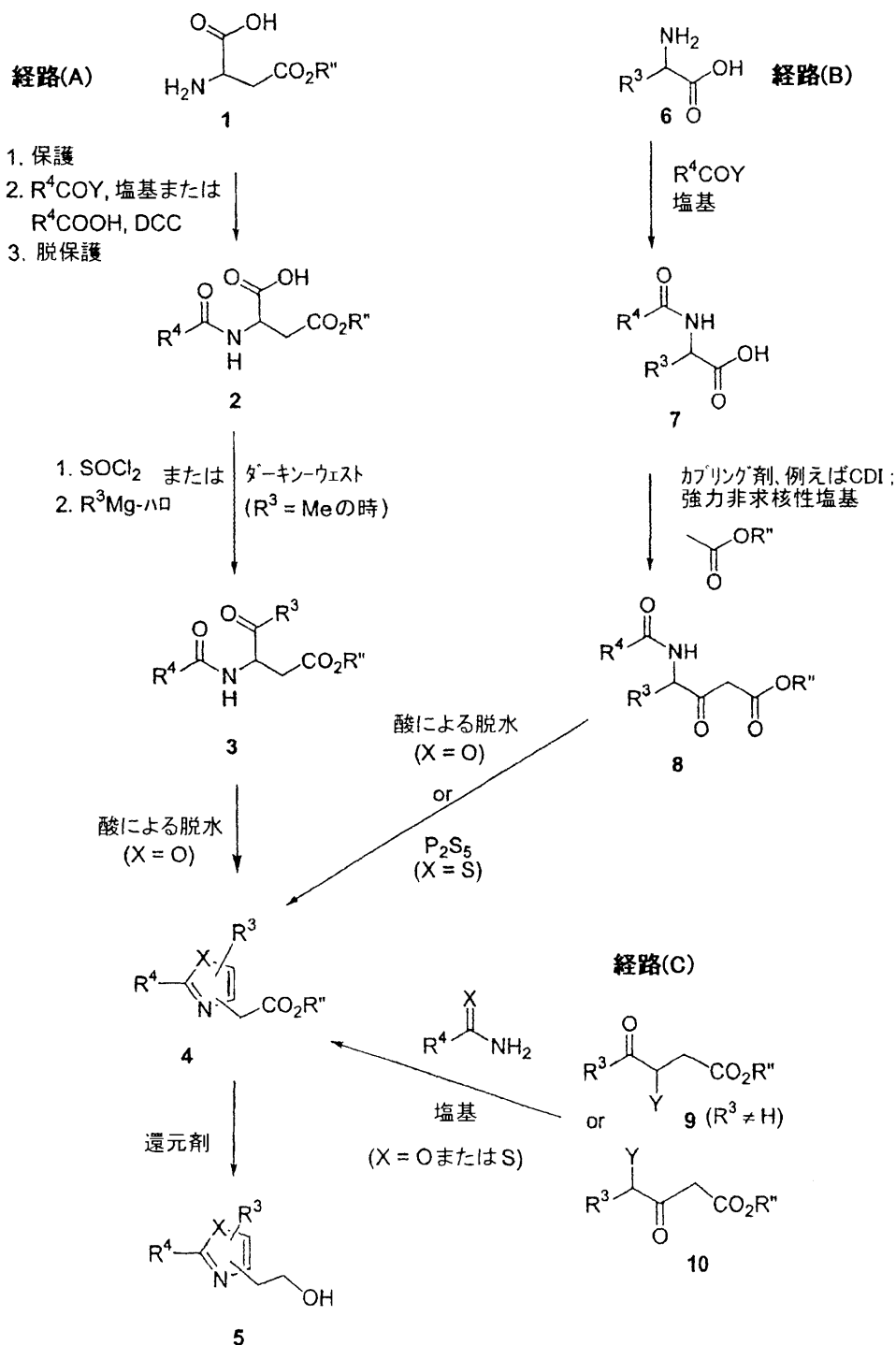
経路 (A)、(B) および (C) はそれぞれ R^3 および R^4 がそれぞれ式 I の化合物について記載されたとおりであり、かつ R'' が低級アルキルもしくはベンジルである化合物 4 を与える。次いで化合物 4 を当該技術分野で周知の条件下で、リチウムアルミニウム水素化物、リチウムホウ水素化物のような還元剤またはその他の適当な水素化物供与体を使用して化合物 5 に還元させることができる。

【0066】

20

【化 2】

反応スキーム1



【0067】

反応スキーム 2 は、塩基の存在下における、 R^7 が場合によりフェニルもしくはオキソで置換された C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 トリアルキルシリル、アリールアルキルシリルまたは $CO R^8$ であり、 R^8 が C_1-C_6 アルキル、または場合により C_1-C_6 アルキル、ハロもしくはニトロで置換されたフェニルであり、そして Y が離脱基である、 R^7-Y との反応により市販のヒドロキシケトン 11 の保護誘導体 12 への転化を示す。「 C_1-C_6 トリアルキルシリル」は、それぞれケイ素に結合された 1 個～約 6 炭素原子を有する 3 個の独立に選択された直鎖もしくは分枝鎖アルキル基を意味し、トリメチルシリ

10

20

30

40

50

ル、tert-ブチルジメチルシリル等のような基を含む。「アリールアルキルシリル」は、それぞれこれもまたケイ素に結合された1～約6炭素原子を有する適当な数の、独立に選択された直鎖もしくは分枝鎖アルキル基を伴う、ケイ素に結合された少なくとも1個のフェニルもしくは置換フェニル基を意味し、tert-ブチルジフェニルシリルメチルジフェニルシリル、ジメチルペンタフルオロフェニルシリル等のような基を含む。「離脱基」はハロゲン化物（例えばI、BrおよびCl）；カルボン酸塩（例えば酢酸塩およびトリフルオロ酢酸塩）並びにアリールおよびアルキルスルホネート（例えばメタンスルホネート（メシラート）およびp-トルエンスルホネート（トシラート）等を含む。

【0068】

化合物12は例えば求電子ハロゲン源との反応またはルイス酸および、Yが前記のとおりである R^2-Y の存在下でのフリーデルクラフツ反応により R^2 （式I中に記載の）で置換されて、置換ケトン13を与える。あるいはまた、この方法で形成された（例えば臭素もしくはヨウ素で置換された）ハロゲン化化合物は、錯体および当業者に周知のパラジウムおよびニッケルのような元素の化合物を使用する金属触媒下で一連のカップリングパートナーと反応させて、更なる置換ケトン13を形成することができる。これらの触媒の例にはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）および[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）および同様なニッケル（0）およびニッケル（II）化合物が含まれ、カップリングパートナーの例には、それらの反応条件が周知である、ボロン酸およびエステル（炭酸カリウムのような塩基の存在下でトルエンのような溶媒中で実施される周知のスズキカップリング）およびグリニャール試薬のような有機金属、有機亜鉛（ネギシカップリング）および有機スズ誘導体（Stilleカップリング）が含まれる。更に、これらのハロゲン化化合物は類似のパラジウムもしくはニッケル触媒を使用してピペリジンのような第二級アミンとカップリングさせて（HartwigもしくはBuchwaldカップリング）更なる置換ケトン13を与えることができる。

【0069】

同様な条件下でのハロゲン源もしくは R^5-Y （ここで R^5 は式Iに記載のとおりである）との化合物13の更なる反応は二置換化合物14を与える。それぞれ当該技術分野で周知のウィットヒッチ反応もしくはホルナーエモンズワース変種反応を使用して、化合物14を15に転化させることができる。例えば、水素化ナトリウムのような強塩基の存在下での、 R^2 が低級アルキルであり、Rが式Iに記載のとおりである、化合物14のトリアルキルホスホノアセテートとの反応は化合物15を与える。同様な方法で、化合物13は R^5 がHである化合物15に転化させることができる。

【0070】

反応中に生成される15の異性体の異性体混合物にかかわらず、どちらの異性体（EもしくはZ）または両者の混合物はいずれも、当業者に周知の、触媒水素化または1, 4（共役）付加のできる水素化試薬による還元により、対応する化合物17に転化させることができる。この経路は R^1 が水素である化合物17調製に特に有利である。

【0071】

R^1 がCOORである化合物17は標準の縮合反応、例えば周知のクネベナゲル反応（Knoevenagel reaction）により調製することができる。この場合には、ケトン13もしくは14を適当な溶媒中で、チタネートクロリドのような酸性試薬もしくはピペリジンのような塩基性試薬の存在下で、適当な活性-水素カップリングパートナーと反応させることができる。生成物15b（ R^1 がCOORである化合物15）は17b（ R^1 がCOORである場合の化合物17）に還元されることができ、それは更に塩基の存在下でもう1個の R^1 基でアルキル化され、加水分解され、脱カルボキシル化されて、17d（ R^1 がCOOH以外であり、RがHである場合の化合物17）を与えると考えられる。17dの再エステル化および保護基 R^7 の除去が17cを与えるであろう。再エステル化は酸およびアルコールとの処理により周知のフィッシャーエステル化を使用する標準条件を使用して、またはジアゾアルキル試薬もしくは例えばヨウ化メチルもし

くは硫酸ジメチルのような求電子群との反応により実施することができる。R¹がアルコキシである化合物17はチタンテトラクロリドのような酸性試薬の影響下で、R¹がアルコキシである式R¹CH=C(OR'')O-アルキルシリルのシリル化エノールエステルとのケトン13もしくは14の同様な縮合反応並びに水素および前記のような触媒の存在下でR¹がアルコキシである中間体化合物15を還元することにより調製することができる。

【0072】

レホルマツスキー反応(Reformatsky reaction)による化合物13もしくは14の一般的カップリング反応は、R¹がアルキルである時は化合物16(式II)、またはR¹がHである時は化合物15aを生成する。ケトンはZnおよび、YがハロであるR¹CHYCO₂Rからインサイチューで調製された適当な有機亜鉛試薬で縮合される。式R¹CHYCO₂Rのアルファーハロエステル化合物は市販の試薬でも、または当業者により周知の方法により市販のR¹CH₂CO₂R化合物のハロゲン化により調製される。

10

【0073】

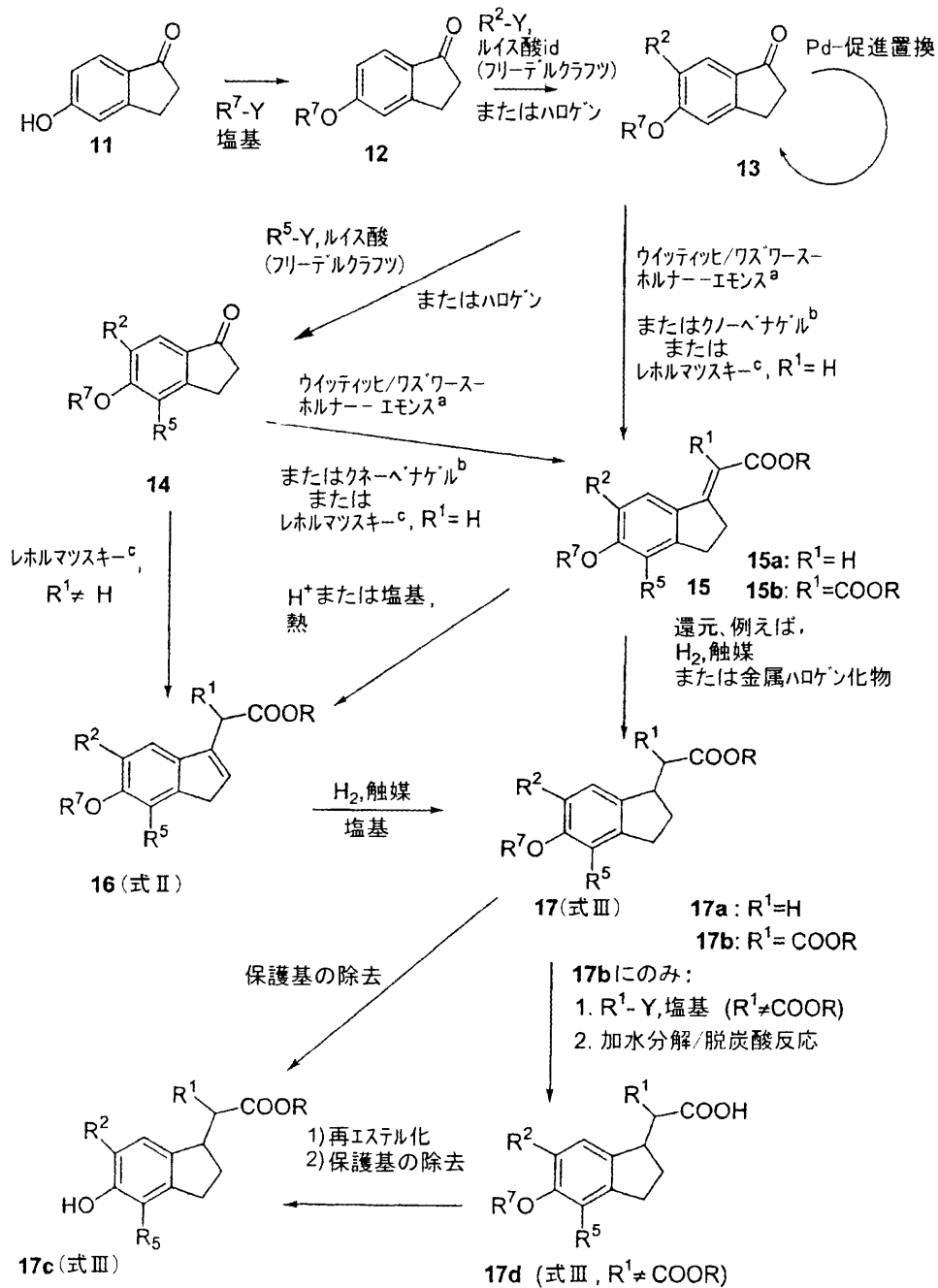
16の17への転化は標準の水素化条件、例えばPd/Cおよび水素により実施され、R⁷が保護基である化合物17の、R⁷が水素である化合物17cへの脱保護は標準法により実施することができる。例えばR⁷基がアルキル(例えばメチル)である時、化合物17aはアルカリ金属チオラートのような試薬による求核分裂により生成することができる。あるいはまた、R⁷がメチルである化合物17をブロモボランのようなルイス酸による反応により化合物17cに転化させることができる。R⁷がベンジルである時は、化合物17は具体的にはパラジウムのような触媒を使用して実施される水素化条件下で、17cに転化させることができる。ヒドロキシ化合物17cを生成する、R⁷が水素以外のものである化合物17からの保護基R⁷の除去の他の条件は、当業者により周知の物の中から選択される具体的な保護基に左右される。

20

【0074】

【化 3】

反応スキーム2



Notes:

- $(R''O)_2P(=O)CHR^1COOR$, ここで $R^1 = H$, 強塩基,
- R^1CH_2COOR , ここで $R^1 = COOR$, 酸または塩基触媒
- $R^1CHBrCO_2R$, Zn

【0075】

式 I の化合物の調製における最終段階は反応スキーム 3 に示される。アルコール 5 (反応スキーム 1 からの) を DEAD のようなアゾジカルボキシレート試薬およびトリフェニルホスフィンのようなホスフィンにより促進されるミツノブカップリングによりヒドロキシインダン 17c (反応スキーム 2 からの) とカップリングさせて、式 I の化合物を生成する。あるいはまた、アルコール 5 のヒドロキシ基をチオニルクロリドもしくは CCl_4

／トリフェニルホスフィンのようなハロゲン化剤との反応により、または塩基の存在下で、Yがトシル（Ts）もしくはメシル（Ms）であるY-ハロ化合物との反応によりハロ、トシラート（OTs）もしくはメシラート（OMs）のような離脱基に転化させて、化合物18を与える。化合物18は塩基の存在下で化合物17cと反応させて式Iの化合物を提供することができる。

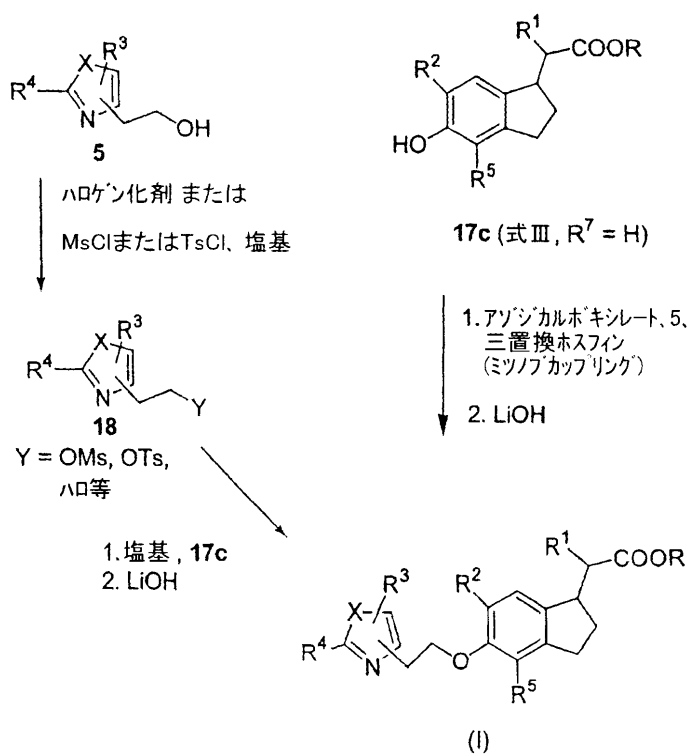
【0076】

Rがアルキルである式Iの化合物は加熱しながら、適当な溶媒（例えばメタノール、THFもしくは水、もしくはそれらの混合物）中で塩基（例えばKOH）との処理によりRがHである式Iの化合物に転化させることができる。あるいはまた、この転化はピリジンのような適当な溶媒中で、ヨウ化物もしくはシアン化物のような求核物質との反応により実施することができる。更に、Rがベンジルである時は、RがHである式Iの化合物への開裂は当該技術分野で周知の方法による水素化分解により実施することができる。

【0077】

【化4】

反応スキーム3



【0078】

X = Sで、 R^4 基がスキーム1もしくは2の反応条件に不安定な1個もしくは複数のR⁶置換基を含む時に有用な式I化合物へのそれに代わる経路は反応スキーム3aに示される。

【0079】

10

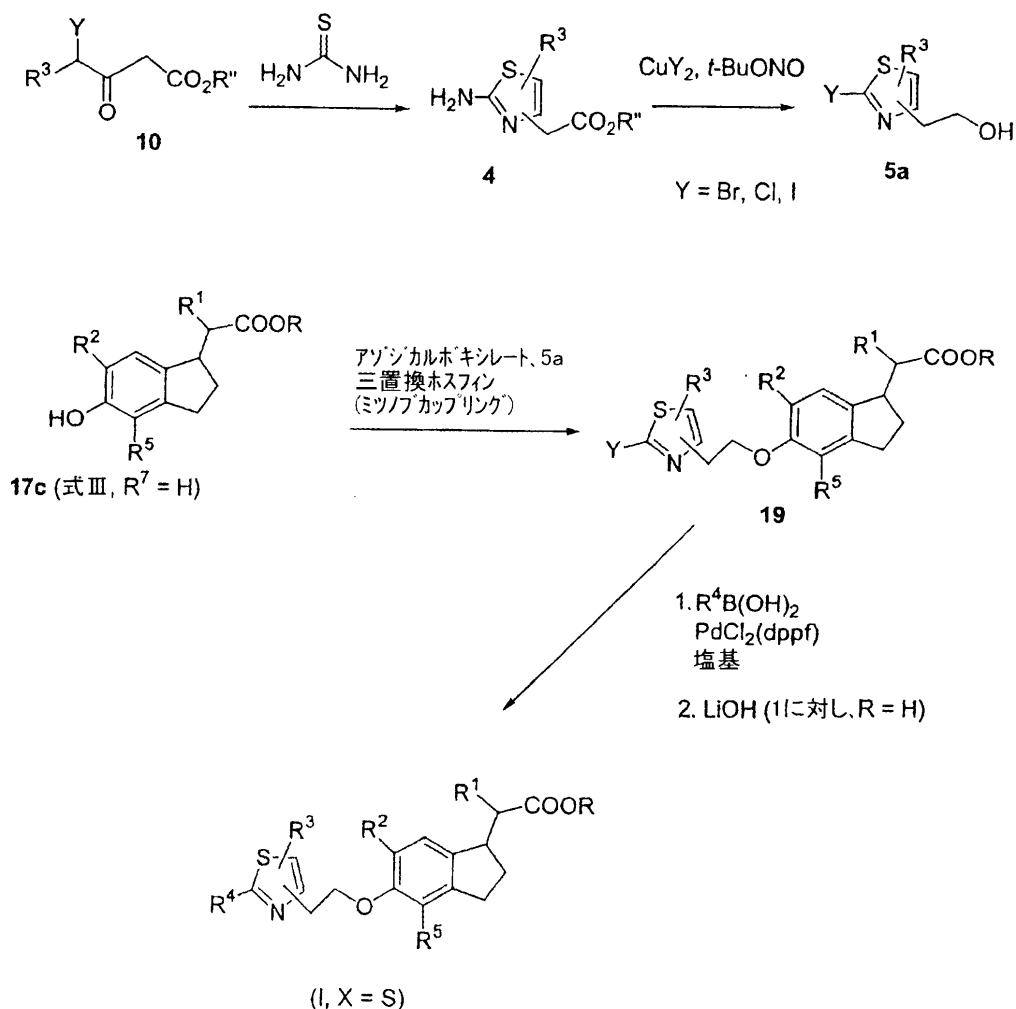
20

30

40

【化 5】

反応スキーム3a



【0080】

スキーム3aにおいて、2-アミノチアゾール4はチオ尿素を使用して調製することができ（反応スキーム1の経路Cに類似）、前記のように2-ハロチアゾール5aに転化されることができる（Erlenmeyer等., *Helv. Chim. Acta* 28: 362-363, 1945）。次に反応スキーム3と同様な方法による5aのミツノブカップリングを実施し、生成物19を更にパラジウム触媒の交差カップリング反応により処理して、R⁴置換基を導入する。反応スキーム3に記載の加水分解によりR=Hの式Iの化合物を与える。

【0081】

前記の反応スキームは更に、本明細書に記載の特定の実施例により具体的に示される。

【0082】

本発明の塩およびエステルは本明細書に前記のような通常の化学的方法により容易に調製することができる。

【0083】

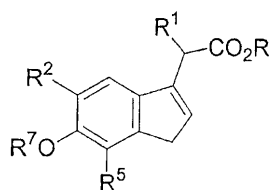
本発明は更に、反応スキーム2に示した新規の式IIの化合物（化合物16）および式II I（化合物17a～dを含む化合物17）の化合物に関する。これらの化合物は式Iの化合物の調製に有用であり、更に下記に説明される。

【0084】

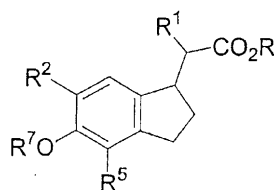
本発明は式IIおよび式III

【0085】

【化6】



(II)



(III)

10

【0086】

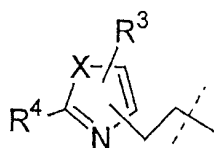
〔式中、

R、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびXは前記の式Iに対して定義されたとおりであり、そして

R⁷はH、場合によりフェニルもしくはオキソで置換されたC₁－C₆アルキル、C₁－C₆トリアルキルシリル、アリールアルキルシリル、COR⁸、COOR⁸もしくは

【0087】

【化7】



20

【0088】

であり、

R⁸はC₁－C₆アルキル、または場合によりC₁－C₆アルキル、ハロもしくはニトロで置換されたフェニルである〕、
の化合物およびそれらの塩を包含する。

【0089】

C₁－C₆トリアルキルシリルは、それぞれがケイ素に結合された1～約6炭素原子を有する、3個の独立に選択された直鎖もしくは分枝鎖アルキル基を意味し、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル等のような基が含まれる。

30

【0090】

アリールアルキルシリルはそれぞれがこれもケイ素に結合された1～約6炭素原子を有する、独立に選択された適当な数の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基をもつ、ケイ素に結合された少なくとも1個のフェニルもしくは置換フェニル基を意味し、tert-ブチルジフェニルシリルメチルジフェニルシリル、ジメチルペンタフルオロフェニルシリル等のような基が含まれる。

【0091】

本発明の塩は本明細書に前記のような通常の方法により容易に調製することができる。

40

【0092】

式IIおよび式IIIの化合物はそれぞれ、所望の様々な置換基の位置および性状に応じて、1個もしくは複数の不斉中心を含むことができる。不斉炭素原子は(R)もしくは(S)配置で存在することができる。好ましい異性体は、より望ましい生物学的活性を有する式Iの化合物を生成するのに有用であろうような式IIもしくは式IIIの化合物を生成する絶対配置をもつものである。特定の場合には、不斉はまた、ある結合、例えば特定の化合物の2個の芳香環を接合している中央の結合の周囲の制限された回転により存在する可能性がある。

【0093】

50

環上の置換基はまた、シスもしくはトランス型のいずれかで存在することができ、二重結合上の置換基はZもしくはEのいずれかの型で存在することができる。

【0094】

すべての異性体（エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む）、不斉中心の本質により、もしくは分離された時に前記のような制限された回転のいずれかにより、純粋のもしくは一部精製された異性体もしくはそれらのラセミ混合物が本発明の範囲内に含まれることが意図される。前記異性体の精製および前記異性体混合物の分離は本明細書に記載の新規の手段によってのみならずまた、当該技術分野に知られた標準法により達成することができる。

【0095】

10

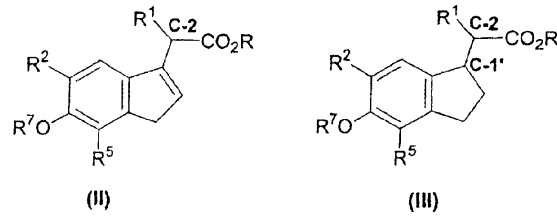
例えば、式IIの化合物は1個の不斉中心（C-2と標識された）を含むことができ、式IIIの化合物はエナンチオマーおよびジアステレオマーを生じる2個の不斉中心（C-2およびC-1'と標識）を含むことができる。本発明を具体的に示す式IIおよび式IIIの様々な化合物の例を表2に示す。

【0096】

【表 30】

表2

化合物ⅡおよびⅢの具体的な例



整理番号	式	絶対配置		R ¹	R ²	R ⁵	R ⁷
		C-2	C-1'				
1	II	R	---	H	H	H	CH ₃
2	III	R	R	H	H	H	CH ₃
3	II	R	---	Cl	H	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
4	III	R	S	Cl	H	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
5	II	S	---	H	H	H	CH ₃
6	III	S	S	H	H	H	CH ₃
7	II	R	---	CH ₃	H	H	CH ₃
8	III	R	R	CH ₃	H	H	CH ₃
9	II	S	---	CH ₃	H	H	CH ₃
10	III	S	R	CH ₃	H	H	CH ₃
11	II	R	---	CH ₃	H	H	PhCH ₂
12	III	R	S	CH ₃	H	H	PhCH ₂
13	II	S	---	CH ₃	H	H	PhCH ₂
14	III	S	S	CH ₃	H	H	PhCH ₂
15	II	R	---	CH ₃	H	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
16	III	R	R	CH ₃	H	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
17	II	S	---	CH ₃	H	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
18	II	R	---	CH ₃	H	H	t-BuCO
19	III	R	S	CH ₃	H	H	t-BuCO
20	II	S	---	CH ₃	H	H	t-BuCO
21	III	S	S	CH ₃	H	H	t-BuCO
22	II	R	---	CH ₃	CH ₃	H	PhCH ₂
23	II	R	---	CH ₃	CH ₃ CO	H	PhCH ₂
24	II	S	---	CH ₃	2-チエニル	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
25	III	S	R	CH ₃	2-チエニル	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
26	II	S	---	CH ₃	Ph	H	CH ₃
27	II	R	---	CH ₃	Cl	H	CH ₃
28	II	S	---	CH ₃	Cl	H	CH ₃
29	III	S	S	CH ₃	Cl	H	CH ₃
30	II	R	---	CH ₃	Br	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
31	III	R	R	CH ₃	Br	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
32	II	S	---	CH ₃	Br	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
33	III	S	R	CH ₃	Br	H	Ph(CH ₃) ₂ Si

【0097】

【表 3 1】

整理番号	式	絶対配置		R ¹	R ²	R ⁵	R ⁷
		C-2	C-1'				
34	II	S	---	CH ₃	Cl	Cl	CH ₃
35	II	R	---	Et	H	H	CH ₃
36	III	R	R	Et	H	H	CH ₃
37	II	S	---	Et	H	H	PhCH ₂
38	III	S	S	Et	H	H	PhCH ₂
39	II	R	---	Et	H	H	t-Bu
40	II	S	---	Et	H	H	t-Bu
41	II	S	---	Et	CH ₃	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
42	III	S	S	Et	CH ₃	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
43	II	R	---	Et	n-プロピル	H	CH ₃
44	II	S	---	Et	Ph	H	CH ₃
45	II	S	---	Et	3-Cl Ph	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
46	III	S	R	Et	3-Cl Ph	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
47	II	S	---	Et	4-ヒリソル	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
48	III	S	S	Et	4-ヒリソル	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
49	II	S	---	Et	CH ₃	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
50	II	R	---	Et	n-プロピル	Cl	CH ₃
51	II	R	---	Et	Br	Br	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
52	III	R	R	Et	Br	Br	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
53	II	S	---	CF ₃ CH ₂	H	H	CH ₃
54	II	S	---	CF ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
55	III	S	S	CF ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
56	II	S	---	n-プロピル	H	H	(i-Pr) ₃ Si
57	II	R	---	n-プロピル	PrCO	PrCO	t-Bu
58	II	R	---	n-プロピル	Cl	Cl	(i-Pr) ₃ Si
59	III	R	R	n-プロピル	Cl	Cl	(i-Pr) ₃ Si
60	II	S	---	イソプロピル	CH ₃	H	CH ₃
61	III	S	R	イソプロピル	CH ₃	H	CH ₃
62	II	R	---	イソプロピル	n-ヘキシル	H	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
63	III	R	S	イソプロピル	n-ヘキシル	H	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
64	II	S	---	n-ブチル	H	H	PhCH ₂
65	II	S	---	n-ブチル	CH ₃ OCH ₂	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si

【 0 0 9 8 】

【表 3 2】

整理番号	式	絶対配置		R ¹	R ²	R ⁵	R ⁷
		C-2	C-1'				
66	III	S	S	n-ブチル	CH ₃ OCH ₂	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
67	II	R	---	n-ブチル	Cl	H	CH ₃
68	II	R	---	n-ペンチル	Cl	Cl	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
69	II	S	---	n-ペンチル	2-チエニル	2-チエニル	CH ₃
70	III	S	S	n-ペンチル	2-チエニル	2-チエニル	CH ₃
71	II	R	---	n-ヘキシル	CH ₃ CO	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
72	III	R	S	n-ヘキシル	CH ₃ CO	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
73	II	R	---	n-ヘキシル	Ph	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
74	III	R	R	n-ヘキシル	Ph	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
75	II	R	---	シクロプロピル	H	H	t-BuCO
76	II	S	---	シクロプロピル	CH ₃	H	(i-Pr) ₃ Si
77	II	S	---	シクロブチル	H	H	CH ₃
78	III	S	S	シクロブチル	H	H	CH ₃
79	II	S	---	シクロブチル	Cl	Cl	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
80	II	R	---	シクロペンチル	CH ₃	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
81	III	R	S	シクロペンチル	CH ₃	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
82	II	S	---	シクロヘキシル	Et	Et	CH ₃
83	II	R	---	シクロヘキシル	2-チエニル	H	CH ₃ CO
84	II	R	---	シクロヘキシル	Cl	H	CH ₃
85	III	R	R	シクロヘキシル	Cl	H	CH ₃
86	II	S	---	2-フロヘニル	H	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
87	II	R	---	2-フロヘニル	CH ₃	H	CH ₃ CO
88	II	S	---	2-イソブテニル	CH ₃ CO	H	CH ₃
89	II	S	---	5-ヘキセニル	CH ₃ CO	CH ₃ CO	CH ₃
90	II	S	---	CH ₃ O	H	H	PhCH ₂
91	III	S	R	CH ₃ O	H	H	PhCH ₂
92	II	R	---	CH ₃ O	3-F Ph	H	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
93	II	S	---	EtO	Cl	Cl	PhCH ₂
94	III	S	R	EtO	Cl	Cl	PhCH ₂
95	II	R	---	(i-Pr)O	H	H	PhCH ₂
96	III	R	R	(i-Pr)O	H	H	PhCH ₂

【 0 0 9 9 】

【表 3 3】

整理番号	式	絶対配置		R ¹	R ²	R ⁵	R ⁷
		C-2	C-1'				
97	II	S	---	(n-ヘンチル)O	CH ₃	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
98	III	S	S	(n-ヘンチル)O	CH ₃	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
99	II	S	---	CO ₂ H	H	H	(4-CH ₃ O)PhCH ₂

10

【0100】

本発明のもう1つの態様は、その特定の配置が式Iの最終的な所望完成生成物に所望される時の、特定の異性体配置を有する化合物の改善された製法である。改善された方法はこれまで可能であったものに比して有意に大きいジアステレオマー過剰のこれらの中間体化合物を生成する。

【0101】

以前は例えば、反応スキーム2の水素化段階中に立体調節が存在しないために、R¹がアルキルである式II化合物の水素化は、出発物質の不斉の性状のために、片方のエナンチオマーのみが有利な、式IIIのジアステレオマー生成物の不等混合物を生成するかも知れない。このような化合物の分離はエナンチオマーの対の段階的分離により、次いで結晶化によるもしくはキラルHPLCによる各エナンチオマーの分割により実施することができる。片方のエナンチオマーへのお出発物質の前以ての分割も同様に分離することができる片方のエナンチオマーの濃縮(enrichment)を伴った混合物を生成する。

20

【0102】

しかし、特定の相対的配置の化合物、すなわちシン型(下記に定義される)が所望される時には、R¹がアルキルである時には、当該技術分野に記載の水素化段階の条件が他方(すなわちアンチ型)のジアステレオマーに有利であるかも知れないために、収量は低い。

【0103】

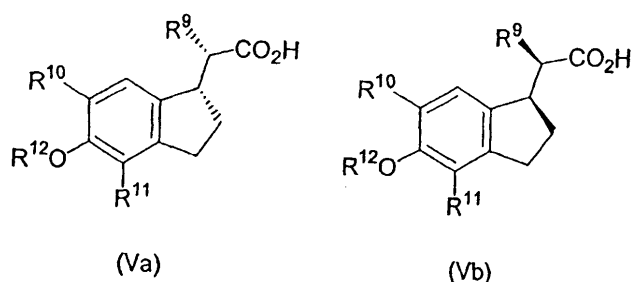
この改善された方法から実現される所望の異性体配置はシン型にあり、そこでは例えば、式VaおよびVbの化合物(反応スキーム4および5に示した)において、R⁹基およびシクロペンタン環の2'メチレン炭素が双方とも面の下方にあるか、または双方とも面の上方にある。アンチジアステレオマーは例えば、R⁹が面の上方にあり、2'メチレンが面の下方にあるような化合物である。これは更に下記の図1および2に具体的に示され、そこでは面の上方の結合の投射を示すために実線の楔形結合が使用され、面の下方の結合の投射を示すために点線の楔形結合が使用されている。

