

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5591706号
(P5591706)

(45) 発行日 平成26年9月17日 (2014. 9. 17)

(24) 登録日 平成26年8月8日 (2014. 8. 8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 59/13 (2006. 01)

C O 7 C 59/13 C S P

C O 7 C 323/19 (2006. 01)

C O 7 C 323/19

C O 7 C 59/135 (2006. 01)

C O 7 C 59/135

C O 7 C 217/48 (2006. 01)

C O 7 C 217/48

C O 7 C 217/58 (2006. 01)

C O 7 C 217/58

請求項の数 26 (全 854 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-528867 (P2010-528867)
 (86) (22) 出願日 平成20年10月3日 (2008. 10. 3)
 (65) 公表番号 特表2011-500562 (P2011-500562A)
 (43) 公表日 平成23年1月6日 (2011. 1. 6)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/011422
 (87) 国際公開番号 W02009/048527
 (87) 国際公開日 平成21年4月16日 (2009. 4. 16)
 審査請求日 平成23年9月30日 (2011. 9. 30)
 (31) 優先権主張番号 60/998, 786
 (32) 優先日 平成19年10月10日 (2007. 10. 10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/068, 724
 (32) 優先日 平成20年3月6日 (2008. 3. 6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500049716
 アムジェン・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 シーエー 91320,
 サウザンド オークス, ワン アムジェン
 センター ドライブ
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所
 (72) 発明者 ブラウン, ショーン・ピー
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・941
 14、サン・フランシスコ、サンチエス・
 ストリート・1285
 (72) 発明者 ツアオ, チオン
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・940
 15、デリー・シテイ、キング・ドライ
 ブ・582、アパートメント・6
 最終頁に続く

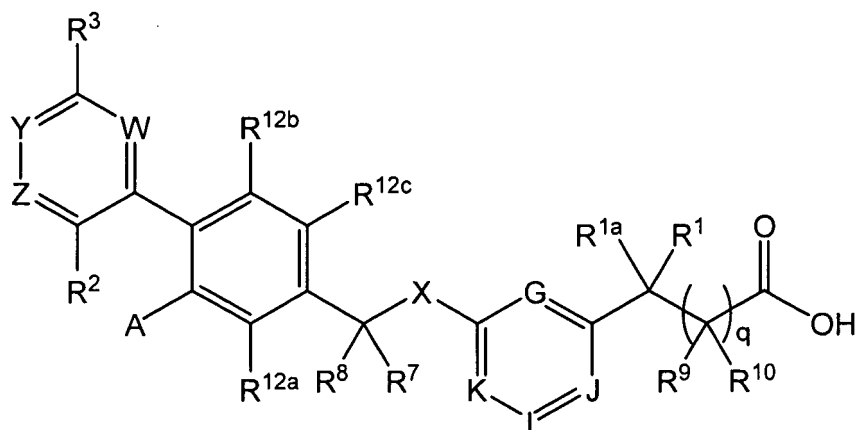
(54) 【発明の名称】 置換ビフェニルGPR40調節因子

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



I

の化合物もしくはその製薬上許容できる塩、立体異性体、C₁~C₆アルキルエステル、又はこれらの混合物

[式中、

Gは CR^{11a} から選択され、

Jは CR^{11b} から選択され、

Lは CR^{11c} から選択され、

Kは CR^{11d} から選択され、

Aは、 $-(\text{C}_4 \sim \text{C}_{12})$ アルキル、 $-(\text{C}_4 \sim \text{C}_{12})$ アルケニル、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_{12})$ アルキル- $\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキル、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_{12})$ アルキル-OH、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_{12})$ アルケニル- $\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキル、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_{12})$ アルケニル-OH、 $-\text{O}-(\text{C}_4 \sim \text{C}_{12})$ アルキル、又は $-\text{O}-(\text{C}_4 \sim \text{C}_{12})$ アルケニルから選択され、ここで、 $-(\text{C}_4 \sim \text{C}_{12})$ アルキル、 $-(\text{C}_4 \sim \text{C}_{12})$ アルケニル、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_{12})$ アルキル- $\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキル、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_{12})$ アルキル-OH、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_{12})$ アルケニル- $\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキル、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_{12})$ アルケニル-OH、 $-\text{O}-(\text{C}_4 \sim \text{C}_{12})$ アルキル、または $-\text{O}-(\text{C}_4 \sim \text{C}_{12})$ アルケニルのアルキル及びアルケニル基は、非置換であるか、又は、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $(=\text{O})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキル) $_2$ 、アリール、非置換 $-\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_2)$ アルキル、又は非置換 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_2)$ アルキルから選択される1～4個の置換基で置換され、

10

Xは、 O であり、

YはN又は CR^{13} から選択され、

W及びZは CR^{13} であり、

20

R^{11} は、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル又は $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニルから選択され、

R^{1a} は、 $-\text{H}$ 及び $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキルから選択され、

R^2 は $-\text{F}$ であり、

R^3 は $-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキルであり、

R^7 及び R^8 は $-\text{H}$ であり、

R^9 及び R^{10} は $-\text{H}$ であり、

R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、及び R^{11d} はそれぞれ、独立して、 $-\text{H}$ 又は $-\text{F}$ から選択され、

R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} はそれぞれ、独立して、 $-\text{H}$ 又は $-\text{F}$ から選択され、

30

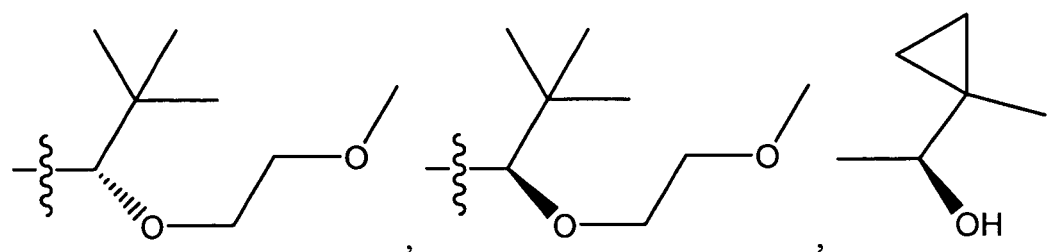
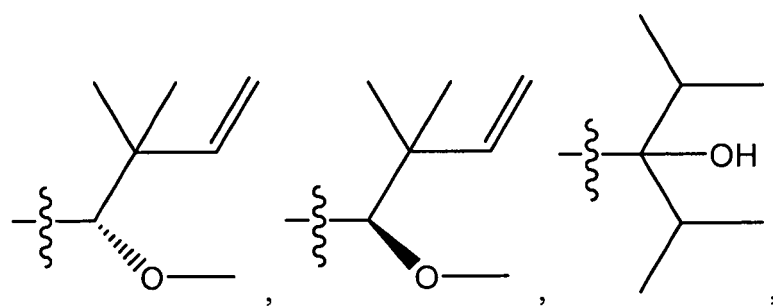
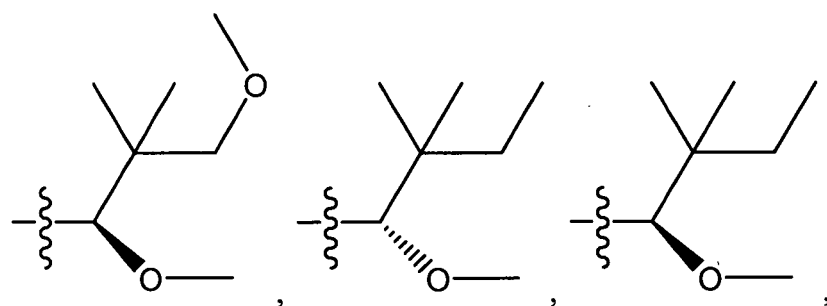
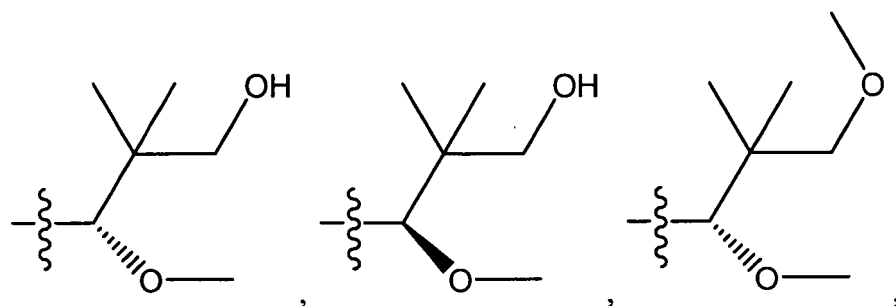
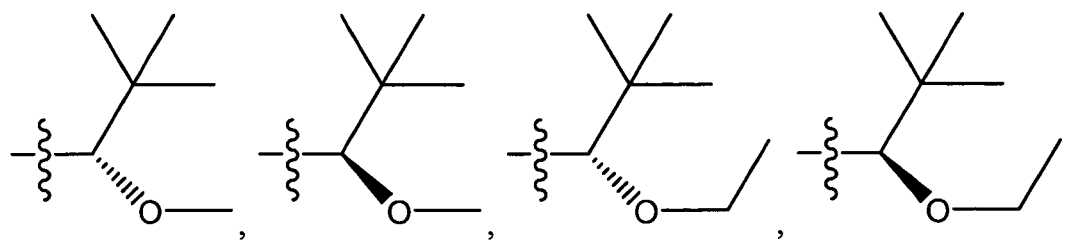
R^{13} は $-\text{H}$ であり、

qは1である]。

【請求項2】

Aが、

【化 2】

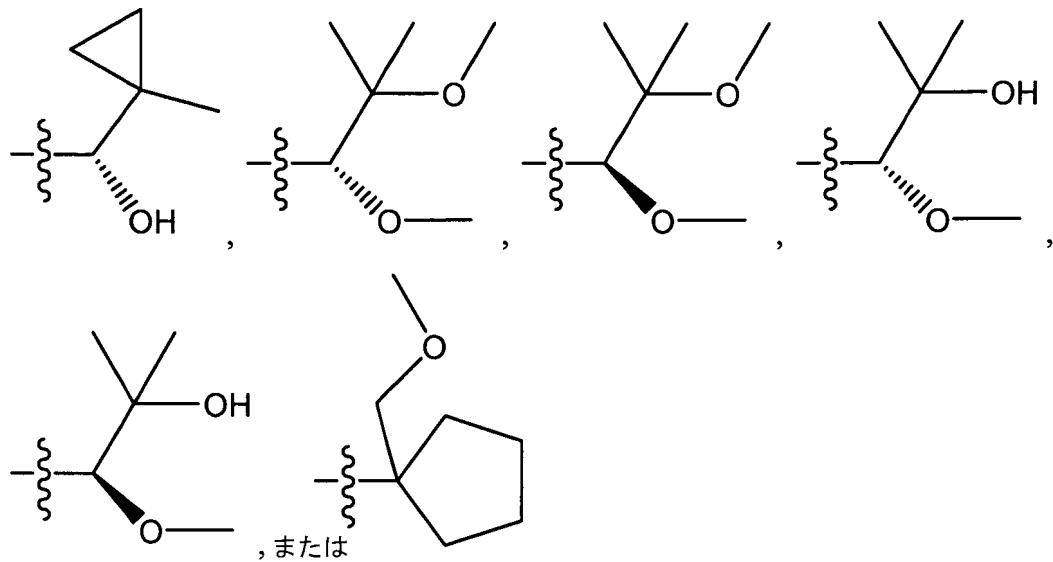


10

20

30

40

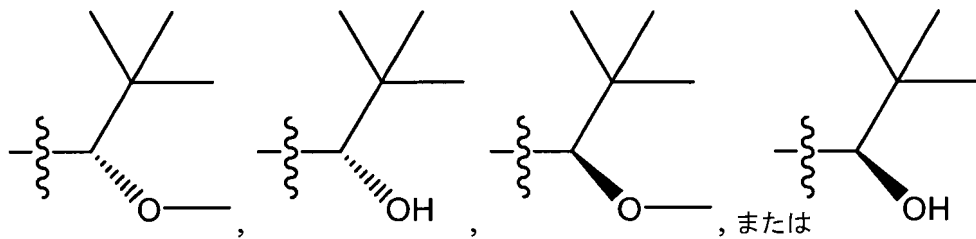


10

から選択されるか、あるいは

Aが、

【化3】



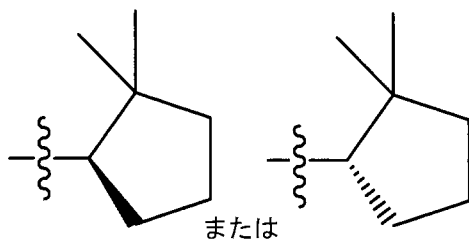
20

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Aが、

【化4】



30

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^{1a} が $-CH_2-$ シクロプロピル、又は場合により1もしくは2個のメチル基によって置換されたシクロプロピルもしくはシクロブチル基である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R^{11a} がH又はFであり、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} がHであり、 R^{1a} がHであり、 R^3 がメトキシであり、 R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} のうち2個がHであり、 R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} のうち他のものがFである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

40

50

R^{11a} が H であり、 R^{11b} が H であり、 R^{11c} が H であり、 R^{11d} が H である、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^{12c} が H である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{11d} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} のそれぞれが H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^1 が場合により置換されたシクロプロピル又はシクロブチル基である、請求項 1 又は 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

A が分岐鎖 ($C_4 \sim C_8$) アルキル基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

A が t -ブチル基である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} が H であり、 R^{1a} が H であり、 R^3 がメトキシであり、 R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} のうち 2 個が H であり、 R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} のうち他のものが F である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^3 がメトキシである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

R^{1a} が H である、請求項 1 に記載の化合物。

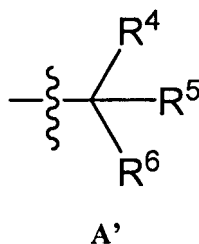
【請求項 15】

Y が C-H である、請求項 1 又は 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

A が、式 A'：

【化 5】



[式中、波線は結合点を示し、

R^4 、 R^5 、及び R^6 は、独立して、H、F、($C_1 \sim C_4$) アルキルから選択され、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの少なくとも 2 個は H 以外であり、又は R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち 2 個もしくは 3 個は、一緒になって、場合により置換された、飽和もしくは部分的に不飽和 3～8 員単環又は二環を形成する]

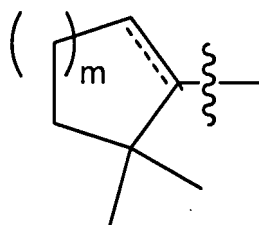
の基である、請求項 1、14 又は 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

A が、場合により 1、2、3、もしくは 4 個のメチル基によって置換された ($C_5 \sim C_7$) シクロアルキル基又は ($C_5 \sim C_7$) シクロアルケニル基であり、又は

A が、式：

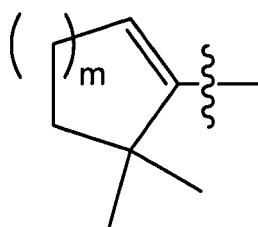
【化 6】



(式中、 m は1、2、又は3であり、破線は一重結合又は二重結合を示す)
を有するか、又は

Aが、式：

【化 7】



(式中、 m は1、2、又は3である)
を有する、請求項1、14又は15に記載の化合物。

【請求項18】

R^1 が、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル又は $(C_2 \sim C_4)$ アルケニルである、請求項1、14又は15のいずれか一項に記載の化合物。

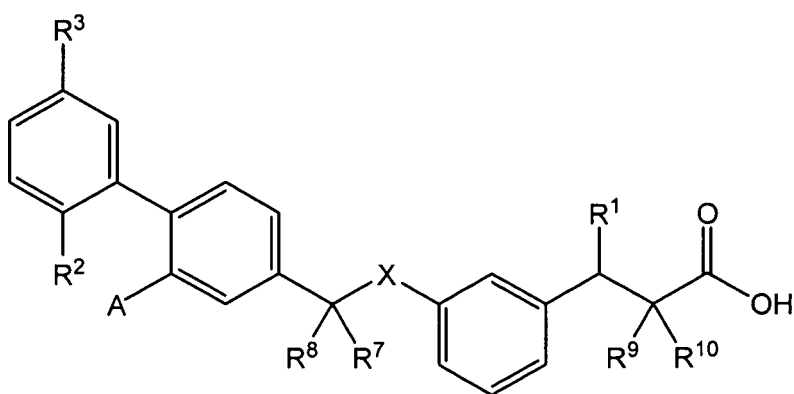
【請求項19】

R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{11d} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} が、全てHであり、 R^{1a} がHであり、YがC-Hであり、 R^3 がメトキシである、請求項1に記載の化合物。

【請求項20】

前記化合物が式IIを有する、請求項1に記載の化合物、

【化 8】



II

もしくは製薬上許容できる塩、立体異性体、 $C_1 \sim C_6$ アルキルエステル、又はこれらの混合物。

【請求項21】

前記化合物が式III'を有する、請求項1に記載の化合物、

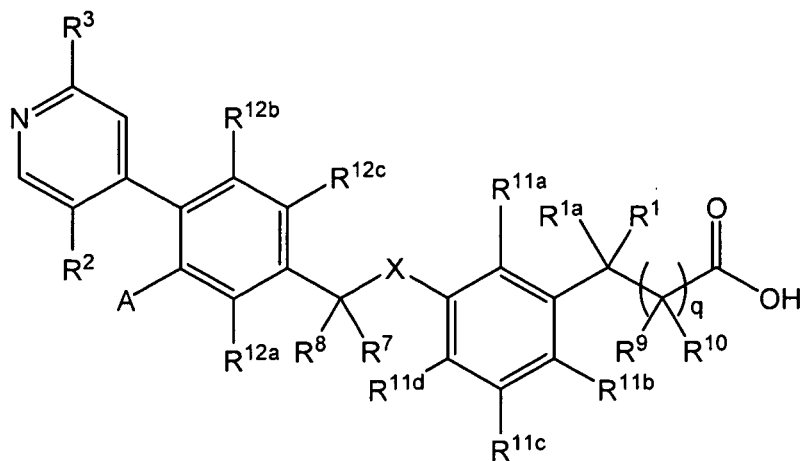
10

20

30

40

【化 9】



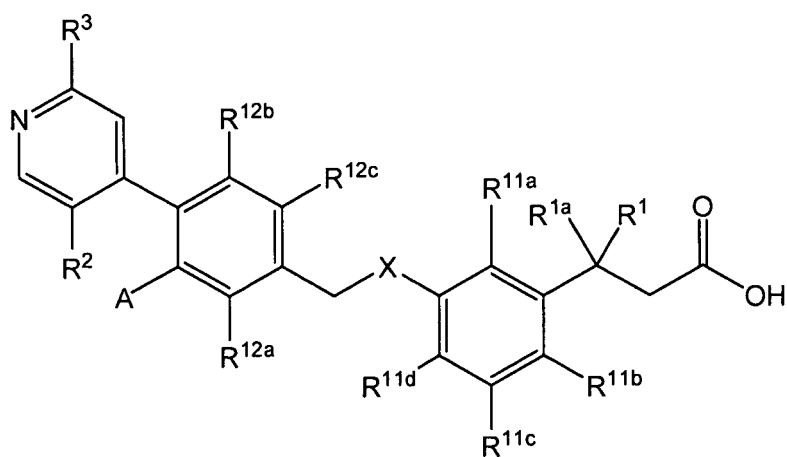
III'

もしくは製薬上許容できる塩、立体異性体、 $C_1 \sim C_6$ アルキルエステル、又はこれらの混合物。

【請求項 22】

前記化合物が式 I I I ' ' を有する、請求項 1 に記載の化合物、

【化 10】



III''

もしくは製薬上許容できる塩、立体異性体、 $C_1 \sim C_6$ アルキルエステル、又はこれらの混合物。

【請求項 23】

R^{11a} が F であり、 R^{11b} が H であり、 R^{11c} が H であり、 R^{11d} が H である、請求項 1、13 ~ 18、21 又は 22 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

R^{12c} が F である、請求項 1、13 ~ 18、21、22 又は 23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

R^{12a} が H であり、 R^{12b} が H である、請求項 1、13 ~ 18、21、22、23 又は 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 26】

前記化合物が塩である、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願に対する相互参照

本出願は、2007年10月10日出願の米国仮出願第60/998,786号、2008年3月6日出願の米国仮出願第61/068,724号の利益を主張し、これらとともに、その全文を参照することにより、本明細書に具体的にかつ完全に記載されているかのように全ての目的のために、本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、Gタンパク質共役受容体GPR40を調節する及び／又はGLP-1分泌を刺激することができる化合物、その化合物を含む組成物、並びにインビトロでインスリン濃度を制御するため、及び2型糖尿病、高血圧、ケトアシドーシス、肥満、耐糖能障害、及び高コレステロール血症、及び異常に高い又は低い血漿リポタンパク質、トリグリセリド、若しくはグルコース濃度に付随する関連障害のような症状の治療のためにこれらを使用する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

インスリンの産生は、炭水化物及び脂質代謝の調整の中核をなす。インスリンの不均衡は、西洋社会における人口のおよそ5%、全世界では150万人を超える人々が苦しんでいる重篤な代謝性疾患である、2型真性糖尿病のような症状を導く。インスリンは、脂肪酸の存在により増大する血漿グルコースの上昇にตอบสนองして膵β細胞から分泌される。インスリン分泌の調節におけるGタンパク質共役受容体GPR40の機能に関する最近の認識は、脊椎動物の炭水化物及び脂質代謝の調整に対する洞察をもたらし、更に肥満、糖尿病、心臓血管疾患、及び異脂肪血症のような障害の治療薬を開発するための標的を提供している。

【0004】

GPR40は、Gタンパク質共役受容体（「GPCR」）の遺伝子スーパーファミリーのメンバーである。GPCRは、多様な生理学的機能に不可欠な細胞内シグナル伝達経路を活性化することにより種々の分子にตอบสนองする、7つの推定膜貫通ドメインを有することを特徴とする膜タンパク質である。GPR40は、ヒトのゲノムDNA断片からオーファン受容体（すなわち、既知のリガンドのない受容体）として最初に同定された。Sawzdarogo et al. (1997) Biochem. Biophys. Res. Commun. 239: 543-547。GPR40は、膵β細胞及びインスリン分泌細胞株で高発現する。GPR40の活性化は、G_qファミリーの細胞内シグナル伝達タンパク質の調節、及び同時に起こるカルシウム濃度の上昇誘発に関連する。脂肪酸はGPR40のリガンドとして機能し、その脂肪酸がGPR40を通してインスリン分泌を調整すると認識されている。Itoh et al. (2003) Nature 422: 173-176; Briscoe et al. (2003) J. Biol. Chem. 278: 11303-11311; Kotarsky et al. (2003) Biochem. Biophys. Res. Commun. 301: 406-410。

【0005】

種々の文書が、報告によればGPR40に関する活性を有する化合物を開示している。例えば、WO2004/041266及びEP1559422は、その称するところによればGPR40受容体の機能調整因子として作用する化合物を開示している。WO2004/106276及びEP1630152は、その称するところによればGPR40受容体の機能調節作用を有する縮合環化合物を対象とする。より最近では、WO2005/086661、米国特許公開第2006/0004012号、米国特許公開第2006/0270724号、及び米国特許公開第2007/0066647号は、対象中のインスリン濃度の調節に有用であり、かつ2型糖尿病の治療に有用である化合物を開示している。

【0006】

多数の化合物が、報告によればGPR40活性を調節することが開示されているが、2型糖尿病、肥満、高血圧、心臓血管疾患、及び異脂肪血症の有病率は、これらの症状を有効に治療又は予防するための新規療法に対する要求を強調している。

【0007】

グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1) は、経口グルコース負荷又は食物摂取に応答して腸の腸内分泌L細胞から分泌されるペプチドである。GLP-1の活性型は前駆体から加工され、GLP-1 (7-37) 及びGLP-1 (7-36) アミドと称される。GLP-1は、末梢組織に対して多くの効果を有する。GLP-1はその同族である膵β細胞上の受容体GLP-1R (GLP-1受容体) を活性化させ、グルコース刺激性インスリン分泌を増強する。更に、GLP-1は、グルコース濃度を減少させ、インスリン生成を増加させ、β細胞の質量を増加させ、β細胞のアポトーシスを減少させ、胃内容排出を阻害する。これらの活性は、高血糖症の改善に寄与し、GLP-1及びGLP-1模倣剤は、2型糖尿病の治療に有用であることが証明されている。GLP-1はまた、体重を減少させることも見出されている。それ故、GLP-1分泌促進物質は、肥満の治療及び肥満を治療するための薬剤の調製において有用である可能性がある。体重の減少は、GLP-1の胃内容排出を阻害し、満腹感を増大させる活性に起因する可能性がある。GLP-1受容体はまた、心臓でも発現し、GLP-1は心保護効果を有することが示されており、心臓血管疾患の治療に有用な可能性がある。糖尿病、肥満、及び心保護に関するGLP-1の重要性は、GLP-1分泌を刺激する新規療法及び化合物に対する要求を強調する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】国際公開第2004/041266号

【特許文献2】欧州特許出願公開第1559422号

【特許文献3】国際公開第2004/106276号

【特許文献4】欧州特許出願公開第1630152号

【特許文献5】国際公開第2005/086661号

【特許文献6】米国特許出願公開第2006/0004012号

【特許文献7】米国特許出願公開第2006/0270724号

【特許文献8】米国特許出願公開第2007/0066647号

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Sawzdargo et al. (1997) Biochem. Biophys. Res. Commun. 239:543-547

【非特許文献2】Itoh et al. (2003) Nature 422:173-176

【非特許文献3】Briscoe et al. (2003) J. Biol. Chem. 278:11303-11311

【非特許文献4】Kotarsky et al. (2003) Biochem. Biophys. Res. Commun. 301:406-410

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明では、2型糖尿病、肥満、高血糖症、耐糖能障害、インスリン耐性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポ蛋白血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、メタボリックシンドローム、X症候群、心臓血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌、若しくは浮腫のような症状又は障害の治療に有用である化合物、医薬組成物、及び方法を提供する。

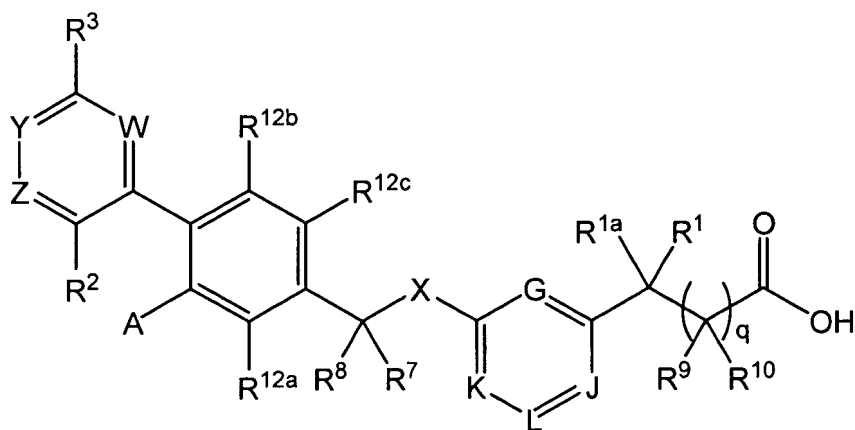
【課題を解決するための手段】

【0011】

1つの態様では、本発明は、式I

【0012】

【化1】



I

を有する化合物、若しくはその製薬上許容できる塩、立体異性体、 $C_1 - C_6$ アルキルエステル、又はこれらの混合物を提供し、
式中、

Gは、N又は CR^{11a} から選択され、

Jは、N又は CR^{11b} から選択され、

Lは、N又は CR^{11c} から選択され、

Kは、N又は CR^{11d} から選択され、

G、J、L、及びKのうち0又は1個はNであり、

Aは、 $-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-(C_1 - C_{12})$ アルキル- $O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(C_1 - C_{12})$ アルキル-OH、 $-(C_1 - C_{12})$ アルキル- $O-(C_2 - C_4)$ アルケニル、 $-(C_2 - C_{12})$ アルケニル- $O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(C_2 - C_{12})$ アルケニル-OH、 $-(C_2 - C_{12})$ アルケニル- $O-(C_2 - C_4)$ アルケニル、 $-O-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-O-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-O-(C_1 - C_4)$ アルキル-アリール、 $-S-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-S-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-S(O)-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-S(O)-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-S(O)_2-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-S(O)_2-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、環員のうち1又は2個がN、O、又はSから選択されるヘテロ原子である4から7個の環員を含む複素環であって、前記複素環が環員間に0又は1個の二重結合を有し、非置換又は1から4個の $(C_1 - C_2)$ アルキル基で置換される複素環、 $(C_1 - C_4)$ アルキル-ヘテロシクリルであって、前記 $(C_1 - C_4)$ アルキル-ヘテロシクリルのヘテロシクリルが、環員のうち1又は2個がN、O、又はSから選択されるヘテロ原子である4から7個の環員を含み、前記複素環が環員間に0又は1個の二重結合を有し、非置換又は1から4個の $(C_1 - C_2)$ アルキル基で置換される $(C_1 - C_4)$ アルキル-ヘテロシクリル、又は $-O-$ ヘテロシクリルであって、前記 $-O-$ ヘテロシクリルのヘテロシクリルが、環員のうち1又は2個がN、O、又はSから選択されるヘテロ原子である4から7個の環員を含み、前記複素環が環員間に0又は1個の二重結合を有し、非置換又は1から4個の $(C_1 - C_2)$ アルキル基で置換される $-O-$ ヘテロシクリルから選択され、更に、 $-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-(C_1 - C_{12})$ アルキル- $O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(C_1 - C_{12})$ アルキル-OH、 $-(C_1 - C_{12})$ アルキル- $O-(C_2 - C_4)$ アルケニル、 $-(C_2 - C_{12})$ アルケニル- $O-(C_1 - C_4)$ アルキ

10

20

30

40

50

ル、 $-(C_2-C_{12})$ アルケニル-OH、 $-(C_2-C_{12})$ アルケニル-O- (C_2-C_4) アルケニル、 $-O-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-O-(C_2-C_{12})$ アルケニル、及び $-O-(C_1-C_4)$ アルキル-アリールのアルキル及びアルケニル基は、非置換又は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-(=O)$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $-N((C_1-C_4) \text{ アルキル})_2$ 、アリール、非置換 (C_1-C_2) アルキル、又は非置換 $-O-(C_1-C_2)$ アルキルから選択される1から4個の置換基で置換され、

Xは、O、S、又は NR^a であり、ここで R^a は、 $-H$ 又は $-(C_1-C_6)$ アルキル基から選択され、

W、Y、及びZは、N又は CR^{13} から選択され、ここでW、Y、及びZのうち0、1、又は2個はNであり、更に R^2 が $-F$ である場合、ZはNではなく、

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

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

又は R^1 及び R^{1a} は、一緒になって、O、N、又はSから選択される0、1、又は2個のヘテロ原子を有する3から7員環を形成することができ、

R^2 は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、又は $-O-(C_1-C_6)$ アルキルから選択され、

R^3 は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキル、又は $-S-(C_1-C_2)$ アルキルであり、

R^7 及び R^8 は、独立して、 $-H$ 及び $-(C_1-C_4)$ アルキルから選択され、

R^9 及び R^{10} は、独立して、 $-H$ 及び $-(C_1-C_4)$ アルキルから選択され、

R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、及び R^{11d} はそれぞれ、独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-(C_1-C_4)$ アルキル、又は $-O-(C_1-C_4)$ アルキルから選択され、GがNである場合 R^{11a} は存在せず、JがNである場合 R^{11b} は存在せず、LがNである場合 R^{11c} は存在せず、又はKがNである場合 R^{11d} は存在せず、

R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} はそれぞれ、独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-(C_1-C_4)$ アルキル、又は $-O-(C_1-C_4)$ アルキルから選択され、

R^{13} は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-(C_1-C_4)$ アルキル、及び $-O-(C_1-C_4)$ アルキルから選択され、qは1又は2である。

【0013】

別の態様では、本発明は、式Iの化合物、若しくは製薬上許容できる塩、立体異性体、 C_1-C_6 アルキルエステル、又はこれらの混合物を提供し、式中、

Gは、N又は CR^{11a} から選択され、

Jは、N又は CR^{11b} から選択され、

Lは、N又は CR^{11c} から選択され、

Kは、N又は CR^{11d} から選択され、

G、J、L、及びKのうち0又は1個はNであり、

Aは、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-O-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-O-(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-O-(C_1-C_4)$ アルキル-アリール、又は、環員のうち1又は2個がN又はOから選択されるヘテロ原子である4から7個の環員を含む複素環であって、前記複素環が環員間に0又は1個の二重結合を有する複素環から選択され、

Xは、O又はSであり、

W、Y、及びZは、N又は CR^{13} から選択され、ここでW、Y、及びZのうち0又は1個はNであり、更に R^2 がFである場合、ZはNではなく、

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

R^{1a} は、H及び (C_1-C_4) アルキルから選択され、

R^2 は、H、F、 CF_3 、又は $(C_1 - C_6)$ アルコキシから選択され、
 R^3 は、H、 $-OH$ 、 $-O - (C_1 - C_2)$ アルキル、又は $-S - (C_1 - C_2)$ アルキルであり、

R^7 及び R^8 は、独立して、H 及び $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、

R^9 及び R^{10} は、独立して、H 及び $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、

R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、及び R^{11d} はそれぞれ、独立して、H、F、Cl、
 $(C_1 - C_4)$ アルキル、又は $(C_1 - C_4)$ アルコキシから選択され、G が N である場合 R^{11a} は存在せず、J が N である場合 R^{11b} は存在せず、L が N である場合 R^{11c} は存在せず、又は K が N である場合 R^{11d} は存在せず、

R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} はそれぞれ、独立して、H、F、Cl、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、又は $(C_1 - C_4)$ アルコキシから選択され、

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

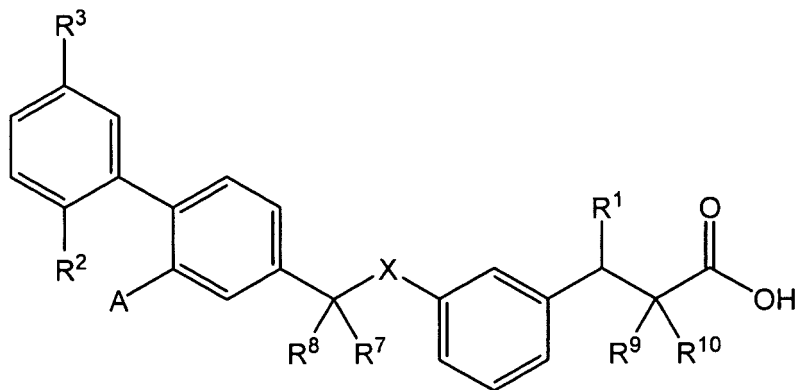
q は 1 又は 2 である。

【0014】

いくつかの実施形態では、X は O である。他の実施形態では、X は S である。更なる実施形態では、X は NR^a である。いくつかの実施形態では、X は NR^a であり、 R^a は H 又はメチルから選択される。更に他の実施形態では、X は NR^a であり、 R^a は H である。いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I I

【0015】

【化 2】



II

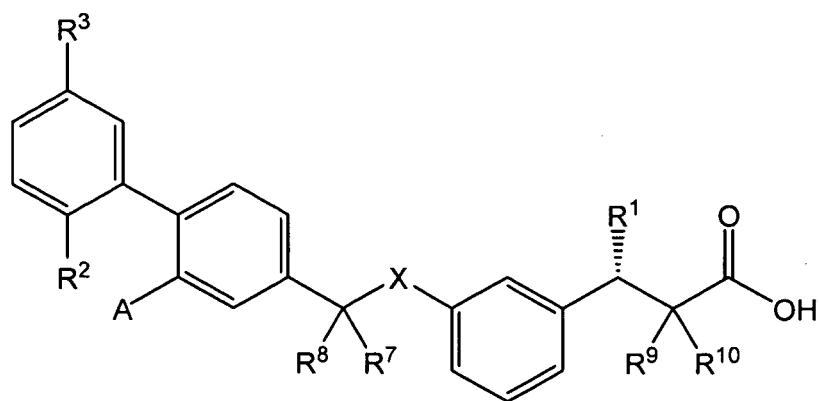
の化合物、若しくは製薬上許容できる塩、立体異性体、 $C_1 - C_6$ アルキルエステル、又はこれらの混合物である。式 I I の化合物は、各変数が本明細書に記載するいずれかの実施形態のいずれかの値を有する、上記構造を有する。

【0016】

いくつかの実施形態では、式 I I の化合物は、式 I I '

【0017】

【化 3】



II'

10

の化合物、若しくは製薬上許容できる塩、立体異性体、C₁－C₆アルキルエステル、又はこれらの混合物である。式 I I' の化合物は、各変数が本明細書に記載するいずれかの実施形態のいずれかの値を有する、上記構造を有する。

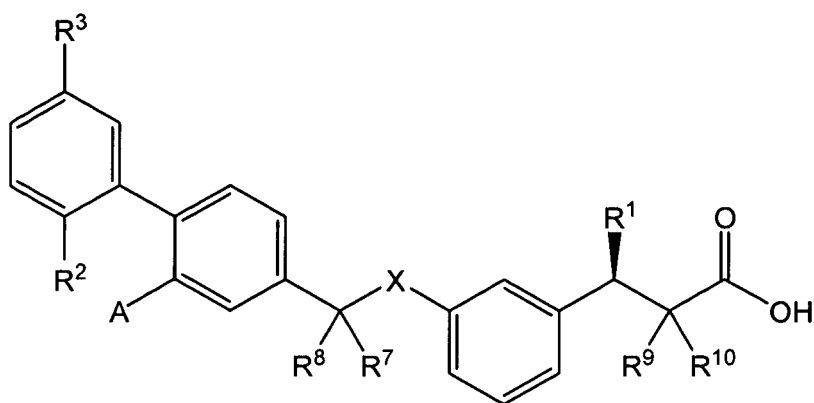
【0018】

いくつかの実施形態では、式 I I の化合物は、式 I I' ,

【0019】

20

【化 4】



II''

30

の化合物、若しくは製薬上許容できる塩、立体異性体、C₁－C₆アルキルエステル、又はこれらの混合物である。式 I I' の化合物は、各変数が本明細書に記載するいずれかの実施形態のいずれかの値を有する、上記構造を有する。

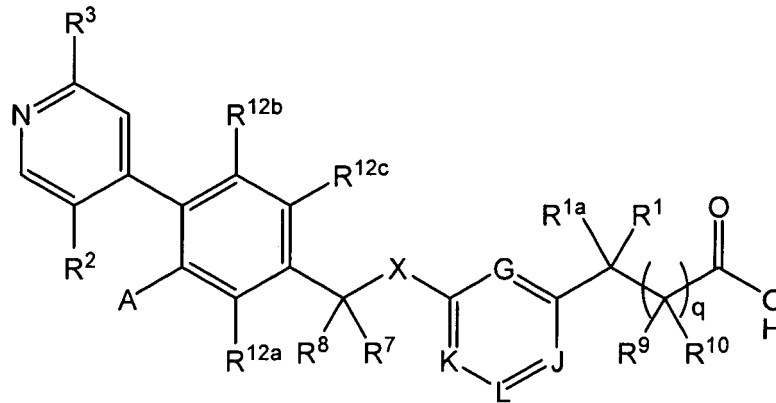
【0020】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、式 I の化合物が、式 I I I

【0021】

40

【化 5】



10

III

を有する化合物、若しくは製薬上許容できる塩、立体異性体、 $C_1 - C_6$ アルキルエステル、又はこれらの混合物であるように、W及びZはCHであり、YはNである。式 I I I の化合物は、各変数が本明細書に記載するいずれかの実施形態のいずれかの値を有する、上記構造を有する。

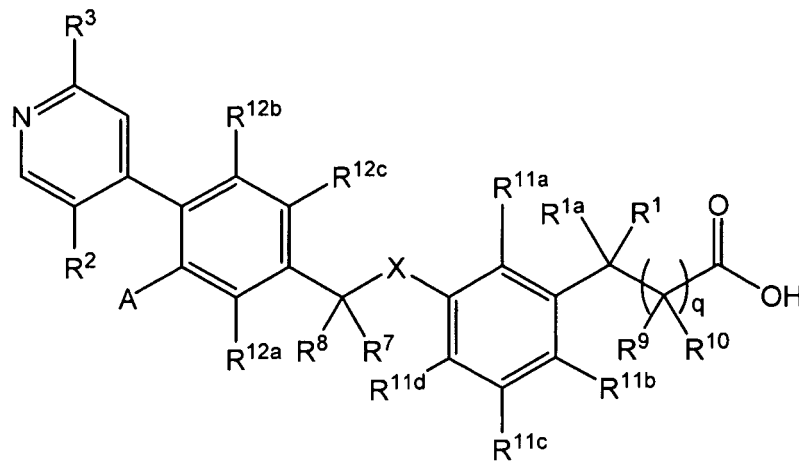
【0022】

いくつかの実施形態では、式 I I I の化合物は、式 I I I '、

20

【0023】

【化 6】



30

III'

の化合物、若しくはその製薬上許容できる塩、立体異性体、 $C_1 - C_6$ アルキルエステル、又はこれらの混合物である。式 I I I ' の化合物は、各変数が本明細書に記載するいずれかの実施形態のいずれかの値を有する、上記構造を有する。

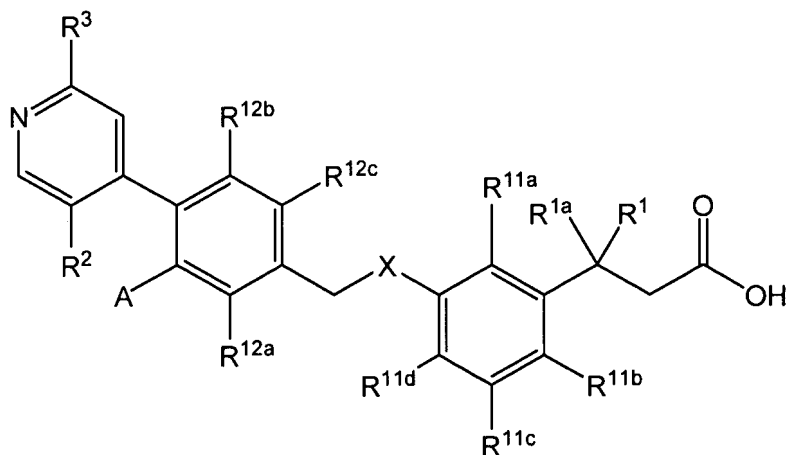
【0024】

いくつかの実施形態では、式 I I I の化合物は、式 I I I '、

40

【0025】

【化 7】



III'

の化合物、若しくはその製薬上許容できる塩、立体異性体、 $C_1 - C_6$ アルキルエステル、又はこれらの混合物である。式 III' の化合物は、各変数が本明細書に記載するいずれかの実施形態のいずれかの値を有する、上記構造を有する。

【0026】

いくつかの実施形態では、いずれかの実施形態の化合物は塩である。他の実施形態では、いずれかの実施形態の化合物は $C_1 - C_6$ アルキルエステルである。いくつかのこのような実施形態では、 $C_1 - C_6$ アルキルエステルは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、ペンチル、又はヘキシルエステルのような $C_1 - C_6$ アルキルエステルである。他のこのような実施形態では、 $C_1 - C_6$ アルキルエステルは、メチル、エチル、プロピル、又はブチルエステルである。いくつかのこのような実施形態では、エステルは、メチル又はエチルエステルである。

【0027】

いくつかの実施形態では、2個以上のキラル中心が存在する場合、化合物はジアステレオマーの混合物である、いくつかのこのような実施形態では、1種のジアステレオマーの百分率は、混合物中に存在するジアステレオマーの合計に基づいて、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、98%超、又は99%超である。他の実施形態では、化合物は1種の特定のジアステレオマーである。いくつかの実施形態では、化合物は鏡像異性体の混合物である。いくつかのこのような実施形態では、混合物は、両方の鏡像異性体に対する1種の鏡像異性体の百分率が、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、98%超、又は99%超である、両方の鏡像異性体を含む。他の実施形態では、化合物は純粋な単一の鏡像異性体である。単一のキラル中心を有するいくつかの実施形態では、化合物は立体異性的に純粋なS-鏡像異性体を含む。単一のキラル中心を有する他の実施形態では、化合物は立体異性的に純粋なR-鏡像異性体を含む。単一のキラル中心を有する更に他の実施形態では、化合物はS-及びR-鏡像異性体の混合物を含む。

【0028】

別の態様では、本発明は、製薬上許容できる担体、希釈剤、又は賦形剤、及び本発明のいずれかの実施形態の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0029】

別の態様では、本発明は、2型糖尿病、肥満、高血糖症、耐糖能障害、インスリン耐性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポ蛋白血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、メタボリックシンドローム、X症候群、心臓血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌、及び浮腫から成る群から選択される疾患又は症状を治療するための方法を提供する。このような方法は、それを必要とする対象に、治療的に有効な量のいずれかの実施形態の化合物を投与すること

10

20

30

40

50

を含む。いくつかのこのような実施形態では、疾患又は症状は2型糖尿病である。いくつかの実施形態では、いずれかの実施形態の化合物は、第2の治療剤と組み合わせて投与される。いくつかのこのような実施形態では、第2の治療剤はメトホルミンである、チアゾリジンジオンである、DPP-IV阻害剤である、又はGLP-1類似体である。第2の治療剤は、いずれかの実施形態の化合物の投与前、投与中、又は投与後に投与してもよい。

【0030】

別の態様では、本発明は、GPR40の調節に応答する疾患又は症状を治療する方法を提供する。このような方法は、それを必要とする対象に、治療的に有効な量のいずれかの実施形態の化合物を投与することを含む。

10

【0031】

別の態様では、本発明は、膵β細胞により媒介、調整、又は影響される疾患又は症状を治療する方法を提供する。このような方法は、それを必要とする対象に、治療的に有効な量のいずれかの実施形態の化合物を投与することを含む。

【0032】

別の態様では、本発明は、細胞中のGPR40の機能を調節する方法を提供する。このような方法は、細胞をいずれかの実施形態の化合物と接触させることを含む。

【0033】

別の態様では、本発明は、GPR40の機能を調節する方法を提供する。このような方法は、GPR40を、いずれかの実施形態の化合物と接触させることを含む。

20

【0034】

別の態様では、本発明は、対象の循環インスリン濃度を調節する方法を提供する。このような方法は、いずれかの実施形態の化合物を対象に投与することを含む。いくつかのこのような実施形態では、循環インスリン濃度は、投与後対象中で増加するが、一方他のこのような実施形態では、循環インスリン濃度は、投与後対象中で減少する。

【0035】

別の態様では、本発明は、疾患若しくは症状を治療するため、又はこれらの疾患若しくは症状を治療する薬剤を調製するための、いずれかの実施形態の化合物の使用を提供し、前記疾患又は症状は、2型糖尿病、肥満、高血糖症、耐糖能障害、インスリン耐性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポ蛋白血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、メタボリックシンドローム、X症候群、心臓血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌、及び浮腫から成る群から選択される。いくつかのこのような実施形態では、疾患又は症状は、2型糖尿病である。本発明の化合物はまた、メトホルミン、チアゾリジンジオン、又はDPP-IV阻害剤のような第2の治療剤を含む薬剤を調製するために用いてもよい。

30

【0036】

別の態様では、本発明は、GPR40を調節するため、又はGPR40を調節する薬剤の調製において使用するための、いずれかの実施形態の化合物の使用を提供する。

【0037】

別の態様では、本発明は、GPR40により媒介される疾患又は症状の治療において、同時、別々、又は順次使用するための複合調合物のような、いずれかの実施形態の化合物と、例えば、メトホルミン、チアゾリジンジオン、又はDPP-IV阻害剤等の本明細書に記載するもののような第2の治療剤とを含む療法的組成物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、疾患又は症状は、2型糖尿病である。いくつかの実施形態では、いずれかの実施形態の化合物及び第2の治療剤は、単一の組成物として提供され、一方他の実施形態では、キットの一部として別々に提供される。

40

【0038】

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

50

【0039】

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

【0040】

更に他の実施形態では、本発明は、2型糖尿病、肥満、高血糖症、耐糖能障害、インスリン耐性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポ蛋白血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、メタボリックシンドローム、X症候群、心臓血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌、又は浮腫から選択される疾患又は症状を治療する方法で使用するための、本明細書に記載のいずれかの実施形態の化合物を提供する。

10

【0041】

本発明の化合物は、GLP分泌を刺激することが見出されている。本発明の化合物に接触した細胞は、GLP-1分泌を増加させることが見出されている。したがって、いくつかの実施形態では、本発明は、細胞によるGLP-1分泌を刺激する方法を提供する。このような方法は、典型的には、GLP-1を産生できる細胞を、本明細書に記載のいずれかの実施形態の化合物と接触させることを含む。対象への本発明の化合物の投与はまた、このような対象の血漿中のGLP-1濃度を増加させることが見出されている。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に記載のいずれかの実施形態の化合物を用いて、GLP-1分泌を刺激し、対象中のGLP-1の血漿濃度を増加させることができる。いくつかのこのような実施形態では、本発明の化合物は、GLP-1を刺激し、かつGPR40を活性化させる。したがって、いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、GLP-1を刺激し、かつGPR40を活性化させることによりインクレチン作用を示す。

20

【0042】

いくつかの実施形態では、本発明は更に、対象の血漿中のGLP-1濃度を増加させる方法を提供する。このような方法は、典型的には、対象にいずれかの実施形態の化合物を投与することを含む。いくつかのこのような実施形態では、対象は糖尿病患者である。他のこのような実施形態では、対象は肥満患者である。いくつかの実施形態では、本発明は、対象の体重減少を刺激する方法を提供する。このような実施形態では、いずれかの実施形態の化合物が、対象の体重減少を刺激するのに有効な量、対象に投与される。本発明の化合物は、絶食状態で投与してもよく、非絶食状態で投与してもよい。したがって、いくつかの実施形態では、いずれかの実施形態の化合物は、食事前に対象に投与される。いくつかのこのような実施形態では、化合物は、食事の2時間前、1時間前、30分前、又は15分前に投与される。他の実施形態では、本明細書に記載のいずれかの実施形態の化合物は、食事中対象に投与される。他の実施形態では、本明細書に記載のいずれかの実施形態の化合物は、食事後2時間以内、1時間以内、30分以内、又は15分以内に投与される。

30

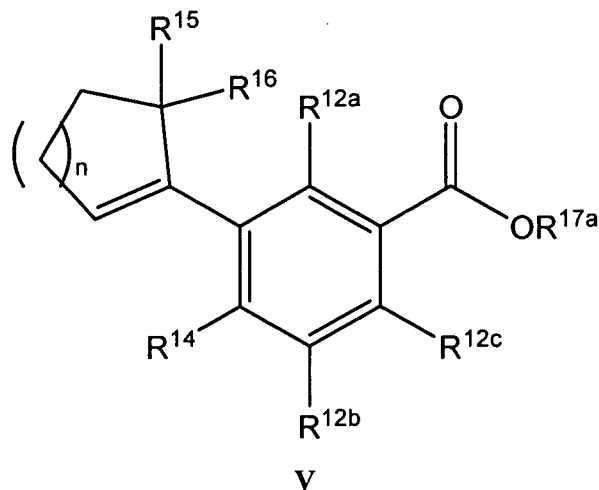
【0043】

別の態様では、本発明は、式Vの化合物を水素化する過程であって、(a)式Vの化合物を、遷移金属又は遷移金属錯体の存在下で、 H_2 と反応させて、式VIAの化合物、式VIBの化合物、又は式VIAの化合物と式VIBの化合物との混合物を形成することを含む方法を提供する。式V、VIA、及びVIBの化合物は、以下の構造を有し、

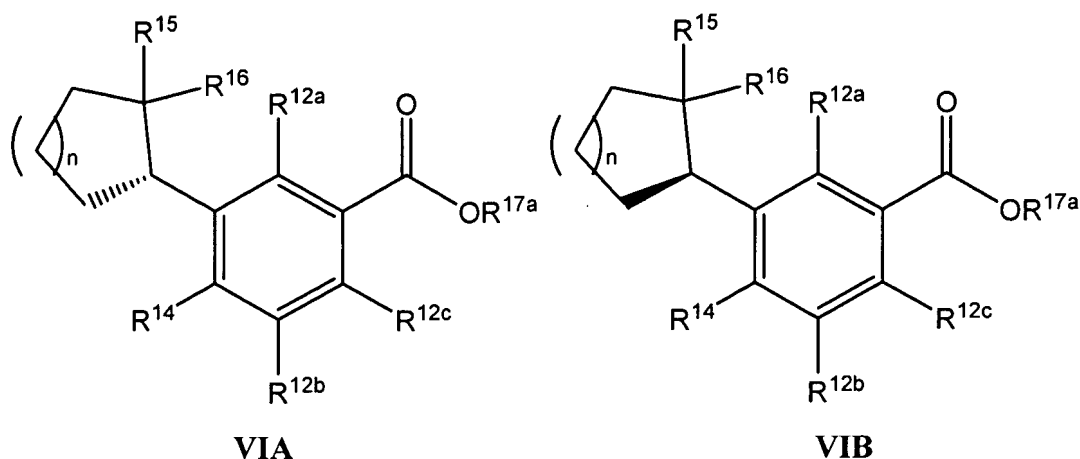
40

【0044】

【化 8】



10



20

式中、

R^{12a} は、 $-H$ 、ハロ、 $-(C_1-C_6)$ アルキル基、又は $-O-(C_1-C_6)$ アルキル基から選択され、

30

R^{12b} は、 $-H$ 、ハロ、 $-(C_1-C_6)$ アルキル基、又は $-O-(C_1-C_6)$ アルキル基から選択され、

R^{12c} は、 $-H$ 、ハロ、 $-(C_1-C_6)$ アルキル基、又は $-O-(C_1-C_6)$ アルキル基から選択され、

R^{14} は、 $-H$ 又は $-OH$ であり、

R^{15} は、 $-H$ 又は $-(C_1-C_6)$ アルキル基から選択され、

R^{16} は、 $-H$ 又は $-(C_1-C_6)$ アルキル基から選択され、

R^{17a} は、 $-(C_1-C_6)$ アルキル基であり、

下付き文字 n は 1、2、又は 3 であり、

40

R^{15} 又は R^{16} の少なくとも 1 つは、 $-(C_1-C_6)$ アルキル基である。

【0045】

別の態様では、本発明は、式 V、VIA、及び／又は VIB の化合物を提供する。このような態様では、変数は、式 V の化合物を水素化する過程に関して本明細書で提供する定義を有する。この態様の種々の実施形態では、変数は、式 V の化合物を水素化する過程のいずれかの実施形態に関して本明細書で提供する定義のいずれかを有する。例えば、いくつかの実施形態では、 R^{14} は OH である。他のこのような実施形態では、 R^{15} 及び R^{16} は両方メチル基である。

【0046】

式 V の化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、遷移金属又は遷移金属錯体

50

は、パラジウム、プラチナ、ニッケル、又はロジウムを含む。例えば、還元は、パラジウム炭素、ラネーニッケル、 PtO_2 、又は種々のロジウム化合物を用いて達成することができる。いくつかのこのような実施形態では、遷移金属又は遷移金属錯体はパラジウムであり、いくつかのこのような実施形態ではパラジウム炭素である。当業者に既知である種々の担持触媒を、この過程と併用してもよい。

【0047】

式Vの化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、過程はエナンチオ選択性過程である。このような実施形態では、方法は、式Vの化合物を、遷移金属又は遷移金属錯体及びホスフィン配位子の存在下で、 H_2 と反応させて、式VIAの化合物、式VIBの化合物、又は式VIAの化合物と式VIBの化合物との混合物を形成することを含む。この

10

【0048】

式Vの化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、 R^{14} は $-\text{OH}$ である。

【0049】

式Vの化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、 R^{15} 及び R^{16} は両方 $-\text{CH}_3$ である。

【0050】

式Vの化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、下付き文字nは1である。

【0051】

式Vの化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、 R^{12b} 及び R^{12c} は両方 $-\text{H}$ である。

20

【0052】

式Vの化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、 R^{12a} はH又はハロである。したがって、いくつかの実施形態では、 R^{12a} はHであり、一方他の実施形態では、 R^{12a} はFである。

【0053】

式Vの化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、遷移金属又は遷移金属錯体はロジウムを含む。例えば、いくつかのこのような実施形態では、遷移金属錯体は、 $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ 、 $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{SbF}_6$ 、又は $\text{Rh}(\text{NBD})_2\text{BF}_4$ (COD は1, 5-シクロオクタジエン配位子を表し、 NBD はノルボルナジエン配位子を表す。)

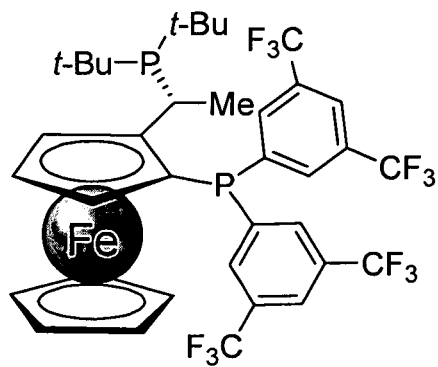
30

【0054】

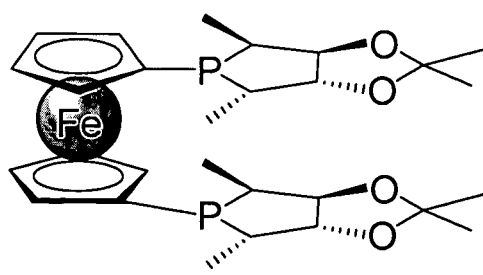
式Vの化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、ホスフィンジホスフィンである。いくつかのこのような実施形態では、ジホスフィン、フェロセン基を含む。いくつかのこのような実施形態では、ジホスフィンは、

【0055】

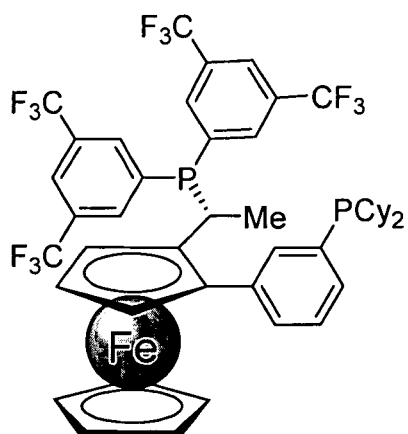
【化 9】



10

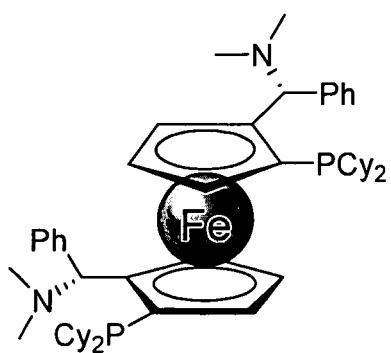


20



30

または



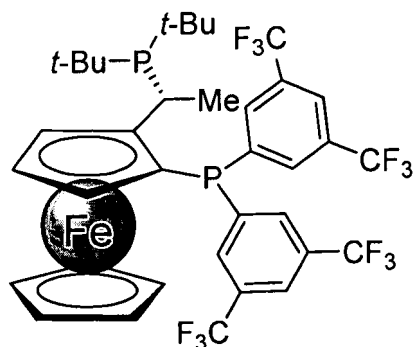
40

から選択される。

いくつかのこのような実施形態では、ジホスフィンは、

【0056】

【化 10】



10

である。

他のこのような実施形態では、ジホスフィンは、上に示す化合物のうち1種の鏡像異性体である。

【0057】

式Vの化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、式Vの化合物は、15～1400 psiの圧力で、 H_2 と反応する。いくつかのこのような実施形態では、圧力は、50～400 psiの範囲である。

【0058】

式Vの化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、式Vの化合物は、エーテル溶媒、エステル溶媒、芳香族溶媒、ハロゲン化炭化水素溶媒、ケトン溶媒、又は C_1-C_4 アルコール溶媒から選択される少なくとも1種の溶媒を含む混合物中で、 H_2 と反応する。いくつかのこのような実施形態では、少なくとも1種の溶媒は、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、テトラヒドロピラン、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、又はジブチルエーテルから選択されるエーテル溶媒を含む。他のこのような実施形態では、少なくとも1種の溶媒は、テトラヒドロフランを含む。他のこのような実施形態では、少なくとも1種の溶媒は、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトン、メチルエチルケトン、エタノール、又はメタノールのうち少なくとも1種を含む。

20

【0059】

いくつかの実施形態では、遷移金属錯体は、式Vの化合物を添加する前に、溶媒中でホスフィンと混合される。いくつかのこのような実施形態では、溶媒は、テトラヒドロフランのようなエーテル溶媒であり、遷移金属錯体は、 $Rh(COD)_2BF_4$ 、 $Rh(COD)_2SbF_6$ 、又は $Rh(NBD)_2BF_4$ から選択される。いくつかのこのような実施形態では、ホスフィンは、本明細書に記載のものの1種のような、フェロセン基を含むジホスフィンである。

30

【0060】

式Vの化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、式Iの化合物は、15℃～60℃の範囲の温度で H_2 と反応する。いくつかのこのような実施形態では、温度は20℃～45℃の範囲である。

40

【0061】

式Vの化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、生成物のうちの1種の鏡像体過剰率は、50%超、60%超、75%超、85%超、90%超、95%超、又は98%超である。

【0062】

式Vの化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、式Vの化合物の、式VIAの化合物、式VIBの化合物、又は式VIAの化合物と式VIBの化合物との混合物への変換率は、50%超、70%超、80%超、又は95%超である。

【0063】

本発明の他の目的、特徴、及び利点は、以下の明細書及び特許請求の範囲から、当業者

50

に明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0064】

【図1】実施例9及び14を含む、種々の非標識化合物による、 ^3H 標識比較化合物1の置換を示すグラフである。非標識比較化合物1は、 ^3H 標識比較化合物に置き換わった。直接対比すると、実施例9及び14は、 ^3H 標識比較化合物1の全結合量を高めた。これらの結果は、実施例9及び14が、比較化合物1とは異なる方式でGPR40受容体と相互作用することを示す。

【図2】濃度の関数として、種々の化合物に応答するエクオリン発光を示すグラフである。このグラフは、実施例14及び66.4が、 α -リノレン酸及びドコサヘキサエン酸の

10

ような天然脂肪酸リガンドと同等の活性を有することを示す。

【図3】濃度の関数として、種々の化合物に応答するイノシトールリン酸の蓄積を示すグラフである。このグラフは、実施例9及び14が、比較化合物1より高い活性を有することを示す。

【図4】実施例9及び14の濃度の関数として、C57/B16マウスの臍島からのインスリン分泌を示すグラフである。

【図5】実施例の化合物14及び69.8の量の関数として、培養培地に分泌されるGLP-1の濃度を示すグラフである。GLP-1は、E19ラットの胚から単離された胎児ラットの腸細胞から分泌された。培養された細胞を、段階希釈したその化合物により処理し、培養培地に分泌されるGLP-1を測定した。これらの結果は、これらの化合物がGLP-1分泌を著しく刺激したことを示す。

20

【図6】実施例の化合物66.6の量の関数として、培養培地に分泌されるGLP-1の濃度を示すグラフである。GLP-1は、E19ラットの胚から単離された胎児ラットの腸細胞から分泌された。培養された細胞を、段階希釈したその化合物により処理し、培養培地に分泌されるGLP-1を測定した。これらの結果は、この化合物がGLP-1分泌を著しく刺激したことを示す。

【図7】実施例の化合物14、66.17、77.3、及び83.1の量の関数として、培養培地に分泌されるGLP-1の濃度を示すグラフである。GLP-1は、E19ラットの胚から単離された胎児ラットの腸細胞から分泌された。培養された細胞を、段階希釈したそれらの化合物により処理し、培養培地に分泌されるGLP-1を測定した。これらの結果は、これらの化合物がGLP-1分泌を著しく刺激したことを示す。

30

【図8】ビヒクル及び実施例14(100mg/kg)の投与後、一晚絶食条件下における、C57BL6マウス中のGLP-1血漿濃度を示すグラフである。各群は12匹のマウスを有していた。*記号は、この点では、実施例の化合物による処理をビヒクル対照と比較したとき、 $p < 0.05$ (スチューデントのt検定)であることを示す。エラーバーの上部のみを示す。

【図9】ビヒクル及び実施例14(100mg/kg)の投与後、非絶食条件下における、C57BL6マウス中のGLP-1血漿濃度を示すグラフである。各群は12匹のマウスを有していた。*記号は、この点では、実施例の化合物による処理をビヒクル対照と比較したとき、 $p < 0.05$ (スチューデントのt検定)であることを示す。エラーバーの上部のみを示す。

40

【図10】ビヒクル及び実施例14(100mg/kg)の投与後、非絶食条件下における、HF/STZマウス中のGLP-1血漿濃度を示すグラフである。各群は12匹のマウスを有していた。*記号は、この点では、実施例の化合物による処理をビヒクル対照と比較したとき、 $p < 0.05$ (スチューデントのt検定)であることを示す。エラーバ

50

ーの上部のみを示す。

【発明を実施するための形態】

【0065】

略記及び定義

用語「治療する」、「治療すること」、及び「治療」は、本明細書で使用する時、症状若しくは疾患、及び／又はその付随する症候の軽減又は抑止を含むことを意味する。いくつかの例では、治療することはまた、症候の予防をも含む。用語「予防する」、「予防すること」、及び「予防」は、本明細書で使用する時、症状若しくは疾患、及び／若しくはその付随する症候の発症を遅延させる若しくは抑止する、対象が症状若しくは疾患を獲得するのを妨げる、又は対象が症状若しくは疾患を獲得するリスクを低減する方法を指す。

10

【0066】

用語「治療的に有効な量」は、求められる組織、系、若しくは対象の生物学的又は医学的応答を誘発する量を指す。用語「治療的に有効な量」は、投与されたとき、対象において治療されている症状又は疾患の症候の1種以上の発達を予防する、又はある程度軽減するのに十分である化合物の量を含む。対象における治療的に有効な量は、化合物、疾患及びその重篤度、並びに治療される対象の年齢、体重等に応じて変動する。

【0067】

用語「対象」は、本明細書では、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等が挙げられるが、これらに限定されない哺乳類のような動物を含むと定義される。好ましい実施形態では、対象はヒトである。

20

【0068】

用語「調節する」、「調節」等は、化合物の、GPR40の機能若しくは活性を直接若しくは間接的に増加させる又は減少させる能力を指す。阻害剤は、例えば、拮抗剤のように、結合する、刺激を部分的に又は完全に遮断する、減少させる、予防する、活性を遅延させる、不活化する、除感作する、又はシグナル伝達を下方調整する化合物である。活性因子は、例えば、作動剤のように、結合する、刺激する、増加させる、活性化する、促進する、活性を高める、感作する、又はシグナル伝達を上方調整する化合物である。調節は、インビトロ又はインビボで生じることができる。

【0069】

30

本明細書で使用する時、成句「GPR40媒介症状又は障害」、「GPR40により媒介される疾患又は症状」等は、例えば、不適切な（例えば正常より低い又は高い。）GPR40活性を特徴とする症状又は障害を指す。GPR40媒介症状又は障害は、不適切なGPR40活性により全て又は部分的に媒介され得る。しかしながら、GPR40媒介症状又は障害は、GPR40の調節が、その根底にある症状又は疾患に対していくらかの効果をもたらすものである（例えば、GPR40調節因子は、少なくとも一部の患者において患者の健康をいくらか改善する。）。代表的なGPR40媒介症状及び障害としては、癌及び代謝障害、例えば、2型糖尿病、肥満、高血糖症、耐糖能障害、インスリン耐性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポ蛋白血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、ケトアシドーシス、低血糖症、血栓障害、メタボリックシンドローム、X症候群、及び関連障害、例えば、心臓血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎臓病、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、及び浮腫が挙げられる。

40

【0070】

用語「アルキル」は、単独で、又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、完全に飽和した、指定された炭素原子数を有する（例えば、 C_1-C_{10} は、1から10個の炭素を意味する。）、直鎖若しくは分岐鎖、若しくは環状炭化水素基、又はこれらの組み合わせを意味する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、ペンチル、シクロヘキシル、（シクロヘキシル）メチル、メチルシクロヘキシル、ジメチルシクロヘキシル、シ

50

クロプロピル、シクロプロピルメチル、メチルシクロプロピル、シクロブチル、シクロブチルメチル、メチルシクロブチル、シクロペンチル、メチルシクロペンチル、シクロペンチルメチル、ジメチルシクロペンチル、並びにこれらの同族体及び異性体、例えば、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 n -ヘプチル、 n -オクチル等が挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は置換されていてもよく、置換されていなくてもよい。

【0071】

用語「アルケニル」は、単独で、又は別の置換基の一部として、一不飽和であっても多価不飽和であってもよい、指定された炭素原子数を有し（例えば、 C_2-C_8 は、2から8個の炭素を意味する。）、1個以上の二重結合を有する、直鎖若しくは分岐鎖、若しくは環状炭化水素基、又はこれらの組み合わせを意味する。アルケニル基の例としては、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-（ブタジエニル）、2, 4-ペンタジエニル、3-（1, 4-ペンタジエニル）、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、5, 5-ジメチルシクロペンテニル、6, 6-ジメチルシクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、並びにこれらの高級同族体及び異性体が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0072】

用語「アルキニル」は、単独で、又は別の置換基の一部として、一不飽和であっても多価不飽和であってもよい、指定された炭素原子数を有し（例えば、 C_2-C_8 は、2から8個の炭素を意味する。）、1個以上の三重結合を有する、直鎖若しくは分岐鎖炭化水素基、又はこれらの組み合わせを意味する。アルキニル基の例としては、エチニル、1-及び3-プロピニル、3-ブチニル、並びにこれらの高級同族体及び異性体が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0073】

用語「アルコキシ」は、式-O-アルキル（式中、アルキルは上記定義の通り）の基を指す。アルコキシ基は、特定の数の炭素原子を有することができる。例えば、メトキシ基（ $-OCH_3$ ）は、 C_1 アルコキシ基である。アルコキシ基は、典型的には、1から10個の炭素原子を有する。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0074】

用語「シクロアルキル」は、単独で、又は他の用語と組み合わせて、特に明記しない限り、3個以上の炭素原子が環を形成する、「アルキル」の環型を表す。したがって、用語「シクロアルキル」は、用語「アルキル」に含まれることが意図される。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。シクロアルキル基は、典型的には、3から14個、又は3から10個の環員を含む。シクロアルキル基は、単環式、二環式、又は多環式であってもよい。したがって、上記基に加えて、シクロアルキル基は、ノルボルニル及びアダマンチル基を含む。

30

【0075】

用語「シクロアルケニル」は、単独で、又は他の用語と組み合わせて、特に明記しない限り、3個以上の炭素原子が少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む環を形成する、「アルケニル」の環型を表す。したがって、用語「シクロアルケニル」は、用語「アルケニル」に含まれることが意図される。シクロアルケニルの例としては、シクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル等が挙げられる。シクロアルケニル基は、典型的には、3から14個、又は3から10個の環員を含む。シクロアルケニル基は、単環式、二環式、又は多環式であってもよい。

40

【0076】

用語「ヘテロシクリル」は、単独で、又は他の用語と組み合わせて、特に明記しない限り、1個以上の環員がN、O、又はSから選択されるヘテロ原子である環系を表す。ヘテロ原子は、ヘテロシクリルが分子の残りに結合する位置を占めることができる。ヘテロシ

50

クリル基はまた、環の炭素原子を通して、分子の残りに結合することもできる。ヘテロシクリル基は、典型的には、1、2、又は3個がヘテロ原子である、3から10個の環員を含む。ヘテロシクリル基は、飽和していてもよく、又はいくつかの不飽和を含んでもよい。ヘテロシクリル基はまた、置換されていてもよく、置換されていなくてもよい。ヘテロシクリル基の例としては、1-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0077】

用語「ヘテロアルキル」は、単独で、又は他の用語と組み合わせて、特に明記しない限り、炭素原子、並びにO、N、及びSから成る群から選択される1から3個のヘテロ原子から成る、安定な直鎖若しくは分岐鎖、若しくは環状炭化水素基、又はこれらの組み合わせを意味し、前記窒素及び硫黄原子は、酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は、四級化されていてもよい。ヘテロ原子O、N、及びSは、ヘテロアルキル基のいずれの位置にあってもよい。例としては、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、及び $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ が挙げられる。例えば、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ のように、最大2個のヘテロ原子が連続していてもよい。ヘテロアルキル基を指すために(C_2-C_8)のような接頭辞を用いるとき、炭素数(この例では2から8)は、加えてヘテロ原子も含むことが意図される。例えば、 C_2 -ヘテロアルキル基は、例えば、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ (1個の炭素原子、及び炭素原子を置換する1個のヘテロ原子)、及び $-\text{CH}_2\text{SH}$ を含むことを意味する。

【0078】

ヘテロアルキル基の定義を更に説明すると、ヘテロ原子が酸素である場合、ヘテロアルキル基はオキシアルキル基である。例えば、(C_2-C_5)オキシアルキルは、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ (2個の炭素原子、及び炭素原子を置換する1個の酸素を有する C_3 -オキシアルキル基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 等を含むことが意図される。

【0079】

用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、単独で、又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素原子を意味する。更に、「ハロアルキル」のような用語は、1から($2m'+1$)個の範囲の数(m' はアルキル基中の炭素原子の合計数である。)の、同じであっても異なってもよい、ハロゲン原子によって置換されたアルキルを含むことを意味する。例えば、用語「ハロ(C_1-C_4)アルキル」は、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-ブロモプロピル等を含むことを意味する。したがって、用語「ハロアルキル」は、モノハロアルキル(1個のハロゲン原子によって置換されたアルキル)及びポリハロアルキル(2から($2m'+1$)個のハロゲン原子の範囲の数のハロゲン原子によって置換されたアルキル)を含む。用語「ペルハロアルキル(perhaloalkyl)」は、特に明記しない限り、($2m'+1$)個のハロゲン原子(m' はアルキル基中の炭素原子の合計数である。)によって置換されたアルキルを意味する。例えば、用語「ペルハロ(C_1-C_4)アルキル」は、トリフルオロメチル、ペンタクロロエチル、1, 1, 1-トリフルオロ-2-ブロモ-2-クロロエチル等を含むことが意図される。

【0080】

用語「アリール」は、特に明記しない限り、一緒に縮合した又は共有的に結合した単環又は多環(最大3個の環)であってもよい、多価不飽和、芳香族、炭化水素置換基を意味する。用語「ヘテロアリール」は、N、O、及びSから成る群から選択される1から4個のヘテロ原子環員を含有するアリール基(又は環)を指し、前記窒素及び硫黄原子は、酸化されていてもよく、窒素原子は、四級化されていてもよい。ヘテロアリール基は、置換

10

20

30

40

50

されていなくてもよく、置換されていてよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアル基は、1又は2個のヘテロ原子を含む。ヘテロアリアル基は、ヘテロ原子を通して、又は環の炭素原子を通して、分子の残りに結合することができる。アリアル及びヘテロアリアル基の非限定的な例としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ピフェニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、5-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、2-フェニル-4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、ジベンゾフリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、5-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾキサゾリル、5-ベンゾキサゾリル、ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾリル、プリニル、2-ベンズイミダゾリル、5-インドリル、1H-インダゾリル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、1-イソキノリル、5-イソキノリル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、及び8-キノリルが挙げられる。典型的には、アリアル基は、(C_6-C_{10})アリアル基であるように、6から10個の環員を含む芳香族基を指す。典型的には、ヘテロアリアル基は、そのうち1又は2個がO、N、又はSから選択される5から10個の環員を含む。

【0081】

好ましくは、用語「アリアル」は、置換されていない若しくは置換されているフェニル又はナフチル基を指す。好ましくは、用語「ヘテロアリアル」は、置換されていない若しくは置換されている、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル（チオフェニル）、ピリジル、ピリミジル、ベンゾチアゾリル、プリニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、イソキノリル、チアゾリル、テトラゾリル、キノキサリニル、又はキノリル基を指す。

【0082】

簡潔となるように、用語「アリアル」は、他の用語（例えば、アリアルオキシ、アリアルアルコキシ、アリアルチオキシ、アリアルアルキル）と組み合わせて用いられるとき、上記定義のようなアリアル及びヘテロアリアル環を両方含む。したがって、用語「アリアルアルキル」は、炭素原子（例えば、メチレン基）が、例えば酸素原子によって置換されているアルキル基（例えば、フェノキシメチル、2-ピリジルオキシメチル、3-（1-ナフチルオキシ）プロピル等）を含む、アルキル基（例えば、ベンジル、フェネチル、ピリジルメチル等）にアリアル基が結合している基を含むことを意味する。別の例としては、用語「アリアル（ C_1-C_4 ）アルコキシ」は、分子の残りに結合しているOに結合している1から4個の炭素原子を有するアルキル基にアリアル基が結合している基を含むことを意味する。例としては、置換及び非置換フェニルメトキシ、フェニルエトキシ、フェニルプロポキシ、ピリジルメトキシ等が挙げられる。

【0083】

上記用語（例えば、「アルキル」、「アルケニル」、「アリアル」、「ヘテロシクリル」、及び「ヘテロアリアル」）はそれぞれ、特に明記しない限り、指示した基の置換及び非置換型を両方含むことを意味する。各種基の好ましい置換基を、以下に提供する。

【0084】

アルキル基（並びに、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルと称される基）のための置換基は、0から3個の範囲の数の、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 R' 、 $-SR'$ 、ハロゲン、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''$ 、 $-NR'-SO_2NR'R''$

、 $-NR'R''CO_2R'$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-SiR'R''R''''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R$ 、 $-CN$ 、 $-(C_2-C_5)$ アルキニル、 $-(C_2-C_5)$ アルケニル、及び NO_2 から選択される種々の基であってもよいが、0、1、又は2個の置換基を有するこれらの基が特に好ましい。 R' 、 R'' 、及び R'''' は、それぞれ、独立して、水素、非置換(C_1-C_8)アルキル、(C_2-C_8)アルケニル、及びヘテロアルキル；非置換アリール；非置換ヘテロシクリル；最大3個の非置換(C_1-C_2)アルキル基によって置換されたヘテロシクリル；1から3個のハロゲン、非置換(C_1-C_2)アルキル、 $-O-(C_1-C_4)$ アルキル、及び $-S-(C_1-C_4)$ アルキル基によって置換されたアリール；非置換ハロ(C_1-C_4)アルキル；非置換 $-(C_1-C_4)$ アルキル- $O-(C_1-C_4)$ アルキル；非置換 $-(C_1-C_4)$ アルキル-アリール；又は非置換アリール- (C_1-C_4) アルキル基を指す。 R' 及び R'' が同じ窒素原子に結合するとき、それらは窒素原子と一緒にあって、5-、6-、又は7員環を形成することができる。例えば、 $-NR'R''$ は、1-ピロリジニル、及び4-モルホリニルを含むことを意味する。

10

【0085】

典型的には、アルキル基は、0から3個の置換基を有し、本発明では2個以下の置換基を有するこれらの基が好ましい。より好ましくは、アルキル基は、非置換又は一置換である。最も好ましくは、アルキル基は非置換である。上記置換基の議論から、当業者は、用語「アルキル」が、トリハロアルキル(例えば、 $-CF_3$ 及び $-CH_2CF_3$)のような基を含むことが意図されていることを理解する。

20

【0086】

アルキル基のための好ましい置換基は、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、ハロゲン、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NR'-SO_2NR''R''''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R$ 、 $-CN$ 、 $-(C_2-C_5)$ アルキニル、 $-(C_2-C_5)$ アルケニル、 R' 、及び $-NO_2$ から選択され、 R' 及び R'' は上記定義の通りである。更に好ましい置換基は、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 、ハロゲン、 $-OC(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NR'-SO_2NR''R''''$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R$ 、 $-CN$ 、 $-(C_2-C_5)$ アルキニル、 $-(C_2-C_5)$ アルケニル、及び $-NO_2$ から選択される。

30

【0087】

同様に、アリール及びヘテロアリール基のための置換基は様々であり、0個から芳香環系上の空の原子価(open valence)の合計数までの範囲の数の、 $-ハロゲン$ 、 $-OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''C(O)2R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R''''$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)2R'$ 、 $-S(O)2NR'R''$ 、 $-N3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、ペルフルオロ(C_1-C_4)アルコキシ、及びペルフルオロ(C_1-C_4)アルキルから選択され、 R' 、 R'' 、及び R'''' は、独立して、水素、非置換(C_1-C_8)アルキル及びヘテロアルキル；非置換アリール及びヘテロアリール；非置換アリール- (C_1-C_4) アルキル；非置換アリール- $O-(C_1-C_4)$ アルキル；非置換 $-(C_2-C_5)$ アルキニル；及び非置換 $-(C_2-C_5)$ アルケニルから選択される。

40

【0088】

アリール又はヘテロアリール環の隣接する原子上の2個の置換基は、式 $-T-C(O)-CH_2)_q-U-$ (式中、 T 及び U は、独立して、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、

50

又は一重結合であり、 q は 0 から 2 の整数である。) の置換基によって置換されていてもよい。あるいは、アリール又はヘテロアリール環の隣接する原子上の 2 個の置換基は、式 $-A-(CH_2)_r-B-$ (式中、 A 及び B は、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$ 、又は一重結合であり、 r は 1 から 3 の整数である。) の置換基によって置換されていてもよい。このように形成される新規環の一重結合のうち 1 個は、二重結合によって置換されていてもよい。あるいは、アリール又はヘテロアリール環の隣接する原子上の 2 個の置換基は、式 $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$ (式中、 s 及び t は、独立して、0 から 3 の整数であり、 X は、 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、又は $-S(O)_2NR'-$ である。) の置換基によって置換されていてもよい。 $-NR'-$ 及び $-S(O)_2NR'-$ 中の置換基 R' は、水素又は非置換 (C_1-C_6) アルキルから選択される。そうでなければ、 R' は上記定義の通りである。

10

【0089】

本明細書で使用する時、用語「ヘテロ原子」は、酸素 (O)、窒素 (N)、及び硫黄 (S) を含むことを意味する。

【0090】

用語「製薬上許容できる塩」は、本明細書に記載する化合物上で見られる特定の置換基に応じて、比較的非毒性の酸又は塩基を用いて調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。本発明の化合物が比較酸性である官能基を含有するとき、未希釈又は好適な不活性溶媒中で、このような化合物の中性型を十分な量の所望の塩基と接触させることにより、塩基付加塩を得ることができる。製薬上許容できる塩基付加塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、若しくはマグネシウム塩、又は同様の塩が挙げられる。本発明の化合物が比較塩基性である官能基を含有するとき、未希釈又は好適な不活性溶媒中で、このような化合物の中性型を十分な量の所望の酸と接触させることにより、酸付加塩を得ることができる。製薬上許容できる酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、又は亜リン酸等のような無機塩に由来するもの、並びに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸等のような比較的非毒性である有機酸に由来するものが挙げられる。また、アルギニン等のようなアミノ酸の塩、及びグルクロン酸、又はガラクトン酸等のような有機酸塩 (例えば、Berge et al. (1977) J. Pharm. Sci. 66: 1-19 を参照のこと) も含まれる。本発明の特定の具体的な化合物は、化合物が塩基又は酸付加塩のいずれかに変換されるのを可能にする、塩基性及び酸性官能基を両方含有する。

20

30

【0091】

化合物の中性型は、塩を塩基又は酸と接触させ、従来方式で親化合物を単離することにより再生できる。化合物の親型は、種々の塩型と、極性溶媒への溶解度のようなある種の物理的特性が異なるが、その他の点では、塩は本発明の目的のためには化合物の親型と同等である。

40

【0092】

塩型に加えて、本発明は、プロドラッグ型である化合物を提供する。本明細書に記載する化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で容易に化学変化を受けて、本発明の化合物を提供する化合物である。更に、プロドラッグは、エキソビボ環境において化学的又は生化学的方法により本発明の化合物に変換され得る。例えば、プロドラッグは、好適な酵素又は化学試薬とともに経皮貼布リザーバ内に置かれたとき、本発明の化合物にゆっくりと変換され得る。プロドラッグは、一部の状況下で、親薬物よりも投与が容易である場合があるため、有用であることが多い。例えば、プロドラッグは、経口投与により生体適合性になる場合があるが、一方親薬物はそうではない。プロドラッグはまた、親薬物に比べて、医薬組成物中での溶解度が改善される場合もある。プロドラッグの加水分解又は酸化的

50

活性化に依存するもののような、広範なプロドラッグ誘導体が当該技術分野において既知である。プロドラッグの例は、制限されるものではないが、エステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、次いで活性実体であるカルボン酸に代謝的に加水分解される本発明の化合物である。更なる例としては、化合物のペプチジル誘導体が挙げられる。

【0093】

本明細書で使用するとき、「溶媒和化合物」は、更に非共有分子間力により結合した、化学量論的又は非化学量論的量の溶媒を含む、本発明の化合物又はその塩を指す。溶媒が水である場合、溶媒和化合物は水和物である。いくつかの実施形態では、化合物、化合物の塩類、化合物の互変異性体、及び互変異性体の塩類は、化合物又は塩が溶媒和化合物又は水和物であるように、溶媒又は水を含んでもよい。

10

【0094】

本発明の特定の化合物は、複数の結晶形又は非晶形で存在してもよい。一般に、全ての物理的形態は、本発明により想到される用途に対して同等であり、本発明の範囲内であることが意図される。

【0095】

当業者に既知であるように、本発明の特定の化合物は、1種以上の互変異性体形で存在し得る。1種の化学構造を用いて1種の互変異性体形しか表すことができないため、便宜的に、所与の構造式の化合物への参照は、構造式により表される構造の互変異性体を含むことを理解されたい。

【0096】

本発明の特定の化合物は、不斉炭素原子（光学的中心）又は二重結合を保有し、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、幾何異性体、及び個々の異性体は全て本発明の範囲内に包含されることを意図する。更に、互いに結合した2個の芳香環又は芳香族複素環周りの束縛回転から生じるもののようなアトロプ異性体及びその混合物が、本発明の範囲内に包含されることを意図する。

20

【0097】

本明細書で使用するとき、及び特に明記しない限り、用語「立体異性体」又は「立体異性的に純粋な」は、化合物の他の立体異性体を実質的に含まない化合物の1種の立体異性体を意味する。例えば、1個のキラル中心を有する立体異性的に純粋な化合物は、化合物の逆の鏡像異性体を実質的に含まない。2個のキラル中心を有する立体異性的に純粋な化合物は、化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的な立体異性的に純粋な化合物は、約80重量%超の化合物の一方の立体異性体及び約20重量%未満の化合物の他の立体異性体を含み、より好ましくは、約90重量%超の化合物の一方の立体異性体及び約10重量%未満の化合物の他の立体異性体を含み、更により好ましくは、約95重量%超の化合物の一方の立体異性体及び約5重量%未満の化合物の他の立体異性体を含み、最も好ましくは、約97重量%超の化合物の一方の立体異性体及び約3重量%未満の化合物の他の立体異性体を含む。構造又は構造の一部の立体化学が、例えば、太線又は破線で示されない場合、構造又は構造の一部は、その全ての立体異性体を包含すると解釈されたい。波線で描かれた結合は、両方の立体異性体が包含されることを示す。

30

【0098】

本発明の種々の化合物は、1個以上のキラル中心を含有し、鏡像異性体のラセミ混合物、ジアステレオマー又は鏡像異性的に若しくは光学的に純粋な化合物の混合物として存在し得る。本発明は、このような化合物の立体異性的に純粋な形の使用に加えて、これらの形の混合物の使用を包含する。例えば、等しい量又は等しくない量の、本発明の特定の化合物の鏡像異性体を含む混合物を、本発明の方法及び組成物で用いることができる。これらの異性体は、不斉合成されてもよく、又はキラルカラム若しくはキラル分割剤のような標準的な技術を用いて分割されてもよい。例えば、Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al. (1997) *Tetrahedron*

40

50

33:2725; Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 及び Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972) を参照のこと。

【0099】

本発明の化合物はまた、このような化合物を構成する1個以上の原子において、不自然な比率の原子同位体を含有してもよい。例えば、化合物は、例えば、三重水素 (^3H)、ヨウ素-125 (^{125}I)、又は炭素-14 (^{14}C) のような、放射性同位体で放射標識されてもよい。放射標識された化合物は、治療剤又は予防剤、研究用試薬、例えば、GPR40 アッセイ試薬、及び診断剤、例えば、インビボ造影剤として有用である。本発明の化合物の全ての同位体変化は、放射性であろうとなかろうと、本発明の範囲内に包含されることを意図する。例えば、変数がHであると言われる場合、これは変数が重水素 (D) 又は三重水素 (T) であってもよいことを意味する。

10

【0100】

発明の実施形態

1つの態様では、GPR40を調節する化合物のクラスが本明細書に記載される。生物学的環境 (例えば、細胞の種類、対象の病態等) に応じて、これらの化合物は、GPR40の作用を調節、例えば、活性化又は阻害することができる。GPR40を調節することにより、化合物は、対象中のインスリン濃度を調整することができる治療剤として用いられる。化合物は、GPR40の調節に応答する及び/又はGPR40により媒介される及び/又は膵β細胞により媒介される、疾患並びに症状を調節するための治療剤として用いられる。上述のように、このような疾患及び症状の例としては、糖尿病、肥満、高血糖症、耐糖能障害、インスリン耐性、癌、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポ蛋白血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、ケトアシドーシス、低血糖症、メタボリックシンドローム、X症候群、心臓血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎臓病、腎症、血栓障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、皮膚症、消化不良、及び浮腫が挙げられる。更に、化合物は、これらの疾患及び障害 (例えば、2型糖尿病、性機能障害、消化不良等) の合併症の治療及び/又は予防に有用である。

20

30

【0101】

本発明の化合物は、GPR40との相互作用によりその効果を発揮すると考えられるが、化合物が作用する作用機序は本発明の実施形態を限定しない。

【0102】

本発明により想到される化合物としては、本明細書に提供する代表的な化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0103】

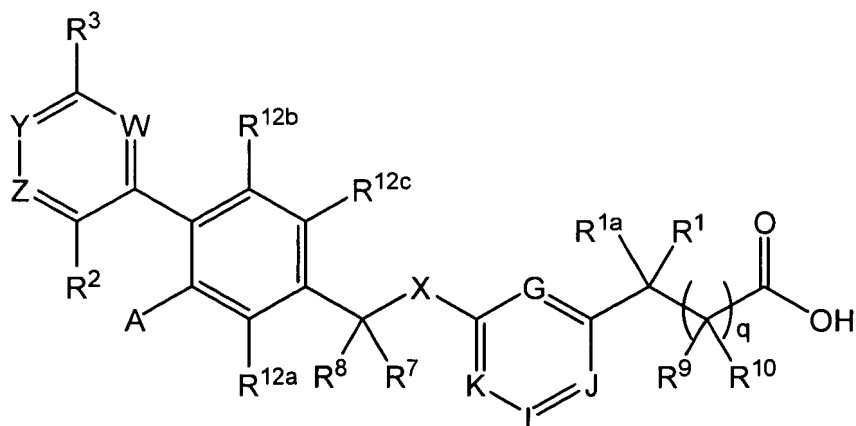
化合物

1つの態様では、本発明は、式 I

【0104】

40

【化 1 1】



I

を有する化合物、若しくはその製薬上許容できる塩、立体異性体、 $C_1 - C_6$ アルキルエステル、又はこれらの混合物を提供し、
式中、

Gは、N又は CR^{11a} から選択され、

Jは、N又は CR^{11b} から選択され、

Lは、N又は CR^{11c} から選択され、

Kは、N又は CR^{11d} から選択され、

G、J、L、及びKのうち0又は1個はNであり、

Aは、 $-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-(C_1 - C_{12})$ アルキル- $O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(C_1 - C_{12})$ アルキル-OH、 $-(C_1 - C_{12})$ アルキル- $O-(C_2 - C_4)$ アルケニル、 $-(C_2 - C_{12})$ アルケニル- $O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(C_2 - C_{12})$ アルケニル-OH、 $-(C_2 - C_{12})$ アルケニル- $O-(C_2 - C_4)$ アルケニル、 $-O-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-O-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-O-(C_1 - C_4)$ アルキル-アリール、 $-S-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-S-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-S(O)-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-S(O)-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-S(O)_2-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-S(O)_2-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、環員のうち1又は2個がN、O、又はSから選択されるヘテロ原子である4から7個の環員を含む複素環であって、前記複素環が環員間に0又は1個の二重結合を有し、非置換又は1から4個の $(C_1 - C_2)$ アルキル基で置換される複素環、 $(C_1 - C_4)$ アルキル-ヘテロシクリルであって、前記 $(C_1 - C_4)$ アルキル-ヘテロシクリルのヘテロシクリルが、環員のうち1又は2個がN、O、又はSから選択されるヘテロ原子である4から7個の環員を含み、前記複素環が環員間に0又は1個の二重結合を有し、非置換又は1から4個の $(C_1 - C_2)$ アルキル基で置換される $(C_1 - C_4)$ アルキル-ヘテロシクリル、又は $-O-$ ヘテロシクリルであって、前記 $-O-$ ヘテロシクリルのヘテロシクリルが、環員のうち1又は2個がN、O、又はSから選択されるヘテロ原子である4から7個の環員を含み、前記複素環が環員間に0又は1個の二重結合を有し、非置換又は1から4個の $(C_1 - C_2)$ アルキル基で置換される $-O-$ ヘテロシクリルから選択され、更に、 $-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-(C_1 - C_{12})$ アルキル- $O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(C_1 - C_{12})$ アルキル-OH、 $-(C_1 - C_{12})$ アルキル- $O-(C_2 - C_4)$ アルケニル、 $-(C_2 - C_{12})$ アルケニル- $O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(C_2 - C_{12})$ アルケニル-OH、 $-(C_2 - C_{12})$ アルケニル- $O-(C_2 - C_4)$ アルケニル、 $-O-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-O-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、及び $-O-(C_1 - C_4)$ アルキル-アリールのアルキル及びアルケニル基は、非置換又は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $(=O)$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-N((C_1 - C_4)$ アルキル) $_2$ 、アリール、非置換 $(C_1 - C_2)$ アルキル、又は

非置換-O-(C₁-C₂)アルキルから選択される1から4個の置換基で置換され、

Xは、O、S、又はNR^aであり、ここでR^aは、-H又は-(C₁-C₆)アルキル基から選択され、

W、Y、及びZは、N又はCR^{1 3}から選択され、ここでW、Y、及びZのうち0、1、又は2個はNであり、更にR²が-Fである場合、ZはNではなく、

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

R^{1 a}は、-H及び-(C₁-C₄)アルキルから選択され、

又はR¹及びR^{1 a}は、一緒になって、0、1、又は2個のヘテロ原子がO、N、又はSから選択される3から7員環を形成することができ、 10

R²は、-H、-F、-CF₃、又は-O-(C₁-C₆)アルキルから選択され、

R³は、-H、-F、-Cl、-OH、-(C₁-C₄)アルキル、-O-(C₁-C₃)アルキル、又は-S-(C₁-C₂)アルキルであり、

R⁷及びR⁸は、独立して、-H及び-(C₁-C₄)アルキルから選択され、

R⁹及びR^{1 0}は、独立して、-H及び-(C₁-C₄)アルキルから選択され、

R^{1 1 a}、R^{1 1 b}、R^{1 1 c}、及びR^{1 1 d}はそれぞれ、独立して、-H、-F、-Cl、-(C₁-C₄)アルキル、又は-O-(C₁-C₄)アルキルから選択され、GがNである場合R^{1 1 a}は存在せず、JがNである場合R^{1 1 b}は存在せず、LがNである場合R^{1 1 c}は存在せず、又はKがNである場合R^{1 1 d}は存在せず、 20

R^{1 2 a}、R^{1 2 b}、及びR^{1 2 c}はそれぞれ、独立して、-H、-F、-Cl、-(C₁-C₄)アルキル、又は-O-(C₁-C₄)アルキルから選択され、

R^{1 3}は、-H、-F、-(C₁-C₄)アルキル、及び-O-(C₁-C₄)アルキルから選択され、

qは1又は2である。

【0105】

別の態様では、本発明は、式Iの化合物、若しくはその製薬上許容できる塩、立体異性体、C₁-C₆アルキルエステル、又はこれらの混合物を提供し、
式中、

Gは、N又はCR^{1 1 a}から選択され、 30

Jは、N又はCR^{1 1 b}から選択され、

Lは、N又はCR^{1 1 c}から選択され、

Kは、N又はCR^{1 1 d}から選択され、

G、J、L、及びKのうち0又は1個はNであり、

Aは、-(C₁-C_{1 2})アルキル、-(C₂-C_{1 2})アルケニル、-O-(C₁-C_{1 2})アルキル、-O-(C₂-C_{1 2})アルケニル、-O-(C₁-C₄)アルキル-アリール、又は、環員のうち1又は2個がN又はOから選択されるヘテロ原子である4から7個の環員を含む複素環であって、前記複素環が環員間に0又は1個の二重結合を有する複素環から選択され、

Xは、O、S、又はNR^aであり、ここでR^aは、H又は(C₁-C₆)アルキル基から選択され、 40

W、Y、及びZは、N又はCR^{1 3}から選択され、ここでW、Y、及びZのうち0又は1個はNであり、更にR²がFである場合、ZはNではなく、

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

R^{1 a}は、H及び(C₁-C₄)アルキルから選択され、

R²は、H、F、CF₃、又は(C₁-C₆)アルコキシから選択され、

R³は、H、-OH、-O(C₁-C₂)アルキル、又は-S(C₁-C₂)アルキルであり、 50

R^7 及び R^8 は、独立して、H 及び $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、
 R^9 及び R^{10} は、独立して、H 及び $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、
 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、及び R^{11d} はそれぞれ、独立して、H、F、Cl、
 $(C_1 - C_4)$ アルキル、又は $(C_1 - C_4)$ アルコキシから選択され、G が N である場
 合 R^{11a} は存在せず、J が N である場合 R^{11b} は存在せず、L が N である場合 R^{11c}
 は存在せず、又は K が N である場合 R^{11d} は存在せず、
 R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} はそれぞれ、独立して、H、F、Cl、 $(C_1 - C_4)$
 アルキル、又は $(C_1 - C_4)$ アルコキシから選択され、
 R^{13} は、H、F、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、及び $-O-(C_1 - C_4)$ アルキルから
 選択され、

10

q は 1 又は 2 である。

【0106】

別の態様では、本発明は、式 I の化合物、若しくはその製薬上許容できる塩、立体異性
 体、 $C_1 - C_6$ アルキルエステル、又はこれらの混合物を提供し、
 式中、

G は、N 又は CR^{11a} から選択され、
 J は、N 又は CR^{11b} から選択され、
 L は、N 又は CR^{11c} から選択され、
 K は、N 又は CR^{11d} から選択され、
 G、J、L、及び K のうち 0 又は 1 個は N であり、
 A は、 $(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-O-(C_1 - C_{12})$
 $(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-O-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、 $-O-(C_1 - C_4)$ アルキル-ア
 リール、又は、環員のうち 1 又は 2 個が N 又は O から選択されるヘテロ原子である 4 から
 7 個の環員を含む複素環であって、前記複素環が環員間に 0 又は 1 個の二重結合を有する
 複素環から選択され、

20

X は、O 又は S であり、
 W、Y、及び Z は、N 又は CR^{13} から選択され、ここで W、Y、及び Z のうち 0 又は
 1 個は N であり、更に R^2 が F である場合、Z は N ではなく、
 R^1 は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ ア
 ルキニル、 $-(C_1 - C_4)$ アルキル- $O-(C_1 - C_4)$ アルキル、ヘテロシクリル、
 アリール、又はヘテロアリールから選択され、
 R^{1a} は、H 及び $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、
 R^2 は、H、F、 CF_3 、又は $(C_1 - C_6)$ アルコキシから選択され、
 R^3 は、H、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 - C_2)$ アルキル、又は $-S-(C_1 - C_2)$ アル
 キルであり、

30

R^7 及び R^8 は、独立して、H 及び $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、
 R^9 及び R^{10} は、独立して、H 及び $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、
 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、及び R^{11d} はそれぞれ、独立して、H、F、Cl、
 $(C_1 - C_4)$ アルキル、又は $(C_1 - C_4)$ アルコキシから選択され、G が N である場
 合 R^{11a} は存在せず、J が N である場合 R^{11b} は存在せず、L が N である場合 R^{11c}
 は存在せず、又は K が N である場合 R^{11d} は存在せず、
 R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} はそれぞれ、独立して、H、F、Cl、 $(C_1 - C_4)$
 アルキル、又は $(C_1 - C_4)$ アルコキシから選択され、
 R^{13} は、H、F、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、及び $-O-(C_1 - C_4)$ アルキルから
 選択され、

40

q は 1 又は 2 である。

【0107】

いくつかの実施形態では、
 X は、O、S、又は NR^a であり、ここで R^a は、H 又は非置換 $(C_1 - C_6)$ アルキ
 ル基から選択され、

50

R^1 は、H、非置換—(C_1-C_6) アルキル、非置換—(C_2-C_6) アルケニル、非置換—(C_2-C_6) アルキニル、—(C_1-C_4) アルキル—O—(C_1-C_4) アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、—F 若しくは—OH から選択される 1 から 3 個の置換基によって置換された—(C_1-C_6) アルキル、又は—F 若しくは—OH から選択される 1 から 3 個の置換基によって置換された—(C_2-C_6) アルケニルから選択され、

R^{1a} は、H、非置換—(C_1-C_4) アルキル、又は F 及び OH から選択される 1 から 3 個の置換基によって置換された—(C_1-C_4) アルキルから選択され、

又は、 R^1 及び R^{1a} は、一緒になって、0、1、又は 2 個のヘテロ原子が O、N、又は S から選択される 3 から 7 員環を形成することができ、

R^2 は、—H、—F、— CF_3 、又は—O—(C_1-C_6) アルキルから選択され、

R^3 は、—H、—F、—Cl、—OH、—S(C_1-C_2) アルキル、非置換—(C_1-C_4) アルキル、非置換—O(C_1-C_3) アルキル、—F、—OH、(=O)、若しくは—O(C_1-C_2) アルキルから選択される 1 から 3 個の置換基によって置換された—(C_1-C_4) アルキル、又は置換—O(C_1-C_3) アルキルであって、前記置換—O(C_1-C_3) アルキルのアルキル基が—F、—OH、若しくは—O(C_1-C_2) アルキルから選択される 1 から 3 個の置換基によって置換された置換—O(C_1-C_3) アルキルであり、

R^7 及び R^8 は、独立して、H 及び非置換—(C_1-C_4) アルキルから選択され、

R^9 及び R^{10} は、独立して、H 及び非置換—(C_1-C_4) アルキルから選択され、

R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、及び R^{11d} はそれぞれ、独立して、—H、—F、—Cl、—(C_1-C_4) アルキル、—O(C_1-C_4) アルキル、又は— CF_3 から選択され、G が N である場合 R^{11a} は存在せず、J が N である場合 R^{11b} は存在せず、L が N である場合 R^{11c} は存在せず、又は K が N である場合 R^{11d} は存在せず、

R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} はそれぞれ、独立して、—H、—F、—Cl、非置換—(C_1-C_4) アルキル、 CF_3 、又は—O(C_1-C_4) アルキルから選択され、

R^{13} は、—H、—F、—(C_1-C_4) アルキル、及び—O—(C_1-C_4) アルキルから選択される。いくつかのこのような実施形態では、q は 1 である。

【0108】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、非置換—(C_1-C_6) アルキル、非置換—(C_2-C_6) アルケニル、非置換—(C_2-C_6) アルキニル、—(C_1-C_4) アルキル—O—(C_1-C_4) アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、—F 若しくは—OH から選択される 1 から 3 個の置換基によって置換された—(C_1-C_6) アルキル、又は—F 若しくは—OH から選択される 1 から 3 個の置換基によって置換された—(C_2-C_6) アルケニルから選択される。

【0109】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} は、H、非置換—(C_1-C_4) アルキル、又は F 及び OH から選択される 1 から 3 個の置換基によって置換された—(C_1-C_4) アルキルから選択され、又は、 R^1 及び R^{1a} は、一緒になって、0、1、又は 2 個のヘテロ原子が O、N、又は S から選択される 3 から 7 員環を形成することができる。

【0110】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、—H、—F、—Cl、—OH、—S(C_1-C_2) アルキル、非置換—(C_1-C_4) アルキル、非置換—O(C_1-C_3) アルキル、—F、—OH、(=O)、若しくは—O(C_1-C_2) アルキルから選択される 1 から 3 個の置換基によって置換された—(C_1-C_4) アルキル、又は置換—O(C_1-C_3) アルキルであって、前記置換—O(C_1-C_3) アルキルのアルキル基が—F、—OH、若しくは—O(C_1-C_2) アルキルから選択される 1 から 3 個の置換基によって置換された置換—O(C_1-C_3) アルキルである。

【0111】

いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 は、独立して、H 及び非置換—(C_1-C_4)

10

20

30

40

50

アルキルから選択される。

【0112】

いくつかの実施形態では、 R^9 及び R^{10} は、独立して、H 及び非置換 $-(C_1-C_4)$ アルキルから選択される。

【0113】

いくつかの実施形態では、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、及び R^{11d} はそれぞれ、独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-O(C_1-C_4)$ アルキル、又は $-CF_3$ から選択され、G が N である場合 R^{11a} は存在せず、J が N である場合 R^{11b} は存在せず、L が N である場合 R^{11c} は存在せず、又は K が N である場合 R^{11d} は存在しない。

10

【0114】

いくつかの実施形態では、 R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} はそれぞれ、独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、非置換 $-(C_1-C_4)$ アルキル、 CF_3 、又は $-O(C_1-C_4)$ アルキルから選択される。

【0115】

いくつかの実施形態では、 R^{13} は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-(C_1-C_4)$ アルキル、及び $O-(C_1-C_4)$ アルキルから選択される。

【0116】

いくつかの実施形態では、A は、 $-(C_4-C_{12})$ アルキル、 $-(C_4-C_{12})$ アルケニル、 $-(C_3-C_{12})$ アルキル- $O-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(C_3-C_{12})$ アルキル-OH、 $-(C_3-C_{12})$ アルケニル- $O-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(C_3-C_{12})$ アルケニル-OH、 $-O-(C_4-C_{12})$ アルキル、 $-O-(C_4-C_{12})$ アルケニル、環員のうち 1 又は 2 個が N、又は O から選択されるヘテロ原子である 4 から 7 個の環員を含む複素環であって、前記複素環が環員間に 0 又は 1 個の二重結合を有し、非置換又は 1 から 4 個の (C_1-C_2) アルキル基で置換される複素環、 $-(C_1-C_4)$ アルキル-ヘテロシクリルであって、前記 $-(C_1-C_4)$ アルキル-ヘテロシクリルのヘテロシクリルが、環員のうち 1 又は 2 個が N、又は O から選択されるヘテロ原子である 4 から 7 個の環員を含み、前記複素環が環員間に 0 又は 1 個の二重結合を有し、非置換又は 1 から 4 個の (C_1-C_2) アルキル基で置換される $-(C_1-C_4)$ アルキル-ヘテロシクリル、又は $-O-$ ヘテロシクリルであって、前記 $-O-$ ヘテロシクリルのヘテロシクリルが、環員のうち 1 又は 2 個が N、又は O から選択されるヘテロ原子である 4 から 7 個の環員を含み、前記複素環が環員間に 0 又は 1 個の二重結合を有し、非置換又は 1 から 4 個の (C_1-C_2) アルキル基で置換される $-O-$ ヘテロシクリルから選択され、更に、 $-(C_4-C_{12})$ アルキル、 $-(C_4-C_{12})$ アルケニル、 $-(C_3-C_{12})$ アルキル- $O-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(C_3-C_{12})$ アルキル-OH、 $-(C_3-C_{12})$ アルケニル- $O-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(C_3-C_{12})$ アルケニル-OH、 $-O-(C_4-C_{12})$ アルキル、又は $-O-(C_4-C_{12})$ アルケニルのアルキル及びアルケニル基は、非置換又は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $(=O)$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $-N((C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ 、アリール、非置換 $-O-(C_1-C_2)$ アルキル、又は非置換 $-(C_1-C_2)$ アルキルから選択される 1 から 4 個の置換基で置換される。いくつかのこのような実施形態では、A は、 $-(C_4-C_{12})$ アルキル、 $-(C_4-C_{12})$ アルケニル、 $-(C_3-C_{12})$ アルキル- $O-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(C_3-C_{12})$ アルキル-OH、 $-(C_3-C_{12})$ アルケニル- $O-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(C_3-C_{12})$ アルケニル-OH、 $-O-(C_4-C_{12})$ アルキル、又は $-O-(C_4-C_{12})$ アルケニルから選択され、 $-(C_4-C_{12})$ アルキル、 $-(C_4-C_{12})$ アルケニル、 $-(C_3-C_{12})$ アルキル- $O-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(C_3-C_{12})$ アルキル-OH、 $-(C_3-C_{12})$ アルケニル- $O-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(C_3-C_{12})$ アルケニル-OH、 $-O-(C_4-C_{12})$ アルキル、又は $-O-(C_4-C_{12})$ アルケニルのアルキル及びアルケニル基は、非置換又は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $(=O)$ 、 $-NH_2$ 、 $-$

20

30

40

50

NH (C₁ - C₄) アルキル、又は -N ((C₁ - C₄) アルキル)₂、非置換 -O- (C₁ - C₂) アルキル、又は非置換 - (C₁ - C₂) アルキルから選択される 1 から 4 個の置換基で置換される。いくつかのこのような実施形態では、A は、- (C₄ - C₁₂) アルキル、- (C₄ - C₁₂) アルケニル、- (C₃ - C₁₂) アルキル - O - (C₁ - C₄) アルキル、- (C₃ - C₁₂) アルキル - OH、- (C₃ - C₁₂) アルケニル - O - (C₁ - C₄) アルキル、- (C₃ - C₁₂) アルケニル - OH から選択され、- (C₄ - C₁₂) アルキル、- (C₄ - C₁₂) アルケニル、- (C₃ - C₁₂) アルキル - O - (C₁ - C₄) アルキル、- (C₃ - C₁₂) アルキル - O - H、- (C₃ - C₁₂) アルケニル - O - (C₁ - C₄) アルキル、又は - (C₃ - C₁₂) アルケニル - OH のアルキル及びアルケニル基は、非置換又は、- F、- OH、非置換 - O - (C₁ - C₂) アルキル、又は非置換 - (C₁ - C₂) アルキルから選択される 1 から 4 個の置換基で置換される。いくつかのこのような実施形態では、A は、1 から 4 個のメチル基を含む 5 から 7 員シクロアルキル又はシクロアルケニル基である。他の実施形態では、A は、- (C₃ - C₁₂) アルキル - O - (C₁ - C₄) アルキル、- (C₃ - C₁₂) アルキル - OH、- (C₃ - C₁₂) アルケニル - O - (C₁ - C₄) アルキル、又は - (C₃ - C₁₂) アルケニル - OH である。いくつかの実施形態では、- (C₃ - C₁₂) アルキル - O - (C₁ - C₄) アルキル、- (C₃ - C₁₂) アルキル - OH、- (C₃ - C₁₂) アルケニル - O - (C₁ - C₄) アルキル、又は - (C₃ - C₁₂) アルケニル - OH のアルキル及びアルケニル基は、それぞれ、非置換であるが、一方他の実施形態では、- OH、非置換 - O - (C₁ - C₂) アルキル、又は非置換 - (C₁ - C₂) アルキルから選択される 1 から 4 個の置換基で置換される。いくつかの実施形態では、A は、- (C₄ - C₈) アルキル - O - (C₁ - C₂) アルキル、- (C₄ - C₈) アルキル - OH、- (C₄ - C₈) アルケニル - O - (C₁ - C₂) アルキル、又は - (C₄ - C₈) アルケニル - OH であり、- (C₄ - C₈) アルキル - O - (C₁ - C₂) アルキル、- (C₄ - C₈) アルキル - OH、- (C₄ - C₈) アルケニル - O - (C₁ - C₂) アルキル、又は - (C₄ - C₈) アルケニル - OH のアルキル及びアルケニル基は、それぞれ、非置換、又は - OH、非置換 - O - (C₁ - C₂) アルキル、又は非置換 - (C₁ - C₂) アルキルから選択される 1 個の置換基で置換される。いくつかの実施形態では、アルキル又はアルケニル基の少なくとも 1 個は分岐しており、C₃ - C₇ シクロアルキル環を含む。したがって、いくつかの実施形態では、A は、

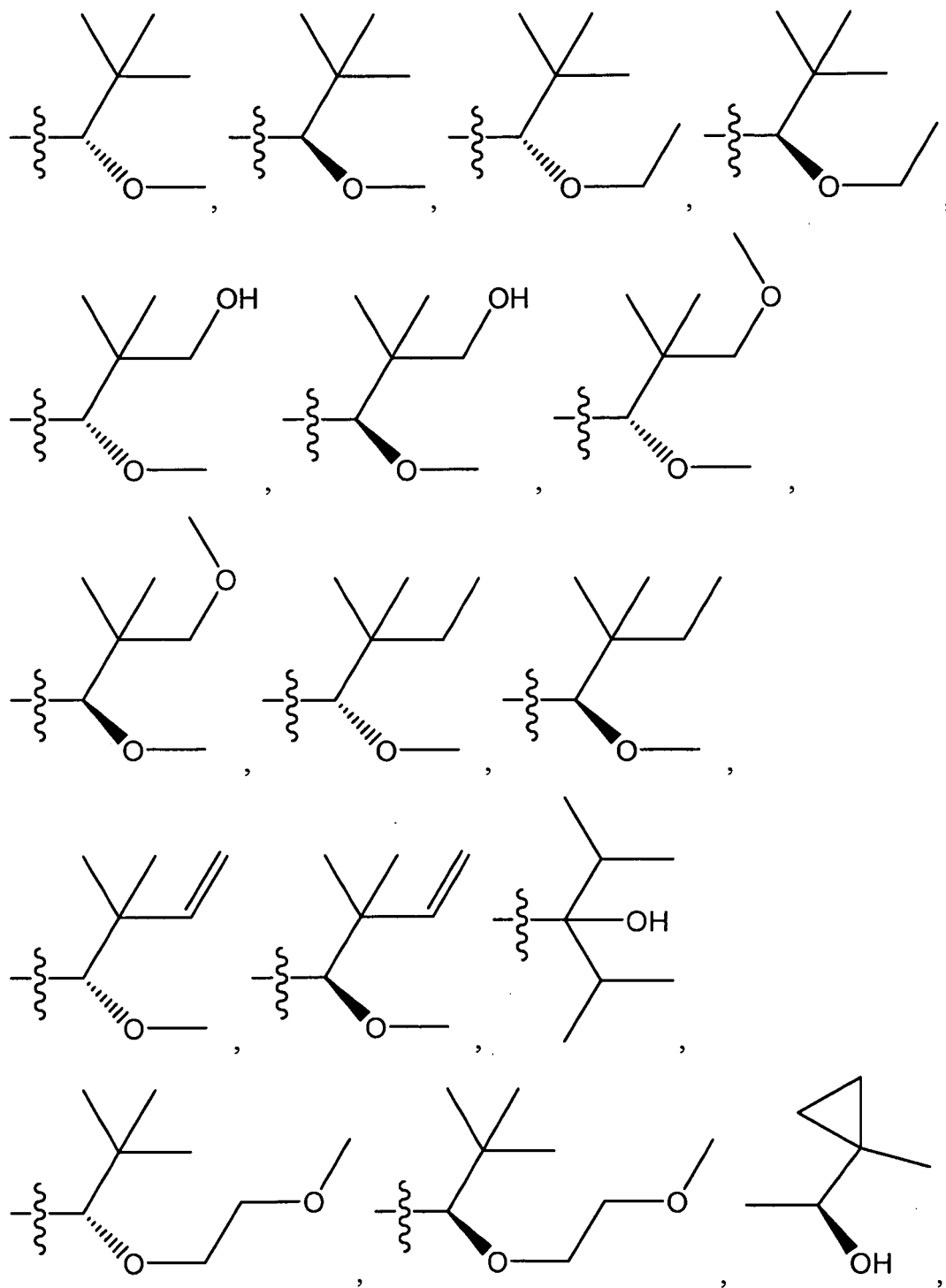
【0117】

10

20

30

【化 1 2】

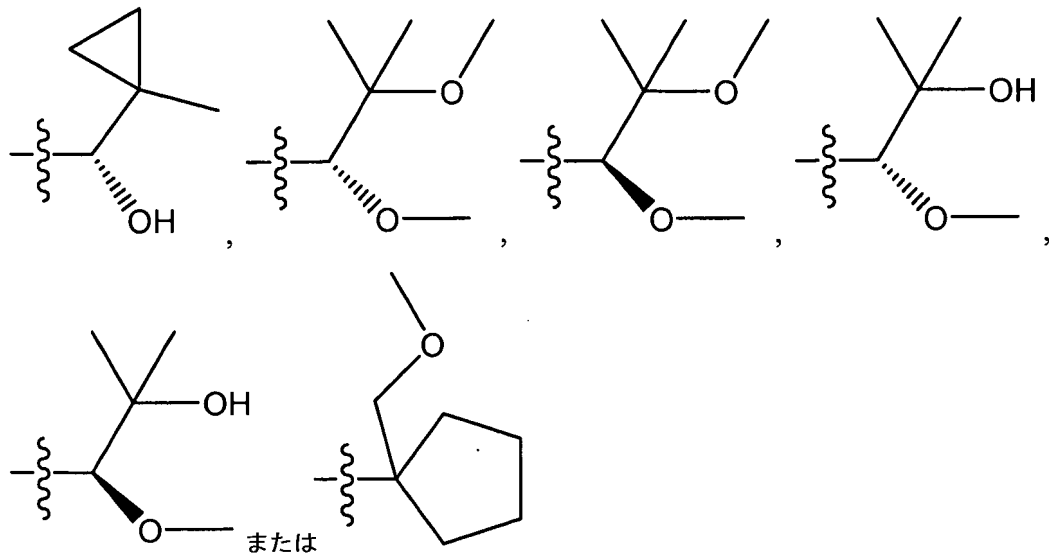


10

20

30

40



10

から選択される。

【0118】

いくつかの実施形態では、XはOである。他の実施形態では、XはSである。更なる実施形態では、XはNR^aである。いくつかの実施形態では、XはNR^aであり、R^aはH又はメチルから選択される。更に他の実施形態では、XはNR^aであり、R^aはHである。

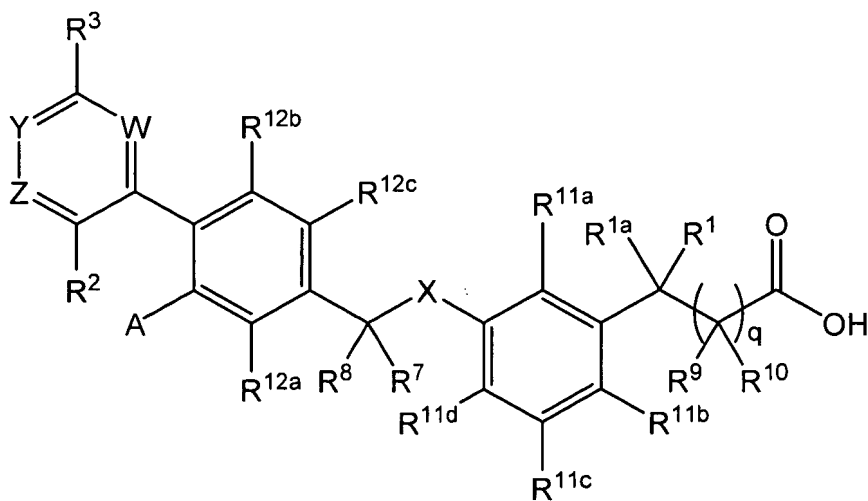
20

【0119】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、式I'

【0120】

【化13】



30

I'

40

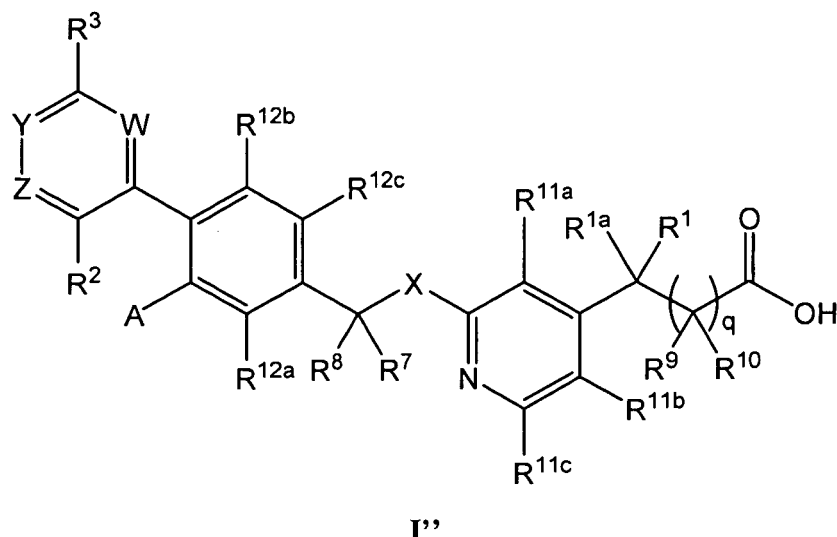
の化合物、若しくはその製薬上許容できる塩、立体異性体、C₁ - C₆ アルキルエステル、又はこれらの混合物であり、式中、各変数は、式Iの化合物に関して上に記載した値を有する。

【0121】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、式I''

【0122】

【化 1 4】



の化合物、若しくはその製薬上許容できる塩、立体異性体、 $C_1 - C_6$ アルキルエステル、又はこれらの混合物であり、式中、各変数は、式 I の化合物に関して上に記載した値を有する。

【0123】

いくつかの実施形態では、Gは CR^{11a} であり、Jは CR^{11b} であり、Lは CR^{11c} であり、Kは CR^{11d} である。いくつかのこのような実施形態では、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、及び R^{11d} は、それぞれHである。いくつかのこのような実施形態では、 R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} は、それぞれHである。他のこのような実施形態では、 R^{12a} 及び R^{12b} はHであり、 R^{12c} はFである。更なる他のこのような実施形態では、 R^{12b} 及び R^{12c} はHであり、 R^{12a} はFである。更に他のこのような実施形態では、 R^{12a} 及び R^{12c} はHであり、 R^{12b} はFである。他のこのような実施形態では、 R^{11a} はFであり、 R^{11b} 、 R^{11c} 、及び R^{11d} はそれぞれHである。他のこのような実施形態では、 R^{11b} はFであり、 R^{11a} 、 R^{11c} 、及び R^{11d} はそれぞれHである。他のこのような実施形態では、 R^{11c} はFであり、 R^{11a} 、 R^{11b} 、及び R^{11d} はそれぞれHである。他のこのような実施形態では、 R^{11d} はFであり、 R^{11a} 、 R^{11b} 、及び R^{11c} はそれぞれHである。他の実施形態では、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、及び R^{11d} がHである場合、又は R^{11a} がFであり、 R^{11b} 、 R^{11c} 、及び R^{11d} がそれぞれHである場合、 R^{12c} はFであり、 R^{12a} はHであり、 R^{12b} はHである。

【0124】

いくつかの実施形態では、Gは CR^{11a} であり、Jは CR^{11b} であり、Lは CR^{11c} であり、KはNである。いくつかのこのような実施形態では、 R^{11a} 、 R^{11b} 、及び R^{11c} は、それぞれHである。いくつかのこのような実施形態では、 R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} は、それぞれHである。いくつかのこのような実施形態では、 R^{11a} はHであり、WはC-Hであり、YはC-Hであり、ZはC-Hであり、 R^7 はHであり、 R^8 はHであり、 R^9 はHであり、 R^{10} はHであり、XはOであり、qは1である。更なる他のこのような実施形態では、 R^2 はFである。いくつかのこのような実施形態では、 R^3 はメトキシ又はエトキシである。

【0125】

いくつかの実施形態では、GはNであり、Jは CR^{11b} であり、Lは CR^{11c} であり、Kは CR^{11d} である。いくつかのこのような実施形態では、 R^{11b} 、 R^{11c} 、及び R^{11d} は、それぞれHである。いくつかのこのような実施形態では、 R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} は、それぞれHである。

【0126】

いくつかの実施形態では、Gは CR^{11a} であり、JはNであり、Lは CR^{11c} であり、Kは CR^{11d} である。いくつかのこのような実施形態では、 R^{11a} 、 R^{11c} 、及び R^{11d} は、それぞれHである。いくつかのこのような実施形態では、 R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} は、それぞれHである。

【0127】

いくつかの実施形態では、Gは CR^{11a} であり、Jは CR^{11b} であり、LはNであり、Kは CR^{11d} である。いくつかのこのような実施形態では、 R^{11a} 、 R^{11b} 、及び R^{11d} は、それぞれHである。いくつかのこのような実施形態では、 R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} は、それぞれHである。

【0128】

いくつかの実施形態では、Gは CR^{11a} であり、Jは CR^{11b} であり、Lは CR^{11c} であり、Kは CR^{11d} であり、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、及び R^{11d} はHであり、 R^{1a} はHであり、WはC-Hであり、ZはC-Hであり、 R^2 はFであり、 R^3 はメトキシであり、 R^7 はHであり、 R^8 はHであり、 R^9 はHであり、 R^{10} はHであり、XはOであり、qは1であり、 R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} のうち2個はHであり、 R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} の他のものはFである。いくつかのこのような実施形態では、YはNである。

【0129】

式I又はI'の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、F、 CF_3 、又は(C_1-C_6)アルコキシから選択される。いくつかのこのような実施形態では、 R^2 は、F、 CF_3 、又は(C_4-C_6)アルコキシから選択される。いくつかの実施形態では、 R^2 はH又はFである。他の実施形態では、 R^2 はFである。更に他の実施形態では、 R^2 はHである。他の実施形態では、 R^2 はプロポキシ、ブトキシ、又はペントキシである。いくつかの実施形態では、 R^2 はブトキシである。

【0130】

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

【0131】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH又はFであり、Aは、分岐(C_4-C_{10})アルキル基、(C_4-C_{10})アルケニル基、二環式(C_7-C_{12})アルキル基、非置換若しくは置換(C_5-C_7)シクロアルキル基、又は非置換若しくは置換(C_5-C_7)シクロアルケニル基から選択される。いくつかの実施形態では、Aは、非置換(C_5-C_7)シクロアルキル基、1、2、3、若しくは4個のメチル基によって置換された(C_5-C_7)シクロアルキル基、非置換(C_5-C_7)シクロアルケニル基、又は1、2、3、若しくは4個のメチル基によって置換された(C_5-C_7)シクロアルケニル基である。いくつかのこのような実施形態では、 R^1 は、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はシクロプロピルメチルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 はメトキシである。いくつかのこのような実施形態では、Aは、

【0132】

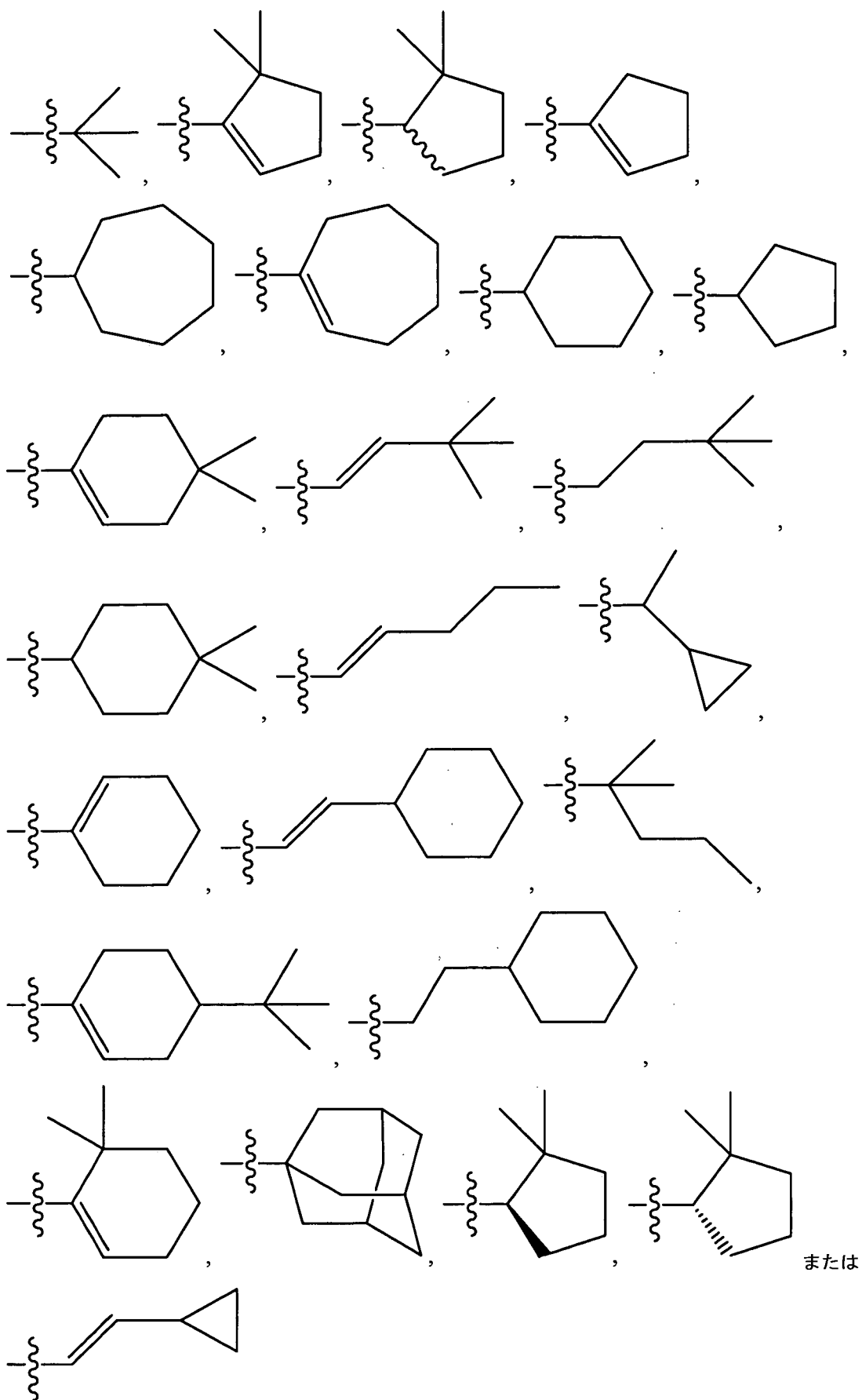
10

20

30

40

【化 1 5】



から選択される。いくつかのこのような実施形態では、Aは、

【0 1 3 3】

10

20

30

40

50

【 0 1 3 4 】

式 I 又は I' の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_2)$ アルキル、又は $-S(C_1-C_2)$ アルキルから選択される。いくつかのこのような実施形態では、 R^3 は、 $-O(C_1-C_2)$ アルキル、又は $-S(C_1-C_2)$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-O-Me$ 又は $-S-Me$ から選択される。他のこのような実施形態では、 R^3 は $-O-Et$ である。更に他のこのような実施形態では、 R^3 は、 $-O(C_1-C_2)$ ハロアルキルから選択される。いくつかのこのような基の例としては、 $-OCF_3$ 及び $-OCH_2CF_3$ が挙げられる。いくつかの実施形態では、 R^3 は、メトキシ又はエトキシから選択される。他の実施形態では、 R^3 は、 $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ 基のような置換 (C_1-C_2) アルキル基である。他の実施形態では、 R^3 は、 $-OH$ のような基又はオキソ基によって置換された (C_1-C_3) アルキル基である。このような基の例としては、 $-C(CH_3)_2OH$ 及び $C(=O)-CH_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R_3 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-O$ -シクロプロピル、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2OH$ 、又は $-CH_2CH_3$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R_3 は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-O$ -シクロプロピル、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2OH$ 、又は $-CH_2CH_3$ から選択される。

50

F_3 、 $-O-$ シクロプロピル、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R_3 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O-$ シクロプロピル、 $-CF_3$ 、又は $-CHF_2$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R_3 は、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O-$ シクロプロピル、 $-CF_3$ 、又は $-CHF_2$ から選択される。

【0135】

式I又はI'の化合物のいくつかの実施形態では、 q は1である。

【0136】

式I又はI'の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1a} は、H又はメチルである。いくつかのこのような実施形態では、 R^{1a} はHである。

10

【0137】

式I又はI'の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^{1a} は、一緒になって、3から7個の環員を有する環を形成する。いくつかのこのような実施形態では、 R^1 及び R^{1a} は、一緒になって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチル環のようなシクロアルキル環を形成する。他の実施形態では、環は3から7個の環員を有し、O、S、又はNから選択される1個のヘテロ原子を含む。

【0138】

式I又はI'の化合物のいくつかの実施形態では、W、Y、及びZは、全てC-Hである。他の実施形態では、W及びZはC-Hであり、YはNである。

【0139】

20

式I又はI'の化合物のいくつかの実施形態では、Aは、 (C_3-C_{10}) アルキル又は (C_4-C_{10}) アルケニルから選択される。いくつかのこのような実施形態では、Aは t -ブチルである。他のこのような実施形態では、Aは、非置換又は置換シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチル基である。いくつかのこのような実施形態では、Aは、非置換シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチル基である。いくつかのこのような実施形態では、Aは、1、2、3、又は4個の (C_1-C_4) アルキル基によって置換されていてもよいシクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチル基である。いくつかのこのような実施形態では、Aは、 t -ブチル基によって置換されたシクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチル基である。他のこのような実施形態では、Aは、1又は2個のメチル基によって置換されたシクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチル基である。いくつかのこのような実施形態では、Aは、非置換又は置換シクロペンテニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘプテニル基である。いくつかのこのような実施形態では、Aは、非置換シクロペンテニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘプテニル基である。いくつかのこのような実施形態では、Aは、1、2、3、又は4個の (C_1-C_4) アルキル基によって置換されていてもよいシクロペンテニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘプテニル基である。いくつかのこのような実施形態では、Aは、 t -ブチル基によって置換されたシクロペンテニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘプテニル基である。他のこのような実施形態では、Aは、1又は2個のメチル基によって置換されたシクロペンテニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘプテニル基である。

30

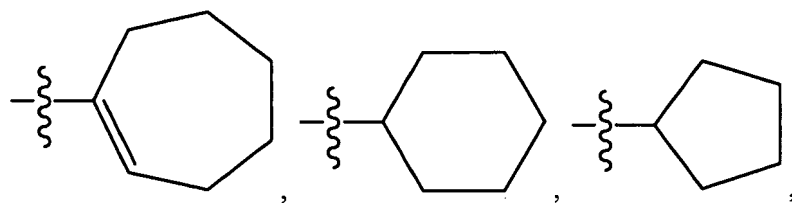
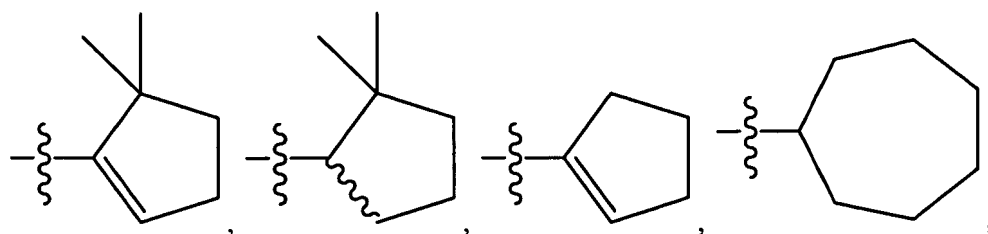
【0140】

40

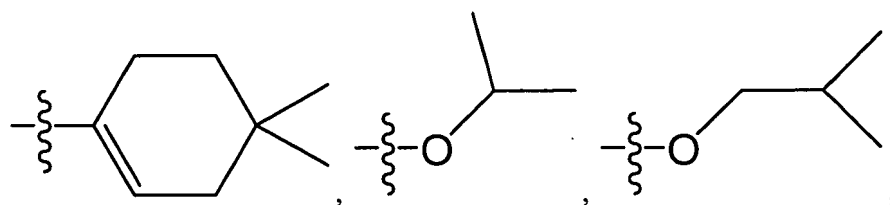
式I又はI'の化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【0141】

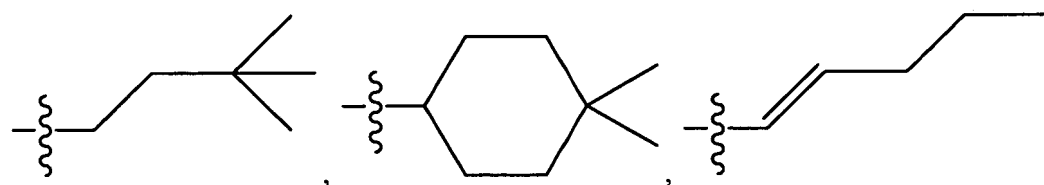
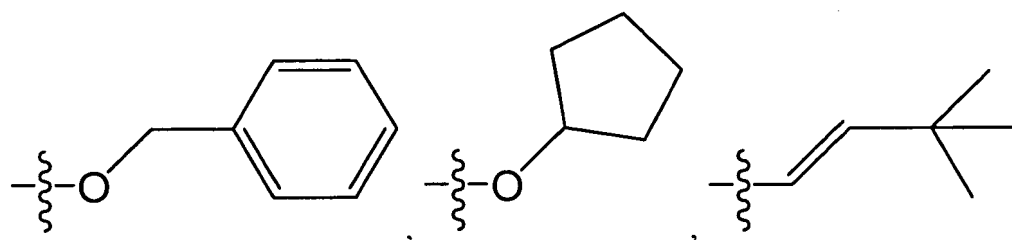
【化 1 7】



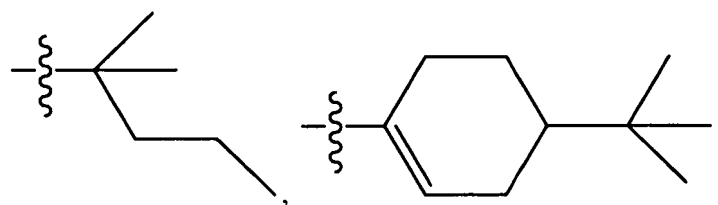
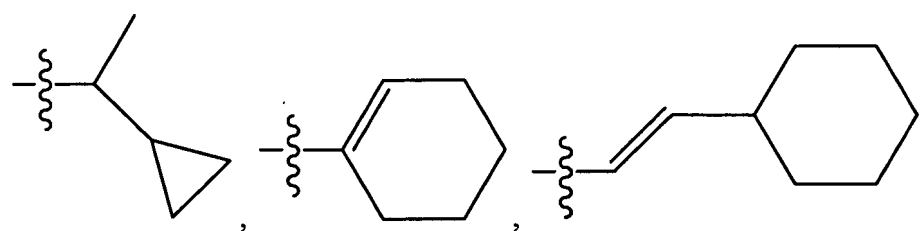
10



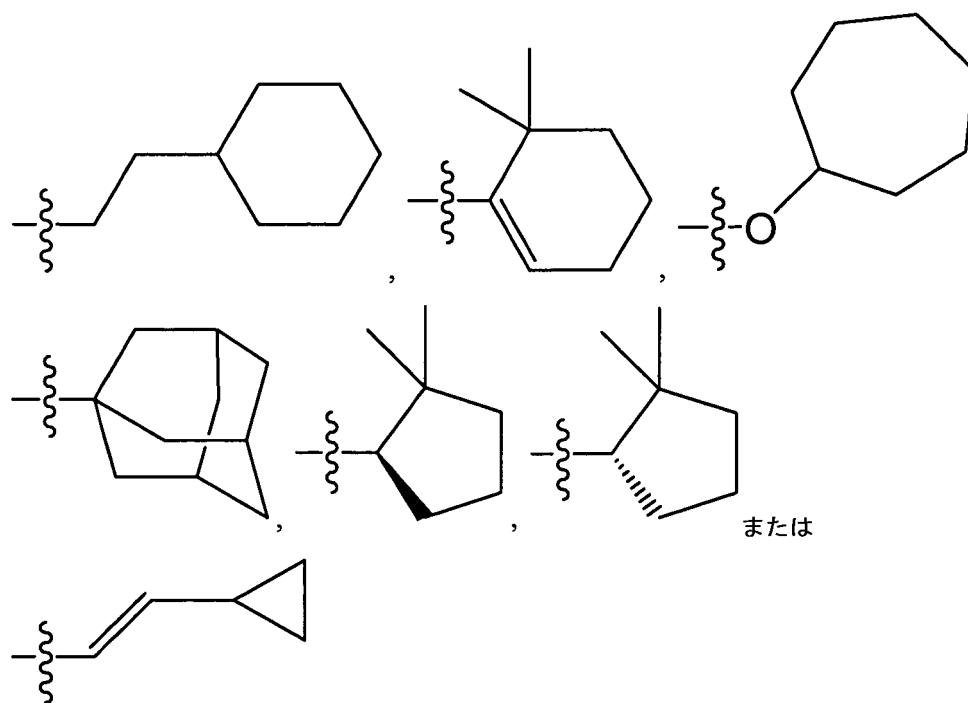
20



30



40



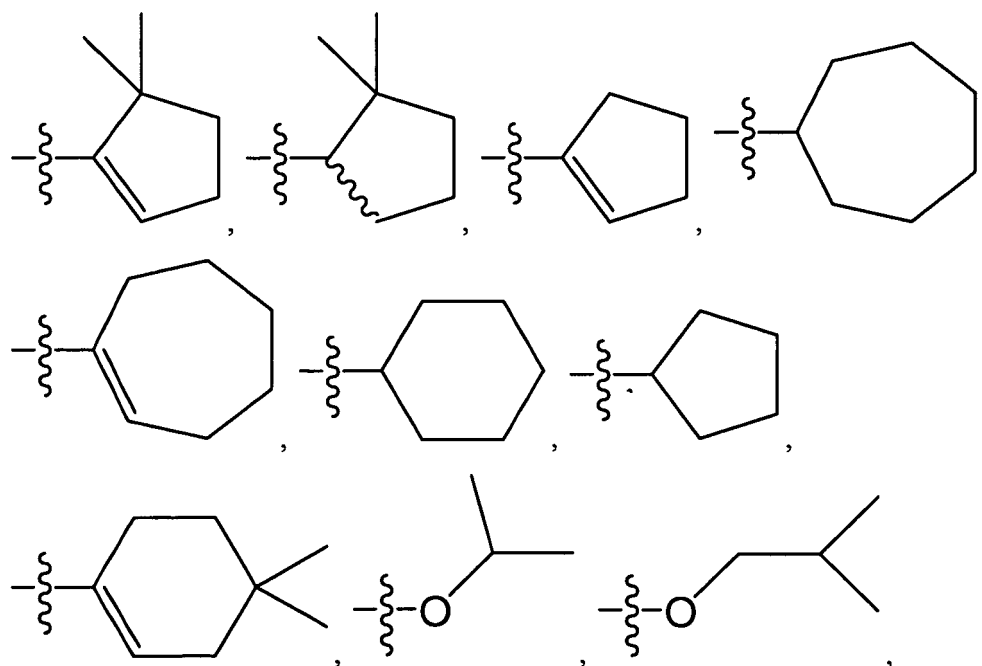
から選択される。

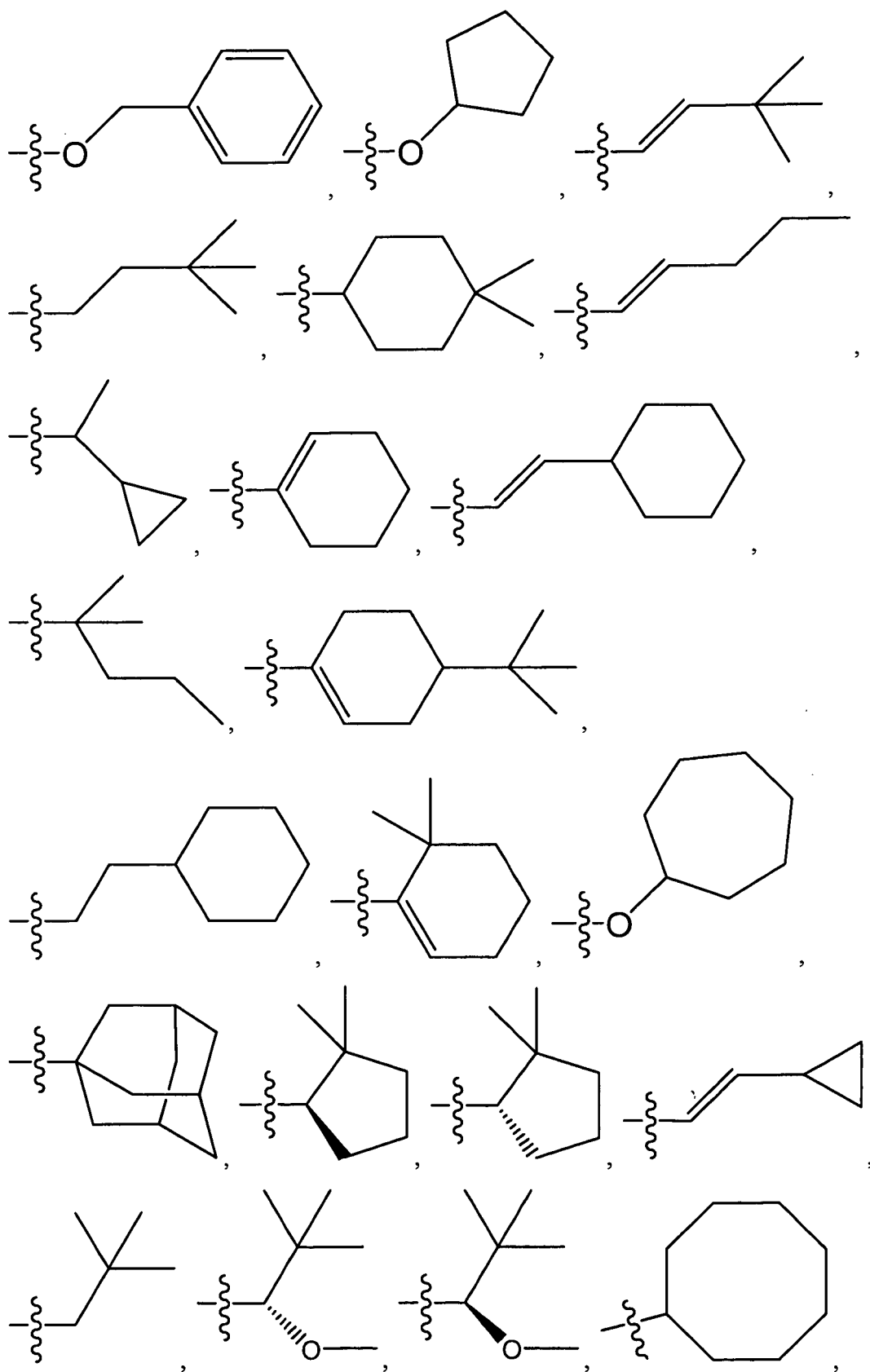
【0142】

式 I 又は I' の化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【0143】

【化18】



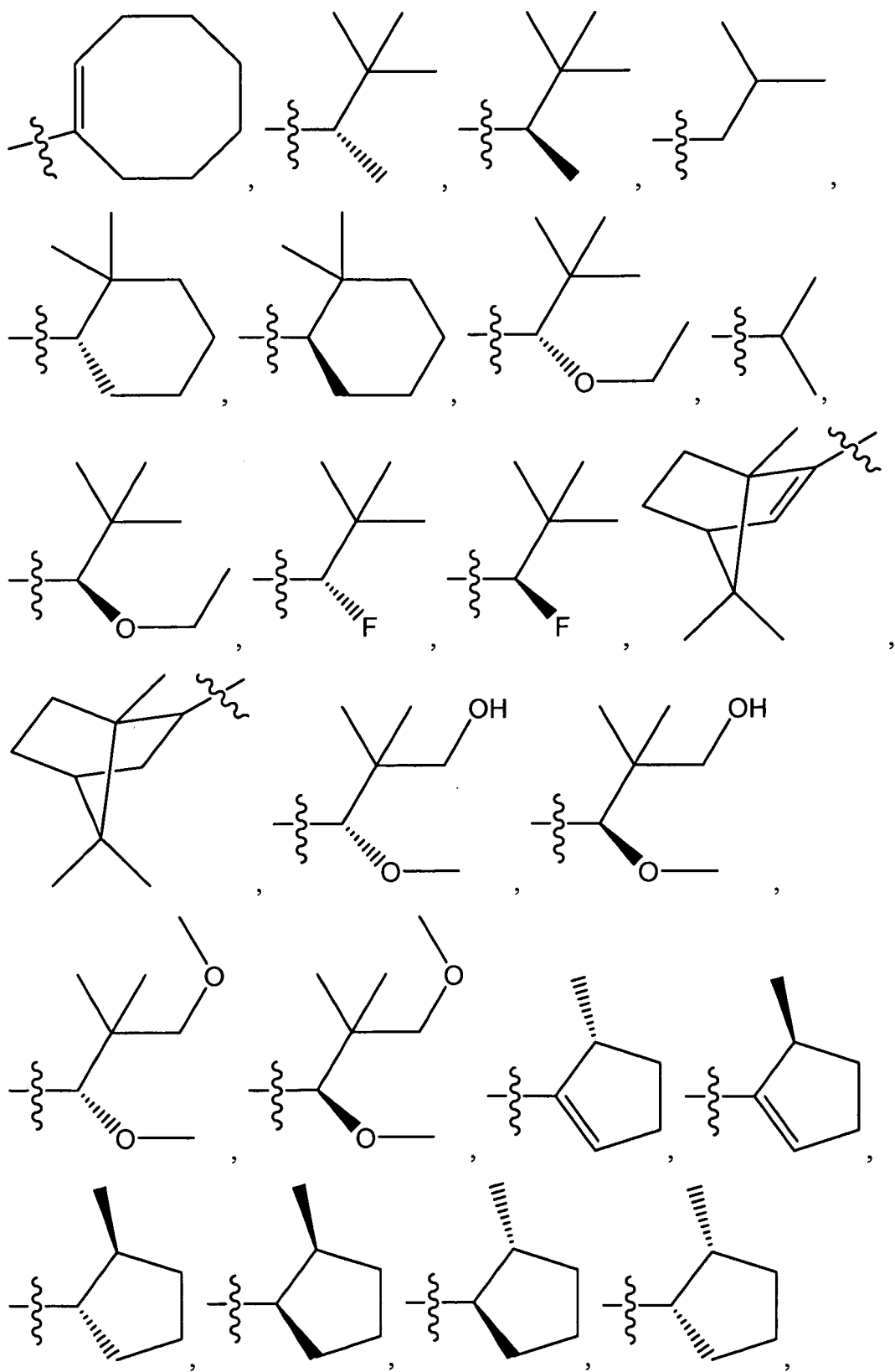


10

20

30

40

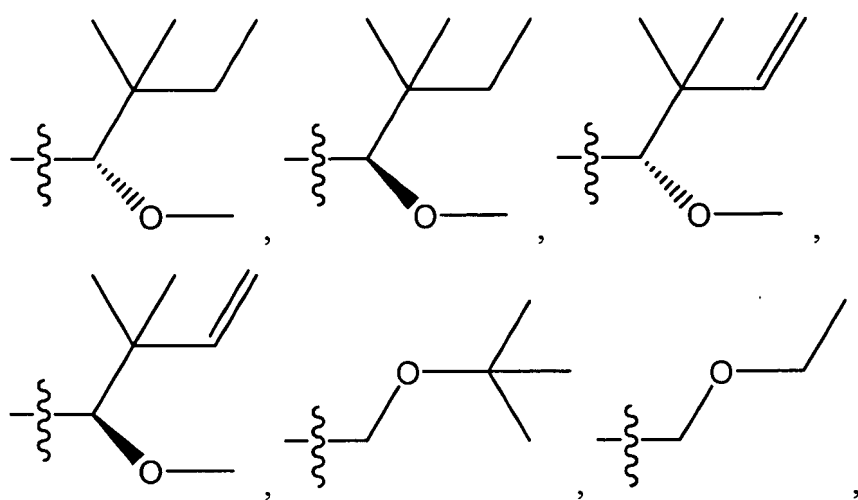


10

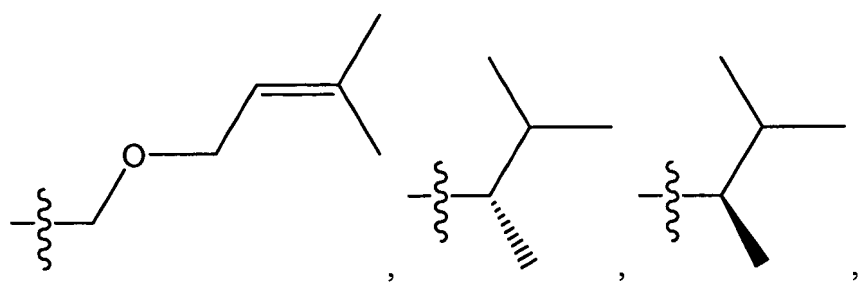
20

30

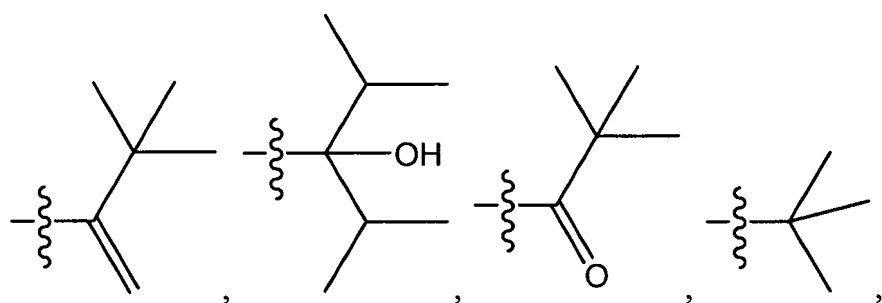
40



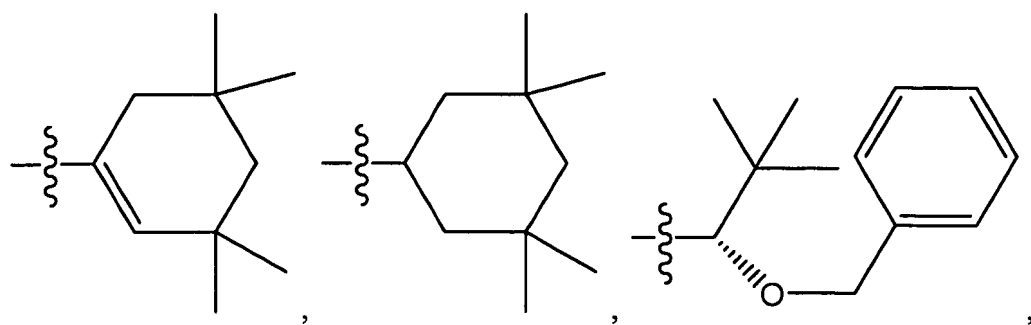
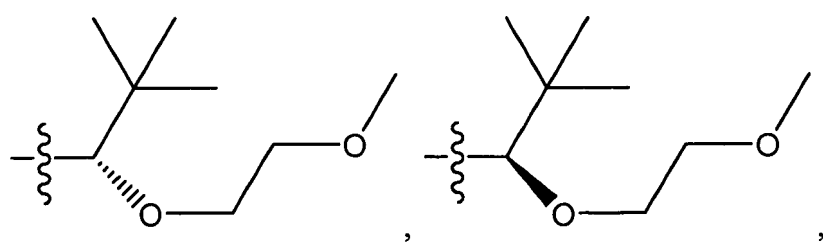
10



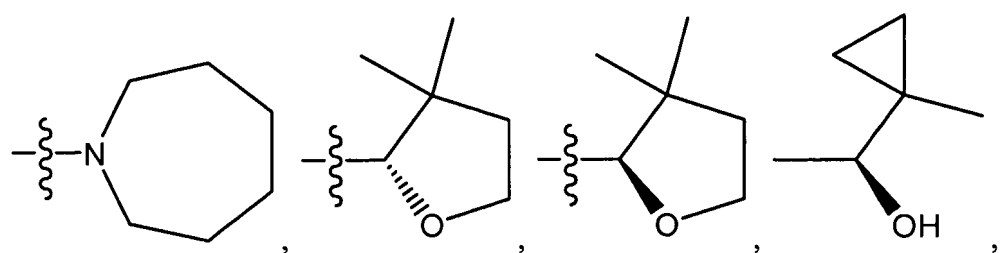
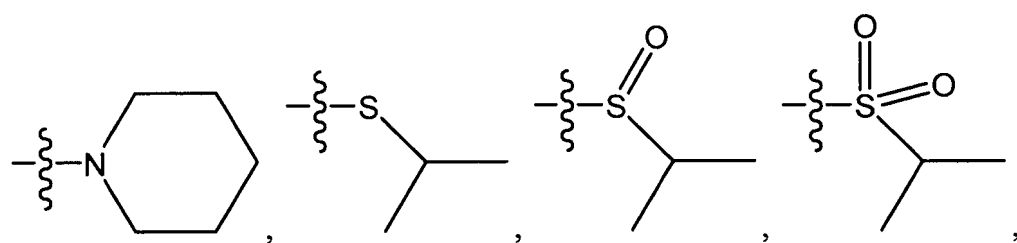
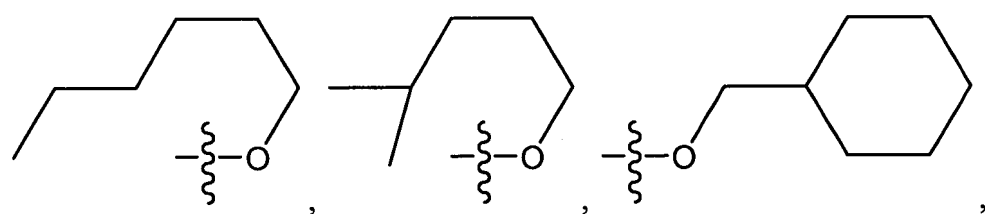
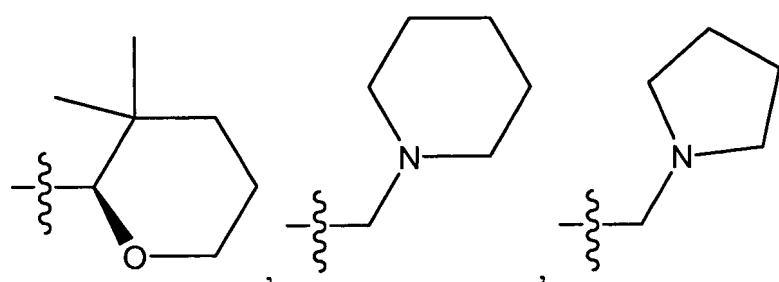
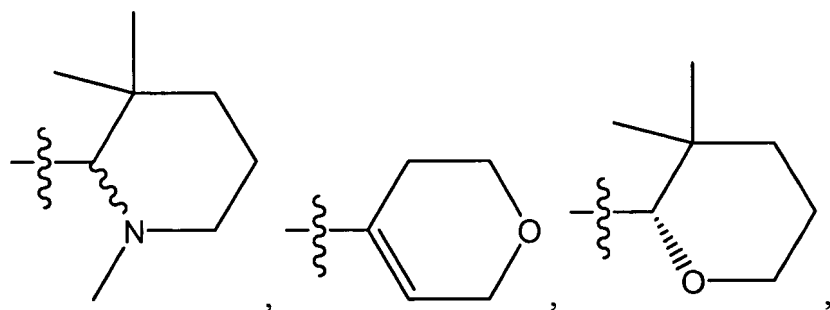
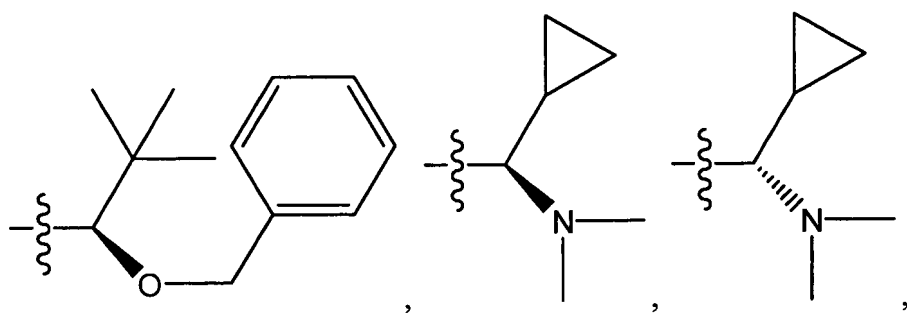
20



30



40

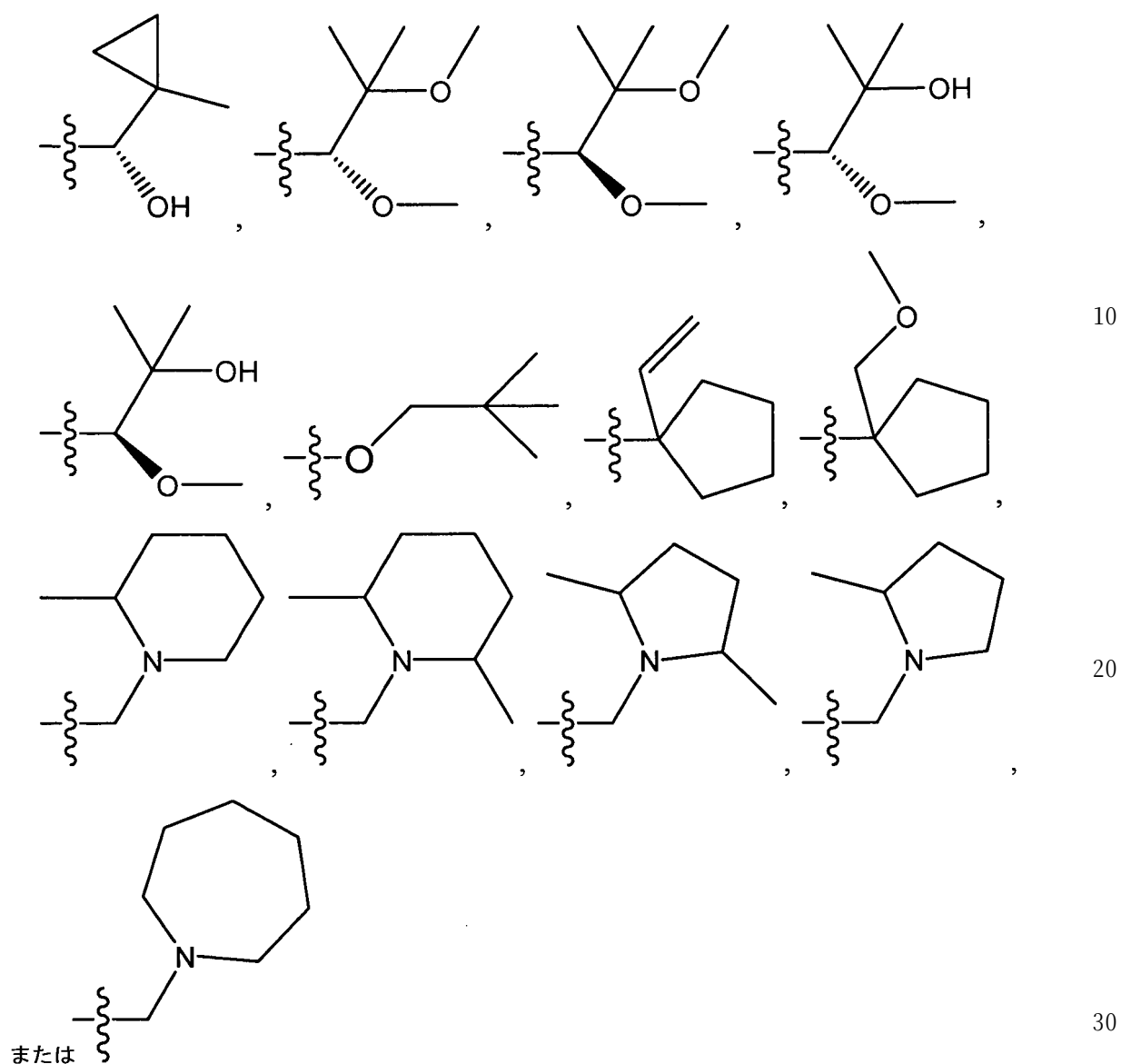


10

20

30

40



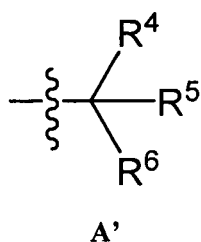
のうちいずれか 1 個以上から選択される。

【0144】

式 I 又は I' の化合物のいくつかの実施形態では、A は、式 A'

【0145】

【化19】



の基であり、

式中、波線は結合点を示し、

R⁴、R⁵、及び R⁶ は、独立して、H、F、(C₁ - C₄) アルキルから選択され、R⁴、R⁵、及び R⁶ のうち 2 個は H 以外であり、又は R⁴、R⁵、及び R⁶ のうち 2 個若しくは 3 個は、一緒になって、置換されていてもよい、飽和若しくは部分的に不飽和 3 から 8 員単環又は二環を形成する。いくつかのこのような実施形態では、R⁴、R⁵、及び

R^6 は、独立して、H 及び $(C_1 - C_4)$ アルキル基から選択され、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち少なくとも 2 個は $(C_1 - C_4)$ アルキル基である。いくつかのこのような実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は 3 個全て、独立して $(C_1 - C_4)$ アルキル基から選択される。いくつかのこのような実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち 2 個はメチル基である。いくつかのこのような実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、それぞれ、メチル基である。他の実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、独立して、H、 $(C_1 - C_4)$ アルキル基、又は $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル基、 $(C_1 - C_4)$ ペルハロアルキル基、若しくは $(C_1 - C_4)$ アルコキシ $(C_1 - C_4)$ アルキル基から選択される置換 $(C_1 - C_4)$ アルキル基から選択される。いくつかのこのような実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち少なくとも 1 個は CF_3 基である。他の実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち少なくとも 1 個は、メトキシメチル基である。

10

【0146】

式 I 又は I' の化合物のいくつかの実施形態では、A は、式 A' の基であり、式中、波線は結合点を示し、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、独立して、H、F、OH、 $-O-(C_1 - C_3)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_2 - C_6)$ アルケニルから選択され、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち 2 個は H 以外であり、又は R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち 2 個若しくは 3 個は、一緒になって、置換されていてもよい、飽和若しくは部分的に不飽和 3 から 8 員単環又は二環を形成する。いくつかのこのような実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、独立して、H、OH、OMe、OEt、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_2 - C_6)$ アルケニルから選択され、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち少なくとも 2 個は $(C_1 - C_4)$ アルキル基である。いくつかのこのような実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は 3 個全て、独立して $(C_1 - C_4)$ アルキル基から選択される。いくつかのこのような実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち 2 個はメチル基である。いくつかのこのような実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、それぞれ、メチル基である。他の実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、独立して、H、 $(C_1 - C_4)$ アルキル基、又は $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル基、 $(C_1 - C_4)$ ペルハロアルキル基、若しくは $(C_1 - C_4)$ アルコキシ $(C_1 - C_4)$ アルキル基から選択される置換 $(C_1 - C_4)$ アルキル基から選択される。いくつかのこのような実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち少なくとも 1 個は CF_3 基である。他の実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち少なくとも 1 個は、メトキシメチル基である。他の実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち少なくとも 1 個は、OH、メトキシから選択される、又はエトキシである。いくつかのこのような実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち 1 個はメトキシである。他のこのような実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち 1 個は OH である。他のこのような実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち 1 個はエトキシである。

20

30

【0147】

式 I 又は I' の化合物のいくつかの実施形態では、A が式 A' の基である場合、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち 2 個は、それらが結合する C 原子と一緒に、3 から 8 又は 3 から 7 員環を形成し、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち他のものは、H、非置換 $(C_1 - C_4)$ アルキル、又は置換 $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、環は、完全に飽和したシクロアルキル環であってもよい環状炭素である。いくつかのこのような実施形態では、3 から 8 員環は、5 から 7 員環、3 から 6 員環、又は 3 から 5 員環である。このような環の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチル環が挙げられる。いくつかのこのような実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち 2 個は、結合してシクロプロピル環を形成する。いくつかのこのような実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち他のものは H である。いくつかの実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち 2 個は、それらが結合する C 原子と一緒に、置換されていてもよい飽和若しくは部分的に不飽和 3 から 8 又は 3 から 7 員環を形成し、それは単環又は二環であってもよく、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち他のものは、H、非置換 $(C_1 - C_4)$ アルキル、又は置換 $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、環は、炭素環員のみを含む。いくつかのこのような実施形

40

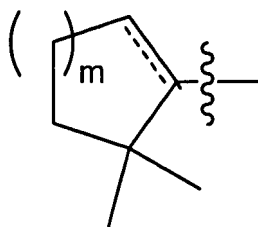
50

態では、環は、環員間に0又は1個の二重結合を含む。いくつかのこのような実施形態では、3から7員環は、3から6、又は3から5員環である。このような環の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、及びシクロヘプテニル環が挙げられる。いくつかのこのような実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち2個は、結合して、置換されていてもよいシクロプロピル環を形成する。いくつかのこのような実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち他のものはHである。いくつかのこのような実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち2個は、結合して、置換されていてもよいシクロペンテニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘプテニル環を形成する。いくつかのこのような実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち他のものはHである。いくつかのこのような実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は3個全て、それらが結合するC原子と一緒になっ

て、置換されていてもよい飽和若しくは部分的に不飽和3から8員環二環式環系を形成する。例えば、いくつかの実施形態では、Aは、アダマンチル、又は例えば、ビスクロ[3.2.1]オクタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン等であるが、これらに限定されない別の二環式環系を含んでもよい。いくつかのこのような実施形態では、環は炭素環員のみを含む。いくつかのこのような実施形態では、環は、環員間に0又は1個の二重結合を含む。いくつかの実施形態では、Aは、 t -ブチル基のような分岐鎖(C_4-C_8)アルキル基である。他のこのような実施形態では、Aは、置換されていてもよい(C_5-C_7)シクロアルキル基、又は置換されていてもよい(C_5-C_7)シクロアルケニル基である。いくつかのこのような実施形態では、(C_5-C_7)シクロアルキル基又は(C_5-C_7)シクロアルケニル基は、1、2、3、又は4個のメチル基によって置換される。いくつかの他のこのような実施形態では、Aは、式