30

【0104】

【化8】

図1、式Vのシンジアステレオマー

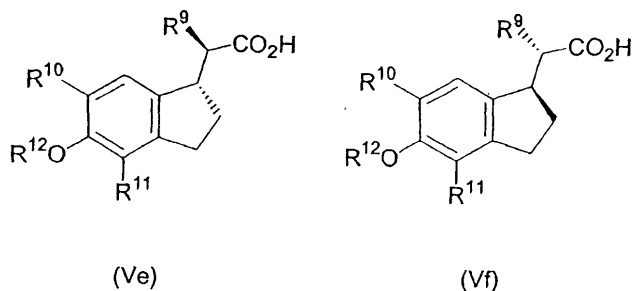


40

50

【0105】

【化9】

図2、式Vのアンチジアステレオマー

10

【0106】

本発明の改善された方法は一般に可能であったものよりも著しく高度なジアステレオマー過剰の、シン型の化合物（図1および反応スキーム4および5中に描かれた式VaおよびVb）を生成する。

【0107】

本法のための出発物質として使用される中間体化合物（反応スキーム4および5の化合物IV）は反応スキーム2の式IIの化合物（化合物16）に関連し、同様もしくは類似の方法により調製することができる。これらの中間体は特定の条件下で反応されて、式II Iの化合物（反応スキーム2の化合物17および17a）に関連した式Vの化合物を生成するかまたは式Iの化合物を直接生成することができる。しかし、改善法の制約により、この方法を完了するためには特定の置換基のみが適当である。

20

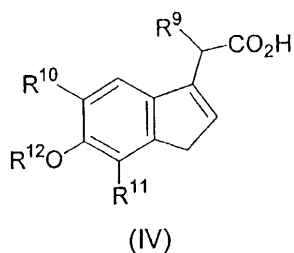
【0108】

従って本発明は、水素源、触媒の存在下における、場合により塩基の存在下における式IV

【0109】

【化10】

30



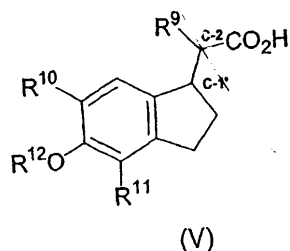
【0110】

[ここで置換基は前記に定義のとおりである]
 の化合物のラセミ混合物もしくは単離された光学異性体の水素化を含んで成る、
 式V

40

【0111】

【化 1 1】



【0 1 1 2】

10

〔式中、

R^9 は、場合によりフルオロにより置換されたメトキシ、それぞれ場合によりフルオロで置換された $C_2 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルもしくは $C_4 - C_8$ シクロアルキル、メチレンジオキシフェニル、または場合により R^{13} で置換されたフェニルであり、

R^{10} は水素、フルオロ、場合によりフルオロ、オキソで置換されたメチル、または未置換でもしくは $C_1 - C_6$ アルコキシ、オキソ、フルオロで、またはフェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニルもしくはモルホリニルで置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルキルであり、

20

それらはそれぞれ未置換でもしくは R^{13} で置換されていてもよい、あるいは

R^{10} はフェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、もしくはモルホリニルであり、

それらはそれぞれ未置換でもしくは R^{13} で置換されていてもよい、

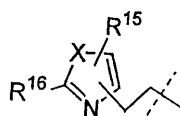
R^{11} はハロ、または場合によりオキソで置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり、

30

R^{12} は水素、場合によりフルオロもしくはオキソで置換されたメチル、場合によりフェニル、フルオロもしくはオキソで置換された $C_2 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ トリアルキルシリル、アリールアルキルシリル、 $CO R^{14}$ 、 $COOR^{14}$ もしくは

【0 1 1 3】

【化 1 2】



40

【0 1 1 4】

であり、

R^{13} はフルオロ、 CF_3 、場合によりオキソで置換された $C_1 - C_6$ アルキル、または場合によりフルオロで置換された $C_1 - C_6$ アルコキシであり、

R^{14} は $C_1 - C_6$ アルキル、または場合により $C_1 - C_6$ アルキルもしくはフルオロで置換されたフェニルであり、

R^{15} は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、または R^{13} で置換されたフェニルであり、

R^{16} は場合によりフルオロ、オキソで、またはフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチア

50

ゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、
 ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラ
 ジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフ
 リル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾ
 リル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサ
 ゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾジオキソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾ
 リニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルも
 しくは1, 4-ベンゾジオキサニルで置換されたメチルであり、

それらはそれぞれ未置換でももしくは R^{1-3} で置換されていてもよい、あるいは

それらどちらも未置換でももしくはフルオロ、メトキシで置換されていてもよい $C_4 -$
 C_8 シクロアルキルもしくは $C_2 - C_6$ アルキル、場合によりフェニルもしくは $C_1 - C$
 $_6$ アルコキシ、オキソで、またはフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テ
 トラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、
 チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾ
 リル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テ
 トラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジ
 ニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエ
 ニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキ
 サゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイ
 ソチアゾリル、ベンゾジオキソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキ
 サゾリニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-ベ
 ンゾジオキサニルで置換された $C_2 - C_6$ アルコキシ、

それらはそれぞれ未置換でもしくは R^{1-3} で置換されていてもよい、あるいは

$C_4 - C_8$ シクロアルキルで、または未置換でもしくは R^6 で置換されていてもよい
 フェノキシで、またはフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロ
 フリル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル
 、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキ
 サジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロ
 ピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペ
 ラジニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒ
 ドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、
 ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリ
 ル、ベンゾジオキソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル
 、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-ベンゾジオキ
 サニルで置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルキル、

それらはそれぞれ未置換でもしくは R^{1-3} で置換されていてもよい、あるいは

R^{1-6} はフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、テトラヒドロフリル、ピ
 ロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾ
 リル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリ
 ル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、
 テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、
 モルホリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾ
 チエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチア
 ザゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベン
 ザジオキソリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノオキサゾリニル、ジヒドロ
 ベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルもしくは1, 4-ベンゾジオキサニルであ
 り、

それらはそれぞれ未置換でもしくは R^{1-3} で、またはフェニル、フリル、チエニル、
 ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、
 イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピ

10

20

30

40

50

リジル、ピロリジニル、ペペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾジオキソリル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリル、ピリミジニルもしくはフェノキシで置換されていてもよく、

それらはそれぞれ未置換でもしくはR¹⁻³で置換されていてもよい、そして

XはOもしくはSである]

の化合物の実質的に濃縮されたシン型の改善された製法に関する。

【0115】

実質的に濃縮されたシン型はV aもしくはV bの配置の化合物の片方もしくは双方の少なくとも約70%以上を意味する。これはシンジアステレオマーの少なくとも約40% de (ジアステレオマー過剰) に等しい。シンジアステレオマーのジアステレオマー過剰は下記の式：

【0116】

【数1】

$$de\% (\text{シン}) = \frac{[\text{シン}] - [\text{アンチ}]}{[\text{シン}] + [\text{アンチ}]} \times 100$$

$$= \text{シンジアステレオマーの}\% - \text{アンチジアステレオマーの}\%$$

【0117】

[ここで

de (シン) の%はシンジアステレオマーのジアステレオマー過剰を表わし、

[シン] はシンジアステレオマーの濃度を表わし、

[アンチ] はアンチジアステレオマーの濃度を表わし、そこで

%シン+%アンチ=100%である]

から計算される。

【0118】

従って、シンジアステレオマーの40% deは70%のシンジアステレオマーおよび30%のアンチジアステレオマーの混合物から計算される。

【0119】

40% de (シン) = 70%シンジアステレオマー - 30%アンチジアステレオマー。

触媒は水素化反応を実施するための当該技術分野で周知のあらゆる遷移金属触媒を意味し (P. A. Chalon, Handbook of Coordination Catalysis in Organic Chemistry, Butterworth, 1986)、ホモジナスな水素化触媒を含む。ホモジナスな触媒は反応溶媒中に少なくとも一部は可溶性で、水素の存在下で二重結合の還元を実施する触媒である。これらの触媒には例えばClRh[P(Ph)₃]₃ (ウィルキンソンの触媒)、(1, 5-シクロオクタジエン)トリシクロヘキシルホスフィンピリジノイリジウム(I)ヘキサフルオロホスフェート、(1, 5-シクロオクタジエン)ビス(メチルジフェニルホスフィン)イリジウム(I)ヘキサフルオロホスフェート(クラブトリーの触媒)等が含まれる。

【0120】

塩基はカルボン酸とインサイチューで塩を形成するのに十分なpK_bをもつ物質を意味する(例えばAdvanced Organic Chemistry, 3rd Ed., Jerry March, pp220-222を参照されたい)。この反応に使用される塩基はあらゆる無機もしくは有機塩基であることができ、反応溶媒中に可溶性であることができる。これらの塩基には例えば、モノ、ジおよびトリ(C₁-C₆アルキル)アミン、例えば、イソプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、トリイソプロピルアミン等

；更なる第一級アミン、例えばシクロヘキサメチルアミンおよびエタノールアミン；更なる第二級アミン、例えばモルホリンおよびピペリジン並びに更なる第三級アミン、例えば1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデス-7-エンおよび1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン並びに無機塩基、例えばアルカリ金属およびアルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、並びに場合により、活性塩基、例えばキニン、シンコニンまたは(+) -もしくは(-) -アルファ-メチルベンジルアミンが含まれる。

【0121】

これらの塩基はまた、例えば分割に有用な下記に挙げるキラル塩基を含む。

【0122】

水素源は反応溶媒に水素を配達するあらゆる手段を表わし、水素ガスの使用を含む。水素化は広範囲の水素圧力で、すなわち約大気圧から約1000psi、好ましくは約20～約100psi下で実施することができる。適当な水素化溶媒にはそれらに限定はされないが、プロトン性溶媒、例えばエタノール、メタノール、水、2-プロパノール、tert-ブタノール、メチルセロソルブ等およびそれらの混合物、または場合により、水素化触媒、塩基および出発物質がそれぞれ、少なくとも一部は可溶性であるように、THFのような混和可能な非プロトン性溶媒とのそれらの混合物が含まれる。

【0123】

式IVの出発のインデン酢酸誘導体もしくは式Vのインダン酢酸誘導体の分割は当該技術分野で周知の手段により、例えば、場合により、分割剤として活性塩基、例えばキニン、シンコニンまたは(+) -もしくは(-) -アルファ-メチルベンジルアミンのような容易に入手できる塩基を使用することにより達成することができる。塩基の選択は、分画再結晶(differential recrystallization)による分割を容易に実施することができるように、形成される塩の溶解度特性に依存するであろう。相対する絶対配置をもつ塩基を選択することにより、各エナンチオマーの塩の分離を実施することができる。例えば反応スキーム4に示した態様に対しては、所望のエナンチオマーIVcもしくはIVdを分離することができ、望ましくない異性体は塩基性条件下でのラセミ化により、式IVの出発物質に再利用することができる。

【0124】

適当な結晶化溶媒は混合物の一方のジアステレオマー塩が他方よりも溶解性であり、それらを再結晶により分離できるような溶媒を表わす。これらの溶媒には例えば、アセトニトリル、アセトン、tert-ブタノール、2-プロパノール、エタノール、メタノール等およびそれらの混合物が含まれる。

【0125】

鉍酸水溶液には例えば塩酸もしくは硫酸等のような通常使用される無機酸が含まれる。

【0126】

方法は、式IVのラセミ体(反応スキーム4を参照されたい)もしくは最終生成物として所望されるものに対応する1個の不斉炭素に配置をもつ式Vの化合物(反応スキーム5を参照されたい)で出発することにより実施することができる。どちらの方法も実質的に濃縮されたシン型の所望の配置の最終生成物(V)を生成するであろうが、概して純粋な配置から出発することが好ましい。

【0127】

この方法の1態様は反応スキーム4の例に示され、下記の段階を含んで成る；

(1) 適当な塩基性分割剤によるIVの処理によるIVbおよびIVdのジアステレオマー塩の形成、

(2) 適当な結晶化溶媒中での結晶化によるジアステレオマー塩IVcおよびIVdの分離、

(3) 場合により、鉍酸水溶液(aqueous mineral acid)での処理により分離された塩から個々の鏡像異性体IVaおよびIVbを遊離すること、および

(4) ホモジナスな水素化触媒、適当な溶媒および塩基の存在下での水素化による分離されたジアステレオマー塩IVcおよびIVdもしくは個々の鏡像異性体IVaおよびIVb

10

20

30

40

50

のいずれかの還元、ここでM⁺はアルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよびモノー、ジー、トリーもしくは第四級アルキルアンモニウムまたはアラルキルアンモニウムから選択されるカチオンであり、R⁹～R¹²は前記に定義のとおりである。

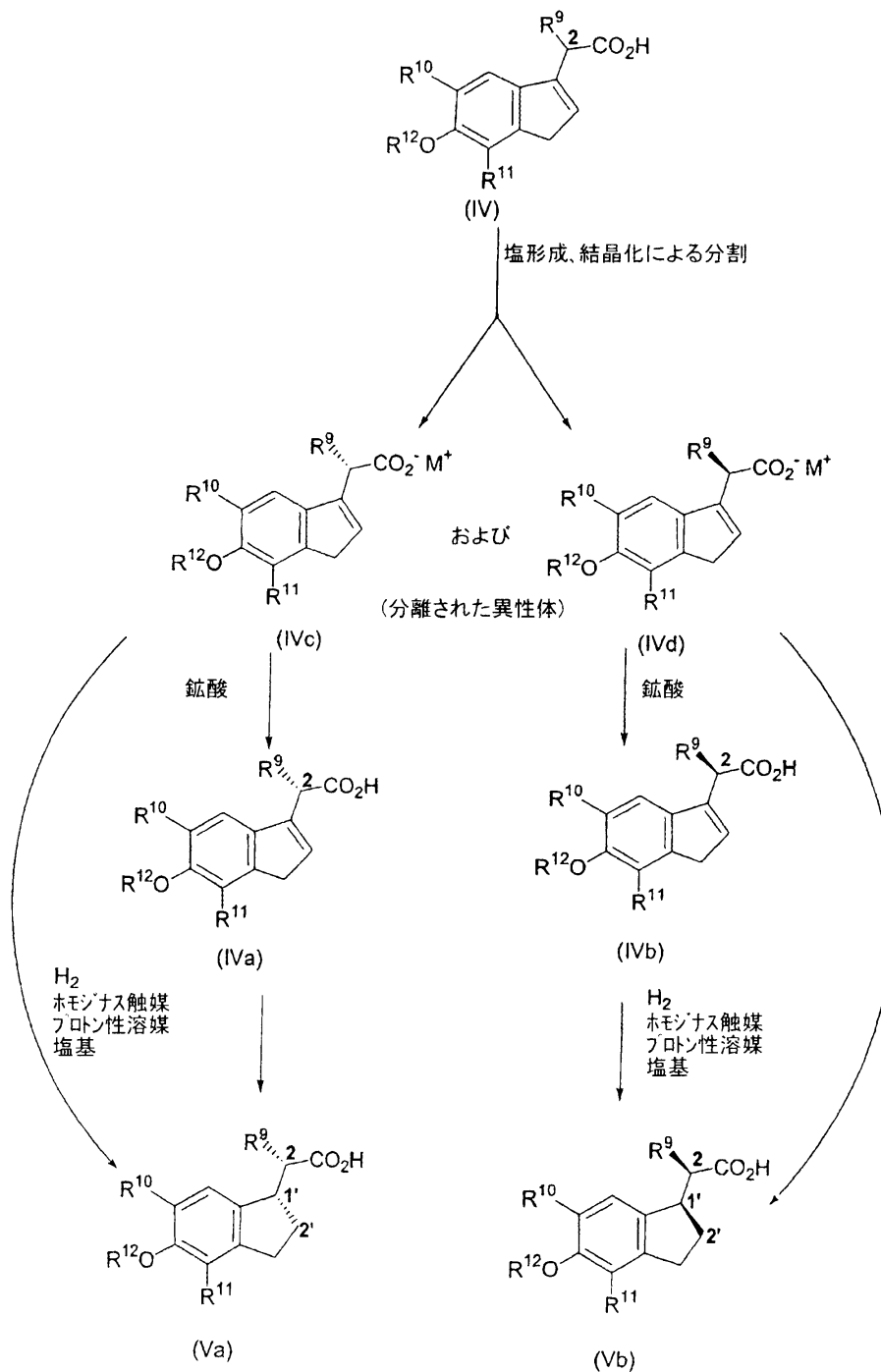
【0128】

生成物VaおよびVbのエナンチオマー純度はそれぞれ、使用された異性体IVaもしくはIVbのエナンチオマー純度に対応するであろうが、実質的な量の他方の（アンチ）ジアステレオマーは含まないであろう。

【0129】

【化13】

反応スキーム4



【0130】

この方法の第2の態様は反応スキーム5に示され、次の段階を含んで成る：

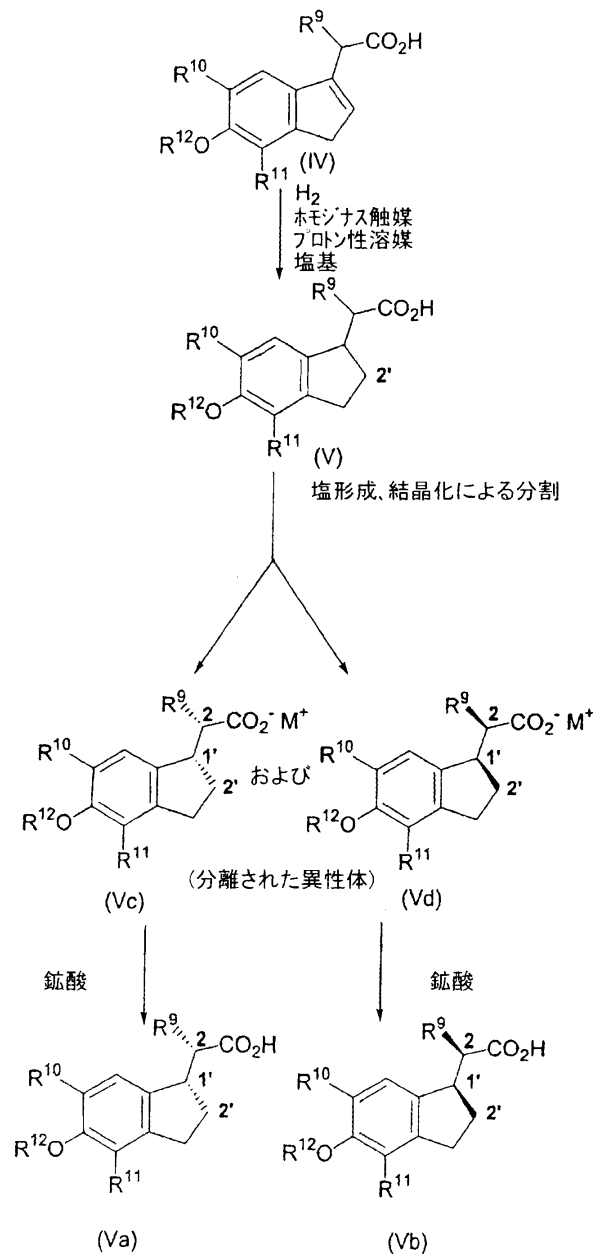
- (1) ホモジナス水素化触媒、適当な溶媒および塩基の存在下での水素化による式I Vのインデンカルボン酸の還元、
- (2) 適当な塩基性分解剤によるVの処理によるV cおよびV dのジアステレオマー塩の形成、
- (3) 適当な結晶化溶媒中での結晶化によるジアステレオマー塩V cおよびV dの分離、および
- (4) 鉬酸水溶液での処理により分離された塩から個々の鏡像異性体V aおよびV bの遊離。

【0131】

【化14】

10

反応スキーム5



20

30

40

【0132】

式I Vもしくは式Vの化合物のいずれかのラセミ体の分割は当該技術分野で周知の手段、例えばキラルHPLC、キラル塩誘導体、キラルエステル誘導体の結晶化、等により実

50

施することができる。

【0133】

IVa、IVb、IVc、IVd、VaおよびVbの絶対対掌性（chirality）の決定は当業者に周知のいくつかの方法により実施することができる。X線結晶学的方法是特定の、十分に確立された条件下でこれらの情報を提供することができる。例えば、キラル分割剤もしくは塩、錯体の形態の補助剤（auxiliary）もしくは共有結合された基のような既知の対掌性をもつもう1種の構成成分の結晶学的単位セル中の存在がこれらの決定を可能にすることができる。当該技術分野で知られたもう1つの方法の、重原子散乱法はアッセイされる化合物が十分な質量をもつ原子（例えば臭素もしくはヨウ素）を含む時に使用することができる。光学特性および面一偏光の使用を伴うその他の方法も使用することができる。例えば、当業者は特定の構造もしくは構造群には円形二色法（circular dichroism）のような方法を適用することができることを認めると考えられる。

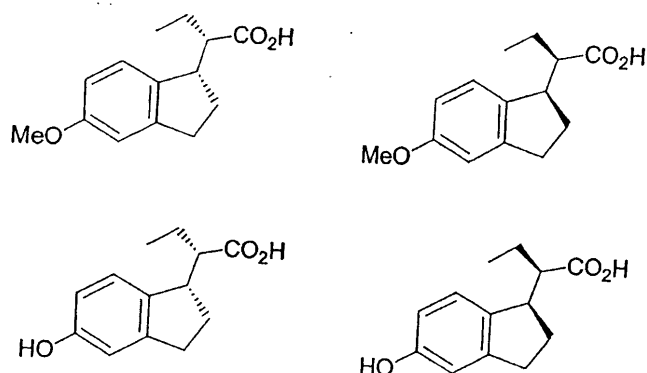
10

【0134】

本発明の方法により生成することができる中間体の特定の例が実例により、しかし制約的意味をもたずに下記に示され、同様な絶対配置をもつ式Iの化合物の調製のために使用することができる。

【0135】

【化15】



20

30

【0136】

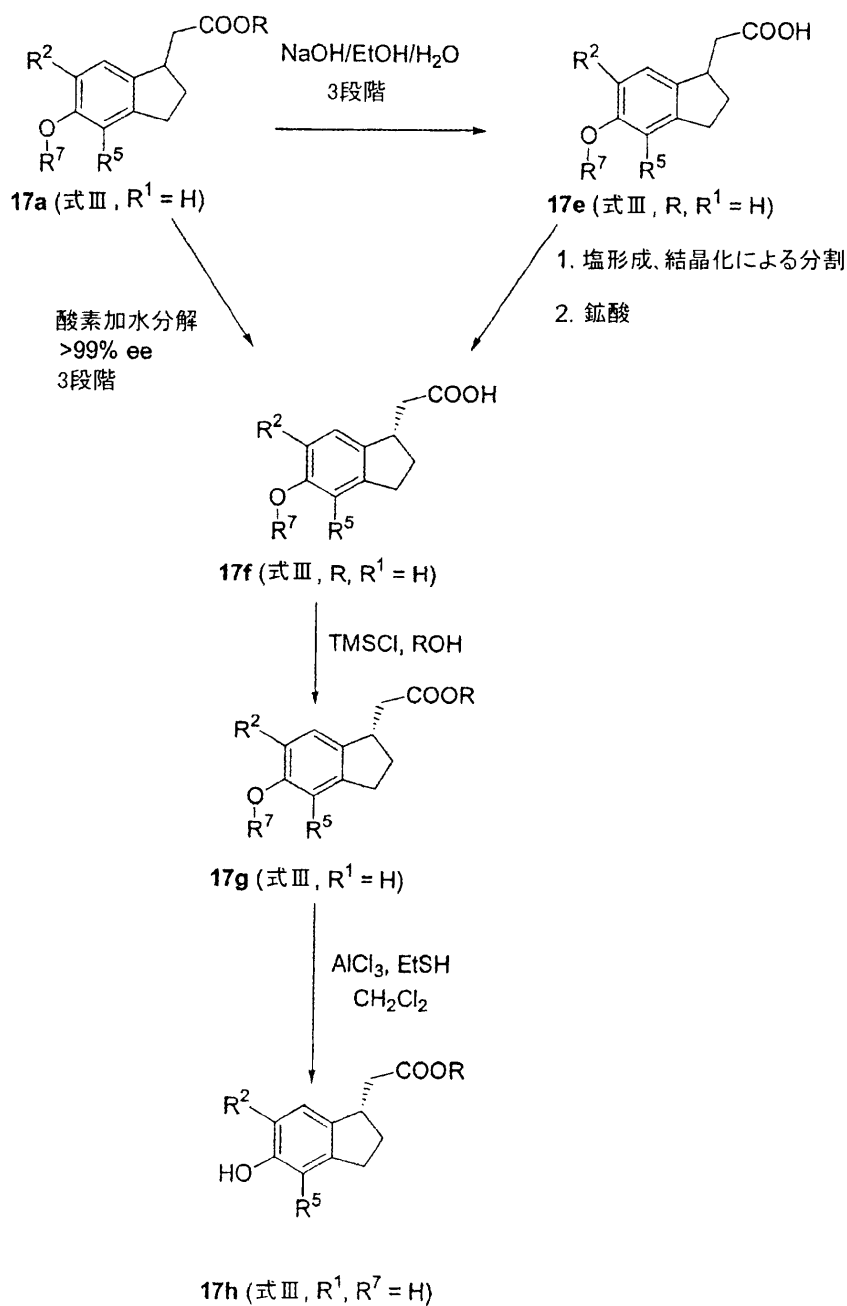
$R^1 = H$ である式IIIの化合物はまた、反応スキーム6に要約された方法により光学活性的方法で調製することができる。ラセミエステル17a（ R^1 がHである式III）の分割はAmano Lipase PSを使用する選択的酵素加水分解により実施されて、17fを生成することができる。あるいはまた、17aの加水分解により調製することができる17eを光学活性アミン、例えば（S）-（-）- α -メチルベンジルアミンにより形成されたジエステロマー塩の結晶化、次に鉍酸による塩の処理によるカルボン酸の再生により分割することができる。17fの、中間体17gおよび17hへの更なる転化は反応スキーム2： R^7 保護基の再エステル化および除去、における17cの調製に記載されたものと類似の方法により実施することができる。

40

【0137】

【化 1 6】

反応スキーム6



【0138】

式Ⅰの化合物はⅡ型糖尿病（関連する糖尿病性異脂血症およびその他の糖尿病合併症を含む）の処置において、そしてそれらと関連する多数のその他の医薬としての使用、例えば、高血糖、高インスリン血症、糖耐性低下、空腹時血糖不全、異脂血症、高トリグリセリド血症、症候群Xおよびインスリン耐性、のために有効である。更に、本発明の化合物はまた、肥満のような障害における食欲および摂食の調節並びにアテローム動脈硬化性疾患、高脂血症、高コレステロール血症、低HDLレベル、高血圧症、心臓血管疾患（アテローム性動脈硬化症、冠心臓疾患、冠状動脈疾患および高血圧症を含む）、脳血管疾患および末梢血管疾患の処置に、そして跟蹤、多発性嚢胞性卵巣症候群、発癌および形成亢進の処置に有効である。式Ⅰの化合物はまた、例えば脂質蓄積細胞を生成するための細胞分化、例えば異常な膵臓のベータ細胞機能、インスリン分泌性腫瘍および／もしくはインス

10

20

30

40

50

リンに対する自己抗体、インスリン受容体に対する自己抗体もしくは膵臓ベータ細胞に刺激性の自己抗体による自己免疫性低血糖に関与する、インスリン感受性および血糖レベルの調節、アテローム性プラークの形成をもたらすマクロファージ分化、炎症反応、発癌、形成亢進、脂肪細胞遺伝子発現、脂肪細胞分化、膵臓β細胞塊の減少、インスリン分泌、インスリンに対する組織の感受性、脂肪肉腫細胞成長、多発性嚢胞性卵巣疾患、慢性無排卵、アンドロゲン亢進症、黄帯ホルモン生産、ステロイド生産、細胞中の酸化還元ポテンシャルおよび酸化的ストレス、一酸化窒素合成酵素（NOS）生成、ガンマグルタミルトランスペプチド、カタラーゼ、血漿トリグリセリド、HDLおよびLDLコレステロールレベル増加、等に関する生理学的障害を処置するために有用である。

【0139】

本発明の式Iの特に有用な化合物は血糖濃度および血清トリグリセリドレベルを低下させ、血清HDLコレステロールレベルを上昇させるのに有効なものである。

【0140】

従って、本発明の式Iの化合物は治療剤として有用であることが期待される。従って、本発明の1態様は、前記患者に標的の症状を処置するのに有効量の式Iの化合物を含有する組成物を投与することを含んで成る、患者（哺乳動物を含む）の前記に特定された様々な症状を処置する方法を含む。

【0141】

前記のように、式Iの化合物は単独でももしくは1種もしくは複数の更なる血糖降下剤と組み合わせて投与することができる。組み合わせ治療には、式Iの化合物および1種もしくは複数の更なる血糖降下剤を含有する単一の医薬投与調製物の投与並びに、式Iの化合物およびそれ自体別個の医薬投与調製物中のそれぞれの更なる血糖降下剤の投与が含まれる。例えば、式Iの化合物および血糖降下剤を錠剤もしくはカプセルのような単一経口投与組成物中で一緒に患者に投与することができるか、または各薬剤を別々の経口投与調製物として投与することができる。

【0142】

別々の投与調製物を使用する場合には、式Iの化合物および1種もしくは複数の更なる血糖降下剤は本質的に同時に投与するか（例えば、同時に）または別の時差を付けた時間（例えば連続的に）投与することができる。

【0143】

例えば式Iの化合物は下記の更なる血糖低下剤：インスリン；メトフォルミンもしくはブフォルミンのようなビグアニジン；アセトヘキサミド、クロロプロパミド、トラアザミド、トルブタミド、グリブリド、グリピジド、グリクラジドのようなスルホニル尿素；または例えばレパグリニドおよびナテグリニドのようなあらゆるその他のインスリン分泌促進剤；アガルボース、ヴォグリボースもしくはミグリトールのようなα-グリコシダーゼ阻害剤；またはCL-316, 243のようなβ₃-アドレナリン受容体アゴニスト、の1種もしくは複数と組み合わせて投与することができる。

【0144】

式Iの化合物はまた、当該技術分野で周知の、遊離塩基形態で、または組成物中に、並びに研究および診断において、または分析用参考基準として、等を使用することができる。従って、本発明は不活性担体および有効量の式Iの化合物もしくはその塩もしくはエステルから成る組成物を含む。不活性担体は担持される化合物と相互反応せず、担持される化合物に支持、運搬手段、塊、追跡できる物質等を与えるあらゆる物質である。有効量の化合物とは、実施されている具体的な方法に対して結果をもたらすかもしくは影響を与える量である。

【0145】

もう1つのアспектにおいて、本発明は、治療的に有効量の式Iの化合物を患者に投与することを含んで成る、患者の疾病状態（ここでその疾病は血中インスリン、血糖、遊離脂肪酸（FFA）、コレステロールもしくはトリグリセリドの生理学的有害レベルと関連する）を処理する方法を提供する。更なる態様において、本発明は治療的に有効量の式

10

20

30

40

50

I の化合物を患者に投与すること、および更に、治療的有効量の、例えば、インスリン、ビッグアニジン化合物等のような更なる血糖低下剤を投与することを含んで成る、患者の疾病状態（ここでその疾病は血中インスリン、血糖、遊離脂肪酸（FFA）もしくはトリグリセリドの生理学的有害レベルと関連する）を処理する方法を提供する。

【0146】

スルホニル尿素およびその他のインスリン分泌促進剤はインスリン放出を刺激することができることが知られているが、インスリン耐性に作用することができず、式 I の化合物はインスリン耐性に対して作用することができるので、これらの医薬の組み合わせ物はインスリン分泌不全およびインスリン耐性の双方と関連した症状のための治療剤として使用することができるが予見される。従って、本発明はまた、式 I の化合物および、例えばスルホニル尿素、ビッグアニジン、 β -アドレナリン受容体アゴニスト、 α -グリコシダーゼ阻害剤およびインスリンのような 1 種もしくは複数の更なる血糖降下剤を投与することを含んで成る、患者の II 型糖尿病を処置する方法を提供する。更に、式 I の化合物は異脂血症およびインスリン耐性をもつ患者の脂質プロファイルを改善するために、HMG Co-A 還元酵素阻害剤（スタチン）、胆汁酸結合樹脂またはフィブリン酸誘導体と組み合わせて使用することができる。式 I の化合物はまた、高血圧（例えばアンギオテンシン転化酵素（ACE）、 β -阻害剤、カルシウムチャンネル阻害剤）およびインスリン耐性もしくは 2 型糖尿病をもつ患者の体重を調節する薬剤と組み合わせて使用することができる。

10

【0147】

下記の具体的例は本明細書に記載の発明を具体的に示すために提示されるが、どんな方法でも本発明の範囲を制約するものと考えてはならない。

20

[具体的例]

HPLC-電子スプレー質量スペクトル（HPLC ES-MS）は 4 基のポンプ、可変性波長検出装置、YMC Pro C18 2.0 mm $\times$ 23 mm のカラムの付いた Hewlett-Packard 1100 HPLC および電子スプレーイオン化を伴う Finnigan LCQ イオントラップ質量分光光度計を使用して得た。HPLC 上では 4 分間にわたる 90% A から 95% B の勾配溶離を使用した。バッファー A は 98% 水、2% アセトニトリルおよび 0.02% TFA であり、バッファー B は 98% アセトニトリル、2% 水および 0.018% TFA であった。スペクトルは発生源におけるイオン数に従って可変のイオン時間を使用して 140 ~ 1200 amu で走査した。

30

【0148】

プロトン (^1H) 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルを、標準として Me_4Si (δ 0.00) もしくは残留プロトン化溶媒 (CHCl_3 δ 7.26; MeOH δ 3.30; DMSO δ 2.49) のいずれかで General Electric GN-Omega 300 (300 MHz) 分光計で測定した。炭素 (^{13}C) NMR スペクトルは基準として溶媒 (CDCl_3 δ 77.0; d_3 - MeOD ; δ 49.0; d_6 - DMSO δ 39.5) を伴う General Electric GN-Omega 300 (75 MHz) 分光計で測定した。

【0149】

キラル分離は 0.1% トリフルオロ酢酸を加えたヘキサン中イソプロパノールの勾配 (1% ~ 15%) で溶離する、市販の Chiracel (^{R}) AD HPLC カラムを使用して実施した。

40

略語および同義語

下記の略語を本明細書中に使用する時には、それらは下記の意味をもつ：

Ac ₂ O	無水酢酸
ADDP	1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン
anhy	無水
BOC	tert-ブトキシカルボニル
n-BuOH	n-ブタノール

50

t - Bu OH	t e r t - ブタノール	
t - Bu OK	カリウム t e r t - ブトキシド	
C D I	カルボニルジイミダゾール	
C D ₃ O D	メタノール-d ₄	
C e l i t e ^(R)	ケイソウ土フィルター剤、 ^(R) C e l i t e C o r p .	
C H ₂ C l ₂	メチレンクロリド	
C I - M S	化学イオン化質量分光分析	
c o n c	濃縮された	
D C C	ジシクロヘキシルカルボジイミド	
D C M	ジクロロメタン	10
d e	ジアステレオマー過剰	
D E A D	ジエチルアゾジカルボキシレート	
d e c	分解	
D I A	ジイソプロピルアミン	
D I B A L - H	水酸化ジイソブチルアルミナム	
D M A P	4 - (N , N - ジメチルアミノ) ピリジン	
D M E	ジメトキシエタン	
D M F	N , N - ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E D C I	1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイ ミド塩酸	20
e e	エナンチオマー過剰	
E L S D	蒸発性光線散乱検出器	
E S - M S	電子スプレー質量分光法	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール (1 0 0 %)	
E t S H	エタンチオール	
E t ₂ O	ジエチルエーテル	
E t ₃ N	トリエチルアミン	
G C - M S	ガスクロマトグラフィー質量分光法	30
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
I P A	イソプロピルアミン	
L A H	リチウムアルミナム水素化物	
L C - M S	液体クロマトグラフィー質量分光法	
L D A	リチウムジイソプロピルアミド	
m / z	質量対電荷比率	
M e C N	アセトニトリル	
N M M	4 - メチルモルホリン	
P h ₃ P	トリフェニルホスフィン	
P d (d p p f) C l ₂	[1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジク ロパラジウム (II)	40
P d (P P h ₃) ₄	テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)	
P d (O A c) ₂	酢酸パラジウム	
P (O) C l ₃	オキシ塩化リン	
R f	貯留因子 (T L C)	
R T	貯留時間 (H P L C)	
r t	室温	
T E A	トリエチルアミン	
T H F	テトラヒドロフラン	
T F A	トリフルオロ酢酸	50

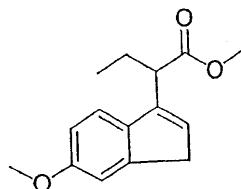
T L C 薄層クロマトグラフィー
 T M A D N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン
 T M S C l トリメチルシリルクロリド

実施例 1

メチル 2- (6-メトキシ-1H-インデン-3-イル) ブタノエートの調製

【0150】

【化17】



10

【0151】

オーブンで乾燥した 5-L 用 4 首丸底フラスコに温度計、コンデンサー、添加漏斗および機械的攪拌器を設置した。Ar 保護下で、メチルプロモブチレート (134.1 g、741 ミリモル) の溶液 (400 mL の無水 THF 中) を添加漏斗をとおして緩徐に添加しながら、5-メトキシ-1-インダノン (80.0 g、494 ミリモル)、Zn 粉末 (Lancaster、56.2 g、865 ミリモル) の懸濁物 (2 L の無水 THF 中) を 60 °C (内部温度) で攪拌した。添加終結後、反応混合物を 60 °C (内部温度) で 1 時間攪拌した。1 N の HCl 水溶液の後処理後に、反応物のアリコートの TLC 分析を実施した。反応終結後、それを氷水浴中で冷却し、次に 1 N の HCl 溶液 3 L を緩徐に添加した。ポット温度を 20 °C より低く維持した。次に混合物を 1 L の EtOAc で抽出した。有機層を pH 6.0 ~ 7.0 になるまで水で洗浄し、次に NaCl 飽和溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。溶媒除去および真空乾燥後、黄色油の生成物 (127、>99%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.28(d, 1H), 7.05(d, 1H), 6.82(dd, 1H), 6.22(s, 1H), 3.72(s, 3H), 3.60(m, 1H), 3.58(s, 3H), 3.28(s, 2H), 1.95(m, 1H), 1.80(m, 1H), 0.88(t, 3H).

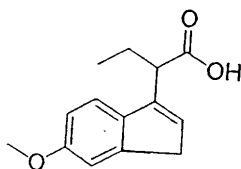
20

実施例 2 a

2- (6-メトキシ-1H-インデン-3-イル) ブタン酸の調製

【0152】

【化18】



30

【0153】

実施例 1 で調製したエステル (14.0 g、58.9 ミリモル) の溶液 (140 mL の MeOH 中) に KOH (6.4 g、113.8 ミリモル) の溶液 (5 mL の水中) を添加した。反応混合物を 60 °C (ポット温度) で 2 時間攪拌した。TLC が 70% の転化を示した。次に KOH (3.0 g、53.6 ミリモル) の溶液 (100 mL の水中) をポットに緩徐に添加した。1 時間後、反応を終結した。室温に冷却後、溶媒を減圧下除去した。残留物を水 500 mL に溶解し、次に EtOAc で洗浄した。水層を氷水浴中で冷却し、次に濃 HCl で pH < 3.0 に酸性化した。生成物を 300 mL の CH₂Cl₂ 中に抽出し、水 (2 × 100 mL) で洗浄し、次に Na₂SO₄ 上で乾燥した。Na₂SO₄ を濾去後、CH₂Cl₂ 溶液を木炭 3.0 g とともに 2 時間攪拌した。木炭を Celite (R) のパッドをとおして濾去した。溶媒の除去および真空乾燥後、主生成物 (12.5

40

50

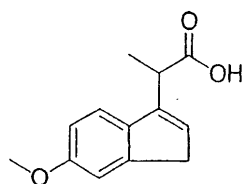
g、95%)を淡褐色の固体として得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.20(b, 1H), 7.30(d, 1H), 7.06(d, 1H), 6.82(dd, 1H), 6.22(s, 1H), 3.75(s, 3H), 3.45(t, 1H), 3.30(s, 2H), 1.90(m, 1H), 1.78(m, 1H), 0.90(t, 3H).

実施例 2 b

2-(6-メトキシ-1H-インデン-3-イル)プロパン酸の調製

【0154】

【化19】



10

【0155】

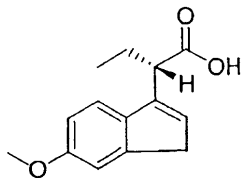
5-メトキシ-1-インダノンおよびメチル2-ブロモプロピオネートで出発することにより、実施例1および2aに記載のものと同様な方法を使用してこの基剤を調製した。収率：68%。 ^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7.34 (d, $J = 9$, 1H), 7.07 (d, $J = 2$, 1H), 6.85 (d, $J = 9$, $J = 2$, 1H), 6.32 (m, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.36 (m, 2H), 1.56 (d, $J = 7$, 3H).

実施例 3

(2S)-2-(6-メトキシ-1H-インデン-3-イル)ブタン酸の調製

【0156】

【化20】



20

【0157】

実施例2aで調製されたラセミ体のインデン酸(300g、1.29モル)の溶液(4.5Lの CH_3CN 中)に室温でキニン(324g、1.0モル)を添加した。混合物を1時間攪拌すると溶液になった。少量の不溶性粒子を真空下でマイクロ繊維のフィルターをとおして濾去した。次に濾液をAr下で1晩機械的に攪拌した。24時間後、少量の固体サンプルを採り、分析すると、76.2% eeを示した。更に2日後に攪拌を停止した。懸濁物を濾過した。濾過ケーキを CH_3CN ($3 \times 200\text{ mL}$)で洗浄し、次に40℃で3時間真空下乾燥した。この固体を4.5Lの CH_3CN とともに70℃で、すべての固体が溶液中に溶解するまで攪拌した。溶液を室温に緩徐に放置冷却した。生成された懸濁物を室温で24時間攪拌した。懸濁物を濾過した。濾過ケーキを CH_3CN ($3 \times 250\text{ mL}$)で洗浄し、次に40℃の真空下で24時間乾燥した。このキニン塩を白色固体(254.6g、35.4%収率、96.8% ee)として収集した。

30

【0158】

キニン塩(544.3g、0.98モル)を CH_2Cl_2 4.0Lに溶解すると透明な溶液を得た。それを底の弁をもつ22-Lの丸底フラスコ中で2NのHCl溶液4.0Lとともに激しく攪拌した。30分後、混合物を静置した。底層を分離し、上部水層を CH_2Cl_2 1Lで抽出した。合わせた CH_2Cl_2 層を水($3 \times 2.0\text{ L}$)でpH 5.0~6.0になるまで洗浄し、次に Na_2SO_4 上で乾燥した。溶媒の除去および真空下乾燥後にオフホワイトの固体として生成物(230.8g、99%、96.8% ee)を得た。 ^1H NMRは実施例2aに記載のラセミ物質のものと同様であった。

40

【0159】

50

同様な方法での母液の処理により (R) 異性体を与えた。あるいはまた、ラセミ化およびラセミ体の出発材料の回収を実施するために母液を水性塩基性条件にさらすことができる。

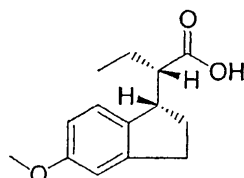
【0160】

実施例 4

(2S)-2-[(1S)-5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]ブタン酸の調製

【0161】

【化21】



10

【0162】

実施例 3 で得た生成物 (105 g、453 ミリモル)、 $\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3$ (21.0 g、5% 当量) およびトリエチルアミン (68.8 g、679.5 ミリモル) の溶液 (945 mL の EtOH および 105 mL の THF 中) を 60 psi の H_2 下で 2-L 圧力ビン中で 16 時間震盪させた。溶媒を減圧下除去した。生成された混合物を 1 N の HCl 溶液 1.5 L および CH_2Cl_2 1.5 L 中で撹拌した。水層を CH_2Cl_2 (2 × 250 mL) で抽出した。合わせた CH_2Cl_2 層を 1 L の 1 N の HCl で洗浄し、1 N の NaOH 溶液 1 L とともに撹拌した。有機層を 1 N の NaOH 溶液 (2 × 0.5 L) で抽出した。合わせた水層を CH_2Cl_2 (2 × 250 mL) で洗浄し、15 °C より低温で濃 HCl 溶液の緩徐な添加により酸性化 (pH 2.0 ~ 3.0) した。酸性混合物を CH_2Cl_2 (2 × 1.5 L) で抽出し、水 (2 × 0.5 L) で pH 5.0 ~ 6.0 になるまで洗浄した。生理食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥後、溶媒を減圧下蒸発させた。生成物 (101.0 g、95% 収率、96.8% ee) を淡黄色の油として得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.20(s, 1H), 7.04(d, 1H), 6.78(d, 1H), 6.66(dd, 1H), 3.70(s, 3H), 3.28(m, 1H), 2.72(m, 2H), 2.32(m, 1H), 2.06(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.50(m, 1H), 1.36(m, 1H), 0.82(t, 3H).

20

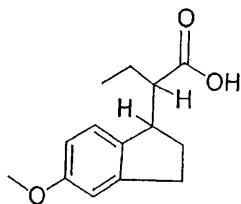
30

実施例 5 a

シン-2-[(5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]ブタン酸の調製

【0163】

【化22】



40

【0164】

ラセミ体のインデン酸 (実施例 2、980 mg、4.2 ミリモル)、 $\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3$ (139 mg、0.15 ミリモル)、 NaHCO_3 (378 mg、4.5 ミリモル) の懸濁物 (20 mL の EtOH 中) および H_2O (10 mL) を 500 mL の圧力ビン中で 60 psi の H_2 下で 30 時間震盪した。更なる $\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3$ (300 mg、0.33 ミリモル) を反応混合物に添加し、水素化を更に 3 日間継続した。この後、

50

減圧下でEtOHを除去し、残留物を水200mLで希釈した。黒色固体を濾去し、濾液をEtOAc (2×200mL)で洗浄した。次に水溶液を濃HClで酸性化し、CH₂Cl₂ (2×100mL)で抽出した。合わせたCH₂Cl₂層を生理食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。真空下で溶媒を除去すると、淡黄色の油 (600mg、60%)としてインダン酸を与えた。生成物混合物は、アンチ異性体に対しNMRピークδ7.11 (d, 1H)、シン異性体に対しδ7.03 (d, 1H)の統合比率 (ratio of integration)を使用するNMR分析により決定されたようにシン異性体有利のジアステレオマー混合物 (87:13)をもたらしした。

【0165】

生成物の光学異性体への分割は下記のように実施することができる：室温でシンインダン酢酸 [(2R, 1R)および(2S, 1S), 14.69g、62.7ミリモル]の機械的攪拌溶液 (290mLのアセトニトリル中)に、(R)−(+)-α−メチルベンジルアミン (8.49mL、65.9ミリモル)を一度に添加した。生成された混合物を1晩攪拌した。僅かな固体形成を認めた。反応混合物を濃縮乾燥し、残留物を加熱しながらアセトニトリル (200mL)に再溶解した。磁石攪拌を開始して、沈殿を開始させた。混合物を1晩攪拌した。固体を濾取し、少量の冷アセトニトリルで3回洗浄した。次に固体を1.5時間真空下乾燥した (8.1g、86% ee)。僅かに湿った固体をアセトニトリル (120mL)中で再結晶すると、(2S)−2−[(1S)−5−メトキシ−2, 3−ジヒドロ−1H−インデン−1−イル]ブタン酸、(R)−α−メチルベンジルアミン塩 (94.4% ee) 6.03gを与えた。第2の回収物は様々な濾液から収集した (0.89g、97.6% ee)。分割物の全体収率は31% (ラセミ体中の(2S, 1S)酸の最大含量に基づく)と62%。物質は実施例4で得たものと同一であった。

【0166】

この実施例および実施例4のものに対する光学純度もまたキラルHPLC；カラム：Chiracel AD、4.6 (I.D.)×250mm；移動相、A：ヘキサン中0.1% TFA (トリフルオロ酢酸)、B：IPA (イソプロピルアルコール)中0.1% TFA；方法、定組成物95%A (5%B)、20分；流速1.5mL/分；検出計 (UV)、284nm。4種の可能なジアステレオマーの貯留時間は5.163分 (2S, 1R)、6.255分 (2R, 1S)、10.262分 (2R, 1R)および14.399分 (2S, 1S)である。第1のロケーター (2Sもしくは2R)はカルボキシル基 (2位)に隣接する炭素の絶対配置を表わす、第2のロケーター (1Sもしくは1R)はインダン環炭素 (その1位)の絶対配置を表わす。

【0167】

各ピークの立体化学的指定 (stereochemical assignment)は化合物5の等量でない (シン/アンチ)ラセミ体のジアステレオマー混合物のキラルHPLC分析により決定され、4個の基線分割ピークを与えた。ピーク3と4、およびピーク1と2はUV統合 (integration)に基づいたエナンチオマー対を表わした。ピーク4の化合物の絶対配置はX−線構造分析により2S、1Sであることが決定された。次に対応するエナンチオマーのピーク3を2R、1R配置に確定して指定した。ピーク1は実施例4に記載のようなキラル酸 (実施例3)の還元から得られた少量の生成物への比較により (2S, 1R)−ジアステレオマー (貯留時間：5.363分、約0.97% area)に指定された。次に残りのピーク2は2R, 1S配置をもつ化合物に確定することができた。

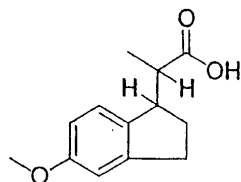
【0168】

実施例5b

シン−2−[5−メトキシ−2, 3−ジヒドロ−1H−インデン−1−イル]プロパン酸の調製

【0169】

【化 2 3】



【0170】

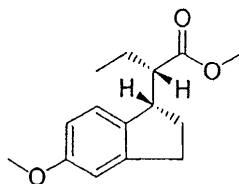
化合物を（ラセミ体）の実施例 2 b で出発して、実施例 4 に記載されたものと同様な方法を使用して、71%の収率で>99% de で調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.18 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8, 1H), 6.75 (d, J = 2, 1H), 6.67 (dd, J₁ = 8, J₂ = 2, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 2.72 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 0.89 (d, J = 7, 3H); ¹³C NMR (CD₂Cl₂) δ 12.626, 28.228, 31.950, 43.300, 46.445, 55.607, 110.054, 112.510, 124.552, 136.702, 146.411, 159.464, 182.330.

実施例 6

メチル (2S) - 2 - [(1S) - 5 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] ブタノエートの調製

【0171】

【化 2 4】



【0172】

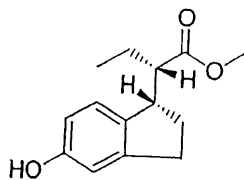
実施例 4 で調製した酸 (220.0 g、0.94 モル)、NaHCO₃ (237.0 g、2.82 モル)、CH₃I (200 g、1.41 モル) の懸濁物 (2.0 L の DMF 中) を室温の Ar 下で 18 時間攪拌した。NMR 分析が 95% 反応を示した。CH₃I (100 g) を添加し、更なる 24 時間室温で攪拌すると、反応の終結をもたらした。反応混合物を 4.0 L の水中に注入し、EtOAc (2 × 2 L) で抽出した。有機層を水 (2 × 1 L)、1 N の NaOH 溶液 1 L、水 (2 × 1 L) および 500 mL の生理食塩水で連続して洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。溶媒除去および真空乾燥後、生成物 (233 g、99%) を淡黄色の油として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.90 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 0.80 (t, 3H).

実施例 7

メチル (2S) - 2 - [(1S) - 5 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] ブタノエートの調製

【0173】

【化 2 5】



【0174】

実施例 6 で調製された化合物 (233 g、0.94 モル) の冷却溶液 (氷水浴) (2.

10

20

30

40

50

5 Lの CH_2Cl_2 中)に AlCl_3 (630 g、4.7モル)を Ar 下で緩徐に添加した。ポット温度を 20°C より下に維持し、反応物の色が紫に変化した。 EtSH (345 mL、4.7モル)を反応混合物に添加漏斗をとおして緩徐に添加し、内部温度を 15°C より下に維持した。 20°C より下で2時間攪拌後、NMR分析により反応は終結した。ポットの混合物を強力に攪拌しながら2.5 Lの氷水中に緩徐に注入した。有機層を分離し、水層を1 Lの CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた CH_2Cl_2 層を pH が6.0~7.0になるまで水(4×1 L)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。溶媒の除去および真空乾燥後、生成物(216、98%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 9.10(s, 1H), 6.78(d, 1H), 6.58(d, 1H), 6.50(dd, 1H), 3.60(s, 3H), 3.20(q, 1H), 2.70(m, 2H), 2.40(m, 1H), 2.08(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.50(m, 2H), 0.80(t, 3H).

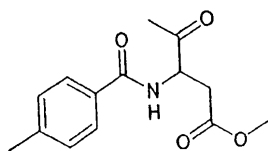
10

実施例 8

メチル 3-[(4-メチルベンゾイル)アミノ]-4-オキソペンタノエートの調製

【0175】

【化26】



20

【0176】

L-アルバargin酸β-メチルエステル塩酸(250 g、1.36モル)の懸濁物(4 Lの冷却($<5^\circ\text{C}$) CH_2Cl_2 中)に一定の流速で Et_3N (440 g、4.35モル)を添加し、次に Me_3SiCl (324 g、2.99モル)を緩徐に添加した。混合物を 25°C に暖め、1時間攪拌し、再度冷却し($<10^\circ\text{C}$)、p-トルオイルクロリド(205 g、1.36モル)を滴下した。混合物を16時間攪拌しながら放置して外気温に緩徐に暖めた。次に反応混合物を CH_2Cl_2 (500 mL)で希釈し、1 Nの HCl (500 mL)、生理食塩水(500 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。溶媒の除去および真空乾燥後、白色固体の生成されたアミド生成物(310 g、91%)を得た。次にピリジン(1.25 L)中に溶解し、DMA P(5 g)を添加した。無水酢酸(840 mL)を緩徐に添加し、次に反応物を 90°C で2時間加熱した。冷却した溶液を7 L氷水中に注入し、6 Lの EtOAc で抽出した。有機層を2 Nの HCl (3×1 L)および1 Nの NaOH (1 L)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濃縮すると白色固体(301 g、93%)として主題化合物を与えた。

30

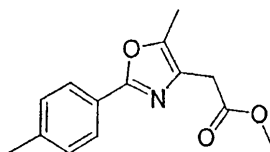
【0177】

実施例 9

メチル[5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]アセテートの調製

【0178】

【化27】



40

【0179】

実施例 8で調製した中間体(280 g、1.06モル)を無水酢酸(650 mL)に溶解し、次に濃 H_2SO_4 (60 mL)を緩徐に添加した。ポット温度は 80°C に達した。次に反応物を1時間 85°C に維持し、冷却し、無水酢酸を真空除去した。残留物を氷水(

50

2 L) 中に注入し、EtOAc (合計 4 L) で抽出した。次に有機層を 1 N の NaOH (500 mL) で 1 時間攪拌し、分離し、次に $MgSO_4$ で乾燥し、濃縮すると、緩徐に白色固体に固化した透明な油 (223 g、87%) として主題エステルを与えた。

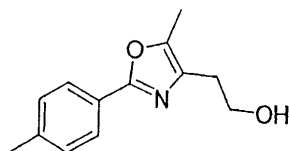
【0180】

実施例 10

2-〔5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル〕エタノールの調製

【0181】

【化28】



10

【0182】

実施例 9 で調製したオキサゾールエステル (300 g、1.22 モル) を THF (2.7 L) に溶解し、固体 $LiBH_4$ (26.6 g、1.22 モル) を温度を 45 °C より下に維持しながら 5 g ずつ添加した。添加後 1 時間以内に反応が終結した。溶媒を半量に減少させ、次に氷水 (3 L) 中に注入した。次に混合物を 1 N の HCl (1 L) を緩徐に添加することにより酸性化した。白色の沈殿物が形成され、濾取し、 P_2O_5 上でオープン乾燥すると所望のオキサゾールエステル (214 g、83%) を与えた。

20

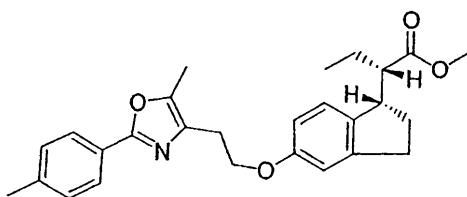
【0183】

実施例 11

メチル (2S)-2-((1S)-5-{2-〔5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル〕エトキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ブタノエートの調製

【0184】

【化29】



30

【0185】

実施例 7 で調製したヒドロキシインダンカルボキシレート (208 g、889 ミリモル)、実施例 10 で調製したオキサゾールアルコール (212 g、977 ミリモル)、ADDP (335 g、1.33 モル)、 Ph_3P (348 g、1.33 モル) の懸濁物 (6.0 L の無水 THF 中) を Ar 下で室温で攪拌した。反応は ^1H NMR により追跡した。2 日後に更なる進展を認めなかった。固体を濾去後、THF を減圧下除去した。残留混合物を 3 L の EtOAc/ヘキサンの 50/50 混合物中で 10 分間攪拌し、更なる固体が形成され、濾去した。濾液を濃縮し、EtOAc/ヘキサンの 25/75 混合物で同様な処理をした。溶媒除去後、生成された油状混合物を溶媒として CH_2Cl_2 (10.0 L) および 20% CH_3CN/CH_2Cl_2 (10.0 L) を使用するシリカゲル (3.0 kg) のカラム上で精製した。生成物を含む画分を回収し、次に濃縮した。粗混合物を 4.0 L の CH_2Cl_2 に溶解し、未反応のヒドロキシ化合物を 1 N の NaOH (3 × 1 L) で洗浄することにより除去した。 CH_2Cl_2 層を Na_2SO_4 上で乾燥した。溶媒の除去および真空乾燥後、生成物 (358 g、93%) を淡黄色油として得た。 ^1H NM

40

50

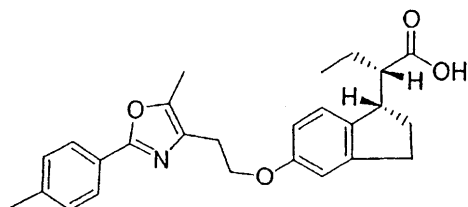
R (DMSO- d_6) δ 7.78(d, 2H), 7.30(d, 2H), 6.90(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.65(dd, 1H), 4.15(t, 2H), 3.60(s, 3H), 3.25(q, 1H), 2.90(t, 2H), 2.75(m, 2H), 2.40(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.05(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.50(m, 2H), 0.80(t, 3H).

実施例 12

(2S)-2-((1S)-5-{2-[5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]エトキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ブタン酸の調製

【0186】

【化30】



10

【0187】

LiOH (90.4 g, 3.76 mol) の溶液 (1.3 L の水および 1.3 L の MeOH 中) に実施例 11 で調製したエステル (325 g, 0.75 mol) の溶液 (3.9 L の THF 中) を室温で添加した。溶液は濁った。この混合物を 60℃ に (ポット温度) 4 時間加熱し、TLC (50% EtOAc/ヘキサン) 分析により約 50% 転化が示された。LiOH (30.1 g, 1.25 mol) の溶液 (200 mL の水中) を反応混合物に添加した。2 時間後、TLC 分析が約 85% の反応を示した。再度 LiOH (30.1 g, 1.25 mol) の溶液 (200 mL の水中) を反応混合物に添加した。2 時間後、TLC 分析が非常に少量の出発エステルが残留したことを示した。反応混合物を室温に冷却後、THF および MeOH を減圧下で除去した。固体が溶解するまで残留物を水で希釈した (合計 60 L の水が使用された)。pH 2.0~3.0 になるまで濃 HCl 溶液をこの水溶液に緩徐に添加した。固体を濾取し、1 晩家庭真空下 (under house vacuum) 乾燥した。この固体を 15 L の EtOAc および 2 L の 1N HCl 溶液とともに 30 分間攪拌した。EtOAc 層を分離し、1N HCl 溶液 (2×1 L) で洗浄した。次に有機相を水 (4×2 L) で pH=5.0~6.0 になるまで洗浄した。Ar 保護下で、EtOAc 溶液を常圧下蒸溜により 2.5 L に減少させ、次にかき回さずに室温に冷却した。白色固体が析出した。氷水浴中で更に 2 時間冷却後、固体を濾取し、500 mL の冷 EtOAc で洗浄した。一定の重量になるまで 35℃ で高度真空下で乾燥後、最終生成物 (266 g, 81%, 98% ee) を白色結晶として回収した。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.82(d, 2H), 7.20(d, 2H), 7.05(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.70(dd, 1H), 4.20(t, 2H), 3.42(q, 1H), 2.95(t, 2H), 2.80(m, 2H), 2.50(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.20(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.65(m, 1H), 1.45(m, 1H), 0.90(t, 3H). キラル純度、99% ee, $[\alpha]_D^{25} +16.11$ (CHCl₃), mp 149.5-150.5℃.

20

30

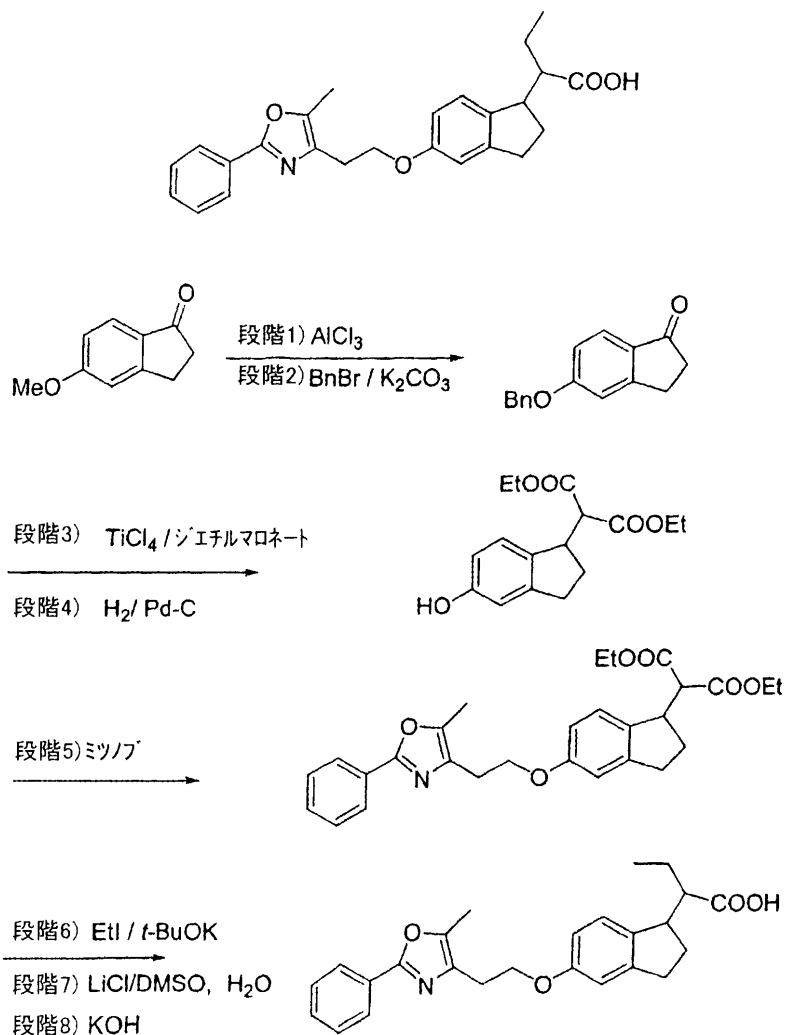
実施例 13

2-{5-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}ブタン酸の調製

【0188】

40

【化 3 1】



10

20

30

【0189】

段階1. 5-メトキシインダノン(10g)の溶液(150mLのトルエンに溶解)に AlCl_3 (15g)を添加した。混合物を沈殿物が現れるまで4時間還流した。生成された混合物を冷却し、氷水(150mL)中に注入した。沈殿物を濾取し、水で洗浄し、次に空気乾燥すると、所望の生成物(8.5g、90%)を与えた。

【0190】

段階2. ベンジルブロミド(17g)、5-ヒドロキシインダノン(15g)、 K_2CO_3 (20g)およびアセトン200mLを丸底フラスコ(500mL)中で混合した。混合物を1時間還流した。 K_2CO_3 を濾去し、濾液を蒸発させた。生成された残留物を EtOAc から結晶化すると18gの生成物(75%)を与えた。

40

【0191】

段階3. 5-ベンジルオキシインダノン(1.14g、4.79ミリモル)およびジエチルマロネート(0.844g、5.29ミリモル)の溶液(20mLのTHF中)をアルゴン下で0℃に冷却し、 TiCl_4 (10mL、 CH_2Cl_2 中で1M)を滴下した。ピリジン(2mL)を最後に添加した。生成された混合物を室温で1晩攪拌した。濾過後、 EtOAc (30mL)を濾液に添加した。有機層を生理食塩水(20mL×3)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより分離すると、生成物800mg(50%)を与えた。

【0192】

段階4. 段階3の生成物(1.7g)を MeOH (25mL)に溶解し、 Pd-C (

50

300 mg) を MeOH 中のスラリーとして添加し、パールシェーカー (Parr shaker) 中で 60 psi の H₂ 下で 6 時間放置した。濾過および濃縮後、生成物 1.2 g を得た (92%)。

【0193】

段階 5. P(Ph)₃ (420 mg) および ADDP (420 mg) を 0℃ で THF (5 mL) に溶解し、10 分間攪拌した。オキサゾール (300 mg) およびフェノール (430 mg) の THF 溶液をフラスコに添加した。生成された混合物を 24 時間攪拌し、濾過した。濾液を蒸発させ、生成された残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより分離すると、生成物 (320 mg、45%) を与えた。

【0194】

段階 6. 段階 5 で調製した中間体 (160 mg) を THF (5 mL) に溶解し、ヨウドエタン (0.5 mL) および t-BuOK (50 mg) を溶液に添加し、1 晩攪拌した。濾過後、生成物を TLC を使用して分離すると、100 mg (65%) を与えた。

【0195】

段階 7. 段階 6 で調製した中間体 (30 mg) を DMSO (1 mL) に溶解した。LiCl (160 mg) をフラスコに添加した。混合物を 5 時間還流した。生成された混合物から生成物を TLC により分離すると、13 mg (52%) を与えた。

【0196】

段階 8. 段階 7 で調製した中間体を実施例 2 に記載されたように KOH 水溶液中の加水分解にかけると、生成物を得た。LC-MS, RT 3.57 分、M+1 406; ¹H NMR (CD₂Cl₂): δ 0.93 (t, 3H), 1.40-1.70 (m, 2H), 1.80-2.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.20-3.40 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.90 (m, 2H).

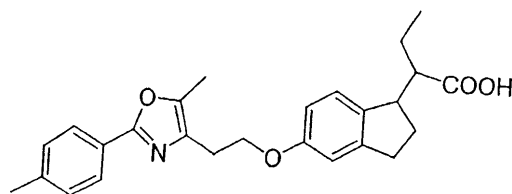
場合により、概説の節に記載されたキラル HPLC 分離法と一緒に実施例 1～13 の方法を使用し、かつ適当な出発材料を使用することにより、下記を調製し、類似の方法で特徴を示した：

実施例 14

2- (5- {2- [5-メチル-2- (4-メチルフェニル) -1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ブタン酸

【0197】

【化 32】



【0198】

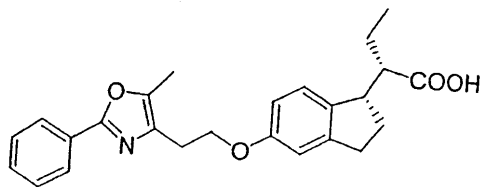
LC-MS, RT 3.70 分、M+1 420; ¹H NMR (CD₂Cl₂): δ 0.93 (t, 3H), 1.40-1.70 (m, 2H), 1.80-2.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.20-3.40 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.80 (m, 2H).

実施例 15

(2S) -2- { (1S) -5- [2- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) エトキシ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル} ブタン酸

【0199】

【化 3 3】



【0200】

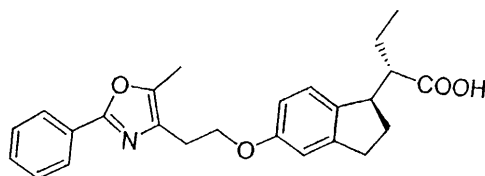
エナンチオマーはキラルHPLCにより単離された。LC-MS, RT 3.57 分, M+1 406; ¹H NMR (CD₂Cl₂): δ 0.93 (t, 3H), 1.48 (ddq, 1H), 1.68 (ddq, 1H), 1.93 (dddd, 1H), 2.18 (dddd, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.50 (ddd, 1H), 2.77 (ddd, 1H), 2.87 (ddd, 1H), 2.96 (t, 2H), 3.42 (ddd, 1H), 4.19 (t, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.97 (dd, 2H). ¹³C NMR: δ 10.4, 12.4, 22.4, 26.6, 29.5, 31.8, 46.5, 51.8, 67.2, 110.9, 113.0, 124.7, 126.2, 128.1, 129.1, 130.2, 133.2, 137.1, 145.6, 146.3, 158.7, 159.7, 180.4.