【0148】

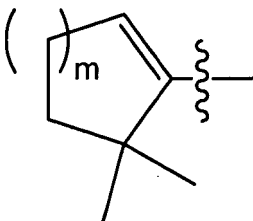
【化20】



を有し、式中、 m は1、2、又は3であり、点線は一重結合又は二重結合を示す。いくつかのこのような実施形態では、Aは、式

【0149】

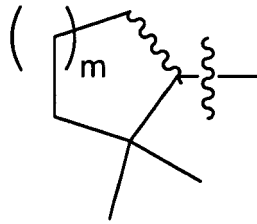
【化21】



を有し、式中、 m は1、2、又は3である。他のこのような実施形態では、Aは、式

【0150】

【化 2 2】

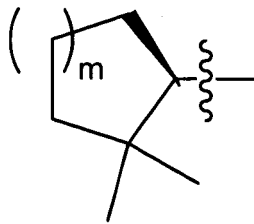


を有し、式中、 m は1、2、又は3であり、波線は、分子の残りに結合した炭素に関して、R立体化学、S立体化学、又はR立体化学とS立体化学との混合物を有する化合物を示す。いくつかのこのような実施形態では、Aは、式

10

【0 1 5 1】

【化 2 3】

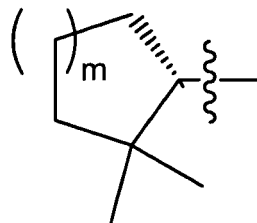


20

を有し、式中、 m は1、2、又は3である。他の実施形態では、Aは、式

【0 1 5 2】

【化 2 4】



30

を有し、式中、 m は1、2、又は3である。いくつかの実施形態では、Aは $-OR^{4a}$ 基である。いくつかのこのような実施形態では、 R^{4a} は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、 t -ブチル、又はこれらの異性体から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{4a} は、このような置換されたアルキル基から選択される。例えば、いくつかの実施形態では、 R^{4a} は、 CF_3 基のようなトリハロアルキル基、又は別のペルハロアルキル基であってもよい。

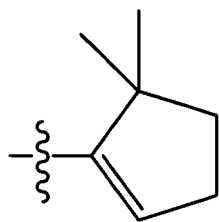
【0 1 5 3】

いくつかの実施形態では、Aは、

【0 1 5 4】

40

【化 2 5】

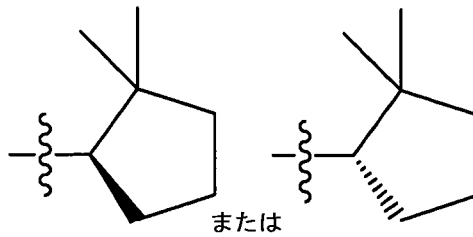


である。

【0 1 5 5】

50

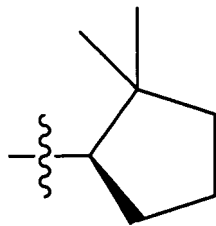
いくつかの実施形態では、Aは、
 【0156】
 【化26】



10

から選択される。

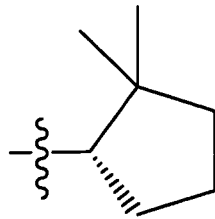
【0157】
 いくつかの実施形態では、Aは、
 【0158】
 【化27】



20

である。

【0159】
 いくつかの実施形態では、Aは、
 【0160】
 【化28】



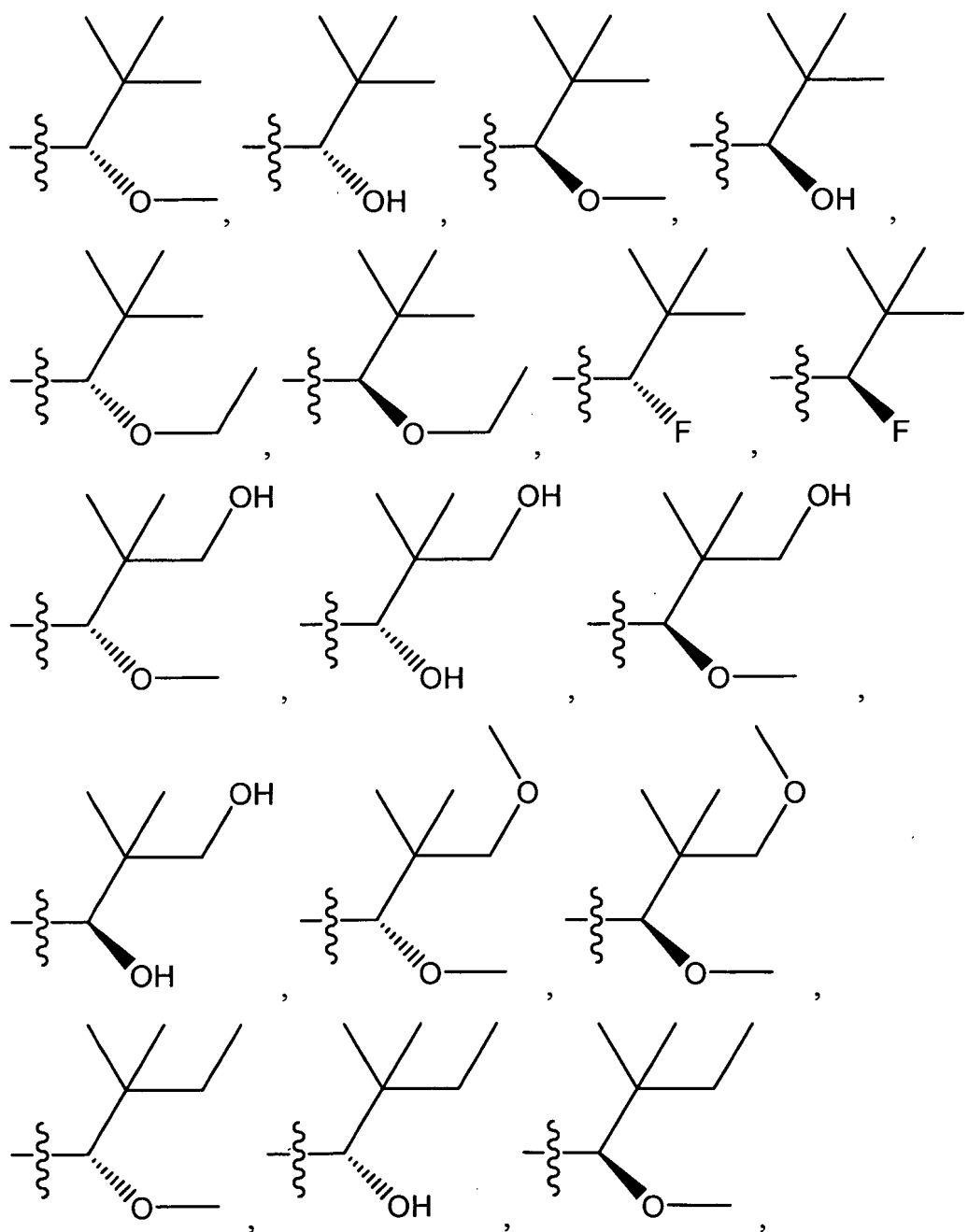
30

である。

【0161】
 式I又はI'の化合物のいくつかの実施形態では、Aは、 $(C_1 - C_{12})$ アルキル又は $(C_2 - C_{12})$ アルケニル基であり、 $(C_1 - C_{12})$ アルキル又は $(C_2 - C_{12})$ アルケニル基は、少なくとも1個のA''基によって置換され、A''基は、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_4)$ アルキル-アリール、 $-O(C_2 - C_8)$ アルケニル、又は $-O-(C_1 - C_4)$ アルキル- $O-(C_1 - C_4)$ アルキルから選択される。したがって、いくつかの実施形態では、Aは、
 【0162】

40

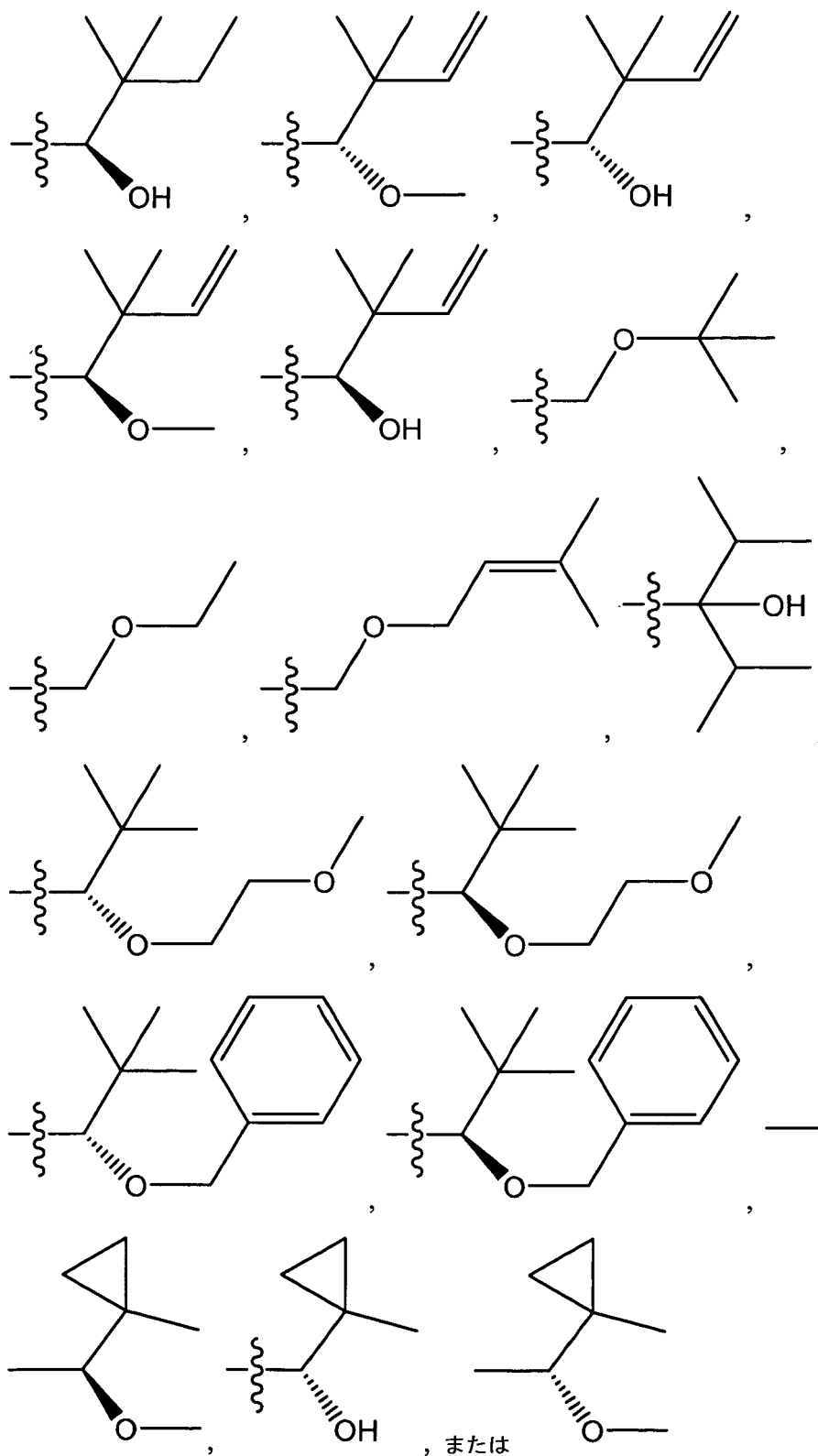
【化 2 9】



10

20

30



10

20

30

40

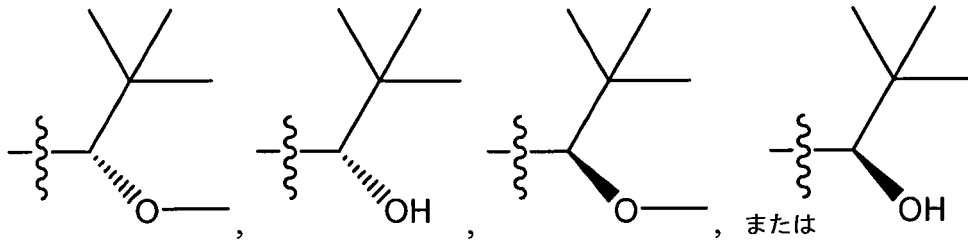
のいずれか 1 個又は全てから選択される。

【0163】

いくつかの実施形態では、Aは、

【0164】

【化 3 0】



から選択される。

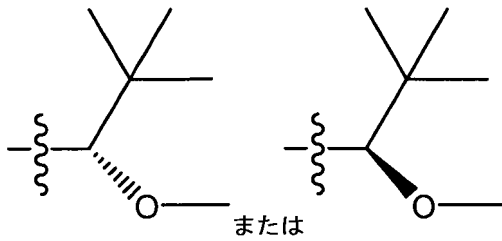
10

【0 1 6 5】

いくつかの実施形態では、Aは、

【0 1 6 6】

【化 3 1】



20

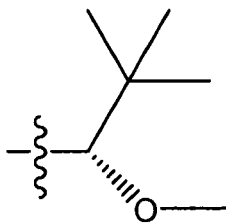
から選択される。

【0 1 6 7】

いくつかの実施形態では、Aは、

【0 1 6 8】

【化 3 2】



30

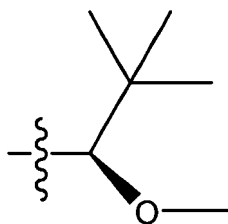
である。

【0 1 6 9】

いくつかの実施形態では、Aは、

【0 1 7 0】

【化 3 3】



40

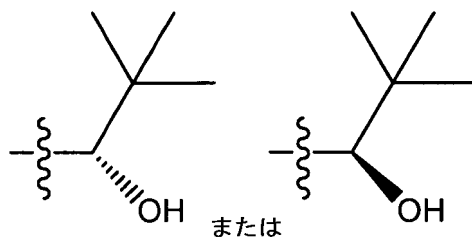
である。

【0 1 7 1】

いくつかの実施形態では、Aは、

【0 1 7 2】

【化 3 4】



から選択される。

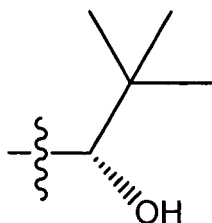
10

【0 1 7 3】

いくつかの実施形態では、Aは、

【0 1 7 4】

【化 3 5】



20

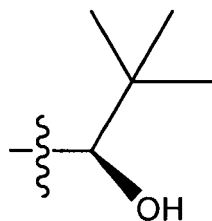
である。

【0 1 7 5】

いくつかの実施形態では、Aは、

【0 1 7 6】

【化 3 6】



30

である。

【0 1 7 7】

式 I 又は I' の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、F 又はブトキシである。いくつかのこのような実施形態では、 R^2 は F であり、一方他のこのような実施形態では、 R^2 はブトキシである。更に他の実施形態では、 R^2 は、プロポキシ、ペントキシ、又はヘキソキシである。更なる実施形態では、 R^2 は、F 又は ($C_3 - C_4$) アルコキシから選択される。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-CF_3$ 基である。

40

【0 1 7 8】

式 I 又は I' の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、メトキシ又はエトキシである。いくつかのこのような実施形態では、 R^3 はメトキシである。

【0 1 7 9】

式 I 又は I' の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換 $-O(C_1 - C_2)$ アルキル基である。いくつかのこのような実施形態では、 R^3 は、 $-OCHF_2$ 基である。

【0 1 8 0】

式 I 又は I' の化合物のいくつかの実施形態では、X は O である。他の実施形態では、X は S である。

50

【0181】

式 I 又は I' の化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 は、両方 H である。いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 のうち 1 個は H であり、 R^7 及び R^8 の他方はメチルである。したがって、いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 は、独立して、H 及びメチルから選択される。

【0182】

式 I 又は I' の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 及び R^{10} は、両方 H である。他の実施形態では、 R^9 及び R^{10} は、H 及びメチルから選択される。いくつかのこのような実施形態では、 R^9 及び R^{10} のうち 1 個は H であり、 R^9 及び R^{10} の他方はメチルである。

10

【0183】

式 I 又は I' の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_2 - C_6$) アルケニル、($C_2 - C_6$) アルキニル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールから選択される。いくつかのこのような実施形態では、 R^1 は、($C_1 - C_4$) アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、メチル、エチル、プロピル、又はブチル基である。いくつかのこのような実施形態では、 R^1 は、メチル、エチル、又はプロピルである。いくつかのこのような実施形態では、 R^1 はプロピル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、シクロプロピル、シクロブチル、又はシクロペンチル基のようなシクロアルキル基である ($C_3 - C_6$) アルキル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は CF_3 基である。他の実施形態では、 R^1 は $-CH_2CF_3$ 基である。更に他の実施形態では、 R^1 は $-CH_2CH_2CF_3$ 基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換されていてもよいシクロプロピル基又はシクロブチル基である。いくつかのこのような実施形態では、 R^1 は、1 又は 2 個のメチル基によって置換されていてもよいシクロプロピル基から選択される。他の実施形態では、 R^1 は、1 又は 2 個のメチル基によって置換されていてもよいシクロブチル基から選択される。更に他の実施形態では、 R^1 は、シクロプロピルメチル ($-CH_2$ (シクロプロピル)) 基である。更に他の実施形態では、 R^1 は、シクロブチルメチル ($-CH_2$ (シクロブチル)) 基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(H)(CH_3)_2$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH_2C(H)=CH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-シクロプロピル$ 、 $-シクロブチル$ 、 $-CH_2-シクロプロピル$ 、 $-CH_2-シクロブチル$ 、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH=CHCH_2CH_3$ 、又は $-CH_2CH(CH_3)_2$ である。いくつかのこのような実施形態では、 R^{1a} は $-H$ であり、一方他のこのような実施形態では、 R^{1a} は $-CH_3$ である。

20

30

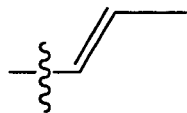
【0184】

式 I 又は I' の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、シス ($C_2 - C_6$) アルケニル基であり、一方他の実施形態では、 R^1 は、トランス ($C_2 - C_6$) アルケニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、シス及びトランス ($C_2 - C_6$) アルケニル基の混合物である。他の実施形態では、 R^1 は、($C_2 - C_4$) アルケニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、シス ($C_2 - C_4$) アルケニル基であり、一方他の実施形態では、 R^1 は、トランス ($C_2 - C_4$) アルケニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、シス及びトランス ($C_2 - C_4$) アルケニル基の混合物である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_3$ 、又は $-CH_2-CH=CH_2$ から選択される。いくつかのこのような実施形態では、 R^1 は、 $-CH_2-CH=CH_2$ である。いくつかのこのような実施形態では、 R^1 は、 $-CH=CH-CH_3$ である。いくつかのこのような実施形態では、 R^1 は、式

40

【0185】

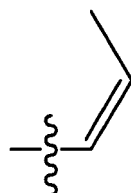
【化 3 7】



を有する。他のこのような実施形態では、 R^1 は、式

【0 1 8 6】

【化 3 8】



10

を有する。

【0 1 8 7】

式 I 又は I' の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 $(C_2 - C_4)$ アルキニルである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^1 は $-C \equiv C - CH_3$ である。

【0 1 8 8】

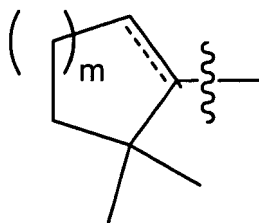
20

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、Gは CR^{11a} であり、Jは CR^{11b} であり、Lは CR^{11c} であり、Kは CR^{11d} であり、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{11d} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} は、全てHであり、 R^{1a} はHであり、Wは $C-H$ であり、Yは $C-H$ であり、Zは $C-H$ であり、 R^2 はFであり、 R^3 はメトキシであり、 R^7 はHであり、 R^8 はHであり、 R^9 はHであり、 R^{10} はHであり、XはOであり、qは1である。いくつかのこのような実施形態では、Aは、 t -ブチル、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)$ (シクロプロピル)、又は $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ 基のような分岐鎖 ($C_4 - C_8$) アルキル基である。いくつかのこのような実施形態では、Aは t -ブチル基である。他のこのような実施形態では、Aは、置換されていてもよい ($C_5 - C_7$) シクロアルキル基、又は置換されていてもよい ($C_5 - C_7$) シクロアルケニル基である。いくつかのこのような実施形態では、($C_5 - C_7$) シクロアルキル基又は ($C_5 - C_7$) シクロアルケニル基は、1、2、3、又は4個のメチル基によって置換される。いくつかの他のこのような実施形態では、Aは、式

30

【0 1 8 9】

【化 3 9】

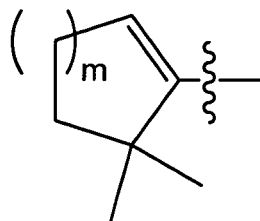


40

を有し、式中、mは1、2、又は3であり、破線は一重結合又は二重結合を示す。いくつかのこのような実施形態では、Aは、式

【0 1 9 0】

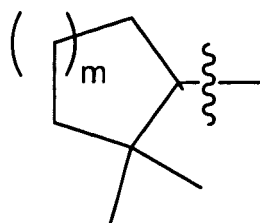
【化 4 0】



を有し、式中、 m は1、2、又は3である。他のこのような実施形態では、 A は、式

【0191】

【化 4 1】



を有し、式中、 m は1、2、又は3である。いくつかのこのような実施形態では、 A は、
 $(C_4 - C_{10})$ アルケニル基である。いくつかのこのような実施形態では、 A は、 $-CH=CH-C(CH_3)_3$ 、 $-CH=CH-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH=CH$ -シクロ
 プロピル、又は $-CH=CH$ シクロヘキシル基から選択される。

【0192】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 G は CR^{11a} であり、 J は CR^{11b} であり、 L は CR^{11c} であり、 K は CR^{11d} であり、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{11d} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} は、全てHであり、 R^{1a} はHであり、 W は
 $C-H$ であり、 Y は $C-H$ であり、 Z は $C-H$ であり、 R^2 はFであり、 R^3 はメトキシ
 であり、 R^7 はHであり、 R^8 はHであり、 R^9 はHであり、 R^{10} はHであり、 X はO
 であり、 q は1であり、 A は、 $-O-(C_1 - C_{12})$ アルキル、 $-O-(C_2 - C_{12})$ アルケニル、又は $-O-(C_1 - C_4)$ アルキル-アリールである。いくつかのこのよ
 うな実施形態では、 A は、 $-OCH_2$ -フェニルである。他の実施形態では、 A は $-O-CF_3$ である。他のこのような実施形態では、 A は $-O-(C_3 - C_{10})$ アルキル又は
 $-O-(C_3 - C_{10})$ アルケニル基である。他のこのような実施形態では、 A は、1 又
 は2 個のメチル基によって置換されている $-O-(C_3 - C_8)$ シクロアルキルで
 ある。いくつかのこのような実施形態では、 A は、非置換 $-O-(C_3 - C_8)$ シクロア
 ルキル基である。いくつかのこのような実施形態では、 A は、シクロプロピルオキシ、シ
 クロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、又はシクロヘプチル
 オキシ基である。いくつかの実施形態では、 A は、 $-O-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、又は $-O-CH_2CH(CH_3)_2$ である。

【0193】

式 I 又は I' の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{11d} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} は、全てHであり、 R^{1a} はHであり、 W は
 $C-H$ であり、 Y は $C-H$ であり、 Z は $C-H$ であり、 R^7 はHであり、 R^8 はHであり
 R^9 はHであり、 R^{10} はHであり、 X はOであり、 A は $-OR^{4a}$ である。いくつか
 のこのような実施形態では、 q は1である。

【0194】

式 I 又は I' の化合物のいくつかの実施形態では、 G は CR^{11a} であり、 J は CR^{11b} であり、 L は CR^{11c} であり、 K は CR^{11d} であり、 R^{11a} はH又はFであり

10

20

30

40

50

、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} は H であり、 R^{1a} は H であり、W は C-H であり、Z は C-H であり、 R^2 は F であり、 R^3 はメトキシであり、 R^7 は H であり、 R^8 は H であり、 R^9 は H であり、 R^{10} は H であり、X は O であり、q は 1 であり、 R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} のうち 2 個は H であり、 R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} のうち他のものは F である。いくつかのこのような実施形態では、 R^{11a} は H であり、一方他のこのような実施形態では、 R^{11a} は F である。

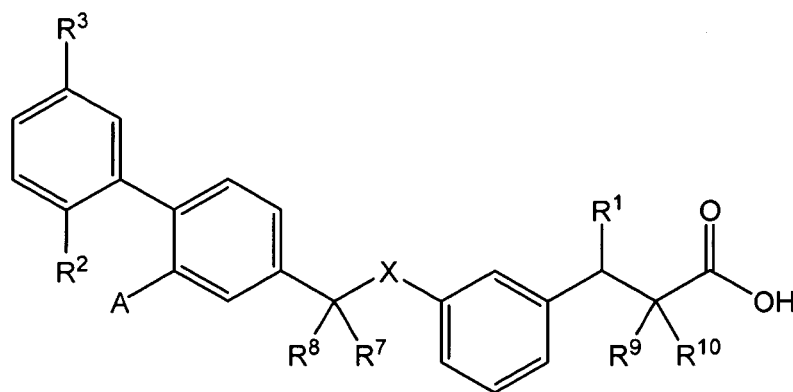
【0195】

いくつかの実施形態では、式 I 又は I' の化合物は、式 II の化合物、若しくは製薬上許容できる塩、立体異性体、 C_1-C_6 アルキルエステル、又はこれらの混合物である。式 II の化合物は、各変数が本明細書に記載するいずれかの実施形態のいずれかの値を有する、下記構造を有する。

10

【0196】

【化42】



20

II

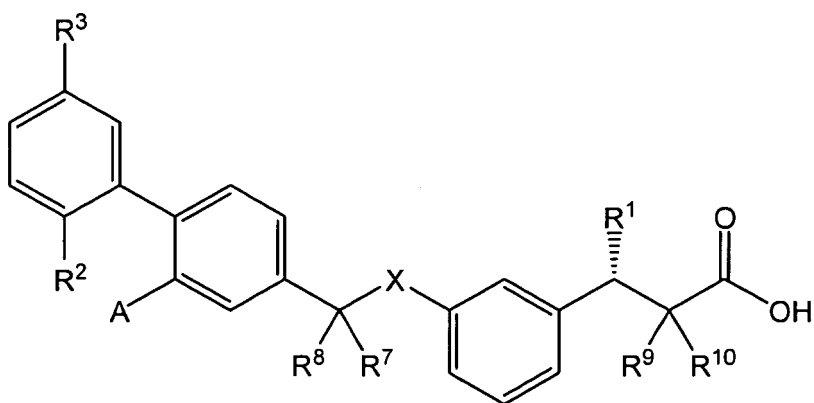
【0197】

いくつかの実施形態では、式 II の化合物は、式 II' の化合物、若しくは製薬上許容できる塩、立体異性体、 C_1-C_6 アルキルエステル、又はこれらの混合物である。式 II' の化合物は、各変数が本明細書に記載するいずれかの実施形態のいずれかの値を有する、下記構造を有する。

30

【0198】

【化43】



40

II'

【0199】

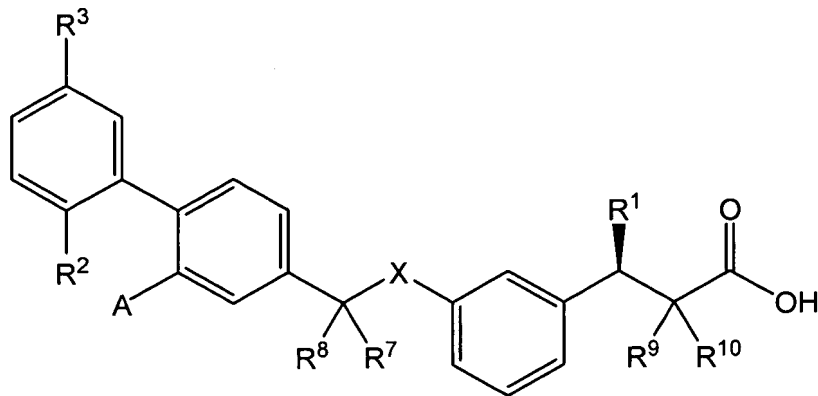
いくつかの実施形態では、式 II の化合物は、式 II'' の化合物、若しくは製薬上許容できる塩、立体異性体、 C_1-C_6 アルキルエステル、又はこれらの混合物である。式 II' の化合物は、各変数が本明細書に記載するいずれかの実施形態のいずれかの値を有

50

する、下記構造を有する。

【0200】

【化44】



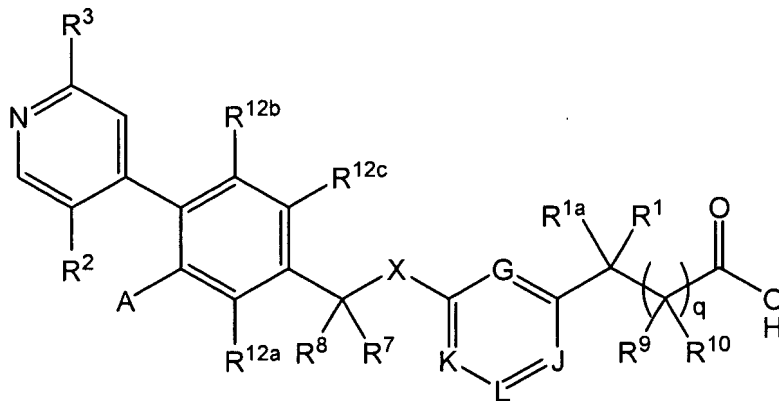
II''

【0201】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、式 I の化合物が式 I I I の化合物を有する、又は製薬上許容できる塩、立体異性体、 $C_1 - C_6$ アルキルエステル若しくはこれらの混合物であるように、W 及び Z は CH であり、Y は N である。式 I I I の化合物は、各変数が本明細書に記載するいずれかの実施形態のいずれかの値を有する、下記構造を有する。

【0202】

【化45】



III

【0203】

いくつかの実施形態では、式 I I I の化合物が式 I I I ' の化合物、若しくは製薬上許容できる塩、立体異性体、 $C_1 - C_6$ アルキルエステル、又はこれらの混合物である。式 I I I ' の化合物は、各変数が本明細書に記載するいずれかの実施形態のいずれかの値を有する、下記構造を有する。

【0204】

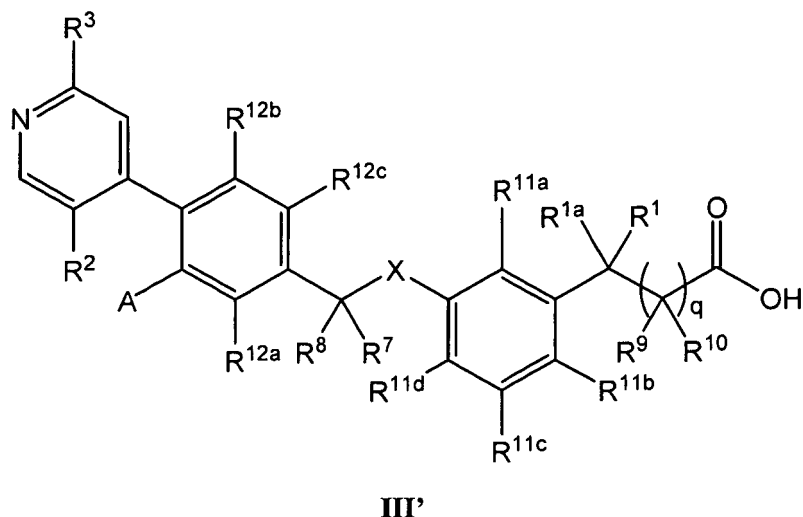
10

20

30

40

【化 4 6】



10

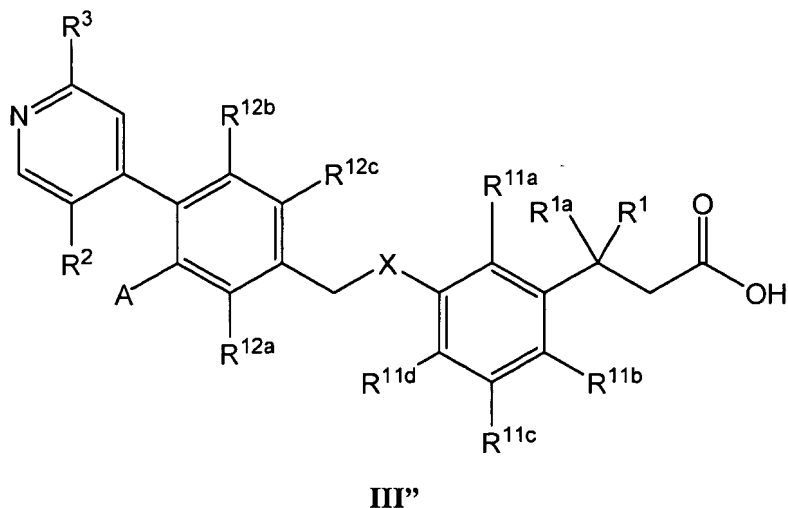
【0205】

いくつかの実施形態では、式 I I I の化合物が式 I I I ' ' の化合物、若しくは製薬上許容できる塩、立体異性体、C₁ - C₆ アルキルエステル、又はこれらの混合物である。式 I I I ' ' の化合物は、各変数が本明細書に記載するいずれかの実施形態のいずれかの値を有する、下記構造を有する。

20

【0206】

【化 4 7】



30

【0207】

式 I I I 、式 I I I ' 、又は式 I I I ' ' の化合物のいくつかの実施形態では、R^{11a} は H 又は F から選択される。いくつかのこのような実施形態では、R^{11a} は H であり、一方他のこのような実施形態では、R^{11a} は F である。いくつかの実施形態では、R^{11b}、R^{11c}、及び R^{11d} は、それぞれ H である。更に他の実施形態では、R^{11a} は F であり、R^{11b} は H であり、R^{11c} は H であり、R^{11d} は H であり、一方他の実施形態では、R^{11a} は H であり、R^{11b} は H であり、R^{11c} は H であり、R^{11d} は H である。更に他のこのような実施形態では、R² は F である。更に他のこのような実施形態では、R³ はメトキシ (-OCH₃) である。更なるこのような実施形態では、R^{12a}、R^{12b}、及び R^{12c} のうち 1 個は F であり、R^{12a}、R^{12b}、及び R^{12c} のうち他の 2 個は H である。いくつかのこのような実施形態では、R^{12c} は F であり、R^{12a} は H であり、R^{12b} は H である。他の実施形態では、R^{12a}、R^{12b}、及び R^{12c} は、それぞれ H である。いくつかの実施形態では、X は O 又は S から

40

50

選択される。したがって、いくつかの実施形態では、XはOであり、一方他の実施形態では、XはSである。

【0208】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、いずれかの表中の化合物のそれぞれ、全て、若しくはいずれか1種を含む基から選択され、又はこれらの製薬上許容できる塩、若しくはC₁－C₆アルキルエステルである。化合物がキラル中心を有するいくつかのこのような実施形態では、化合物は、単一の鏡像異性体として存在するが、一方他の実施形態では、化合物は上記に示す化合物の鏡像異性体の混合物である。いくつかのこのような実施形態では、式 I の化合物は、いずれかの表中の化合物の1種であり、又はこれらの製薬上許容できる塩、若しくはC₁－C₆アルキルエステルである。他の実施形態では、化合物は、いずれかの表中の化合物の1種の鏡像異性体若しくはジアステレオマーであり、又はこれらの製薬上許容できる塩、若しくはC₁－C₆アルキルエステルである。

10

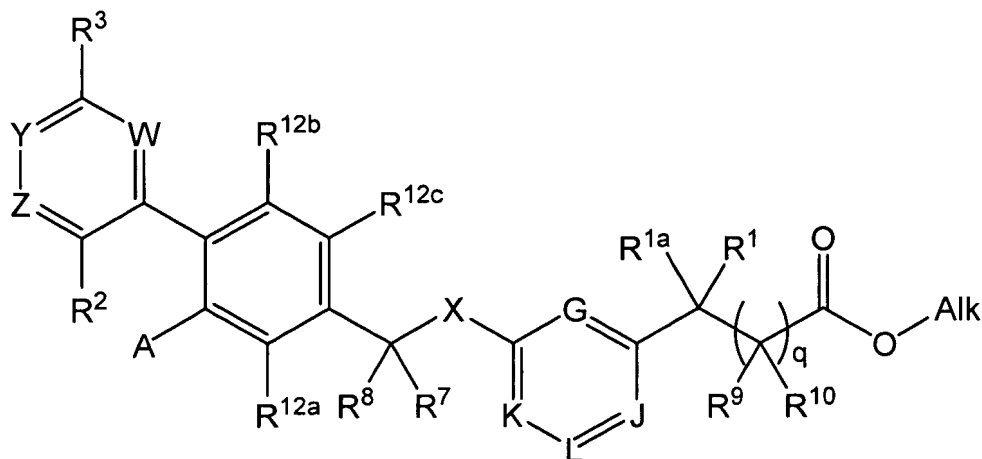
【0209】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物はC₁－C₆アルキルエステルである。このようなエステルは、典型的には、式 I Eを有し、式中、各変数は、いずれかの実施形態に関して本明細書に記載するいずれかの値を有し、AlkはC₁－C₆アルキル基である。いくつかのこのような実施形態では、Alkは、化合物がメチル又はエチルエステルであるように、メチル又はエチル基である。

【0210】

【化48】

20



IE

30

【0211】

いくつかの実施形態では、化合物は、いずれかの表中の化合物のいずれかから選択される。更に、いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、いずれかの表中の化合物の基のいずれかに対応する変数を有する。例えば、いずれかの表中の化合物がA基に対応する基を有する場合、式 I の化合物のいくつかの実施形態では、A基はいずれかの表中の化合物に記載されているものに対応する。

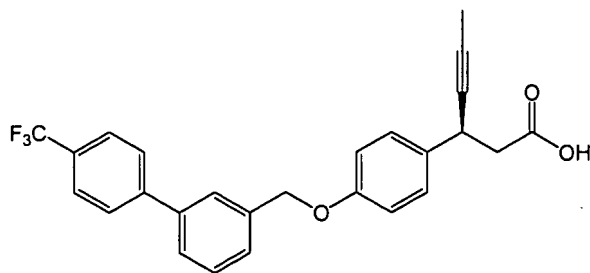
40

【0212】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載する実施形態のいずれかの化合物は、GPR40受容体に結合する以下の式

【0213】

【化 4 9】



の化合物を置換しない。

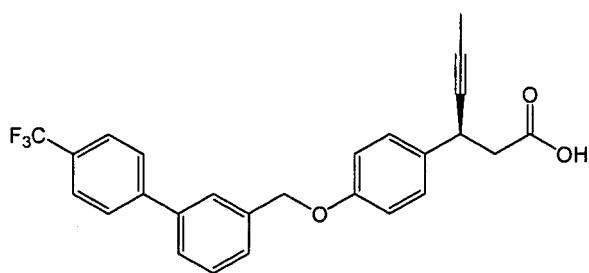
10

【0 2 1 4】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載する実施形態のいずれか 1 つの化合物は、式

【0 2 1 5】

【化 5 0】



20

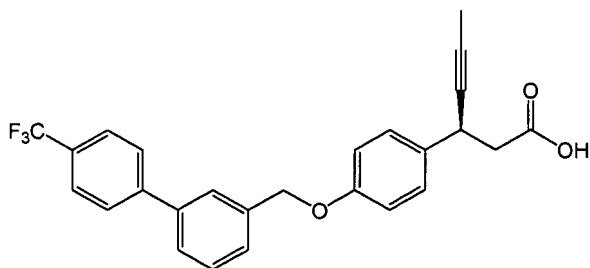
の化合物とは異なる、GPR40 受容体上の部位に結合する。

【0 2 1 6】

1 つの態様では、本発明は、式

【0 2 1 7】

【化 5 1】



30

の化合物とは異なる、GPR40 受容体上の部位に結合する化合物であって、動物の体内では天然に生じない合成化合物である化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、化合物はビフェニル基を含む。他のこのような実施形態では、化合物はビフェニル基、及びビフェニル基の一部ではないフェニル基を含む。いくつかのこのような実施形態では、化合物は更に、カルボン酸基又はこのような基の塩を含む。更なる他のこのような実施形態では、ビフェニル基の一部ではないフェニル基は、メタ置換される。

40

【0 2 1 8】

いくつかの実施形態では、いずれかの実施形態の化合物は塩である。他の実施形態では、いずれかの実施形態の化合物は、 $C_1 - C_6$ アルキルエステルである。いくつかのこのような実施形態では、 $C_1 - C_6$ アルキルエステルは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、ペンチル、又はヘキシルエステルのような $C_1 - C_6$ アルキルエステルである。他の実施形態では、 $C_1 - C_6$ アルキルエステルは、メチル、エチル、プロピル、又はブチルエステルである。いくつかのこのような実施形態では、エステルは、メチル又はエチルエステルである。

【0 2 1 9】

50

いくつかの実施形態では、化合物は、立体異性的に純粋なS鏡像異性体を含む。他の実施形態では、化合物は、立体異性的に純粋なR鏡像異性体を含む。更に他の実施形態では、化合物は、S鏡像異性体とR鏡像異性体との混合物を含む。

【0220】

別の態様では、本発明は、製薬上許容できる担体、希釈剤、又は賦形剤、及び本発明のいずれかの実施形態の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0221】

別の態様では、本明細書に記載するいずれかの実施形態の化合物を用いて、薬剤を調製する。

【0222】

更に別の態様では、本発明は、GPR40により媒介される疾患又は症状の治療において、同時、別々、又は順次使用するための複合調合品のような、いずれかの実施形態の化合物と、第2の治療剤とを含む療法的組成物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、疾患又は症状は、2型糖尿病である。いくつかの実施形態では、第2の治療剤は、メトホルミン、チアゾリジンジオン、又はDPP-IV阻害剤から選択される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載するいずれかの実施形態の化合物及び第2の治療剤は、単一の組成物として提供される。他の実施形態では、本明細書に記載するいずれかの実施形態の化合物及び第2の治療剤は、キットの一部として別々に提供される。

【0223】

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

【0224】

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

【0225】

いくつかの実施形態では、本発明は、2型糖尿病、肥満、高血糖症、耐糖能障害、インスリン耐性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポ蛋白血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、メタボリックシンドローム、X症候群、心臓血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌及び浮腫から選択される疾患又は症状の治療に用いるための、本明細書に記載のいずれかの実施形態の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、化合物は2型糖尿病の治療のために用いられる。

【0226】

本発明の化合物は、GLP-1分泌を刺激することが見出されている。本発明の化合物に接触した細胞は、GLP-1分泌を増加させることが見出されている。したがって、いくつかの実施形態では、本発明は、細胞によるGLP-1分泌を刺激する方法を提供する。このような方法は、典型的には、GLP-1を産生できる細胞を、本明細書に記載のいずれかの実施形態の化合物と接触させることを含む。対象への本発明の化合物の投与はまた、このような対象の血漿中のGLP-1濃度を増加させることが見出されている。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に記載のいずれかの実施形態の化合物を用いて、対象中でGLP-1分泌を刺激し、GLP-1の血漿濃度を増加させることができる。いくつかのこのような実施形態では、本発明の化合物は、GLP-1を刺激し、かつGPR40を活性化させる。したがって、いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、GLP-1を刺激し、かつGPR40を活性化させることによりインクレチン作用を示す。

【0227】

いくつかの実施形態では、本発明は更に、対象の血漿中のGLP-1濃度を増加させる方法を提供する。このような方法は、典型的には、対象にいずれかの実施形態の化合物を投与することを含む。いくつかのこのような実施形態では、対象は糖尿病患者である。他のこのような実施形態では、対象は肥満患者である。本発明の化合物は、絶食状態で投与

10

20

30

40

50

してもよく、非絶食状態で投与してもよい。したがって、いくつかの実施形態では、いずれかの実施形態の化合物は、食事前に対象に投与される。いくつかのこのような実施形態では、化合物は、食事の2時間前、1時間前、30分前、又は15分前に投与される。他の実施形態では、本明細書に記載のいずれかの実施形態の化合物は、食事中対象に投与される。他の実施形態では、本明細書に記載のいずれかの実施形態の化合物は、食事後2時間以内、1時間以内、30分以内、又は15分以内に投与される。

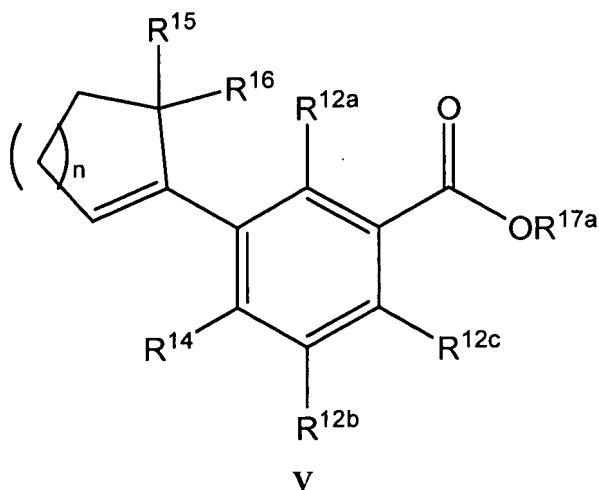
【0228】

別の態様では、本発明は、式Vの化合物を水素化する過程であって、(a)式Vの化合物を、遷移金属又は遷移金属錯体の存在下で、 H_2 と反応させて、式VIAの化合物、式VIBの化合物、又は式VIAの化合物と式VIBの化合物との混合物を形成することを含む方法を提供する。式V、VIA、及びVIBの化合物は、以下の構造

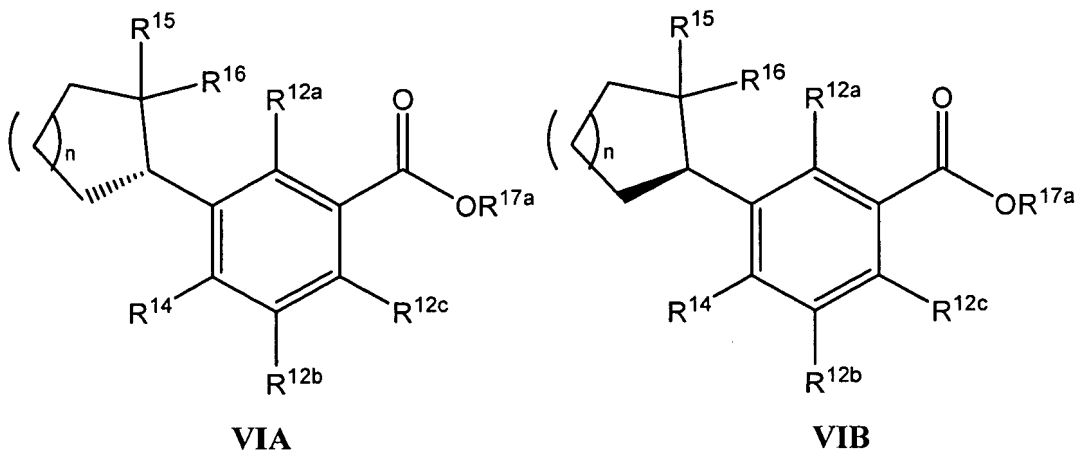
10

【0229】

【化52】



20



30

40

を有し、

式中、

R^{12a} は、 $-H$ 、ハロ、 $-(C_1-C_6)$ アルキル基、又は $-O-(C_1-C_6)$ アルキル基から選択され、

R^{12b} は、 $-H$ 、ハロ、 $-(C_1-C_6)$ アルキル基、又は $-O-(C_1-C_6)$ アルキル基から選択され、

R^{12c} は、 $-H$ 、ハロ、 $-(C_1-C_6)$ アルキル基、又は $-O-(C_1-C_6)$ アルキル基から選択され、

R^{14} は、 $-H$ 又は $-OH$ であり、

50

R^{15} は、 $-H$ 又は $-(C_1 - C_6)$ アルキル基から選択され、
 R^{16} は、 $-H$ 又は $-(C_1 - C_6)$ アルキル基から選択され、
 R^{17a} は、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル基であり、
 下付き文字 n は 1、2、又は 3 であり、
 R^{15} 又は R^{16} の少なくとも 1 個は、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル基である。

【0230】

別の態様では、本発明は、式 V、V I A、及び／又は V I B の化合物を提供する。このような態様では、変数は、式 V の化合物を水素化する過程に関して本明細書で提供される定義を有する。この態様の種々の実施形態では、変数は、式 V の化合物を水素化する過程のいずれかの実施形態に関して提供される定義のいずれかを有する。例えば、いくつかの実施形態では、 R^{14} は OH である。他のこのような実施形態では、 R^{15} 及び R^{16} は両方メチル基である。

10

【0231】

式 V の化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、遷移金属又は遷移金属錯体は、パラジウム、プラチナ、ニッケル、又はロジウムを含む。例えば、還元は、パラジウム炭素、ランーニッケル、 PtO_2 、又は種々のロジウム化合物を用いて達成することができる。いくつかのこのような実施形態では、遷移金属又は遷移金属錯体はパラジウムであり、いくつかのこのような実施形態ではパラジウム炭素である。当業者に既知である種々の担持触媒を、この過程と併用してもよい。

【0232】

20

式 V の化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、過程はエナンチオ選択性過程である。このような実施形態では、方法は、式 V の化合物を、遷移金属又は遷移金属錯体及びホスフィン配位子の存在下で、 H_2 と反応させて、式 V I A の化合物、式 V I B の化合物、又は式 V I A の化合物と式 V I B の化合物との混合物を形成することを含む。このような実施形態では、ホスフィン配位子は、少なくとも 1 個のキラル中心を含む。

【0233】

式 V の化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、 R^{14} は $-OH$ である。

【0234】

式 V の化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、 R^{15} 及び R^{16} は両方 $-CH_3$ である。

30

【0235】

式 V の化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、下付き文字 n は 1 である。

【0236】

式 V の化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、 R^{12b} 及び R^{12c} は両方 $-H$ である。

【0237】

式 V の化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、 R^{12a} は H 又はハロである。したがって、いくつかの実施形態では、 R^{12a} は H であり、一方他の実施形態では、 R^{12a} は F である。

【0238】

40

式 V の化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、遷移金属又は遷移金属錯体はロジウムを含む。例えば、いくつかのこのような実施形態では、遷移金属錯体は、 $Rh(COD)_2BF_4$ 、 $Rh(COD)_2SbF_6$ 、又は $Rh(NBD)_2BF_4$ (COD は 1, 5-シクロオクタジエン配位子を表し、 NBD はノルボルナジエン配位子を表す。) から作製される。

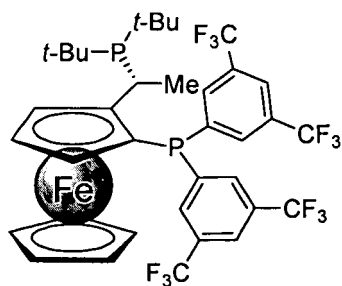
【0239】

式 V の化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、ホスフィンジホスフィンである。いくつかのこのような実施形態では、ジホスフィン、フェロセン基を含む。いくつかのこのような実施形態では、ジホスフィンは、

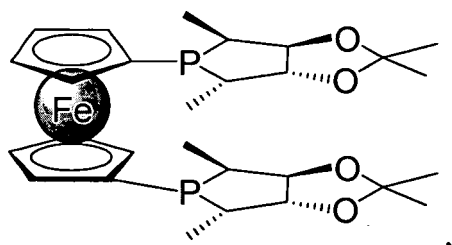
【0240】

50

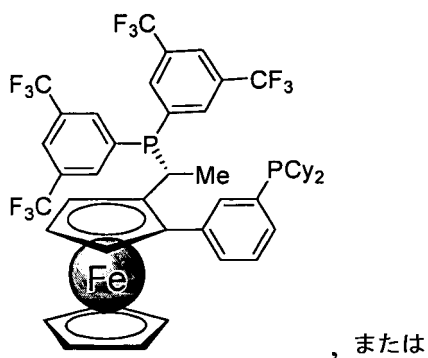
【化 5 3】



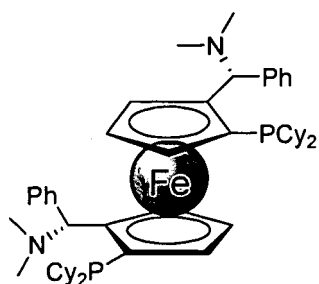
10



20



30



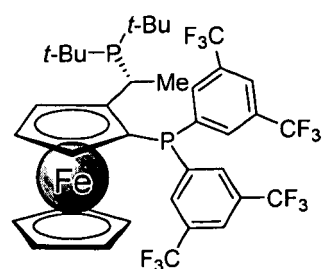
から選択される。

いくつかのこのような実施形態では、ジホスフィンは、

【 0 2 4 1 】

40

【化 5 4】



である。

50

他のこのような実施形態では、ジホスフィン、上に示す化合物のうち1種の鏡像異性体である。

【0242】

式Vの化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、式Vの化合物は、15～1400 psiの圧力で、 H_2 と反応する。いくつかのこのような実施形態では、圧力は、50～400 psiの範囲である。

【0243】

式Vの化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、式Vの化合物は、エーテル溶媒、エステル溶媒、芳香族溶媒、ハロゲン化炭化水素溶媒、ケトン溶媒、又は C_1-C_4 アルコール溶媒から選択される少なくとも1種の溶媒を含む混合物中で、 H_2 と反応する。いくつかのこのような実施形態では、少なくとも1種の溶媒は、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、テトラヒドロピラン、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、又はジブチルエーテルから選択されるエーテル溶媒を含む。他のこのような実施形態では、少なくとも1種の溶媒は、テトラヒドロフランを含む。他のこのような実施形態では、少なくとも1種の溶媒は、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトン、メチルエチルケトン、エタノール、又はメタノールのうち少なくとも1種を含む。

【0244】

いくつかの実施形態では、遷移金属錯体は、式Vの化合物を添加する前に、溶媒中でホスフィンと混合される。いくつかのこのような実施形態では、溶媒は、テトラヒドロフランのようなエーテル溶媒であり、遷移金属錯体は、 $Rh(COD)_2BF_4$ 、 $Rh(COD)_2SbF_6$ 、又は $Rh(NBD)_2BF_4$ から選択される。いくつかのこのような実施形態では、ホスフィン、本明細書に記載のものの1種のような、フェロセニル基を含むジホスフィンである。

【0245】

式Vの化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、式Iの化合物は、15℃～60℃の範囲の温度で H_2 と反応する。いくつかのこのような実施形態では、温度は20℃～45℃の範囲である。

【0246】

式Vの化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、生成物のうちの1種の鏡像体過剰率は、50%超、60%超、75%超、85%超、90%超、95%超、又は98%超である。

【0247】

式Vの化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、式Vの化合物の、式VIAの化合物、式VIBの化合物、又は式VIAの化合物と式VIBの化合物との混合物への変換率は、50%超、70%超、80%超、又は95%超である。

【0248】

化合物の調製

本発明の化合物は、種々の合成又は半合成技術により調製できる。スキーム1は、エステルAを利用する本発明の代表的な化合物の一般的な合成スキームを提供するものであり、ここでスキーム1の変数はいずれかの実施形態に関して上述した値のいずれかを有し、VはOH又はCl、Br、若しくはI等であるが、これらに限定されないハロゲン、又はOT（トシレート）若しくはOTf（トリフレート）等であるが、これらに限定されないスルホン酸エステルであり、Alkは1から8個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖アルキル基である。Aのフェノール性OH基を、SHに置換し、Vがハロゲンである化合物と反応させて、示した化合物に類似するS含有誘導体（ $X=S$ ）を生成することができることが理解される。種々のクロロメチル及びヒドロキシメチルビフェニル尾基（tail group）化合物、並びにフェノールカルボン酸頭基（head group）化合物の合成について、本明細書に記載する。適切な出発物質は、当業者に既知である又は明らかである技術により調製でき、又は出発物質は市販されていることもある。当業者は、合

10

20

30

40

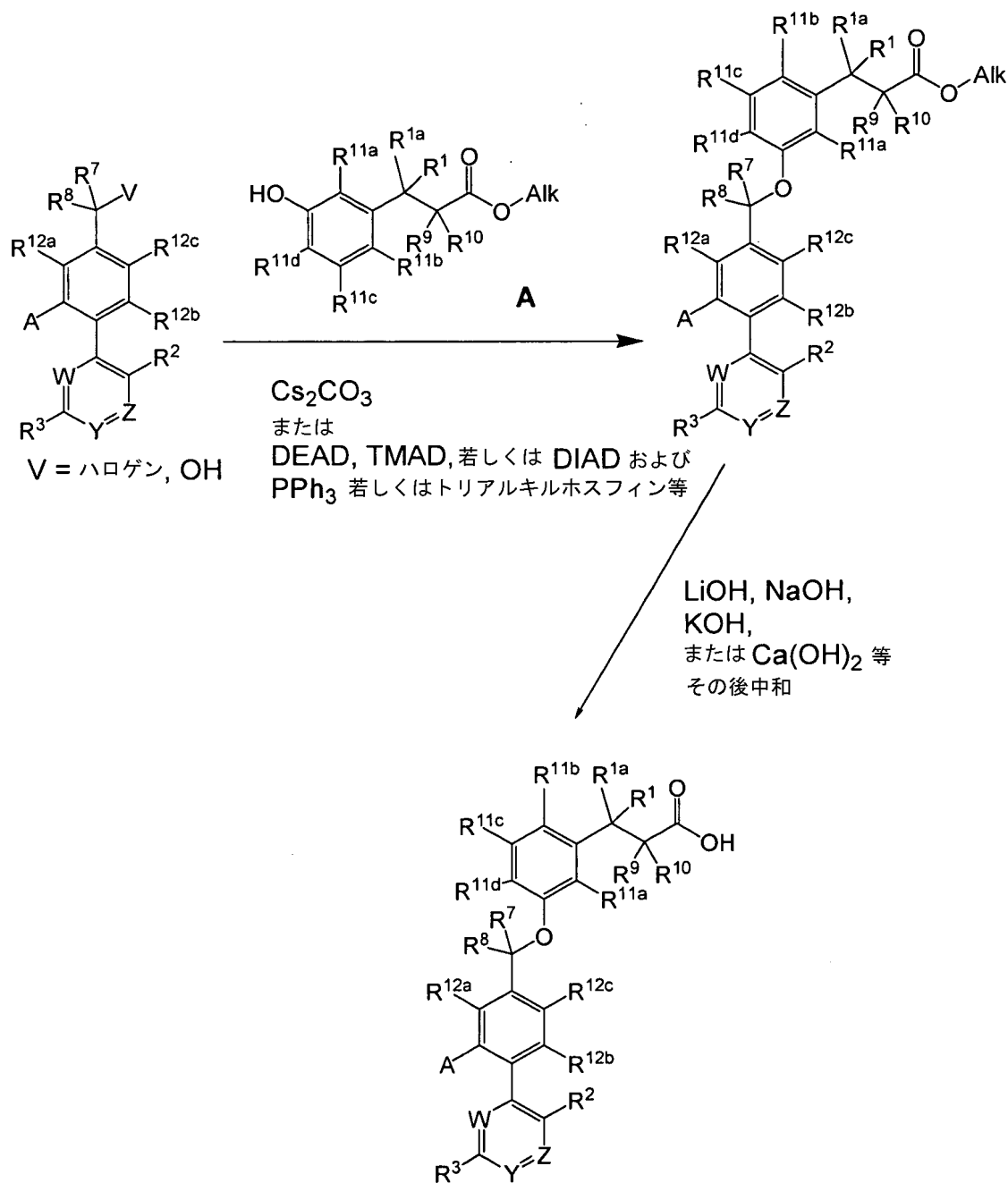
50

成経路を修正して、異なる出発物質若しくは代替試薬を用い得ること、及び条件（例えば、温度、溶媒等）を好適に適応させて所望の転換を達成できることを理解する。当業者は、特定の化合物を調製するために保護基が必要となる場合があることを認識し、選択された保護基に適合するそれらの条件について承知している。このような保護基の例としては、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, N. Y., (3rd Edition, 1999)に記載されているものが挙げられる。したがって、本明細書に記載の代表的な方法及び実施例は、本発明の一例にすぎず、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0249】

【化55】

スキーム 1



【0250】

キラル中心を保有するシクロアルキル環であるA基を有する化合物を含む本発明の特定の化合物は、発見されていた水素化過程を用いて生成することができる。例えば、スキーム2に示すように、式Vの化合物のようなシクロアルケニルアリアル化合物を水素化して、2種のシクロアルキル鏡像異性体VIA及びVIBを提供することができる。典型的には、過程は、(a)式Vの化合物を、遷移金属又は遷移金属錯体の存在下で、 H_2 と反応させて、式VIAの化合物と式VIBの化合物との混合物を形成することを含む。式V、VIA、及びVIBの化合物は、エナンチオ選択性水素化過程に関して以下に示す構造を有する。

【0251】

式Vの化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、遷移金属又は遷移金属錯体は、パラジウム、プラチナ、ニッケル、又はロジウムを含む。例えば、還元は、パラジウム炭素、ラネーニッケル、 PtO_2 、又は種々のロジウム化合物を用いて達成することができる。当業者に既知である種々の担持触媒を、この過程と併用してもよい。

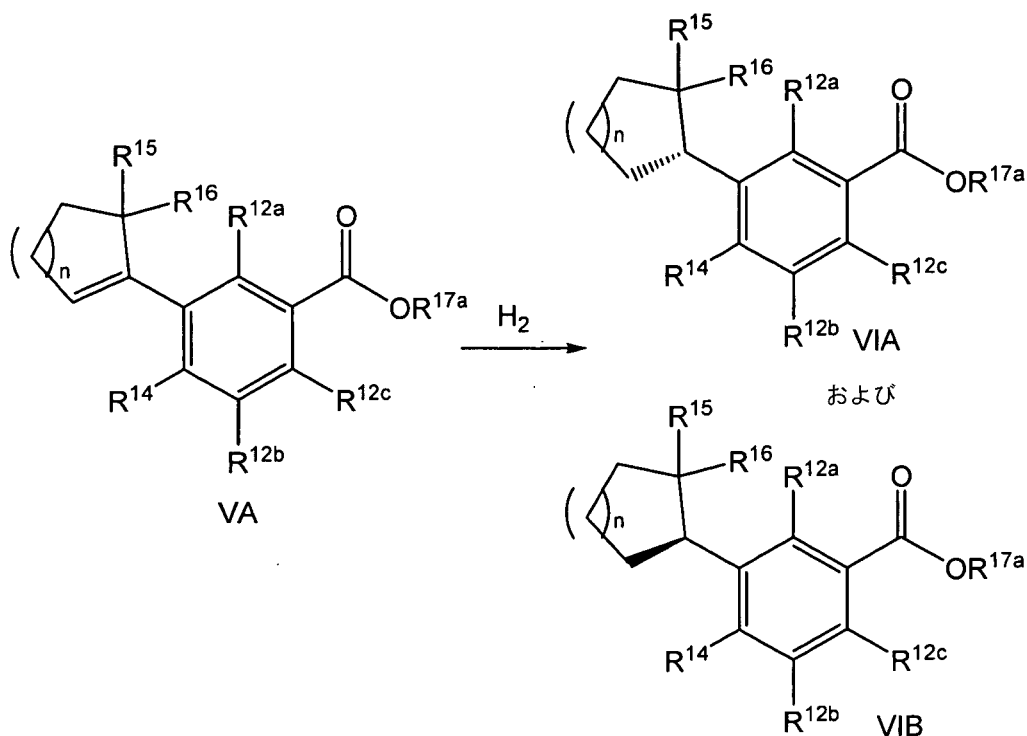
【0252】

キラル中心を保有するシクロアルキル環であるA基を有する化合物を含む本発明の特定の化合物はまた、発見されているエナンチオ選択性水素化過程を用いて生成することもできる。例えば、スキーム2に示すように、式Vの化合物のようなシクロアルケニルアリアル化合物を水素化して、2種のシクロアルキル鏡像異性体VIA及びVIBを提供することができる。典型的には、方法は、式Vの化合物を、遷移金属又は遷移金属錯体及びホスフィン配位子の存在下で、 H_2 と反応させて、式VIAの化合物、式VIBの化合物、又は式VIAの化合物と式VIBの化合物との混合物を形成することを含む。

【0253】

【化56】

スキーム 2



【0254】

式VA、VIA、及びVIBの化合物では、 R^{12a} は、 $-H$ 、ハロ、 $-(C_1-C_6)$ アルキル基、又は $-O-(C_1-C_6)$ アルキル基から選択され、 R^{12b} は、 $-H$ 、ハロ、 $-(C_1-C_6)$ アルキル基、又は $-O-(C_1-C_6)$ アルキル基から選択され、 R^{12c} は、 $-H$ 、ハロ、 $-(C_1-C_6)$ アルキル基、又は $-O-(C_1-C_6)$ アルキル基から選択され、 R^{14} は、 $-H$ 又は $-OH$ であり、 R^{15} は、 $-H$ 又は $-(C_1$

—C₆) アルキル基から選択され、R^{1 6} は、—H 又は —(C₁—C₆) アルキル基から選択され、R^{1 7 a} は、—(C₁—C₆) アルキル基であり、下付き文字 n は 1、2、又は 3 である。一般的に、R^{1 5} 又は R^{1 6} の少なくとも 1 個は、—(C₁—C₆) アルキル基である。式 V の化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、R^{1 5} 又は R^{1 6} は両方 —CH₃ である。式 V の化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、下付き文字 n は 1 である。式 V の化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、R^{1 2 b} 及び R^{1 2 c} は両方 —H である。式 V の化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、R^{1 2 a} は H 又は ハロ である。したがって、いくつかの実施形態では、R^{1 2 a} は H であり、一方他の実施形態では R^{1 2 a} は F である。

【0255】

種々の溶媒及びこれらの混合物を、エナンチオ選択性水素化過程で用いることができる。反応のための典型的な溶媒としては、エーテル溶媒、エステル溶媒、芳香族溶媒、ハロゲン化炭化水素溶媒、ケトン溶媒、及び C₁—C₄ アルコール溶媒が挙げられる。エーテル溶媒の例としては、テトラヒドロフラン、1, 4—ジオキサン、1, 2—ジメトキシエタン、1, 2—ジエトキシエタン、テトラヒドロピラン、ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、又はジブチルエーテルが挙げられるが、これらに限定されない環状及び非環状エーテルが挙げられるが、これらに限定されない。テトラヒドロフランは、特に優れた機能が見出されている溶媒の一例であるが、トルエン、アセトン、メチルエチルケトン、ジクロロメタン、エタノール、及びメタノールのような他の溶媒を還元において使用してもよい。

【0256】

エナンチオ選択性水素化過程は、種々の温度で実施することができる。例えば、式 V の化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、式 V の化合物は、15℃～60℃の範囲の温度で H₂ と反応する。いくつかのこのような実施形態では、温度は 20℃～45℃の範囲である。

【0257】

エナンチオ選択性水素化過程はまた、種々の H₂ 圧力で実施することができる。例えば、式 V の化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、式 V の化合物は、15～1400 p s i の圧力で H₂ と反応する。いくつかのこのような実施形態では、圧力は 50～400 p s i であり、一方他の実施形態では圧力は、80～400 p s i、100～400 p s i、又は 100～400 p s i の範囲である。

【0258】

式 V の化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、ホスフィン は ジホスフィン である。いくつかのこのような実施形態では、ジホスフィン は フェロセン基 を含む。フェロセン基を含むジホスフィンの例としては、

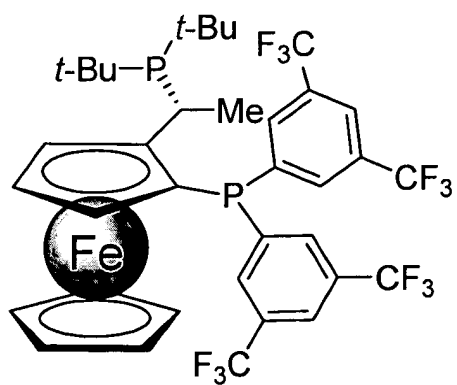
【0259】

10

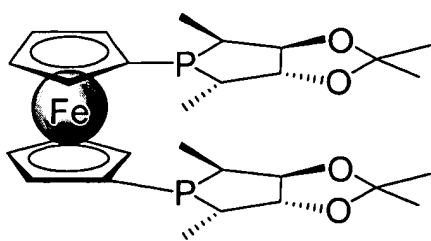
20

30

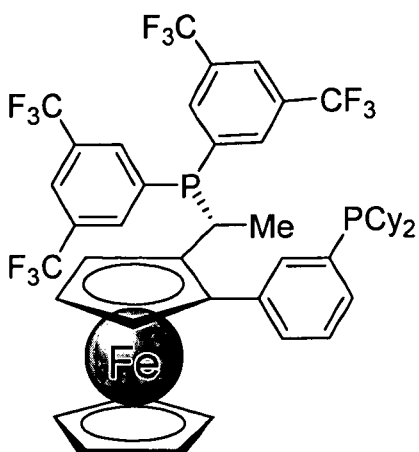
【化 5 7】



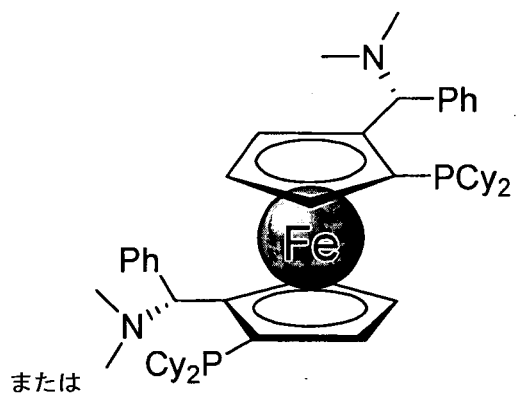
10



20



30



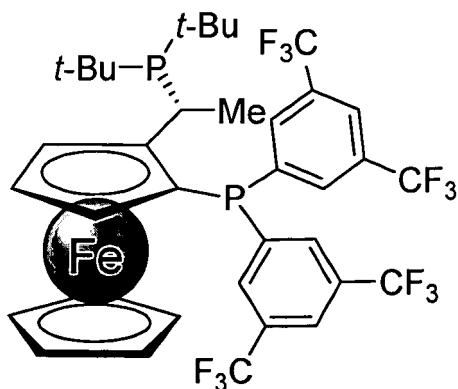
40

が挙げられるが、これらに限定されない。

以下のジホスフィン、特に有効であることが見出されている。したがって、いくつかの実施形態では、ジホスフィン、

【0 2 6 0】

【化 5 8】



10

である。上に示すジホスフィンの鏡像異性体を用いて、主生成物として他の鏡像異性体を生成することができる。したがって、いくつかの実施形態では、ジホスフィンは上に示すもののうちの1種の鏡像異性体である。

【0261】

種々の遷移金属及び遷移金属錯体を用いて、式Vの化合物を水素化することができる。しかしながら、ロジウムが特に良好な結果をもたらすことが見出されている。したがって、式Vの化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、遷移金属又は遷移金属錯体はロジウムを含む。例えば、いくつかのこのような実施形態では、遷移金属又は遷移金属錯体は、 $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ 、 $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{SbF}_6$ 、又は $\text{Rh}(\text{NBD})_2\text{BF}_4$ から生成される。

20

【0262】

一般的に、遷移金属錯体は、式Vの化合物を添加する前に、溶媒中でホスフィンと混合される。いくつかのこのような実施形態では、溶媒は、テトラヒドロフランのようなエーテル溶媒であり、遷移金属錯体は、 $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ 、 $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{SbF}_6$ 、又は $\text{Rh}(\text{NBD})_2\text{BF}_4$ から選択される。いくつかのこのような実施形態では、ホスフィンは、本明細書に記載のものの1種のような、フェロセン基を含むジホスフィンである。

【0263】

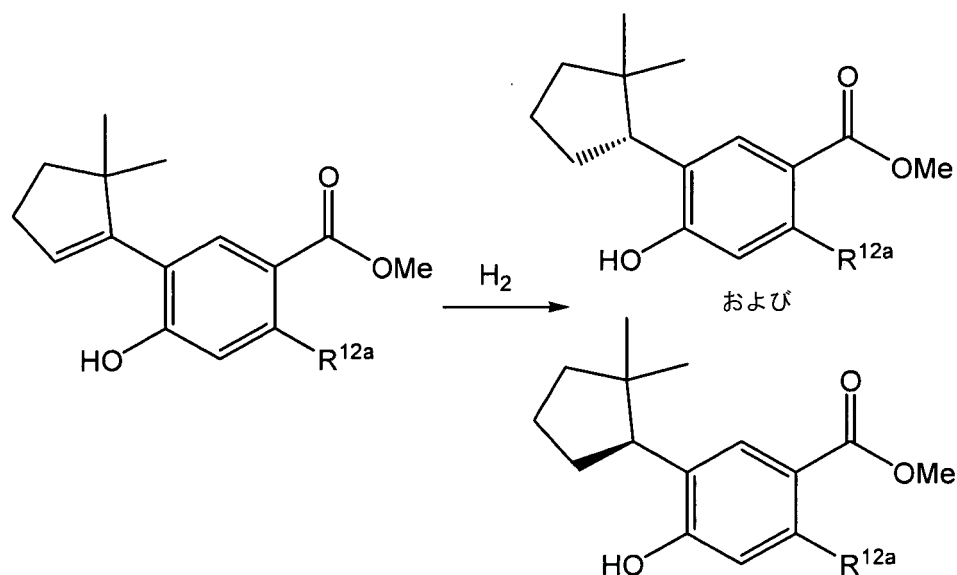
30

エナンチオ選択性水素化過程は、優れた鏡像体過剰率を有する良好な収率の式VIA及びVIBの化合物を提供することが見出されている。スキーム3は、式Vの2種の化合物を水素化する一般的な方法を示す。

【0264】

【化 5 9】

スキーム 3



10

【0265】

スキーム 3 を参照すると、 R^{12a} が H であるとき、シクロアルケンが水素化されて、
 良好な収率及び優れた鏡像体過剰率を有するシクロペンチル化合物を提供した。例えば、
 スキーム 3 ($R^{12a} = H$) に示す化合物及びトリエチルアミンを、テトラヒドロフラン中
 で $Rh(COD)_2BF_4$ 及び (R)-1-[(S)-2-(R)-(ジタートブチルホスフィノ)フェロセニル]
 エチルービス-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)ホスフィンとを混合することにより調製
 される混合物に添加したとき、200 psi H_2 下にて室温で2時間後、99%の収率及び99%の鏡
 像体過剰率が達成された。良好な収率及び鏡像体過剰率はまた、 R^{12a} が F である化合物
 でも観察された。例えば、スキーム 3 ($R^{12a} = F$) に示す化合物及びトリエチルアミンを、
 テトラヒドロフラン中で $Rh(COD)_2BF_4$ 及び (R)-1-[(S)-2-(R)-(ジタートブチルホス
 フィノ)フェロセニル]エチルービス-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)ホス
 フィンとを混合することにより調製される混合物に添加したとき、200 psi H_2 下
 にて室温で2時間後、83%の収率及び99.3%の鏡像体過剰率が達成された。トリエチ
 ルアミンのようなトリアルキルアミン塩基が存在することにより、これらの反応における
 鏡像体過剰率がわずかに改善されることが見出された。トリアルキルアミンは、反応が良
 好なエナンチオ選択性で進むために必須ではなかったが、出発物質が少量の不純物を含有
 している可能性があった場合鏡像体過剰率 (ee) を改善することが見出された。

20

30

【0266】

式 V の化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、生成物の鏡像体過剰率は、
 50%超、60%超、75%超、85%超、90%超、95%超、又は98%超である。

【0267】

式 V の化合物を水素化する過程のいくつかの実施形態では、式 V の化合物の、式 V I A
 の化合物、式 V I B の化合物、又は式 V I A の化合物と式 V I B の化合物との混合物へ
 の変換率は、50%超、70%超、80%超、又は95%超である。

40

【0268】

式 V I A 及び式 V I B の化合物を用いて、本発明の実施例の化合物を調製するために用
 いられるビフェニル尾基を合成することができる。したがって、いくつかの実施形態では
 、 R^{14} が -OH (式 V I A' 及び式 V I B' の化合物) である場合、式 V I A' 及び/
 又は V I B' の化合物を、N-フェニルービス(トリフルオロメタンスルホンイミド) 又は
 トリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させることにより、スキーム 4 に示すよう
 な式 V I I A 及び/又は V I I B の化合物に変換することができる。典型的には、この反

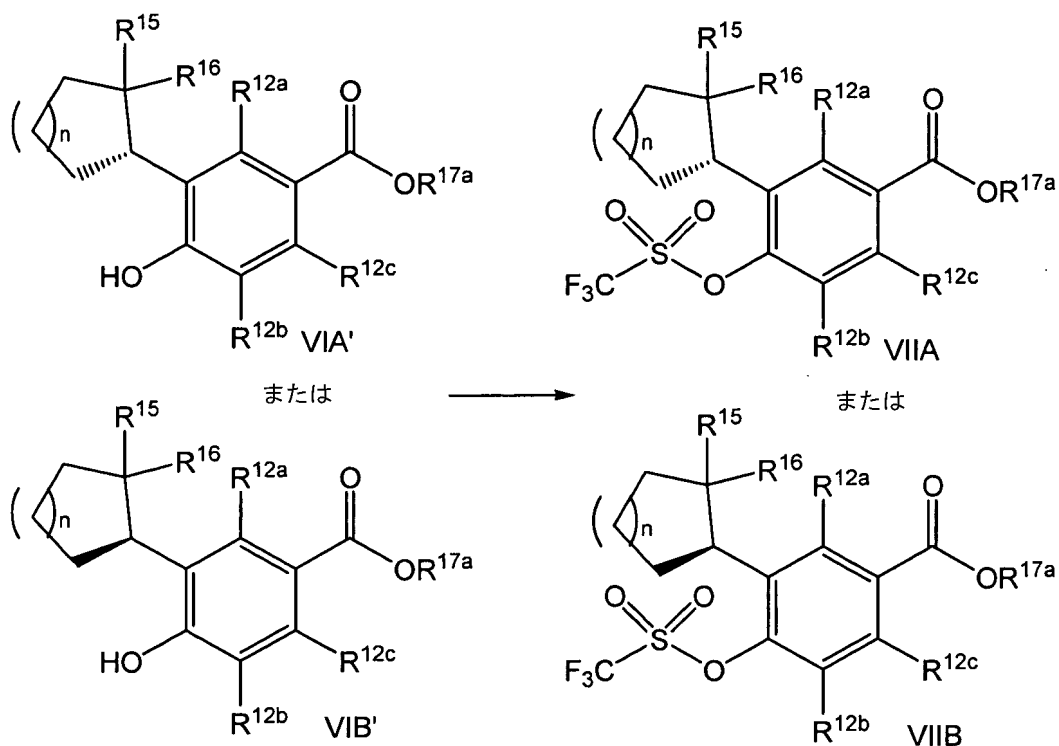
50

応は、トリエチルアミン及びジメチルアミノピリジンを用いて、ジクロロメタンのような好適な溶媒中で達成される。したがって、いくつかの実施形態では、過程は更に、式V I A' 及び／又はV I B' の化合物を、N-フェニルービス（トリフルオロメタンスルホンイミド）又はトリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させて、式V I I A 及び／又はV I I Bの化合物（式中、変数は本明細書に記載の値のいずれかを有する。）を形成することを含む。

【0269】

【化60】

スキーム 4



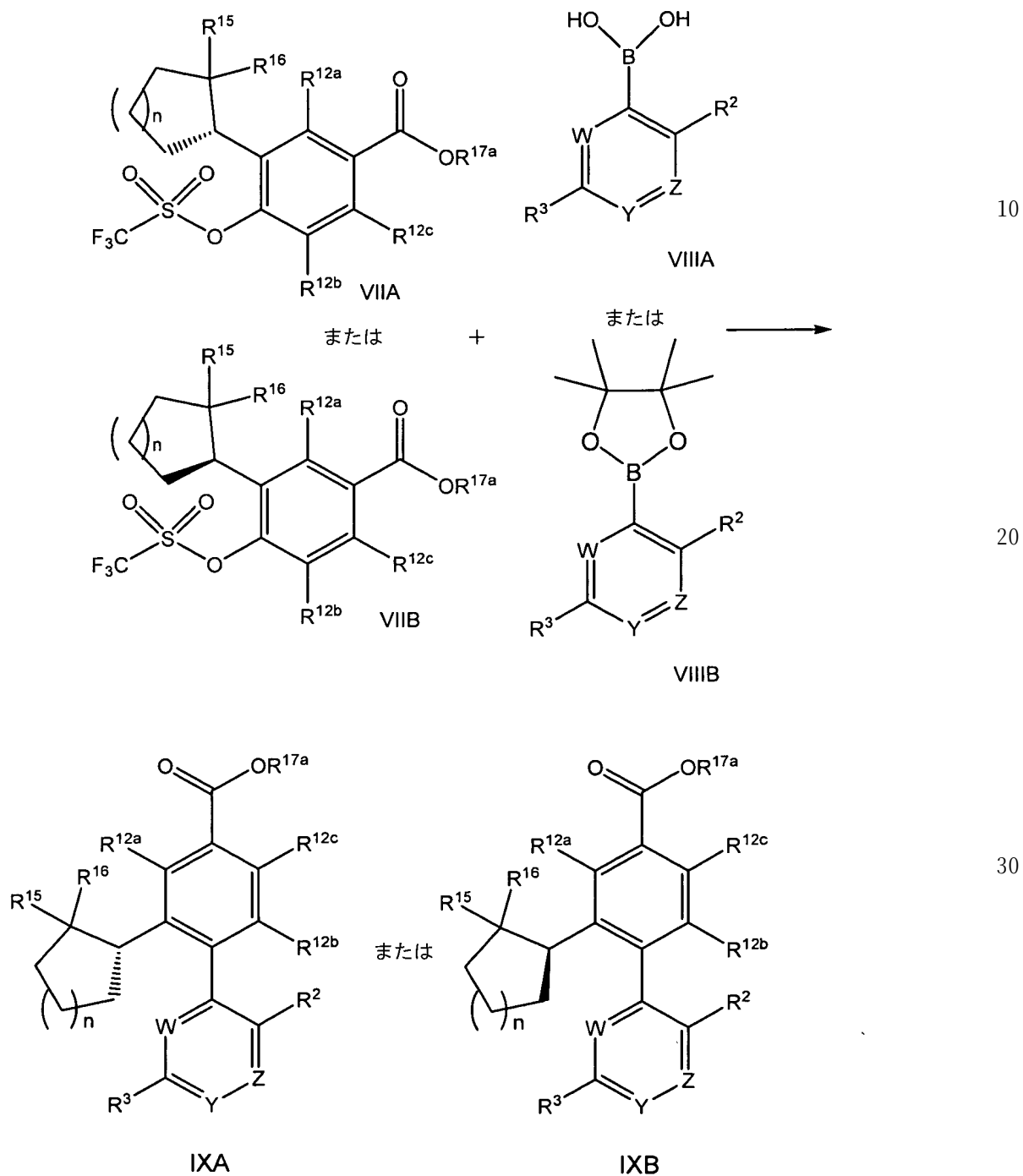
【0270】

式V I I A 及びV I I Bの化合物は、非常に有用な中間体であり、これらを用いて、本発明の化合物を構築するために用いることができる多数のビフェニル又はフェニルピリジル化合物を合成することができる。例えば、スキーム5に示すように、化合物V I I A 及びV I I Bは、本明細書に記載の条件を用いて、ボロン酸又はボロン酸塩（V I I I A 又はV I I I B）と反応して、ビフェニル化合物I X A 又はI X Bを提供することができる。したがって、いくつかの実施形態では、過程は、更に、式V I I A 及び／又はV I I Bの化合物を、式V I I I A 又は式V I I I Bの化合物と反応させて、式I X A 及び／又はI X Bの化合物（式中、変数は本明細書に記載の値のいずれかを有する。）を形成することを含む。

【0271】

【化 6 1】

スキーム 5



【0272】

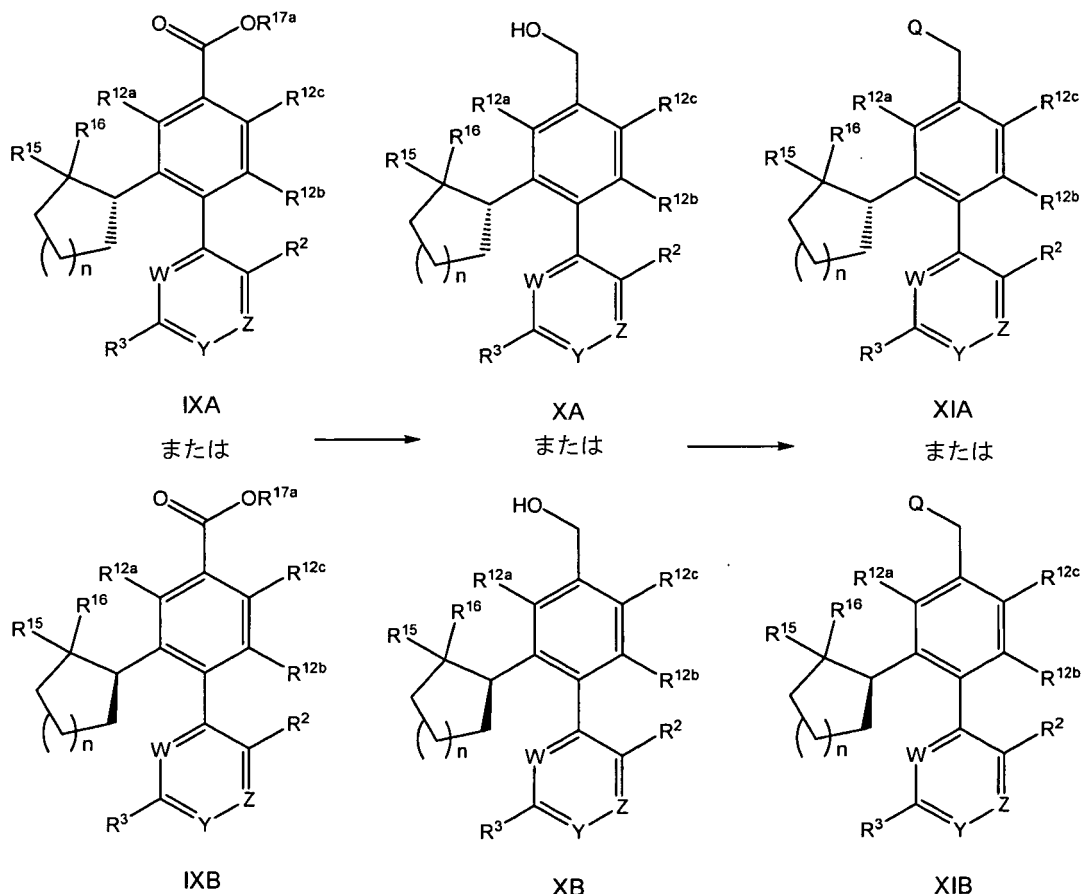
式IXA及びIXBのエステルもまた有用な中間体であり、これらを用いて、ヒドロキシメチル化合物XA若しくはXBへの還元後、又は続くクロロメチル若しくはブロメチル化合物XIA若しくはXIB（式中、Q=C l又はBr）への変換後、本発明の化合物を合成することができる。例えば、スキーム6に示すように、化合物IXA及びIXBは、本明細書に記載の条件を用いて、リチウムアルミニウム水素化物のような還元剤で還元して、ヒドロキシメチル化合物XA又はXB（次いで、塩化チオニルのような試薬を用いてハロメチル化合物に変換されて、XIA又はXIB（式中、変数は本明細書に記載の値のいずれかを有する。）のような化合物を提供することができる。）を提供することができる。したがって、いくつかの実施形態では、方法は更に、式IXA又はIXBの化合物

を、 LAH のような還元剤で還元して、式 XA 又は XB の化合物を形成することを含む。いくつかこのような実施形態では、方法は更に、式 XA 又は XB の化合物のヒドロキシル官能基を、塩化物又は臭化物に変換して、式 XIA 又は XIB の化合物を形成することを含む。

【0273】

【化62】

スキーム6

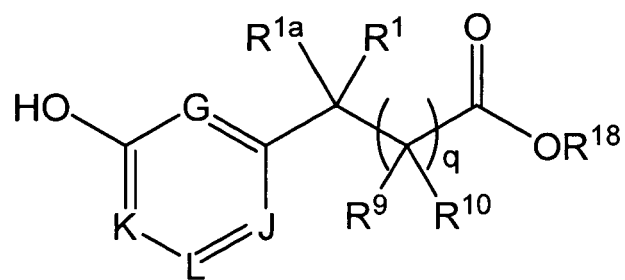


【0274】

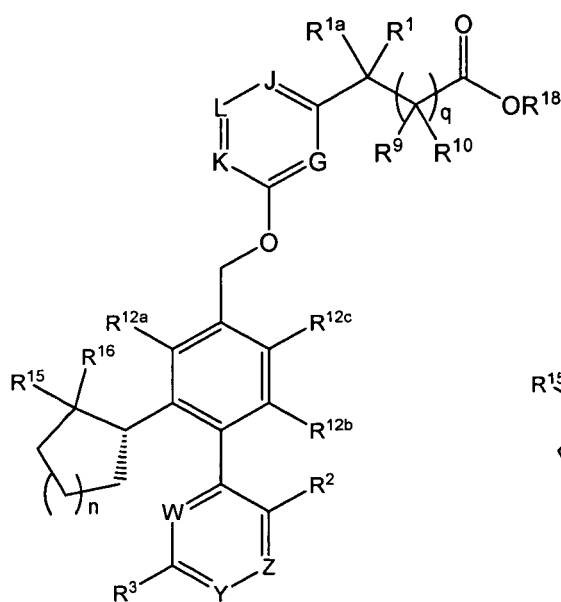
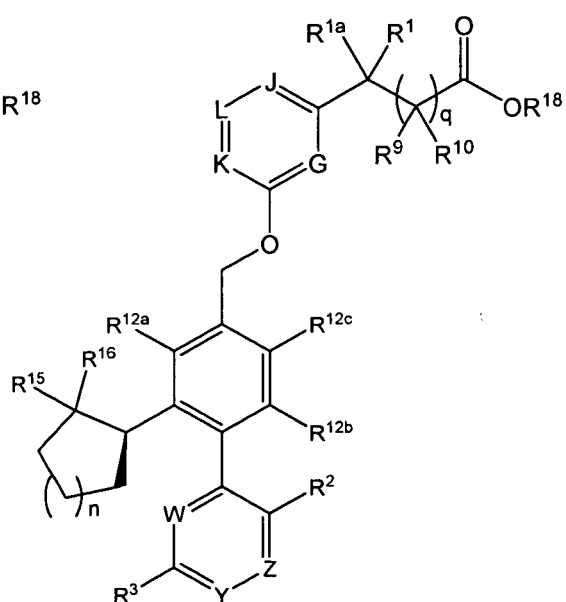
ヒドロキシメチル化合物 XA 又は XB 、及びクロロメチル又はブromoメチル化合物 XIA 又は XIB は、本明細書に記載の反応条件を用いて、式 XII のエステル化合物と反応して、式 XIIIA 又は XIIB （式中、 R^{1-8} は $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルであり、他の変数は本明細書に記載の値のいずれかを有する。）の化合物を形成することができる。したがって、いくつかの実施形態では、方法は、更に、式 XA 若しくは XB の化合物、又は式 XIA 若しくは XIB の化合物を、式 XII の化合物と反応させて、式 XIIIA 又は XIIB の化合物を形成することを含む。エステル XIIIA 及び XIIB （これらは式 I の化合物である。）は、次いで、本明細書に記載の条件を用いて鹼化されて、式 XIVA 及び XIVB （式中、変数は本明細書に記載の値のいずれかを有する。）の化合物を形成することができる。したがって、いくつかの実施形態は、式 XIIIA 及び XIIB の化合物を鹼化して、式 XIVA 又は XIVB （式中、 R^{1-8} は $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル基であり、他の変数は本明細書に記載の値のいずれかを有する。）の化合物を形成することを含む。

【0275】

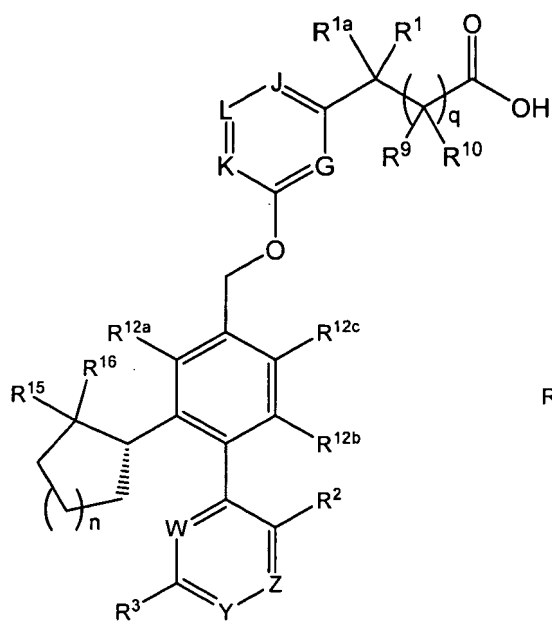
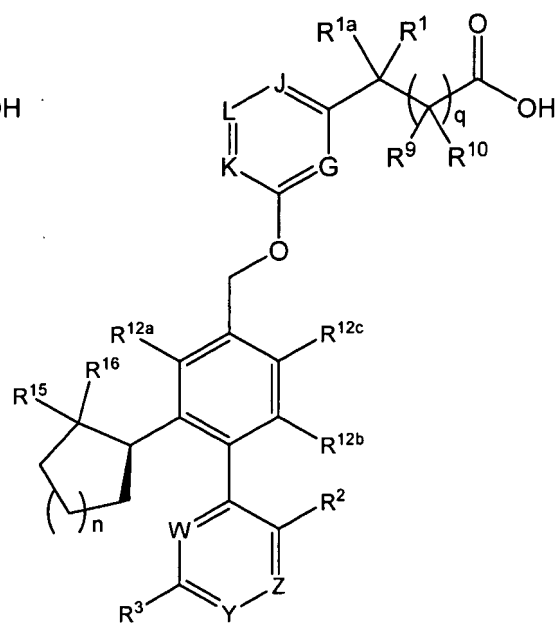
【化 6 3】

**XII**

10

**XIII A****XIII B**

20

**XIV A****XIV B**

30

40

【 0 2 7 6 】

50

組成物

別の態様では、本発明は、本発明の1種以上の化合物と、製薬上許容できる担体、賦形剤、又は希釈剤とを含む、医薬用途に好適な医薬組成物を提供する。

【0277】

用語「組成物」は、本明細書で使用する時、特定された成分を（示される場合、特定された量で）含む生成物、並びに直接的に又は間接的に、特定された量の特定された成分の組み合わせから得られる任意の生成物を包含することを意図する。「製薬上許容できる」とは、担体、賦形剤、又は希釈剤が、製剤の他の成分と適合し、そのレシピエントに有害ではないことを意味する。

【0278】

組成物の製剤は、本発明の化合物（以下活性成分と称する。）の1種以上の薬物動態特性（例えば、経口生体適合性、膜透過性）を改善することができる。

【0279】

この発明の化合物を投与するための医薬組成物は、単位剤形で便利に提示されてもよく、当該技術分野において周知である方法のいずれかにより調製してもよい。全ての方法は、活性成分を、1種以上の副成分（accessory ingredient）を構成する担体とを合せる工程を含む。一般に、医薬組成物は、活性成分を液体担体若しくは微粉化された固体担体、又はその両方と均一にかつ密接に合わせ、次いで、必要に応じて、生成物を所望の製剤に成形することにより調製される。医薬組成物には、活性対象化合物が疾患の進行又は症状に対して所望の効果をもたらすのに十分な量含まれる。

【0280】

活性成分を含有する医薬組成物は、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性若しくは油性懸濁液、分散性粉剤若しくは顆粒、エマルジョン、硬質若しくは軟質カプセル、又はシラップ若しくはエリキシル剤のような、経口用途に好適な形態であってもよい。経口用途を意図する組成物は、医薬組成物の製造分野で既知である任意の方法に従って調製できる。このような組成物は、薬剤的に上品で口当たりのよい調合品を提供するために、甘味剤、着香剤、着色剤、及び防腐剤から選択される1種以上の剤を含有してもよい。錠剤は、錠剤の製造に好適な他の非毒性の製薬上許容できる賦形剤と混合された活性成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、又はリン酸ナトリウムのような不活性希釈剤、造粒剤及び崩壊剤、例えば、コーンスターチ、又はアルギン酸、結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン、又はアカシア、及び平滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、又はタルクであってもよい。錠剤は、コーティングされなくてもよく、又は既知の技術によりコーティングされて、消化管での崩壊及び吸収を遅延させ、それにより長期間作用を持続させてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリン又はジステアリン酸グリセリンのような時間遅延物質を使用してもよい。それらはまた、米国特許第4,256,108号、同第4,160,452号、及び同第4,265,874号に記載の技術によりコーティングされて、放出を制御するための浸透圧性治療錠剤を形成してもよい。

【0281】

経口用途のための製剤はまた、活性成分が、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、若しくはカオリン等の不活性固体希釈剤と混合された硬質ゼラチンカプセルとして、又は活性成分が、水若しくは例えばピーナッツ油、液体パラフィン、若しくはオリーブ油等の油性媒質と混合された軟質ゼラチンカプセルとして、提示されてもよい。

【0282】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に好適な賦形剤と混合された活性物質を含有する。このような賦形剤は、懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、及びアカシアゴムであり得る。分散剤若しくは湿潤剤は、天然由来のホスファチド（例えば、レシチン）又はアルキレンオキシドと脂肪酸、例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレンとの縮合生成物、若しくはエチレンオキシドと長鎖脂

10

20

30

40

50

肪族アルコール、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノールとの縮合生成物、若しくはエチレンオキシドと脂肪酸及びモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールのようなヘキシトール由来の部分エステルとの縮合生成物、若しくはエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物、例えば、モノオレイン酸ポリエチレンソルビタン由来の部分エステルとの縮合生成物であってもよい。水性懸濁液はまた、1種以上の防腐剤、例えば、エチル又はn-プロピル、p-ヒドロキシ安息香酸、1種以上の着色剤、1種以上の着香剤、及びスクロース若しくはサッカリンのような1種以上の甘味剤を含有してもよい。

【0283】

油性懸濁液は、活性成分を、植物油、例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油、若しくはココヤシ油に、又は液体パラフィンのような鉱物油に懸濁することにより配合できる。油性懸濁液は、増粘剤、例えば、蜜ろう、硬質パラフィン、又はセチルアルコールを含有してもよい。上記のような甘味剤、及び着香剤を添加して、口当たりのよい経口調合品を提供してもよい。これらの組成物は、アスコルビン酸のような抗酸化剤の添加により防腐してもよい。

10

【0284】

水の添加による水性懸濁液の調製に好適な分散剤粉剤及び顆粒は、分散剤又は湿潤剤、懸濁剤、及び1種以上の防腐剤と混合された活性成分を提供する。好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤の例は、既に上述したものである。追加の賦形剤、例えば、甘味剤、着香剤、及び着色剤もまた含まれていてもよい。

【0285】

20

本発明の医薬組成物はまた、水中油型エマルションの形であってもよい。油相は、植物油、例えば、オリーブ油若しくは落花生油、又は鉱物油、例えば、液体パラフィン、又はこれらの混合物であってもよい。好適な乳化剤は、天然由来のゴム、例えば、アカシアゴム又はトラガカントゴム、天然由来のホスファチド、例えば、ダイズ、レシチン、並びに脂肪酸及びヘキシトール無水物由来の部分エステル、例えば、モノオレイン酸ソルビタン、並びに前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであってもよい。エマルションはまた、甘味剤及び着香剤を含有してもよい。

【0286】

シロップ及びエリキシル剤は、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、又はスクロースとともに配合してもよい。このような製剤はまた、粘滑剤、防腐剤、並びに着香剤及び着色剤を含有してもよい。

30

【0287】

医薬組成物は、滅菌注射用水性又は油性 (oleaginous) 懸濁液の形であってもよい。この懸濁液は、上述した好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を用いて、既知の技術に従って配合することができる。滅菌注射用調合品はまた、非毒性の非経口的に許容できる希釈剤若しくは溶媒の滅菌注射用溶液又は懸濁液、例えば、1, 3-ブタンジオール溶液であってもよい。許容できるビヒクル及び溶媒の中で使用できるものは、水、リンゲル溶液、及び等張塩化ナトリウム溶液が含まれる。それに加えて、滅菌された固定油も、溶媒又は懸濁媒質として便利に使用される。この目的のために、合成モノー又はジグリセリドを含む任意の無刺激性固定油を使用してもよい。それに加えて、オレイン酸のような脂肪酸が、注射用調合品で用いられる。

40

【0288】

医薬組成物はまた、薬物を直腸投与するための坐剤の形で投与されてもよい。これらの組成物は、薬物を、常温では固体であるが、直腸温度では液体であり、したがって直腸内で融解して薬物を放出する好適な非刺激性賦形剤と混合することにより調製できる。このような物質としては、例えば、カカオバター及びポリエチレングリコールが挙げられる。

【0289】

局所的使用では、本発明の化合物を含有するクリーム、軟膏、ゼリー、溶液、又は懸濁液等が使用される。本明細書で使用するとき、局所適用はまた、洗口液及び含嗽剤の使用

50

も含む。

【0290】

本発明の医薬組成物及び方法は、更に、2型糖尿病、肥満、高血糖症、耐糖能障害、インスリン耐性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポ蛋白血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、メタボリックシンドローム、X症候群、心臓血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌及び浮腫の治療で有用な、本明細書に記したような、他の治療的に活性な化合物を含んでもよい。

【0291】

使用方法

別の態様では、本発明は、2型糖尿病、肥満、高血糖症、耐糖能障害、インスリン耐性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポ蛋白血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、メタボリックシンドローム、X症候群、心臓血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌及び浮腫から成る群から選択される疾患又は症状を治療する方法を提供する。方法は、それを必要とする対象に、治療的に有効な量の本発明のいずれかの実施形態の化合物又は組成物を投与することを含む。

【0292】

1つの実施形態では、疾患又は症状は2型糖尿病である。

【0293】

別の態様では、本発明は、GPR40の調節に応答する疾患又は症状を治療する方法を提供する。このような方法は、それを必要とする対象に、治療的に有効な量の本発明の化合物又は組成物を投与することを含む。

【0294】

いくつかの実施形態では、疾患又は症状は、2型糖尿病、肥満、高血糖症、耐糖能障害、インスリン耐性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポ蛋白血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、メタボリックシンドローム、X症候群、心臓血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌及び浮腫から成る群から選択される。

【0295】

特定の実施形態では、疾患又は症状は2型糖尿病である。

【0296】

いくつかの実施形態では、疾患又は症状は肥満である。

【0297】

いくつかの実施形態では、疾患又は症状は高血圧である。

【0298】

本発明の化合物又は組成物の投与のいくつかの実施形態では、化合物又は組成物は、経口的に、非経口的に、又は局所的に投与される。いくつかの実施形態では、化合物又は組成物は経口的に投与される。他の実施形態では、化合物又は組成物は非経口的に投与される。他の実施形態では、化合物又は組成物は局所的に投与される。

【0299】

本発明の化合物は、単独で投与してもよく、又は1種以上の他の治療剤と組み合わせて投与してもよい。したがって、いくつかの実施形態では、いずれかの実施形態の化合物又は組成物は、第2の治療剤と組み合わせて投与される。いくつかのこのような実施形態では、第2の治療剤は、例えば、メトホルミン、又はチアゾリジンジオンのようなインスリン感作剤である。いくつかの実施形態では、第2の治療剤はGLP-1類似体である。いくつかの実施形態では、第2の治療剤は、シタグリプチン等であるが、これらに限定され

10

20

30

40

50

ないDPP-IV阻害剤である。

【0300】

別の態様では、本発明は、GPR40の調節に応答する疾患又は症状に罹患している対象に、治療的に有効な量の1種以上の対象化合物又は組成物を投与することを含む、このような疾患又は症状を治療する方法を提供する。

【0301】

更に別の態様では、本発明は、GPR40により媒介される症状、疾患又は障害に罹患している対象に、治療的に有効な量の1種以上の対象化合物又は組成物を投与することを含む、このような症状、疾患又は障害を治療する方法を提供する。

【0302】

更に別の態様では、本発明は、細胞を、1種以上の対象化合物又は組成物と接触させることを含む、GPR40を調節する方法を提供する。

【0303】

例えば、いくつかの実施形態では、恒常的にGPR40を発現する細胞を、1種以上の対象化合物又は組成物と接触させる。

【0304】

特定の実施形態では、接触させられる細胞は、例えば、細胞に導入された異種核酸由来のGPR40を発現させることにより、又は別の例として、細胞の内因性の核酸由来のGPR40を発現を上方調整することにより、GPR40を発現又は高発現させられている場合もある。

【0305】

治療される疾患及び対象の状態に応じて、本発明の化合物は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、嚢内注射又は注入、皮下注射又は移植）、吸入、鼻腔内、腔内、直腸内、舌下、又は局所（例えば、経皮、局部的）投与経路により投与してもよく、各投与経路に適切な従来の非毒性の製薬上許容できる担体、補助剤、及びビヒクルを含有する好適な投薬量単位製剤に、単独で又は一緒に配合してもよい。本発明はまた、デポー製剤による本発明の化合物の投与を想到し、ここで活性成分は所定の期間放出される。

【0306】

2型糖尿病、肥満、高血糖症、耐糖能障害、インスリン耐性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポ蛋白血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、メタボリックシンドローム、X症候群、心臓血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌及び浮腫、又は他のGPR40に関連する疾患若しくは症状の治療又は予防では、適切な投薬濃度は、一般的に、約0.001~100mg/kg（患者の体重）/日であり、それは単一用量又は多用量で投与することができる。好ましくは、投薬濃度は、約0.01~25mg/kg/日、より好ましくは約0.05~約10mg/kg/日である。好適な投薬濃度は、約0.01~25mg/kg/日、約0.05~10mg/kg/日、又は約0.1~5mg/kg/日であってもよい。この範囲内で、投薬量は、0.005~0.05、0.05~0.5、又は0.5~5mg/kg/日であってもよい。経口投与では、組成物は、治療される患者への投薬量の症候的調節のために、好ましくは、1.0~1000ミリグラムの活性成分、具体的には1.0、3.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0、及び1000.0ミリグラムの活性成分を含有する錠剤の形で提供される。化合物は、1日1~4回、好ましくは1日1回又は2回のレジメンで投与してもよい。

【0307】

しかしながら、任意の具体的な患者に対する特定の用量レベル及び投薬頻度は変化してもよく、使用される特定の化合物の活性、代謝的安定性、及び化合物の作用の長さ、年齢

10

20

30

40

50

、体重、全体的な健康、性別、食事、投与方式及び時間、排出速度、薬物の組み合わせ、具体的な症状の重篤度、及び療法を受けているホストを含む様々な要因に応じて決定されることが理解される。

【0308】

本発明の化合物は、2型糖尿病、肥満、高血糖症、耐糖能障害、インスリン耐性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポ蛋白血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、メタボリックシンドローム、X症候群、心臓血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌及び浮腫を含む、本発明の化合物が有用である疾患又は症状の治療、予防、抑止、又は寛解に有用な他の剤と組み合わせる、又は併用してもよい。このような他の剤又は薬物は、一般的に用いられる経路及び量で投与してもよく、したがって本発明の化合物と同時に又は順次投与してもよい。本発明の化合物を1種以上の他の薬物と同時に用いるとき、本発明の化合物に加えてこのような他の薬物を含有する医薬組成物が好ましい。したがって、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物に加えて、1種以上の他の活性成分又は治療剤も含有するものを含む。

10

【0309】

本発明の化合物は、本明細書に記載するもののような第2の治療剤と組み合わせて用いてもよい。したがって、いくつかの実施形態では、GPR40により媒介される疾患又は症状を有する対象の治療において、同時、別々、又は順次使用するための複合調合品のような、本発明の化合物と、第2の治療剤とを含む療法的組成物を提供する。いくつかの実施形態では、GPR40により媒介される疾患又は症状のリスクを有する対象の予防的治療において、同時、別々、又は順次使用するための複合調合品のような、本発明の化合物と、第2の治療剤とを含む療法的組成物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、構成成分は単一の組成物として提供される。他の実施形態では、化合物及び第2の治療剤は、キットの一部として別々に提供される。

20

【0310】

別々に投与される又は同じ医薬組成物中の、本発明の化合物と組み合わせてもよい他の治療剤の例としては、(a) HMG-CoA還元酵素阻害剤（例えば、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン及び他のスタチン類）、胆汁酸捕捉剤（sequesterant）（例えば、コレスチラミン及びコレスチポール）、ビタミンB₃（ニコチン酸又はナイアシンとしても知られる。）、ビタミンB₆（ピリドキシン）、ビタミンB₁₂（シアノコバラミン）、フィブリン酸誘導体（例えば、ゲムフィブロジル、クロフィブレート、フェノフィブレート、及びベンザフィブレート）、プロブコール、ニトログリセリン、及びコレステロール吸収阻害剤（例えば、ベーターシトステロール及びメリナミドのようなアシルCoA-コレステロールアシル基転移酵素（ACAT））、HMG-CoA合成酵素阻害剤、スクワレンエポキシダーゼ阻害剤、及びスクワレン合成酵素阻害剤のようなコレステロール低下剤；(b) 血栓溶解剤（例えば、ストレプトキナーゼ、アルテプラナーゼ、アニストレプラナーゼ、及びレテプラナーゼ）、ヘパリン、ヒルジン、及びワルファリン誘導体、β-遮断薬（例えばアテノロール）、β-アドレナリン作動剤（例えば、イソプロテレノール）、ACE阻害剤及び血管拡張剤（例えば、ニトロプルシドナトリウム、塩酸ニカルジピン、ニトログリセリン、及びエナラプリラート（enaloprilat）のような抗血栓剤；並びに(c) インスリン及びインスリン模倣剤、スルホニル尿素（例えば、グリブリド、メグリナチド（meglinatide））、ビグアニド、例えば、メトホルミン（GLUCOPHAGE（登録商標））、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース）、インスリン感作剤、例えば、チアゾリジノン化合物、ロシグリタゾン（AVANDIA（登録商標））、トログリタゾン（REZULIN（登録商標））、シグリタゾン、ピアグリタゾン（ACTOS（登録商標））、及びエングリタゾン、DPP-IV阻害剤、例えば、ビルダグリプチン（Galvus（登録商標））、シタグリプチン（Januvia（商標））、及びGLP-1類似体、例えば、エクセナチド（Byetta（登録商標））のような抗糖尿病剤が挙げられる

30

40

50

が、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、D P P－I V 阻害剤又はG L P－I 類似体とともに投与してもよい。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、その全文が、具体的に本明細書に記載されているかのように全ての目的のために、参照することにより本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開第2 0 0 6 / 0 2 7 0 7 0 1 号に記載のD P P－I V 阻害剤のいずれかとともに投与してもよい。

【0 3 1 1】

本発明の化合物と第2の治療剤との重量比は変動してもよく、各成分の有効用量に応じて決定される。一般的に、それぞれの有効用量が用いられる。本発明の化合物と他の活性成分との組み合わせもまた、一般的に、上記範囲内であるが、いずれの場合にも、各活性成分の有効用量を用いるべきである。

10

【0 3 1 2】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物又は組成物を投与することを含む、対象中の循環インスリン濃度を調節する方法を提供する。

【0 3 1 3】

いくつかの実施形態では、インスリン濃度は、対象に化合物を投与した後上昇する。

【0 3 1 4】

他の実施形態では、インスリン濃度は、対象に化合物を投与した後低下する。

【0 3 1 5】

本明細書に記載の化合物又は組成物を用いて、様々な病状及び症状を治療することができる。したがって、いくつかの実施形態では、記載されるいずれかの実施形態の組成物の化合物が、2型糖尿病、肥満、高血糖症、耐糖能障害、インスリン耐性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポ蛋白血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、メタボリックシンドローム、X症候群、心臓血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌及び浮腫から成る群から選択される疾患又は症状を治療するために用いられる。いくつかのこのような実施形態では、疾患又は症状は2型糖尿病である。

20

【0 3 1 6】

また、本発明の化合物を用いて、G P R 4 0を調節することもできる。したがって、いくつかの実施形態では、いずれかの実施形態の化合物又は組成物が、G P R 4 0を調節するために用いられる。

30

【0 3 1 7】

本明細書に記載のいずれかの実施形態の化合物を用いて、2型糖尿病、肥満、高血糖症、耐糖能障害、インスリン耐性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポ蛋白血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、メタボリックシンドローム、X症候群、心臓血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎臓病、ケトアシドーシス、血栓障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚症、消化不良、低血糖症、癌及び／又は浮腫のような本明細書に記載の疾患又は症状を治療するための薬剤を調製することができる。いくつかの実施形態では、疾患又は症状は2型糖尿病である。また、いずれかの実施形態の化合物を用いて、2型糖尿病を有する哺乳類の対象のような対象中のG P R 4 0を調節するための薬剤を調製することができる。

40

【0 3 1 8】

以下の実施例は、例示のために提供され、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。当業者は、本質的に同様の結果を得るために修正することができる様々な重要ではないパラメータを容易に認識する。

【実施例】

【0 3 1 9】

特に明記しない限り、全ての化合物は商業的供給元から得た、又は本明細書に記載の方法及び実験手順を用いて調製した。種々の手順はまた、その全文が、具体的に本明細書に記載されているかのように全ての目的のために、参照することにより本明細書に組み込ま

50

れる、公開済みの米国特許出願第2006/0004012号にも記載されている。以下の略記を用いて、実施例に記載されている種々の試薬、溶媒、実験手順、又は分析技術に言及する。

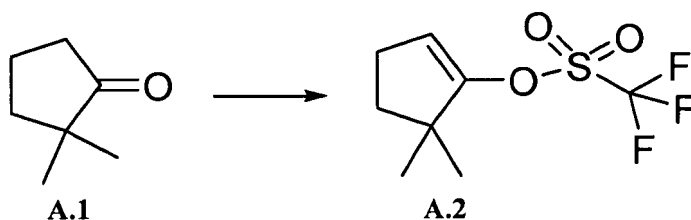
ACN	アセトニトリル	
COD	1, 5-シクロオクタジエン	
Cy	シクロヘキシル	
DBU	1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7-エン	
DCE	1, 2-ジクロロエタン	
DCM	ジクロロメタン	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	10
DMA P	4-ジメチルアミノピリジン	
DME	ジメトキシエタン	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
ESI	エレクトロスプレーイオン化	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
HSA	ヒト血清アルブミン	
IPA	イソプロパノール	
LAH	リチウムアルミニウム水素化物	20
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
MeCN	アセトニトリル	
MeOH	メタノール	
MS	質量分析	
NBD	ノルボルナジエン	
NMR	核磁気共鳴	
-PCy ₂	-P (シクロヘキシル) ₂	
PPTS	ピリジニウム p-トルエンスルホネート	
TEA	トリエチルアミン	
TEMPO	2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシフリー基	30
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
THP	テトラヒドロピラン	
SPA	シンチレーション (Scintillation) 近接アッセイ	

【0320】

中間体A

【0321】

【化64】

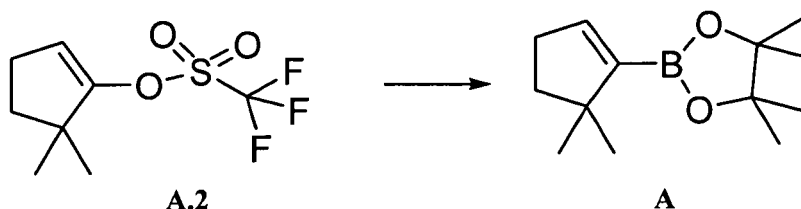


5, 5-ジメチルシクロペンタ-1-エニルトリフルオロメタンスルホネート (A. 2)。-78℃の、2, 2-ジメチルシクロペンタノンA. 1 (ChemSampCoから入手可能) (3. 00 g、26. 75 mmol) のTHF (100 mL) 溶液に、LDA (14. 7 mL、2. 0 M、ヘプタン中) をゆっくりと添加した。得られた混合物を、-78℃で1時間攪拌した。N-フェニルトリフルイミド (10. 00 g、28. 00 mmol)

1) の溶液を、 -78°C で混合物に添加し、 0°C で2時間、次いで室温で一晩攪拌を続けた。反応混合物を、ヘキサン ($80 \times 2\text{ mL}$) で抽出した。有機層を、飽和 Na_2CO_3 (30 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。溶媒を除去し、粗生成物を *Combiflash* (溶離剤は *EtOAc* 及びヘキサンであった) により精製し、A. 2を得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 1.16 (s, 6H), 1.86 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 2.36 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 5.56 (m, 1H)。

【0322】

【化65】



10

2-(5,5-ジメチルシクロペンター-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(A)。 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.56 g , 0.80 mmol)、 PPh_3 (0.63 g , 2.40 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (6.80 g , 26.75 mmol)、及び KOPh (微粉、 5.30 g , 40.10 mmol) をフラスコに添加した。フラスコを窒素でフラッシュし、トルエン (100 mL) 及び A. 2 (6.53 g , 26.75 mmol) を充填した。混合物を 50°C で2時間攪拌した。反応混合物を、室温にて水で処理し、ベンゼン ($60 \times 2\text{ mL}$) で抽出した。有機層を MgSO_4 上で乾燥させた。次いで、生成物を *Combiflash* により精製し、Aを得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 1.04 (s, 6H), 1.18 (s, 12H), 1.57 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 2.29 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 6.29 (m, 1H)。

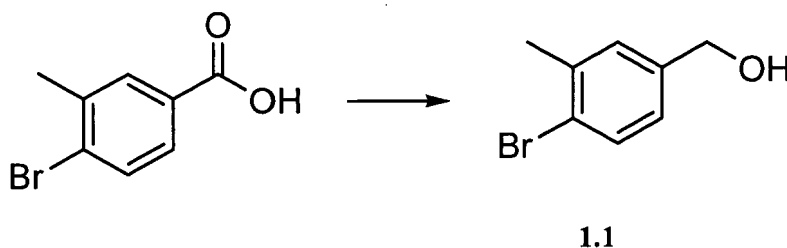
20

【0323】

(実施例1)

【0324】

【化66】



30

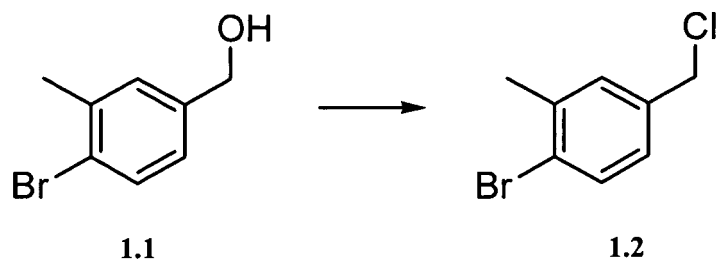
【0325】

(4-ブロモ-3-メチルフェニル)メタノール(1.1)。4-ブロモ-3-メチル安息香酸(*Aldrich*から入手可能) (4.0 g , 18.6 mmol) の THF (20 mL) 溶液を、ボラン THF 錯体 (27.9 mL , 27.9 mmol) で処理し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を MeOH でクエンチし、*EtOAc* で希釈し、水、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させて、濃縮した。粗生成物を *combiflash* ($0 \sim 40\%$ *EtOAc* / ヘキサン) により精製し、1.1 (3.09 g , 収率 82.6%) を得た。

40

【0326】

【化 6 7】



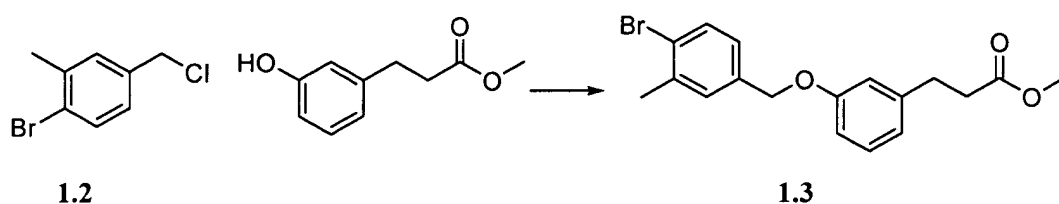
【0 3 2 7】

10

1-ブromo-4-(クロロメチル)-2-メチルベンゼン (1. 2)。23℃の、1. 1 (2. 0 g、9. 947 mmol) のDCM (50 mL) 攪拌溶液に、塩化チオニル (1. 451 mL、19. 89 mmol) を添加し、一晩攪拌した。反応物を濃縮し、次いで combiflash (0~10% EtOAc/ヘキサン) により精製し、1. 2 (1. 9940 g、収率91. 32%) を得た。

【0 3 2 8】

【化 6 8】



20

【0 3 2 9】

メチル3-(3-(4-ブromo-3-メチルフェニル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート (1. 3)。DMF (8 mL) 中にメチル3-(3-ヒドロキシフェニル)プロパノエート (Agile Labs Division of Tyger Scientificから入手可能) (0. 25 g、1. 387 mmol) 及び炭酸セシウム (0. 5876 g、1. 804 mmol) を収容しているフラスコに、1. 2 (0. 3654 g、1. 665 mmol) を添加した。次いで、得られた混合物を一晩攪拌した。反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、次いで combiflash (0~20% EtOAc/ヘキサン) により精製して、1. 3 (0. 4575 g、収率90. 78%) を得た。MS ESI (pos.) m/e: 382. 0 (M+H₂O)⁺。

30

【0 3 3 0】

1.4

メチル 3-((3-((2-メチル-3'--(メトキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート (1. 4)。メチルエステル 1. 3 (0. 0700 g、0. 193 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0. 0445 g、0. 0385 mmol)、フッ化セシウム (0. 0356 mL、0. 964 mmol)、及び 3-メトキシフェニルボロン酸 (Aldrich から入手可能) (0. 0878 g、0. 578 mmol) を充填した 2 ドラムのバイアルに、DME (1 mL) を添加した。次いで、得られた混合物を一晩 85℃ で加熱した。反応物を冷却し、次いで濾過し、濃縮した。粗生成物を combiflash (0~20% EtOAc/ヘキサン) により精製して、1. 4 (0. 0624 g、収率 82. 9%) を得た。MS ESI (pos.) m/e: 391. 1 (M+H, O)⁺。

Chemical reaction scheme showing the hydrolysis of compound **1.4** to compound **1**. Compound **1.4** is methyl 3-(4-(3-(4-methoxyphenyl)-2-methylphenyl)oxyphenyl)propanoate. Compound **1** is 3-(4-(3-(4-methoxyphenyl)-2-methylphenyl)oxyphenyl)propanoic acid. The reaction is indicated by a right-pointing arrow.

3-(3-((2-メチル-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(1)。1.4(0.0532g、0.136mmol)のTHF/MeOH(2/1)(1.5mL)溶液に、LiOH(0.50mL、0.500mmol)を添加した。得られた混合物を23℃で一晩攪拌し、過剰な1N HClでクエンチし、EtOAcで抽出した。まとめた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。粗残留物をcombiflash(0~40% EtOAc/ヘキサン)により精製して、1(0.0426g、収率83.1%)を得た。MS ESI(neg.) m/e: 375.1 (M-H)⁺. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.32-7.39(3H, m), 7.24-7.31(2H, m),

50

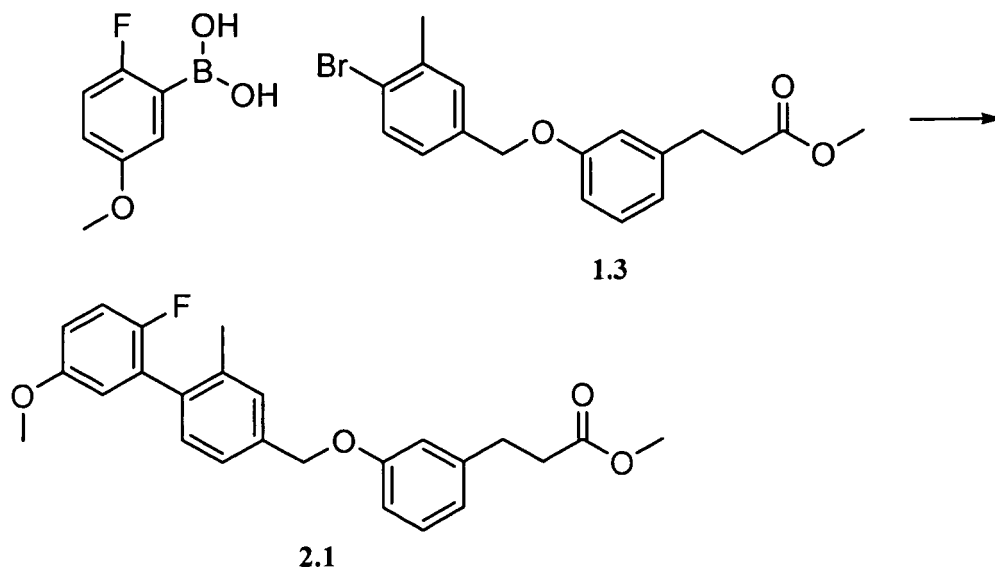
6.85–6.95 (6H, m), 5.08 (2H, s), 3.87 (3H, s), 2.99 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.73 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.34 (3H, s)。

【0334】

(実施例2)

【0335】

【化71】

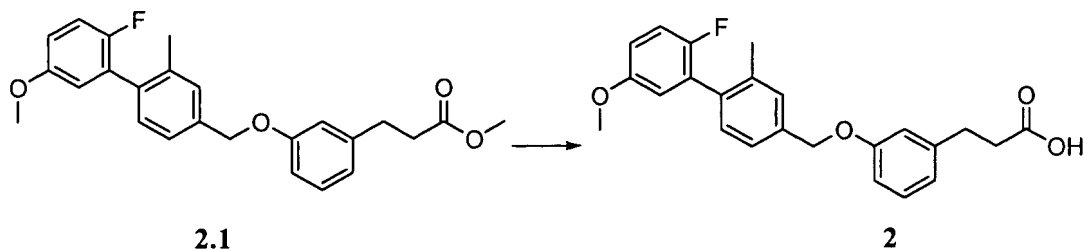


【0336】

メチル3-(3-((2-メチル-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート(2.1)。1.4の調製で報告した方法に従って、化合物1.3(0.070g、0.193mmol)を、2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸(Aldrichから入手可能)(0.0982g、0.578mmol)とカップリングさせ、無色の油として2.1(0.070g、89%)を得た。

【0337】

【化72】



【0338】

3-(3-((2'-フルオロ-2-メチル-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(2)。2.1(0.0560g、0.137mmol)のTHF/MeOH(2/1)(1.5mL)溶液に、LiOH(0.50mL、0.500mmol)を添加した。得られた混合物を23℃で一晩攪拌し、過剰な1N HClでクエンチし、EtOAcで抽出した。まとめた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。粗残留物をcombiflash(0~40% EtOAc/ヘキサン)により精製して、2(0.0395g、収率73.0%)を得た。MS ESI(neg.) m/e: 393.1 (M-H)⁻. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.32–7.41(2H, m), 7.24–7.

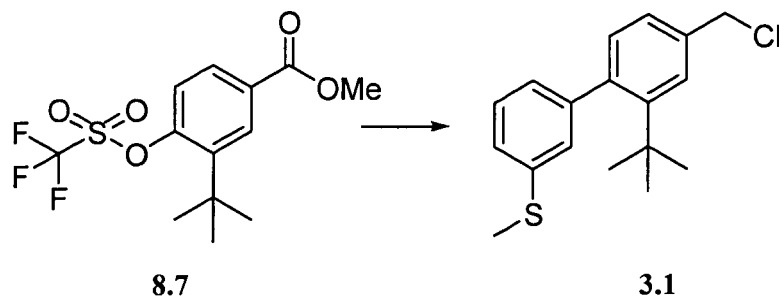
2.9 (2H, m), 7.08 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 6.85–6.92 (4H, m), 6.79 (1H, dd, $J=5.9, 3.1$ Hz), 5.08 (2H, s), 3.83 (3H, s), 2.98 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.72 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.27 (3H, s)。

【0339】

(実施例3)

【0340】

【化73】



10

【0341】

4-(クロロメチル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-(メチルスルファニル)-1,1'-ビフェニル(3.1)。表題の化合物を、8.7及び3-チオメチルフェニルボロン酸(Aldrichから入手可能)から出発して、12.3と同様の方式で合成した。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ ppm 7.54(1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.28(4H, m), 7.15(1H, t, $J=1.7$ Hz), 7.05(2H, m), 4.65(2H, s), 2.49(3H, s), 1.22(9H, s)。

20

【0342】

10



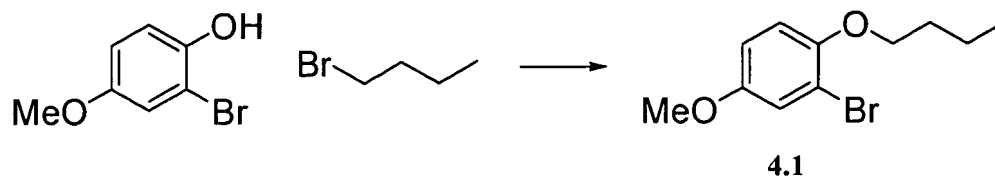
(3R)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-3'--(メチルスルファニル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-3'--(メチルスルファニル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(3)。米国特許出願公開第2006/0004012号に報告されている化合物を調製するためのカップリング及び加水分解技術を用いて、5.7及び3.1から化合物3を調製した。MS ESI(neg.)m/e:447.1(M-H). ¹H NMR(500MHz)(CDCl₃) δ ppm 7.62(1H, d, J=1.2Hz), 7.32(4H, m), 7.20(1H, s), 7.10(2H, m), 6.95(2H, m), 6.89(1H, d, J=7.6Hz), 5.11(2H, s), 3.35(1H, m), 2.76(1H, m), 2.65(1H, m), 2.51(3H, s), 1.36(3H, d, J=7.1Hz), 1.25(9H, s)。

40

【 0 3 4 5 】

【 0 3 4 5 】

【化 7 5】

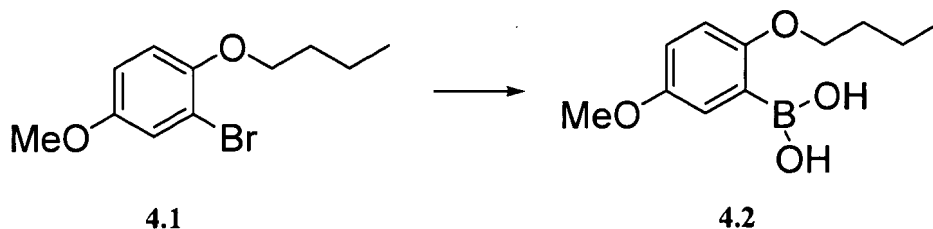


【0 3 4 6】

2-ブromo-1-ブトキシ-4-メトキシベンゼン (4. 1)。2-ブromo-4-メトキシフェノール (Betapharma Inc. から入手可能) (1. 50 g、7. 39 mmol)、1-ブromobutan (Aldrich から入手可能) (0. 95 mL、8. 87 mmol)、及び炭酸セシウム (3. 13 g、9. 60 mmol) の、DMF (40 mL) 中混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、水及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0~20% EtOAc/ヘキサン) により精製して、無色の油として化合物 4. 1 (1. 49 g、収率 78%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 15 (d, J=2. 7 Hz, 1H), 6. 84 (d, J=9. 0 Hz, 1H), 6. 80 (dd, J=3. 1, 9. 0 Hz, 1H), 3. 97 (t, J=6. 5 Hz, 2H), 3. 76 (s, 3H), 1. 79 (m, 2H), 1. 53 (m, 2H), 0. 98 (t, J=7. 2 Hz, 3H)。

【0 3 4 7】

【化 7 6】

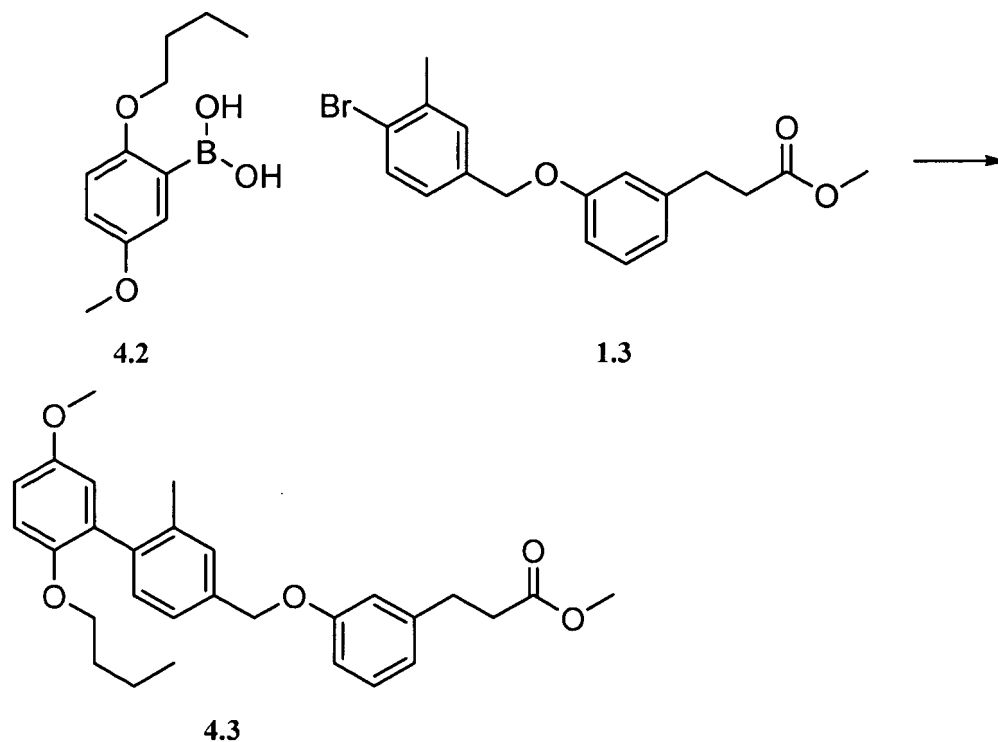


【0 3 4 8】

2-ブトキシ-5-メトキシフェニルボロン酸 (4. 2)。-78℃の、2-ブromo-1-ブトキシ-4-メトキシベンゼン 4. 1 (2. 50 mg、965 μmol) の THF (8. 0 mL) 溶液に、tert-ブチルリチウムの 1. 7 M ペンタン溶液 (1248 μl、2122 μmol) を、窒素ブランケット下で滴下した。淡黄色の溶液を -78℃で 0. 5 時間攪拌し、次いで同じ温度で未希釈のホウ酸トリメチル (175 μl、1544 μmol) を滴下した。得られた混合物を -78℃で 1 時間攪拌し、25℃に加熱し、更に 1 時間攪拌した。反応を飽和水性塩化アンモニウムでクエンチし、濃縮した。得られた残留物を、水/酢酸 (pH=3) に懸濁し、DCM で抽出した。まとめた有機層を飽和水性重炭酸ナトリウム及び塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して薄茶色の固体を得た。生成物をヘキサンとともに粉碎すること (trituration) により精製して、白色粉末として 2-ブトキシ-5-メトキシフェニルボロン酸 4. 2 (67. 2 mg、収率 31. 1%) を得た。

【0 3 4 9】

【化 7 7】



10

20

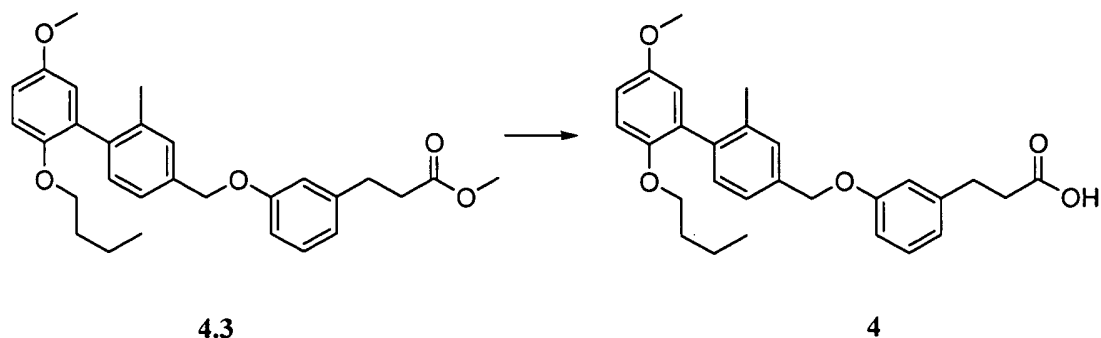
【0 3 5 0】

メチル 3-((3-((2'-((ブトキシオキシ)-2-メチル-5'-(メトキシオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート (4. 3)。1. 3 (0. 0200 g、0. 0551 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0. 0127 g、0. 0110 mmol)、フッ化セシウム (0. 0102 mL、0. 275 mmol)、及び 2-ブトキシ-5-メトキシフェニル硼酸 4. 2 (0. 0247 g、0. 110 mmol) を充填した 2 ドラムのバイアルに、DME (1 mL) を添加した。次いで、得られた混合物を一晩 85℃ で加熱した。反応物を冷却し、次いで濾過し、濃縮した。粗生成物を combiflash (0 ~ 20% EtOAc / ヘキサン) により精製して、4. 3 (0. 0241 g、収率 95%) を得た。

30

【0 3 5 1】

【化 7 8】



40

【0 3 5 2】

3-((3-((2'-((ブトキシオキシ)-2-メチル-5'-(メトキシオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸 (4)。4. 3 (0. 0241 g、0. 0521 mmol) の THF / MeOH (2 / 1) (1. 5 mL) 溶液に、LiOH (0. 50 mL、0. 500 mmol) を添加した。得られた混合物を 23℃ で一晩攪拌し、過剰な 1 N HCl でクエンチし、EtOAc で抽出した。

50

まとめた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。粗残留物を combi flash (0~40% EtOAc /ヘキサン)により精製して、4 (0.0166 g、収率71.0%)を得た。MS ESI (neg.) m/e : 393.1 ($\text{M}-\text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.32 (1H, s), 7.20–7.29 (4H, m), 6.83–6.92 (5H, m), 6.74 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 5.07 (2H, s), 3.83 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.79 (3H, s), 2.97 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.68–2.73 (2H, m), 2.19 (3H, s), 1.53–1.60 (2H, m), 1.22–1.31 (2H, m), 0.83 (3H, t, $J=7.3$ Hz)。

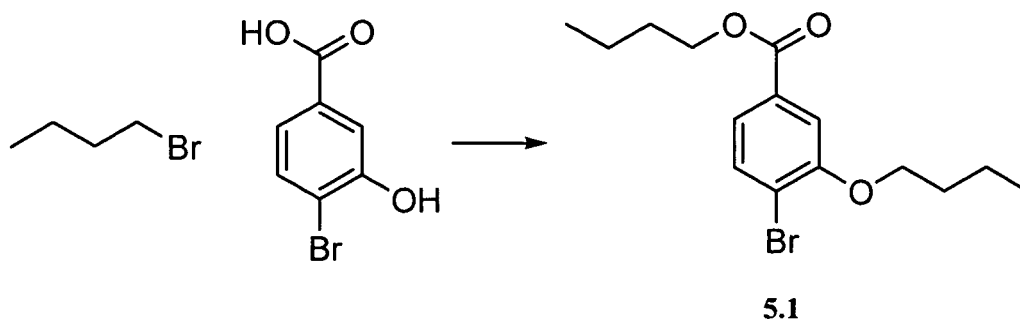
【0353】

10

(実施例5)

【0354】

【化79】



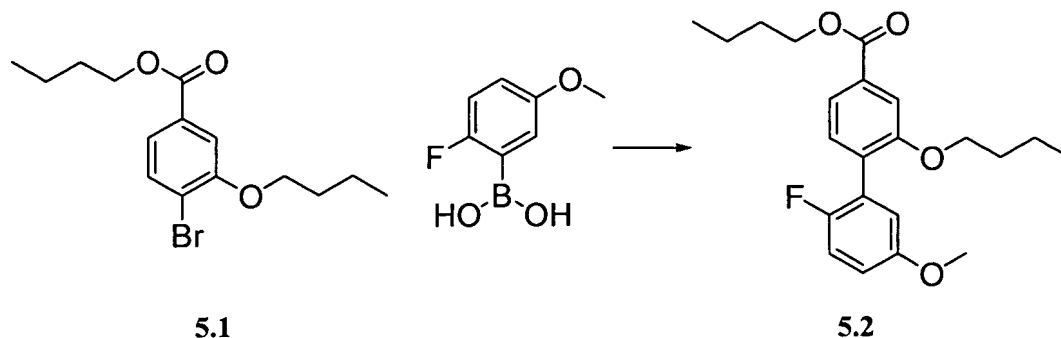
20

ブチル 4-ブromo-3-(ブチルオキシ)ベンゾエート (5.1)。DMF (40 mL) 中に 4-ブromo-3-ヒドロキシ安息香酸 (Combi-Blocks Inc. から入手可能) (2.40 g、11.06 g) 及び炭酸セシウム (8.287 g、25.44 mmol) を収容しているフラスコに、1-ブromobutan (Aldrich から入手可能) (2.494 mL、23.22 mmol) を添加し、混合物を一晩攪拌した。反応物を水で希釈し、 EtOAc で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで combi flash (0~20% EtOAc /ヘキサン)により精製して、5.1 (2.4326 g、収率66.81%)を得た。

30

【0355】

【化80】



40

【0356】

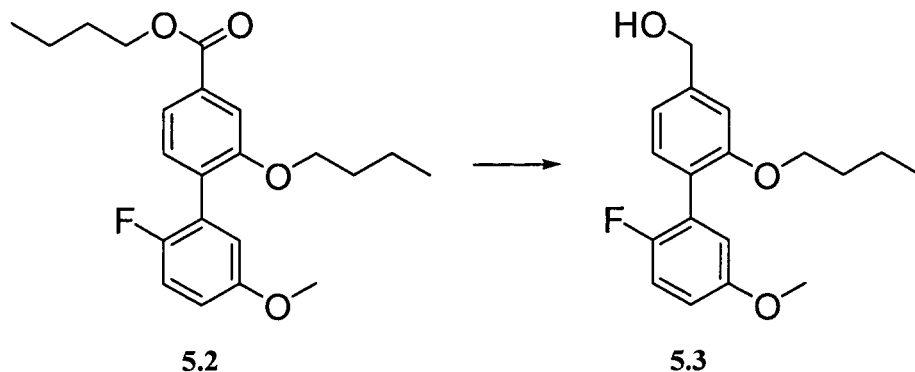
ブチル 2-(ブチルオキシ)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (5.2)。2-フルオロ-5-メトキシフェニル硼酸 (Aldrich から入手可能) (2.323 g、13.67 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.7897 g、0.6834 mmol)、フッ化セシウム (0.8409 mL、22.78 mmol)、及び 5.1 (1.

50

50 g、4.556 mmol)を充填した2ドラムのバイアルに、DME (20 mL)を添加し、次いで、混合物を一晩90℃で加熱した。反応物を冷却し、次いで濾過し、濃縮した。粗生成物をcombi flash (0~10% EtOAc/ヘキサン)により精製して、5.2 (1.1530 g、収率67.58%)を得た。

【0357】

【化81】



10

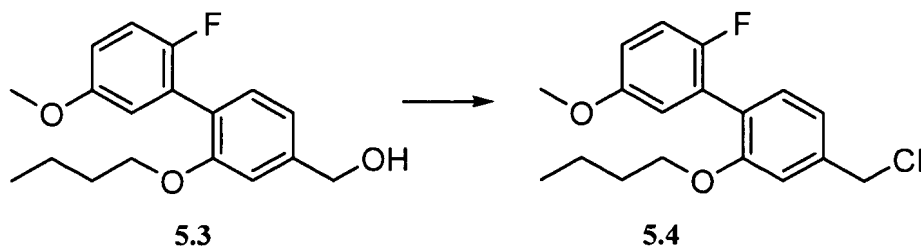
【0358】

(2-(ブチルオキシ)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール (5.3)。0℃のTHF (10 mL)中の5.2 (1.1530 g、3.079 mmol)に、LAH (1.0 MのTHF (4.619 mL、4.619 mmol)溶液)を添加した。反応物を1時間攪拌し、次いで注意深く水で希釈し、EtOAcで抽出し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、5.3 (0.9050 g、収率96.57%)を得た。

20

【0359】

【化82】



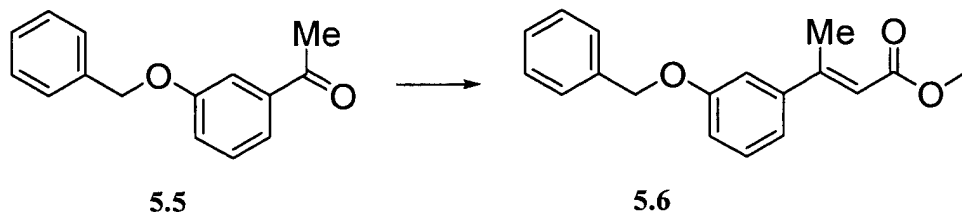
30

2-(ブチルオキシ)-4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル (5.4)。23℃の、5.3 (0.8800 g、2.891 mmol)のDCM (15 mL)攪拌溶液に、塩化チオニル (0.4218 mL、5.783 mmol)を添加した。次いで、得られた混合物を一晩攪拌した。反応物を濃縮し、次いでcombi flash (0~10% EtOAc/ヘキサン)により精製し、5.4 (0.7980 g、収率85.50%)を得た。

40

【0360】

【化83】



50

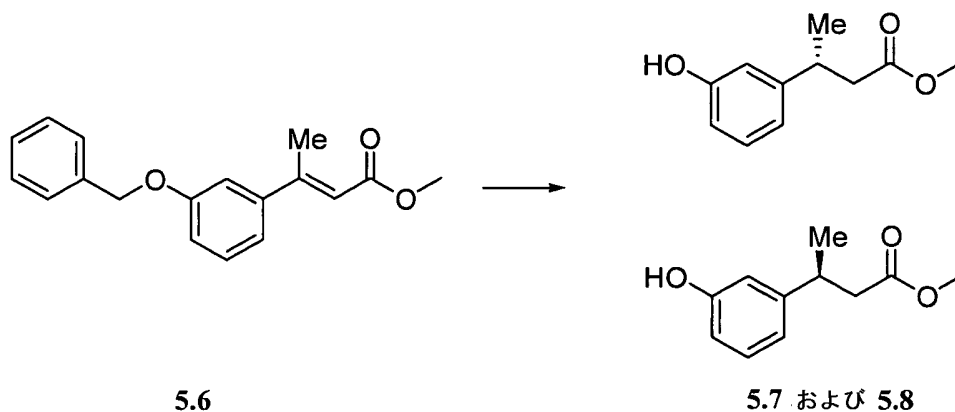
【0361】

メチル(2E)-3-(3-((フェニルメチル)オキシ)フェニル)-2-ブテノエート(5.6)。塩化リチウム(0.28g、6.6mmol)のMeCN(9mL)懸濁液に、トリメチルホスホノアセテート(0.76mL、5.3mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.79mL、5.3mmol)、及び3-ベンジルオキシアセトフェノン(Aldrichから入手可能)(1.00g、4.4mmol)を添加した。混合物を還流させながら(100℃)一晩攪拌し、室温に冷却し、EtOAcで希釈し、水及び塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。粗生成物を、シリカゲル上でクロマトグラフィーを行い(0~10% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として5.6(0.45g、36%)を得た。

10

【0362】

【化84】



20

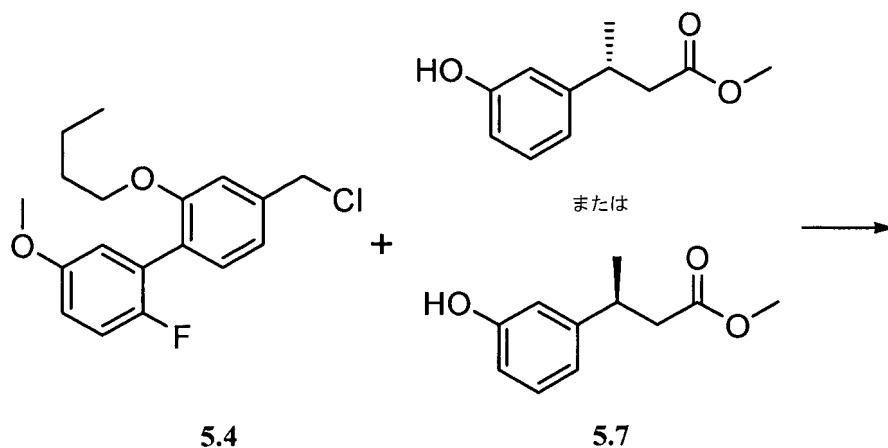
【0363】

メチル(3R)-3-(3-ヒドロキシフェニル)ブタノエート及びメチル(3S)-3-(3-ヒドロキシフェニル)ブタノエート(5.7及び5.8)。5.6(0.44g、1.56mmol)の1:1EtOAc/MeOH(10.0mL)溶液に、N₂ブランケット下で10%のPd/C(0.25g、0.23mmol)を添加した。混合物をH₂でスパージし、H₂バルーン下で一晩攪拌し、シリカゲル(EtOAc)を通して濾過し、濃縮した。得られたラセミ体をキラルHPLC(Chiralcel ODカラム、3% IPA/ヘキサン、220nm)により分離して、淡黄色の油として5.7(0.14g、22.7分)及び5.8(0.14g、36.1分)を得た。

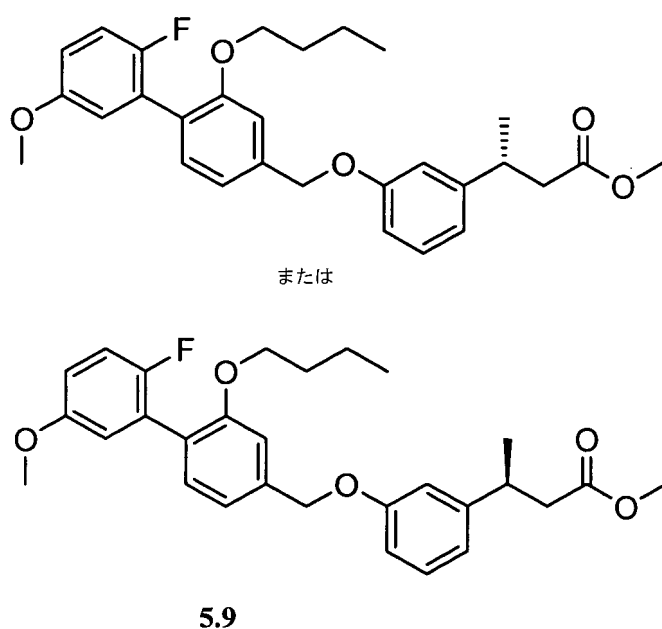
30

【0364】

【化 8 5】



10



20

30

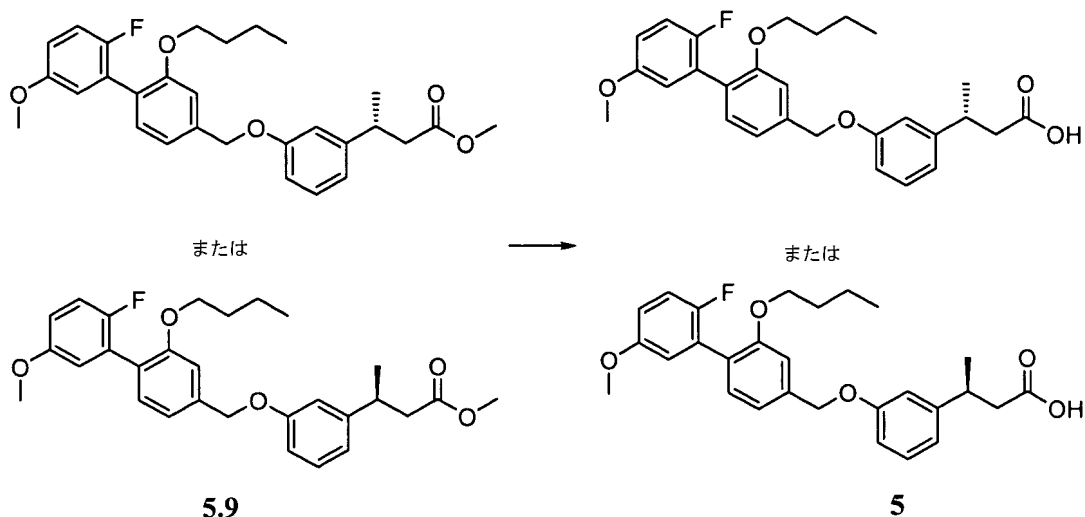
【0365】

メチル(3R)-3-(3-((2-(ブチルオキシ)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタノエート又はメチル(3S)-3-(3-((2-(ブチルオキシ)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタノエート(5.9)。DMF(1mL)中に5.7(0.0250g、0.129mmol)、及び炭酸セシウム(0.0545g、0.167mmol)を収容しているフラスコに、5.4(0.0499g、0.154mmol)を添加した。次いで、得られた混合物を一晩攪拌した。反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いでcombi flash(0~20% EtOAc/ヘキサン)により精製して、5.9を得た。

40

【0366】

【化 8 6】



10

【0 3 6 7】

(3R)-3-(3-((2-(4-ethoxyphenyl)-2-methoxyphenyl)methyl)-4-methoxyphenyl)butanoic acid or (3S)-3-(3-((2-(4-ethoxyphenyl)-2-methoxyphenyl)methyl)-4-methoxyphenyl)butanoic acid (5). 5.9 (0.0620 g, 0.129 mmol) of THF/MeOH (2/1) (1.5 mL) solution, lithium hydroxide (0.500 mL, 0.500 mmol) was added. The resulting mixture was stirred overnight at 23°C, quenched with 1N HCl, extracted with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, concentrated, and the crude residue was purified by combiflash (0~40% EtOAc/hexane) to give 5 (0.0519 g, 86.2% yield). MS ESI (neg.) m/e: 465.2 (M-H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.25-7.32 (2 H, m), 7.02-7.10 (3 H, m), 6.83-6.92 (5 H, m), 5.09 (2 H, s), 4.01 (2 H, t, J=6.5 Hz), 3.81 (3 H, s), 3.25-3.32 (1 H, m), 2.68-2.73 (1 H, m), 2.57-2.63 (1 H, m), 1.66-1.72 (2 H, m), 1.33-1.42 (5 H, m), 0.91 (3 H, t, J=7.5 Hz).

20

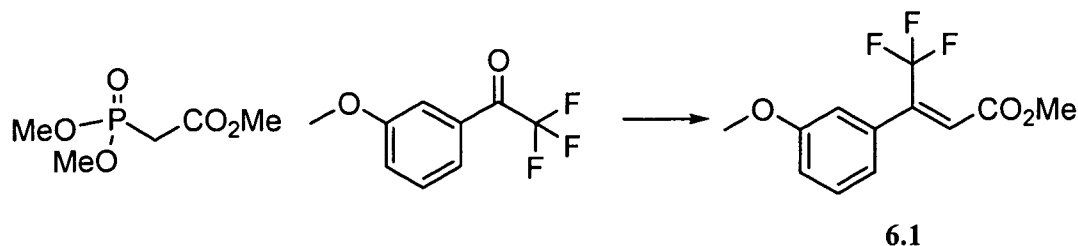
30

【0 3 6 8】

(実施例 6)

【0 3 6 9】

【化 8 7】



40

【0 3 7 0】

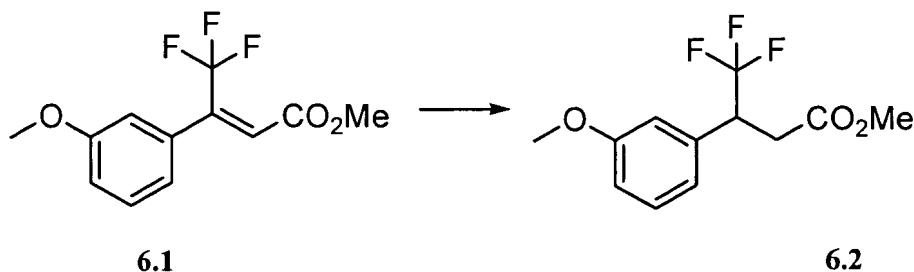
Methyl (2Z)-4,4,4-trifluoro-3-(3-(4-methoxyphenyl)-2-buten-1-yl)-2-methylbutanoate (6.1). Lithium salt (0.623 g, 14.7 mmol) of MeCN (20 mL) suspension, trimethylsilylacetate (Aldrich from hand possible) (1.70 mL, 11.8 mmol), DBU (1.76 mL, 11.8 mmol)

50

)、及び2, 2, 2-トリフルオロ-1-(3-メトキシフェニル)エタノン(Oakwood Products Inc. から入手可能)(2.0 g、9.80 mmol)を室温で添加した。淡黄色の混合物を加熱還流し、一晚攪拌した。混合物を水及びEtOAc間で分配した。層を分離し、水相を追加のEtOAcで抽出した。まとめた有機層を1N HCl及び塩水で洗浄し、NaSO₄上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0~10% EtOAc/ヘキサン)により精製し、無色の油として6.1(2.49 g、収率97.7%)を得た。

【0371】

【化88】

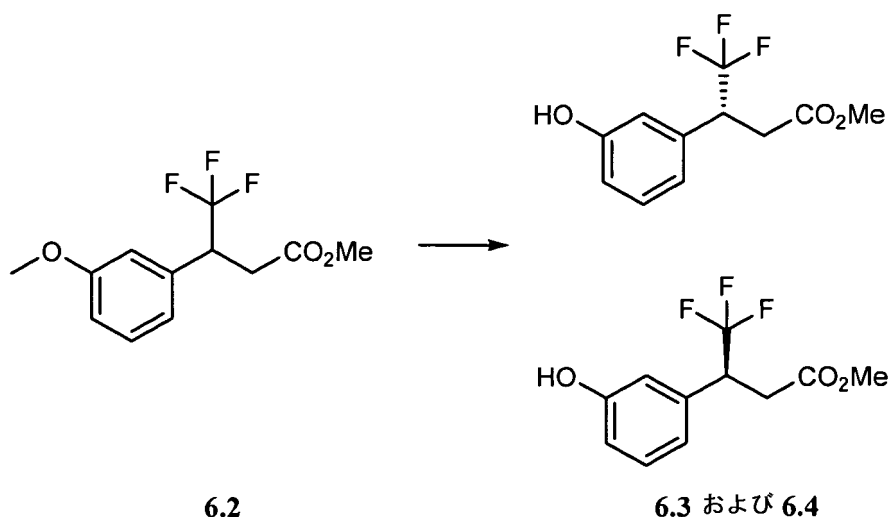


【0372】

メチル4, 4, 4-トリフルオロ-3-(3-(メチルオキシ)フェニル)ブタノエート(6.2)。6.1(2.20 g、8.5 mmol)の1:1 EtOAc/MeOH(40 mL)溶液を収容している250 mLのフラスコをN₂でパージした。この混合物にパラジウム、10重量%(乾燥)、炭素粉末上、湿潤(0.90 g、0.85 mmol)を添加した。次いで、バイアルをH₂でパージし、内容物をH₂バルーン下で一晩攪拌した。黒色の混合物をCeliteのパッドを通して濾過し、濃縮して、6.2(2.19 g、収率99%)を得た。

【0373】

【化89】



【0374】

メチル(3R)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-(3-ヒドロキシフェニル)ブタノエート及びメチル(3S)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-(3-ヒドロキシフェニル)ブタノエート(6.3及び6.4)。メチルエーテル6.2(1.9546 g、7.45 mmol)のDCE(60 mL)溶液に、1, 2-エタンジチオール(9.99 mL、119 mmol)、続いて無水塩化アルミニウム(7.95 g、59.6 mmol)を0℃で添加した。反応混合物を4時間にわたってゆっくりと室温に加温し、次いで飽和ロッ

10

20

30

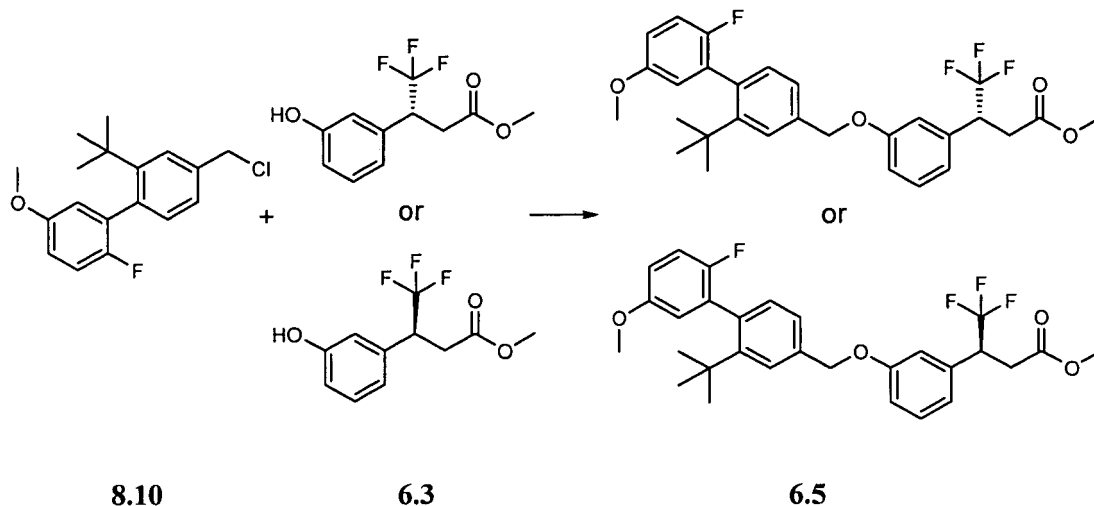
40

50

シェル塩溶液でクエンチした。混合物をDCMで抽出した(2×50 mL)。まとめた有機層を、水(1×40 mL)及び塩水(1×40 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾液を濃縮し、残留物をクロマトグラフィー(シリカ、0~30% EtOAc:ヘキサン)により精製し、次いで鏡像異性体をキラルHPLC(Chiralcel 1OD-Hカラム、3% IPA/ヘキサン、220 nm)により分離して、6.3(28分)及び6.4(45分)を得た。

【0375】

【化90】

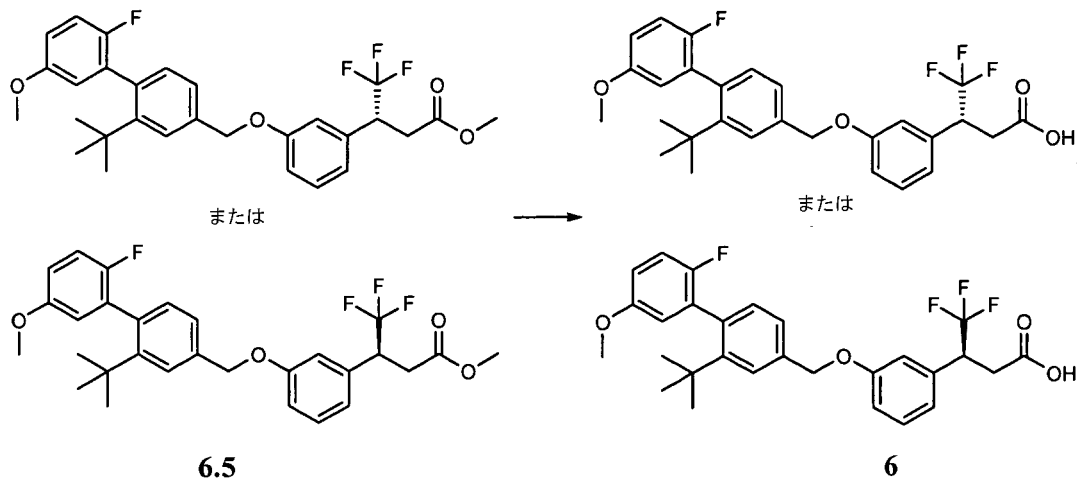


【0376】

メチル(3R)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロプロパノエート又はメチル(3S)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロプロパノエート(6.5)。DMF(1 mL)中に6.3(0.0300 g、0.121 mmol)及び炭酸セシウム(0.0512 g、0.157 mmol)を収容しているフラスコに、8.10(0.0445 g、0.145 mmol)を添加した。得られた混合物を一晩攪拌した。反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いでcombi flash(0~20% EtOAc/ヘキサン)により精製して、6.5を得た。

【0377】

【化91】



【0378】

(3R)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸又は(3S)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸(6)。6.4(0.0627g、0.121mmol)のTHF/MeOH(2/1)(1.5mL)溶液に、水酸化リチウム(0.50mL、0.500mmol)を添加した。得られた混合物を23℃で一晩攪拌し、過剰な1N HClでクエンチし、EtOAcで抽出した。まとめた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。粗残留物をcombiflash(0~40% EtOAc/ヘキサン)により精製して、6(0.0449g、収率73.6%)を得た。MS ESI(neg.) m/e: 503.2 (M-H)⁺. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.61(1H, d, J=1.6Hz), 7.28-7.34(2H, m), 7.07(1H, d, J=7.4Hz), 6.94-7.04(4H, m), 6.87(1H, dd, J=7.6, 4.5Hz), 6.79(1H, dd, J=5.9, 3.1Hz), 5.09(2H, s), 3.87(1H, s), 3.80(3H, s), 3.06(1H, dd, J=5.1, 16.8Hz), 2.96(1H, dd, J=9.4, 16.8Hz), 1.25(9H, s)。

10

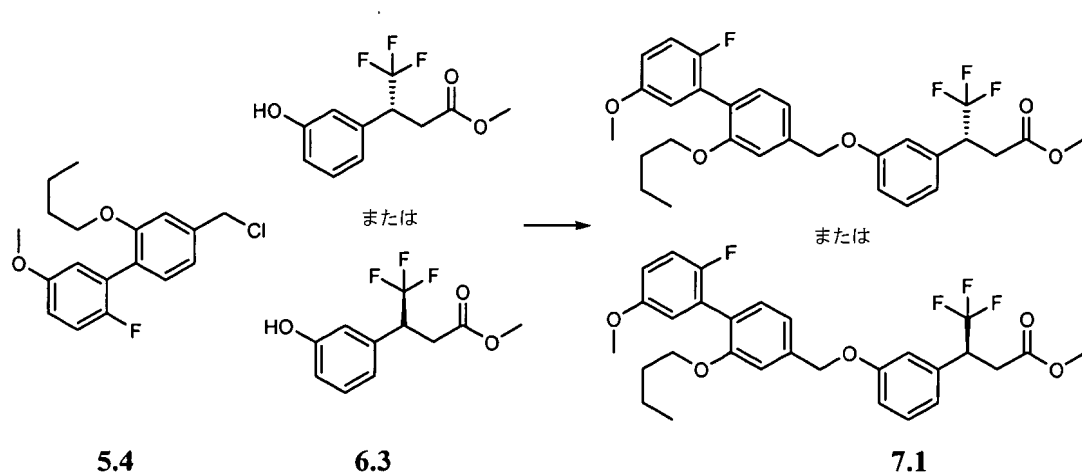
【0379】

(実施例7)

20

【0380】

【化92】



30

【0381】

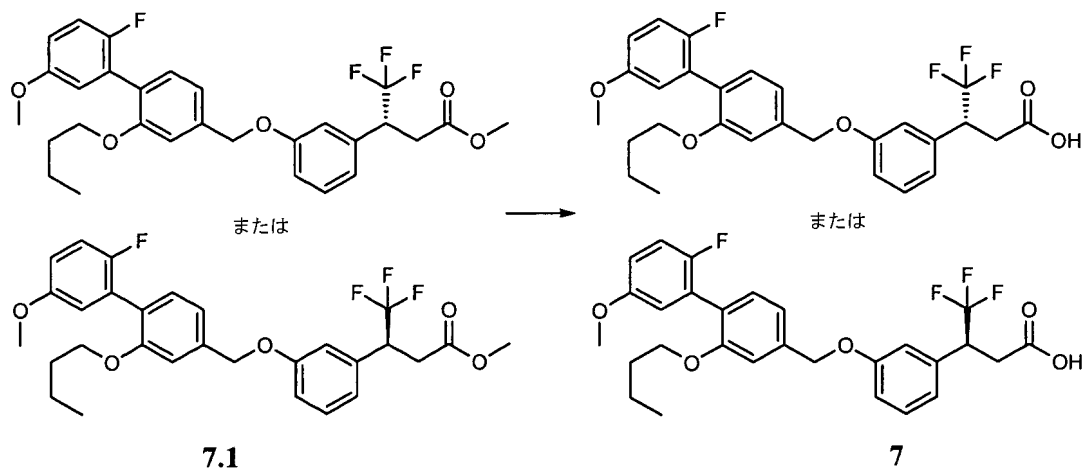
メチル(3R)-3-(3-((2-(ブチルオキシ)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタノエート又はメチル(3S)-3-(3-((2-(ブチルオキシ)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタノエート(7.1)。DMF(1mL)中に6.3(0.0300g、0.121mmol)、及び炭酸セシウム(0.0512g、0.157mmol)を収容しているフラスコに、5.4(0.0468g、0.145mmol)を添加した。得られた混合物を一晩攪拌した。反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いでcombiflash(0~20% EtOAc/ヘキサン)により精製して、7.1を得た。

40

【0382】

50

【化 9 3】



10

【0383】

(3R)-3-(3-((2-(4-ethoxy-2-fluorophenyl)-1-methoxyphenyl)methyl)oxyphenyl)-4,4,4-trifluorobutanoic acid or (3S)-3-(3-((2-(4-ethoxy-2-fluorophenyl)-1-methoxyphenyl)methyl)oxyphenyl)-4,4,4-trifluorobutanoic acid (7). 7.1 (0.0647 g, 0.121 mmol) of THF/MeOH (2/1) (1.5 mL) solution, lithium hydroxide (0.500 mL, 0.500 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at 23°C overnight, quenched with 1N HCl, extracted with EtOAc. The organic layer was dried over Na₂SO₄, concentrated. The crude residue was purified by combiflash (0~40% EtOAc/hexane) to give 7. MS ESI (neg.) m/e: 519.2 (M-H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.28-7.33 (2H, m), 7.04-7.09 (3H, m), 6.93-7.02 (3H, m), 6.83-6.91 (2H, m), 5.08 (2H, s), 4.00 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.88 (1H, td, J=9.2, 4.7 Hz), 3.81 (3H, s), 3.04-3.11 (1H, m), 2.90-2.98 (1H, m), 1.64-1.72 (2H, m), 1.34-1.44 (2H, m), 0.90 (3H, t, J=7.2 Hz).