実施例 16

(2S)-2-[(1R)-5-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]ブタン酸

【0201】

【化 3 4】



【0202】

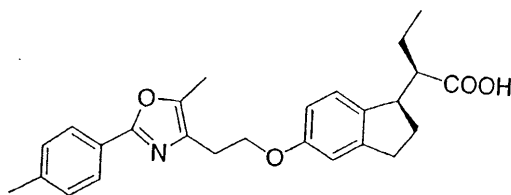
エナンチオマーはキラルHPLCにより単離された。LC-MS, RT 3.57 分, M+1 406; ¹H NMR (CD₂Cl₂): δ 0.93 (t, 3H), 1.61 (ddq, 1H), 1.69 (ddq, 1H), 1.99 (dddd, 1H), 2.19 (dddd, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.52 (ddd, 1H), 2.73 (ddd, 1H), 2.89 (ddd, 1H), 3.11 (t, 2H), 3.31 (ddd, 1H), 4.21 (t, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 8.05 (dd, 2H). ¹³C NMR: δ 10.5, 12.2, 23.8, 24.8, 30.3, 31.5, 46.4, 50.9, 66.1, 110.8, 112.6, 125.9, 127.4, 123.6, 129.8, 133.3, 129.7, 137.0, 148.4, 146.5, 158.2, 160.5, 181.0.

実施例 17

(2R)-2-[(1R)-5-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]ブタン酸

【0203】

【化 3 5】



【0204】

エナンチオマーはキラルHPLCにより単離された。LC-MS, RT 3.70 分, M+1 420; ¹

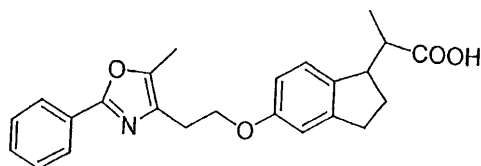
$^1\text{H NMR}$ (CD_2Cl_2): δ 0.95 (t, 3H), 1.40(m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.40 (dd, 1H), 4.20 (t, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.80 (m, 2H).

実施例 18

2 - (5 - {2 - [5 - メチル - 2 - フェニル - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] エトキシ} - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) プロパン酸

【0205】

【化36】



10

【0206】

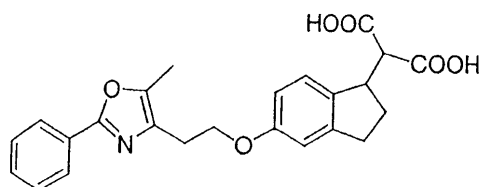
LC-MS, RT 3.41 分, $M+1$ 392; $^1\text{H NMR}$ (CD_2Cl_2): δ 1.10 (d, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.70-3.00 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.45 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.45 (m, 3H), 8.00 (m, 2H).

実施例 19

2 - {5 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル} マロン酸

【0207】

【化37】



20

30

【0208】

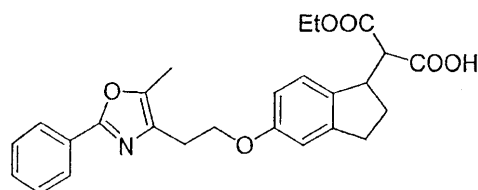
LC-MS, RT 3.00 分, $M+1$ 422; $^1\text{H NMR}$ (CD_2Cl_2): δ 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 3H), 2.60-3.00 (m, 3H), 3.40 (t, 2H), 3.70 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.95 (m, 2H).

実施例 20

3 - エトキシ - 2 - {5 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル} - 3 - オキソプロパン酸

【0209】

【化38】



40

【0210】

LC-MS, RT 3.39 分, $M+1$ 450; $^1\text{H NMR}$ (CD_2Cl_2): δ 1.20 (t, 3H), 2.00 (m, 1H), 2.30 (m

50

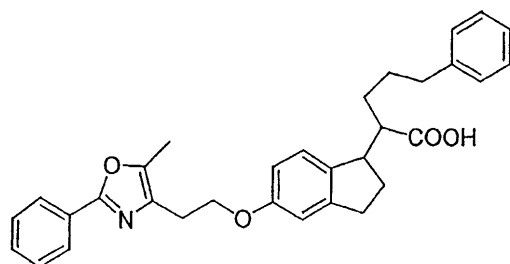
, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.10 (t, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.20 (t & q, 4H), 6.70 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 8.00 (m, 2H).

実施例 2 1

2 - { 5 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル } フェニルペンタン酸

【 0 2 1 1 】

【 化 3 9 】



10

【 0 2 1 2 】

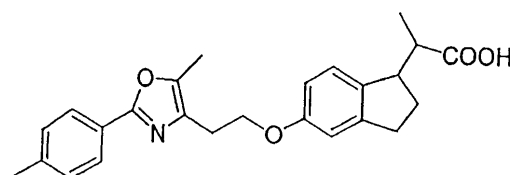
LC-MS, RT 3.98 分, M+1 396; ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 1.40-1.80 (m, 4H), 1.90-2.20 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.40-3.00 (m, 5H), 2.90 (t, 2H), 3.35 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.90-7.20 (m, 6H), 7.30 (m, 3H), 7.95 (m, 2H).

実施例 2 2

2 - (5 - { 2 - [5 - メチル - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) プロパン酸

【 0 2 1 3 】

【 化 4 0 】



30

【 0 2 1 4 】

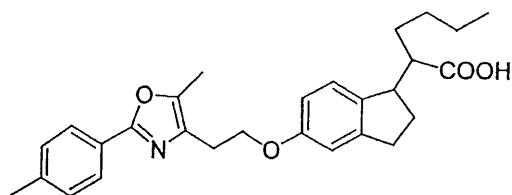
LC-MS, RT 3.52 分, M+1 406; ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 1.10 (d, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.70-3.00 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.40 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.80 (d, 2H).

実施例 2 3

2 - (5 - { 2 - [5 - メチル - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ヘキサン酸

【 0 2 1 5 】

【 化 4 1 】



40

【 0 2 1 6 】

LC-MS, RT 3.92 分, M+1 448; ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 0.93 (t, 3H), 1.10-1.30 (m, 4H), 1

50

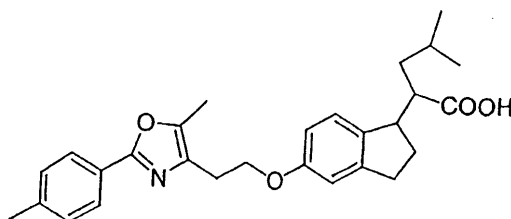
.40-1.70 (m, 2H), 1.80-2.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.20-3.40 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.80 (d, 2H).

実施例 2 4

4-メチル-2-(5-{2-[5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]エトキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ペンタン酸

【0217】

【化42】



10

【0218】

LC-MS, RT 4.00 分, M+1 448; ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 0.93 (m, 6H), 1.20 (m, 1H), 1.40-1.70 (m, 2H), 1.80-2.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.20-3.40 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 8.40 (d, 2H).

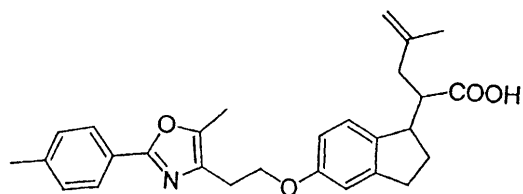
20

実施例 2 5

4-メチル-2-(5-{2-[5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]エトキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4-ペンタン酸

【0219】

【化43】



30

【0220】

LC-MS, RT 3.74 分, M+1 446; ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 1.60 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.80-2.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.20-3.40 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 5.60 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.80 (d, 2H).

実施例 2 6

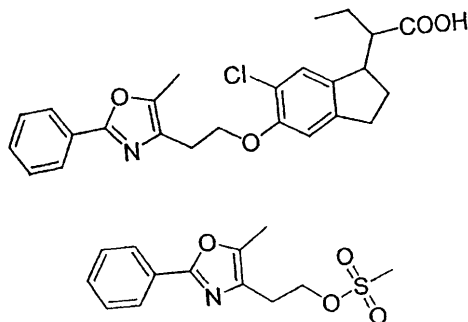
2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エチルメタンスルホネートおよびメチル2-(6-クロロ-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ブタノエートを介する

2-{6-クロロ-5-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}ブタン酸の調製

【0221】

40

【化 4 4】



10

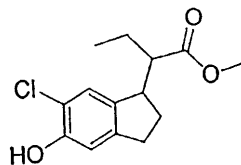
【0 2 2 2】

段階 1. 2-フェニル-4-メチル-5-ヒドロキシエチルオキサゾール (500 mg、2.5 ミリモル) の溶液 (12.5 mL の THF 中) にメタンスルホンクロリド (0.21 mL、2.75 ミリモル) およびトリエチルアミン (0.42 mL、3 ミリモル) を添加した。反応溶液を室温でアルゴン下で 2 時間攪拌し、次に真空濃縮した。生成された残留物を酢酸エチル中に取り込み、1% 塩酸水溶液で (3 回) および生理食塩水で洗浄した。次に硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空濃縮すると、(617 mg、88%) を与えた。ES-MS m/z 282 ($(M+H)^+$); HPLC RT 2.67; ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 2.33 (s, 3H), 2.89 (t, 2H), 3.13 (s, 3H), 4.41 (t, 2H), 7.47-7.51 (m, 3H), 7.88-7.91 (m, 2H).

20

【0 2 2 3】

【化 4 5】



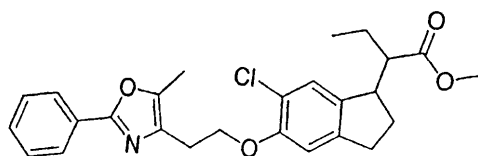
【0 2 2 4】

段階 2. 塩化スルフリル (0.035 mL、0.43 ミリモル) をメチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-(2-ブタノエート) (100 mg、0.43 ミリモル) の溶液 (2.15 mL の酢酸中) に添加した。反応溶液を室温で 30 分間攪拌し、次に真空濃縮した。生成された残留物を酢酸エチル中に取り込み、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および生理食塩水で洗浄した。次にそれを硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空濃縮すると、粗製黄色油として所望の中間体 63 mg を与え、それを更なる精製なしに継続した。GC-MS 269, ($(M+H)^+$); GC RT (分) 8.71; ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 0.81 (t, 3H), 1.40-1.63 (m, 2H), 1.77-1.88 (m, 1H), 2.00-2.15 (m, 1H), 2.40-2.80 (m, 3H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 6.76 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 9.84 (s, 1H).

30

【0 2 2 5】

【化 4 6】



【0 2 2 6】

段階 3. 段階 2 で得た生成物 (30.5 mg、0.12 ミリモル) の溶液 (0.6 mL の DMF 中) を氷浴中で 0 °C に冷却した。次に油中の水素化ナトリウム (5.2 mg、

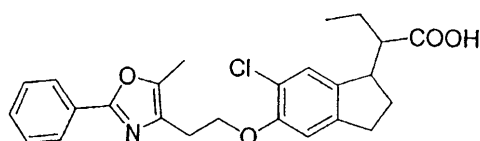
40

50

0.13ミリモル)の60%分散物を添加し、氷浴を外した。反応混合物を室温で1時間攪拌後、段階1からのメシラート(34mg、0.12ミリモル)を添加した。反応混合物を50℃で24時間加熱し、次に0℃に冷却した。更なる9.6mgのNaH(油中60%分散物)を添加し、2時間加熱を再開し、その後反応混合物を室温に冷却し、48時間攪拌した。ここで、酢酸エチルを添加し、有機溶液を水および生理食塩水(3回)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空濃縮した。生成された残留物を溶離剤として5:1ヘキサン:酢酸エチルを使用することによるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、ジアステレオマーの混合物(3:1)として生成物(19mg、35%)を与えた。ES-MS m/z 454 ((M+H)⁺); HPLC RT (分) 4.21; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 0.80 (t, 3H), 1.38-1.63 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.51-2.57 (m, 1H), 2.63-2.84 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 3.19-3.25 (m, 1H), 3.49 (s, 2.3H), 3.58 (s, 0.7H), 4.22 (t, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.43-7.51 (m, 3H), 7.85-7.90 (m, 2H).

【0227】

【化47】



【0228】

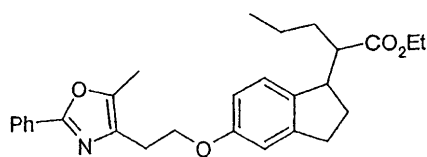
段階4. 標準加水分解条件下で、段階3からのエステルを酸(ジアステレオマーの混合物3:2)に転化させた: ES-MS m/z 440 ((M+H)⁺); HPLC RT (分) 3.69; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 0.83 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 4.21 (t, 2H), 7.00-7.02 (d, 1H), 7.12 (s, 0.24H), 7.21 (s, 0.37H), 7.47-7.48 (m, 3H), 7.87-7.90 (m, 2H).

実施例27

エチル2-〔5-〔2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ〕-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕ペンタノエートの調製

【0229】

【化48】



【0230】

Ar(g)流下で冷却した、オーブンで乾燥した15mL丸底フラスコおよび攪拌棒にエチル2-〔5-〔2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ〕-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕酢酸(0.070g、0.17ミリモル)を充填し、次に0.2mL THFを添加した。次に攪拌溶液を-78℃に冷却し、次にリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.0Mヘキサン溶液、0.86mL、0.86ミリモル)を滴下した。塩基の添加完了時、溶液を-78℃で1時間攪拌させ、次にヨウドプロパン(0.142g、0.86ミリモル)をシリンジをとおして添加した。次に内容物を室温に緩徐に暖め、1時間維持した。フラスコの内容物を5mLのNH₄Cl水溶液中に注入し、次に酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥し、真空濃縮すると、無色のフィルム3.0mg(4.0%収率)を与えた。生成物は下記を有した:¹H NMR (300 MHz, d₆-アセトン) δ 7.96 (dd, 8.1, 1.5 Hz, 2H), 7.48 (m, 3H), 6.99 (d, 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, 2.7 Hz, 1H),

6.70 (dd, 8.1, 2.7 Hz, 1H), 4.22 (t, 6.9 Hz, 2H), 4.11 (q, 7.2 Hz, 2H), 3.33 (q, 6.6 Hz, 1H), 2.94 (t, 6.9 Hz, 2H), 2.78 (m, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.14 (m, 2 H), 1.91 (m, 1H), 1.63 (qt, 10.2, 3.9Hz, 2H), 1.21 (t, 7.2 Hz, 3 H), 0.852 (t, 7.5 Hz, 3 H); 質量分光分析は MH^+ 448.2 を与えた ($C_{28}H_{33}NO_4$ の分子量の計算値= 447.57).

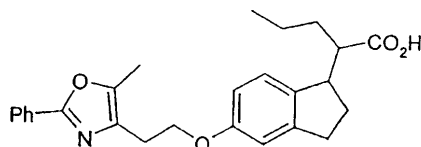
実施例 2 8

2- {5- [2- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) エトキシ] -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル} ペンタン酸の調製

【0231】

【化49】

10



【0232】

実施例 2 につき前記の方法による実施例 2 7 の生成物の加水分解により下記を伴う生成物を与えた: ^1H NMR (300 MHz, d_6 -アセトン); δ 7.96 (dd, 8.1, 1.5 Hz, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.10 (d, 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, 2.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, 8.1, 2.7 Hz, 1H), 4.22 (t, 6.9 Hz, 2H), 3.40 (m, 1H), 2.91 (t, 6.9 Hz, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 0.859 (td, 6.9, 1.5 Hz, 3H); 質量分光分析は MH^+ 420.1 を与えた ($C_{26}H_{29}NO_4$ の分子量の計算値= 419.51).

20

実施例 2 9

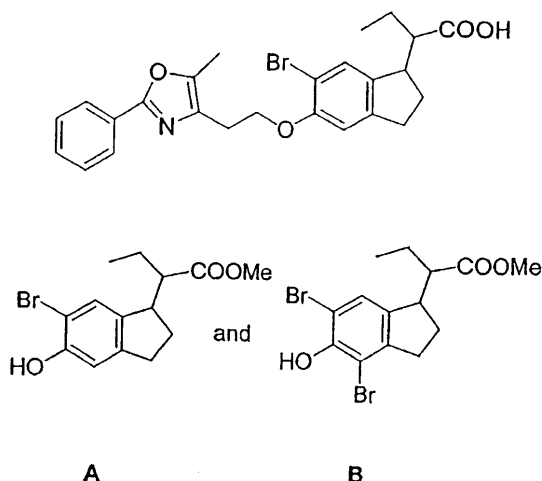
メチル 2- (6-ブromo-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル) ブタノエートを介する

2- {6-ブromo-5- [2- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) エトキシ] -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル} ブタン酸の調製

【0233】

【化50】

30



40

【0234】

段階 1. 臭素 (0.032 mL, 0.60 ミリモル) の溶液 (3 mL のジオキサン中) を 15 分間 0℃ に冷却し、その後 2- (5-ヒドロキシ-インデン-1-イル) -酪酸メチルエステル (141 mg, 0.60 ミリモル) の溶液 (3 mL のジオキサン中) を添加した。5 分後に、氷浴を外し、反応物を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を回転蒸発により

50

除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 8 % EtOAc）により精製すると、モノブロモ中間体（A）（145 mg、77 %）およびジブロモ中間体（B）（20 mg）の無色の油を得た。

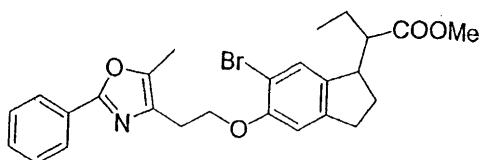
A: $R_f = 0.46$ (4 : 1 ヘキサン : EtOAc); GC-MS (+Cl): $m/z = 313$ (M^+); ^1H NMR (DMSO - d_6): δ 0.840 (m, 3H), 1.511 (m, 2H), 1.905 (m, 1H), 2.091 (m, 1H), 2.410 - 2.793 (m, 3H), 3.212 (m, 1H), 3.505 および 3.512 (s, 3H), 6.713 および 6.753 (s, 1H), 7.034 および 7.274 (s, 1H), 9.932 および 9.934 (s, OH).

B: $R_f = 0.30$ (4 : 1 ヘキサン : EtOAc); GC-MS (+Cl): $m/z = 393$ (M^+); ^1H NMR (DMSO - d_6): δ 0.817 (m, 3H), 1.459 - 1.596 (m, 2H), 1.910 (m, 1H), 2.101 (m, 1H), 2.433 - 2.768 (m, 3H), 3.371 (m, 1H), 3.400 および 3.596 (s, 3H), 7.168 および 7.357 (s, 1H), 9.535 および 9.542 (s, OH).

10

【0235】

【化51】



【0236】

20

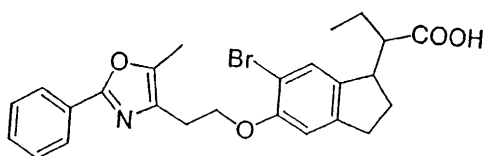
段階 2. 前記の段階 1 の（A）（118 mg、0.38 mmol）の溶液（3.8 mL の DMF 中）に NaH（鉱油中 60 %、30 mg）を添加した。1 時間後、実施例 26 の段階 1 で調製したメシラートを添加した。混合物を 30 時間 50 °C に加熱した。溶液を水で希釈し、次に酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水および生理食塩水で洗浄し、次に乾燥（ Na_2SO_4 ）し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 10 % 酢酸エチル）により精製すると、生成物（63 mg、34 %）を与えた。

; $R_f = 0.46$ (2 : 1 ヘキサン : EtOAc); ESI-MS: $m/z = 498$ (MH^+); ^1H NMR (DMSO - d_6): δ 0.847 (m, 3H), 1.468 (m, 2H), 1.812 (m, 1H), 2.146 (m, 1H), 2.340 (s, 3H), 2.525 - 2.788 (m, 3H), 2.902 (m, 2H), 3.236 (m, 1H), 3.481 および 3.586 (s, 3H), 4.211 (m, 2H), 6.969 (s, 1H), 7.347 および 7.386 (s, 1H), 7.452 (m, 3H), 7.833 (m, 2H).

30

【0237】

【化52】



【0238】

40

段階 3. 段階 2 からの生成物（5.6 mg）の溶液（メタノール中）に、3 N の KOH（1 mL）を添加し、次に濁った溶液が透明になるまで THF を添加した。混合物を 1 晩還流した。濃 HCl を添加して pH を 2 に調整し、次に酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、乾燥し、濃縮すると白色固体（4 mg）を与えた。 $R_f = 0.18$ (2 : 1 ヘキサン : EtOAc); ESI-MS: $m/z = 484$ (MH^+); ^1H NMR (DMSO - d_6): δ 0.832 (m, 3H), 1.468 (m, 2H), 1.812 (m, 1H), 2.146 (m, 1H), 2.405 (m, 1H), 2.788 (m, 2H), 2.904 (m, 2H), 3.015 (m, 1H), 3.136 および 3.138 (s, 3H), 4.209 (m, 2H), 6.987 および 7.344 (s, 1H), 6.972 および 7.251 (s, 1H), 7.487 (m, 3H), 7.882 (m, 2H).

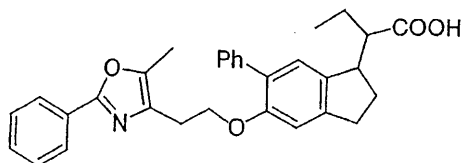
実施例 30

50

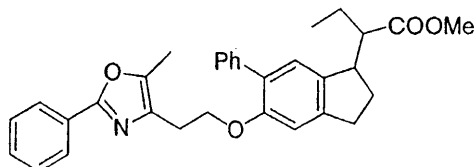
メチル 2- { 5- [2- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) エトキシ] - 6-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル } ブタノエートを介する 2- { 5- [2- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) エトキシ] -フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル } ブタン酸の調製

【 0 2 3 9 】

【 化 5 3 】



10



【 0 2 4 0 】

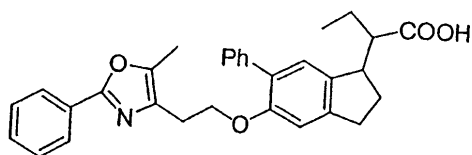
20

段階 1. 実施例 29 の段階 2 の生成物および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ の混合物 (1.5 mL の THF 中) を 30 分間室温で攪拌した。次にフェニルボロン酸 (13.2 mg、0.108 ミリモル) および 2 N の NaOH を溶液中に添加した。混合物を 14 時間加熱還流した。溶液を放置冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を生理食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。粗生成物をヘキサン中 5 % の酢酸エチルで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製すると、所望の生成物 (8.6 mg) を得た。 $R_f = 0.48$ (2:1 ヘキサン:EtOAc); ESI-MS: $m/z = 496$ (MH^+); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.804 (m, 3H), 1.541 (m, 2H), 1.880 (m, 1H), 1.987 (m, 1H), 2.090 (s, 3H), 2.247 - 2.698 (m, 3H), 2.791 (m, 2H), 3.199 (m, 1H), 3.524 and 3.537 (s, 3H), 4.190 (m, 2H), 6.970 (s, 1H), 7.062 (s, 1H), 7.275 (m, 5H), 7.472 (m, 3H), 7.868 (m, 2H).

30

【 0 2 4 1 】

【 化 5 4 】



【 0 2 4 2 】

40

段階 2. エステルを前記の方法により加水分解すると生成物を与えた。: $R_f = 0.16$ (2:1 ヘキサン:EtOAc); ESI-MS: $m/z = 482$ (MH^+); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.923 (m, 3H), 1.504 (m, 2H), 1.812 (m, 1H), 2.146 (m, 1H), 2.188 (s, 3H), 2.334 (m, 2H), 2.432 (m, 2H), 2.539 (m, 1H), 2.625 (m, 1H), 4.287 (m, 2H), 7.059 (s, 1H), 7.160 (s, 1H), 7.351 (m, 5H), 7.544 (m, 3H), 7.971 (m, 2H).

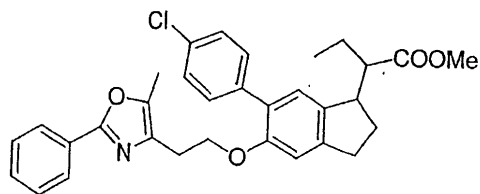
実施例 31

メチル 2- { 6- (4-クロロフェニル) - 5- [2- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) エトキシ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル } ブタノエートの調製

【 0 2 4 3 】

50

【化 5 5】



【0 2 4 4】

実施例 29 の段階 2 で調製した生成物の混合物 (71.4 mg、0.14 ミリモル)、 NaHCO_3 (14.3 mg、0.17 ミリモル)、4-クロロフェニルボロン酸 (26.8 mg、0.17 ミリモル) の混合物 (1.5 mL のエチレングリコールジメチルエーテルおよび 0.4 mL の水中) を 20 分間脱気した。次に $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ を溶液に添加した。混合物を 2 日間加熱還流した。次に混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 10% EtOAc) で精製すると所望の生成物 (25 mg) を得た。 $R_f = 0.51$ (2:1 ヘキサン:EtOAc); ES/MS: $m/z = 530$ (MH^+); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.841 (m, 3H), 1.557 (m, 2H), 1.888 (m, 1H), 1.987 (m, 1H), 2.146 (s, 3H), 2.247 - 2.698 (m, 3H), 2.791 (m, 2H), 3.214 (m, 1H), 3.487 and 3.5538 (s, 3H), 4.189 (m, 2H), 6.993 (s, 1H), 7.080 (s, 1H), 7.308 (s, 4H), 7.493 (m, 3H), 7.868 (m, 2H).

10

20

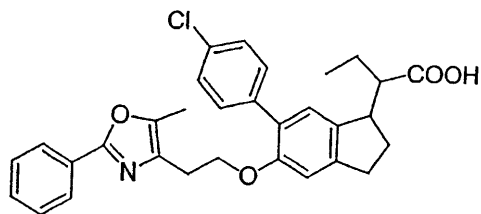
実施例 26 ~ 31 に対する前記の方法を使用し、適当な出発物質を置き換えることにより、下記の化合物が生成され、特徴を調べられた:

実施例 32

2- {6-クロロ-5- [2- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) エトキシ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル} ブタン酸

【0 2 4 5】

【化 5 6】



30

【0 2 4 6】

ES/MS: $m/z = 516$ (MH^+); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.847 (m, 3H), 1.557 (m, 2H), 1.888 (m, 1H), 1.987 (m, 1H), 2.137 (s, 3H), 2.247 - 2.687 (m, 3H), 2.819 (m, 2H), 3.234 (m, 1H), 4.187 (m, 2H), 6.994 (s, 1H), 7.089 (s, 1H), 7.298 and 7.308 (m, 4H), 7.484 (m, 3H), 7.869 (m, 2H).

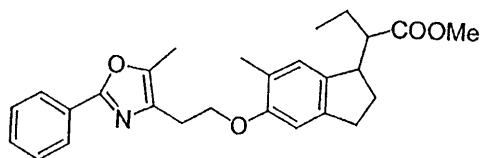
実施例 33

メチル 2- {6-メチル-5- [2- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) エトキシ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル} ブタノエート

40

【0 2 4 7】

【化 5 7】



【 0 2 4 8】

$R_f = 0.23$ (2:1 ヘキサン:EtOAc); ESI-MS: $m/z = 434$ (MH^+); ^1H NMR (DMSO - d_6): δ 0.804 (m, 3H), 1.522 (m, 2H), 1.830 (m, 1H), 1.987 (m, 1H), 2.037 (s, 3H), 2.335 (s, 3H), 2.410 - 2.550 (m, 3H), 2.901 (m, 2H), 3.146 (m, 1H), 3.507 (s, 3H), 4.163 (m, 2H), 6.777 (s, 1H), 6.939 (s, 1H), 7.483 (m, 3H), 7.875 (m, 2H).

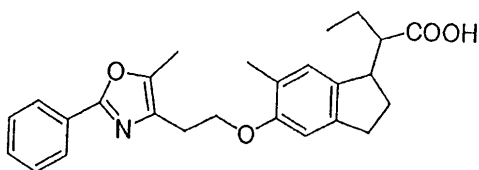
10

実施例 3 4

2 - { 6 - メチル - 5 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル } ブタン酸

【 0 2 4 9】

【化 5 8】



20

【 0 2 5 0】

$R_f = 0.31$ (2:1 ヘキサン:EtOAc); ESI-MS: $m/z = 420$ (MH^+); ^1H NMR (DMSO - d_6): δ 0.827 (m, 3H), 1.508 (m, 2H), 1.828 (m, 1H), 1.987 (m, 1H), 2.017 (s, 3H), 2.333 (s, 3H), 2.410 - 2.550 (m, 3H), 2.894 (m, 2H), 3.146 (m, 1H), 4.116 (m, 2H), 6.773 (s, 1H), 6.942 (s, 1H), 7.467 (m, 3H), 7.880 (m, 2H).

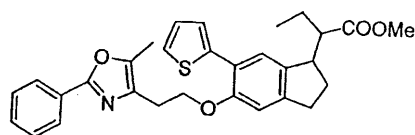
実施例 3 5

メチル 2 - [5 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 6 - (2 - チエニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] ブタノエート

30

【 0 2 5 1】

【化 5 9】



【 0 2 5 2】

$R_f = 0.60$ (2:1 ヘキサン:EtOAc); ESI-MS: $m/z = 502$ (MH^+); ^1H NMR (DMSO - d_6): δ 0.801 (m, 3H), 1.535 (m, 2H), 1.891 (m, 1H), 1.987 (m, 1H), 2.299 (s, 3H), 2.410 - 2.550 (m, 3H), 2.988 (m, 2H), 3.146 (m, 1H), 3.506 (s, 3H), 4.337 (m, 2H), 7.011 - 7.041 (m, 2H), 7.405 - 7.493 (m, 5H), 7.884 (m, 2H).

40

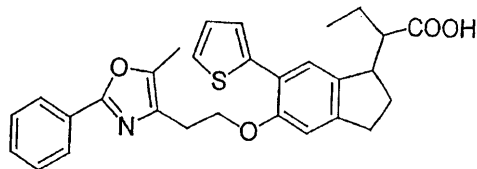
実施例 3 6

2 - [5 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 6 - (2 - チエニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] ブタン酸

酸

【 0 2 5 3】

【化 6 0】



【 0 2 5 4】

$R_f = 0.18$ (2:1 ヘキサン:EtOAc); ESLC-MS: $m/z = 488$ (MH^+); ^1H NMR (DMSO - d_6): δ 0.801 (m, 3H), 1.535 (m, 2H), 1.891 (m, 1H), 1.987 (m, 1H), 2.299 (s, 3H), 2.410 - 2.550 (m, 3H), 2.988 (m, 2H), 3.146 (m, 1H), 4.337 (m, 2H), 7.078 (m, 2H), 7.472 (m, 5H), 7.896 (m, 2H).

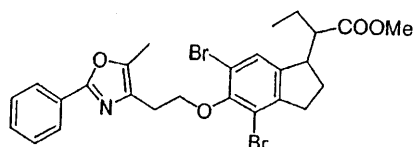
10

実施例 3 7

メチル 2 - { 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル } ブタノエート

【 0 2 5 5】

【化 6 1】



20

【 0 2 5 6】

$R_f = 0.35$ (4:1 ヘキサン:EtOAc); ESLC-MS: $m/z = 578$ (MH^+); ^1H NMR (DMSO - d_6): δ 0.847 (m, 3H), 1.468 (m, 2H), 1.812 (m, 1H), 2.146 (m, 1H), 2.350 (s, 3H), 2.407 - 2.788 (m, 3H), 2.982 (m, 2H), 3.225 (m, 1H), 3.480 and 3.588 (s, 3H), 4.145 (m, 2H), 7.276 (s, 1H), 7.458 (m, 3H), 7.866 (m, 2H).

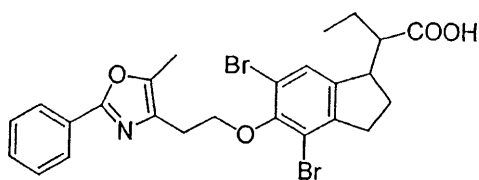
実施例 3 8

2 - { 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル } ブタン酸

30

【 0 2 5 7】

【化 6 2】



【 0 2 5 8】

$R_f = 0.17$ (2:1 ヘキサン:EtOAc); ESLC-MS: $m/z = 564$ (MH^+); ^1H NMR (DMSO - d_6): δ 0.847 (m, 3H), 1.468 (m, 2H), 1.812 (m, 1H), 2.146 (m, 1H), 2.361 (s, 3H), 2.414 - 2.781 (m, 3H), 2.995 (m, 2H), 3.123 (m, 1H), 4.125 (m, 2H), 7.345 (s, 1H), 7.437 (m, 3H), 7.886 (m, 2H).

40

実施例 3 9

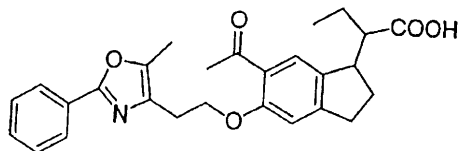
メチル 2 - (6 - アセチル - 5 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ブタノエートを介する

2 - { 6 - アセチル - 5 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル } ブタン酸の調製

【 0 2 5 9】

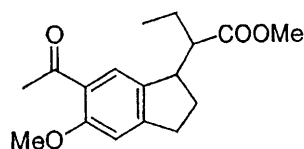
50

【化 6 3】



【0 2 6 0】

【化 6 4】



10

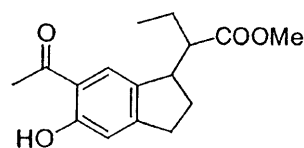
【0 2 6 1】

段階 1. 0℃の AlCl_3 (103 mg、0.78 ミリモル) の溶液 (2.5 mL の塩化メチレン中) に塩化アセチル (0.044 mL、0.63 ミリモル) を添加し、次にメチル 5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルブタノエート (130 mg、0.52 ミリモル) の溶液 (2.7 mL の塩化メチレン中) を滴下した。混合物を 0℃で 15 分間攪拌した。氷浴を外し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を氷上に注ぎ、濃 HCl 4 滴を添加した。この混合物を塩化メチレンで 2 回抽出した。合わせた有機層を水、0.0 N NaOH および水で洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮し、10% EtOAc : ヘキサンによるクロマトグラフィーにより精製すると所望の生成物 (103 mg、68%) を与えた。 $R_f = 0.28$ (4:1 ヘキサン: EtOAc); GC-MS (+Cl): $m/z = 291$ (M^+); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.840 (m, 3H), 1.536 (m, 2H), 1.876 (m, 1H), 2.108 (m, 1H), 2.505 (s, 3H), 2.521 (m, 1H), 2.760 - 2.889 (m, 2H), 3.236 (m, 1H), 3.511 および 3.589 (s, 3H), 3.836 (s, 3H), 7.012 および 7.253 (s, 1H), 7.440 (s, 1H).

20

【0 2 6 2】

【化 6 5】



30

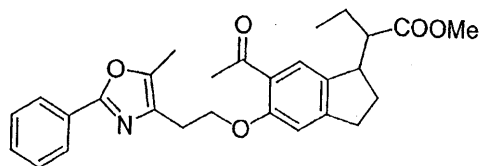
【0 2 6 3】

段階 2. AlCl_3 (238 mg、1.77 ミリモル) の溶液 (1 mL の CH_2Cl_2 中) に段階 1 の生成物 (103 mg、0.35 ミリモル) (2 mL の CH_2Cl_2 中) を添加した。混合物を 5 分間 0℃に冷却し、次に EtSH (0.13 mL、1.77 ミリモル) を緩徐に添加した。混合物をこの温度で 4.5 時間攪拌した。次に混合物を氷水上に注ぎ、10 分間攪拌し、 CH_2Cl_2 で 2 回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮すると生成物 (86 mg、89%) を与えた。 $R_f = 0.51$ (4:1 ヘキサン: EtOAc); $R_f = 0.51$ (4:1 ヘキサン: EtOAc); GC-MS (+Cl): $m/z = 276$ (M^+); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.841 (m, 3H), 1.574 (m, 2H), 1.888 (m, 1H), 2.094 (m, 1H), 2.585 (s, 3H), 2.639 (m, 1H), 2.729 - 2.847 (m, 2H), 3.244 (m, 1H), 3.513 および 3.628 (s, 3H), 6.774 および 7.503 (s, 1H), 6.792 および 7.715 (s, 1H), 12.117 および 12.143 (s, 1H).

40

【0 2 6 4】

【化 6 6】



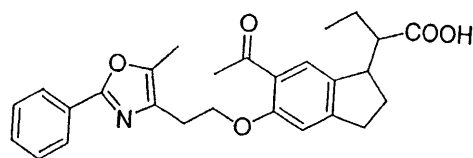
【0 2 6 5】

段階 3. 実施例 26 の段階 2 のメシラートとの段階 2 のヒドロキシインデン酢酸エステルのカップリング。ESLC-MS: $m/z = 462$ (MH^+);

10

【0 2 6 6】

【化 6 7】



【0 2 6 7】

段階 4. 段階 3 からの生成物の加水分解を前記と同様な方法で実施すると生成物を与えた。R_f = 0.08 (2:1 ヘキサン:EtOAc); ESLC-MS: $m/z = 448$ (MH^+); ¹H NMR (DMSO - d₆): δ 0.848 (m, 3H), 1.468 (m, 2H), 1.812 (m, 1H), 2.146 (m, 1H), 2.305 (s, 3H), 2.368 (s, 3H), 2.405 (m, 1H), 2.788 (m, 2H), 2.971 (m, 2H), 3.015 (m, 1H), 4.332 (m, 2H), 7.039 および 7.441 (s, 1H), 7.446 (s, 1H), 7.465 (m, 3H), 7.875 (m, 2H).

20

前記の方法の組み合わせ物を使用し、適当な出発物質を置き換えることにより、様々な化合物を調製し、下記に示す。

【0 2 6 8】

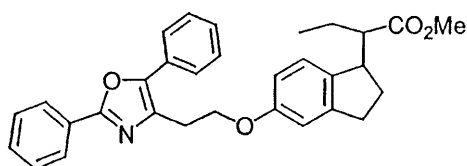
実施例 40

メチル 2- {5- [2- (2, 5-ジフェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) エトキシ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル} ブタノエート

30

【0 2 6 9】

【化 6 8】



【0 2 7 0】

収量: 0.09 g, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.83-0.93 (t, 3H), 1.55-1.78 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 1H), 2.10-2.22 (m, 1H), 2.44-2.52 (m, 1H), 2.67-2.80 (m, 1H), 2.81-2.93 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.23-3.33 (t, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.34-4.43 (t, 2H), 6.66-6.72 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.05-7.14 (d, 1H), 7.33-7.39 (t, 1H), 7.43-7.51 (m, 5H), 7.78-7.84 (d, 2H), 8.06-8.12 (m, 2H).

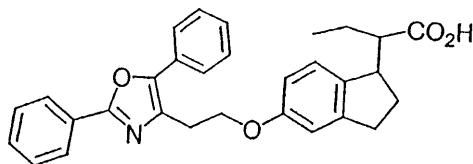
40

実施例 41

2- {5- [2- (2, 5-ジフェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) エトキシ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル} ブタン酸

【0 2 7 1】

【化 6 9】



【 0 2 7 2 】

収量: 0.07 g, 70%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.85-0.98 (m, 3 H), 1.23-1.47 (m, 1 H), 1.57-1.78 (m, 1 H), 1.88-2.07 (m, 1 H), 2.12-2.27 (m, 1 H), 2.43-2.56 (m, 1 H), 2.68-2.97 (m, 2 H), 3.27-3.35 (t, 2 H), 3.42-3.50 (m, 1 H), 4.34-4.41 (t, 2 H), 6.66-6.73 (d, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 7.02-7.16 (d, 1 H), 7.34-7.40 (t, 1 H), 7.43-7.52 (m, 5 H), 7.78-7.83 (d, 2 H), 8.05-8.12 (m, 2 H).

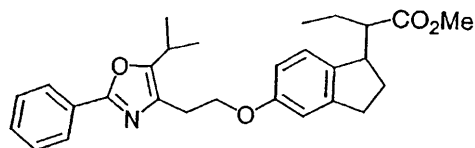
10

実施例 4 2

メチル 2 - { 5 - [2 - (5 - イソプロピル - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル } ブタノエート

【 0 2 7 3 】

【化 7 0】



20

【 0 2 7 4 】

収量: 0.09 g, 45%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.78-0.96 (t, 3 H), 1.26-1.32 (d, 6 H), 1.51-1.62 (m, 1 H), 1.64-1.75 (m, 1 H), 1.81-1.93 (m, 1 H), 2.07-2.21 (m, 1 H), 2.40-2.51 (m, 1 H), 2.65-2.75 (m, 1 H), 2.77-2.98 (m, 1 H), 2.91-2.98 (t, 2 H), 3.09-3.16 (m, 1 H), 3.21-3.28 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 4.10-4.17 (t, 2 H), 6.60-6.68 (d, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 7.01-7.13 (d, 1 H), 7.33-7.45 (m, 3 H), 7.94-8.00 (d, 2 H).

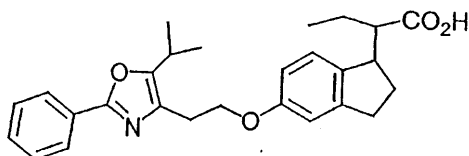
30

実施例 4 3

2 - { 5 - [2 - (5 - イソプロピル - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル } ブタン酸

【 0 2 7 5 】

【化 7 1】



40

【 0 2 7 6 】

収量: 0.08 g, 97%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.91-0.98 (t, 3 H), 1.30-1.36 (d, 6 H), 1.58-1.79 (m, 2 H), 1.89-2.05 (m, 1 H), 2.12-2.27 (m, 1 H), 2.44-2.57 (m, 1 H), 2.69-2.80 (m, 1 H), 2.83-2.96 (m, 1 H), 2.97-3.02 (t, 2 H), 3.10-3.21 (m, 1 H), 3.24-3.32 (m, 1 H), 4.14-4.21 (t, 2 H), 6.63-6.71 (d, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 7.04-7.16 (d, 1 H), 7.36-7.45 (m, 3 H), 7.94-8.00 (d, 2 H).

実施例 4 4

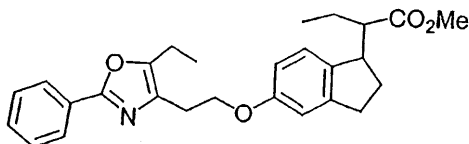
メチル 2 - { 5 - [2 - (5 - エチル - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル

50

）エトキシ〕－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニル} ブタノエート

【０２７７】

【化７２】



【０２７８】

10

収量：0.14 g, 60%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.85-0.91 (t, 3 H), 1.25-1.35 (t, 3 H), 1.58-1.77 (m, 2 H), 1.85-1.97 (m, 1 H), 2.10-2.22 (m, 1 H), 2.44-2.64 (m, 2 H), 2.68-2.80 (q, 2 H), 2.82-2.93 (m, 1 H), 2.95-3.01 (t, 2 H), 3.25-3.34 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 4.16-4.25 (t, 2 H), 6.66-6.71 (d, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 7.08-7.14 (d, 1 H), 7.38-7.46 (m, 3 H), 7.95-8.01 (m, 2 H).

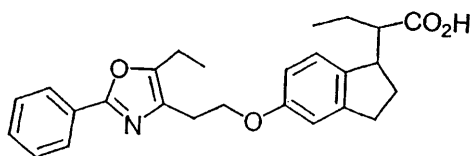
実施例 4 5

２－{５－〔２－（５－エチル－２－フェニル－１，３－オキサゾール－４－イル）エトキシ〕－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル} ブタン酸

【０２７９】

【化７３】

20



【０２８０】

収量：0.05 g, 60%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.85-0.98 (m, 3 H), 1.21-1.33 (m, 3 H), 1.37-1.54 (m, 1 H), 1.56-1.78 (m, 2 H), 1.87-2.29 (m, 2 H), 2.45-2.60 (m, 1 H), 2.69-2.79 (q, 2 H), 2.85-2.95 (m, 1 H), 2.96-3.01 (t, 2 H), 3.27-3.49 (m, 1 H), 4.14-4.23 (t, 2 H), 6.65-6.71 (d, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 7.03-7.17 (d, 1 H), 7.38-7.46 (m, 3 H), 7.95-8.01 (d, 2 H).

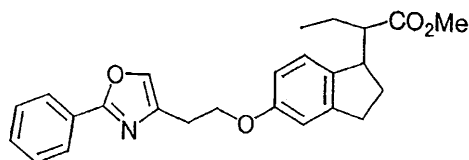
30

実施例 4 6

メチル ２－{５－〔２－（２－フェニル－１，３－オキサゾール－４－イル）エトキシ〕－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニル} ブタノエート

【０２８１】

【化７４】



40

【０２８２】

収量：0.18 g, 80%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.82-0.92 (t, 3 H), 1.56-1.66 (m, 1 H), 1.67-1.77 (m, 1 H), 1.88-1.99 (m, 1 H), 2.12-2.23 (m, 1 H), 2.43-2.52 (m, 1 H), 2.68-2.81 (m, 1 H), 2.84-2.97 (m, 1 H), 3.02-3.11 (t, 2 H), 3.25-3.33 (m, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 4.21-4.30 (t, 2 H), 6.69-6.74 (d, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 7.11-7.16 (d, 1 H), 7.41-7.47 (m, 3 H), 7.55-7.58 (m, 1 H), 7.99-8.05 (m, 2 H).

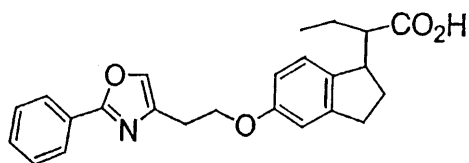
実施例 4 7

50

2 - { 5 - [2 - (2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 ,
3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル } ブタン酸

【 0 2 8 3 】

【 化 7 5 】



10

【 0 2 8 4 】

収量: 0.07 g, 46%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.84-1.01 (m, 3 H), 1.36-1.51 (m, 1 H), 1.59-1.81 (m, 1 H), 1.88-2.00 (m, 1 H), 2.11-2.29 (m, 1 H), 2.43-2.64 (m, 1 H), 2.68-2.81 (m, 1 H), 2.82-3.00 (m, 2 H), 3.02-3.11 (t, 2 H), 3.23-3.37 (m, 1 H), 4.17-4.28 (t, 2 H), 6.66-6.74 (d, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 7.04-7.19 (m, 1 H), 7.39-7.47 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.98-8.05 (m, 2 H).

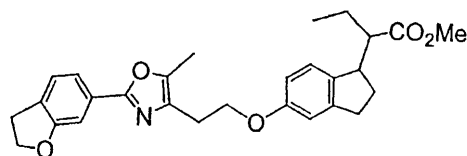
実施例 4 8

メチル 2 - (5 - { 2 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 6 - イル) - 5 -
- メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イン
デン - 1 - イル) ブタノエート

20

【 0 2 8 5 】

【 化 7 6 】



【 0 2 8 6 】

収量: 0.17 g, 58%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.86-0.97 (t, 3 H), 1.41-1.53 (m, 1 H), 1.61-1.77 (m, 1 H), 1.92-2.01 (m, 1 H), 2.04-2.20 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.49-2.56 (m, 1 H), 2.71-2.92 (m, 2 H), 3.93-3.00 (t, 2 H), 3.21-3.32 (t, 2 H), 3.34-3.49 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 4.18-4.24 (t, 2 H), 4.54-4.70 (t, 2 H), 6.70-6.76 (d, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.82-6.89 (d, 1 H), 6.92-7.01 (d, 1 H), 7.75-7.80 (d, 1 H), 7.87 (s, 1 H).

30

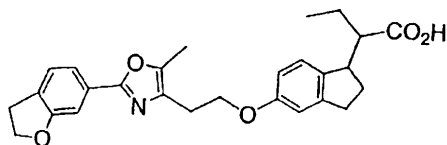
実施例 4 9

2 - (5 - { 2 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 6 - イル) - 5 - メチ
ル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イン
デン - 1 - イル) ブタン酸

【 0 2 8 7 】

【 化 7 7 】

40



【 0 2 8 8 】

収量: 0.10 g, 99%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.90-1.04 (t, 3 H), 1.41-1.54 (m, 1 H), 1.60-1.76 (m, 1 H), 1.83-1.97 (m, 1 H), 2.12-2.23 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.48-2.60 (m, 1 H), 2.69-2.90 (m, 2 H), 2.92-3.01 (t, 2 H), 3.18-3.28 (t, 2 H), 3

50

.39-3.50 (m, 1 H), 4.08-4.12 (t, 2 H), 4.46-4.64 (t, 2 H), 6.76-6.71 (d, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.77-6.84 (d, 1 H), 7.01-7.09 (d, 1 H), 7.71-7.78 (d, 1 H), 7.83 (s, 1 H).

実施例 50

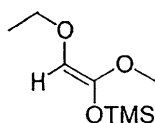
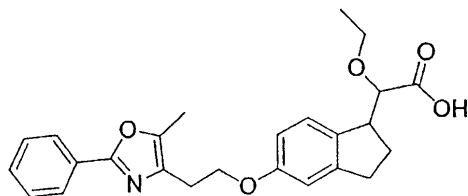
エチル [5-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルデン]
(エトキシ) エタノエートを介する

エトキシ {5-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)
エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル} 酢酸の調製

【0289】

【化78】

10



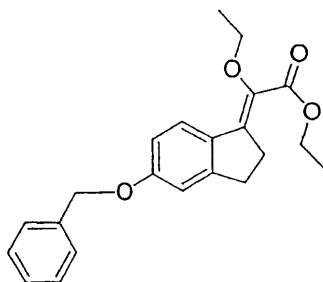
20

【0290】

段階 1. LDA (11ミリモルのDIAおよび11ミリモルのBuLiから調製) をメチル2-エトキシアセテート (10ミリモル) (50mLのTHF中) に-78℃で添加し、1時間攪拌し、次にTMSCl (30ミリモル) を添加した。混合物を真空濃縮し、精製せずに直接次の段階に運んだ。

【0291】

【化79】



30

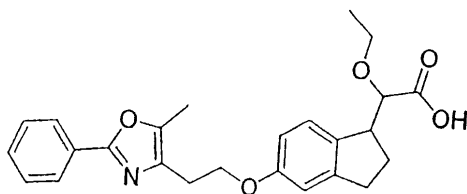
【0292】

段階 2. 5-ベンジルオキシ-1-インダノン (5mLのCH₂Cl₂中) をTiCl₄ (10mLのCH₂Cl₂中) に-78℃で緩徐に添加し、-60℃で10分間攪拌し、-78℃に冷却した。段階1の生成物 (5mLのCH₂Cl₂中) を緩徐に添加し、10分間攪拌した。反応物を飽和K₂CO₃でクエンチし、濾過し、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。カラムクロマトグラフィーにより生成物として無色の油を与えた。LC-MSMH⁺=353.1, RT = 4.00 分; NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.9 (1H, d), 7.25 (5H, m), 6.78 (2H, m), 4.93 (2H, s), 4.15 (2H, q), 3.75 (2H, q), 3.05 (2H, m), 2.85 (2H, m), 1.22 (6H, m)

40

【0293】

【化 8 0】



【 0 2 9 4 】

段階 3. 出発物質として段階 2 の生成物および実施例 1 3 の段階 4 ～ 8 に記載のものに類似の方法を使用して、所望の最終生成物を調製し、特徴を調べた：LC-MS $[MH^+] = 422.2$, RT = 3.25 分；NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.26 (1H, d), 7.55 (2H, m), 7.16 (2H, d), 6.70 (3H, m), 4.16 (2H, q), 3.63 (2H, t), 3.5 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.20 (1H, m), 2.50 (3H, s), 1.10 (3H, m).

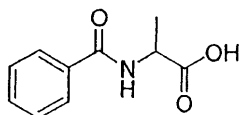
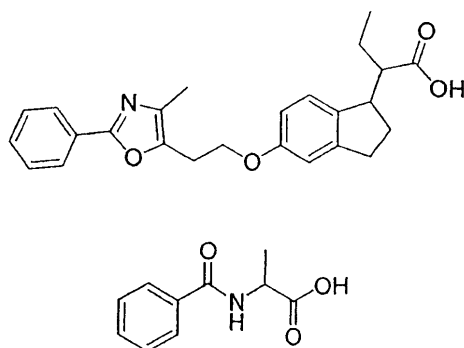
実施例 5 1

2 - (4 - メチル - 2 - フェニル - 1, 3 - オキサゾール - 5 - イル) エタノールを介する

2 - { 5 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル } ブタン酸の調製

【 0 2 9 5 】

【化 8 1】

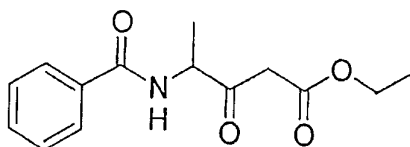


【 0 2 9 6 】

段階 1. 水酸化ナトリウム (8.98 g、224.49 ミリモル) の溶液 (112.25 mL の水中) に室温で DL - アラニン (10 g、112.25 ミリモル) を添加した。生成された溶液を 75 °C で加熱し、塩化ベンゾイル (15.77 g、112.25 ミリモル) を緩徐に添加した。反応物を 30 分間加熱し、氷浴で 0 °C に冷却した。濃 HCl を添加して pH を 1 に調整し、次に白色固体をガラス濾過器で濾過し、 P_2O_5 で 1 晩真空乾燥した。精製は必要でなかった。これにより N - ベンゾイルアラニン (19.6 g、90.4 % 収率) を白色固体として与えた。 ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 12.61 (s br, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 3H), 4.40 (q, 1H), 1.39 (d, 3H).

【 0 2 9 7 】

【化 8 2】



【 0 2 9 8 】

段階 2. 第 1 のフラスコ中に N - ベンゾイルアラニン (2 g、10.35 ミリモル) を THF (20 mL) に溶解し、カルボニルジイミダゾール (CDI) (1.84 g、1

10

20

30

40

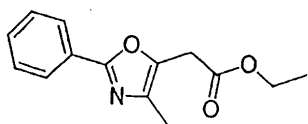
50

1. 39ミリモル)を添加した。生成された混合物を室温で1時間攪拌し、 -78°C に冷却した。第2のフラスコ中に酢酸エチル(3.83g、43.48ミリモル)(40mLのTHF中)を -78°C に冷却し、前以て -78°C に冷却したLDA(24.3mL、48.51ミリモル、THF中2M)を添加した。生成された溶液を -78°C で30分間攪拌し、生成されたリチウムエノラートを第1のフラスコ中にカニューレした。生成された白色のスラリーを -78°C で30分間攪拌し、 -10°C に暖めた。反応物を NH_4Cl 飽和水溶液でクエンチした。相を分離し、有機物を MgSO_4 上で乾燥し、溶媒を減圧下除去した。粗生成物を精製せずに次の段階に移した。これによりエチル4-(ベンゾイルアミノ)-3-オキソペンタノエート(2.6g、95.5%収率)を白色固体として与えた。ES-MS m/z 263.4 ($(\text{MH})^+$); HPLC RT (分) 1.53; ^1H NMR (アセトン- d_6) δ 8.13 (s br, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.58-7.43 (m, 3H), 4.72 (m, 1H), 4.19-4.01 (q, 2H), 3.67 (s, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.15 (t, 3H).

10

【0299】

【化83】



【0300】

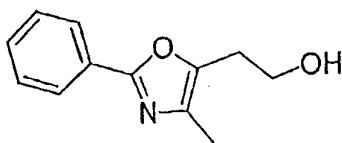
20

段階3. 室温のエチル4-(ベンゾイルアミノ)-3-オキソペンタノエート(0.6g、2.28ミリモル)の粗混合物(4mLのDMF中)に POCl_3 (1.04g、6.84ミリモル)を添加した。生成された溶液を 90°C で1時間加熱し、次に室温に冷却し、30分間氷上に注いだ。水溶液を NaHCO_3 の飽和水溶液に注意して添加した。相をEtOAcで分離し、合わせた有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥し、溶媒を減圧下除去した。粗物質を0~50% EtOAc/ヘキサンの溶媒勾配を使用してBiotage小カラム上で精製した。これによりエチル(4-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-5-イル)アセテート(0.269g、48%収率)を黄色がかった油として与えた。ES-MS m/z 246.2 ($(\text{MH})^+$); HPLC RT (分) 2.77; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.01-7.98 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 3H), 4.20 (q, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.28 (t, 3H).

30

【0301】

【化84】



【0302】

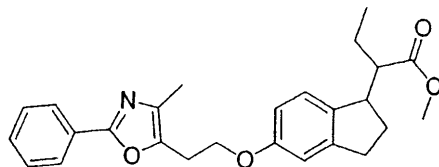
段階4. 室温のエチル(4-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-5-イル)アセテート(0.922g、3.76ミリモル)(6mLのTHF中)に LiBH_4 2M/THF(9.41mL、4.70ミリモル)を添加した。反応物を室温で1晩攪拌し、次に2NのHClでpH7になるまで処理した。溶媒THFを減圧下除去し、EtOAcを添加し、相を分離した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥し、溶媒を真空濃縮した。粗物質を、溶媒混合物として10~100% EtOAc/ヘキサンの勾配を使用するBiotageにより精製した。これにより2-(4-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-5-イル)エタノール(0.193g、25%収率)を無色の油として与えた。ES-MS m/z 204.2 ($(\text{MH})^+$); HPLC RT (分) 2.02; ^1H NMR (アセトン- d_6) δ 7.98-7.95 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 3.95 (s br, 1H), 3.82 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.13 (s, 3H).

40

【0303】

50

【化 8 5】



【0 3 0 4】

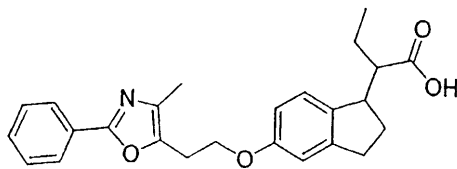
段階 5. DEAD (0.84 mL、5.28 ミリモル) (1.5 mL の THF 中) を段階 3 の生成物 (4.95 ミリモル)、メチル 5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロインデン-1-イル-2-ブタノエート (0.78 g、3.3 ミリモル)、P(Ph)₃ (1.4 g、5.28 ミリモル) の溶液 (13 mL の THF 中) に緩徐に添加した。混合物を室温で 1 晩攪拌した。混合物を濾過し、水、生理食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより生成物として無色の油を与えた。LC-MS [C₂₆H₂₉NO₄H]⁺ = 420.4, RT = 4.00 分; ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.9 (2H, d), 7.45 (2H, dd), 7.1 (d), 6.6-6.8 (3H, m), 4.2 (2H, t), 3.62 (3H, s), 3.3 (1H, m), 3.15 (2H, t), 2.6-3.0 (2H, m, br), 2.5 (1H, m), 2.21 (3H, s), 1.95 (1H, m), 1.56-1.6 (3H, br, m), 0.88 (3H, t).

10

【0 3 0 5】

【化 8 6】

20



【0 3 0 6】

段階 6. KOH (0.5 mL、3 N) を段階 4 の生成物 (42 mg、0.1 ミリモル) の溶液 (1 mL の THF/MeOH 中、THF:MeOH 8:2) に添加した。混合物を 70 °C で 6 時間攪拌し、次に冷却した。pH を 1 N の HCl で 4 に調整した。混合物を酢酸エチル (3 × 2 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空濃縮した。カラムクロマトグラフィー (2:8/ヘキサン:酢酸エチル) により生成物 (33 mg、81%) として白色固体を与えた。LC-MS [C₂₅H₂₇NO₄H]⁺ = 406.3, RT = 3.37 分; ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.0 (2H, d), 7.45 (2H, dd), 7.15 (1H, d), 6.7-6.8 (3H, m), 4.2 (2H, t), 3.3 (1H, m), 3.15 (2H, t), 2.6-3.0 (2H, m, br), 2.5 (1H, m), 2.21 (3H, s), 1.95 (1H, m), 1.56-1.6 (3H, br, m), 0.88 (3H, t).

30

実施例 51 について前記の方法を使用し、適当な出発物質を置き換えることにより、下記を同様に調製し、特徴を調べた。

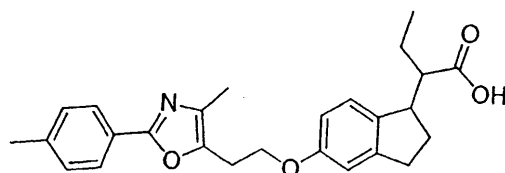
【0 3 0 7】

40

実施例 52

【0 3 0 8】

【化 8 7】



50

【0309】

LC-MS $[C_{26}H_{29}NO_4H]^+ = 420.3$, $RT = 3.52$ 分; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.87 (2H, d), 7.25 (2H, dd), 7.1 (1H, d), 6.6-6.8 (3H, m), 4.2 (2H, t), 3.45 (1H, m), 3.30 (1H, m), 3.15 (2H, t), 2.7-3.0 (2H, m, br), 2.5 (1H, m), 2.4 (3H, s) 1.95 (1H, m), 1.56-1.60 (3H, br, m), 0.88 (3H, t)

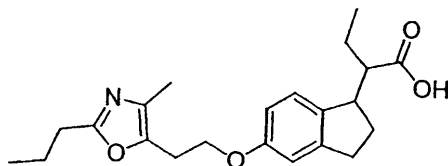
実施例 53

2- {5- [2- (4-メチル-2-プロピル-1, 3-オキサゾール-5-イル) エトキシ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル} ブタン酸

【0310】

【化88】

10



【0311】

LC-MS $[C_{22}H_{29}NO_4H]^+ = 372.3$, $RT = 3.16$ 分; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.1 (1H, d), 6.6 (2H, d), 4.2 (2H, t), 3.3 (1H, m), 3.3 (1H, m), 2.8 (2H, t), 2.7 (1H, m), 2.6 (2H, t), 2.4 (2H, m), 2.2 (3H, s), 2.0-1.8 (2H, br, m), 0.88 (3H, t)

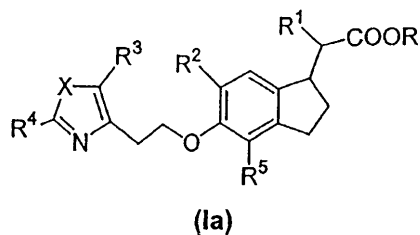
20

実施例 1 ~ 53 に記載の方法を使用し、適当な出発物質を置き換えることにより表 3 に挙げた式 I a の化合物を同様に調製した。

【0312】

【表34】

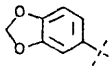
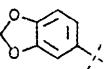
【表3】 式 (I a) の化合物の調製例



30

【0313】

【表 3 5】

整理番号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	LC-MS [M+H] ⁺ または NMR
54	H	Et	H	Me	PhOCH ₂ -	H	O	436.2
55	H	Et	H	Me	PhCH ₂ -	H	O	420
56	H	H	H	Me	Ph	H	O	378.2
57	Me	Ph(CH ₂) ₃ -	H	Me	Ph	H	O	3.45/3.52 (t, 3H), 4.10 (t, 2H), 7.3 (m, 3H), 7.83 (d, 2H)
58	Et	EtO ₂ C-	H	Me	Ph	H	O	478.2
59	Et	Et	H	Me	Ph	H	O	434.3
60	H	MeO	H	Me	Ph	H	O	3.30 (s, 3H), 4.04 (d, 1H), 7.98 (m, 2H)
61	Et	EtO	H	Me	Ph	H	O	450.3
62	H	CF ₃ CH ₂ -	H	Me	Ph	H	O	2.51 (s, 3H), 4.36 (m, 2H), 8.32 (m, 2H)
63	Et	CF ₃ CH ₂ -	H	Me	Ph	H	O	1.18 (t, 3H), 4.21 (t, 2H), 7.98 (d, 2H)
64	Me	cyc-Pr	H	Me	Ph	H	O	432.3
65	H	cyc-Pr	H	Me	Ph	H	O	0.02 (m, 1H), 0.12 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 7.94 (m, 2H)
66	H		H	Me	Ph	H	O	512.3
67	H	Et	H	Me	Ph	H	S	422.3
68	H		H	Me	Ph	H	O	526.4
69	H	Et	H	Me	Ph	H	S	422.3
70		Et	H	Me	Ph	H	S	
71	Me	Et	H	Me	Ph	H	O	0.82 (t, 3H), 3.54 (s, 3H), 4.16 (t, 2H), 7.90 (m, 2H)
72	H	Et	H	i-Pr	Ph	H	O	434.3
73	H	Et	H	Ph	Ph	H	O	468.3
74	H	Me	H	Me	Ph	H	S	422.3
75	Me	Me	H	Me	Ph	H	S	
76	Me	Et	MeC(O)-	Me	Ph	H	O	462.4

【 0 3 1 4 】

【表 3 6】

整理番号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	LC-MS [M+H] ⁺ または NMR
77	Me	Et	4-MeO- Ph	Me	Ph	H	O	526.4
78	H	Et	4-MeO- Ph	Me	Ph	H	O	512.3
79	Me	Et	4- ピリジル	Me	Ph	H	O	497.3
80	H	Et	H	Me	シクロペンチル	H	O	398
81	H	Et	H	Me	シクロヘキシル	H	O	412
82	H	Et	H	Me	4-Ph-Ph-	H	O	482
83	Et	EtO ₂ C-	H	Me	4-Me-Ph-	H	O	492.3
84	H	PhCH ₂ -	H	Me	4-Me-Ph-	H	O	482.4
85	Et	<i>n</i> -Bu	H	Me	4-Me-Ph-	H	O	476.3
86	Et	Me	H	Me	4-Me-Ph-	H	O	434.3
87	Et	PhCH ₂ -	H	Me	4-Me-Ph-	H	O	510.4
88	H	Et	H	Me	4-MeO-Ph	H	O	436.1
89	H	Et	H	Me	4- <i>i</i> -Pr-Ph	H	O	448.2
90	H	Et	H	Me	4-F-PhCH ₂ -	H	O	438.3
91	H	Et	H	Me	4-F-Ph	H	O	424.3
92	H	Et	H	Me	4-Et-Ph	H	O	434.3
93	H	Et	H	Me	4-Cl-PhOCH ₂ -	H	O	470.2
94	H	Et	H	Me	4-Cl-Ph	H	O	440
95	Me	Et	H	Me	4-Cl-Ph	H	S	470.3
96	Me	Et	H	Me	4-Cl-Ph	H	S	470.3
97	H	Et	H	Me	4-CF ₃ -Ph	H	S	490.3
98	Me	Et	H	Me	4-CF ₃ -Ph	H	S	504.3
99	H	Et	H	Me	4-CF ₃ -Ph	H	O	474.3
100	H	Et	H	Me	4-(<i>n</i> -Bu)-Ph	H	O	462.3
101	H	Et	H	Me	4-(<i>t</i> -Bu)-Ph	H	O	462.3
102	H	Et	H	Me	3-Me-Ph	H	O	420.4
103	H	Et	H	Me	3-MeO-Ph	H	O	436.3
104	H	Et	H	Me	3-Me-5- イソオキサゾリル	H	O	411.3

【 0 3 1 5 】

【表 3 7】

整理番号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	LC-MS [M+H] ⁺ または NMR
105	H	Et	H	Me	3-F-Ph	H	O	424.2
106	H	Et	H	Me	3-F-4-Me-Ph	H	O	438.2
107	H	Et	H	Me	4-F-3-Me-Ph	H	O	438.3
108	Me	Et	H	Me	3-Cl-Ph	H	S	470.3
109	H	Et	H	Me	3-Cl-Ph	H	O	440.3
110	H	Et	H	Me	3-Cl-Ph	H	S	456.3
111	H	Et	H	Me	3-CF ₃ -Ph	H	O	474.2
112	H	Et	H	Me	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	H	O	542.1
113	H	Et	H	Me	3,4-Me ₂ -Ph	H	O	434.3
114	H	Et	H	Me	3,4-Cl ₂ -Ph	H	O	474.2
115	H	Et	H	Me	2,3-Cl ₂ -Ph	H	O	474.1
116	H	Et	H	Me	3,4-(MeO) ₂ -Ph	H	O	466.3
117	H	Et	H	Me	3-4- メチレンジオキシ- ph	H	O	466.3
118	H	Et	H	Me	2-チエニル	H	O	412
119	H	Et	H	Me	2-ナフチル	H	O	456.3
120	H	Et	H	Me	2-Me-Ph	H	O	420.3
121	H	Et	H	Me	2-フリル	H	O	396
122	H	Et	H	Me	2-F-Ph	H	O	424.1
123	H	Et	H	Me	2-ベンゾチエニル	H	O	462.2
124	H	Et	H	Me	2,6-F ₂ -Ph	H	O	442.2
125	H	Et	H	Me	3,4-F ₂ -Ph	H	O	442.2
126	H	Et	H	Me	2,4-Cl ₂ -Ph	H	O	473
127	H	Et	H	Me	1-ナフチル	H	O	456.3
128	Me	Et	H	Me		H	O	0.90 (t, 3H), 3.45 (bs, 4H), 3.74 (s, 3H)

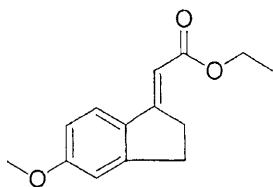
【0316】

実施例 129

エチル（5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イリデン）エタノエ-
トの調製

【0317】

【化 8 9】



【0 3 1 8】

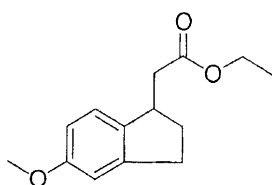
5-メトキシインダノン（150 g、0.91ミリモル）の溶液（4.5 Lの無水テトラヒドロフラン中）に亜鉛（30メッシュ、103.64 g、1.59モル）および塩化銅（I）（4.53 g、0.045モル）を添加した。懸濁物をAr雰囲気下で攪拌し、15分間還流し、ブromo酢酸エチル（133 mL、1.18モル）の約25%部分を緩徐な滴下法で還流混合物に添加した。放置冷却および室温で1晩攪拌後、TLCにより所望の生成物を示し、反応性亜鉛群の形成を示した。ブromo酢酸エチルの残りを滴下添加し、発熱を認めた（内部温度が35℃に上昇した）。4時間後、TLCは反応終結を示した。固体がフラスコの底に沈殿した後に、固体を覆うために少量を残して液体をサイホンで除去した。フラスコに5-メトキシインダノン（全体で157.6 g、1.86モル）、無水テトラヒドロフラン（4.5 L）および亜鉛（全体で80.92 g、2.73モル）を再充填した。ブromo酢酸エチル（全体で140 mL、2.36モル）を滴下添加した。発熱を認めた（内部温度は35℃に上昇した）。攪拌混合物を室温に冷却した時に、TLCは反応が終結したことを示した。固体を放置沈殿させ、液体をサイホンで除去した。合わせた反応溶液を～2 Lの容量に真空濃縮した。次に液体を十分な1 Nの塩酸水溶液（氷水中で冷却された）中に注いでpHを1にもたらしした。生成物を酢酸エチル（2×1 L、1×500 mL）で抽出した。合わせた抽出物を水、生理食塩水（各1 L）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空濃縮すると、徐々に固化した暗赤色油（438.3 g、理論的収量＝432 g）を与えた。¹H NMR (CDCl₃): δ 7.5(d, 1H), 6.8 (m, 2H), 6.2 (t, 1 H), 4.2 (q, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.0 (t, 2H), 1.3 (t, 3H). MS (CI) m/z 233 [M+H]⁺.