20

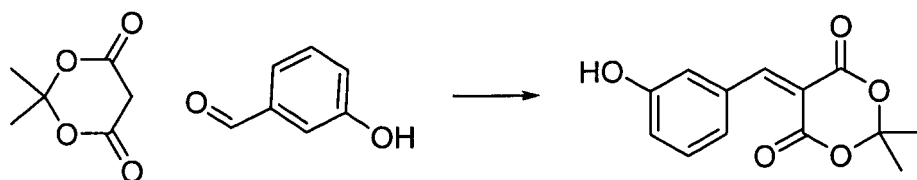
30

【0384】

(実施例8)

【0385】

【化 9 4】



8.1

40

【0386】

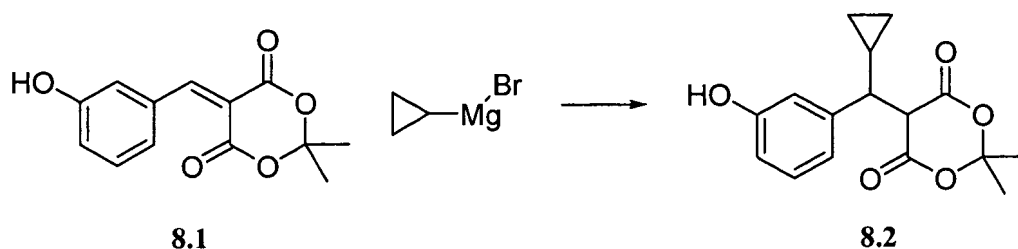
5-((3-hydroxyphenyl)methylidene)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (8.1). 85°C, water (1000 mL) of 3-hydroxybenzaldehyde (Aldrich from available) (24.4 g, 200 mmol) to, 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (Aldrich from available) (28.8 g, 200 mmol) was added. Next, the resulting mixture was stirred at 85°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled, then filtered, and the yellow solid was obtained as 8.1 (41.3508 g).

50

、収率 83.3%) を得た。

【0387】

【化95】



10

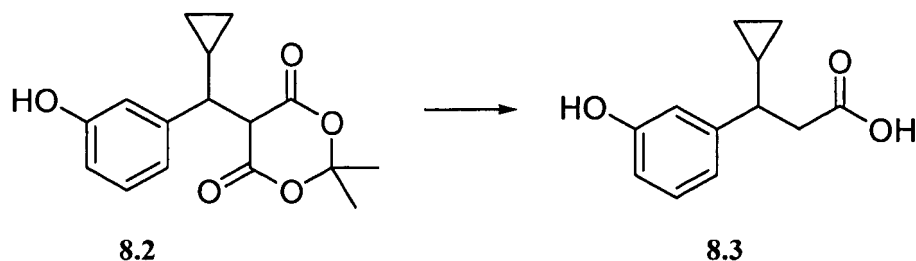
【0388】

5-(シクロプロピル(3-ヒドロキシフェニル)メチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(8.2)。8.1(2.0g、8.06mmol)のTHF溶液に、シクロプロピルマグネシウムブロミド(Aldrichから入手可能)(96.7mL、48.3mmol)を、カニューレを介して0℃で添加した。得られた不均質な混合物を室温に加温し、30分間攪拌し、1NのHCl水溶液でクエンチした。水層をEtOAcで抽出した。まとめた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(10~35% EtOAc/ヘキサン)により精製し、黄色の油として8.2(2.04g、収率87.2%)を得た。

20

【0389】

【化96】



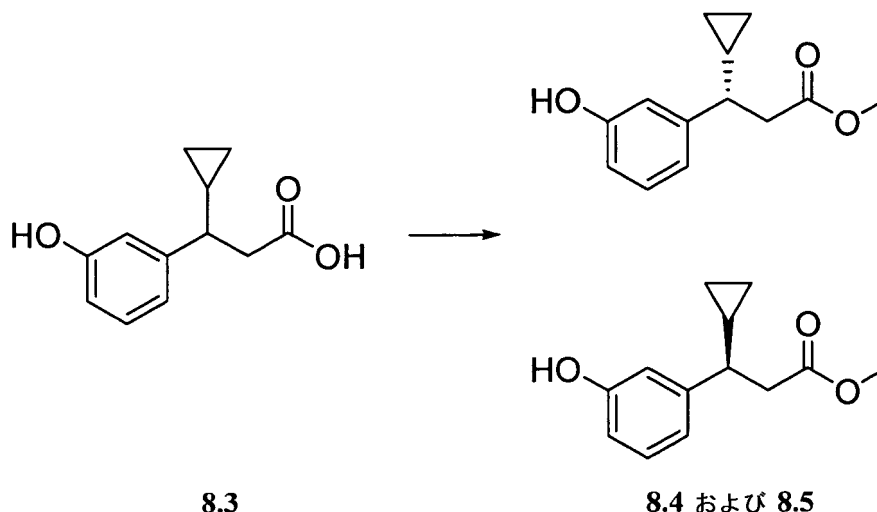
30

【0390】

3-シクロプロピル-3-(3-ヒドロキシフェニル)プロパン酸(8.3)。DMF/水(10/1)(22mL)中の化合物8.2(1.71g、5.89mmol)を一晩90℃に加熱した。反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、8.3を得、これを更に精製することなく次の工程で用いた。

【0391】

【化 9 7】



10

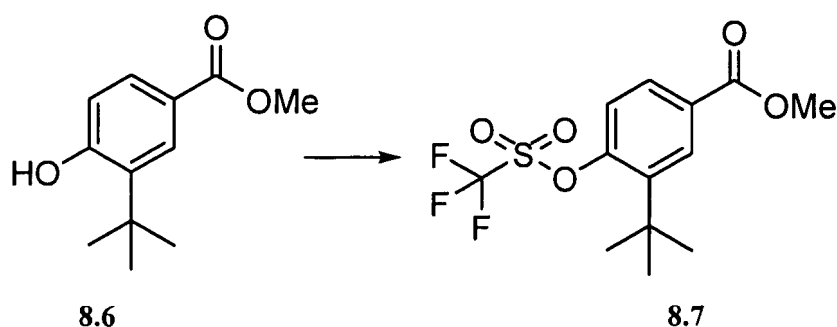
【0392】

メチル (3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) プロパノエート及びメチル (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) プロパノエート (8. 4 及び 8. 5)。MeOH (15 mL) 中に 8. 3 (1. 2 g、5. 8 mmol) を収容しているフラスコに、H₂SO₄ (0. 31 mL、5. 8 mmol) を添加した。得られた混合物を還流させながら一晩攪拌した。反応物を濃縮し、次いで combiflash (0 ~ 30% EtOAc / ヘキサン) により精製して、鏡像異性体をキラル HPLC (Chiralcel OD-H カラム、3% IPA / ヘキサン、220 nm) により分離して、8. 4 (40 分) 及び 8. 5 (60 分) を得た。

20

【0393】

【化 9 8】



30

【0394】

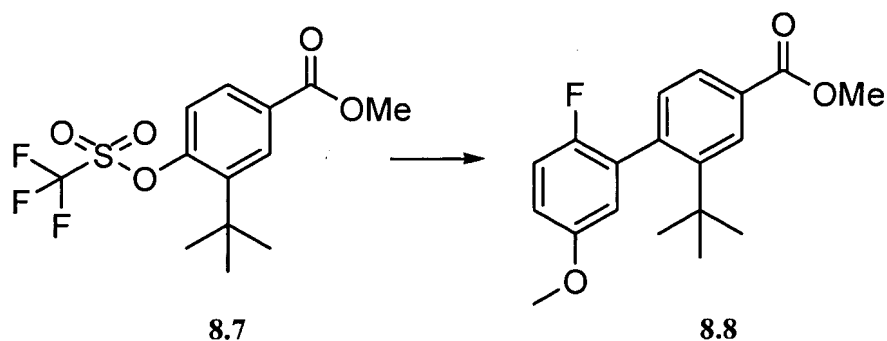
メチル 3 - tert - ブチル - 4 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) ベンゾエート (8. 7)。23℃の、メチル 3 - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシベンゾエート (Apin Chemical Ltd (英国) から入手可能) (0. 100 g、0. 48 mmol) の DCM (10 mL、155 mmol) 攪拌溶液に、TEA (0. 080 mL、0. 58 mmol) 及び DMPA (0. 0059 g、0. 048 mmol)、続いて無水トリフルリン酸 (triflic anhydride) (0. 097 mL、0. 58 mmol) を添加した。暗溶液を室温で攪拌し、TLC 及び LC-MS によりモニタした。19 時間後、反応物を真空中で濃縮した。次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル 60、0 ~ 10% ヘキサン中 EtOAc で溶出) により精製した。所望の生成物を含有する画分をまとめ、濃縮して、無色の油として 8. 7 (0. 16 g、98%) を得た。MS ESI (pos.) m/e : 341. 0 (M+H)⁺。

40

50

【0395】

【化99】



10

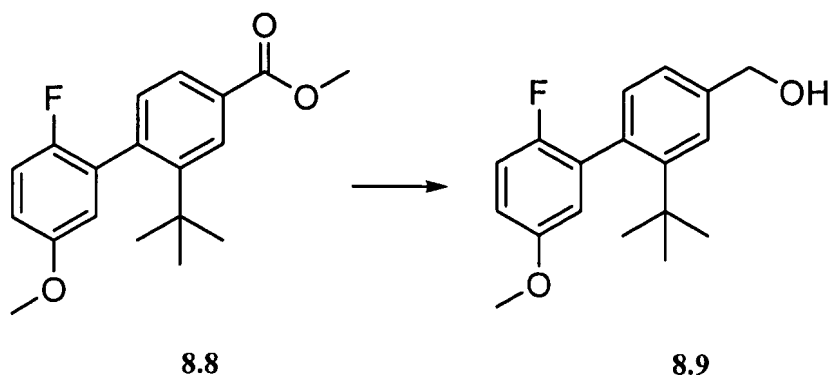
【0396】

メチル 2 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 ' - フルオロ - 5 ' - (メチルオキシ) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボキシレート (8 . 8) 。 23℃ の、 8 . 7 (0 . 100 g 、 0 . 29 mmol) の DMF (2 . 00 mL 、 26 mmol) 攪拌溶液に、 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニルボロン酸 (Aldrich から入手可能) (0 . 100 g 、 0 . 59 mmol) 、 炭酸カリウム (0 . 12 g 、 0 . 88 mmol) 、 続いてテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0 . 034 g 、 0 . 029 mmol) を添加した。混合物を 100℃ に加熱した。2 時間後、反応物を室温に冷却し、水で希釈した。混合物を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、真空中で濃縮した。次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル 60 、 0 ~ 15 % ヘキサン中 EtOAc で溶出) により精製した。所望の生成物を含有する画分をまとめ、濃縮して、無色の油として 8 . 8 (0 . 85 g 、 71 %) を得た。MS ESI (pos.) m/e : 317 . 2 (M + H)⁺。

20

【0397】

【化100】



30

【0398】

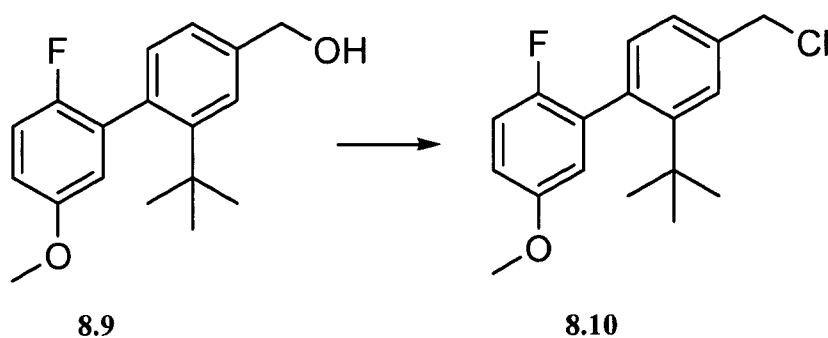
(2 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 ' - フルオロ - 5 ' - (メチルオキシ) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) メタノール (8 . 9) 。 0℃ の、 8 . 8 (0 . 85 g 、 2 . 69 mmol) の無水 THF (10 . 0 mL 、 2 . 69 mmol) 冷却溶液に、 LAH (1 . 0 M の THF 溶液 (6 . 0 mL 、 6 . 0 mmol)) を添加した。完全に添加し次第、反応物を室温に加熱し、TLC 及び LCMS によりモニタした。完了し次第、1 N NaOH (5 mL) を注意深く添加して、反応をクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。まとめた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル 60 、 0 ~ 40 % ヘキサン中 EtOAc で溶出) により精製した。所望の生成物を含有する画分をまとめ、濃縮して、無色の油として 8 . 9 (0 . 56 g 、 72 %) を得た。MS ESI (pos.) m/e : 311 . 2 (M + Na)⁺。

40

50

【0399】

【化101】



10

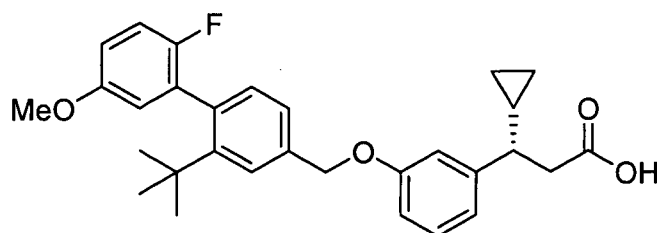
【0400】

4-(クロロメチル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル (8.10)。0℃の、8.9 (0.56 g、1.93 mmol) の無水DCM (3.60 mL、1.93 mmol) 冷却溶液に、塩化チオニル (0.40 mL、5.48 mmol) を滴下した。塩化チオニルの添加が完了し次第、混合物を室温に加熱した。18時間後、反応物を真空中で濃縮した。次いで、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル60、0~15% ヘキサン中EtOAc で溶出) により精製した。所望の生成物を含む画分をまとめ、濃縮して、無色の固体として8.10 (0.44 g、74%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.56 (1H, s), 7.25 (5H, dd, J=7.7, 1.6 Hz), 7.01 (2H, m), 6.86 (1H, dd, J=9.0, 3.2 Hz), 6.77 (1H, dd, J=5.9, 3.2 Hz), 4.65 (3H, s), 3.79 (3H, s), 1.24 (9H, s)。

20

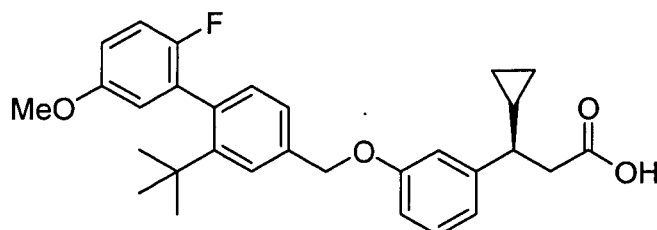
【0401】

【化102】



30

または



40

8

【0402】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-

50

ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(8)。実施例8を、8.4及び8.10から、化合物7に用いた方法に類似の方法により合成した。MS ESI (pos.) m/e: 475.2 (M-H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.62 (1H, s), 7.24-7.32 (2H, m), 6.98-7.08 (2H, m), 6.84-6.92 (4H, m), 6.78 (1H, dd, J=5.9, 3.1 Hz), 5.09 (2H, s), 3.79 (3H, s), 2.80 (2H, dd, J=7.6, 4.5 Hz), 2.38 (1H, m), 1.25 (9H, s), 1.04 (1H, m), 0.60 (1H, m), 0.44 (1H, m), 0.30 (1H, m), 0.17 (1H, m)。

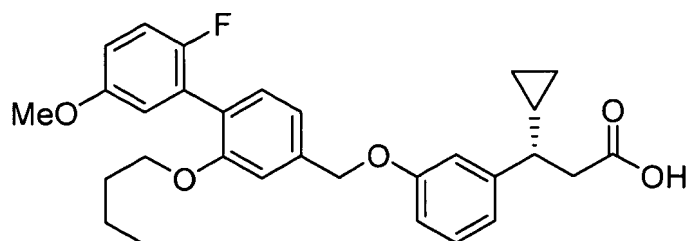
【0403】

(実施例9)

【0404】

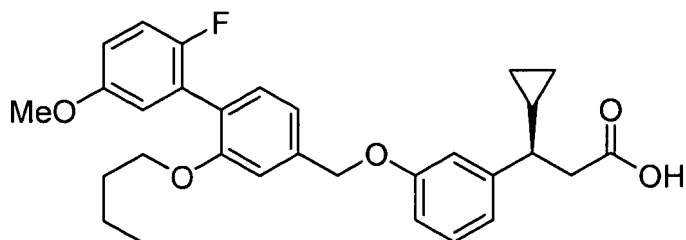
【化103】

10



20

または



9

30

【0405】

(3S)-3-(3-((2-(4-ethoxyphenyl)methoxy)-2'-fluoro-5'-(4-methoxyphenyl)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)-3-cyclopropylpropanoic acid又は(3R)-3-(3-((2-(4-ethoxyphenyl)methoxy)-2'-fluoro-5'-(4-methoxyphenyl)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)-3-cyclopropylpropanoic acid (9)。実施例9を、8.4及び5.4から、化合物7の方法に類似の方法により合成した。MS ESI (pos.) m/e: 491.2 (M-H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.23-7.31 (2H, m), 7.01-7.09 (3H, m), 6.82-6.92 (5H, m), 5.08 (2H, s), 4.00 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.81 (3H, s), 2.79 (2H, dd, J=7.2, 5.3 Hz), 2.35-2.41 (1H, m), 1.64-1.71 (2H, m), 1.34-1.43 (2H, m), 0.98-1.08 (1H, m), 0.90 (3H, t, J=7.2 Hz), 0.56-0.63 (1H, m), 0.45 (1H, m), 0.27-0.34 (1H, m), 0.14-0.20 (1H, m)。

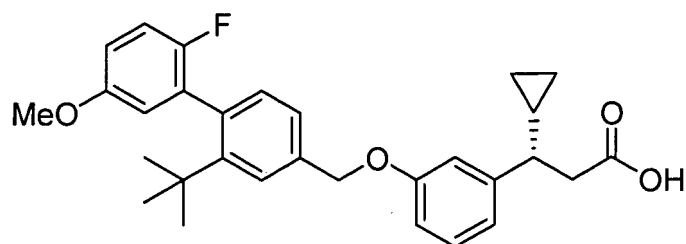
40

【0406】

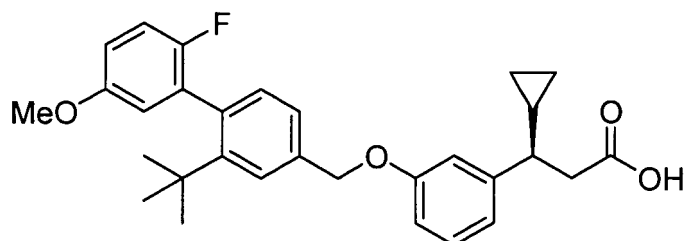
(実施例10)

【0407】

【化 1 0 4】



または



10

【0 4 0 8】

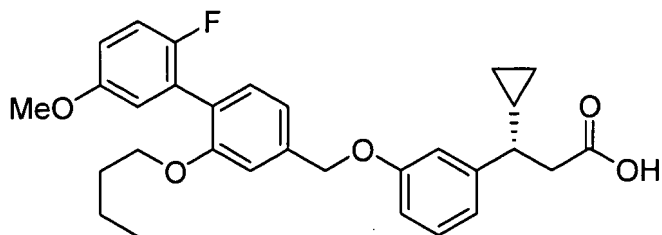
(3R)-3-(3-cyclopropyl-3-((3-((2-(1,1-dimethylethyl)-2'-fluoro-5-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid又は(3S)-3-(3-cyclopropyl-3-((3-((2-(1,1-dimethylethyl)-2'-fluoro-5-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid (10)。実施例10を、化合物7を調製するために用いた方法に類似の方法を用いて8.5及び8.10から合成した。MS ESI (pos.) m/e: 475.2 (M-H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.61 (1H, m), 7.28 (2H, m), 7.03 (2H, m), 6.88 (4H, m), 6.77 (1H, m), 5.08 (2H, s), 3.79 (3H, s), 2.80 (2H, m), 2.38 (1H, m), 1.25 (9H, s), 1.04 (1H, m), 0.60 (1H, m), 0.45 (1H, m), 0.32 (1H, m), 0.18 (1H, m)。

【0 4 0 9】

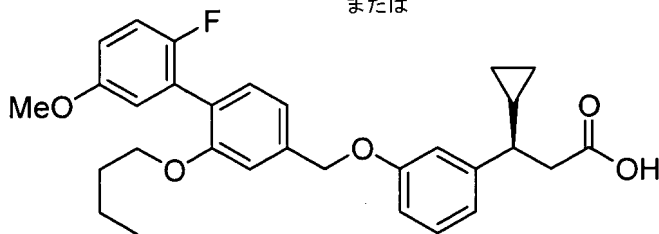
(実施例11)

【0 4 1 0】

【化 1 0 5】



または



11

【0 4 1 1】

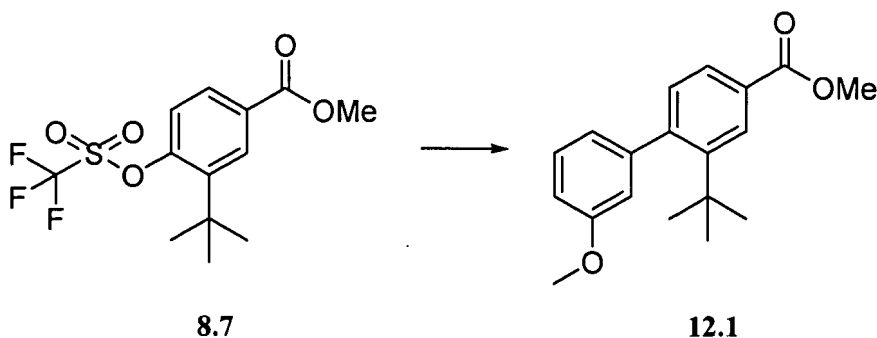
(3R)-3-(3-(3-(2-(4-(4-(4-fluorophenyl)-2-methoxyphenyl)ethoxy)benzyl)oxy)phenyl)-3-cyclopropylpropanoic acid 又は (3S)-3-(3-(3-(2-(4-(4-(4-fluorophenyl)-2-methoxyphenyl)ethoxy)benzyl)oxy)phenyl)-3-cyclopropylpropanoic acid (11)。実施例 11 を、化合物 7 を調製するために用いた方法に類似の方法を用いて 8.5 及び 5.4 から合成した。MS ESI (pos.) m/e: 491.2 (M-H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.23-7.31 (2H, m), 7.01-7.09 (3H, m), 6.82-6.92 (5H, m), 5.08 (2H, s), 4.00 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.81 (3H, s), 2.79 (2H, dd, J = 7.2, 5.3 Hz), 2.35-2.41 (1H, m), 1.64-1.71 (2H, m), 1.34-1.43 (2H, m), 0.98-1.08 (1H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.2 Hz), 0.56-0.63 (1H, m), 0.45 (1H, m), 0.27-0.34 (1H, m), 0.14-0.20 (1H, m)。

【0 4 1 2】

(実施例 12)

【0 4 1 3】

【化 1 0 6】



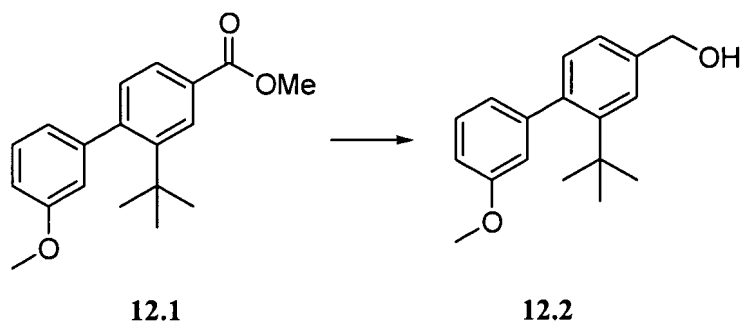
【0 4 1 4】

メチル 2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (12.1)。8.7 (1.40 g、4.1 mmol)、3

ーメトキシフェニルボロン酸 (Aldrichから入手可能) (1.27 g、8.34 mmol)、テラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.49 g、0.42 mmol)、及び炭酸カリウム (1.71 g、12.36 mmol) を収容している乾燥丸底フラスコを空にし、3回アルゴンでバックフィルした。無水DMF (12.0 mL) を、アルゴン下でシリンジを介して添加し、次いで混合物を100℃に加熱し、TLCによりモニタした。2時間後、反応物を室温に冷却し、水で希釈した。混合物を3回EtOAcで抽出し、次いで減圧下で濃縮した。次いで、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル60、0%~15% ヘキサン中EtOAcで溶出) により精製した。所望の生成物を含有する画分をまとめ、濃縮して、無色の油として12.1 (1.01 g、82%) を得た。MS ESI (pos.) m/e: 299.2 (M+H)⁺。

【0415】

【化107】

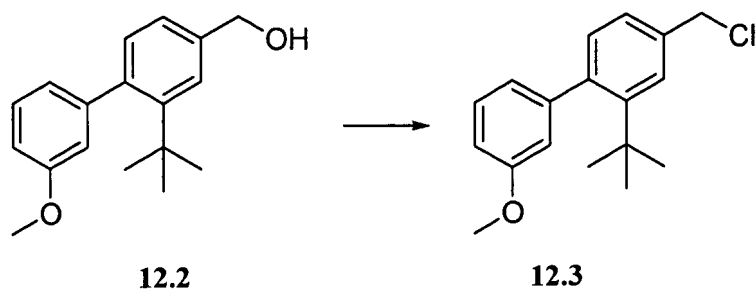


【0416】

(2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール (12.2)。0℃の、12.1 (1.01 g、3.38 mmol) の無水THF (10.0 mL) 冷却溶液に、LAH (1.0 MのTHF溶液 (6.7 mL、6.7 mmol)) を添加した。添加が完了し次第、反応物を室温に加熱し、TLC及びLCMSによりモニタした。完了し次第、1N NaOH (5 mL) を注意深く添加して、反応をクエンチした。得られた溶液をEtOAc (3×10 mL) で抽出し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル60、0%~40% ヘキサン中EtOAcで溶出) により精製した。所望の生成物を含有する画分をまとめ、濃縮して、無色の油として12.2 (0.82、90%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.56 (1H, s), 7.29 (1H, t, J=3.8 Hz), 7.24 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.93 (2H, m), 6.86 (1H, d, J=1.5 Hz), 4.77 (2H, s), 3.85 (3H, s), 1.72 (1H, s), 1.26 (9H, s)。

【0417】

【化108】



【0418】

4-(クロロメチル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-(メチルオキシ)-

10

20

30

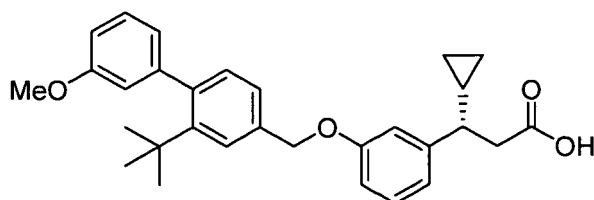
40

50

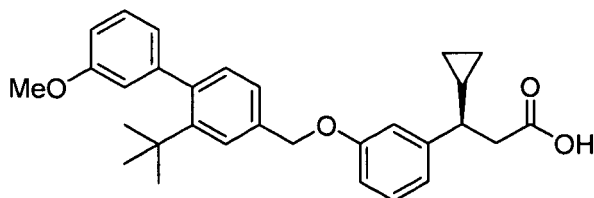
1, 1'-ビフェニル (12.3)。12.2 (0.82 g, 3.04 mmol) 及び DCM (8.5 mL) を収容している乾燥丸底フラスコを 0℃ に冷却した。15 分後、塩化チオニル (1.50 mL, 20.56 mmol) を、0℃ で注意深く滴下した。塩化チオニルの添加が完了し次第、混合物を室温に加温し、一晚攪拌した。25 時間後、反応物を減圧下で濃縮した。次いで、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル 60、0%~15% ヘキサン中 EtOAc で溶出) により精製した。所望の生成物を含む画分をまとめ、濃縮して、無色の油として 12.3 (0.82, 93%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.53 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.28 (3H, m), 7.03 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.90 (3H, m), 4.65 (2H, s), 3.82 (3H, s), 1.23 (9H, s)。

【0419】

【化109】



または



12

【0420】

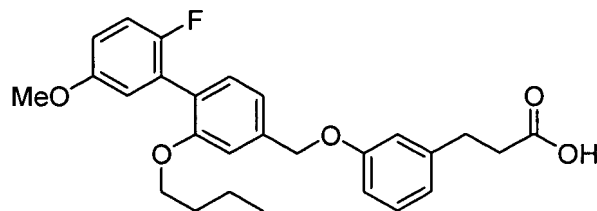
(3S)-3-(3-cyclopropyl-3-((3-((2-(1,1-dimethylethyl)-3'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid又は(3R)-3-(3-cyclopropyl-3-((3-((2-(1,1-dimethylethyl)-3'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid (12)。化合物12を、化合物7を調製するために用いた方法と類似の方法により、8.4及び12.3から合成した。MS ESI (neg.) m/e: 457.1 (M-H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.58 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.23-7.27 (3H, m), 7.05 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.82-6.92 (6H, m), 5.07 (2H, s), 3.81 (3H, s), 2.79 (2H, dd, J=7.4, 4.1 Hz), 2.37 (1H, m), 1.22 (9H, s), 1.03 (1H, m), 0.59 (1H, m), 0.43 (1H, m), 0.30 (1H, m), 0.16 (1H, m)。

【0421】

(実施例13)

【0422】

【化 1 1 0】



13

【0 4 2 3】

10

3-(3-((2-(ブチルオキシ)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(13)。化合物13を、化合物7を調製するために用いた方法と類似の方法により、メチル3-(3-ヒドロキシフェニル)プロパノエート(Agile Labs Division of Tyger Scientific)から入手可能)及び5.4から合成した。ESI(neg.)m/e:451.1(M-H)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.22-7.32(2H, m), 7.01-7.09(3H, m), 6.82-6.91(5H, m), 5.08(2H, s), 4.00(2H, t, J=6.5Hz), 3.81(3H, s), 2.97(2H, t, J=7.8Hz), 2.71(2H, t, J=7.8Hz), 1.64-1.72(2H, m), 1.34-1.43(2H, m), 0.90(3H, t, J=7.3Hz)。

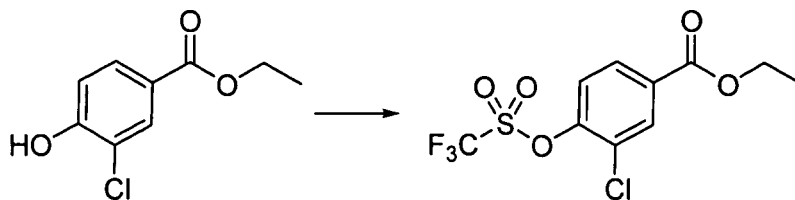
20

【0 4 2 4】

(実施例14)

【0 4 2 5】

【化 1 1 1】



14.1

30

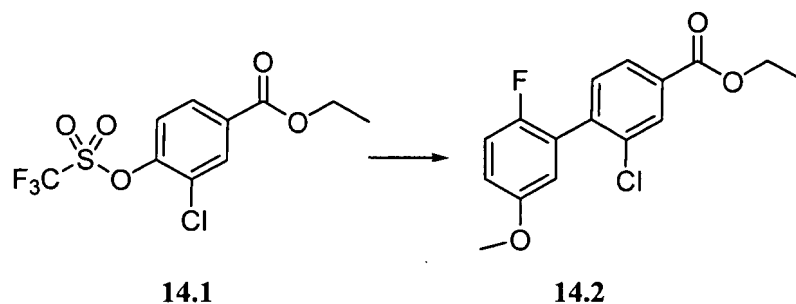
【0 4 2 6】

エチル3-クロロ-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾエート(14.1)。DCM(40mL)中のエチル3-クロロ-4-ヒドロキシベンゾエート(Aldrichから入手可能)(5.00g、25.0mmol)、N-フェニルトリフルイミド(9.30g、26.0mmol)、及びTEA(4.2mL、30.0mmol)と、触媒量のDMPAとの混合物を、周囲温度で一晩攪拌した。DCM(150mL)を添加し、反応混合物を塩水(30×3mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。生成物14.1は、精製することなく次の工程で用いた。MS ESI(pos.)m/e:335.0(M+Na)⁺。

40

【0 4 2 7】

【化 1 1 2】



10

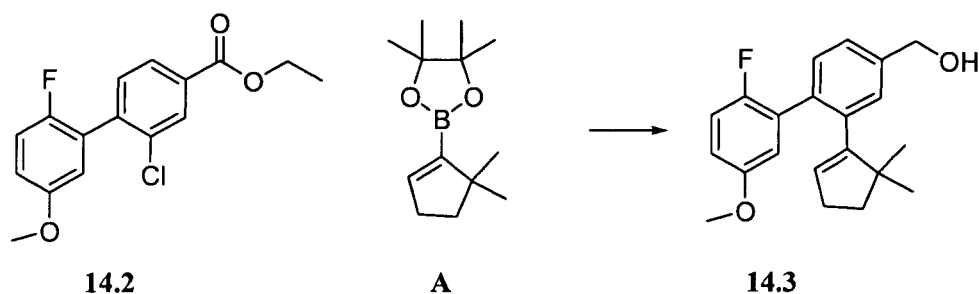
【0 4 2 8】

エチル 2-クロロ-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (14. 2)。DMF (20 mL) 中の、エチル 3-クロロ-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート 14. 1 (3. 00 g、9. 02 mmol)、2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸 (Aldrich から入手可能) (1. 84 g、10. 8 mmol)、(t-4)-テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0. 521 g、0. 451 mmol)、及び炭酸カリウム (2. 49 g、18. 0 mmol) の反応混合物を、N₂ で 3 回パージし、次いで 4 時間 100 °C で加熱した。反応物を室温に冷却し、EtOAc (130 mL) を添加した。次いで、混合物を塩水 (30 × 4 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させた。残留物を Combiflash シリカゲルカラム (ヘキサン/EtOAc; 85/15 で溶出) により精製して、14. 2 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8. 08 (d, 1H), 7. 90 (d, 1H), 7. 33 (dd, 1H), 6. 96–7. 02 (m, 1H), 6. 82–6. 85 (m, 1H), 6. 74 (d, 1H), 4. 33 (q, 2H), 4. 31 (s, 3H), 1. 34 (t, 3H)。MS ESI (pos.) m/e: 309. 1 (M+H)⁺。

20

【0 4 2 9】

【化 1 1 3】



30

【0 4 3 0】

(2-(5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メタノール (14. 3)。DMF (10. 0 mL) 及び水 (1. 0 mL) 中の 14. 2 (1. 80 g、5. 80 mmol)、2-(5, 5-ジメチルシクロペンテン-1-エニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン A (1. 40 g、6. 4 mmol)、S-Phos (0. 48 g、1. 20 mmol)、リン酸三カリウム (3. 10 g、15. 0 mmol)、及び酢酸パラジウム (0. 13 g、0. 58 mmol) の反応混合物を N₂ で 3 回パージした。得られた混合物を一晩 100 °C で加熱した。EtOAc (120 mL) を添加し、混合物を塩水 (25 × 2 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させた。残留物を Combiflash シリカゲルカラム (ヘキサン/EtOAc、9/1 で溶出) により精製して、中間体としてのスズキカップリング生成物、エチル (2-(5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-

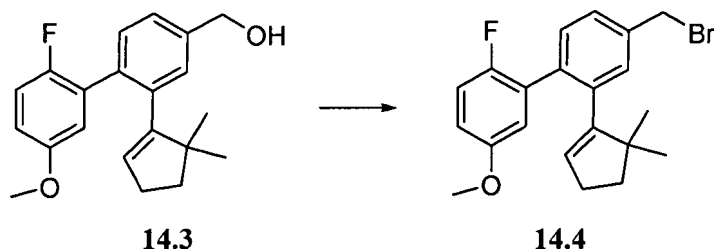
40

50

1'-ビフェニル-4-カルボキシレートを得た。MS ESI (pos.) m/e: 369.1 (M+H⁺). 0℃の、エチル (2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (1.00g、3.0mmol) の THF (10.0mL) 溶液を、ゆっくりと LAH (1.0M のジエチルエーテル溶液、4.0mL、4.0mmol) に添加した。添加後、反応混合物を 1.5 時間 40℃ で攪拌し、次いで 2 時間室温で攪拌した。水 (0.22mL) と THF (2.0mL) との混合物をゆっくりと添加し、次いで 15% 水酸化ナトリウム (0.22mL) を 0℃ で添加した。最後に、水 (0.65mL) を室温で添加した。固体を濾過により除去し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を Combiflash (シリカゲルカラム、ヘキサン/EtOAc、90/10~70/30 で溶出) により精製して、表題の化合物 14.3 を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.24 (s, 2H), 7.09-7.21 (m, 1H), 6.84-6.96 (m, 1H), 6.68-6.72 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.17 (td, 2H), 1.77 (b, 1H), 1.58 (t, 2H), 0.78 (s, 6H)。MS ESI (pos.) m/e: 309.1 (M-HO)⁺, 345.2 (M+H₃O)⁺。

【0431】

【化114】

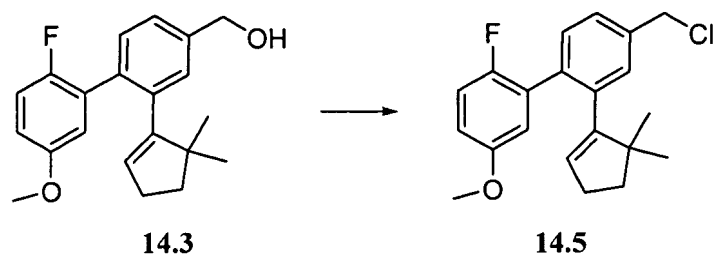


【0432】

4-(ブロモメチル)-2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル (14.4)。トリフェニルホスフィン (0.13g、0.51mmol) の DCM (1.0mL) 溶液に、0℃で臭素 (0.081g、0.51mmol、0.25mL、CCl₄ 中 2M) をゆっくりと添加した。得られた混合物を 0℃ で 15 分間攪拌し、次いで、DCM (3.0mL) 中の化合物 14.3 (0.15g、0.46mmol) 及び無水ピリジン (0.041mL、0.51mmol) を混合物に添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。DCM (80mL) を添加し、混合物を水 (20×2mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物 14.4 は、精製することなく次の工程で用いた。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm. 7.16-7.29 (m, 3H), 6.88 (t, 1H), 6.72 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.16-2.19 (m, 2H), 1.59 (t, 2H), 0.78 (s, 6H)。

【0433】

【化115】



10

20

30

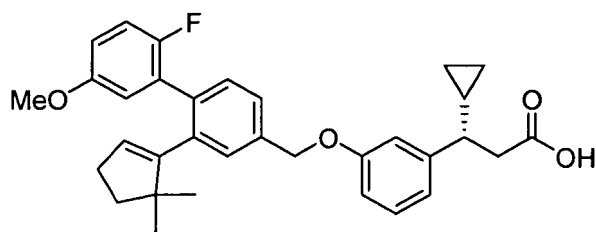
40

50

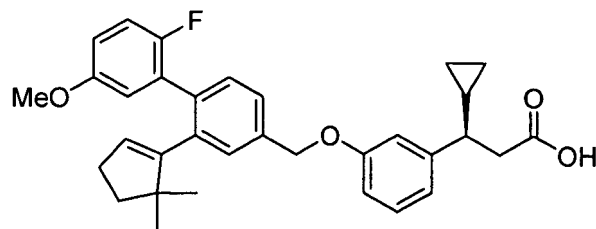
4-(クロロメチル)-2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(14.5)。化合物14.3(1.10g、3.37mmol)及び触媒量のDMF(0.10mL)のDCM(12.0mL)溶液に、0℃で塩化チオニル(0.802g、6.74mmol)をゆっくりと添加した。添加後、反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残留物をCombiflash(シリカゲルカラム、ヘキサン/EtOAc、100/0~95/5で溶出)により精製して、表題の化合物14.5(1.15g)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm. 7.32-7.39(m, 2H), 7.28-7.29(m, 1H), 6.88(t, 1H), 6.80-6.82(m, 2H), 5.56(s, 1H), 4.66(s, 2H), 3.78(s, 3H), 2.27-2.29(m, 2H), 1.69(t, 2H), 0.89(s, 6H)。

【0434】

【化116】



または



14

【0435】

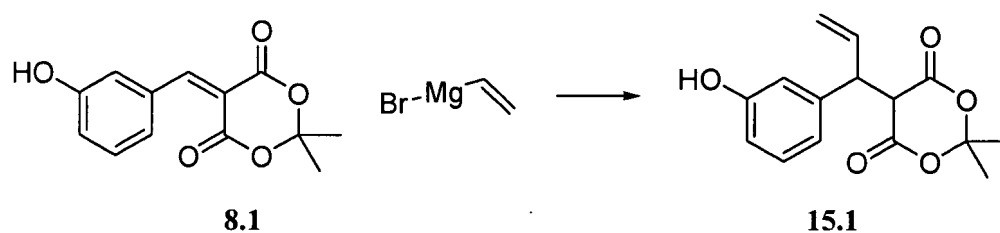
(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(14)。化合物14を、化合物7を調製するために用いた方法と類似の方法により8.4及び14.5から合成した。ESI(neg.)m/e: 513.3(M-H)⁺. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.39-7.42(1H, m), 7.30-7.36(2H, m), 7.23-7.28(2H, m), 6.97(1H, m), 6.84-6.91(3H, m), 6.80(2H, ddd, J=6.1, 2.5, 2.3Hz), 5.53(1H, s), 5.10(2H, s), 3.75-3.81(3H, m), 2.79(2H, dd, J=7.2, 4.5Hz), 2.38(1H, m), 2.25(2H, m), 1.66(2H, t, J=7.0Hz), 0.97-1.07(1H, m), 0.86(6H, s), 0.56-0.63(1H, m), 0.44(1H, m), 0.27-0.33(1H, m), 0.13-0.20(1H, m)。

【0436】

(実施例15)

【0437】

【化117】



10

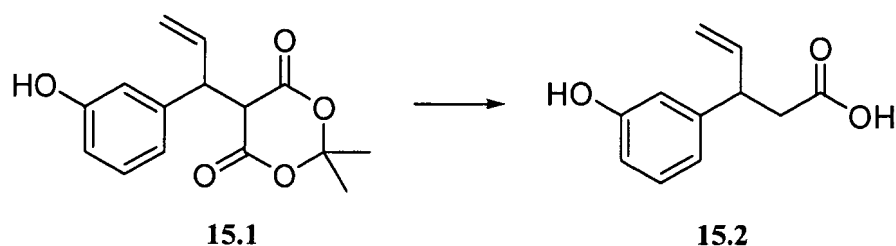
【0438】

5-(1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-プロペニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキササン-4,6-ジオン(15.1)。0℃の、8.1(6.0g、24.17mmol)のTHF溶液に、臭化ビニルマグネシウム(Aldrichから入手可能)(207.2mL、145.0mmol)を、カニューレを介して添加した。得られた不均質な混合物を室温に加温し、30分間攪拌し、1NのHCl水溶液でクエンチした。水層をEtOAcで抽出した。まとめた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色の油として15.1を得、これを更に精製することなく次の工程で用いた。

【0439】

【化118】

20



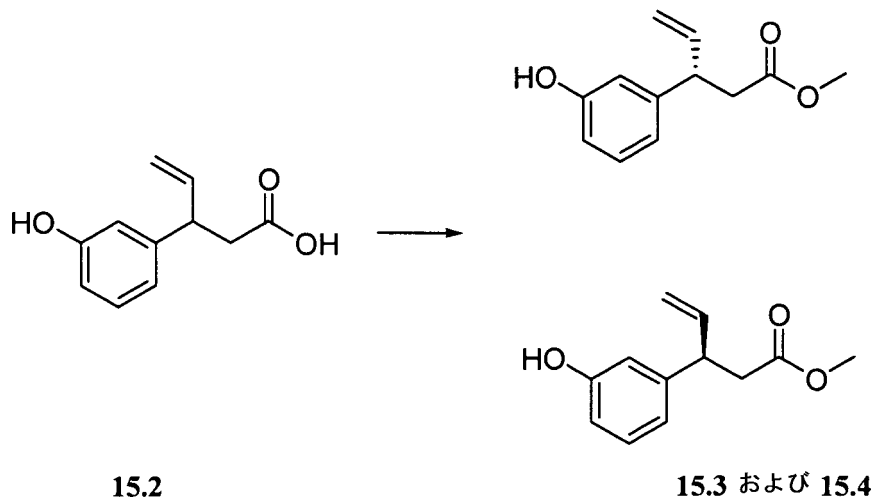
【0440】

3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-ペンテン酸(15.2)。DMF/水(10/1)(66mL)中の8.1を90℃で一晩加熱した。反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物15.2を得た。

【0441】

30

【化 1 1 9】

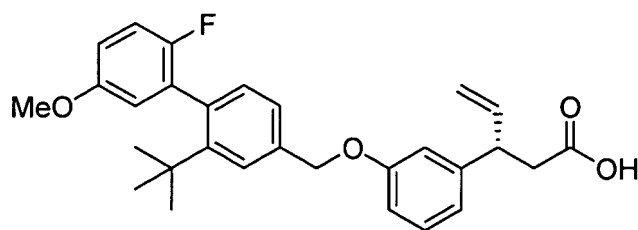


【0 4 4 2】

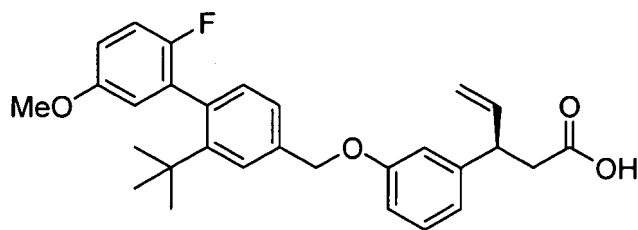
メチル (3 S) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 4 - ペンテノエート及びメチル (3 R) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 4 - ペンテノエート及び (15. 3 及び 15. 4)。MeOH (50 mL) 中の 15. 2 を収容しているフラスコに、H₂SO₄ (0. 0129 mL、0. 242 mmol) を添加した。得られた混合物を一晩還流させながら攪拌した。反応物を濃縮し、次いで Combi flash (0 ~ 30% EtOAc / ヘキサン) により精製した。鏡像異性体をキラル HPLC (Chiralcel OD-H カラム、3% IPA / ヘキサン、220 nm 波長を用いて化合物のピークを観察) により分離して、15. 3 (0. 400 g、8. 1 からの収率 16. 0%) (28 分) 及び 15. 4 (0. 400 g、8. 1 からの収率 16. 0%) (45 分) を得た。

【0 4 4 3】

【化 1 2 0】



または



15

【0 4 4 4】

(3 S) - 3 - (3 - ((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) - 4 - ペンテン酸又は (3 R) - 3 - (3 - ((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) - 4 - ペンテン酸 (15)。化合物 15 を、化合物 7 を調製するために用

いた方法と類似の方法により 15.3 及び 8.10 から合成した。ESI (neg.) m/e : 461.2 (M-H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.61 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J=7.7, 1.1 Hz), 7.27 (1H, m), 6.99–7.07 (2H, m), 6.85–6.92 (4H, m), 6.79 (1H, dd, J=5.9, 3.2 Hz), 5.98 (1H, m), 5.08–5.14 (4H, m), 3.87 (1H, m), 3.80 (3H, s), 2.79 (2H, t, J=7.5 Hz), 1.25 (9H, s)。

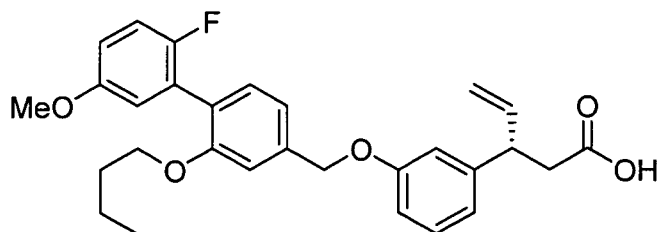
【0445】

(実施例 16)

【0446】

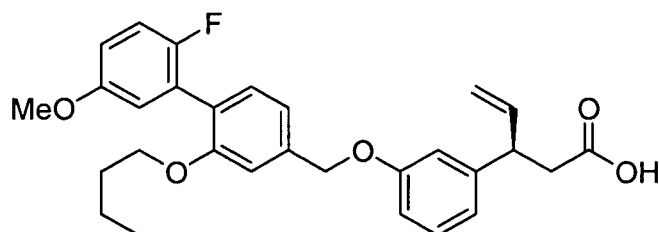
【化 121】

10



または

20



16

【0447】

(3S)-3-(3-((2-(4-fluorophenyl)-2-methoxyphenyl)methyl)oxyphenyl)-4-pentenoic acid or (3R)-3-(3-((2-(4-fluorophenyl)-2-methoxyphenyl)methyl)oxyphenyl)-4-pentenoic acid (16). Compound 16 was synthesized by the method and a similar method as compound 7. ESI (neg.) m/e : 477.2 (M-H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.24–7.31 (2H, m), 7.01–7.09 (3H, m), 6.83–6.90 (5H, m), 5.99 (1H, ddd, J=17.4, 10.1, 7.0 Hz), 5.07–5.14 (4H, m), 4.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.83–3.89 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.74–2.84 (2H, m), 1.65–1.71 (2H, m), 1.35–1.42 (2H, m), 0.90 (3H, t, J=7.3 Hz)。

30

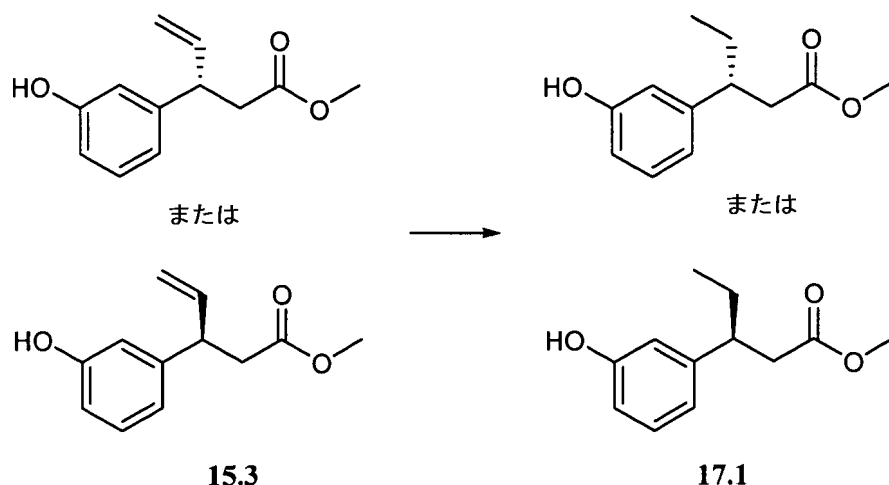
40

【0448】

(実施例 17)

【0449】

【化 1 2 2】

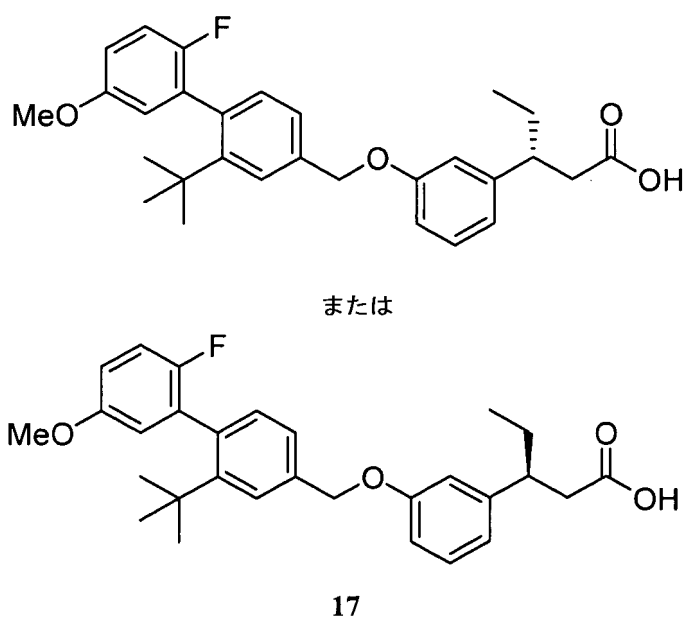


【0 4 5 0】

メチル (3 R) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) ペンタノエート又はメチル (3 S) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) ペンタノエート (17.1)。15.3 (100 mg、485 μ mol) の EtOAc (10 mL) 溶液を収容している 50 mL のフラスコを N_2 でパージした。このフラスコに、パラジウム、10 重量% (乾燥)、炭素粉末上、湿潤 (103 mg、97.0 μ mol) を添加した。次いで、フラスコを H_2 でパージし、内容物を H_2 バルーン下で一晩攪拌した。黒色の混合物を Celite のパッドを通して濾過し、濃縮して、ピンク色の油を得た。粗生成物を combiflash (0~10% EtOAc / ヘキサン) により精製し、17.1 を得た。

【0 4 5 1】

【化 1 2 3】



【0 4 5 2】

(3 R) - 3 - (3 - ((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ペンタン酸又は (3 S) - 3 - (3 - ((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ペンタン酸 (17)。化合物 17 を、化合物 7 を調製するために用いた方法と類似の方法を用いて 17.1 及び 8.10 から合成した。ESI (neg.) m/e : 46

3. 1 (M-H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 6 2 (1H, d, J=1. 6 Hz), 7. 2 3-7. 3 2 (3H, m), 7. 0 3 (2H, m), 6. 8 1-6. 9 0 (4H, m), 6. 7 8 (1H, dd, J=6. 0, 3. 2 Hz), 5. 0 8 (2H, s), 3. 7 9 (3H, s), 3. 0 0 (1H, m), 2. 6 5 (2H, dd, J=7. 3, 4. 6 Hz), 1. 7 4 (1H, m), 1. 6 2 (1H, m), 1. 2 5 (9H, s), 0. 8 1 (3H, t, J=7. 3 Hz)。

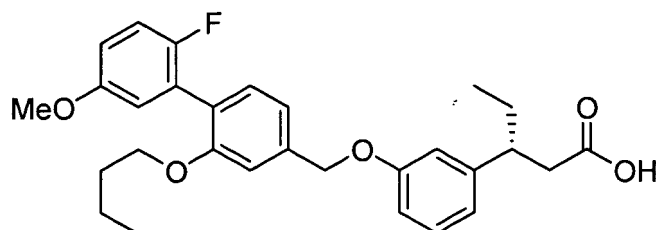
【0453】

(実施例18)

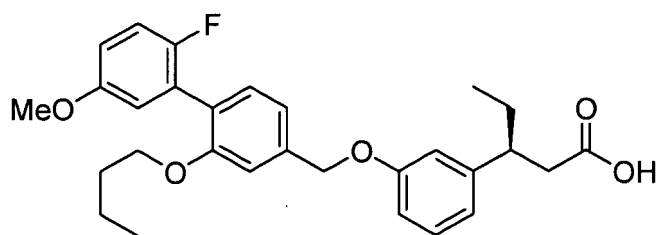
【0454】

【化124】

10



または



18

20

【0455】

(3R)-3-(3-((2-(butyloxy)-2'-fluoro-5'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)pentanoic acid or (3S)-3-(3-((2-(butyloxy)-2'-fluoro-5'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)pentanoic acid (18). Compound 18 was synthesized by the method used for compound 7 and a similar method by 17. 1 and 5. 4. ESI (neg.) m/e: 479. 2 (M-H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 2 2-7. 3 1 (3H, m), 7. 0 1-7. 0 9 (3H, m), 6. 8 1-6. 9 0 (5H, m), 5. 0 8 (2H, s), 4. 0 0 (2H, t, J=6. 6 Hz), 3. 8 1 (3H, s), 2. 9 6-3. 0 3 (1H, m), 2. 6 5 (2H, dd, J=7. 4, 5. 7 Hz), 1. 6 3-1. 7 4 (3H, m), 1. 3 4-1. 4 3 (2H, m), 0. 9 0 (3H, t, J=7. 3 Hz), 0. 8 1 (3H, t, J=7. 3 Hz)。

30

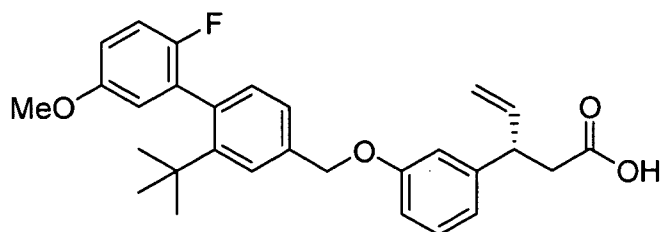
40

【0456】

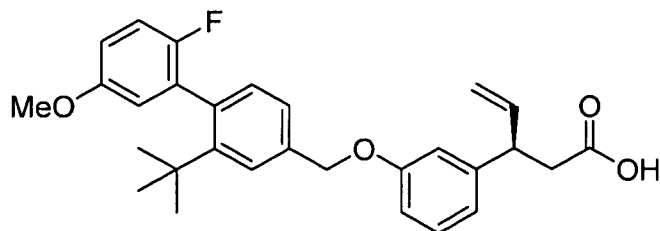
(実施例19)

【0457】

【化 1 2 5】



または



19

【0 4 5 8】

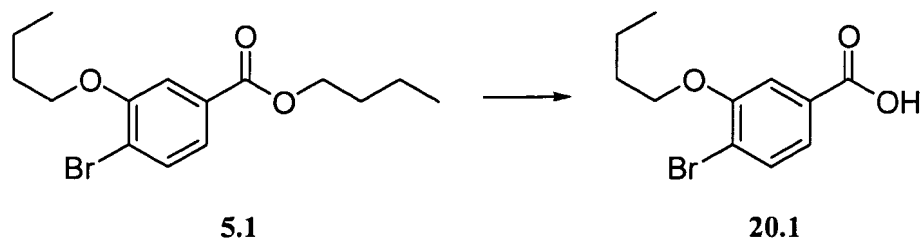
(3R) - 3 - (3 - ((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) - 4 - ペンテン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) - 4 - ペンテン酸 (19)。化合物 19 を、化合物 7 を調製するために用いた方法と類似の方法により 15. 4 及び 8. 10 から合成した。ESI (neg.) m/e: 460. 7 (M-H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 61 (1H, s), 7. 30 (1H, dd, J = 7. 7, 1. 1 Hz), 7. 27 (1H, m), 6. 99 - 7. 07 (2H, m), 6. 85 - 6. 92 (4H, m), 6. 79 (1H, dd, J = 5. 9, 3. 2 Hz), 5. 98 (1H, m), 5. 08 - 5. 14 (4H, m), 3. 87 (1H, m), 3. 80 (3H, s), 2. 79 (2H, t, J = 7. 5 Hz), 1. 25 (9H, s)。

【0 4 5 9】

(実施例 20)

【0 4 6 0】

【化 1 2 6】



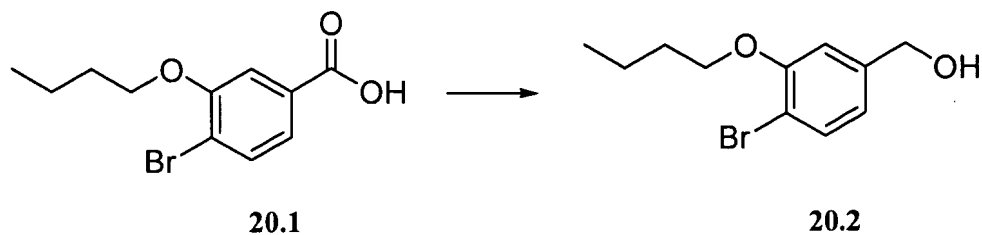
5.1

20.1

【0 4 6 1】

4 - ブロモ - 3 - (ブチルオキシ) 安息香酸 (20. 1)。5. 1 (0. 90 g、2. 7 mmol) の THF / MeOH (2 / 1) (18 mL) 溶液に、水酸化リチウム (6. 0 mL、6. 0 mmol) を添加した。得られた混合物を 23 °C で一晩攪拌し、次いで過剰な 1 N HCl でクエンチした。次いで、混合物を EtOAc で抽出した。まとめた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。粗残留物を combiflash (0 ~ 40 % EtOAc / ヘキサン) により精製し、20. 1 (0. 68 g、収率 91 %) を得た

。【0462】
【化127】

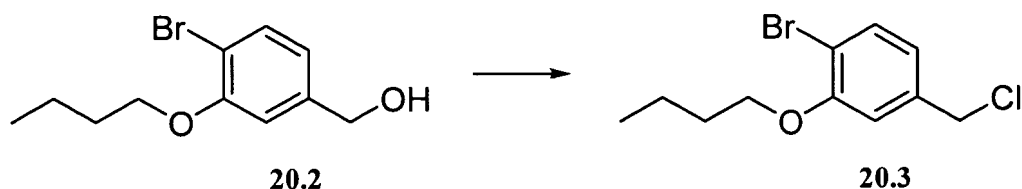


10

【0463】

(4-ブロモ-3-(ブチルオキシ)フェニル)メタノール(20.2)。20.1(0.68g、2490 μ mol)のTHF溶液(5mL)を、ボランTHF錯体(4979 μ L、4979 μ mol)で処理し、65℃で一晩攪拌した。反応混合物をMeOHでクエンチし、EtOAcで希釈し、水及び塩水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をcombiflash(10~50% EtOAc/ヘキサン)により精製し、20.2(659.3mg、収率102%)を得た。

【0464】
【化128】



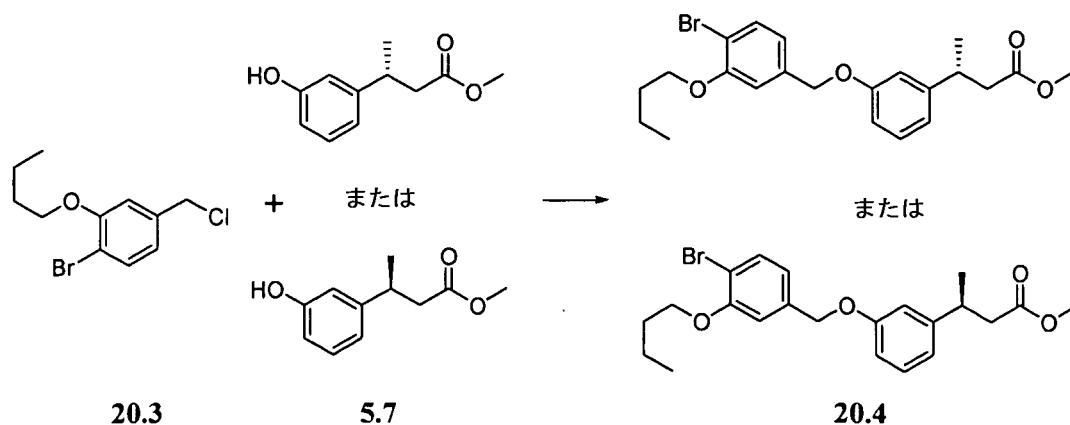
20

【0465】

2-ブロモ-5-(クロロメチル)フェニルブチルエーテル(20.3)。23℃の、20.2(659.3mg、2544 μ mol)のDCM(15mL)溶液に、塩化チオニル(371 μ L、5088 μ mol)を添加した。得られた混合物を一晩攪拌した。反応物を濃縮し、次いでcombiflash(0~10% EtOAc/ヘキサン)により精製して、20.3(650mg、収率92.0%)を得た。

30

【0466】
【化129】



40

【0467】

メチル(3R)-3-(3-((4-ブロモ-3-(ブチルオキシ)フェニル)メチ

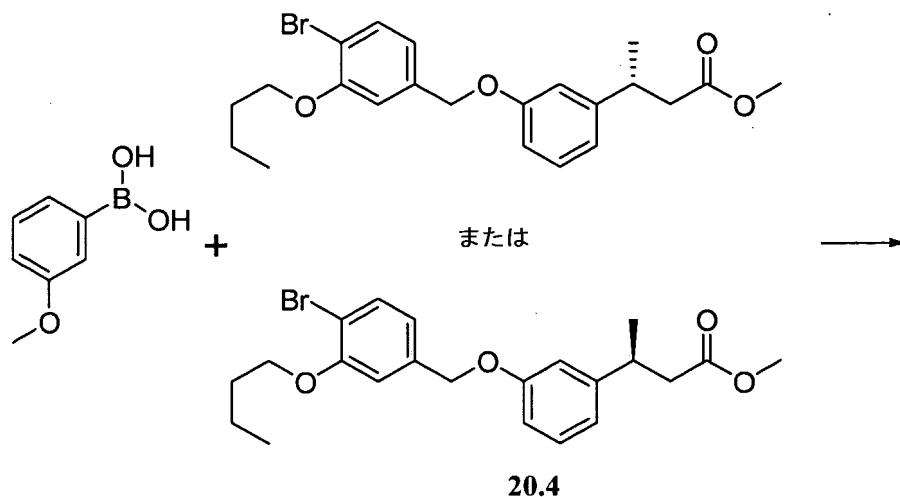
50

ル) オキシ) フェニル) ブタノエート又はメチル (3 S) - 3 - (3 - ((4 - ブロモ - 3 - (ブチルオキシ) フェニル) メチル) オキシ) フェニル) ブタノエート (20.4)。DMF (1 ml) 中に 5.7 (125.0 g、643.6 mmol) 及び炭酸セシウム (272.6 g、836.6 mmol) を収容しているフラスコに、20.3 (214.4 g、772.3 mmol) を添加し、得られた混合物を一晩攪拌した。反応物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで combiflash (0~20% EtOAc/ヘキサン) により精製して、20.4 を得た。

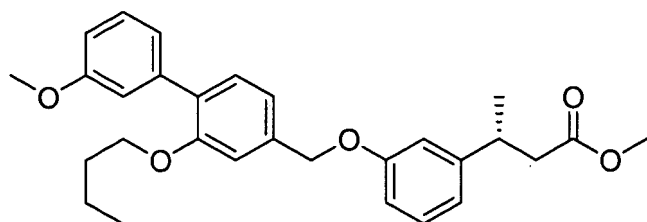
【0468】

【化130】

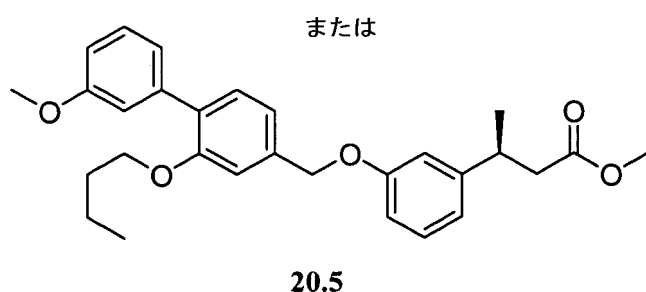
10



20



30



【0469】

40

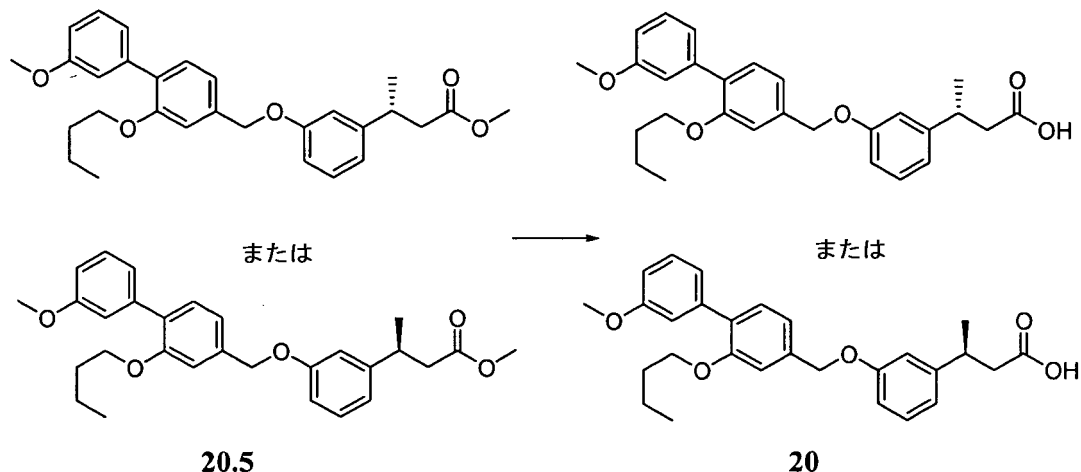
メチル (3 R) - 3 - (3 - ((2 - (ブチルオキシ) - 3' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタノエート又はメチル (3 S) - 3 - (3 - ((2 - (ブチルオキシ) - 3' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタノエート (20.5)。20.4 (25.0 mg、57.4 μmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (13.3 mg、11.5 μmol)、フッ化セシウム (10.6 μL、287 μmol)、及び 3 - メトキシベンゼンボロン酸 (Aldrich から入手可能) (26.2 mg、172 μmol) を充填した 2 ドラムのバイアルに、DME (1 mL) を添加した。次いで、得られた混合物を 85 °C に一晩加熱した。反応物を冷却し、次いで濾過し、濃縮した。粗生成物を combiflash (0~20% EtOAc/ヘキサン

50

)により精製して、20.5を得た。

【0470】

【化131】



10

【0471】

(3R)-3-(3-((2-(4-ethoxyphenoxy)-3-(4-methoxyphenyl)butanoate)methyl)oxy)phenyl)butanoate又は(3S)-3-(3-((2-(4-ethoxyphenoxy)-3-(4-methoxyphenyl)butanoate)methyl)oxy)phenyl)butanoate (20)。20.5 (26.6 mg、57.4 μmol) のTHF/MeOH (2/1) (1.5 mL) 溶液に、水酸化リチウム (0.500 mL、500 μmol) を添加した。得られた混合物を23℃で一晩攪拌し、過剰な1N HClでクエンチし、EtOAcで抽出した。まとめた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をcombiflash (0~40% EtOAc/ヘキサン) により精製して、20 (16.2 mg、収率62.9%) を得た。ESI (neg.) m/e: 446.8 (M-H)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.34 (2H, m), 7.23-7.26 (1H, m), 7.13-7.15 (2H, m), 7.07-7.09 (2H, m), 6.89-6.91 (2H, m), 6.85-6.88 (2H, m), 5.07 (2H, s), 4.00 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.85 (3H, s), 3.24-3.31 (1H, m), 2.67-2.72 (1H, m), 2.56-2.62 (1H, m), 1.70-1.76 (2H, m), 1.41-1.48 (2H, m), 1.34 (3H, d, J=7.1 Hz), 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz)。

20

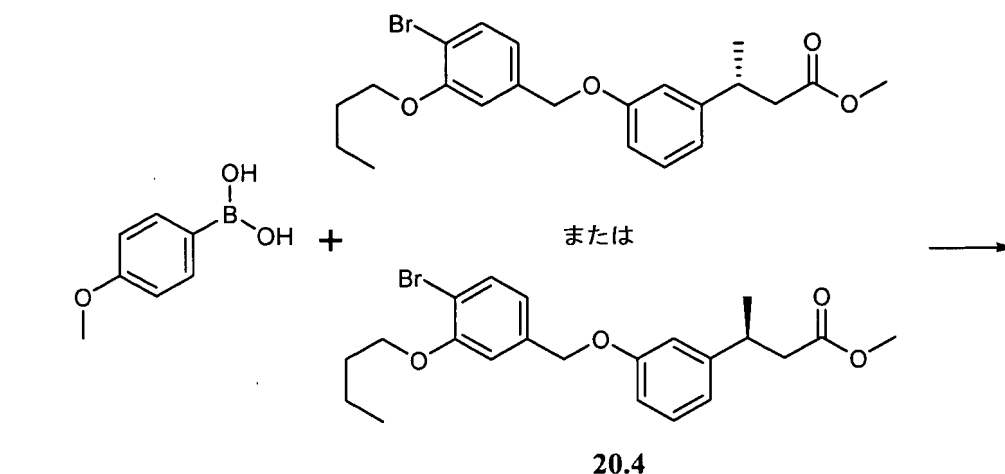
30

【0472】

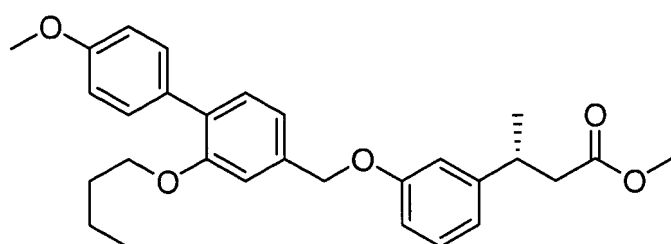
(実施例21)

【0473】

【化 1 3 2】

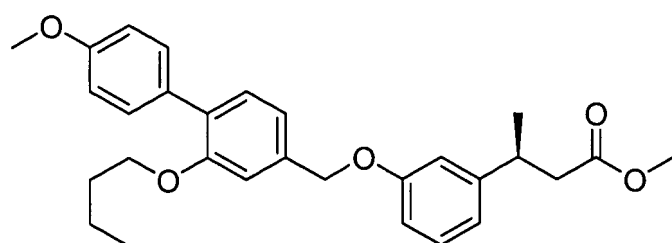


10



20

または



30

21.1

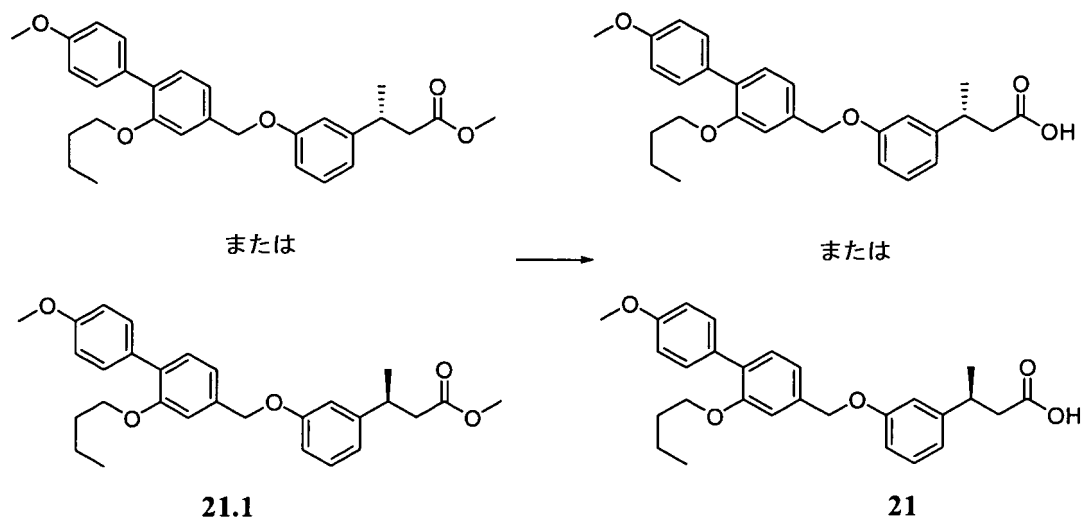
【0 4 7 4】

メチル (3 R) - 3 - (3 - ((2 - (ブチルオキシ) - 4 ' - (メチルオキシ) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタノエート又はメチル (3 S) - 3 - (3 - ((2 - (ブチルオキシ) - 4 ' - (メチルオキシ) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタノエート (2 1 . 1) 。 2 0 . 4 (2 5 . 0 m g 、 5 7 . 4 μ m o l) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1 3 . 3 m g 、 1 1 . 5 μ m o l) 、 フッ化セシウム (1 0 . 6 μ L 、 2 8 7 μ m o l) 、 及び 4 - メトキシフェニル硼酸 (A l d r i c h から入手可能) (2 6 . 2 m g 、 1 7 2 μ m o l) を充填した 2 ドラムのバイアルに、 D M E (1 m L) を添加した。次いで、得られた混合物を 8 5 ° C で一晩加熱した。反応物を冷却し、次いで濾過し、濃縮した。粗生成物を c o m b i f l a s h (0 ~ 2 0 % E t O A c / ヘキサン) により精製して、 2 1 . 1 を得た。

40

【0 4 7 5】

【化 1 3 3】



10

【0 4 7 6】

(3R)-3-(3-((2-(4-(4-methoxyphenyl)-1-methylbutyloxy)phenyl)butanoic acid) or (3S)-3-(3-((2-(4-(4-methoxyphenyl)-1-methylbutyloxy)phenyl)butanoic acid) (21). 21.1 (26.6 mg, 57.4 μmol) of THF/MeOH (2/1) (1.5 mL) solution, lithium hydroxide (0.500 mL, 500 μmol) was added. The mixture was stirred at 23 °C overnight, quenched with 1 N HCl, extracted with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, concentrated. The crude product was purified by combiflash (5~25% EtOAc/hexane) to give 21 (19.3 mg, 75.0%). ESI (neg.) m/e: 446.8 (M-H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.49–7.53 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.23–7.26 (1H, m), 7.05–7.08 (2H, m), 6.85–6.98 (5H, m), 5.06 (2H, s), 4.00 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.86 (3H, s), 3.23–3.32 (1H, m), 2.68 (1H, m), 2.55–2.62 (1H, m), 1.69–1.76 (2H, m), 1.40–1.49 (2H, m), 1.34 (3H, d, J = 7.0 Hz), 0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz).

20

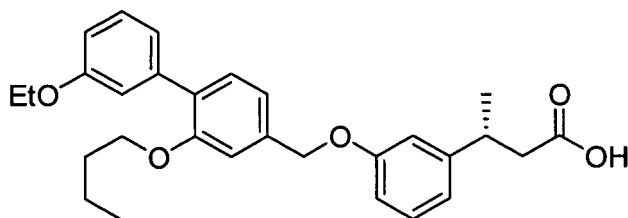
30

【0 4 7 7】

(実施例 22)

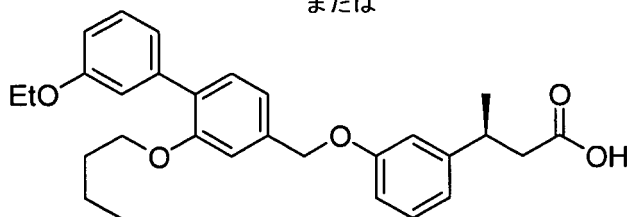
【0 4 7 8】

【化 1 3 4】



または

10



22

【0 4 7 9】

(3R)-3-(3-(3-(2-(ブチルオキシ)-3'-(エチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-(2-(ブチルオキシ)-3'-(エチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(22)。化合物22を、化合物21を調製するために用いた方法と類似の方法により20.4から合成した。3-エトキシフェニルボロン酸は、Aldrichから入手可能である。ESI(neg.) m/e: 460.7 (M-H)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.36-7.39(1H, m), 7.25-7.34(2H, m), 7.08-7.16(4H, m), 6.87-6.93(4H, m), 5.09(2H, s), 4.10(2H, q, J=7.0Hz), 4.01(2H, t, J=6.5Hz), 3.25-3.33(1H, m), 2.68-2.74(1H, m), 2.57-2.64(1H, m), 1.70-1.78(2H, m), 1.41-1.50(5H, m), 1.35(3H, d, J=6.8Hz), 0.94(3H, t, J=7.4Hz)。

20

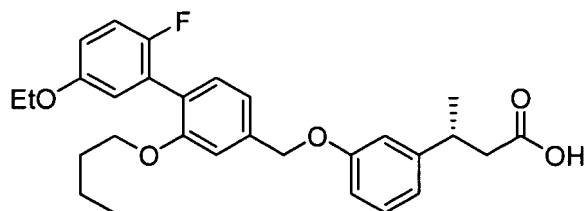
30

【0 4 8 0】

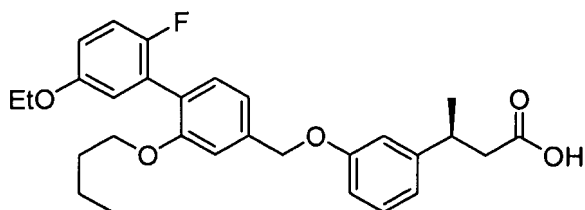
(実施例23)

【0 4 8 1】

【化 1 3 5】



または

**23**

10

【0 4 8 2】

(3R)-3-(3-(3-((2-(4-ethoxyphenyl)-5-(4-ethoxyphenyl)-2-fluorophenyl)methyl)oxy)phenyl)butanoic acid or (3S)-3-(3-(3-((2-(4-ethoxyphenyl)-5-(4-ethoxyphenyl)-2-fluorophenyl)methyl)oxy)phenyl)butanoic acid (23). Compound 23 was synthesized by the method used for compound 21 and a similar method by 20.4 from compound 21. ESI (neg.) m/e: 478.7 (M-H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.23–7.31 (3H, m), 7.00–7.09 (3H, m), 6.82–6.91 (5H, m), 5.08 (2H, s), 3.98–4.05 (4H, m), 3.24–3.31 (1H, m), 2.66–2.72 (1H, m), 2.56–2.62 (1H, m), 1.65–1.70 (2H, m), 1.36–1.43 (5H, m), 1.34 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.87–0.92 (3H, m).

20

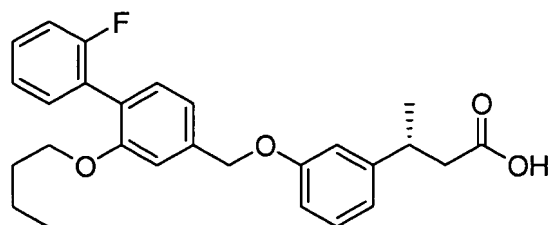
30

【0 4 8 3】

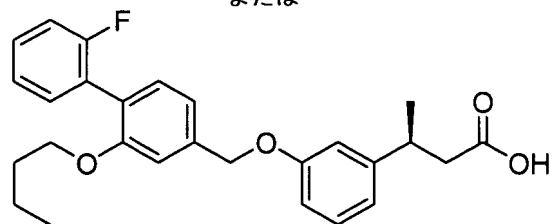
(実施例 24)

【0 4 8 4】

【化 1 3 6】



または

**24**

40

50

【0485】

(3R)-3-(3-((2-(ブチルオキシ)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-((2-(ブチルオキシ)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(24)。化合物24を、化合物21を調製するために用いた方法と類似の方法により20.4から合成した。2-フルオロフェニルボロン酸は、Aldrichから入手可能である。ESI(neg.) m/e: 434.8 (M-H)⁺。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.29-7.38(3H, m), 7.24-7.27(2H, m), 7.18(1H, td, J=7.5, 1.1 Hz), 7.07-7.14(3H, m), 6.89(2H, m), 6.87(1H, m), 5.08(2H, s), 4.00(2H, t, J=6.4 Hz), 3.24-3.32(1H, m), 2.66-2.72(1H, m), 2.55-2.62(1H, m), 1.63-1.69(2H, m), 1.32-1.40(5H, m), 0.89(3H, t, J=7.3 Hz)。

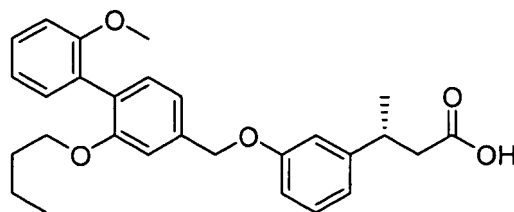
10

【0486】

(実施例25)

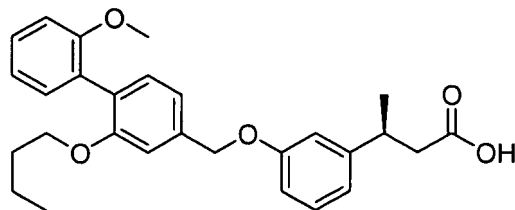
【0487】

【化137】



20

または



30

25

【0488】

(3R)-3-(3-((2-(ブチルオキシ)-2'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-((2-(ブチルオキシ)-2'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(25)。化合物25を、化合物21を調製するために用いた方法と類似の方法により20.4から合成した。2-メトキシフェニルボロン酸は、Aldrichから入手可能である。ESI(neg.) m/e: 446.8 (M-H)⁺。

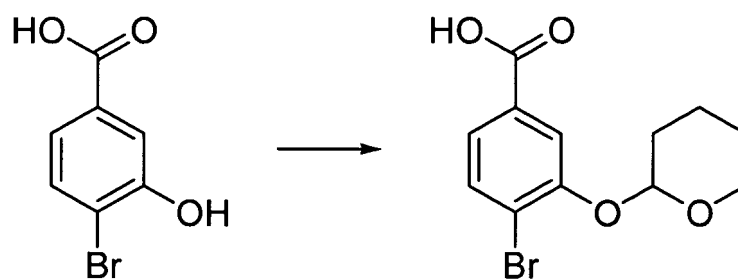
40

【0489】

(実施例26)

【0490】

【化 1 3 8】



26.1

10

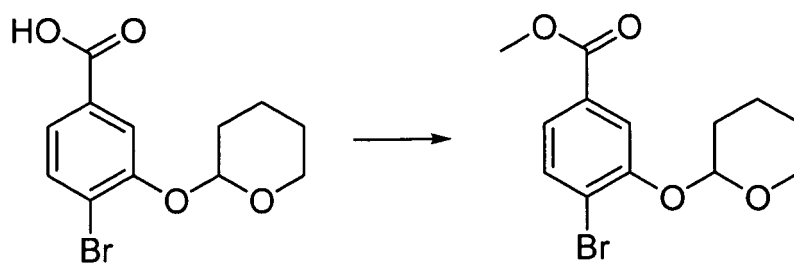
【0 4 9 1】

4-ブロモ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)安息香酸4-ブロモ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)安息香酸(26.1)。4-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸(Combi-Blocks Inc. から入手可能)(2.50 g、11.5 mmol)のDCM(100 mL)溶液に、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(Aldrichから入手可能)(2.10 mL、23.0 mmol)、続いてPPTS(0.289 g、1.15 mmol)を添加した。反応により、ビスTHP保護化合物及び26.1の混合物を得た。

【0 4 9 2】

20

【化 1 3 9】



26.1

26.2

30

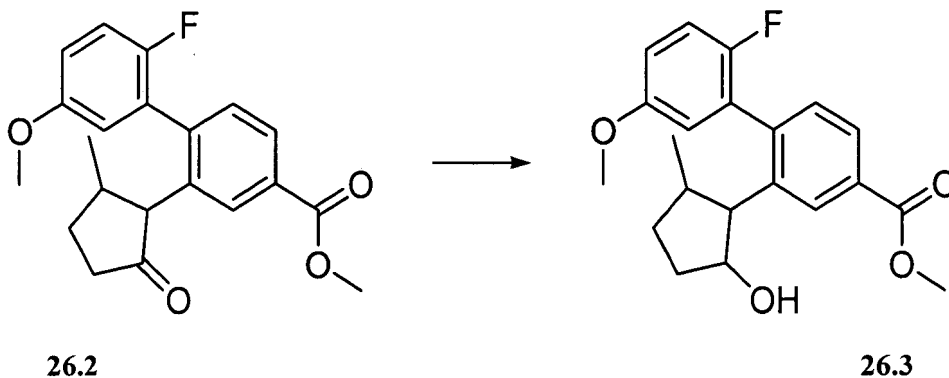
【0 4 9 3】

メチル4-ブロモ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ベンゾエート(26.2)。アセトン(50 mL)中に26.1(2.15 g、7.14 mmol)及び炭酸セシウム(3.95 g、12.1 mmol)を収容しているフラスコに、ヨードメタン(0.667 mL、10.7 mmol)を添加した。反応混合物を一晩攪拌した。反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いでcombi flash(0~20% EtOAc/ヘキサン)により精製して、メチル26.2(2.25 g、収率99%)を得た。

【0 4 9 4】

40

【化140】



10

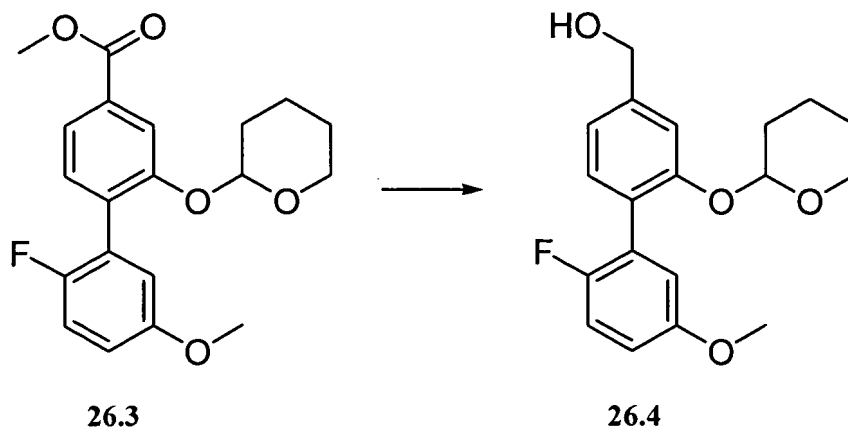
【0495】

メチル 2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (26.3)。2'-フルオロ-5'-メトキシフェニルボロン酸 (Aldrich から入手可能) (3.17 g、18.7 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.719 g、0.622 mmol)、フッ化セシウム (1.15 mL、31.1 mmol)、及び 26.2 (1.96 g、6.22 mmol) を充填した 2 ドラムのバイアルに、DME (20 mL) を添加した。次いで、反応混合物を 90℃ で一晩加熱した。反応混合物を冷却し、次いで濾過し、濃縮した。粗生成物を combiflash (0~10% EtOAc/ヘキサン) により精製して、26.3 (1.61 g、収率 71.8%) を得た。

20

【0496】

【化141】



30

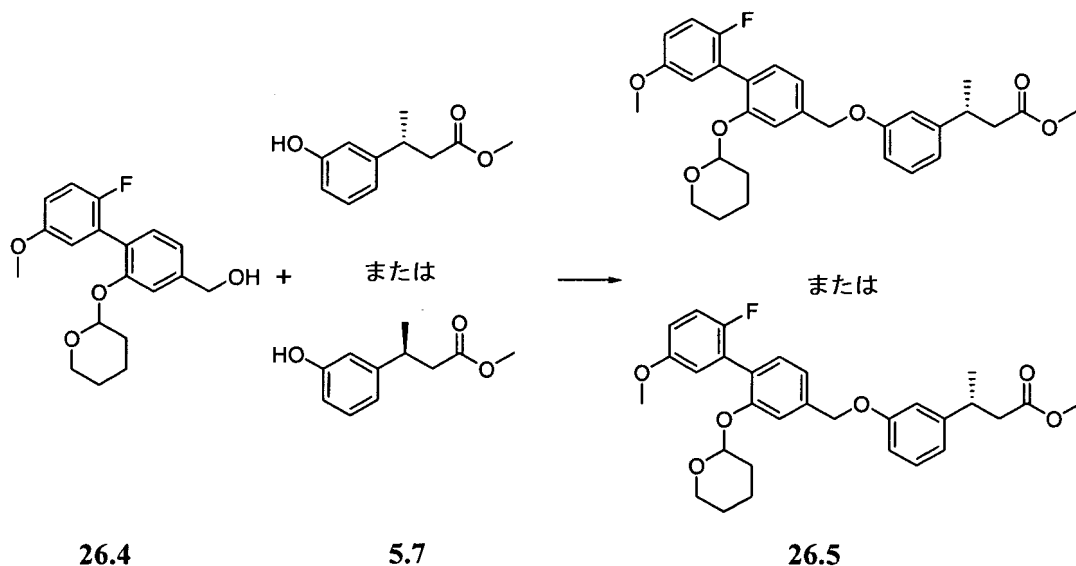
【0497】

2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール (26.4)。0℃の、THF (10 mL) 中の 26.3 (1.61 g、4.47 mmol) に、LAH (1.0 M の THF 溶液、6.70 mL、6.70 mmol) を添加した。反応物を 1 時間攪拌し、次いで注意深く水で希釈し、EtOAc で抽出し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、26.4 (0.990 g、収率 66.7%) を得た。

40

【0498】

【化 1 4 2】



10

【0 4 9 9】

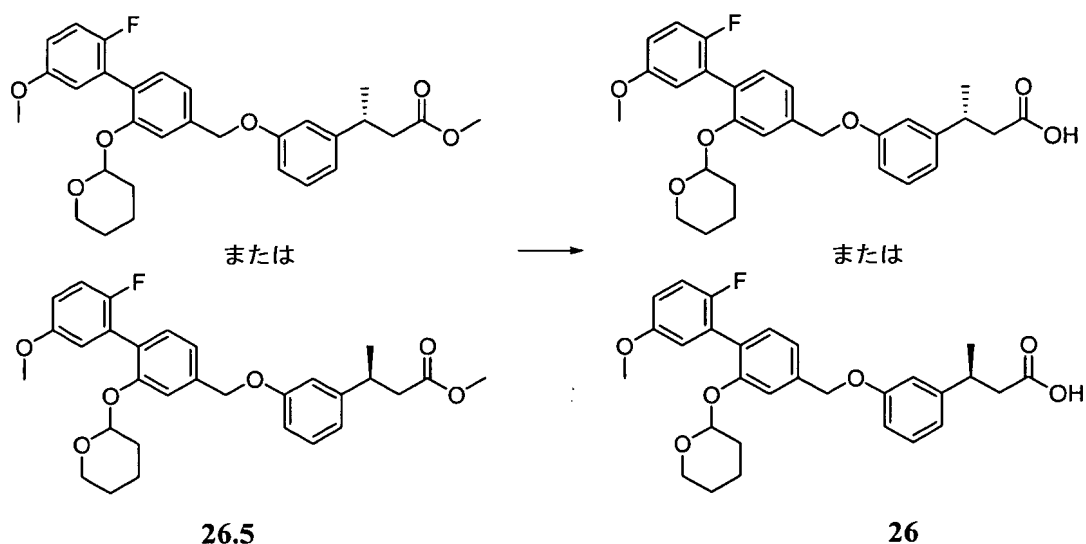
メチル (3 R) - 3 - (3 - (((2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタノエート又はメチル (3 S) - 3 - (3 - (((2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタノエート (26.5)。0℃の、DCM (3 mL) 中の 5.7 (150.0 mg、772.3 μmol)、26.4 (308.0 mg、926.8 μmol)、及びポリマー担持トリフェニルホスフィン (386.1 mg、1158 μmol) を収容しているフラスコに、ジエチルアゾジカルボキシレート (182.4 μL、1158 μmol) を添加した。反応混合物を室温に加温し、1時間攪拌した。反応物を濃縮し、次いで combiflash (0~20% EtOAc/ヘキサン) により精製して、26.5 (253.9 mg、収率 64.64%) を得た。

20

30

【0 5 0 0】

【化 1 4 3】



40

【0 5 0 1】

(3 R) - 3 - (3 - (((2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタノエート又はメチル (3 S) - 3 - (3 - (((2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタノエート (26.5)。

50

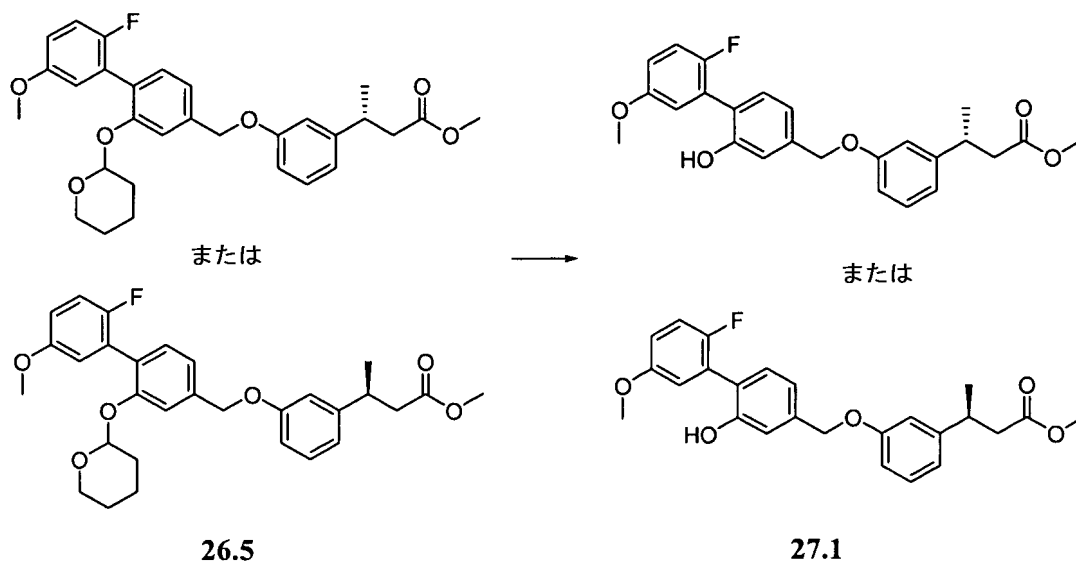
オキシ) フェニル) ブタン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸 (26)。26.5 (20.0 mg、39.3 μmol) の THF/MeOH (2/1) (1.5 mL) 溶液に、水酸化リチウム (0.500 mL、500 μmol) を添加した。得られた混合物を 23°C で一晩攪拌し、過剰な 1N HCl でクエンチし、EtOAc で抽出した。まとめた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。粗残留物を combiflash (0~40% EtOAc/ヘキサン) により精製して、26 (16.0 mg、収率 82.3%) を得た。ESI (neg.) m/e: 493.1 (M-H)⁺。

【0502】

(実施例 27)

【0503】

【化144】

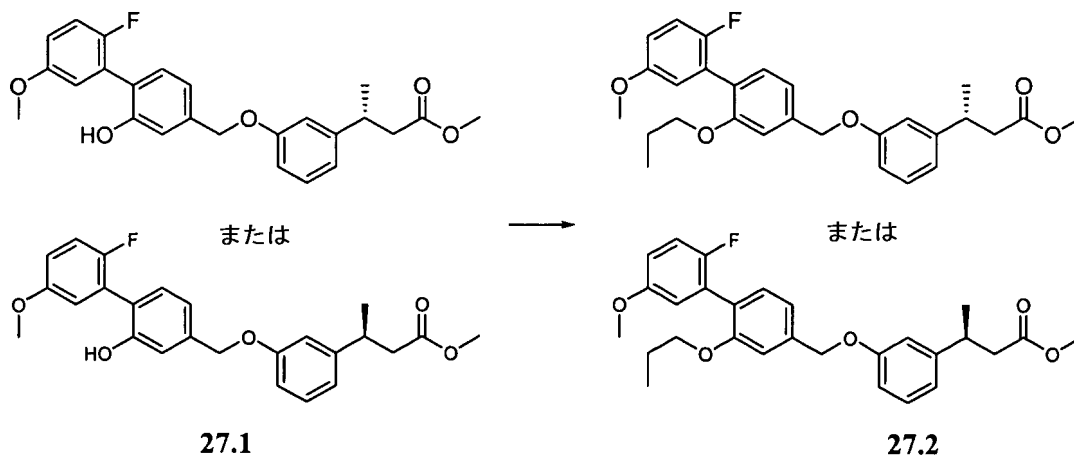


【0504】

メチル (3R) - 3 - (3 - ((2'-フルオロ-2-ヒドロキシ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタノエート又はメチル (3S) - 3 - (3 - ((2'-フルオロ-2-ヒドロキシ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタノエート (27)。26.5 (250 mg、492 μmol) の MeOH (2.5 mL) 溶液に、室温で、PPTS (12.4 mg、49.2 μmol) を添加した。混合物を一晩加熱し、室温に冷却し、EtOAc で希釈し、水及び塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0~25% EtOAc/ヘキサン) により精製して、無色の油として 27.1 (179.1 mg、収率 85.8%) を得た。

【0505】

【化 1 4 5】



10

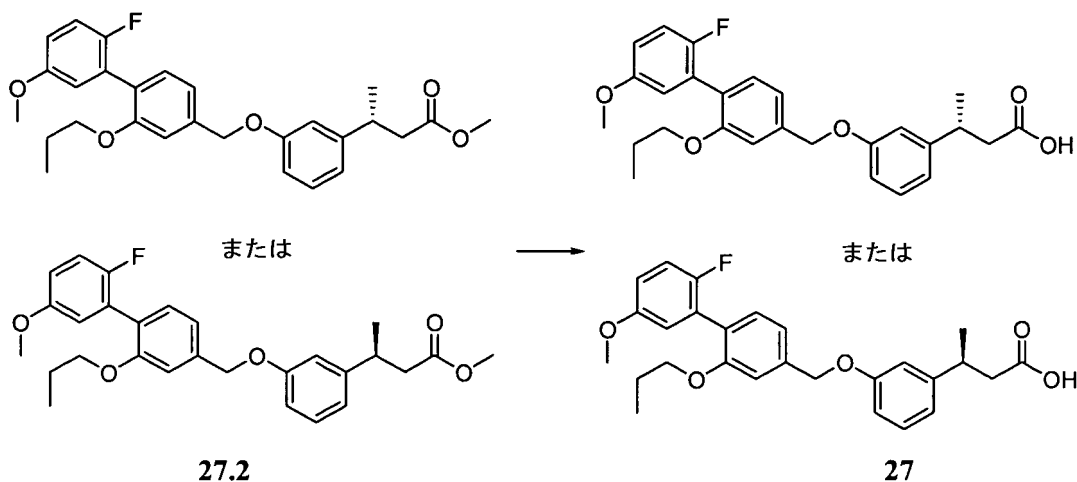
【0 5 0 6】

メチル (3 R) - 3 - (3 - (((2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 2 - (プロピルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタノエート又はメチル (3 S) - 3 - (3 - (((2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 2 - (プロピルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタノエート (27. 2)。DME (1 mL) 中の 27. 1 (15. 0 mg、35. 3 μmol) 及び炭酸セシウム (23. 0 mg、70. 7 μmol) を収容しているフラスコに、1 - ブロモプロパン (5. 78 μL 、63. 6 μmol) を添加し、得られた混合物を一晩攪拌した。反応物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで combiflash (0 ~ 20 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、27. 2 を得た。

20

【0 5 0 7】

【化 1 4 6】



30

40

【0 5 0 8】

(3 R) - 3 - (3 - (((2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 2 - (プロピルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸又は (3 S) - 3 - (3 - (((2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 2 - (プロピルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸 (27)。27. 2 (16. 5 mg、35. 3 μmol) の THF / MeOH (2 / 1) (1. 5 mL) 溶液に、水酸化リチウム (0. 500 mL、500 μmol) を添加した。反応混合物を 23 °C で一晩攪拌し、過剰な 1 N HCl でクエンチし、EtOAc で抽出した。まとめた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。粗残留物を combi

50

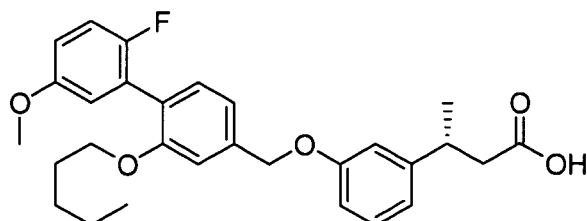
flash (5~25% EtOAc/ヘキサン) により精製して、27 (12.5mg、収率78.3%)を得た。ESI (neg.) m/e: 451.1 (M-H)⁺。

【0509】

(実施例28)

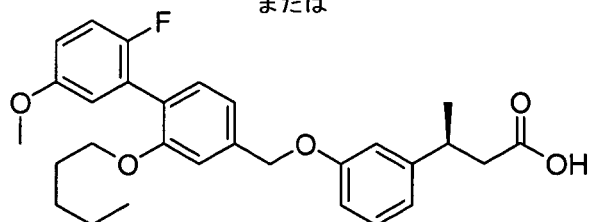
【0510】

【化147】



10

または



28

20

【0511】

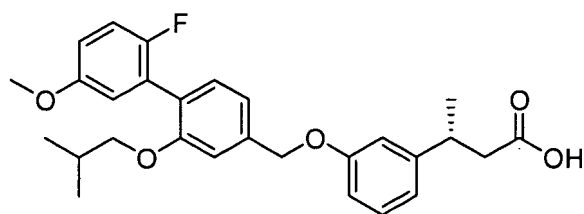
(3R)-3-(3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(ペンチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(ペンチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(28)。化合物28を、化合物27を調製するために用いた方法と類似の方法により27.1から合成した。ESI (neg.) m/e: 479.2 (M-H)⁺。

【0512】

(実施例29)

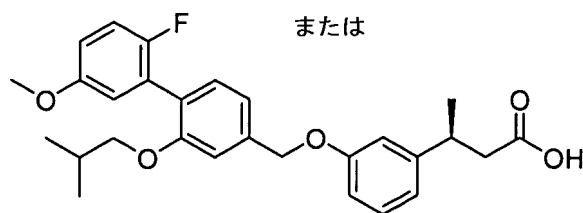
【0513】

【化148】



40

または



29

【0514】

50

(3R)-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((2-メチルプロピル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((2-メチルプロピル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(29)。化合物29は、化合物27を調製するために用いた方法と類似の方法により27.1から合成した。ESI(neg.)m/e:465.2(M-H)⁺。

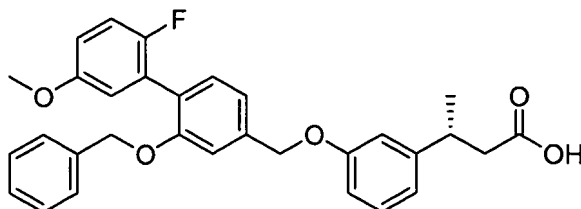
【0515】

(実施例30)

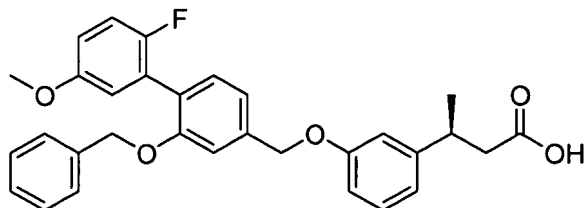
【0516】

【化149】

10



または



30

20

【0517】

(3R)-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((フェニルメチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((フェニルメチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(30)。化合物30を、化合物27を調製するために用いた方法と類似の方法により27.1から合成した。ESI(neg.)m/e:499.1(M-H)⁺。

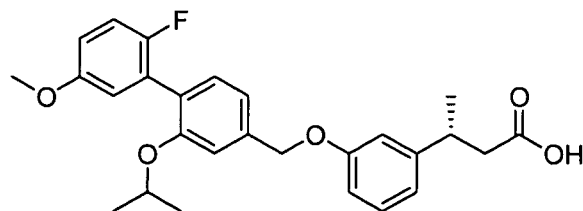
30

【0518】

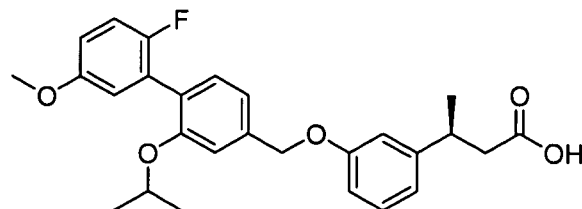
(実施例31)

【0519】

【化 1 5 0】



または

**31**

【0 5 2 0】

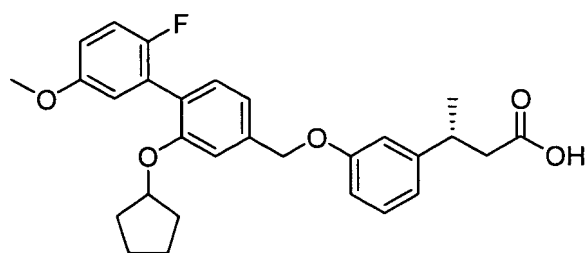
(3R)-3-(3-(3-(2-(1-methylethoxy)-5-(methoxy)-2-fluorophenyl)-1,1'-biphenyl-4-yl)butanoic acid又は(3S)-3-(3-(3-(2-(1-methylethoxy)-5-(methoxy)-2-fluorophenyl)-1,1'-biphenyl-4-yl)butanoic acid (31)。化合物31を、化合物27を調製するために用いた方法と類似の方法により27.1から合成した。ESI (neg.) m/e: 451.1 (M-H)⁺。

【0 5 2 1】

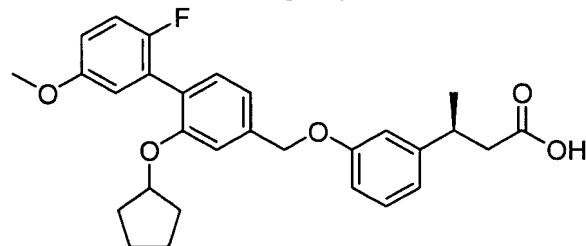
(実施例32)

【0 5 2 2】

【化 1 5 1】



または

**32**

【0 5 2 3】

(3R)-3-(3-(2-(1-cyclopentyl)-5-(methoxy)-2-fluorophenyl)-1,1'-biphenyl-4-yl)butanoic acid又は(3S)-3-(3-(2-(1-cyclopentyl)-5-(methoxy)-2-fluorophenyl)-1,1'-biphenyl-4-yl)butanoic acid

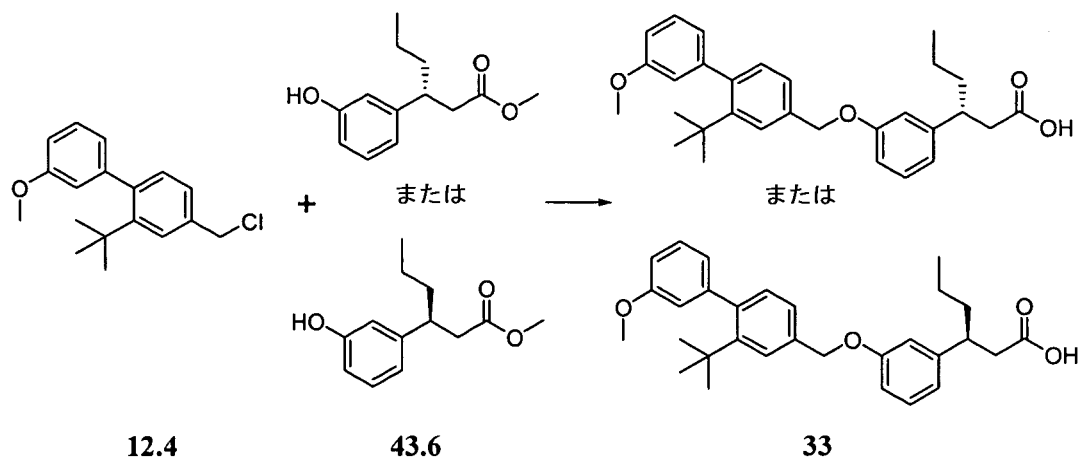
5'-((メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(32)。化合物32を、化合物27を調製するために用いた方法と類似の方法により27.1から合成した。ESI(neg.)m/e:477.2(M-H)⁺。

【0524】

(実施例33)

【0525】

【化152】



【0526】

(3R)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸又は(3R)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸(33)。化合物43.6(0.015g、0.067mmol)を、42の調製で記載した方法に従って、12.4(0.021g、0.074mmol)とカップリングさせて、無色の油として33(0.025g、81%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)

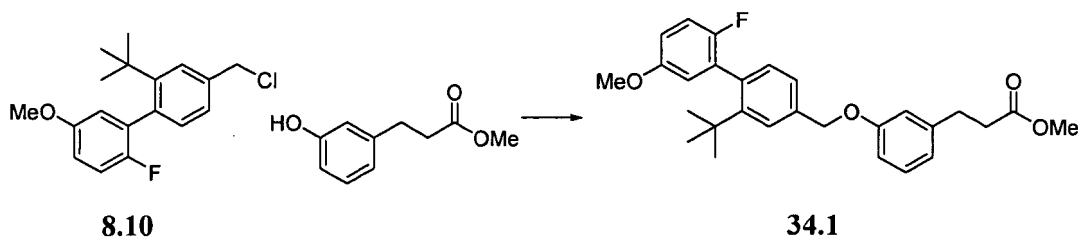
δ ppm 7.57(d, 1H), 7.24(m, 3H), 7.05(d, 1H), 6.87(m, 4H), 6.82(m, 2H), 5.06(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.08(m, 1H), 2.63(m, 2H), 1.61(m, 2H), 1.22(s, 9H), 1.19(m, 2H), 0.86(t, 3H)。

【0527】

(実施例34)

【0528】

【化153】



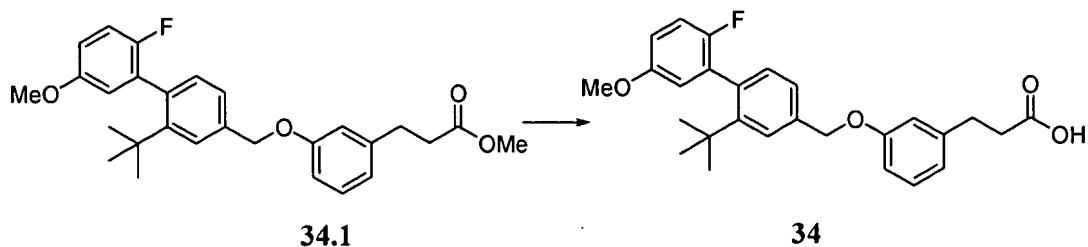
【0529】

(0.025gメチル3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート(34.1)。メチル3-(3-ヒドロキシフェニル)プロパノエート(Agile Labs Division of Tiger Scientificから市販)(0.025g、0.14mmol)を、実施例1に記載の方法に従

って、8.10 (0.043 g、0.14 mmol) と反応させることによりアルキル化して、透明な油として化合物 34.1 (0.052 g、収率 83%) を得た。MS ESI (pos.) m/e: 473.2 (M+Na)⁺, 468.2 (M+H₂O)⁺。

【0530】

【化154】



10

【0531】

3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸 (34)。化合物 34.1 (0.052 g、0.12 mmol) を、実施例 1 で報告した方法に従って加水分解して、透明な油として化合物 34 (0.0376 g、収率 75%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.61 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.31-7.23 (2H, m), 7.06 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.00 (1H, t, J=8.6 Hz), 6.91-6.83 (4H, m), 6.78 (1H, dd, J=5.9, 3.1 Hz), 5.08 (2H, s), 3.79 (3H, s), 2.97 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.71 (2H, t, J=7.8 Hz), 1.24 (9H, s)。MS ESI (neg.) m/e: 871.5 (2M-H)⁺, 543.2 (M-H)⁺。

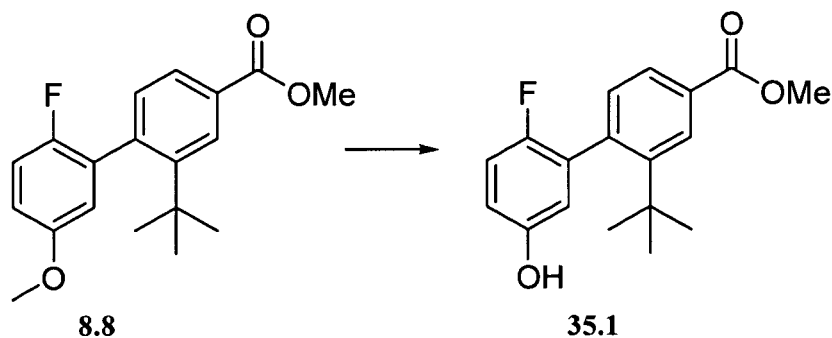
20

【0532】

(実施例 35)

【0533】

【化155】



30

【0534】

メチル 2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (35.1)。0℃の、8.8 (0.500 g、2.00 mmol) の無水 DCM (32.0 mL) 冷却溶液に、三臭化ホウ素 (7.00 mL、7.00 mmol) を添加した。攪拌を 6 時間続け、反応を TLC 及び LCMS によりモニタした。完了し次第、pH 7 の緩衝剤を 0℃で混合物に添加した。得られた溶液を DCM (3×20 mL) で抽出した、まとめた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。次いで、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル 60、0%~20% ヘキサン中 EtOAc) により精製した。所望の生成物を含む画分をまとめ、濃縮して、無色の油として 35.1 (0.29 g、61%) を得た。MS ESI (pos.) m/e: 335.1 (M+Na)⁺, 320.1 (M+H₂O)⁺

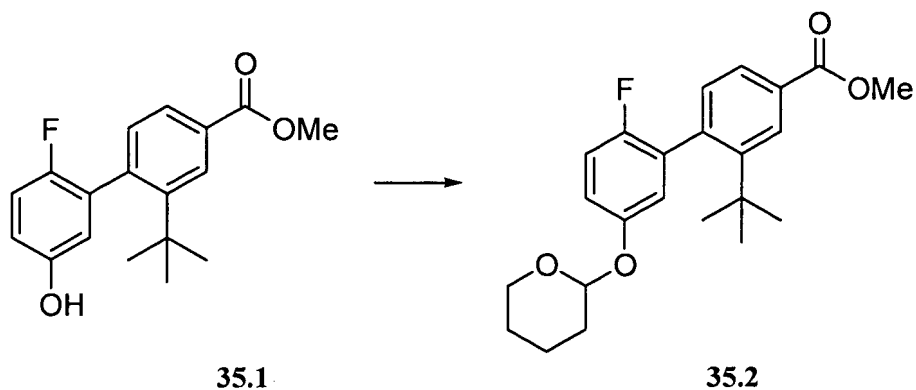
40

50

, 303.1 (M+H)⁺.

【0535】

【化156】



10

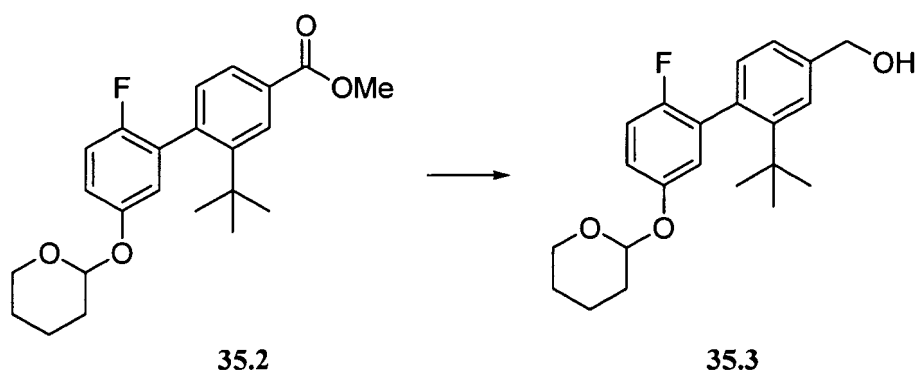
【0536】

メチル2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(35.2)。23℃の、35.1(0.080g、0.30mmol)の無水DCM(1.00mL)攪拌溶液に、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(Aldrichから入手可能)(0.04g、0.50mmol)、続いてPPTS(0.007g、0.03mmol)を添加した。攪拌を14時間続けた。得られた溶液を真空中で濃縮した。水を添加し、得られた混合物をEtOAc(3×10mL)で抽出した。まとめた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。次いで、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ゲル60、0%~20%ヘキサン中EtOAc)により精製した。所望の生成物を含有する画分をまとめ、濃縮して、無色の油として35.2(0.100g、100%)を得た。MS ESI(pos.)m/e:795.4(2M+Na)⁺。

20

【0537】

【化157】



30

【0538】

(2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(35.5)。0℃の、35.2(0.080g、0.30mmol)のTHF(3.00mL)冷却溶液に、LAH(1.0MのTHF溶液、0.60mL、0.60mmol)を添加した。攪拌を1時間続けた。1N NaOH(5mL)を注意深く添加して、反応をクエンチした。得られた溶液をEtOAc(3×10mL)で抽出した。まとめた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。次いで、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ゲル60、0%~30%ヘキサン中EtOAc)により精製した。所望の生成物を含有する画分をまとめ、濃縮して、無色の油として35.3(0.055g、54%)を得た。MS ESI(pos.)m/e:739.3(2M+Na)⁺、

40

50

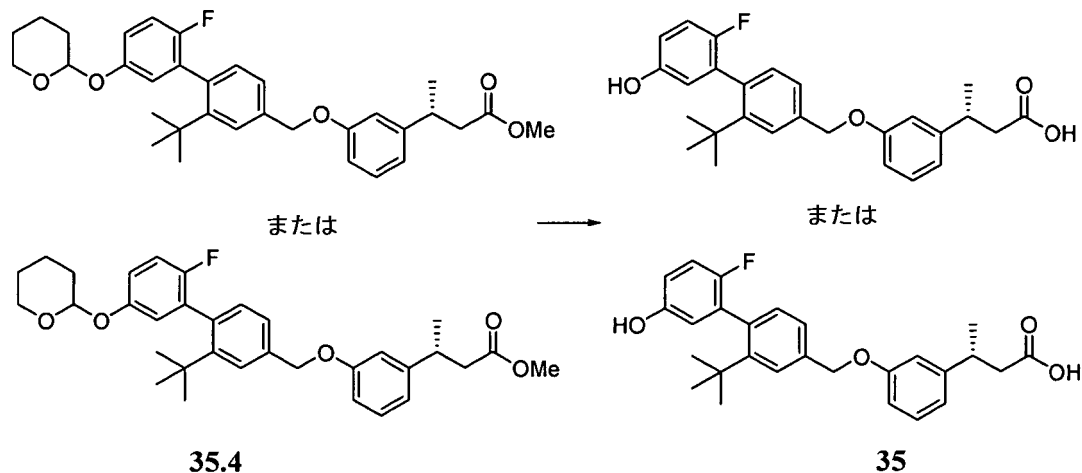
【化 1 5 8】



メチル(3R)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタノエート又はメチル(3S)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタノエート(35.4)。0℃の、化合物5.7(0.015g、0.077mmol)のTHF(0.77mL)攪拌溶液に、35.3(0.030g、0.085mmol)及びポリマー系トリフェニルホスフィン(0.030g、0.12mmol)、続いてジエチルアゾジカルボキシレート(0.018mL、0.12mmol)を添加した。攪拌を23℃で19時間続けた。水(5mL)を添加して、反応をクエンチし、得られた溶液をEtOAc(3×10mL)で抽出した。まとめた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。次いで、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ゲル60、0%~20%ヘキサン中EtOAc)により精製した。所望の生成物を含む画分をまとめ、濃縮して、無色の油として35.4(0.028g、68%)を得た。MS ESI(pos.)m/e:557.3(M+Na)⁺。

40

【化 1 5 9】



10

【0 5 4 2】

(3R)-3-(3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(35)。23℃の、化合物35.4(0.028g、0.052mmol)のTHF(2.00mL)及びEtOH(2.00mL)攪拌溶液に、塩化リチウム(1N、1.00mL)の溶液を添加した。攪拌を16時間続けた。得られた混合物を真空中で濃縮した。1N HCl(5mL)を溶液に添加し、攪拌を24時間続けた。混合物をEtOAc(3×10mL)で抽出した。まとめた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。次いで、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ゲル60、0%~40%ヘキサン中EtOAc)により精製した。所望の生成物を含む画分をまとめ、濃縮して、無色の油として35(0.010g、45%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.60(1H, d, J=1.6Hz), 7.30-7.23(2H, m), 7.04(1H, dd, J=7.8, 1.3Hz), 6.95(1H, t, J=8.8Hz), 6.89-6.85(3H, m), 6.79(1H, m), 6.71(1H, dd, J=5.9, 3.1Hz), 5.08(2H, s), 3.27(1H, m), 2.71-2.65(1H, dd, J=15.4, 6.6, 2.0Hz), 2.61-2.55(1H, dd, J=15.4, 8.1Hz), 1.33(3H, d, J=7.0Hz), 1.24(9H, s). MS ESI(pos.) m/e: 871.3(2M-H)⁺, 435.1(M-H)⁺。

20

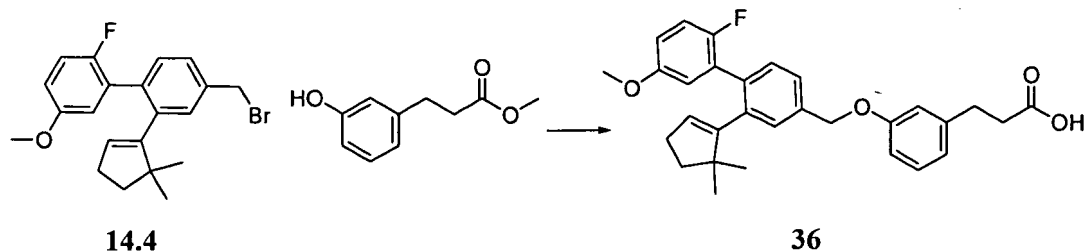
30

【0 5 4 3】

(実施例36)

【0 5 4 4】

【化 1 6 0】



40

【0 5 4 5】

DMSO(1.0mL)中の、3-(3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸

50

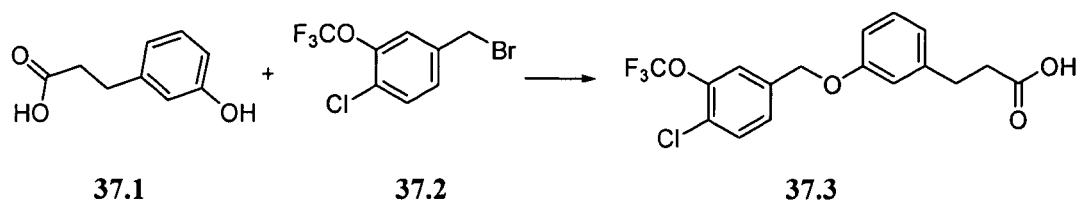
ル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(36)。化合物14.4(36.0mg、0.093mmol)、市販のメチル3-(3-ヒドロキシフェニル)プロパノエート(Agile Labs Division of Tiger Scientificから入手可能)(18.3mg、0.093mmol)、及び炭酸セシウム(60.3mg、0.185mmol)の反応混合物を、室温で一晩攪拌した。LC-MSの結果は、ベンジル化反応が完了したことを示した。MS ESI(pos. m/e: 511.1 (M+Na)⁺。水酸化リチウム(18.0mg、0.74 mmol、0.3mL、3.33M水中)及びDMSO(1.0mL)を添加した。攪拌を一晩続けた。次いで、1N HClを添加して、pHを約3にした。反応混合物をHPLC(逆相)により精製して、表題の化合物36を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃CN) δ ppm 7.44(dd, 1H), 7.30-7.38(m, 2H), 7.24(t, 1H), 7.05(t, 1H), 6.85-6.94(m, 5H), 5.54(s, 1H), 5.16(s, 2H), 3.77(s, 3H), 2.89(t, 2H), 2.62(t, 2H), 2.22-2.31(m, 2H), 1.66-1.71(m, 2H), 0.87(s, 6H) MS ESI(neg.) m/e: 473.2 (M-H)⁺。

【0546】

(実施例37)

【0547】

【化161】



【0548】

3-(3-(4-(4-chloro-3-(trifluoromethoxy)benzyloxy)phenyl)propanoic acid(37.3)。化合物37.3を、化合物37.1及び37.2を用いて上記実施例13のアルキル化及び加水分解手順を用いて合成した。3-(3-ヒドロキシフェニル)プロパン酸は、Alfa Aesar Avocado及びLancasterから入手可能である。4-ブロモメチル)-1-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンは、Alfa Aesar、Lancaster、及びAvocadoから入手可能である。MS ESI(neg.) m/e: 373 (M-H)。

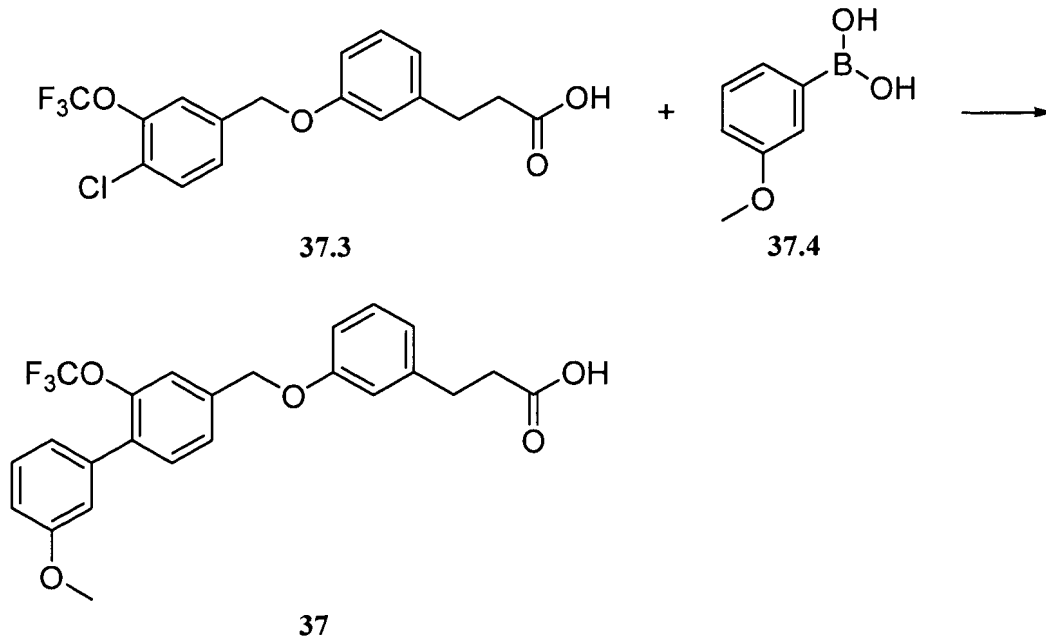
【0549】

10

20

30

【化 1 6 2】



10

【0 5 5 0】

3-[3-(3-(3'-メトキシ-2-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ)-フェニル)-プロピオン酸(37)。化合物37を、化合物37.3及び3-メトキシフェニルボロン酸37.4(Aldrichから入手可能)を用いて、13.3を調製するための上記手順を用いて合成した。MS ESI(neg.) m/e: 445(M-H)。¹H NMR(400MHz, CD₃CN) δ ppm 7.51(3H, s), 7.38(1H, s), 7.22(1H, s), 7.05(2H, s), 6.98(1H, s), 6.87(3H, s), 5.15(2H, s), 3.81(3H, s), 2.86(2H, s), 2.59(2H, s)。

20

【0 5 5 1】

(実施例38)

【0 5 5 2】

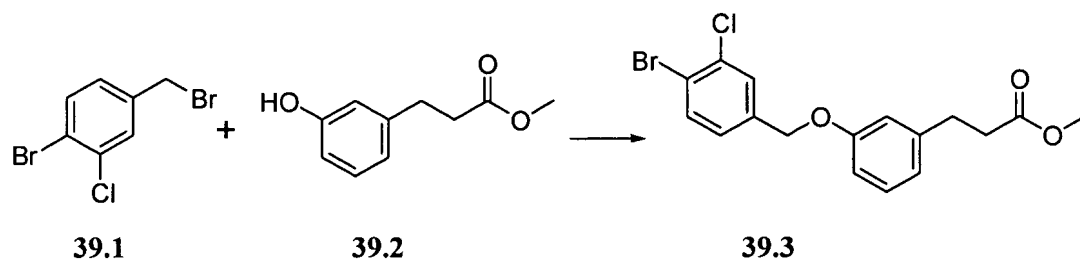
30

37.3
 38.1

38

3-[3-(2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸(38)。化合物38を、化合物37、3及び2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸38.1(Aldrichから入手可能)を用いて、13.3を調製するための上記手順を用いて合成した。MS ESI(neg.) m/e: 463 (M-H)。¹H NMR(400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7.47-7.54(3H, m), 7.22(1H, t, J=7.8 Hz), 7.12-7.17(1H, m), 6.98(1H, dt, J=9.0, 3.5 Hz), 6.90-6.93(2H, m), 6.85(2H, dd, J=8.0, 2.2 Hz), 5.16(2H, s), 3.79(3H, s), 2.86(2H, s), 2.56-2.62(2H, m)。

【化 1 6 4】



メチル 3- (3- (4-ブromo-3-クロロベンジルオキシ) フェニル) プロパノエート (39. 3)。化合物 39. 3 を、1-ブromo-4- (ブromoメチル) -2-クロロベンゼン 39. 1 (Metina AB から入手可能) 及びメチル 3- (3-ヒドロキシフェニル) プロパノエート 39. 2 (Agile Labs Division of

【 0 5 5 7 】

【化 1 6 5】



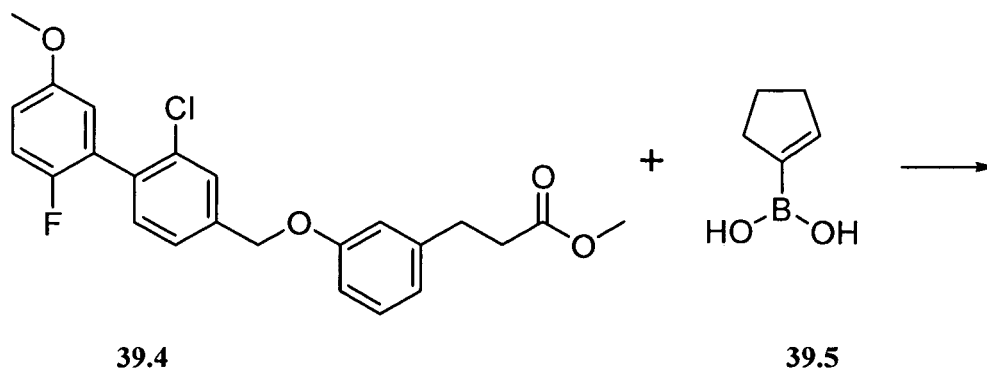
【 0 5 5 8 】

3-[3-(2-クロロ-2'-フルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル(39.4)。化合物39.4を、化合物39.3及び38.1を用いて13.2を調製するための上記手順を用いて合成した。MS ESI(pos.) m/e: 451 (M+Na)。

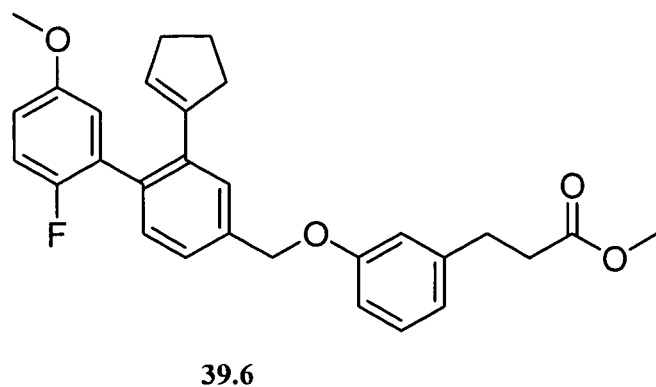
【 0 5 5 9 】

30

【化 1 6 6】



10



20

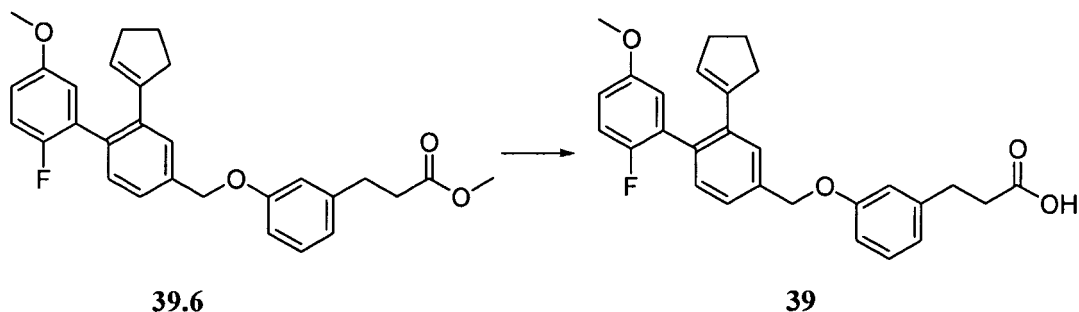
【0 5 6 0】

3-〔3-〔2-シクロペンタ-1-エニル-2'-フルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ〕-フェニル〕-プロピオン酸メチルエステル (39.6)。化合物 39.6 を、化合物 39.4 及び 39.5 を用いて 13.3 を調製するための上記手順を用いて合成した。MS ESI (pos.) m/e : 483 (M+Na)。

【0 5 6 1】

【化 1 6 7】

30



40

【0 5 6 2】

3-〔3-〔2-シクロペンタ-1-エニル-2'-フルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ〕-フェニル〕-プロピオン酸 (39)。化合物 39 を、化合物 39.6 を用いて、実施例 1 を調製するための上記手順を用いて合成した。MS ESI (neg.) m/e : 445 (M-H)。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7.45 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J=7.8, 2.0 Hz), 7.27 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.18-7.23 (1H, m), 7.03 (1H, t, J=9.2 Hz), 6.82-6.90 (4H, m), 6.82 (1H, d, J=3.5 Hz), 5.46 (1H, t, J=2.2 Hz), 5.10 (2H, s), 3.75 (3H, s), 2.85 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.58 (2H, t

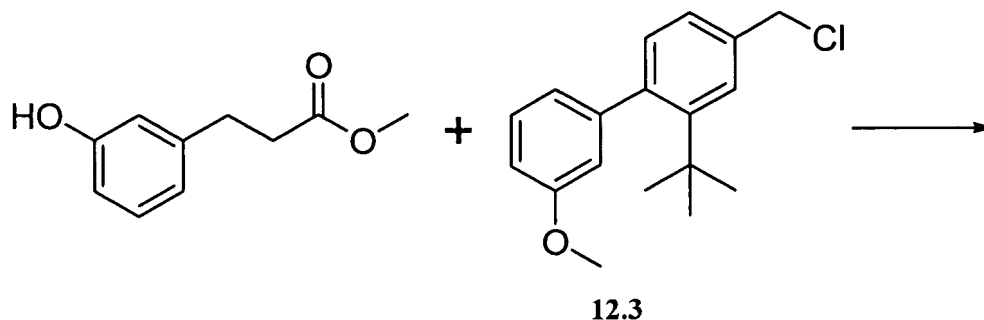
50

, $J = 7.8 \text{ Hz}$), $2.34 - 2.38$ (2H, m), 2.34 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 2.27 (2H, ddd, $J = 9.9, 5.0, 2.3 \text{ Hz}$), $1.76 - 1.84$ (2H, m)。

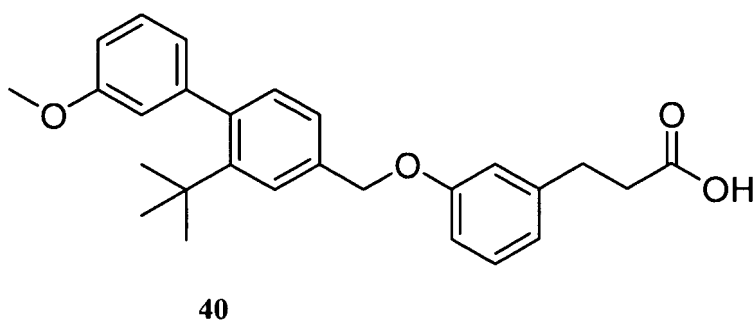
【0563】

(実施例40)

【化168】



10



20

【0564】

3-(3-(4-methoxyphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)propanoate (40)。化合物40を、市販のメチル3-(3-ヒドロキシフェニル)プロパノエート (Agile Labs Division of Tyger Scientificから入手可能) 及び12.3から、米国特許出願公開第2006/0004012号に報告されている方法に基づく方法により調製した。MS ESI (neg.) m/e : 417.1 (M-H)。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) δ ppm 7.59 (1H, d, $J = 1.6 \text{ Hz}$), 7.29 (3H, m), 7.07 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 6.92 (6H, m), 5.08 (2H, s), 3.83 (3H, s), 2.98 (2H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 2.75 (2H, m), 1.24 (9H, s)。

30

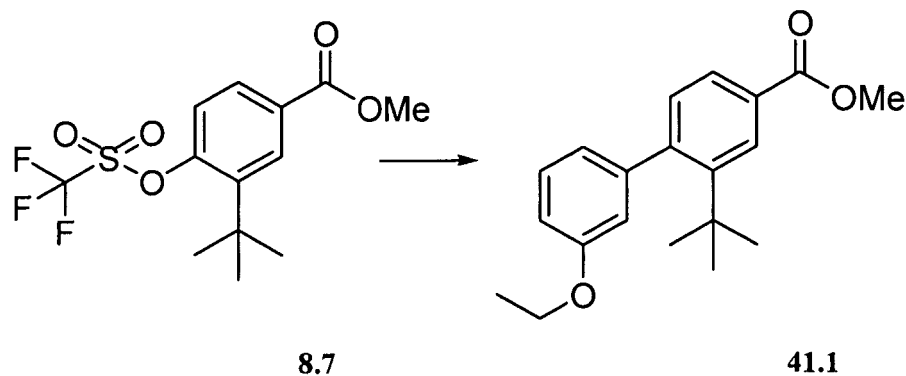
【0565】

(実施例41)

【0566】

40

【化 1 6 9】



10

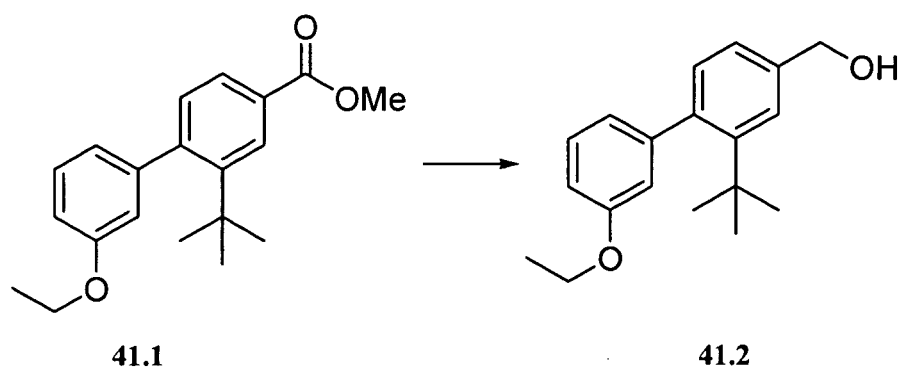
【0 5 6 7】

メチル 2- (1, 1-ジメチルエチル) -3'- (エチルオキシ) -1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (41.1)。8.7 (1.13 g、3.31 mmol)、3-エトキシフェニルボロン酸 (Aldrich から入手可能) (1.10 g、6.63 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.39 g、0.34 mmol)、及び炭酸カリウム (1.41 g、10.20 mmol) を収容している乾燥丸底フラスコを空にし、3 回アルゴンでバックフィルした。次いで、無水 DMF (10.000 mL) を、アルゴン下でシリンジを介して添加した。次いで混合物を 80 °C に加熱し、TLC によりモニタした。20 時間後、反応物を室温に冷却し、水で希釈した。混合物を 3 回 EtOAc で抽出し、次いで減圧下で濃縮した。次いで、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル 60、0% ~ 25% ヘキサン中 EtOAc で溶出) により精製した。所望の生成物を含む画分をまとめ、濃縮して、無色の油として 41.1 (0.87、84%) を得た。MS ESI (pos.) m/e: 313.1 (M+H)⁺。

20

【0 5 6 8】

【化 1 7 0】



30

【0 5 6 9】

(2- (1, 1-ジメチルエチル) -3'- (エチルオキシ) -1, 1'-ビフェニル-4-イル) メタノール (41.2)。0 °C の、41.4 (0.87 g、2.79 mmol) の無水 THF (10.0 mL) 冷却溶液に、LAH (1.0 M の THF 溶液 (5.5 mL、5.5 mmol)) を添加した。添加が完了し次第、反応物を室温に加熱し、TLC 及び LCMS によりモニタした。完了し次第、1 N NaOH (5 mL) を注意深く添加して、反応をクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。まとめた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。次いで、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル 60、0% ~ 40% ヘキサン中 EtOAc で溶出) により精製した。所望の生成物を含む画分をまとめ、濃縮して、無色の油として 41.2 (0.72、91%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

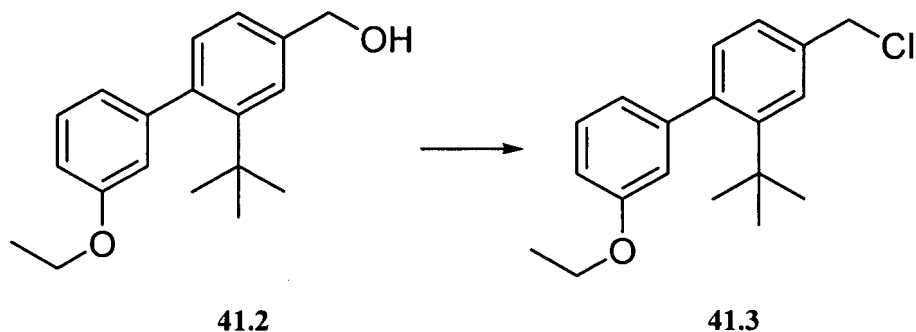
40

50

δ ppm 7.53 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.26 (1H, m), 7.19 (1H, dd, $J=7.7, 1.8$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.89 (3H, m), 4.74 (2H, d, $J=3.2$ Hz), 4.08 (2H, m), 1.71 (1H, s), 1.42 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.23 (9H, s)。

【0570】

【化171】



10

【0571】

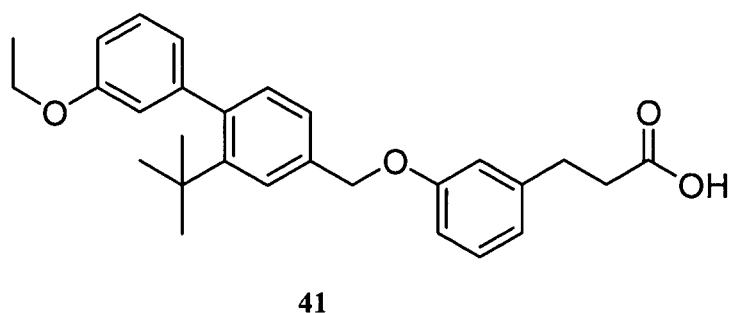
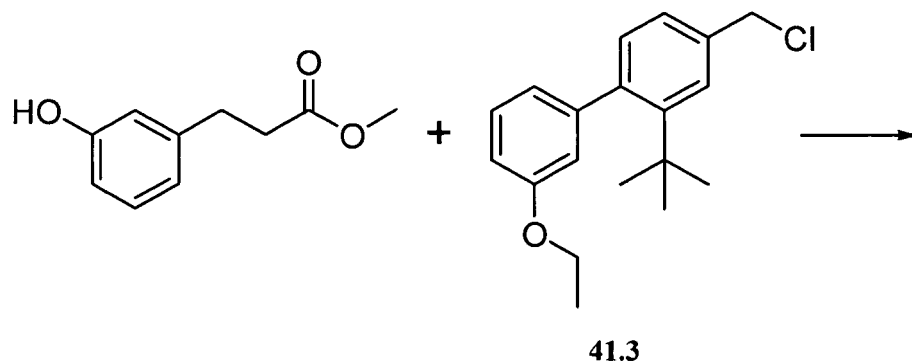
4-(クロロメチル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-(エチルオキシ)-1,1'-ビフェニル (41.3)。41.2 (0.72 g、2.53 mmol) 及び DCM (9.0 mL) を収容している乾燥丸底フラスコを 0℃ に冷却した。15 分後、塩化チオニル (1.0 mL、13.7 mmol) を 0℃ で注意深く滴下した。塩化チオニルの添加が完了し次第、混合物を室温に加温し、一晚攪拌した。20 時間後、反応物を減圧下で濃縮した。次いで、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル 60、0% ~ 15% ヘキサン中 EtOAc で溶出) により精製した。所望の生成物を含む画分をまとめ、濃縮して、無色の油として 41.3 (0.57 g、74%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.54 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.25 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.90 (3H, m), 4.65 (2H, s), 4.05 (2H, m), 1.43 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.24 (9H, s)。

20

【0572】

30

【化 1 7 2】



【 0 5 7 3 】

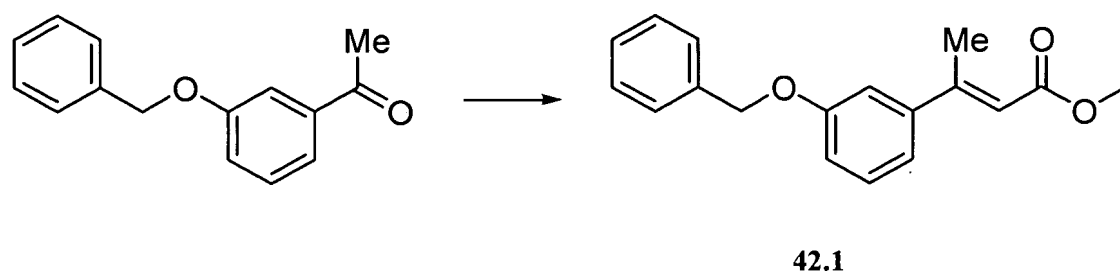
3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-エチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(41)。化合物41を、市販のメチル3-(3-ヒドロキシフェニル)プロパノエート(Agile Labs Division of Tyger Scientificから入手可能)及び41.3から、米国特許出願公開第2006/0004012号に報告されている方法に基づく方法により調製した。(MS ESI(neg.)m/e:431.2(M-H)。¹H NMR(400MHz)(CDCl₃) δ ppm 7.62(1H, d, J=1.6 Hz), 7.32(3H, m), 7.09(1H, d, J=7.8 Hz), 6.95(5H, m), 6.87(1H, s), 5.10(2H, s), 4.07(2H, dd, J=6.5, 4.5 Hz), 3.00(2H, t, J=7.8 Hz), 2.74(2H, t, J=7.8 Hz), 1.45(3H, t, J=6.8 Hz), 1.30(9H, s)。

【 0 5 7 4 】

(实施例 42)

【 0 5 7 5 】

【化 1 7 3】



【 0 5 7 6 】

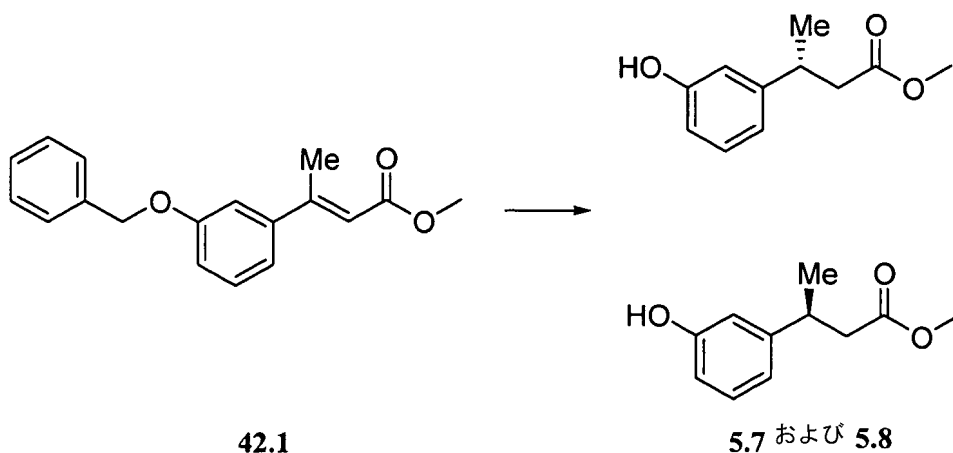
メチル (2 E) - 3 - (3 - ((フェニルメチル) オキシ) フェニル) - 2 - ブテノエ
ート (42.1)。塩化リチウム (0.28 g、6.6 mmol) の MeCN (9 mL)

懸濁液に、トリフェニルホスホノアセテート (Aldrichから入手可能) (0.76 mL、5.3 mmol)、DBU (0.79 mL、5.3 mmol)、及び3-ベンジルオキシアセトフェノン (Aldrichから入手可能) (1.00 g、4.4 mmol) を添加した。混合物を還流させながら一晩攪拌し (100℃で)、室温に冷却し、EtOAcで希釈し、水及び塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーを行い (0~10% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として42.1 (0.45 g、36%) を得た。

【0577】

【化174】

10



20

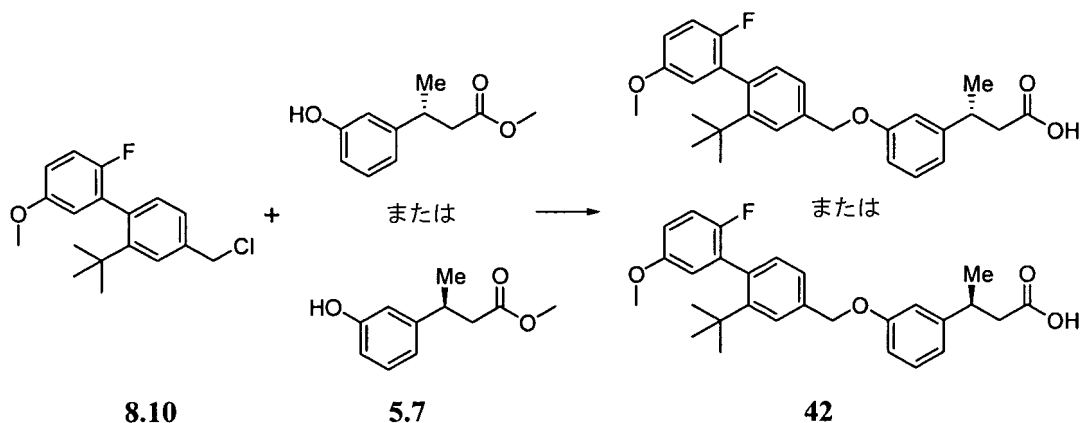
【0578】

メチル (3R) - 3 - (3-ヒドロキシフェニル) ブタノエート (5.7) 及びメチル (3S) - 3 - (3-ヒドロキシフェニル) ブタノエート (5.8)。42.1 (0.44 g、1.56 mmol) の 1:1 EtOAc/MeOH (10.0 mL) 溶液に、10% Pd/C (0.25 g、0.23 mmol) を N₂ ブランケット下で添加した。混合物を H₂ でスパージし、H₂ バルーン下で一晩攪拌し、シリカゲルを通して濾過し (EtOAc)、濃縮した。得られたラセミ体をキラルHPLC (Chiralcel OD カラム、3% IPA/ヘキサン、220 nm) により分離して、淡黄色の油として5.7 (0.14 g、27分) 及び5.8 (0.14 g、36.1分) を得た。

30

【0579】

【化175】



40

【0580】

(3R) - 3 - (3 - ((2 - (1, 1-ジメチルエチル) - 2'-フルオロ-5' - (メチルオキシ) - 1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ブ

50

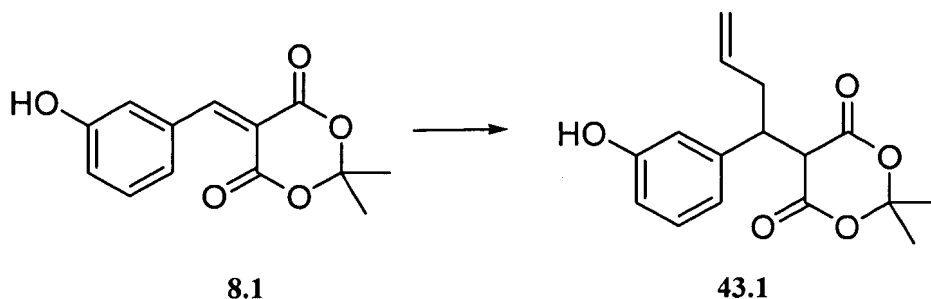
タン酸又は(3S)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(42)。ねじ口バイアルに、5.7(0.010g、0.051mmol)、8.1(0.017g、0.057mmol)、炭酸セシウム(0.025g、0.077mmol)、及びDMF(1.0mL)を充填した。混合物を室温で一晩攪拌し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。まとめた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィーを行い(0~15% EtOAc/ヘキサン)、無色の油を得た。油を2:1 THF/MeOH(1.5mL)に溶解させ、1N LiOH(0.5mL)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、1N HCl(0.6mL)でクエンチし、EtOAcで抽出した。まとめた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーを行い(0~30% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として42(0.019g、83%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ ppm 7.60(d, 1H), 7.29(dd, 1H), 7.25(t, 1H), 7.05(d, 1H), 6.99(t, 1H), 6.86(m, 4H), 6.77(dd, 1H), 5.07(s, 2H), 3.78(s, 3H), 3.27(m, 1H), 2.68(dd, 1H), 2.58(dd, 1H), 1.32(d, 3H), 1.23(s, 9H)。

【0581】

(実施例43)

【0582】

【化176】

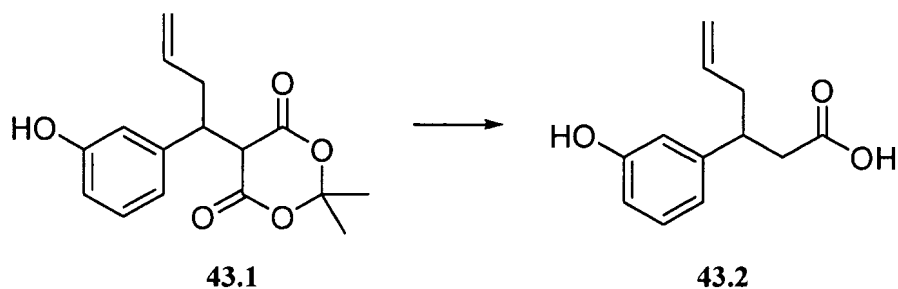


【0583】

5-(1-(3-ヒドロキシフェニル)-3-ブテニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(43.1)。8.1(8.00g、32mmol)のTHF(100mL)溶液に、塩化アリルマグネシウム(Aldrichから入手可能)(THF中2.0M)(97mL、193mmol)を、1時間にわたって0℃で滴下した。添加が完了したとき、反応を1N HClでクエンチし、EtOAcで抽出した。まとめた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーを行い(20~30% EtOAc/ヘキサン)、淡黄色の油として43.1(3.4g、36%)を得た。

【0584】

【化 1 7 7】



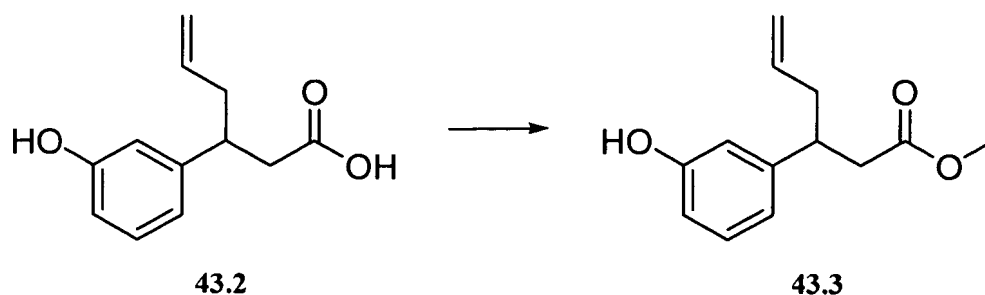
10

【0 5 8 5】

3-（3-ヒドロキシフェニル）-5-ヘキセン酸（43.2）。43.1（3.4 g、12 mmol）の10：1 DMF／水（48 mL）溶液を、90℃で一晩攪拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、1N HCl及び塩水で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濃縮して、ピンク色の油として43.2（2.4 g）を得た。粗生成物は、更に精製することなく次の工程で用いた。

【0 5 8 6】

【化 1 7 8】



20

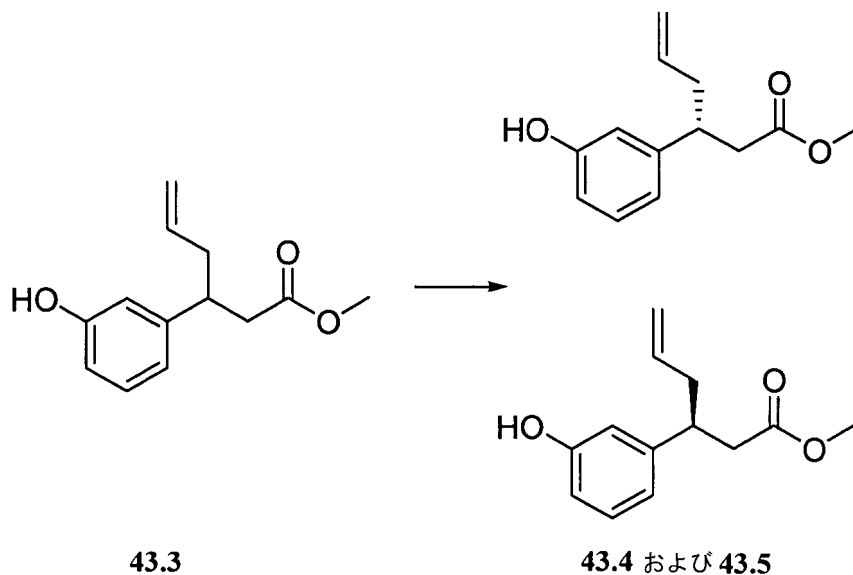
【0 5 8 7】

メチル3-（3-ヒドロキシフェニル）-5-ヘキセノエート（43.3）。43.2（2.4 g、12 mmol）のMeOH（25 mL）溶液に、硫酸を5滴添加した。混合物を還流させながら一晩攪拌し、室温に冷却し、EtOAcで希釈し、水及び塩水で洗浄し、乾燥（MgSO₄）させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーを行い（0～25% EtOAc／ヘキサン）、無色の油として43.3（2.2 g、84%）を得た。

【0 5 8 8】

30

【化 1 7 9】



10

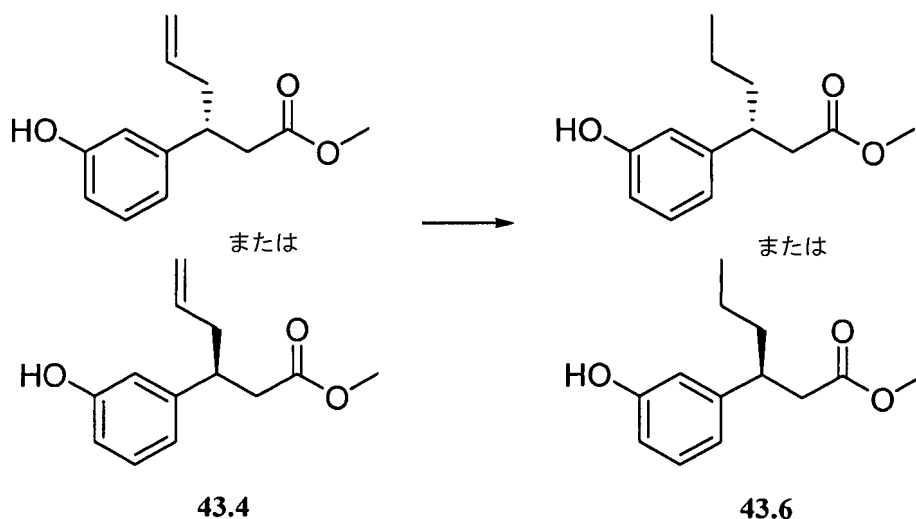
【0 5 8 9】

メチル (3 R) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 5 - ヘキセノエート及びメチル (3 S) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 5 - ヘキセノエート (4 3 . 4 及び 4 3 . 5) 。ラセミ体 4 3 . 3 (2 . 1 6 g 、 9 . 8 1 m m o l) を、キラル H P L C (C h i r a l c e l O D カラム、3 % I P A / h e x a n e 、 2 2 0 n m) により分離して、無色の油として 4 3 . 4 (1 . 0 4 g 、 1 7 . 8 分) 及び 4 3 . 5 (1 . 0 0 g 、 2 6 . 2 分) を得た。

20

【0 5 9 0】

【化 1 8 0】



30

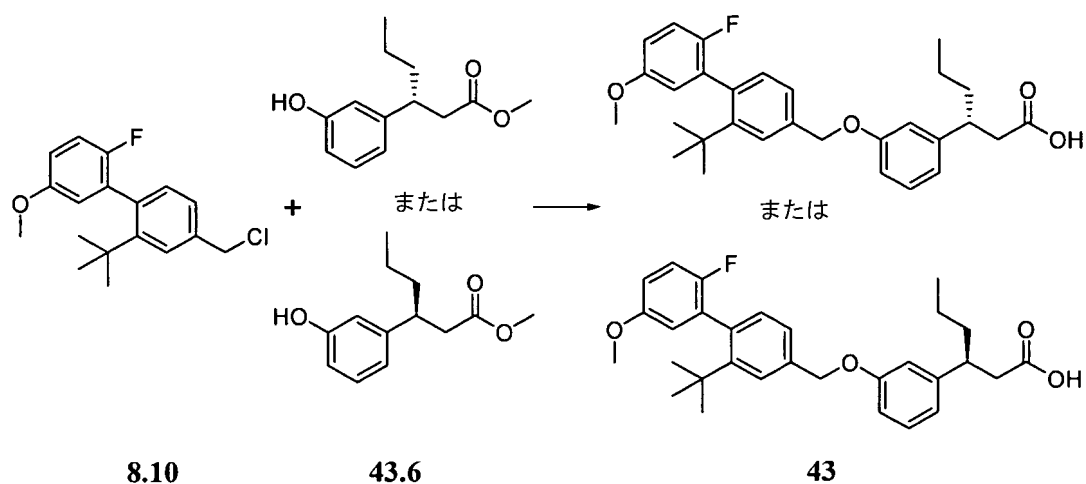
40

【0 5 9 1】

メチル (3 R) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) ヘキサノエート又はメチル (3 S) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) ヘキサノエート (4 3 . 6) 。 4 3 . 4 (0 . 4 7 g 、 2 . 1 m m o l) の E t O A c (1 0 m L) 溶液に、 N_2 ブランケット下で 1 0 % P d / C (0 . 1 1 g 、 0 . 1 1 m m o l) を添加した。混合物を H_2 でスパージし、 H_2 バルーン下で一晩攪拌し、シリカゲルを通して濾過し (E t O A c) 、濃縮して、無色の油として 4 3 . 6 (0 . 4 7 g 、 9 9 %) を得た。

【0 5 9 2】

【化 1 8 1】



10

【0 5 9 3】

(3R)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸又は(3S)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸(43)。化合物43.6(0.010g、0.045mmol)を、42の調製で記載した方法に従って、8.10(0.015g、0.049mmol)とカップリングさせて、無色の油として43(0.018g、84%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.60(d, 1H), 7.29(dd, 1H), 7.23(t, 1H), 7.05(d, 1H), 6.99(t, 1H), 6.85(m, 4H), 6.77(dd, 1H), 5.07(s, 2H), 3.78(s, 3H), 3.08(m, 1H), 2.63(m, 2H), 1.61(m, 2H), 1.23(s, 9H), 1.19(m, 2H), 0.86(t, 3H)。

20

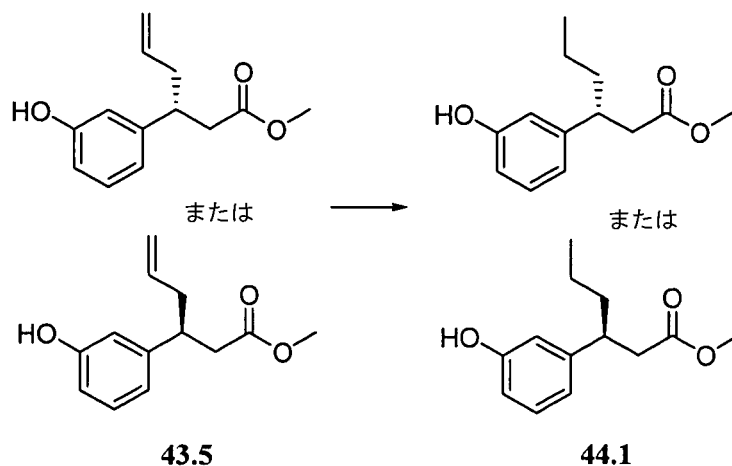
【0 5 9 4】

(実施例44)

30

【0 5 9 5】

【化 1 8 2】



40

【0 5 9 6】

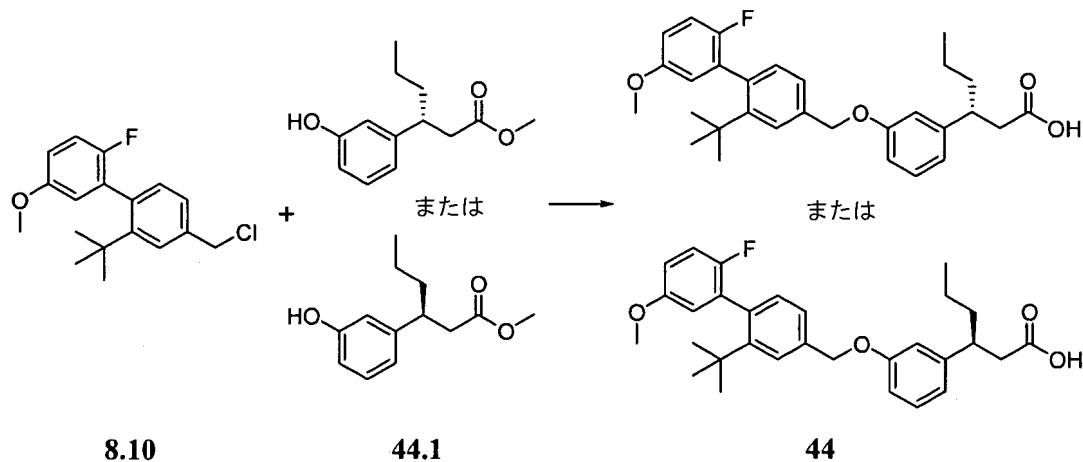
メチル(3S)-3-(3-ヒドロキシフェニル)ヘキサノエート又はメチル(3R)-3-(3-ヒドロキシフェニル)ヘキサノエート(44.1)。化合物43.5(0.47g、2.1mmol)を、43.6の調製で記載した方法に従って水素化して、無色

50

の油として 44. 1 (0. 47 g、99%) を得た。

【0597】

【化183】



10

【0598】

(3S)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸又は(3R)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸(44)。化合物 44. 1 (0. 010 g、0. 045 mmol) を、42 の調製で記載した方法に従って、8. 10 (0. 015 g、0. 049 mmol) とカップリングさせて、無色の油として 44 (0. 020 g、93%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 60 (bs, 1H), 7. 29 (d, 1H), 7. 23 (t, 1H), 7. 05 (d, 1H), 6. 99 (t, 1H), 6. 84 (m, 4H), 6. 77 (dd, 1H), 5. 07 (s, 2H), 3. 78 (s, 3H), 3. 08 (m, 1H), 2. 63 (m, 2H), 1. 61 (m, 2H), 1. 23 (s, 9H), 1. 19 (m, 2H), 0. 85 (t, 3H)。

20

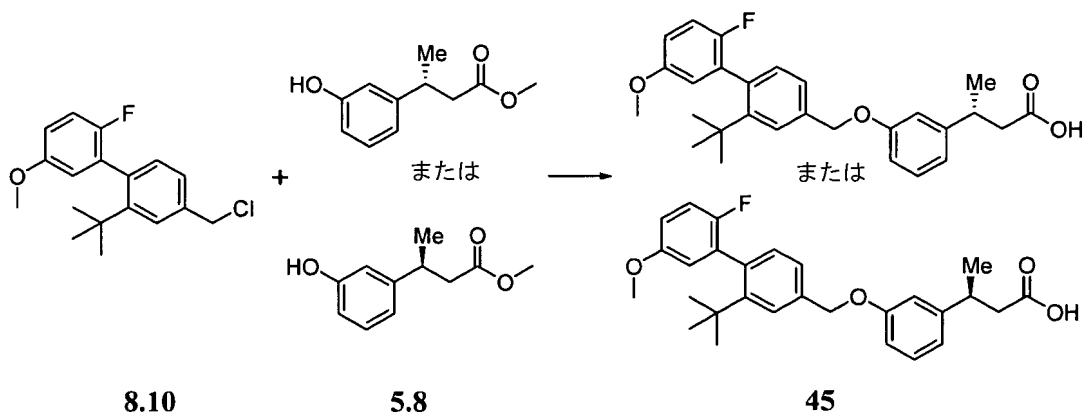
30

【0599】

(実施例 45)

【0600】

【化184】



40

【0601】

(3S)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3R)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオ

50

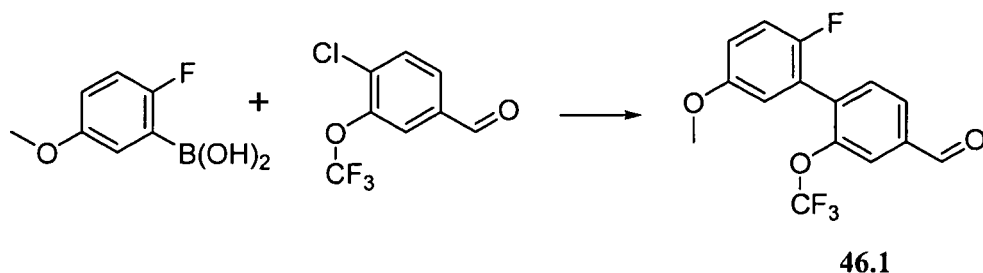
ロー5'-（メチルオキシ）-1,1'-ビフェニル-4-イル）メチル）オキシ）フェニル）ブタン酸（45）。化合物5.8（0.010g、0.051mmol）を、42の調製で記載した方法に従って、8.10（0.015g、0.049mmol）とカップリングさせて、無色の油として45（0.022g、96%）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ ppm 7.60（d, 1H）, 7.29（dd, 1H）, 7.25（t, 1H）, 7.05（d, 1H）, 7.00（t, 1H）, 6.86（m, 4H）, 6.77（dd, 1H）, 5.07（s, 2H）, 3.78（t, 3H）, 3.27（m, 1H）, 2.68（dd, 1H）, 2.58（dd, 1H）, 1.33（d, 3H）, 1.24（s, 9H）。

【0602】

（実施例46）

【0603】

【化185】

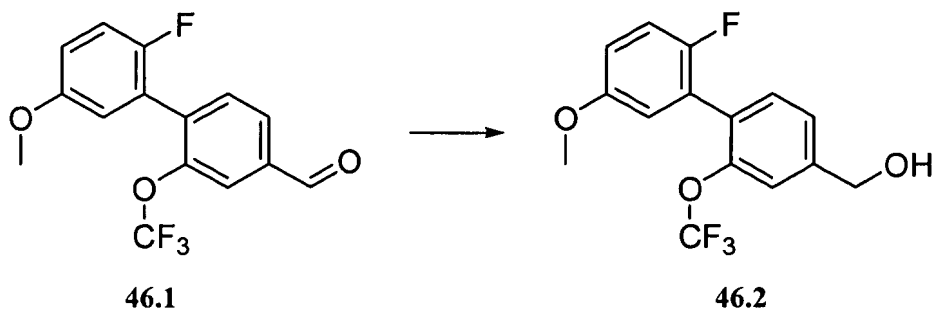


【0604】

2'-フルオロ-5'-（メチルオキシ）-2-（（トリフルオロメチル）オキシ）-1,1'-ビフェニル-4-カルバルデヒド（46.1）。ねじ口バイアルに、4-クロロ-3-（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒド（Alfa Aesar、Avocado、Lancasterから入手可能）（0.184g、0.82mmol）、2'-フルオロ-5'-メトキシフェニルボロン酸（Aldrichから入手可能）（0.278g、1.64mmol）、リン酸カリウム（0.522g、2.46mmol）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル（0.101g、0.25mmol）、パラジウム（II）アセテート（0.018g、0.082mmol）、及び5:1 THF/DMF（3.6mL）を充填した。混合物を40℃で一晩攪拌し、室温に冷却し、EtOAcで希釈し、水及び塩水で洗浄し、乾燥（MgSO₄）させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーを行い（0~10% EtOAc/ヘキサン）、無色の油として46.1（165mg、64%）を得た。

【0605】

【化186】



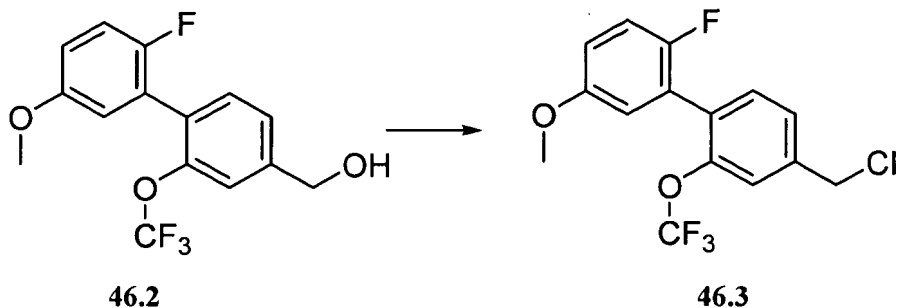
【0606】

（2'-フルオロ-5'-（メチルオキシ）-2-（（トリフルオロメチル）オキシ）-1,1'-ビフェニル-4-イル）メタノール（46.2）。46.1（0.165g、0.53mmol）のMeOH（6mL）溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（0.04

0 g、1.05 mmol) を室温で一度に添加した。混合物を30分間攪拌し、1N HClでクエンチし、EtOAcで抽出した。まとめた有機層を水及び塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーを行い(0~30% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として46.2 (0.164 g、99%)を得た。

【0607】

【化187】



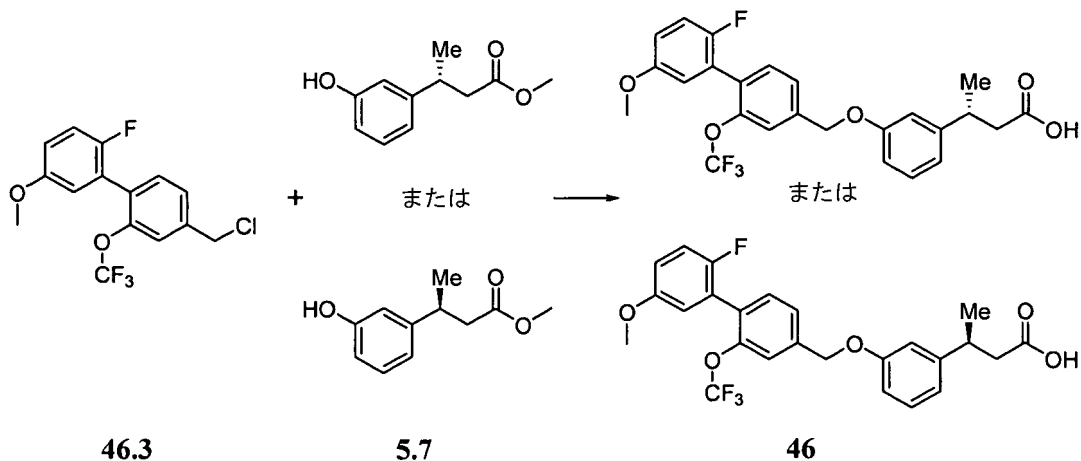
10

【0608】

4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((トリフルオロメチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル(46.3)。46.2 (0.164 g、0.52 mmol) のDCM (5 mL) 溶液に、塩化チオニル(76 μL、1.04 mmol) を室温で一度に添加した。混合物を一晩攪拌し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーを行い(0~10% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として46.3 (0.009 g、5%)を得た。

【0609】

【化188】



30

40

【0610】

(3R)-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((トリフルオロメチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((トリフルオロメチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(46)。化合物5.7 (0.006 g、0.029 mmol) を、42の調製で記載した方法に従って、46.3 (0.009 g、0.026 mmol) とカップリングさせて、無色の油として46 (0.009 g、69%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.44 (m, 3H), 7.25 (t, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.86 (m, 5H), 5.11 (s, 2H)

50

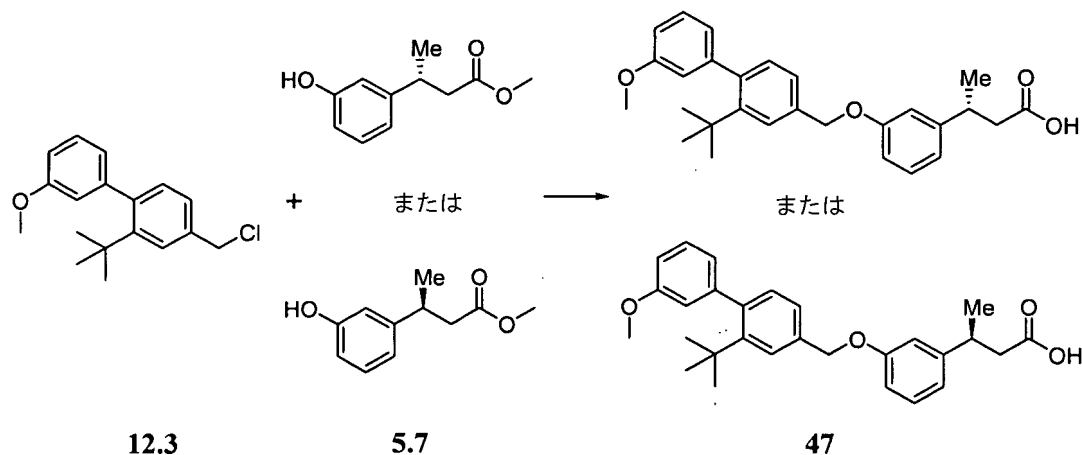
, 3.81 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.68 (dd, 1H), 2.58 (dd, 1H), 1.32 (d, 3H)。

【0611】

(実施例47)

【0612】

【化189】



10

【0613】

(3R)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(47)。化合物5.7(0.021g, 0.11mmol)を、42の調製で記載した方法に従って、12.3(0.034g, 0.12mmol)とカップリングさせて、無色の油として47(0.042g, 90%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.58(d, 1H), 7.25(t, 3H), 7.06(d, 1H), 6.87(m, 6H), 5.07(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.27(m, 1H), 2.69(dd, 1H), 2.58(dd, 1H), 1.33(d, 3H), 1.22(s, 9H)。

20

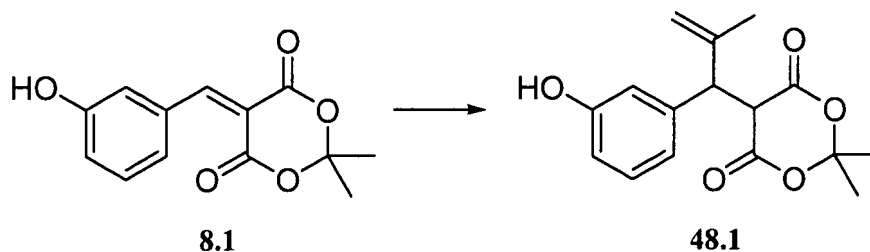
30

【0614】

(実施例48)

【0615】

【化190】



40

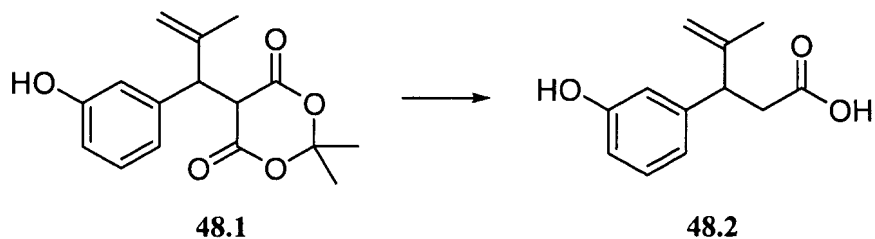
【0616】

5-(1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-プロペニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(48.1)。化合物8.1(2.00g, 8.1mmol)を、43.1の調製で記載した方法に従って、臭化イソプロピルマグネシウム(Aldrichから入手可能)(THF中0.5M)(97mL, 48mmol)で処理して、黄色の油として48.1(0.88g, 38%)を得た。

【0617】

50

【化 1 9 1】



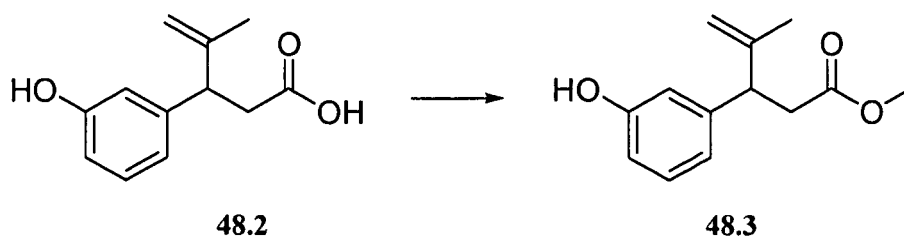
【0 6 1 8】

10

3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-4-ペンテン酸(48.2)。化合物48.1(0.88g、3.0mmol)を、43.2の調製で記載した方法に従って加水分解して、48.2(0.63g)を得た。

【0 6 1 9】

【化 1 9 2】



20

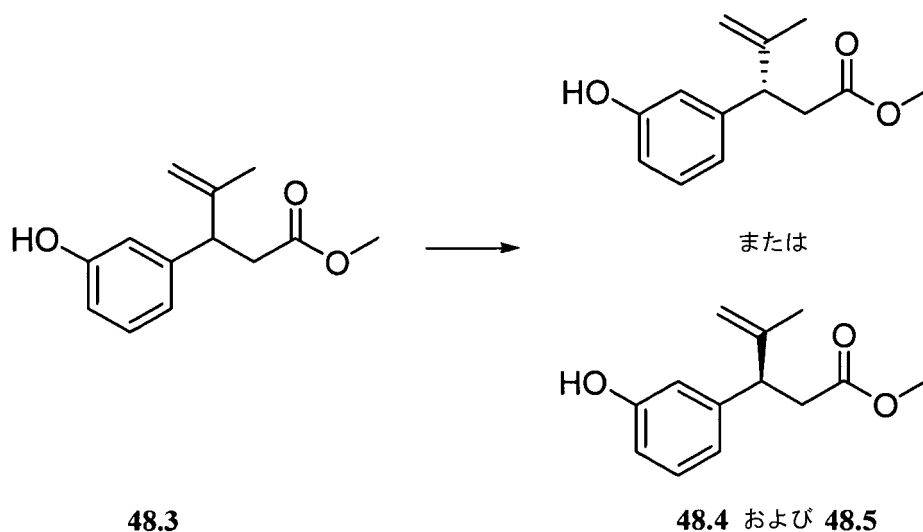
【0 6 2 0】

メチル3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-4-ペンテノエート(48.3)。化合物48.2(0.63g、3.1mmol)を、43.3の調製で記載した方法に従ってエステル化して、無色の油として48.3(0.56g、83%)を得た。

【0 6 2 1】

【化 1 9 3】

30



40

【0 6 2 2】

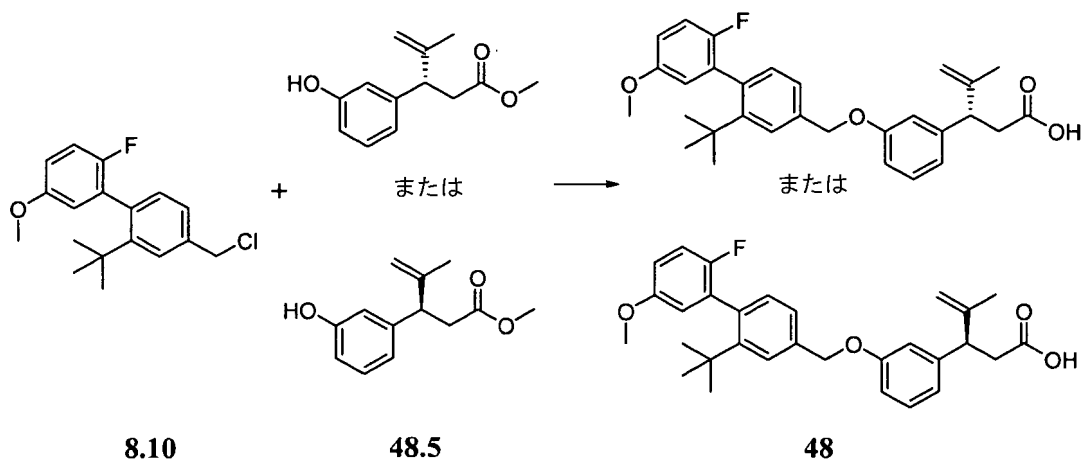
メチル(3S)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-4-ペンテノエート及びメチル(3R)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-4-ペンテノエート(48.4及び48.5)。ラセミ体48.3(0.56g、2.5mmol)を、キラルHPLC(Chiralcel ODカラム、3% IPA/hexane、220nm)により分離して、無色の油として48.4(0.25g、19.0分)及び48.5

50

5 (0.26 g、23.8分)を得た。

【0623】

【化194】



10

【0624】

(3R)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-4-メチル-4-ペンテン酸又は(3S)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-4-メチル-4-ペンテン酸(48)。化合物48.5(0.015 g、0.068 mmol)を、42の調製で記載した方法に従って、8.10(0.023 g、0.075 mmol)とカップリングさせて、無色の油として48(0.032 g、99%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.59(d, 1H), 7.28(dd, 1H), 7.24(t, 1H), 7.04(d, 1H), 6.99(t, 1H), 6.86(m, 4H), 6.76(dd, 1H), 5.07(s, 2H), 4.93(s, 1H), 4.90(bt, 1H), 3.78(s, 3H), 3.76(t, 1H), 2.89(dd, 1H), 2.75(dd, 1H), 1.62(s, 3H), 1.23(s, 9H)。

20

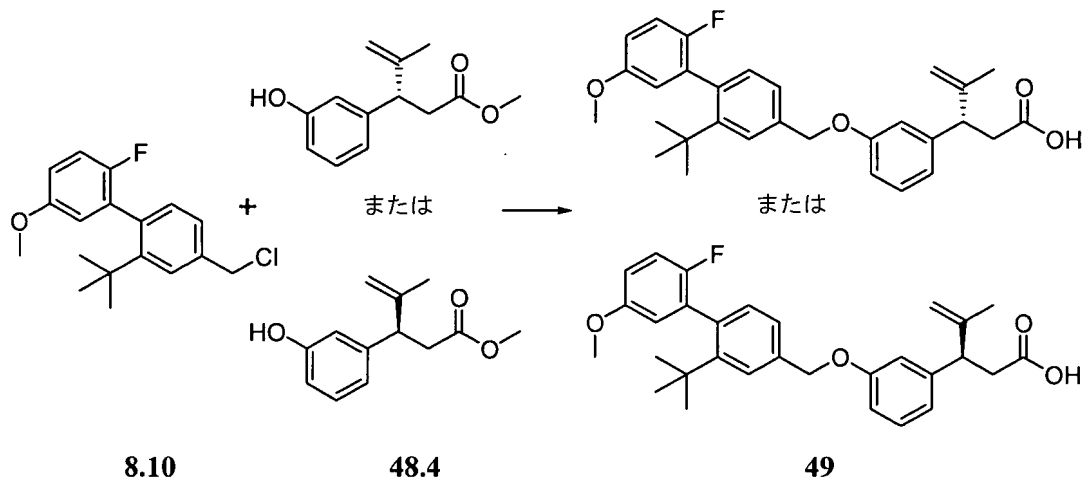
30

【0625】

(実施例49)

【0626】

【化195】



40

【0627】

(3S)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'

50

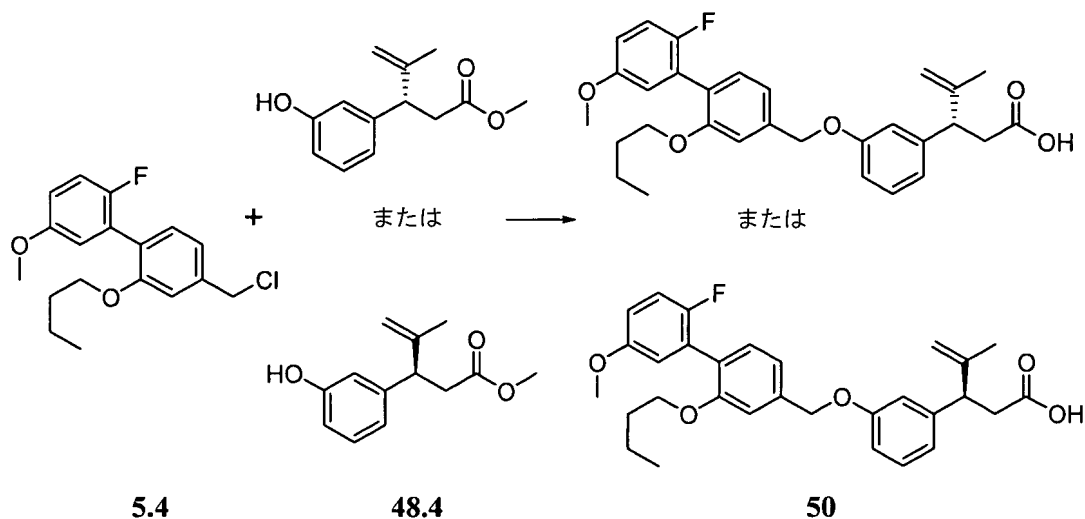
ー（メチルオキシ）－1，1'－ビフェニル－4－イル）メチル）オキシ）フェニル）－4－メチル－4－ペンテン酸又は（3R）－3－（3－（（（2－（1，1－ジメチルエチル）－2'－フルオロ－5'－（メチルオキシ）－1，1'－ビフェニル－4－イル）メチル）オキシ）フェニル）－4－メチル－4－ペンテン酸（49）。化合物48.4（0.015g、0.068mmol）を、42の調製で記載した方法に従って、8.10（0.023g、0.075mmol）とカップリングさせて、無色の油として49（0.024g、74%）を得た。¹H NMR（400MHz，CDCl₃） δ ppm 7.59（d，1H），7.28（dd，1H），7.24（t，1H），7.04（d，1H），6.99（t，1H），6.86（m，4H），6.76（dd，1H），5.07（s，2H），4.93（s，1H），4.90（bt，1H），3.78（s，3H），3.76（t，1H），2.89（dd，1H），2.75（dd，1H），1.62（s，3H），1.23（s，9H）。

【0628】

（実施例50）

【0629】

【化196】



【0630】

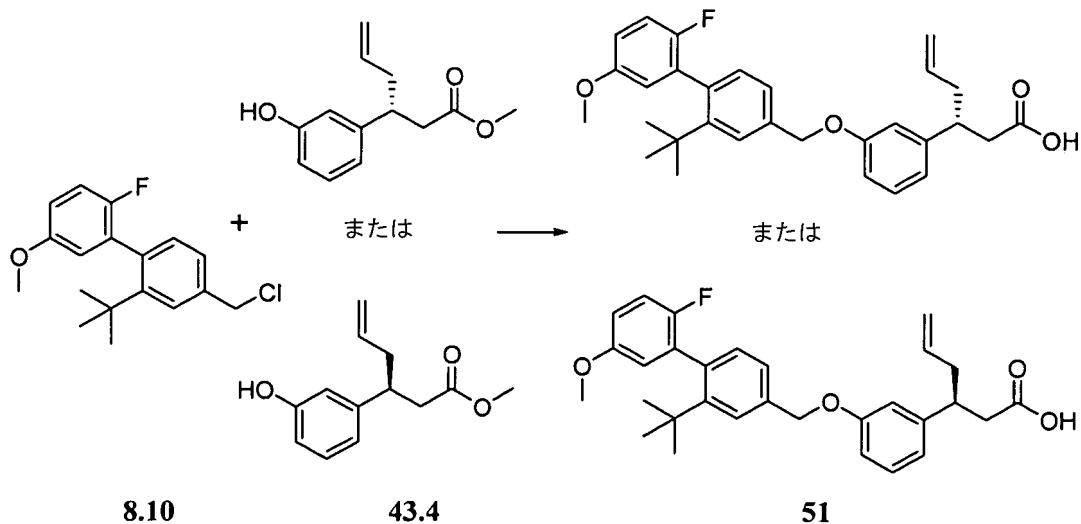
（3S）－3－（3－（（（2－（ブチルオキシ）－2'－フルオロ－5'－（メチルオキシ）－1，1'－ビフェニル－4－イル）メチル）オキシ）フェニル）－4－メチル－4－ペンテン酸又は（3R）－3－（3－（（（2－（ブチルオキシ）－2'－フルオロ－5'－（メチルオキシ）－1，1'－ビフェニル－4－イル）メチル）オキシ）フェニル）－4－メチル－4－ペンテン酸（50）。化合物48.4（0.014g、0.064mmol）を、42の調製で記載した方法に従って、5.4（0.023g、0.070mmol）とカップリングさせて、無色の油として50（0.027g、87%）を得た。¹H NMR（400MHz，CDCl₃） δ ppm 7.28（d，1H），7.23（t，1H），7.06（m，2H），7.02（t，1H），6.85（m，5H），5.06（s，2H），4.93（s，1H），4.90（s，1H），3.98（t，2H），3.79（s，3H），3.76（t，1H），2.88（dd，1H），2.75（dd，1H），1.66（m，2H），1.62（s，3H），1.37（m，2H），0.88（t，3H）。

【0631】

（実施例51）

【0632】

【化 1 9 7】



10

【0 6 3 3】

(3R)-3-(3-(3-(3-(2-(1,1-dimethylethyl)-2'-fluoro-5'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)-5-hexenoic acid or (3S)-3-(3-(3-(3-(2-(1,1-dimethylethyl)-2'-fluoro-5'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)-5-hexenoic acid (51). Compound 43.4 (0.015 g, 0.068 mmol) was subjected to the preparation method described in Example 42, and compound 8.10 (0.023 g, 0.075 mmol) was coupled to give compound 51 (0.029 g, 89%) as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.60 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.84 (m, 4H), 6.77 (dd, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.00 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.39 (t, 2H), 1.23 (s, 9H).