実施例 1 3 0

エチル（5-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アセテートの調製

【0 3 1 9】

【化 9 0】



【0 3 2 0】

実施例 1 2 9 の粗生成物を無水エタノール（2.6 L）に溶解し、炭素上10%パラジウム（21.6 g）上で40 psiの水素下で水素化した。Celiteをとおり濾過および濾液の濃縮により褐色の油433.3 g（2段階に対して99%収率）を与えた。¹H NMR (CDCl₃): δ 7.1 (dd, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.7 (dd, 1H), 4.2 (q, 2H), 3.8 (s, 3 H), 3.5 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.7 (dd, 1H), 2.4 (m, 2H), 1.7 (m, 1H), 1.3 (t, 3H). MS (CI) m/z 235 [M+H]⁺.

実施例 1 3 1

（5-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）酢酸の調製

【0 3 2 1】

10

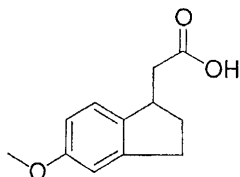
20

30

40

50

【化 9 1】



【0 3 2 2】

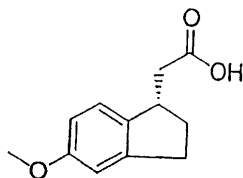
実施例 1 3 0 で調製した粗エステル (4 1 6 g、1. 7 7 モル) の溶液 (1 L の E t O H 中) に、N a O H (1 4 2 g、3. 5 4 モル) の溶液 (1. 5 L の水中) を添加した。濁った反応混合物を還流加熱し、その期間に色彩は暗赤色に変化し、反応物は均一になった。1 時間後、反応物を室温に冷却し、E t O H を減圧下除去した。塩基性水層を E t₂ O (3 × 5 0 0 m L) で洗浄し、濃 H C l で p H ~ 4 に酸性化し、そこで油の残留物が形成された。混合物を E t₂ O (4 × 5 0 0 m L) で抽出した。合わせた抽出物を水 (2 × 3 0 0 m L)、生理食塩水で洗浄し、N a₂ S O₄ 上で乾燥した。1 晩の真空乾燥後の濾過および溶媒の減圧下蒸発により主成分化合物 (3 0 5 g、8 3 %) を黄色固体として与えた。¹H NMR (C D C l₃) δ 7.34(d, 1H), 6.71(s, 1H), 6.65(dd, 1H), 3.71(s, 3H), 3.47(m, 1H), 2.80(m, 3H), 2.35(m, 2H), 1.71(m, 1H). MS (CI) m/z 207 [M+H]⁺.

実施例 1 3 2

[(1 S) - 5 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] 酢酸の調製

【0 3 2 3】

【化 9 2】



【0 3 2 4】

実施例 1 3 1 で調製した酸 (3 4 1. 0 g、1. 6 5 モル) の溶液 (8. 2 L の試薬等級アセトン中) に、(S) - (-) - α - メチルベンジルアミン (2 2 3. 8 m L、1. 7 4 モル) を室温で攪拌しながら滴下した。添加中に濃厚な白色沈殿物が形成した。更なる 5 0 0 m L のアセトンを追加し、1 時間攪拌を継続した。固体を濾取し、3 0 0 m L のアセトンで洗浄し、吸引乾燥した。次に固体をアセトン (8. 2 L) 中に懸濁させ、すべての固体が溶解するまで還流して暖めた。溶液を 1 晩緩徐に冷却し、その期間に白色の沈殿物が形成した。懸濁物を 0 °C に冷却し、次に濾過し、固体を 5 0 0 m L のアセトンで洗浄した。吸引乾燥後、H P L C により分析されたサンプルが 9 5 % e e を示した。6. 7 L のアセトンを使用して前記のように再結晶法を繰り返した。H P L C 分析が 9 9 % e e を示した。吸引乾燥後、1 9 2 g の塩を得た。塩を 2 L の E t O A c および 1 L の 1 N の H C l 溶液に懸濁し、分液漏斗中で震盪し、そこで塩が溶解した。有機層を分離し、1 N の H C l (5 0 0 m L)、水 (2 × 3 0 0 m L) および生理食塩水で洗浄し、次に N a₂ S O₄ 上で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させると間もなく固化した油を与えた。真空乾燥後、主成分化合物 (1 2 0. 5 g、3 5 %) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (C D C l₃) δ 7.10(d, 1H), 6.79(d, 1H), 6.73(dd, 1H), 3.79(s, 3H), 3.55(m, 1H), 2.89(m, 2H), 2.79(dd, 1H), 2.46(dd, 1H), 2.43(m, 1H), 1.80(m, 1H). MS (ESI) m/z 207 [M+H]⁺.

実施例 1 3 3

[(1 S) - 5 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] 酢酸の調製

【0 3 2 5】

10

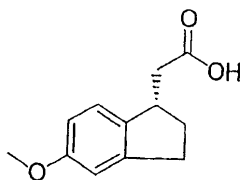
20

30

40

50

【化 9 3】



【0 3 2 6】

実施例 1 3 2 に代わるものとして、主題化合物はまた、酵素による方法により調製することができる。従って、実施例 1 3 0 で調製した粗エステル（500.0 g、2.13 モル；HPLC により 87% 純度と決定された）の濁った混合物（1 L の試薬等級アセトン中）、2.5 L のリン酸バッファー（pH 7.0、0.05 M）および 2.5 L の脱イオン水をアマノリパーゼ PS（Amano Lipase PS）（150 g）で一度に処理し、混合物を室温で 1 晩効率よく攪拌した。アリコート（濾過後にアリコートを IPA 中に溶解することにより調製したホモジナスなアリコート）の HPLC 分析により、未反応 R-エステルに対応する 1 ピークおよび所望の S-酸に対応するもう 1 つのピークが示された。S-エステルおよび R-酸の痕跡量を認めた。2 N の HCl（500 mL、pH ~ 2 を確保）を反応物に一度に添加し、20 分間攪拌した。混合物を濾過し、固体を EtOAc（2 × 500 mL）、次に水（500 mL）で洗浄した。合わせた濾液を 1 L の EtOAc で更に希釈し、層を一緒に激しく攪拌した。攪拌を停止し、層を分離させた。エマルジョンを認めたが、固体 NaCl の添加および攪拌により破壊することはできなかった。水層を除去し、次に EtOAc（3 × 1 L）で同様に抽出した。合わせた有機抽出物を水（4 × 500 mL）、次に生理食塩水で洗浄した。生成された有機層を 5% Na₂CO₃ 溶液（8 × 500 mL）で抽出した。有機層の HPLC 分析が、それが S-エナンチオマー酸を全く含有しないことを示した。合わせた Na₂CO₃ 抽出物を EtOAc（2 × 1 L）で洗浄し、次に 2 N の HCl の添加により pH ~ 2 に酸性化した。CO₂ 発生を伴って白色固体が沈殿した。混合物を EtOAc（3 × 1 L）で抽出した。合わせた抽出物を水（2 × 1 L）および生理食塩水で洗浄し、次に Na₂SO₄ 上で乾燥した。本溶液の HPLC 分析により物質が 98% ee であることを示した。溶媒を減圧下蒸発させると、間もなく固化する油を与えた。真空乾燥後に、主題生成物（172.9 g）をオフホワイト固体として得た。この物質を沸騰ヘキサン（8.8 L）から再結晶した。1 晩冷却後、淡黄色の針を濾取し、ヘキサン（200 mL）で洗浄し、吸引乾燥した。真空乾燥後、主題生成物（146.9 g、粗出発エステルから 38%）を淡黄色の針として得た。¹H NMR の結果は前記のようである。

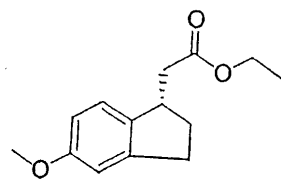
【0 3 2 7】

実施例 1 3 4

エチル [(1S)-5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] アセテートの調製

【0 3 2 8】

【化 9 4】



【0 3 2 9】

室温でアルゴン下の実施例 1 3 2 もしくは 1 3 3 のいずれかで調製した酸（305 g、1.48 モル）の溶液（4.8 L の無水 EtOH 中）に、クロロトリメチルシラン（413 mL、3.25 モル）を滴下した。添加中に約 5 °C の温度上昇を認めた。反応物を 1 晩

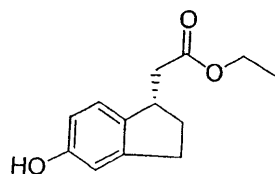
攪拌した。EtOHを減圧下蒸発させると2相の液体混合物を与えた。これを500 mLの氷水中に希釈し、次にEtOAc (2×250 mL)で抽出した。合わせた抽出物を水(3×300 mL)で、次に飽和NaHCO₃ (200 mL)で洗浄した。有機物を水(300 mL)、次に生理食塩水でもう一度洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。溶媒の除去および真空乾燥後、主成分化合物(354 g、102%)を淡黄色油として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.07(d, 1H), 6.78(d, 1H), 6.71(dd, 1H), 4.18(q, 2H), 3.78(s, 3H), 3.52(m, 1H), 2.89(m, 2H), 2.72(dd, 1H), 2.37(o, 2H), 1.74(m, 1H), 1.28(t, 3H). MS (CI) m/z 235 [M+H]⁺.

実施例 135

エチル [(1S)-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] アセテートの調製

【0330】

【化95】



【0331】

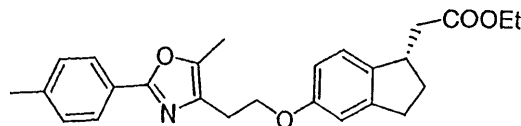
実施例134で調製した化合物(346 g、1.48モル)冷却溶液(氷水浴)(4.2 LのCH₂Cl₂中)にAlCl₃(984.6 g、7.38モル)を反応温度が10℃より下に維持されるように、分割してAr下で添加した。淡褐色懸濁物を10分間攪拌し、次にEtSH(546 mL、7.38モル)を反応温度が5℃より下に維持されるように滴下した。10℃より下で2、5時間攪拌後、反応混合物を強力に攪拌しながら、6 Lの氷水中に緩徐に注いだ。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂(3×1 L)で抽出した。合わせたCH₂Cl₂層を水(2×1 L)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。溶媒を減圧下除去すると褐色油を与え、それをシリカゲルパッドをとおして濾過した(0~10%のEtOAc/ヘキサンで溶離)。画分を回収し、溶媒の除去および真空乾燥後、主成分化合物(314 g、96%)を濃黄色油として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 6.92(d, 1H), 6.62(d, 1H), 6.55(dd, 1H), 4.10(q, 2H), 3.43(q, 1H), 2.75(m, 2H), 2.64(dd, 1H), 2.31(dd, 1H), 2.29(m, 1H), 1.67(m, 1H), 1.20 (t, 3H). MS (CI) m/z 221 [M+H]⁺.

実施例 136

エチル 2-((1S)-5-{2-[5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]}エトキシ)インダニル)アセテートの調製

【0332】

【化96】



【0333】

実施例135で調製したエチル [(1S)-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] アセテート(507.5 mg、2.30ミリモル)および実施例10で調製した2-[5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]エタノール(500 mg、2.30ミリモル)、TMAD(792.6 mg、4.60ミリモル)およびPh₃P(1.21 g、4.60ミリモル)の懸濁物(15 mLの無水DCM中)を室温Ar下で12時間攪拌した。DCMを減圧下除去した。残留物の、1%CH₃CN/CH₂Cl₂を使用するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラ

10

20

30

40

50

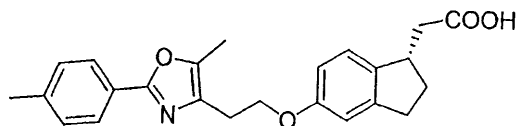
フィーにより、エチル 2-((1S)-5-{2-[5-メチル-2-(4-メチルフェニル)(1,3-オキサゾール-4-イル)]エトキシ}インダニル)アセテート(776.3mg、1.85ミリモル、80.5%)を与えた。HPLC/MS (M+H)⁺ m/z 420.5.

実施例 137

2-((1S)-5-{2-[5-メチル-2-(4-メチルフェニル)(1,3-オキサゾール-4-イル)]エトキシ}インダニル)酢酸の調製

【0334】

【化97】



10

【0335】

エチル 2-((1S)-5-{2-[5-メチル-2-(4-メチルフェニル)(1,3-オキサゾール-4-イル)]エトキシ}インダニル)アセテート(実施例 136、776.3mg、1.85ミリモル)(4.0mlのTHF中)をLiOH水溶液(2M、3.7ml、7.4ミリモル)、水(2.0ml)およびEtOH(4.0ml)の混合物に室温で添加した。生成された混合物は濁った。この混合物を40℃(油浴温度)に加熱した。1.5時間後に反応を終結した。室温に冷却後、1NのHCl溶液をpHが4.0になるまで混合物に緩徐に添加した。化合物をEtOAc(3×20ml)で抽出した。合わせたEtOAc層を乾燥し(Na₂SO₄)、蒸発させた。残留物のフラッシュクロマトグラフィーにより2-((1S)-5-{2-[5-メチル-2-(4-メチルフェニル)(1,3-オキサゾール-4-イル)]エトキシ}インダニル)酢酸(616.8mg、1.57ミリモル、85%)を白色固体として与えた。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.83(d, 2H), 7.21(d, 2H), 7.03(d, 1H), 6.74(d, 1H), 6.69(dd, 1H), 4.19(t, 2H), 3.45(q, 1H), 2.93(t, 2H), 2.78(m, 2H), 2.51(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.53(m, 2H).

20

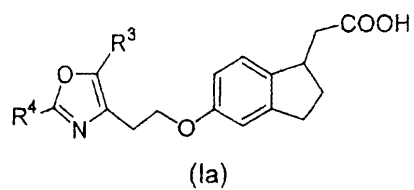
実施例 129～137に対して前記の方法を使用し、適当な出発物質を置き換えることにより、下記の表4にリストにした式Iaの化合物を同様に調製した。

30

【0336】

【表 3 8】

表4 式(I a)の化合物の調製例



実施例 番号	R ³	R ⁴	LC/MS [M+H]
138	Me	4-MeO-Ph	408.5
139	Me	3-MeO-Ph	408.5
140	Me	4-Et-Ph	406.5
141	Me	4-CF ₃ -Ph	446.5
142	Me	2-ナフチル	428.5
143	Me	4-(<i>t</i> -Bu)-Ph	434.6
144	Me	4-(<i>n</i> -Bu)-Ph	434.6
145	Me		422.5
146	Me	3,4-(Me) ₂ -Ph	406.5
147	Me	4-Me-Ph	392.5
148	Me	3-F-Ph	396.5
149	Me	2-ベンゾチエニル	434.5
150	Me	4- <i>i</i> -Pr-Ph	420.6
151	Me	シクロペンチル	370.5
152	Me	シクロヘキシル	384.5
153	Me	PhCH ₂	392.5

【0 3 3 7】

【表 3 9】

実施例 番号	R ³	R ⁴	LC/MS [M+H]
154	Me	4-F-3-Me-Ph	410.5
155	Me	3-F-4-Me-Ph	410.5
156	Me	4-F-Ph	396.5
157	Et	Ph	392.5
158	Me	3,4-(Cl) ₂ -Ph	447.4
159	<i>n</i> -Pr	Ph	406.5
160	Me	4-Ph-Ph	454.5
161	Me	3-Cl-Ph	412.4
162	Me	3-Me-Ph	392.5
163	Me	4-CN-Ph	403.4
164	Me	3-CN-Ph	403.4
165	Me	4-Cl-Ph	412.4
166	Me	3-CF ₃ -Ph	446.4
167	Et	4-Et-Ph	420.5
168	Et	4-Me-Ph	406.5
169	Et	4-MeO-Ph	422.4

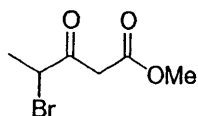
【0338】

実施例170

メチル4-ブロモ-3-オキソペンタノエートの調製

【0339】

【化98】



【0340】

A r 雰囲気下の乾燥3首フラスコにメチルプロピオニルアセテート（20 g、154ミリモル）の溶液（100 mLのCHCl₃中）を充填した。添加漏斗を使用して臭素（7.9 mL、24.6 g、154ミリモル）を0℃で2時間にわたり滴下した。次に反応物を室温に放置して緩徐に暖め、反応混合物を1晩攪拌した。Na₂CO₃の飽和溶液（4

10

20

30

40

50

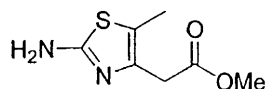
0 mL) を緩徐に添加し、更なる 15 分間反応混合物を攪拌後、溶媒層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (50 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下濃縮した。次に残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (10 : 1 のヘキサン / EtOAc) により精製すると、淡黄色の油 (25 g、78%) として所望の臭化物を与えた。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.80 (d, 3H), 3.64-3.92 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.61 (q, 1H).

実施例 171

メチル (2-アミノ-5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル) アセテートの調製

【0341】

【化99】



【0342】

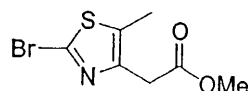
実施例 170 の臭化物 (18 g、86 ミリモル) の溶液 (100 mL のトルエン中) にチオ尿素 (10.5 g、138 ミリモル) を添加した。反応混合物を 100 °C に 1 時間加熱し、室温に冷却し、減圧下で溶媒を除去した。残留物を CH_2Cl_2 (100 mL) で溶解し、 NaHCO_3 (75 mL) 飽和溶液を添加し、混合物を 10 分間激しく攪拌した。有機層を分離し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下濃縮した。次に残留物を CH_2Cl_2 / ヘキサンから再結晶すると、生成物 (10 g、63%) を白色固体として与えた。 ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$): LC-MS, RT 0.76 分 M+H 187.0; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.23 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.83-4.95 (広域 s, 2H).

実施例 172

メチル (2-ブロモ-5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル) アセテートの調製

【0343】

【化100】



【0344】

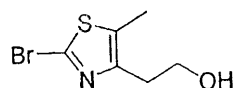
CuBr_2 (4.03 g、18.1 ミリモル) および亜硝酸 t-ブチル (2.82 mL、23.8 ミリモル) の溶液 (210 mL の MeCN 中) に実施例 170 の化合物 (2.95 g、15.9 ミリモル) を -20 °C で添加した。反応混合物を 15 °C に緩徐に暖め、その時点で N_2 の発生を認めた。15 °C で更なる 2 時間、攪拌後、反応混合物を Et_2O (400 mL) で希釈し、 HCl の 10% 溶液 (200 mL) で洗浄した。溶媒層を分離し、 Et_2O (2 x 300 mL) で水性再抽出し、合わせた有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、減圧下濃縮した。次に残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (98 : 2、ヘキサン / EtOAc) により精製すると実施例 172 の臭化物 (1.6 g、40%) を無色の油として与え、それは静置すると固化した。 ($\text{C}_7\text{H}_8\text{BrNO}_2\text{S}$): LC-MS, RT 2.56 分, M+H 250.3; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.26 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.61 (s, 3H).

実施例 173

2- (2-ブロモ-5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル) エタノールの調製

【0345】

【化101】



10

20

30

40

50

【0346】

実施例172で調製したエステル（3.80g、15.2ミリモル）の溶液（100mLのCH₂Cl₂中）にDIBAL-H（トルエン中1.0M溶液の33.4mL、33.4ミリモル）を-78℃で添加した。15分後、溶液を0℃に暖め、更に90分間撹拌した。次に2NのHCl（50mL）の水溶液を滴下して過剰DIBAL-Hをクエンチした。溶媒層を分離し、水層をCH₂Cl₂（2×200mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し（MgSO₄）、濾過し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（5：2のヘキサン／EtOAc）により精製すると、黄色がかった油として生成物（2.5g、74%）を生成し、それは静置すると固化した。（C₆H₈BrNOS）LC-MS, RT 1.38 分, M+H 221.0; ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.31 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 2.90-3.00 (広域 s, 1H), 3.89 (t, 2H).

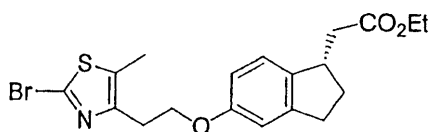
10

実施例174

エチル { (1S) - 5 - [2 - (2 - ブロモ - 5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル } アセテートの調製

【0347】

【化102】



20

【0348】

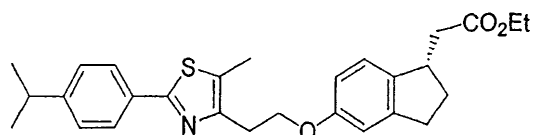
段階1. 実施例173（975mg、4.39ミリモル）およびエチル [(1S) - 5 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アセテート（1.06g、4.83ミリモル）の溶液（20mLのTHF中）にPh₃P（1.88g、7.46ミリモル）およびADDP（1.96g、7.46ミリモル）を添加した。混合物を室温で72時間激しく撹拌し、溶媒を減圧下除去し、残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（6：1のヘキサン／EtOAc）により精製すると、生成物（1.4g、76%）を無色の油として与え、それは静置すると固化した。（C₁₉H₂₂BrNO₃S）LC-MS, RT 3.92 分, M+H 424.5; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.26 (t, 3H), 1.65-1.81 (m, 1H), 2.28-2.45 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.69 (dd, 1H), 2.75-2.93 (m, 2H), 3.07 (t, 2H), 3.44-3.56 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 4.18 (q, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.03 (d, 1H).

30

エチル ((1S) - 5 - { 2 - [2 - (4 - イソプロピルフェニル) - 5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) アセテートの調製

【0349】

【化103】



40

【0350】

段階2. トルエン（15mL）および1,4-ジオキサン（3mL）の混合物に段階1の化合物（300mg、0.708ミリモル）、4-イソプロピルベンゼンボロン酸（464mg、2.83ミリモル）およびPdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂（52mg、0.071ミリモル）を添加した。Ar流を30分間混合物中に通過させ、次に2NのNa₂CO₃溶液（3.7mL、7.08ミリモル）を添加し、反応物を75℃で18時間加熱した。次に反応混合物を室温に冷却し、EtOAc（200mL）で希釈し、N

50

a H C O₃ 飽和溶液 (50 mL) で洗浄した。有機層を乾燥し (N a₂ S O₄)、濾過し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (8 : 1 ヘキサン / E t O A c) により精製すると、生成物 (305 mg、93%) を無色の油として与えた。(C₂₈H₃₃NO₃S): LC-MS, RT 5.17 分, M+H 464.5; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.17-1.31 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.65-1.82 (m, 1H), 2.30-2.43 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.72 (dd, 1H), 2.78-3.00 (m, 3H), 3.17 (t, 2H), 3.46-3.57 (m, 1H), 4.17 (q, 2H), 4.27 (t, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.55 (AB 4重項, 4H).

実施例 175

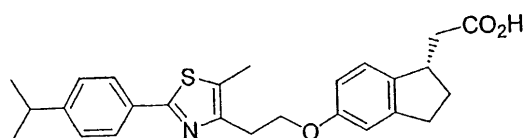
((1S) - 5 - { 2 - [2 - (4-イソプロピルフェニル) - 5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ } - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸

10

の調製

【0351】

【化104】



20

【0352】

実施例 174 (305 mg、0.657 ミリモル) の溶液 (8 mL の T H F、8 mL の水および 4 mL の E t O H の混合物中) に L i O H (63 mg、2.63 ミリモル) を添加した。反応混合物を 24 時間激しく攪拌し、水 (20 mL) で希釈し、E t₂O (10 mL) で洗浄した。次に 1 N の H C l を使用して水相を pH ~ 1 に酸性化し、次に C H₂ C l₂ (4 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (N a₂ S O₄)、濾過し、減圧下濃縮した。次に残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (95 : 5 C H₂ C l₂ / M e O H) により精製すると、生成物 (189 mg、66%) を白色固体として与えた。(C₂₆H₂₉NO₃S): LC-MS, RT 3.95 分., M+H 436.4; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.25 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.70-1.82 (m, 1H), 2.32-2.43 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.74-2.98 (m, 4H), 3.18 (t, 2H), 3.47-3.54 (m, 1H), 4.28 (t, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.51 (AB 4重項, 4H).

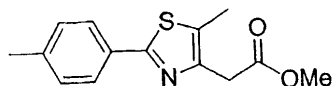
30

実施例 176

メチル [5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-4-イル] アセテートの調製

【0353】

【化105】



40

【0354】

実施例 170 の臭化物 (1.15 g、5.52 ミリモル) の溶液 (20 mL のトルエン中) に 4-メチルチオベンズアミド (1.0 g、6.6 ミリモル) を添加した。反応混合物を 15 時間還流加熱し、室温に冷却し、E t O A c (150 mL) で希釈し、N a H C O₃ 飽和溶液 (50 mL) で、次に N H₄ C l 飽和溶液 (50 mL) で洗浄した。有機層を乾燥し (N a₂ S O₄)、濾過し、減圧下濃縮した。次に残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (9 : 1 ヘキサン / E t O A c) により精製すると、静置すると固化するピンクがかった油として生成物 (1.14 g、62%) を与えた。¹H NMR (CDCl₃): δ 2.38 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 7.49 (4重項, 4H); R_f

50

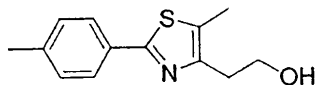
(0.4, 溶離剤 9:1 ヘキサン/EtOAc).

実施例 177

2- [5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-4-イル] エタノールの調製

【0355】

【化106】



10

【0356】

0℃の実施例176のチアゾール(1.14g、4.37ミリモル)の溶液(60mLのTHF中)にLiAlH₄(663mg、17.5ミリモル)を分割添加した。30分間後、反応混合物を室温に暖め、更なる60分間攪拌した。次に反応混合物を0℃に冷却し、過剰LiAlH₄を水(5mL)、1NのNaOH(10mL)および水(5mL)の滴下により連続的にクエンチした。次に混合物をロシエル塩の飽和溶液で希釈し、EtOAc(4×75mL)で抽出した。合わせた有機相を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(3:2ヘキサン/EtOAc)により精製すると白色固体として生成物(830mg、82%)を与えた。(C₁₃H₁₅NOS): LC-MS, RT 2.50分, M+H 234.2; ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.34 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 3.92-4.01 (広域 t, 2H), 4.04-4.15 (広域 s, 1H), 7.45 (AB 4重項 4H).

20

下記の化合物を前記の実施例170～177の2法の1つを使用して合成した。

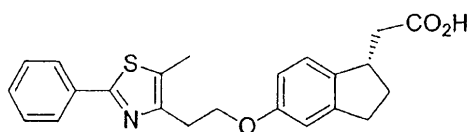
【0357】

実施例 178

{(1S)-5-[2-(5-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)エトキシ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル} 酢酸

【0358】

【化107】



30

【0359】

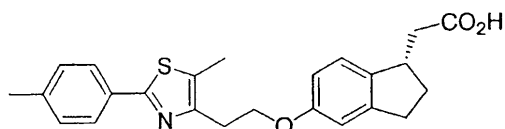
(C₂₃H₂₃NO₃S): LC-MS RT 3.56分, M+H 394.2; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.61-1.78 (m, 1H), 2.19-2.50 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.62-2.91 (m, 3H), 3.12 (t, 2H), 3.17-3.26 (m, 1H), 4.12 (t, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.21-7.40 (m, 3H), 7.74-7.83 (m, 2H).

実施例 179

((1S)-5-{2-[5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-4-イル]エトキシ}-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸

【0360】

【化108】



【0361】

40

50

(C₂₄H₂₅NO₃S): LC-MS, RT 3.57 分, M+H 408.5; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.61-1.68 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.25-2.37[隠蔽された] (m, 2H), 2.63-2.79 (m, 3H), 3.09 (t, 2H), 3.35-3.47 (m, 1H), 4.18 (t, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.42 (AB 4重項, 4H), 7.81-8.30 (br, 1H).

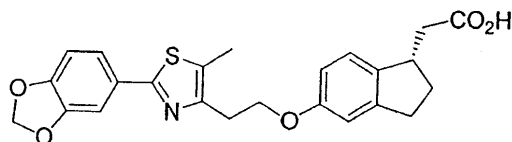
実施例 180

((1S) - 5 - { 2 - [2 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) - 5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ } - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸

【0362】

【化109】

10



【0363】

(C₂₄H₂₃NO₅S): LC-MS, RT 4.04 分, M+H 438.5; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.71-1.83 (m, 1H), 2.36-2.51 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.76-2.96 (m, 3H), 3.15 (t, 2H), 3.48-3.58 (m, 1H), 4.29 (t, 2H), 6.00 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H).

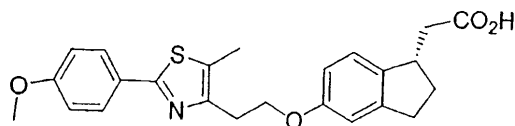
20

実施例 181

((1S) - 5 - { 2 - [2 - (4-メトキシフェニル) - 5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ } - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸

【0364】

【化110】



30

【0365】

(C₂₄H₂₅NO₄S): LC-MS, RT 4.01 分, M+H 424.5; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.67-1.82 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.34-2.47 (m, 2H), 2.72-2.95 (m, 3H), 3.09 (t, 2H), 3.42-3.57 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.13 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.37 (AB 4重項, 4H).

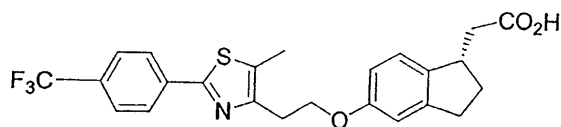
実施例 182

[(1S) - 5 - (2 - { 5-メチル-2 - [4-トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3-チアゾール-4-イル } エトキシ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] 酢酸

【0366】

【化111】

40



【0367】

(C₂₄H₂₂F₃NO₃S): LC-MS, RT 4.47 分, M+H 462.4; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.63-1.81 (m, 1H), 2.28-2.43 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.69 (dd, 1H), 2.74-2.95 (m, 2H), 3.19 (t, 2H), 3.31-3.36 (m, 1H), 4.31 (t, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7

50

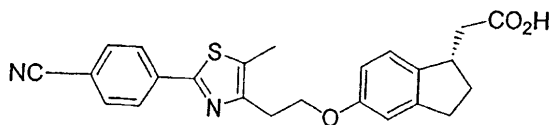
.87 (AB 4 重項, 4H).

実施例 1 8 3

((1 S) - 5 - { 2 - [2 - (4 - シアノフェニル) - 5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸

【 0 3 6 8 】

【 化 1 1 2 】



10

【 0 3 6 9 】

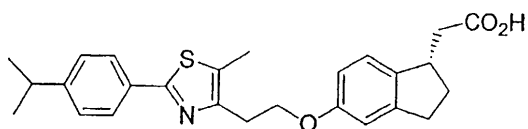
(C₂₄H₂₂N₂O₃S): LC-MS, RT 3.43 分, M+H 419.6; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.68-1.85 (m, 1H), 2.31-2.49 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.77 (dd, 1H), 2.83-2.94 (m, 2H), 3.18 (t, 2H), 3.43-3.56 (m, 1H), 4.31 (t, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.86 (AB 4 重項, 4H).

実施例 1 8 4

{ (1 S) - 5 - { 2 - [2 - (4 - イソプロピルフェニル) - 5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル } 酢酸

【 0 3 7 0 】

【 化 1 1 3 】



20

【 0 3 7 1 】

(C₂₆H₂₉NO₃S): LC-MS, RT 3.95 分, M+H 436.4; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.25 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.70-1.82 (m, 1H), 2.32-2.43 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.74-2.98 (m, 4H), 3.18 (t, 2H), 3.47-3.54 (m, 1H), 4.28 (t, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.51 (AB 4 重項, 4H).

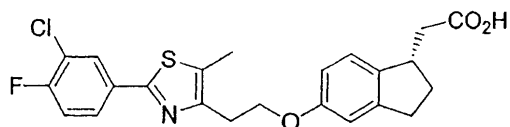
30

実施例 1 8 5

((1 S) - 5 - { 2 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸

【 0 3 7 2 】

【 化 1 1 4 】



40

【 0 3 7 3 】

(C₂₃H₂₁ClFNO₃S): LC-MS, RT 3.89 分, M+H 446.4; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.68-1.86 (m, 1H), 2.32-2.46 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.80 (dd, 1H), 2.84-2.96 (m, 2H), 3.18 (t, 2H), 3.47-3.59 (m, 1H), 4.32 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.72-7.82 (m, 1H), 7.97-8.04 (m, 1H).

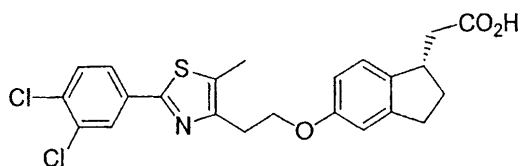
実施例 1 8 6

((1 S) - 5 - { 2 - [2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸

50

【0374】

【化115】



【0375】

(C₂₃H₂₁Cl₂NO₃S): LC-MS, RT 4.12 分, M+H 462.0; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.74-1.88 (m, 1H), 2.36-2.48 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.73-2.93 (m, 3H), 3.19 (t, 2H), 3.48-3.55 (m, 1H), 4.30 (t, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H).

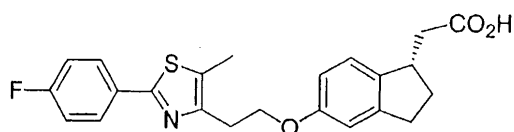
10

実施例 187

((1S) - 5 - { 2 - [2 - (4-フルオロフェニル) - 5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ } - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸

【0376】

【化116】



20

【0377】

(C₂₃H₂₂FNO₃S): LC-MS, RT 3.58 分, M+H 412.4; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.70-1.77 (m, 1H), 2.37-2.45 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.70-2.90 (m, 4H), 3.16 (t, 2H), 3.47-3.52 (m, 1H), 4.27 (t, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.00-7.10 (m, 3H), 7.82-7.87 (m, 2H).

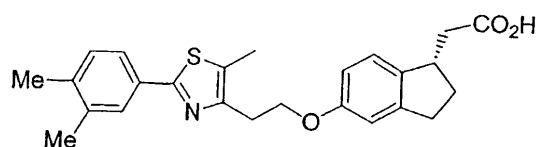
実施例 188

((1S) - 5 - { 2 - [2 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ } - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸

30

【0378】

【化117】



40

【0379】

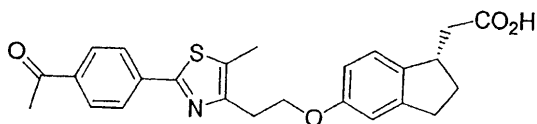
(C₂₅H₂₇NO₃S): LC-MS, RT 4.39 分, M+H 422.3; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.70-1.83 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.37-2.50 [隠蔽された] (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.32 (t, 2H), 3.45-3.60 (m, 1H), 4.30 (t, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.68 (s, 1H).

実施例 189

((1S) - 5 - { 2 - [2 - (4-アセチルフェニル) - 5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ } - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸

【0380】

【化 1 1 8】



【0 3 8 1】

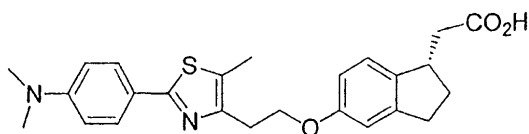
(C₂₅H₂₅NO₄S): LC-MS, RT 4.01 分, M+H 436.3; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.70-1.82 (m, 1H), 2.37-2.49 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.20 (t, 2H), 3.45-3.60 (m, 1H), 4.30 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.95 -8.03 (m, 4H). 10

実施例 1 9 0

[(1 S) - 5 - { 2 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } エトキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] 酢酸

【0 3 8 2】

【化 1 1 9】



【0 3 8 3】

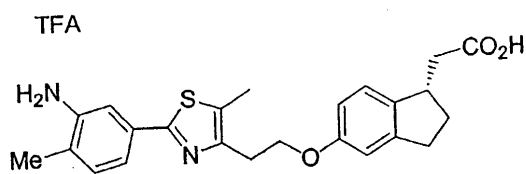
(C₂₅H₂₈N₂O₃S): LC-MS, RT 2.95 分, M+H 437.2; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.53-1.65 (m, 1H), 2.12-2.24 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.63-2.84 (m, 3H), 2.94 (s, 6H), 3.03 (t, 2H), 3.27-3.38 (m, 1H), 4.18 (t, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.17 (AB 4 重項, 4H). 20

実施例 1 9 1

((1 S) - 5 - { 2 - [2 - (3 - アミノ - 4 - メチルフェニル) - 5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸 30

【0 3 8 4】

【化 1 2 0】



【0 3 8 5】

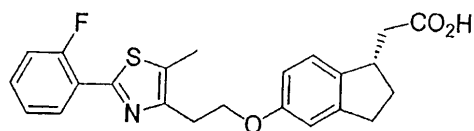
C₂₄H₂₆N₂O₃S.C₂F₃O₂): LC-MS, RT 3.5 分, M+H 423.3; ¹H NMR (CD₃OD): δ 1.67-1.82 (m, 1H), 2.25-2.37 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.67-2.90 (m, 3H), 3.20 (t, 2H), 3.41-3.56 (m, 1H), 4.32 (t, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H). 40

実施例 1 9 2

((1 S) - 5 - { 2 - [2 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸

【0 3 8 6】

【化 1 2 1】



【0 3 8 7】

(C₂₃H₂₂FN₃O₃S): LC-MS, RT 4.25 分, M+H 412.2; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.70-1.82 (m, 1H), 2.37-2.48 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.74-2.94 (m, 3H), 3.21(t, 2H), 3.42-3.60 (m, 1H), 4.31 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.06-7.35 (m, 4H), 8.21(t, 1H).

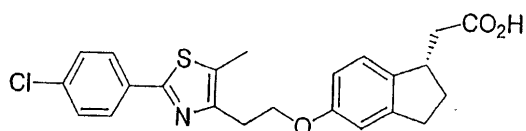
10

実施例 1 9 3

((1S) - 5 - { 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸

【0 3 8 8】

【化 1 2 2】



20

【0 3 8 9】

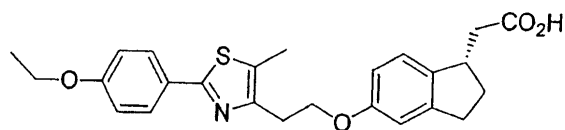
(C₂₃H₂₂ClN₃O₃S): LC-MS, RT 4.44 分, M+H 428.2; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.70-1.81 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.74-2.89 (m, 3H), 3.17 (t, 2H), 3.42-3.60 (m, 1H), 4.28 (t, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.79 (d, 2H).

実施例 1 9 4

((1S) - 5 - { 2 - [2 - (4 - エトキシフェニル) - 5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸

【0 3 9 0】

【化 1 2 3】



30

【0 3 9 1】

(C₂₅H₂₇N₃O₄S): LC-MS, RT 3.55 分, M+H 438.5; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.40 (t, 3H), 1.70-1.82 (m, 1H), 2.35-2.47 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.74-2.89 (m, 3H), 3.20 (t, 2H), 3.42-3.59 (m, 1H), 4.07 (q, 2H), 4.29 (t, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.82 (d, 2H).

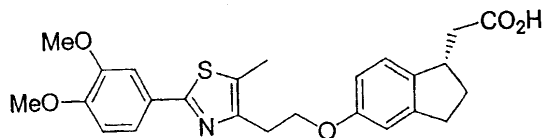
40

実施例 1 9 5

((1S) - 5 - { 2 - [2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸

【0 3 9 2】

【化 1 2 4】



【0 3 9 3】

(C₂₅H₂₇NO₅S): LC-MS, RT 3.86 分, M+H 454.2; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.67-1.82 (m, 1H), 2.37-2.48 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.71-2.87 (m, 3H), 3.27 (t, 2H), 3.42-3.57 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.29 (t, 2H), 6.35-6.64 (広域 s, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.56 (s, 1H).

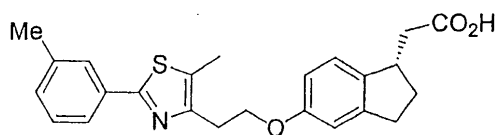
10

実施例 1 9 6

((1S) - 5 - { 2 - [5 - メチル - 2 - (3 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸

【0 3 9 4】

【化 1 2 5】



20

【0 3 9 5】

(C₂₄H₂₅NO₃S): LC-MS, RT 3.71 分, M+H 408.2; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.70-1.82 (m, 1H), 2.38-2.52 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.75-2.87 (m, 3H), 3.19 (t, 2H), 3.45-3.60 (m, 1H), 4.29 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.75 (s, 1H).

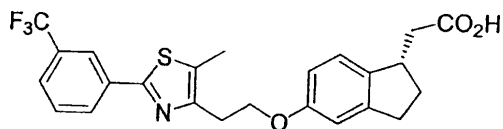
実施例 1 9 7

[(1S) - 5 - (2 - { 5 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } エトキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] 酢酸

30

【0 3 9 6】

【化 1 2 6】



【0 3 9 7】

(C₂₄H₂₂F₃NO₃S): LC-MS, RT 3.90 分, M+H 462.1; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.70-1.82 (m, 1H), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.75-2.87 (m, 3H), 3.19 (t, 2H), 3.44-3.59 (m, 1H), 4.30 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.13 (s, 1H).

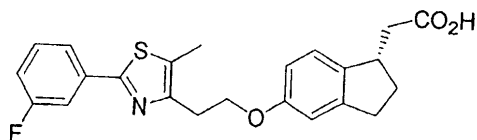
40

実施例 1 9 8

((1S) - 5 - { 2 - [2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸

【0 3 9 8】

【化 1 2 7】



【0 3 9 9】

(C₂₃H₂₂FN₃O₃S): LC-MS, RT 3.66 分, M+H 412.1; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.70-1.82 (m, 1H), 2.39-2.47 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.76-2.87 (m, 3H), 3.18 (t, 2H), 3.45-3.60 (m, 1H), 4.30 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H).

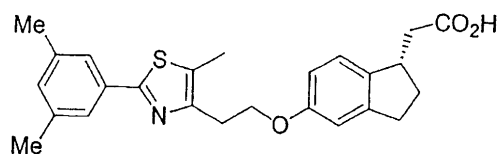
10

実施例 1 9 9

((1S) - 5 - { 2 - [2 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸

【0 4 0 0】

【化 1 2 8】



20

【0 4 0 1】

(C₂₅H₂₇NO₃S): LC-MS, RT 3.88 分, M+H 422.2; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.72-1.84 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.37-2.45 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.75-2.87 (m, 3H), 3.19 (t, 2H), 3.45-3.60 (m, 1H), 4.28 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.48 (s, 2H).

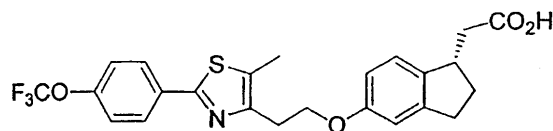
実施例 2 0 0

[(1S) - 5 - (2 - { 5 - メチル - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル } エトキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] 酢酸

30

【0 4 0 2】

【化 1 2 9】



【0 4 0 3】

(C₂₄H₂₂F₃NO₄S): LC-MS, RT 3.95 分, M+H 478.1; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.72-1.84 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.75-2.87 (m, 3H), 3.18 (t, 2H), 3.45-3.60 (m, 1H), 4.29 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.88 (d, 2H).

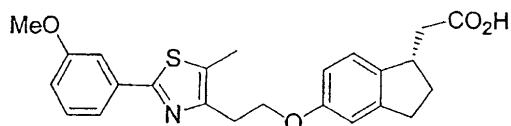
40

実施例 2 0 1

((1S) - 5 - { 2 - [2 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸

【0 4 0 4】

【化 1 3 0】



【0 4 0 5】

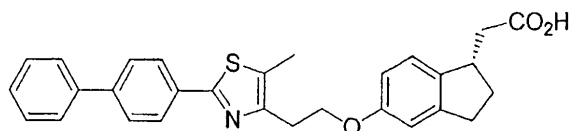
(C₂₄H₂₅NO₄S): LC-MS, RT 3.56 分, M+H 424.2; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.70-1.82 (m, 1H), 2.37-2.52 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.75-2.87 (m, 3H), 3.19 (t, 2H), 3.45-3.57 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H). 10

実施例 2 0 2

((1 S) - 5 - { 2 - [2 - (1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸

【0 4 0 6】

【化 1 3 1】



【0 4 0 7】

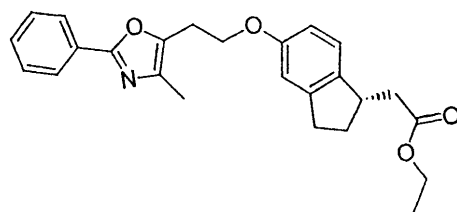
(C₂₉H₂₇NO₃S): LC-MS, RT 3.96 分, M+H 470.3; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.70-1.81 (m, 1H), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.75-2.87 (m, 3H), 3.20 (t, 2H), 3.43-3.59 (m, 1H), 4.31 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.61-7.65 (m, 4H), 7.93 (d, 2H). 20

実施例 2 0 3

エチル { (1 S) - 5 - [2 - (4 - メチル - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) エトキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル } アセテートの調製 30

【0 4 0 8】

【化 1 3 2】



【0 4 0 9】

ADDP (0.205 g、0.81ミリモル)をPPh₃ (0.212 g、0.81ミリモル)、エチル [(1 S) - 5 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アセテート (0.107 g、0.49ミリモル) および 2 - (4 - メチル - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) エタノール (実施例 5 1 の段階 4、0.110 g、0.54ミリモル) の混合物 (5 mL の THF 中) に添加した。反応物を室温で 1 晩攪拌し、更なる ADPP (0.136 g、0.54ミリモル) および PPh₃ (0.141 g、0.54ミリモル) を CH₂Cl₂ (5 mL) とともに添加した。溶液を室温で 24 時間攪拌し、濾過した。濾液を蒸発させ、生成された混合物を 0 ~ 50 % EtOAc / ヘキサン勾配を使用して Biotage により精製した。黄色がかった油としてエチル { (1 S) - 5 - [2 - (4 - メチル - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) エタノール] } アセテートの調製 40

ル) エトキシ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル} アセテート (0.145 g、66%収率) を与えた。 ES-MS m/z 406.2 ($(MH)^+$); HPLC RT (分) 3.89; ^1H NMR (アセトン- d_6) δ 7.85-7.82 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.60-6.55 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.98 (q, 2H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.03 (t, 2H), 3.27-2.51 (m, 3H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.58-1.53 (m, 1H), 1.08 (t, 3H).

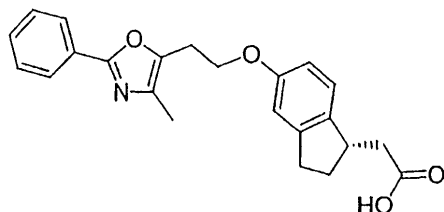
実施例 204

{(1S)-5-[2-(4-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル) エトキシ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル} 酢酸の調製

【0410】

10

【化133】



【0411】

エチル {(1S)-5-[2-(4-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル) エトキシ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル} アセテート (0.135 g、0.33ミリモル) を EtOH (6 mL) に溶解し、LiOH (0.024 g、1.0ミリモル) を添加した。水 (3 mL) を添加し、濁った溶液が透明になるまで THF を添加した。生成された混合物を室温で 1 晩攪拌した。HCl (2 N) を添加して pH を 2 に調整し、次に酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、乾燥し、濃縮すると、{(1S)-5-[2-(4-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル) エトキシ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル} 酢酸 (0.039 g、30.6%収率) を無色の油として与えた。 ES-MS m/z 378.2 ($(MH)^+$); HPLC RT (分) 3.22; ^1H NMR (アセトン- d_6) δ 8.1 (s br 1H) 8.0-7.95 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.15(d, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.27 (t, 2H) 3.47-3.40 (m, 1H), 3.18 (t, 2H), 2.90-2.68 (m, 3H), 2.41-2.29 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.77-1.68 (m, 1H).

20

30

実施例 51、203 および 204 に対する前記の方法を使用し、適当な出発物質を置き換えることにより、下記の化合物を同様に調製し、特徴を調べた。

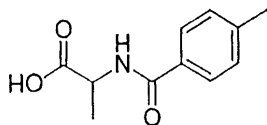
【0412】

実施例 205

N-(4-メチルベンゾイル) アラニンの調製

【0413】

【化134】



40

【0414】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.60 (s br, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 4.38 (q, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.38 (d, 3H).

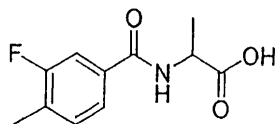
実施例 206

N-(3-フルオロ-4-メチルベンゾイル) アラニンの調製

【0415】

50

【化 1 3 5】



【0 4 1 6】

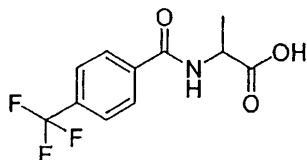
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.54 (s br, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.39 (t, 1H), 4.38 (q, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.38 (d, 3H).

実施例 2 0 7

N-〔4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル〕アラニンの調製

【0 4 1 7】

【化 1 3 6】



【0 4 1 8】

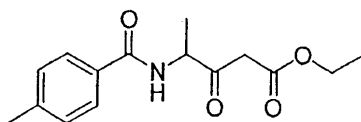
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.64 (s br, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 4.42 (q, 1H), 1.40 (d, 3H).

実施例 2 0 8

エチル 4-〔(4-メチルベンゾイル)アミノ〕-3-オキソペンタノエートの調製

【0 4 1 9】

【化 1 3 7】



【0 4 2 0】

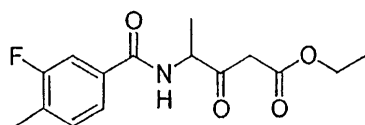
ES-MS m/z 278.38 ((MH) $^+$); HPLC RT (分) 2.04. ^1H NMR (アセトン- d_6) δ 8.08 (s br, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.13 (q, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.41 (d, 3H), 1.12 (t, 3H).

実施例 2 0 9

エチル 4-〔(3-フルオロ-4-メチルベンゾイル)アミノ〕-3-オキソペンタノエートの調製

【0 4 2 1】

【化 1 3 8】



【0 4 2 2】

ES-MS m/z 296.4 ((MH) $^+$); HPLC RT (分) 2.26. ^1H NMR (アセトン- d_6) δ 7.75-7.60 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 4.20 (q, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.45 (d, 3H), 1.20 (t, 3H).

実施例 2 1 0

10

20

30

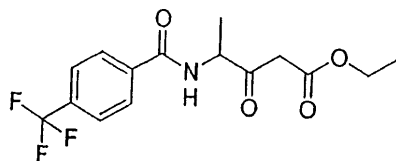
40

50

エチル 3-オキソ-4- { [4-(トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } ペンタノエートの調製

【0423】

【化139】



10

【0424】

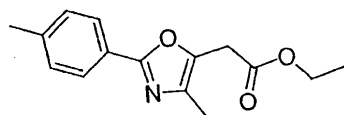
ES-MS m/z 332.4 ($(MH)^+$); HPLC RT (分) 2.45. ^1H NMR (アセトン- d_6) δ 8.14 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 4.80-4.74 (m, 2H), 4.20 (q, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.48 (d, 3H), 1.21 (t, 3H).

実施例 211

エチル [4-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-オキサゾール-5-イル] アセテートの調製

【0425】

【化140】



20

【0426】

ES-MS m/z 260.2 ($(MH)^+$); HPLC RT (分) 2.96. ^1H NMR (アセトン- d_6) δ 7.86 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 4.15 (q, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.24 (t, 3H).

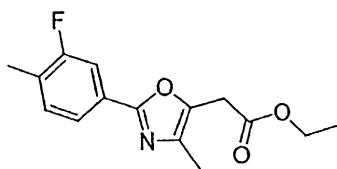
実施例 212

エチル [2-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-4-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル] アセテートの調製

30

【0427】

【化141】



【0428】

ES-MS m/z 278.3 ($(MH)^+$); HPLC RT (分) 2.89. ^1H NMR (アセトン- d_6) δ 7.69 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.23 (t, 3H).

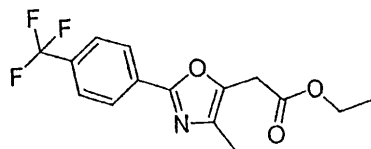
40

実施例 213

エチル {4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-5-イル} アセテートの調製

【0429】

【化 1 4 2】



【0 4 3 0】

ES-MS m/z 314.3 ((MH)⁺); HPLC RT (分) 3.27. ¹H NMR (アセトン-d₆) δ 8.18 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 4.17 (q, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.23 (t, 3H).

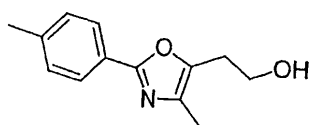
10

実施例 2 1 4

2- [4-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1, 3-オキサゾール-5-イル] エタノールの調製

【0 4 3 1】

【化 1 4 3】



20

【0 4 3 2】

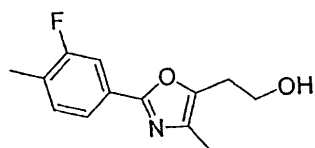
ES-MS m/z 218.2 ((MH)⁺); HPLC RT (分) 2.35. ¹H NMR (アセトン d₆) δ 7.85 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 3.99 (s br, 1H), 3.83 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

実施例 2 1 5

2- [2-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-4-メチル-1, 3-オキサゾール-5-イル] エタノールの調製

【0 4 3 3】

【化 1 4 4】



30

【0 4 3 4】

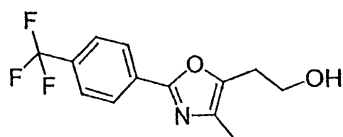
ES-MS m/z 236.2 ((MH)⁺); HPLC RT (分) 2.46. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.54 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.09 (s br, 1H), 2.88 (t, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

実施例 2 1 6

2- {4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3-オキサゾール-5-イル} エタノールの調製

【0 4 3 5】

【化 1 4 5】



50

【0436】

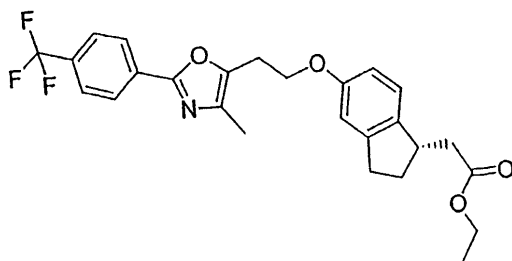
ES-MS m/z 272.2 ($(MH)^+$); HPLC RT (分) 2.71. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.03 (2, 2H), 7.66 (d, 2H), 3.95 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.97 (s br, 1H).

実施例 217

エチル [(1S)-5-(2-{4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-5-イル}エトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] アセテートの調製

【0437】

【化146】



10

【0438】

ES-MS m/z 474.5 ($(MH)^+$); HPLC RT (分) 4.10. ^1H NMR (アセトン- d_6) δ 8.16 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (dd, 1H), 4.28 (t, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.21 (t, 2H), 2.86-2.65 (m, 3H), 2.39-2.26 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.22 (t, 3H).

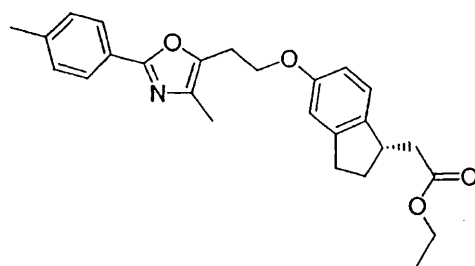
20

実施例 218

エチル ((1S)-5-{2-[4-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-オキサゾール-5-イル]エトキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アセテートの調製

【0439】

【化147】



30

【0440】

TCL R_f = 0.22 ヘキサン/EtOAc 4:1

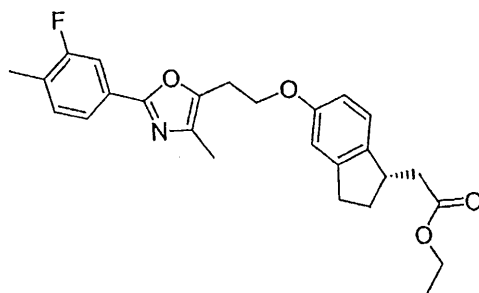
実施例 219

エチル ((1S)-5-{2-[2-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-4-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル]エトキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アセテートの調製

40

【0441】

【化 1 4 8】



10

【 0 4 4 2】

ES-MS m/z 438.2 ((MH)⁺); HPLC RT (分) 4.18. ¹H NMR (アセトン-d₆) δ 6.67 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (dd, 1H), 4.26 (t, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.17 (t, 2H), 2.89-2.65 (m, 3H), 2.39-2.23 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.23 (t, 3H).

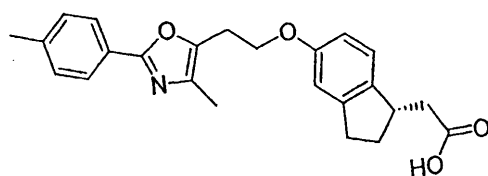
実施例 2 2 0

((1S) - 5 - { 2 - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸の調製

【 0 4 4 3】

20

【化 1 4 9】



【 0 4 4 4】

ES-MS m/z 392.2 ((MH)⁺); HPLC RT (分) 3.36. ¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.72 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (dd, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.33-3.28 (m, 1H), 3.03 (t, 2H), 2.73-2.54 (m, 3H), 2.27-2.21 (m, 5H), 2.02 (s, 3H), 1.64-1.54 (m, 1H).

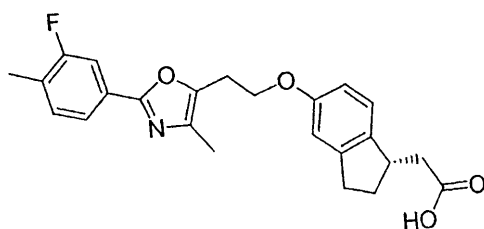
30

実施例 2 2 1

((1S) - 5 - { 2 - [2 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 4 - メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル] エトキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸の調製

【 0 4 4 5】

【化 1 5 0】



40

【 0 4 4 6】

ES-MS m/z 410.2 ((MH)⁺); HPLC RT (分) 3.49. ¹H NMR (アセトン-d₆) δ 7.68 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (dd, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.18 (t, 2H), 2.86-2.67 (m, 3H), 2.40-2.28 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 1.18-1.65 (m, 1H).

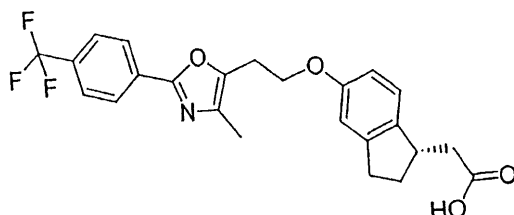
50

実施例 2 2 2

[(1 S) - 5 - (2 - { 4 - メチル - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3 - オキサゾール - 5 - イル } エトキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] 酢酸の調製

【 0 4 4 7 】

【 化 1 5 1 】



10

【 0 4 4 8 】

ES-MS m/z 446.5 ((MH)⁺); HPLC RT (分) 3.47. ¹H NMR (アセトン-d₆) δ 8.17 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (dd, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.21 (t, 2H), 2.86-2.67 (m, 3H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.77-1.67 (m, 1H).

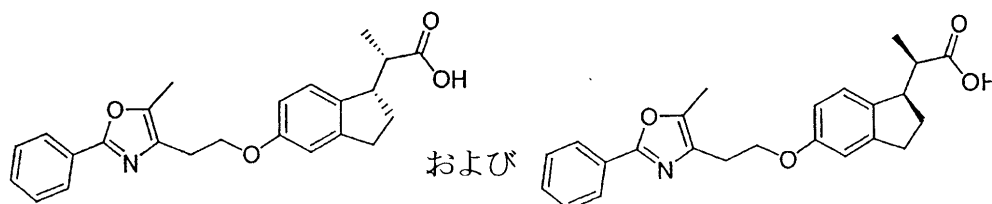
実施例 2 2 3

(2 S) - 2 - { (1 S) - 5 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル } プロパン酸および (2 R) - 2 - { (1 R) - 5 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル } プロパン酸の調製

20

【 0 4 4 9 】

【 化 1 5 2 】



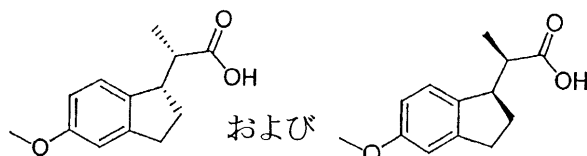
30

【 0 4 5 0 】

段階 1. (2 S) - 2 - [(1 S) - 5 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] プロパン酸および (2 R) - 2 - [(1 R) - 5 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] プロパン酸の調製

【 0 4 5 1 】

【 化 1 5 3 】



40

【 0 4 5 2 】

出発酸 (実施例 2 b) を 60 p s i の H₂ 下で実施例 4 に記載のものと同様な方法を使用し、出発物質 4. 5 g、触媒 1. 04 g およびトリエチルアミン 4. 5 m L (45 m L のエタノールおよび 5 m L の T H F 中) を使用して反応させた。標準の抽出処理により 3. 22 g の生成物を与えた。 LC/MS 貯留時間 2.41 分, NMR (d₆-DMSO): 0.87 (d, 3H,

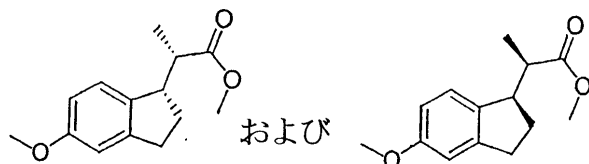
50

α -メチル), 1.75 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 3.66 (s, 3H, メトキシ), 6.65 (m, 1H, アリール), 6.76 (s, 1H, アリール), 7.04 (d, 1H, アリール,) 12.18 (bs, 1H, 酸.)

段階2. メチル(2S)-2-[(1S)-5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]プロパノエートおよびメチル(2R)-2-[(1R)-5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]プロパノエートの調製

【0453】

【化154】



10

【0454】

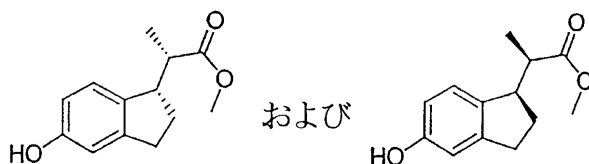
化合物を実施例6に記載のような標準のエステル化条件下で1.5gの出発酸、0.93mLのヨウドメタンおよび1.75gの重炭酸ナトリウム(10mLのメタノール中)の反応により調製した。後処理により1.53g、93%を与えた。(NMR(CD₂Cl₂): 1.05 (d, 3H, α -メチル), 1.88 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.68 (s, 3H, メトキシ), 3.77 (s, 3H, エステル).

段階3. メチル(2S)-2-[(1S)-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]プロパノエートおよびメチル(2R)-2-[(1R)-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]プロパノエートの調製

20

【0455】

【化155】



30

【0456】

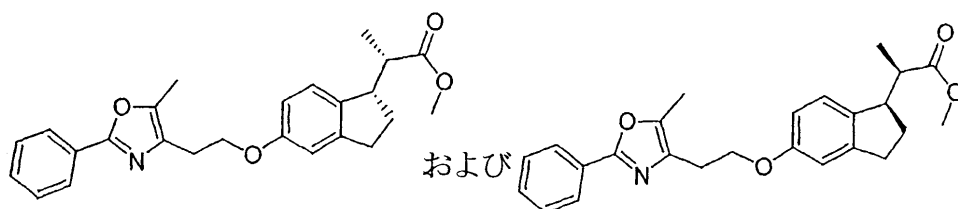
実施例7に記載のような脱メチル化条件(1.53gの出発物質、4.35gのAlCl₃および2.4mLのエタンチオール(20mLのジクロロメタン中))を使用して、生成物1.21g(84%)を得た。(NMR(CD₂Cl₂): 1.05 (d, 3H, α -メチル), 1.88 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.67 (s, 3H, エステル), 6.60 (m, 1H, アリール), 6.69 (s, 1H, アリール), 6.93 (d, 1H, アリール.)