20

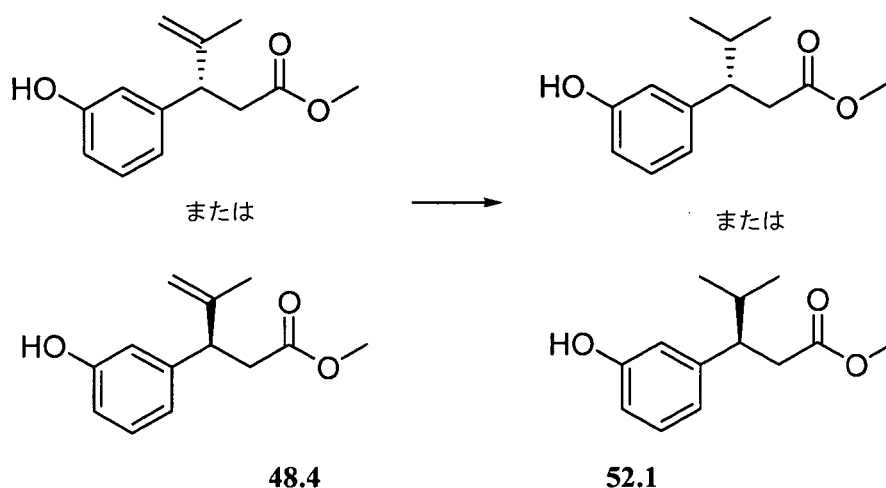
30

【0 6 3 4】

(実施例 52)

【0 6 3 5】

【化 1 9 8】



40

【0 6 3 6】

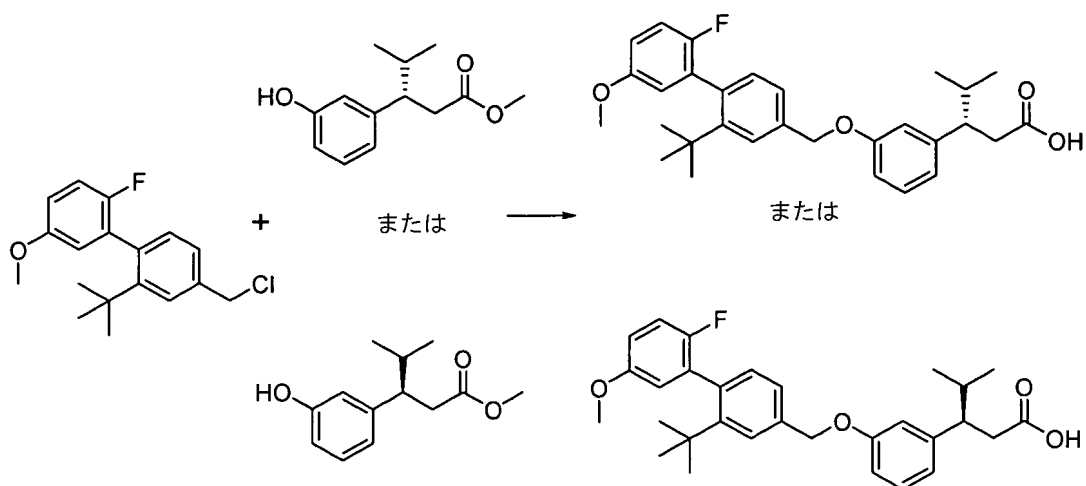
Methyl (3S)-3-(3-(3-hydroxyphenyl)-4-methylpentanoate or methyl

50

チル(3R)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチルペンタノエート(52.1)。化合物48.4(0.10g、0.45mmol)を、43.6の調製で記載した方法に従って水素化して、無色の油として52.1(0.10g、99%)を得た。

【0637】

【化199】



8.10

52.1

52

【0638】

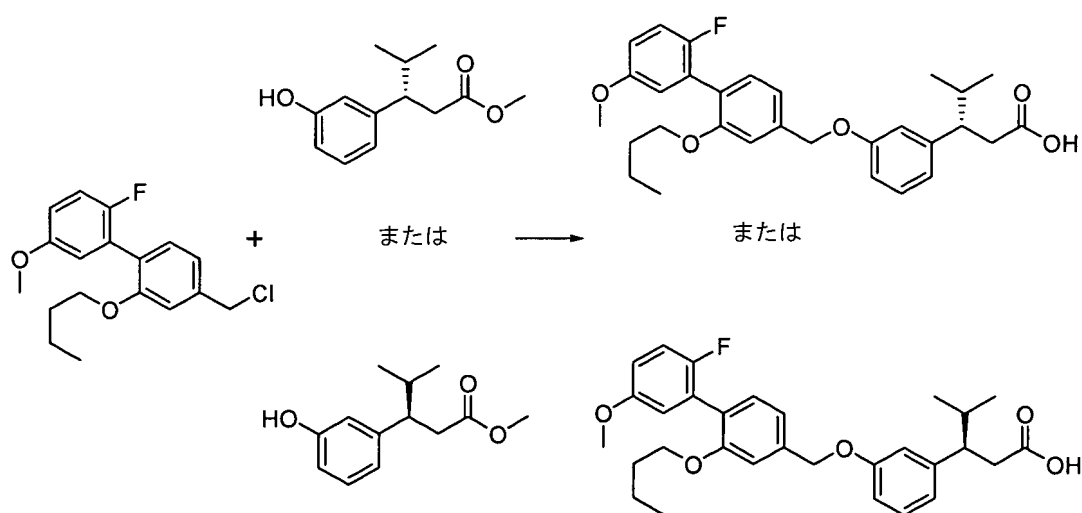
化合物(52)。化合物52.1(0.015g、0.067mmol)を、42の調製で記載した方法に従って、8.10(0.023g、0.075mmol)とカップリングさせて、無色の油として52(0.028g、87%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.60(d, 1H), 7.29(dd, 1H), 7.21(t, 1H), 7.04(d, 1H), 6.99(t, 1H), 6.85(m, 2H), 6.78(m, 3H), 5.07(s, 2H), 3.78(s, 3H), 2.86(m, 1H), 2.79(dd, 1H), 2.62(dd, 1H), 1.84(m, 1H), 1.23(s, 9H), 0.93(d, 3H), 0.76(d, 3H)。

【0639】

(実施例53)

【0640】

【化200】



5.4

52.1

53

【0641】

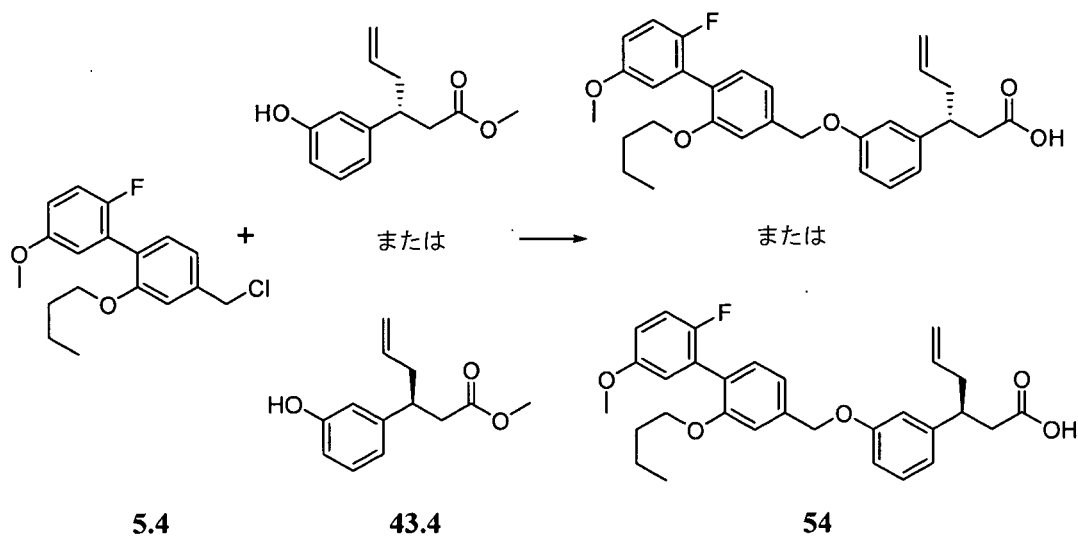
(3S)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-4-メチルペンタン酸又は(3R)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-4-メチルペンタン酸(53)。化合物52.1(0.015g、0.067mmol)を、42の調製で記載した方法に従って、5.4(0.024g、0.074mmol)とカップリングさせて、無色の油として53(0.028g、83%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.28(d, 1H), 7.21(t, 1H), 7.06(m, 2H), 7.02(t, 1H), 6.82(m, 5H), 5.06(s, 2H), 3.98(t, 2H), 3.79(s, 3H), 2.86(m, 1H), 2.79(dd, 1H), 2.61(dd, 1H), 1.85(m, 1H), 1.66(m, 2H), 1.37(m, 2H), 0.93(d, 3H), 0.88(t, 3H), 0.76(d, 3H)。

【0642】

(実施例54)

【0643】

【化201】



【0644】

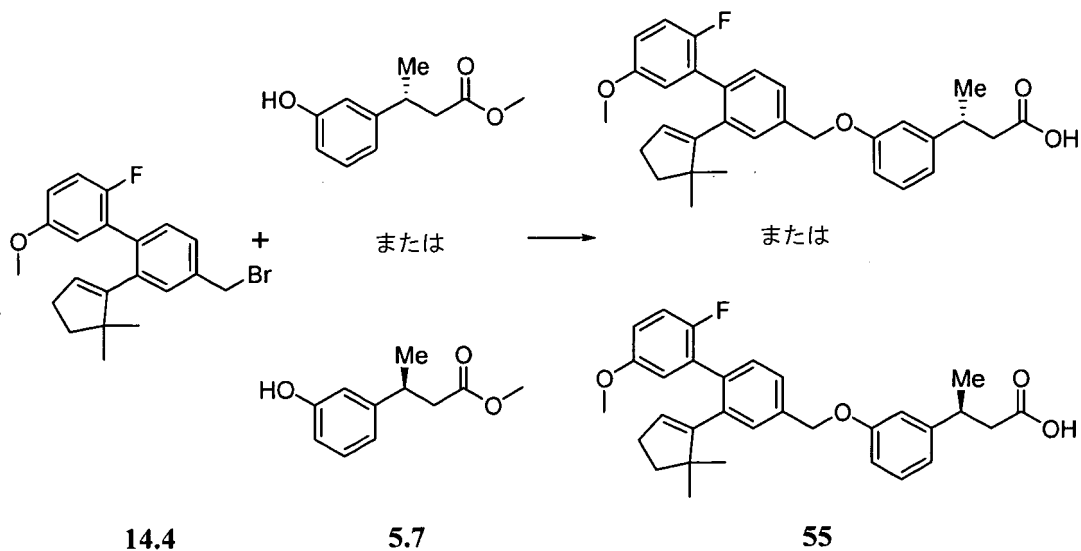
(3R)-3-(3-((2-(ブチルオキシ)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-5-ヘキセン酸又は(3S)-3-(3-((2-(ブチルオキシ)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-5-ヘキセン酸(54)。化合物43.4(0.015g、0.068mmol)を、42の調製で記載した方法に従って、5.4(0.024g、0.075mmol)とカップリングさせて、無色の油として54(0.026g、79%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.29(d, 1H), 7.23(t, 1H), 7.06(m, 2H), 7.02(t, 1H), 6.85(m, 5H), 5.65(m, 1H), 5.06(s, 2H), 5.00(m, 2H), 3.99(t, 2H), 3.79(s, 3H), 3.18(m, 1H), 2.72(dd, 1H), 2.60(dd, 1H), 2.39(t, 2H), 1.66(m, 2H), 1.37(m, 2H), 0.88(t, 3H)。

【0645】

(実施例55)

【0646】

【化 2 0 2】



10

【0 6 4 7】

(3R) - 3 - (3 - ((2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸 (55)。化合物 5. 7 (0. 012 g、0. 062 mmol) を、42 の調製で記載した方法に従って、14. 4 (0. 026 g、0. 068 mmol) とカップリングさせて、無色の油として 55 (0. 021 g、71%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 39 (dd, 1H), 7. 33 (d, 1H), 7. 29 (bd, 1H), 7. 24 (t, 1H), 6. 96 (t, 1H), 6. 86 (m, 3H), 6. 79 (m, 2H), 5. 52 (bt, 1H), 5. 08 (s, 2H), 3. 75 (s, 3H), 3. 26 (m, 1H), 2. 68 (dd, 1H), 2. 57 (dd, 1H), 2. 24 (dt, 2H), 1. 65 (t, 2H), 1. 32 (d, 3H), 0. 85 (s, 6H)。

20

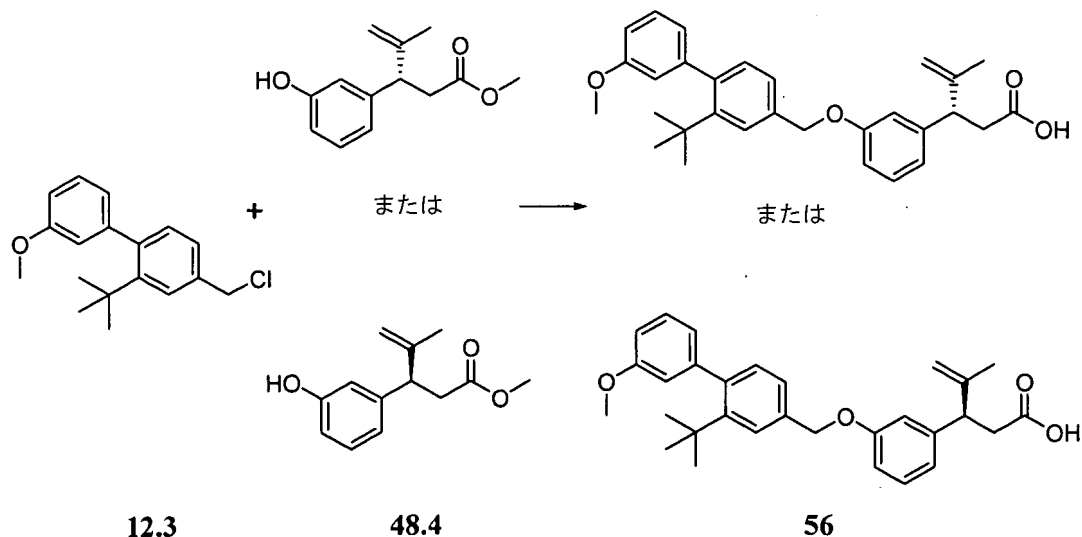
30

【0 6 4 8】

(実施例 56)

【0 6 4 9】

【化 2 0 3】



10

【0 6 5 0】

(3S)-3-(3-((2-(1,1-dimethylethyl)-3'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)-4-methyl-4-pentenoic acid or (3R)-3-(3-((2-(1,1-dimethylethyl)-3'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)-4-methyl-4-pentenoic acid (56). Compound 48.4 (0.015 g, 0.068 mmol) was reacted with compound 12.3 (0.022 g, 0.075 mmol) and coupled to give compound 56 (0.028 g, 89%) as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.56 (d, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 6.86 (m, 6H), 5.06 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.90 (bt, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (t, 1H), 2.89 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.22 (s, 9H).

20

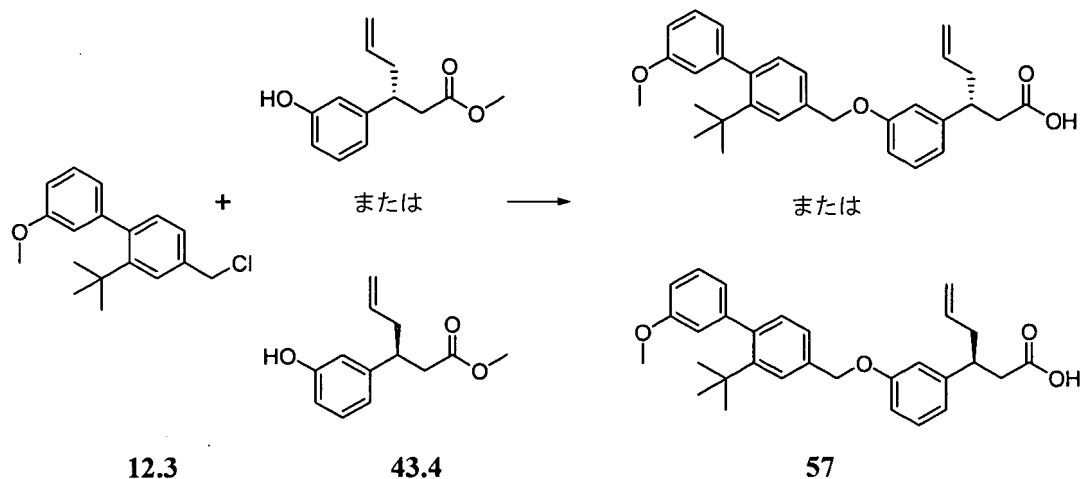
30

【0 6 5 1】

(実施例 57)

【0 6 5 2】

【化 2 0 4】



40

【0 6 5 3】

(3R)-3-(3-((2-(1,1-dimethylethyl)-3'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)-4-methyl-4-pentenoic acid

50

) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) - 5 - ヘキセン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 3' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) - 5 - ヘキセン酸 (57)。化合物 43.4 (0.015 g、0.068 mmol) を、42 の調製で記載した方法に従って、12.3 (0.022 g、0.075 mmol) とカップリングさせて、無色の油として 57 (0.027 g、88%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.57 (d, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 6.87 (m, 4H), 6.82 (m, 2H), 5.65 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.00 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.39 (t, 2H), 1.22 (s, 9H)。

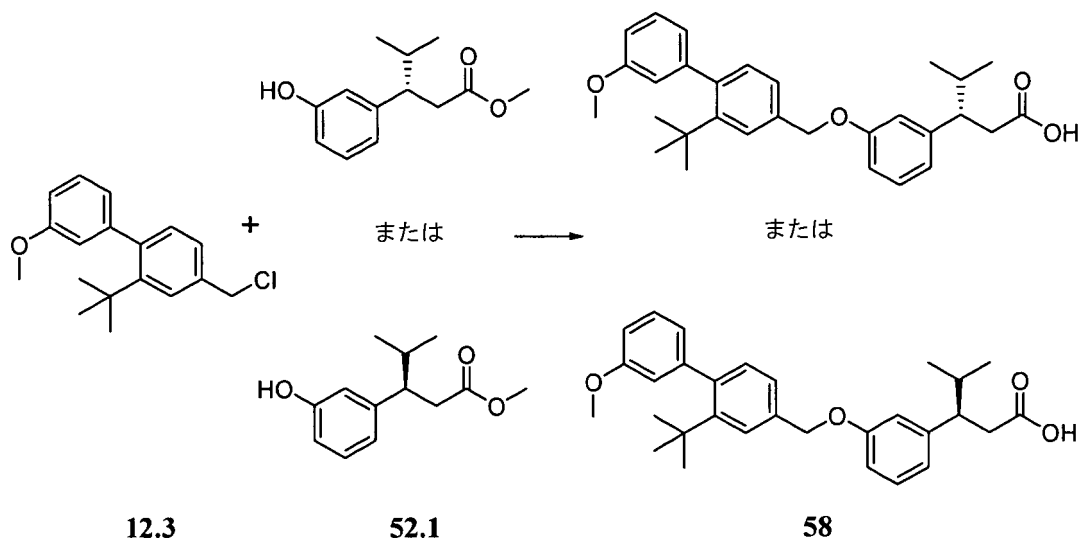
10

【0654】

(実施例 58)

【0655】

【化205】



20

30

【0656】

(3S) - 3 - (3 - ((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 3' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) - 4 - メチルペンタン酸又は (3R) - 3 - (3 - ((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 3' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) - 4 - メチルペンタン酸 (58)。化合物 52.1 (0.015 g、0.067 mmol) を、42 の調製で記載した方法に従って、12.3 (0.021 g、0.074 mmol) とカップリングさせて、無色の油として 58 (0.028 g、91%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.57 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.87 (m, 3H), 6.81 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.79 (dd, 1H), 2.62 (dd, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 0.93 (d, 3H), 0.76 (d, 3H)。

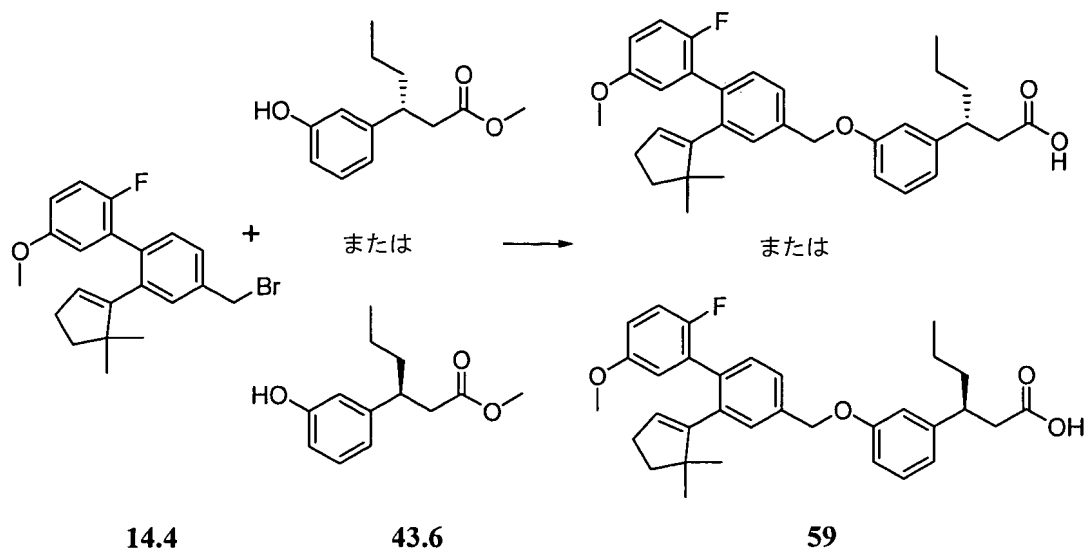
40

【0657】

(実施例 59)

【0658】

【化 2 0 6】



10

【0 6 5 9】

(3R)-3-(3-((2-(5,5-dimethyl-1-cyclopenten-1-yl)-2'-fluoro-5'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)hexanoic acid or (3S)-3-(3-((2-(5,5-dimethyl-1-cyclopenten-1-yl)-2'-fluoro-5'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)hexanoic acid (59). Compound 43.6 (0.015 g, 0.067 mmol) was reacted with 14.4 (0.029 g, 0.074 mmol) and coupled to give compound 59 (0.020 g, 58%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.39 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.82 (m, 5H), 5.52 (bt, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.24 (dt, 2H), 1.65 (t, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.85 (m, 9H).

20

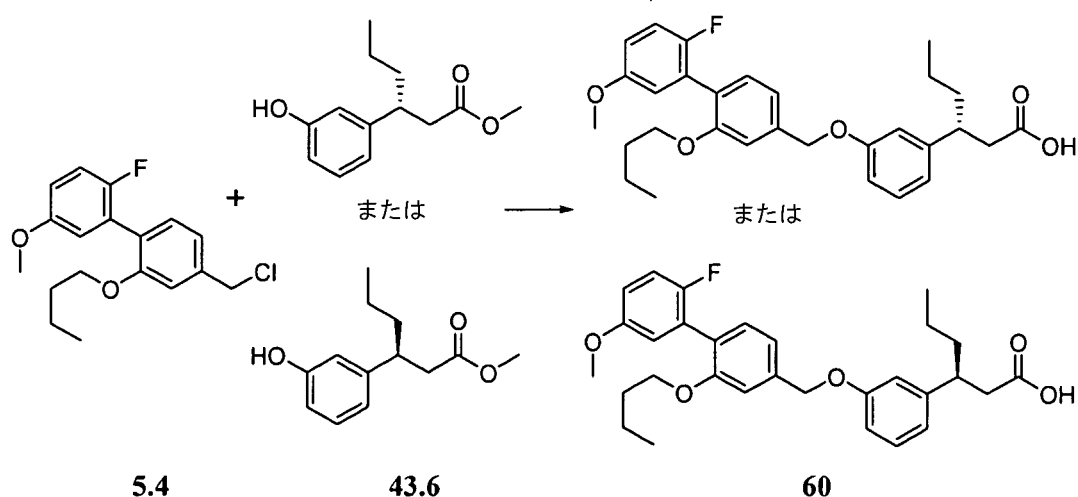
30

【0 6 6 0】

(実施例 60)

【0 6 6 1】

【化 2 0 7】



40

【0 6 6 2】

50

【0668】

3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-(メチルスルファニル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(61.4)。MS ESI(neg.)m/e:433.1(M-H)。

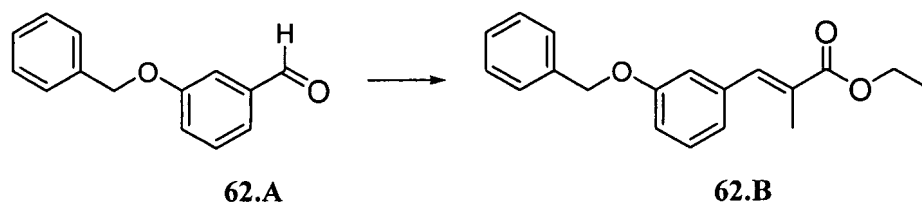
【0669】

(実施例62)

メチル(2R)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロパノエート(62)及びメチル(2S)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロパノエート(63)の合成。

【0670】

【化208】

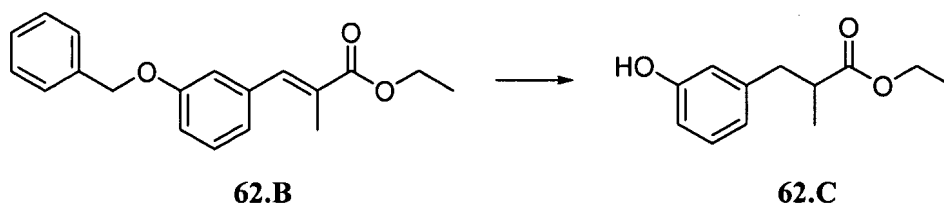


【0671】

(E)-エチル3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-2-メチルアクリレート(62.B)。(カルボエトキシエチリデン)トリフェニルホスホラン(Aldrichから入手可能)(5.50g、15.2mmol)のTHF(25mL)溶液に、-78℃で窒素下にて、THF(10mL)中の3-(ベンジルオキシ)ベンズアルデヒド(Aldrichから入手可能)(2.93g、13.8mmol)を添加した。反応物をゆっくりと室温に加熱し、2時間攪拌した。EtOAc(100mL)を添加し、混合物を塩水(30×2mL)で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させた。溶媒を蒸発により除去した。粗生成物を、短いシリカゲルカラムを通過させることにより精製し、ヘキサン/EtOAc(85/15)で溶出して、(E)-エチル3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-2-メチルアクリレート62.Bを得た。

【0672】

【化209】



【0673】

エチル3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロパノエート(62.C)。EtOH(25.0mL)中の(E)-エチル3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-2-メチルアクリレート62.B(0.93g、3.1mmol)及びパラジウムチャコール(10%、0.1g)混合物を、3回水素でフラッシュした。反応混合物を2~3時間室温で攪拌した。触媒を濾し取り、溶媒を除去した。残留物、エチル3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロパノエート62.Cは、更に精製することなく次の工程で用いた。

【0674】

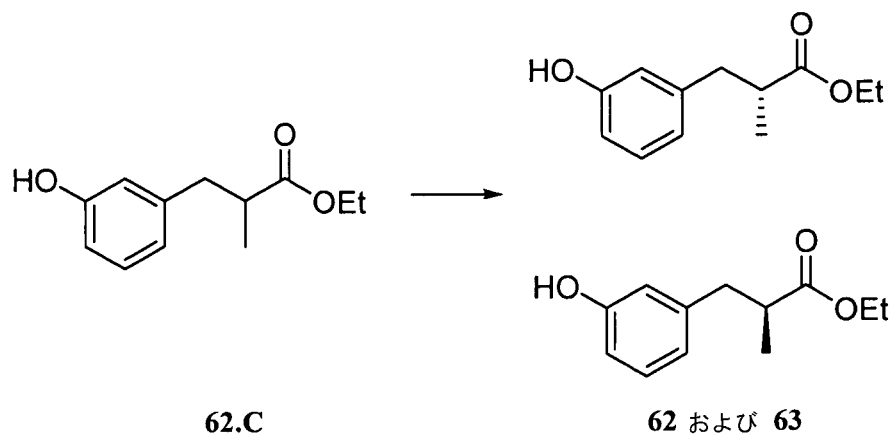
10

20

30

40

【化 2 1 0】



10

【0 6 7 5】

メチル(2R)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロパノエート(62)及びメチル(2S)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロパノエート(63)。ラセミのエチル3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロパノエート62.C(0.40g)を、Chiral Pak OJ-Hカラムにより分離し、ヘキサン中の10%イソプロパノールで溶出して、分離された鏡像異性体、(R)-エチル3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロパノエート及び(S)-エチル3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロパノエート(62及び63)を得た。MS ESI (pos.) m/e: 209.1 (M+H)⁺。

20

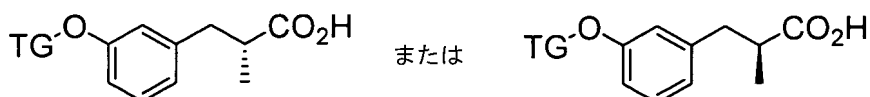
【0 6 7 6】

以下の化合物を、本明細書に記載の方法に従って、62及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から調製した。以下の表中の化合物は両方とも、フェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

【0 6 7 7】

【表 2】

表 2



30

化合物	TG	化合物	TG
62.1		62.2	

40

【0 6 7 8】

(2R)-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸又は(2S)-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(62.1)。MS ESI (neg.) m/e: 487.1 (M-H)⁻。

50

【0679】

(2R)-3-(3-((2-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸又は(2S)-3-(3-((2-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(62.2)。MS ESI (neg.) m/e: 489.2 (M-H)。

【0680】

(実施例63)

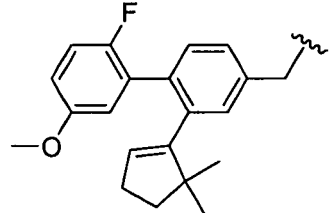
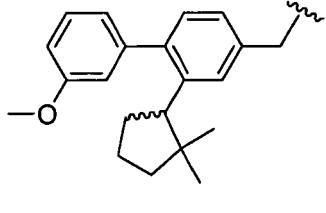
以下の化合物を、本明細書に記載の方法に従って、63及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から調製した。以下の表中の化合物は両方とも、フェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

【0681】

【表3】

表 3



化合物	TG	化合物	TG
63.1		63.2	

【0682】

(2S)-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸又は(2R)-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(63.1)。MS ESI (neg.) m/e: 487.1 (M-H)。

【0683】

(2S)-3-(3-((2-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸又は(2R)-3-(3-((2-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(63.2)。MS ESI (neg.) m/e: 489.2 (M-H)。

【0684】

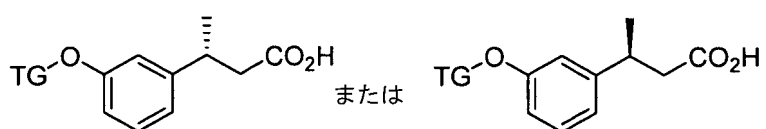
(実施例64)

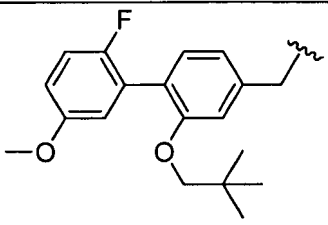
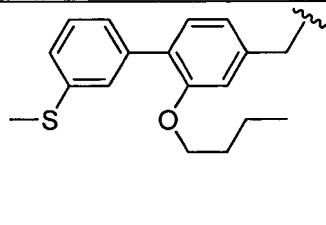
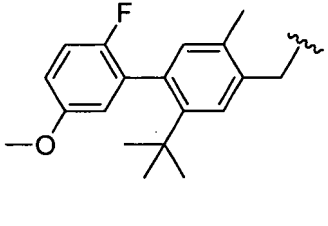
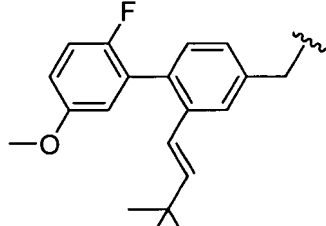
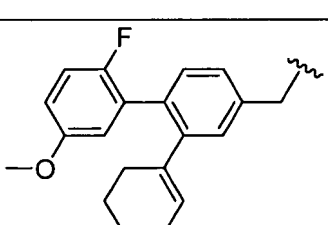
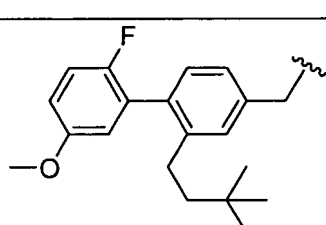
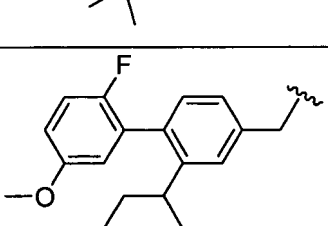
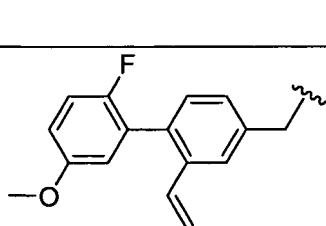
以下の化合物を、本明細書に記載の方法に従って、5.7及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から調製した。以下の表中の化合物はそれぞれ、フェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

【0685】

【表 4】

表 4

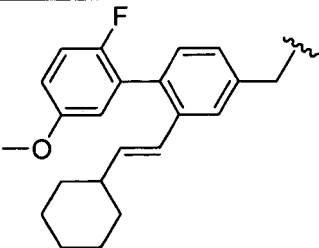
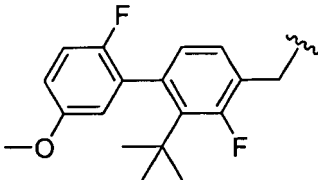
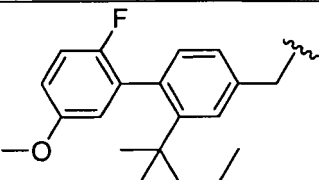
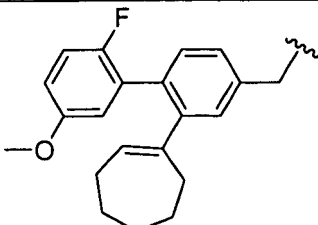
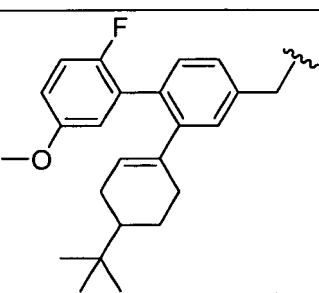
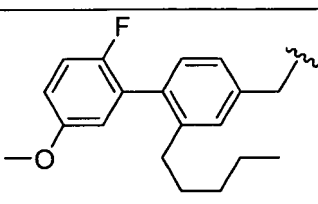
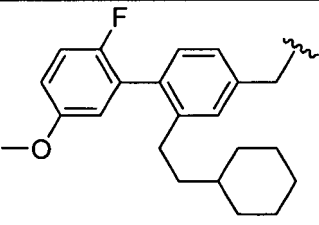
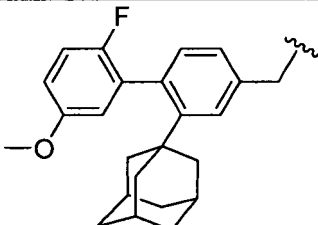
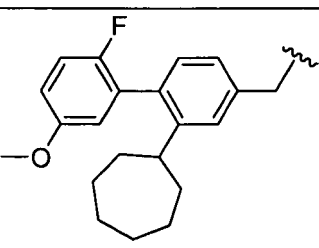
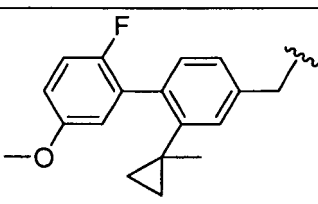
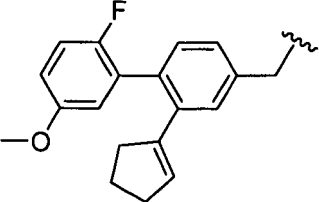
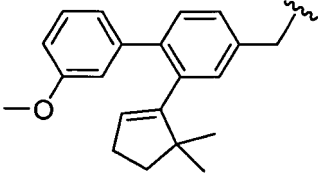


化合物	TG	化合物	TG
64.1		64.2	
64.3		64.4	
64.5		64.6	
64.7		64.8	

10

20

30

化合物	TG	化合物	TG
64.9		64.10	
64.11		64.12	
64.13		64.14	
64.15		64.16	
64.17		64.18	
64.19		64.20	

10

20

30

40

化合物	TG	化合物	TG
64.21		64.22	
64.23		64.24	
64.25	 または 	64.26	

【0686】

(3R)-3-(3-((2-(2,2-ジメチルプロピル)オキシ)-2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-((2-(2,2-ジメチルプロピル)オキシ)-2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(64.1)。実施例64.1を、1-ブロモ-2,2-ジメチルプロパン(Aldrichから市販)を用いて、化合物27を調製するために用いた方法と類似の方法により、27.1から合成した。MS ESI(neg.) m/e: 479.2 (M-H)。

【0687】

(3R)-3-(3-((2-(ブチルオキシ)-3'-(メチルスルファニル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-((2-(ブチルオキシ)-3'-(メチルスルファニル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(64.2)。実施例64.2を、3-(メチルチオ)フェニルボロン酸(Aldrichから市販)を用いて、化合物21を調製するために用いた方法と類似の方法により、20.4から合成した。MS ESI(neg.) m/e: 463.1 (M-H)。

【0688】

(3R)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5-メチル-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5-メチル-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(64.3)。MS ESI(neg.) m/e: 463.1 (M-H)。

【0689】

(3R)-3-(3-((2-((1E)-3,3-ジメチル-1-ブテニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-((2-((1E)-3,3-ジメチル-1-butenyl)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(64.4)。MS ESI(neg.) m/e: 951.4 (2M-H)⁺、475.1 (M-H)⁺。

【0690】

(3R)-3-(3-((2-(4,4-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-((2-(4,4-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(64.5)。MS ESI(neg.) m/e: 501.2 (M-H)⁺。

10

【0691】

(3R)-3-(3-((2-(3,3-ジメチルブチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-((2-(3,3-ジメチルブチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(64.6)。MS ESI(neg.) m/e: 955.5 (2M-H)⁺、477.2 (M-H)⁺。

20

【0692】

(3R)-3-(3-((2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-((2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(64.7)。MS ESI(neg.) m/e: 503.2 (M-H)⁺。

【0693】

(3R)-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1E)-1-ペンテニル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1E)-1-ペンテニル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(64.8)。MS ESI(neg.) m/e: 923.3 (2M-H)⁺、461.2 (M-H)⁺。

30

【0694】

(3R)-3-(3-((2-((E)-2-シクロヘキシルエテニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-((2-((E)-2-シクロヘキシルエテニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(64.9)。MS ESI(neg.) m/e: 501.1 (M-H)⁺。

40

【0695】

(3R)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2',3-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2',3-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(64.10)。MS ESI(neg.) m/e: 935.3 (2M-H)⁺、467.2 (M-H)⁺。

【0696】

50

(3R) - 3 - (3 - ((2 - (1, 1-ジメチルブチル) - 2'-フルオロ-5' - (メチルオキシ) - 1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - (1, 1-ジメチルブチル) - 2'-フルオロ-5' - (メチルオキシ) - 1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸 (64. 11)。MS ESI (neg.) m/e: 955. 5 (2M-H)⁺、477. 2 (M-H)⁺。

【0697】

(3R) - 3 - (3 - ((2 - (1-シクロヘプテン-1-イル) - 2'-フルオロ-5' - (メチルオキシ) - 1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - (1-シクロヘプテン-1-イル) - 2'-フルオロ-5' - (メチルオキシ) - 1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸 (64. 12)。MS ESI (neg.) m/e: 975. 4 (2M-H)⁺、487. 2 (M-H)⁺。

【0698】

(3R) - 3 - (3 - ((2 - (4 - (1, 1-ジメチルエチル) - 1-シクロヘキセン-1-イル) - 2'-フルオロ-5' - (メチルオキシ) - 1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - (4 - (1, 1-ジメチルエチル) - 1-シクロヘキセン-1-イル) - 2'-フルオロ-5' - (メチルオキシ) - 1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸 (64. 13)。MS ESI (neg.) m/e: 529. 3 (M-H)⁺。

【0699】

(3R) - 3 - (3 - ((2'-フルオロ-5' - (メチルオキシ) - 2-ペンチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2'-フルオロ-5' - (メチルオキシ) - 2-ペンチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸 (64. 14)。MS ESI (neg.) m/e: 927. 4 (2M-H)⁺、463. 1 (M-H)⁺。

【0700】

(3R) - 3 - (3 - ((2 - (2-シクロヘキシルエチル) - 2'-フルオロ-5' - (メチルオキシ) - 1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - (2-シクロヘキシルエチル) - 2'-フルオロ-5' - (メチルオキシ) - 1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸 (64. 15)。MS ESI (neg.) m/e: 503. 2 (M-H)⁺。

【0701】

(3R) - 3 - (3 - ((2'-フルオロ-5' - (メチルオキシ) - 2-トリシクロ [3. 3. 1. 1~3, 7~] デカー-1-イル-1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2'-フルオロ-5' - (メチルオキシ) - 2-トリシクロ [3. 3. 1. 1~3, 7~] デカー-1-イル-1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸 (64. 16)。MS ESI (neg.) m/e: 527. 2 (M-H)⁺。

【0702】

(3R) - 3 - (3 - ((2-シクロヘプチル-2'-フルオロ-5' - (メチルオキシ) - 1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2-シクロヘプチル-2'-フルオロ-5' - (メチルオキシ) - 1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸 (64. 17)。MS ESI (neg.) m/e: 979. 5 (2M-H)⁺、489. 2 (M-H)⁺。

【0703】

(3R) - 3 - (3 - ((2'-フルオロ-2 - (1-メチルシクロプロピル) - 5

10

20

30

40

50

’-(メチルオキシ)-1, 1’-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-(2’-フルオロ-2-(1-メチルシクロプロピル)-5’-(メチルオキシ)-1, 1’-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(64.18)。MS ESI(neg.)m/e: 895.5(2M-H)⁺、447.3(M-H)⁺。

【0704】

(3R)-3-(3-(2-(1-シクロペンテン-1-イル)-2’-フルオロ-5’-(メチルオキシ)-1, 1’-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-(2-(1-シクロペンテン-1-イル)-2’-フルオロ-5’-(メチルオキシ)-1, 1’-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(64.19)。MS ESI(neg.)m/e: 459.1(M-H)。

10

【0705】

(3R)-3-(3-(2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-3’-(メチルオキシ)-1, 1’-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-(2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-3’-(メチルオキシ)-1, 1’-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(64.20)。MS ESI(neg.)m/e: 469.3(M-H)。

【0706】

20

(3R)-3-(3-(2-(1-シクロヘキセン-1-イル)-2’-フルオロ-5’-(メチルオキシ)-1, 1’-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-(2-(1-シクロヘキセン-1-イル)-2’-フルオロ-5’-(メチルオキシ)-1, 1’-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(64.21)。MS ESI(neg.)m/e: 473.2(M-H)。

【0707】

(3R)-3-(3-(2-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-2’-フルオロ-5’-(メチルオキシ)-1, 1’-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-(2-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-2’-フルオロ-5’-(メチルオキシ)-1, 1’-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(64.22)。MS ESI(neg.)m/e: 489.2(M-H)。

30

【0708】

(3R)-3-(3-(2-(1,1-ジメチルエチル)-3’-(メチルスルファニル)-1, 1’-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-(2-(1,1-ジメチルエチル)-3’-(メチルスルファニル)-1, 1’-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(64.23)。MS ESI(neg.)m/e: 447.1(M-H)。¹H NMR(500MHz)(CDCl₃) δ ppm 7.62(1H, d, J=1.2Hz), 7.32(4H, m), 7.20(1H, s), 7.10(2H, m), 6.95(2H, m), 6.89(1H, d, J=7.6Hz), 5.11(2H, s), 3.35(1H, m), 2.76(1H, m), 2.65(1H, m), 2.51(3H, s), 1.36(3H, d, J=7.1Hz), 1.25(9H, s)。

40

【0709】

(3R)-3-(3-(2-(1,1-ジメチルエチル)-3’-(エチルオキシ)-1, 1’-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-(2-(1,1-ジメチルエチル)-3’-(エチルオキシ)-1, 1’-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(64.24)。MS ESI(neg.)m/e: 445.1(M-H)。¹H NMR(500MHz)

50

(CDCl₃) δ ppm 7.60 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.29 (3H, m), 7.07 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.93 (5H, m), 6.84 (1H, d, J=1.7 Hz), 5.09 (2H, s), 4.06 (2H, ddd, J=13.4, 6.6, 6.4 Hz), 3.33 (1H, m), 2.74 (1H, m), 2.63 (1H, m), 1.44 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.35 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.25 (9H, s)。

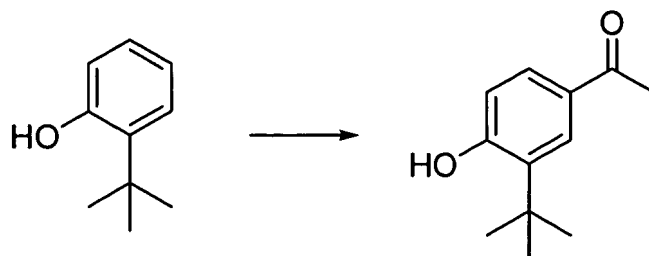
【0710】

(実施例64.25)

【0711】

【化211】

10



64.25A

20

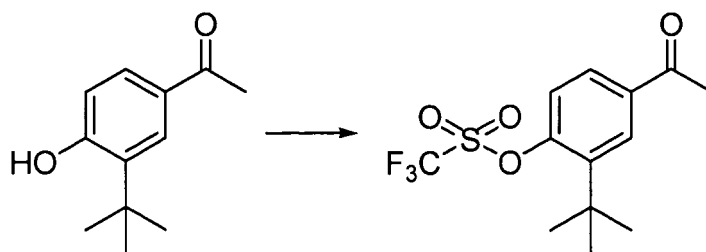
【0712】

1-(3-(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニル)エタノン (64.25A)。乾燥丸底フラスコに、塩化アルミニウム (4.402 g、33.0 mmol) を添加した。次いで、フラスコを-45℃に冷却した。10分後、無水トルエン (80 mL) を添加し、続いて2-tert-ブチルフェノール (5.00 mL、32.7 mmol) (Aldrichから市販) を滴下した。混合物を攪拌し、-4℃で維持した。1.5時間後、塩化アセチル (2.40 mL、33.8 mmol) を注意深く滴下した。混合物を室温に加熱し、TLC及びLC-MSによりモニタした。18時間後、混合物をゆっくりと碎氷上に注いだ。この混合物を室温で攪拌し、結晶を濾過により収集した。薄黄色の固体は、64.25A (4.2589 g、68%) であると同定された。MS ESI (pos.) m/e: 193.1 (M+H)⁺。

30

【0713】

【化212】



64.25A

64.25B

40

【0714】

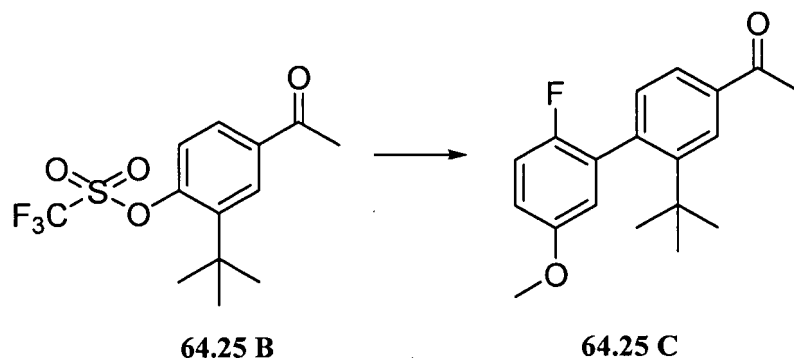
4-アセチル-2-(1,1-ジメチルエチル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート (64.25B)。64.25A (2.0006 g、10.41 mmol) の無水DCM (37 mL) 攪拌溶液に、TEA (3.0 mL、21.57 mmol) 及びDMA P (0.1309 g、1.071 mmol) を添加した。20分後、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (5.5846 g、15.63 mmol) を複数回に分けて (in portions) 添加した。添加が完了し次第、溶液を室温で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタした。4.5時間後、反応混合物を塩水で希釈し、3回DCM

50

で抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（0～20% EtOAc／ヘキサン）により精製して、64.25 B（3.0227 g、収率90%）を得た。MS ESI（pos.）m/e：325.1（M+H）⁺。

【 0 7 1 5 】

【化 2 1 3】



10

【 0 7 1 6 】

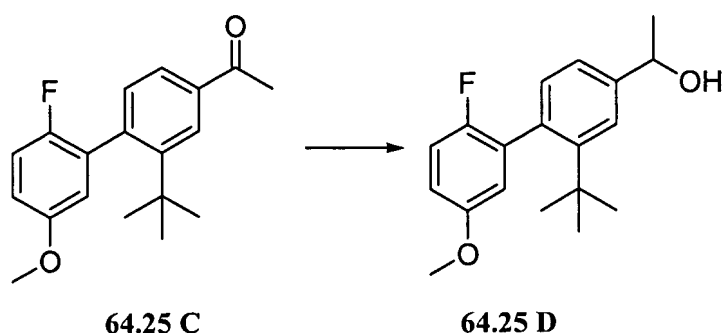
1-(2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)エタノン(64.25C)。64.25B(3.0227g、9.3202mmol)、2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸(2.4005g、14.125mmol)(Aldrichから市販)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(1.0853g、0.93920mmol)、及び炭酸カリウム(3.9996g、28.940mmol)を収容している乾燥丸底フラスコを空にし、3回アルゴンでバックフィルした。無水DMF(25mL)をアルゴン下でシリンジを介して添加し、次いで混合物を100℃に加熱し、TLCによりモニタした。3時間後、反応物を室温に冷却し、次いで水で希釈した。混合物を3回EtOAcで抽出し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0~15% EtOAc/ヘキサン)により精製して、64.25C(2.6053g、収率93%)を得た。MS ESI(pos.)m/e:301.1(M+H)⁺。

20

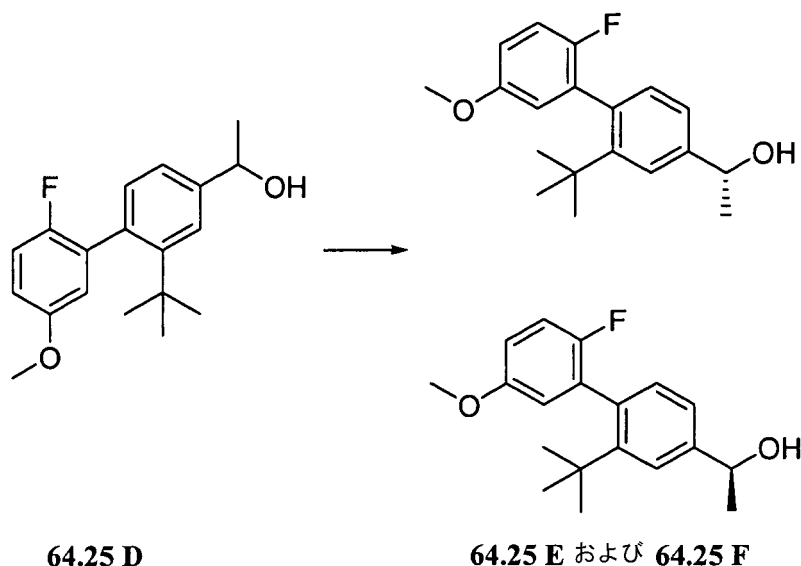
30

【 0 7 1 7 】

【化 2 1 4】



40



10

【0718】

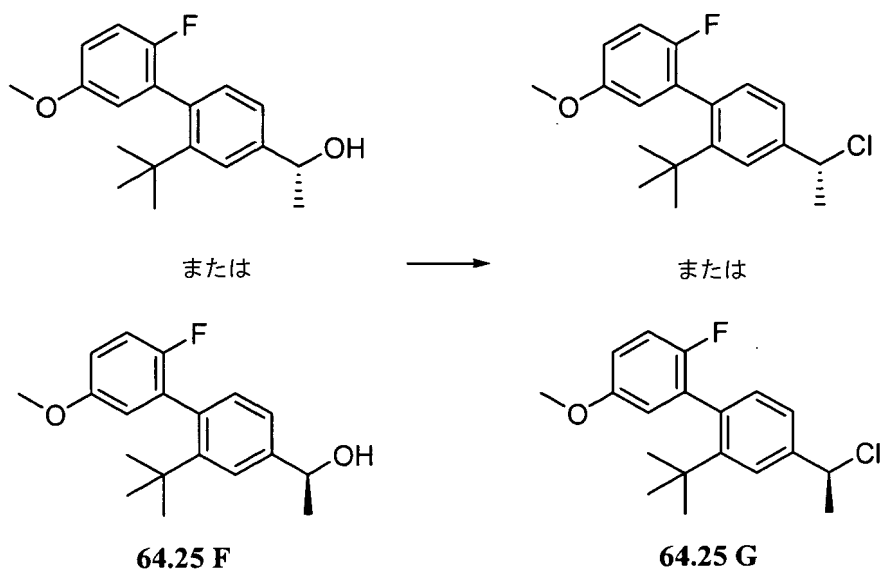
1-(2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)エタノール(64.25 D)。64.25 C(2.5921 g、8.630 mmol)を収容している乾燥丸底フラスコに、無水MeOH(10 mL)及び無水DCM(10 mL)のプレミックス溶液を添加した。0℃で約15分間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム(0.6632 g、17.53 mmol)を0℃で注意深く添加した。添加が完了し次第、反応物を室温に加温した。2時間後、反応物を氷浴中で冷却し、次いで水でクエンチし、DCMで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0~15% EtOAc/ヘキサン)により精製して、64.25 D(2.5329 g、収率97%)を得た。MS ESI(pos.) m/e: 285.1 (M-H₂O)⁺。64.25 Dのキラル分離を、250×30 mm OD-Hカラム上で、9 g/分 MeOH(0.6% DEA)+81 g/分 CO₂を使って、SFCを用いて達成した。システムの出口圧力は140バール、温度25℃に設定し、検出波長は220 nmであった。サンプルをMeOHに54 mg/mLになるように溶解させ、13.5 mgの注入による分離を、1.65分あたり1回注入という速度で実施して、64.25 E(ピーク1)及び64.25 F(ピーク2)を得た。両方の鏡像異性体を用いて実施例の化合物を合成したところ、両方の鏡像異性体から活性化合物が得られた。

20

30

【0719】

【化 2 1 5】



10

【0 7 2 0】

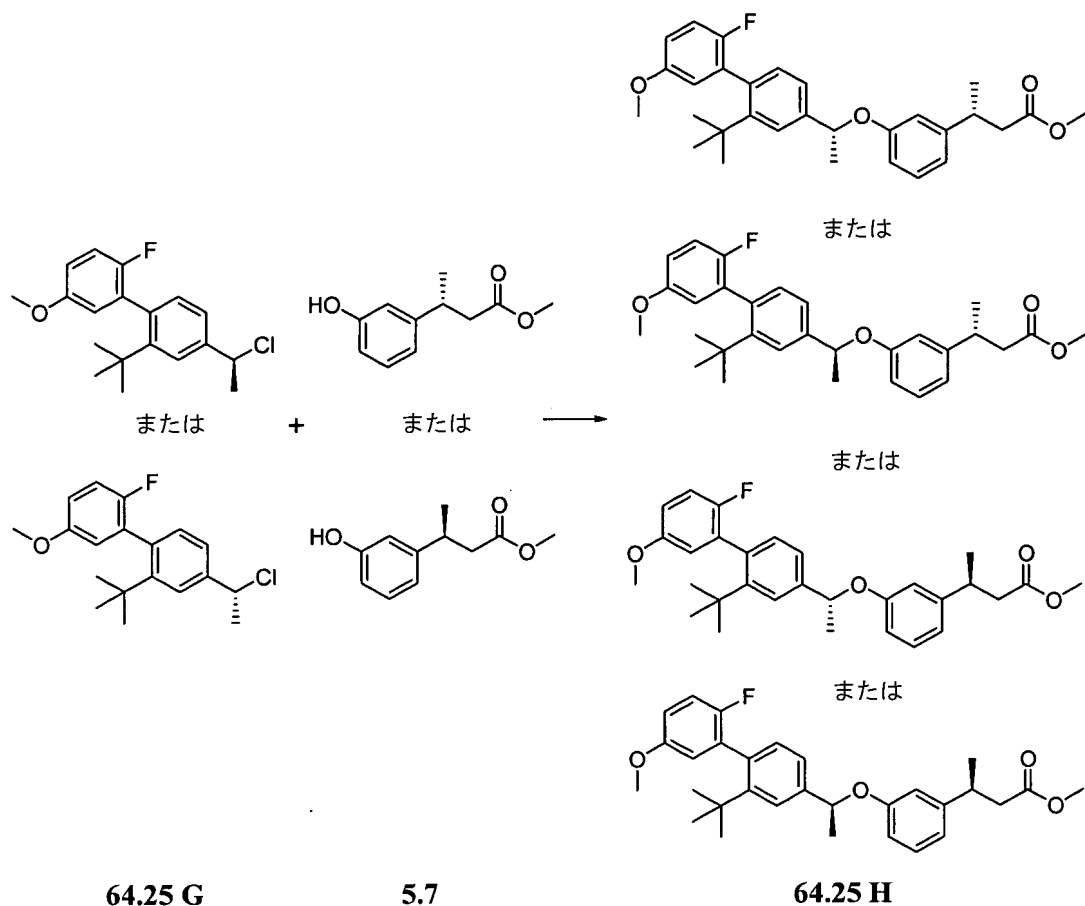
4 - ((1 S) - 1 - クロロエチル) - 2 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 2' - フル
 オロ - 5' - (メチルオキシ) - 1 , 1' - ビフェニル又は4 - ((1 R) - 1 - クロロ
 エチル) - 2 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ)
 - 1 , 1' - ビフェニル (6 4 . 2 5 G) 。 6 4 . 2 5 F (1 . 0 2 2 1 g 、 3 . 3 8 0
 mmol) を収容している乾燥丸底フラスコを空にし、アルゴンバックフィルした。無
 水DCM (1 4 mL) をアルゴン下で添加し、均質な溶液を0℃に冷却した。15分後、
 塩化チオニル (1 . 0 mL 、 1 3 . 7 1 mmol) を0℃で注意深く添加した。塩化チオ
 ニルの添加が完了し次第、混合物を室温に加温し、一晩攪拌した。2 . 5 時間後、減圧下
 で反応物を濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 1 5 %
 EtOAc / ヘキサン) により精製して、6 4 . 2 5 G (7 4 4 . 7 mg 、 収率 6 9 %)
 を得た。MS ESI (pos.) m / e : 3 3 8 . 2 (M + H 2 O) ⁺。

20

【0 7 2 1】

30

【化 2 1 6】

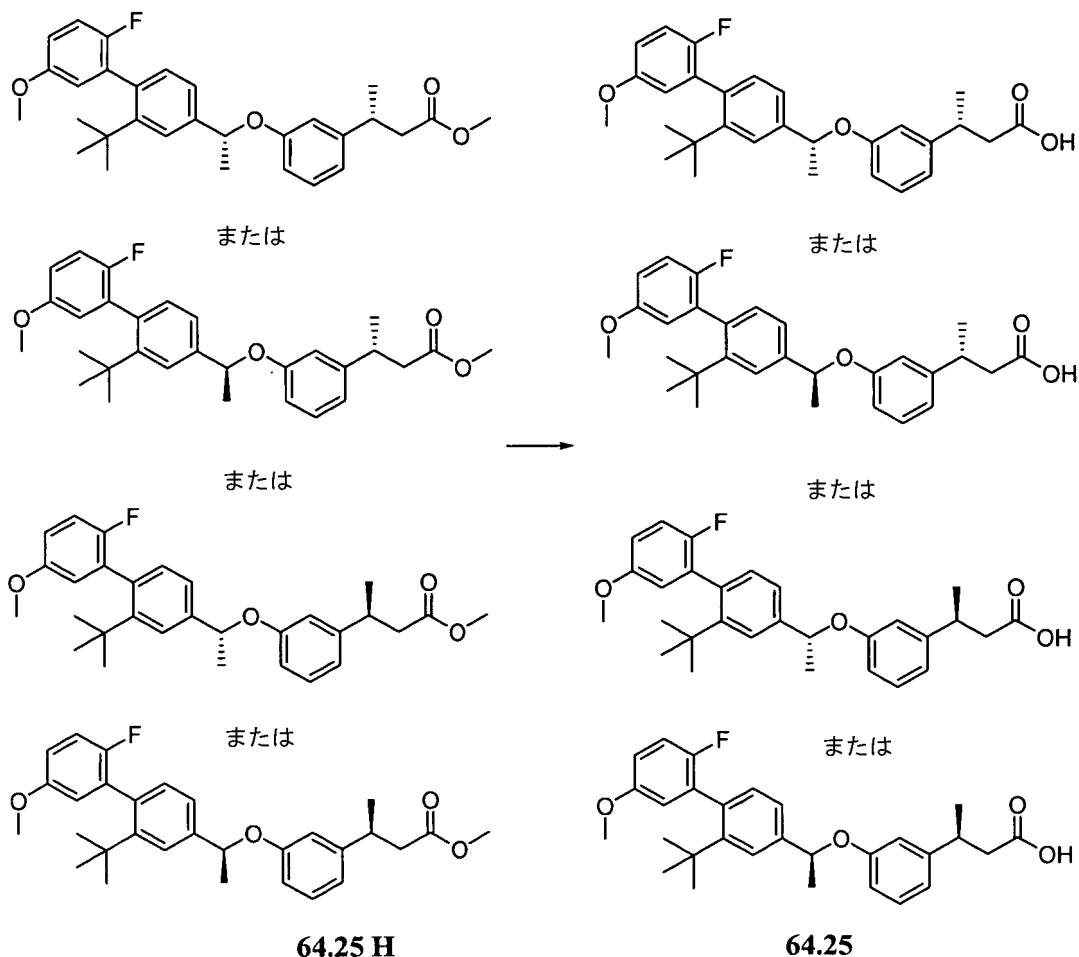


【0 7 2 2】

メチル (3 R) - 3 - (3 - (((1 R) - 1 - (2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) エチル) オキシ) フェニル) ブタノエート又はメチル (3 R) - 3 - (3 - (((1 S) - 1 - (2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) エチル) オキシ) フェニル) ブタノエート又はメチル (3 S) - 3 - (3 - (((1 R) - 1 - (2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) エチル) オキシ) フェニル) ブタノエート又はメチル (3 S) - 3 - (3 - (((1 S) - 1 - (2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) エチル) オキシ) フェニル) ブタノエート (64.25 H)。2.0 mL の無水 DMF 中に 5.7 (0.0276 g、0.142 mmol) を収容している乾燥丸底フラスコに、炭酸セシウム (0.0510 g、0.157 mmol) を添加した。混合物を 15 分間室温で攪拌し、次いで 64.25 G (0.0508 g、0.158 mmol) を添加した。18 時間後、反応物を水で希釈し、次いで EtOAc で 5 回抽出した。次いで、有機抽出物を塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。固体を濾し取り、溶媒を濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 40 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、64.25 H (41.5 mg、収率 61 %) を得た。MS ESI (pos.) m/e : 501.2 (M + Na)⁺。

【0 7 2 3】

【化 2 1 7】



【0 7 2 4】

(3R)-3-(3-((1R)-1-(2-(1,1-dimethylethyl)-2'-fluoro-5'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)ethyl)oxy)phenyl)butanoic acid, (3R)-3-(3-((1S)-1-(2-(1,1-dimethylethyl)-2'-fluoro-5'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)ethyl)oxy)phenyl)butanoic acid, (3S)-3-(3-((1R)-1-(2-(1,1-dimethylethyl)-2'-fluoro-5'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)ethyl)oxy)phenyl)butanoic acid, or (3S)-3-(3-((1S)-1-(2-(1,1-dimethylethyl)-2'-fluoro-5'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)ethyl)oxy)phenyl)butanoic acid (64.25). 2 M aqueous sodium hydroxide (1 mL, 2.0 mmol), MeOH (1 mL), and THF (1 mL, 0.087 mmol) premix solution, 64.25 H (0.0415 g, 0.087 mmol) was added to a dry round-bottom flask. The resulting solution was stirred at room temperature, monitored by TLC and LC-MS. After 24 hours, the mixture was diluted with water, acidified to pH 6 with 2 M HCl. The mixture was extracted with EtOAc 5 times. The organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel flash chromatography (0~100% EtOAc/hexane) to give 64.25 (31.1 mg, 77% yield). (MS ESI (neg.) m/e: 445.1 (M-H). ¹H NMR (500 MHz) (CDCl₃) δ ppm 7.60 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.29 (3H, m), 7.07 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.93 (5H, m), 6.84 (1H, d, J=1.7 Hz), 5.09 (2H, s), 4.06 (2H, ddd, J=13.4, 6.6, 6.4 Hz), 3.33 (1H, m), 2.74 (1H, m), 2.63

(1H, m), 1.44 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.35 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.25 (9H, s)。

【0725】

(3R)-3-(3-((2-(ブチルオキシ)-3'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-3-(3-((2-(ブチルオキシ)-3'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(64.26)。実施例64.26を、3-フルオロフェニルボロン酸(Aldrichから市販)を用いて、化合物21を調製するために用いた方法と類似の方法により20.4から合成した。MS ESI(neg.) m/e: 435.2 (M-H)。

10

【0726】

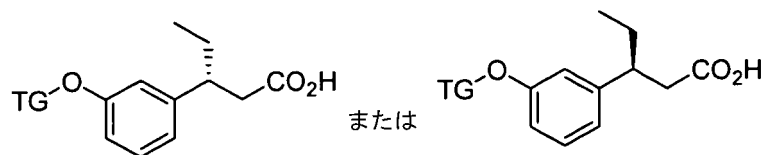
(実施例65)

以下の化合物を、本明細書に記載の方法に従って、17.1及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から調製した。以下の表中の化合物は両方とも、フェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

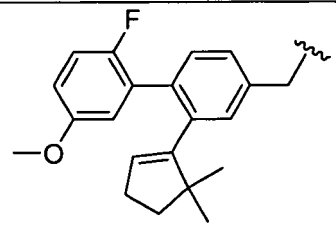
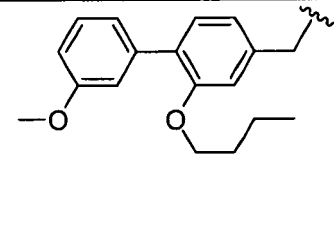
【0727】

【表5】

表 5



20

化合物	TG	化合物	TG
65.1		65.2	

30

【0728】

(3R)-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸(65.1)。MS ESI(neg.) m/e: 501.2 (M-H)。

【0729】

40

(3R)-3-(3-((2-(ブチルオキシ)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-(ブチルオキシ)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸(65.2)。MS ESI(neg.) m/e: 461.2 (M-H)。

【0730】

(実施例66)

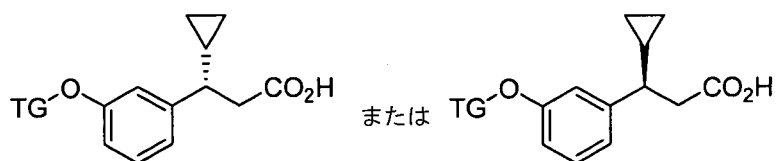
以下の化合物を、本明細書に記載の方法に従って、8.4又は66.6X、及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から調製した。以下の表中の化合物はそれぞれ、フェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

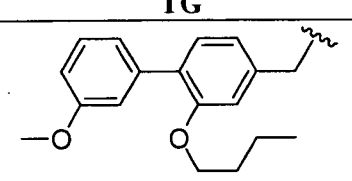
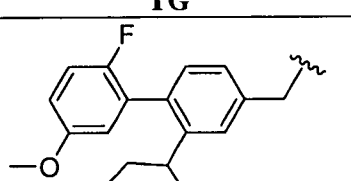
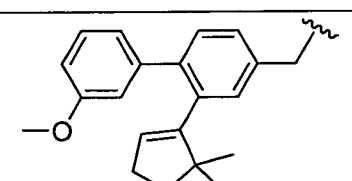
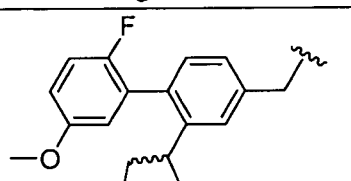
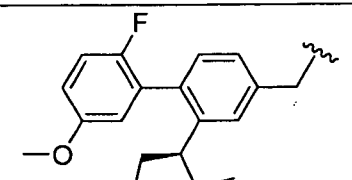
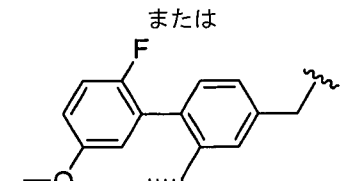
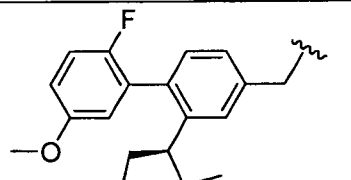
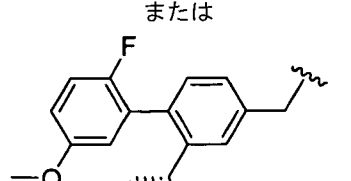
50

【0731】

【表6】

表 6



化合物	TG	化合物	TG
66.1		66.2	
66.3		66.4	
66.5	 または 	66.6	 または  であるが、66.5と同じではない

10

20

30

化合物	TG	化合物	TG
66.7	または	66.8	または であるが、66.7と同じではない
66.9		66.10	
66.11	または	66.12	
66.13	または	66.14	

10

20

30

40

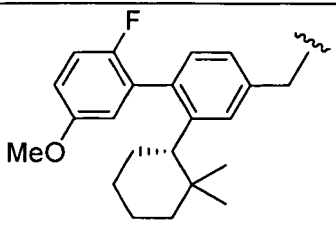
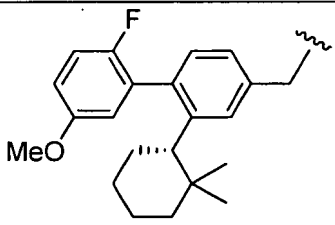
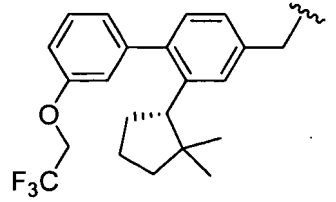
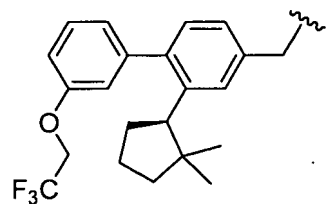
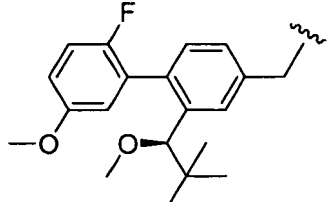
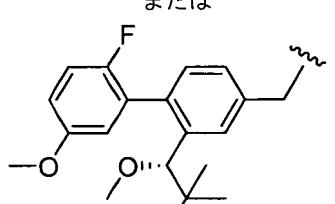
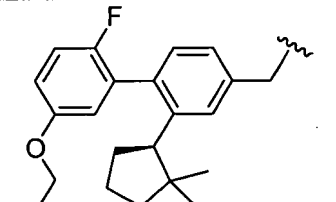
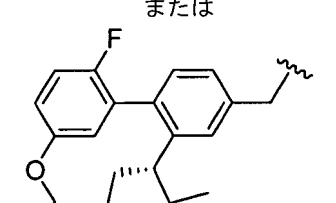
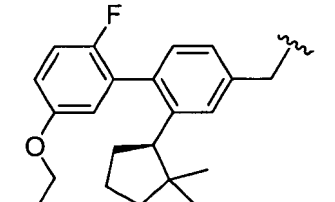
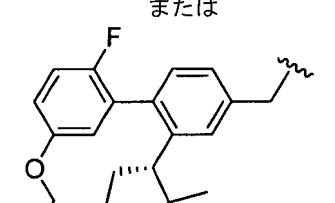
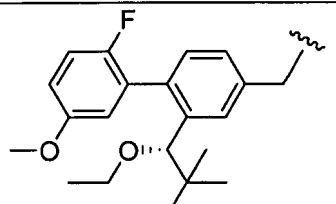
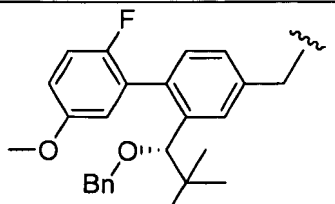
化合物	TG	化合物	TG
66.15		66.16	
66.17		66.18	 または
66.19	 または であるが、66.18と同じではない	66.20	
66.21	 または	66.22	 または

10

20

30

40

化合物	TG	化合物	TG
			 であるが、66. 21と 同じではない
66.23	 または 	66.24	 または  であるが、66. 13と 同じではない
66.25	 または 	66.26	 または  であるが、66. 25と 同じではない
66.27	 または	66.28	 または

10

20

30

40

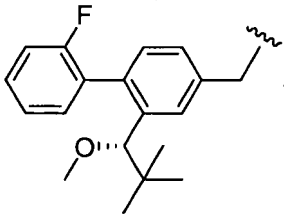
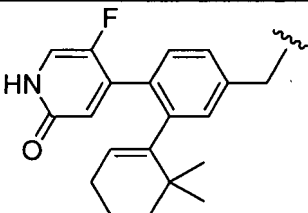
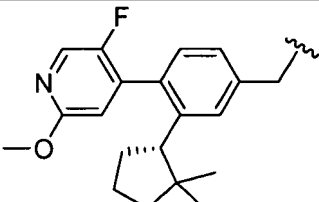
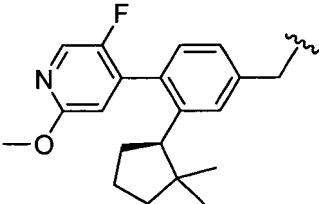
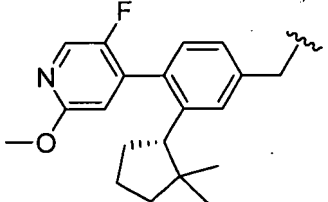
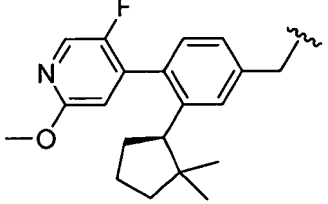
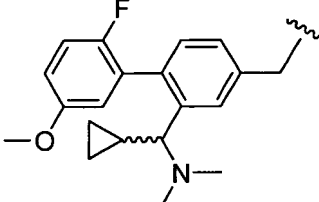
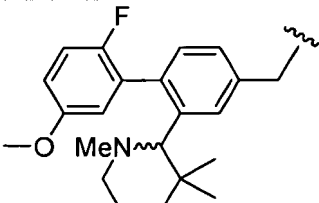
化合物	TG	化合物	TG
		Bn = ベンジル	
66.29	 または 	66.30	 または
66.31	 または 	66.32	 または
	であるが、66.30と同じではない		
66.33	 または 	66.34	

10

20

30

40

化合物	TG	化合物	TG
	 であるが、66.32と同じではない		
66.35		66.36	 または 
66.37	 または  であるが、66.36と同じではない	66.38	
66.39	この番号に関連する化合物はない	66.40	

10

20

30

40

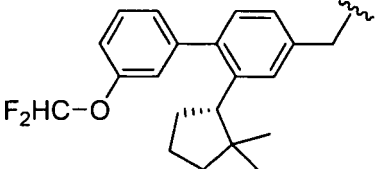
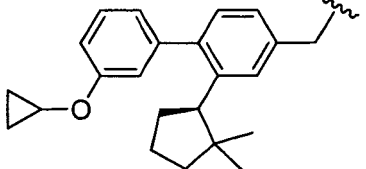
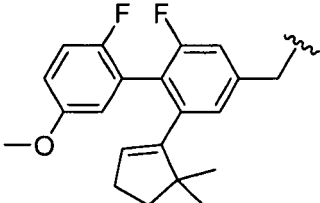
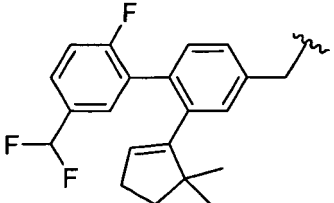
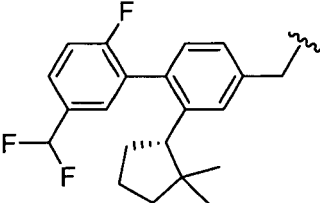
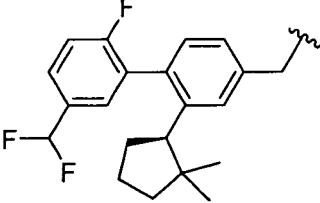
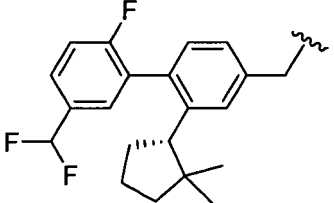
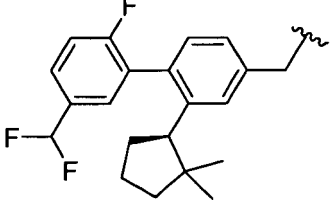
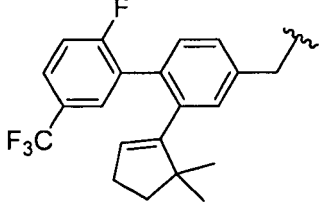
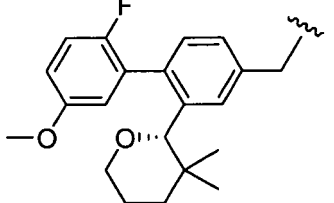
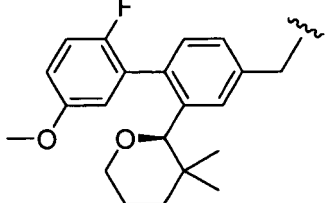
化合物	TG	化合物	TG
66.41		66.42	
66.43		66.44	
66.45		66.46	
66.47		66.48	

10

20

30

40

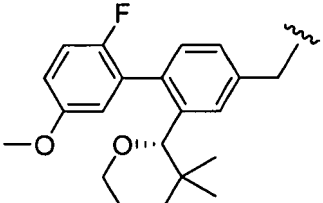
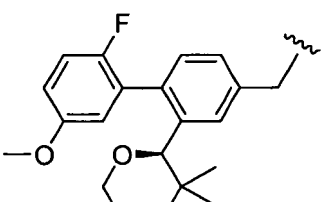
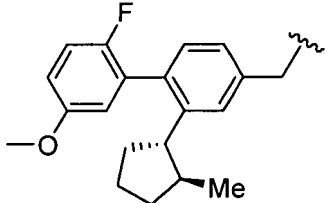
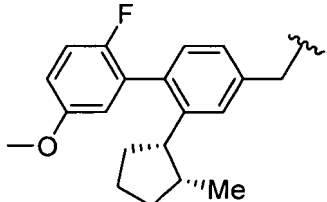
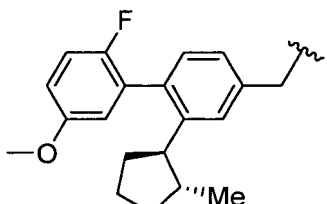
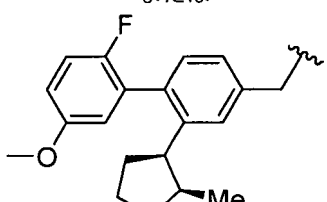
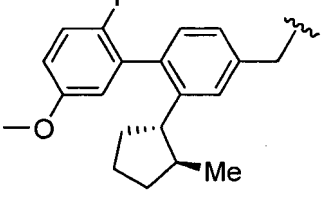
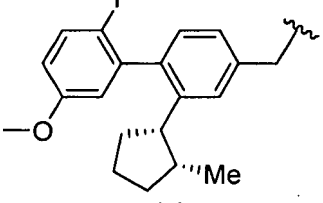
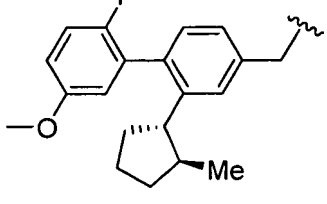
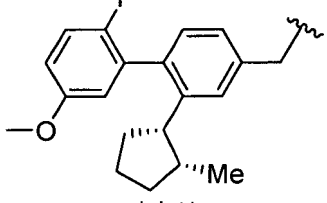
化合物	TG	化合物	TG
	 であるが、66.11と同じではない		
66.49		66.50	
66.51	 または 	66.52	 または  であるが、66.51と同じではない
66.53		66.54	 または 

10

20

30

40

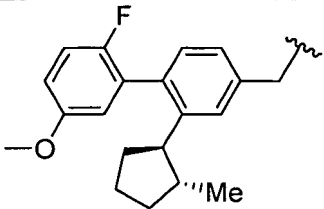
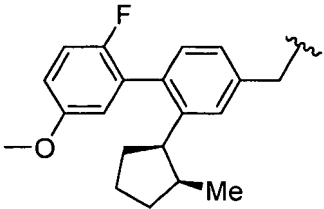
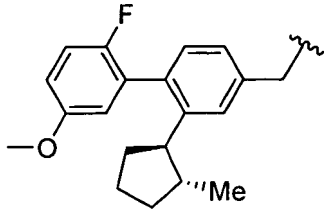
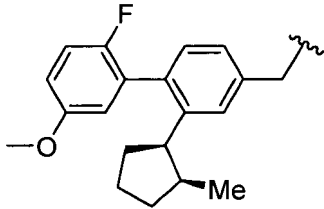
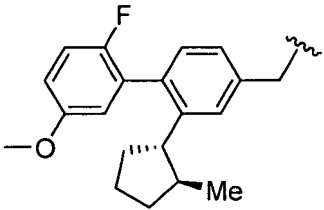
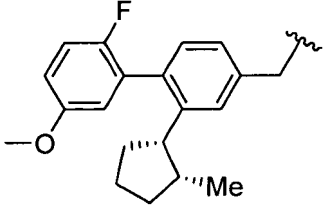
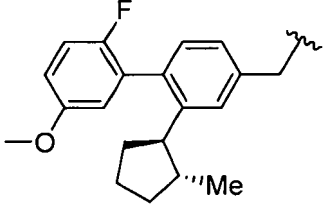
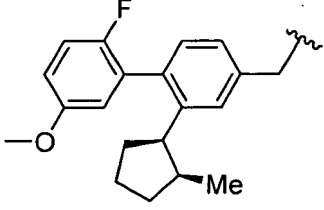
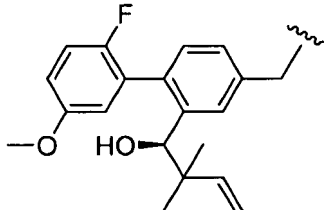
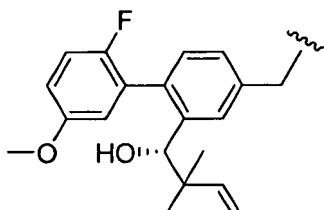
化合物	TG	化合物	TG
66.55	 または  であるが、66.54と同じではない	66.56	 または  または  または 
66.57	 または  または	66.58	 または  または

10

20

30

40

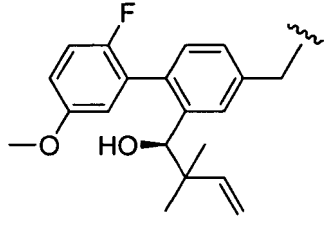
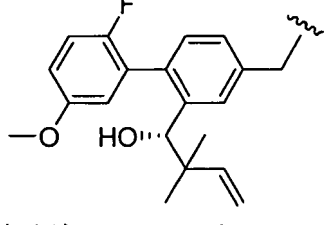
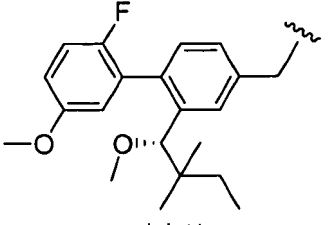
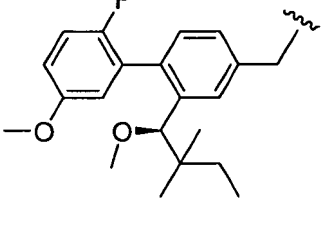
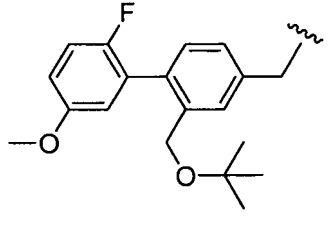
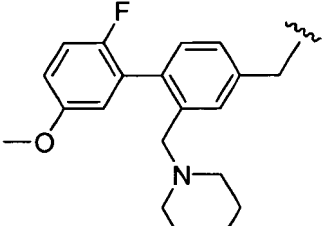
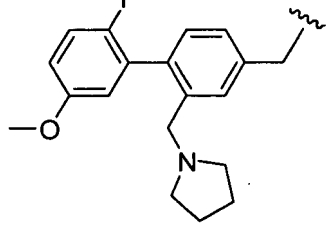
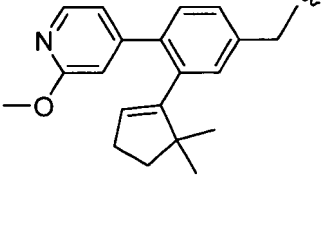
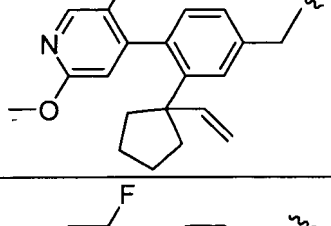
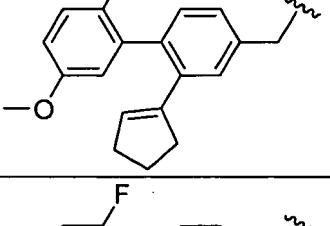
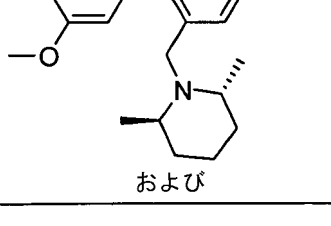
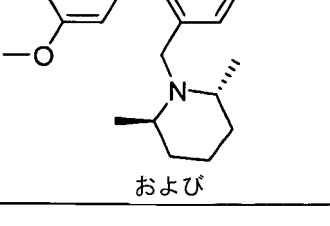
化合物	TG	化合物	TG
	 または  であるが、66. 56と 同じではない		 または  であるが、66. 56または 66. 57と同じではない
66.59	 または  または  または  であるが、66. 56、66. 57 または66. 58と同じではない	66.60	 または 

10

20

30

40

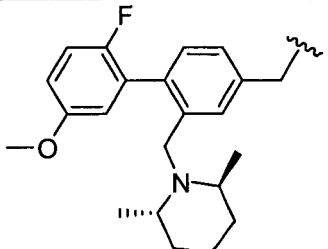
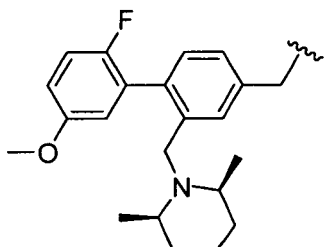
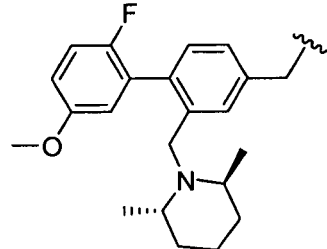
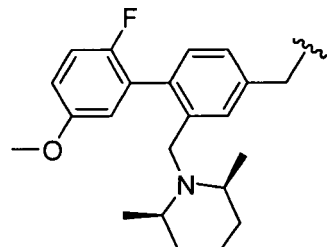
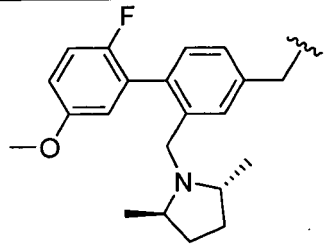
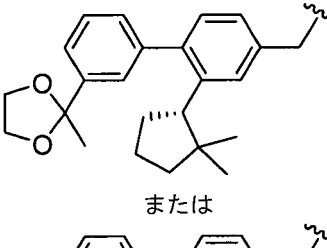
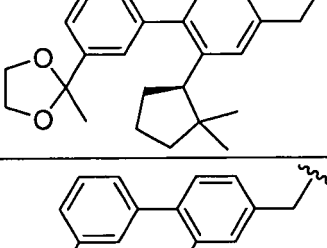
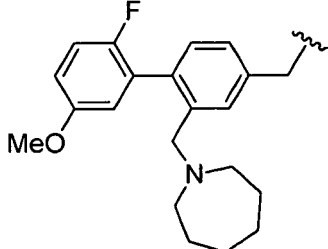
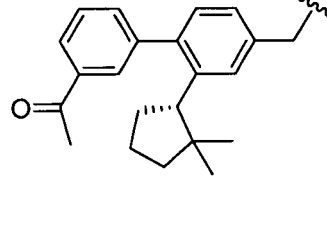
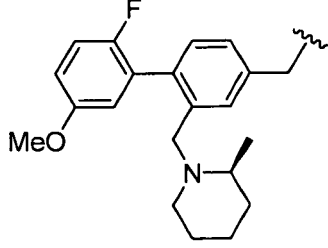
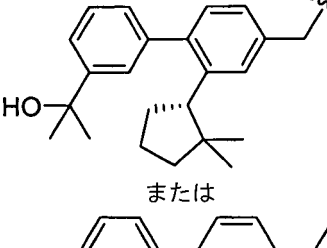
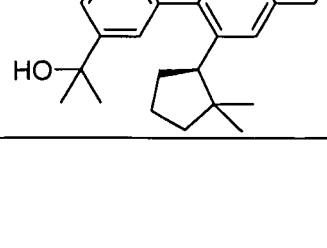
化合物	TG	化合物	TG
66.61	 または  であるが、66.60と同じではない	66.62	 または 
66.63		66.64	
66.65		66.66	
66.67		66.68	
66.69	 および	66.70	 および

10

20

30

40

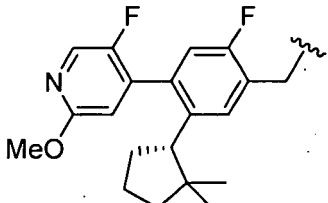
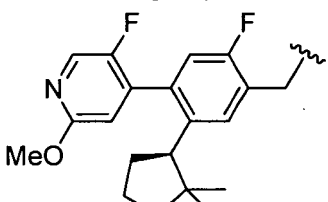
化合物	TG	化合物	TG
	 または 		 または  であるが、66.69と同じではない
66.71		66.72	 または 
66.73		66.74	
66.75		66.76	 または 

10

20

30

40

化合物	TG	化合物	TG
66.77	 または 		

10

【0732】

(3S)-3-(3-((2-(4-methoxyphenyl)-3-(4-fluorophenyl)propyl)oxy)phenyl)-1,1'-biphenyl-4-yl propanoic acid or (3R)-3-(3-((2-(4-methoxyphenyl)-3-(4-fluorophenyl)propyl)oxy)phenyl)-1,1'-biphenyl-4-yl propanoic acid (66.1). MS ESI (neg.) m/e: 473.2 (M-H).

20

【0733】

(3S)-3-(3-((2-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-3-(4-fluorophenyl)propyl)oxy)phenyl)-1,1'-biphenyl-4-yl propanoic acid or (3R)-3-(3-((2-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-3-(4-fluorophenyl)propyl)oxy)phenyl)-1,1'-biphenyl-4-yl propanoic acid (66.2). MS ESI (neg.) m/e: 515.2 (M-H)⁺.

【0734】

(3S)-3-(3-(3-((2-(5,5-dimethyl-1-cyclopentenyl)-3-(4-fluorophenyl)propyl)oxy)phenyl)-1,1'-biphenyl-4-yl)propanoic acid or (3R)-3-(3-(3-((2-(5,5-dimethyl-1-cyclopentenyl)-3-(4-fluorophenyl)propyl)oxy)phenyl)-1,1'-biphenyl-4-yl)propanoic acid (66.3). MS ESI (neg.) m/e: 991.5 (2M-H)⁺, 495.2 (M-H)⁺.

30

【0735】

(3S)-3-(3-(3-((2-(2,2-dimethylcyclopentyl)-2-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)propyl)oxy)phenyl)-1,1'-biphenyl-4-yl)propanoic acid or (3R)-3-(3-(3-((2-(2,2-dimethylcyclopentyl)-2-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)propyl)oxy)phenyl)-1,1'-biphenyl-4-yl)propanoic acid (66.4). MS ESI (neg.) m/e: 515.3 (M-H).

40

【0736】

(3S)-3-(3-(3-((2-(1R)-2,2-dimethylcyclopentyl)-2-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)propyl)oxy)phenyl)-1,1'-biphenyl-4-yl)propanoic acid or (3S)-3-(3-(3-((2-(1S)-2,2-dimethylcyclopentyl)-2-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)propyl)oxy)phenyl)-1,1'-biphenyl-4-yl)propanoic acid or (3R)-3-(3-(3-((2-(1R)-

50

2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.5)。MS ESI (neg.) m/e: 515.3 (M-H)⁺。

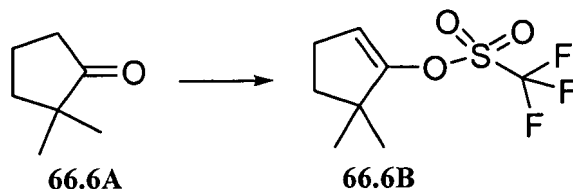
【0737】

(実施例66.6)

【0738】

【化218】

10



【0739】

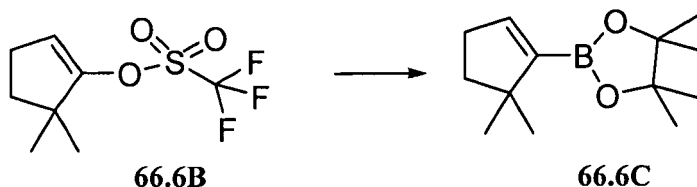
5, 5-ジメチルシクロペンタ-1-エニルトリフルオロメタンスルホネート(66.6B)。2, 2-ジメチルシクロペンタノン66.6A(ChemSampCoから入手可能)(3.00g、26.75mmol)のTHF(100mL)溶液に、LDA(14.7mL、2.0M、ヘプタン中)を-78℃でゆっくりと添加した。得られた混合物を1時間-78℃で攪拌した。N-フェニルトリフルイミド(10.00g、28.00mmol)の溶液を-78℃で混合物に添加し、0℃で2時間、次いで室温で一晩攪拌を続けた。反応混合物をヘキサン(80×2mL)で抽出した。有機層を飽和Na₂CO₃(30mL)、塩水(20mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を除去し、粗生成物をCombiflash(溶出剤はEtOAc及びヘキサンであった)により精製して、66.6Bを得た。¹H NMR(CDCl₃) δ ppm 1.16(s, 6H), 1.86(t, J=7.1Hz, 2H), 2.36(t, J=7.1Hz, 2H), 5.56(m, 1H)。

20

30

【0740】

【化219】



【0741】

2-(5, 5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(66.6C)。市販のフェノール(100g、1063mmol)をMeOH(300mL)に溶解させ、次いでMeOH(80mL)に溶解した水酸化カリウム(20mL、1052mmol)及び水の混合物を添加することにより、KOPhを調製した。得られた溶液をよく混合し、窒素でフラッシュした。次いで、溶媒を50~60℃でロータリーエバポレータにより除去した。得られた生成物を微粉に粉碎し、60℃で1時間、高真空でポンピング(pump on)して、オフホワイトの固体としてKOPhを得た。PdCl₂(PPh₃)₂(0.56g、0.80mmol)、PPh₃(0.63g、2.40mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(6.80g、26.75mmol)及びKOPh(微粉、5.30g、40.10mmol)をフラスコに添加した。フラスコを窒素でフラッシュし、トルエン(100mL)及び66

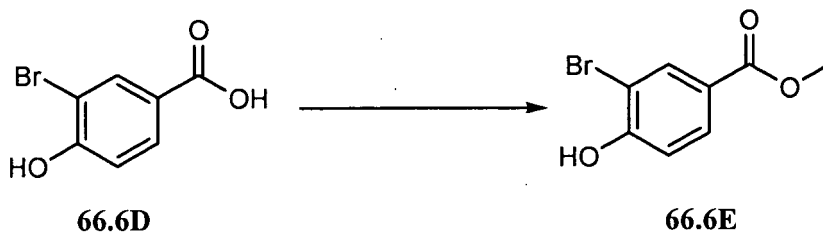
40

50

． 6 B (6 . 5 3 g、 2 6 . 7 5 m m o l) を充填した。混合物を 5 0 ° C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温で水にて処理し、ベンゼン (6 0 × 2 m L) で抽出した。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させた。次いで、生成物を C o m b i f l a s h により精製して、中間体 6 6 . 6 C を得た。 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1 . 0 4 (s , 6 H) , 1 . 1 8 (s , 1 2 H) , 1 . 5 7 (t , $J = 7 . 1$ H z , 2 H) , 2 . 2 9 (t , $J = 7 . 1$ H z , 2 H) , 6 . 2 9 (m , 1 H) 。

【 0 7 4 2 】

【 化 2 2 0 】



10

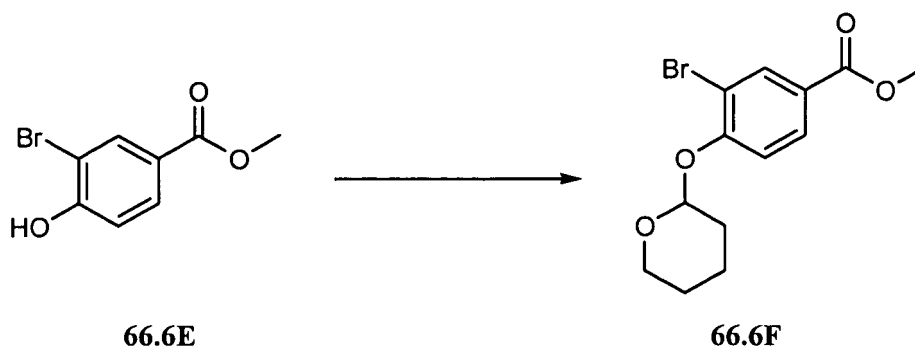
【 0 7 4 3 】

メチル 3-ブロモ-4-ヒドロキシベンゾエート (6 6 . 6 E) 。 3-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸 (6 6 . 6 D) (A l f a A e s a r、 A v o c a d o、 L a n c a s t e r から入手可能) (5 0 . 0 g、 2 3 1 m m o l) の $MeOH$ (3 0 0 m L) 攪拌溶液に、硫酸 (2 . 5 0 m L、 4 7 m m o l) の冷溶液を添加した。混合物を 8 0 ° C に加熱し、TLC によりモニタした。1 6 . 5 時間後、溶媒を除去し、反応混合物を $EtOAc$ で希釈した。有機相を飽和水性 $NaHCO_3$ で 2 回、塩水で 1 回注意深く洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過後、有機溶媒を真空中で除去して、白色固体 (収率 1 0 0 %) として 6 6 . 6 E を得、精製することなく用いた。

20

【 0 7 4 4 】

【 化 2 2 1 】



30

【 0 7 4 5 】

メチル 3-ブロモ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ベンゾエート (6 6 . 6 F) 。 6 6 . 6 E (3 8 g、 1 6 4 m m o l) 及び 3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (4 5 m L、 4 9 3 m m o l) の DCM (3 5 5 m L) 攪拌溶液に、4-メチルベンゼンスルホン酸水和物 (0 . 6 3 g、 3 . 3 0 m m o l) を添加した。混合物を室温で攪拌し、TLC によりモニタした。2 時間後、溶液を飽和重炭酸ナトリウム / 塩水 / 水 (1 : 1 : 2) の混合水溶液で洗浄した。水層をエーテルで 3 回抽出した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いで濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去した。粗物質をシリカゲル上で精製して (0 ~ 1 0 % ヘキサン中の $EtOAc$)、白色固体を得た。生成物を $MeOH$ から再結晶化させて、6 6 . 6 F (収率 9 0 %) を得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , $CDCl_3$) δ ppm 8 . 2 4 (1 H , d , $J = 2 . 0$ H z) , 7 . 9 3 (1 H , d d , $J = 8 . 6 , 2 . 0$ H z) , 7 . 1 7 (1 H , d , $J = 8 . 6$ H z) , 5 . 6 2 (1 H , t , $J = 2 . 5$ H z) , 3 . 9 0 (3 H , s) , 3 . 8 3 (1 H , t d ,

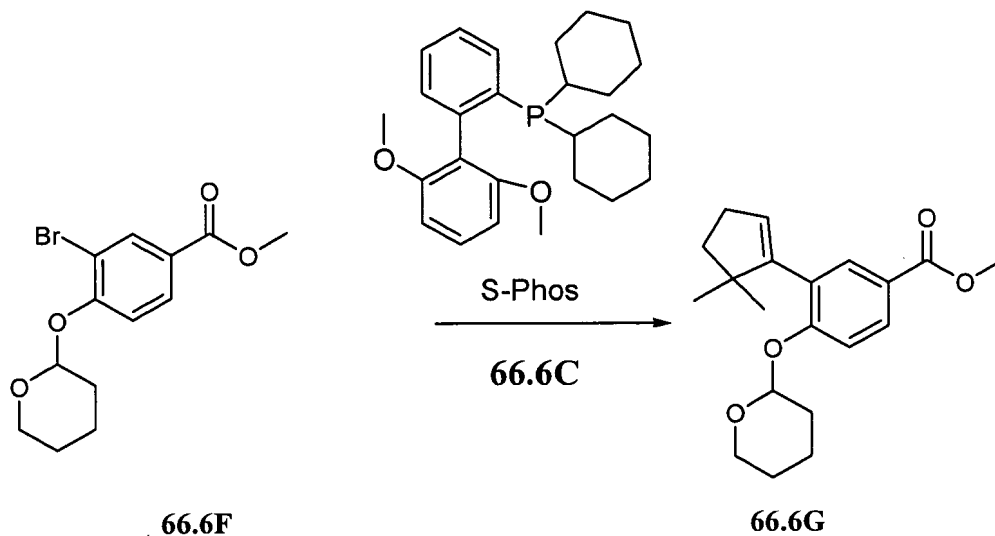
40

50

$J = 11.1, 2.9 \text{ Hz}$), 3.66 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.94 (1H, m), 1.79 (2H, m), 1.67 (1H, m).
)。

【0746】

【化222】

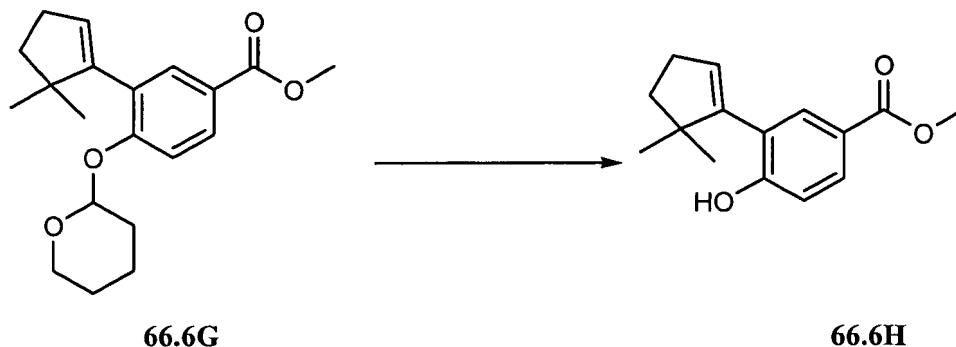


【0747】

メチル 3- (5, 5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル) -4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) ベンゾエート (66.6G)。DMF (70 mL) 及び水 (3.5 mL) 中の 66.6F (10.1 g、31.9 mmol)、粉碎した S-Phos (2.62 g、6.39 mmol)、酢酸パラジウム (0.72 g、3.2 mmol)、及び三塩基性リン酸カリウム (17.0 g、80.2 mmol) の攪拌混合物を、アルゴンで 3 回パージし、真空下に 3 回置いた。加熱前に、2- (5, 5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (66.6C) (8.50 g、38.3 mmol) を、シリンジを介して添加した。次いで、得られた混合物を 75°C に加熱した。21 時間後 (黒色溶液)、反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。有機層をまとめ、塩水で 2 回洗浄した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲル上で精製して (0~20% ヘキサン中 EtOAc)、固化した無色の油として 66.6G (収率 80%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz) (CDCl_3) δ ppm 7.91 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3 \text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$), 7.15 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 5.55 (1H, t, $J = 2.3 \text{ Hz}$), 5.49 (1H, t, $J = 2.9 \text{ Hz}$), 3.88 (3H, s), 3.82 (1H, td, $J = 11.1, 2.9 \text{ Hz}$), 3.64 (1H, m), 2.43 (2H, td, $J = 7.0, 2.3 \text{ Hz}$), 1.92 (5H, m), 1.69 (1H, m), 1.61 (2H, m), 1.09 (6H, d, $J = 13.7 \text{ Hz}$)。

【0748】

【化 2 2 3】



10

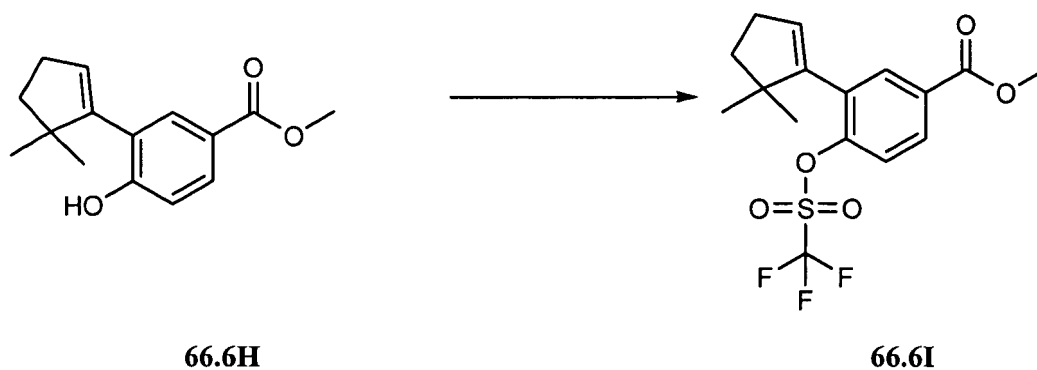
【0 7 4 9】

メチル 3- (5, 5-ジメチルシクロペンター 1-エニル) -4-ヒドロキシベンゾエート (66. 6H)。66. 6G (19. 0 g、57. 6 mmol) の MeOH (150 mL) 攪拌溶液に、PPTS (1. 46 g、5. 80 mmol) を添加した。混合物を 50℃ に加熱し、TLC によりモニタした。19 時間後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~15% ヘキサン中 EtOAc) 白色固体として 66. 6H (収率 90%) を得た。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) δ ppm 7. 89 (1H, dd, J=8. 6, 2. 0 Hz), 7. 79 (1H, d, J=2. 3 Hz), 6. 97 (1H, d, J=8. 6 Hz), 5. 87 (1H, s), 5. 81 (1H, t, J=2. 3 Hz), 3. 89 (3H, s), 2. 51 (2H, td, J=7. 1, 2. 5 Hz), 1. 94 (2H, t, J=7. 0 Hz), 1. 12 (6H, s)。

20

【0 7 5 0】

【化 2 2 4】



30

【0 7 5 1】

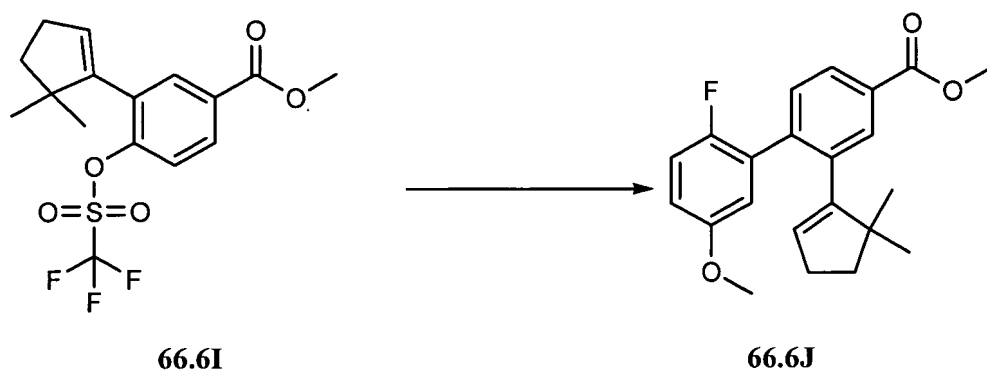
メチル 3- (5, 5-ジメチルシクロペンター 1-エニル) -4- (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) ベンゾエート (66. 6I)。66. 6H (6. 00 g、24. 4 mmol) の無水 DCM (35 mL) 攪拌溶液に、TEA (6. 80 mL、48. 9 mmol) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (0. 30 g、2. 5 mmol) を添加した。約 20 分後、N-フェニルビス(トリフルオロメタン)スルホンイミド (10. 5 g、29. 3 mmol) を複数回に分けて添加した。添加が完了し次第、溶液を室温で攪拌し、TLC によりモニタした。3 時間後、反応物を塩水で希釈し、DCM で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~10% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66. 6I (収率 88%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8. 02 (1H, dd, J=8. 6, 2. 0 Hz), 7. 94 (1H, d, J=2. 0 Hz), 7. 35 (1H, d, J=8. 6 Hz), 5. 80 (1H, t, J=2. 5 Hz), 3. 94 (3H, s), 2. 48 (2H, td, J=7. 0, 2. 3 Hz), 1. 91 (2H, t, J=7. 0 Hz), 1. 09 (6H, s)。

40

50

【0752】

【化225】



10

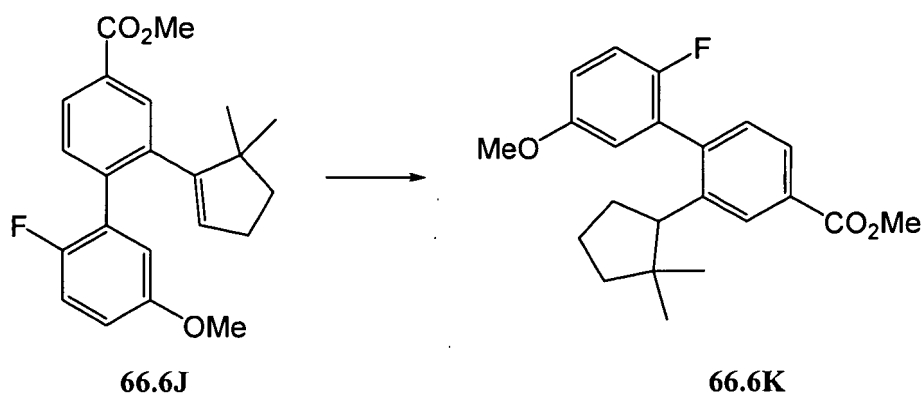
【0753】

66.6Jの合成。66.6I (8.71 g、23.0 mmol) のDMF (20 mL) 攪拌溶液に、2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸 (7.84 g、46.1 mmol) 及び炭酸カリウム (9.56 g、69.1 mmol)、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (2.67 g、2.31 mmol) を添加した。混合物を90℃に加熱した。15時間後、LCMにより反応が完了したことが示された。次いで、混合物を室温に冷却し、次いで水で希釈した。EtOAcで3回抽出した後、混合物を真空中で濃縮し、次いでシリカゲル上で精製して(0~10% EtOAc/ヘキサン)、固化した無色の油として66.6J (収率91%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98 (1H, dd, J=8.0, 1.8 Hz), 7.91 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.40 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.98 (1H, t, J=8.8 Hz), 6.85 (2H, m), 5.55 (1H, s), 3.95 (3H, s), 3.77 (3H, s), 2.27 (2H, td, J=7.0, 2.7 Hz), 1.68 (2H, t, J=7.0 Hz), 0.87 (6H, s)。

20

【0754】

【化226】



30

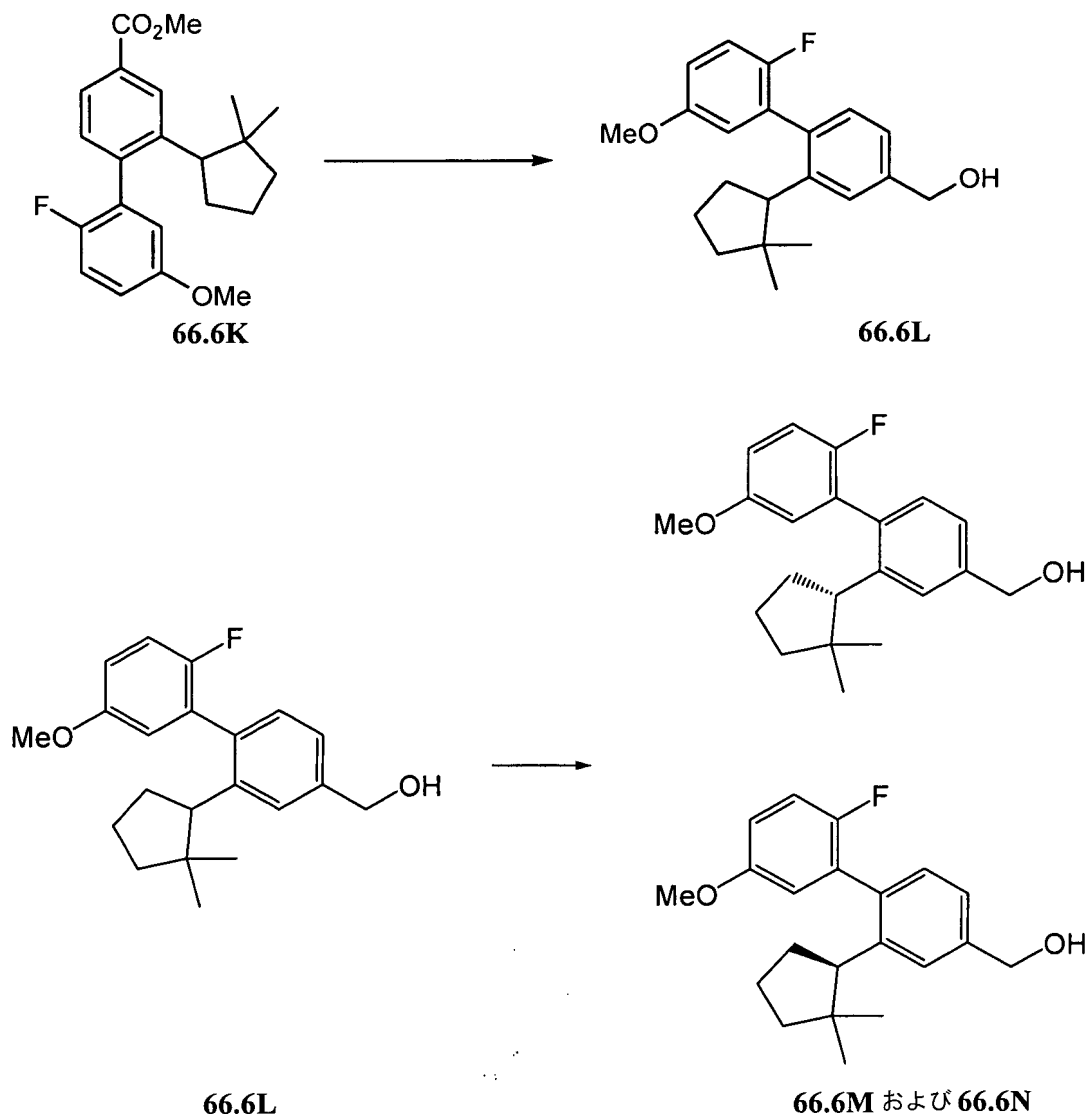
【0755】

23℃の、66.6Kの合成。66.6J (0.660 g、1.86 mmol) のMeOH (20.00 mL、1.86 mmol) 攪拌溶液に、Pd/C (0.0198 g、0.186 mmol) を添加した。反応物を水素 (0.00375 g、1.86 mmol) 雰囲気下で16時間攪拌した。次いで、反応混合物を濾過し、真空中で濃縮して、透明な油として66.6K (0.600 g、収率90.4%) を得た。

【0756】

40

【化 2 2 7】



10

20

30

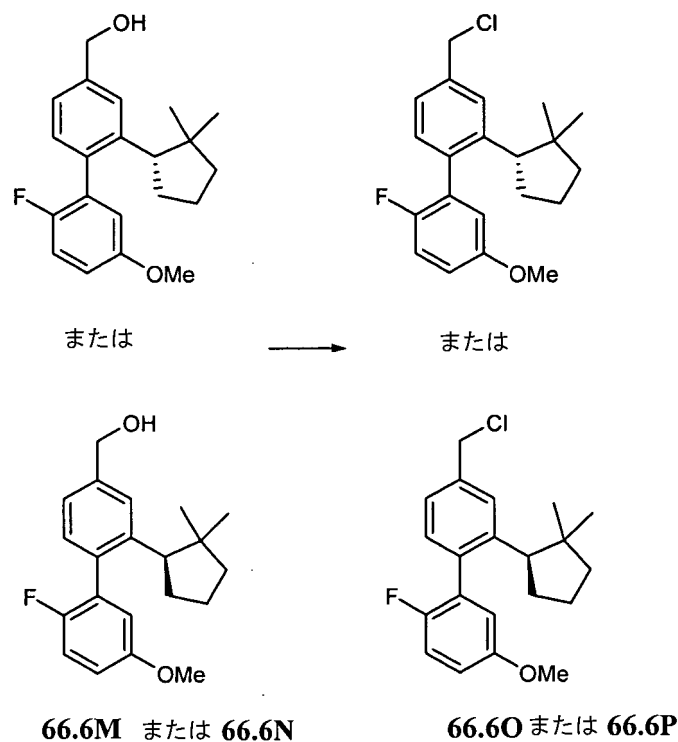
【0757】

66.6L、66.6M、及び66.6Nの合成。66.6K (0.500 g、1.4 mmol) のTHF (7.0 mL、1.4 mmol) 攪拌溶液に、0℃でLAH (1.4 mL、1.4 mmol) を添加した。添加後、反応物を1.5時間攪拌した。次いで、1 N NaOH (水溶液) を添加して、反応をクエンチし、次いで混合物をEtOAcで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。次いで、得られた生成物をシリカゲル上で精製して (0~20% EtOAc/ヘキサン)、66.6L (0.442 g、収率96%) を得た。66.6Lのキラル分離を、Chiralcel-OD (ヘキサン中3% IPA) 上で達成して、66.6M及び66.6Nを得た。両方の鏡像異性体を用いて、実施例の化合物を合成したところ、両方の鏡像異性体から活性化合物が得られた。しかしながら、ピーク2に対応する鏡像異性体から、最も活性の高い実施例の化合物が得られた。分析カラム (Chiralcel-OD (ヘキサン中2% IPA、45分) ピーク1-15.5分、ピーク2-38.0分)。 ^1H NMRは、キラルシフト試薬の非存在下で異なるピークを有する化合物の混合物を示した。理論に縛られるものではないが、ジメチルシクロペンタン置換基の立体的妨害に起因するビフェニル環系周りの束縛回転がアトロプ異性体を導く可能性があるとは仮定される。

40

【0758】

【化 2 2 8】



10

20

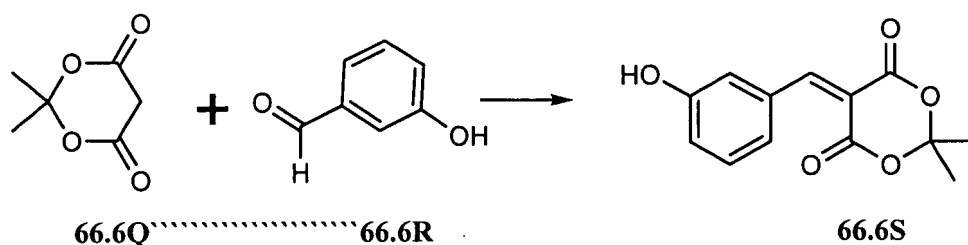
【0 7 5 9】

4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(66.6O)又は4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(66.6P)。塩化チオニル(1.5 mL、20 mmol)を、66.6M又は66.6N(3.280 g、10.0 mmol)のDCM(100 mL、10.0 mmol)及びDMF(0.77 mL、10.0 mmol)攪拌溶液に0℃で添加した。室温で2時間攪拌を続けた。次いで、反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲル上で精製して(0~10% ヘキサン中EtOAc)、透明な油として所望の生成物66.6O又は66.6P(3.00 g、収率87%)を得た。

30

【0 7 6 0】

【化 2 2 9】



40

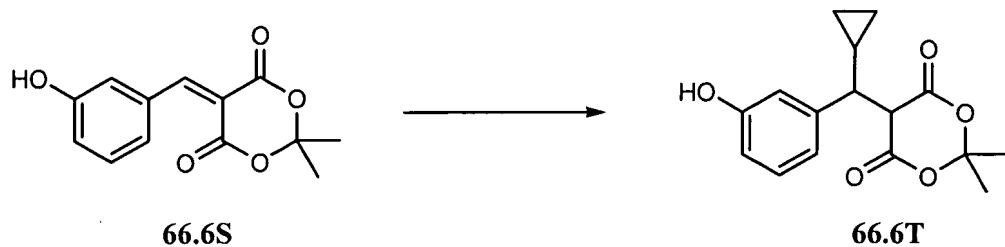
【0 7 6 1】

5-(3-ヒドロキシベンジリデン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(66.6S)。2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン66.6Q(Aldrichから入手可能)(28.8 g、200 mmol)を、85℃の、水(1000 mL)中の3-ヒドロキシベンズアルデヒド66.6R(Aldrichから入手可能)(24.4 g、200 mmol)の混合物に添加した。得られた混合物を2時間85℃で攪拌した。反応物を冷却し、次いで濾過して、黄色の固体として5-(3-ヒドロキシベンジリデン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン66.6S(41.4 g、収率83%)。

50

【0762】

【化230】



10

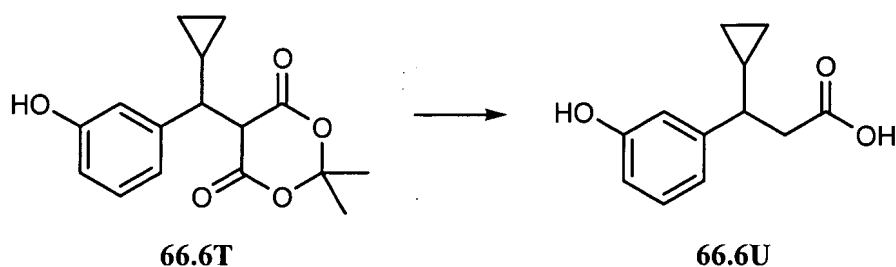
【0763】

5-(シクロプロピル(3-ヒドロキシフェニル)メチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(66.6T)。5-(3-ヒドロキシベンジリデン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン 66.6S(2.00g、8.06mmol)のTHF(25mL)溶液に、臭化シクロプロピルマグネシウム(Aldrichから入手可能)(0.5M、96.7mL、48.3mmol)を、0℃でカニユレを介して添加した。得られた不均質な混合物を室温に加熱し、30分攪拌し、1N 水性HClでクエンチした。水層をEtOAcで抽出した。まとめた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル上で精製して(10~35% EtOAc/ヘキサン)、黄色の油として5-(シクロプロピル(3-ヒドロキシフェニル)メチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン 66.6T(2.04g、収率87%)を得た。

20

【0764】

【化231】



30

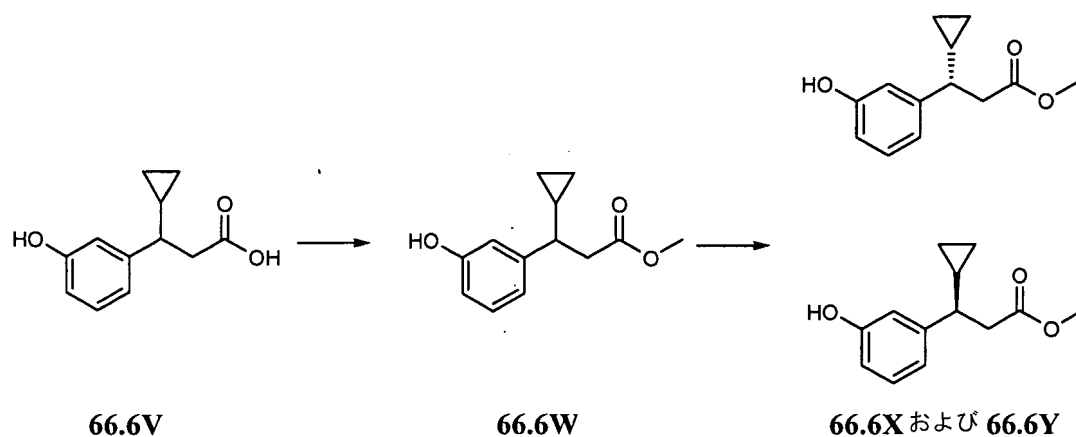
【0765】

3-シクロプロピル-3-(3-ヒドロキシフェニル)プロパン酸(66.6U)。DMF/水(10/1)(220mL)中の5-(シクロプロピル(3-ヒドロキシフェニル)メチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン 66.6T(14.64g、50.43mmol)を90℃で一晩加熱した。次いで、反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。まとめた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、透明な油として66.6U(10.40g、100%)を得た。

【0766】

40

【化 2 3 2】



10

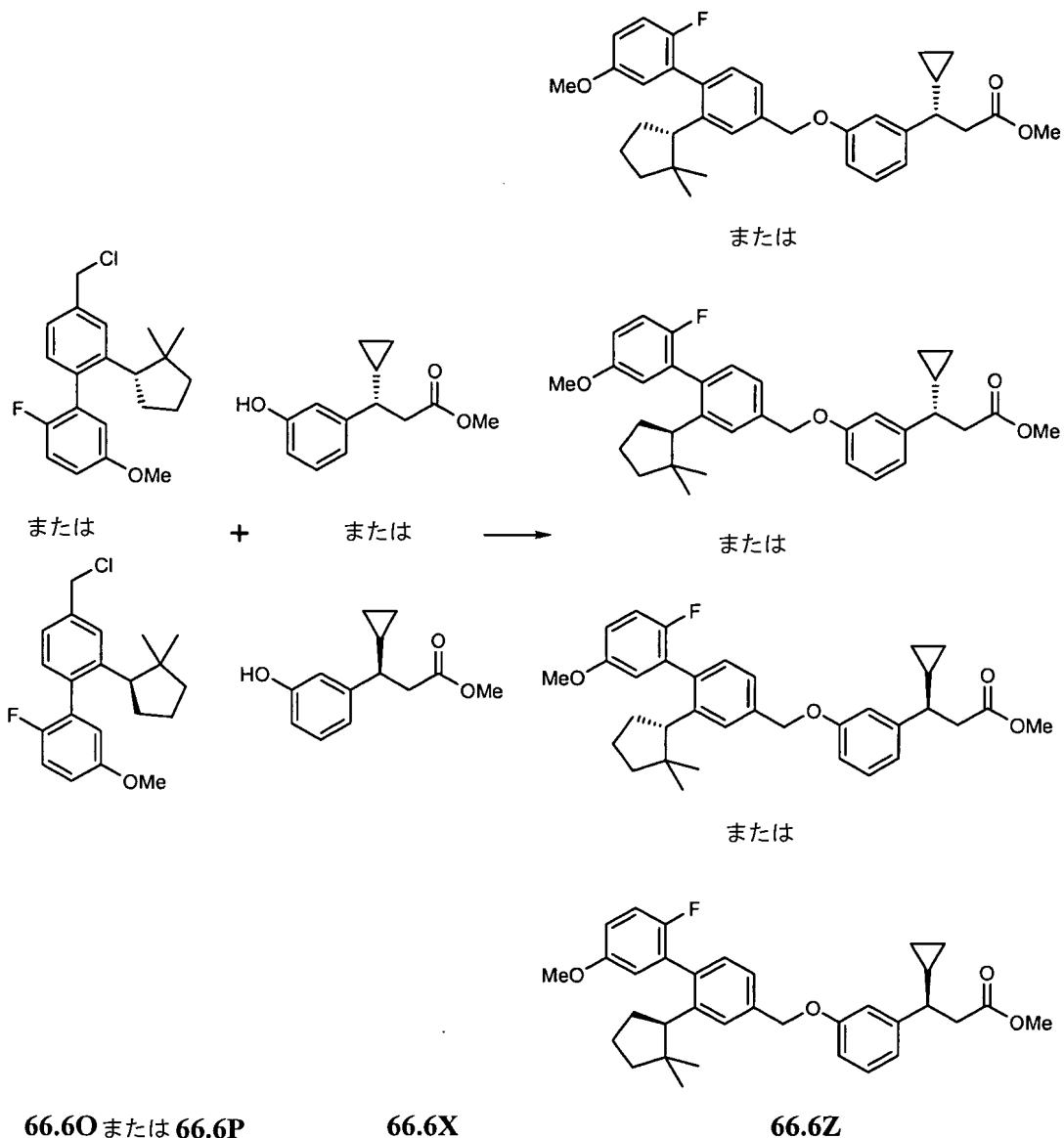
【0 7 6 7】

メチル 3-シクロプロピル-3-(3-ヒドロキシフェニル)プロパノエート (66.6W、66.6X、及び 66.6Y)。MeOH (15 mL) 中の 3-シクロプロピル-3-(3-ヒドロキシフェニル)プロパン酸 66.6V (1.2 g、5.8 mmol) を収容しているフラスコに、 H_2SO_4 (0.31 mL、5.8 mmol) を添加した。得られた混合物を一晩還流させながら攪拌した。反応物を濃縮し、combiflash クロマトグラフィーにより精製して (0~30% EtOAc/ヘキサン)、メチル 3-シクロプロピル-3-(3-ヒドロキシフェニル)プロパノエート 66.6W (1.2 g、94%) を得た。キラル分離を、Chiralcel-OD (ヘキサン中 3% IPA) 上で達成して、66.6X 及び 66.6Y を得た。ピーク 1 が所望の鏡像異性体であった。分析カラム (Chiralcel-OD (ヘキサン中 2% IPA-45 分実行) ピーク 1-22.5 分、ピーク 2-34.0 分)。

20

【0 7 6 8】

【化 2 3 3】



【0769】

メチル (3S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート (66.6Z)。66.6X (0.350 g、1.59 mmol) の DMF (20.00 mL、1.59 mmol) 攪拌溶液に、23℃で 66.6O または 66.6P (0.551 g、1.59 mmol)、続いて炭酸セシウム (1.04 g、3.18 mmol) を添加した。得られた混合物を 20 時間攪拌した。次いで、水を反応物に添加し、得られた混合物を EtOAc で抽出した。まとめた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上で精製して (0% ~ 20% EtOAc / ヘキサン)、6

10

20

30

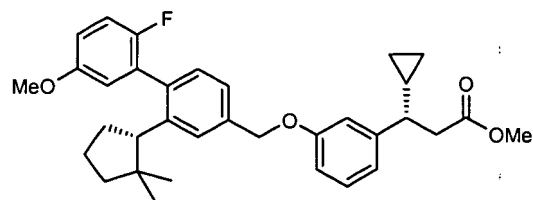
40

50

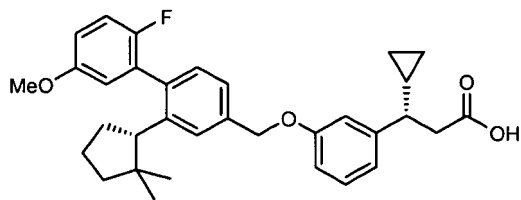
6. 6 Z (0.843 g、収率 100.0%) を得た。

【0770】

【化234】

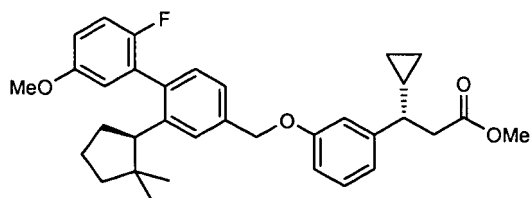


または

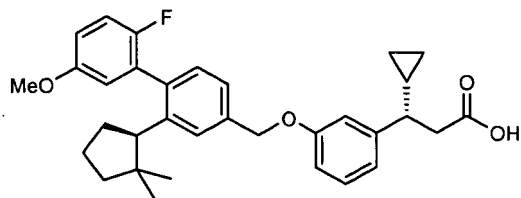


または

10

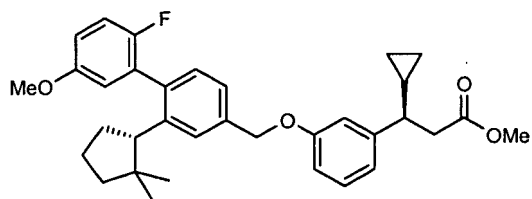


または

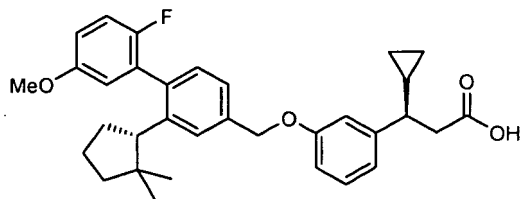


または

20

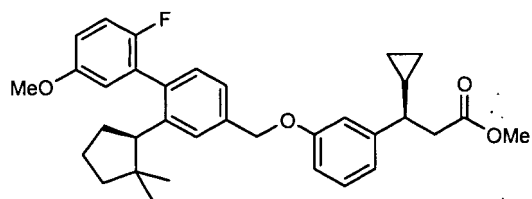


または

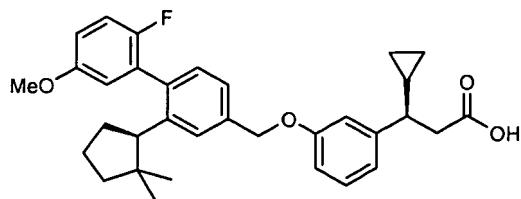


または

30



66.6Z



66.6

【0771】

(3S)-3-(cyclopropyl)-3-((3-((2-((1S)-2,2-dimethylcyclopentyl)-2'-fluoro-5'-(methyloxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid or (3S)-3-(cyclopropyl)-3-((3-((2-((1R)-2,2-dimethylcyclopentyl)-2'-fluoro-5'-(methyloxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid or (3R)-3-(cyclopropyl)-3-((3-((2-((1S)-2,2-dimethylcyclopentyl)-2'-fluoro-5'-(methyloxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid or (3R)-3-(cyclopropyl)-3-((3-((2-((1R)-2,2-dimethylcyclopentyl)-2'-fluoro-5'-(methyloxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid (66.6). 23°C of, 66.6Z (0.843 g, 1.6 mmol) of THF (25.00 mL, 30.5 mmol) and EtOH (25.00 mL, 1.6 mmol) stirring solution, LiOH (1.6 mL, 1.6 mmol) was added. The mixture was stirred at 23°C for 16 hours. The reaction mixture was concentrated under vacuum. Next, 1

40

50

N H C l を混合物に添加し、得られた混合物を E t O A c で抽出した。まとめた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上で精製して (0%~30% E t O A c /ヘキサン)、66.6 (0.7422 g、収率90%)を得た。MS E S I (n e g.) m / e : 515.2 (M-H)⁺。化合物66.5は66.6のジアステレオマーである、なぜなら66.6を調製するために用いられた頭基 (h e a d g r o u p) は66.5を合成するために用いられた頭基と同じであったが、用いられた尾基 (t a i l g r o u p) は異なっていたためである。

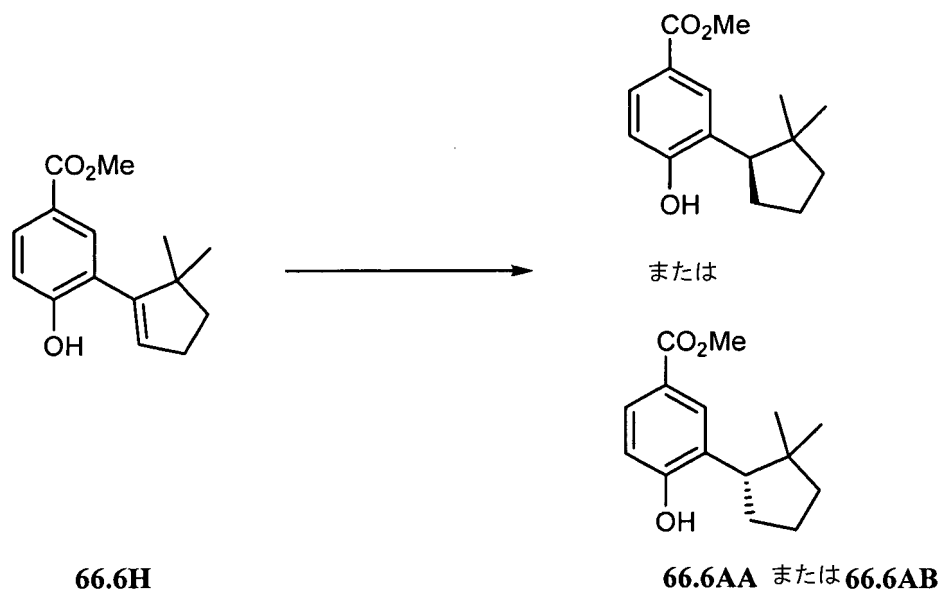
【0772】

66.6O又は66.6Pの不斉合成。以下の手順を、66.6Hを水素化して66.6AA又は66.6ABを形成するための高度にエナンチオ選択性である手順を用いて、

10

【0773】

【化235】



20

【0774】

(R)-メチル3-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-ヒドロキシベンゾエート (66.6AA) 又は (S)-メチル3-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-ヒドロキシベンゾエート (66.6AB)。Rh(COD)₂BF₄ (S t e r n C h e m i c a l、35138-22-8、137.2mg、0.338mmol) 及び (R)-1-[(S)-2-(R)-(ジタートブチルホスフィノ)フェロセニル]エチルビス-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)ホスフィン (S o l v i a s、S L-J210-1、302mg、0.3718mmol) の混合物を、N₂ 下で60分間T H F (300mL) 中で攪拌したところ、暗赤色溶液が形成された。得られた溶液に、メチル3-(5,5-ジメチルシクロペンター-1-エニル)-4-ヒドロキシベンゾエート 66.6H (41.64g、168.98mmol) 及びT E A (10mol%、2.35mL、16.9mmol) を添加した。得られた溶液にH₂ (200psi) を3回

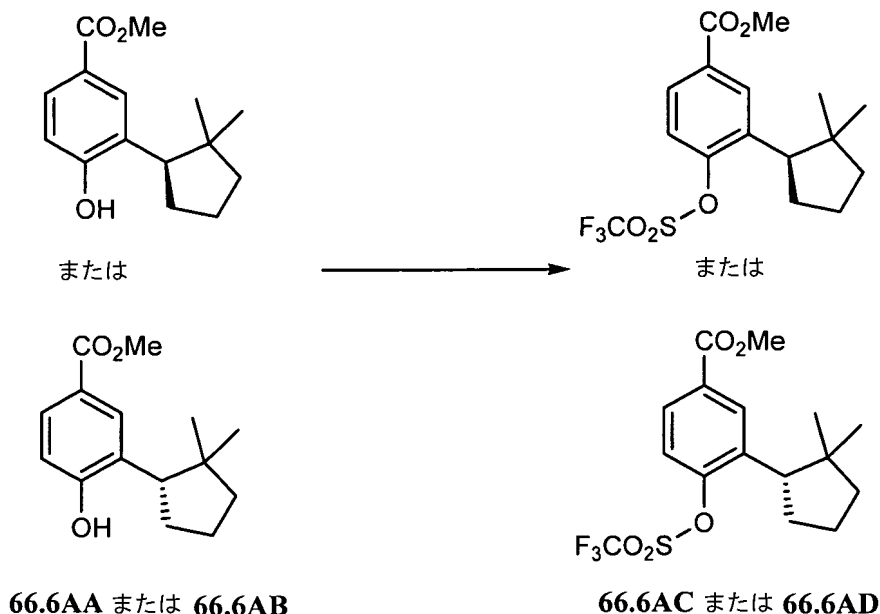
30

40

【0775】

注入し、室温/200psiで2時間攪拌した。次いで、得られた混合物を、シリカゲルの短いプラグに通過させ、1:1 ヘキサン/E t O A c で溶出し、続いて濃縮して、白色固体として所望の生成物を得た (変換率98.9A%、収率99%(41.6g)、99%ee)。

【化 2 3 6】



10

【0 7 7 6】

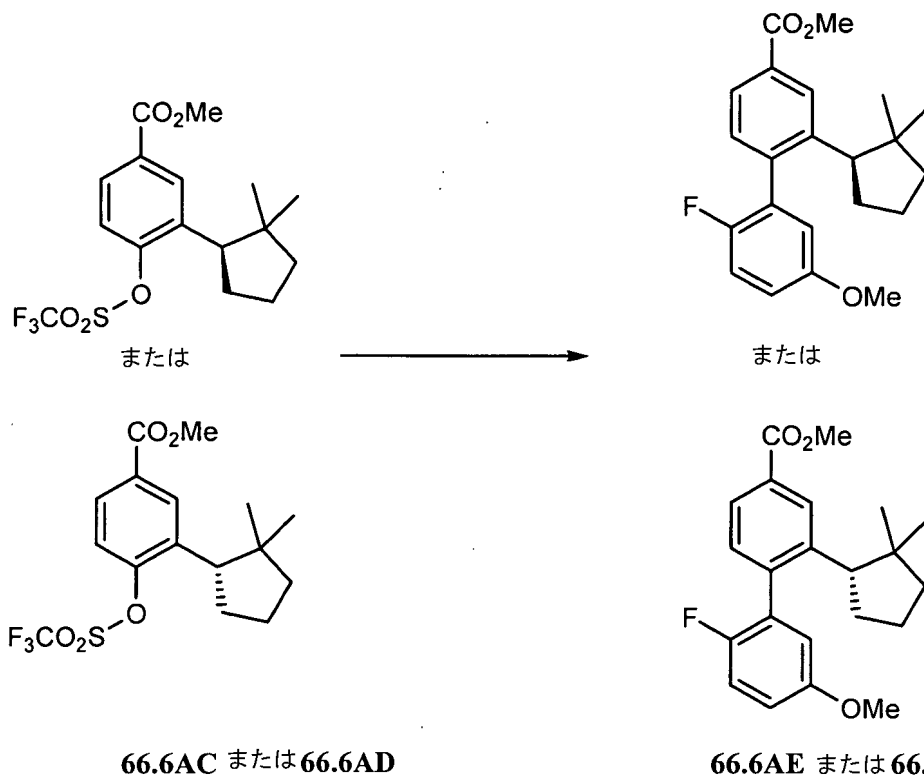
(R)－メチル 3－(2, 2－ジメチルシクロペンチル)－4－(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート又は (S)－メチル 3－(2, 2－ジメチルシクロペンチル)－4－(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート (66. 6AC 又は 66. 6AD)。23℃の、(R)－メチル 3－(2, 2－ジメチルシクロペンチル)－4－ヒドロキシベンゾエート又は (S)－メチル 3－(2, 2－ジメチルシクロペンチル)－4－ヒドロキシベンゾエート (66. 6AA 又は 66. 6AB) (18. 00 g、72 mmol) の DCM (181 mL、72 mmol) 攪拌溶液に、TEA (12 mL、87 mmol) 及び触媒量の DMA P を添加した。次いで、N－フェニルトリフルイミド (28 g、80 mmol) を混合物に添加し、室温で 16 時間攪拌を続けた。反応物を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上で精製して (0～10% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66. 6AC 又は 66. 6AD を得た ((27. 7 g、収率 100%)

20

30

【0 7 7 7】

【化 2 3 7】



10

20

【0 7 7 8】

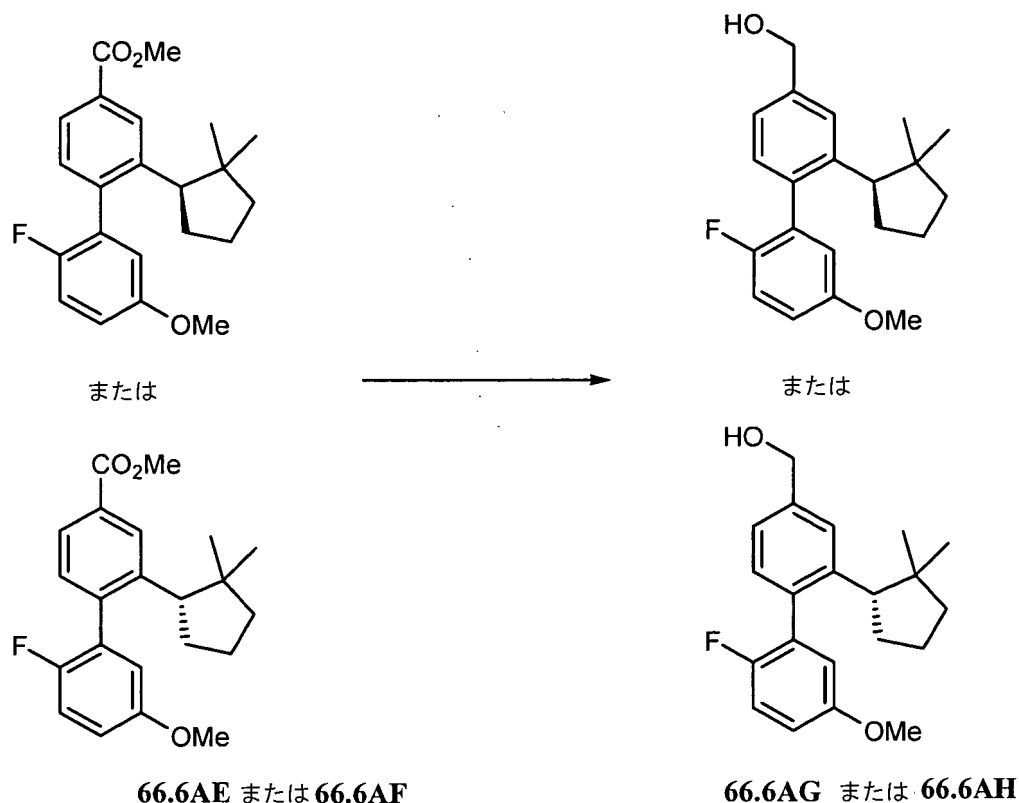
メチル 2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート又はメチル 2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66.6AE 又は 66.6AF)。(S)-メチル 3-((2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート又は (R)-メチル 3-((2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート (66.6AC 又は 66.6AD) (28.5 g、75 mmol) の DMF (375 mL、75 mmol) 攪拌溶液に、23℃で、2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸 (19 g、112 mmol) (Aldrich から市販)、炭酸カリウム (31 g、225 mmol)、及び次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (4 g、4 mmol) を添加した。混合物を 90℃ に加熱した。攪拌を 20 時間続け、その後反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。有機層をまとめ、塩水で 2 回洗浄した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲル上で精製して (0~10% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66.6AE 又は 66.6AF を得た (25.00 g、収率 94%)。MS ESI (pos.) m/e : 357.1 (M+H)⁺。