段階4. メチル(2S)-2-{(1S)-5-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}プロパノエートおよびメチル(2R)-2-{(1R)-5-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}プロパノエートの調製

40

【0457】

【化156】



50

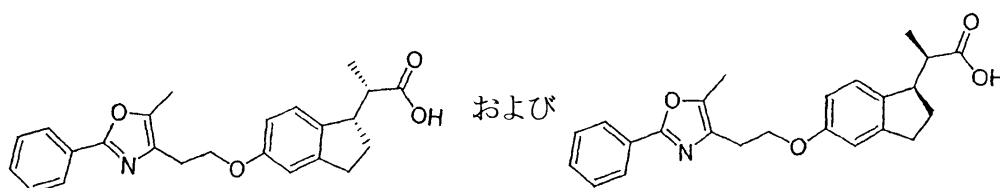
【0458】

実施例11に記載のような標準のミツノブカップリング法を使用して(0.100gの出発フェノール、0.110gのオキサゾリルエタノール、0.143gのトリフェニルホスフィンおよび0.137gのADDP(2mLのジクロロメタン中))、15%EtOAc/ヘキサンにおけるクロマトグラフィー後に生成物0.107g(58%)を得た。NMR(CD₂Cl₂): 1.62-1.87(m, 4H), 2.40(s, 3H, オキサゾールメチル), 2.98(t, 2H, メチレン), 3.23(m, 1H), 3.63(s, 3H, エステル), 6.60(s, 1H, アリール), 6.64(m, 1H, アリール), 7.42(m, 3H, アリール), 8.00(m, 2H, アリール)。

段階5. (2S)-2-{(1S)-5-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}プロパン酸およびメチル(2R)-2-{(1R)-5-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}プロパン酸の調製

【0459】

【化157】



【0460】

LiOH加水分解条件を出発エステル0.0900gに適用して0.082g(95%)生成物を生成した。NMR(CD₃OD): 0.4-0.75(m, 4H), 1.18(s, 3H), 1.75(t, 2H, メチレン), 2.00(m, 1H), 2.99(t, 2H, メチレン), 5.39(s, 1H, アリール), 5.48(m, 1H, アリール), 5.83(d, 1H, アリール), 6.27(m, 3H, アリール), 6.76(m, 2H, アリール)。

前記の方法および適当な出発物質を使用して、更なる(2S, 1S)および(2R, 1R)をジアステレオマー(すなわちシン、{(2S, 1S)/(2R, 1R)}および/もしくはアンチ{(2S, 1S)/(2R, 1R)})混合物としてまたは個々のエナンチオマーとして同様に調製した。これらの化合物は表5に要約される。

【0461】

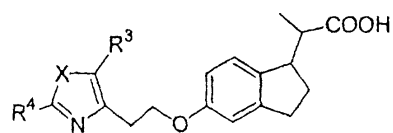
10

20

30

【表 40】

表5



実施例 番号	R ³	R ⁴	X	異性体	HPLC RT (分)	LC-MS [M+H] ⁺
224	Me	3,4-(Cl) ₂ -Ph	O	2S,1S	4.10	460.0
225	Me	3,4-(Cl) ₂ -Ph	O	シラセミ体	4.10	460.0
226	Me	3,4-(Me) ₂ -Ph	O	シラセミ体	4.32	420.4
227	Me	3,4-(Me) ₂ -Ph	O	2S,1S	4.32	420.4
228	Me	3-Me-Ph	O	シラセミ体	4.19	406.3
229	Me	4-CF ₃ -Ph	O	シラセミ体	3.73	460.2
230	Me	4-CF ₃ -Ph	O	2S,1S	3.73	460.2
231	Me	4-CF ₃ -Ph	O	2R,1R	3.73	460.2
232	Me	4-Cl-Ph	O	シラセミ体	3.61	426.2
233	Me	4-Et-Ph	O	シラセミ体	3.70	420.3
234	Me	4-Et-Ph	O	2S,1S	3.70	420.3
235	Me	4-Et-Ph	O	2R,1R	3.70	420.3
236	Me	4-Et-Ph	O	シラセミ体	3.70	420.3
237	Me	4-Et-Ph	O	2R,1S	3.70	420.3
238	Me	4-Et-Ph	O	2S,1R	3.70	420.3
239	Me	4-MeO-Ph	O	シラセミ体	3.37	422.3
240	Me	4-MeO-Ph	O	2R,1R	3.37	422.3
241	Me	4-MeO-Ph	O	2S,1S	3.37	422.3
242	Me	4-n-Bu-Ph	O	シラセミ体	4.08	448.4
243	Me	4-t-Bu-Ph	O	2S,1S	4.59	448.4
244	Et	4-t-Bu-Ph	O	シラセミ体	4.59	448.4
245	Me	4-MeO-Ph	O	2S,1S	3.58	-
246	Me	4-Cl-Ph	S	シラセミ体	3.84	442.2
247	Me	4-Me-Ph	S	シラセミ体	4.34	422.3

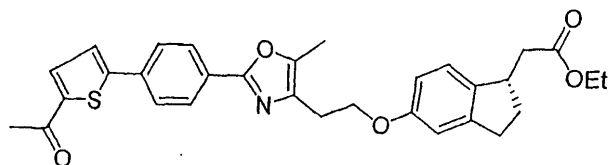
【0462】

実施例 248

エチル [(1S)-5-(2-{2-[4'-(5-アセチル-2-チエニル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル} エトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] アセテートの調製

【0463】

【化 1 5 8】



【0 4 6 4】

エチル〔(1S)-5-{2-[2-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]エトキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アセテート(0.100g、0.21ミリモル)〔2-[5-メチル-2-(4-ブロモフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]エタノールおよびエチル〔(1S)-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アセテート(実施例135)から調製〕、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン〕ジクロロパラジウム(II)(16.9mg、0.02ミリモル)および5-アセチル-2-チエニルボロン酸(0.062g、0.41ミリモル)を含有する溶液(2mLの脱気トルエンおよびジオキサン(4:1)中)に、2Mの炭酸ナトリウム水溶液(0.5mL)を添加した。混合物を85℃で16時間加熱した。溶媒を真空蒸発させ、残留物をメタノールおよびアセトニトリルに溶解し、C8逆相抽出カートリッジをとおして濾過した。溶媒を蒸発させ、残留物をアセトニトリルに溶解し、HPLCにより精製すると、エチル〔(1S)-5-(2-{2-[4'-(5-アセチル-2-チエニル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}エトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アセテート(50mg、0.09ミリモル)を46%収率で得た。MS(電子スプレー)530.4(M+H)⁺, ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.24(t, 3H), 1.71(m, 1H), 2.37(m, 5H), 2.57(s, 3H), 2.68(m, 1H), 2.83(m, 2H), 3.03(m, 2H), 3.48(m, 1H), 4.17(m, 4H), 6.67(m, 2H), 7.02(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.67(d, 1H), 7.73(d, 2H), 8.01(d, 2H).

類似の出発物質および実施例11に記載の加水分解と一緒に、実施例248に記載の方法を使用することにより調製したその他の化合物を下記の表6に示した。

【0 4 6 5】

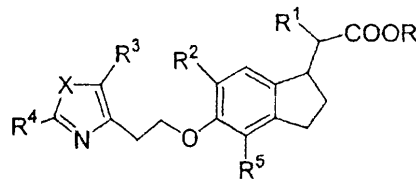
10

20

30

【表 4 1】

表6



実施例 番号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	LC-MS [M+H] ⁺
249	H	H	H	Me		H	O	493.3
250	H	H	H	Me		H	O	484.2
251	H	H	H	Me		H	O	502.2

【0466】

化合物の評価

本発明の化合物の活性の提示は当該技術分野で周知のインビトロ、エックスビボおよびインビボアッセイにより実施することができる。例えば症候群X、糖耐性低下、空腹時血糖不全および高インスリン血症のような糖尿病および関連障害、または高トリグリセリド血症および高コレステロール血症のようなアテローム性動脈硬化性疾患および関連障害の処置のための薬剤の効果を示すために下記のアッセイを使用することができる。

化合物で処置された3T3-L1細胞におけるインスリン受容体結合

3T3-L1細胞をCostarの平底TC中に各ウェルにつき9300細胞で播種し、それらが集密2日後になるまで（例えば細胞が最大密度に達する）1週間インキュベートした。次に細胞を、0.5 μMのヒトインスリン様成長因子（IGF-1）および試験化合物を含有する、分化培地（ダルベッコの修飾イーグル培地（DMEM）、100 μg/ml ペニシリン/ストレプトマイシン、2 mMのL-グルタミン、10% ウシ胎児血清）で2日間処理した。処理後、培地を分化培地と取り替え、細胞を4日間インキュベートした。次に細胞のインスリン受容体活性をアッセイした。細胞をバッファーで洗浄後、それらを0.1 nMの¹²⁵I-インスリンおよび（+/-）100 nMの未標識インスリンとともにインキュベートし、室温で1時間インキュベートした。次に細胞をバッファーで3×洗浄し、1 NのNaOHで溶解し、ガンマ計測器上で計測した。水平域が達成された場合はEC50値を決定し、最大刺激率を算定した。

インビボアッセイ

血糖レベルの測定法

db/dbマウス（Jackson Laboratories, Bar Harbor, MEから入手した）を採血（眼もしくは尾の静脈のいずれかから）し、等しい平均血糖レベルに従ってグループにした。マウスは14日間、1日1回試験化合物を経口投与された（医薬として許容できるベヒクル中でチューブ投与）。この時点で、マウスを眼もしくは尾の静脈により再度採血し、血糖レベルを決定した。各症例において、血糖レベルはGlucometer Elite XL（Bayer Corporation, El

khart, IN) で測定した。

トリグリセリドレベル測定法

hApoA1マウス (Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME から入手した) を採血 (眼もしくは尾の静脈のいずれかにより) し、等しい平均血清トリグリセリドレベルに従ってグループにした。マウスに8日間、1日1回試験化合物を経口投与した (医薬として許容できるベヒクル中でチューブ投与)。次に、マウスを眼もしくは尾の静脈により再度採血し、血清トリグリセリドレベルを決定した。各症例において、トリグリセリドレベルはTechnicon Axon Autoanalyzer (Bayer Corporation, Tarrytown, NY) を使用して測定した。

10

HDL-コレステロールレベルの測定法

血漿HDL-コレステロールレベルを決定するためにはhApoA1マウスを採血し、等しい平均血漿HDL-コレステロールレベルに従ってグループにする。マウスに7日間、1日1回ベヒクルもしくは試験化合物を経口投与し、次に8日目に再度採血する。血漿をSynchron Clinical System (CX4) (Beckman Coulter, Fullerton, CA) を使用してHDL-コレステロールレベルにつき分析する。

20

総コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリドおよび血糖レベルの測定法

もう1種のインビボのアッセイにおいて、肥満サルを採血し、次に4週間1日1回ベヒクルもしくは試験化合物を経口投与し、次に再度採血する。Synchron Clinical System (CX4) (Beckman Coulter, Fullerton, CA) を使用して血清総コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリドおよび血糖につき分析する。リポ蛋白質のサブクラス分析 (subclass analysis) はOliver等により記載されたようなNMR分光法により実施される (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 5306-5311, 2001)。

30

心臓血管パラメーターに対する効果の測定法

心臓血管パラメーター (例えば心拍数および血圧) もまた評価される。SHRラットに2週間にわたり、ベヒクルもしくは試験化合物を1日1回経口投与する。血圧を心拍数をGrinsell等により記載のような尾のバンド法 (tail-cut method) を使用して決定する (Am. J. Hypertens. 13: 370-375, 2000)。サルにおいて、血圧および心拍数をShen等により記載されたようにモニターする (J. Pharmacol. Exp. Therap. 278: 1435-1443, 1996)。

【0467】

40

本発明の化合物は前記のアッセイで試験され、もたらされた活性のプロファイルにより、それらが血糖レベルおよび血清トリグリセリドレベルに対して効果並びに、従って症候群X、糖耐性低下、空腹時血糖不全および高インスリン血症のような糖尿病および関連障害、または高トリグリセリド血症および高コレステロール血症のような心臓血管疾患および関連障害の処置に強力な用途を有することが認められた。

医薬組成物

前記試験もしくは哺乳動物における前記に特定された症状の処置に対する効果を決定するために使用されるその他の周知のアッセイに基づき、そしてこれらの症状を処置するために使用される既知の医薬の結果とのこれらの結果の比較により、本発明の化合物の有効

50

投与量はそれぞれの所望の適用の処置に対して容易に決定することができる。これらの症状のうちの1つの処置に投与することができる有効成分の量は、具体的な化合物、使用される投与単位、投与法、処置期間、処置される患者の年齢および性別、並びに処置される症状の本質および程度のような考慮点に従って広範に変動することができる。

【0468】

投与することができる有効成分の総量は概括的に、1日に、約0.001mg/kg～約200mg/kg体重、そして好ましくは約0.01mg/kg～200mg/kg体重の範囲であることができる。1単位投与量は約0.05mg～約1500mgの有効成分を含有することができ、1日に1回もしくは数回で投与することができる。静脈内、筋肉内、皮下および非経口注入を含む注射による投与並びに灌注法の使用の1日用量は約0.01～約200mg/kgであることができる。1日の直腸投与計画は0.01～200mg/kg全体重であることができる。経皮的濃度は0.01～200mg/kgの1日量を維持するために必要なものであることができる。

10

【0469】

もちろん、各患者に対する特定の開始量および継続用量計画は主治医により決定されるような症状の本質および重篤度、使用される特定の化合物の活性、患者の年齢、患者の食餌、投与時間、投与経路、薬剤の排泄速度、薬剤組み合わせ物、等に従って変動するであろう。本発明の化合物または医薬として許容できるその塩の所望の処置方法および投与回数は通常の処置試験を使用することにより当業者により突き止められることができる。

【0470】

20

本発明の化合物は適当に調製された医薬組成物中でそれを要する患者に対する投与により所望の薬理学的効果を達成するために使用することができる。本発明の目的のための患者は具体的な症状もしくは疾患の処置に必要な、ヒトを含む哺乳動物である。従って、本発明は、医薬として許容できる担体および本明細書に記載の方法により同定された医薬として有効な量の化合物もしくは医薬として許容できるその塩もしくはエステルから成る医薬組成物を含む。医薬として許容できる担体は担体に帰されるあらゆる副作用が有効成分の有利な効果を損なわないように有効成分の有効な作用と呼応した濃度で患者に比較的無毒で刺激のないあらゆる担体である。化合物の医薬として有効量は処置されている具体的な症状に対して結果をもたらすもしくは影響を与える量である。本明細書中に記載の方法により同定された化合物は経口、非経口、局所的等により、例えば即時のおよび除放性の調製物を含むあらゆる有効な通常の投与単位形態を使用して、で医薬として許容できる担体とともに投与することができる。

30

【0471】

経口投与に対しては、化合物を例えばカプセル、ピル、錠剤、トローチ、ロレンジ (lozenges)、融解剤 (melts)、末剤、液剤、懸濁物もしくはエマルションのような固体もしくは液体調製物に調製することができ、医薬組成物の製造のための当該技術分野に周知の方法に従って調製することができる。固体の単位投与形態は例えば界面活性剤、潤滑剤およびラクトース、蔗糖、リン酸カルシウムおよびコーンスターチのような不活性充填剤を含有する通常の硬い、もしくは柔らかいシェルのゼラチンタイプであることができるカプセルであることができる。

40

【0472】

もう1つの態様において、本発明の化合物はアカシア、コーンスターチもしくはゼラチンのような結合剤、ジャガイモデンプン、アルギン酸、コーンスターチおよびグアガムのような、投与後の錠剤の破壊もしくは分解を補助することを意図された崩壊剤、錠剤の顆粒化の流動性を改善し、錠剤型抜きおよびパンチの表面への錠剤原料の付着を防止することを意図された潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸またはステアリン酸マグネシウム、カルシウムもしくは亜鉛、錠剤の審美的特性を高め患者にそれらをより許容させることを意図される染料、着色剤、並びに香料付与剤と組み合わせて、ラクトース、蔗糖およびコーンスターチのような通常の錠剤基剤で打錠することができる。経口液体投与形態での使用に適した賦形剤は、医薬として許容できる界面活性剤、懸濁剤もしくは乳化剤の添加を

50

伴なわない、もしくは伴なった、水およびアルコール、例えばエタノール、ベンジルアルコールおよびポリエチレンアルコールのような希釈剤を含む。様々なその他の物質が被膜として、または投与単位の物理的形態を修飾するために含まれることができる。例えば、錠剤、ピルもしくはカプセルはセラック、糖もしくはそれら双方で被覆することができる。

【0473】

水性懸濁液の調製には分散可能な粉末および顆粒が適する。それらは分散剤もしくは湿潤剤、懸濁剤および1種もしくは複数の保存剤と混合して有効成分を提供する。適した分散もしくは湿潤剤および懸濁剤は既に前記のものにより例示されている。更なる賦形剤、例えば前記の甘味剤、香料付け剤および着色剤も存在することができる。

10

【0474】

本発明の医薬組成物はまた、水中油エマルションの形態であることもできる。油状相は流動パラフィンのような植物油もしくは植物油の混合物であることができる。適した乳化剤は(1)アカシアガムおよびトラガカントガムのような天然に存在するガム、(2)大豆およびレシチンのような天然に存在するホスファチド、(3)脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導されたエステルもしくは部分エステル、例えばソルビタンモノオレエート、および(4)エチレンオキシドとの前記の部分エステルの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、であることができる。エマルションはまた、甘味剤および香り付与剤を含有することができる。

【0475】

20

油状懸濁物は例えばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油もしくはココナツ油のような植物油中または流動パラフィンのような鉱油中に有効成分を懸濁させることにより調製することができる。油状懸濁物は例えば蜜蝋、固形パラフィンもしくはセチルアルコールのような増粘剤を含有することができる。懸濁物は更に、1種もしくは複数の保存剤、例えばエチルもしくは n -プロピル p -ヒドロキシベンゾエート；1種もしくは複数の着色剤；1種もしくは複数の香り付与剤；および蔗糖もしくはサッカリンのような1種もしくは複数の甘味剤を含有することができる。

【0476】

シロップおよびエリキシルは例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールもしくは蔗糖のような甘味剤とともに調製することができる。これらの調製物はまた、緩和剤および保存剤、香り付与剤および着色剤を含有することができる。

30

【0477】

本発明の化合物はまた、非経口で、すなわち皮下、静脈内、筋肉内もしくは直腸内に、石鹸もしくは洗剤のような医薬として許容できる界面活性剤、ペクチン、カーボマー、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もしくはカルボキシメチルセルロースのような懸濁剤、または乳化剤およびその他の医薬補助剤を伴なってもしくはそれらを伴わずに、滅菌液もしくは水、生理食塩水、デキストロース水溶液および関連糖の溶液のような液体の混合物；エタノール、イソプロパノールもしくはヘキサデシルアルコールのようなアルコール；プロピレングリコールもしくはポリエチレングリコールのようなグリコール；2, 2-ジメチル-1, 1-ジオキソラン-4-メタノールのようなグリセロールケタール、ポリ(エチレングリコール) 400のようなエーテル；油；脂肪酸；脂肪酸エステルもしくはグリセリド、またはアセチル化脂肪酸グリセリドであることができる医薬担体を含む生理学的に許容できる希釈剤中の化合物の注射可能な投与物として投与することもできる。

40

【0478】

石油、動物、植物もしくは合成源のもの、例えば、ピーナツ油、大豆油、ゴマ油、綿実油、コーン油、オリーブ油、ペトロラタムおよび鉱油は本発明の非経口調製物中に使用することができる油の実例である。適した脂肪酸にはオレイン酸、ステアリン酸およびイソステアリン酸が含まれる。適した脂肪酸エステルは例えばエチルオレエートおよびイソプロピルミリステートである。適したせっけんは脂肪アルカリ金属、アンモニウムおよびト

50

リエタノールアミン塩を含み、適した洗剤はカチオン洗剤、例えばジメチルジアルキルアンモニウムハロゲン化物、アルキルピリジニウムハロゲン化物およびアルキルアミンアセテート；アニオン洗剤、例えばアルキル、アリアルおよびオレフィンスルホネート、アルキル、オレフィン、エーテルおよびモノグリセリドスルフェートおよびスルホスクシネート；非イオン洗剤、例えば脂肪アミンオキシド、脂肪酸アルカノールアミドおよびポリオキシエチレンポリプロピレン・コポリマー；並びに両性洗剤、例えばアルキルベーターアミノプロピオネートおよび2-アルキルイミダゾリン第四級アンモニウム塩、並びに混合物を含む。

【0479】

本発明の非経口組成物は具体的には、溶液中に約0.5重量%～約25重量%の有効成分を含有することができる。保存剤およびバッファーもまた有利に使用することができる。注射部位の刺激を最小化もしくは排除するために、これらの組成物は約12～約17の親水性－親油性平衡（HLB）を有する非イオン界面活性剤を含有することができる。これらの調製物中の界面活性剤の量は約5重量%～約15重量%の範囲にある。界面活性剤は前記のHLBを有する単一成分であることができるかまたは所望のHLBを有する2種以上の成分の混合物であることができる。

【0480】

ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステルの群、例えばソルビタンモノオレエートおよびプロピレングリコールとのプロピレンオキシドの縮合により形成される、疎水性塩基とのエチレンオキシドの高分子付加物は非経口調製物中に使用される界面活性剤の具体例である。

【0481】

医薬組成物は滅菌した注射用水性懸濁物の形態であることができる。このような懸濁物は、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、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、ナトリウムアルギネート、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアカシアガムのような適当な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁剤；レシチンのような天然に存在するホスファチドであることができる分散剤もしくは湿潤剤；脂肪酸とのアルキレンオキシドの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンステアレート、長鎖脂肪族アルコールとのエチレンオキシドの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートのような脂肪酸とヘキシトールから誘導された部分エステルとのエチレンオキシドの縮合生成物、もしくは脂肪酸と無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとのエチレンオキシドの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、を使用して、既知の方法に従い調製することができる。

【0482】

滅菌注射用調製物はまた、無毒の非経口的に許容できる希釈剤もしくは溶媒中の滅菌注射液もしくは懸濁液であることができる。使用することができる希釈剤および溶媒は例えば水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液である。更に、溶媒もしくは懸濁溶媒として通常、滅菌不揮発性油を使用することができる。この目的のためには、合成の、モノもしくはジグリセリドを含むあらゆる穏やかな不揮発性油を使用することができる。更にオレイン酸のような脂肪酸を注射剤の調製に使用することができる。

【0483】

本発明の組成物はまた、薬剤の直腸投与のために座薬の形態で投与することができる。これらの組成物は常温で固体であるが直腸温度で液体であり、従って直腸内で融解して薬剤を放出するであろう適当な非刺激性の賦形剤と薬剤を混合することにより調製することができる。このような物質は例えばココアバターおよびポリエチレングリコールである。

【0484】

本発明の方法に使用されるもう1つの調製物は経皮的配達装置（「パッチ」）を使用する。このような経皮的パッチは制御された量の本発明の化合物の連続的もしくは非連続的灌注を提供するために使用することができる。医薬の配達のための経皮パッチの製造およ

10

20

30

40

50

び使用は周知である（例えば、引用することにより本明細書中に取り込まれた、米国特許第5,023,252号明細書を参照されたい）。これらのパッチ剤は医薬の連続的、拍動的もしくは必要時配達用に製造することができる。

【0485】

医薬組成物を機械的配達装置により患者に導入することが望ましいもしくは必要である可能性がある。医薬の配達用の機械的配達装置の製造および使用は当該技術分野で周知である。例えば、脳に直接薬剤を投与するための直接法は通常、血液-脳関門をバイパスするために患者の心室系中への薬剤配達カテーテルの配置を伴う。身体の特定の解剖学的領域への薬剤の運搬に使用される、1つのこのような移植可能な配達システムは引用することにより、本明細書中に取り込まれた、米国特許第5,001,472号明細書に記載されている。

10

【0486】

本発明の組成物はまた、必要もしくは所望に応じて、概括的に担体もしくは希釈剤と称されるその他の通常の、医薬として許容できる配合成分を含有することができる。本発明のあらゆる組成物はアスコルビン酸のような抗酸化剤の添加により、もしくはその他の適当な保存剤により保存することができる。適当な投与形態のこれらの組成物を調製するための通常の製法を使用することができる。

【0487】

その意図された投与経路のための組成物を調製するために適当なものとして使用することができる、通常使用される医薬成分には以下：酸性化剤、例えばそれらに限定はされないが例えば、酢酸、クエン酸、フマル酸、塩酸、硝酸；およびそれらに限定はされないがアンモニア溶液、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロールアミンのようなアルカリ化剤、が含まれる。

20

【0488】

その他の医薬成分には例えば、それらに限定はされないが吸着剤（例えば、粉末化セルロースおよび活性炭）、エアゾール噴射剤（例えば、二酸化炭素、 CCl_2F_2 、 $\text{F}_2\text{CCl}-\text{CClF}_2$ および CClF_3 ）、空気置換剤（例えば、窒素およびアルゴン）、抗カビ保存剤（例えば、安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム）、抗微生物保存剤（例えば、ベンズアルコニウムクロリド、ベンズエトニウムクロリド、ベンジルアルコール、セチルピリジニウムクロリド、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀およびチメロサル）；抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、アスコルビルパルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、プロピルガレート、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ナトリウムホルムアルデヒドスルホオキシレート、ナトリウムメタビスルファイト）；結合物質（例えば、ブロックポリマー、天然および合成ゴム、ポリアクリレート、ポリウレタン、シリコーンおよびスチレン-ブタジエンコポリマー）；緩衝剤（例えば、メタリン酸カリウム、1塩基性リン酸カリウム、酢酸ナトリウム、無水クエン酸ナトリウムおよびクエン酸ナトリウム二水和物）；担体剤（例えば、アカシアシロップ、芳香シロップ、芳香エリキシル、チェリーシロップ、ココアシロップ、オレンジシロップ、シロップ、コーン油、鉱油、ピーナツ油、ゴマ油、注射用制菌性塩化ナトリウムおよび注射用静菌水）；錯体形成剤（例えば、エデートジナトリウムおよびエデト酸）、色素（例えば、FD&C Red No. 3、FD&C Red No. 20、FD&C Yellow No. 6、FD&C Blue No. 2、D&C Green No. 5、D&C Orange No. 5、D&C Red No. 8、カラメルおよび酸化第2鉄赤）；透明化剤（例えば、ベントナイト）；乳化剤（それらに限定はされないが、アカシア、セトマクロゴール、セチルアルコール、グリセリルモノステアレート、レシチン、ソルビタンモノオレエート、ポリエチレン50ステアレート）；カプセル化剤（例えば、ゼラチンおよびセルロースアセテートフタレート）；香り付与剤（例えば、アニス油、シナモン油、ココア、メ

30

40

50

ントール、オレンジ油、ペパーミント油およびワニリン)；保湿剤(例えば、グリセリン、プロピレングリコールおよびソルビトール)；潤滑剤(例えば、鉱油およびグリセリン)；油(例えばラッカセイ油、鉱油、オリーブ油、ピーナツ油、ゴマ油および植物油)；軟膏基剤(例えば、ラノリン、親水性軟膏、ポリエチレングリコール軟膏、ペトロラタム、親水性ペトロラタム、白色軟膏、黄色軟膏およびローズ水軟膏)；浸透促進剤(経皮的配達)(例えば、モノヒドロキシもしくはポリヒドロキシアルコール、飽和もしくは不飽和脂肪アルコール、飽和もしくは不飽和脂肪エステル、飽和もしくは不飽和ジカルボン酸、エセンシャルオイル、ホスファチジル誘導体、セファリン、テルペン、アミド、エーテル、ケトンおよび尿素)；可塑化剤(例えば、ジエチルフタレートおよびグリセリン)；溶媒(例えば、アルコール、コーン油、綿実油、グリセリン、イソプロピルアルコール、
10 鉱油、オレイン酸、ピーナツ油、精製水、注射用水、注射用滅菌水および灌注用滅菌水)；硬化剤(例えば、セチルアルコール、セチルエステルワックス、微細結晶ワックス、パラフィン、ステアリルアルコール、白色ワックスおよび黄色ワックス)；座薬基剤(例えば、ココアバターおよびポリエチレングリコール(混合物))；界面活性剤(例えば、ベンズアルコニウムクロリド、ノノキシノール10、オクストキシノール9、ポリソルベート80、ナトリウムラウリルスルフェートおよびソルビタンモノパルミテート)；懸濁剤(例えば、寒天、ベントナイト、カーボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、
20 ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カオリン、メチルセルロース、トラガカントおよびビーグム(v e e g u m))；甘味剤(例えば、アスパルテム、デキストロース、グリセリン、マニトール、プロピレングリコール、サッカリンナトリウム、ソルビトールおよび蔗糖)；錠剤付着性抑制剤(例えば、マグネシウムステアレートおよびタルク)；錠剤結合剤(例えば、アカシア、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、圧縮性糖、エチルセルロース、ゼラチン、液体グルコース、メチルセルロース、ポビドンおよび前以てゼラチン化されたデンプン)；錠剤およびカプセル希釈剤(例えば、二塩基性リン酸カルシウム、カオリン、ラクトース、マニトール、微細結晶セルロース、粉末セルロース、沈殿炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、ソルビトールおよびデンプン)；錠剤コート剤(例えば、液体グルコース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、
30 ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、セルロースアセテートフタレートおよびセラック)；錠剤の直接圧縮用賦形剤(例えば、二塩基性リン酸カルシウム)；錠剤崩壊剤(例えば、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、微細結晶セルロース、ポラクリリンカリウム、ナトリウムアルギネート、ナトリウムデンプングリコレートおよびデンプン)；錠剤滑動剤(例えば、コロイド性シリカ、コーンスターチおよびタルク)；錠剤潤滑剤(例えば、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、ステアリン酸およびステアリン酸亜鉛)；錠剤／カプセル不透明化剤(例えば、二酸化チタン)；錠剤艶だし剤(例えば、カルナバワックスおよび白色ワックス)；増粘剤(例えば、蜜蝋、セチルアルコールおよびパラフィン)；弾力付与剤(例えば、デキストロースおよび塩化ナトリウム)；粘度増加剤(例えば、アルギン酸、ベントナイト、カーボマー、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、ポリドン、ナトリウムアルギネートおよびトラガカント)；並びに湿潤化剤
40 (例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、レシチン、ポリエチレンソルビトールモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートおよびポリオキシエチレンステアレート)、が含まれる。

【0489】

本明細書に記載の方法により同定された化合物は単独の医薬としてまたはその組み合わせがどんな許容できない副作用をも起こさないような1種もしくは複数のその他の医薬と組み合わせて投与することができる。例えば、本発明の化合物は既知の抗肥満剤とまたは既知の抗糖尿病剤もしくはその他の適用剤等、並びにそれらの混合物および組み合わせ物と組み合わせることができる。

【0490】

10

20

30

40

50

本明細書に記載の方法により同定された化合物はまた、研究および診断にもしくは分析の参考基準として、等に遊離塩基形態でもしくは組成物中に使用することができる。従って、本発明は不活性担体および有効量の本明細書に記載の方法により同定された化合物またはその塩もしくはエステルから成る組成物を含む。不活性担体は担持される化合物と相互反応せず、担持される化合物に支持、運搬手段、バルク、追跡可能な物質、等を与えるあらゆる物質である。化合物の有効量とは、実施されている具体的な方法に結果をもたらすかまたは影響を与える量である。

【0491】

皮下、静脈内、筋肉内、等に適した調製物、適した医薬担体、および調製および投与法は当該技術分野で周知のあらゆる方法により調製することができる（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 第20版、2000を参照されたい）。

【0492】

下記の実施例は本明細書に記載の本発明を具体的に示すために提示されるが、どんな方法でも本発明の範囲を制約するものと理解してはならない。

カプセル調製物

カプセル処方物は下記から調製される：

本発明の化合物	40 mg
デンプン	109 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg

成分を混合し、適当なメッシュのふるいを通し、硬いゼラチンカプセル中に充填する。

錠剤調製物

錠剤は下記から調製される：

本発明の化合物	25 mg
セルロース、微細結晶	200 mg
コロイド状二酸化ケイ素	10 mg
ステアリン酸	5.0 mg

成分を混合し、圧縮して錠剤を形成する。おいしさを増加し、上品さおよび安定度を改善するか吸収を遅らせるために、適当な水性および非水性被膜を適用することができる。

滅菌 I V 溶液

本発明の所望の化合物の 5 mg / ml 溶液を滅菌、注射用水を使用して製造し、必要に応じて pH を調整する。溶液を滅菌 5 % デキストロースで 1 ~ 2 mg / ml に投与用に希釈し、I V 輸液として 60 分間にわたり投与する。

筋肉内懸濁物

下記の筋肉内懸濁物を調製する：

本発明の化合物	50 mg / ml
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	5 mg / ml
TWEN 80	4 mg / ml
塩化ナトリウム	9 mg / ml
ベンジルアルコール	9 mg / ml

懸濁物は筋肉内に投与される。

硬いシェルのカプセル

多数の単位カプセルをそれぞれ 100 mg の粉末有効成分、150 mg のラクトース、

10

20

30

40

50

50 mg のセルロースおよび 6 mg のステアリン酸マグネシウムで標準の 2 片の硬いゼラチンカプセルを充填することにより調製する。

【0493】

柔らかいゼラチンカプセル

大豆油、綿実油もしくはオリーブ油のような消化性油中の有効成分の混合物を調製し、融解ゼラチン中に正の置き換えポンプにより注入して、100 mg の有効成分を含有する柔らかいゼラチンを形成する。カプセルを洗浄し、乾燥する。有効成分をポリエチレングリコール、グリセリンおよびソルビトールの混合物中に溶解して、水混和性医薬混合物を調製することができる。

10

即時放出錠／カプセル

これらは通常のおよび新規の方法により製造される硬い経口投与形態である。これらの単位は医薬の即座の溶解および配達のために水なしで経口摂取される。有効成分は糖、ゼラチン、ペクチンおよび甘味剤のような成分を含有する液体中に混合される。これらの液体を凍結乾燥および固形状態抽出法により固形錠もしくはカプセルに固化させる。薬剤化合物を粘弾性および熱可塑性糖およびポリマーもしくは発泡性成分とともに圧縮して、水の必要なしに即時の放出を意図された多孔性マトリックスを生成する。

【0494】

本明細書に提示されたような本発明の精神もしくは範囲から逸脱せずに、本発明に変更および修飾を実施することができることは当業者には明白であるにちがいない。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 413/04	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/04	
C 0 7 D 417/04	(2006.01)	C 0 7 C 59/72	
C 0 7 C 59/72	(2006.01)	C 0 7 C 69/732	Z
C 0 7 C 69/732	(2006.01)	C 0 7 C 69/736	
C 0 7 C 69/736	(2006.01)	C 0 7 C 237/36	
C 0 7 C 237/36	(2006.01)	A 6 1 K 31/421	
A 6 1 K 31/421	(2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/426	(2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 5/24	
A 6 1 P 5/24	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/14	
A 6 1 P 9/14	(2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 39/06	
A 6 1 P 39/06	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 1 2 Q 1/02	(2006.01)	C 1 2 Q 1/02	
C 0 7 B 57/00	(2006.01)	C 0 7 B 57/00	3 5 0
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(72)発明者 マー, シン

アメリカ合衆国コネチカット州06524ベサニー・ヒルトツプロード46

(72)発明者 ツアング, ミンバオ

アメリカ合衆国コネチカット州06905スタンフォード・ナイセリアスプレイス75

(72)発明者 バロツク, ウイリアム・エイチ

アメリカ合衆国コネチカット州06612イーストン・ヘルマンレーン60

(72)発明者 コイシュ, ファリツプ・デイ・ジー

アメリカ合衆国コネチカット州06511ニューヘブン・スイート401・オレンジストリート548

(72)発明者 マツジ, インゴ・エイ

アメリカ合衆国コネチカット州06515ニューヘブン・ピスタテラス88

(72)発明者 ストレ, アンドレアス

ドイツ52327ブツベルタール・アムキルヘンフェルト13

(72)発明者 ワング, ミング

アメリカ合衆国コネチカット州06460ミルフオード・ミルフオードハントレーン32

- (72)発明者 ワング, ヤミン
アメリカ合衆国コネチカット州06482サンディフック・ラセットロード10
- (72)発明者 ツアング, チエンツイー
アメリカ合衆国コネチカット州06477オレンジ・マルベリーレーン193
- (72)発明者 ツアング, ハイージュン
アメリカ合衆国コネチカット州06457ミドルタウン・パインストリート260
- (72)発明者 ズー, レイ
アメリカ合衆国コネチカット州06460ミルフオード・オークリッジレーン101
- (72)発明者 ツツミ, マナミ
アメリカ合衆国コネチカット州06615ストラットフォード・モーリーンストリート70
- (72)発明者 リビングストン, ジェイムズ・エム
アメリカ合衆国コネチカット州06437ギルフオード・ドロマラロード170

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 国際公開第01/016120 (WO, A1)
国際公開第99/011255 (WO, A1)
特開平10-087602 (JP, A)
特開平06-025217 (JP, A)
SUBRAMANIAM S, CLINICAL AND EXPERIMENTAL HYPERTENSION, 米国, MARCEL DEKKER, 1999年, V21 N1/2, P121-136
HOFFSOMMER, R. D., et al., Structure of the Indenylacetic Acids, Journal of Organic Chemistry, 1969年, 34(12), p. 4182-4184

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 263/32
C07D 277/20-277/30
C07D 413/04
C07D 413/12
C07D 417/04
C07C 59/72
C07C 69/732
C07C 69/736
C07C 237/36
A61K 31/421-31/64
A61P 1/00-43/00
C07B 57/00
C07B 61/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)