30

40

【0 7 7 9】

【化 2 3 8】



10

20

【0780】

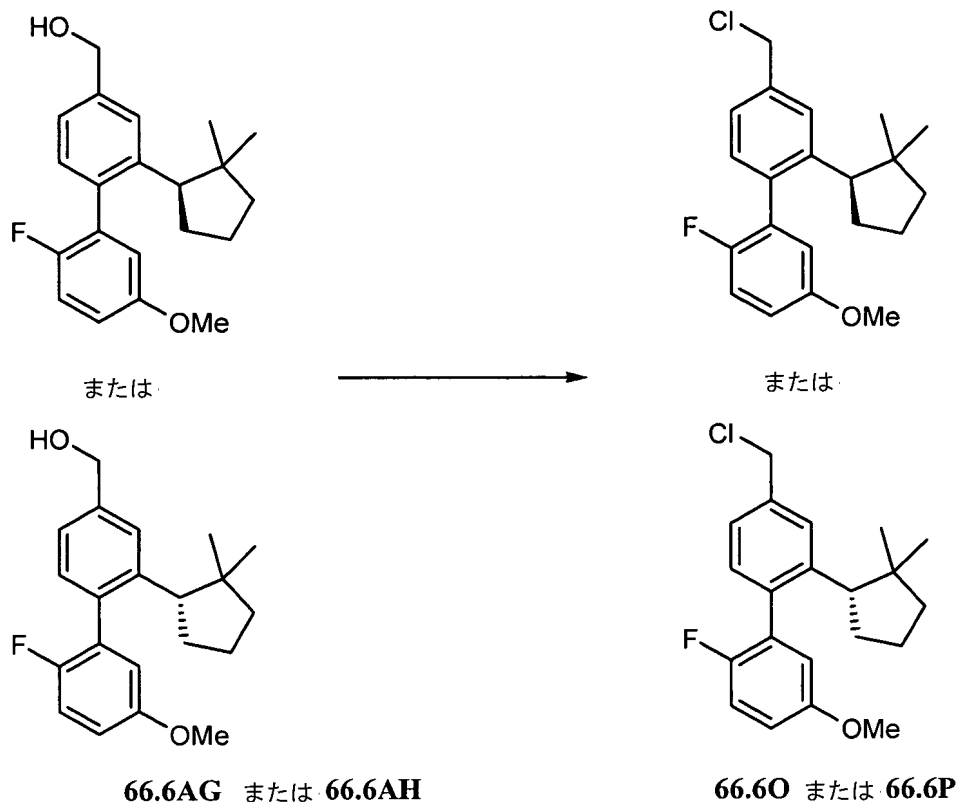
(2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール又は(2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(66.6AG又は66.6AF)。メチル2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート又はメチル2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(66.6AE又は66.6AF)(29.50g、83mmol)のTHF(414mL、83mmol)攪拌溶液に、0℃で、LAH(124mL、124mmol)を添加した。攪拌を2時間続けた。次いで、水性1N NaOHを添加し、反応をクエンチし、次いで混合物をEtOAcで抽出した。まとめた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上で精製して(0~20% ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.6AG又は66.6AH(23.66g、収率87%)を得た。MS ESI(pos.)m/e:346.1(M+H₂O)⁺。

30

【0781】

40

【化 2 3 9】



10

20

【0782】

4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(66.6O又は66.6P)。0℃の、2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール又は(2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(66.6AG又は66.6AH)(23.66g、72mmol)のDCM(360mL、72mmol)及びDMF(0.56mL、7.2mmol)攪拌溶液に、塩化チオニル(11mL、144mmol)を添加した。室温で1時間攪拌を続けた。次いで、反応物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.6O又は66.6P(23.0g、収率92%)を得た。MS ESI(pos.)m/e:364.1(M+H₂O)⁺。

30

【0783】

((3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は((3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は((3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は((3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.7)。MS ESI(neg.)m/e:995.5(2M-H)⁺、497.3(M-H)⁺。

40

【0784】

50

66.7 (66.8) のジアステレオマー。MS ESI (neg.) m/e : 995.5 (2M-H)⁺、497.4 (M-H)⁺。

【0785】

(3S)-3-(3-((2-シクロヘプチル-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸又は(3R)-3-(3-((2-シクロヘプチル-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸(66.9)。MS ESI (neg.) m/e : 995.5 (2M-H)⁺、497.3 (M-H)⁺。

【0786】

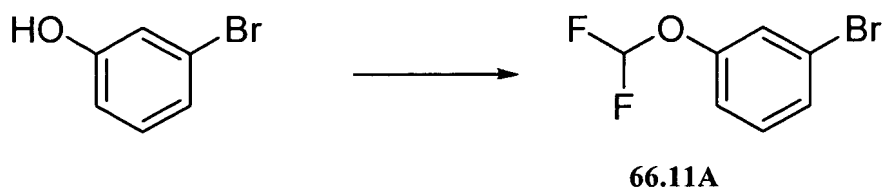
(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(6,6-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(6,6-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.10)。MS ESI (neg.) m/e : 527.2 (M-H)⁺。

【0787】

(実施例66.11)

【0788】

【化240】

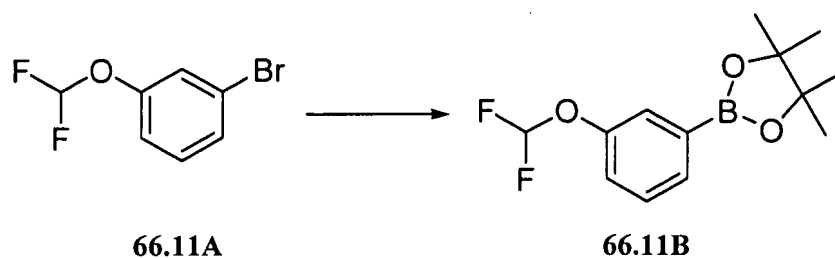


【0789】

1-ブロモ-3-(ジフルオロメトキシ)ベンゼン(66.11A)。3-ブロモフェノール(Sigma Aldrichから入手可能)(1.28g、7.39mmol)のDMF(12.0mL)溶液に、ナトリウム2-クロロ-2,2-ジフルオロアセテート(Sigma Aldrichから入手可能)(2.82g、18.49mmol)及び炭酸セシウム(4.82g、14.79mmol)を添加した。反応混合物を100℃に加熱した。反応物から気体が放出されたので注意が必要である。2時間後、反応物を室温に冷却し、次いでEtOAcで希釈し、水、次いで塩水で洗浄し、EtOAcで3回再抽出した。まとめた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して(0~5%ヘキサン中EtOAc)、油として66.11Aを得(収率61%)、更に精製することなく用いた。

【0790】

【化241】

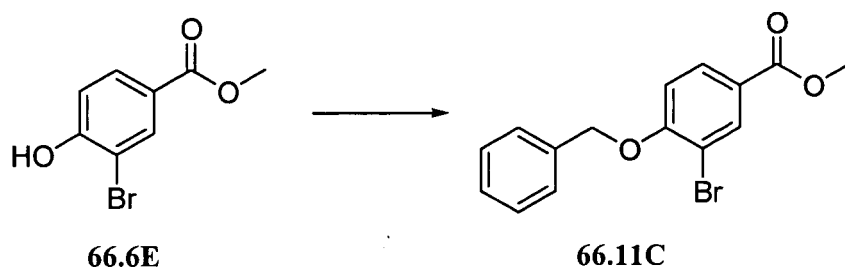


【0791】

2-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(66.11B)。無水1,4-ジオキサン(10.0mL)中の、66.11A(1.00g、4.50mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.26g、4.95mmol)、酢酸カリウム(1.34g、13.70mmol)、及びジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロリドパラジウム(II)DCM付加物(0.17g、0.23mmol)の攪拌混合物を、アルゴンで3回バージし、真空下に3回置いた。混合物を100℃に加熱し、LC-MS及びTLCによりモニタした。21時間後、反応物を室温に冷却し、次いでCeliteを通して濾過した。有機溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.11B(0.41g、34%)を得た。

【0792】

【化242】

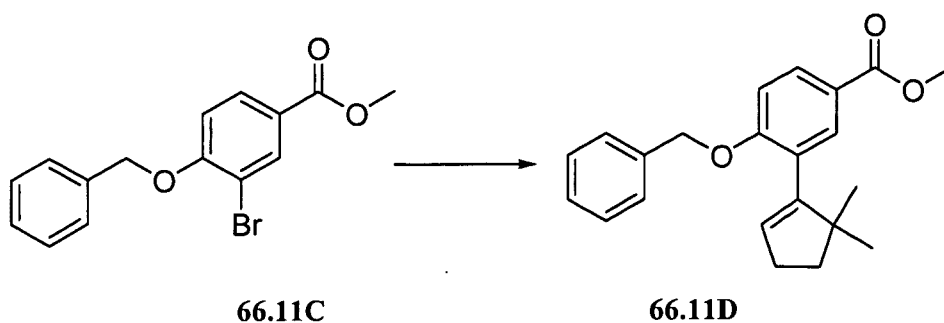


【0793】

メチル4-(ベンジルオキシ)-3-ブロモベンゾエート(66.11C)。66.6E(53.2g、230mmol)のDMSO(45.0mL)溶液に、1-(プロモメチル)ベンゼン(35.6mL、299mmol)を添加した。氷水浴中で冷却した後、炭酸セシウム(128g、391mmol)を混合物に注意深く添加し、混合物を室温に加温した。一晩攪拌した後、混合物を水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。有機層をまとめ、次いで塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去して、白色固体として66.11Cを得た。

【0794】

【化243】



【0795】

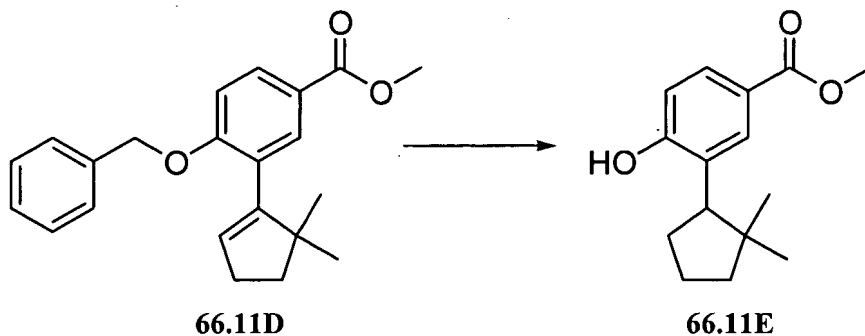
メチル4-(ベンジルオキシ)-3-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)ベンゾエート(66.11D)。DMF(28.0mL)及び水(1.50mL)中の、66.11C(3.75g、11.66mmol)、粉碎したS-Phos(0.96g、2.33mmol)、酢酸パラジウム(0.26g、1.17mmol)、及び三塩基

性リン酸カリウム（6.19 g、29.17 mmol）の攪拌混合物を、アルゴンで3回パージし、真空下に3回置いた。加熱前に、2-（5，5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル）-4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン（66.6C）（3.11 g、13.99 mmol）を、シリンジを介して添加し、次いで混合物を75℃に加熱した。21時間後（黒色溶液）、反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。まとめた有機層を塩水で2回洗浄した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲル上で精製して（0～10% ヘキサン中EtOAc）、無色の油として66.11D（3.03 g、77%）を得た。MS ESI（pos.）m/e：337.0（M+H）⁺。

【0796】

【化244】

10



20

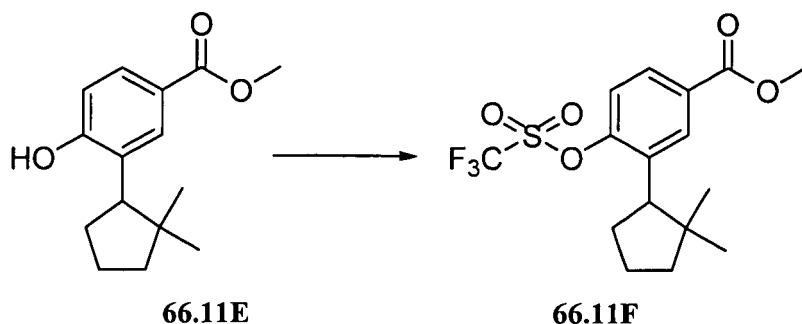
【0797】

メチル3-（2，2-ジメチルシクロペンチル）-4-ヒドロキシベンゾエート（66.11E）。MeOH（25.0 mL）中に66.11D（3.03 g、9.0 mmol）を収容しているフラスコに、パラジウム、10重量%、活性炭（0.48 g、0.45 mmol）上を添加した。パージ後、混合物を室温で水素雰囲気下にて攪拌した。反応物をTLC及びLC-MSによりモニタした。27.5時間後、反応物をCeliteを通して濾過した。濃縮後、残留物を0～50%のヘキサン中EtOAcを用いてシリカゲル上で精製して、固化した無色の油として66.11E（1.99 g、89%）を得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃） δ ppm 7.91（1H，d，J=2.3 Hz），7.79（1H，dd，J=8.4，2.2 Hz），6.82（1H，d，J=8.2 Hz），5.54（1H，s），3.90（3H，s），3.17（1H，dd，J=10.4，8.0 Hz），2.17（1H，m），2.04（1H，m），1.92（1H，m），1.81（1H，m），1.68（2H，m），1.06（3H，s），0.72（3H，s）。

30

【0798】

【化245】



40

【0799】

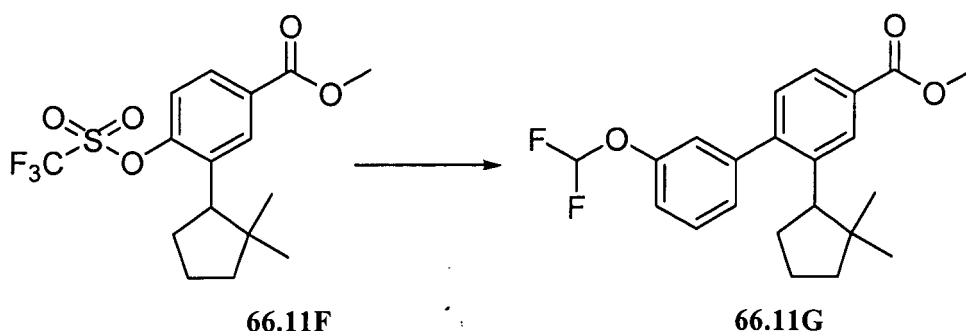
メチル3-（2，2-ジメチルシクロペンチル）-4-（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）ベンゾエート（66.11F）。66.11E（0.93 g、3.74 mmol）

50

1) の無水DCM (10.0 mL) 攪拌溶液に、TEA (1.1 mL、7.89 mmol) 及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン (46.2 mg、0.378 mmol) を添加した。約20分後、N-フェニルービス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (1.61 g、4.51 mmol) を複数回に分けて添加した。添加が完了し次第、溶液を室温で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタした。3.5時間後、反応物を塩水で希釈し、DCMで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、0~10%のヘキサン中EtOAcを用いて、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、無色の油として66.11F (1.21 g、85%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.08 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.95 (3H, s), 3.21 (1H, dd, J = 9.8, 8.4 Hz), 2.14 (2H, m), 1.95 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.69 (2H, m), 1.02 (3H, s), 0.70 (3H, s)。

【0800】

【化246】

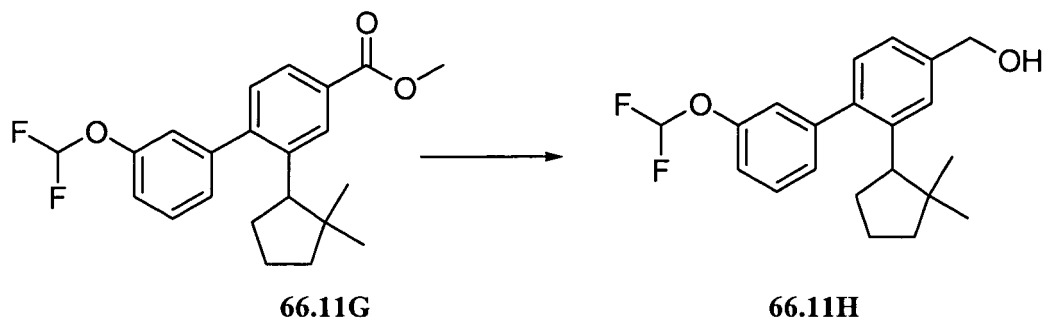


【0801】

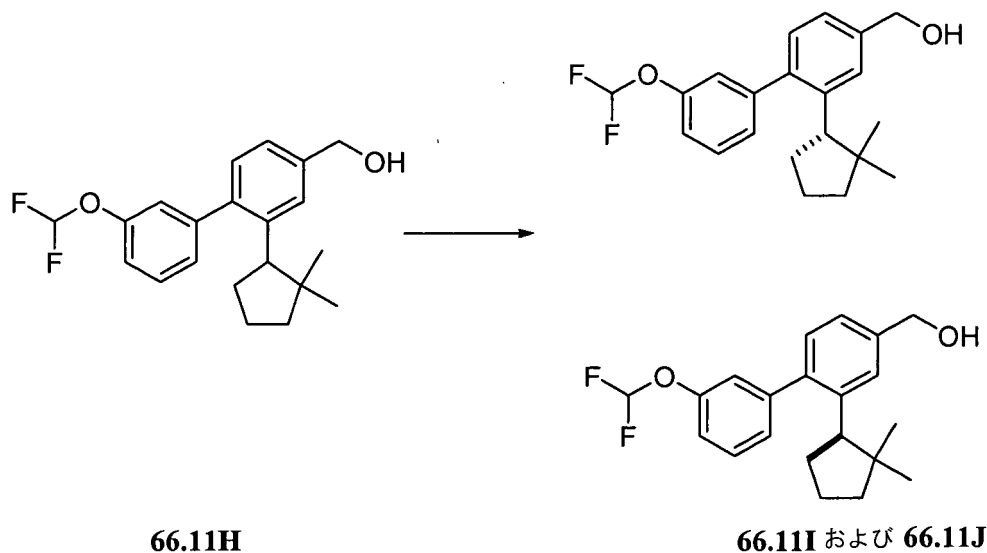
メチル3'-((ジフルオロメチル)オキシ)-2-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニルー4-カルボキシレート (66.11G)。無水DMF (5.0 mL) 中の、66.11F (0.48 g、1.26 mmol)、粉碎したS-Phos (104.8 mg、0.255 mmol)、酢酸パラジウム (29.1 mg、0.130 mmol)、及び三塩基性リン酸カリウム (0.6727 g、3.17 mmol) の攪拌混合物を、アルゴンでパージし、真空下に置いた (3回繰り返した)。加熱前に、66.11B (0.512 g、1.89 mmol) をシリンジを介して添加し、次いで混合物を75℃に加熱した。16時間後、反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。まとめた有機層を塩水で2回洗浄した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲル上で精製して (0~20% ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.11G (308.9 mg、65%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.11 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.44 (1H, m), 7.28 (1H, m), 7.16 (2H, m), 7.07 (1H, s), 6.57 (1H, t, J = 7.5 Hz), 3.97 (3H, s), 3.10 (1H, t, J = 9.4 Hz), 2.13 (2H, m), 1.90 (1H, m), 1.73 (1H, m), 1.61 (1H, m), 1.38 (1H, ddd, J = 12.6, 9.4, 7.6 Hz), 0.75 (3H, s), 0.58 (3H, s)。

【0802】

【化 2 4 7】



10



20

【0803】

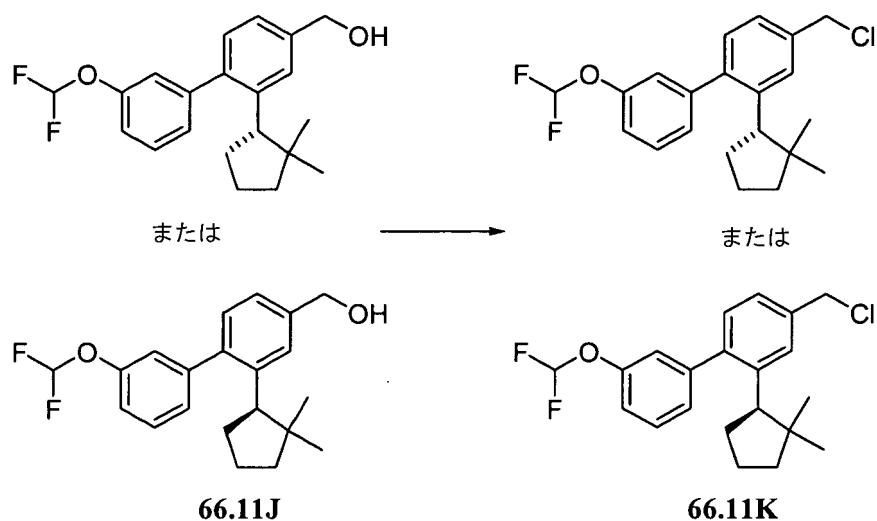
(3'-((ジフルオロメチル)オキシ)-2-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(66.11H)。66.11G(308.9mg、0.82mmol)の無水THF(8.0mL)冷却溶液に、0℃の、LAH、1.0MのTHF(1.70mL、1.70mmol)溶液を滴下した。添加が完了し次第、反応物を0℃に維持し、TLC及びLC-MSによりモニタした。45分後、1N NaOHを添加して、反応をクエンチした。得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ゲル60、0%~50%ヘキサン中EtOAcで溶出)により精製した。所望の生成物を含有する画分をまとめ、濃縮して、無色の油として66.11H(261.6mg、92%)を得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.41(2H, m), 7.26(1H, m), 7.21(1H, m), 7.14(2H, m), 7.05(1H, s), 6.55(1H, t, J=7.5Hz), 4.76(2H, m), 3.07(1H, dd, J=10.3, 8.6Hz), 2.10(2H, m), 1.86(1H, m), 1.71(1H, m), 1.55(1H, ddd, J=12.7, 8.1, 4.9Hz), 1.37(1H, ddd, J=12.5, 9.5, 7.6Hz), 0.75(3H, s), 0.60(3H, s)。66.11Hのキラル分離を、Chiralcel-OD(ヘキサン中3% IPA)上で達成して、66.11I(ピーク1)及び66.11J(ピーク2)を得た。両方の鏡像異性体を用いて実施例の化合物を合成したところ、両方の鏡像異性体から活性化化合物が得られた。ピーク2に対応する鏡像異性体からより活性の高い実施例の化合物が得られた。

30

40

【0804】

【化 2 4 8】



10

【0 8 0 5】

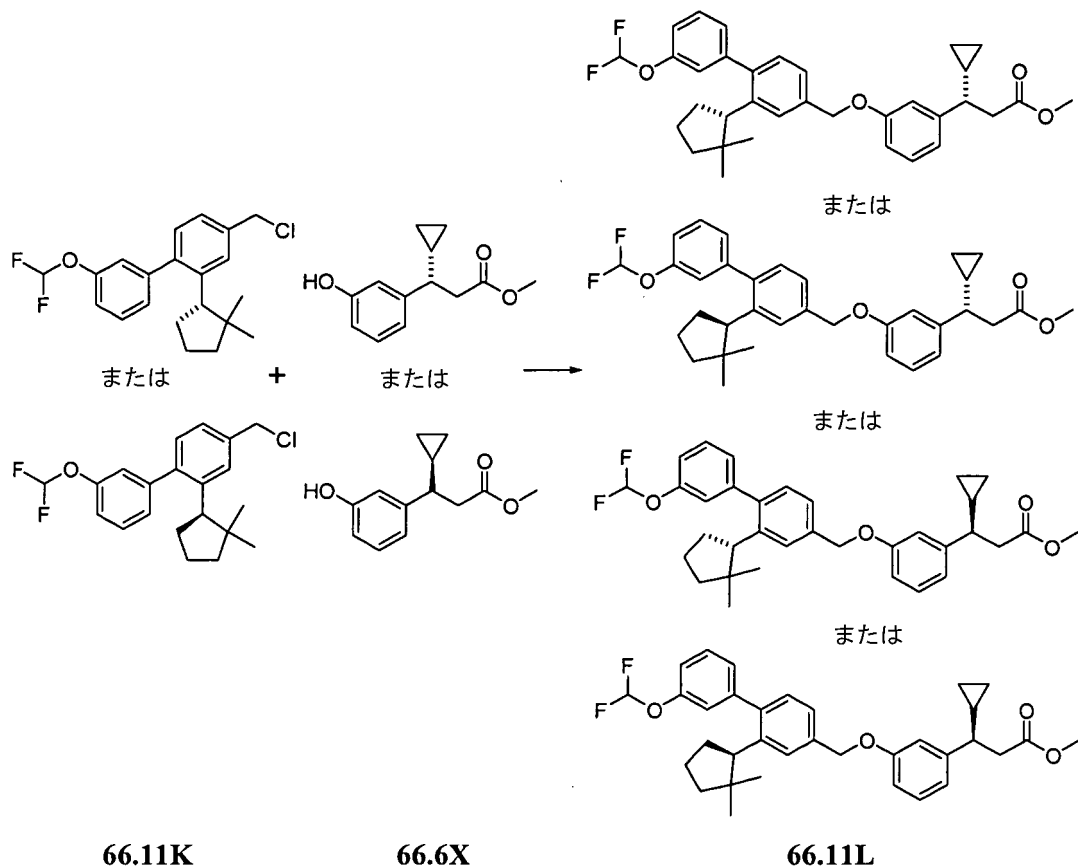
4-(クロロメチル)-3'-((ジフルオロメチル)オキシ)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-3'-((ジフルオロメチル)オキシ)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル (66.11K)。66.11J (112.7 mg、0.325 mmol) の無水DCM (4.0 mL) 及び無水DMF (0.03 mL) 溶液に、0℃で塩化チオニル (0.06 mL、0.823 mmol) を添加した。得られた溶液を室温に加熱し、TLC及びLCMSによりモニタした。45分後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~5% EtOAc/ヘキサン)、66.11K (99.5 mg、84%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.42 (2H, m), 7.25 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.19 (1H, m), 7.11 (2H, dd, J=7.8, 2.0 Hz), 7.03 (1H, s), 6.54 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.66 (2H, m), 3.04 (1H, dd, J=10.4, 8.4 Hz), 2.14 (2H, m), 1.88 (1H, m), 1.73 (1H, m), 1.54 (2H, ddd, J=12.7, 8.2, 4.9 Hz), 1.41 (1H, m), 0.73 (3H, s), 0.56 (3H, s)。

20

30

【0 8 0 6】

【化 2 4 9】

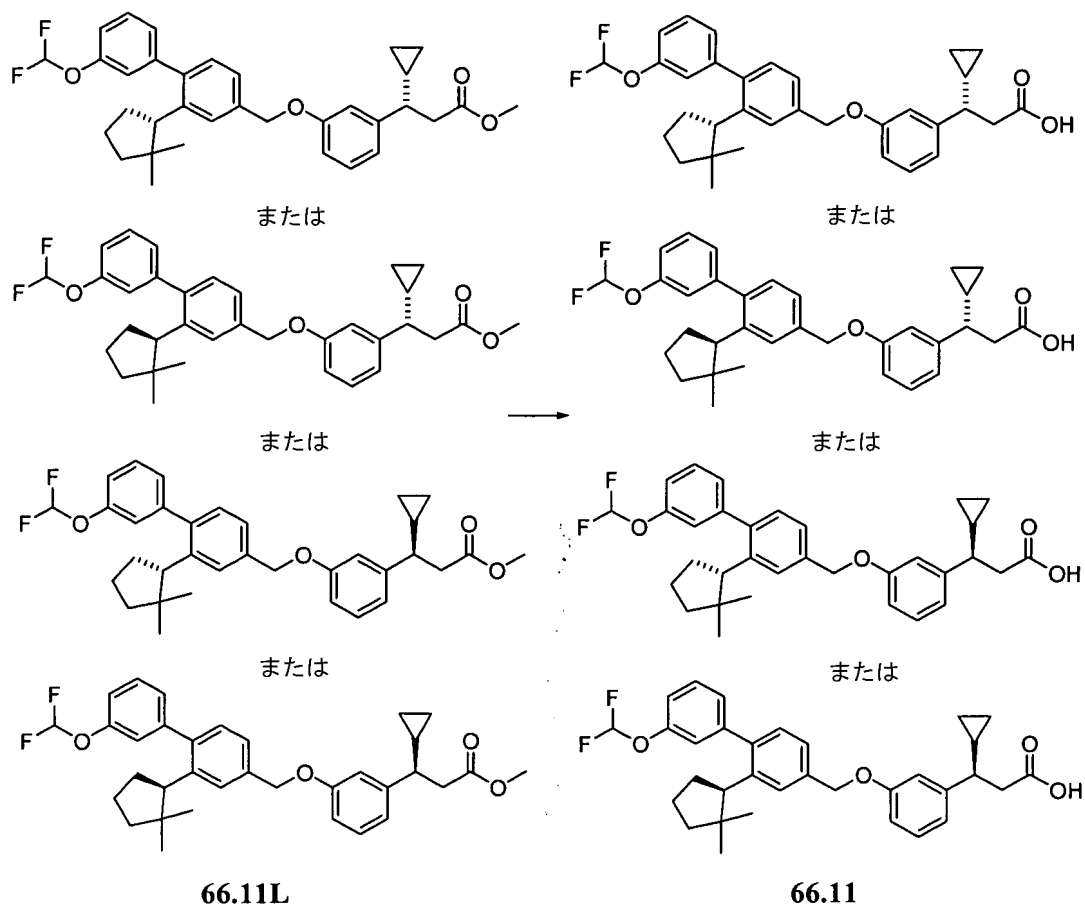


【0807】

メチル (3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((3' - ((ジフルオロメチル) オキシ) - 2 - ((1 S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((3' - ((ジフルオロメチル) オキシ) - 2 - ((1 R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((3' - ((ジフルオロメチル) オキシ) - 2 - ((1 S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((3' - ((ジフルオロメチル) オキシ) - 2 - ((1 R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート (66.11L)。無水DMF (1.0 mL) 中に66.6X (0.0156 g, 0.0708 mmol) を収容しているバイアルに、炭酸セシウム (0.0299 g, 0.0918 mmol) を添加した。混合物を室温で10分間攪拌し、次いで66.11K (0.0297 g, 0.0814 mmol) を添加した。22時間後、反応物を水で希釈し、次いでEtOAcで5回抽出した。次いで、まとめた有機層を塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。固体を濾し取り、溶媒を濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~50% EtOAc/ヘキサン)、66.11L (20.5 mg, 53%) を得た。

【0808】

【化 2 5 0】



【0 8 0 9】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((3'-(ジフルオロメチル)オキシ)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシフェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-((3-((3'-(ジフルオロメチル)オキシ)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((3'-(ジフルオロメチル)オキシ)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((3'-(ジフルオロメチル)オキシ)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシフェニル)プロパン酸(66.11)。2M NaOH(0.3mL)、THF(0.5mL)、及びMeOH(0.5mL)のプレミックス溶液を、66.11L(0.0205g、0.0374mmol)を収容しているバイアルに添加した。この溶液を室温で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタした。24時間後、混合物を水で希釈し、1Mの水性HCl溶液で酸性化し、次いでEtOAcで5回抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~40% EtOAc/ヘキサン)、66.11(12.8mg、64%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.45(2H, m), 7.32(1H, dd, J=7.8, 2.0Hz), 7.28(3H, m), 7.15(2H, m), 7.04(1H, s), 6.93(3H, m), 6.54(1H, t, J=7.8Hz), 5.10(2H, s), 3.05(1H, dd, J=10.4, 8.4Hz), 2.86(2H, m), 2.44(1H, m), 2.13(2H, m), 1.87(1H, m), 1.73(1H, m), 1.52(1H, ddd, J=

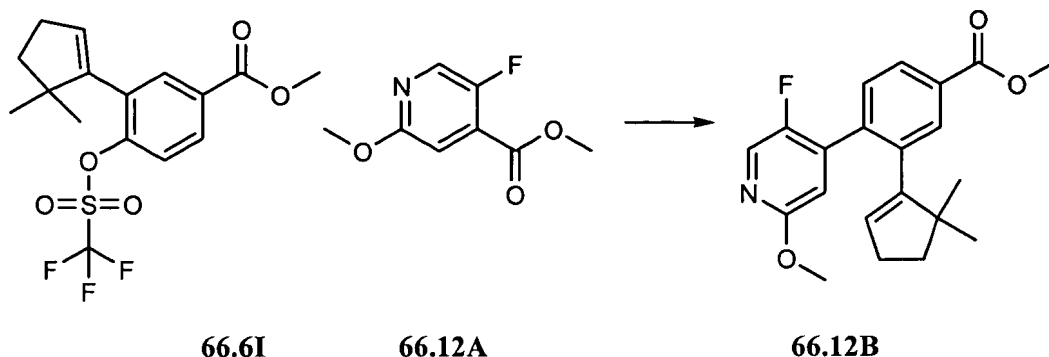
12.7, 8.2, 4.9 Hz), 1.40 (1H, m), 1.09 (1H, m), 0.69 (3H, s), 0.65 (4H, m), 0.49 (1H, m), 0.30 (1H, dq, $J=9.7, 4.8$ Hz), 0.16 (1H, dq, $J=9.9, 4.8$ Hz)。MSESI (neg.) m/e: 532.9 (M-H)⁺。

【0810】

(実施例66.12)

【0811】

【化251】



10

【0812】

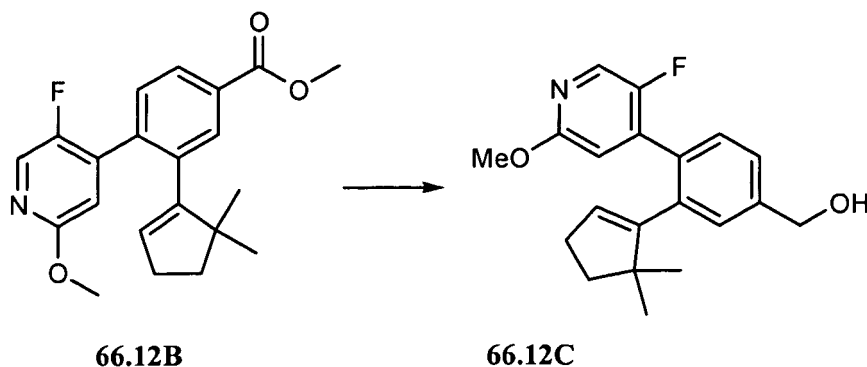
メチル3-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)ベンゾエート(66.12B)。メチル3-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート 66.6I (404mg、1068 μmol)を含むフラスコに、Pd(PPh₃)₄ (123mg、107 μmol)、炭酸カリウム (443mg、3203 μmol)、5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イルボロン酸 66.12A (456mg、2669 μmol、Asymchemから市販)を添加した。次いで混合物を脱気し、DMF (3mL)を添加した。反応物を87℃で一晩攪拌し、EtOAc及び水で後処理(work up)した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~50% EtOAc/ヘキサン)により、メチル3-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)ベンゾエート 66.12B 295 mg (78%)を得た。

20

30

【0813】

【化252】



40

【0814】

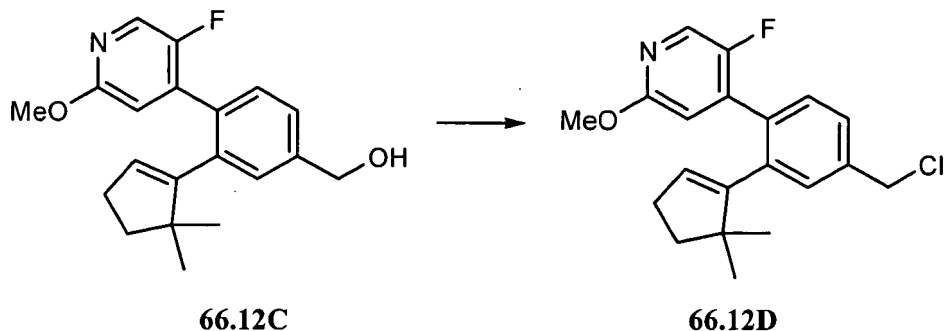
(3-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)フェニル)メタノール(66.12C)。メチル3-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)ベンゾエート 66.12B (295mg、830 μmol)にTHFを添加した。混合物を0℃に冷却し、LAH (1660 μL、1660 μmol)を滴下した。

50

反応物を室温で1時間攪拌し、水及び少量のロッシェル塩溶液でクエンチした。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、油として（3-（5，5-ジメチルシクロペンター1-エニル）-4-（5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル）フェニル）メタノール66.12C（201mg）（74%）を得た。

【0815】

【化253】

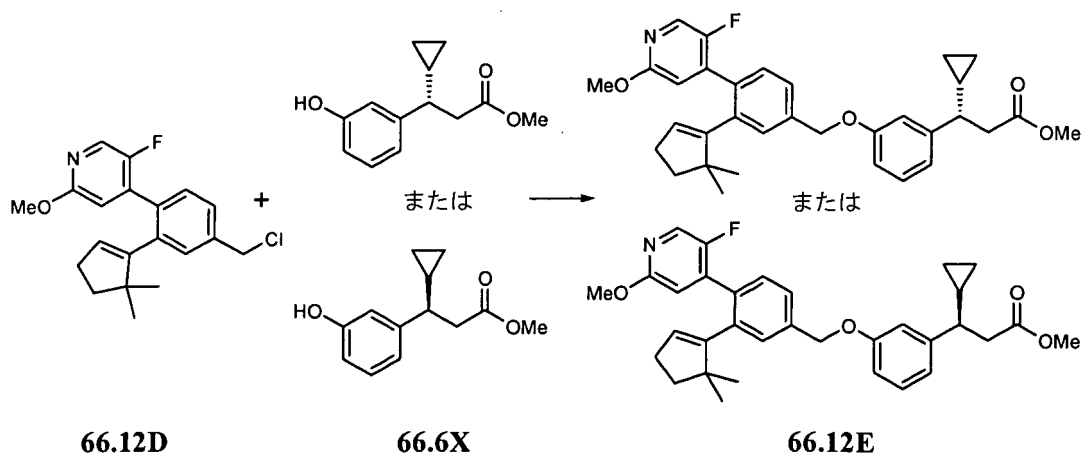


【0816】

4-（4-（クロロメチル）-2-（5，5-ジメチルシクロペンター1-エニル）フェニル）-5-フルオロ-2-メトキシピリジン（66.12D）。（3-（5，5-ジメチルシクロペンター1-エニル）-4-（5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル）フェニル）メタノール66.12C（34.5mg、105μmol）に、DCM（1.1mL）及びDMF（8.2μL、105μmol）、続いて塩化チオニル（15μL、211μmol）を氷浴中で添加した。次いで、反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を濃縮し、シリカゲル上で直接精製して、油として4-（4-（クロロメチル）-2-（5，5-ジメチルシクロペンター1-エニル）フェニル）-5-フルオロ-2-メトキシピリジン66.12D（36mg）（99%）を得た。

【0817】

【化254】



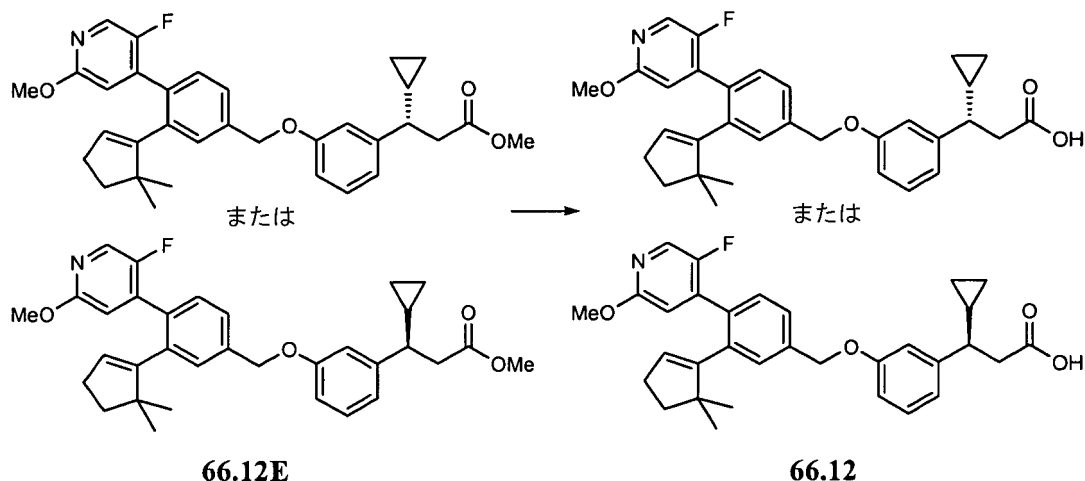
【0818】

（3S）-メチル3-（3-（3-（5，5-ジメチルシクロペンター1-エニル）-4-（5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル）ベンジルオキシ）フェニル）-3-シクロプロピルプロパノエート又は（3R）-メチル3-（3-（3-（5，5-ジメチルシクロペンター1-エニル）-4-（5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル）ベンジルオキシ）フェニル）-3-シクロプロピルプロパノエート（66.12E）。4-（4-（クロロメチル）-2-（5，5-ジメチルシクロペンター1-エニル）フェニル）-5-フルオロ-2-メトキシピリジン 66.12D（36mg、104μmol）及び炭酸セシウム（41mg、125μmol）を収容しているフラスコに、6

6. 6 X (23 mg、104 μmol) の DMF 溶液を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。水を添加し、続いて EtOAc で抽出した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、油として 66. 12 E 53 mg (96%) を得た。

【0819】

【化255】



10

【0820】

(3S)-3-(3-(3-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)ベンジルオキシ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸又は(3R)-3-(3-(3-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)ベンジルオキシ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸(66. 12)。66. 12 Eを含むフラスコに、1 mL THF、0. 5 mL MeOH及び0. 5 mL 1 N LiOHを添加した。混合物を一晩攪拌した。1 N HClを添加して、pHを約4に調整した。次いで、反応物を EtOAc で抽出した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色固体として 66. 12 (46 mg) (89%) を得た。MS ESI (neg.) m/e : 514. 2 (M-H)⁺。

20

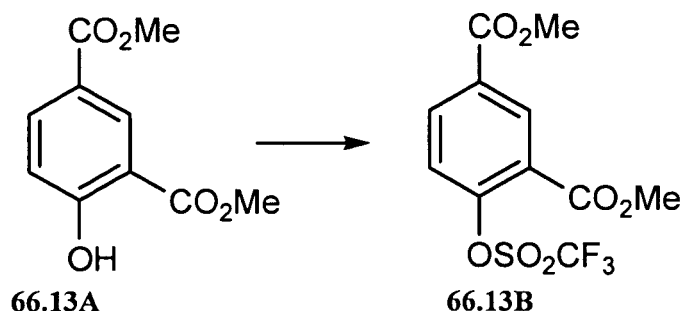
30

【0821】

(実施例 66. 13)

【0822】

【化256】



40

【0823】

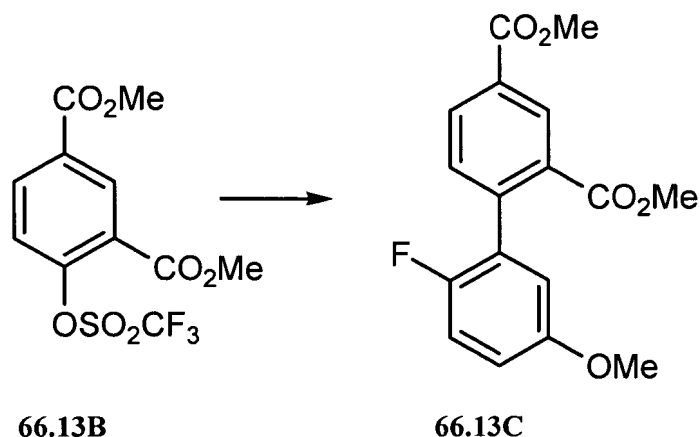
ジメチル 4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)イソフタレート(66. 13 B)。ジメチル 4-ヒドロキシイソフタレート 66. 13 A (Chem Service から市販) (37. 7 g、179 mmol) の DCM (256 mL、179 mmol) 攪拌溶液に、23 °C の、TEA (30 mL、215 mmol) 及び触媒量の DMAP を添加した。次いで、N-フェニルトリフルイミド (70 g、197 mmol) を添加し、室温で 21 時間攪拌を続けた。溶媒を除去し、残留物をシリカゲル上で精製して (0~10%

50

ヘキサン中EtOAc)、無色の油として、66.13B ジメチル4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)イソフタレート(59.00g、収率96%)を得た。MS ESI(pos.) m/e: 360.0 (M+H₂O)⁺、343.0 (M+H)⁺。

【0824】

【化257】



10

【0825】

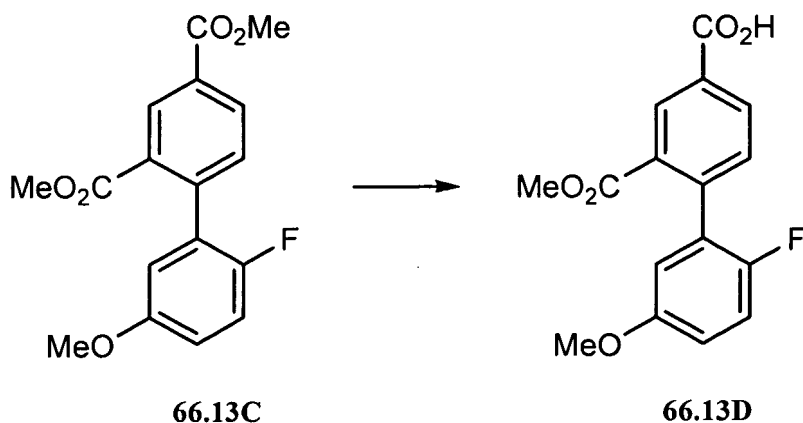
ジメチル2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2,4-ジカルボキシレート(66.13C)。23℃の、ジメチル4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)イソフタレート 66.13B(39.00g、114mmol)のDMF(228mL、114mmol)攪拌溶液に、2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸(29g、171mmol)(Aldrichから市販)、炭酸カリウム(47g、342mmol)、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(9.2g、8.0mmol)を添加した。混合物を90℃に加熱し、攪拌を18時間続けた。反応物を室温に冷却した。水を反応物に添加し、得られた混合物をEtOAcで抽出した、有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~20% EtOAc/ヘキサン)、透明な油としてジメチル2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2,4-ジカルボキシレート 66.13C(32.00g、収率88%)を得た。MS ESI(pos.) m/e: 319.1 (M+H)⁺。

20

30

【0826】

【化258】



40

【0827】

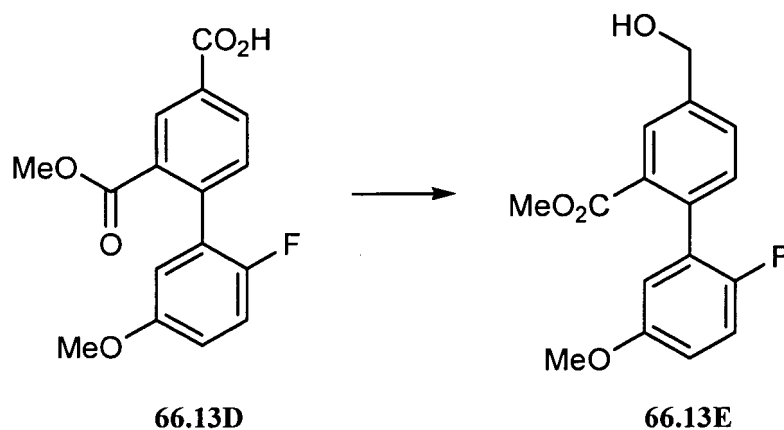
2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((メチルオキシ)カルボニル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸(66.13D)。0℃の、66.13C(36.50g、115mmol)のTHF(70.0mL、854mmol)及びMeOH(70.0mL、1730mmol)攪拌溶液に、水酸化カリウム(63mL、126mmol)

50

1) をゆっくりと添加して、温度を 6℃未満に維持した。反応混合物を室温に加温し、攪拌を 15 時間続けた。反応混合物を真空中で濃縮した。1 N HCl を水相に添加し、得られた混合物を EtOAc で抽出した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮して、白色固体として 2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((メチルオキシ)カルボニル)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボン酸 66.13D (35.00 g、収率 100%) を得た。MS ESI (pos.) m/e: 322.1 (M+H₂O)⁺、305.0 (M+H)⁺。

【0828】

【化259】

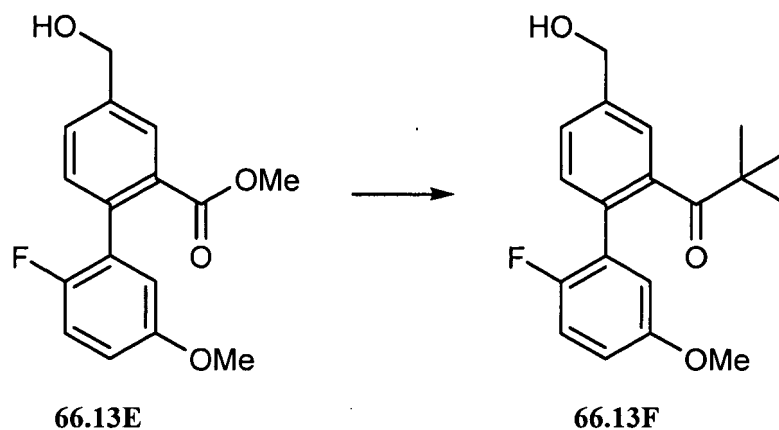


【0829】

メチル 2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-2-カルボキシレート (66.13E)。0℃の、2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((メチルオキシ)カルボニル)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボン酸 66.13D (35.60 g、117 mmol) の THF (1170 mL、117 mmol) 攪拌溶液に、ボラン-THF (234 mL、234 mmol) を添加した。反応物を 23℃に加温し、6 時間攪拌を続けた。次いで、混合物を真空中で濃縮した。1 N HCl を反応物に添加し、混合物を EtOAc で抽出した。まとめた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上で精製して (0~40% ヘキサン中 EtOAc)、透明な油としてメチル 2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-2-カルボキシレート 66.13E (30.00 g、収率 88%) を得た。MS ESI (pos.) m/e: 308.0 (M+H₂O)⁺、291.1 (M+H)⁺。

【0830】

【化260】

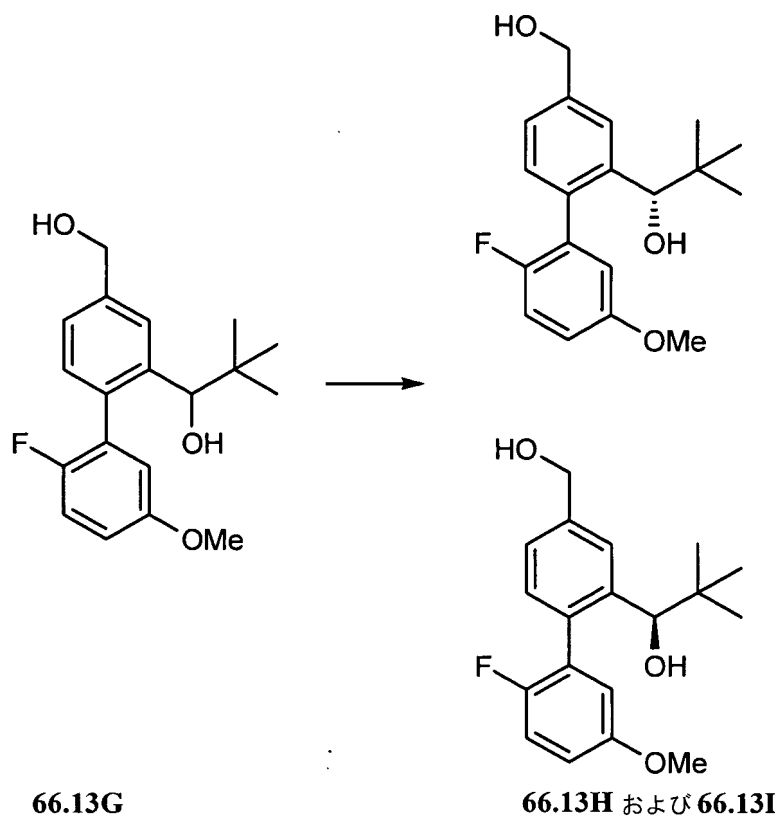
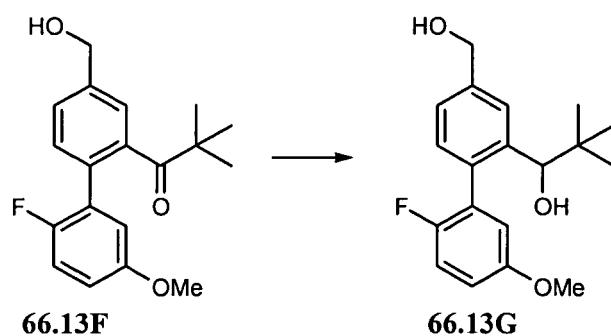


【0831】

1-(2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノン(66.13F)。-78℃の、メチル2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキシレート 66.13E(2.00g、7mmol)のTHF(138mL、7mmol)攪拌溶液に、*t*-ブチルリチウム(ペンタン中1.7M、9mL、14mmol)を添加した。3時間攪拌を続けた。塩化アンモニウムの飽和溶液を添加して、反応をクエンチし、得られた混合物をEtOAcで抽出した。まとめた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~20% EtOAc/ヘキサン)、透明な油として1-(2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノール 66.13F(2.00g、収率92%)を得た。MS ESI(pos.) *m/e*: 334.1 (M+H₂O)⁺、317.2 (M+H)⁺。

【0832】

【化261】



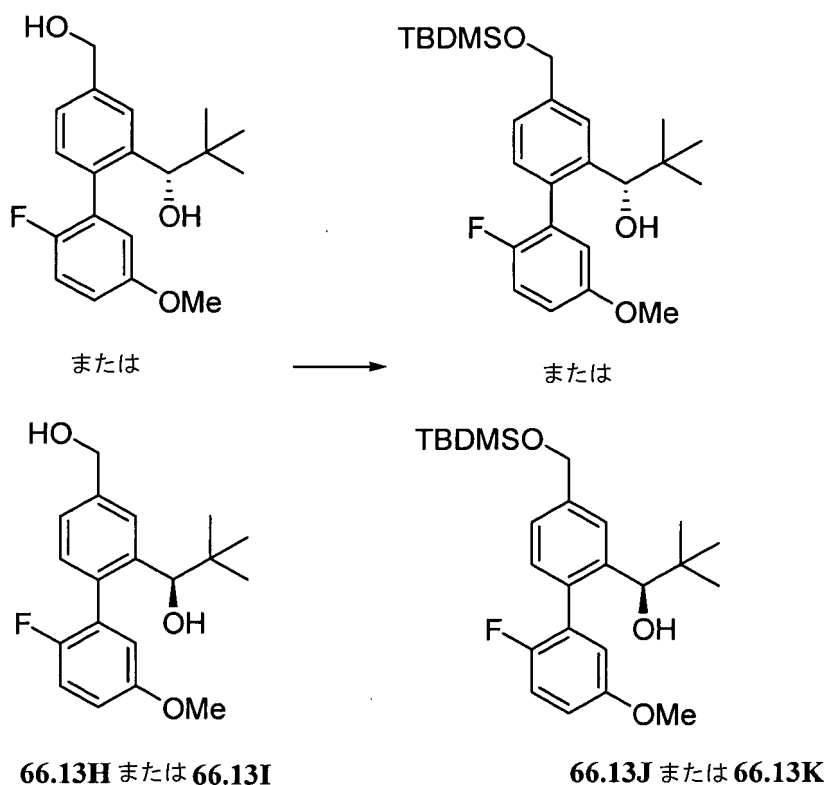
【0833】

1-(2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノール(66.13G)、

並びに (1R) - 1 - (2' - フルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1 - プロパノール、及び (1S) - 1 - (2' - フルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1 - プロパノール (66. 13H 及び 66. 13I)。0℃の、1 - (2' - フルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1 - プロパノール 66. 13F (2. 00 g、6. 3 mmol) の THF (63 mL、6. 3 mmol) 攪拌溶液に、LAH (1. 0 M の THF、13 mL、13 mmol) を添加した。2 時間攪拌を続けた。1 N NaOH (水溶液) を混合物に添加し、得られた混合物を EtOAc で抽出した。まとめた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0 ~ 30% EtOAc / ヘキサン)、白色固体として 1 - (2' - フルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1 - プロパノール 66. 13G (1. 50 g、収率 75%) を得た。MS ESI (pos.) m/e: 336. 2 (M + H₂O)⁺。66. 13G のキラル分離を、Chiralcel-OD (ヘキサン中 4% IPA) 上で達成して、66. 13H 及び 66. 13I を得た。両方の鏡像異性体を用いて実施例の化合物を合成したところ、両方の鏡像異性体から活性のある実施例の化合物が得られた。しかしながら、ピーク 2 に対応する鏡像異性体から、最も活性の高い実施例の化合物が得られた。分析カラム (Chiralcel-OD (ヘキサン中 4% IPA、45 分実行) ピーク 1 - 18. 5 分、ピーク 2 - 24. 5 分)。¹H NMR は、キラルシフト試薬の非存在下で、異なるピークを有する化合物の混合物を示した。理論に縛られるものではないが、ネオペンチル置換基の立体的妨害に起因するビフェニル環系周りの束縛回転がアトロプ異性体を導く可能性があるかと仮定される。

【0834】

【化262】



【0835】

(1S) - 1 - (4 - (((1, 1 - ジメチルエチル) (ジメチル) シリル) オキシ

10

20

30

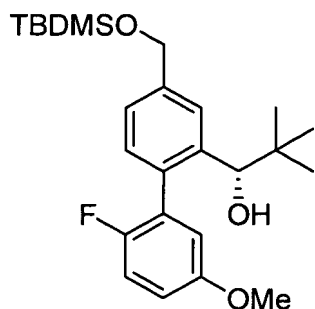
40

50

メチル) - 2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-2-イル)-2, 2-ジメチル-1-プロパノール又は(1R)-1-(4-((1, 1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-2-イル)-2, 2-ジメチル-1-プロパノール(66.13J又は66.13K)。23℃の、(1R)-1-(2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-2-イル)-2, 2-ジメチル-1-プロパノール又は(1S)-1-(2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-2-イル)-2, 2-ジメチル-1-プロパノール(66.13H又は66.13I)(0.300g、0.9mmol)のDCM(10.00mL、155mmol)攪拌溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(0.2mL、1mmol)、続いてTEA(0.2mL、1mmol)及びDMA P(0.01g、0.09mmol)を添加した。16時間攪拌を続けた。次いで混合物を真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(0~10% EtOAc/ヘキサン)、(1S)-1-(4-((1, 1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-2-イル)-2, 2-ジメチル-1-プロパノール又は(1R)-1-(4-((1, 1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-2-イル)-2, 2-ジメチル-1-プロパノール 66.13J又は66.13K(0.375g、収率92%)を得た。MS ESI(pos.) m/e: 450.2 (M+H₂O)⁺。

【0836】

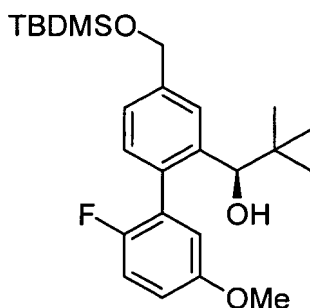
【化263】



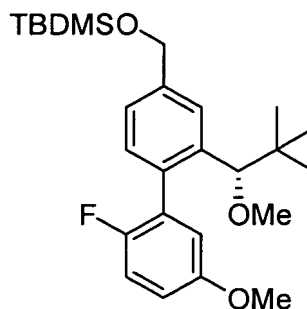
または



または



66.13J または 66.13K



66.13L または 66.13M

【0837】

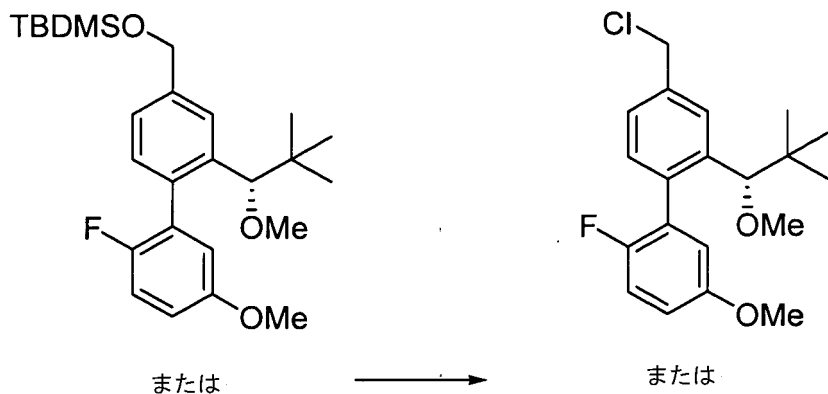
(1, 1-ジメチルエチル)((2-(1S)-2, 2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)ジメチルシラン又は(1, 1-ジメチルエチル)((2-(1R)-2, 2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)ジメチル

シラン (66.13L又は66.13M)。23℃の、66.13J又は66.13K (0.110g、0.25mmol)のDMF (2.00mL、26mmol) 攪拌溶液に、ヨードメタン (0.069g、0.50mmol)、続いて水素化ナトリウム (0.012g、0.50mmol)を得た。21時間50℃で攪拌を続けた。水を混合物に添加し、得られた混合物をEtOAcで抽出した。まとめた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~5% EtOAc/ヘキサン)、66.13L又は66.13M (0.051g、収率45%)を得た。

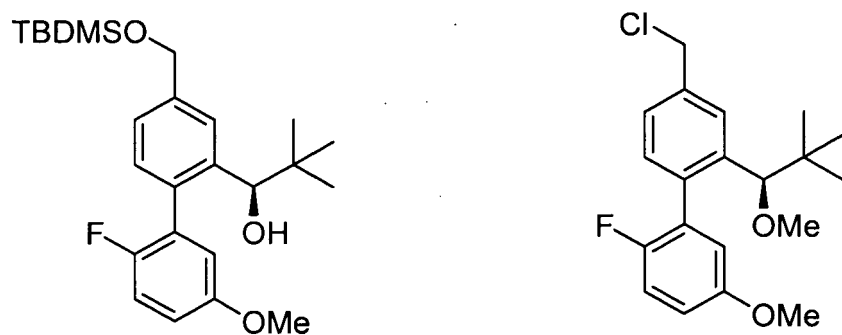
【0838】

【化264】

10



20



30

66.13Lまたは 66.13M

66.13N または 66.13O

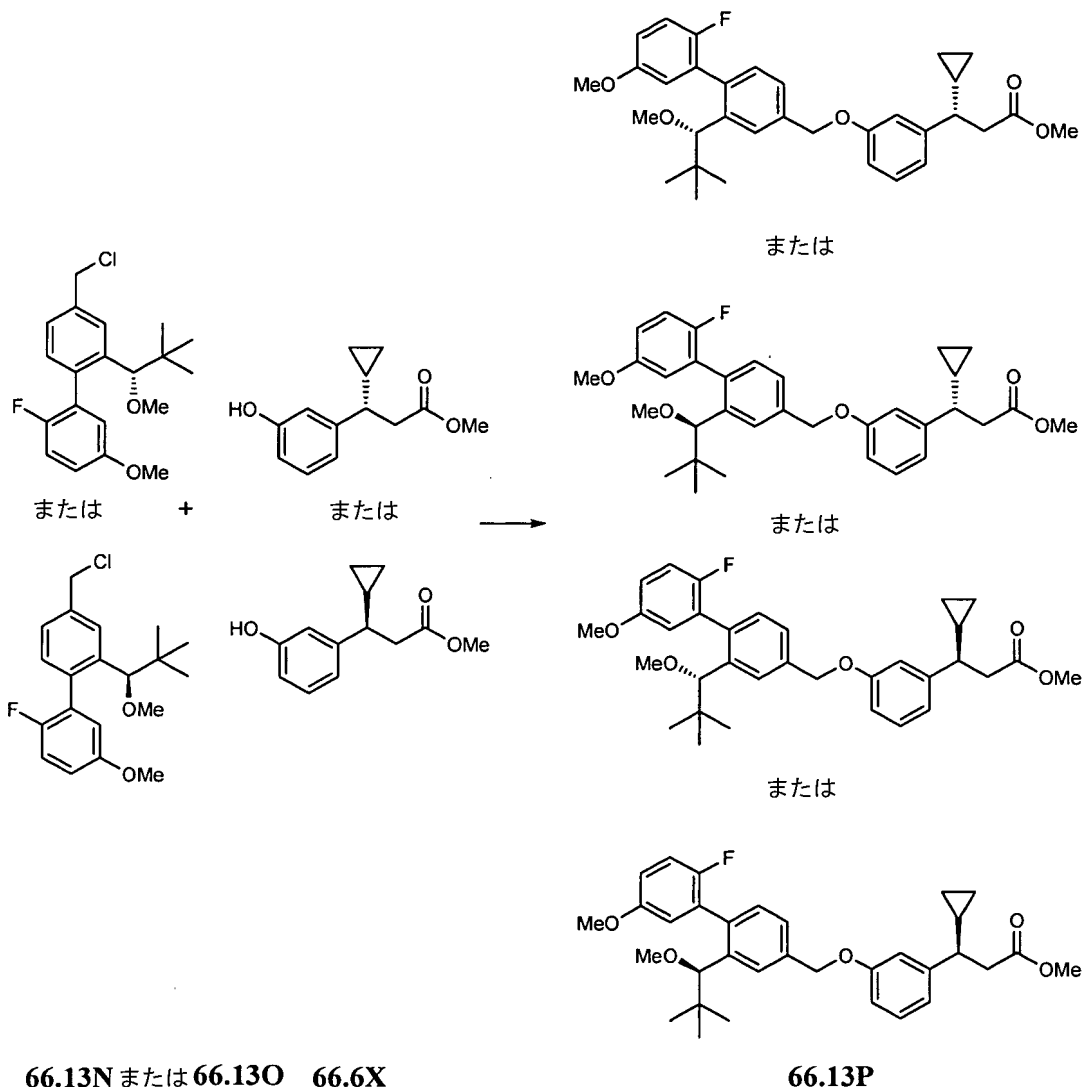
【0839】

4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル (66.13N又は66.13O)。23℃の、66.13L又は66.13M (0.082g、0.18mmol)のDCM (2.00mL、31mmol)に、DMF (0.0014mL、0.018mmol)、続いて塩化チオニル (0.027mL、0.37mmol)を添加した。1時間攪拌を続けた。次いで、反応混合物を真空中で濃縮した。次いで、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~5% EtOAc/ヘキサン)、66.13N又は66.13O (0.063g、収率98%)を得た。

40

【0840】

【化 2 6 5】



【0 8 4 1】

メチル (3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1 S) - 2, 2 - ジメチル - 1 - (メチルオキシ) プロピル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1 R) - 2, 2 - ジメチル - 1 - (メチルオキシ) プロピル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1 S) - 2, 2 - ジメチル - 1 - (メチルオキシ) プロピル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1 R) - 2, 2 - ジメチル - 1 - (メチルオキシ) プロピル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート (66.13P) の合成。23℃の、66.6X (0.020g、0.091mmol) のDMF (2.00mL、0.091mmol) 攪拌溶液に、炭酸セシウム (0.059g、0.18mmol) を添加した。16時間攪拌を続けた。水を反応物に添加し、得られた混合物をEtOAcで抽出した。まとめた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上で精製して (0%~20% EtOAc/ヘキサン)、66.13P (0.048g、収率100%) を得た。MS ESI (pos.) m/e: 557.

10

20

30

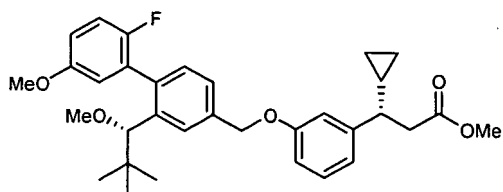
40

50

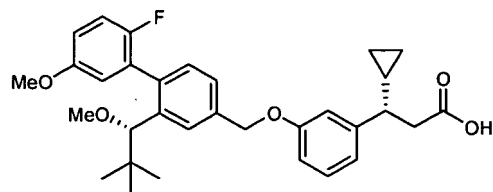
3 (M+N a) +。

【0842】

【化266】

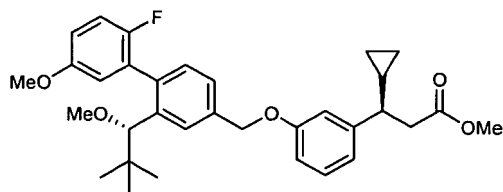
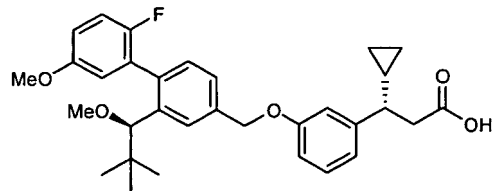
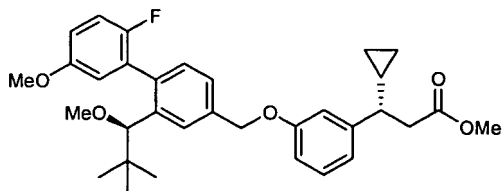


または

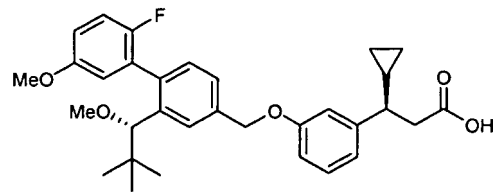


または

10

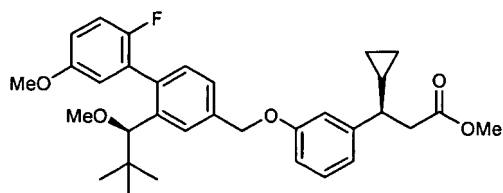


または

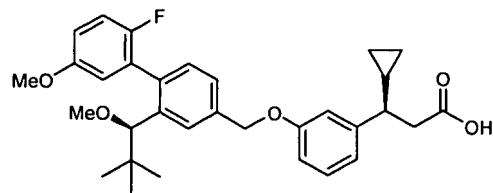


または

20



66.13P



66.13

30

【0843】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.13)。23℃の、66.13P(0.049g、0.092mmol)のTHF(2.00mL、24mmol)及びEtOH(2.00mL、0.092mmol)攪拌溶液に、LiOH(0.092mL、0.092mmol)を添加した。23℃で16時間攪拌を続けた。次いで、反応混合物を真空中で濃縮した。1N HClを混合物に添加し、得られた混合物をEtOAcで抽出した。まとめた有機層を硫酸

40

50

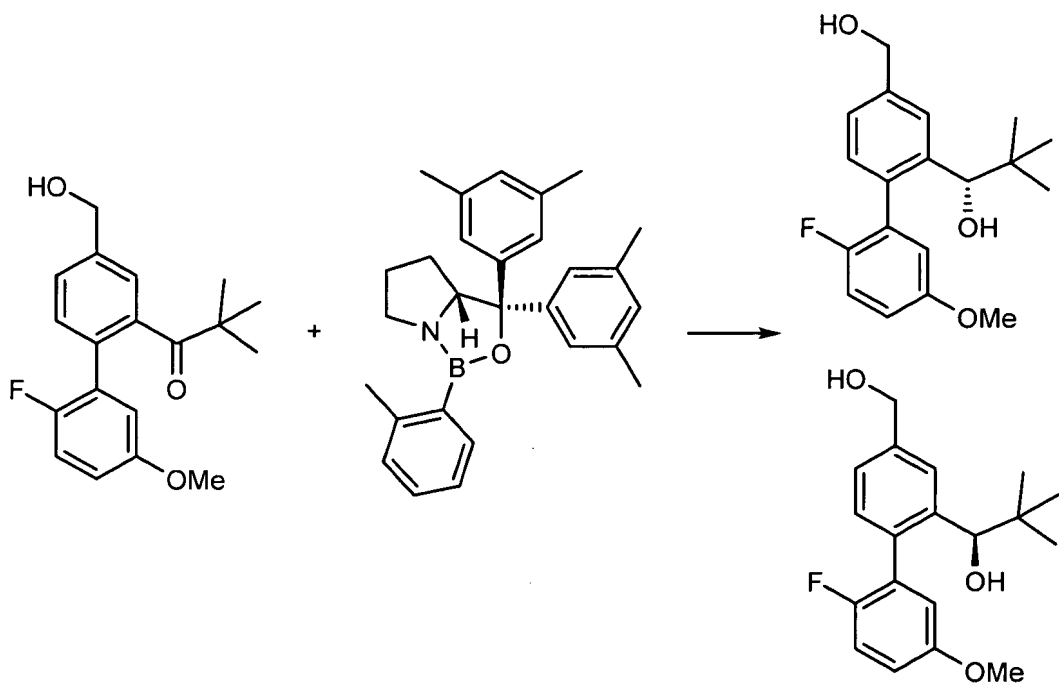
マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上で精製して（0%～20% EtOAc／ヘキサン）、66.13（0.0343g、収率72%）を得た。MS ESI（neg.）m/e：519.2（M-H）⁺。

【0844】

66.13H又は66.13Iの不斉合成

【0845】

【化267】



66.13F

66.13H および 66.13I

【0846】

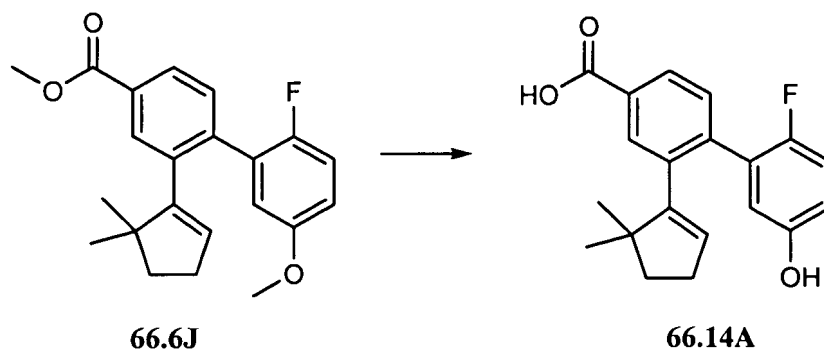
（1R）-1-（2'-フルオロ-4-（ヒドロキシメチル）-5'-（メチルオキシ）-1,1'-ビフェニル-2-イル）-2,2-ジメチル-1-プロパノール及び（1S）-1-（2'-フルオロ-4-（ヒドロキシメチル）-5'-（メチルオキシ）-1,1'-ビフェニル-2-イル）-2,2-ジメチル-1-プロパノール（66.13H及び66.13I）。0℃の、66.13F（0.050g、0.2mmol）のTHF（2mL、0.2mmol）攪拌溶液に、トルエン（0.02mL、0.02mmol、1.0M、Aldrichから市販）中の（R）-3,3-ビス（3,5-ジメチルフェニル）-1-オ-トイル-ヘキサヒドロピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロールを添加し、続いてTHF（0.2mL、0.2mmol）中のボランを滴下した。次いで、23℃で反応物を4時間攪拌した。次いで、反応物を1N HCl（水溶液）でクエンチした。反応混合物をEtOAcで抽出し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上で精製して（0%～20% EtOAc／ヘキサン）、66.13H又は66.13I（0.045g、収率89%）を得た。キラルHPLCにより、主生成物は、鏡像体過剰率85%の所望のより強力な鏡像異性体であることが決定された。

【0847】

（実施例66.14）

【0848】

【化 2 6 8】



10

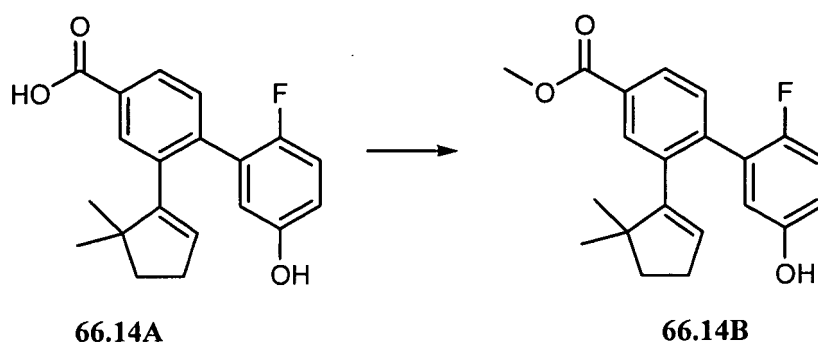
【0 8 4 9】

2-((5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (66.14A)。0℃の、66.6J (300.0mg、846μmol) のDCM (10mL) の攪拌溶液に、三臭化ホウ素 (3809μL、3809μmol) を添加した。反応物を2時間攪拌し、次いでpH7の緩衝剤を0℃で混合物に添加し、混合物をDCMで抽出した。まとめた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上で精製して(0%~20% EtOAc/ヘキサン)、66.14Aを得た。

【0 8 5 0】

20

【化 2 6 9】



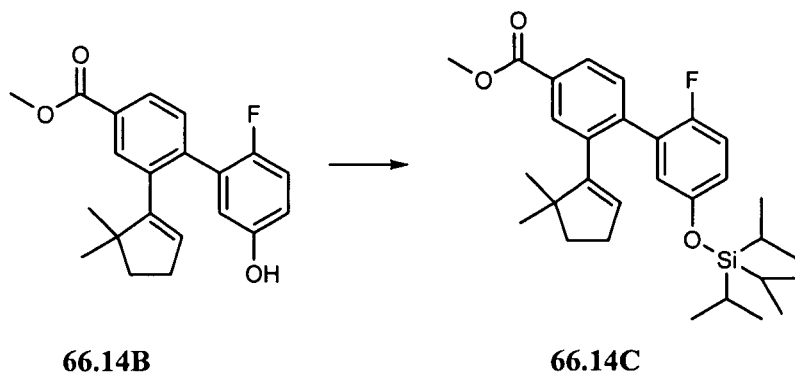
30

【0 8 5 1】

メチル2-((5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66.14B)。MeOH (2mL) の66.14A (75mg、230μmol) を収容しているフラスコに、硫酸 (0.61μL、11μmol) を添加し、混合物を還流させながら一晩攪拌した。反応物を濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(0~30% EtOAc/ヘキサン)、66.14B (77.0mg、収率98%) を得た。

【0 8 5 2】

【化 2 7 0】



10

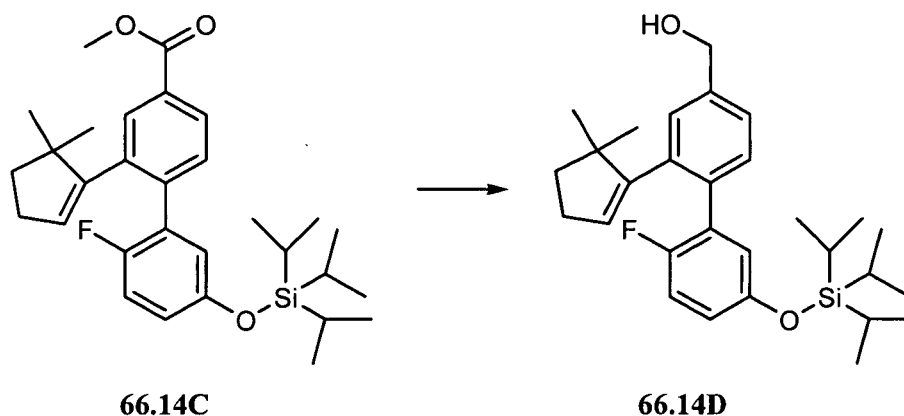
【0 8 5 3】

メチル 2- (5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル) -2'-フルオロ-5'- ((トリス (1-メチルエチル) シリル) オキシ) -1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66. 14 C)。DMF (10 mL) 中の 66. 14 B (77. 0 mg、226 μmol) に、イミダゾール (30. 8 mg、452 μmol)、次いでトリイソプロピルシリルクロリド (58. 1 μL 、271 μmol) を添加した。次いで、得られた混合物を 4 時間攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、1 N HCl、水、及び塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して (0~10% EtOAc/ヘキサン)、66. 14 C (90. 0 mg、収率 80. 1%) を得た。

20

【0 8 5 4】

【化 2 7 1】



30

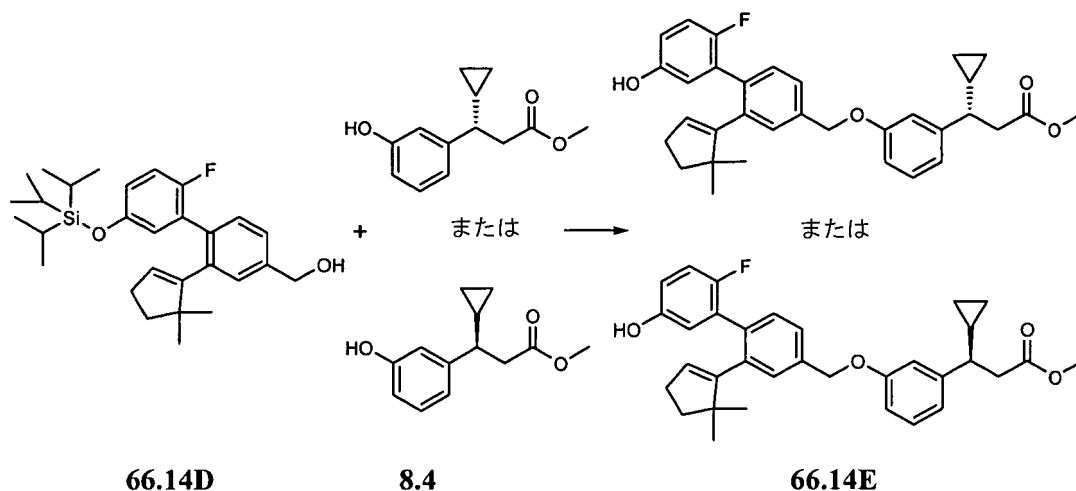
【0 8 5 5】

(2- (5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル) -2'-フルオロ-5'- ((トリス (1, 1-ジメチルエチル) シリル) オキシ) -1, 1'-ビフェニル-4-イル) メタノール (66. 14 D)。0 °C の、THF (1 mL) 中の 66. 14 C (90. 0 mg、167 μmol) に、LAH (1. 0 M の THF 溶液) (251 μL 、251 μmol) を添加した。反応物を 1 時間攪拌し、次いで水で注意深く希釈し、EtOAc で抽出し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、66. 14 D (64. 0 mg、収率 75. 0%) を得た。

40

【0 8 5 6】

【化 2 7 2】



10

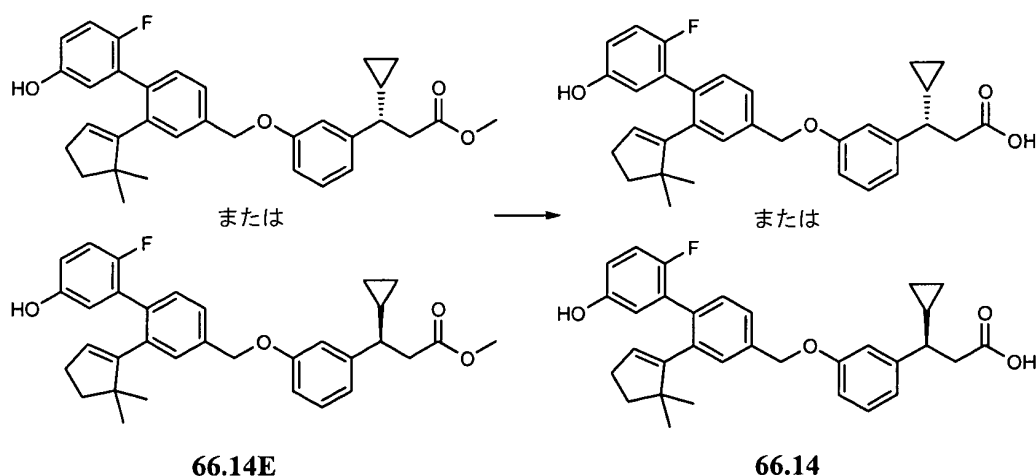
【0 8 5 7】

メチル (3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - ヒドロキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - ヒドロキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート (66.14E)。DCM (1 mL) 中の 8.4 (30.1 mg、137 μ mol)、66.14D (64.0 mg、137 μ mol)、及びトリフェニルホスフィン (ポリマー担持) (68.3 mg、205 μ mol) を収容しているフラスコに、0℃でジエチルアゾジカルボキシレート (32.3 μ L、205 μ mol) を添加した。次いで、反応物を室温に加温し、1時間攪拌した。反応物を濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して (0~20% EtOAc/ヘキサン)、66.14E (66.3 mg、収率94.4%) を得た。

20

【0 8 5 8】

【化 2 7 3】



30

40

【0 8 5 9】

(3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - ヒドロキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノ酸又は (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - ヒドロキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノ酸

50

ル) プロパン酸 (66.14)。66.14E (5.1mg、9.9 μ mol) の THF / MeOH (2/1) (1.5mL) 溶液に、LiOH (0.500mL、500 μ mol) を添加した。得られた混合物を 23℃で一晩攪拌し、過剰な 1N HCl でクエンチし、EtOAc で抽出した。まとめた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~40% EtOAc / ヘキサン)、66.14 (4.5mg、収率 91%) を得た。MS ESI (neg.) m/e : 499.1 (M-H)。

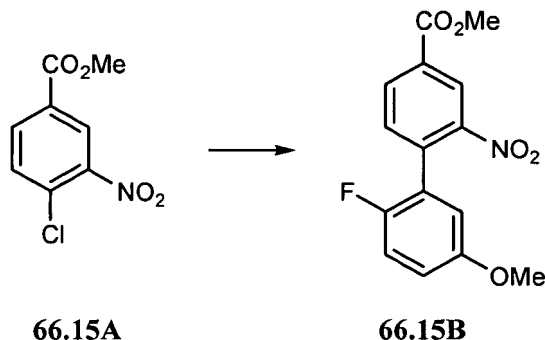
【0860】

(実施例 66.15)

【0861】

【化274】

10



20

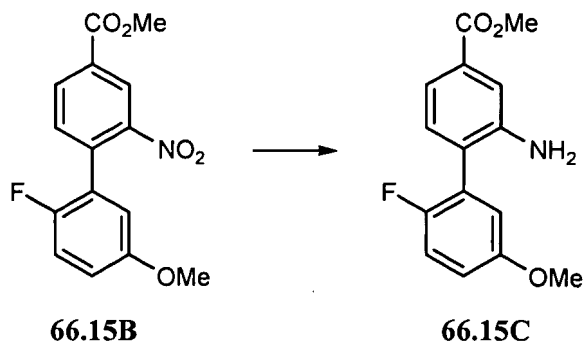
【0862】

メチル 2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-ニトロ-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66.15B)。23℃の、メチル 4-クロロ-3-ニトロベンゾエート (10.00g、46mmol) (Aldrich から市販) の DMF (15.00mL、194mmol) 攪拌溶液に、2-フルオロ-5-メトキシフェニル硼酸 (12g、70mmol) (Aldrich から市販)、及び炭酸カリウム (19g、139mmol) を添加した。次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (2.1g、1.9mmol) を混合物に添加し、混合物を 90℃で 18 時間加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、塩水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させて、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、生成物をシリカゲル上で精製して (0~40% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66.15B (14.00g、収率 99%) を得た。

30

【0863】

【化275】



40

【0864】

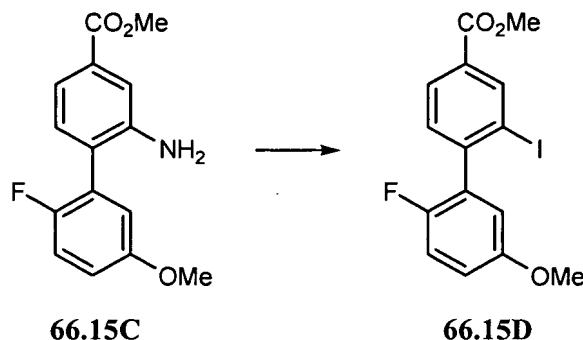
メチル 2-アミノ-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66.15C)。23℃の、66.15B (1.00g、3.3mmol) の酢酸 (2.00mL、35mmol) 攪拌溶液に、DME (15.00mL、144mmol)、EtOH (10.00mL)、続いて塩化スズ (II) (4.7

50

g、25 mmol) を添加した。混合物を60℃で17時間加熱した。その後、反応物を室温に冷却した。反応物を水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去して、66.15C (0.90 g、収率100%) を得た。

【0865】

【化276】



10

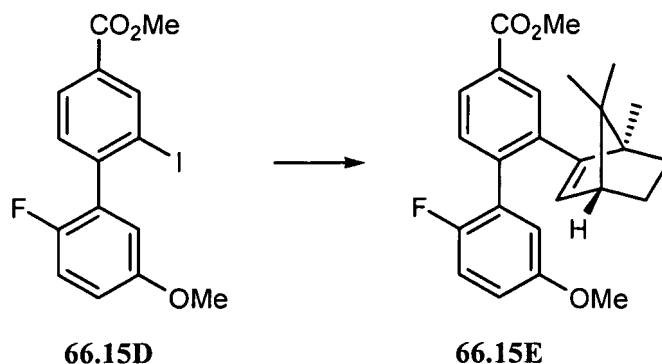
【0866】

メチル2'-フルオロ-2-ヨード-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66.15D)。23℃の、66.15C (1.00 g、3.6 mmol) のDME (10.00 mL、96 mmol) 攪拌溶液に、水 (8 mL) 中の硫酸 (0.19 mL、3.6 mmol) を添加し、続いて0℃で亜硝酸ナトリウム (0.38 g、5.4 mmol) 水 (2 mL) 溶液を30分にわたって滴下した。次いで、反応物を20分間攪拌した。混合物に、0℃のヨウ化ナトリウム (3.0 g、20 mmol) の水 (7 mL) 溶液を添加した。次いで、得られた混合物を1時間攪拌した。反応物をチオ硫酸ナトリウムでクエンチし、ジエチルエーテルで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去して、生成物をシリカゲル上で精製して (0~40% ヘキサン中EtOAc)、無色の固体66.15D (0.820 g、収率58%) を得た。

20

【0867】

【化277】



30

40

【0868】

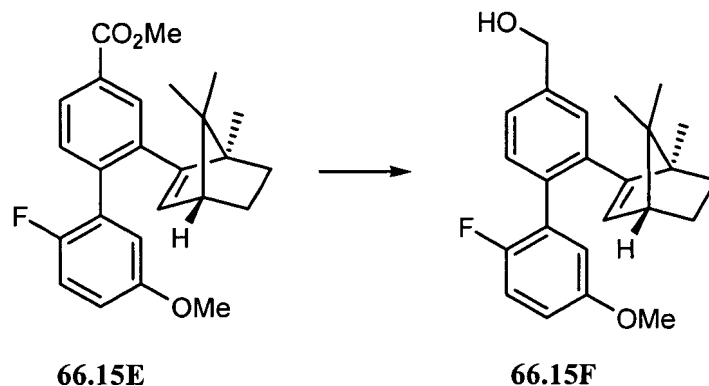
メチル2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66.15E)。23℃の、66.15D (0.200 g、0.52 mmol) のDMF (4.00 mL、52 mmol) 攪拌溶液に、(1S,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン-2-イルボロン酸 (0.19 g、1.0 mmol、Combi-Blocksから市販、カタログ番号BB-2567)、炭酸カリウム (0.21 g、1.6 mmol)、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.060 g、0.052 mmol) を添加した

50

。混合物を90℃で19時間加熱し、次いで室温に冷却した。反応物を塩水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.15E(0.165g、収率81%)を得た。

【0869】

【化278】



10

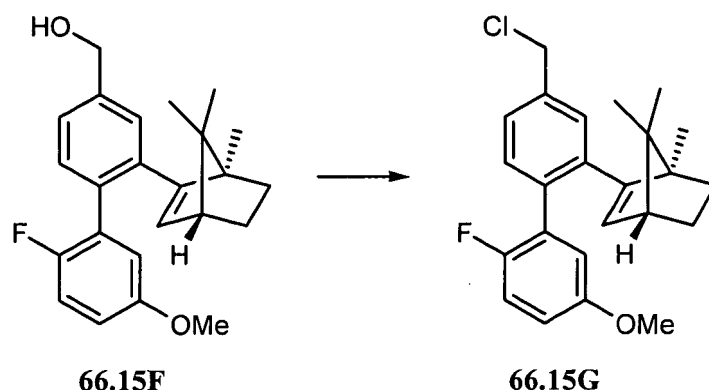
【0870】

(2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(66.15F)。0℃の、66.15E(0.050g、0.1mmol)のTHF(4mL)攪拌溶液に、THF中のLAH(0.3mL、0.3mmol、1.0M)を添加した。得られた混合物を2時間攪拌した。1N NaOH(水溶液)を混合物に添加して、それをクエンチした。次いで、反応物をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、生成物をシリカゲル上で精製して(0~20%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.15F(0.035g、収率75%)を得た。

20

【0871】

【化279】



30

40

【0872】

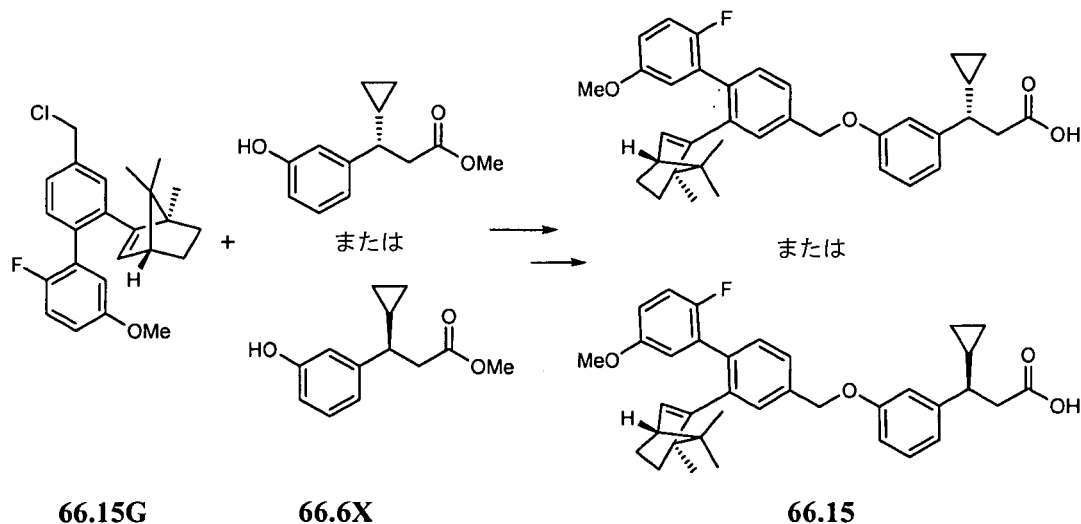
4'-(クロロメチル)-6-フルオロ-2'-((1R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン-2-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イルメチルエーテル(66.15G)。0℃の、66.15F(0.035g、0.10mmol)のDCM(2.00mL)及びDMF(0.01mL)攪拌溶液に、塩化チオニル(0.01g、0.10mmol)を添加した。次いで、反応物を2時間室温で攪拌し、次いで真空中で濃縮した。得られた生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.15G(0.035g、収率95%)を得た。

50

)を得た。

【0873】

【化280】



10

【0874】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.15)。実施例66.6(本明細書に記載)と類似の方式で、アルキル化及び加水分解を実施して、66.15(0.0303g、2段階の収率61%)を得た。MS ESI(neg.)m/e:515.2(M-H)⁺。

20

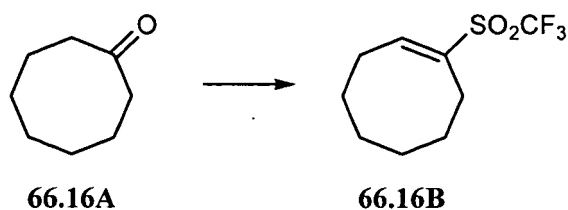
【0875】

(実施例66.16)

30

【0876】

【化281】



【0877】

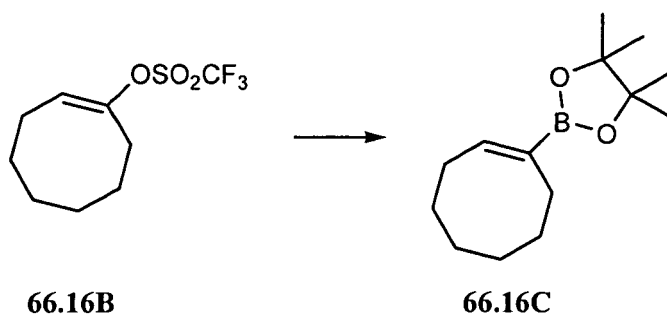
1-シクロオクテン-1-イル トリフルオロメチルスルホン(66.15B)。-78℃の、シクロオクタン(5.00g、40mmol)(Aldrichから市販)のTHF(35mL)攪拌溶液に、LDA(22mL、44mmol、2.0M)を添加した。得られた溶液を-78℃で20分間攪拌した。次いで、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(16g、44mmol)のTHF(15mL)溶液を-78℃でゆっくりと添加した。反応混合物を3時間にわたって23℃に加温し、次いで真空中で濃縮した。残留物を水で希釈し、ヘキサンで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~5%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.16B(10.00g、収率98%)を得た。

40

50

【0878】

【化282】



10

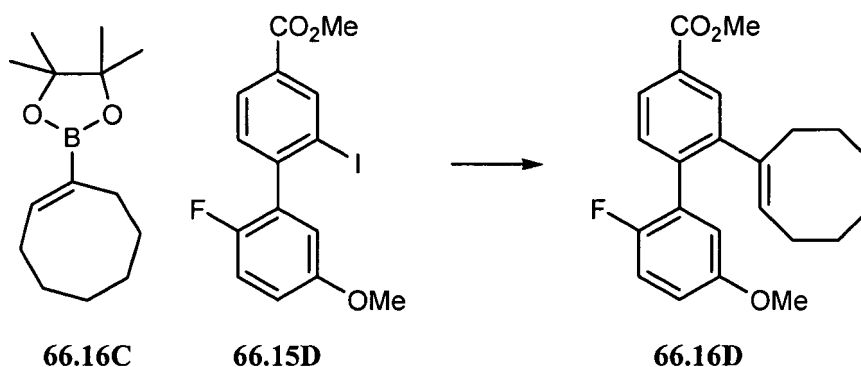
【0879】

2-(1-シクロオクテン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(66.16C)。トルエン(194mL)中の、トリフェニルホスフィン(1g、4mmol)、フェノール酸カリウム(7g、54mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(10g、39mmol)及び66.16B(10.00g、39mmol)の混合物を窒素で脱気した。次いで、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(1g、2mmol)を添加し、混合物を更に窒素で脱気した。反応混合物を50℃で3.5時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~5%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.16C(7.00g、収率77%)を得た。

20

【0880】

【化283】



30

【0881】

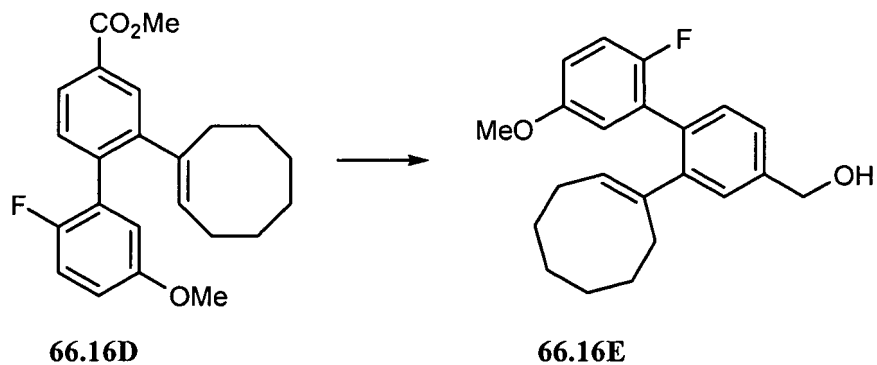
メチル2-(1-シクロオクテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(66.16D)。23℃の、66.15D(0.750g、1.9mmol)のDMF(4.00mL、52mmol)攪拌溶液に、(Z)-2-シクロオクテニル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン 66.16C(0.92g、3.9mmol)、炭酸カリウム(0.81g、5.8mmol)、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.22g、0.19mmol)を添加した。混合物を19時間90℃で加熱し、次いで室温に冷却した。反応混合物を塩水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.16D(0.35g、収率49%)を得た。

40

【0882】

50

【化 2 8 4】



10

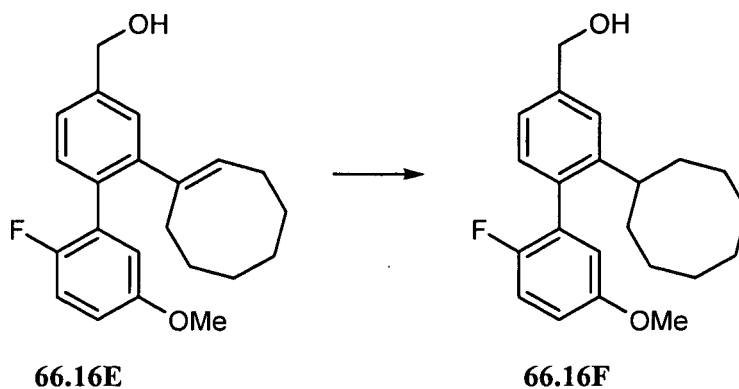
【0 8 8 3】

(2-(1-シクロオクテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(66.16E)。0℃の、66.16E(0.350g、0.9mmol)のTHF(9mL、0.9mmol)攪拌溶液に、THF(2mL、2mmol、1.0M)中のLAHを添加した。反応物を1時間攪拌した。次いで、1N NaOH(水溶液)を添加して、反応物をクエンチした。反応物をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~20%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.16E(0.387g、収率120%)を得た。

20

【0 8 8 4】

【化 2 8 5】



30

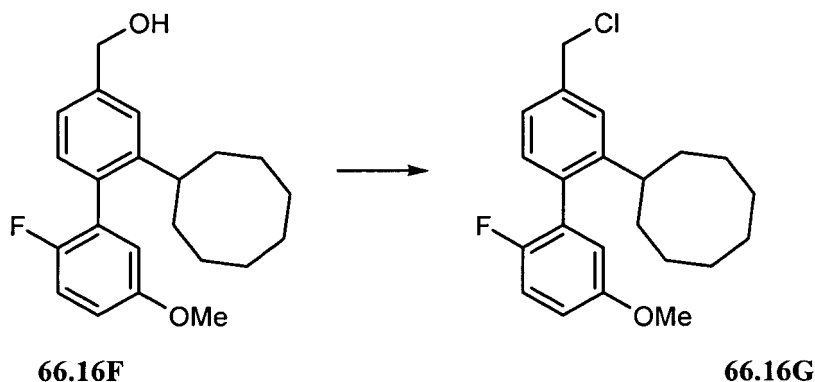
【0 8 8 5】

(2-シクロオクチル-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(66.16F)。23℃の、66.16E(0.387g、1mmol)のEtOAc(11mL)攪拌溶液に、パラジウム炭素(0.1g、1mmol)を添加した。反応物を水素雰囲気下に置き、2時間攪拌した。次いで、反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上で精製して(0~20%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.16F(0.13g、収率33%)を得た。

40

【0 8 8 6】

【化 2 8 6】



10

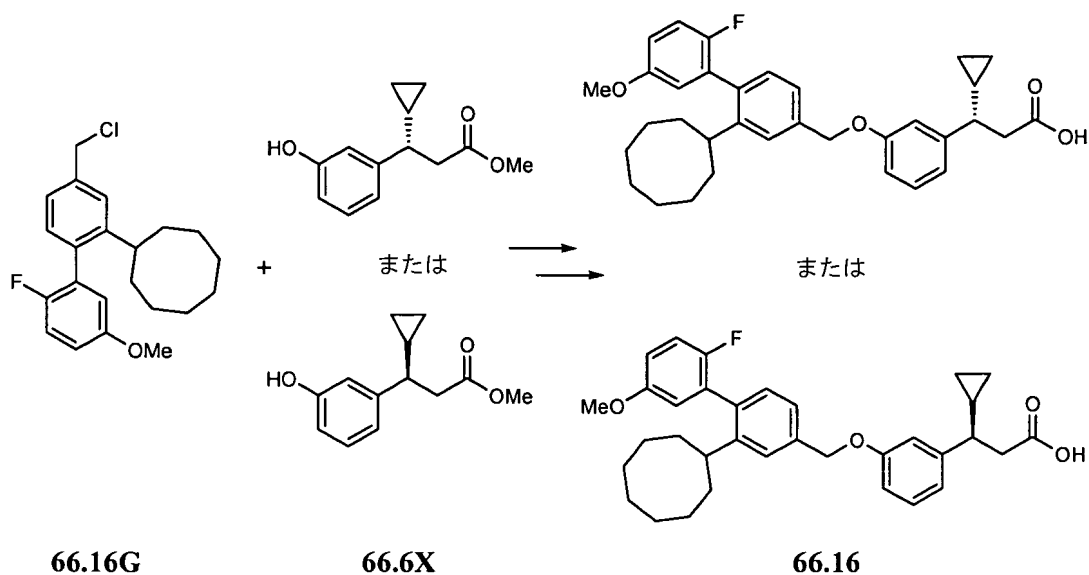
【0 8 8 7】

4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-シクロオクチル-1,1'-ビフェニル(66.16G)。0℃の、66.16F(0.130g、0.4mmol)のDCM(2.00mL)及びDMF(0.03mL)攪拌溶液に、塩化チオニル(0.06mL、0.8mmol)を添加した。反応物を2時間室温で攪拌した。その後、反応物を真空中で濃縮し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.16G(0.130g、収率95%)を得た。

20

【0 8 8 8】

【化 2 8 7】



30

【0 8 8 9】

(3S)-3-(3-((2-cyclooctyl-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸又は(3R)-3-(3-((2-cyclooctyl-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸(66.16)。アルキル化及び加水分解を、実施例66.6(本明細書に記載)と類似の方式で実施して、66.16(0.0227g、2段階の収率63%)を得た。MS ESI(neg.)m/e: 529.3(M-H)⁺。

40

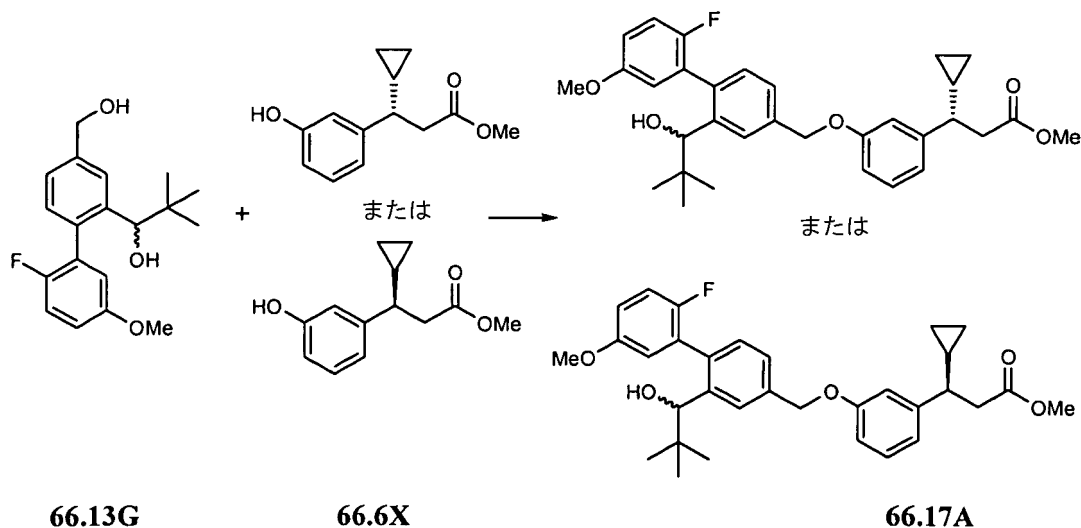
【0 8 9 0】

(実施例66.17)

50

【0891】

【化288】



10

【0892】

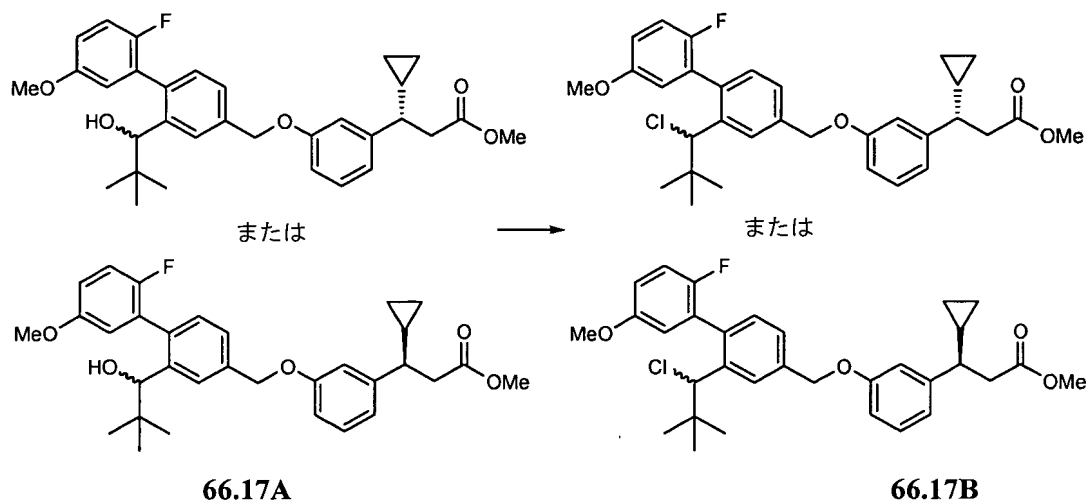
メチル(3*S*)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート又はメチル(3*R*)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート(66.17A)。23℃の、66.6X(0.730g、3.3mmol)のTHF(20.00mL)攪拌溶液に、66.13G(1.1g、3.3mmol)、トリフェニルホスフィン(1.3g、5.0mmol)、次いでDEAD(0.79mL、5.0mmol)を2時間にわたって添加した。反応物を更に21時間攪拌し、次いで水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~20%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.17A(1.40g、収率81%)を得た。

20

30

【0893】

【化289】



40

【0894】

メチル(3*S*)-3-(3-((2-(1-クロロ-2,2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)

50

10

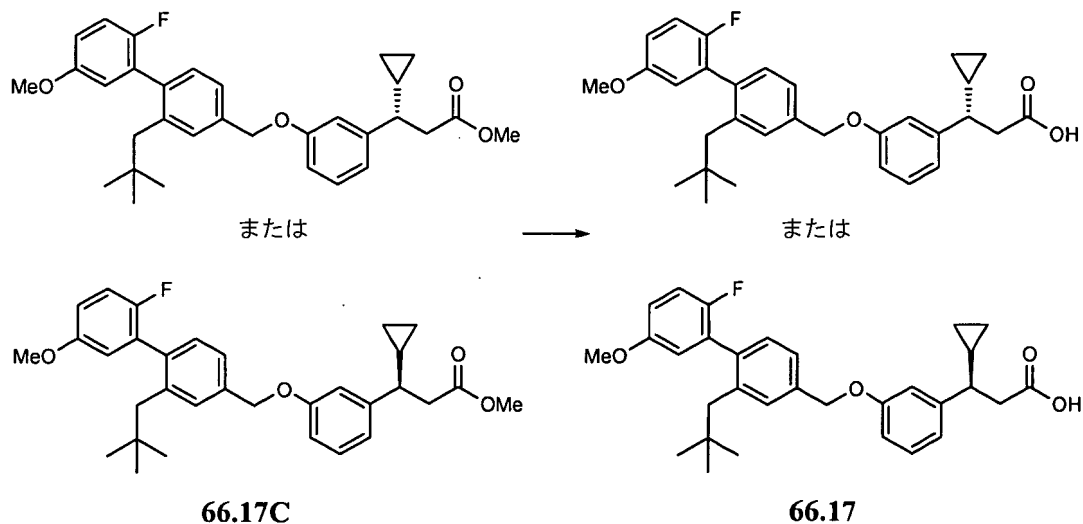
【化 2 9 0】



30

【 0 8 9 7 】

【化 2 9 1】



10

【0 8 9 8】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(2,2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(2,2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.17)。66.17Cの加水分解を、実施例66.6(本明細書に記載)と類似の方式で実施して、66.17(0.900g、84%)を得た。MS ESI(neg.)m/e:489.2(M-H)⁺。

20

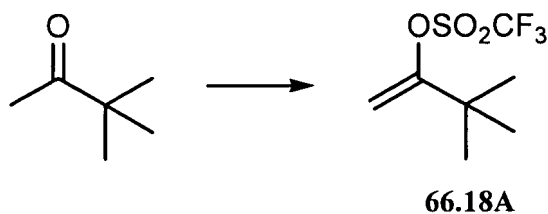
【0 8 9 9】

(実施例66.18)

【0 9 0 0】

【化 2 9 2】

30



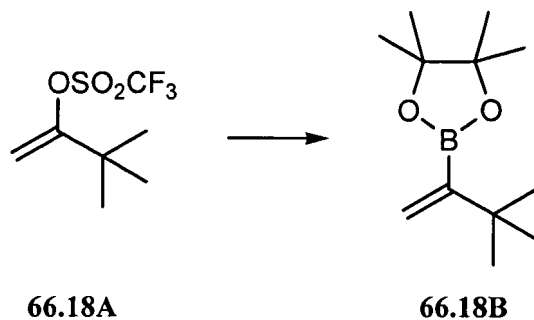
【0 9 0 1】

66.18Aの合成。-78℃の、3,3-ジメチルブタン-2-オン(5.00g、50mmol、Aldrichから市販)のTHF(71mL)溶液に、LDA(28mL、56mmol)を滴下した。得られた溶液を-78℃で20分間攪拌した。次いで、N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(20g、55mmol)のTHF(15mL)溶液を、-78℃でゆっくりと添加した。反応混合物を3時間にわたって室温にした。反応物を真空中で濃縮した。次いで、反応物を水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、生成物をシリカゲル上で精製して(0~5%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.18A(10.00g、収率86%)を得た。

40

【0 9 0 2】

【化 2 9 3】



10

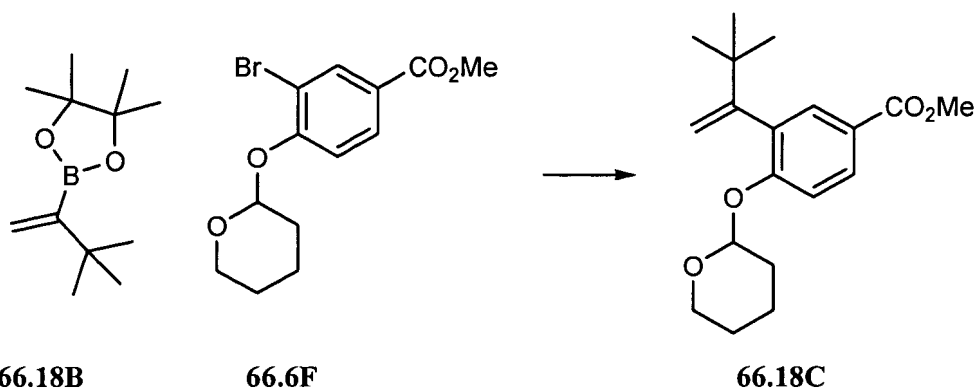
【0 9 0 3】

66.18Bの合成。トルエン（172 mL）中の、トリフェニルホスフィン（0.90 g、3.4 mmol）、フェノール酸カリウム（6.4 g、48 mmol）、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1, 3, 2-ジオキサボロラン（8.7 g、34 mmol）及び66.18A（8.00 g、34 mmol）の混合物をN₂で脱気した。次いで、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（1.2 g、1.7 mmol）を添加し、反応混合物を更にN₂で脱気した。次いで、反応物を50℃で3.5時間攪拌した。次いで反応物を濾過し、真空中で濃縮した。生成物をシリカゲル上で精製して（0～5

20

【0 9 0 4】

【化 2 9 4】



30

【0 9 0 5】

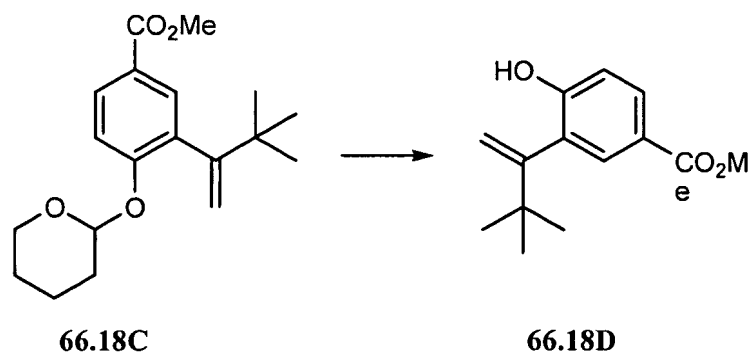
メチル3-（1-（1, 1-ジメチルエチル）エテニル）-4-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）ベンゾエート（66.18C）。メチル3-ブromo-4-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）ベンゾエート 66.6F（2.50 g、7.9 mmol）、酢酸パラジウム（0.18 g、0.79 mmol）、S-Phos（0.65 g、1.6 mmol）、リン酸三カリウム（1.6 mL、20 mmol）のDMF（15.00 mL、194 mmol）及び水（0.600 mL、33 mmol）攪拌溶液を、窒素で3回パージし、真空下に置き、この過程を3回繰り返した。加熱前に、66.18B（2.0 g、9.5 mmol）を添加し、混合物を70℃に加熱し、19時間攪拌した。次いで、得られた混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して（0～20% ヘキサン中EtOAc）、無色の油として66.18C（2.50 g、収率99%）を得た。

40

【0 9 0 6】

50

【化 2 9 5】



10

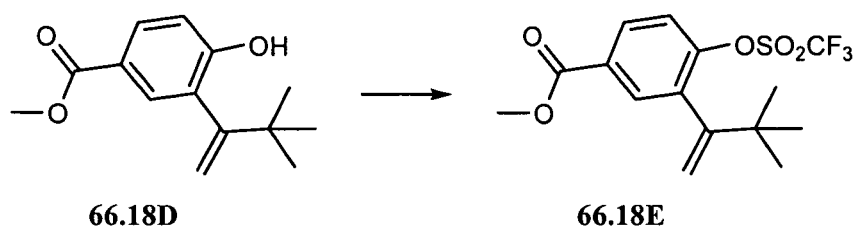
【0 9 0 7】

メチル 3-((1-(1,1-ジメチルエチル)エテニル)-4-ヒドロキシベンゾエート (66.18D)。23℃の、66.18C (2.500 g、7.85 mmol) の MeOH (10.00 mL、7.85 mmol) 攪拌溶液に、PPTS (0.197 g、0.785 mmol) を添加した。反応物を 60℃ に加熱し、19 時間攪拌した。次いで、反応物を真空中で濃縮して、無色の油を得た。次いで、生成物をシリカゲル上で精製して (0~20% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66.18D (1.50 g、収率 81.5%) を得た。

20

【0 9 0 8】

【化 2 9 6】



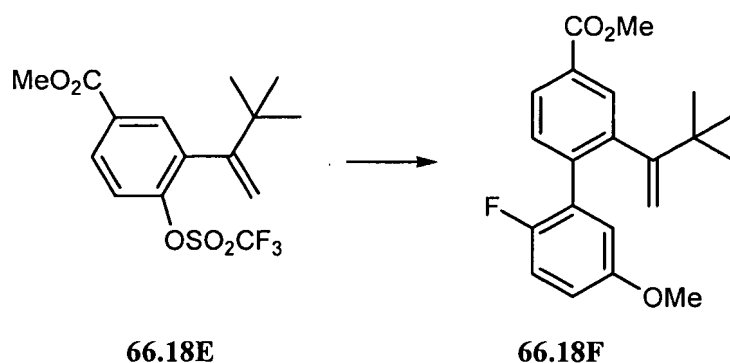
【0 9 0 9】

メチル 3-((1-(1,1-ジメチルエチル)エテニル)-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾエート (66.18E)。23℃の、66.18D (0.500 g、2 mmol) の DCM (11 mL) 攪拌溶液に、TEA (0.4 mL、3 mmol)、DMAP (触媒量)、次いで N-フェニルトリフルイミド (0.8 g、2 mmol) を添加した。反応物を更に 19 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。生成物をシリカゲル上で精製して (0~10% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66.18E (0.1 g、収率 13%) を得た。

30

【0 9 1 0】

【化 2 9 7】



40

【0 9 1 1】

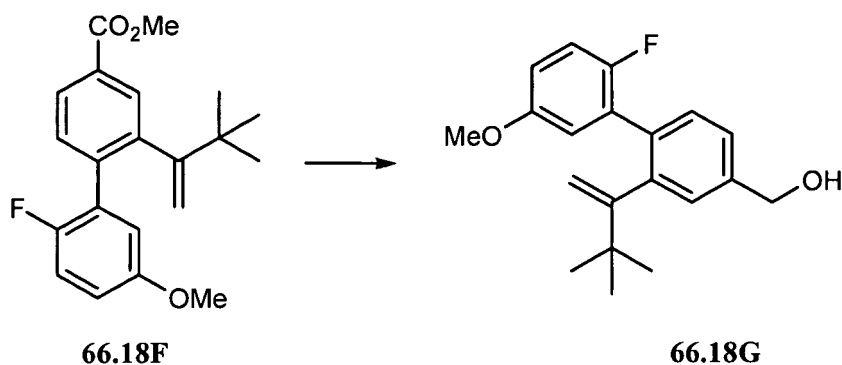
50

メチル 2- (1- (1, 1-ジメチルエチル) エテニル) -2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66.18F)。23℃の、66.18F (0.550 g、1.5 mmol) の DMF (3.0 mL、1.5 mmol) 攪拌溶液に、2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸 (0.38 g、2.3 mmol) (Aldrich から市販)、炭酸カリウム (0.62 g、4.5 mmol)、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.12 g、0.11 mmol) を添加した。混合物を 90℃ に加熱し、17 時間攪拌した。次いで、得られた混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~10% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66.18F (0.10

10

【0912】

【化298】



20

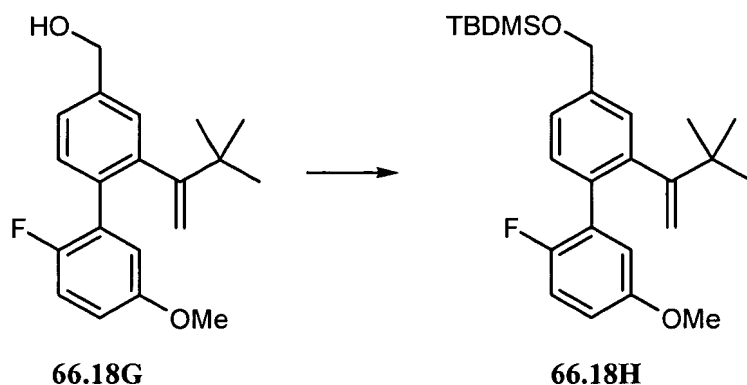
【0913】

(2- (1- (1, 1-ジメチルエチル) エテニル) -2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル) メタノール (66.18G)。0℃の、66.18F (0.400 g、1 mmol) の THF (6 mL) 攪拌溶液に、THF (2 mL、2 mmol、1.0 M) 中の LAH を添加した。得られた混合物を 2 時間攪拌した。次いで、1 N NaOH (水溶液) を混合物に添加し、得られた混合物を EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~20% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66.18G (0.273 g、収率 74%) を得た。

30

【0914】

【化299】



40

【0915】

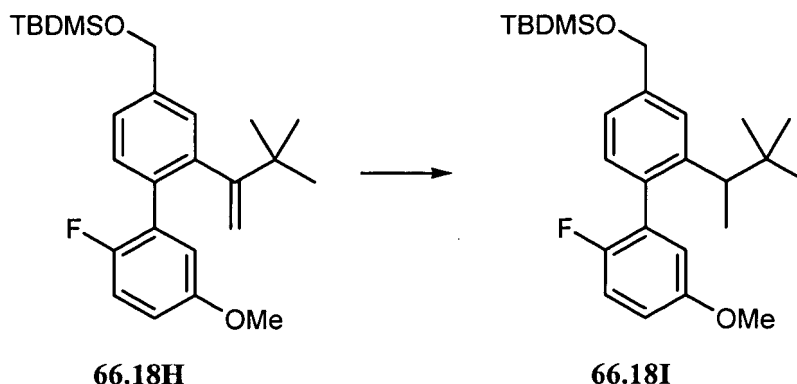
(1, 1-ジメチルエチル) (((2- (1- (1, 1-ジメチルエチル) エテニル) -2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) ジメチルシラン (66.18H)。23℃の、66.18G (0.273 g、

50

0.9 mmol) の DCM (2.00 mL) 攪拌溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロリド (0.2 mL、1 mmol)、続いて TEA (0.1 mL、1 mmol) 及び DMAP (0.01 g、0.09 mmol) を添加した。次いで、得られた混合物を 16 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮して、生成物を得た。生成物をシリカゲル上で精製して (0~5% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66.16H (0.374 g、収率 100%) を得た。

【0916】

【化300】



10

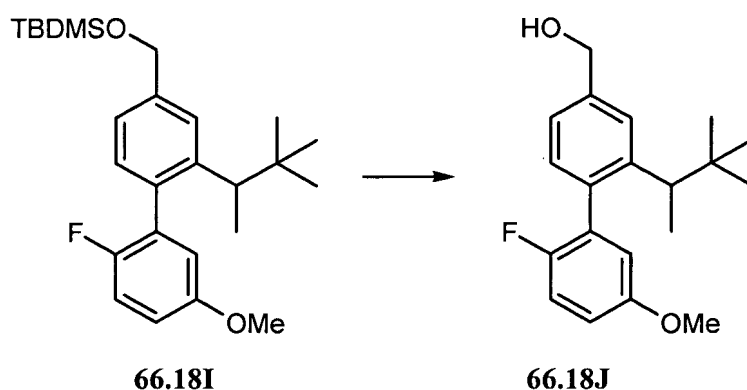
【0917】

(1,1-ジメチルエチル) ((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(1,2,2-トリメチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシジメチルシラン (66.18I)。23℃の、66.18H (0.400 g、0.93 mmol) の EtOAc (2.00 mL) 攪拌溶液に、パラジウム炭素 (0.0099 g、0.093 mmol) を添加した。得られた混合物を水素雰囲気下で 21 時間攪拌し、次いで濾過し、真空中で濃縮した。生成物をシリカゲル上で精製して (0~5% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66.18I (0.400 g、収率 100%) を得た。

20

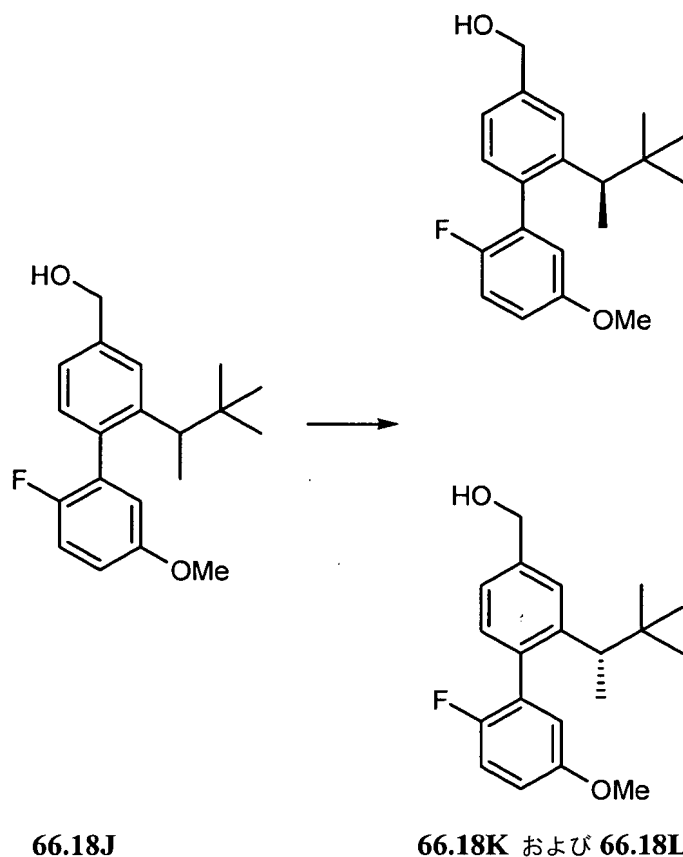
【0918】

【化301】



30

40



10

20

【0919】

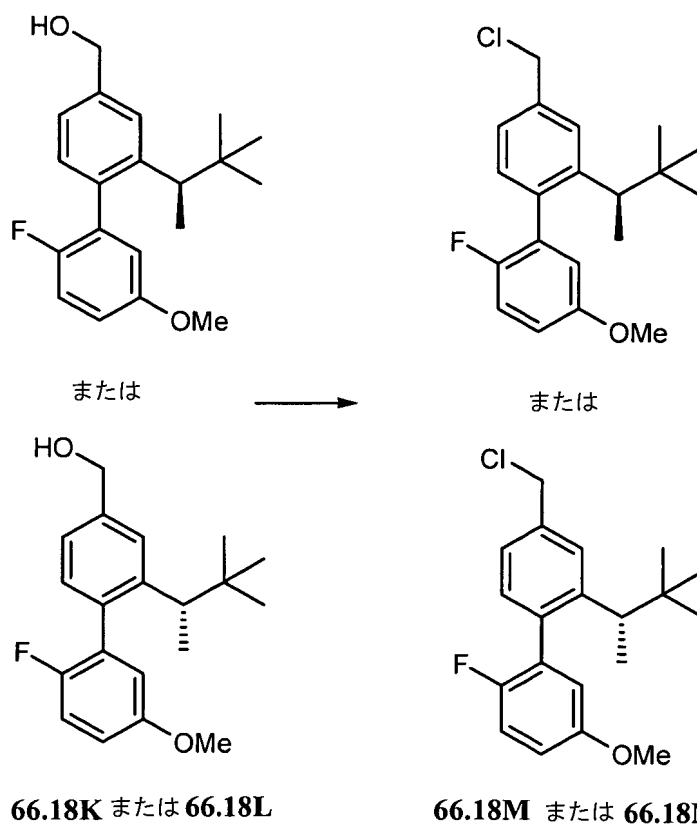
(2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1R)-1,2,2-トリメチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール及び(2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1S)-1,2,2-トリメチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(66.18K及び66.18L)。23℃の、66.18J(0.400g、0.929mmol)のMeOH(10.00mL、0.929mmol)攪拌溶液に、PPTS(0.0233g、0.0929mmol)を添加した。混合物を19時間攪拌し、次いで真空中で濃縮して、透明な油を得た。次いで、生成物をシリカゲル上で精製して(0~20%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.16J(0.250g、収率85%)を得た。66.18Jのキラル分離を、Chiralcel-OD(ヘキサン中3%IPA)上で達成して、66.18K(ピーク1)及び66.18L(ピーク2)を得た。両方の鏡像異性体を用いて実施例の化合物を合成したところ、両方の鏡像異性体から活性のある実施例の化合物が得られた。しかしながら、ピーク2に対応する鏡像異性体から、最も活性の高い化合物が得られた。¹H NMRは、キラルシフト試薬の非存在下で異なるピークを有する化合物の混合物を示した。理論に縛られるものではないが、立体的妨害に起因するビフェニル環系周りの束縛回転がアトロプ異性体を導く可能性があると仮定される。

30

40

【0920】

【化 3 0 2】



10

20

【0 9 2 1】

4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1R)-1,2,2-トリメチルプロピル)-1,1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1S)-1,2,2-トリメチルプロピル)-1,1'-ビフェニル (66.18M又は66.18N。23℃の、66.18K又は66.18L (0.050g、0.16mmol) のDCM (2.00mL) 攪拌溶液に、DMF (0.0012mL)、続いて塩化チオニル (0.023mL、0.32mmol) を添加した。混合物を1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。得られた生成物をシリカゲル上で精製して (0~10% ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.18M又は66.18N (0.050g、収率94%) を得た。

30

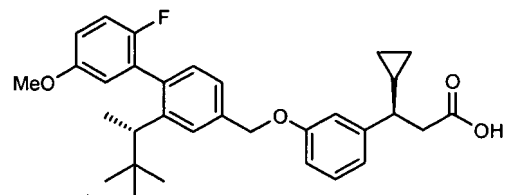
【0 9 2 2】

CC(C)(C)[C@H](C)C1=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)C(F)=CC(OC)=C2)COc3ccc(cc3)[C@H](C4CC4)CC(=O)O

10



または



66.18O または 66.18P

30

(3S)-3-シクロプロピル-3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1R)-1,2,2-トリメチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-((3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1S)-1,2,2-トリメチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1R)-1,2,2-トリメチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1S)-1,2,2-トリメチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.18)。アルキル化及び加水分解を、実施例66.6と類似の方式で実施して(OD-カラム上における66.18Jのキラル分離から、ピーク1に由来するクロロメチル化合物を用いて、本明細書に記載)、66.18(0.0334g、2段階の収率73%)を得た。MS ESI(neg.)m/e:503.2(M-H)⁺。

40

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1R)-1,2,2-トリメチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-

50

4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1S)-1,2,2-トリメチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1R)-1,2,2-トリメチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1S)-1,2,2-トリメチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.19)。アルキル化及び加水分解を、実施例66.6と類似の方式で実施して(OD-カラム上における66.18Jのキラル分離から、ピーク2に由来するクロロメチル化合物を用いて、本明細書に記載)、66.19A又は66.19B(0.0305g、2段階の収率66%)を得た。MS ESI(neg.) m/e: 503.2 (M-H)⁺。

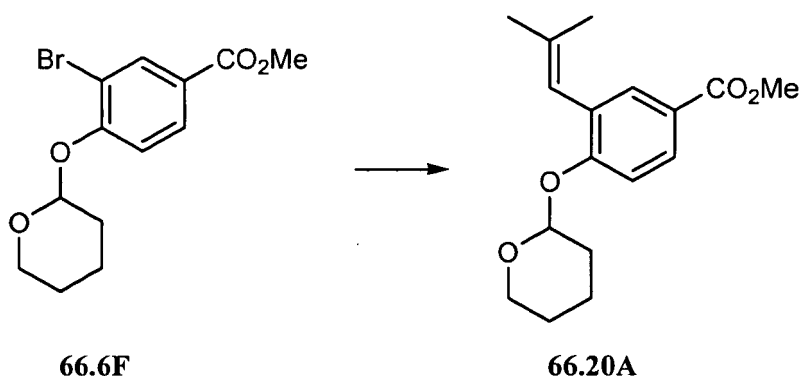
10

【0925】

(実施例66.20)

【0926】

【化304】



20

【0927】

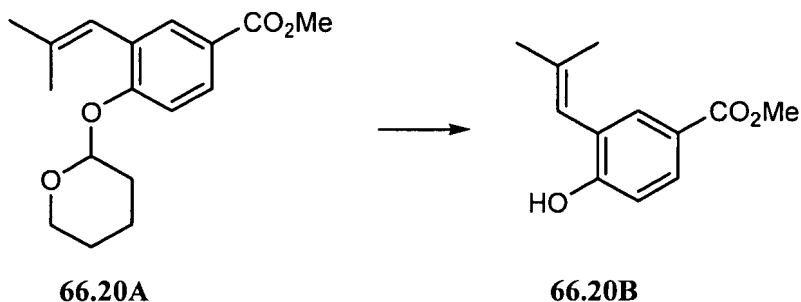
メチル3-(2-メチル-1-プロペニル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ベンゾエート(66.20A)。DMF(10.00mL、129mmol)及び水(0.40mL、22mmol)中のメチル3-ブromo-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ベンゾエート 66.6F(0.500g、1.6mmol)、酢酸パラジウム(0.036g、0.16mmol)、S-Phos(0.13g、0.32mmol)及びリン酸三カリウム(0.32mL、4.0mmol)の混合物を攪拌した。混合物を窒素でパージし、真空下に置き、この過程を3回繰り返した。加熱前に、2-メチルプロップ-エニルボロン酸(0.24g、2.4mmol、Synthonixから市販、カタログ番号D3007G1)を添加し、混合物を70℃に加熱し、23時間攪拌した。次いで、混合物を室温に冷却し、塩水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.20A(0.460g、収率100%)を得た。

30

40

【0928】

【化 3 0 5】



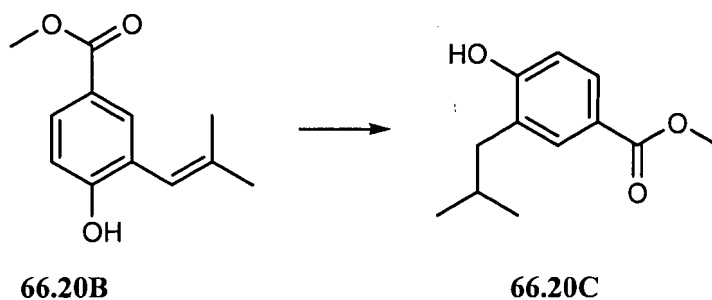
10

【0 9 2 9】

メチル 4-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾエート (66.20B)。66.20A (0.460 g、2 mmol) の MeOH (8 mL) 攪拌溶液に、PPTS (0.04 g、0.2 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を 24 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上で精製して (0~20% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66.20B (0.320 g、収率 98%) を得た。

【0 9 3 0】

【化 3 0 6】



20

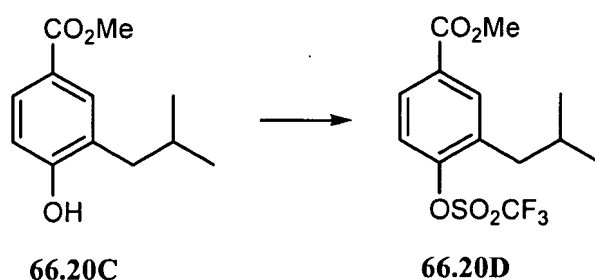
【0 9 3 1】

メチル 4-ヒドロキシ-3-(2-メチルプロピル)ベンゾエート (66.20C)。23℃の、メチル 4-ヒドロキシ-3-(2-メチルプロップ-1-エニル)ベンゾエート 66.20B (0.320 g、1.6 mmol) の EtOAc (2.00 mL、20 mmol) 攪拌溶液に、パラジウム炭素 (0.017 g、0.16 mmol) を添加した。反応物を水素雰囲気下で (0.0031 g、1.6 mmol) 16 時間攪拌した。次いで、反応混合物を濾過し、真空中で濃縮して、透明な油を得た。残留物をシリカゲル上で精製して (0~20% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66.20C (0.256 g、収率 79%) を得た。

30

【0 9 3 2】

【化 3 0 7】



40

【0 9 3 3】

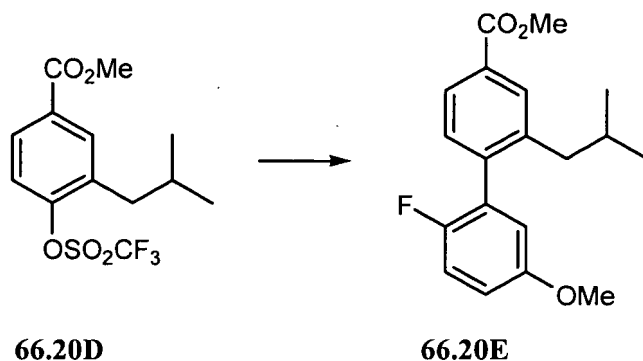
メチル 3-(2-メチルプロピル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾエート (66.20D)。0℃の、66.20C (0.256 g、1 mmol) 攪拌溶液に、

50

1) の DCM (12 mL、1 mmol) 攪拌溶液に、TEA (0.2 mL、1 mmol) 及び触媒量の DMA P を添加した。次いで、N-フェニルトリフルイミド (0.5 g、1 mmol) を添加し、混合物を 20 時間室温で攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上で精製して (0~10% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66.20D (0.400 g、収率 96%) を得た。

【0934】

【化308】

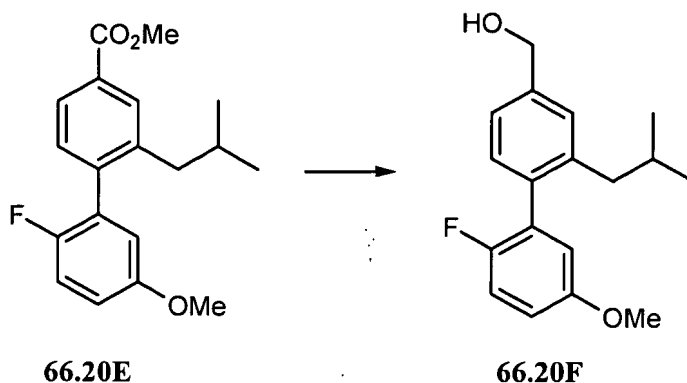


【0935】

メチル 2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(2-メチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66.20E)。23℃の、66.20D (0.400 g、1.2 mmol) の DMF (4.00 mL、52 mmol) 攪拌溶液に、2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸 (0.40 g、2.4 mmol) (Aldrich から市販)、炭酸カリウム (0.49 g、3.5 mmol)、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.14 g、0.12 mmol) を添加した。混合物を 90℃ に加熱し、22 時間室温で攪拌した。混合物を室温に冷却し、塩水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~10% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66.20E (0.293 g、収率 79%) を得た。

【0936】

【化309】

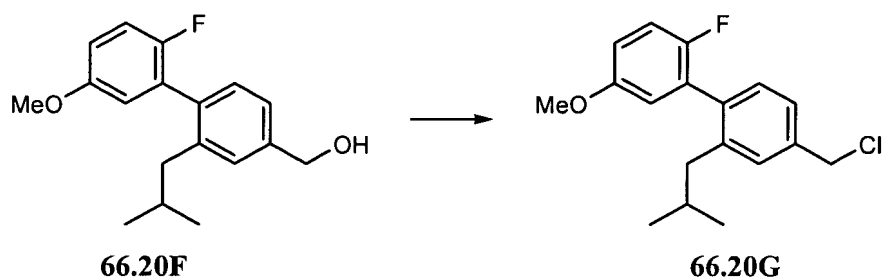


【0937】

(2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(2-メチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール (66.20E)。0℃の、66.20E (0.293 g、0.9 mmol) の THF (5 mL、0.9 mmol) 攪拌溶液に、THF (2 mL、2 mmol、1.0 M) 中の LAH を添加した。反応物を 1 時間攪拌し、次いで 1N NaOH (水溶液) を添加して、混合物をクエンチした。反応物を EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~20% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66.20F (0.260 g、収率 97%) を得た。

【0938】

【化310】



10

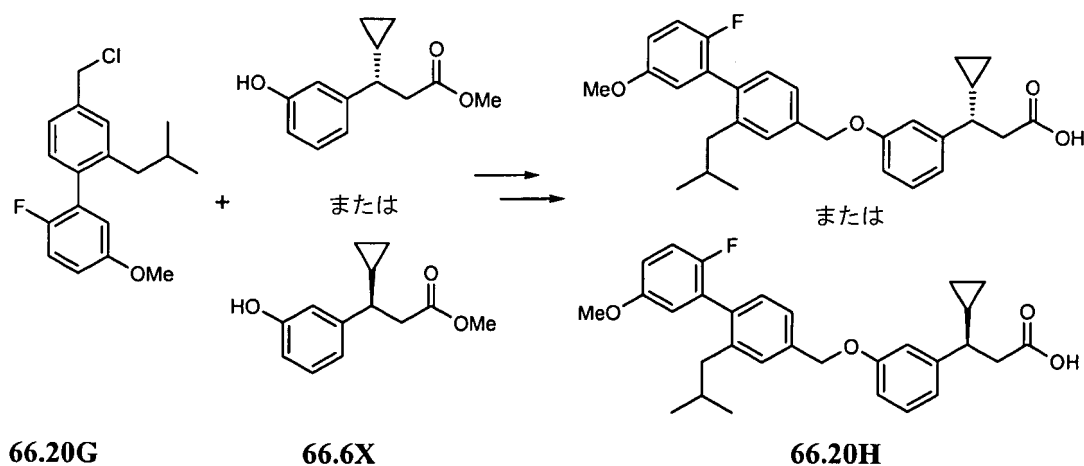
【0939】

4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-2-(2-メチルプロピル)-1,1'-ビフェニル 66.20G。23℃の、66.20F (0.260 g、0.90 mmol) のDCM (2.00 mL、31 mmol) 攪拌溶液に、DMF (0.0070 mL、0.090 mmol)、続いて塩化チオニル (0.13 mL、1.8 mmol) を添加した。反応物を1時間攪拌し、次いで反応物を真空中で濃縮した。次いで、残留物をシリカゲル上で精製して (0~10% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として66.20G (0.252 g、収率91%) を得た。

【0940】

【化311】

20



30

【0941】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-2-(2-メチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-2-(2-メチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸 (66.20)。アルキル化及び加水分解を、実施例66.6と類似の方式で実施して、66.20H (0.0312 g、2段階での収率72%) を得た。MS ESI (neg.) m/e: 951.4 (2M-H)、475.1 (M-H)⁺。

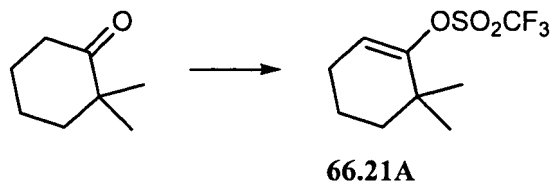
40

【0942】

(実施例66.21)

【0943】

【化 3 1 2】

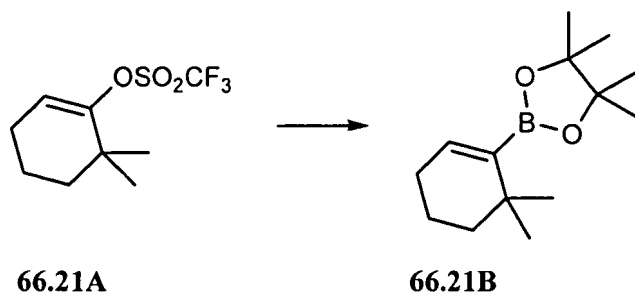


【0 9 4 4】

6, 6-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イル トリフルオロメタンスルホネート (66. 21 A)。-78℃の、2, 2-ジメチルシクロヘキサノン (2. 00 g、16 mmol、Aldrichから市販) のTHF (35 mL) 溶液に、LDA (9 mL、18 mmol、2. 0 M) を滴下した。得られた溶液を、-78℃で20分間攪拌した。次いで、N-フェニル-ビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) (6 g、17 mmol) のTHF (15 mL) 溶液を、-78℃でゆっくりと添加した。反応混合物を3時間にわたって23℃に加温し、次いで反応物を真空中で濃縮した。反応物を塩水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~10% ヘキサン中EtOAc)、透明な油として66. 21 A (4. 1 g、100%) を得た。

【0 9 4 5】

【化 3 1 3】

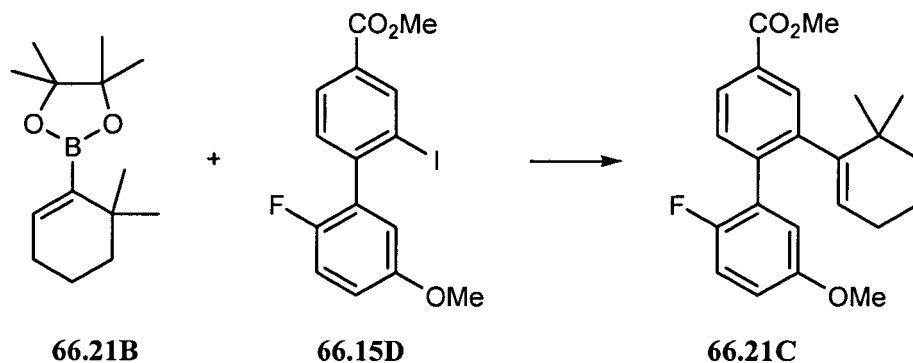


【0 9 4 6】

2- (6, 6-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (66. 21 B)。トルエン (79 mL、16 mmol) 中の、トリフェニルホスフィン (0. 4 g、2 mmol)、フェノール酸カリウム (3 g、22 mmol)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1, 3, 2-ジオキサボロラン (4 g、16 mmol) 及び66. 21 A (4. 1 g、16 mmol) をN₂を用いて脱気した。次いで、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) -パラジウム (II) (0. 6 g、0. 8 mmol) を添加した。反応混合物を更にN₂で脱気した。反応物を3. 5時間50℃で攪拌し、次いでそれを塩水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~10% ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66. 21 B (3. 00 g、収率80%) を得た。

【0 9 4 7】

【化 3 1 4】



10

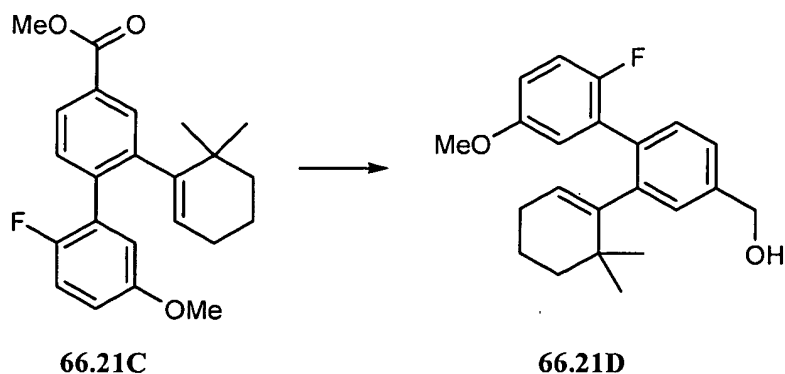
【0 9 4 8】

メチル 2-((6,6-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-((メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66.21C))。23℃の、66.15D (0.750 g、1.9 mmol) の DMF (4.00 mL、52 mmol) 攪拌溶液に、66.21B (0.92 g、3.9 mmol)、炭酸カリウム (0.81 g、5.8 mmol)、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.22 g、0.19 mmol) を添加した。混合物を 90℃ に加熱し、24 時間攪拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、塩水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~10% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66.21C (0.34 g、収率 48%) を得た。

20

【0 9 4 9】

【化 3 1 5】



30

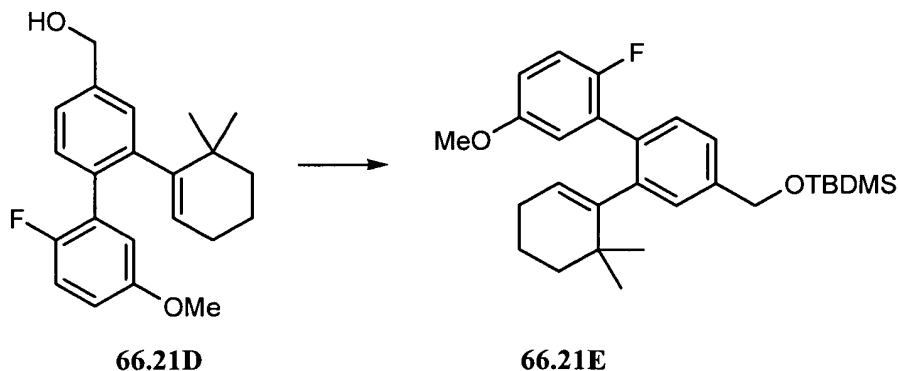
【0 9 5 0】

(2-((6,6-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-((メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール (66.21D))。0℃の、66.21C (0.300 g、0.814 mmol) の THF (0.0587 g、0.814 mmol) 攪拌溶液に、THF (1.63 mL、1.63 mmol、1.0 M) 中の LAH を添加した。反応物を 4.5 時間攪拌し、次いで 1N NaOH (水溶液) を添加して、混合物をクエンチした。反応物を EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~20% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66.21D (0.250 g、収率 90.2%) を得た。

40

【0 9 5 1】

【化 3 1 6】



10

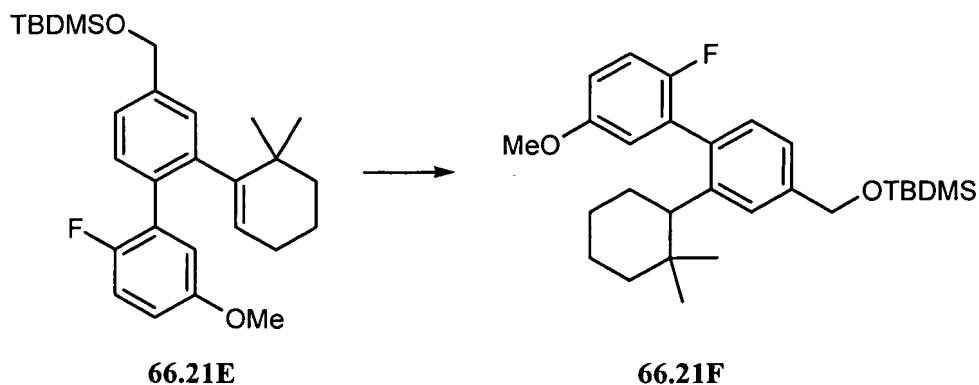
【0 9 5 2】

(((2 - (6 , 6 - ジメチル - 1 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 2 ' - フルオロ - 5 ' - (メチルオキシ) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) (1 , 1 - ジメチルエチル) ジメチルシラン (6 6 . 2 1 E) 。 2 3 ° C の、 6 6 . 2 1 D (0 . 1 6 0 g 、 0 . 5 m m o l) の D C M (1 0 . 0 0 m L 、 1 5 5 m m o l) 攪拌溶液に、 t e r t - ブチルジメチルシリルクロリド (0 . 0 9 m L 、 0 . 6 m m o l) 、 続いて T E A (0 . 0 8 m L 、 0 . 6 m m o l) 及び D M A P (0 . 0 0 6 g 、 0 . 0 5 m m o l) を添加した。反応物を 1 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。次いで、粗生成物をシリカゲル上で精製して (0 ~ 5 % ヘキサン中 E t O A c) 、無色の油として 6 6 . 2 1 E (0 . 1 9 8 g 、 収率 9 3 %) を得た。

20

【0 9 5 3】

【化 3 1 7】



30

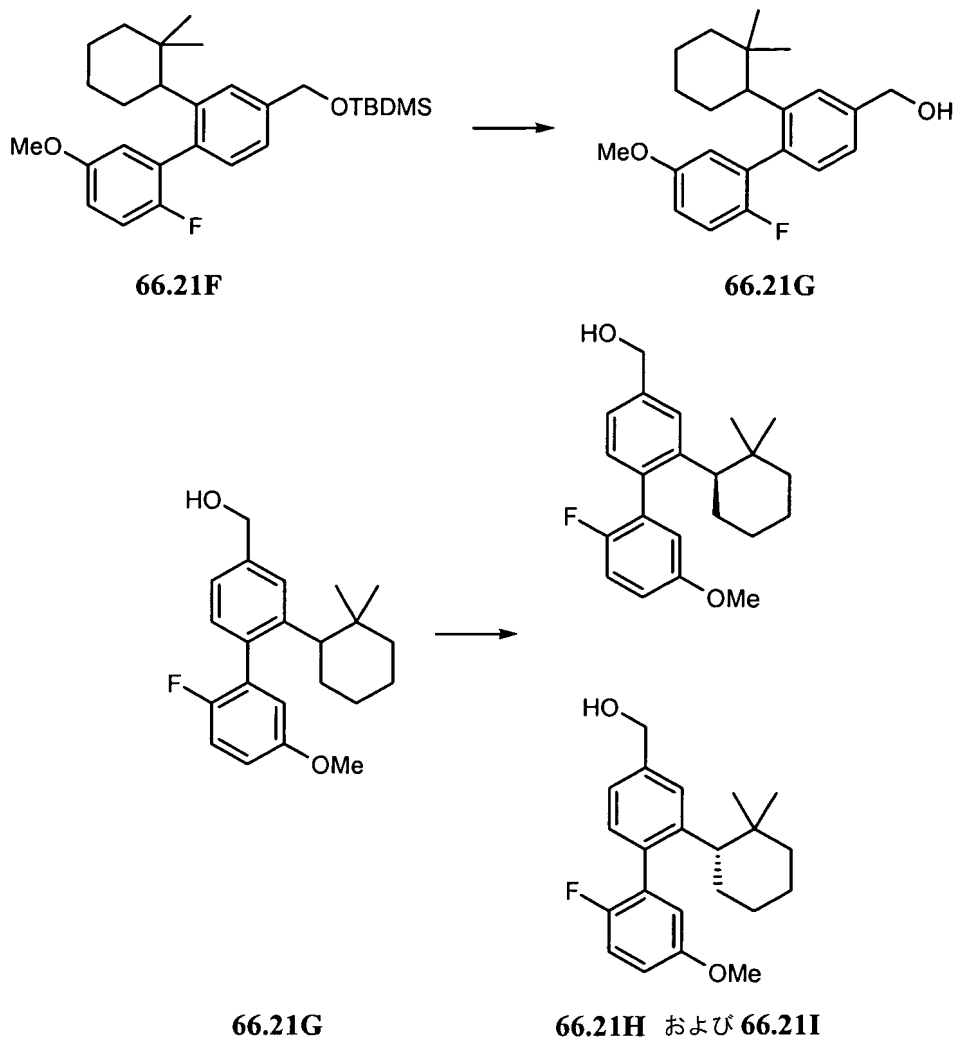
【0 9 5 4】

6 6 . 2 1 F の合成。2 3 ° C の、 6 6 . 2 1 E (0 . 0 9 0 g 、 0 . 2 0 m m o l) の E t O A c (2 . 0 0 m L 、 2 0 m m o l) 攪拌溶液に、パラジウム炭素 (0 . 0 0 2 1 g 、 0 . 0 2 0 m m o l) を添加した。得られた混合物を 4 日間水素雰囲気下で攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、無色の油として 6 6 . 2 1 F (0 . 0 9 0 g 、 収率 1 0 0 %) を得た。

40

【0 9 5 5】

【化 3 1 8】



10

20

30

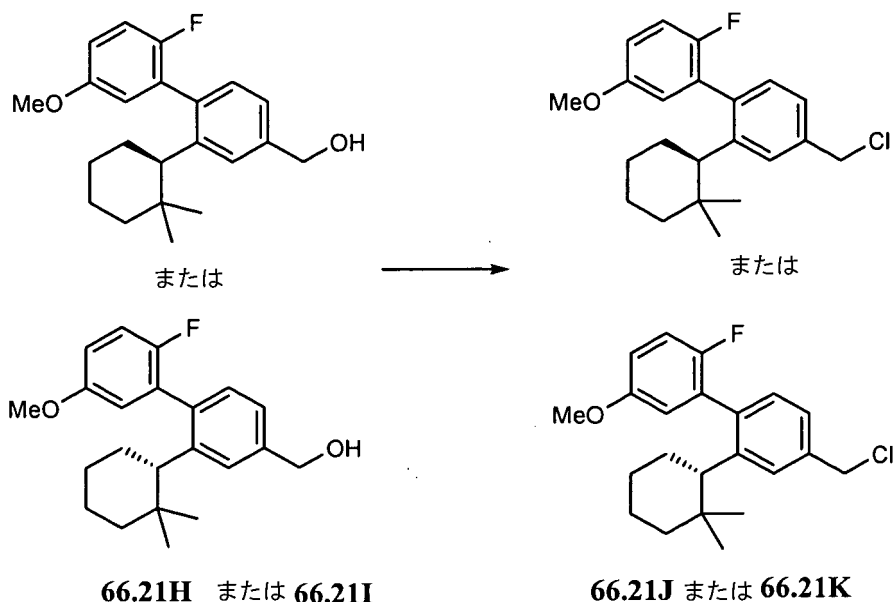
【0 9 5 6】

(2-((1R)-2,2-ジメチルシクロヘキシル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール及び(2-((1S)-2,2-ジメチルシクロヘキシル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(66.21H及び66.21I)。MeOH(0.99mL、0.20mmol)中の66.21F(0.090g、0.20mmol)の攪拌混合物に、PPTS(0.0050g、0.020mmol)を添加した。得られた混合物を4.5時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上で精製して(0~15%ヘキサン中EtOAc)、無色の油(0.067g、収率99%)を得た。66.21Gのキラル分離をChiralcel-OD(ヘキサン中3%IPA)上で達成して、66.21H(ピーク1)及び66.21I(ピーク2)を得た。両方の鏡像異性体を用いて実施例の化合物を合成したところ、両方の鏡像異性体から活性のある実施例の化合物が得られた。しかしながら、ピーク2に対応する鏡像異性体から、最も活性の高い化合物が得られた。¹H NMRは、キラルシフト試薬の非存在下で異なるピークを有する化合物の混合物を示した。理論に縛られるものではないが、立体的妨害に起因するビフェニル環系周りの束縛回転がアトロプ異性体を導く可能性があるとは仮定される。

40

【0 9 5 7】

【化 3 1 9】



10

【0 9 5 8】

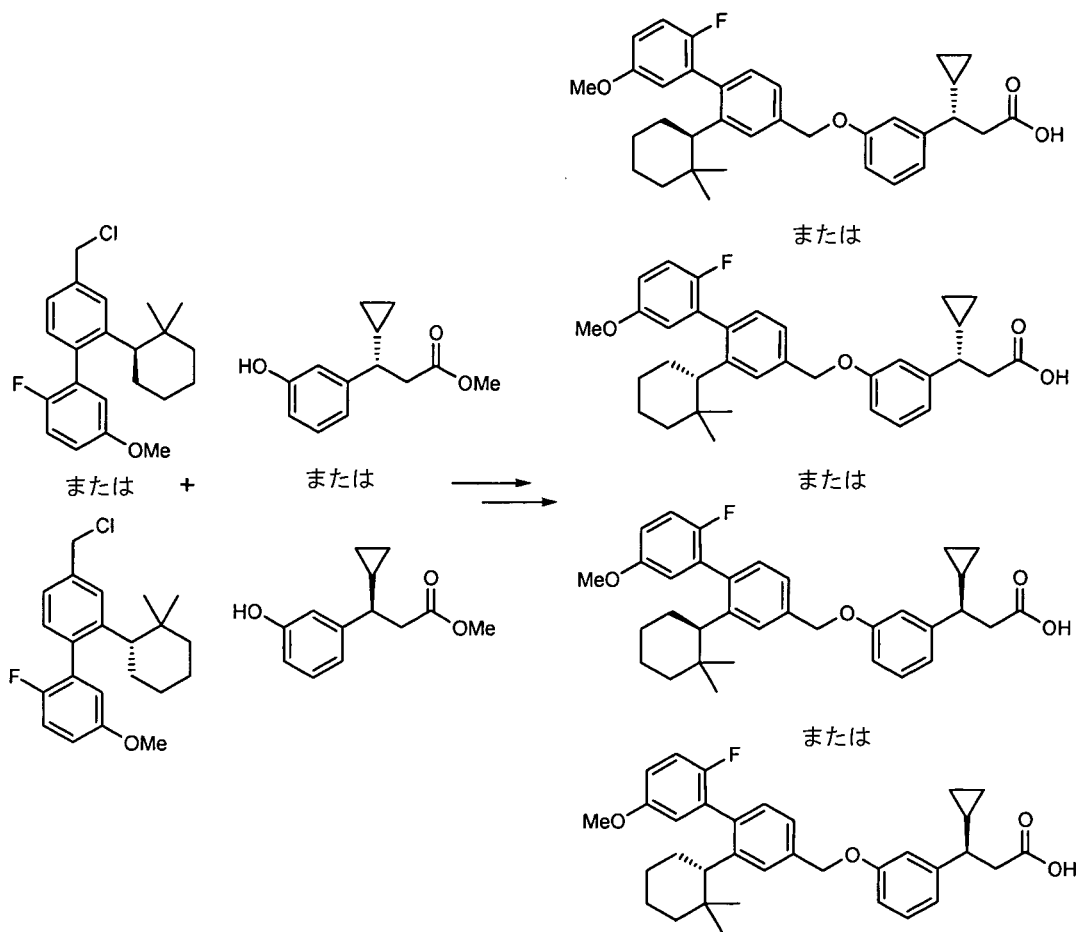
4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロヘキシル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロヘキシル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(66.21J又は66.21K)。23℃の、66.21H又は66.21I(0.035g、0.10mmol)のDCM(2.00mL、31mmol)攪拌溶液に、DMF(0.00079mL、0.010mmol)、続いて塩化チオニル(0.015mL、0.20mmol)を添加した。反応物を1時間攪拌した。その後、反応混合物を真空中で濃縮した。次いで、粗生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.12K(0.025g、収率68%)を得た。

20

【0 9 5 9】

30

【化 3 2 0】



66.21J または 66.21K 66.6X

66.21

【0 9 6 0】

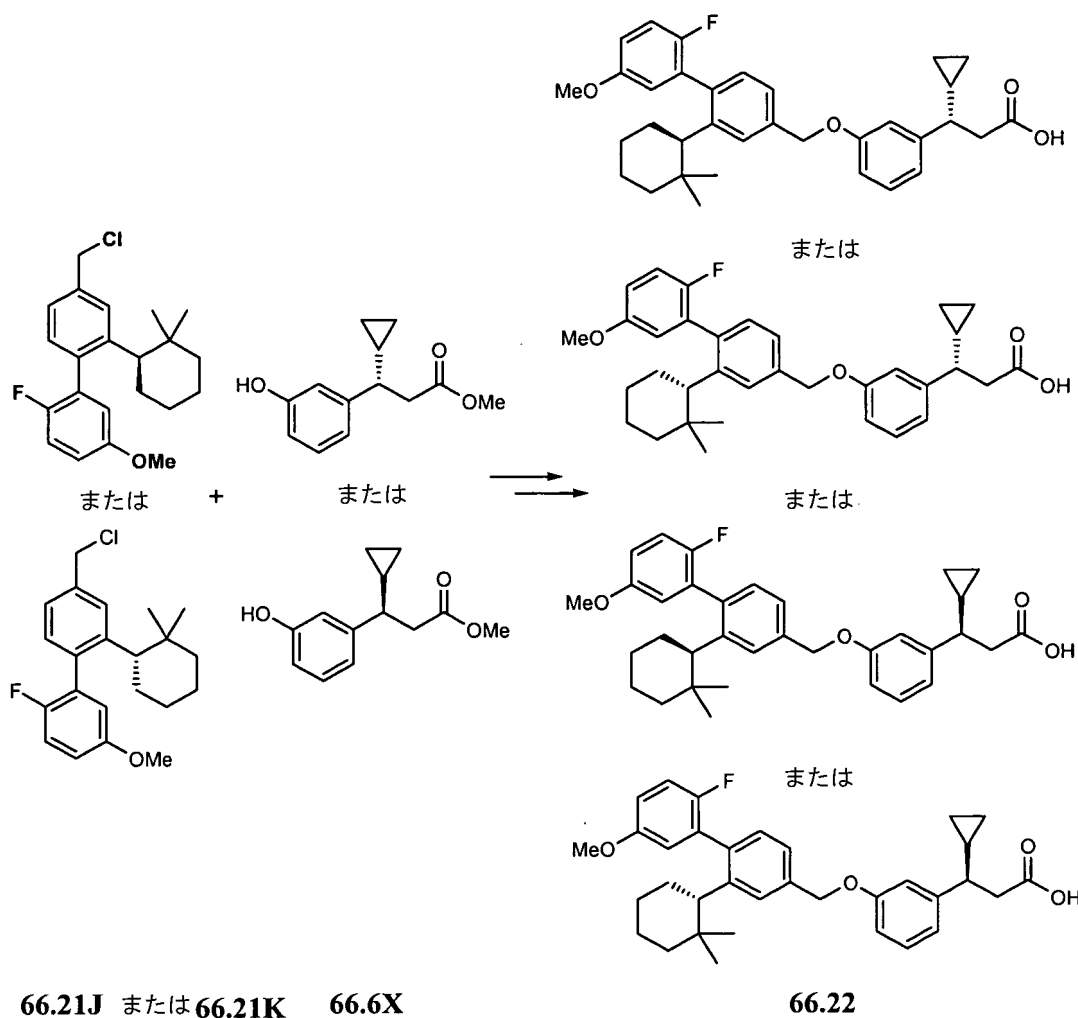
(3S)-3-(3-(2-(2-(1R)-2,2-dimethylcyclohexyl)-2-fluorophenoxy)propanoic acid) or (3S)-3-(3-(2-(2-(1S)-2,2-dimethylcyclohexyl)-2-fluorophenoxy)propanoic acid) or (3R)-3-(3-(2-(2-(1R)-2,2-dimethylcyclohexyl)-2-fluorophenoxy)propanoic acid) or (3R)-3-(3-(2-(2-(1S)-2,2-dimethylcyclohexyl)-2-fluorophenoxy)propanoic acid) (66.21). Alkylation and hydrolysis were performed, and compound 66.21 was obtained from peak 1 using ODC column (see Example 66.6 and similar manner for implementation (ODC column) on 66.21G chiral separation from peak 1, recorded in the main text), 66.21 (0.0305 g, 2-stage yield 10%) was obtained. MS ESI (neg.) m/e: 529.3 (M-H)⁺.

【0 9 6 1】

(実施例 66.22)

【0 9 6 2】

【化 3 2 1】



【0963】

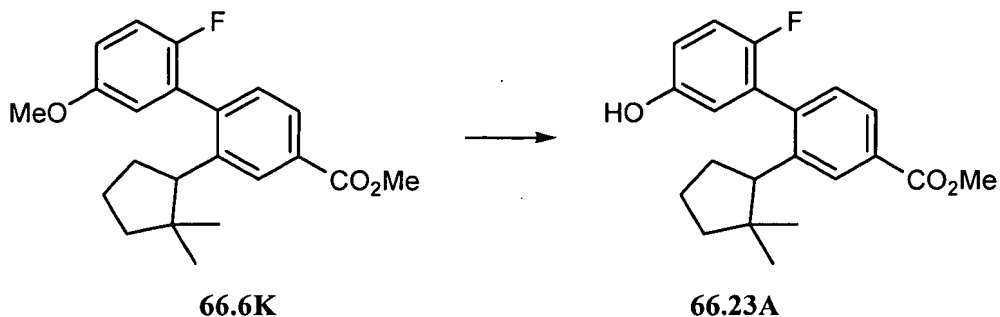
(3S)-3-(cyclopropyl)-3-(3-((2-((1R)-2,2-dimethylcyclohexyl)-2'-fluoro-5-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid or (3S)-3-(cyclopropyl)-3-(3-((2-((1S)-2,2-dimethylcyclohexyl)-2'-fluoro-5-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid or (3R)-3-(cyclopropyl)-3-(3-((2-((1R)-2,2-dimethylcyclohexyl)-2'-fluoro-5-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid or (3R)-3-(cyclopropyl)-3-(3-((2-((1S)-2,2-dimethylcyclohexyl)-2'-fluoro-5-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid 66.22. Alkylation and hydrolysis were performed in a manner similar to Example 66.6 and the results were obtained from the chiral separation of 66.21G on an OD-column (peak 2, see the detailed description), 66.22 (0.0151 g, 2-stage yield 3.9%) was obtained. MS ESI (neg.) m/e: 529.3 (M-H)⁺.

【0964】

(実施例 66.23)

【0965】

【化 3 2 2】



10

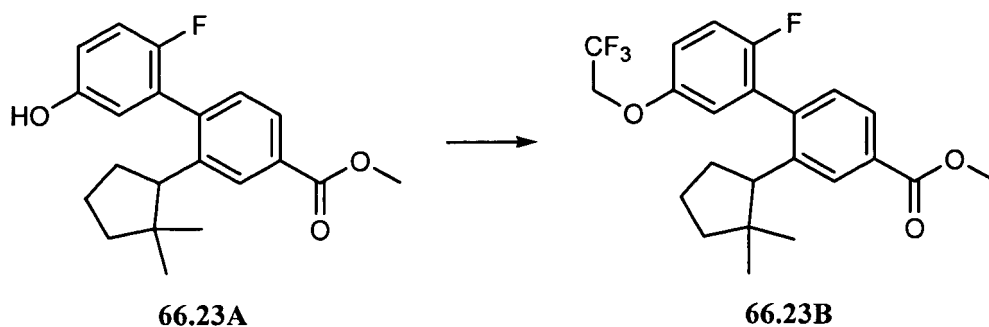
【0 9 6 6】

メチル 2- (2, 2-ジメチルシクロペンチル) -2'-フルオロ-5'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66.23A)。0℃の、66.6K (0.400g、1.12mmol) の DCM (10.00mL) 攪拌溶液に、三臭化ホウ素 (DCM 中 1.0M) (4.49mL、4.49mmol) を添加した。反応物を 0℃で 1 時間攪拌した。次いで水を添加し、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、所望の生成物を単離した。初期生成物を THF/エタノールの 1/1 混合物に溶解させ、これに 1N NaOH (水溶液) を添加し、得られた溶液を 16 時間攪拌し、その後真空中で濃縮した。反応物を 1N HCl で酸性化し、得られた溶液を EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去した。得られた生成物を MeOH に溶解させ、一滴の硫酸を添加した。混合物を 70℃で 16 時間加熱した。次いで反応混合物を真空中で濃縮した。次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~20% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66.23A (0.250g、収率 65%) を得た。

20

【0 9 6 7】

【化 3 2 3】



30

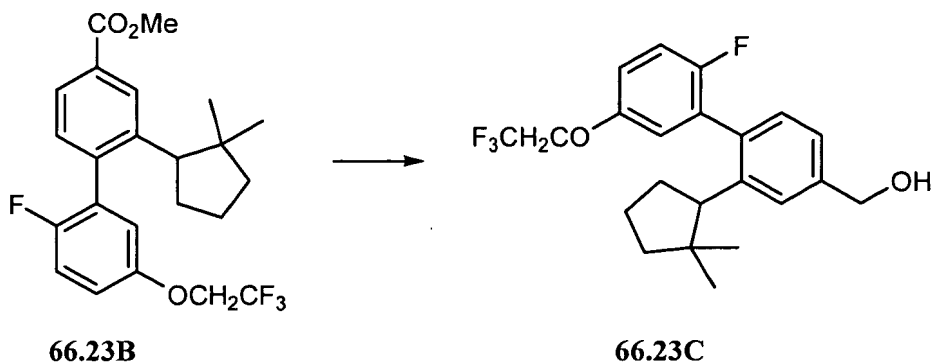
【0 9 6 8】

メチル 2- (2, 2-ジメチルシクロペンチル) -2'-フルオロ-5'-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)オキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66.23B)。DMF (2mL) 中の 66.23A (0.100g、0.29mmol) 及び炭酸セシウム (0.29g、0.88mmol) を収容しているフラスコに、1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヨードエタン (0.12g、0.58mmol) (Aldrich から市販)、5 時間攪拌を続けた。反応物を水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~10% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66.23B (0.113g、収率 91%) を得た。

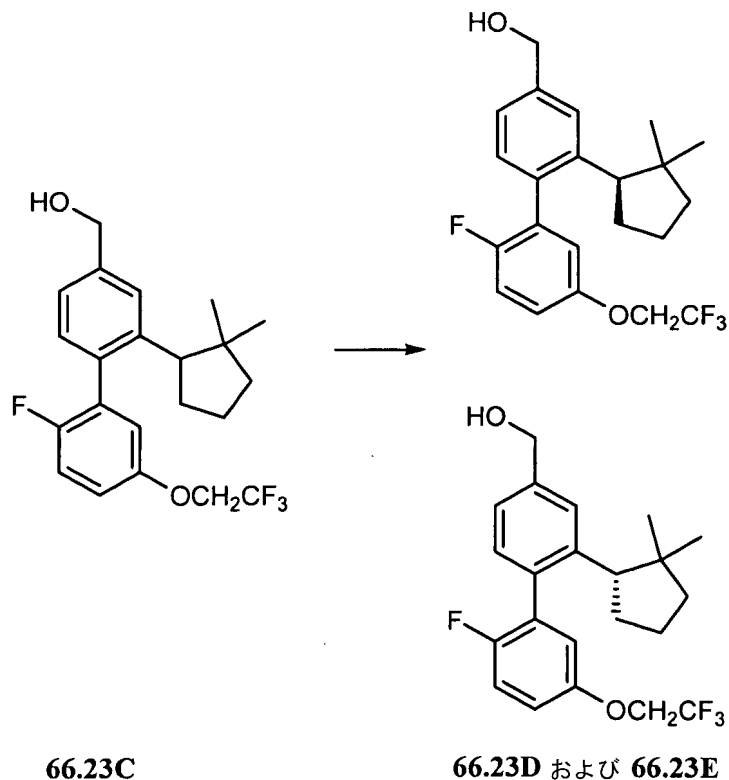
40

【0 9 6 9】

【化 3 2 4】



10



20

30

【0970】

(2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((2,2,2-トリフルオロエチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール及び(2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((2,2,2-トリフルオロエチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(66.23D及び66.23E)。0℃の、66.23B(0.113g、0.3mmol)のTHF(5mL)攪拌溶液に、THF(0.5mL、0.5mmol、1.0M)中のLAHを添加した。混合物を1時間攪拌し、次いで1N NaOH(水溶液)を添加して、反応をクエンチした。反応混合物をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~20%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.23C(0.075g、収率71%)を得た。66.23Cのキラル分離をChiralcel-OD(ヘキサン中3%IPA)上で達成して、66.23D(ピーク1)及び66.23E(ピーク2)を得た。両方の鏡像異性体を用いて実施例の化合物を合成したところ、両方の鏡像異性体から活性のある実施例の化合物が得られた。しかしながら、ピーク2に対応する鏡像異性体から、最も活性の高い化合物が得られた。¹H NMRは、キラルシフト試薬の非存在下で異なるピークを有する化合物の混合物を示した。理論に縛られるものではないが、立体的妨害に起因するビフェニル環系周りの束縛回転がアトロプ

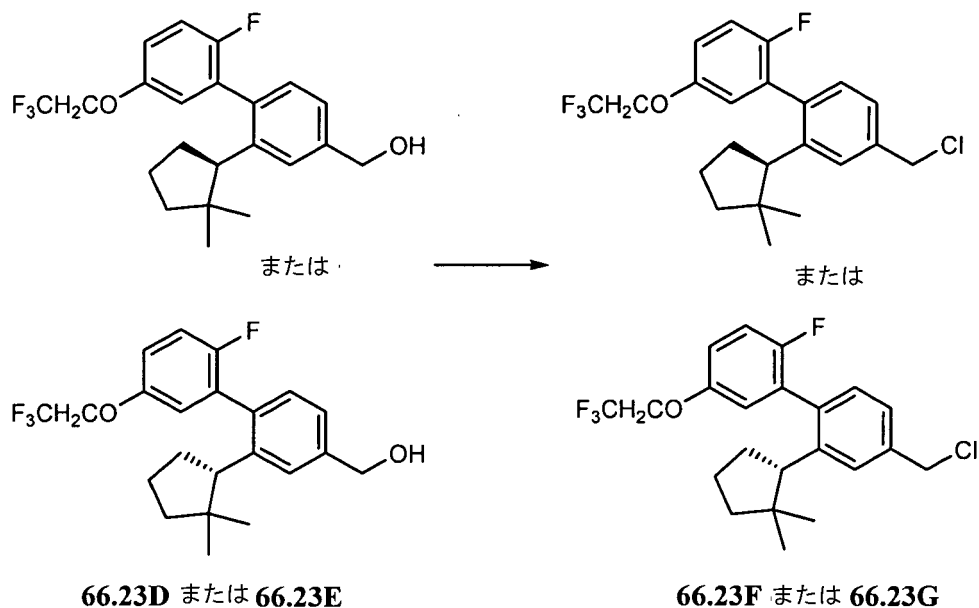
40

50

異性体を導く可能性があるとは仮定される。

【0971】

【化325】



10

20

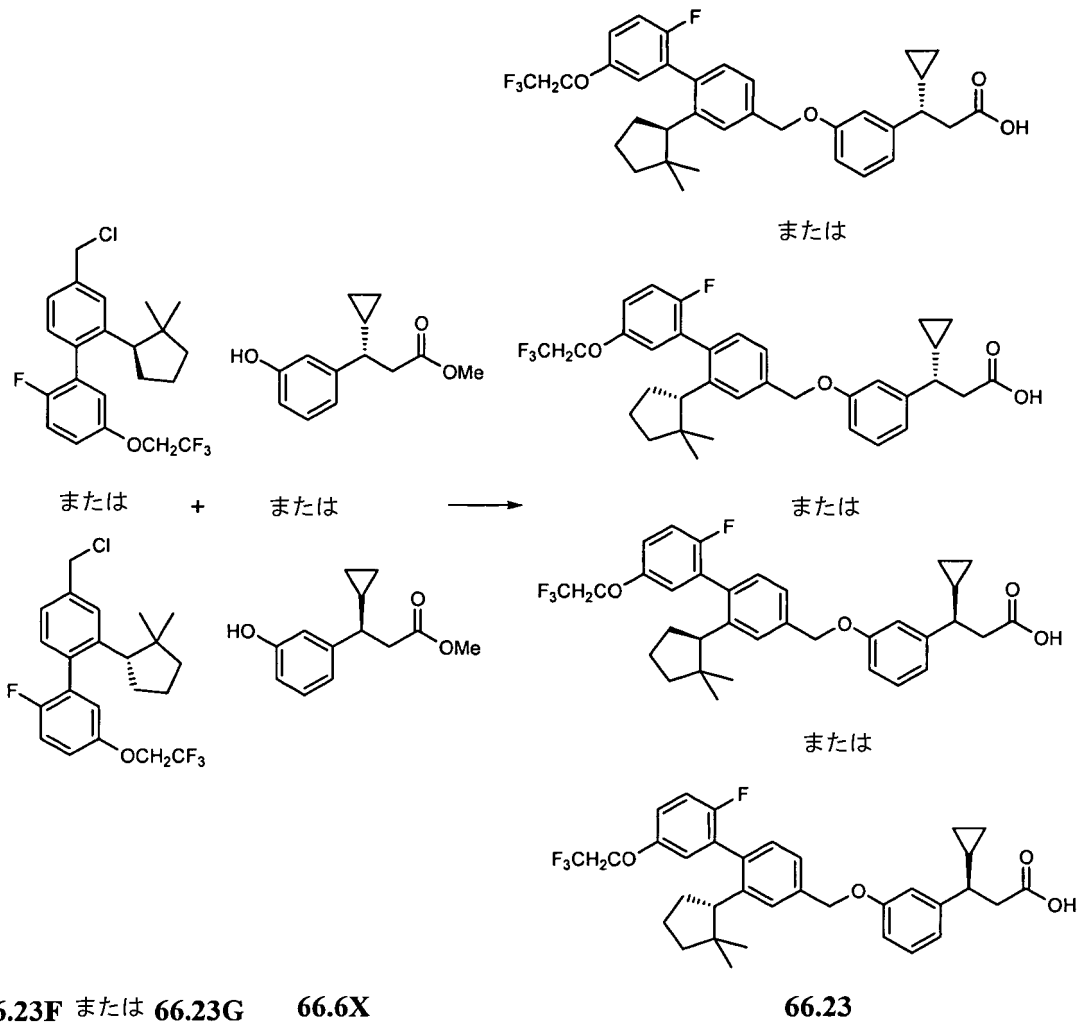
【0972】

4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((2,2,2-トリフルオロエチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((2,2,2-トリフルオロエチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル(66.23F又は66.23G)。23℃の、66.23D又は66.23E(0.022g、0.055mmol)のDCM(2.00mL)攪拌溶液に、DMF(0.00043mL)、続いて塩化チオニル(0.0081mL、0.11mmol)を添加した。反応物を2時間攪拌し、反応混合物を真空中で濃縮した。次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.23F又は66.23G(0.019g、収率83%)を得た。

30

【0973】

【化 3 2 6】



【0 9 7 4】

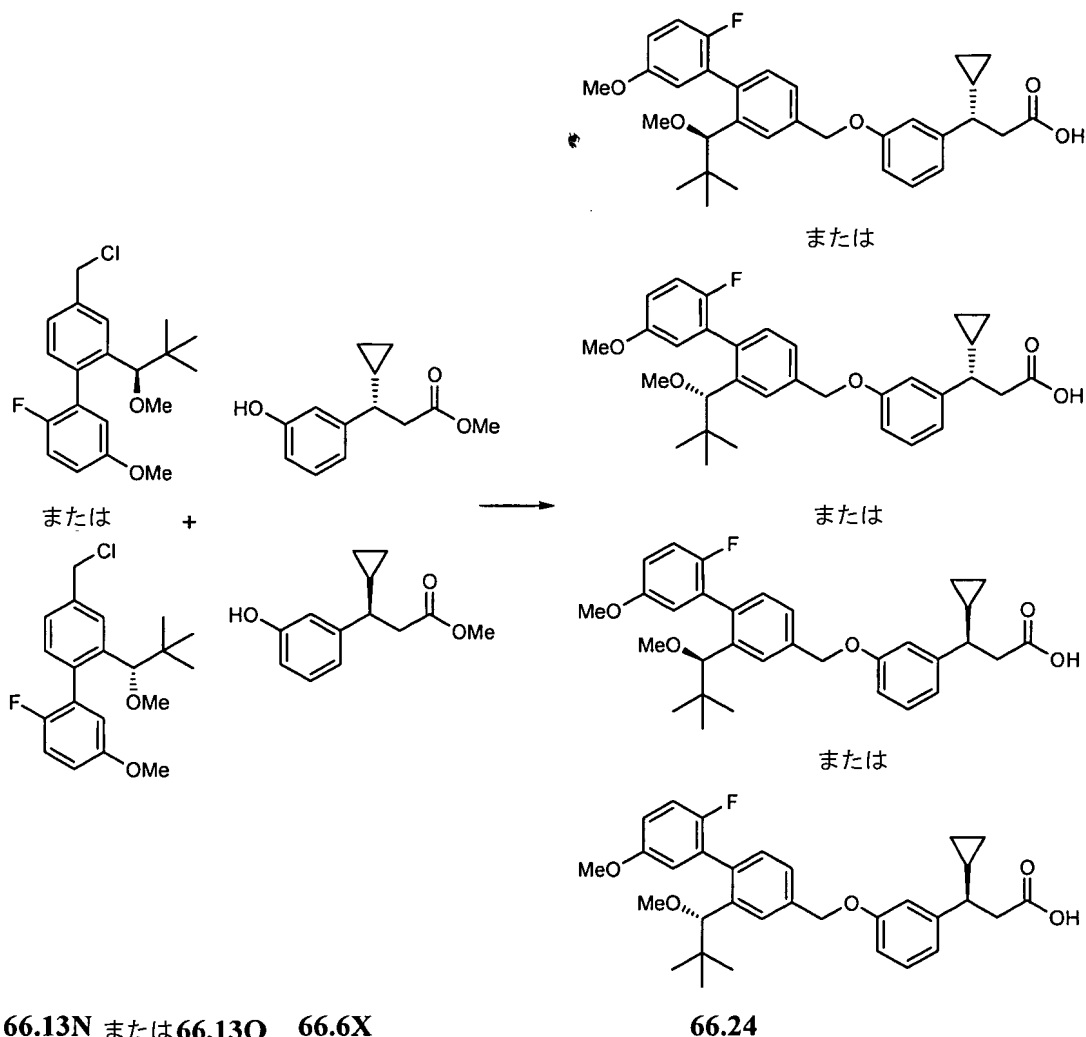
(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((2,2,2-トリフルオロエチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((2,2,2-トリフルオロエチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((2,2,2-トリフルオロエチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((2,2,2-トリフルオロエチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.23H又は66.23I)。アルキル化及び加水分解を、実施例66.6と類似の方式で実施して(OD-カラム上における66.23Cのキラル分離からピーク2に由来する化合物を用いて、本明細書に記載)、66.23(0.011g、2段階の収率41%)を得た。MS ESI(neg.)m/e:583.3(M-H)⁺。

【0 9 7 5】

(実施例66.24)

【0 9 7 6】

【化 3 2 7】



【0977】

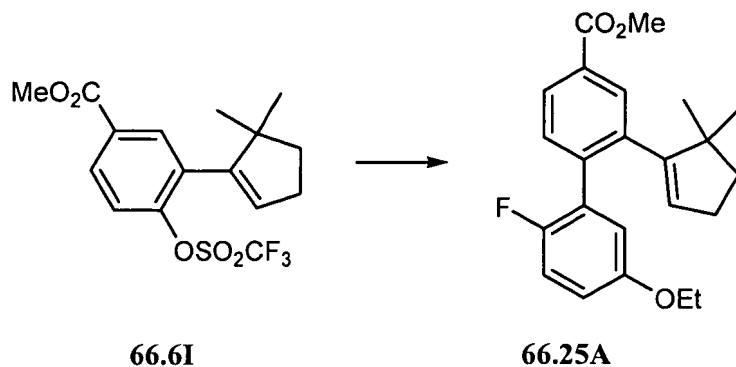
(3S)-3-cyclopropyl-3-(3-((2-((1R)-2,2-dimethyl-1-(methoxy)propyl)-2'-fluoro-5'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid or (3S)-3-cyclopropyl-3-(3-((2-((1S)-2,2-dimethyl-1-(methoxy)propyl)-2'-fluoro-5'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid or (3R)-3-cyclopropyl-3-(3-((2-((1R)-2,2-dimethyl-1-(methoxy)propyl)-2'-fluoro-5'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid or (3R)-3-cyclopropyl-3-(3-((2-((1S)-2,2-dimethyl-1-(methoxy)propyl)-2'-fluoro-5'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid (66.24). Alkylated and hydrolyzed, as in Example 66.6 and in a similar manner, implemented on an ODC column for the separation of 66.13G from peak 1, using a chloromethyl compound, as described in the main text, 66.24 (0.0332 g, 70% yield) was obtained. MS ESI (neg.) m/e: 519.2 (M-H)⁺.

【0978】

(実施例 66.25)

【0979】

【化 3 2 8】



10

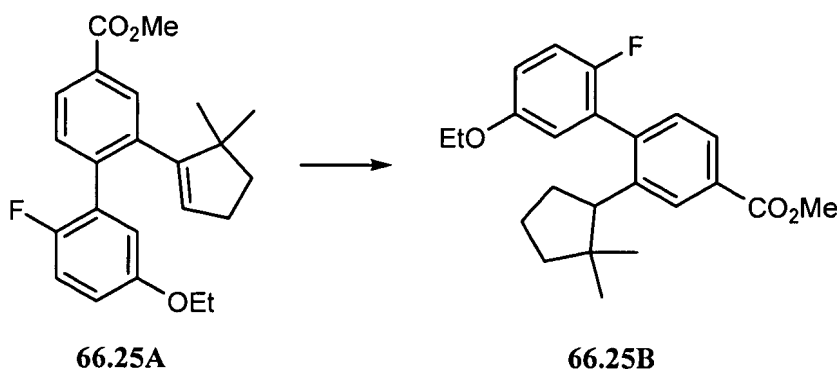
【0 9 8 0】

メチル 2- (5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル) -5'- (エチルオキシ) -2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66.25A)。23℃の、3- (5, 5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル) -4- (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) ベンゾエート 66.6I (0.400 g、1.1 mmol) の DMF (4.00 mL) 攪拌溶液に、5-エトキシ-2-フルオロフェニルボロン酸 (0.29 g、1.6 mmol、Aldrich から市販)、炭酸カリウム (0.44 g、3.2 mmol)、次いでテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.12 g、0.11 mmol) を添加した。混合物を 90℃ に加熱し、21 時間攪拌した。次いで混合物を室温に冷却し、塩水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~10% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66.25A (0.350 g、収率 90%) を得た。

20

【0 9 8 1】

【化 3 2 9】



30

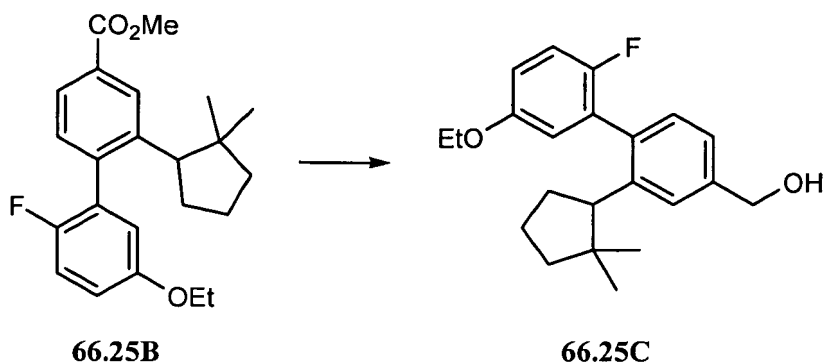
【0 9 8 2】

メチル 2- (2, 2-ジメチルシクロペンチル) -5'- (エチルオキシ) -2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66.25B)。23℃の、66.25A (0.400 g、1.09 mmol) の MeOH (10.00 mL、1.09 mmol) の攪拌溶液に、パラジウム炭素 (0.116 g、1.09 mmol) を添加した。反応物を水素雰囲気下に置き、23 時間攪拌した。次いで混合物を濾過し、真空中で濃縮した。次いで、初期生成物をシリカゲル上で精製して (0~20% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66.25B (0.400 g、収率 99.5%) を得た。

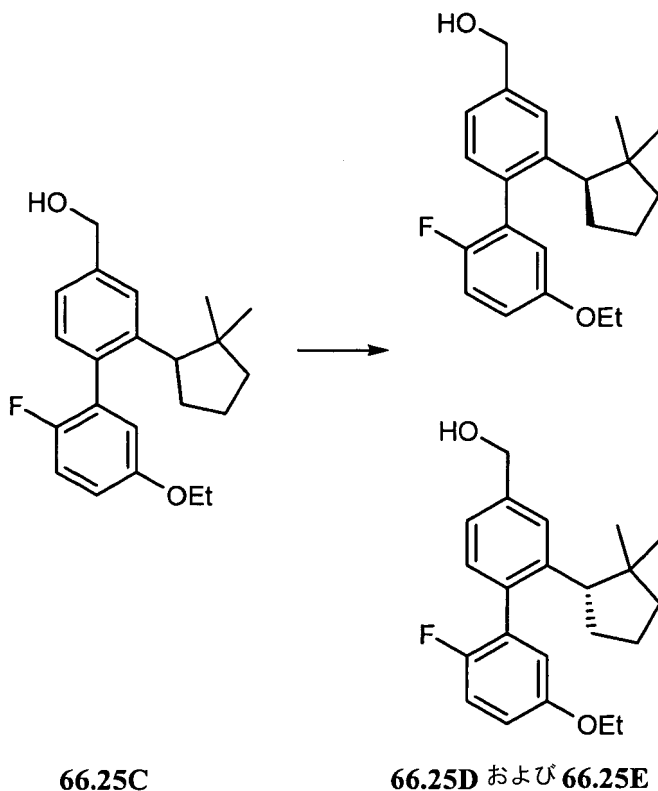
40

【0 9 8 3】

【化 3 3 0】



10



20

30

【0984】

(2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-5'-(エチルオキシ)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール及び(2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-5'-(エチルオキシ)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(66.25D及び66.25E)。0℃の、66.25B(0.400g、1.1mmol)のTHF(15.00mL、183mmol)攪拌溶液に、THF(2.2mL、2.2mmol、1.0M)中のLAHに添加した。混合物を1時間攪拌し、次いで1N NaOH(水溶液)を添加して、反応をクエンチした。反応混合物をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~20%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.25C(0.320g、収率87%)を得た。66.25Cのキラル分離をChiralcel-OD(ヘキサン中3%IPA)上で達成して、66.25D(ピーク1)及び66.25E(ピーク2)を得た。両方の鏡像異性体を用いて実施例の化合物を合成したところ、両方の鏡像異性体から活性のある実施例の化合物が得られた。しかしながら、ピーク2に対応する鏡像異性体から、最も活性の高い化合物が得られた。¹H NMRは、キラルシフト試薬の非存在下で異なるピークを有する化合物の混合物を示した。理論に縛られるものではないが、立体的妨害

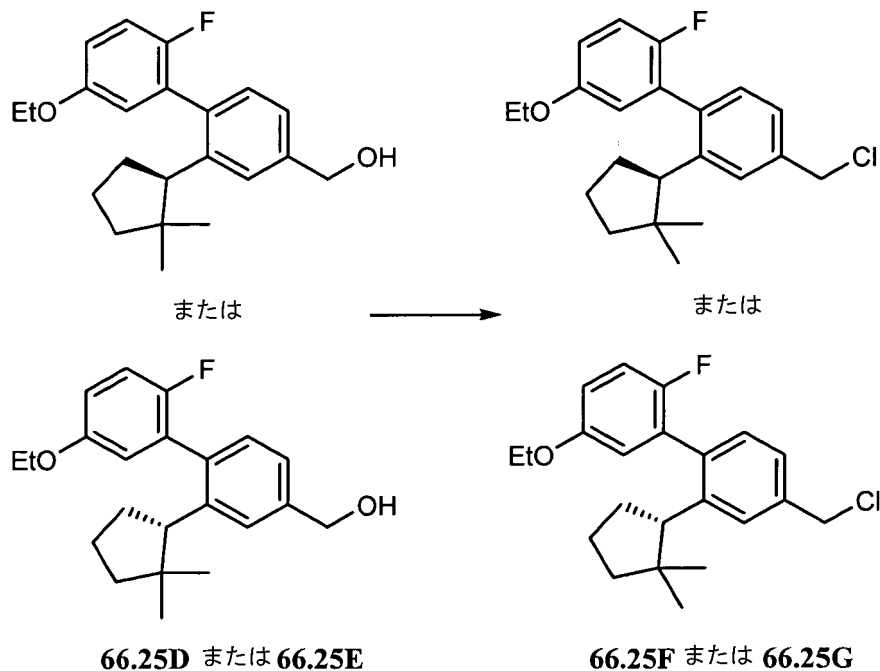
40

50

に起因するビフェニル環系周りの束縛回転がアトロプ異性体を導く可能性があると仮定される。

【0985】

【化331】



10

20

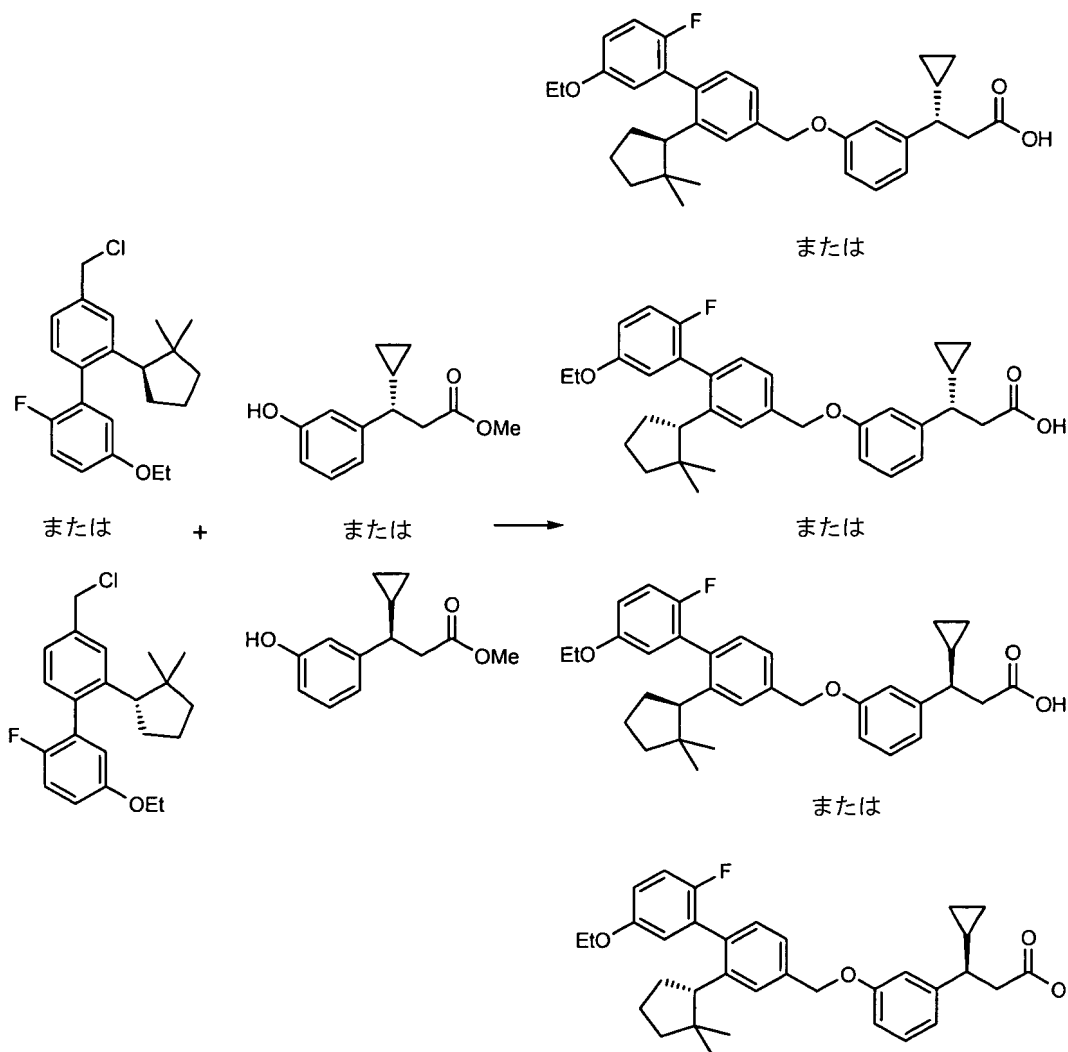
【0986】

4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-5'-(エチルオキシ)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-5'-(エチルオキシ)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル(66.25F又は66.25G。23℃の、66.25C又は66.25D(0.147g、0.43mmol)のDCM(2.00mL)攪拌溶液に、DMF(0.0033mL)、続いて塩化チオニル(0.063mL、0.86mmol)を添加した。次いで、反応物を4時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。次いで初期生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.25F又は66.25G(0.120g、収率77%)を得た。

30

【0987】

【化 3 3 2】



66.25Fまたは 66.25G 66.6X

66.25

【0988】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-5'-エチルオキシ)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-5'-エチルオキシ)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-5'-エチルオキシ)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-5'-エチルオキシ)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.25)。アルキル化及び加水分解を、実施例66.6と類似の方式で実施して(OD-カラム上における66.25Cのキラル分離からピーク1に由来するクロロメチル化合物を用いて、本明細書に記載)、66.25(0.0337g、2段階の収率70%)を得た。MS ESI(neg.)m/e:529.3(M-H)⁺。

【0989】

(実施例66.26)

【0990】

10

20

30

40

50

10



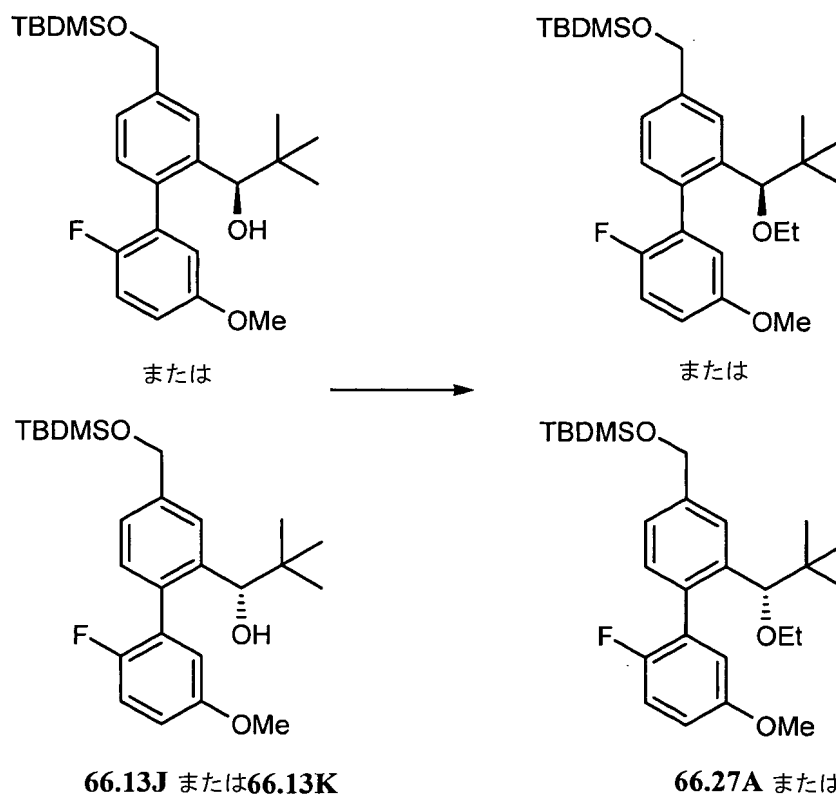
30

40

(实施例 66. 27)

【 0 9 9 3 】

【化 3 3 4】



10

20

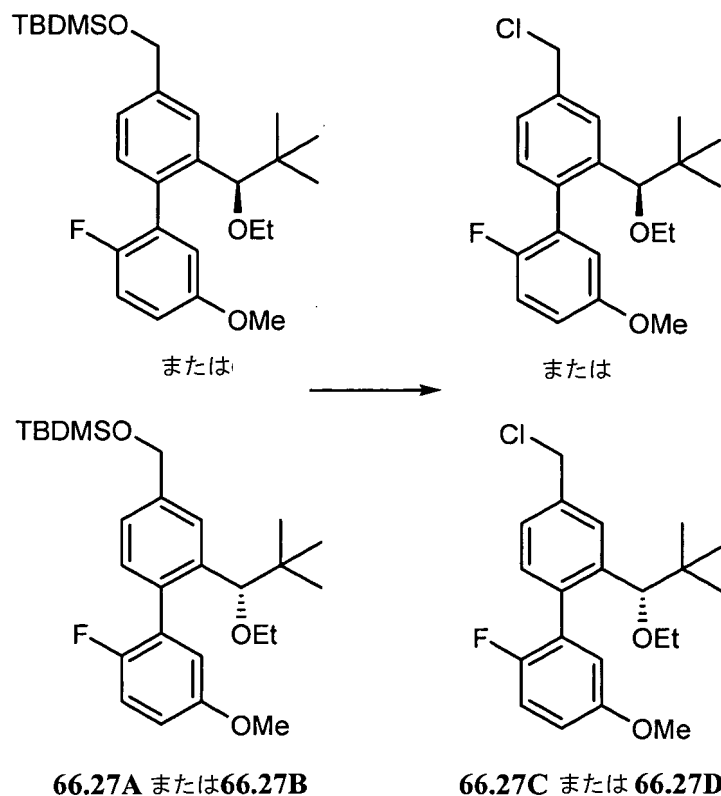
【0994】

(1, 1-ジメチルエチル) ((2-(1R)-1-(エチルオキシ)-2, 2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) ジメチルシラン又は(1, 1-ジメチルエチル) ((2-(1S)-1-(エチルオキシ)-2, 2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) ジメチルシラン(66. 27A又は66. 27B)。23℃の、66. 13J又は66. 13K(66. 13Gのキラル分離からピーク2に由来する。)のDMF(2. 00mL)攪拌溶液に、ヨードエタン(0. 048g、0. 31mmol)、続いて水素化ナトリウム(0. 0073g、0. 31mmol)を添加した。混合物を60℃で21時間攪拌し、次いで室温に冷却した。反応物を塩水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~10% ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66. 27A又は66. 27B(0. 065g、収率55%)を得た。

30

【0995】

【化 3 3 5】



10

20

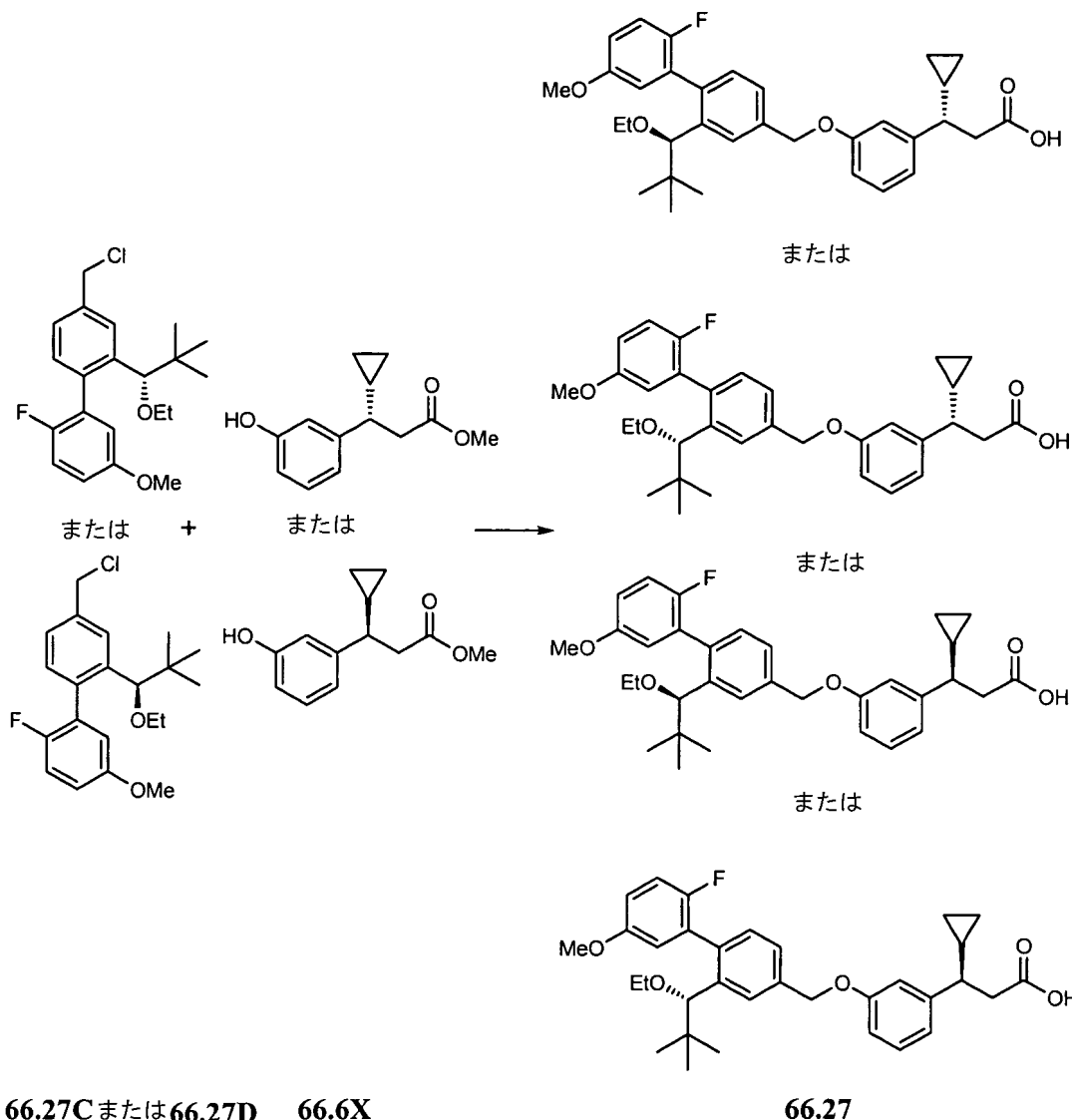
【0996】

4-(クロロメチル)-2-((1R)-1-(エチルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-2-((1S)-1-(エチルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル 66.27C又は66.27D)。23℃の、66.27A又は66.27B(0.065g、0.1mmol)のDCM(2.00mL)攪拌溶液に、DMF(0.001mL)、続いて塩化チオニル(0.02mL、0.3mmol)を添加した。混合物を2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.27C又は66.27D(0.04g、収率78%)を得た。

30

【0997】

【化 3 3 6】



【0 9 9 8】

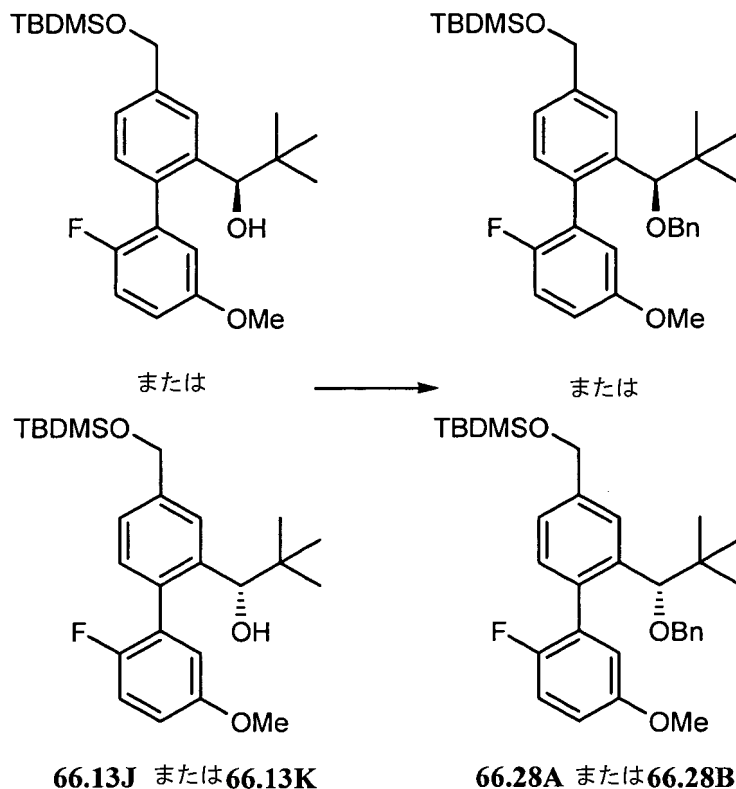
(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-1-(エチルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-1-(エチルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-1-(エチルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-1-(エチルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.27)。アルキル化及び加水分解を、実施例66.6と類似の方式で実施して(66.6X及びOD-カラムからの66.13Gのキラル分離からピーク2に由来するクロロメチル化合物を用いて)、66.27(0.0418g、2段階の収率69%)を得た。MS ESI(neg.)m/e:529.3(M-H)⁺。

【0 9 9 9】

(実施例66.28)

【1 0 0 0】

【化 3 3 7】



10

20

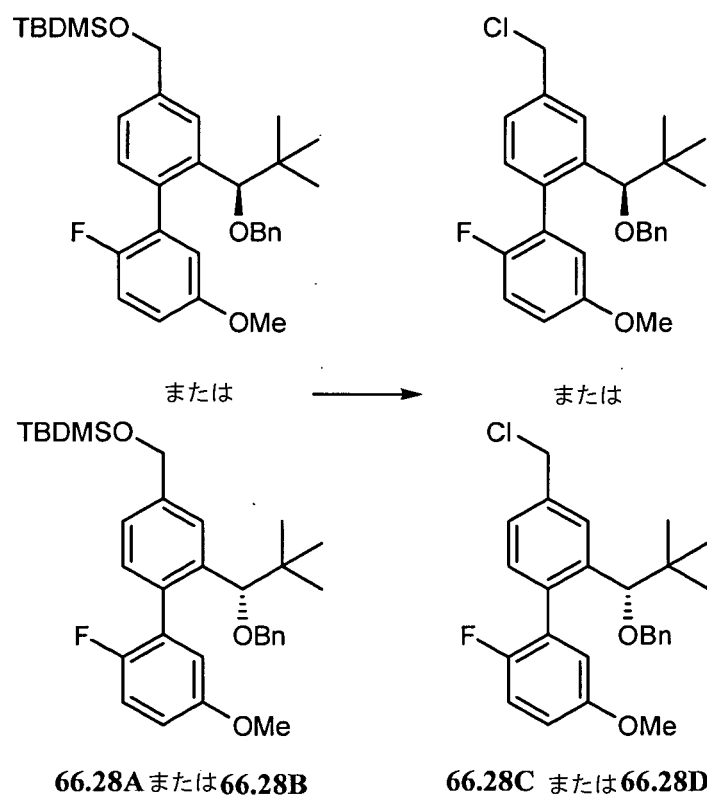
【1001】

(1, 1-ジメチルエチル) ((2-((1R)-2, 2-ジメチル-1-((フェニルメチル)オキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-((メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)ジメチルシラン又は(1, 1-ジメチルエチル) ((2-((1S)-2, 2-ジメチル-1-((フェニルメチル)オキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-((メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)ジメチルシラン (66. 28A又は66. 28B)。23℃の、66. 13J又は66. 13K (66. 13Gのキラル分離からピーク2に由来する。) (0. 110g、0. 25mmol)のDMF (2. 00mL) 攪拌溶液に、1-(ブロモメチル)ベンゼン (0. 052g、0. 31mmol)、続いて水素化ナトリウム (0. 0073g、0. 31mmol) を添加した。反応物を60℃で26時間攪拌した。次いで反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~10% ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66. 28A又は66. 28B (0. 132g、収率99%) を得た。

30

【1002】

【化 3 3 8】



10

20

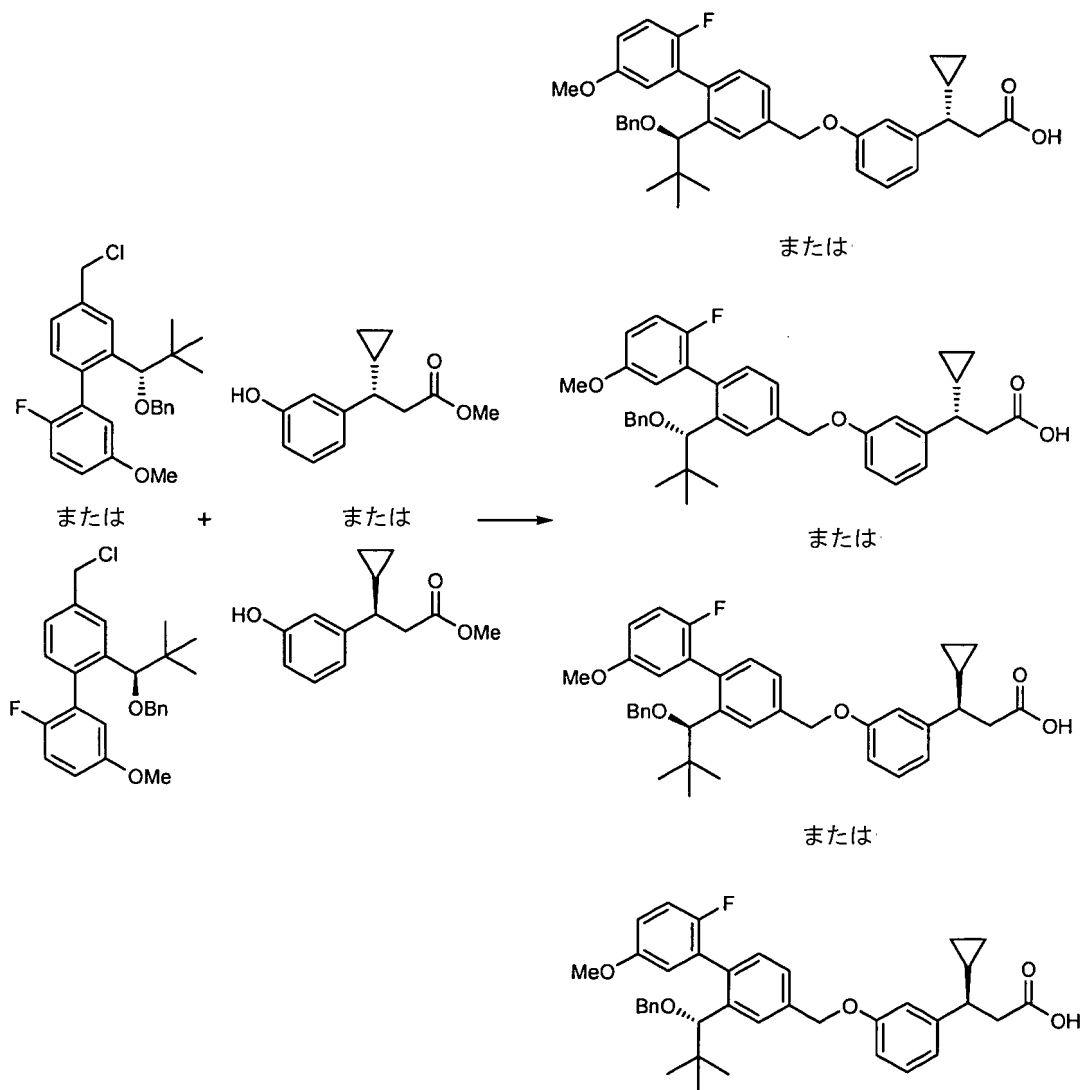
【1003】

4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチル-1-((フェニルメチル)オキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチル-1-((フェニルメチル)オキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(66.28C又は66.28D)。23℃の、66.28A又は66.28B(0.132g、0.3mmol)のDCM(2.00mL)攪拌溶液に、DMF(0.002mL)、続いて塩化チオニル(0.04mL、0.5mmol)を添加した。反応物を2時間攪拌し、次いで反応物を真空中で濃縮した。初期生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.28C又は66.28D(0.08g、収率74%)を得た。

30

【1004】

【化 3 3 9】



66.28C または 66.28D 66.6X

66.28

【1005】

(3S)-3-cyclopropyl-3-(3-((2-((1R)-2,2-dimethyl-1-((phenylmethyl)oxy)propyl)-2'-fluoro-5'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid or (3S)-3-cyclopropyl-3-(3-((2-((1S)-2,2-dimethyl-1-((phenylmethyl)oxy)propyl)-2'-fluoro-5'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid or (3R)-3-cyclopropyl-3-(3-((2-((1R)-2,2-dimethyl-1-((phenylmethyl)oxy)propyl)-2'-fluoro-5'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid or (3R)-3-cyclopropyl-3-(3-((2-((1S)-2,2-dimethyl-1-((phenylmethyl)oxy)propyl)-2'-fluoro-5'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid (66.28). Alkylation and hydrolysis were performed in a manner similar to Example 66.6 to obtain (66.6X and OD) from the 66.13G chiral separation from peak 2 derived from the chloromethyl compound using, as described in the detailed description, 66.28 (0.0297 g, 2-stage yield 44%) was obtained. MS ESI (neg.) m/e: 595.3 (M-H)⁺.

【1006】

10

20

30

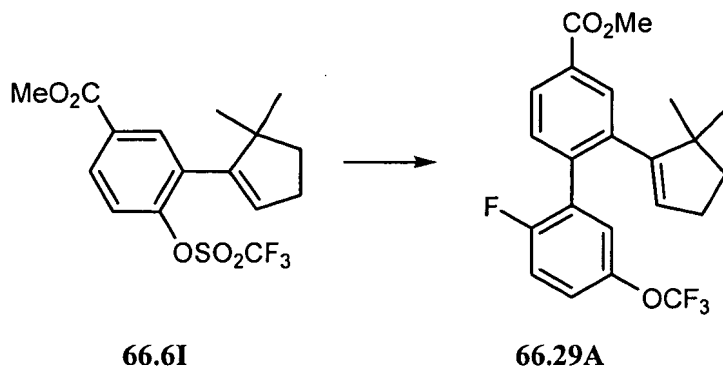
40

50

(実施例 66. 29)

【1007】

【化340】



10

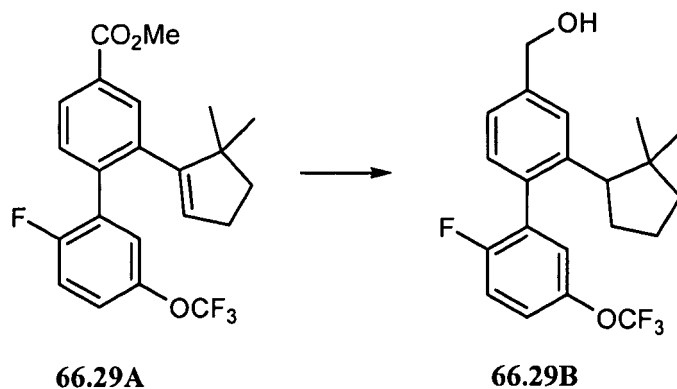
【1008】

メチル 2- (5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル) -2'-フルオロ-5'- ((トリフルオロメチル) オキシ) -1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシレート 66. 29A。23℃の、メチル 3- (5, 5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル) -4- (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) ベンゾエート 66. 6I (0. 400 g、1. 1 mmol) の DMF (4. 00 mL) 攪拌溶液に、2-フルオロ-5- (トリフルオロメトキシ) フェニルboron酸 (0. 36 g、1. 6 mmol、Aldrich から市販)、炭酸カリウム (0. 44 g、3. 2 mmol)、次いでテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0. 12 g、0. 11 mmol) を添加した。混合物を 90℃に加熱し、23時間攪拌した。次いで反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~10% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66. 29A (0. 400 g、収率 93%) を得た。

20

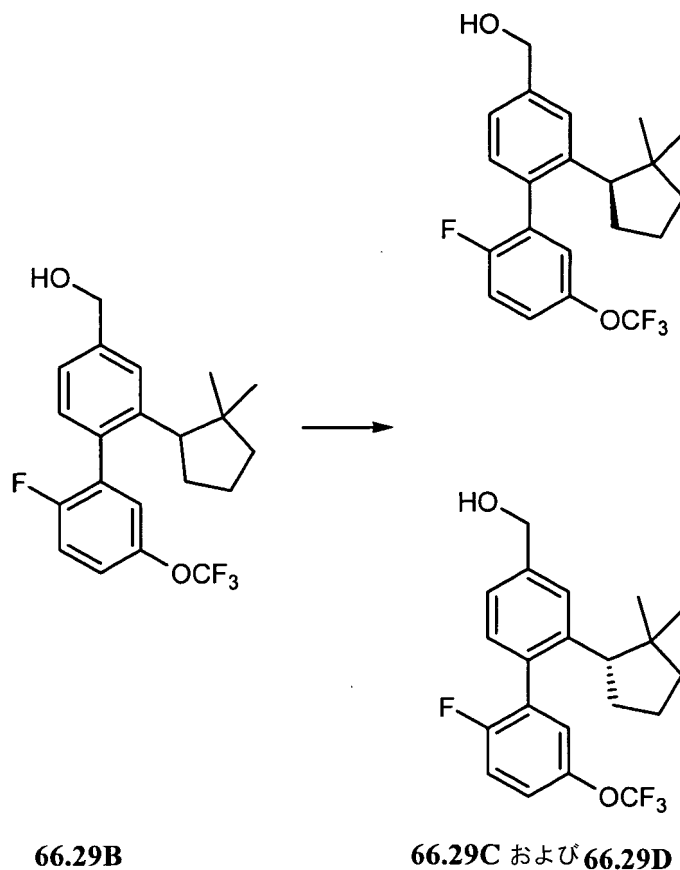
【1009】

【化341】



30

40



10

20

【1010】

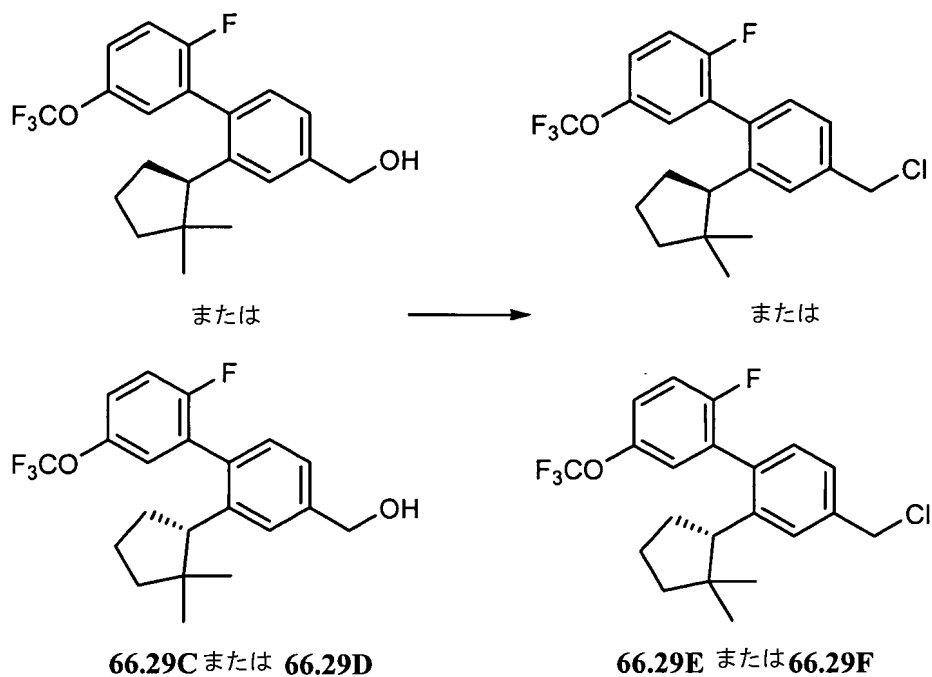
(2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((トリフルオロメチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール及び(2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((トリフルオロメチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(66.29C及び66.29D)。23℃の、66.29A(0.325g、1.09mmol)のMeOH(10.00mL)攪拌溶液に、パラジウム炭素(0.116g、1.09mmol)を添加した。反応物を水素雰囲気下に置き、23時間攪拌した。次いで、反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。それにより得られた生成物を、更に精製することなく用いた。0℃の、生成物(0.325g、0.79mmol)のTHF(15.00mL、183mmol)攪拌溶液に、THF(1.6mL、1.6mmol、1.0M)中のLAHを添加し、混合物を2時間攪拌した。1N NaOH(水溶液)を添加して、反応をクエンチし、クエンチした混合物をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~20% ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.29B(0.270g、収率89%)を得た。66.29Bのキラル分離を、Chiralcel-OD(ヘキサン中3%IPA)上で達成して、66.29C及び66.29Dを得た。両方の鏡像異性体を用いて実施例の化合物を合成したところ、両方の鏡像異性体から活性のある実施例の化合物が得られた。しかしながら、ピーク2に対応する鏡像異性体から、最も活性の高い化合物が得られた。¹H NMRは、キラルシフト試薬の非存在下で異なるピークを有する化合物の混合物を示した。理論に縛られるものではないが、立体的妨害に起因するビフェニル環系周りの束縛回転がアトロプ異性体を導く可能性があるとは仮定される。

30

40

【1011】

【化 3 4 2】



10

20

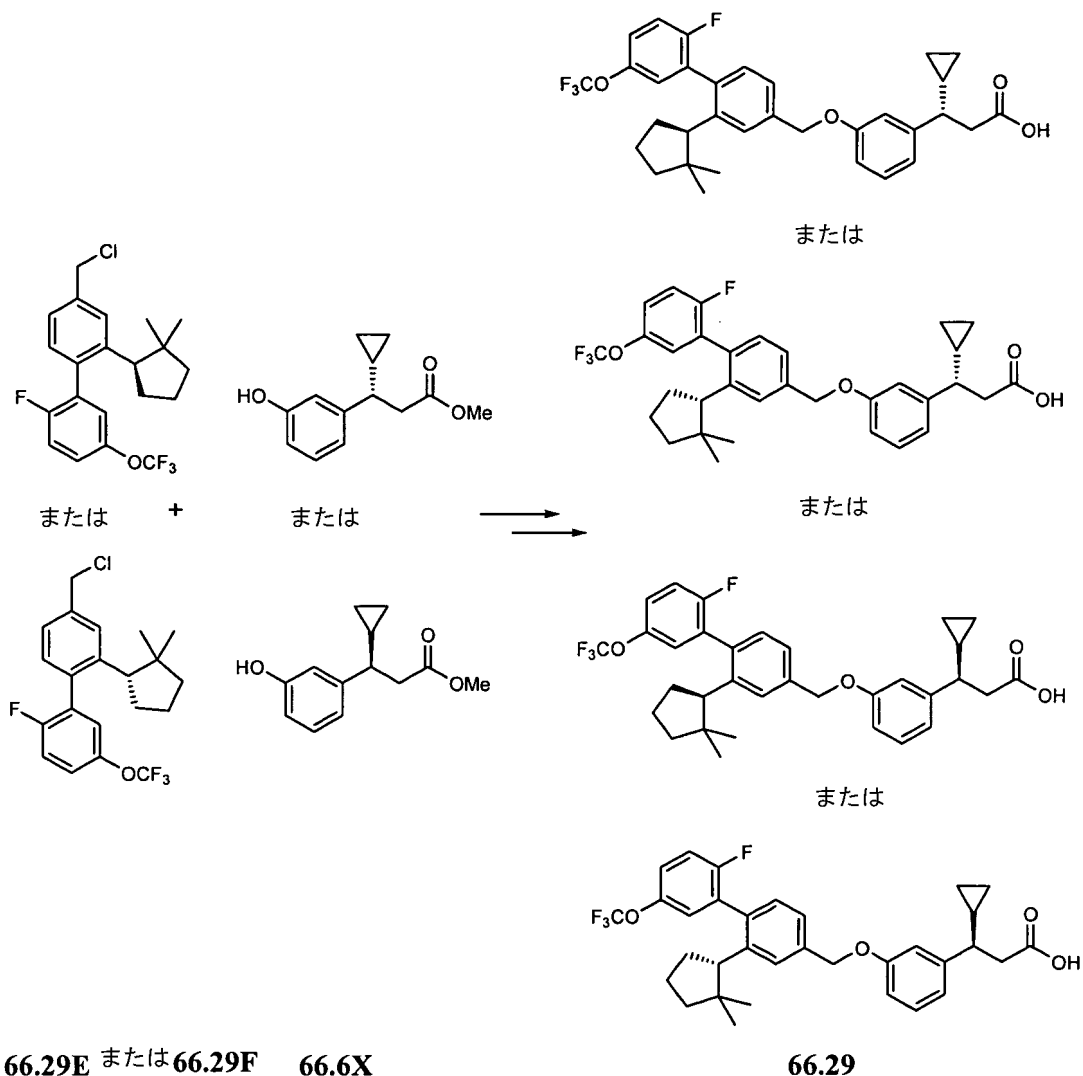
【1012】

4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((トリフルオロメチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((トリフルオロメチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル(66.29E又は66.29F)。23℃の、66.29C又は66.29D(0.086g、0.22mmol)のDCM(2.00mL)攪拌溶液に、DMF(0.0017mL)、続いて塩化チオニル(0.033mL、0.45mmol)を添加した。反応混合物を2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.29E又は66.29F(0.085g、収率94%)を得た。

30

【1013】

【化 3 4 3】



【 1 0 1 4 】

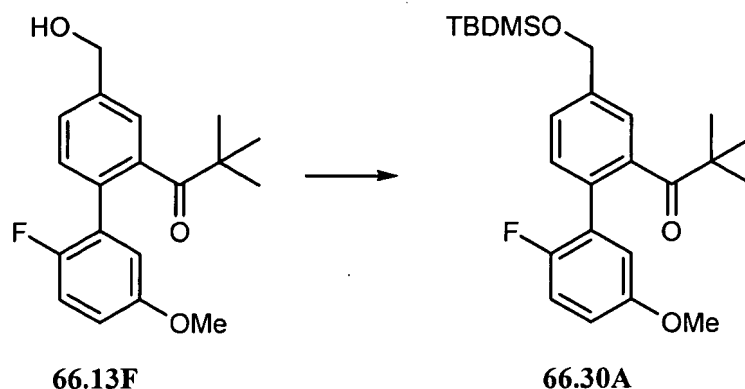
(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((トリフルオロメチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((トリフルオロメチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((トリフルオロメチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((トリフルオロメチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.29)。アルキル化及び加水分解を、実施例66.6と類似の方式で実施して(66.6X及びOD-カラムからの66.29Bのキラル分離からピーク2に由来するクロロメチル化合物を用いて、本明細書に記載)、66.29(0.0483g、2段階の収率75%)を得た。MS ESI(neg.)m/e:569.2(M-H)⁺。

【 1 0 1 5 】

(実施例 66, 30)

【1016】

【化344】



10

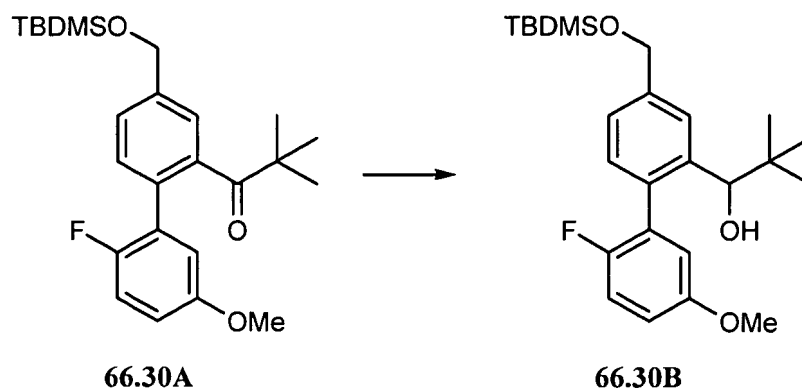
【1017】

1-(4-(((1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノン(66.30A)。23℃の、66.13F(1.00g、3mmol)のDCM(10.00mL)攪拌溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(0.6mL、4mmol)、続いてTEA(0.5mL、4mmol)及びDMA P(0.04g、0.3mmol)を添加した。反応物を16時間攪拌し、次いで反応物を真空中で濃縮した。生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.30A(1.30g、収率96%)を得た。

20

【1018】

【化345】



30

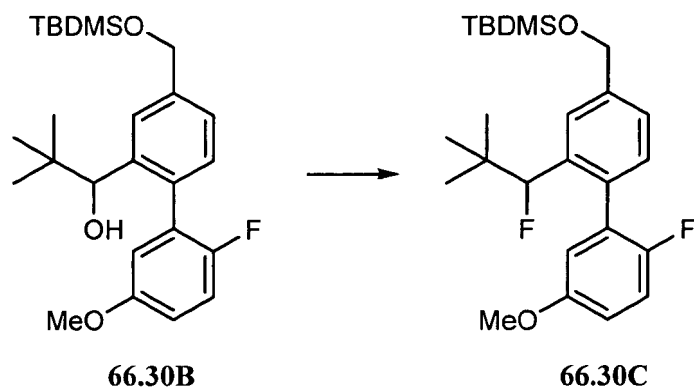
【1019】

1-(4-(((1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノール(66.30B)。0℃の、66.30A(0.500g、1.2mmol)のTHF(15.00mL、183mmol)攪拌溶液に、THF中のLAH(2.3mL、2.3mmol、1.0M)を添加した。反応物を2時間攪拌した。1N NaOH(水溶液)を添加して、反応混合物をクエンチし、次いで反応物をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.30B(0.400g、収率80%)を得た。

40

【1020】

【化 3 4 6】



10

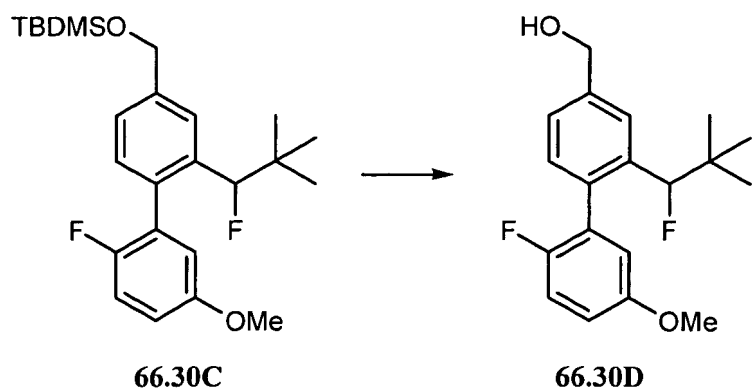
【1 0 2 1】

(1, 1-ジメチルエチル) ((2'-フルオロ-2-(1-フルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)ジメチルシラン (66.30C)。-78℃の、66.30B (0.400 g、0.925 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、DAST (0.209 g、1.29 mmol) を滴下した。反応物を-78℃で30分間攪拌し、次いで23℃に加熱し、更に2時間攪拌した。水を添加して、反応混合物をクエンチした。次いで、反応物をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~10% ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.30C (0.400 g、収率99%)を得た。

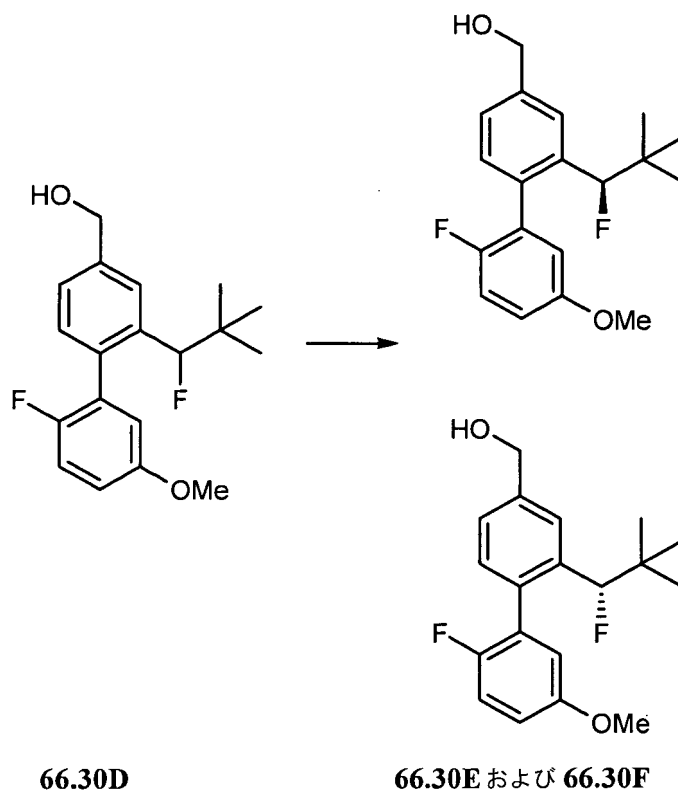
20

【1 0 2 2】

【化 3 4 7】



30



10

20

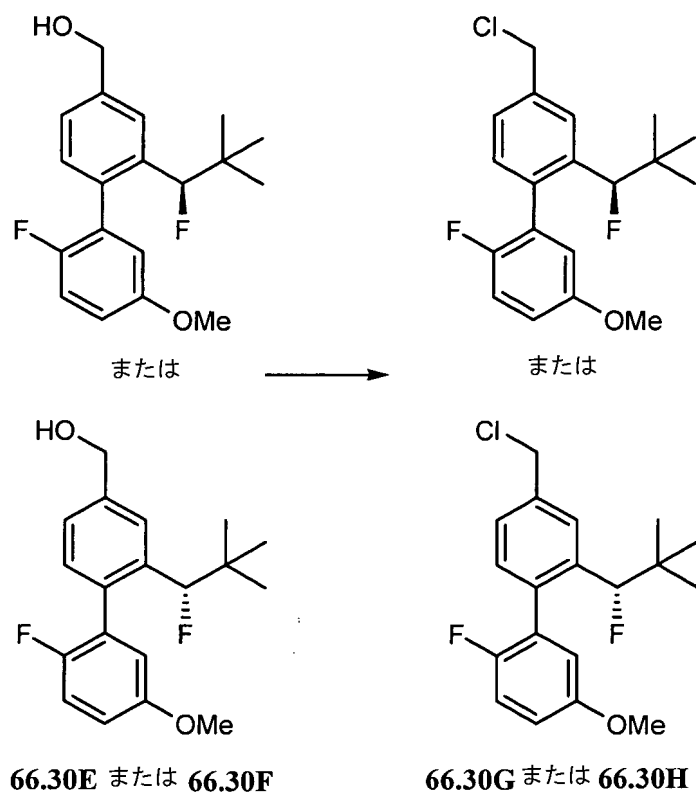
【1023】

(2'-フルオロ-2-((1R)-1-フルオロ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール and (2'-フルオロ-2-((1S)-1-フルオロ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール (66.30E 及び 66.30F)。23℃の、66.30C (0.400g、0.920mmol) の MeOH (10.00mL) 攪拌溶液に、PPTS (0.0231g、0.0920mmol) を添加した。反応物を19時間攪拌し、次いで真空中で濃縮して、透明な油を得た。次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~20% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66.30D (0.272g、収率92%) を得た。66.30D のキラル分離を、Chiralcel-OD (ヘキサン中3% IPA) 上で達成して、66.30E 及び 66.30F を得た。両方の鏡像異性体を用いて実施例の化合物を合成したところ、両方の鏡像異性体から活性のある実施例の化合物が得られた。しかしながら、ピーク2に対応する鏡像異性体から、最も活性の高い化合物が得られた。

30

【1024】

【化 3 4 8】



10

20

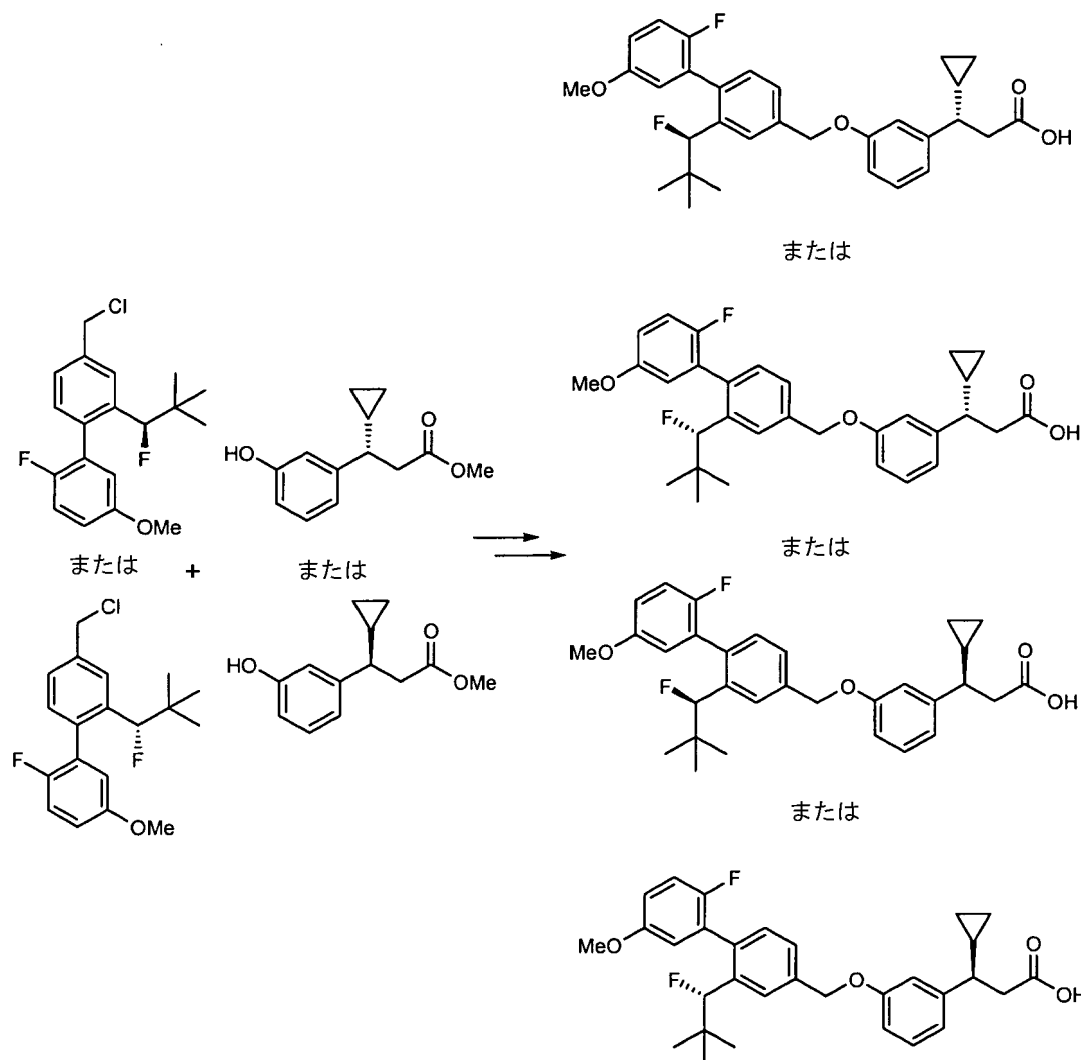
【1025】

4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-2-((1R)-1-フルオロ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-2-((1R)-1-フルオロ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(66.30G又は66.30H)。23℃の、66.30E又は66.30F(0.102g、0.3mmol)のDCM(2.00mL)攪拌溶液に、DMF(0.002mL)、続いて塩化チオニル(0.05mL、0.6mmol)を添加した。反応物を1.5時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮した。次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.30G又は66.30H(0.09g、収率83%)を得た。

30

【1026】

【化 3 4 9】



66.30G または 66.30H 66.6X

66.30

【1027】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-((1R)-1-フルオロ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-((1S)-1-フルオロ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-((1R)-1-フルオロ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-((1S)-1-フルオロ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.30)。アルキル化及び加水分解を、実施例66.6と類似の方式で実施して(66.6X及びOD-カラムからの66.30Dのキラル分離からピーク1に由来するクロロメチル化合物を用いて、本明細書に記載)、66.30(0.0467g、2段階の収率80%)を得た。MS ESI(neg.)m/e:507.2(M-H)⁺。

【1028】

(実施例66.31)

10

20

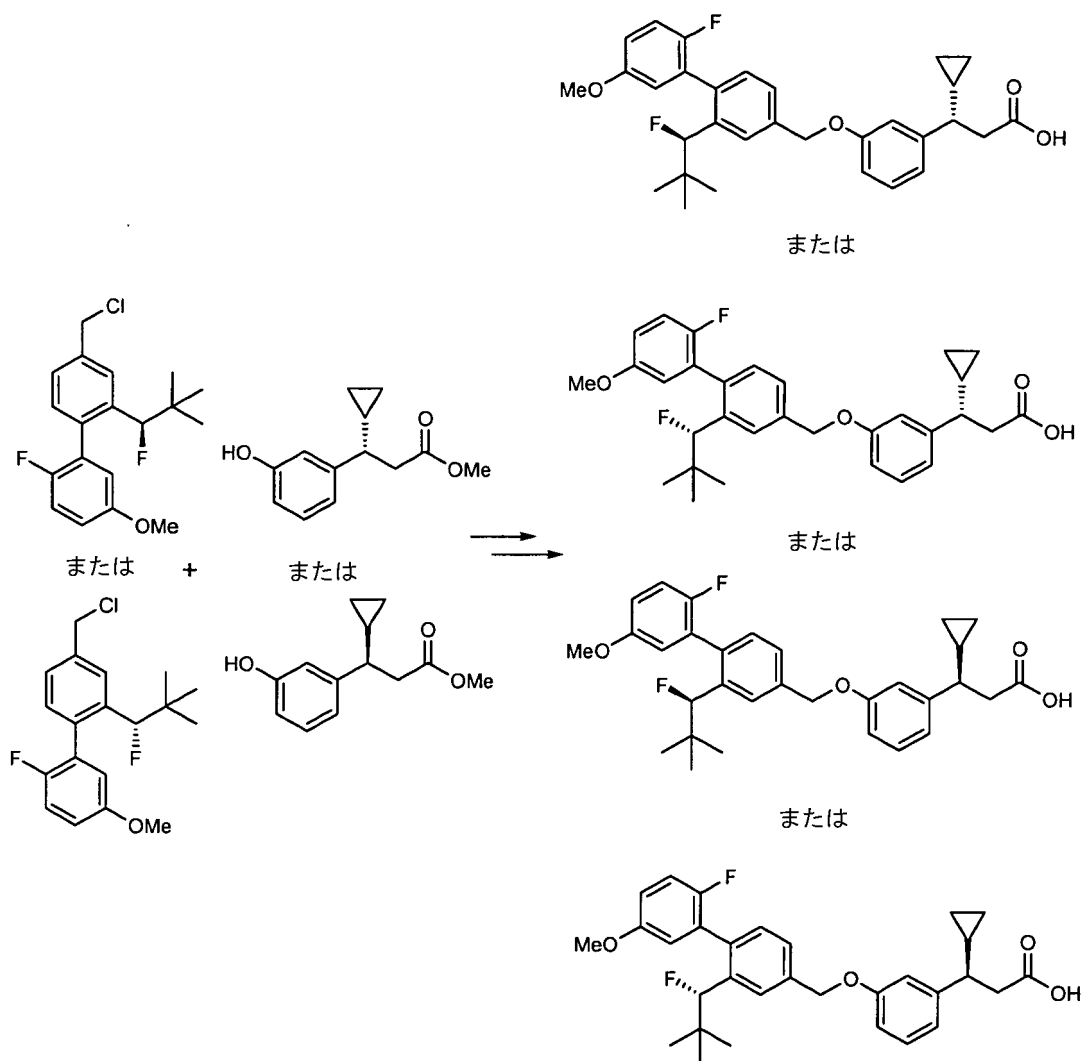
30

40

50

【1029】

【化350】



66.30G または 66.30H 66.6X

66.31

【1030】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-((1R)-1-フルオロ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-((1S)-1-フルオロ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-((1R)-1-フルオロ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-((1S)-1-フルオロ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.31)。アルキル化及び加水分解を、実施例66.6と類似の方式で実施して(66.6X及びOD-カラムからの66.30Dのキラル分離からピーク1に由来するクロロメチル化合物を用いて、本明細書に記載)、66.31(0.059g、2段階の収率85%)を得た。MS ESI(neg.)m/e:507.2(M-H)⁺。

【1031】

10

20

30

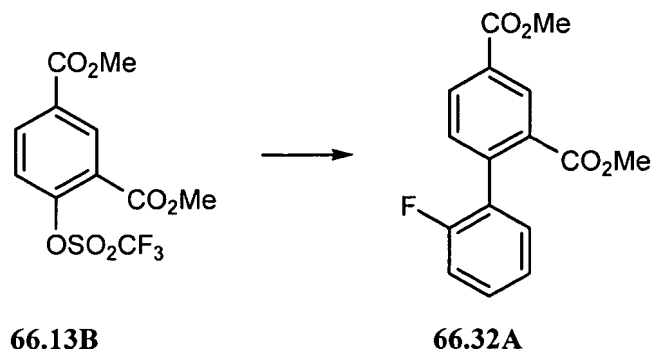
40

50

(実施例 66. 32)

【1032】

【化351】



10

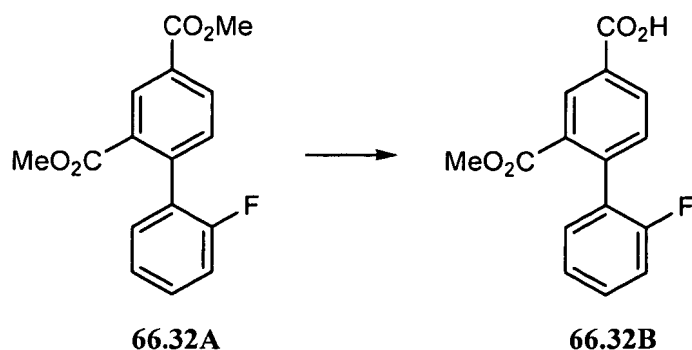
【1033】

ジメチル 2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-2, 4-ジカルボキシレート (66. 32A)。23℃の、ジメチル 4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ) イソフタレート 66. 13B (1. 60 g、4. 7 mmol) の DMF (9. 4 mL、4. 7 mmol) 攪拌溶液に、2-フルオロフェニル硼酸 (0. 98 g、7. 0 mmol、Aldrich から市販)、炭酸カリウム (1. 9 g、14 mmol)、次いでテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0. 54 g、0. 47 mmol) を添加した。反応混合物を 90℃ に加熱し、反応物を 22 時間攪拌した。次いで反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~10% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66. 32A (1. 10 g、収率 82%) を得た。

20

【1034】

【化352】



30

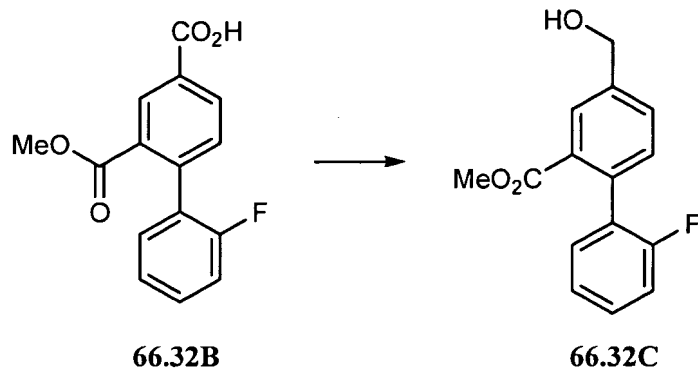
【1035】

2'-フルオロ-2-((メチルオキシ) カルボニル) -1, 1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (66. 32B)。0℃の、66. 32A (1. 00 g、3. 5 mmol) の THF (70. 0 mL) 及び MeOH (70. 0 mL) 攪拌溶液に、水酸化カリウム (1. 9 mL、3. 8 mmol) をゆっくりと添加して、温度を 6℃ 未満に維持した。反応混合物を室温に加熱し、48 時間攪拌した。次いで、反応混合物を真空中で濃縮し、1 N HCl で酸性化し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去して、白色固体 66. 32B (0. 90 g、収率 95%) を得た。

40

【1036】

【化 3 5 3】



10

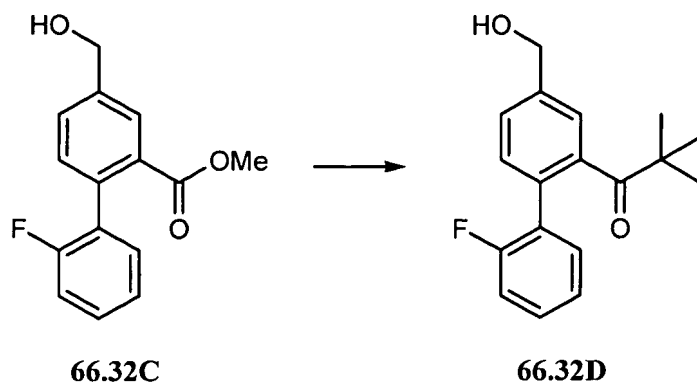
【1037】

メチル 2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキシレート (66.32C)。0℃の、66.32B (0.90g、3mmol) の THF (33mL) 攪拌溶液に、ボラン-THF 錯体 (7mL、7mmol、1.0M) を添加した。反応物を 23℃に加温し、7時間攪拌した。次いで反応混合物を真空中で濃縮した。反応物を 1N HCl で希釈し、EtOAc で 3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~40% ヘキサン中 EtOAc)、無色の固体として 66.32C (0.850g、収率 100%) を得た。

20

【1038】

【化 3 5 4】



30

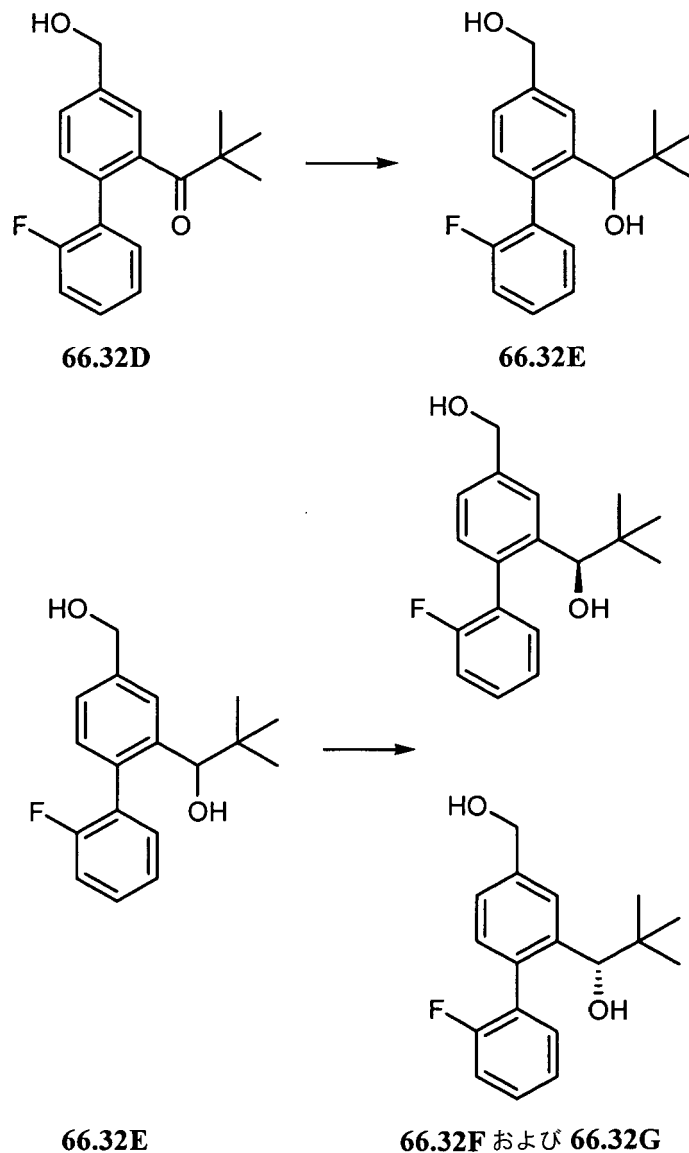
【1039】

1-(2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノン (66.32D)。-78℃の、66.32C (0.850g、3mmol) の THF (33mL) 攪拌溶液に、tert-ブチルリチウム (6mL、10mmol、1.7M) を添加した。反応物を 5時間攪拌し、次いで塩化アンモニウムの飽和溶液を添加し、混合物を EtOAc で 3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~40% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66.32D (0.670g、収率 72%) を得た。

40

【1040】

【化 3 5 5】



10

20

30

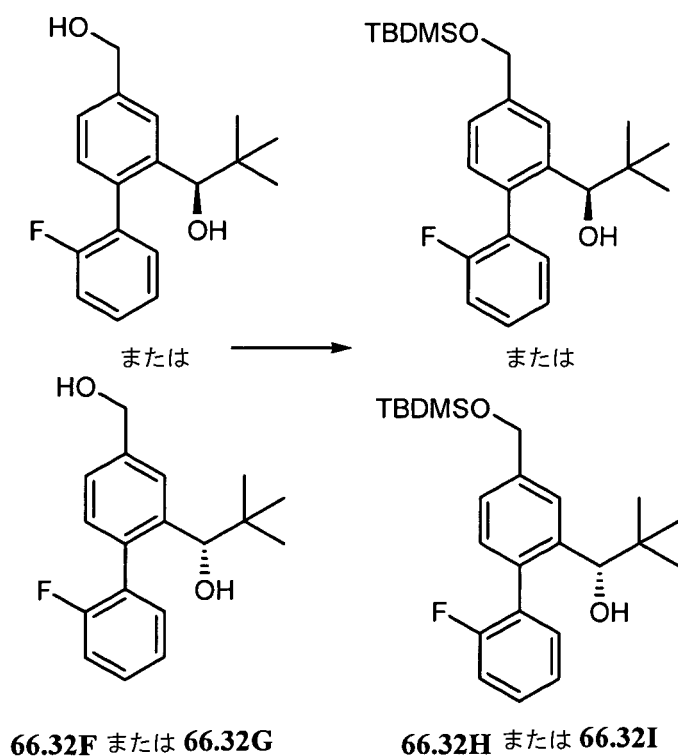
【1041】

(1R)-1-(2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノール及び(1S)-1-(2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノール(66.32F及び66.32G)。0℃の、66.32D(0.670g、2mmol)のTHF(6mL)の攪拌溶液に、THF中のLAH(5mL、5mmol、1.0M)を添加した。反応物を1.5時間攪拌し、次いで1N NaOH(水溶液)を添加して、反応混合物をクエンチした。次いで反応物をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、生成物をシリカゲル上で精製して(0~20%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.32E(0.450g、収率67%)を得た。66.32Eのキラル分離を、Chiralcel-OD(ヘキサン中3%IPA)上で達成して、66.32F及び66.32Gを得た。両方の鏡像異性体を用いて実施例の化合物を合成したところ、両方の鏡像異性体から活性のある実施例の化合物が得られた。しかしながら、ピーク2に対応する鏡像異性体から、最も活性の高い化合物が得られた。

40

【1042】

【化 3 5 6】



10

20

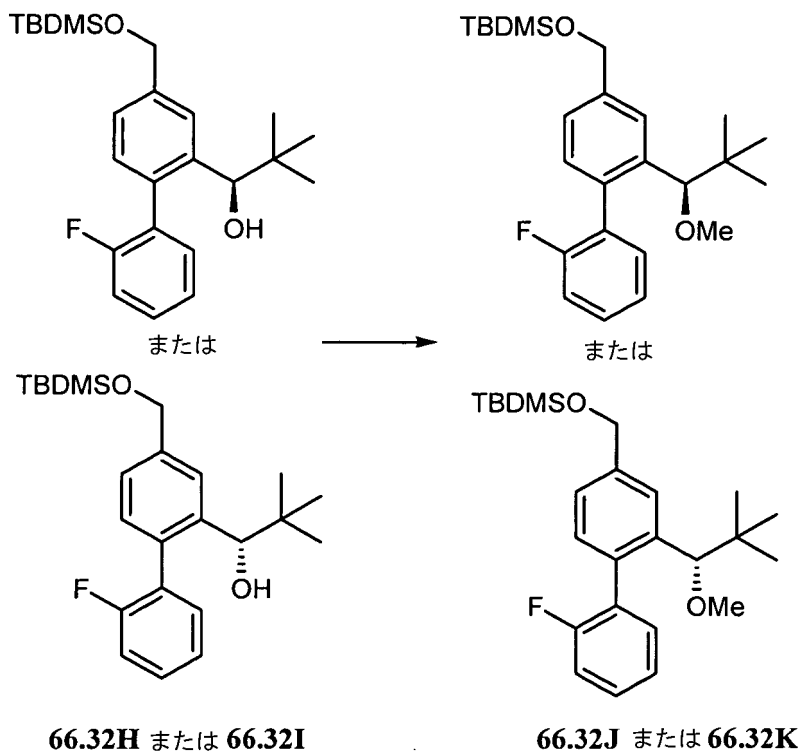
【1043】

(1R)-1-(4-((1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノール又は(1S)-1-(4-((1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノール(66.32H又は66.32I)。23℃の、66.32F又は66.32G(0.200g、0.7mmol)のDCM(10.00mL)攪拌溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(0.1mL、0.8mmol)、続いてTEA(0.1mL、0.8mmol)及びDMAP(0.008g、0.07mmol)を添加した。反応物を14時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.32H又は66.32I(0.250g、収率90%)を得た。

30

【1044】

【化 3 5 7】



10

20

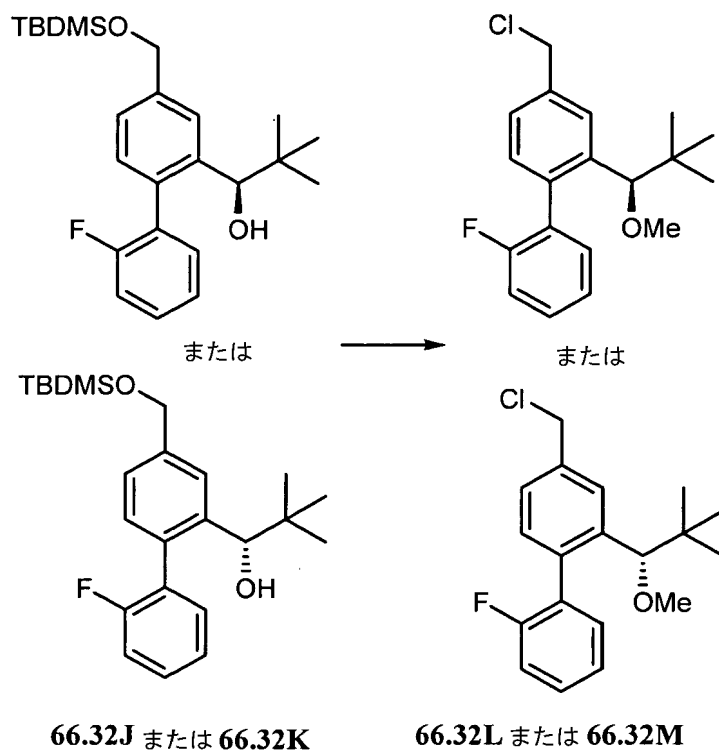
【1045】

(1, 1-ジメチルエチル) ((2-(1R)-2, 2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)ジメチルシラン又は(1, 1-ジメチルエチル) ((2-(1S)-2, 2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)ジメチルシラン (66. 32 J 66. 32 K)。23℃の、66. 32 H又は66. 32 I (0. 060 g、0. 15 mmol) のDMF (2. 00 mL) 攪拌溶液に、ヨードメタン (0. 025 g、0. 18 mmol)、続いて水素化ナトリウム (0. 0043 g、0. 18 mmol) を添加した。反応物を60℃で19時間攪拌し、水で希釈し、混合物をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~5% ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66. 32 J又は66. 32 K (0. 062 g、収率100%) を得た。

30

【1046】

【化 3 5 8】



10

20

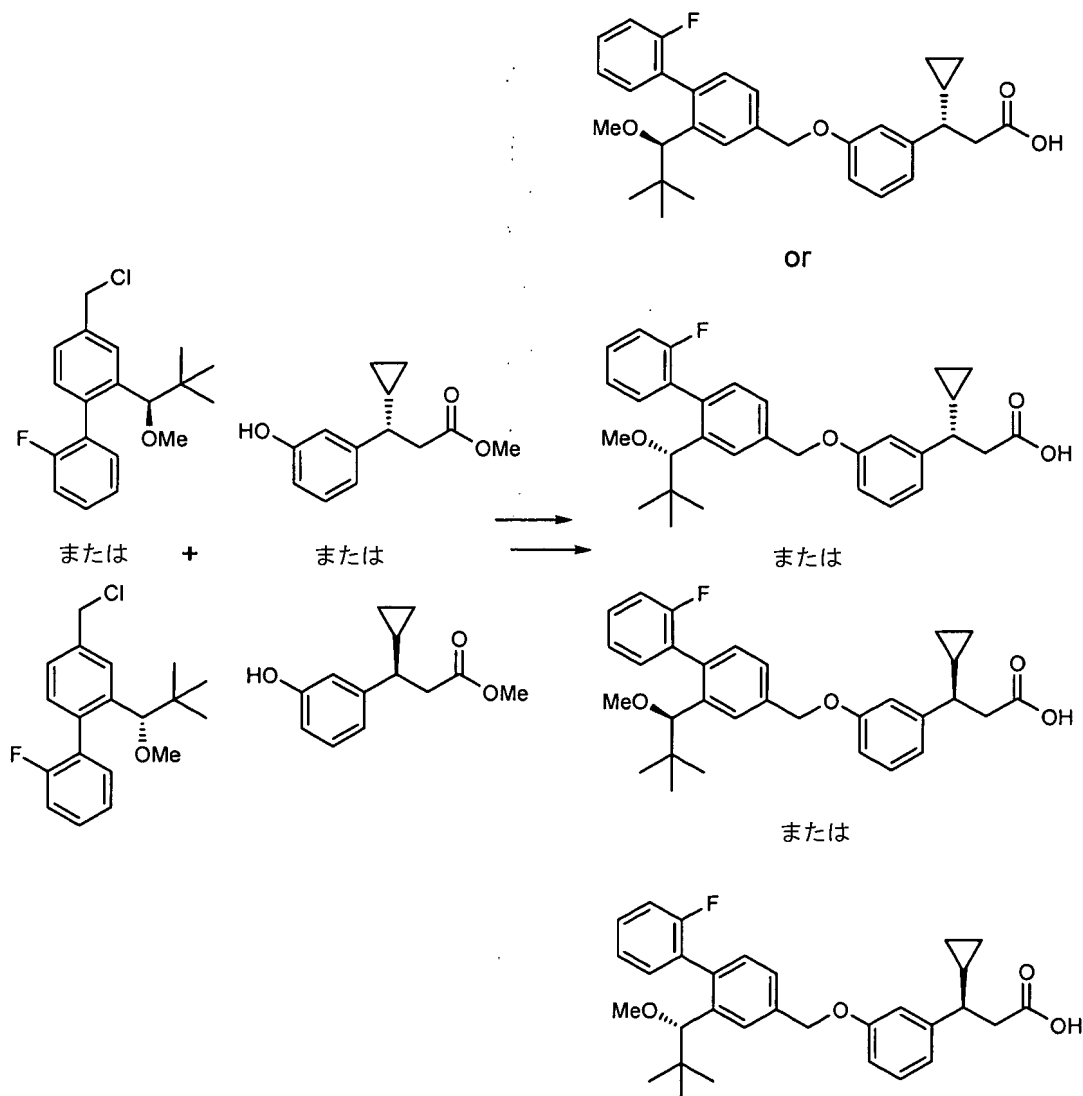
【1047】

4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル(66.32L 66.32M)。0℃の、66.32J又は66.32K(0.071g、0.17mmol)のDCM(1.7mL)及びDMF(0.013mL)攪拌溶液に、塩化チオニル(0.025mL、0.34mmol)を添加した。反応物を室温で1.5時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~5%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.32L又は66.32M(0.036g、収率66%)を得た。

30

【1048】

【化 3 5 9】



66.32L または 66.32M 66.6X

66.32

【1049】

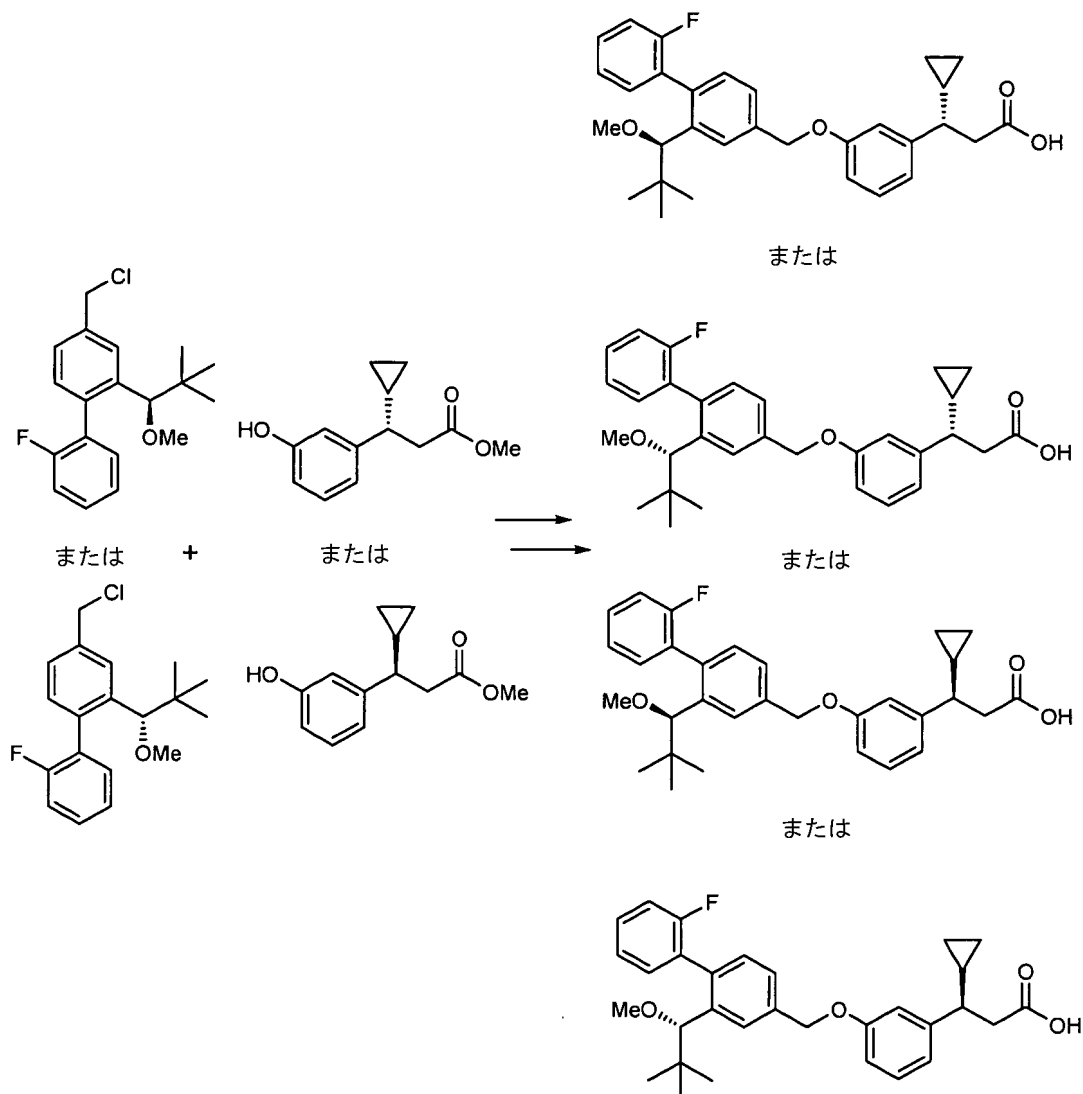
(3S)-3-cyclopropyl-3-(3-((2-((1R)-2,2-dimethyl-1-(methoxycarbonyl)propyl)-2'-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid or (3S)-3-cyclopropyl-3-(3-((2-((1S)-2,2-dimethyl-1-(methoxycarbonyl)propyl)-2'-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid or (3R)-3-cyclopropyl-3-(3-((2-((1R)-2,2-dimethyl-1-(methoxycarbonyl)propyl)-2'-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid or (3R)-3-cyclopropyl-3-(3-((2-((1S)-2,2-dimethyl-1-(methoxycarbonyl)propyl)-2'-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid 66.32. Alkylation and hydrolysis were performed in a manner similar to Example 66.6 to obtain (66.6X and OD-column from 66.32E chiral separation from peak 1 derived from chloromethyl compound using), 66.32 (0.024 g, 2-stage yield 43%) was obtained. MS ESI (neg.) m/e: 489.2 (M-H)⁺.

【1050】

(実施例 66.33)

【1051】

【化 3 6 0】



66.32L または 66.32M 66.6X

66.33

【1052】

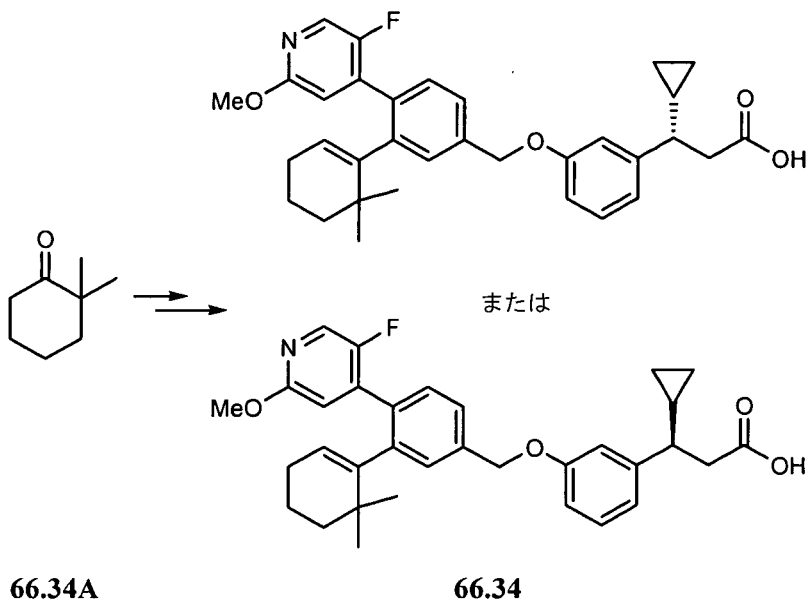
(3S)-3-cyclopropyl-3-(3-((2-((1R)-2,2-dimethyl-1-(methoxy)propyl)-2'-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid or (3S)-3-cyclopropyl-3-(3-((2-((1S)-2,2-dimethyl-1-(methoxy)propyl)-2'-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid or (3R)-3-cyclopropyl-3-(3-((2-((1R)-2,2-dimethyl-1-(methoxy)propyl)-2'-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid or (3R)-3-cyclopropyl-3-(3-((2-((1S)-2,2-dimethyl-1-(methoxy)propyl)-2'-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid (66.33). Alkylation and hydrolysis were performed in a manner similar to Example 66.6 to obtain (66.6X and OD-column from 66.32E) chiral separation from peak 2 derived from chloromethyl compound using, as described in the present specification, 66.33 (0.026 g, 2-stage yield 48%) was obtained. MS ESI (neg.) m/e: 489.2 (M-H)⁺.

【1053】

(実施例 66.34)

【1054】

【化 3 6 1】



【 1 0 5 5 】

(3S)-3-cyclopropyl-3-((3-((3-(6,6-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-4-(5-fluoro-2-(methyloxy)-4-pyridinyl)phenyl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid (3S)-3-cyclopropyl-3-((3-((3-(6,6-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-4-(5-fluoro-2-(methyloxy)-4-pyridinyl)phenyl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid (66.34). この化合物は、Carbocoreから市販されている2,2-dimethylcyclohexanone 66.34Aから出発して、66.12で記載したのと類似の方法を用いて調製された。MS ESI (neg.) m/e: 528.3 (M-H)⁺。

【 1 0 5 6 】

(3S)-3-シクロプロピル-3-((3-(6,6-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-4-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-((3-(6,6-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-4-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.35)。66.34(26mg, 0.049mmol)を収容している反応容器に、1.1mLのジオキサン及び0.2mLの濃縮HClを添加した。反応物を60℃で16時間加熱し、NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。MeOH/DCMを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、10mgの66.35を得た。MS ESI (pos.) m/e: 516.3 (M+H)⁺。

【 1 0 5 7 】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((3-(1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ヒリジニル)フェニル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((3-(1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ヒリジニル)フェニル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((3-(1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ヒリジニル)フェニル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((3-(1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-

(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.36)。表題の化合物を、中間体66.12Cの水素化を通して、66.6と類似の方法で調製した。クロロメチルハーフの詳細な合成については、83.4Cに記載する。MS ESI (neg.) m/e: 516.3 (M-H)⁺。

【1058】

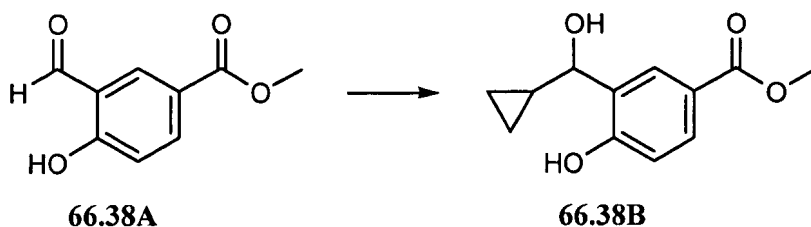
(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((3-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((3-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((3-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((3-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.37)。この化合物は、中間体66.12Cの水素化を通して、66.6と類似の方法で調製した。クロロメチルハーフの詳細な合成については、83.5に記載する。MS ESI (neg.) m/e: 516.3 (M-H)⁺。

【1059】

(実施例66.38)

【1060】

【化362】

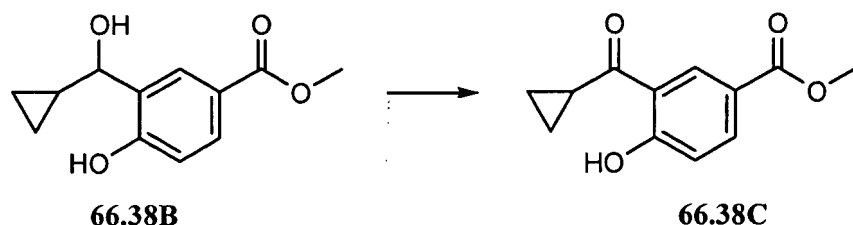


【1061】

メチル3-(シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル)-4-ヒドロキシベンズエート(66.38B)。氷浴中で、メチル3-ホルミル-4-ヒドロキシベンズエート66.38A(900mg, 5mmol)(Aldrichから市販)を、5mLのTHFに溶解させた。次いで、THF中のシクロプロピルマグネシウムブロミド(22000μL, 11mmol)(Aldrichから市販)、0.5mをゆっくりと添加した。反応物をすぐに室温に上昇させ、室温で2時間攪拌した。11mLの1N HClでクエンチした後、反応物をEtOAcで抽出し、乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィーにより、950mgの生成物66.38B(85%)を得た。

【1062】

【化363】

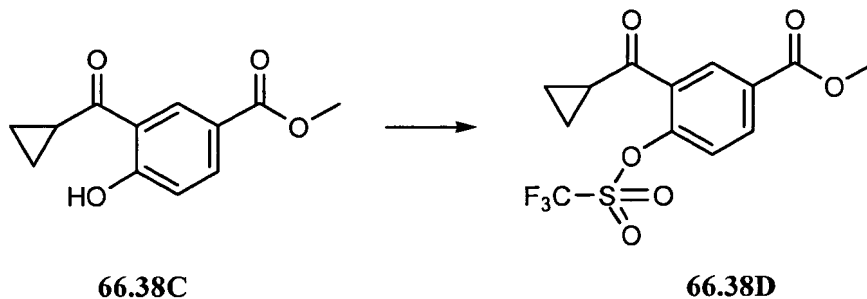


【1063】

メチル 3-（シクロプロパンカルボニル）-4-ヒドロキシベンゾエート（66.38C）。メチル 3-（シクロプロピル（ヒドロキシ）メチル）-4-ヒドロキシベンゾエート（66.38B）（845mg、0.38mmol）を含むフラスコに、酸化マンガ（IV）（1.65g、1.9mmol）を添加した。次いで、ジオキサン 3.5mL を添加し、反応物を還流させながら 4 時間加熱した。反応物を濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより 693mg の 66.38C（83%）を得た。

【1064】

【化364】

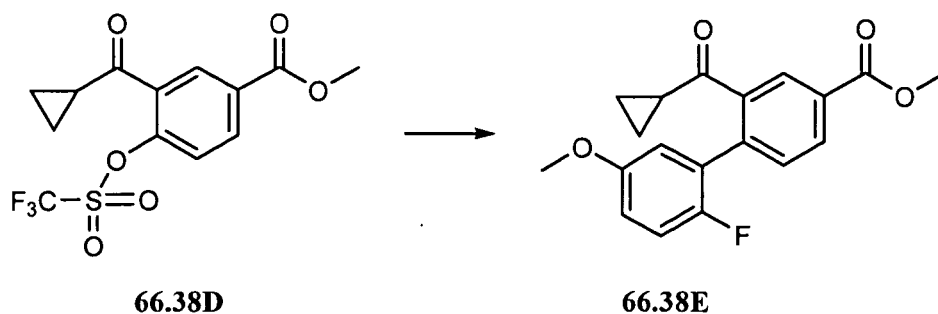


【1065】

メチル 3-（シクロプロパンカルボニル）-4-（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）ベンゾエート（66.38D）。メチル 3-（シクロプロパンカルボニル）-4-ヒドロキシベンゾエート 66.38C（693mg、3.1mmol）を含むフラスコに、DMAP（38mg、0.31mmol）を添加し、混合物を窒素でフラッシュした。次いで、DCM、続いて TEA（0.88mL、6.3mmol）を添加した。室温で 20 分間攪拌した後、PhN(Tf)₂（1.2g、3.5mmol）を添加した。反応物は徐々に赤くなり、更に 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、無色の油として 1.077g の 66.38D（97%）を得た。

【1066】

【化365】

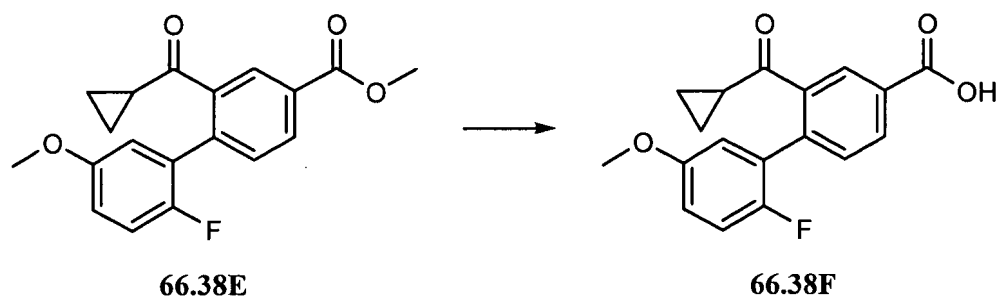


【1067】

メチル 3-（シクロプロパンカルボニル）-4-（2-フルオロ-5-メトキシフェニル）ベンゾエート（66.38E）。メチル 3-（シクロプロパンカルボニル）-4-（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）ベンゾエート（66.38D）（1.077g、3.1mmol）を真空下で乾燥させた。第 2 のフラスコに、2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸（1.5g、8.9mmol）（Aldrich から市販）、炭酸セシウム（3.5g、11mmol）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.35g、0.31mmol）を添加した。両方のフラスコを窒素でフラッシュし、続いて真空にした。次いで、脱気した DME を、66.38D（3mL）を含むフラスコに添加した。別の 17mL の DME を、パラジウム触媒を含むフラスコに添加し、続いて 66.38D の DME 溶液を添加した。得られたスラリーを 95℃ の油浴中で一晩攪拌した。反応物を濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、0.94g の所望の生成物 66.38E（94%）を得た。

【1068】

【化 3 6 6】



10

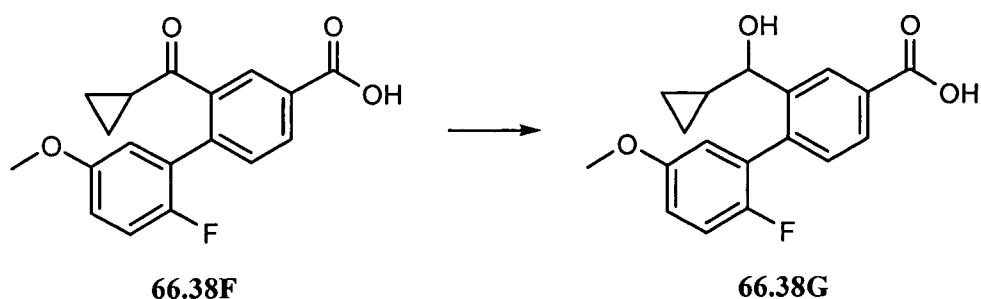
【1 0 6 9】

3-(シクロプロパンカルボニル)-4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)安息香酸(66.38F)。メチル3-(シクロプロパンカルボニル)-4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ベンゾエート(66.38E)(523mg、1593 μ mol)を含むフラスコに、9.6mLのMeOH及び1N NaOH(3186 μ L、3186 μ mol)を添加した。反応物を55℃で2時間加熱した。次いで混合物を1N HClで酸性化し、濃縮し、EtOAcで抽出した。溶媒を除去して、500mgの66.38F(100%)を得た。

【1 0 7 0】

【化 3 6 7】

20



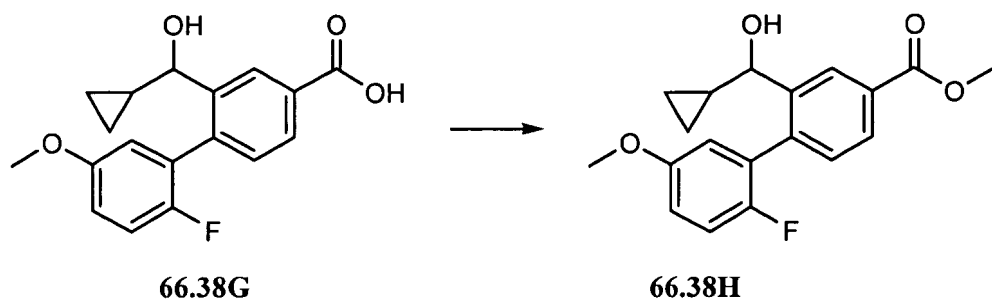
【1 0 7 1】

3-(シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル)-4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)安息香酸(66.38G)。3-(シクロプロパンカルボニル)-4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)安息香酸(66.38F)(500mg、1591 μ mol)を含むフラスコに、無水EtOH10mLを添加し、続いて水素化ホウ素ナトリウム(361mg、0.95mmol)を添加した。反応混合物を一晩攪拌し、水でクエンチし、EtOAcで抽出した。溶媒を除去して、ラセミ体の503mgの66.38Gを得た。

【1 0 7 2】

【化 3 6 8】

40



【1 0 7 3】

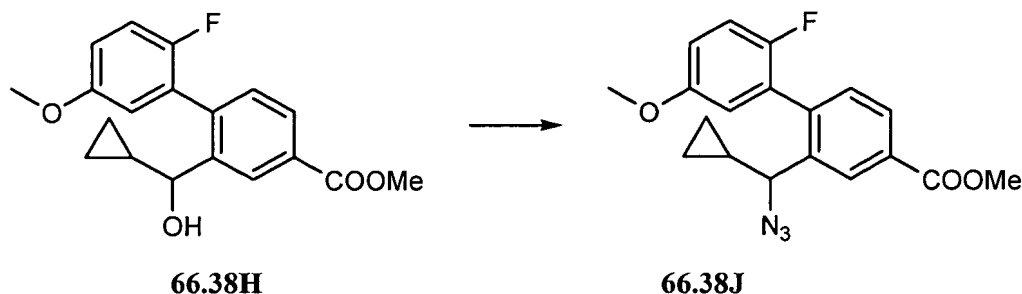
メチル3-(シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル)-4-(2-フルオロ-5-メト

50

キシフェニル)) ベンゾエート (66. 38H)。3-(シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル)-4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)安息香酸(66. 38G) (503mg、1.6mmol)を含むフラスコに、10mLのDCM及び2mLのMeOHを添加した。次いで、エーテル中のTMSジアゾメタン(795μL、1590μmol)を添加し、反応物を室温で1時間攪拌し、次いで酢酸でクエンチした。水を添加し、反応物をEtOAcで抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、ラセミ体の484mgの66. 38H(92%)を得た。

【1074】

【化369】

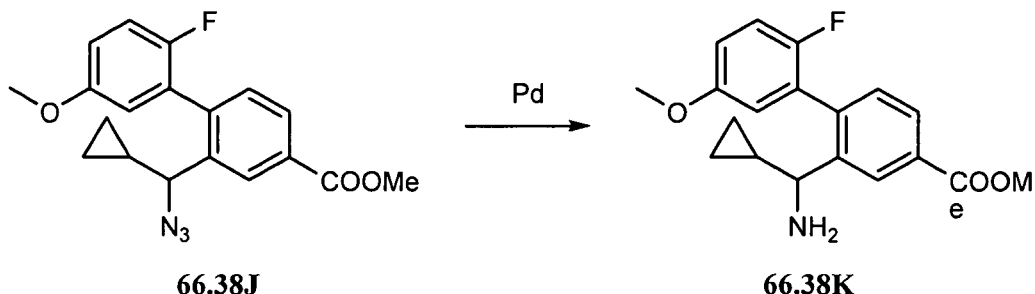


【1075】

メチル 3-(アジド(シクロプロピル)メチル)-4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ベンゾエート(66. 38J)。メチル 3-(シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル)-4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ベンゾエート(66. 38H) (235mg、711μmol)に、DMF 4mL、次いで1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー-7-エン(160μL、1067μmol)、及びジフェニルホスホリルアジド(231μL、1067μmol)を添加した。混合物を80℃に加熱した。3時間後、それぞれ追加の1.5当量の1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー-7-エン及びジフェニルホスホリルアジドを添加した。反応物を更に2時間加熱し、次いで水を添加し、続いてEtOAcで抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、非極性副生成物と混在している260mgの66. 38Jを得た。それにより得られた生成物は、更に精製することなく次の工程に運んだ。

【1076】

【化370】

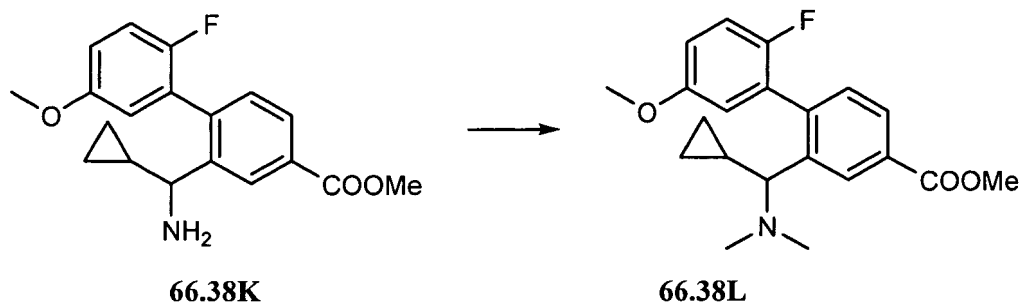


【1077】

メチル 3-(アミノ(シクロプロピル)メチル)-4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ベンゾエート(66. 38K)。メチル 3-(アジド(シクロプロピル)メチル)-4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ベンゾエート(66. 38J) (260mg、732μmol)を含むフラスコに、10% Pd/C(78mg、732μmol)、次いで6mLのMeOHを添加した。反応物を水素でパージし、約6時間水素バルーン下で攪拌した。反応物をCelite濾過助剤のパッドを通して濾過し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、76mgの所望の生成物66. 38K(2段階で32%)を得た。

【1078】

【化371】



10

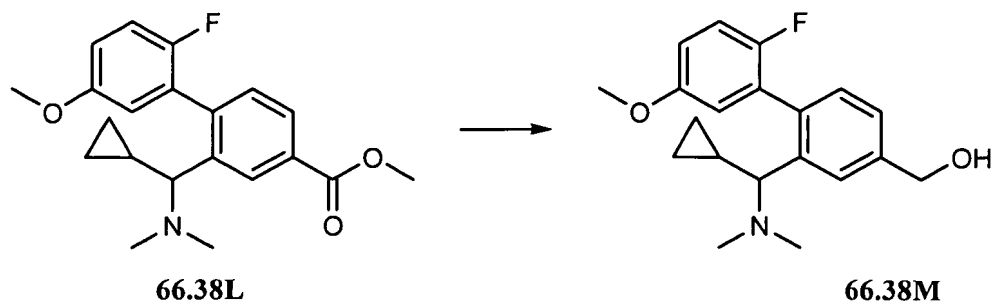
【1079】

メチル 3-（シクロプロピル（ジメチルアミノ）メチル）-4-（2-フルオロ-5-メトキシフェニル）ベンゾエート（66.38L）。メチル 3-（アミノ（シクロプロピル）メチル）-4-（2-フルオロ-5-メトキシフェニル）ベンゾエート（66.38K）（76 mg、231 μmol ）を含むフラスコに、2 mL の DCM、ホルムアルデヒド（70 μL 、923 μmol ）、及び酢酸（26 μL 、461 μmol ）を添加した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（245 mg、1154 μmol ）を反応混合物に添加した。反応物を 1.5 時間攪拌し、水及び EtOAc で後処理した。シリカゲルクロマトグラフィーにより 35 mg の 66.38L（43%）を得た。

20

【1080】

【化372】



30

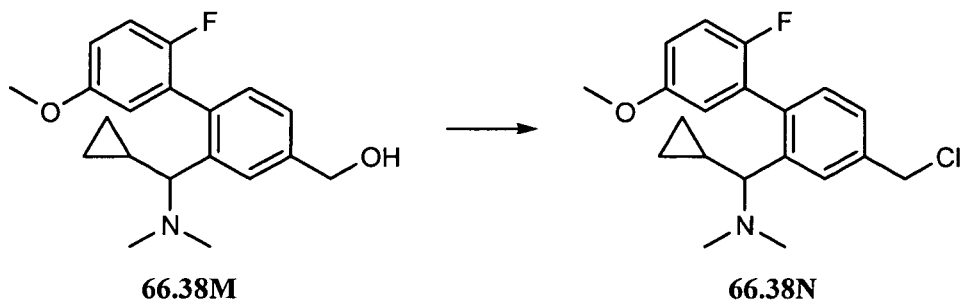
【1081】

（3-（シクロプロピル（ジメチルアミノ）メチル））-4-（2-フルオロ-5-メトキシフェニル）フェニル）メタノール（66.38M）。メチル 3-（アミノ（シクロプロピル）メチル）-4-（2-フルオロ-5-メトキシフェニル）ベンゾエート（66.38K）（35 mg、98 μmol ）を含むフラスコに、THF（1.5 mL）を添加した。混合物を 0℃ に冷却し、次いで 1M LAH（196 μL 、196 μmol 、1M THF 溶液）を添加した。温度を 1 時間にわたってゆっくりと室温に上昇させた。水及び少量のロッシェル塩溶液を添加して反応をクエンチし、次いでそれを EtOAc で抽出した。シリカゲルクロマトグラフィーにより 26 mg の 66.38M（81%）を得た。

40

【1082】

【化 3 7 3】



10

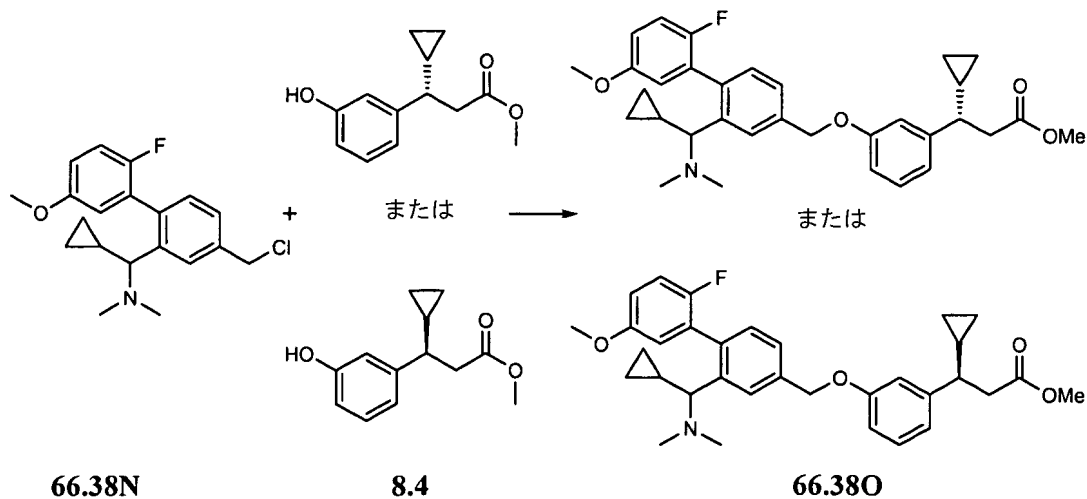
【1083】

(5-(クロロメチル)-2-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)フェニル)(シクロプロピル)-N,N-ジメチルメタンアミン(66.38N)。(3-(シクロプロピル(ジメチルアミノ)メチル))-4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)フェニル)メタノール(66.38M)(26mg、79 μ mol)を含むフラスコに、DCMを添加した。混合物を氷浴中で冷却し、次いで塩化チオニル(12 μ L、158 μ mol)及びDMF(6 μ L、79 μ mol)を添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、次いでそれを濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、28mgの66.38N(102%)を得た。

20

【1084】

【化 3 7 4】



30

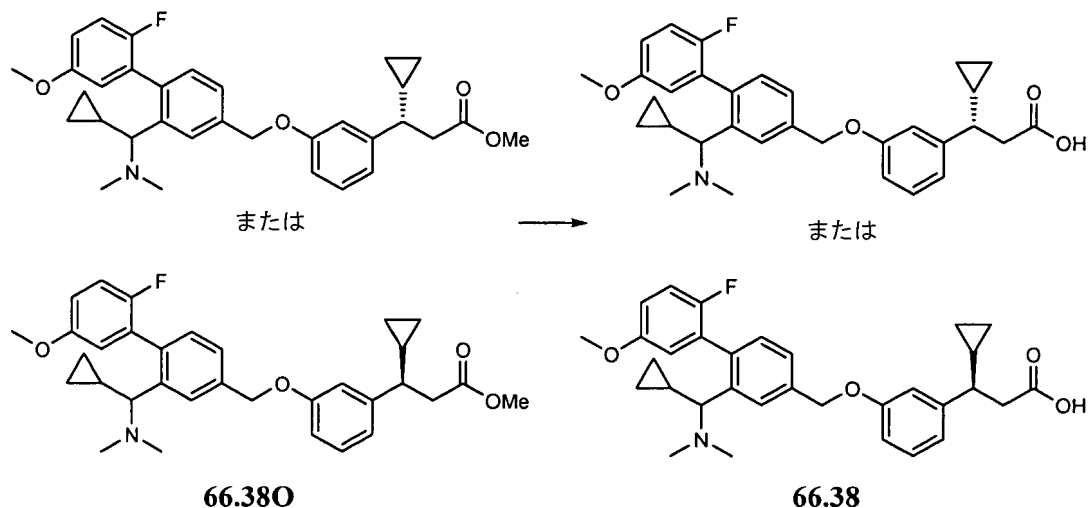
【1085】

(3S)-メチル3-シクロプロピル-3-(3-((2-(シクロプロピル(ジメチルアミノ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート又は(3R)-メチル3-シクロプロピル-3-(3-((2-(シクロプロピル(ジメチルアミノ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート(66.38O)。66.38N(28mg、80 μ mol)を含むフラスコに、8.4(21mg、97 μ mol)及び炭酸セシウム(39mg、121 μ mol)を添加した。次いで、DMF(1.2mL)を混合物に添加した。反応物を16時間攪拌し、水及びEtOAcで後処理した。シリカゲルクロマトグラフィーにより43mgの66.38O(100%)を得た。

40

【1086】

【化 3 7 5】



10

【1 0 8 7】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(シクロプロピル(ジメチルアミノ)メチル)-2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(シクロプロピル(ジメチルアミノ)メチル)-2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.38)。66.38O(43mg)を含むフラスコに、1mLのTHF(0.5mL)、MeOH(0.5mL)及びLiOHを添加した。反応物を一晩攪拌し、1N HClで中和し、EtOAcで抽出した。反応物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、8mgの66.38(19%)を、1:1比のジアステレオマーとして得た。MS ESI(pos.) m/e: 518.2 (M+H)⁺。

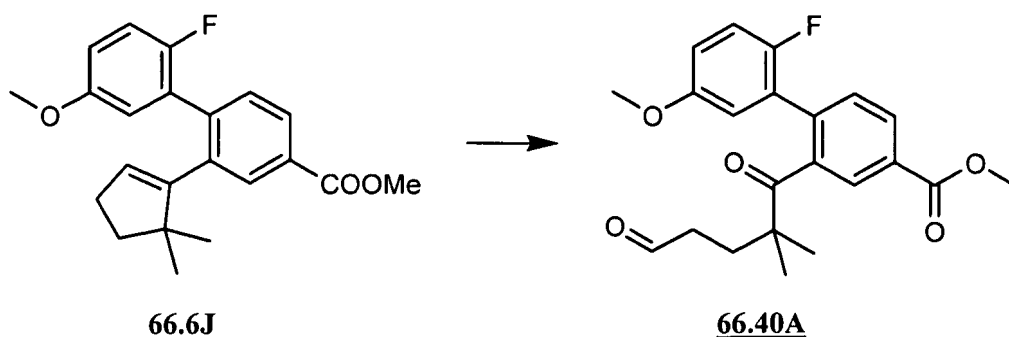
20

【1 0 8 8】

(実施例 66.40)

【1 0 8 9】

【化 3 7 6】



40

【1 0 9 0】

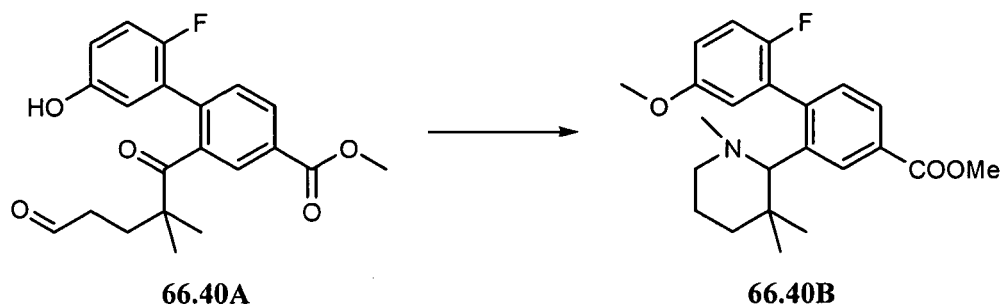
2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(5-オキソペンタノイル)-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル(66.40A)。-78℃の、2-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-2'-フルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル66.6J(0.10g、0.28mmol)のMeOH及びDCM(3/1)混合溶媒溶液に、5分間O₃をゆっくりとバブリングした。ジメチルスルファン(0.052g、0.84mmol)を溶液に添加し、得られた混合物を室温に加熱し、16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(EtOAc及びヘキサンで溶出)、66.40Aを得た。¹H NMR(C

50

DC1₃) δ ppm 1.01 (s, 6H), 1.77 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.21 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.79 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.07 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 9.67 (s, 1H)。

【1091】

【化377】



10

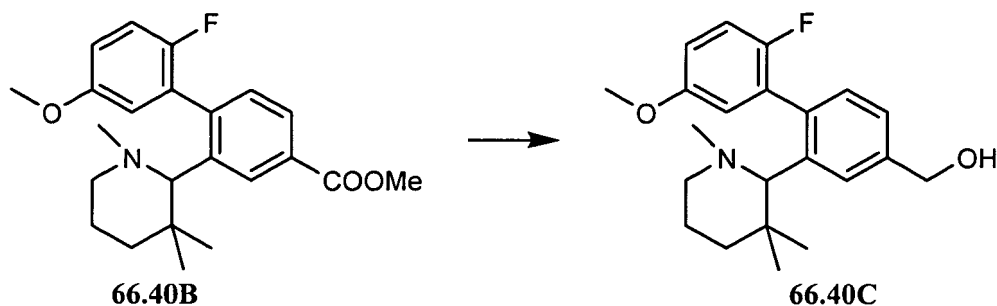
【1092】

2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(1,3,3-トリメチルピペリジン-2-イル)-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル (66.40B)。66.40B (45 mg、116 μ mol) の EtOH 溶液に、メチルアミン (33 重量%の純 EtOH 溶液) (146 μ L、1165 μ mol) 及び酢酸 (70 mg、1165 μ mol) を添加した。反応混合物を10分間室温で攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム (15 μ L、291 μ mol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで還流させながら16時間加熱した。溶媒を除去し、反応混合物を EtOAc で希釈した。有機相を飽和水性 NaHCO₃ で注意深く洗浄し、塩水で1回洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過後、有機溶媒を真空中で除去して、66.40B (36 mg) を得、これを精製することなく用いた。

20

【1093】

【化378】



30

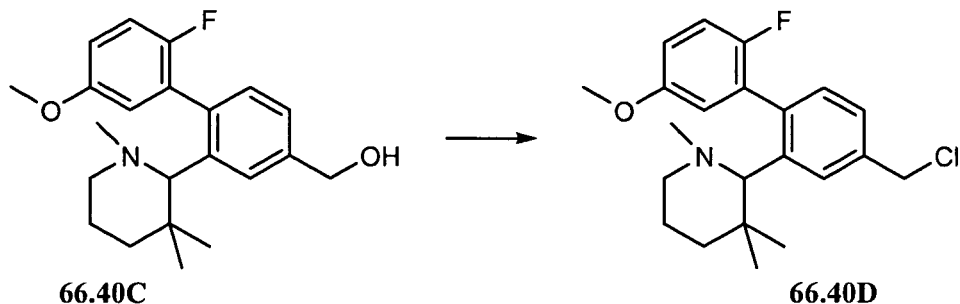
【1094】

[2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(1,3,3-トリメチルピペリジン-2-イル)-ビフェニル-4-イル]-メタノール (66.40C)。化合物 66.40C を、化合物 8.8 から 8.9 を合成するために用いた方法と類似の方法により合成した。MS ESI m/e: 358.2 (M+H)⁺。

40

【1095】

【化 3 7 9】



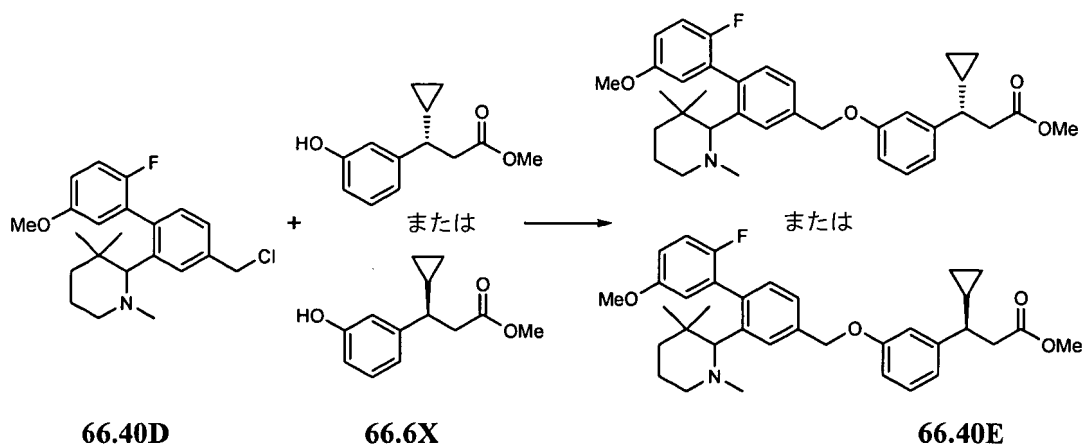
10

【1 0 9 6】

2-(4-クロロメチル-2'-フルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-2-イル)-1,3,3-トリメチル-ピペリジン(66.40D)。化合物66.40Dを、化合物8.9から8.10を調製するために用いた方法と類似の方法により合成した。MS ESI m/e : 376.2 (M+H)⁺。

【1 0 9 7】

【化 3 8 0】



20

【1 0 9 8】

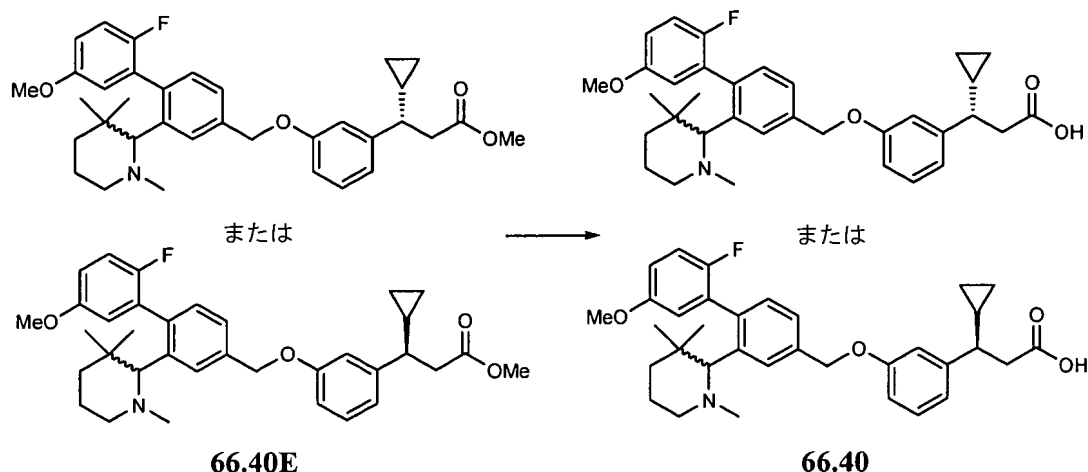
(S)-3-シクロプロピル-3-{3-[2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(1,3,3-トリメチル-ピペリジン-2-イル)-ビフェニル-4-イルメトキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル又は(R)-3-シクロプロピル-3-{3-[2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(1,3,3-トリメチル-ピペリジン-2-イル)-ビフェニル-4-イルメトキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル(66.40E)。化合物66.40Eを、化合物66.40E及び66.6Xから66.13Pを調製するために用いた方法と類似の方法により合成した。MS ESI m/e : 560.3 (M+H)⁺。

30

【1 0 9 9】

40

【化 3 8 1】



10

【1 1 0 0】

(S)-3-シクロプロピル-3-〔3-〔2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(1, 3, 3-トリメチル-ピペリジン-2-イル)-ビフェニル-4-イルメトキシ]-フェニル〕-プロピオン酸又は(R)-3-シクロプロピル-3-〔3-〔2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(1, 3, 3-トリメチル-ピペリジン-2-イル)-ビフェニル-4-イルメトキシ]-フェニル〕-プロピオン酸(66.40)。化合物66.40を、化合物66.13Pから66.13を調製するために用いた方法と類似の方法により合成した。MS ESI m/e: 546.3 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.65 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.80-6.89 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 4.14 (s, 0.3H), 3.91 (s, 0.7H), 3.84 (s, 1.2H), 3.79 (s, 1.8H), 3.65 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.69 (d, J=4 Hz, 2.3H), 2.65 (s, 0.7H), 2.30 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.02 (m, 1H), 0.96 (d, J=4 Hz, 3H), 0.55 (m, 4H), 0.37 (m, 1H), 0.27 (m, 1H), 0.09 (m, 1H)。

20

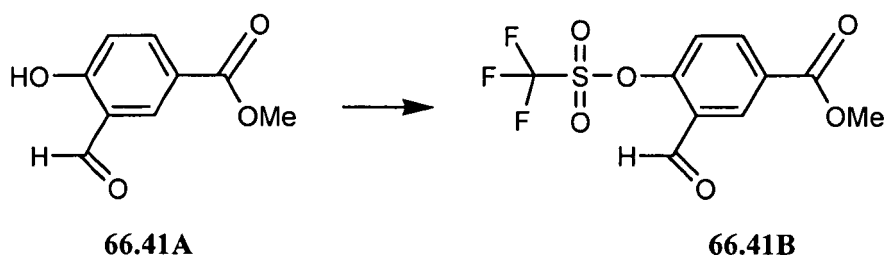
30

【1 1 0 1】

(実施例 66.41)

【1 1 0 2】

【化 3 8 2】



40

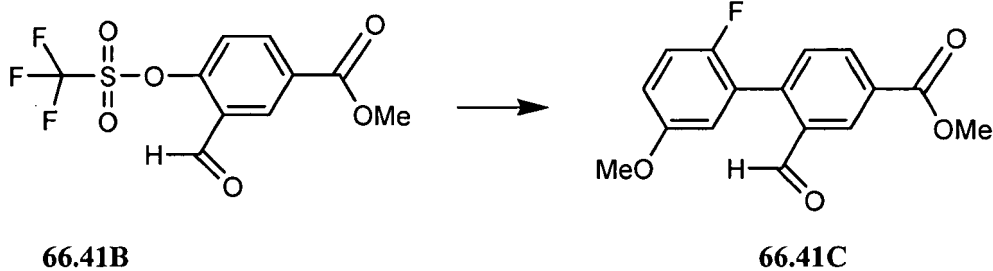
【1 1 0 3】

メチル 3-ホルミル-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート(66.41B)。化合物66.6Hから66.6Iを調製するために用いた方法と類似の方法を用いて、メチル 3-ホルミル-4-ヒドロキシベンゾエート 66.41Aから化合物66.41Bを合成した。MS ESI m/e: 313.2 (M+H)⁺。

【1 1 0 4】

50

【化 3 8 3】



10

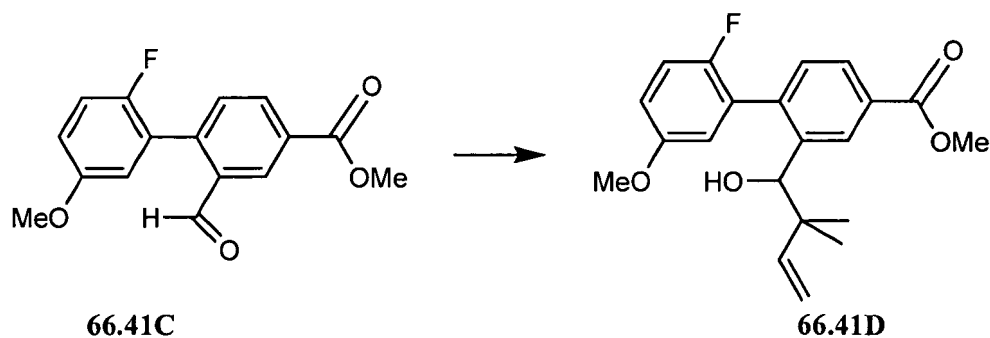
【1105】

2'-フルオロ-2-ホルミル-5'-メトキシ-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル (66.41C)。丸底フラスコに、メチル3-ホルミル-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート (6300mg、20mmol)、2'-フルオロ-5'-メトキシフェニルボロン酸 (10g、61mmol) (Aldrichから市販)、三塩基性リン酸カリウム (6.6mL、81mmol) (顆粒)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (2.3g、2.0mmol) を添加した。フラスコを窒素でフラッシュし、DMEを添加し、混合物を90℃で6時間加熱した。反応混合物をEtOAc及び水で希釈した。有機相を水及び塩水で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過した後、有機溶媒を真空中で除去して、残留物を得、これをクロ

20

【1106】

【化 3 8 4】



30

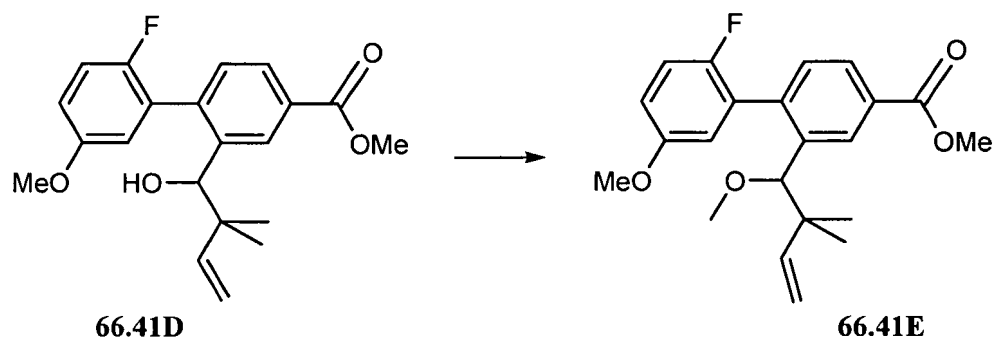
【1107】

2'-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブター-3-エニル)-5'-メトキシ-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル (66.41D)。ヨウ化ナトリウム (2080mg、13876μmol)、インジウム (2000mg、6938μmol)、及び1-ブロモ-3-メチルブター-2-エン (1616μL、13876μmol) のDMF (30mL) 混合溶液に、66.41C (1593mg、13876μmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いでEtOAc及び水で希釈した。有機相を水及び塩水で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過した後、有機溶媒を真空中で除去して、残留物を得、これをクロマトグラフィーにより精製して、油として生成物 (2.30g、92%) を得た。MS ESI m/e: 376.1 (M+18)⁺。

40

【1108】

【化 3 8 5】



10

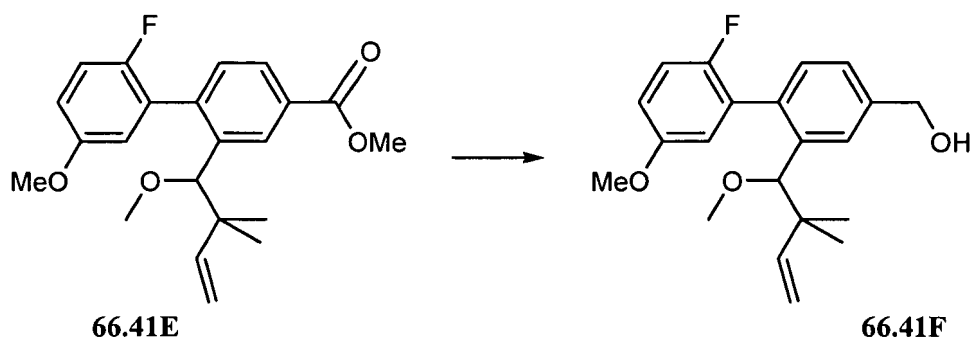
【1 1 0 9】

2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(1-メトキシ-2,2-ジメチルブター3-エニル)-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル (66.41E)。66.41D (1530mg、4269 μ mol) のDMF (40mL) 溶液に、水素化ナトリウム (油中60%) (213 μ L、8538 μ mol) を添加した。混合物を室温で10分間攪拌し、次いでヨウ化メチル (530 μ L、8538 μ mol) を一度に添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。水を添加し、混合物をEtOAcで抽出した。有機相を水及び塩水で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過した後、有機溶媒を真空中で除去して、残留物として生成物を得、これをクロマトグラフィーにより精製して、

20

【1 1 1 0】

【化 3 8 6】



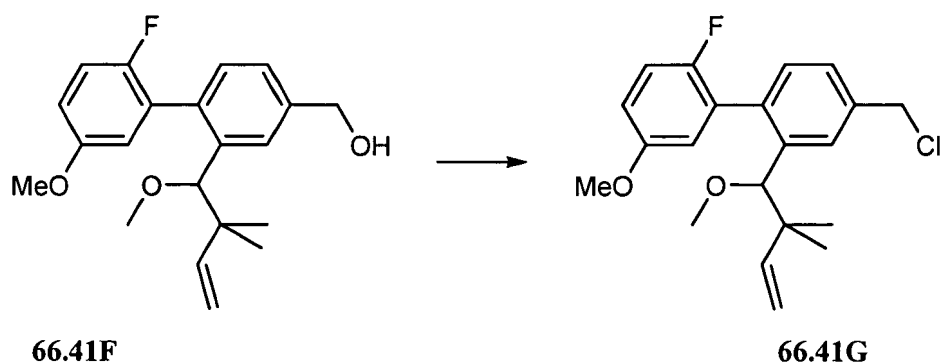
30

【1 1 1 1】

[2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(1-メトキシ-2,2-ジメチルブター3-エニル)-ビフェニル-4-イル]-メタノール (66.41F)。化合物8.8から8.9を調製するために用いた方法と類似の方法により、化合物66.41Fを合成した。MS ESI m/e: 345.2 (M+H)⁺。

【1 1 1 2】

【化 3 8 7】



40

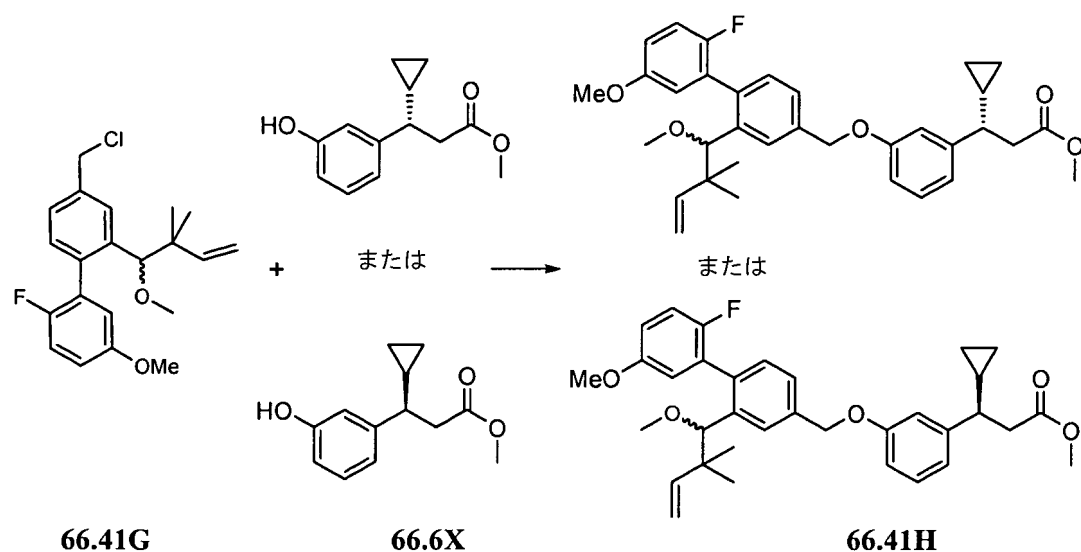
50

【1113】

4-クロロメチル-2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(1-メトキシ-2, 2-ジメチルブター-3-エニル)-ビフェニル(66.41G)。化合物8.9から8.10を調製するために用いた方法と類似の方法により、化合物66.41Gを合成した。MS ESI m/e : 363.2 (M+H)⁺。

【1114】

【化388】

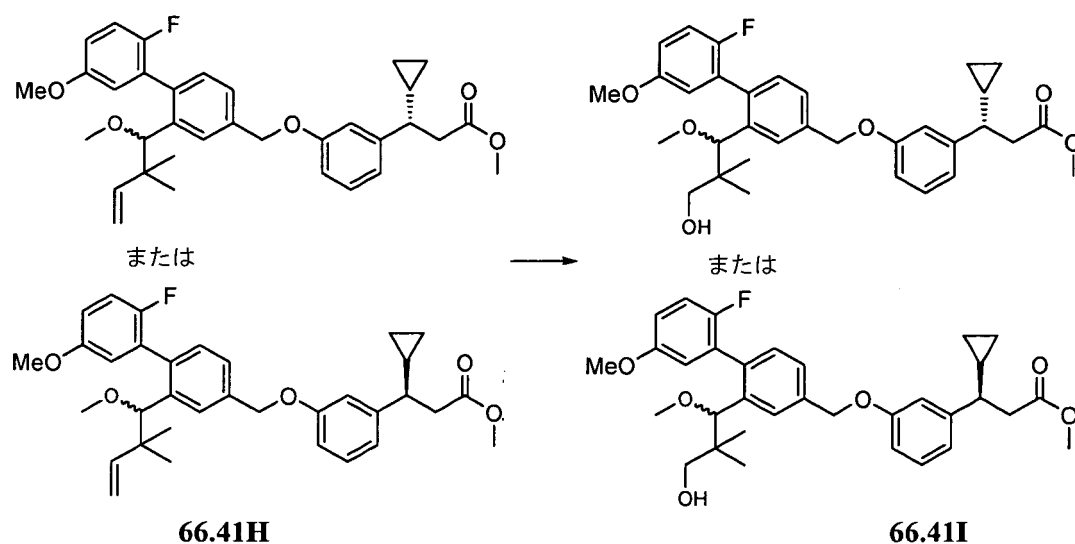


【1115】

(R)-3-{3-[2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(1-メトキシ-2, 2-ジメチルブター-3-エニル)-ビフェニル-4-イルメトキシ]-フェニル}-ペンタン酸メチルエステル又は(S)-3-{3-[2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(1-メトキシ-2, 2-ジメチルブター-3-エニル)-ビフェニル-4-イルメトキシ]-フェニル}-ペンタン酸メチルエステル(66.41H)。化合物66.13Pを調製するために用いた方法と類似の方法を用いて、66.41G及び66.6Xから化合物66.41Hを合成した。MS ESI m/e : 547.3 (M+H)⁺。

【1116】

【化389】



【1117】

(S)-3-シクロプロピル-3-{3-[2'-フルオロ-2-(3-ヒドロキシ-1-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イル

10

20

30

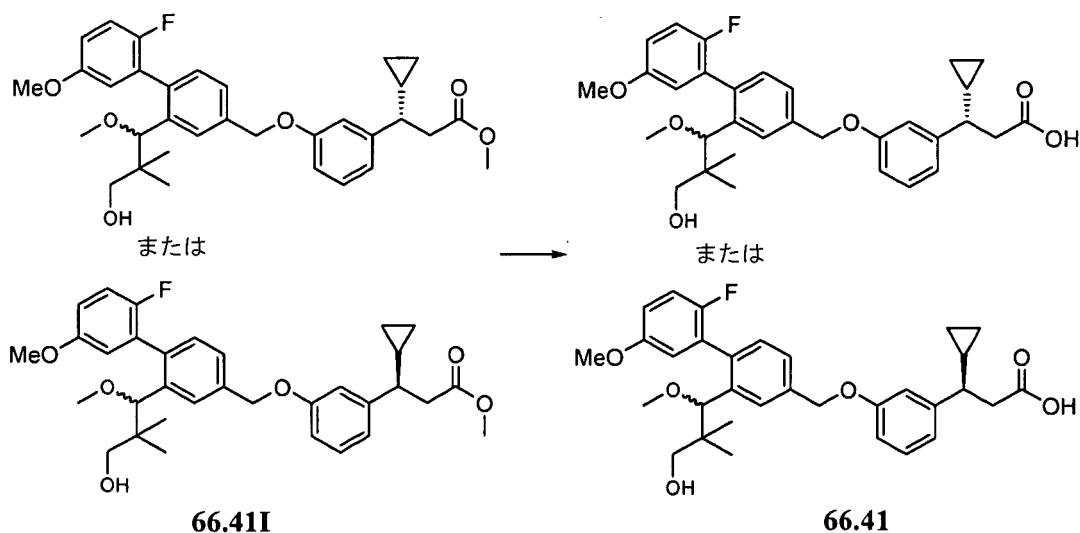
40

50

メトキシ]ーフェニル}ープロピオン酸メチルエステル又は(R)ー3ーシクロプロピルー3ー{3ー[2'ーフルオロー2ー(3ーヒドロキシー1ーメトキシー2, 2ージメチループロピル)ー5'ーメトキシービフェニルー4ーイルメトキシ]ーフェニル}ープロピオン酸メチルエステル(66.41I)。ー78℃の、66.41H(303mg、554μmol)のDCM/メタノール(1mL/5mL)溶液に、3分間O₃をバブリングし、次いで水素化ホウ素ナトリウム(195μL、5543μmol)を添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、次いで溶媒を除去し、反応混合物をEtOAcで希釈した。有機相を飽和水性NaHCO₃で注意深く洗浄し、塩水で1回洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過した後、有機溶媒を真空中で除去して、66.41Iを得、これを精製することなく用いた。MS ESI m/e: 551.3 (M+H)⁺。 10

【1118】

【化390】



【1119】

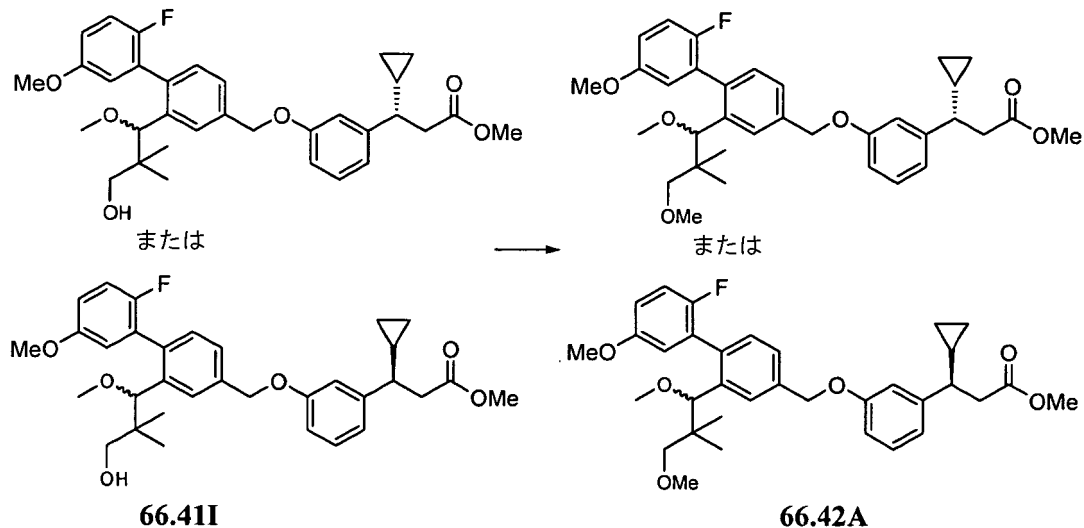
(S)ー3ーシクロプロピルー3ー{3ー[2'ーフルオロー2ー(3ーヒドロキシー1ーメトキシー2, 2ージメチループロピル)ー5'ーメトキシービフェニルー4ーイルメトキシ]ーフェニル}ープロピオン酸又は(R)ー3ーシクロプロピルー3ー{3ー[2'ーフルオロー2ー(3ーヒドロキシー1ーメトキシー2, 2ージメチループロピル)ー5'ーメトキシービフェニルー4ーイルメトキシ]ーフェニル}ープロピオン酸(66.41)。化合物66.13Pから66.13を調製するために用いた方法と類似の方法により、化合物66.41を合成した。MS ESI m/e: 537.3 (M+H)⁺。 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.55(m, 1H), 7.45(m, 1H), 7.21(m, 2H), 7.01(m, 1H), 6.94(m, 3H), 6.79(m, 1H), 6.71(m, 1H), 5.18(s, 2H), 4.47(s, 0.4H), 4.26(s, 0.6H), 3.79(s, 3H), 3.25(m, 5H), 2.77(m, 2H), 2.37(m, 1H), 1.03(m, 1H), 0.61(m, 7H), 0.43(m, 1H), 0.29(m, 1H), 0.19(m, 1H)。 30 40

【1120】

(実施例66.42)

【1121】

【化 3 9 1】



10

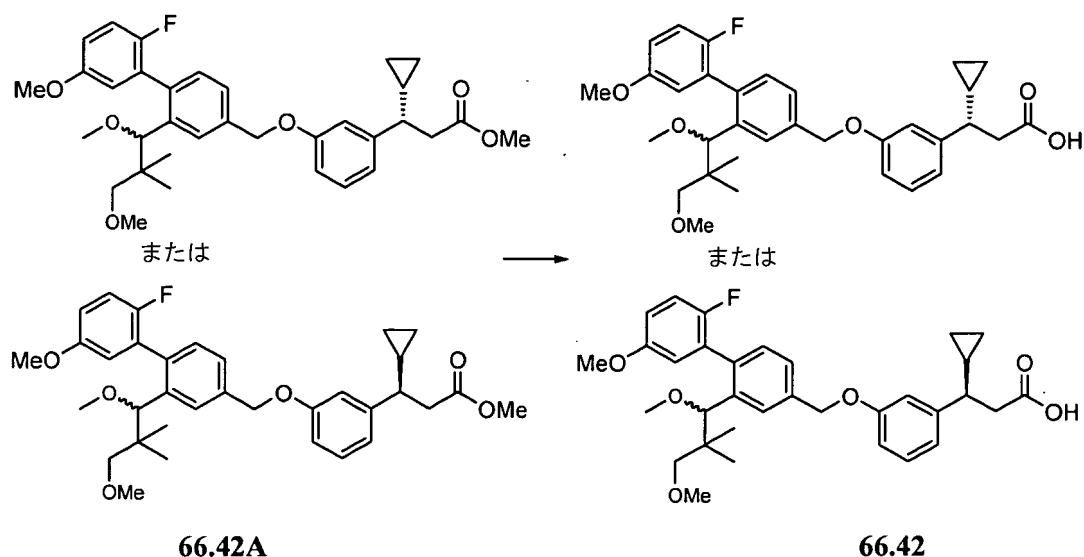
【1 1 2 2】

(S) - 3 - シクロプロピル - 3 - { 3 - [2 - (1, 3 - ジメトキシ - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - 2' - フルオロ - 5' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イルメトキシ] - フェニル } - プロピオン酸メチルエステル又は (R) - 3 - シクロプロピル - 3 - { 3 - [2 - (1, 3 - ジメトキシ - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - 2' - フルオロ - 5' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イルメトキシ] - フェニル } - プロピオン酸メチルエステル (6 6 . 4 2 A) 。 化合物 6 6 . 4 1 D から 6 6 . 4 1 E を調製するために用いた方法と類似の方法により、化合物 6 6 . 4 2 A を合成した。MS ESI m/e : 565 . 3 (M + H) ⁺。

20

【1 1 2 3】

【化 3 9 2】



30

40

【1 1 2 4】

(S) - 3 - シクロプロピル - 3 - { 3 - [2 - (1, 3 - ジメトキシ - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - 2' - フルオロ - 5' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イルメトキシ] - フェニル } - プロピオン酸又は (S) - 3 - シクロプロピル - 3 - { 3 - [2 - (1, 3 - ジメトキシ - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - 2' - フルオロ - 5' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イルメトキシ] - フェニル } - プロピオン酸 (6 6 . 4 2) 。 化合物 6 6 . 1 3 P から 6 6 . 1 3 を調製するために用いた方法と類似の方法を用いて、化合物 6 6 . 4 2 を合成した。MS ESI m/e : 551 . 3 (M + H) ⁺。 ¹H NMR (4

50

00 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.57 (m, 1H,), 7.42 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.86 (m, 4H), 6.74 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.41 (s, 0.3H), 4.19 (s, 0.7H), 3.78 (s, 3H), 3.19 (m, 7H), 2.96 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 1.01 (m, 1H), 0.74 (s, 3H), 0.56 (m, 4H), 0.41 (m, 1H), 0.28 (m, 1H), 0.17 (m, 1H)。

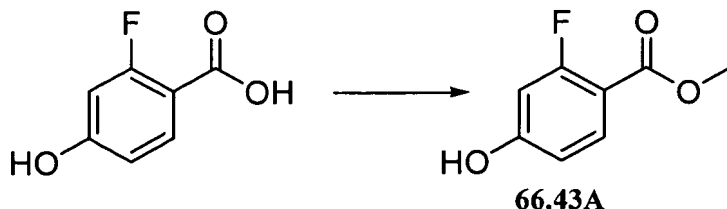
【1125】

(実施例66.43)

【1126】

【化393】

10



【1127】

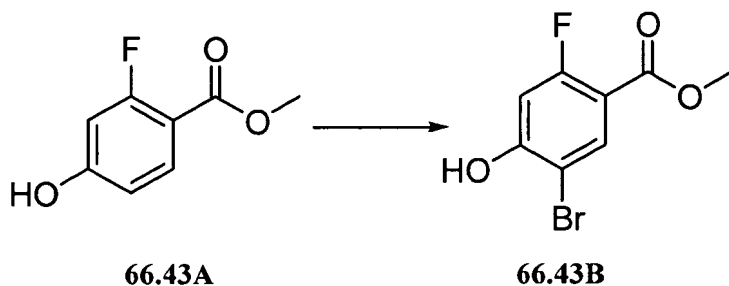
メチル2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾエート(66.43A)。2-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸(5.34g、34.19mmol)(Matrix Scientific及びTCI Americaから市販)を収容している丸底フラスコに、MeOH(50mL)及び硫酸(2.0mL)の冷溶液を添加した。混合物を80℃に加熱し、TLCによりモニタした。20.5時間後、溶媒を除去し、混合物をジエチルエーテルで希釈した。有機相を飽和水性NaHCO₃で注意深く2回洗浄し、塩水で1回洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過した後、有機溶媒を真空中で除去して、白色固体として66.43A(5.82、収率85%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.79(1H, s), 7.75(1H, t, J=8.8 Hz), 6.69(1H, dd, J=8.6, 2.3 Hz), 6.62(1H, dd, J=13.1, 2.2 Hz), 3.78(3H, s)。

20

30

【1128】

【化394】



40

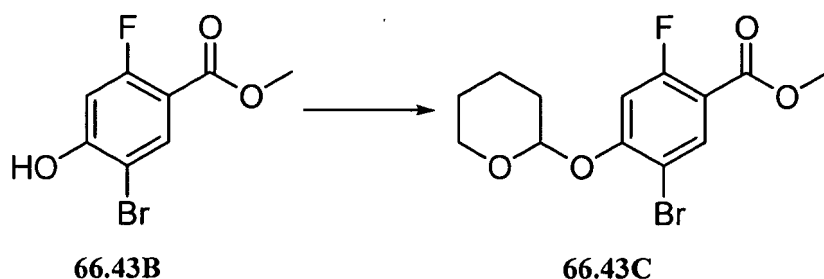
【1129】

メチル5-ブロモ-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾエート(66.43B)。66.43A(2.03g、11.9mmol)の酢酸(65mL)溶液に、臭素(0.67mL、13.1mmol)の酢酸(10mL)プレミックス溶液を添加した。混合物を45℃で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタした。18時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物に塩水を添加し、混合物をEtOAcで3回抽出した。まとめた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、白色固体として66.43B(2.12g、収率71%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.13(1H, d, J=7.4 Hz), 6.82(1H, d, J=11.3 Hz), 6.04(1H, s), 3.92(3H, s)。

50

【1130】

【化395】



10

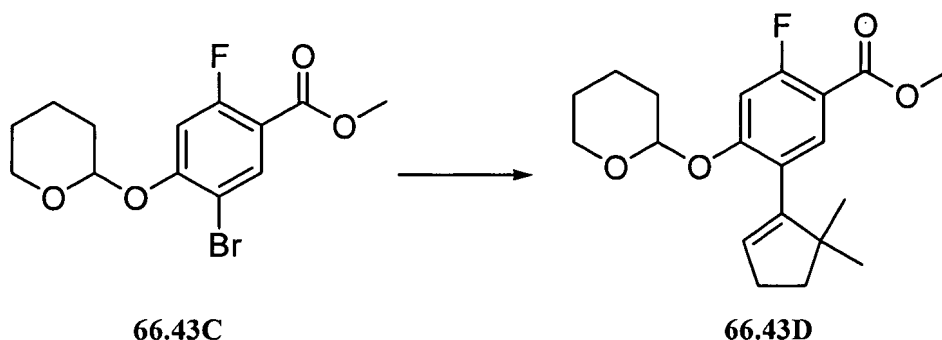
【1131】

メチル5-ブromo-2-フルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ベンゾエート(66.43C)。無水DCM(90mL)中の66.43B(13.15g、52.8mmol)を収容している丸底フラスコに、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(10mL、110mmol)、続いてPPTS(0.13g、0.53mmol)を添加した。反応混合物を穏やかに還流させながら加熱し(50℃)、TLC及びLC-MSによりモニタした。24時間後、反応物を減圧下で濃縮し、次いでMeOHで希釈した。濃縮した後、残留物を、40℃にてロータリーエバポレータ(真空無)上のMeOHを収容している丸底フラスコ内で加熱した。約30分後、溶液を体積約5mLに濃縮した。室温に冷却した後、白色固体を濾過し、MeOHで1回すすいで、66.43C(13.35g、収率76%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.25(1H, m), 6.96(1H, d, J=12.5Hz), 5.56(1H, m), 3.91(3H, s), 3.79(1H, td, J=11.1, 2.5Hz), 3.65(1H, d, J=10.6Hz), 2.23(2H, m), 1.96(3H, m), 1.68(1H, m)。

20

【1132】

【化396】



30

【1133】

メチル5-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-2-フルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ベンゾエート(66.43D)。DMF(75mL)及び水(4mL)中の、66.43C(10.33g、31.0mmol)、粉碎したS-Phos(2.55g、6.21mmol)、酢酸パラジウム(0.70g、3.11mmol)、及び三塩基性リン酸カリウム(16.49g、77.7mmol)の攪拌混合物を、アルゴンでパージし、真空下に置き、この過程を3回繰り返した。加熱前に、2-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(66.6C)(8.96g、40.4mmol)をシリンジを介して添加した。次いで混合物を75℃に加熱した。21時間後、反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。有機層をまとめ、塩水で2回洗浄した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~10% Et

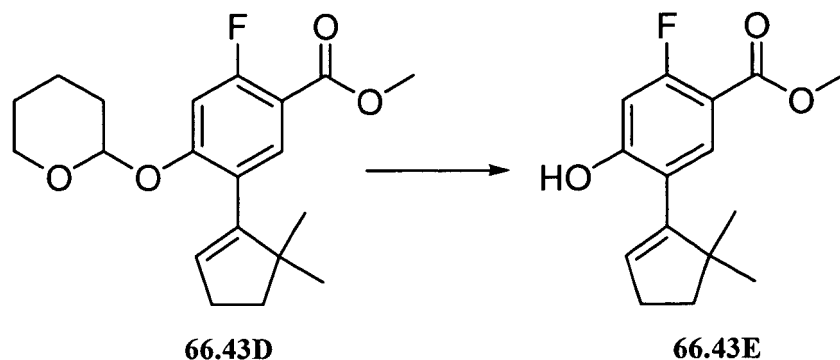
40

50

OA c / ヘキサン)、66.43D (5.65 g、収率52%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.63 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.93 (1H, d, J = 13.3 Hz), 5.55 (1H, t, J = 2.3 Hz), 5.43 (1H, t, J = 2.7 Hz), 3.90 (3H, s), 3.82 (1H, m), 3.67 (1H, m), 2.41 (2H, td, J = 7.0, 2.3 Hz), 1.97 (5H, m), 1.79 (3H, m), 1.07 (6H, d, J = 13.7 Hz)。

【1134】

【化397】



10

【1135】

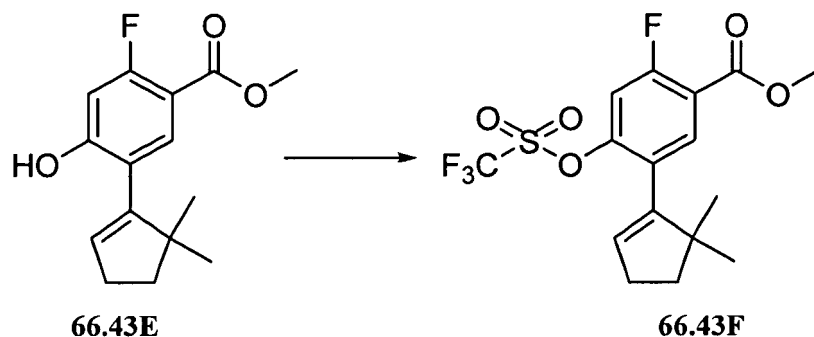
メチル5-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾエート(66.43E)。MeOH(60 mL)中の66.43D(5.65 g、16.2 mmol)攪拌混合物に、PPTS(0.42 g、1.69 mmol)を添加した。混合物を50℃に加熱し、TLC及びLC-MSによりモニタした。19時間後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで残留物をシリカゲル上で精製して(0~15%ヘキサン中EtOAc)、白色固体として66.43E(3.47 g、収率81%)を得た。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.69(1H, d, J = 8.3 Hz), 6.71(1H, d, J = 12.0 Hz), 5.93(1H, d, J = 1.7 Hz), 5.80(1H, t, J = 2.4 Hz), 3.90(3H, s), 2.54(2H, m), 1.93(2H, t, J = 7.1 Hz), 1.11(6H, s)。

20

30

【1136】

【化398】



40

【1137】

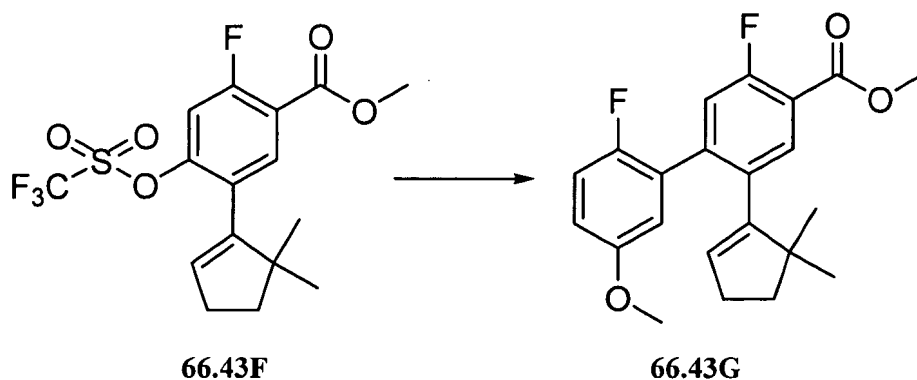
メチル5-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート(66.43F)。66.43E(0.80 g、3.02 mmol)の無水DCM(15 mL)攪拌溶液に、TEA(1.0 mL、7.19 mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(38.1 mg、0.312 mmol)を添加した。約20分後、N-フェニルービス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(1.30 g、3.64 mmol)を複数回に分けて添加した。添加が完了し次第、溶液を室温で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタした。19時間後、有機溶媒

50

を減圧下で除去し、得られた残留物を0～10%ヘキサン中EtOAcを用いて、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、無色の油として66.43F(1.05g、収率88%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.84(1H, d, J=7.8Hz), 7.13(1H, d, J=10.2Hz), 5.79(1H, t, J=2.3Hz), 3.96(3H, s), 2.47(2H, td, J=7.0, 2.3Hz), 1.91(2H, t, J=7.0Hz), 1.08(6H, s)。

【1138】

【化399】



10

【1139】

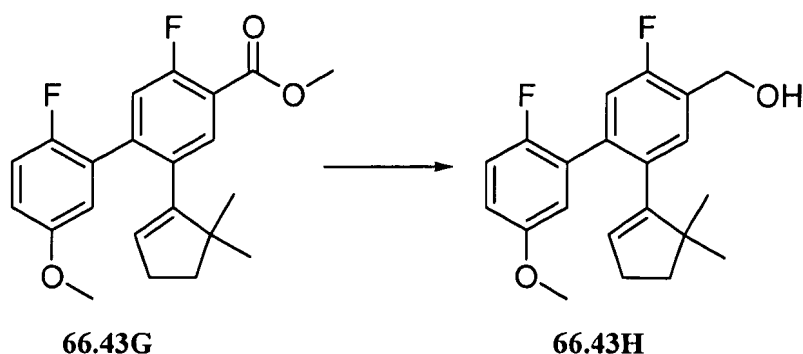
メチル2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(66.43G)。23℃の、66.43F(1.05g、2.65mmol)のDMF(5mL)攪拌溶液に、2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸(0.90g、5.32mmol)(Aldrichから市販)及び炭酸カリウム(1.10g、7.96mmol)、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.31g、0.27mmol)を添加した。混合物を90℃に加熱した。17時間後、混合物を室温に冷却し、次いで水で希釈した。EtOAcで3回抽出した後、混合物を真空中で濃縮し、次いでシリカゲル上で精製して(0%～10% EtOAc/ヘキサン)、66.43Gを得、これを更に精製することなく用いた(0.92g、収率93%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.79(1H, d, J=7.4Hz), 7.13(1H, d, J=11.3Hz), 6.99(1H, t, J=9.0Hz), 6.84(1H, dt, J=8.7, 3.7Hz), 6.78(1H, dd, J=5.9, 3.1Hz), 5.55(1H, s), 3.96(3H, s), 3.79(3H, s), 2.27(2H, td, J=7.1, 2.5Hz), 1.67(2H, t, J=7.0Hz), 0.84(6H, s)。

20

30

【1140】

【化400】



40

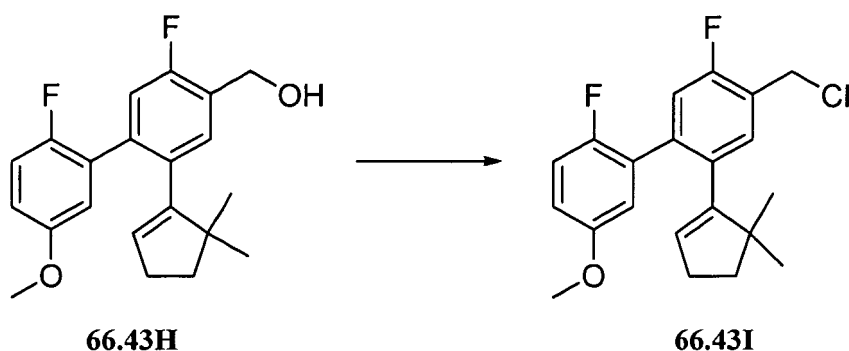
【1141】

50

(2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(66.43H)。0℃の、66.43G(0.92g、2.47mmol)の無水THF(15mL)冷溶液に、LAH(THF中1.0M)(5.0mL、5.0mmol)を滴下した。添加が完了し次第、反応物を0℃に維持し、TLC及びLCMSによりモニタした。45分後、1N NaOHを添加して、反応をクエンチした(ガスが発生した)。得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した(シリカゲル60、0%~50%ヘキサン中EtOAcで溶出)。所望の生成物を含有する画分をまとめ、濃縮して、無色の油として66.43H(0.70g、収率82%)を得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.30(1H, m), 7.05(1H, dd, J=10.6, 1.1Hz), 6.97(1H, t, J=8.9Hz), 6.83(2H, m), 5.52(1H, td, J=2.4, 0.9Hz), 4.81(2H, s), 3.76(3H, s), 2.25(2H, td, J=7.1, 2.4Hz), 1.76(1H, br. s.), 1.69(2H, m), 0.85(6H, s)。

【1142】

【化401】

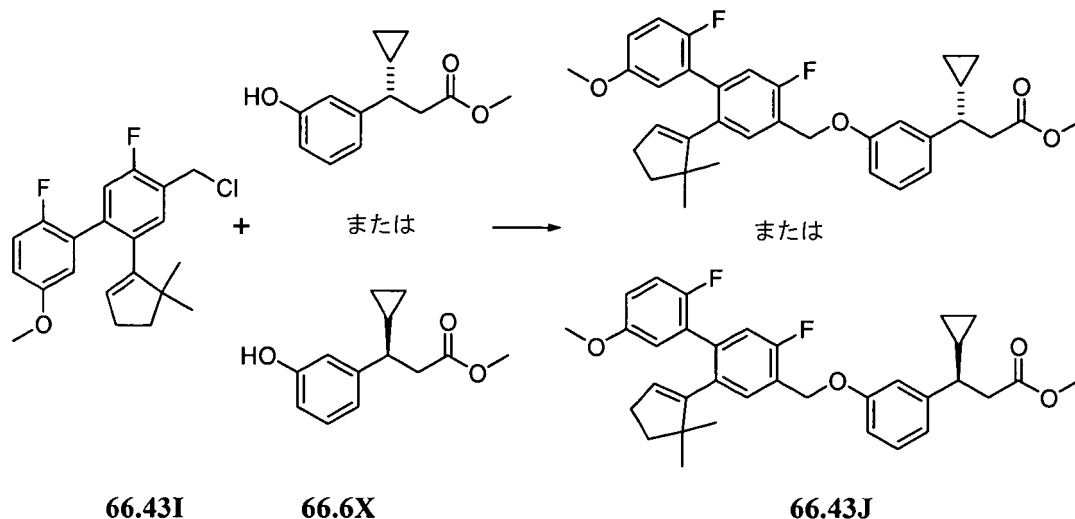


【1143】

4-(クロロメチル)-2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(66.43I)。66.43H(0.17g、0.48mmol)の無水DCM(2.0mL)及び無水DMF(0.020mL)溶液に、0℃の塩化チオニル(0.080mL、1.1mmol)を滴下した。得られた溶液を室温に加温し、TLC及びLCMSによりモニタした。45分後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~5% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として66.43I(0.16g、収率93%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.29(1H, d, J=7.8Hz), 7.08(1H, d, J=10.2Hz), 6.98(1H, t, J=9.0Hz), 6.85(2H, m), 5.56(1H, s), 4.69(2H, s), 3.77(3H, s), 2.27(2H, td, J=7.0, 2.7Hz), 1.68(2H, t, J=7.0Hz), 0.86(6H, s)。

【1144】

【化 4 0 2】



10

【1 1 4 5】

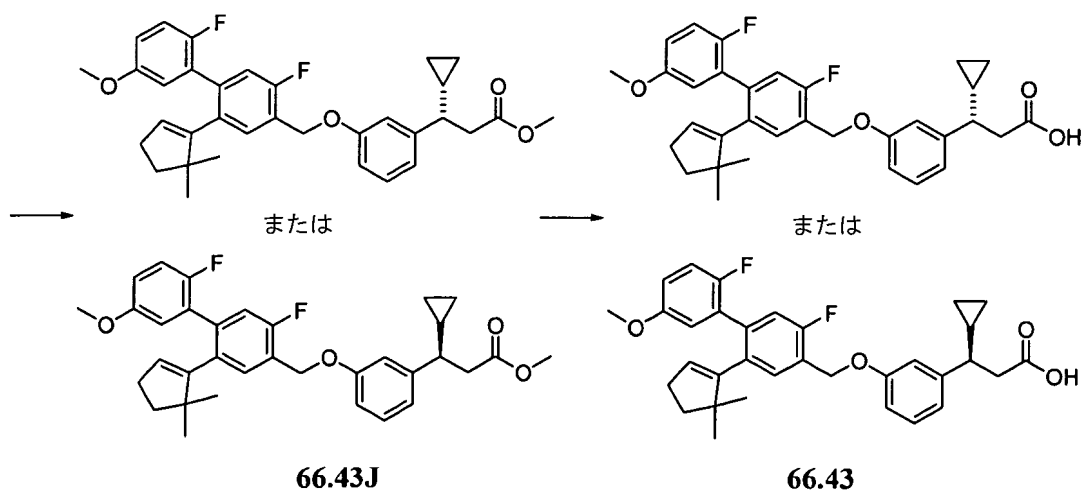
メチル (3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - (((2 - (5 , 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2 ' , 5 - ジフルオロ - 5 ' - (メチルオキシ) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - (((2 - (5 , 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2 ' , 5 - ジフルオロ - 5 ' - (メチルオキシ) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート (6 6 . 4 3 J) 。 1 . 0 m L の無水 D M F 中の 6 6 . 6 X (2 3 . 3 m g , 0 . 1 1 m m o l) を収容しているバイアルに、炭酸セシウム (4 2 . 0 m g , 0 . 1 3 m m o l) を添加した。混合物を室温で 1 0 分間攪拌し、次いで 6 6 . 4 3 I (4 2 . 4 m g , 0 . 1 2 m m o l) を添加した。2 2 時間後、反応物を水で希釈し、次いで E t O A c で 5 回抽出した。次いで、まとめた有機層を塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。固体を濾し取り、溶媒を濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0 ~ 1 0 % ヘキサン中 E t O A c) 、無色の油として 6 6 . 4 3 J (5 0 . 6 m g 、収率 8 8 %) を得た。MS E S I (p o s .) m / e : 5 6 8 . 9 (M + H ₂ O) ⁺ 。

20

30

【1 1 4 6】

【化 4 0 3】



40

【1 1 4 7】

(3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - (((2 - (5 , 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2 ' , 5 - ジフルオロ - 5 ' - (メチルオキシ) - 1 , 1 ' -

50

ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロ
 プロピル-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル
)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル
)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.43)。2M NaOH(0.50m
 L、1.00mmol)、MeOH(1.00mL)、及びTHF(1.00mL)のブ
 レミックス溶液を、66.43J(50.6mg、0.0926mmol)を収容してい
 るバイアルに添加した。この溶液を室温で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタし
 た。24時間後、混合物を水で希釈し、1Mの水性HCl溶液で酸性化し、次いでEtO
 Acで5回抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。
 残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~40% EtO
 Ac/ヘキサン)、無色の油として66.43(37.2mg、収率76%)を得た。¹
 H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.40(1H, d, J=7.
 4Hz), 7.30(1H, d, J=7.0Hz), 7.12(1H, d, J=10.2
 Hz), 7.01(1H, t, J=8.8Hz), 6.96(3H, m), 6.88(2
 H, m), 5.55(1H, s), 5.20(2H, s), 3.80(3H, s), 2.
 83(2H, ddd, J=20.0, 15.3, 7.4Hz), 2.46(1H, m),
 2.28(2H, td, J=6.9, 2.2Hz), 1.69(2H, t, J=7.0H
 z), 1.12(1H, m), 0.85(6H, s), 0.69(1H, m), 0.51
 (1H, m), 0.34(1H, dq, J=9.7, 4.8Hz), 0.20(1H, d
 q, J=9.6, 4.9Hz)。MS ESI(neg.) m/e: 531.0 (M-H
)⁺。

10

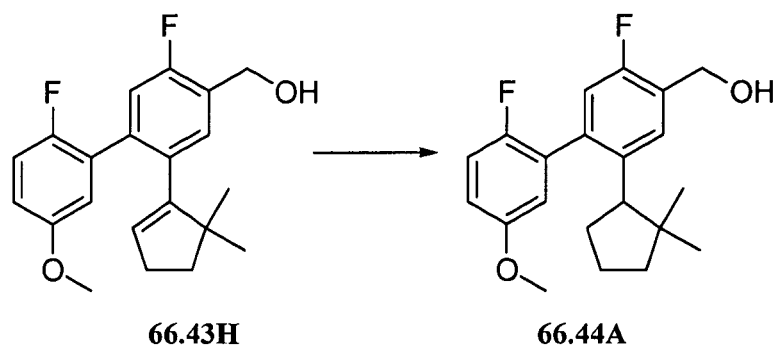
20

【1148】

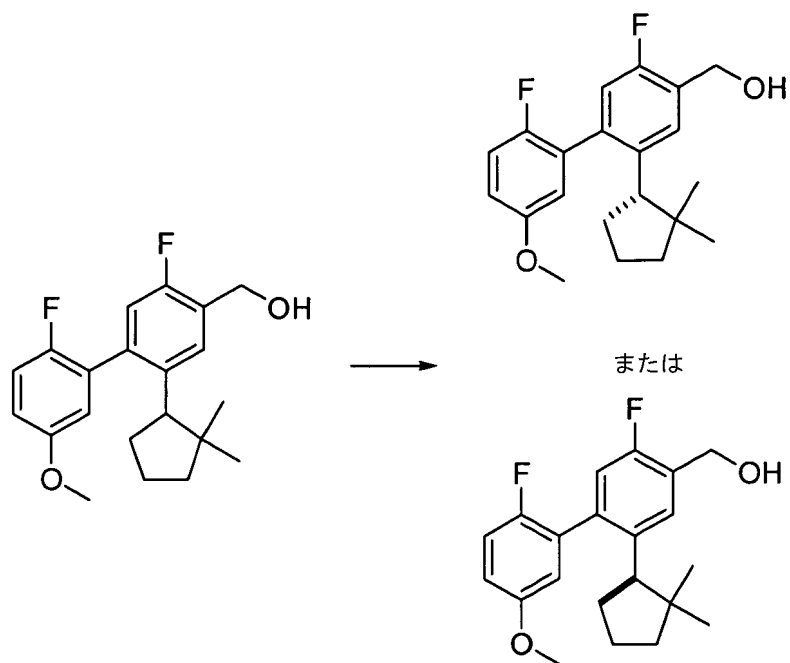
(実施例66.44)

【1149】

【化404】



30

**66.44A****66.44B および 66.44C**

【1150】

(2-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(66.44A)。無水MeOH(5mL)及びEtOAc(3mL)中の66.43H(0.70g、2.03mmol)を収容している乾燥フラスコに、パラジウム、10重量%、活性炭上(77.2mg)を添加した。パージした後、混合物を室温で水素雰囲気下にて攪拌した。4.5時間後、混合物をCeliteを通して濾過した。濃縮した後、残留物は、鏡像異性体及び回転異性体の混合物としての66.44A(0.31g、収率45%)であると同定された。66.44Aのキラル分離をChiralcel-OJ(ヘキサン中2%IPA)上で達成して、66.44B(ピーク1)及び66.44C(ピーク2)を得た。両方の鏡像異性体を用いて実施例の化合物を合成したところ、両方の鏡像異性体から活性のある化合物が得られた。

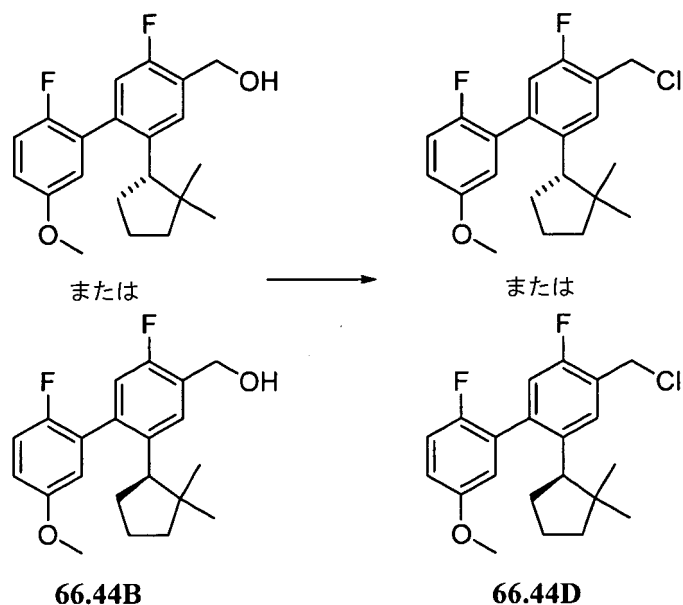
【1151】

10

20

30

【化 4 0 5】



10

【1152】

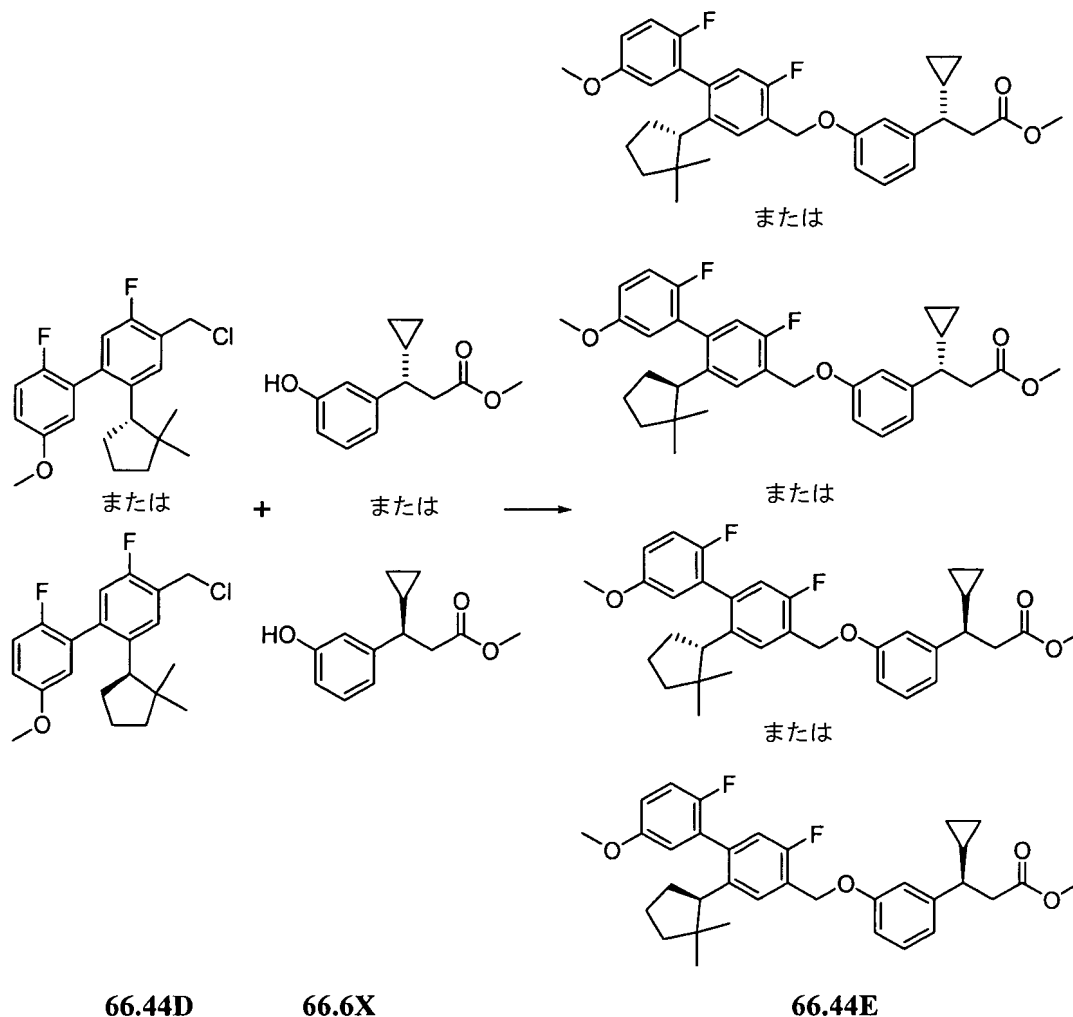
4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(66.44D)。66.44B(0.71g、2.05mmol)の無水DCM(23mL)及び無水DMF(0.18mL)溶液に、塩化チオニル(0.3mL、4.1mmol)を0℃で滴下した。得られた溶液を室温に加温し、TLC及びLCMSによりモニタした。45分後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~5% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として66.44D(0.73g、収率97%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.46(1H, m), 7.11(3H, m), 6.75(1H, m), 4.78(2H, m), 3.80(3H, s), 2.91(1H, m), 2.20(2H, m), 1.87(2H, m), 1.59(1H, m), 1.43(1H, m), 0.77(3H, m), 0.64(3H, m)。

20

30

【1153】

【化 4 0 6】



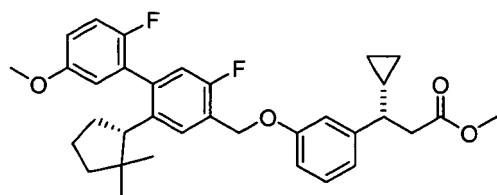
【1154】

メチル (3S) - 3-シクロプロピル-3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート又はメチル (3S) - 3-シクロプロピル-3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート又はメチル (3R) - 3-シクロプロピル-3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート又はメチル (3R) - 3-シクロプロピル-3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート (66.44E)。1.0 mL の無水 DMF 中の 66.6X (21.0 mg、0.0953 mmol) を収容しているバイアルに、炭酸セシウム (34.4 mg、0.106 mmol) を添加した。混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで 66.44D (66.44A のキラル分離からピーク 1 に由来する。) (36.6 mg、0.100 mmol) を添加した。22 時間後、反応物を水で希釈し、次いで EtOAc で 5 回抽出した。次いで、まとめた有機層を塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。固体を濾し取り、溶媒を濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~10% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として 66.44E (48.8 mg、収率 93%) を得た。MS ESI (pos.) m/e: 566.0 (M

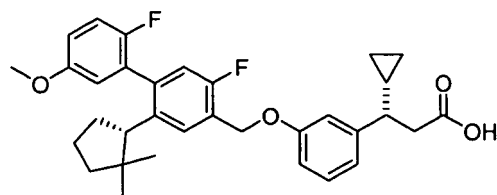
+ H₂O)⁺。

【1155】

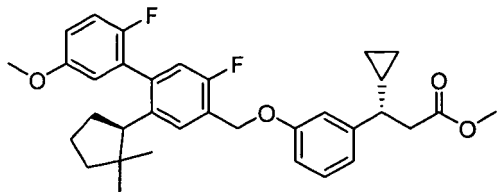
【化407】



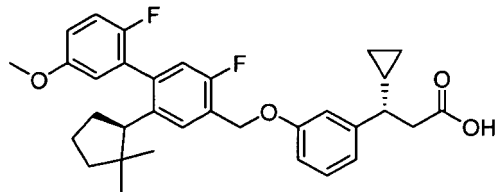
または



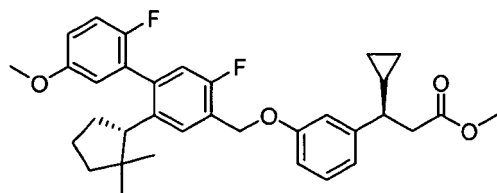
または



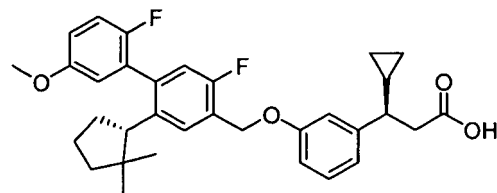
または



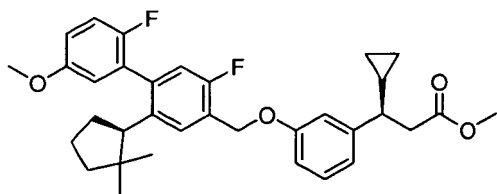
または



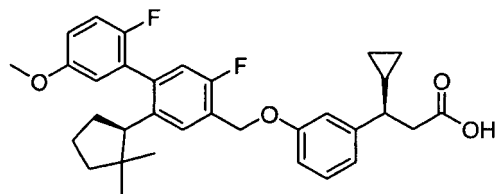
または



または



66.44E



66.44

【1156】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.44)。2M NaOH(0.50mL、1.00mmol)、MeOH(1.00mL)、及びTHF(1.00mL)のプレミックス溶液を、66.44E(48.8mg、0.0889mmol)を収容しているバイアルに添加した。得られた溶液を室温で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタした。24時間後、混合物を水で希釈し、1Mの水性HCl溶液で酸性化した。次いで、得られた混合物をEtOAcで5回抽出した。まとめた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~30% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として66.44(37.4mg、収率79%)を得た。MS ESI(neg.) m/e: 5

10

20

30

40

50

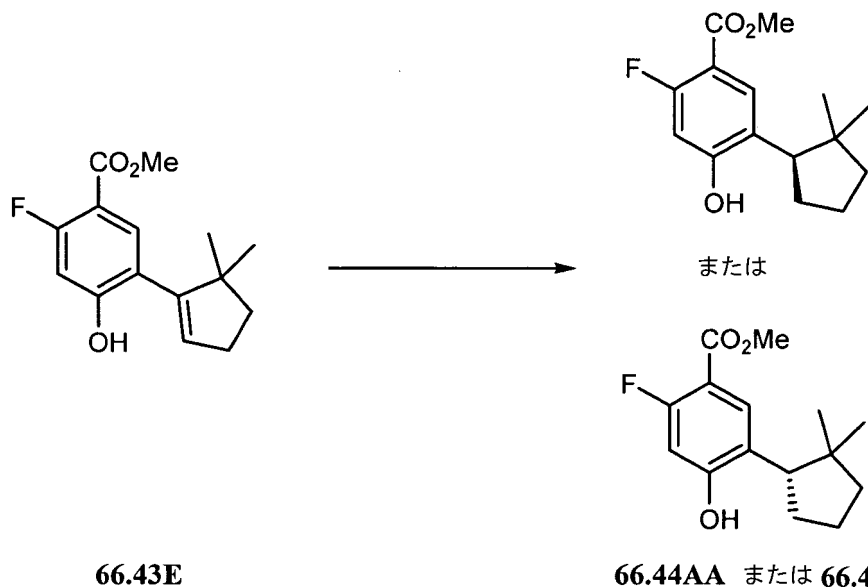
32.9 (M-H)⁺。

【1157】

66.44B又は66.44Cの不斉合成

【1158】

【化408】



10

20

【1159】

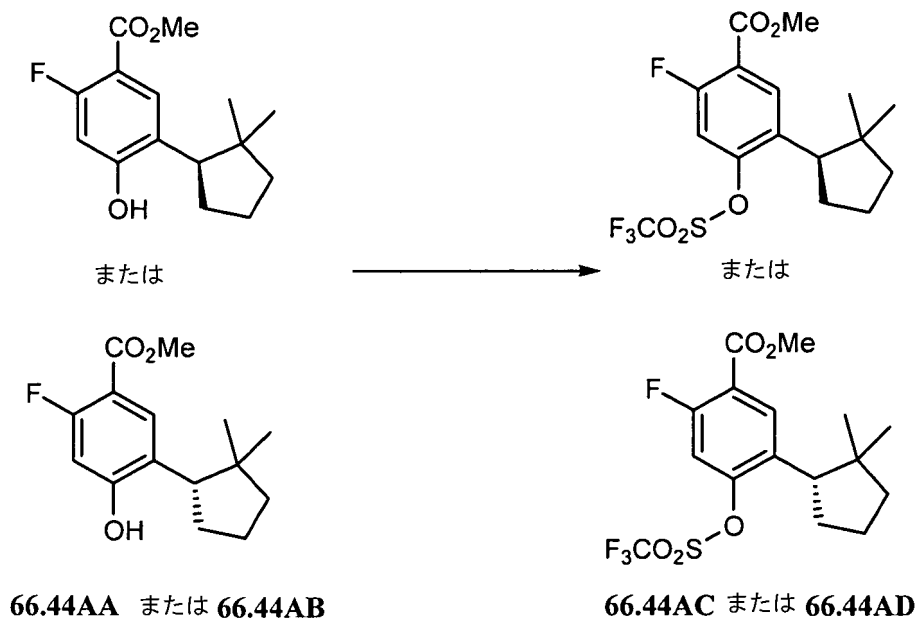
(R)-メチル5-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾエート又は(S)-メチル5-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾエート(66.44AA又は66.44AB)。Rh(COD)2BF4(Stern Chemical)35138-22-8、36.95mg、0.091mmol)及び(R)-1-[(S)-2-(R)-(ジタートブチルホスフィノ)フェロセニル]エーテルビス-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)ホスフィン(Solvias、SL-J210-1、81.5mg、0.100mmol)の混合物を、60分間N₂下にてTHF(75mL)中で攪拌したところ、暗赤色の溶液が形成された。得られた溶液に66.43E(8.2g、45.4mmol)及びTEA(10mol%、0.63mL、4.54mmol)を添加した。得られた溶液にH₂(200psi)を3回充填し、2時間200psiのN₂下にて室温で攪拌した。得られた混合物を、シリカゲルの短いプラグを通過させ、1:1のヘキサン/EtOAcで溶出し、次いで濃縮して、白色固体として所望の生成物(収率83%(6.8g)、99.3% ee)を得た。他の鏡像異性体は、フェロセニル化合物の鏡像異性体を用いて主生成物として得ることができる。

30

【1160】

40

【化 4 0 9】



10

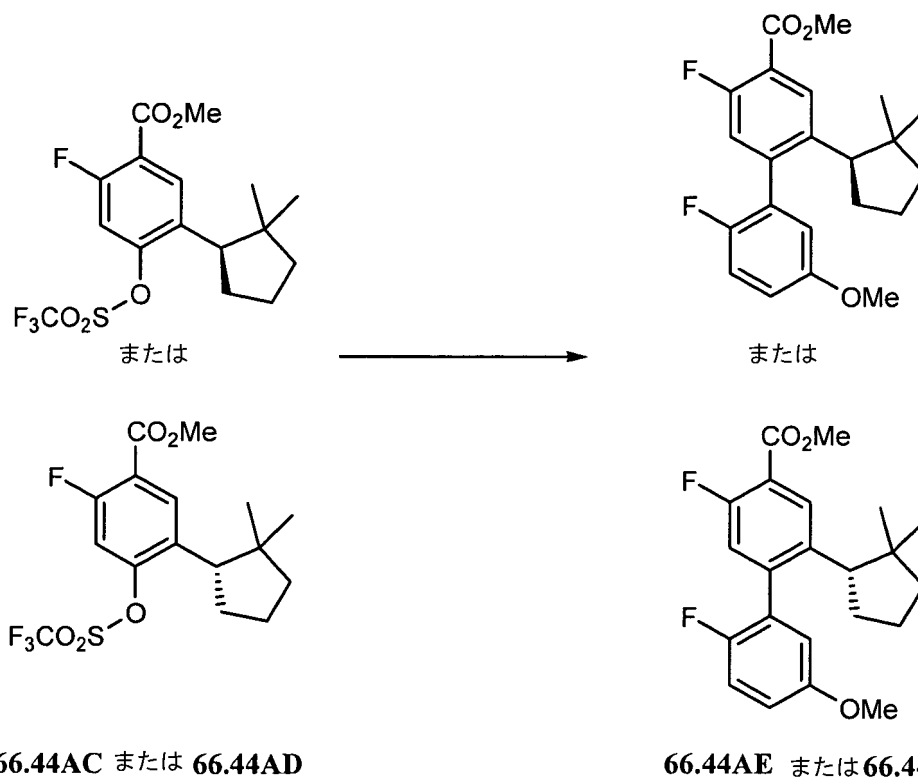
【1161】

(R)－メチル5－(2,2－ジメチルシクロペンチル)－2－フルオロ－4－(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート又は(S)－メチル5－(2,2－ジメチルシクロペンチル)－2－フルオロ－4－(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート(66.44AC又は66.44AD)。66.44AA又は66.44AB(4.02g、15.1mmol)の無水DCM(50mL)攪拌溶液に、TEA(4.2mL、30.2mmol)及びDMAP(0.19g、1.52mmol)を添加した。20分後、N－フェニルービス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(5.94g、16.6mmol)を複数回に分けて添加した。添加が完了し次第、溶液を室温で攪拌し、TLC及びLC－MSによりモニタした。4時間後、混合物を塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾過及び濃縮した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(0～10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.44AC又は66.44AD(5.51、92%)を得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97(1H, d, J=7.8Hz), 7.14(1H, d, J=10.0Hz), 3.96(3H, s), 3.13(1H, dd, J=10.1, 8.2Hz), 2.14(2H, m), 1.96(2H, m), 1.70(2H, m), 1.00(3H, s), 0.69(3H, s)。

30

【1162】

【化 4 1 0】

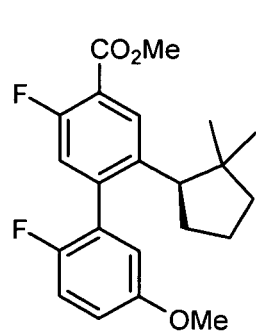


【1163】

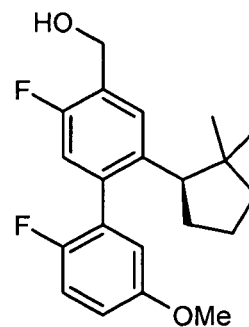
メチル 2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート又はメチル 2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66.44AE又は66.44AF)。23℃の、66.44AC又は66.44AD (5.51g、13.8mmol) のDMF (25mL) 攪拌溶液に、2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸 (4.71g、27.7mmol) (Aldrichから市販) 及び炭酸カリウム (5.74g、41.6mmol)、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.60g、1.39mmol) を添加した。混合物を90℃に加熱した。3.5時間後、混合物を室温に冷却し、次いで水で希釈した。EtOAcで3回抽出した後、混合物を真空中で濃縮し、次いでシリカゲル上で精製して(0%~10% EtOAc/ヘキサン)、固化した油として66.44AE又は66.44AF (5.11g、99%) を得た。

【1164】

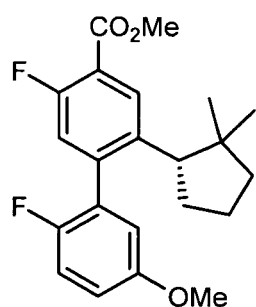
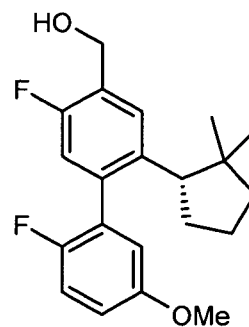
【化 4 1 1】



または



または

**66.44AE または 66.44AF****66.44B**

10

20

【1165】

(2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール又は(2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(66.44B)。0℃の、66.44AE又は66.44AF(5.11g、13.6mmol)の無水THF(40mL)冷溶液に、LAH(THF中1.0M)(27.3mL、27.30mmol)を滴下した。添加が完了し次第、反応物を0℃で維持し、TLC及びLC-MSによりモニタした。45分後、1N NaOHを添加して反応をクエンチした(ガスが発生した)。得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(0~25%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.44B(この鏡像異性体はOJカラム上における66.44Aのキラル分離からピーク1に対応する。)(3.94g、83%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.50(1H, m), 7.11(3H, m), 6.85(1H, m), 4.81(2H, s), 3.80(3H, s), 2.92(1H, m), 2.19(2H, m), 1.83(1H, m), 1.72(1H, m), 1.59(2H, m), 1.42(1H, m), 0.82(3H, m), 0.65(3H, m)。

30

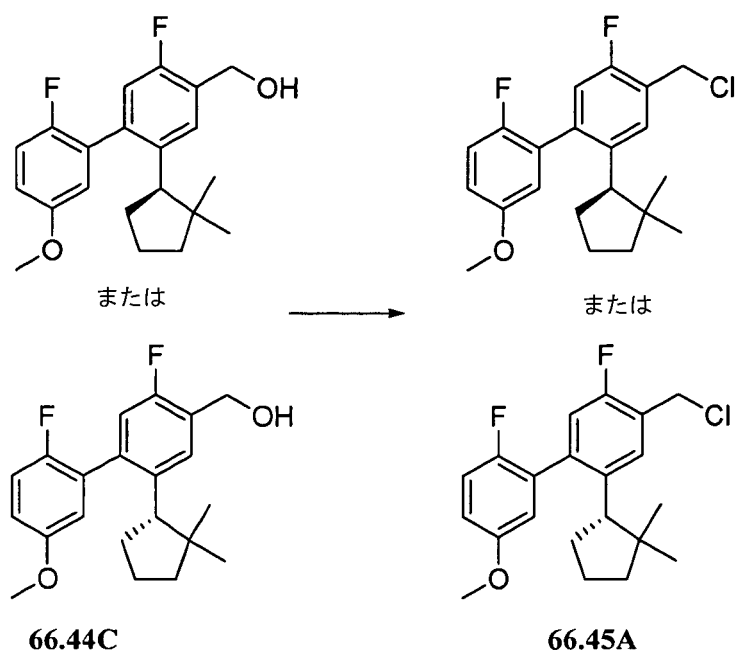
40

【1166】

(実施例66.45)

【1167】

【化 4 1 2】



10

【1168】

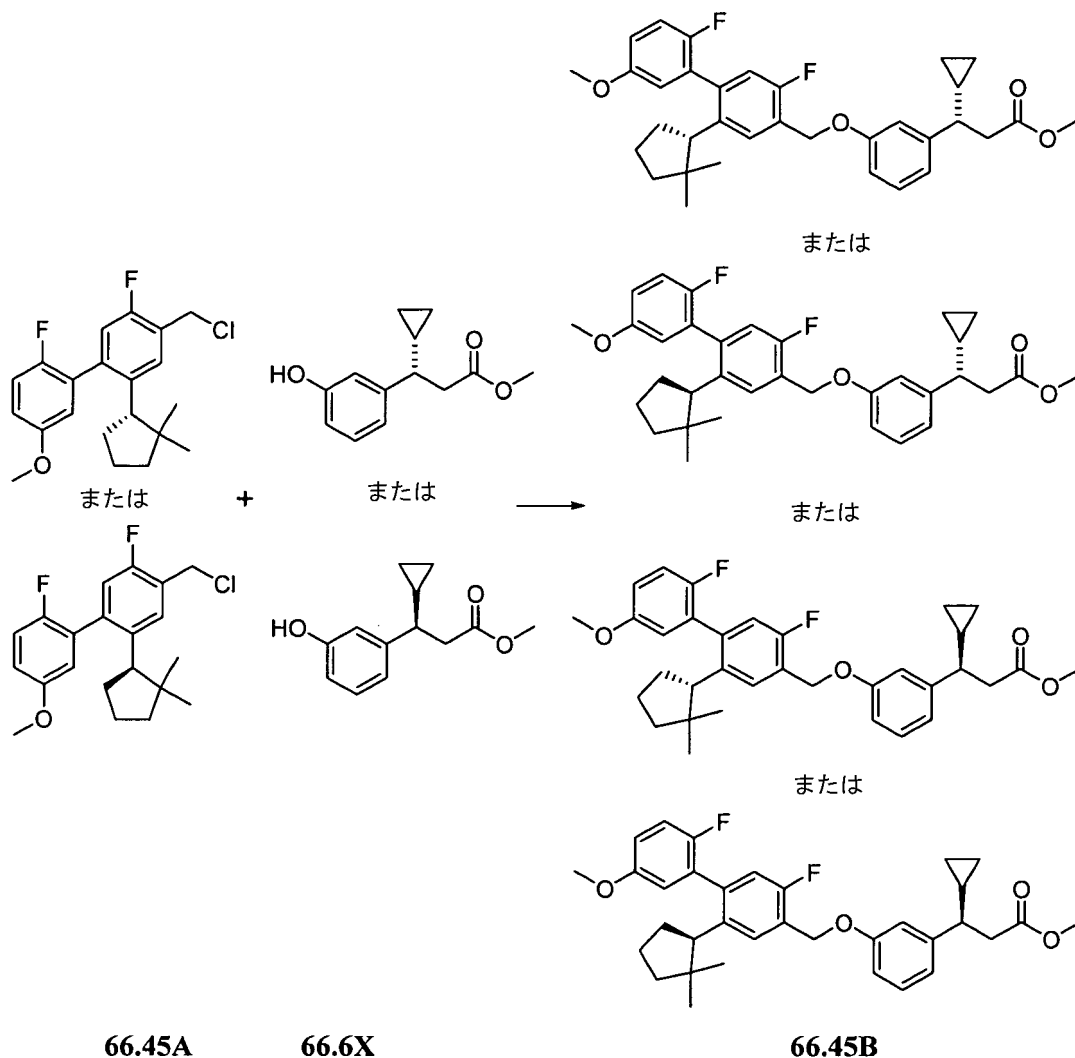
4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(66.45A)。66.44C(40.0mg、0.12mmol)の無水DCM(2.0mL)及び無水DMF(0.010mL)溶液に、0℃で塩化チオニル(0.020mL、0.27mmol)を添加した。得られた溶液を室温に加熱し、TLC及びLC-MSによりモニタした。45分後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~5% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として66.45A(39.9mg、収率95%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.46(1H, m), 7.11(3H, m), 6.75(1H, m), 4.78(2H, m), 3.80(3H, s), 2.91(1H, m), 2.20(2H, m), 1.87(2H, m), 1.59(1H, m), 1.43(1H, m), 0.77(3H, m), 0.64(3H, m)。

20

30

【1169】

【化 4 1 3】



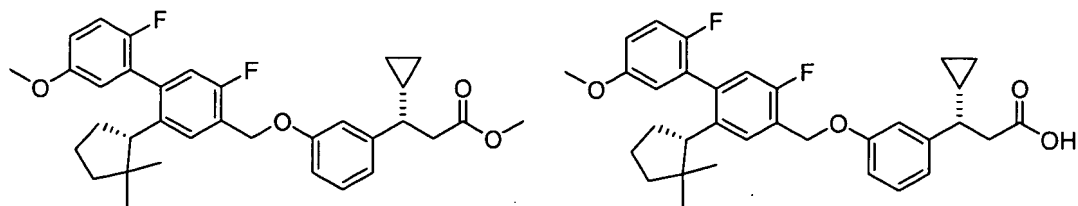
【1170】

メチル (3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1 R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2', 5 - ジフルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1 S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2', 5 - ジフルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1 R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2', 5 - ジフルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1 S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2', 5 - ジフルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート (66.45B)。1. 0 mL の無水 DMF 中の 66.6X (23.1 mg、0.105 mmol) を収容しているバイアルに、炭酸セシウム (38.7 mg、0.119 mmol) を添加した。混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで 66.45A (39.9 g、0.109 mmol) を添加した。22 時間後、反応物を水で希釈し、次いで EtOAc で 5 回抽出した。次いで、まとめた有機層を塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。固体を濾し取り、溶媒を濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0 ~ 20 % EtOAc / ヘキサン)、無色の油として 66.45B (57.5 mg、収率 96 %) を得た。MS ESI (pos.

) $m/e : 566.0 (M+H_2O)^+$.

【1171】

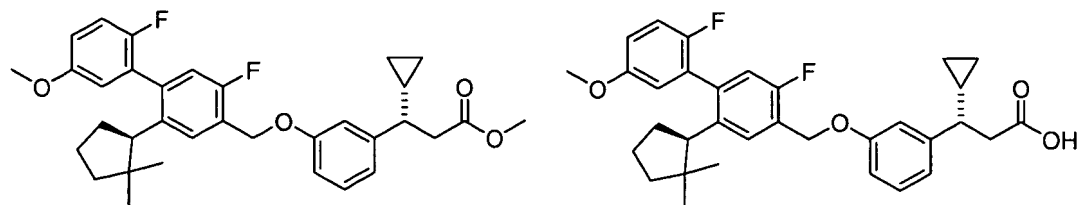
【化414】



または

または

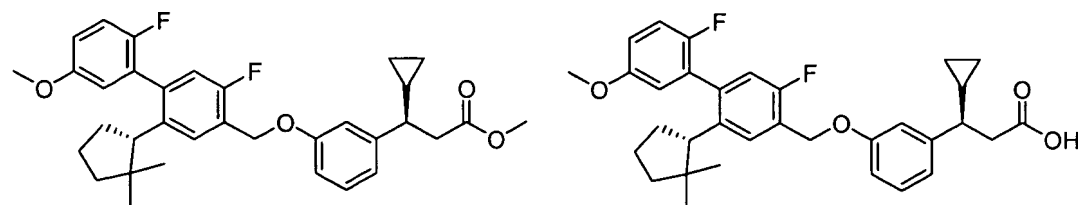
10



または

または

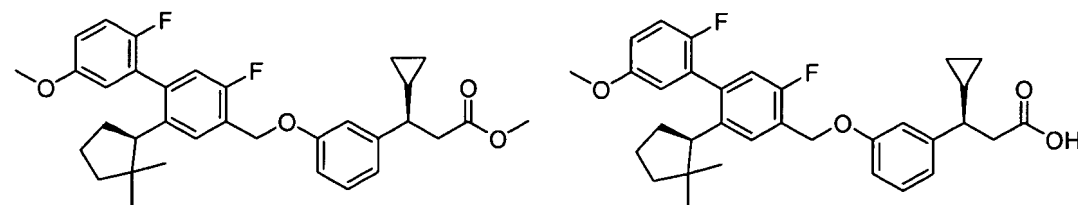
20



または

または

30



66.45 B

66.45

【1172】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.45)。2M NaOH(0.50mL、1.00mmol)、MeOH(1.00mL)、及びTHF(1.00mL)のプレミックス溶液を、66.45B(55.3mg、0.101mmol)を収容しているバイアルに添加した。得られた溶液を室温で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタした。24時間後、混合物を水で希釈し、1Mの水性HCl溶液で酸性化した。次いで、混合物をEtOAcで5回抽出した。まとめた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフ

40

50

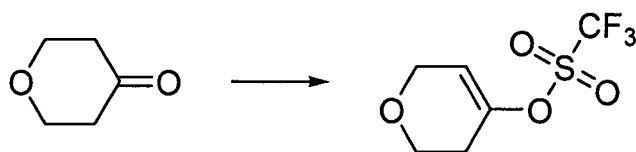
ィーにより精製して（0～30% EtOAc／ヘキサン）、無色の油として66.45（53.9mg、収率71%）を得た。MS ESI（neg.）m/e：532.9（M-H）⁺。

【1173】

（実施例66.46）

【1174】

【化415】



66.46A

10

【1175】

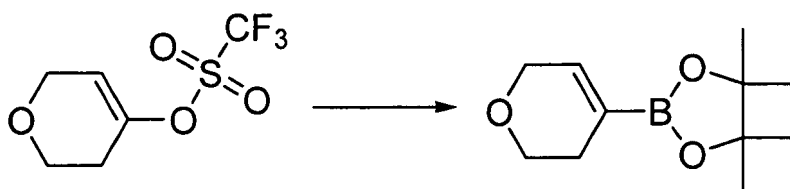
3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル トリフルオロメタンスルホネート（66.46A）。-78℃の、テトラヒドロピラン-4-オン（2.0mL、21.65mmol）（Aldrichから市販）の無水THF（47.0mL）溶液に、窒素下にて、LDA（ヘプタン／THF／エチルベンゼン中2.0M）（12.5mL、25.00mmol）を滴下した。同じ温度で45分間攪拌を続けて、濁った黄色の混合物を得、それにN-フェニルービス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（8.5g、23.83mmol）の無水THF（24.00mL）溶液をシリンジを介して滴下した。冷却槽を除去し、混合物を室温で攪拌した。3時間後、混合物を濃縮し、次いで水で希釈した。ヘキサンで3回抽出した後、まとめた有機層を塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、続いて濾過した後、溶媒を減圧下で除去した。次いで、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した（SiO₂ゲル60、0%～5% ヘキサン中EtOAcで溶出）。所望の生成物を含む画分をまとめ、濃縮して、無色の油として66.46A（1.89g、収率38%）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ ppm 5.82（1H, tt, J=2.9, 1.4Hz）, 4.26（2H, q, J=2.7Hz）, 3.91（2H, m）, 2.49（2H, m）。

20

30

【1176】

【化416】



66.46A

66.46B

40

【1177】

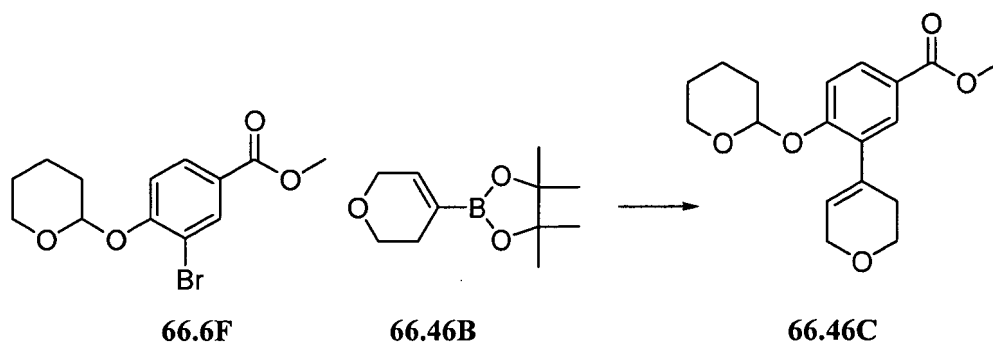
4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン（66.46B）。無水トルエン（35.00mL）中のトリフェニルホスフィン（0.21g、0.82mmol）、フェノール酸カリウム（1.50g、11.38mmol）、ビス（ピナコラト）ジボロン（2.06g、8.1mmol）、及び66.46A（1.88g、8.1mmol）の混合物を、窒素でフラッシュすることにより脱気した。次いで、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（0.2855g、0.4068mmol）を添加した。混合物を再び窒素で脱気し、次いで50℃に加熱した。5時間後、反応物を室温に冷却し、次いで濾過した。濃縮した後、残留物を0～5% ヘキサン中EtOAcを用いてシリカゲル上で精製

50

して、トリフェニルホスフィンオキシドの混入した無色の油として66.46Bを得た（1.40g、収率82%）。66.46Bは更に精製することなく用いた。

【1178】

【化417】



10

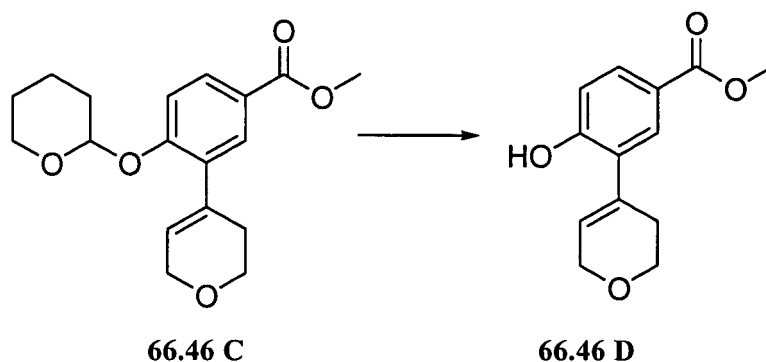
【1179】

メチル3-（3，6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-4-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）ベンゾエート（66.46C）。DMF（10.0mL）及び水（0.5mL）中の66.6F（1.40g、4.45mmol）、粉碎したS-Phos（0.38g、0.920mmol）、酢酸パラジウム（0.11g、0.475mmol）、66.46B（1.40g、6.65mmol）、及び三塩基性リン酸カリウム（2.48g、11.7mmol）の攪拌混合物を、アルゴンで3回パージした。混合物を75℃に加熱し、LC-MSによりモニタした。21時間後、反応物を室温に冷却し、次いで水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。有機層をまとめ、塩水で2回洗浄した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去した。0～20%のヘキサン中EtOAcを用いてシリカゲル上で残留物を精製して、無色の油として66.46C（0.73g、収率52%）を得た。MS ESI（pos.）m/e：340.9（M+Na）⁺。

20

【1180】

【化418】



30

【1181】

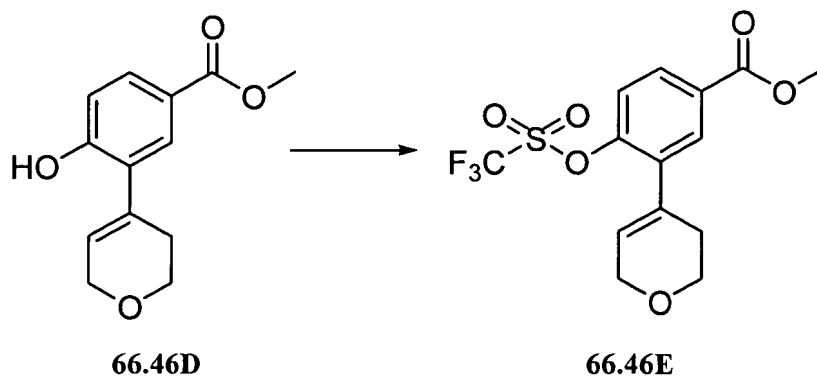
メチル3-（3，6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-4-ヒドロキシベンゾエート（66.46D）。MeOH（10mL）中の66.46C（0.73g、2.30mmol）攪拌混合物に、PPTS（58.8mg、0.234mmol）を添加した。混合物を45℃に加熱し、TLC及びLCMSによりモニタした。19時間後、有機溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲル上で精製して（0～25%ヘキサン中EtOAc）、66.46D（361mg、収率67%）を得た。¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ ppm 7.87（2H，td，J=8.7，2.2Hz），6.95（1H，d，J=8.6Hz），6.00（1H，m），5.94（1H，s），4.34（2H，q，J=2.7Hz），3.97（2H，t，J=5.5Hz），3.89（3H，s），2.47（2H，ddd，J=9.8，5.5，2.7Hz）。

40

50

【1182】

【化419】



10

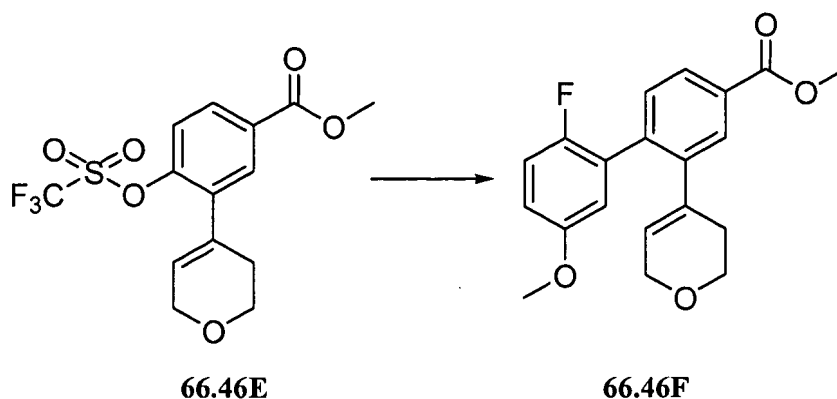
【1183】

メチル3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾエート(66.46E)。66.46D(361mg、1.54mmol)の無水DCM(10mL)攪拌溶液に、TEA(0.42mL、3.02mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(19.0mg、0.156mmol)を添加した。約20分後、N-フェニルービス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (661.2mg、1.85mmol)を複数回に分けて添加した。添加が完了し次第、溶液を室温で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタした。3時間後、反応物を塩水で希釈し、DCMで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲル上で精製して(0~50%ヘキサン中EtOAc)、66.46E(555mg、収率98%)を得た。MS ESI(pos.) m/e: 383.8 (M+H₂O)⁺。

20

【1184】

【化420】



30

【1185】

メチル2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(66.46F)。23℃の、66.46E(555mg、1.52mmol)のDMF(10mL)攪拌溶液に、2-フルオロ-5-メトキシフェニル硼酸(512.3mg、3.0mmol)(Aldrichから市販)及び炭酸カリウム(630.1mg、4.56mmol)、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(176.8mg、0.15mmol)を添加した。混合物を90℃に加熱した。18時間後、LCMSにより反応が完了したことが示された。混合物を室温に冷却し、水で希釈した。EtOAcで3回抽出した後、混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上で精製して(0~50%ヘキサン中EtOAc)、66.46F(452.7mg、収率87%)を得た。MS

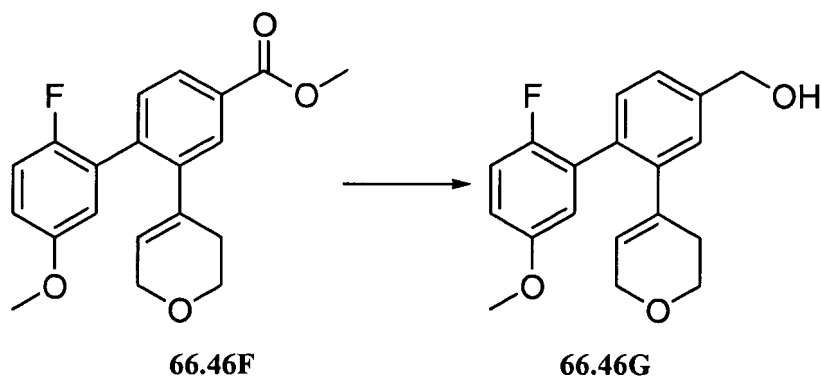
40

50

ESI (pos.) m/e : 343.0 (M+H)⁺。

【1186】

【化421】



10

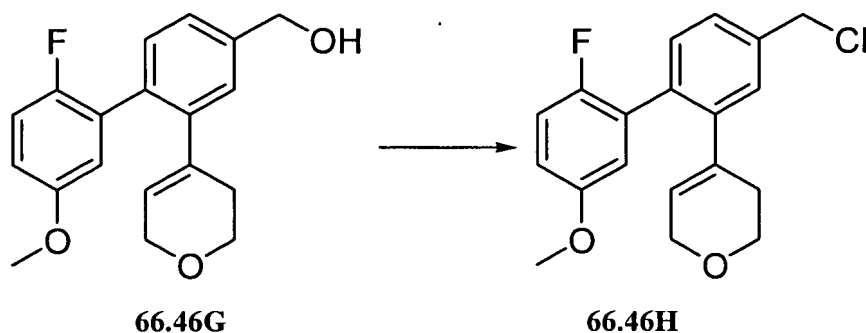
【1187】

(2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(66.46G)。0℃の、66.46F(452.7mg、1.3mmol)の無水THF(10mL)冷溶液に、LAH(THF中1.0M)(2.7mL、2.7mmol)を滴下した。添加が完了し次第、反応物を0℃に維持し、TLC及びLC-MSによりモニタした。45分後、1N NaOHを添加して、反応をクエンチした。得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した(シリカゲル60、0%~50%ヘキサン中EtOAcで溶出)。所望の生成物を含む画分をまとめ、濃縮して、無色の油として66.46G(330.4mg、80%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.33(3H, m), 7.03(1H, m), 6.84(2H, m), 5.51(1H, s), 4.69(2H, s), 4.08(2H, q, J=2.5Hz), 3.77(3H, s), 3.67(2H, t, J=5.3Hz), 3.00(1H, s), 2.13(2H, m)。

20

【1188】

【化422】



40

【1189】

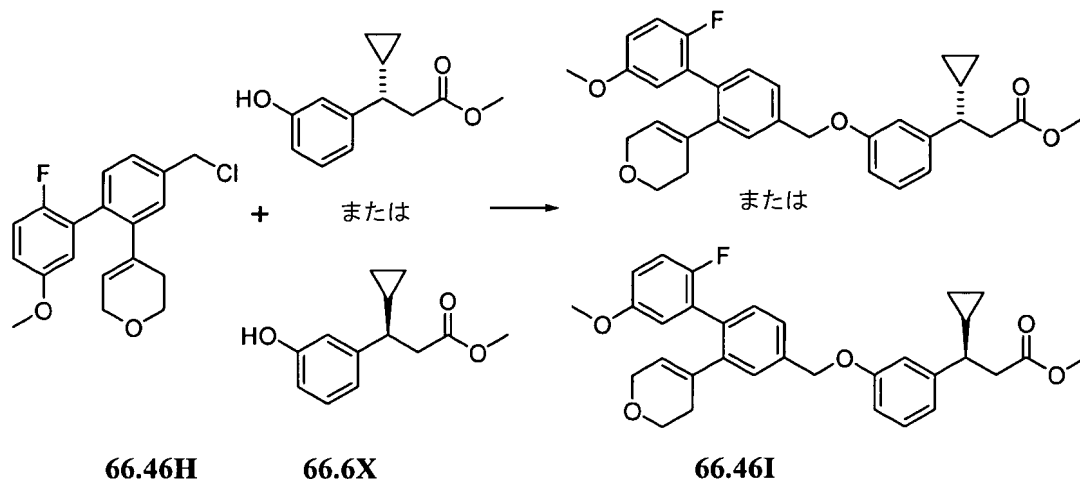
4-(4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン(66.46H)。66.46G(39.3mg、0.13mmol)の無水DCM(1.0mL)及び無水DMF(0.010mL)溶液に、0℃で塩化チオニル(0.020mL、0.27mmol)を添加した。得られた溶液を室温に加温し、TLC及びLCMSによりモニタした。45分後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~5% EtOAc/ヘキサン)、66.46H(39.5mg、収率95%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.39(3H, m), 7

50

. 02 (1H, t, J = 8.8 Hz), 6.85 (2H, m), 5.57 (1H, s), 4.64 (2H, s), 4.13 (2H, q, J = 2.7 Hz), 3.80 (3H, s), 3.70 (2H, t, J = 5.3 Hz), 2.14 (2H, dd, J = 4.5, 2.5 Hz)。

【1190】

【化423】

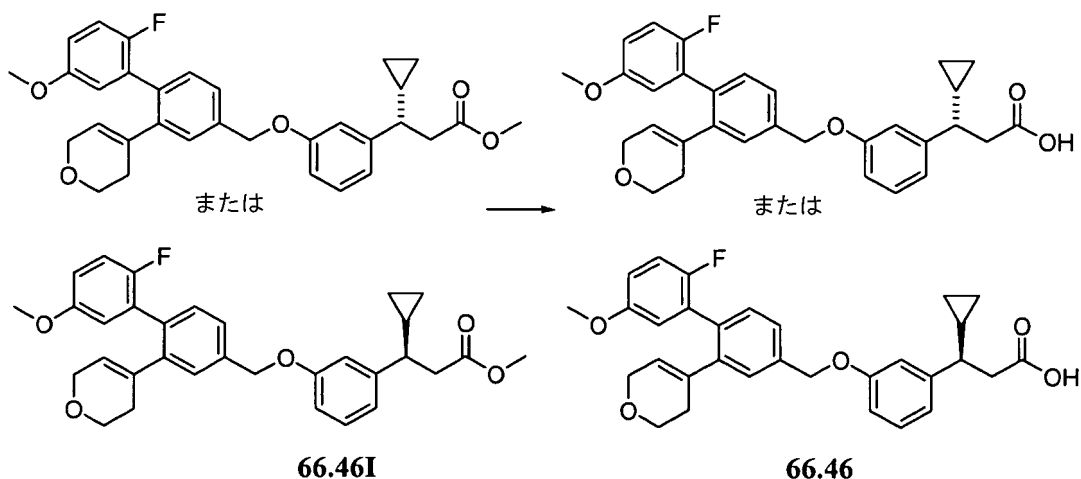


【1191】

メチル (3S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - (3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - (3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート (66.46I)。1.0 mL の無水 DMF 中の 66.6X (21.5 mg, 0.0976 mmol) を収容しているバイアルに、炭酸セシウム (31.8 mg, 0.0976 mmol) を添加した。混合物を 10 分間室温で攪拌し、次いで 66.46H (39.5 g, 0.119 mmol) を添加した。22 時間後、反応物を水で希釈し、次いで EtOAc で 5 回抽出した。まとめた有機層を塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。固体を濾し取り、溶媒を濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0 ~ 10% EtOAc / ヘキサン)、無色の油として 66.46I (38.9 mg, 収率 77%) を得た。MS ESI (pos.) m/e : 534.0 (M + H₂O)⁺。

【1192】

【化424】



【1193】

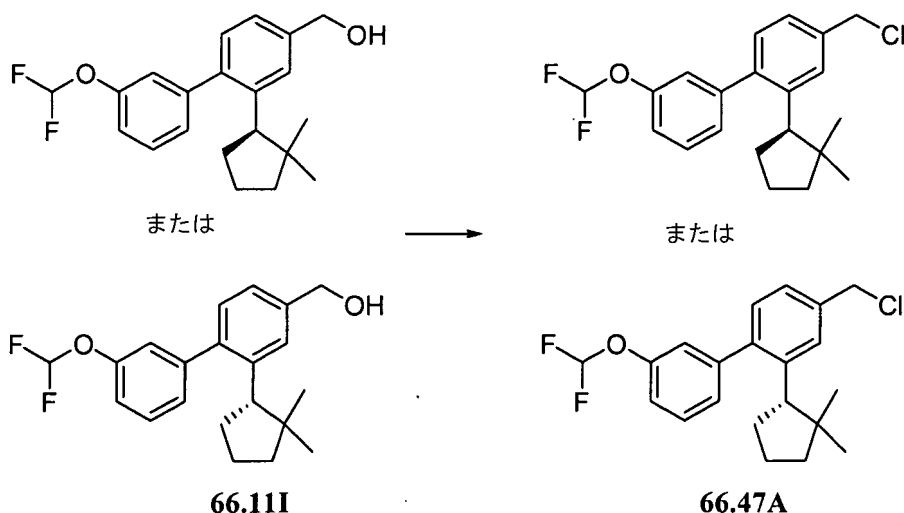
(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.46)。2M NaOH(0.5mL、1.00mmol)、MeOH(1.0mL)、及びTHF(1.0mL)のプレミックス溶液を、66.46I(38.9mg、0.0753mmol)を収容しているバイアルに添加した。混合物を室温で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタした。24時間後、混合物を水で希釈し、1Mの水性HClで酸性化し、次いでEtOAcで5回抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~40% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として66.46(30.2mg、収率80%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.44(3H, m), 7.26(1H, t, J=7.8Hz), 7.06(1H, m), 6.92(5H, m), 5.56(1H, s), 5.10(2H, s), 4.16(2H, m), 3.80(3H, s), 3.71(2H, t, J=5.3Hz), 2.79(2H, ddd, J=20.0, 15.3, 7.4Hz), 2.42(1H, m), 2.16(2H, d, J=2.0Hz), 1.08(1H, m, J=17.7, 7.9, 5.1, 4.9Hz), 0.64(1H, m), 0.44(1H, tt, J=8.8, 4.7Hz), 0.34(1H, m), 0.21(1H, m)。MS ESI(neg.) m/e: 501.0 (M-H)⁺。

【1194】

(実施例66.47)

【1195】

【化425】



【1196】

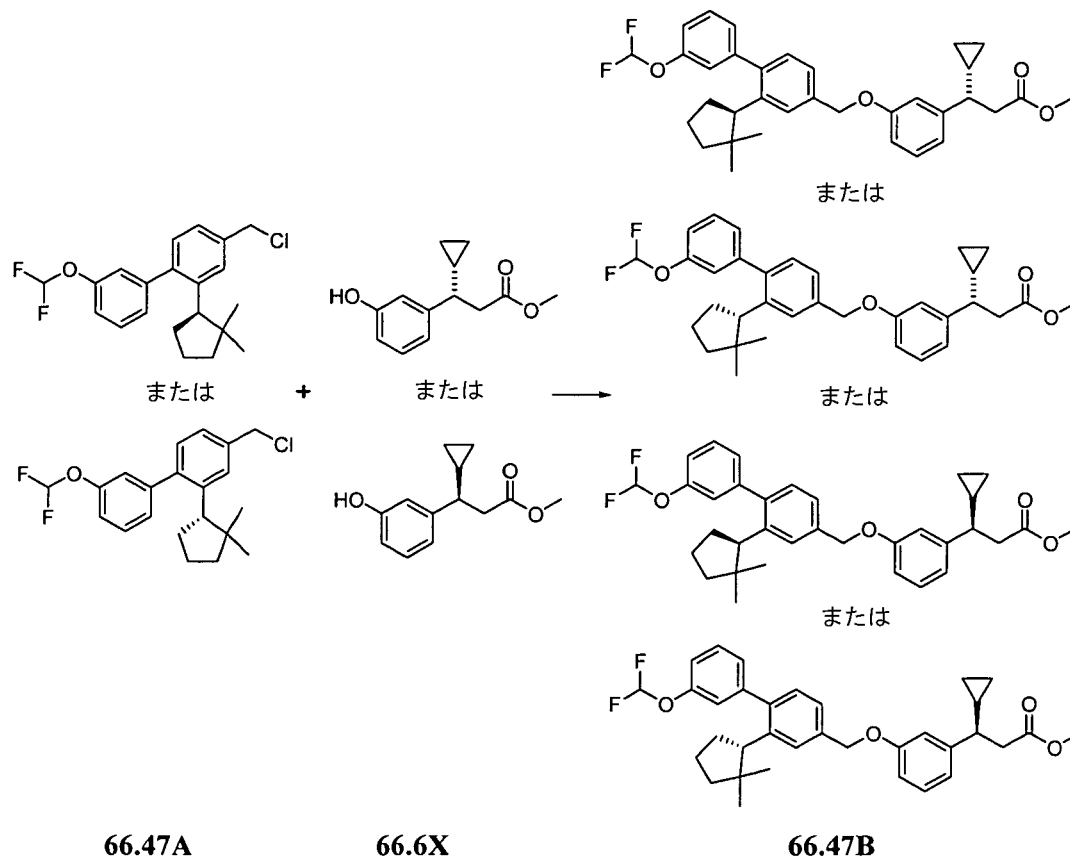
4-(クロロメチル)-3'-((ジフルオロメチル)オキシ)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル又は(クロロメチル)-3'-((ジフルオロメチル)オキシ)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル(66.47A)。66.11I(110.3mg、0.318mmol)の無水DCM(4.0mL)及び無水DMF(0.03mL)溶液に、0℃で塩化チオニル(0.06mL、0.823mmol)を添加した。得られた溶液を室温に加温し、TLC及びLCMSによりモニタした。45分後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~5% EtOAc/ヘキサン

)、無色の油として66.47A(106.1mg、収率91%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.42(2H, m), 7.25(1H, d, J=2.0Hz), 7.20(1H, m), 7.11(2H, dd, J=7.8, 2.0Hz), 7.03(1H, s), 6.54(1H, t, J=7.4Hz), 4.71(2H, m), 3.04(1H, dd, J=10.4, 8.4Hz), 2.14(2H, m), 1.88(1H, m), 1.74(1H, m), 1.54(2H, ddd, J=12.6, 8.1, 4.7Hz), 1.41(1H, m), 0.73(3H, s), 0.56(3H, s)。

【1197】

【化426】

10



20

30

【1198】

メチル(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((3'-((ジフルオロメチル)オキシ)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート又はメチル(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((3'-((ジフルオロメチル)オキシ)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート又はメチル(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((3'-((ジフルオロメチル)オキシ)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート又はメチル(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((3'-((ジフルオロメチル)オキシ)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート(66.47B)。1.0mLの無水DMF中の66.6X(16.4mg、0.0745mmol)を収容しているバイアルに、炭酸セシウム(30.1mg、0.0924mmol)を添加した。混合物を室温で10分間攪拌し、次いで66.47A(30.2mg、0.0828mmol)を添加した。22時間後、反応物を水で希釈し、次いでそれをEtOAcで5回

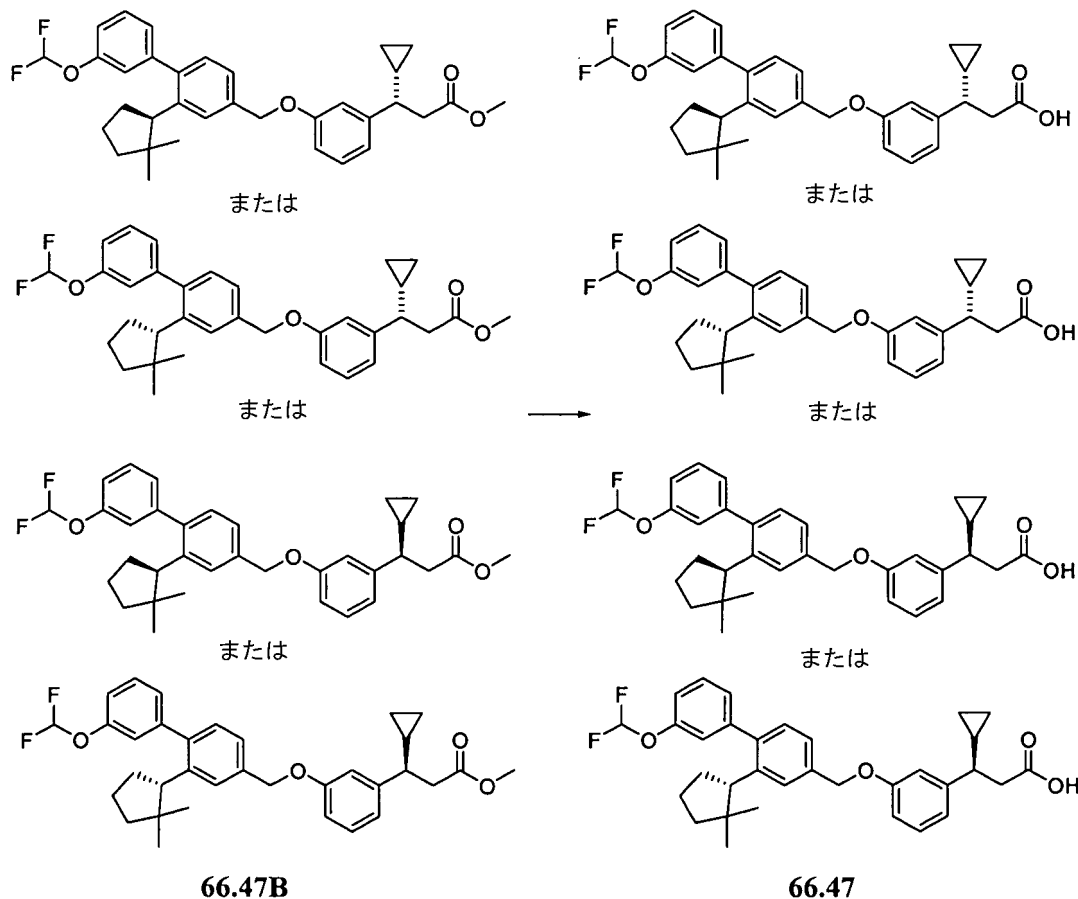
40

50

抽出した。次いで、まとめた有機層を塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。固体を濾し取り、溶媒を濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~10% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として66.47B(37.3mg、収率91%)を得た。MS ESI(pos.)m/e:566.0(M+H₂O)⁺。

【1199】

【化427】



【1200】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((3'-(ジフルオロメチル)オキシ)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((3'-(ジフルオロメチル)オキシ)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((3'-(ジフルオロメチル)オキシ)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((3'-(ジフルオロメチル)オキシ)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.47)。2M NaOH(0.30mL)、THF(0.50mL)、及びMeOH(0.50mL)のプレミックス溶液を、66.47B(37.3mg、0.068mmol)を収容しているバイアルに添加した。得られた溶液を室温で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタした。24時間後、混合物を水で希釈し、1Mの水性HCl溶液で酸性化した。次いで混合物をEtOAcで5回抽出した。まとめた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~40% EtOAc/ヘキ

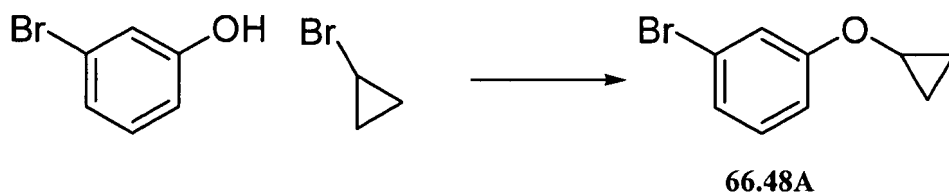
サン)、無色の油として66.47(25.8mg、収率71%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.45(2H, m), 7.31(1H, dd, J=7.8, 2.0Hz), 7.28(3H, m), 7.14(2H, m), 7.04(1H, d, J=1.6Hz), 6.92(3H, m), 6.54(1H, t, J=7.8Hz), 5.10(2H, s), 3.05(1H, dd, J=10.4, 8.4Hz), 2.87(2H, m), 2.44(1H, m), 2.13(2H, m), 1.87(1H, m), 1.72(1H, m), 1.52(1H, ddd, J=12.7, 8.2, 4.9Hz), 1.41(1H, m), 1.10(1H, m), 0.74(3H, m), 0.65(4H, m), 0.49(1H, m), 0.30(1H, dq, J=9.6, 4.8Hz), 0.22(1H, m)。MS ESI (neg.) m/e: 532.9 (M-H)⁺。

【1201】

(実施例66.48)

【1202】

【化428】

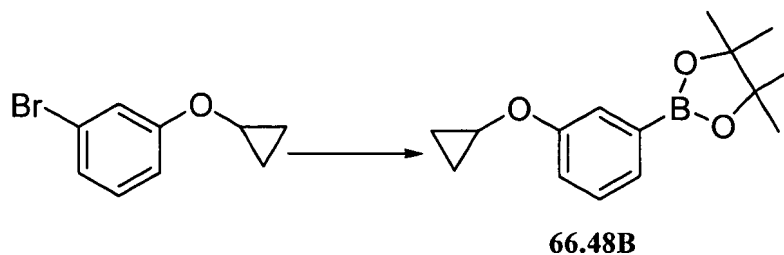


【1203】

3-ブロモフェニルシクロプロピルエーテル(66.48A)。3-ブロモフェノール(0.57g、3.29mmol)(Aldrichから市販)の無水DMF(5.0mL)溶液に、臭化シクロプロピル(0.53mL、6.62mmol)(Aldrichから市販)、ヨウ化ナトリウム(50.1mg、0.334mmol)、及び炭酸セシウム(3.2g、9.86mmol)を添加した。反応混合物を圧力管内で150℃に加熱した。19時間後、反応物を室温に冷却し、次いでEtOAcで希釈し、水で洗浄し、EtOAcで3回抽出した。まとめた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~5% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として66.48A(144mg、収率21%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.29(1H, m), 7.19(2H, m), 6.99(1H, d, J=7.8Hz), 3.74(1H, ddd, J=8.9, 5.8, 3.3Hz), 0.81(4H, ddd, J=11.2, 9.0, 8.8Hz)。

【1204】

【化429】



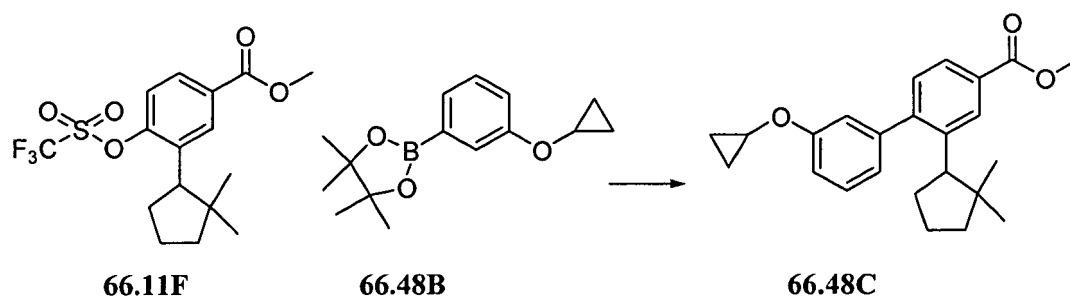
【1205】

2-(3-(シクロプロピルオキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(66.48B)。無水1,4-ジオキサン(3.0mL)中の、66.48A(0.144g、0.676mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.189g、0.745mmol)、酢酸カリウム(0.2007g、2.04m

mol)、及びジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) DCM付加物(25.3 mg、0.0346 mmol) 攪拌混合物を、アルゴンで3回パージし、3回真空下に置いた。混合物を100℃に加熱し、LC-MS及びTLCによりモニタした。21時間後、反応物を室温に冷却し、Celiteを通して濾過した。有機溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~10% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として66.48 B(72 mg、収率41%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.51(1H, d, J=2.7 Hz), 7.44(1H, d, J=7.0 Hz), 7.34(1H, m), 7.14(1H, dd, J=7.6, 2.2 Hz), 3.80(1H, ddd, J=8.8, 5.9, 3.3 Hz), 1.36(12H, s), 0.82(4H, m)。

【1206】

【化430】

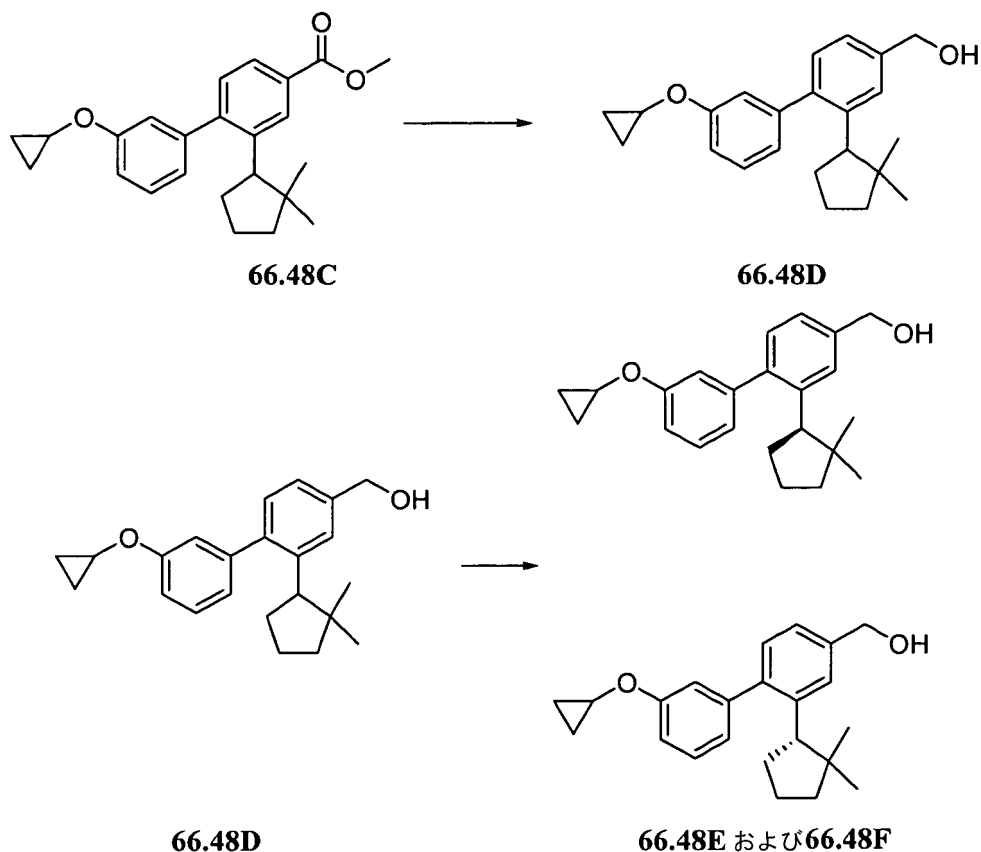


【1207】

メチル3'-(シクロプロピルオキシ)-2-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(66.48C)。23℃の、66.11 F(438.2 mg、1.15 mmol)の無水DMF(5.0 mL)攪拌溶液に、炭酸カリウム(480.3 mg、3.47 mmol)、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(140.2 mg、0.121 mmol)を添加した。混合物をアルゴンで3回パージし、3回真空下に置いた。加熱前に、66.48 B(523.1 mg、2.01 mmol)をシリンジを介して添加し、次いで混合物を90℃に加熱した。19時間後、LCMSにより反応が完了したことが示された。混合物を室温に冷却し、次いで水で希釈した。EtOAcで3回抽出した後、混合物を真空中で濃縮し、次いでシリカゲル上で精製して(0%~10% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として66.48 C(411.5 mg、収率98%)を得、これを更に精製することなく用いた。MS ESI(pos.) m/e: 365.0 (M+H)⁺。

【1208】

【化 4 3 1】



【1 2 0 9】

(3'-(シクロプロピルオキシ)-2-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(66.48D)。0℃の、66.48C(0.4115g、1.129mmol)の無水THF(10mL)冷溶液に、LAH(THF中1.0M)(2.30mL、2.3mmol)を滴下した。添加が完了し次第、反応物を0℃に維持し、TLC及びLC-MSによりモニタした。45分後、1N NaOHを添加して、反応をクエンチした。得られた混合物をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した(SiO₂ゲル60、0%~50%ヘキサン中EtOAcで溶出)。所望の生成物を含有する画分をまとめ、濃縮して、66.48D(317.1mg、収率83%)として無色の油を得た。MS ESI(pos.)m/e:319.0(M-H₂O)⁺。66.48Dのキラル分離を、Chiralcel-OD(ヘキサン中3%IPA)上で達成して、66.48E(ピーク1)及び66.48F(ピーク2)を得た。両方の鏡像異性体を用いて実施例の化合物を合成したところ、両方の鏡像異性体から活性のある化合物が得られた。

【1 2 1 0】

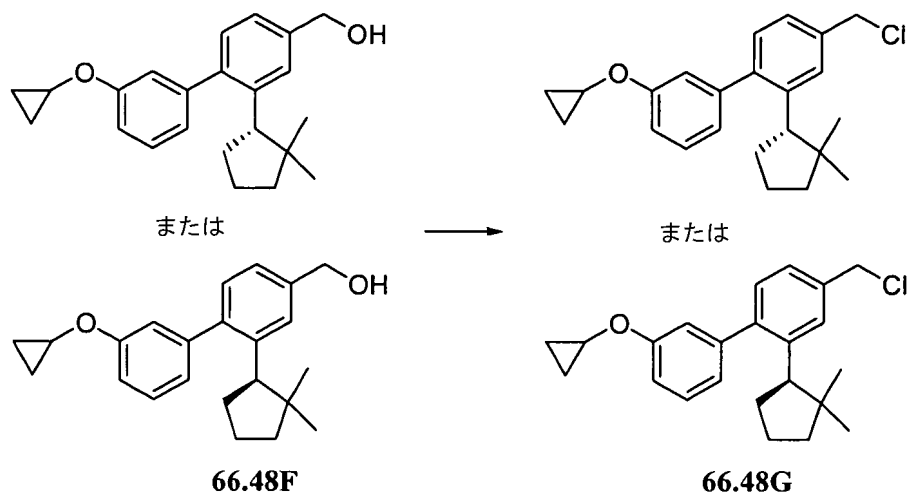
10

20

30

40

【化 4 3 2】



10

【1 2 1 1】

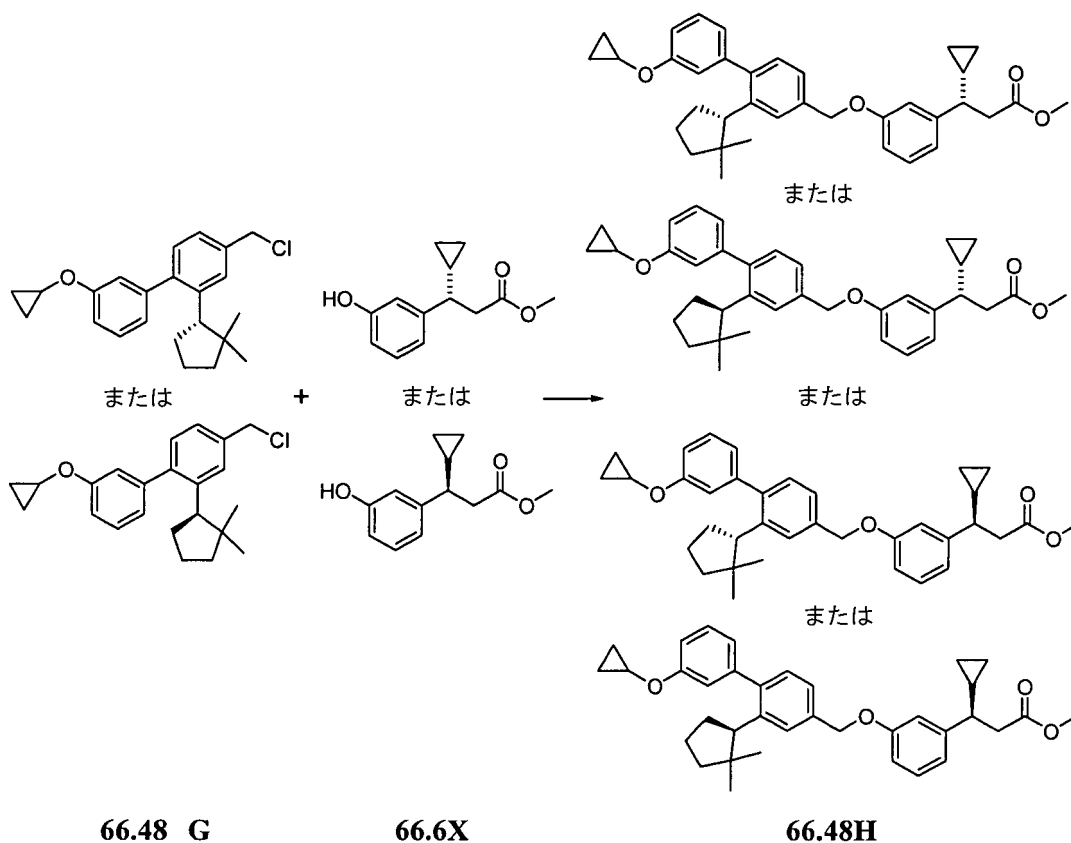
4-(クロロメチル)-3'-(シクロプロピルオキシ)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-3'-(シクロプロピルオキシ)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル (66.48G)。66.48F (0.1335 g、0.397 mmol) の無水DCM (4 mL) 及び無水DMF (0.03 mL) 溶液に、0℃の塩化チオニル (0.07 mL、0.96 mmol) を添加した。得られた溶液を室温に加熱し、TLC 及びLCMSによりモニタした。45分後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~5% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として66.48G (118.3 mg、収率84%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.39 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.34 (), 3.78 (1H, m), 3.15 (1H, dd, J=10.4, 3H, m), 7.01 (1H, dd, J=7.8, 3.1 Hz), 6.98 (1H, m), 6.85 (1H, d, J=7.4 Hz), 4.69 (2H, m), 8.4 Hz), 2.13 (2H, m), 1.88 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.59 (1H, m), 1.41 (1H, m), 0.82 (6H, m), 0.58 (3H, s)。

20

30

【1 2 1 2】

【化 4 3 3】

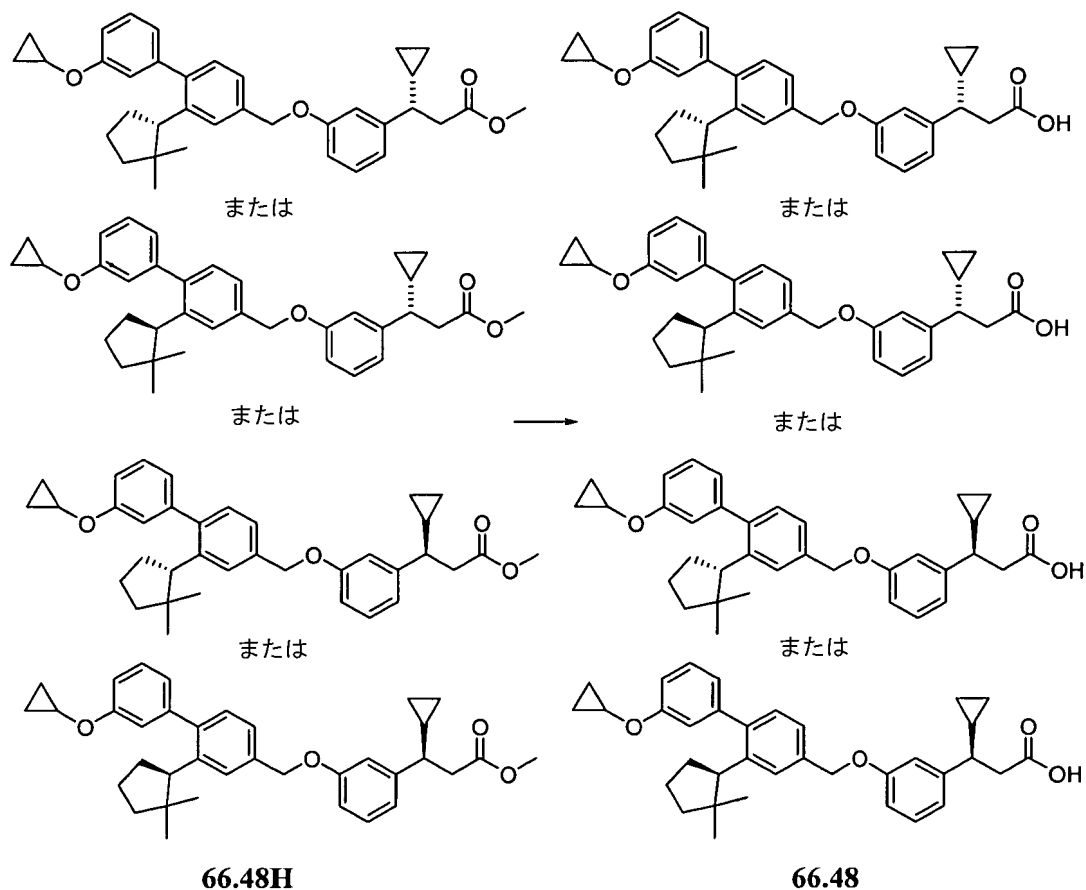


【1 2 1 3】

メチル (3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((3' - (シクロプロピルオキシ) - 2 - ((1 S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((3' - (シクロプロピルオキシ) - 2 - ((1 R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((3' - (シクロプロピルオキシ) - 2 - ((1 S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((3' - (シクロプロピルオキシ) - 2 - ((1 R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート (66.48H)。1. 0 mL の無水 DMF 中の 66.6X (0.0202 g、0.0917 mmol) を収容しているバイアルに、炭酸セシウム (0.0389 g、0.119 mmol) を添加した。混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで 66.48G (0.0374 g、0.105 mmol) を添加した。22 時間後、反応物を水で希釈し、次いで EtOAc で 5 回抽出した。次いで、まとめた有機層を塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。固体を濾し取り、溶媒を濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0 ~ 10 % EtOAc / ヘキサン)、無色の油として 66.48H (21.8 mg、収率 44 %) を得た。

【1 2 1 4】

【化 4 3 4】



【1 2 1 5】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((3'-(シクロプロピルオキシ)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((3'-(シクロプロピルオキシ)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((3'-(シクロプロピルオキシ)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((3'-(シクロプロピルオキシ)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸 (66.48)。2M NaOH (0.3 mL)、THF (0.5 mL)、及びMeOH (0.5 mL)のプレミックス溶液を、66.48H (0.0218 g、0.0405 mmol)を収容しているバイアルに添加した。混合物を室温で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタした。24時間後、混合物を水で希釈し、1Mの水性HClで酸性化した。次いで、混合物をEtOAcで5回抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~40% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として66.48 (13.9 mg、収率65%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.42 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.34 (5H, m), 7.03 (2H, m), 6.93 (4H, m), 5.09 (2H, s), 3.79 (1H, m), 3.15 (1H, dd, J=10.4, 8.4 Hz), 2.86 (2H, m), 2.43 (1H, m), 2.12 (2H, m), 1.86 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.51 (1H, ddd, J=12.7, 8.0, 5.1 Hz), 1.40 (1H, m), 1.10 (1H, m), 0.84 (4H, m), 0.74 (3H, m), 0.64 (4H, m), 0.4

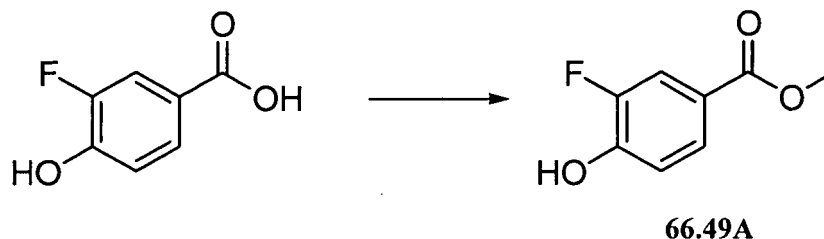
9 (1H, m), 0.36 (1H, m), 0.22 (1H, m)。MS ESI (neg.) m/e: 523.0 (M-H)⁺。

【1216】

(実施例66.49)

【1217】

【化435】



10

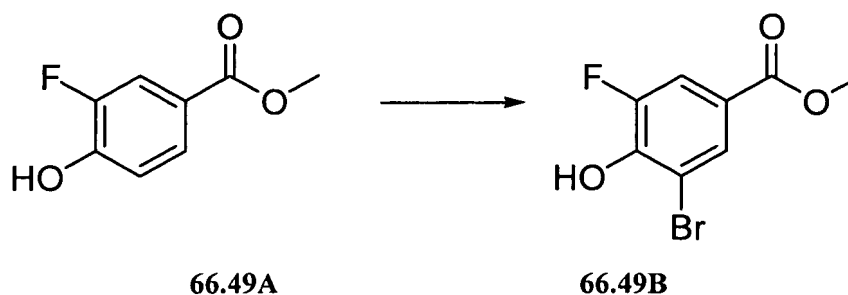
【1218】

メチル3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾエート (66.49A)。3-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸 (5.03 g, 32.22 mmol) (Aldrichから市販) を収容している丸底フラスコに、MeOH (50.0 mL) 及び硫酸 (2.0 mL) の冷溶液を添加した。混合物を80℃に加熱し、TLCによりモニタした。20.5時間後、溶媒を除去し、混合物をジエチルエーテルで希釈した。有機相を飽和水性NaHCO₃ で2回、塩水で1回、注意深く洗浄した。次いで、有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過した後、有機溶媒を真空中で除去して、白色固体として66.49A (4.79 g, 収率87%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.81 (2H, m), 7.06 (1H, t, J=8.4 Hz), 5.62 (1H, d, J=4.3 Hz), 3.91 (3H, s)。

20

【1219】

【化436】



30

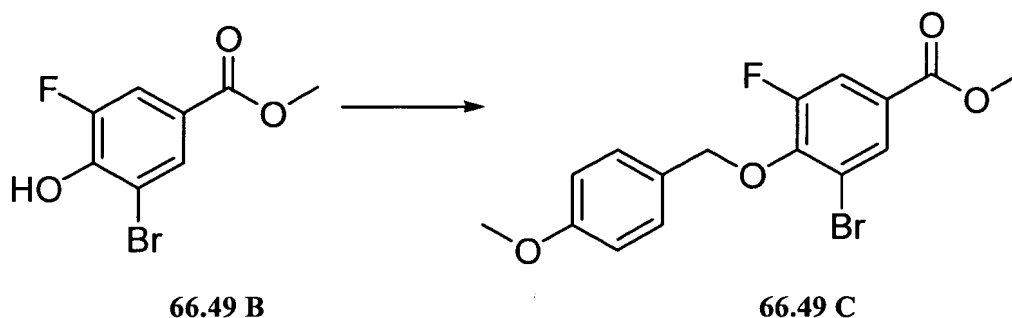
【1220】

メチル3-ブロモ-5-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾエート (66.49B)。臭素 (1.60 mL, 31.1 mmol) を、30分間にわたって攪拌しながら、66.49A (4.79 g, 28.1 mmol) のDCM (20 mL) 及び酢酸 (20 mL) の1:1混合物氷冷溶液に、滴下した。添加が完了し次第、反応混合物を室温に加熱し、TLC及びLC-MSによりモニタした。40時間室温で攪拌した後、混合物をEtOAcで希釈し、次いで得られた溶液を水性飽和Na₂SO₃で2回、水で1回、及び塩水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、白色固体66.49B (6.69 g, 収率95%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.05 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J=10.6, 2.0 Hz), 6.12 (1H, s), 3.94 (3H, s)。

40

【1221】

【化 4 3 7】



10

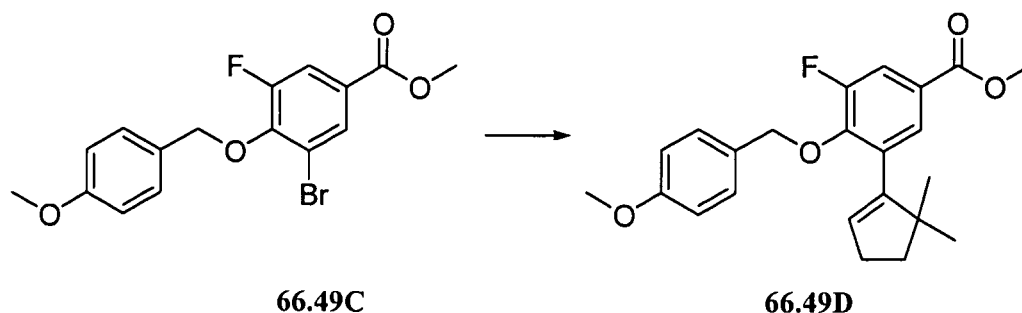
【1 2 2 2】

メチル 3-ブromo-5-フルオロ-4-((4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)オキシ)ベンゾエート (66.49 C)。5.0 mL の無水 DMF 中の 66.49 B (0.64 g、2.58 mmol) を収容しているバイアルに、炭酸セシウム (1.10 g、3.36 mmol) を添加した。混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで 4-メトキシベンジルブロミド (0.45 mL、3.1 mmol) を添加した。4 時間後、反応物を水で希釈し、次いで EtOAc で 5 回抽出した。次いで、まとめた有機層を塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。固体を濾し取り、溶媒を濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~40% EtOAc/ヘキサン)、白色固体として 66.49 C (679.1 mg、収率 71%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 11.5, 2.2 Hz), 7.42 (2H, m, J = 8.6 Hz), 6.90 (2H, m), 5.20 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.82 (3H, s)。

20

【1 2 2 3】

【化 4 3 8】



30

【1 2 2 4】

メチル 3-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-5-フルオロ-4-((4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)オキシ)ベンゾエート (66.49 D)。66.49 C (1.63 g、4.420 mmol)、粉碎した S-Phos (0.36 g、0.88 mmol)、酢酸パラジウム (0.10 g、0.45 mmol)、及び三塩基性リン酸カリウム (2.35 g、11.06 mmol) の DMF (13 mL) 及び水 (0.4 mL) 攪拌混合物を、アルゴンでパージし、真空下に置き、この過程を 3 回繰り返した。加熱前に、2-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (66.6 C) (1.47 g、6.63 mmol) をシリンジを介して添加し、次いで混合物を 75 °C に加熱した。18 時間後、反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。有機層をまとめ、塩水で 2 回洗浄した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去した。残留物を 40 g のシリカゲルのカラム上で精製して (0~10% ヘキサン中

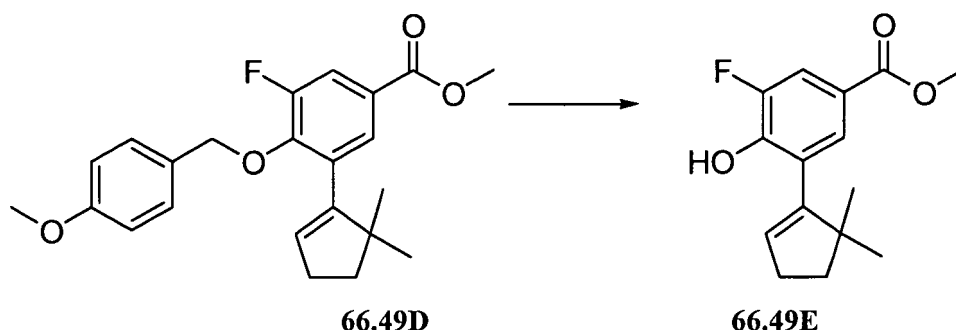
40

50

EtOAc)、白色固体として66.49D(1.12g、収率66%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.69(1H, dd, J=11.7, 2.3Hz), 7.57(1H, dd, J=2.0, 1.2Hz), 7.31(2H, m), 6.88(2H, m), 5.56(1H, t, J=2.5Hz), 5.01(2H, s), 3.91(3H, s), 3.82(3H, s), 2.42(2H, td, J=7.0, 2.7Hz), 1.86(2H, t, J=7.2Hz), 1.06(6H, s)。

【1225】

【化439】

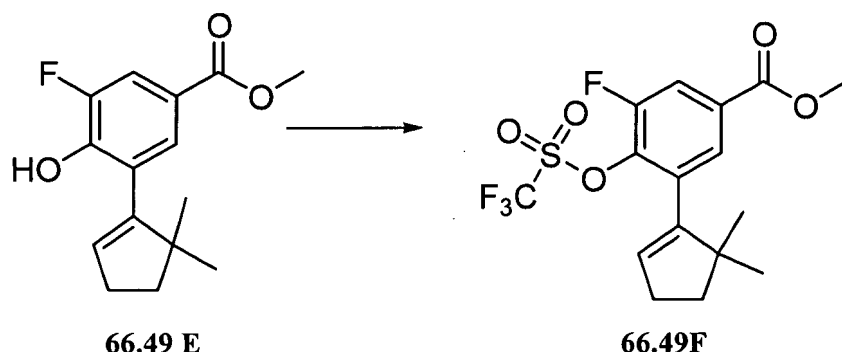


【1226】

メチル3-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-5-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾエート(66.49E)。66.49D(1.12g、2.93mmol)を収容しているフラスコに、DCM(14mL)及びTFA(1mL)のプレミックス溶液を添加した。混合物を室温で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタした。1時間後、反応物をDCMで希釈し、次いで飽和水性重炭酸ナトリウム及び塩水で1回洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した(SiO₂ゲル60、0%~50%ヘキサン中EtOAcで溶出)。所望の生成物を含有する画分をまとめ、濃縮して、66.49Eとして固化した無色の油を得、これを更に精製することなく用いた(732.6mg、収率95%)を得た。

【1227】

【化440】



【1228】

メチル3-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-5-フルオロ-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾエート(66.49F)。66.49E(0.7326g、2.77mmol)の無水DCM(15mL)攪拌溶液に、TEA(0.78mL、5.60mmol)及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.0354g、0.29mmol)を添加した。約20分後、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホニイミド)(1.20g、3.36mmol)を複数回に分けて添加した。添加が完了し次第、溶液を室温で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタし

10

20

30

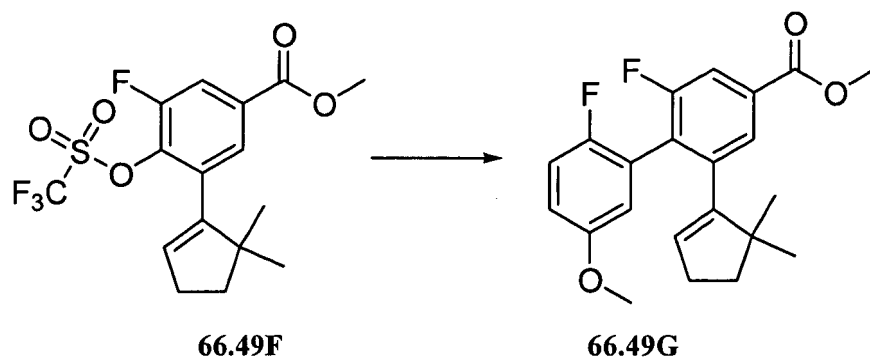
40

50

た。19時間後、有機溶媒を減圧下で除去し、それにより得られた生成物を、0～10%ヘキサン中EtOAcを用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、無色の油として66.49F(946.4mg、収率86%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.82(1H, dd, J=9.9, 2.1Hz), 7.75(1H, m), 5.87(1H, t, J=2.4Hz), 3.95(3H, s), 2.49(2H, td, J=7.1, 2.4Hz), 1.92(2H, t, J=7.0Hz), 1.11(6H, s)。

【1229】

【化441】

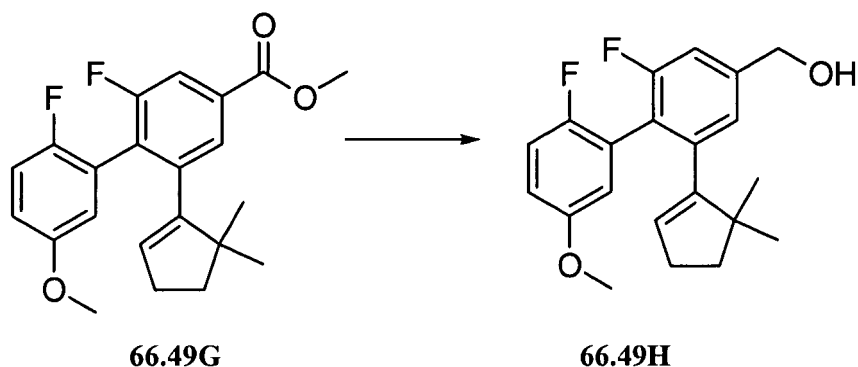


【1230】

メチル2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2',6-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(66.49G)。無水DMF(7.000mL)中の66.49F(0.9464g、2.39mmol)、粉碎したS-Phos(0.1977g、0.482mmol)、酢酸パラジウム(0.0555g、0.247mmol)、2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸(0.8114g、4.77mmol)(Aldrichから市販)、及び三塩基性リン酸カリウム(1.2888g、6.072mmol)の攪拌混合物を、アルゴンでパージし、真空下に置き、この過程を3回繰り返した。次いで、混合物を75℃に加熱し、反応物を21時間攪拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。有機層をまとめ、塩水で2回洗浄した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去した。残留物を80gのシリカゲルのカラム上で精製して(0～20%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.49Gを得、これを更に精製することなく用いた(850.5mg、収率95%)。MS ESI(pos.) m/e: 373.0(M+H)⁺。

【1231】

【化442】



【1232】

(2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2',6-ジフルオロ

10

20

30

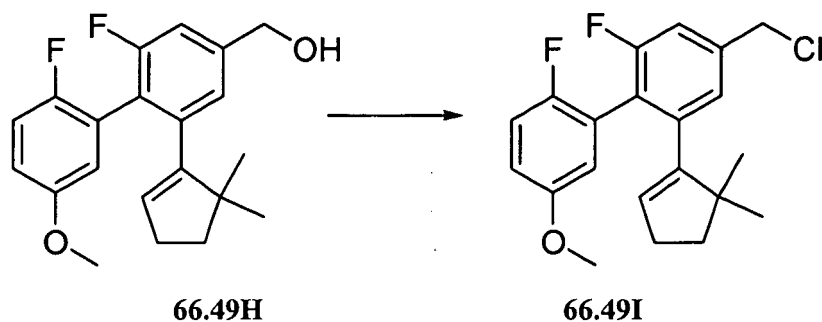
40

50

－5'－（メチルオキシ）－1，1'－ビフェニル－4－イル）メタノール（66.49 H）。0℃の、66.49 G（0.1435 g、0.385 mmol）の無水THF（9 mL）冷溶液に、LAH（THF中1.0 M）（0.8 mL、0.80 mmol）を滴下した。添加が完了し次第、反応物を0℃に維持し、TLC及びLCMSによりモニタした。45分後、1 N NaOHを添加して、反応をクエンチし（ガスが発生した）、得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した（SiO₂ゲル60、0%～50% ヘキサン中EtOAcで溶出）。所望の生成物を含む画分をまとめ、濃縮して、無色の油として66.49 H（114.9 mg、収率87%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 7.12（1H, dd, J=9.8, 1.6 Hz）, 7.04（2H, m）, 6.84（1H, dt, J=9.0, 3.5 Hz）, 6.74（1H, dd, J=5.5, 3.1 Hz）, 5.50（1H, t, J=2.3 Hz）, 4.74（2H, s）, 3.76（3H, s）, 2.24（2H, td, J=7.0, 2.3 Hz）, 1.75（5H, m）, 0.97（3H, s）, 0.78（3H, s）。

【1233】

【化443】

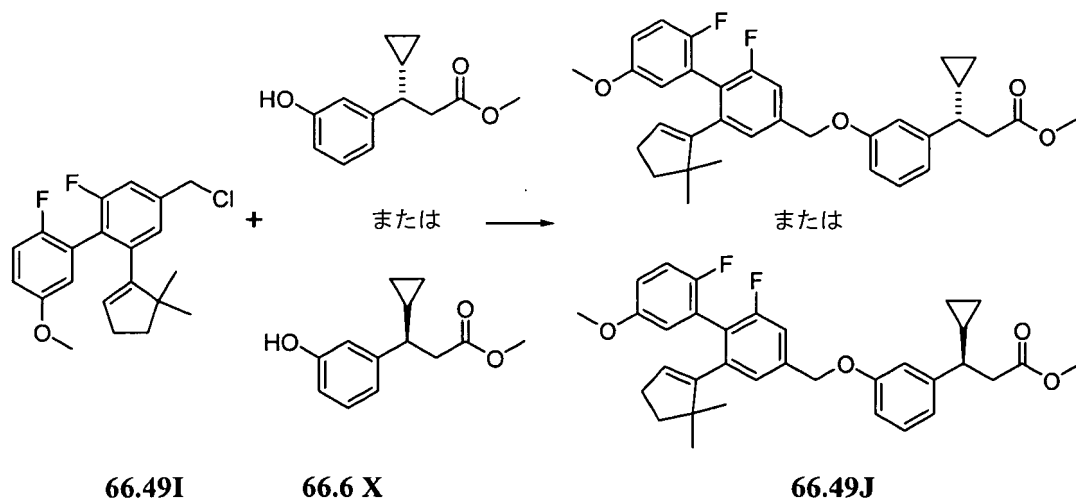


【1234】

4－（クロロメチル）－2－（5，5－ジメチル－1－シクロペンテン－1－イル）－2'，6－ジフルオロ－5'－（メチルオキシ）－1，1'－ビフェニル（66.49 I）。66.49 H（0.1149 g、0.334 mmol）の無水DCM（4 mL）及び無水DMF（0.03 mL）溶液に、0℃で塩化チオニル（0.05 mL、0.685 mmol）を添加した。得られた溶液を室温に加熱し、TLC及びLCMSによりモニタした。45分後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して（0～5% EtOAc／ヘキサン）、無色の油として66.49 I（35.6 mg、収率29%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 7.14（1H, dd, J=9.4, 1.6 Hz）, 7.06（1H, s）, 7.00（1H, t, J=9.0 Hz）, 6.85（1H, dt, J=9.0, 3.7 Hz）, 6.74（1H, dd, J=5.5, 3.1 Hz）, 5.53（1H, t, J=2.3 Hz）, 4.61（2H, s）, 3.76（3H, s）, 2.25（2H, td, J=7.1, 2.5 Hz）, 1.73（2H, m）, 0.97（3H, s）, 0.78（3H, s）。

【1235】

【化 4 4 4】



10

【1 2 3 6】

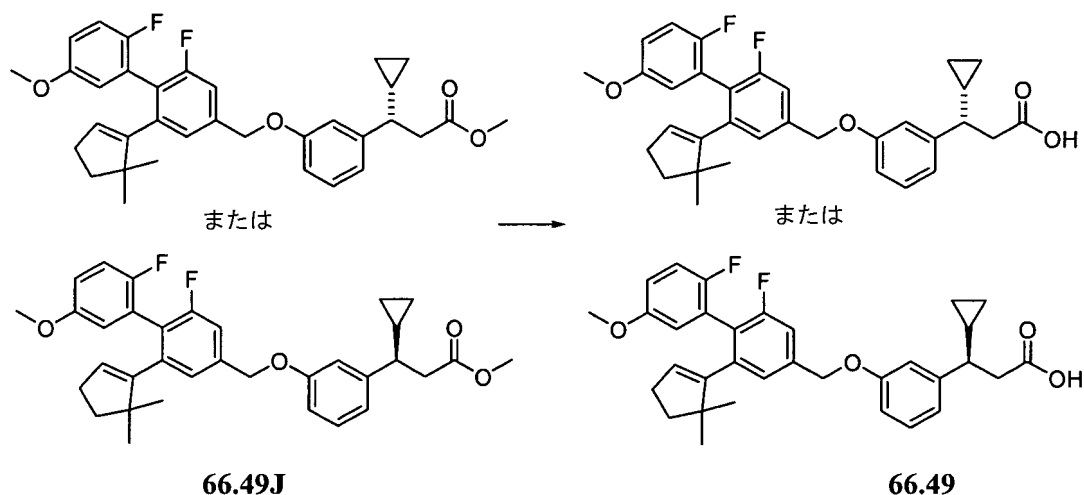
メチル (3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - (5 , 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2 ' , 6 - ジフルオロ - 5 ' - (メチルオキシ) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - (5 , 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2 ' , 6 - ジフルオロ - 5 ' - (メチルオキシ) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート (6 6 . 4 9 J) 。 1 . 0 0 m L の無水 D M F 中の 6 6 . 6 X (0 . 0 1 9 1 g , 0 . 0 8 6 7 m m o l) を収容しているバイアルに、炭酸セシウム (0 . 0 3 6 3 g , 0 . 1 1 1 m m o l) を添加した。混合物を室温で 1 0 分間攪拌し、次いで 6 6 . 4 9 I (0 . 0 3 5 6 g , 0 . 0 9 8 1 m m o l) を添加した。2 2 時間後、反応物を水で希釈し、次いで E t O A c で 5 回抽出した。有機層をまとめ、次いで塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。固体を濾し取り、混合物を濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0 ~ 5 0 % E t O A c / ヘキサン) 、無色の油として 6 6 . 4 9 J (4 3 . 2 m g , 収率 9 1 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ p p m 7 . 2 9 (2 H , m) , 7 . 1 0 (1 H , s) , 6 . 9 9 (1 H , t , J = 8 . 8 H z) , 6 . 9 2 (4 H , m) , 6 . 7 5 (1 H , d d , J = 5 . 5 , 3 . 1 H z) , 5 . 5 2 (1 H , t , J = 2 . 3 H z) , 5 . 0 9 (2 H , s) , 3 . 7 6 (3 H , s) , 3 . 6 2 (3 H , s) , 2 . 8 3 (2 H , m) , 2 . 4 3 (1 H , m) , 2 . 2 5 (2 H , t d , J = 7 . 0 , 2 . 3 H z) , 1 . 7 4 (2 H , m) , 1 . 0 9 (4 H , m) , 0 . 7 8 (3 H , s) , 0 . 6 4 (1 H , m) , 0 . 4 9 (1 H , m) , 0 . 2 8 (1 H , d q , J = 9 . 7 , 4 . 8 H z) , 0 . 2 0 (1 H , m) 。

20

30

【1 2 3 7】

【化 4 4 5】



10

【1 2 3 8】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2',6-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2',6-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.49)。2M NaOH(0.5mL、1.00mmol)、MeOH(1.5mL)、及びTHF(1.5mL)のプレミックス溶液を、66.49J(0.0432g、0.0790mmol)を収容しているバイアルに添加した。得られた溶液を室温で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタした。24時間後、混合物を水で希釈し、1Mの水性HCl溶液で酸性化し、次いでEtOAcで5回抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~40% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として66.49(36.1mg、収率86%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.29(3H, m), 7.09(1H, d, J=1.2Hz), 6.99(1H, t, J=8.8Hz), 6.91(4H, m), 6.75(1H, dd, J=5.9, 3.1Hz), 5.52(1H, t, J=2.2Hz), 5.09(2H, s), 2.86(2H, m), 2.42(1H, m), 2.24(2H, td, J=7.0, 2.3Hz), 1.74(2H, m), 1.08(4H, m), 0.77(3H, s), 0.66(1H, m), 0.44(1H, tt, J=8.9, 4.6Hz), 0.30(1H, dq, J=9.6, 4.8Hz), 0.22(1H, m)。MS ESI(neg.) m/e: 531.0(M-H)⁺。

20

30

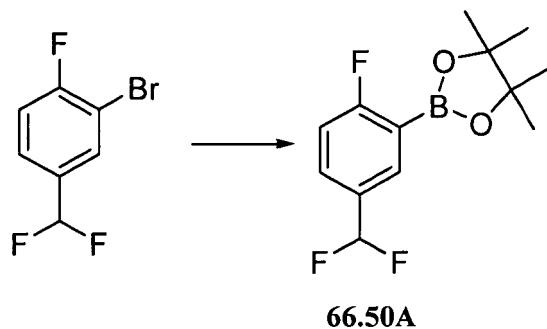
【1 2 3 9】

(実施例 66.50)

【1 2 4 0】

40

【化 4 4 6】



10

【1 2 4 1】

2-(5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (66.50A)。無水1,4-ジオキサン (35 mL) 中の、1-ブロモ-5-ジフルオロメチル-2-フルオロベンゼン (Oakwood Products, Inc. から市販) (2.0231 g、8.991 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (2.5123 g、9.893 mmol)、ジクロロ [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (II) DCM付加物 (0.3688 g、0.4516 mmol)、及び酢酸パラジウム (2.6504 g、27.01 mmol) の攪拌混合物を、アルゴンでパージし、真空下に置き、パージと真空の過程を3回繰り返した。混合物を90℃に加熱し、LC-MS及びTLCによりモニタした。18時間後、反応物を室温に冷却し、次いでCeliteを通して濾過した。有機溶媒を減圧下で除去し、残留物を40 gのシリカゲルのカラム上で精製して (0~10%

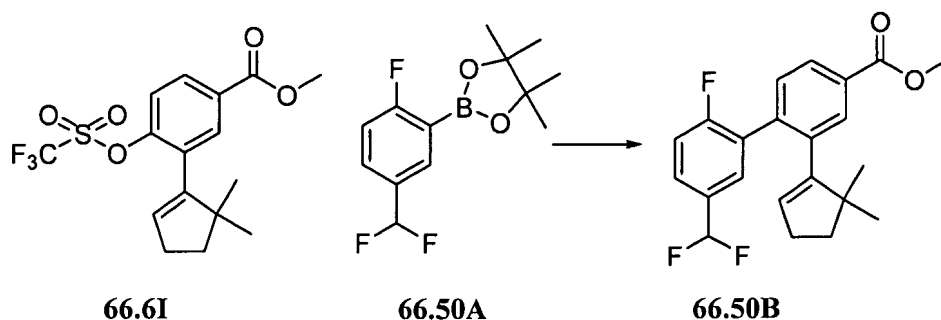
20

ヘキサン中EtOAc)、無色の油として66.50Aを得、これを更に精製することなく用いた (1.6019 g、収率65%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.89 (1H, td, J=2.7, 1.2 Hz), 7.63 (1H, m), 7.09 (1H, t, J=8.6 Hz), 6.62 (1H, t), 1.35 (12H, s)。

【1 2 4 2】

【化 4 4 7】

30



【1 2 4 3】

40

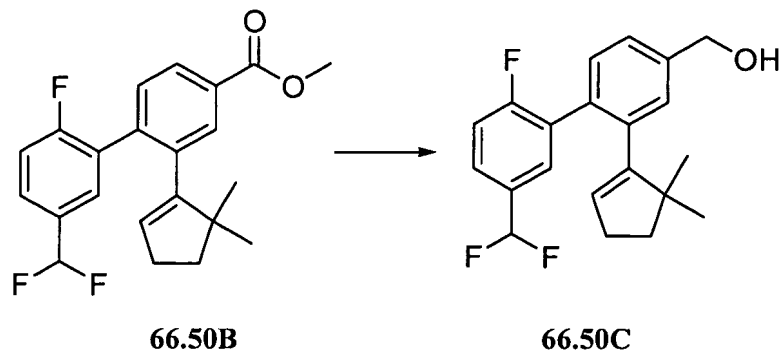
メチル5'-(ジフルオロメチル)-2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66.50B)。23℃の、66.6I (1.1209 g、2.962 mmol) の無水DMF (10 mL) 攪拌溶液に、炭酸カリウム (1.2262 g、8.872 mmol)、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.3408 g、0.2949 mmol) を添加した。混合物をアルゴンでパージし、真空下に置き、パージと真空の過程を3回繰り返した。加熱前に、66.50A (1.6019 g、5.888 mmol) をシリンジを介して添加し、次いで混合物を90℃に加熱した。19時間後、LC-MSにより反応が完了したことが示された。混合物を室温に冷却し、次いで水で希釈した。EtOAcで3回抽出した後、混合物を真空中で濃縮し、次いでシリカゲル上で精製して (0%

50

～10% EtOAc/ヘキサン)、透明な油として66.50B(994.4mg、収率90%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.00(1H, dd, J=8.0, 1.8Hz), 7.94(1H, d, J=1.6Hz), 7.50(3H, m), 7.16(1H, t, J=9.0Hz), 6.63(1H, t), 5.53(1H, s), 3.96(3H, s), 2.25(2H, td, J=7.0, 2.3Hz), 1.65(2H, t, J=7.0Hz), 0.85(6H, s)。

【1244】

【化448】

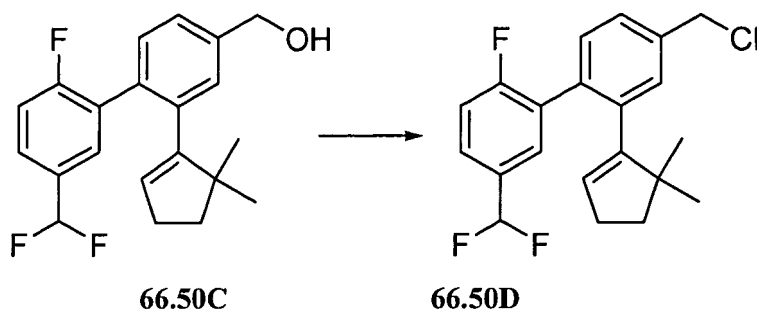


【1245】

(5'-(ジフルオロメチル)-2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(66.50C)。0℃の、66.50B(0.2349g、0.6274mmol)の無水THF(5mL)冷溶液に、LAH(THF中1.0M)(1.3mL、1.3mmol)を滴下した。添加が完了し次第、反応物を0℃に維持し、TLC及びLCMSによりモニタした。45分後、1N NaOHを添加して、反応をクエンチした(ガスが発生した)。得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した(SiO₂ゲル60、0%～50%ヘキサン中EtOAcで溶出)。所望の生成物を含む画分をまとめ、濃縮して、66.50Cとして無色の油を得た(166.6mg、収率77%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.47(2H, m), 7.38(2H, m), 7.14(1H, t, J=9.0Hz), 6.62(1H, t), 5.50(1H, td, J=2.4, 1.0Hz), 4.76(2H, s), 2.23(2H, td, J=7.0, 2.3Hz), 1.74(3H, m), 0.85(6H, s)。

【1246】

【化449】



【1247】

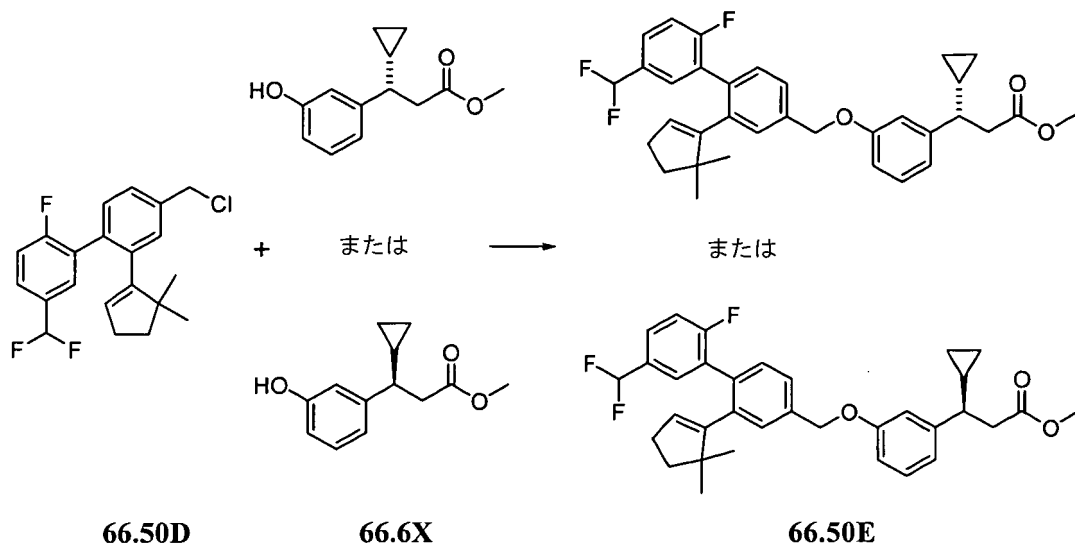
4-(クロロメチル)-5'-(ジフルオロメチル)-2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル(66.50D)。66.50C(0.1666g、0.481mmol)の無水DCM(3mL)及び無

水DMF (0.06 mL) 溶液に、0℃で塩化チオニル (0.07 mL、0.96 mmol) を添加した。得られた溶液を室温に加温し、TLC及びLCMSによりモニタした。45分後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~5% EtOAc/ヘキサン)、66.50D (172.1 mg、収率98%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.46 (2H, m), 7.39 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.28 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.17 (1H, m), 6.62 (1H, t), 5.51 (1H, td, J=2.3, 1.0 Hz), 4.64 (2H, s), 2.24 (2H, td, J=7.1, 2.4 Hz), 1.68 (2H, m), 0.85 (6H, s)。

【1248】

【化450】

10



20

【1249】

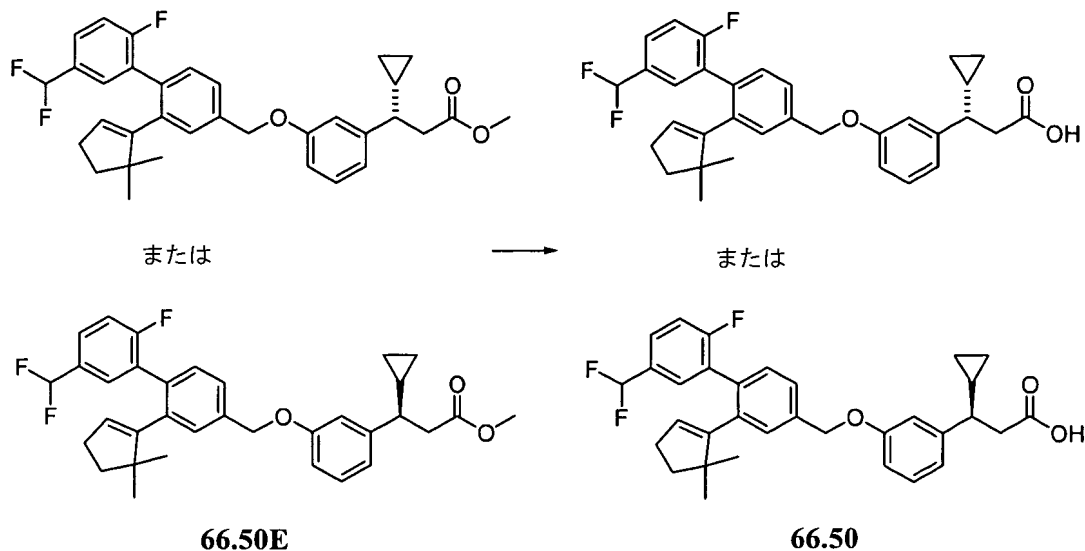
メチル (3S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((5' - (ジフルオロメチル) - 2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((5' - (ジフルオロメチル) - 2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート (66.50E)。1.00 mLの無水DMF中の66.6X (0.0321 g、0.146 mmol) を収容しているバイアルに、炭酸セシウム (0.0577 g、0.177 mmol) を添加した。混合物を室温で10分間攪拌し、次いで66.50D (0.0604 g、0.166 mmol) を添加した。22時間後、反応物を水で希釈し、次いでEtOAcで5回抽出した。次いで、まとめた有機層を塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。固体を濾し取り、溶媒を濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~5% EtOAc/ヘキサン)、66.50E (60.8 mg、収率76%) を得た。MS ESI (pos.) m/e: 566.0 (M+H₂O)⁺。

30

40

【1250】

【化 4 5 1】



【 1 2 5 1 】

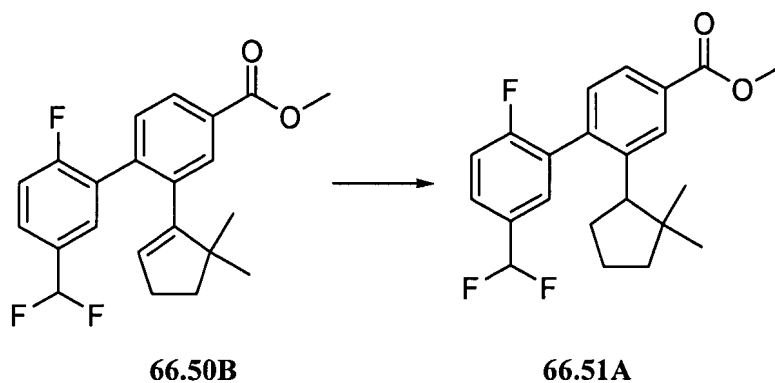
(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((5'-ジフルオロメチル)-2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((5'-ジフルオロメチル)-2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.50)。2M NaOH(0.5mL、1.00mmol)、MeOH(1mL)、及びTHF(1mL)のプレミックス溶液を、66.50E(0.0608g、0.111mmol)を収容しているバイアルに添加した。得られた溶液を室温で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタした。24時間後、混合物を水で希釈し、1M 水性HClで酸性化し、次いでEtOAcで5回抽出した。まとめた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~40% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として66.50(47.8mg、収率81%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.49(3H, m), 7.37(2H, m), 7.25(1H, t, J=7.8Hz), 7.15(1H, t, J=8.8Hz), 6.94(3H, m), 6.77(1H, t), 5.51(1H, m), 5.12(2H, s), 2.87(2H, m), 2.44(1H, m), 2.24(2H, td, J=7.0, 2.3Hz), 1.64(2H, t, J=7.0Hz), 1.10(1H, m), 0.84(6H, s), 0.65(1H, m), 0.49(1H, m), 0.31(1H, dq, J=9.6, 4.8Hz), 0.17(1H, dq, J=9.7, 5.0Hz)。MS ESI(neg.) m/e: 532.9(M-H)⁺。

【 1 2 5 2 】

(实施例 66. 51)

【 1 2 5 3 】

【化 4 5 2】



10

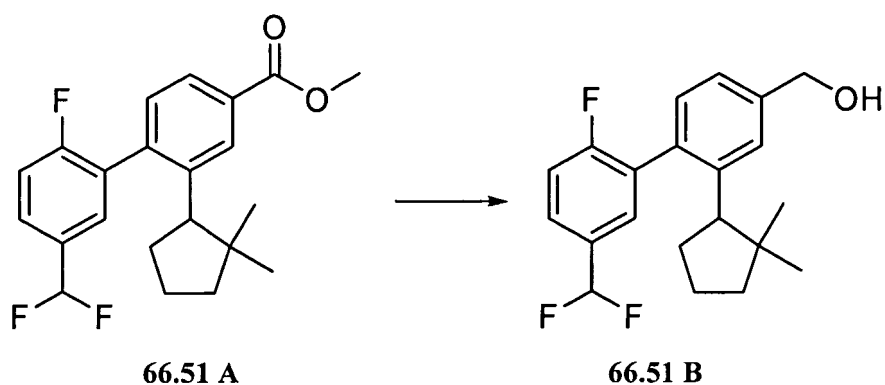
【1 2 5 4】

メチル 5' - (ジフルオロメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボキシレート (66. 51 A)。無水 Me OH (10 mL) 及び Et O Ac (2 mL) 中の 66. 50 B (0. 8621 g、2. 303 mmol) を収容している乾燥フラスコに、パラジウム (10 重量%、活性炭上) (0. 2455 g、0. 2307 mmol) を添加した。パージ後、混合物を室温で水素雰囲気下にて攪拌した。反応物を TLC 及び LC - MS によりモニタした。22. 5 時間後、反応物を Celite を通して濾過した。濃縮した後、残留物を 66. 51 A であると

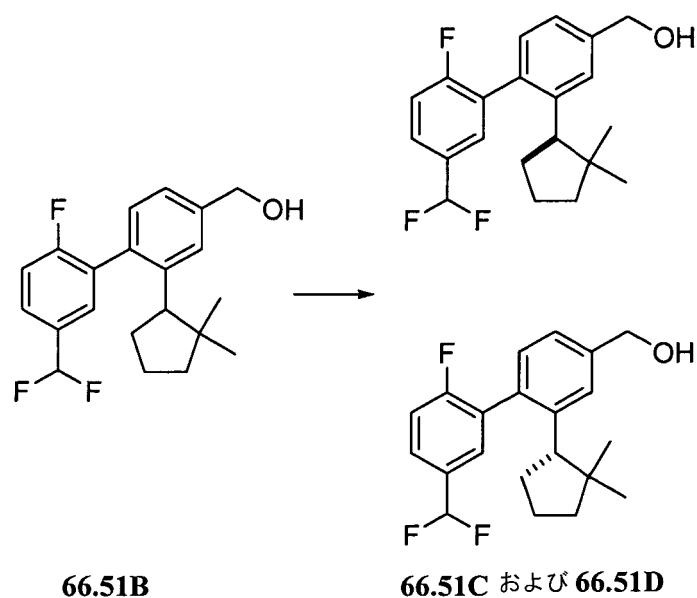
20

【1 2 5 5】

【化 4 5 3】



30



10

【1256】

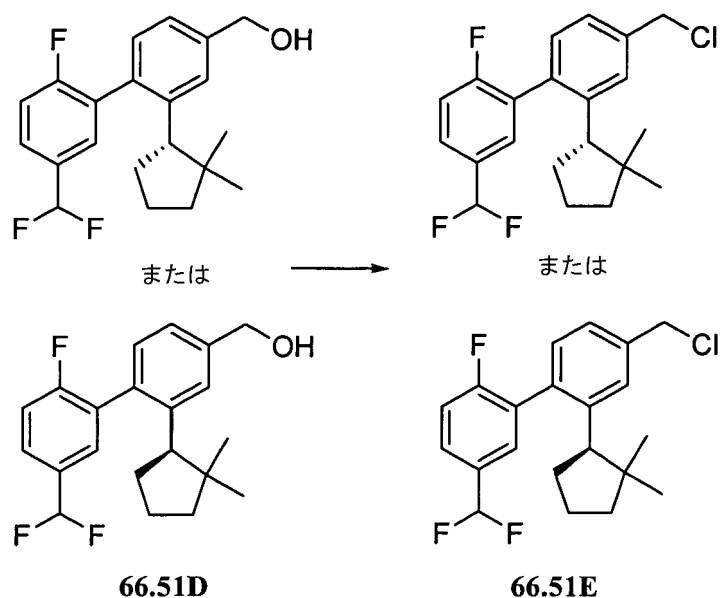
(5'-(ジフルオロメチル)-2-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フル
 ルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(66.51B)。0℃の、66
 .51A(0.8631g、2.293mmol)の無水THF(15.4mL)冷溶液
 に、LAH(THF中1.0M)(4.6mL、4.6mmol)を滴下した。添加が完
 了し次第、反応物を0℃に維持し、TLC及びLCMSによりモニタした。45分後、1
 N NaOHを添加して、反応をクエンチした(ガスが発生した)。得られた溶液をEt
 OAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、次い
 で残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した(SiO₂ゲル60、0%~1
 00%ヘキサン中EtOAcで溶出)。所望の生成物を含有する画分をまとめ、濃縮し
 て、66.51Bとして無色の油を得た(617.1mg、収率77%)。MS ESI
 (pos.) m/e: 331.0 (M-H₂O)⁺。66.51Bのキラル分離をChir
 alcel-ODカラム(ヘキサン中4%IPA)上で達成して、66.51C(ピー
 ク1)及び66.51D(ピーク2)を得た。両方の鏡像異性体を用いて実施例の化合物
 を合成したところ、両方の鏡像異性体から活性化合物が得られた。

20

30

【1257】

【化 4 5 4】



10

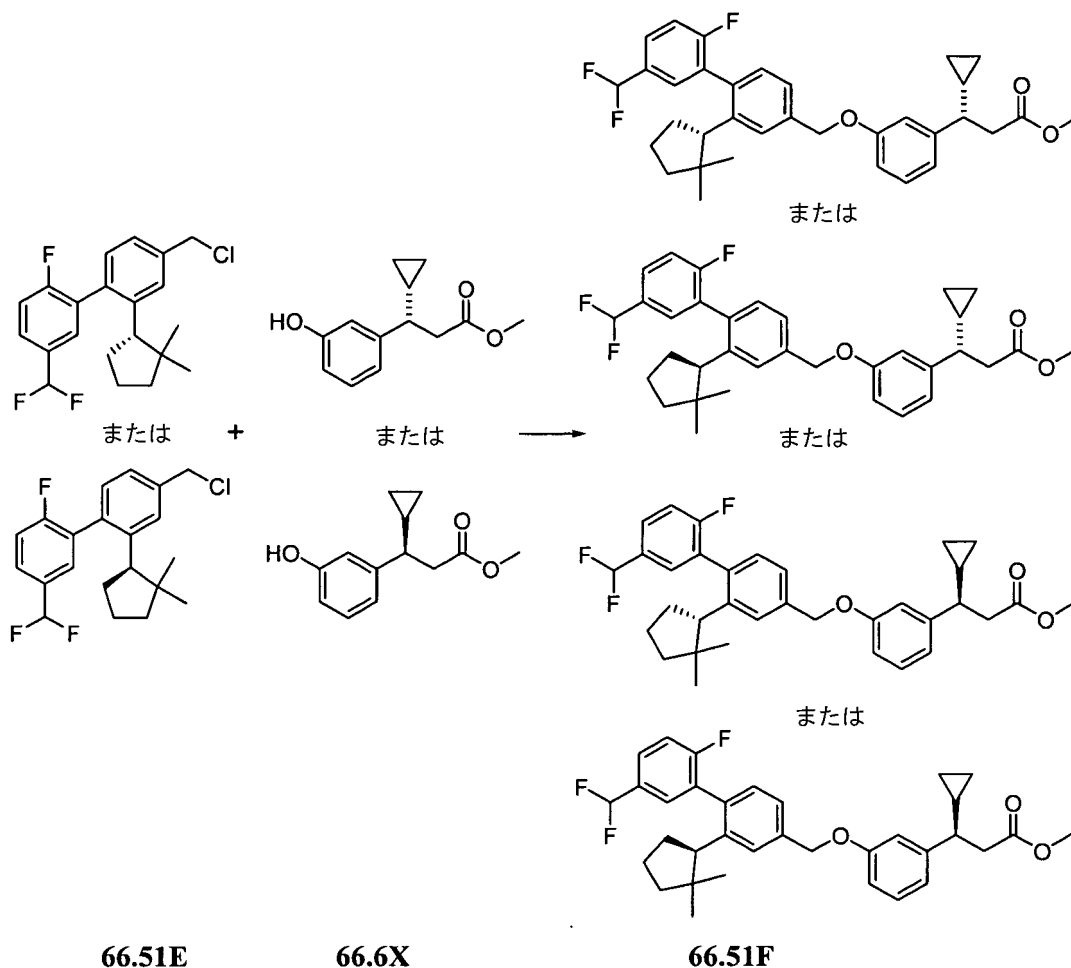
【1 2 5 8】

4-(クロロメチル)-5'-(ジフルオロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-5'-(ジフルオロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル(66.51E)。66.51D(0.2882g、0.827mmol)の無水DCM(10.5mL)及び無水DMF(0.08mL)溶液に、0℃の塩化チオニル(0.2882g、0.827mmol)を添加した。得られた溶液を室温に加熱し、TLC及びLCMSによりモニタした。45分後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィにより精製して(0~5% EtOAc/ヘキサン)、66.51E(272.1mg、収率90%)を得た。

20

【1 2 5 9】

【化 4 5 5】

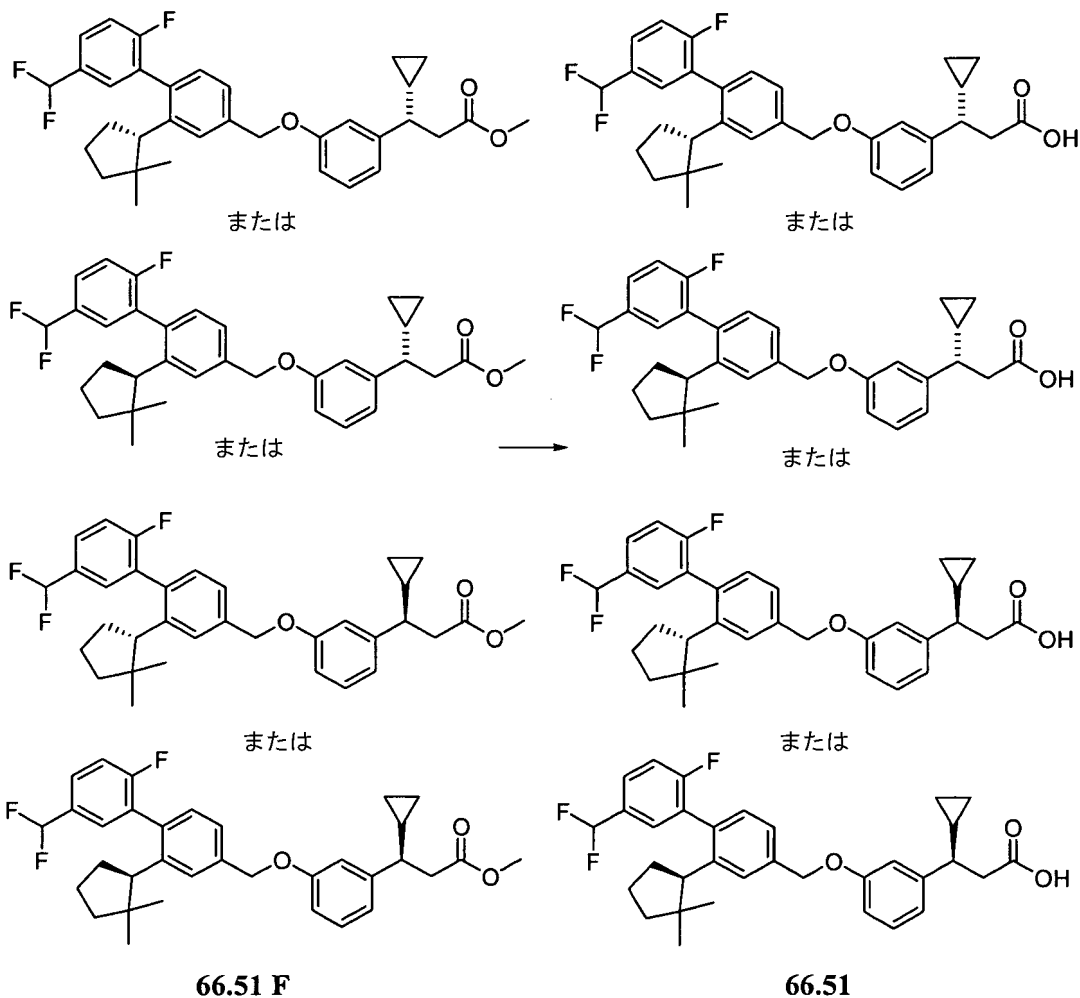


【1 2 6 0】

メチル (3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((5' - (ジフルオロメチル) - 2 - ((1 S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((5' - (ジフルオロメチル) - 2 - ((1 R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((5' - (ジフルオロメチル) - 2 - ((1 S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((5' - (ジフルオロメチル) - 2 - ((1 R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート (66. 51 F)。1. 00 mL 無水 DMF 中の 66. 6 X (0. 0338 g、0. 153 mmol) を収容しているバイアルに、炭酸セシウム (0. 0689 g、0. 211 mmol) を添加した。混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで 66. 51 E (0. 0622 g、0. 170 mmol) を添加した。22 時間後、反応物を水で希釈し、次いで EtOAc で 5 回抽出した。次いで、まとめた有機層を塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。固体を濾し取り、溶媒を濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0 ~ 5 % EtOAc / ヘキサン)、66. 51 F (64. 9 mg、収率 77 %) を得た。MS ESI (pos.) m/e : 568. 0 (M + H₂O)⁺。

【1 2 6 1】

【化 4 5 6】



10

20

【1 2 6 2】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((5'-(ジフルオロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((5'-(ジフルオロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((5'-(ジフルオロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((5'-(ジフルオロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.51)。2M NaOH(0.5mL、1.00mmol)、THF(1mL)、及びMeOH(1mL)のプレミックス溶液を、66.51 F(0.0649g、0.118mmol)を収容しているバイアルに添加した。得られた溶液を室温で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタした。24時間後、混合物を水で希釈し、1Mの水性HClで酸性化し、次いでEtOAcで5回抽出した。まとめた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで濾過し、濃縮した。残留物を30~90%の溶媒B(アセトニトリル中0.1% TFA)を用いて逆相HPLCにより精製して、66.51(36.9mg、収率58%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.55(4H, m), 7.29(3H, m), 6.91(3H, m), 6.53(1H, t), 5.12(2H, m), 2.90(3H, m), 2.37(1H, dt, J=9.5, 7.6Hz), 2.22(2

30

40

50

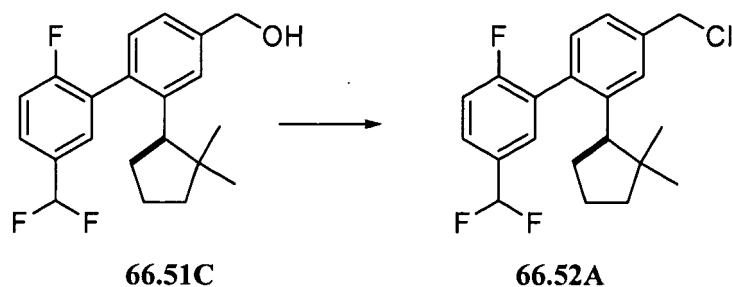
H, m), 1.85 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.58 (1H, m), 1.42 (1H, m), 1.13 (1H, m), 0.76 (3H, m), 0.65 (2H, m), 0.51 (2H, m), 0.49 (1H, m), 0.37 (1H, m), 0.22 (1H, m). MS ESI (neg.) m/e : 535.0 (M-H)⁺.

【1263】

(実施例66.52)

【1264】

【化457】



10

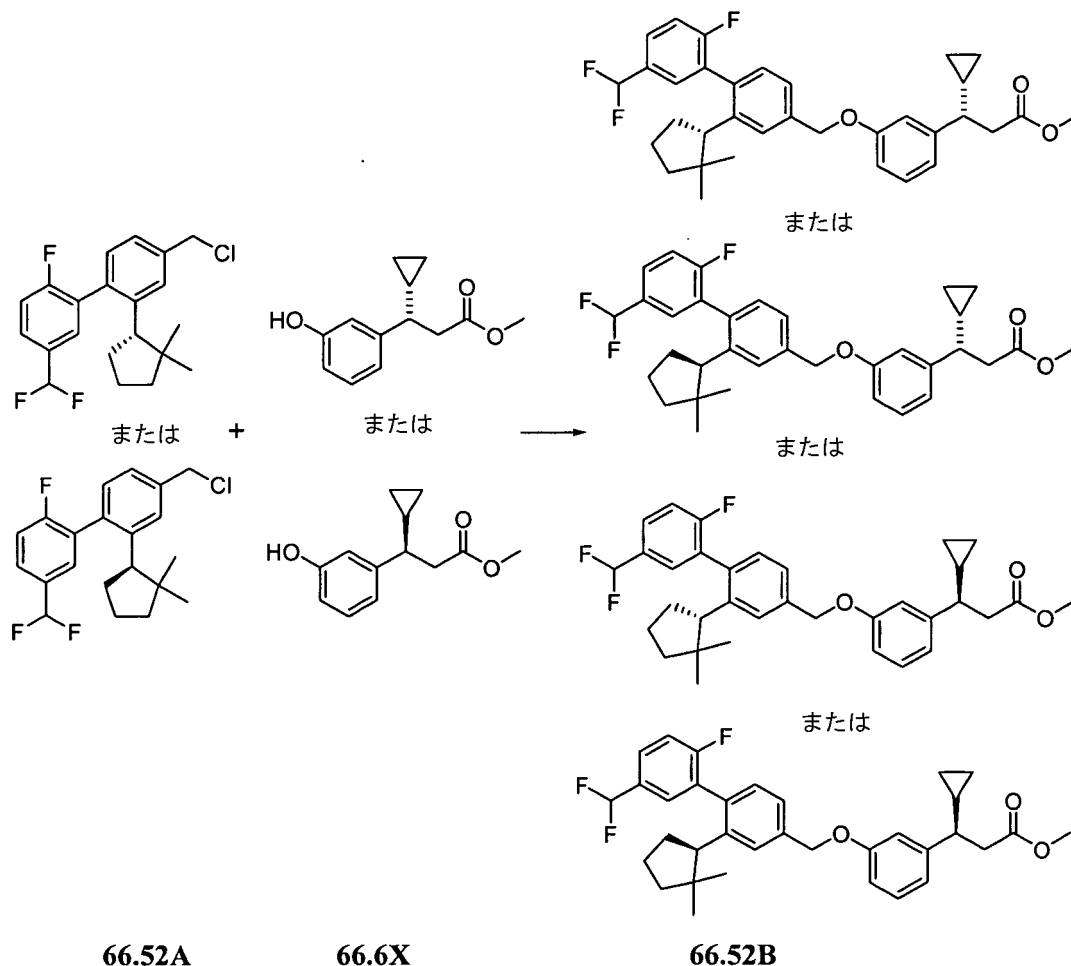
【1265】

4-(クロロメチル)-5'-(ジフルオロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル(66.52A)。66.51C(0.2798g、0.803mmol)の無水DCM(10mL)及び無水DMF(0.076mL)溶液に、0℃で塩化チオニル(0.12mL、1.65mmol)を添加した。得られた溶液を室温に加熱し、TLC及びLCMSによりモニタした。45分後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~5% EtOAc/ヘキサン)、66.52A(282.5mg、収率96%)を得た。

20

【1266】

【化 4 5 8】

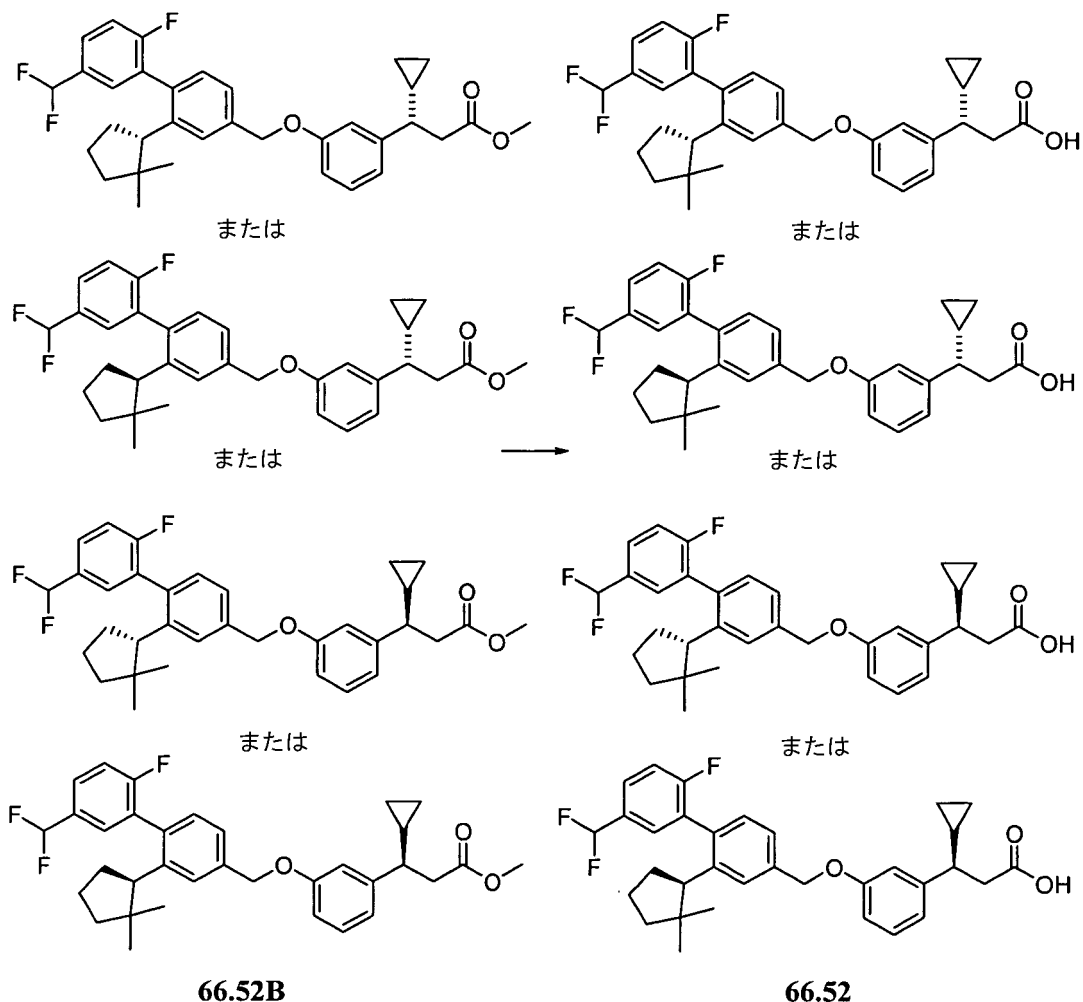


【1 2 6 7】

メチル (3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((5' - (ジフルオロメチル) - 2 - ((1 R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((5' - (ジフルオロメチル) - 2 - ((1 S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((5' - (ジフルオロメチル) - 2 - ((1 R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((5' - (ジフルオロメチル) - 2 - ((1 S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート (66. 52 B)。1. 00 mL の無水 DMF 中の 66. 6 X (0. 0258 g、0. 117 mmol) を収容しているバイアルに、炭酸セシウム (0. 0466 g、0. 143 mmol) を添加した。混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで 66. 52 A (0. 0478 g、0. 130 mmol) を添加した。22 時間後、反応物を水で希釈し、次いで EtOAc で 5 回抽出した。次いで、まとめた有機層を塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。固体を濾し取り、溶媒を濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0 ~ 5 % EtOAc / ヘキサン)、66. 52 B (57. 6 mg、収率 89 %) を得た。MS ESI (pos.) m/e : 568. 3 (M + H₂O)⁺。

【1 2 6 8】

【化 4 5 9】



【1 2 6 9】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((5'-ジフルオロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシフェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((5'-ジフルオロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((5'-ジフルオロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((5'-ジフルオロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシフェニル)プロパン酸(66.52)。2M NaOH(0.5mL、1.00mmol)、THF(1mL)、及びMeOH(1mL)のプレミックス溶液を、66.52B(0.0576g、0.105mmol)を収容しているバイアルに添加した。混合物を室温で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタした。24時間後、混合物を水で希釈し、1Mの水性HClで酸性化し、次いでEtOAcで5回抽出した。次いで、まとめた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで濾過し、濃縮した。残留物を、30~90%の溶媒B(アセトニトリル中0.1% TFA)を用いて逆相HPLCにより精製して、66.52(29.3mg、収率52%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.39(4H, m), 7.13(3H, m), 6.74(3H, m), 6.64(1H, t), 4.98(2H, m), 2.72(3H, m), 2.27(1H, m), 2.07(2H, m), 1.69(1

10

20

30

40

50

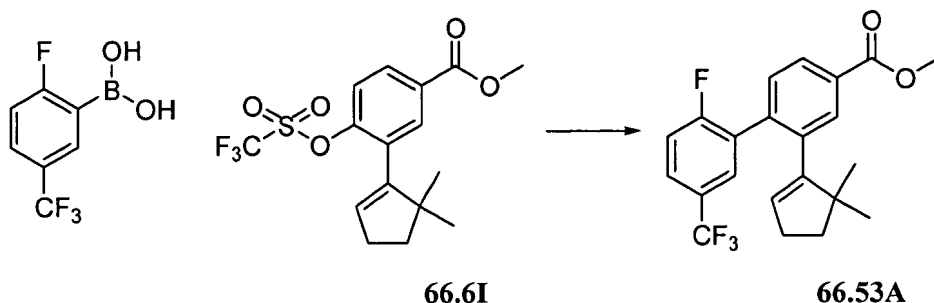
H, m), 1.56 (1H, m), 1.40 (1H, m), 1.26 (1H, m), 0.94 (1H, m), 0.56 (3H, m), 0.48 (2H, m), 0.34 (2H, m), 0.32 (1H, m), 0.18 (1H, m), -0.01 (1H, dq, J = 9.7, 5.0 Hz)。MS ESI (neg.) m/e: 535.0 (M-H)⁺。

【1270】

(実施例66.53)

【1271】

【化460】



10

【1272】

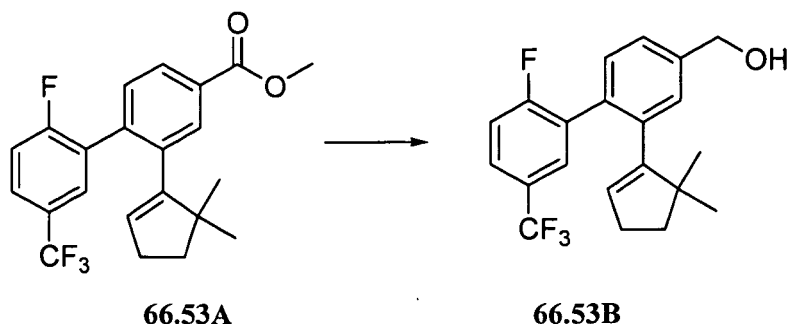
メチル 2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66.53A)。23℃の、66.6I (0.7595 g、2.007 mmol) の DMF (5 mL) の攪拌溶液に、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (Aldrich Chemical Company, Inc. から市販) (0.8352 g、4.017 mmol) 及び炭酸カリウム (0.8357 g、6.047 mmol)、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.2364 g、0.2046 mmol) を添加した。混合物を90℃に加熱した。17時間後、LCMSにより反応が完了したことが示された。混合物を室温に冷却し、次いで水で希釈した。EtOAcで3回抽出した後、混合物を真空中で濃縮し、次いでシリカゲル上で精製して(0%~10% EtOAc/ヘキサン)、透明な油として66.53Aを得、これを更に精製することなく用いた(414.2 mg、収率53%)。

20

30

【1273】

【化461】



40

【1274】

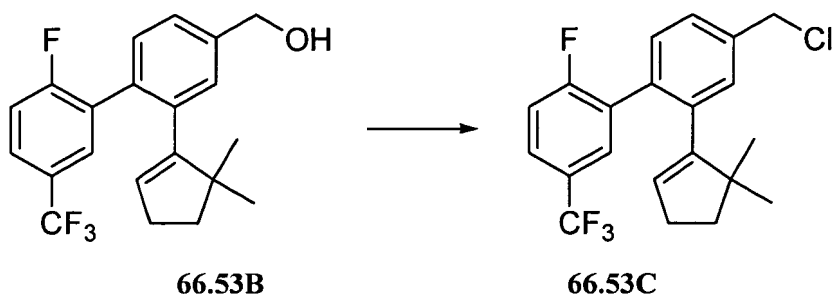
(2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール (66.53B)。0℃の、66.53A (0.4142 g、1.056 mmol) の無水THF (7.8 mL) 冷溶液に、LAH (THF中1.0M) (2.2 mL、2.200 mmol) を滴下した。添加が完了し次第、反応物を0℃に維持し、TLC及びLCMSによりモニタした。45分後、1N NaOHを添加して、反応をクエンチした(ガスが発生した)。得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過

50

し、濃縮した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した（ SiO_2 ゲル 60、0%～100% ヘキサン中EtOAc）。所望の生成物を含む画分をまとめ、濃縮して、無色の油として66.53B（257.4mg、収率67%）を得た。 ^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ） δ ppm 7.61（2H, m）, 7.40（2H, m）, 7.17（1H, t, $J=8.8\text{Hz}$ ）, 5.52（1H, m）, 4.77（2H, s）, 2.24（2H, td, $J=7.0, 2.3\text{Hz}$ ）, 1.71（3H, m）, 0.84（6H, s）。

【1275】

【化462】

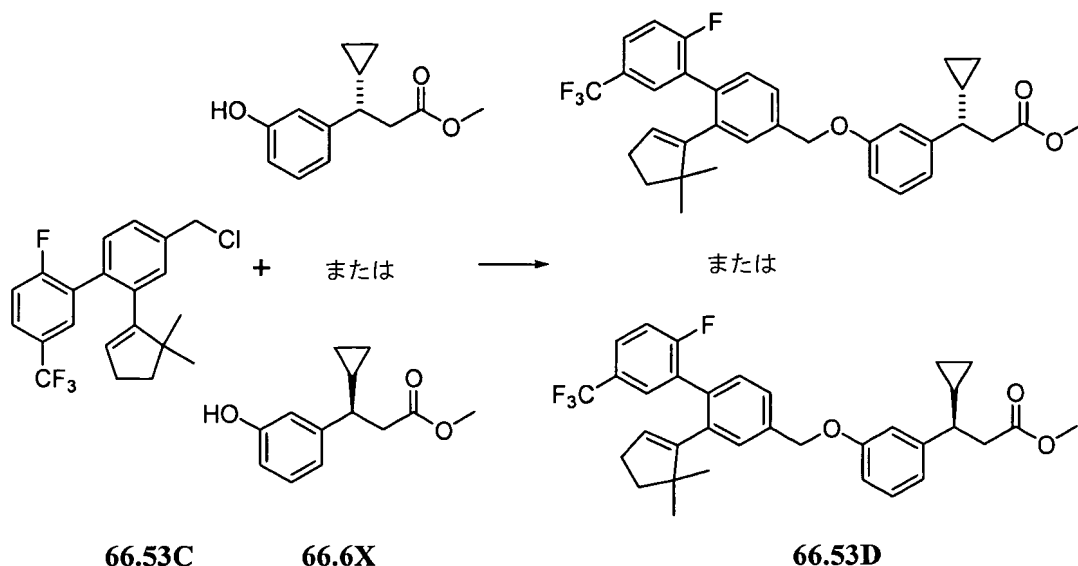


【1276】

4-（クロロメチル）-2-（5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル）-2'-フルオロ-5'-（トリフルオロメチル）-1,1'-ビフェニル（66.53C）。66.53B（0.2574g、0.706mmol）の無水DCM（10mL）及び無水DMF（0.07mL）の溶液に、0℃で塩化チオニル（0.11mL、1.51mmol）を添加した。得られた溶液を室温に加温し、TLC及びLCMSによりモニタした。45分後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して（0～5% EtOAc／ヘキサン）、66.53C（242.8mg、収率90%）を得た。 ^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ） δ ppm 7.60（2H, m）, 7.40（1H, m）, 7.35（2H, m）, 7.21（1H, m）, 5.52（1H, td, $J=2.4, 0.9\text{Hz}$ ）, 4.66（2H, m）, 2.24（2H, td, $J=7.0, 2.3\text{Hz}$ ）, 1.68（2H, m）, 0.84（6H, s）。

【1277】

【化463】



【1278】

メチル（3S）-3-シクロプロピル-3-（3-（（2-（5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル）-2'-フルオロ-5'-（トリフルオロメチル）-1,

10

20

30

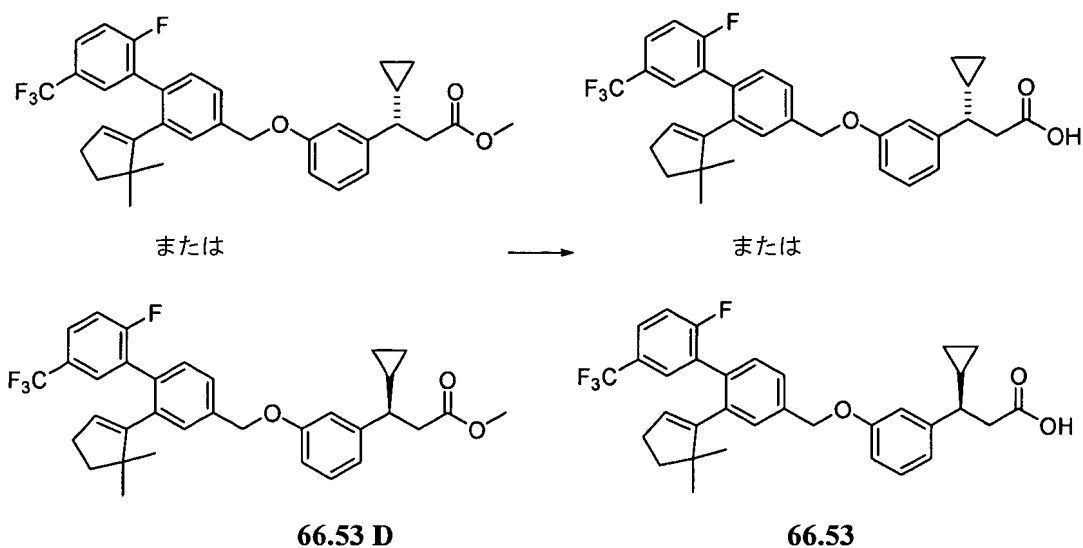
40

50

1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート又はメチル(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート(66.53D)。1.00mLの無水DMF中の66.6X(0.0358g、0.163mmol)を収容しているバイアルに、炭酸セシウム(0.0674g、0.207mmol)を添加した。混合物を室温で10分間攪拌し、次いで66.53C(0.0699g、0.183mmol)を添加した。22時間後、反応物を水で希釈し、次いでEtOAcで5回抽出した。次いで、有機抽出物を塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。固体を濾し取り、溶媒を濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~10% EtOAc/ヘキサン)、66.53D(64.2mg、収率70%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.62(2H, m), 7.46(1H, m), 7.35(2H, dd, J=10.8, 1.4Hz), 7.29(1H, m), 7.17(1H, t, J=8.8Hz), 6.93(3H, m), 5.51(1H, t, J=2.0Hz), 5.11(2H, s), 3.62(2H, s), 2.82(2H, m), 2.44(1H, m), 2.24(2H, td, J=7.0, 2.7Hz), 1.64(2H, t, J=7.0Hz), 1.33(4H, m), 0.93(6H, m), 0.65(1H, m), 0.48(1H, m), 0.27(1H, dq, J=9.4, 4.8Hz), 0.21(1H, m)。

【 1 2 7 9 】

【化 4 6 4】



【 1 2 8 0 】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.53)。2M NaOH(0.5mL、1.00mmol)、MeOH(1mL)、及びTHF(1mL)のプレミックス溶液を、66.53D(0.0642g、0.113mmol)を収容しているバイアルに添加した。この溶液を室温で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタした。24時間後、混合物を水で希釈し、1Mの水性HClで酸性化し、次いでEtOAcで5回抽出した。まとめた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで濾過し、濃縮した。残留物を30~90%の溶媒B(ACN中0.1%TFA)を用いて逆相HPLCにより精製

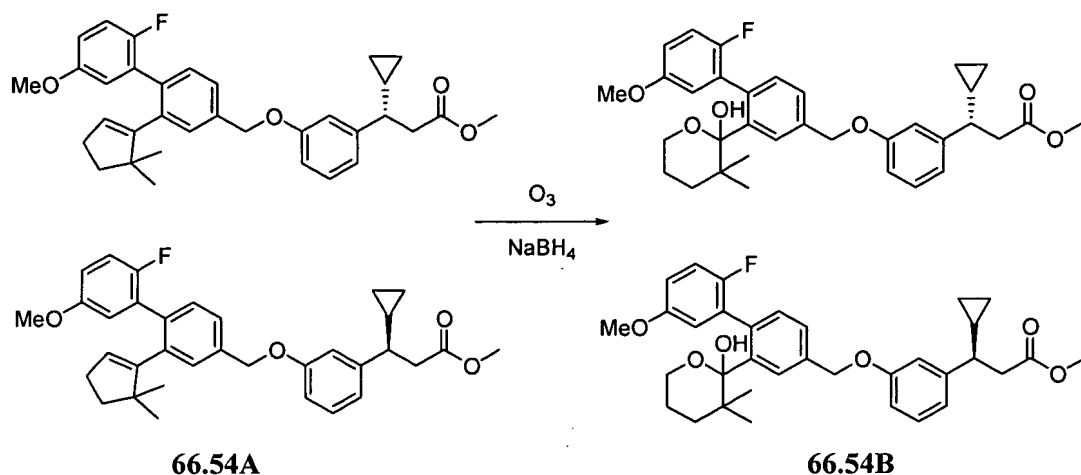
して、66.53 (46.3 mg、収率74%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.61 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J=7.8, 1.7 Hz), 7.37 (2H, m), 7.28 (3H, m), 7.17 (1H, t, J=8.8 Hz), 6.92 (3H, m), 5.50 (1H, m), 5.11 (2H, s), 2.86 (2H, m), 2.42 (1H, m), 2.23 (2H, td, J=7.0, 2.3 Hz), 1.63 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.08 (1H, m), 0.82 (6H, s), 0.65 (1H, m), 0.48 (1H, m), 0.30 (1H, dq, J=9.6, 4.9 Hz), 0.17 (1H, dddd, J=9.7, 5.1, 5.0, 4.9 Hz)。MS ESI (neg.) m/e: 550.9 (M-H)⁺。

【1281】

(実施例66.54及び66.55)

【1282】

【化465】



【1283】

メチル(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート又はメチル(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート(66.54B)。-78℃の、66.54A(実施例14参照)(120 mg、0.227 mmol)のDCM/MeOH(1.5 mL/10 mL)溶液に、深青色が変化しなくなるまで、10分間O₃(109 mg、2.27 mmol)でバブリングした。次いで、10分間窒素を溶液にバブリングした。NaBH₄(25.8 mg、0.681 mmol)を添加し、混合物を室温に加温し、16時間攪拌した。更にNaBH₄(25.8 mg、0.681 mmol)を反応物に添加し、LC-MSにより反応が完了したことが示された。溶媒を除去し、残留物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃、水、及び塩水で洗浄した。次いで、有機層を乾燥させ、蒸発させ、生成物を更に精製することなく次の工程で用いた。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.35 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.27 (1H, dd, J=7.9, 1.8 Hz), 7.09-7.18 (2H, m), 6.88 (1H, t, J=9.0 Hz), 6.56-6.78 (5H, m), 4.97 (2H, s), 3.56-3.73 (3H, m), 3.46 (3H, s), 3.46 (1H, d, J=6.8 Hz), 2.50-2.69 (2H, m), 2.21 (1H, m), 1.32 (2H, br. s.), 1.33 (1H, dd, J=7.6, 5.1 Hz), 1.08-1.27 (2H, m), 0.69-0.91 (7H, m), 0.36-0.59 (1H, m), 0.22-0.34 (1H, m),

10

20

30

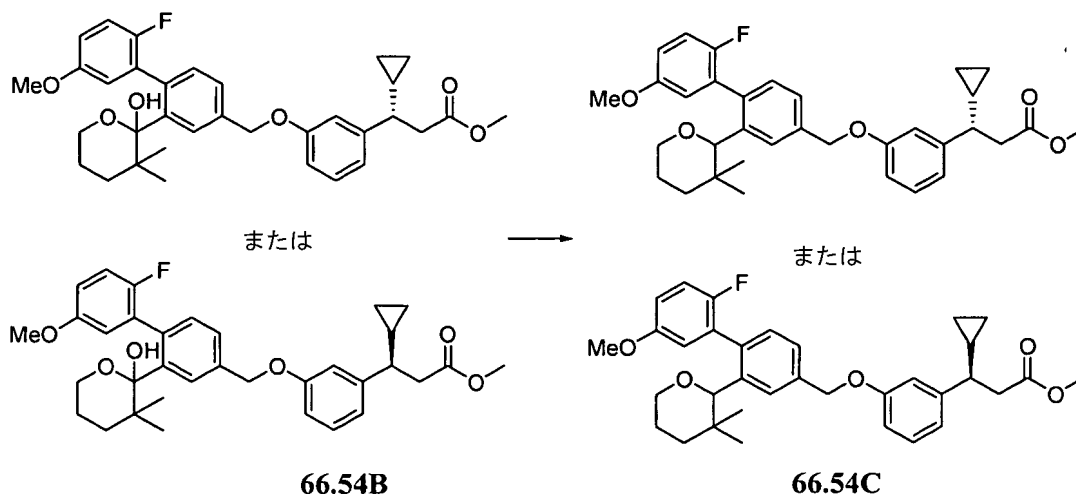
40

50

0.11 (1H, dt, $J = 9.7, 4.8$ Hz), -0.09-0.05 (1H, m)

【1284】

【化466】



10

【1285】

メチル (3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート又はメチル (3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート (66.54C)。-78℃の、66.54B (128 mg、0.227 mmol) の 15 mL DCM 溶液に、TFA (169 μ L、2.275 mmol) を添加した。得られた混合物を 15 分間攪拌し、次いでトリエチルシラン (363 μ L、2.275 mmol) を添加した。混合物を 1 時間にわたってゆっくりと室温に戻した。生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc 5:1 R_f=0.2)、生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.47 (1H, dd, $J = 14.1, 2.0$ Hz), 7.26 (1H, ddd, $J = 12.7, 8.0, 2.3$ Hz), 6.97-7.17 (2H, m), 6.80-6.97 (1H, m), 6.48-6.78 (5H, m), 4.95 (2H, s), 3.99-4.07 (1H, m), 3.64 (3H, d, $J = 3.1$ Hz), 3.46 (3H, s), 3.30-3.35 (1H, dd, $J = 1.5, 2.5$ Hz), 2.52-2.71 (2H, m), 2.20 (1H, ddd, $J = 10.0, 7.6, 7.4$ Hz), 1.05-1.34 (4H, m), 0.66-0.94 (4H, m), 0.41 (1H, m), 0.34-0.59 (1H, m), 0.23-0.26 (1H, m), 0.17-0.23 (3H, m), 0.05-0.15 (1H, m), -0.01-0.08 (1H, m)。質量スペクトル (ESI) $m/e = 564.0.0$ [M+18]。

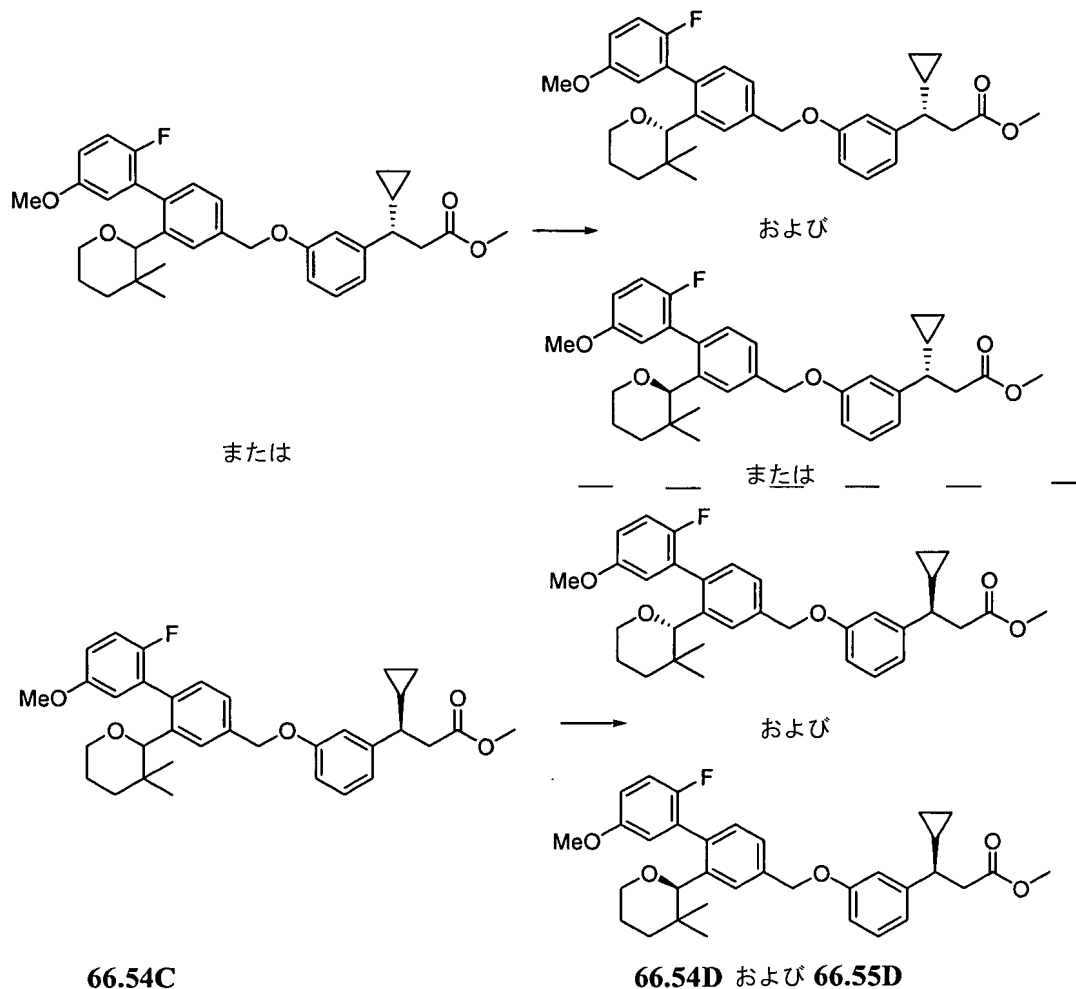
20

30

40

【1286】

【化 4 6 7】



10

20

【1 2 8 7】

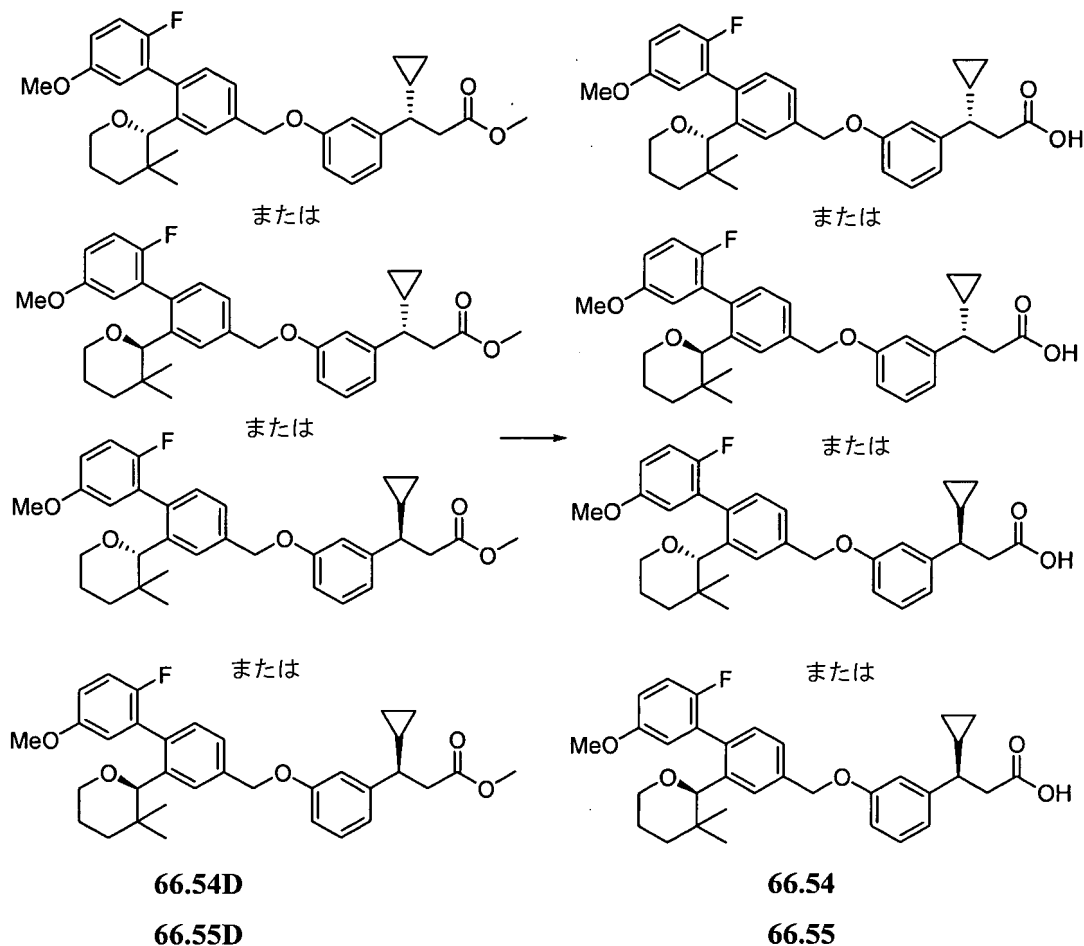
メチル (3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((2 S) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート及びメチル (3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((2 R) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート；又はメチル (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((2 S) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート及びメチル (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((2 R) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート (6 6 . 5 4 D 及び 6 6 . 5 5 D) 。 化合物 6 6 . 5 4 D 及び 6 6 . 5 5 D を、ヘキサン中均一濃度の (i s o c r a t i c) 4 % イソプロパノールとともに O D - H カラムを用いてキラル H P L C により分離した。最初に溶出した鏡像異性体は 6 6 . 5 4 D であった。質量スペクトル (E S I) $m/e = 564.0.0 [M+18]$ 。 2 番目に溶出した鏡像異性体は 6 6 . 5 5 D であった。

30

40

【1 2 8 8】

【化 4 6 8】



【1 2 8 9】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((2S)-3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸及び(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((2R)-3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸、又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((2S)-3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸及び(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((2R)-3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.54及び66.55)。混合溶媒(THF:MeOH:H₂O=2:2:1)中の66.54D(35mg、0.064mmol)、LiOH、一水和物(8.9μL、0.32mmol)の混合物を、2時間攪拌した。得られた生成物を、HPLCにより精製して、66.54を得た。質量スペクトル(ESI)m/e=533.2[M+1]。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)

δ ppm 7.40(1H, dd, J=7.6, 1.8Hz), 7.23(1H, dd, J=12.7, 8.0, 2.0Hz), 7.00-7.13(2H, m), 6.84-6.93(1H, m), 6.58-6.75(5H, m), 4.94-5.03(2H, m), 4.30(1H, s), 3.97-4.10(1H, m), 3.63(3H, d, J=5.5Hz), 3.24-3.38(1H, m), 2.49-2.66(2H, m), 2.11(1H, ddd, J=8.8, 7.8, 1.4Hz), 1.70-1.8

5 (1H, m), 1.06–1.34 (3H, m), 0.84–0.95 (1H, m, $J = 8.9, 8.9, 4.3, 4.1$ Hz), 0.74 (3H, d, $J = 2.7$ Hz), 0.42 (1H, tt, $J = 8.8, 4.7$ Hz), 0.16–0.33 (4H, m), 0.06–0.15 (1H, m, $J = 9.5, 5.1, 4.8, 4.8$ Hz), –0.04–0.04 (1H, m)。66.54 Dの代わりに66.55 Dを用いて実施例66.55を合成した。質量スペクトル (ESI) $m/e = 533.2$ [M+1]。

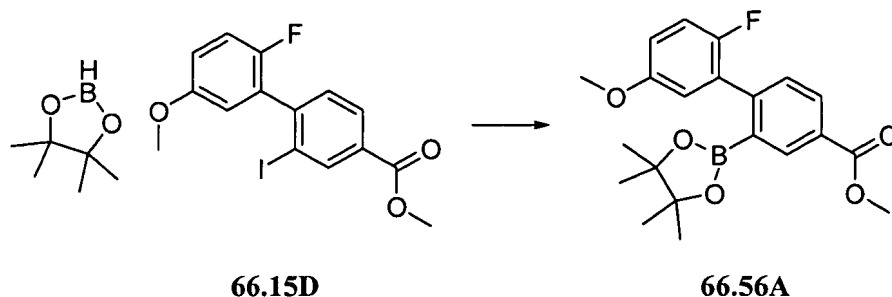
【1290】

(実施例66.56)

【1291】

【化469】

10



【1292】

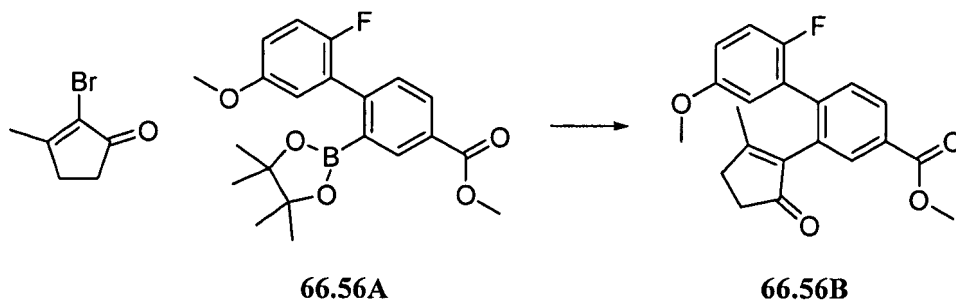
20

メチル2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(66.56A)。ねじ口バイアルに、66.15D(2.08g、5.39mmol)、1,4-ジオキサン(20mL)、及びジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)DCM付加物(Stremから入手可能)(0.220g、0.269mmol)を充填した。懸濁液に N_2 をスパージし、それにTEA(2.25mL、16.2mmol)及び4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(Aldrichから入手可能)(1.17mL、8.08mmol)を添加した。得られた混合物を100℃で一晩攪拌し(密封バイアル)、室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。まとめた有機層を水、1N HCl、及び塩水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより2回精製して(0~15% EtOAc/ヘキサン)、結晶質白色固体として66.56A(1.09g、収率52%)を得た。

30

【1293】

【化470】



40

【1294】

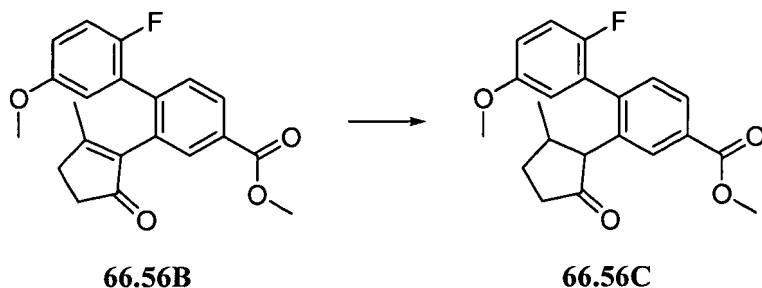
メチル2'-フルオロ-2-(2-メチル-5-オキソ-1-シクロペンテン-1-イル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(66.56B)。ねじ口バイアルに、2-ブロモ-3-メチル-2-シクロペンテン-1-オン(Aldrichから入手可能)(0.68g、3.9mmol)、66.56A(1.00g、2.6mmol)、リン酸カリウム(1.6g、7.8mmol)、2-ジシク

50

ロヘキシルホスフィノー2', 6'-ジメトキシビフェニル (Aldrichから入手可能) (0.33 g、0.80 mmol)、酢酸パラジウム (II) (Aldrichから入手可能) (0.058 g、0.26 mmol)、脱気したTHF (17 mL)、及び水 (0.23 mL、13 mmol) を充填した。混合物をN₂で3回パージし、N₂下で室温にて48時間攪拌し、シリカゲル (EtOAc) を通して濾過し、濃縮した。エーテルとともに粗残留物を粉砕して、淡黄色の固体として66.56B (0.72 g、収率78%) を得た。

【1295】

【化471】



10

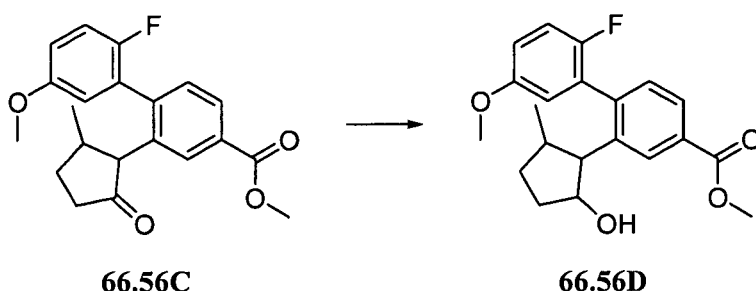
【1296】

メチル2'-フルオロ-2-(2-メチル-5-オキソシクロペンチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66.56C)。圧力管に、66.56B (0.72 g、2.0 mmol)、EtOAc (20 mL)、及びPd/C (10重量%) (0.22 g、0.20 mmol) を充填した。45 psiにて、管にH₂を3回パージし、密封し、内容物を48時間攪拌した。混合物をシリカゲル (EtOAc) を通して濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~20% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として66.56C (ジアステレオマーの混合物) (0.63 g、収率87%) を得た。

20

【1297】

【化472】



30

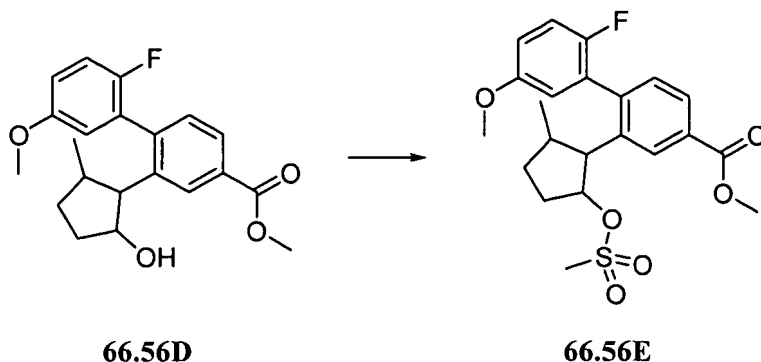
【1298】

メチル2'-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メチルシクロペンチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66.56D)。100 mLの丸底フラスコに、66.56C (ジアステレオマーの混合物) (0.59 g、1.7 mmol) 及び1:1 THF/MeOH (15 mL) を充填した。この溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.063 g、1.7 mmol) を室温で一度に添加した。混合物を1時間攪拌し、1N HClでクエンチし、エーテルで抽出した。まとめた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して、無色の油として66.56D (ジアステレオマーの混合物) を得た。それにより得られた生成物を更に精製することなく用いた。

40

【1299】

【化 4 7 3】



10

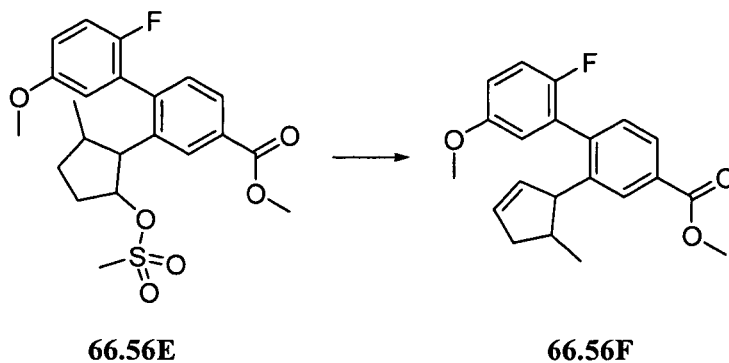
【1300】

メチル 2'-フルオロ-2-(2-メチル-5-(メチルスルホニル)オキシ)シクロペンチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66.56E)。250 mL の丸底フラスコに、66.56D (ジアステレオマーの混合物) (0.61 g, 1.7 mmol)、DCM (10 mL)、及び TEA (0.28 mL, 2.0 mmol) を充填し、0℃に冷却した。冷溶液に、塩化メタンスルホニル (Aldrich から入手可能) (0.16 mL, 2.0 mmol) を滴下した。冷却槽を除去し、混合物を周囲温度で一晩攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、水及び塩水で洗

20

【1301】

【化 4 7 4】



30

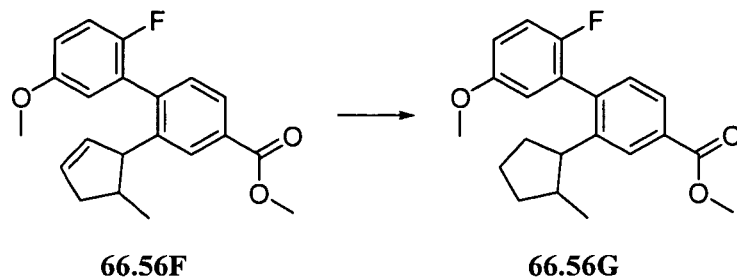
【1302】

メチル 2'-フルオロ-2-(5-メチル-2-シクロペンテン-1-イル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66.56F)。200 mL の丸底フラスコに、66.56E (ジアステレオマーの混合物) (0.59 g, 1.4 mmol)、トルエン (10 mL) 及び DBU (2.0 mL, 14 mmol) を充填した。得られた溶液を 95℃で 16 時間攪拌し、室温に冷却し、1 N HCl でクエンチした。混合物を EtOAc で希釈し、水及び塩水で洗淨し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。初期生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~10% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 66.56F (ジアステレオマーの混合物) (0.31 g, 収率 67%) を得た。

40

【1303】

【化 4 7 5】



【1 3 0 4】

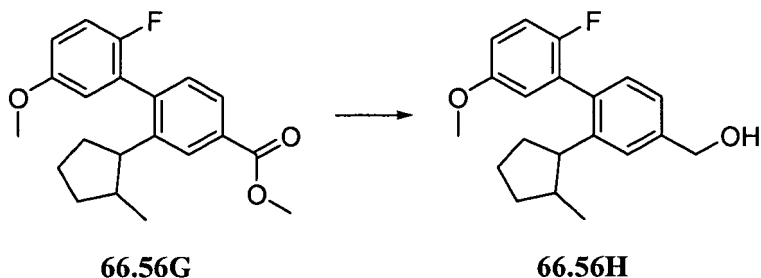
10

メチル 2'-フルオロ-2-(2-メチルシクロペンチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66.56G)。100 mL の丸底フラスコに、66.56F (ジアステレオマーの混合物) (0.31 g、0.91 mmol)、EtOAc (10 mL)、及び Pd/C (10 重量%) (0.097 g、0.091 mmol) を充填した。混合物に H₂ を 3 回パージし、H₂ バルーン下で一晩攪拌し、シリカゲル (EtOAc) を通して濾過し、濃縮して、無色の油として 66.56G (ジアステレオマーの混合物) (0.31 g、収率 99%) を得た。

【1 3 0 5】

【化 4 7 6】

20



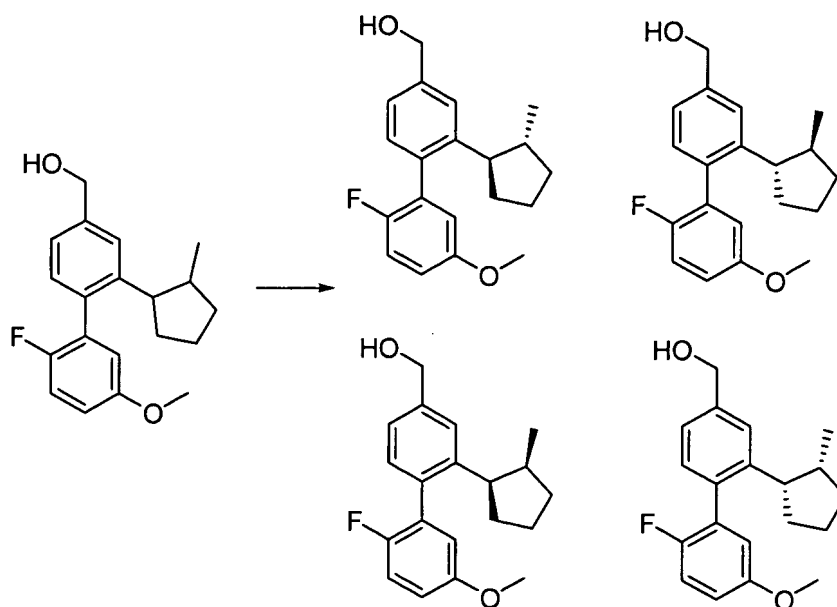
【1 3 0 6】

30

(2'-フルオロ-2-(2-メチルシクロペンチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル) メタノール (66.56H)。200 mL の丸底フラスコに、66.56G (0.31 g、0.91 mmol) 及び THF (10 mL) を充填した。この溶液に、LAH (THF 中 1.0 M) (0.91 mL、0.91 mmol) を室温で滴下した。得られた溶液を 15 分間攪拌し、飽和水性ロッシェル塩でクエンチし、エーテルで抽出した。まとめた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。初期生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~30% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として 66.56H (ジアステレオマーの混合物) (0.27 g、収率 95%) を得た。

【1 3 0 7】

【化 4 7 7】



66.56H

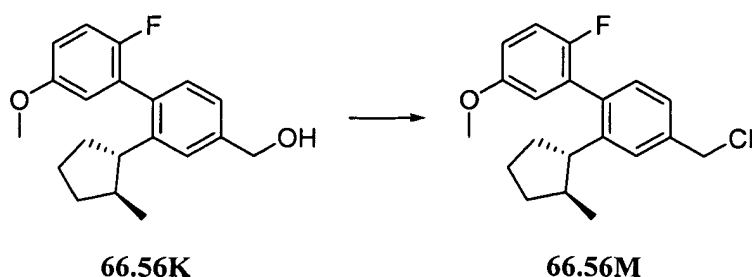
66.56I および 66.56J および 66.56K および 66.56L

【1308】

(2'-フルオロ-2-((1R, 2R)-2-メチルシクロペンチル)-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メタノール及び(2'-フルオロ-2-((1R, 2S)-2-メチルシクロペンチル)-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メタノール及び(2'-フルオロ-2-((1S, 2S)-2-メチルシクロペンチル)-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メタノール及び(2'-フルオロ-2-((1S, 2R)-2-メチルシクロペンチル)-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(66.56I、66.56J、66.56K、及び66.56L)。66.56H(0.27g、0.86mmol)をキラルHPLC(Chiralcel ODカラム、2% IPA/ヘキサン、220nmで検出)により分離して、無色の油として(溶出順に)66.56I及び66.56J、66.56K(0.11g、収率41%)、及び66.56L(0.030g、収率11%)のエピマー混合物を得た。66.56I及び66.56Jのエピマー混合物をキラルHPLCにより分離して(Chiralpak ADカラム、2% IPA/ヘキサン、220nmで検出)、無色の油として(溶出順に)66.56I(0.11g、収率41%)及び66.56J(0.028g、収率10%)を得た。

【1309】

【化 4 7 8】



66.56K

66.56M

1種の立体異性体のみを上を示すが、それは4種のうちいずれでもあり得る。

【1310】

4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-2-((1S, 2S)-2-メチルシクロペ

10

20

30

40

50

ンチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル又は4 - (クロロメチル) - 2' - フルオロ - 2 - ((1R, 2R) - 2 - メチルシクロペンチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル又は4 - (クロロメチル) - 2' - フルオロ - 2 - ((1R, 2S) - 2 - メチルシクロペンチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル又は4 - (クロロメチル) - 2' - フルオロ - 2 - ((1S, 2R) - 2 - メチルシクロペンチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル (66. 56M)。25mLの三角フラスコに、66. 56K (0. 12g、0. 38mmol) 及びDCM (3mL) を充填した。この溶液に、塩化チオニル (Aldrichから入手可能) (0. 056mL、0. 76mmol) 及び触媒DMF (1滴) を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~5% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として66. 56M (0. 093g、73%) を得た。

10

【1311】

((3S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2' - フルオロ - 2 - ((1S, 2S) - 2 - メチルシクロペンチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパン酸又は (3S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2' - フルオロ - 2 - ((1R, 2R) - 2 - メチルシクロペンチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパン酸又は (3S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2' - フルオロ - 2 - ((1R, 2S) - 2 - メチルシクロペンチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパン酸又は (3S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2' - フルオロ - 2 - ((1S, 2R) - 2 - メチルシクロペンチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパン酸又は (3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2' - フルオロ - 2 - ((1S, 2S) - 2 - メチルシクロペンチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパン酸又は (3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2' - フルオロ - 2 - ((1R, 2R) - 2 - メチルシクロペンチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパン酸又は (3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2' - フルオロ - 2 - ((1R, 2S) - 2 - メチルシクロペンチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパン酸又は (3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2' - フルオロ - 2 - ((1S, 2R) - 2 - メチルシクロペンチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパン酸 (66. 56)。実施例7に記載の方法と類似の方法に従って、66. 56M及び8. 4から66. 56を調製した。MS ESI (pos.) m/e: 503. 2 (M+H)⁺、520. 3 (M+H₂O)⁺、525. 3 (M+Na)⁺。

20

30

【1312】

(実施例66. 57)

66. 56のジアステレオマー (66. 57)。実施例66. 56に記載の方法と類似の方法に従って、66. 56L及び8. 4に由来するクロロメチル化合物から、実施例66. 57を調製した。MS ESI (pos.) m/e: 503. 2 (M+H)⁺、520. 3 (M+H₂O)⁺、525. 3 (M+Na)⁺。

40

【1313】

(実施例66. 58)

66. 56及び66. 57のジアステレオマー (66. 58)。実施例66. 56に記載の方法と類似の方法に従って、66. 56I及び8. 4に由来するクロロメチル化合物から、実施例66. 58を調製した。MS ESI (pos.) m/e: 503. 2 (M+H)⁺、520. 3 (M+H₂O)⁺、525. 3 (M+Na)⁺。

【1314】

50

(実施例 66. 59)

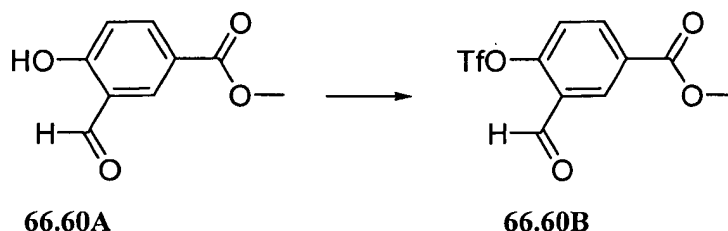
66. 56、66. 57、及び 66. 58 のジアステレオマー (66. 59)。実施例 66. 56 に記載の方法と類似の方法に従って、66. 56 J 及び 8. 4 に由来するクロロメチル化合物から、実施例 66. 59 を調製した。MS ESI (pos.) m/e: 503. 2 (M+H)⁺、520. 3 (M+H₂O)⁺、525. 3 (M+Na)⁺。

【1315】

(実施例 66. 60)

【1316】

【化 479】



10

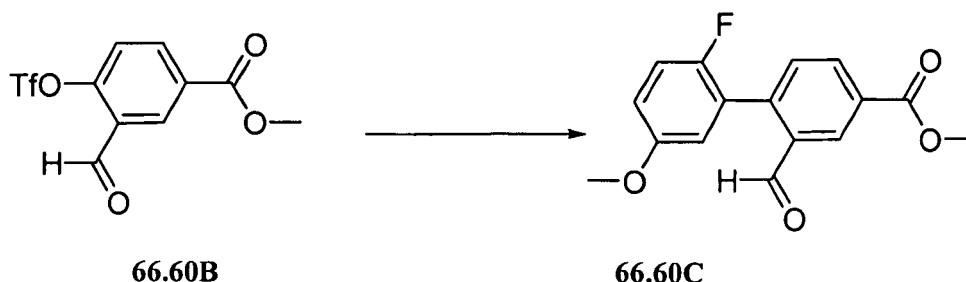
【1317】

メチル 3-ホルミル-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート (66. 60B)。TEA (6. 81 mL、48. 8 mmol) 及び N, N-ジメチルピリジン-4-アミン (0. 298 g、2. 44 mmol) を、メチル 3-ホルミル-4-ヒドロキシベンゾエート (Aldrich から市販) (4. 40 g、24. 4 mmol) の DCM (26 mL) 溶液に添加した。得られた混合物を 20 分間室温で攪拌し、次いで N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (9. 60 g、26. 9 mmol) を一度に添加した。次いで、混合物を 30 分間室温で攪拌した。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (シリカゲル、1:1 EtOAc/ヘキサン)、収率 99% で無色の油として 66. 60B (7. 57 g) を得た。

20

【1318】

【化 480】



30

【1319】

メチル 2'-フルオロ-2-ホルミル-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66. 60C)。1, 2-ジメトキシエタン (DME) (75 mL) 中の、メチル 3-ホルミル-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート (66. 60B) (7. 57 g、24. 2 mmol)、2-フルオロ-5-メトキシフェニル硼酸 (Aldrich から市販) (12. 4 g、72. 7 mmol)、炭酸セシウム (27. 6 g、84. 9 mmol)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (2. 80 g、2. 42 mmol) を、室温にて N₂ で脱気した。混合物を 95℃ で 9 時間加熱した。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (シリカゲル、1:19 EtOAc/ヘキサン)、収率 56% で白色固体として 66. 60C (2. 9 g) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9. 88 (dd, J = 4 Hz, 1H), 8. 45 (s, 1H),

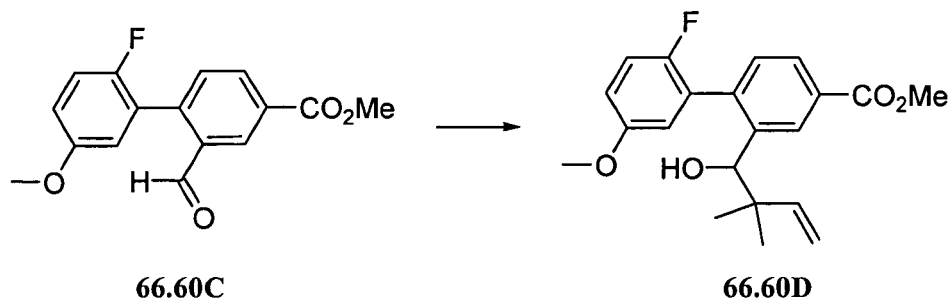
40

50

8.28 (m, 1H), 7.69 (d, $j = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7.29 (t, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 7.08 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)。

【1320】

【化481】



10

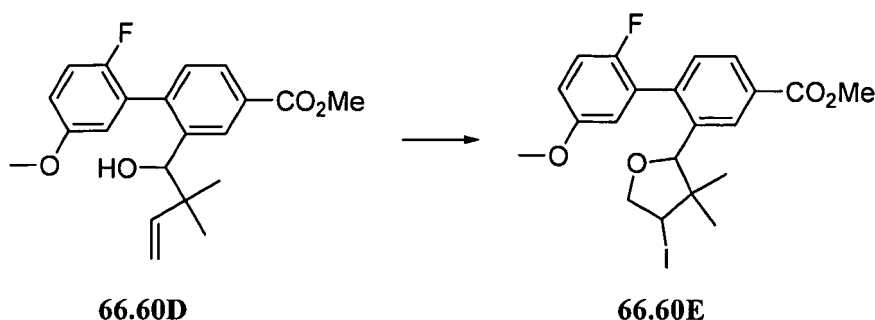
【1321】

メチル2'-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-ブテニル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(66.60D)。DMF(8mL)中の66.60C(0.38g、1.3mmol)、1-ブロモ-3-メチルブター-2-エン(Aldrichから市販)(0.31mL、2.6mmol)及びヨウ化ナトリウム(0.40g、2.6mmol)混合物に、インジウム(0.30g、2.6mmol)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次いで更に1-ブロモ-3-メチルブター-2-エン(100mg)及びインジウム(100mg)を添加し、混合物を更に1時間室温で攪拌した。反応を水(20mL)でクエンチし、EtOAc(200mL)で抽出した。有機相を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(シリカゲル、1:4 EtOAc/ヘキサン)、収率94%で生成物(66.60D)を得た。

20

【1322】

【化482】



30

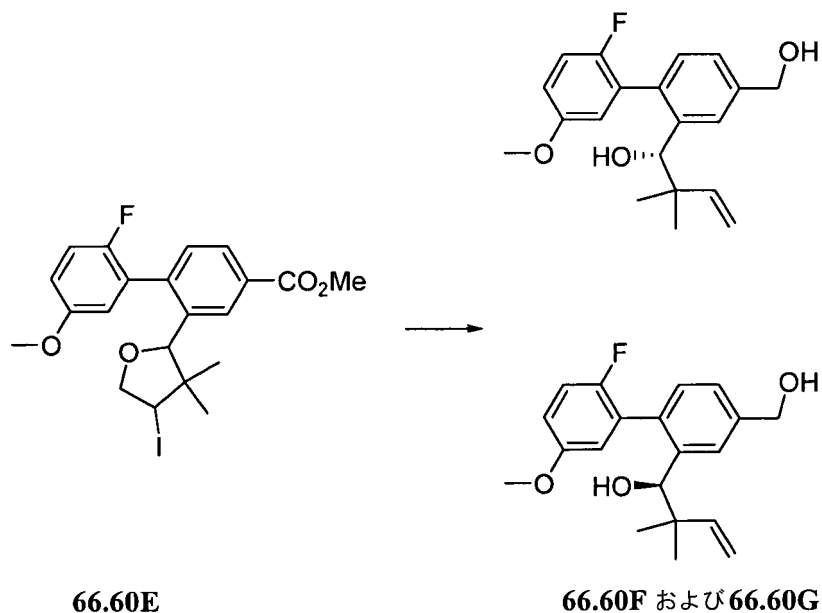
【1323】

メチル2'-フルオロ-2-(3-ヨード-2,2-ジメチルシクロペンチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(66.60E)。ACN(2mL)中のNaHCO₃(0.035g、0.42mmol)及び66.60D(0.050g、0.14mmol)混合物に、ヨウ素(0.12g、0.49mmol)を添加した。次いで、混合物を室温で16時間攪拌した。次に、混合物を0.2MのNa₂S₂O₃溶液に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機相を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過した。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(シリカゲル、1:19 EtOAc/ヘキサン)、収率84%で66.60Eの白色固体を得た。

40

【1324】

【化 4 8 3】



10

【1 3 2 5】

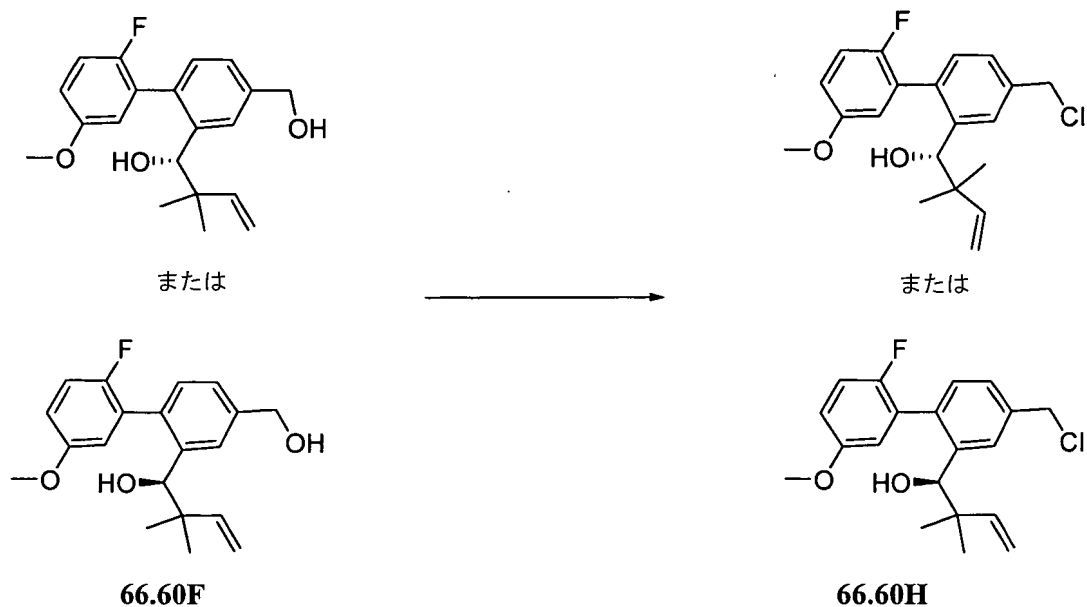
(1S)-1-(2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-3-ブテン-1-オール (66.60F) 及び (1R)-1-(2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-3-ブテン-1-オール (66.60G)。THF (12 mL) 中の 66.60E (0.460 g、0.950 mmol) 混合物に、LAH (0.108 g、2.85 mmol) を添加し、混合物を 45 分間室温で攪拌した。次いで、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機相を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過した。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (シリカゲル、1:2 EtOAc/ヘキサン)、ラセミ生成物を得、これをキラルクロマトグラフィー (カラム: OD-H; 溶媒: 6% i-PrOH/ヘキサン) により分離して、66.60F (72 mg) (保持時間 = 12.9 分) 及び 66.60G (74 mg) (保持時間 = 18.2 分) を得た。

20

30

【1 3 2 6】

【化 4 8 4】



40

50

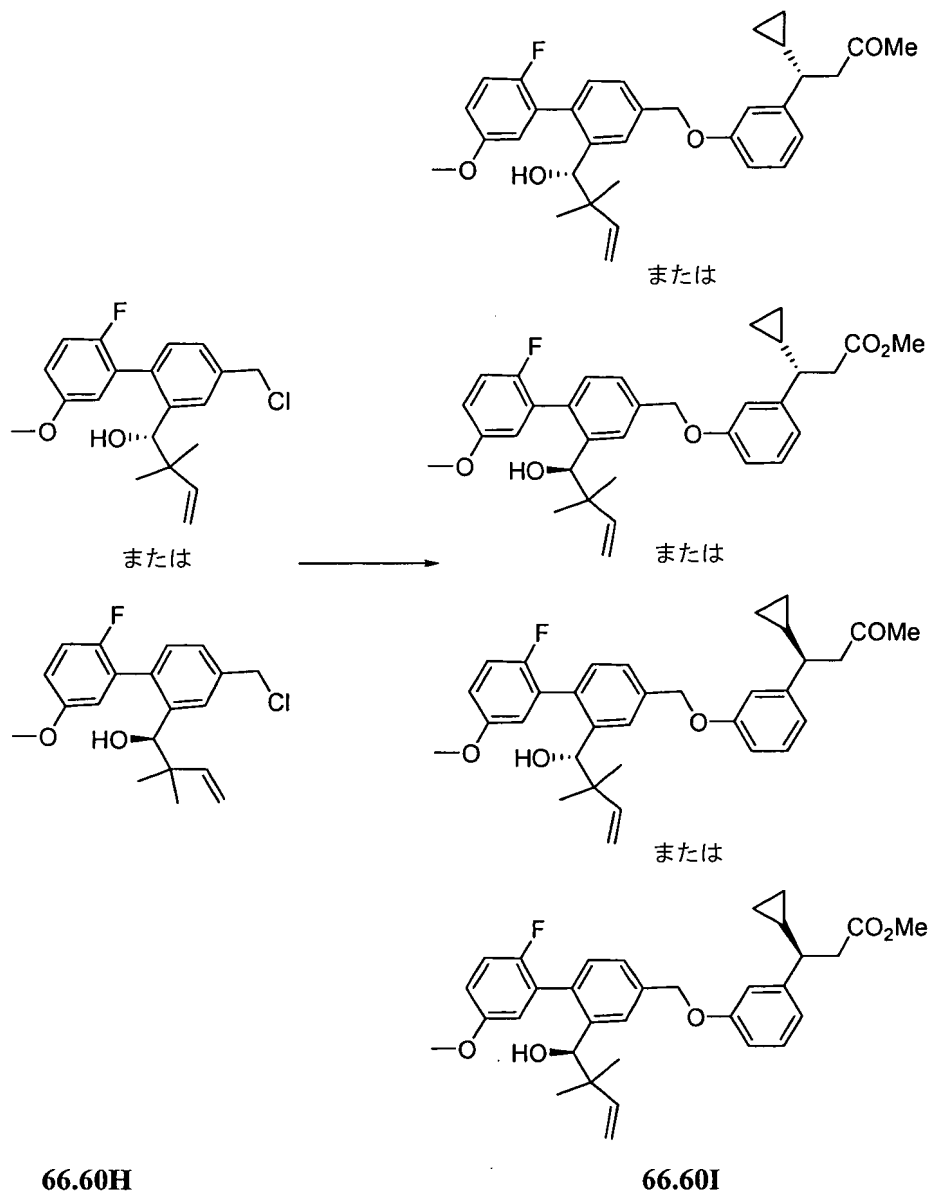
【1327】

(1S)-1-(4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-3-ブテン-1-オール又は(1R)-1-(4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-3-ブテン-1-オール(66.60H)。塩化チオニル(0.27g、2.2mmol)を、66.60F(0.074g、0.22mmol)のDCM(2mL)溶液に添加し、混合物を40分間室温で攪拌した。溶媒を除去した後、66.60Hを得た。

【1328】

【化485】

10



20

30

40

【1329】

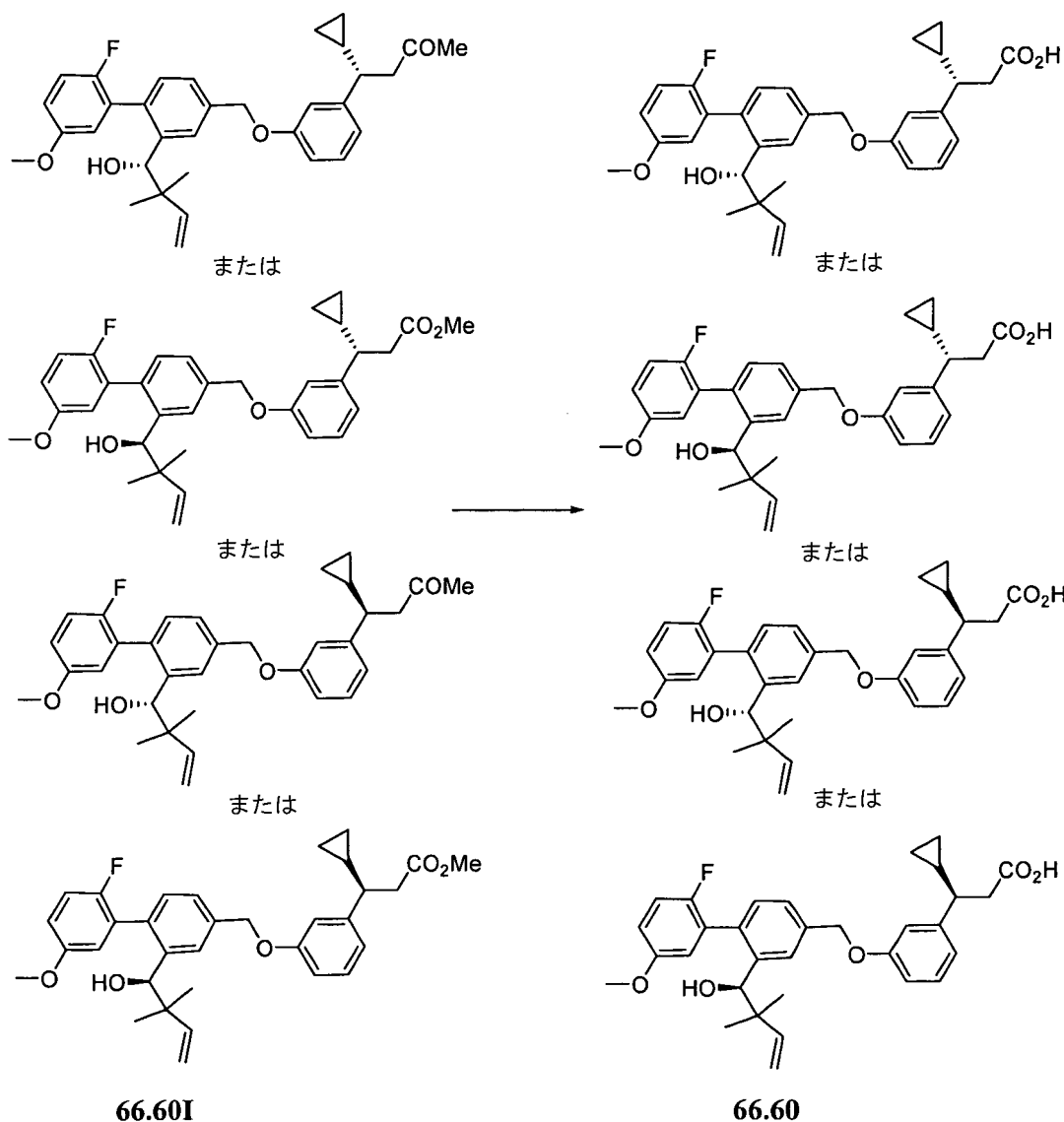
(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-((1S)-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-ブテニル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸メチルエステル又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-((1R)-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-ブテニル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸メチルエステル又は(

50

(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-((1S)-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-ブテニル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸メチルエステル又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-((1R)-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-ブテニル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸メチルエステル(66.60I)。DMF(1.5mL)中の8.4(0.019g、0.087mmol)、66.60H(0.019g、0.054mmol)及びCs₂CO₃(0.035g、0.11mmol)混合物を、室温で一晩攪拌した。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(シリカゲル、1:6 EtOAc/ヘキサン)、66.60I(30mg)を得た。

【1330】

【化486】



【1331】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-((1S)-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-ブテニル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-((1R)-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-ブテニル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-

4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-(2'-フルオロ-2-((1S)-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-ブテニル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-(2'-フルオロ-2-((1R)-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-ブテニル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.60)。60.60I(0.030g、0.056mmol)、NaOH(水溶液、10%)(0.6mL)及びEtOH(2mL)の混合物を、16時間室温で攪拌した。生成物を逆相HPLCにより精製して、66.60(7mg)を得た。MS ESI(neg.)m/e:517(M-H)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.64(d, 1H), 7.42(m, 1H), 7.18-7.23(m, 2H), 7.03(m, 1H), 6.76(m, 1H), 5.78(m, 1H), 5.16(s, 2H), 5.03(m, 2H), 3.81(m, 3H), 2.64-2.83(m, 2H), 2.34(m, 1H), 1.27(m, 1H), 1.05(m, 1H), 0.84(s, 3H), 0.79(s, 3H), 0.59(m, 1H), 0.46(m, 1H), 0.29(m, 1H), 0.17(m, 1H)。

【1332】

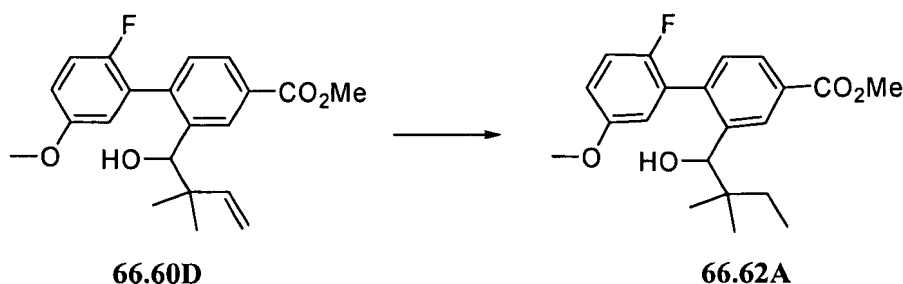
(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-(2'-フルオロ-2-((1S)-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-ブテニル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-(2'-フルオロ-2-((1R)-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-ブテニル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-(2'-フルオロ-2-((1S)-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-ブテニル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-(2'-フルオロ-2-((1R)-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-ブテニル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.61)。60.60Iに関して記載したアルキル化及び加水分解条件を用いて66.60H及び8.4から実施例66.61を調製した。生成物を逆相HPLCにより精製して、66.61(6mg)を得た。MS ESI(neg.)m/e:517(M-H)⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 7.40(d, 1H), 7.33(m, 1H), 7.10-7.40(m, 3H), 6.79-6.89(m, 5H), 5.76(m, 1H), 5.14(s, 2H), 4.74(m, 2H), 3.79(s, 3H), 2.64-2.77(m, 2H), 2.32(m, 1H), 1.03(m, 1H), 0.82(s, 3H), 0.72(s, 3H), 0.57(m, 1H), 0.38(m, 1H), 0.28(m, 1H), 0.11(m, 1H)。

【1333】

(実施例66.62)

【1334】

【化487】



10

20

30

40

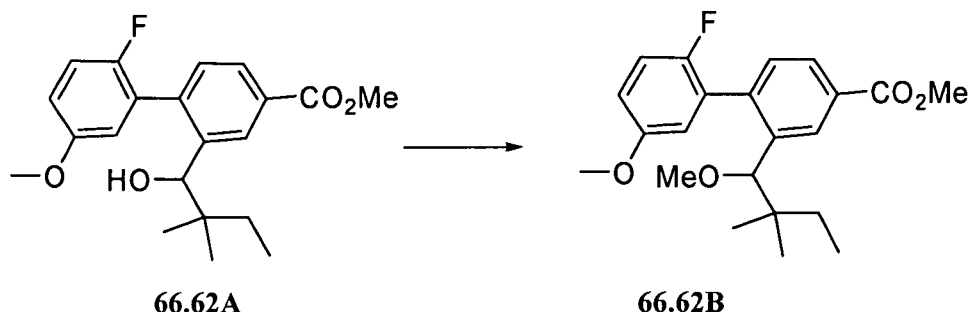
50

【1335】

メチル 2'-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66.62A)。66.60D (0.453 g, 1.26 mmol) の MeOH (10 mL) 溶液 (N₂ で脱気) に、パラジウム炭素 (0.135 g, 1.26 mmol) を添加した。得られた混合物を 18 時間 H₂ 下にて室温で攪拌した。次いで、反応混合物をシリカゲルを通して濾過した。溶媒を除去した後、無色の油として 66.62A (394 mg) を得た。

【1336】

【化488】

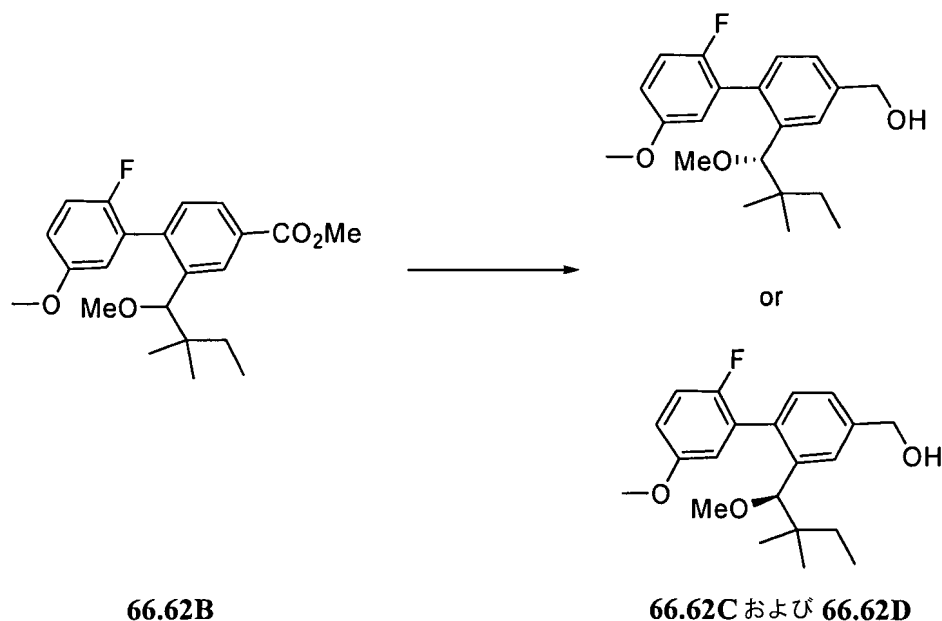


【1337】

メチル 2-(2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)ブチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (66.62B)。66.62A (0.39 g, 1.1 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、NaH (0.034 g, 1.4 mmol) を添加した。混合物を 10 分間室温で攪拌し、次いでヨードメタン (0.20 mL, 3.2 mmol) を添加した。混合物を 60 分間室温で攪拌し、次いでそれを EtOAc で希釈し、水及び塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (シリカゲル、1:9 EtOAc/ヘキサン)、収率 64% で無色の油として 66.62B (260 mg) を得た。

【1338】

【化489】



【1339】

(2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)ブチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル) メタノール及び (2-

10

20

30

40

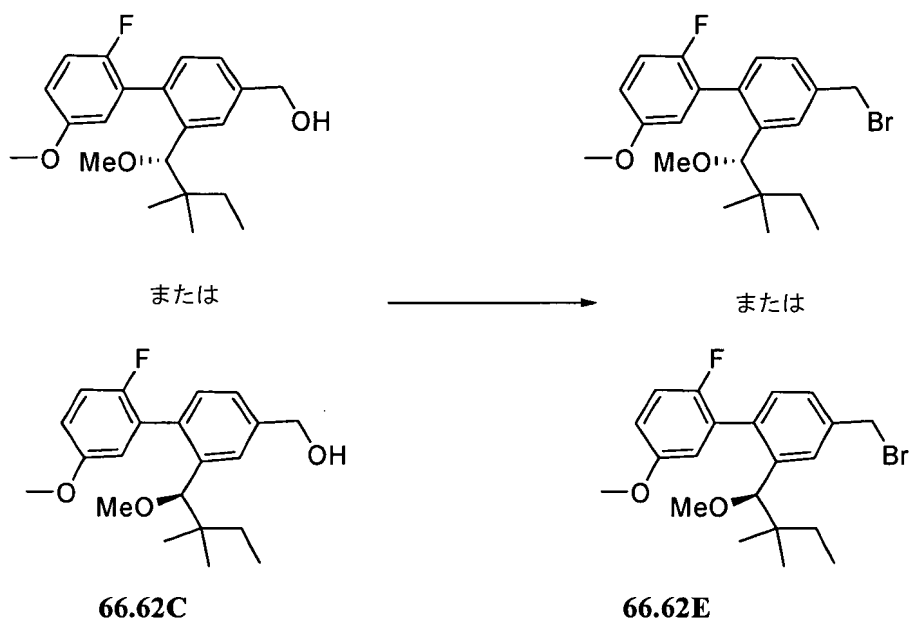
50

((1R) - 2, 2-ジメチル-1-(メチルオキシ)ブチル) - 2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル) メタノール (66. 62C及び66. 62D)。66. 62B (0. 26 g、0. 69 mmol) のTHF (4 mL) 溶液に、LAH (0. 026 g、0. 69 mmol) を添加した。得られた混合物を10分間室温で攪拌し、水に注ぎ、EtOAcで抽出した。まとめた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(シリカゲル、1:6 EtOAc/ヘキサン)、無色の油としてラセミ生成物 (157 mg) を得、これをキラルクロマトグラフィー (カラム: OD; 溶媒: 6% i-PrOH/ヘキサン) により分離して、66. 62C (68 mg) (保持時間 = 11. 8分) 及び66. 62D (70 mg) (保持時間 = 15. 1分) を得た。

10

【1340】

【化490】



20

30

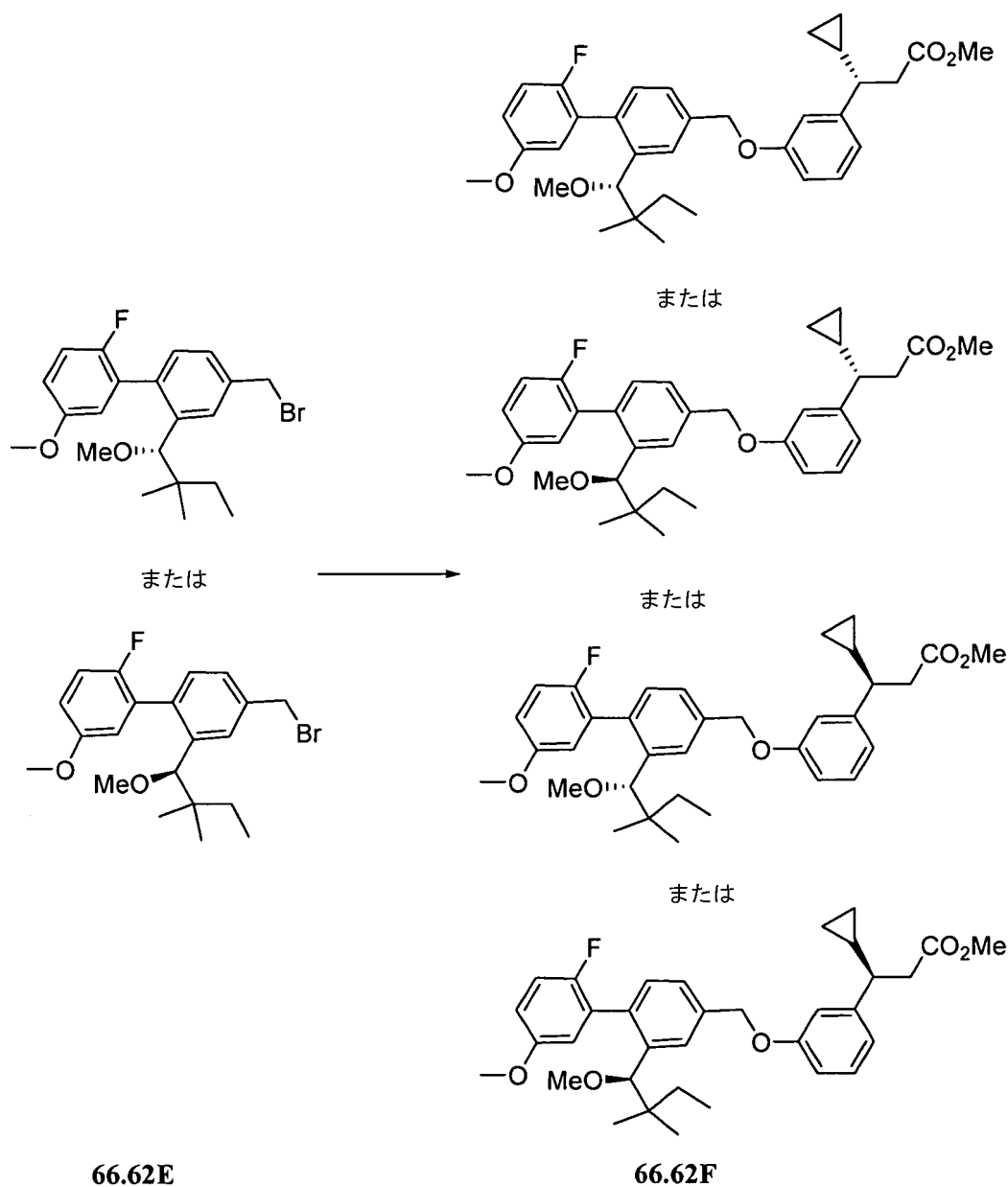
【1341】

4-(ブロモメチル)-2-((1S)-2, 2-ジメチル-1-(メチルオキシ)ブチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル又は4-(ブロモメチル)-2-((1R)-2, 2-ジメチル-1-(メチルオキシ)ブチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル (66. 62E)。66. 62C (0. 070 g、0. 20 mmol) のTHF (2 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (0. 11 g、0. 40 mmol) 及び1-ブロモピロリジン-2, 5-ジオン (0. 072 g、0. 40 mmol) を添加した。得られた混合物を10分間室温で攪拌した。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(シリカゲル、1:6 EtOAc/ヘキサン)、66. 62E (73 mg) を得た。

40

【1342】

【化 4 9 1】



【1343】

メチル (3S) - 3-シクロプロピル-3- (3- ((2- ((1S) - 2, 2-ジメチル-1- (メチルオキシ) ブチル) - 2'-フルオロ-5'- (メチルオキシ) - 1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3S) - 3-シクロプロピル-3- (3- ((2- ((1R) - 2, 2-ジメチル-1- (メチルオキシ) ブチル) - 2'-フルオロ-5'- (メチルオキシ) - 1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3R) - 3-シクロプロピル-3- (3- ((2- ((1S) - 2, 2-ジメチル-1- (メチルオキシ) ブチル) - 2'-フルオロ-5'- (メチルオキシ) - 1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3R) - 3-シクロプロピル-3- (3- ((2- ((1R) - 2, 2-ジメチル-1- (メチルオキシ) ブチル) - 2'-フルオロ-5'- (メチルオキシ) - 1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート (66.62F)。DMF (2 mL) 中の 8.4 (0.018 g、0.082 mmol)、66.62E (0.024 g、0.059 mmol)、及び Cs₂CO₃ (0.038 g、0.12 mmol) 混合物を、2

10

20

30

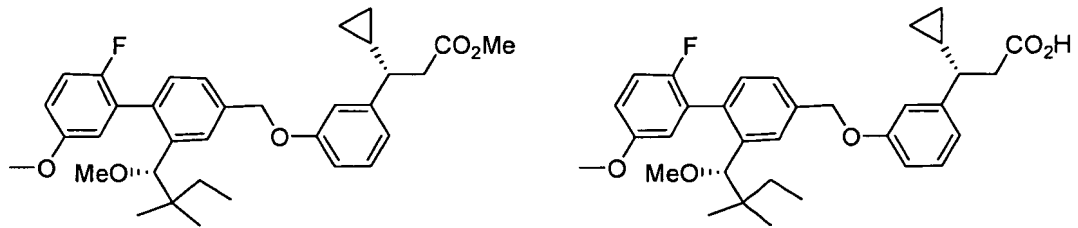
40

50

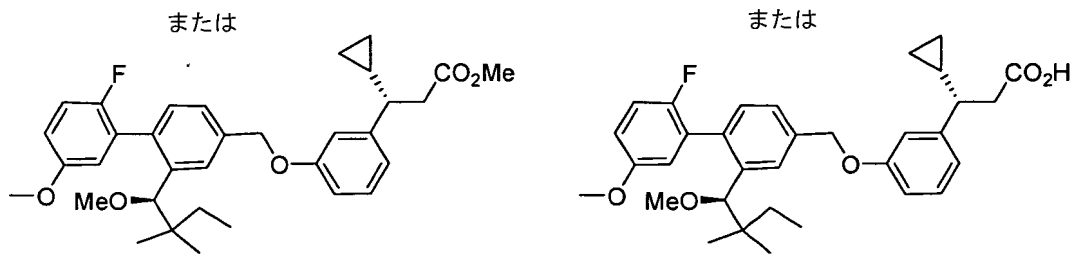
時間室温で攪拌した。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して（シリカゲル、1：6 EtOAc／ヘキサン）、66.62F（25mg）を得た。

【1344】

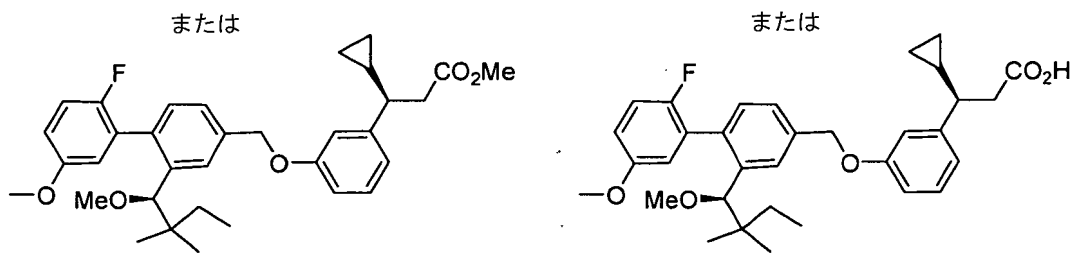
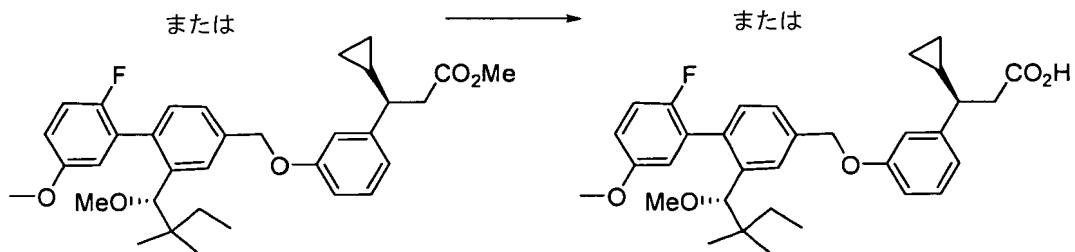
【化492】



10



20



66.62F

66.62

30

【1345】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)ブチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)ブチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)ブチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)ブチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.62)。66.62F(0.025g、0.044mmol)、NaOH(水溶液、10%)(1mL)及びEtOH(3mL)の混合物を、2.5時間室温で攪

40

50

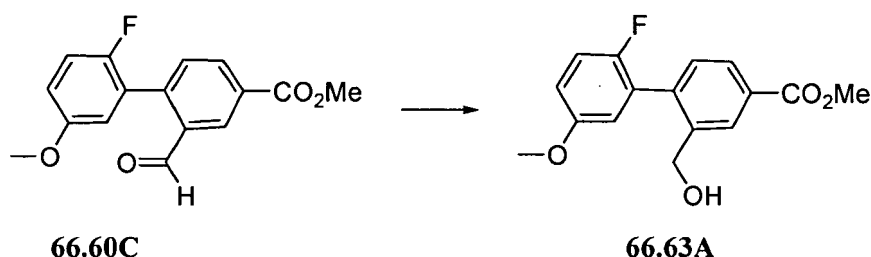
拌した。溶媒を除去した後、混合物を1N HClでpH 3～5に酸性化し、EtOAc (120mL)で抽出した。有機相を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過して溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(シリカゲル、1:6 MeOH/DCM)、66.62 (6.4mg)。MS ESI (neg.) m/e: 533 (M-H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.57 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.08–7.23 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.84–6.90 (m, 4H), 6.75 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.06–4.29 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.23–3.29 (m, 3H), 2.78–2.80 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 1.27 (m, 2H), 1.07 (m, 2H), 1.03 (m, 1H), 0.71 (s, 3H), 0.60 (m, 3H), 0.49 (m, 3H), 0.44 (m, 1H), 0.30 (m, 1H), 0.18 (m, 1H)。

【1346】

(実施例66.63)

【1347】

【化493】

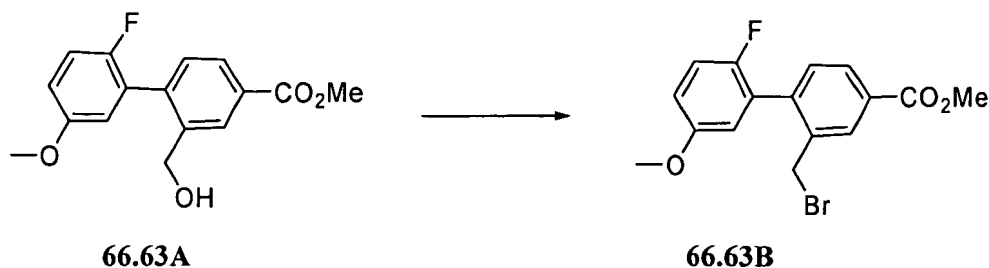


【1348】

メチル2'-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(66.63A)。テトラヒドロホウ酸ナトリウム(Aldrichから入手可能)(0.656g、17.3mmol)を少しずつ(portion by portion)ゆっくりとMeOH(20mL)中の66.60C(1.00g、3.47mmol)に添加した。得られた混合物を25分間室温で攪拌した。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(シリカゲル、1:2 EtOAc/ヘキサン)、収率72%で60.63A(725mg)を得た。

【1349】

【化494】



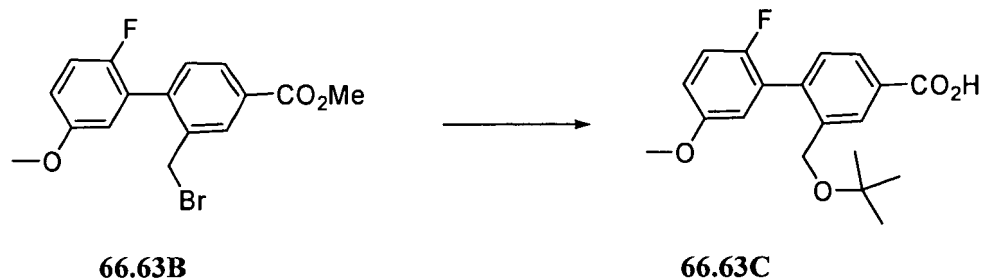
【1350】

メチル2-(ブロモメチル)-2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(66.63B)。66.63A(0.725g、2.50mmol)及びトリフェニルホスフィン(2.62g、9.99mmol)のTHF(20mL)溶液に、少しずつ1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン(Aldrichから入手可能)(1.78g、9.99mmol)を添加した。得られた混合物を20分間室温で攪拌した。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより

精製して（シリカゲル、1：9 EtOAc／ヘキサン）、収率100%で60.63B（882mg）を得た。

【1351】

【化495】



10

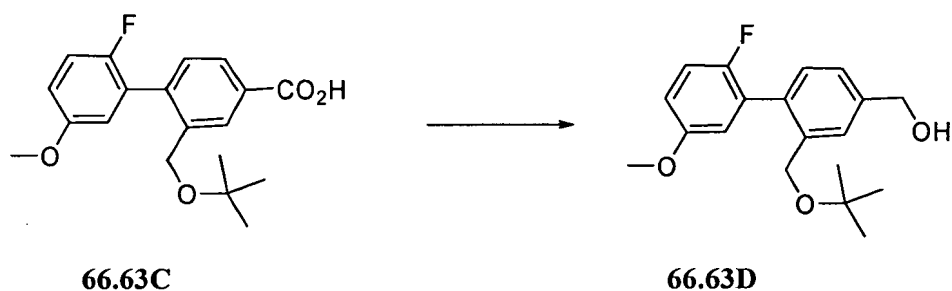
【1352】

2-((1,1-ジメチルエチル)オキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸(66.63C)。DMF(6mL)中の、66.63B(0.245g、0.69mmol)及びナトリウム2-メチルプロパン-2-オレート(0.20g、2.1mmol)混合物を、28分間室温で攪拌した。混合物を1N HClでpH3~4に酸性化し、次いでEtOAc(100mL)で抽出した。有機相を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して（シリカゲル、1：4 EtOAc／ヘキサン）、収率20%で60.63B(49mg)を得た。

20

【1353】

【化496】



30

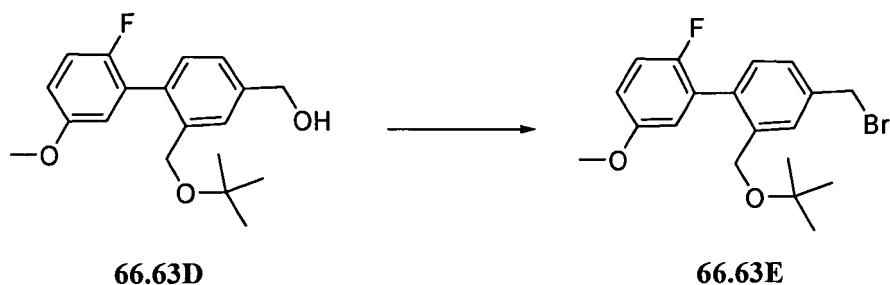
【1354】

(2-((1,1-ジメチルエチル)オキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(66.63D)。LAH(0.15mL、0.15mmol)を、66.63C(0.049g、0.15mmol)のTHF(2mL)溶液に添加した。得られた混合物を10分間室温で攪拌し、塩水(5mL)にゆっくりと注いだ。混合物をEtOAc(2×50mL)で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過した溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して（シリカゲル、1：2 EtOAc／ヘキサン）、60.63D(6mg)を得た。

40

【1355】

【化497】



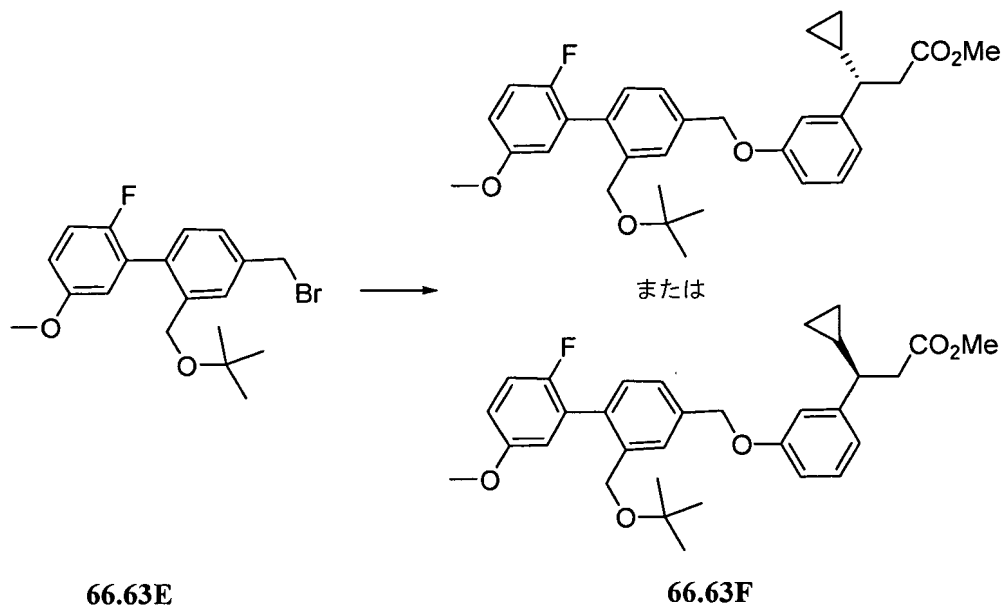
50

【1356】

4-(ブロモメチル)-2-((1,1-ジメチルエチル)オキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(66.63E)。66.63Bの合成のために記載した手順と類似の手順を用いてブロモメチル化合物66.63Eを調製した。

【1357】

【化498】

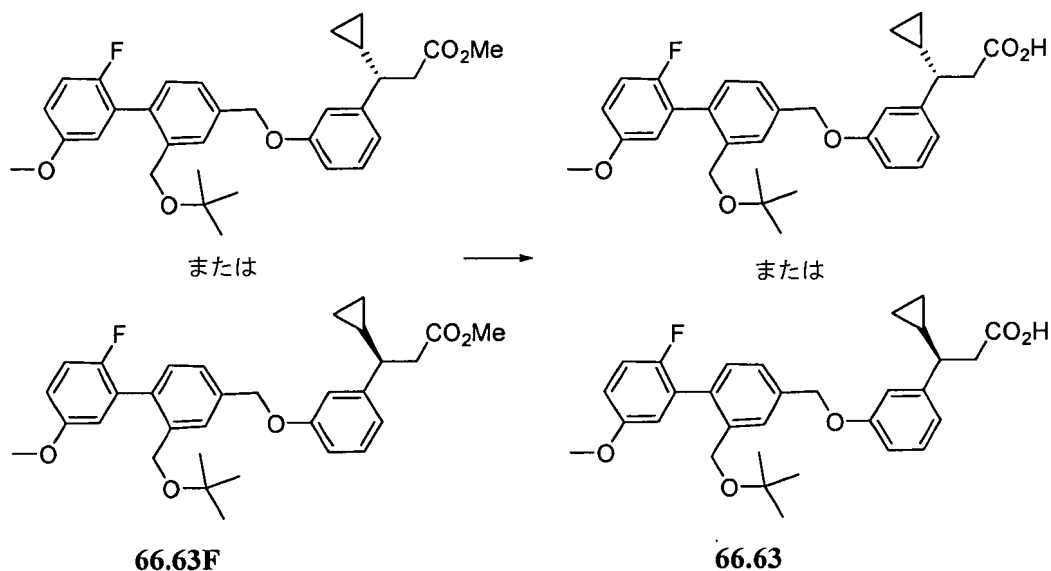


【1358】

メチル(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1,1-ジメチルエチル)オキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート又はメチル(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1,1-ジメチルエチル)オキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート(66.63F)。DMF(1mL)中の、8.4(0.0046g、0.021mmol)、66.63E(0.0061g、0.016mmol)及びCs₂CO₃(0.010g、0.032mmol)混合物を、3時間室温で攪拌した。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(シリカゲル、1:4 EtOAc/ヘキサン)、60.63F(6mg)を得た。

【1359】

【化 4 9 9】



10

【1 3 6 0】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1,1-ジメチルエチル)オキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1,1-ジメチルエチル)オキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.63)。66.62で用いたものと類似の手順を用いて66.63Fを66.63に変換した。MS ESI (neg.) m/e: 505 (M-H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.53 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.23-7.24 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.84-6.92 (m, 4H), 6.79 (m, 1H), 5.18 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.20 (m, 1H), 1.10 (s, 9H), 0.90 (m, 1H), 0.60 (m, 1H), 0.49 (m, 1H), 0.34 (m, 1H), 0.20 (m, 1H)。

20

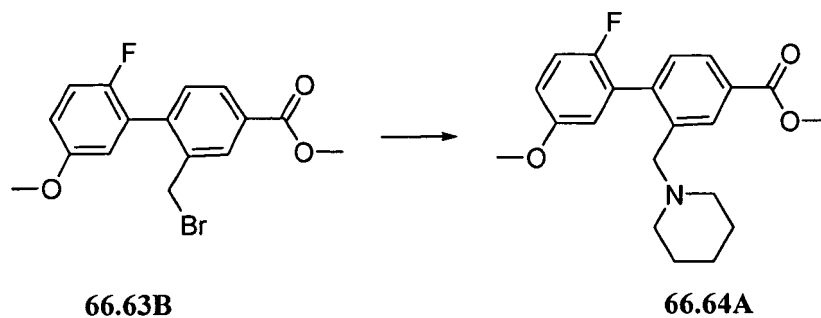
30

【1 3 6 1】

(実施例 66.64)

【1 3 6 2】

【化 5 0 0】



40

【1 3 6 3】

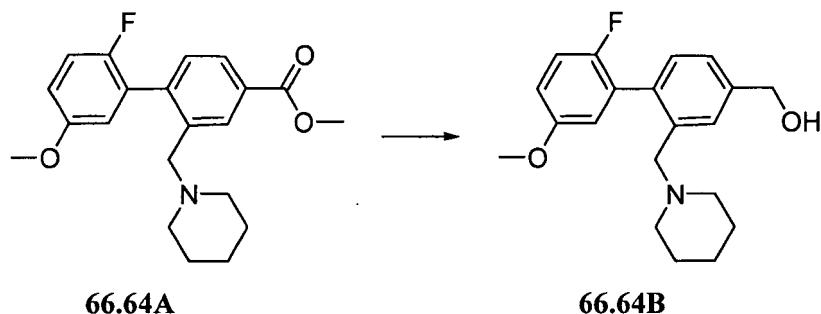
メチル 2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(1-ピペリジニルメチル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(66.64A)。ピペリジン(Aldrichから市販)(0.038g、0.44mmol)を、66.63B(0.13g、0.37mmol)のDMSO(3mL)溶液に添加した。次いで、Cs₂CO₃(0.

50

18 g、0.55 mmol) を反応物に添加し、それを室温で1時間攪拌した。EtOAc (100 mL) を添加し、有機相を水及び塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(シリカゲル、1:1 EtOAc/ヘキサン)、収率76%で66.64A (100 mg) を得た。MS ESI (pos.) m/e: 358 (M+H)⁺。

【1364】

【化501】



10

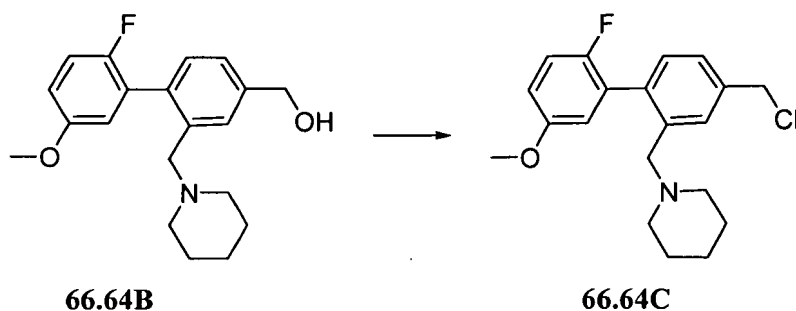
【1365】

(2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(1-ピペリジニルメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(66.64B)。LAH(1.0MのTHF溶液)(0.55 mL、0.55 mmol)を、66.64A(0.098 g、0.27 mmol)のTHF(5 mL)溶液に添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次いでそれをEtOAcで希釈し、水及び塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を除去した後、収率100%で無色の油として66.64Bを得た。

20

【1366】

【化502】



30

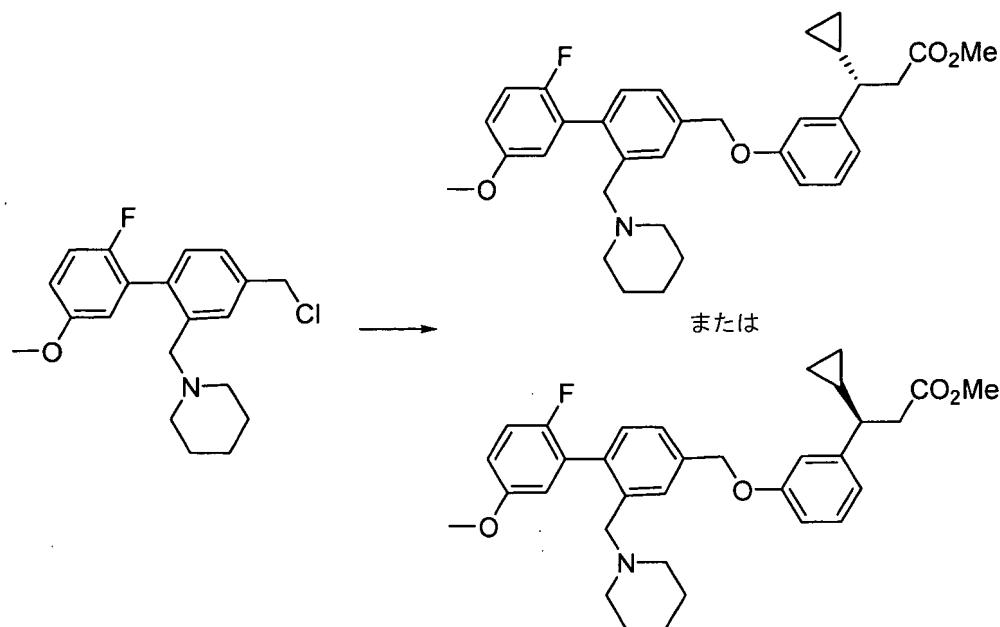
【1367】

1-((4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)メチル)ピペリジン(66.64C)。塩化チオニル(0.066 g、0.56 mmol)を66.64B(0.023 g、0.070 mmol)のDCM(1 mL)溶液に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を除去した後、収率100%で66.64Cを得た。

40

【1368】

【化503】



66.64C

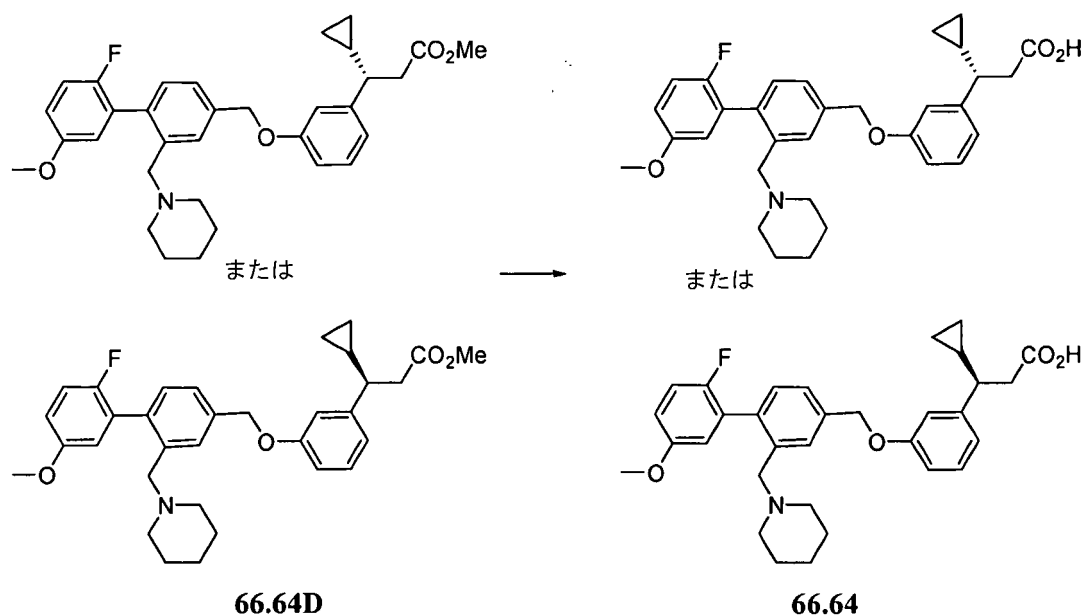
66.64D

【1369】

メチル (3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 2 - (1 - ピペリジニルメチル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 2 - (1 - ピペリジニルメチル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート (66.64D)。66.63Fを調製するために用いたものと類似の手順を用いて化合物66.64Dを調製した。

【1370】

【化504】



66.64D

66.64

【1371】

(3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 2 - (1 - ピペリジニルメチル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート

10

20

30

40

50

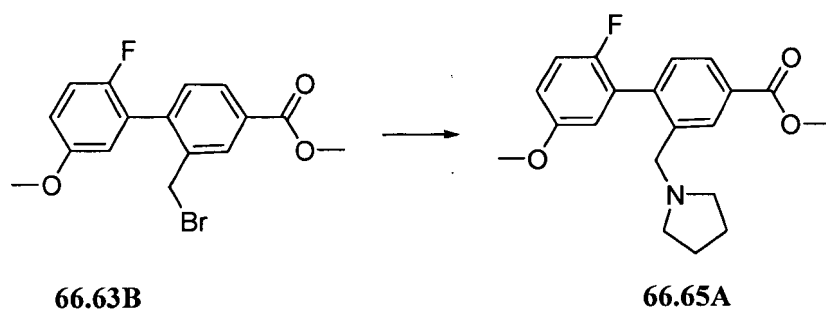
オキシ) フェニル) プロパン酸又は (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 2 - (1 - ピペリジニルメチル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパン酸 (66. 64)。66. 64 D (0. 039 g、0. 073 mmol)、NaOH (水溶液、10%) (0. 6 mL) 及び EtOH (2 mL) の混合物を室温で一晩攪拌した。得られた生成物を逆相 HPLC により精製した。溶媒を除去した後、66. 64 (TFA 塩) を得た (26 mg)。MS ESI (neg.) m/e : 516 (M-H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9. 20 (m, 1H), 7. 87 (s, 1H), 7. 64 (d, 1H), 7. 40 (d, 1H), 7. 21 - 7. 31 (m, 2H), 7. 07 (m, 1H), 6. 86 - 6. 96 (m, 4H), 5. 19 (s, 2H), 4. 04 - 4. 40 (m, 2H), 3. 10 - 3. 31 (m, 2H), 2. 66 (m, 3H), 1. 62 (m, 5H), 1. 25 (m, 1H), 1. 00 (m, 1H), 0. 50 (m, 1H), 0. 24 - 0. 29 (m, 1H), 0. 10 (m, 1H)。

【1372】

(実施例 66. 65)

【1373】

【化505】

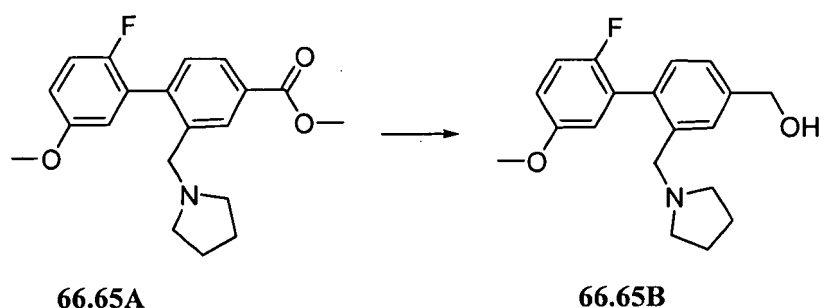


【1374】

メチル 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 2 - (1 - ピロリジニルメチル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボキシレート (66. 65 A)。ピペリジンの代わりにピロリジンを用いて、66. 64 A に用いたものと類似の手順を用いて化合物 66. 65 A を合成した。MS ESI (pos.) m/e : 344 (M+H)⁺。

【1375】

【化506】



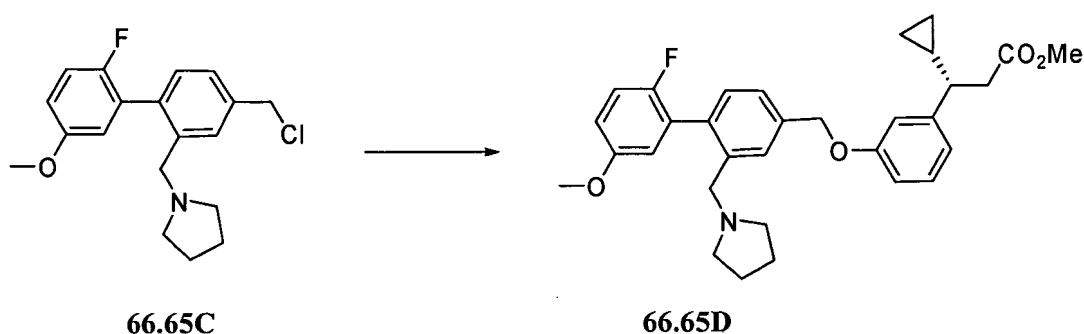
【1376】

(2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 2 - (1 - ピロリジニルメチル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メタノール (66. 65 B)。66. 64 B に用いたものと類似の手順を用いて化合物 66. 65 B を合成した。

【1377】

1-((4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)メチル)ピロリジン(66.65C)。66.64Cに用いたものと類似の手順を用いて化合物66.65Cを合成した。

【化 5 0 8】



メチル(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(1-ピロリジニルメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート又はメチル(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(1-ピロリジニルメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート(66.65D)。66.64Dに用いたものと類似の手順を用いて化合物66.65Dを合成した。

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(1-ピロリジニルメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(1-ピロリジニルメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.65)。66.64に用いたものと類似の手順を用いて実施例66.65を合成した。溶媒を除去した後、41mgの66.65(TFA塩)を得た。MS ESI(neg.)m/e:502(M-H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.68(m, 1H), 7.83(s, 1H), 7.60(m, 1H), 7.39(m, 1H), 7.21-7.30(m, 2H), 7.07(m, 1H), 6.86-6.96(m, 4H), 5.17(s, 2H), 4.04-4.40(m, 2H), 3.34(m, 2H), 2.59-2.70(m, 4H), 2.27(m, 1H), 1.79(m, 4H), 1.00(m, 1H), 0.50(m, 1H), 0.24(m, 2H), 0.10(m, 1H)。

【 1 3 8 2 】

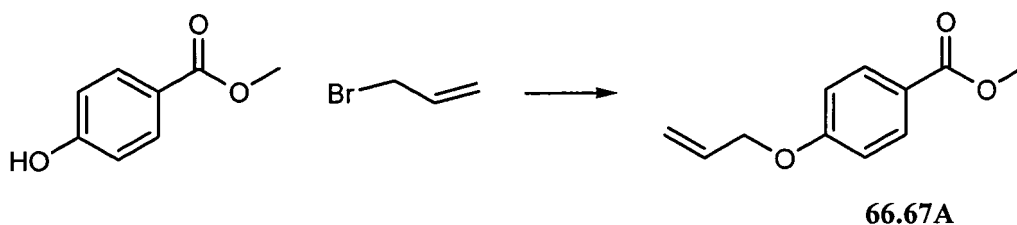
(3S)-3-(3-(3-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)ベンジルオキシ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸又は(3R)-3-(3-(3-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)ベンジルオキシ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸(66.66)。スズキカップリング試薬として2-メトキシピリジン-4-イルボロン酸(A symchemから市販)を用いて、66.12で記載したのと同じ方法を用いてこの化合物を調製した。MS ESI(pos.) m/e: 498.2 (M+H)⁺。

【1383】

(実施例66.67)

【1384】

【化509】

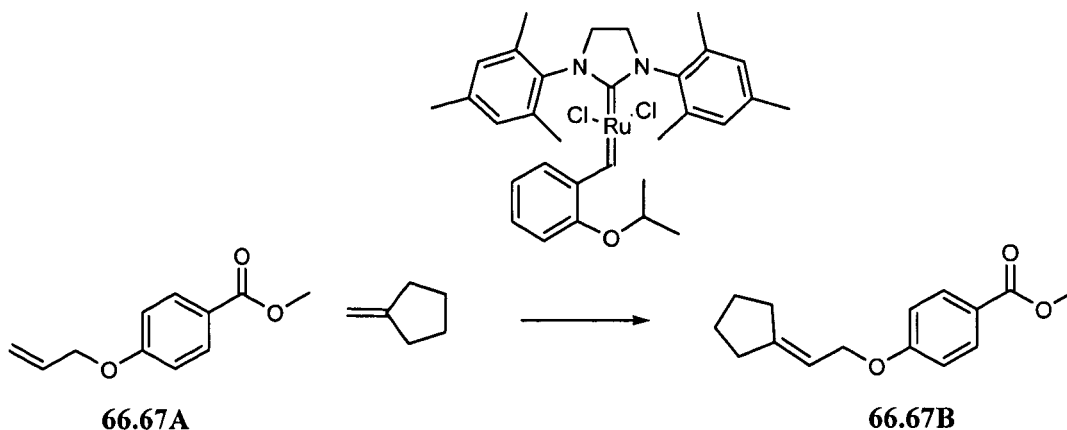


【1385】

メチル4-(アリルオキシ)ベンゾエート(66.67A)。DMSO(30.0mL)中の、4-ヒドロキシ安息香酸、メチルエステル(20.0g、131.0mmol)、臭化アリル(17.0g、138.0mmol)及び炭酸カリウム(45.0g、329.0mmol)の反応混合物を、室温で8時間攪拌した。EtOAc(150mL)を添加し、有機相を水(30×3mL)で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させた。溶媒を除去した。それにより得られた生成物は、更に精製することなく次の工程で用いるのに十分な品質であった(25.0g、収率99%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.91(2H, m), 6.86(2H, m), 5.98(1H, dt, J=17.2, 5.3Hz), 5.35(1H, dd, J=17.2, 1.6Hz), 5.24(1H, dd, J=10.6, 1.6Hz), 4.52(2H, d, J=5.5Hz), 3.81(3H, s)。

【1386】

【化510】



【1387】

メチル4-(2-シクロペンチリデンエトキシ)ベンゾエート(66.67B)。メチル4-(アリルオキシ)ベンゾエート 66.67A(3.00g、16.0mmol)及びメチレンシクロペンタン(1.9g、23.0mmol)のDCM(5.0mL)溶

10

20

30

40

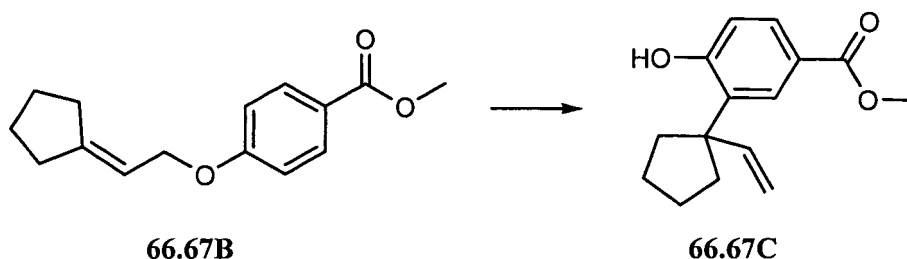
50

液に、室温のホペイダ・グラブス試薬（0.39 g、0.62 mmol）を添加した。得られた反応混合物を3回脱気し、窒素下にて55℃で一晩攪拌した。反応混合物をCombi Flashシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して（ヘキサン／EtOAc 95／5）、化合物66.67B（2.60 g、収率68%）。¹H NMR（500 MHz, CDCl₃） δ ppm 7.82–7.93（2H, m）, 6.80–6.88（2H, m）, 5.44–5.56（1H, m）, 4.47（2H, d, J=6.6 Hz）, 3.80（3H, s）, 2.20–2.31（4H, m）, 1.50–1.71（4H, m）。

【1388】

【化511】

10



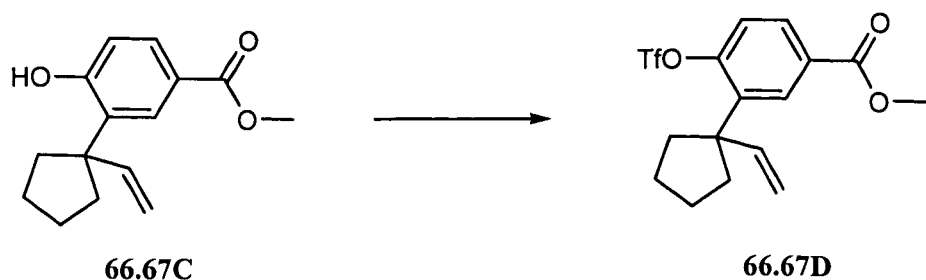
【1389】

メチル4-ヒドロキシ-3-(1-ビニルシクロペンチル)ベンゾエート（66.67C）。20 mLの封管内で、メチル4-(2-シクロペンチリデンエトキシ)ベンゾエート 66.67B（0.50 g、2.0 mmol）、N,N-ジエチルアニリン（3.2 mL、20 mmol）及びN,O-ビス（トリメチルシリル）アセトアミド（2.5 mL、10 mmol）の混合物を240℃で48時間加熱した。次いで反応物を室温に冷却し、エーテル（60 mL）を添加し、混合物をHCl（3 N、20 mL）で洗浄した。有機層を分離し、溶媒を除去した。残留物をMeOH（10 mL）及びHCl（3 N、2 mL）に溶解させ、室温で30分間攪拌した。エーテル（80 mL）を添加し、混合物をNaHCO₃（30 mL）及び塩水（15 mL）で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させた。濾過した後、溶媒を除去した。残留物をCombi Flashシリカゲルカラムにより精製し、ヘキサン／EtOAc（95／5）で溶出して、化合物66.67C（0.15 g、収率30%）を得た。¹H NMR（500 MHz, CDCl₃） δ ppm 7.90（1H, d, J=2.2 Hz）, 7.80（1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz）, 6.81（1H, d, J=8.3 Hz）, 5.99（1H, dd, J=17.6, 10.5 Hz）, 5.77（1H, s）, 5.18（1H, dd, J=10.5, 1.0 Hz）, 5.08（1H, d, J=17.6 Hz）, 3.82（3H, s）, 1.89–2.03（4H, m）, 1.56–1.78（4H, m）。MS ESI（neg.） m/e：245.1（M-H）⁺。

【1390】

【化512】

40



【1391】

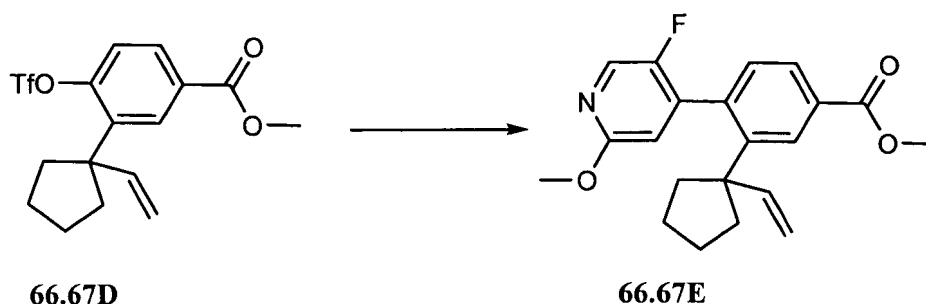
メチル4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-3-(1-ビニルシクロペンチル)ベンゾエート（66.67D）。メチル4-ヒドロキシ-3-(1-ビニルシクロペ

50

ンチル) ベンゾエート 66.67C (0.19 g、0.77 mmol) 及び触媒量の DMAP のピリジン (1.5 mL) 溶液に、0 °C のトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.17 mL、1.0 mmol) をゆっくりと添加した。添加後、反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。EtOAc (70 mL) を添加し、混合物をクエン酸 (15.0 mL、水中 1 M) 及び塩水 (20.0 mL) で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過した後、溶媒を除去した。初期生成物 66.67D は、次の工程で用いるのに十分であった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.06 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.16 (1H, s), 5.85 (1H, dd, J = 17.2, 10.6 Hz), 4.95 (1H, d, J = 10.6 Hz), 4.72 (1H, d, J = 17.2 Hz), 3.83 (3H, s), 2.12–2.28 (2H, m), 1.74–1.94 (2H, m), 1.66 (4H, m)。

【1392】

【化513】

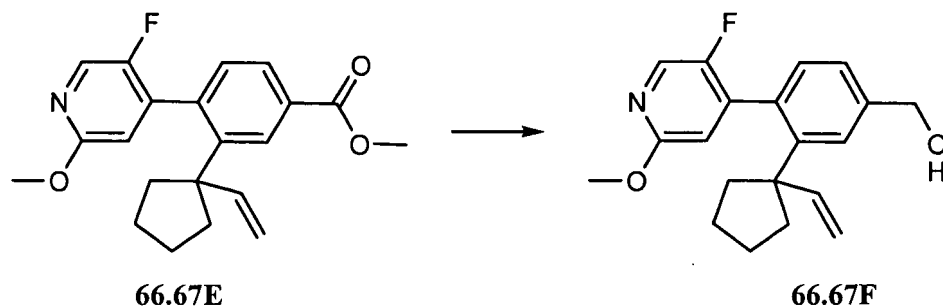


【1393】

メチル 4- (5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル) -3- (1-ビニルシクロペンチル) ベンゾエート (66.67E)。DMF (1.5 mL) 中のメチル 4- (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) -3- (1-ビニルシクロペンチル) ベンゾエート 66.67D (0.29 g、0.8 mmol)、5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イルボロン酸 (0.2 g、1.0 mmol) (Asymchem から市販)、リン酸カリウム (0.5 g、2.0 mmol)、S-phos (0.06 g、0.2 mmol) 及び酢酸パラジウム (0.02 g、0.08 mmol) の混合物を、窒素で 3 回パージした。得られた混合物を 90 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を Combi Flash シリカゲルにより精製し、ヘキサン/EtOAc (9/1) で溶出して、66.67E を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.20 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.00 (1H, s), 7.91 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.63 (1H, d, J = 4.9 Hz), 5.87 (1H, dd, J = 17.4, 10.5 Hz), 4.97 (1H, d, J = 10.5 Hz), 4.69 (1H, d, J = 17.4 Hz), 3.98 (3H, s), 3.85 (3H, s), 2.00–2.20 (1H, m), 1.80–1.96 (1H, m), 1.51–1.75 (6H, m)。MS ESI (pos.) m/e : 355.9 (M+H)⁺。

【1394】

【化 5 1 4】



10

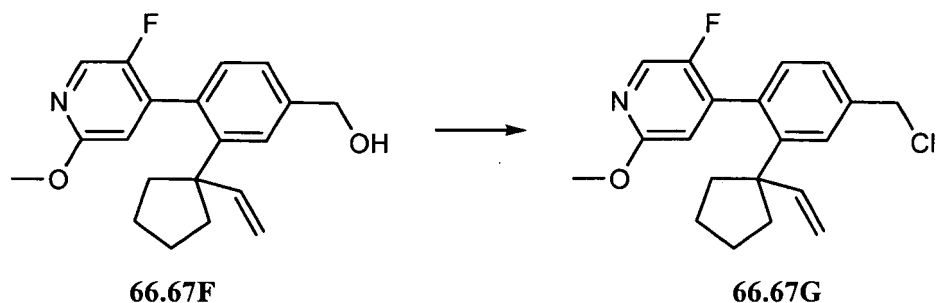
【1 3 9 5】

(4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-3-(1-ビニルシクロペンチル)フェニル)メタノール(66.67F)。メチル4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-3-(1-ビニルシクロペンチル)ベンゾエート 66.67E (51.0 mg、143 μmol) の THF (2.0 mL) 溶液に、室温の LAH (1.0 M ジエチルエーテル溶液) (0.30 mL、287 μmol) を添加した。得られた混合物を 50℃ で 1 時間攪拌した。標準的な後処理条件を使用して、溶媒を除去した。所望の生成物を更に精製することなく次の工程で用いた。MS ESI (pos.) m/e : 328.2 (M+H)⁺。

【1 3 9 6】

20

【化 5 1 5】



30

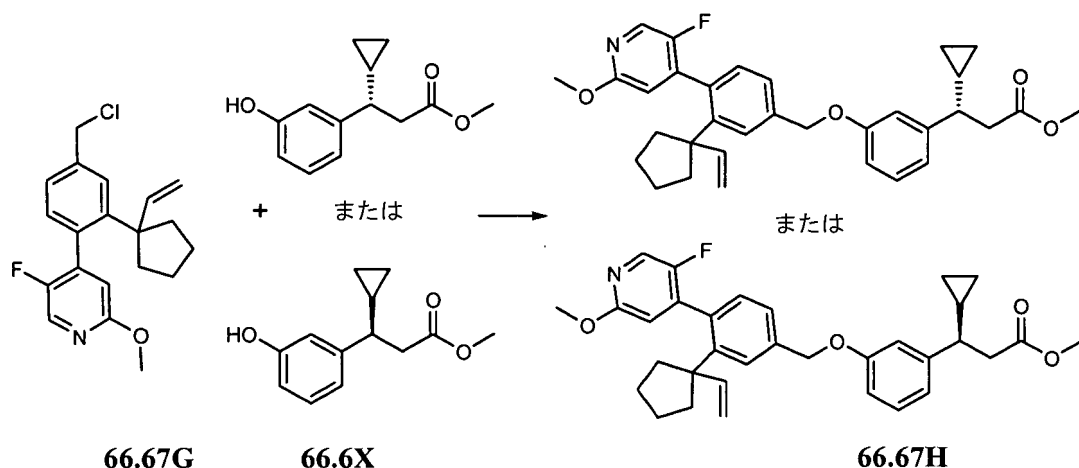
【1 3 9 7】

4-(4-(クロロメチル)-2-(1-ビニルシクロペンチル)フェニル)-5-フルオロ-2-メトキシピリジン(66.67G)。4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-3-(1-ビニルシクロペンチル)フェニル)メタノール 66.67F (47.0 mg、144 μmol) の DMF (0.01 mL) 及び DCM (4.0 mL) 溶液に、0℃ で塩化チオニル (14.7 μL 、201 μmol) をゆっくりと添加した。添加した後、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、所望の生成物を次の工程で直接用いた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.01-8.11 (1H, m), 7.98 (1H, m), 7.47 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.69-6.82 (1H, m), 5.80 (1H, dd, J=17.2, 10.6 Hz), 4.89 (1H, d, J=10.2 Hz), 4.52-4.69 (3H, m), 3.89 (3H, s), 1.68-1.84 (4H, m), 1.49-1.67 (4H, m)。

40

【1 3 9 8】

【化 5 1 6】



10

【1 3 9 9】

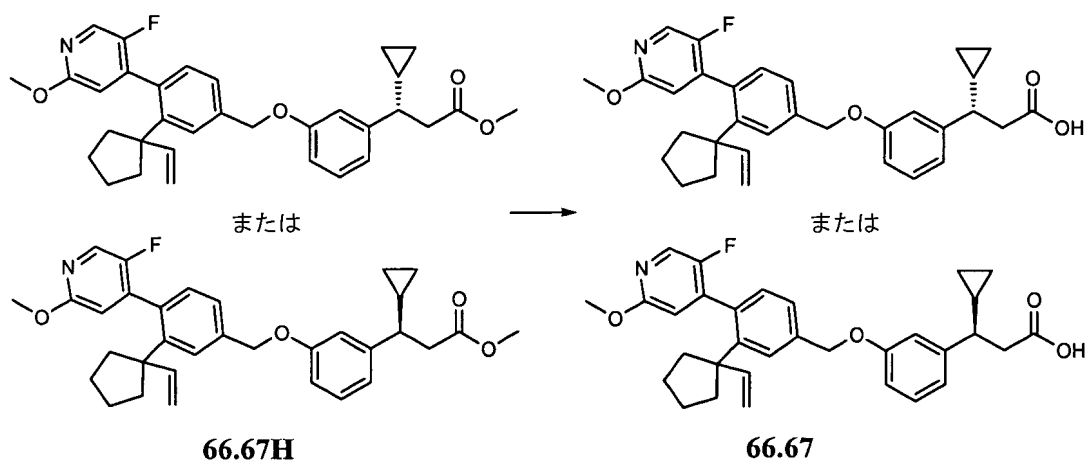
(3S) - メチル 3 - (3 - (4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - (1 - ビニルシクロペンチル) ベンジルオキシ) フェニル) - 3 - シクロプロピルプロパノエート又は (3R) - メチル 3 - (3 - (4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ
ピリジン - 4 - イル) - 3 - (1 - ビニルシクロペンチル) ベンジルオキシ) フェニル) - 3 - シクロプロピルプロパノエート (66.67H)。DMSO (1.5 mL) 中の、
66.67G (24.0 mg、69.4 μmol)、66.6X (15.3 mg、69.4 μmol) 及び炭酸セシウム (Cabot 高純度グレード) (33.9 mg、104 μmol) の反応混合物を、室温で 16 時間攪拌した。LCMS により反応が完了したことが示された。EtOAc (50 mL) を添加し、次いで混合物を塩水 (15 $\times$ 2 mL) で洗淨し、次いで MgSO_4 上で乾燥させた。濾過した後、溶媒を除去した。それにより得られた生成物は、更に精製することなく次の工程で用いた。MS ESI (pos.) m/e : 530.2 ($M+H$)⁺。

20

【1 4 0 0】

30

【化 5 1 7】



40

【1 4 0 1】

(3S) - 3 - (3 - (4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - (1 - ビニルシクロペンチル) ベンジルオキシ) フェニル) - 3 - シクロプロピルプロパン酸又は (3R) - 3 - (3 - (4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - (1 - ビニルシクロペンチル) ベンジルオキシ) フェニル) - 3 - シクロプロピルプロパン酸 (66.67)。MeOH (1.0 mL) 中の、66.67H (36.8

50

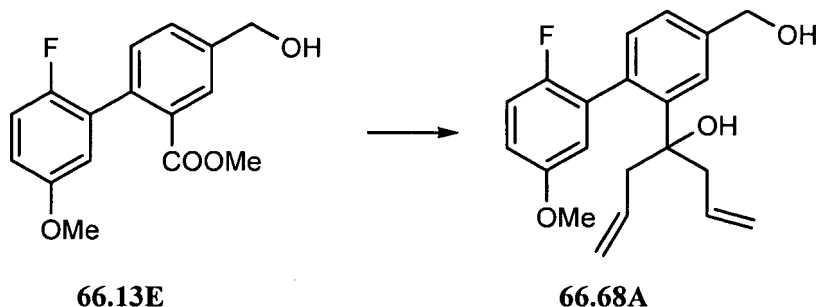
mg、69 μmol) 及び LiOH (水中 3.33 mmol、0.2 mL、695 μmol) の反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。LCMS により反応が完了したことが示された。反応混合物の pH を HCl (水中 3.0 N) で 6 にし、分取 HPLC (逆相) により精製して、生成物 66.67 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7.87 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J=7.8, 1.6$ Hz), 7.04–7.17 (1H, m), 6.88–6.96 (1H, m), 6.68–6.83 (3H, m), 6.46–6.60 (1H, m), 5.74 (1H, dd, $J=17.2, 10.6$ Hz), 5.01 (2H, s), 4.79 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 4.57 (1H, d, $J=17.2$ Hz), 3.75 (3H, s), 2.51–2.70 (2H, m), 2.14 (1H, td, $J=9.2, 6.3$ Hz), 1.85–2.01 (1H, m), 1.59–1.74 (1H, m), 1.33–1.59 (6H, m), 0.81–0.96 (1H, m), 0.35–0.49 (1H, m), 0.08–0.27 (2H, m, $J=12.2, 12.2, 8.5, 3.9$ Hz), 0.00 (1H, ddd, $J=9.5, 4.6, 4.3$ Hz)。MS ESI (neg.) m/e : 514.3 ($\text{M}-\text{H}$)⁺。

【1402】

(実施例 66.68)

【1403】

【化 518】

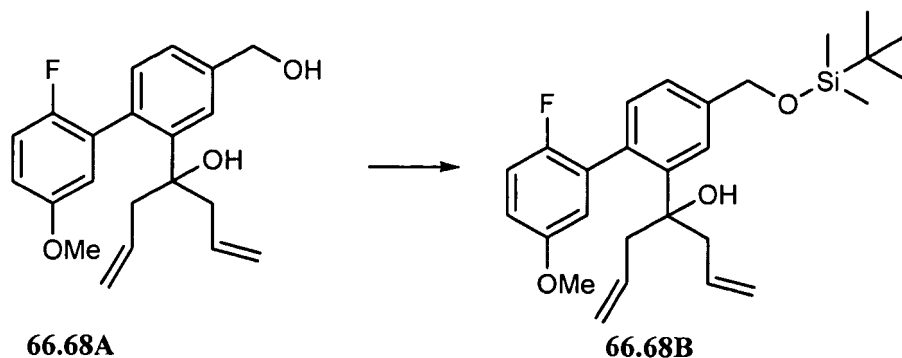


【1404】

4-(2'-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-5'-メトキシ-ビフェニル-2-イル)-ヘプター-1,6-ジエン-4-オール (66.68A)。66.13E (712 mg、2453 μmol) のベンゼン溶液を、エーテル中のアリルマグネシウムブロミド (24528 μL 、24528 μmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで飽和 NH_4Cl でクエンチした。EtOAc を添加し、有機層を水及び塩水で洗浄した。次いで有機層を乾燥させ、濃縮して、残留物を得、これをフラッシュカラムにより精製して、油として生成物を得た (670 mg、80%)。

【1405】

【化 519】



【1406】

4-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-2'-フルオロ

10

20

30

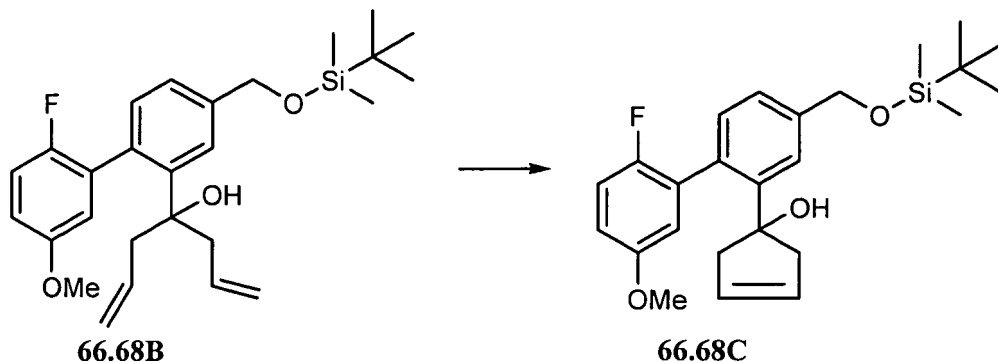
40

50

ー5'-メトキシビフェニル-2-イル]ーヘプター1,6-ジエン-4-オール(66.68B)。化合物66.13Hから66.13Jを調製するために用いた方法と類似の方法を用いて、66.68Aから化合物66.68Bを合成した。MS ESI m/e: 457.3 (M+1)⁺。

【1407】

【化520】



10

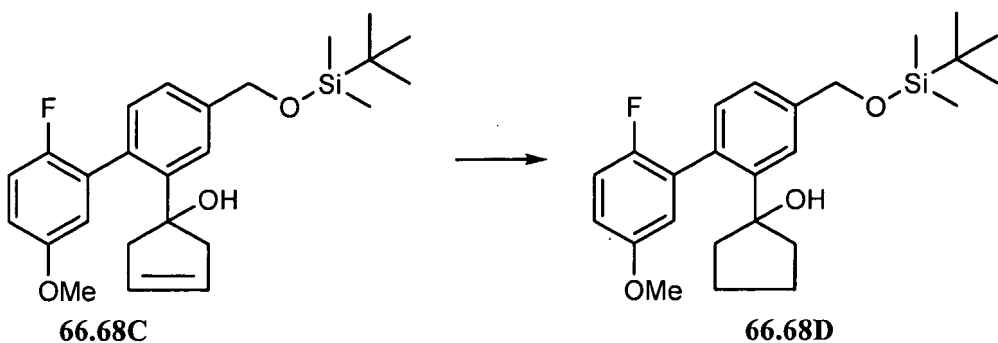
【1408】

1-[4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2'-フルオロ-5'-メトキシビフェニル-2-イル]ーシクロペンター3-エノール(66.68C)。66.68B(259mg、567μmol)の20mL DCM溶液に、20mLのDCM中のグラブス試薬をシリンジにより(窒素雰囲気下で)添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。次いで溶媒を真空中で除去して、残留物を得、これをCombiflashクロマトグラフィーにより精製して、油として生成物を得た(110mg、45%)。MS ESI m/e: 429.3 (M+H)⁺。

20

【1409】

【化521】



30

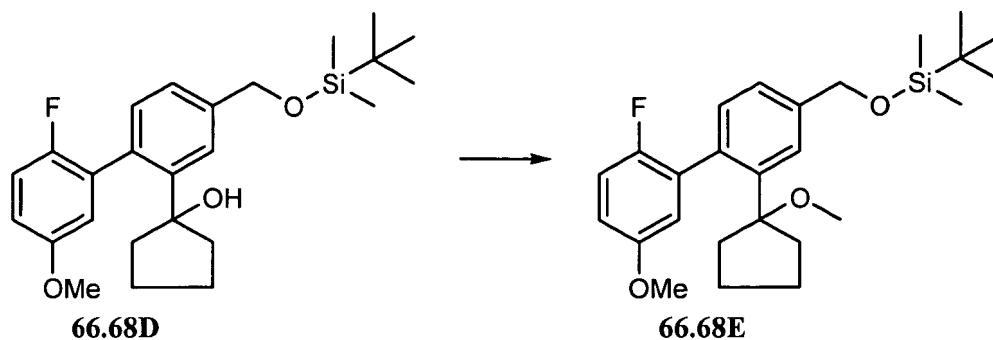
【1410】

1-[4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2'-フルオロ-5'-メトキシビフェニル-2-イル]ーシクロペンタノール(66.68D)。66.68C(100mg、212μmol)のEtOAc溶液に、10% PtO₂/C(50mg)を添加した。次いで、混合物を水素雰囲気下で0.5時間攪拌し、固体を濾し取り、濾液を濃縮して、油として生成物を得、次の工程で用いた。

40

【1411】

【化 5 2 2】



10

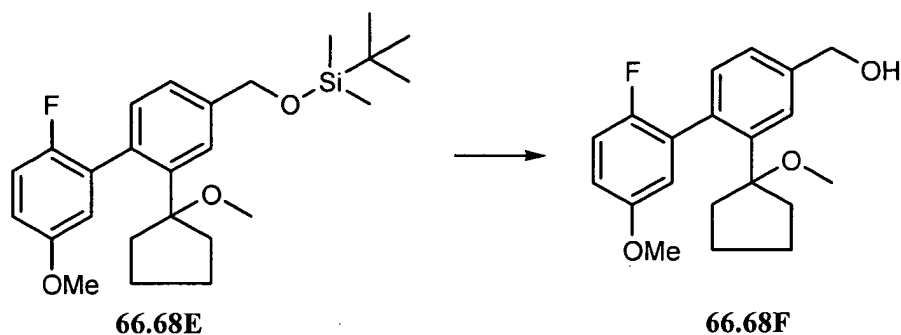
【1 4 1 2】

tert-ブチル- [2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(1-メトキシ-シクロペンチル)-ビフェニル-4-イルメトキシ]-ジメチル-シラン (66.68E)。化合物 66.41D から 66.41E を調製するために用いた方法と類似の方法を用いて 66.68D から化合物 66.68E を合成した。MS ESI m/e : 445.3 ($M+H$)⁺。

【1 4 1 3】

【化 5 2 3】

20



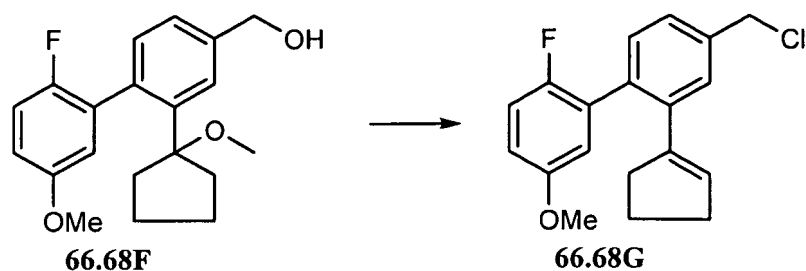
【1 4 1 4】

30

[2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(1-メトキシ-シクロペンチル)-ビフェニル-4-イル]-メタノール (66.68F)。66.68E (66mg、168 μ mol) の MeOH 溶液に、PPTS (11mg、45 μ mol) を添加し、混合物を 16 時間攪拌した。次いで溶媒を真空中で除去して、残留物を得、CombiFlash クロマトグラフィーにより精製して、油として生成物を得た (30mg、61%)。MS ESI m/e : 331.2 ($M+H$)⁺。

【1 4 1 5】

【化 5 2 4】



40

【1 4 1 6】

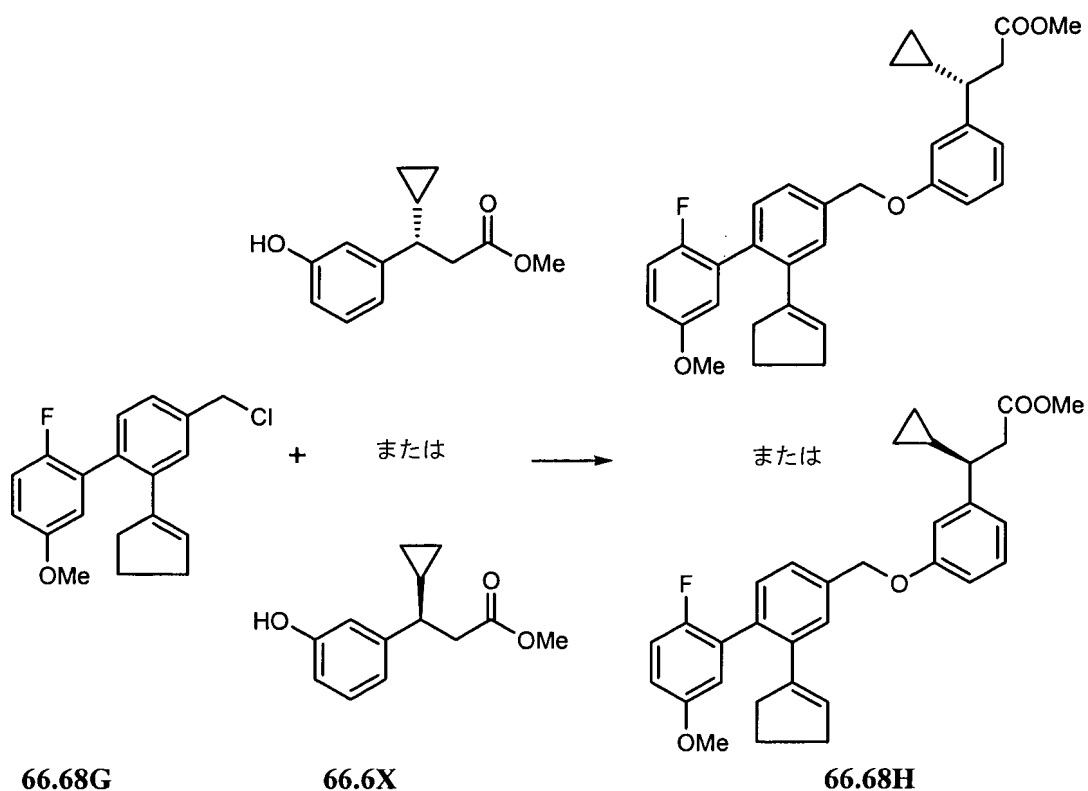
4-クロロメチル-2-シクロペンタ-1-エニル-2'-フルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル (66.68G)。化合物 66.12C から 66.12D を調製するために

50

用いた方法と類似の方法を用いて66.68Fから化合物66.68Gを合成した。MS ESI m/e : 317.1 ($M+1$)⁺。

【1417】

【化525】



【1418】

(S)-3-[3-(2-cyclopent-1-en-2'-yl-2'-fluoro-5'-methoxybiphenyl-4-yl)-3-cyclopropylpropyl]propanoate methyl ester又は(R)-3-[3-(2-cyclopent-1-en-2'-yl-2'-fluoro-5'-methoxybiphenyl-4-yl)-3-cyclopropylpropyl]propanoate methyl ester (66.68H)。化合物66.13Pを調製するために用いた方法と類似の方法を用いて66.68G及び66.6Xから化合物66.68Hを合成した。MS ESI m/e : 501.3 ($M+H$)⁺。

【1419】

10



30

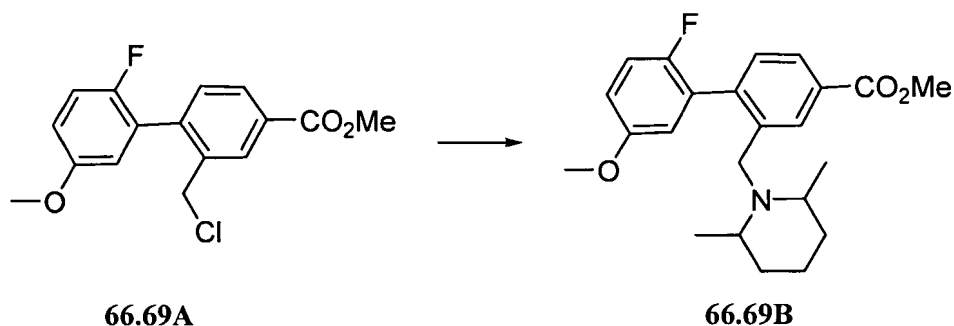
40

50

メチル 2-（クロロメチル）-2'-フルオロ-5'-（メチルオキシ）-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート（66.69A）。塩化チオニル（Aldrich から入手可能）（4.46 g、37.5 mmol）を、66.63A の DCM（6 mL）溶液に添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで 50℃で 3 時間攪拌した。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して（シリカゲル、1:9 EtOAc/ヘキサン）、無色の油として 66.69A（368 mg）を得た。

【1424】

【化528】



10

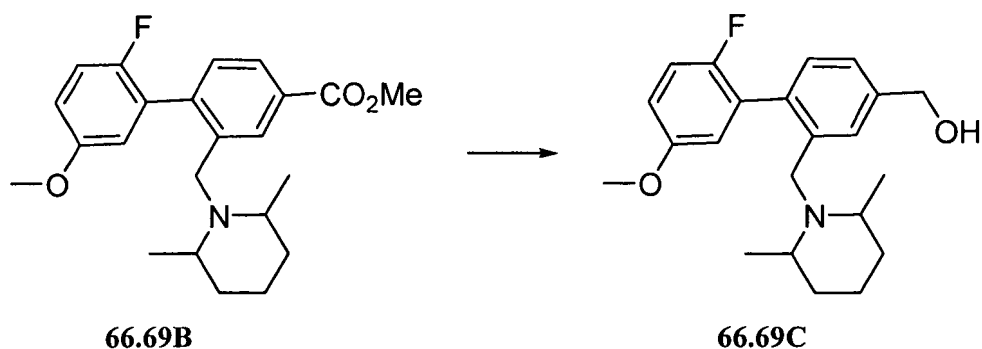
【1425】

メチル 2-（（2,6-ジメチル-1-ピペリジニル）メチル）-2'-フルオロ-5'-（メチルオキシ）-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート（66.69B）。DMSO（4 mL）中の 66.69A（0.094 g、0.30 mmol）、2,6-ジメチルピペリジン（0.069 g、0.61 mmol）（Aldrich から市販）、及び炭酸セシウム（0.20 g、0.61 mmol）の混合物を、70℃で 24 時間攪拌した。生成物を逆相 HPLC により精製して、収率 30% で 66.69B を得た。

20

【1426】

【化529】



30

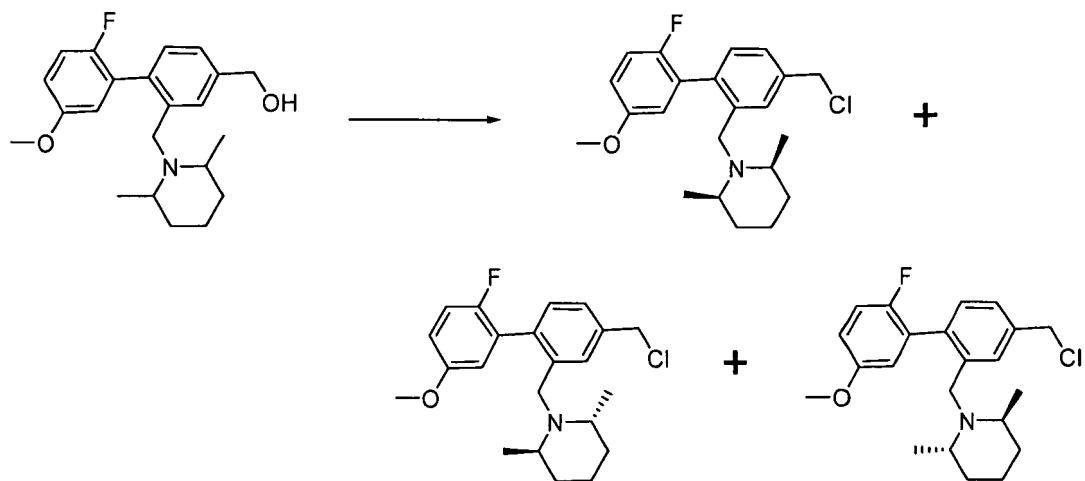
【1427】

（2-（（2,6-ジメチル-1-ピペリジニル）メチル）-2'-フルオロ-5'-（メチルオキシ）-1,1'-ビフェニル-4-イル）メタノール（66.69C）。LAH（1.0 M THF 溶液）（0.088 mL、0.088 mmol）を、66.69B（0.034 g、0.088 mmol）の THF（1 mL）溶液にゆっくりと添加した。得られた混合物を室温で 25 分間攪拌し、次いで塩水（2 mL）に注ぎ、EtOAc（3×30 mL）で抽出した。まとめた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して（シリカゲル、1:1 EtOAc/ヘキサン）、無色の油として 66.69C（22 mg）を得た。

40

【1428】

【化 5 3 0】

**66.69C****66.69D および 66.69E**

【1 4 2 9】

(2R, 6S) - 1 - ((4 - (クロロメチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル) メチル) - 2, 6 - ジメチルピペリジン及び (2S, 6S) - 1 - ((4 - (クロロメチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル) メチル) - 2, 6 - ジメチルピペリジン及び (2R, 6R) - 1 - ((4 - (クロロメチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル) メチル) - 2, 6 - ジメチルピペリジン (66.69D)。塩化チオニル (Aldrich から入手可能) (0.11 mL、1.5 mmol) を、66.69C (0.022 g、0.062 mmol) の DCM (0.2 mL) 溶液に添加し、それを室温で 4 時間攪拌した。生成物を逆相 HPLC により精製して、66.69D (6 mg) 及び 66.69E (8 mg) を得た。これらのうち一方は、トランス R, R 及び S, S 化合物のラセミ混合物を含み、他方は R, S シス化合物であった。シス-及びトランス-2, 6 - ジメチルピペリジンの立体配置は確認しなかった。

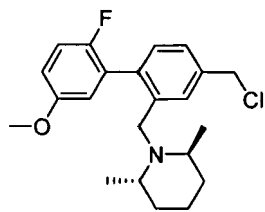
【1 4 3 0】

10

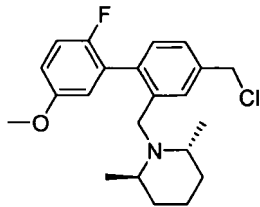
20

30

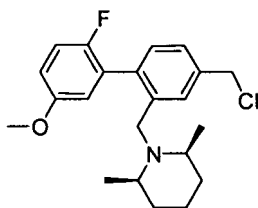
【化 5 3 1】



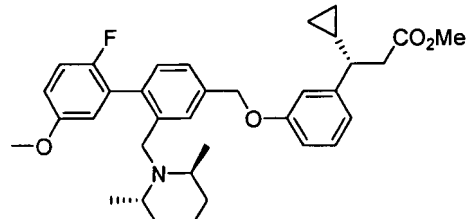
または



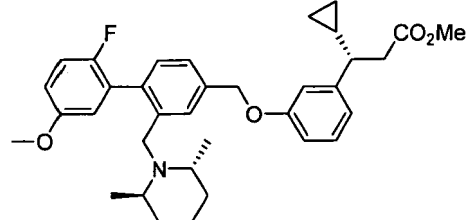
または



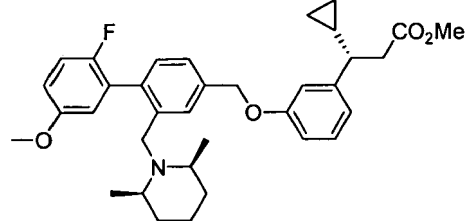
66.69D



または



または



またはRシクロプロピル化合物からの化合物

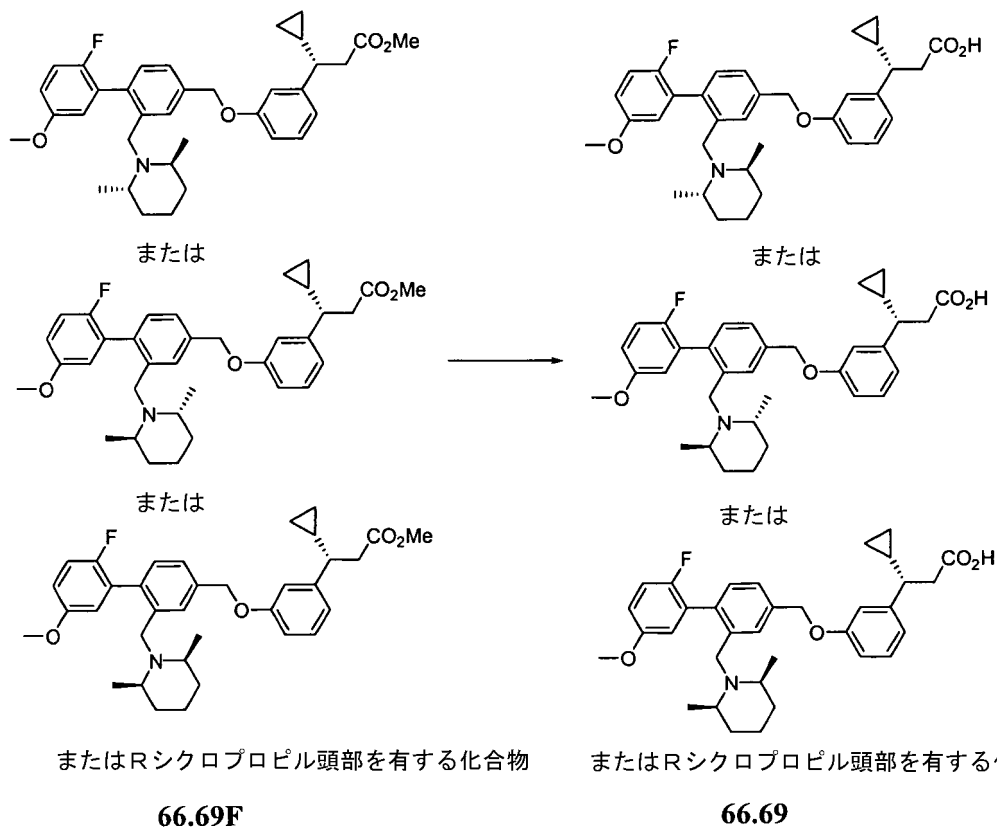
66.69F

【1 4 3 1】

メチル (3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((2 R, 6 S) - 2, 6 - ジメチル - 1 - ピペリジニル) メチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((2 R, 6 R) - 2, 6 - ジメチル - 1 - ピペリジニル) メチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート及びメチル (3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((2 S, 6 S) - 2, 6 - ジメチル - 1 - ピペリジニル) メチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート; 又はメチル (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((2 R, 6 S) - 2, 6 - ジメチル - 1 - ピペリジニル) メチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((2 R, 6 R) - 2, 6 - ジメチル - 1 - ピペリジニル) メチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート及びメチル (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((2 S, 6 S) - 2, 6 - ジメチル - 1 - ピペリジニル) メチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート (66. 69 F)。66. 62 F を調製するために用いた手順と同じ手順を用いて、66. 69 D から表題のエステル化合物を合成した。

【1 4 3 2】

【化 5 3 2】



10

20

【1 4 3 3】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((2R, 6S)-2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((2R, 6R)-2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸及び(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸；又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((2R, 6S)-2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((2R, 6R)-2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸及び(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.69)。66.65を調製するために用いた手順と同じ手順を用いて66.69Fから実施例66.69を調製した。溶媒を除去した後、4mgの66.69(TFA塩)を得た。MS ESI(neg.) m/e: 544 (M-H)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.54(m, 1H), ? 7.73-7.77(m, 1H), 7.57-7.59(m, 1H), 7.34-7.39(m, 1H), 7.10-7.24(m, 2H), 6.88-6.90(m, 3H), 6.78-6.80(m, 2H), 5.22(s, 2H), 4.30-4.60(m, 1H), 4.11-4.16(m, 1H), 3.97(m, 1H), 3.66(m, 1H), 2.66-

30

40

50

2. 83 (m, 3H), 2. 33 (m, 1H), 1. 69 (m, 2H), 1. 55 (m, 2H), 1. 25–1. 34 (m, 6H), 1. 01–1. 13 (m, 2H), 0. 77–0. 86 (m, 1H), 0. 60 (m, 1H), 0. 45 (m, 1H), 0. 29 (m, 1H), 0. 18 (m, 1H)。

【1434】

メチル(3S)–3–シクロプロピル–3–(3–((2–((2R, 6S)–2, 6–ジメチル–1–ピペリジニル)メチル)–2′–フルオロ–5′–(メチルオキシ)–1, 1′–ビフェニル–4–イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート又はメチル(3S)–3–シクロプロピル–3–(3–((2–((2R, 6R)–2, 6–ジメチル–1–ピペリジニル)メチル)–2′–フルオロ–5′–(メチルオキシ)–1, 1′–ビフェニル–4–イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート及びメチル(3S)–3–シクロプロピル–3–(3–((2–((2S, 6S)–2, 6–ジメチル–1–ピペリジニル)メチル)–2′–フルオロ–5′–(メチルオキシ)–1, 1′–ビフェニル–4–イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート；又はメチル(3R)–3–シクロプロピル–3–(3–((2–((2R, 6S)–2, 6–ジメチル–1–ピペリジニル)メチル)–2′–フルオロ–5′–(メチルオキシ)–1, 1′–ビフェニル–4–イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート又はメチル(3R)–3–シクロプロピル–3–(3–((2–((2R, 6R)–2, 6–ジメチル–1–ピペリジニル)メチル)–2′–フルオロ–5′–(メチルオキシ)–1, 1′–ビフェニル–4–イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート及びメチル(3R)–3–シクロプロピル–3–(3–((2–((2S, 6S)–2, 6–ジメチル–1–ピペリジニル)メチル)–2′–フルオロ–5′–(メチルオキシ)–1, 1′–ビフェニル–4–イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパノエート(66. 70A)。66. 69に関して上に記載した手順と同じ手順を用いて66. 69Eからメチルエステル66. 70Aを得た。

【1435】

(3S)–3–シクロプロピル–3–(3–((2–((2R, 6S)–2, 6–ジメチル–1–ピペリジニル)メチル)–2′–フルオロ–5′–(メチルオキシ)–1, 1′–ビフェニル–4–イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)–3–シクロプロピル–3–(3–((2–((2R, 6R)–2, 6–ジメチル–1–ピペリジニル)メチル)–2′–フルオロ–5′–(メチルオキシ)–1, 1′–ビフェニル–4–イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸及び(3S)–3–シクロプロピル–3–(3–((2–((2S, 6S)–2, 6–ジメチル–1–ピペリジニル)メチル)–2′–フルオロ–5′–(メチルオキシ)–1, 1′–ビフェニル–4–イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸；又は(3R)–3–シクロプロピル–3–(3–((2–((2R, 6S)–2, 6–ジメチル–1–ピペリジニル)メチル)–2′–フルオロ–5′–(メチルオキシ)–1, 1′–ビフェニル–4–イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)–3–シクロプロピル–3–(3–((2–((2R, 6R)–2, 6–ジメチル–1–ピペリジニル)メチル)–2′–フルオロ–5′–(メチルオキシ)–1, 1′–ビフェニル–4–イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸及び(3R)–3–シクロプロピル–3–(3–((2–((2S, 6S)–2, 6–ジメチル–1–ピペリジニル)メチル)–2′–フルオロ–5′–(メチルオキシ)–1, 1′–ビフェニル–4–イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66. 70)。実施例66. 65を調製するために用いた手順と類似の手順を用いて66. 70Aから実施例66. 70を調製した。溶媒を除去した後、3. 6mgの66. 70(TFA塩)を得た。MS ESI(neg.) m/e: 544 (M–H)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 9. 50 (m, 1H), 7. 73–7. 77 (m, 1H), 7. 57–7. 59 (m, 1H), 7. 36–7. 39 (m, 1H), 7. 13–7. 24 (m, 2H), 6. 88–6. 90 (m, 3H), 6. 78–6. 88 (m, 2H), 5. 22 (s, 2H), 4. 30–4. 60 (m, 1H

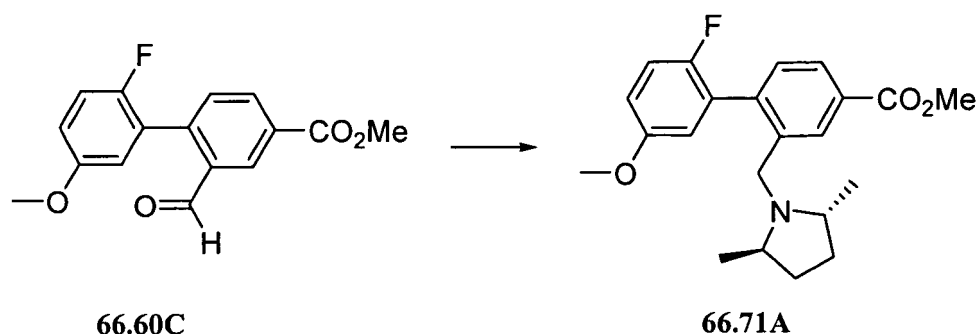
), 4.13–4.14 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 2.66–2.85 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.25–1.33 (m, 6H), 1.01–1.13 (m, 2H), 0.77–0.86 (m, 1H), 0.60 (m, 1H), 0.45 (m, 1H), 0.29 (m, 1H), 0.18 (m, 1H)。

【1436】

(実施例66.71)

【1437】

【化533】

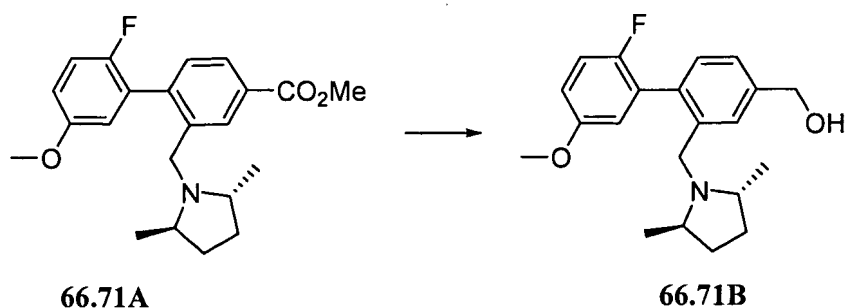


【1438】

メチル2-((2R, 5R)-2, 5-ジメチル-1-ピロリジニル)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(66.71A)。シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.071g、1.1mmol)を、66.60C(0.180g、0.62mmol)及び(2R, 5R)-2, 5-ジメチルピロリジン(Aldrichから入手可能)(0.073g、0.74mmol)のMeOH(3mL)溶液に添加した。反応物を110℃で30分間攪拌し、次いでEtOAc(100mL)で希釈した。混合物を水性Na₂CO₃溶液及び塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過した後、溶媒を除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(シリカゲル、1:6 EtOAc/ヘキサン)、66.71A(32mg)を得た。

【1439】

【化534】

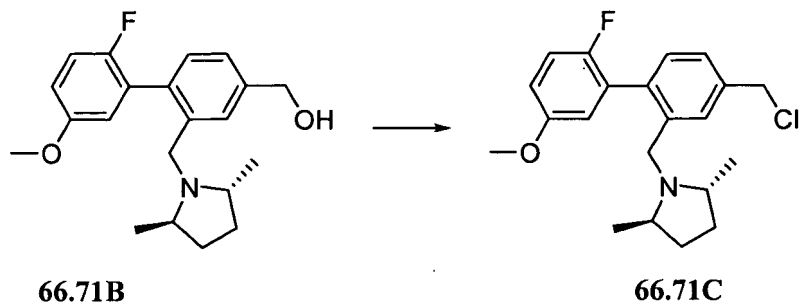


【1440】

(2-((2R, 5R)-2, 5-ジメチル-1-ピロリジニル)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(66.71B)。LAH(1.0M THF溶液)(0.086mL、0.086mmol)を、66.71A(0.032g、0.086mmol)のTHF(1.5mL)溶液にゆっくりと添加し、混合物を室温で33分間攪拌した。混合物を塩水(2mL)に注ぎ、EtOAc(3×30mL)で抽出した。まとめた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。溶媒を除去した後、66.71B(29mg)を得た。

【1441】

【化 5 3 5】



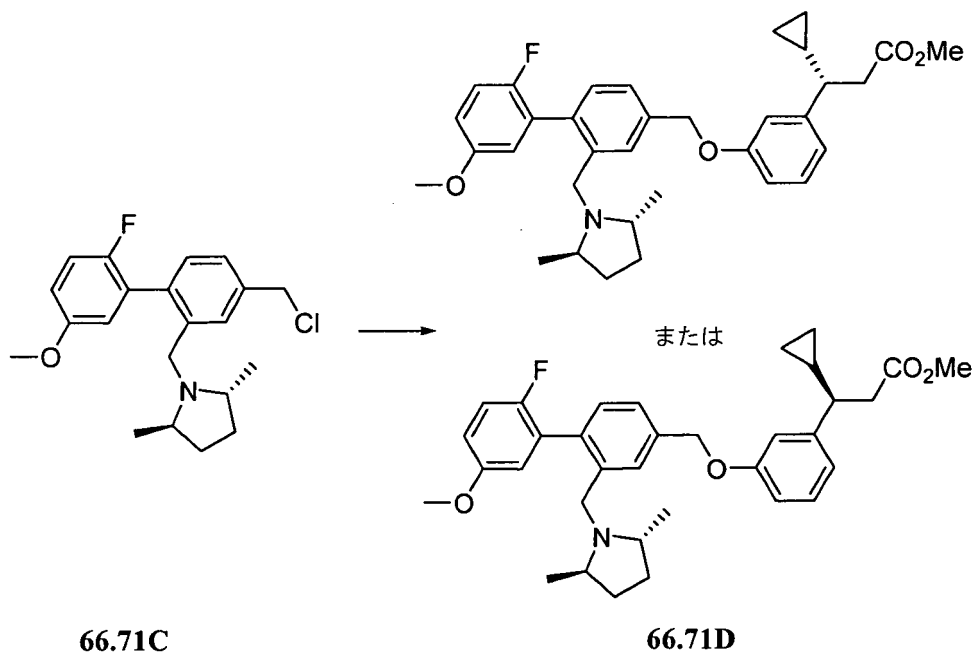
10

【1 4 4 2】

(2R, 5R) - 1 - ((4 - (クロロメチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル) メチル) - 2, 5 - ジメチルピロリジン (66.71C)。塩化チオニル (0.25 g、2.1 mmol) を、66.71B (0.029 g、0.084 mmol) の DCM (0.7 mL) 溶液に添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を除去した後、66.71C (28 mg) を得た。

【1 4 4 3】

【化 5 3 6】



20

30

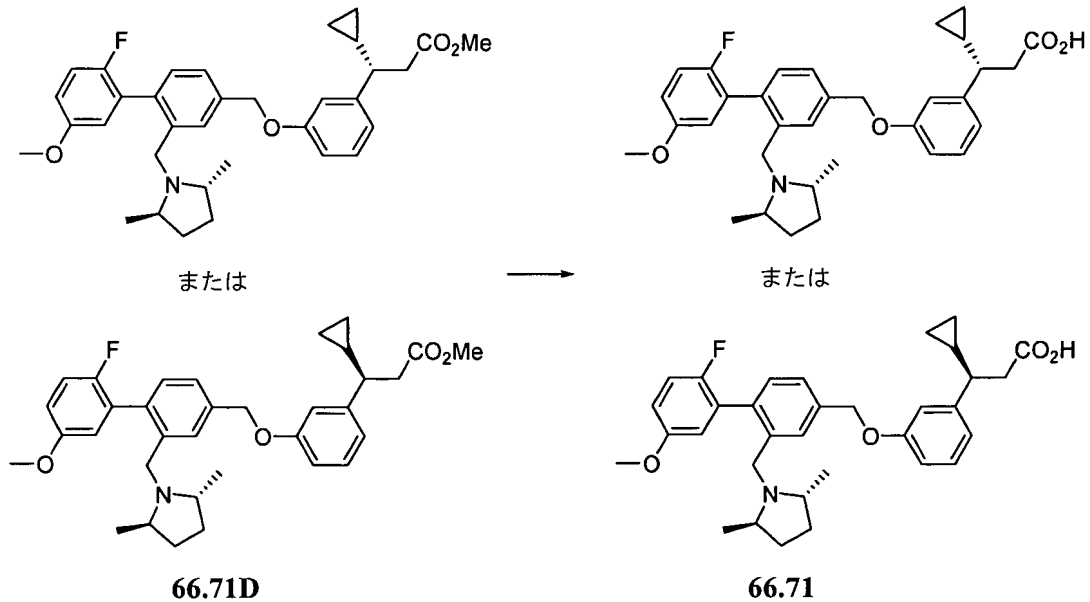
【1 4 4 4】

メチル (3S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((2R, 5R) - 2, 5 - ジメチル - 1 - ピロリジニル) メチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((2R, 5R) - 2, 5 - ジメチル - 1 - ピロリジニル) メチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート (66.71D)。66.62Fで記載したのと同じ手順を用いて66.71C及び66.6Xから表題の化合物を調製した。

40

【1 4 4 5】

【化 5 3 7】



10

【1 4 4 6】

(3S)-3-(3-(3-(3-(2-(2-(2R,5R)-2,5-dimethyl-1-pyrrolidinyl)methyl)-2'-fluoro-5-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid or (3R)-3-(3-(3-(3-(2-(2-(2R,5R)-2,5-dimethyl-1-pyrrolidinyl)methyl)-2'-fluoro-5-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid (66.71). 66.65 was prepared using the same procedure and similar procedure using 66.71D to prepare 66.71. After removing the solvent, 15 mg of 66.71 (TFA salt) was obtained. MS ESI (neg.) m/e: 530 (M-H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.55 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.10-4.40 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60-3.80 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.26 (m, 1H), 1.14 (m, 1H), 0.85-1.05 (m, 3H), 0.85 (m, 1H), 0.49 (m, 1H), 0.20-0.30 (m, 2H), 0.11 (m, 1H).

20

30

【1 4 4 7】

(S)-3-(3-(3-(3-(2-(2-(2R,5R)-2,5-dimethyl-1-pyrrolidinyl)methyl)-2'-fluoro-5-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)propanoic acid or these enantiomers (66.72). 66.6X and biphenyl reagent for Suzuki coupling reagent as 3-(2-methyl-1,3-dioxolane-2-yl)phenylboronic acid using 66.6 described method and same method to prepare this compound. MS ESI (neg.) m/e: 553.3 (M-H)⁺.

40

【1 4 4 8】

(3S)-3-(3-(3-(3-(2-(1-azepanyl)methyl)-2'-fluoro-5-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)-3-cyclopropylpropanoic acid or (3R)-3-(3-(3-(3-(2-(1-azepanyl)methyl)-2'-fluoro-5-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)-3-cyclopropylpropanoic acid (66.73). Piperidine

50

の代わりにアゼパン (Aldrich から市販) を用いて始めて、66.64 で記載したのと類似の手順を用いて表題の化合物を合成した。溶媒を除去した後、66.73 (26 mg) を TFA 塩として得た。MS ESI (neg.) m/e : 530 ($M-H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.37 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.63–7.65 (m, 1H), 7.41–7.43 (m, 1H), 7.22–7.33 (m, 1H), 7.06–7.10 (m, 1H), 6.88–6.98 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 4.05–4.20 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.90–3.17 (m, 4H), 2.67 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.49 (m, 8H), 1.00 (m, 1H), 0.52 (m, 1H), 0.26 (m, 2H), 0.11 (m, 1H)。

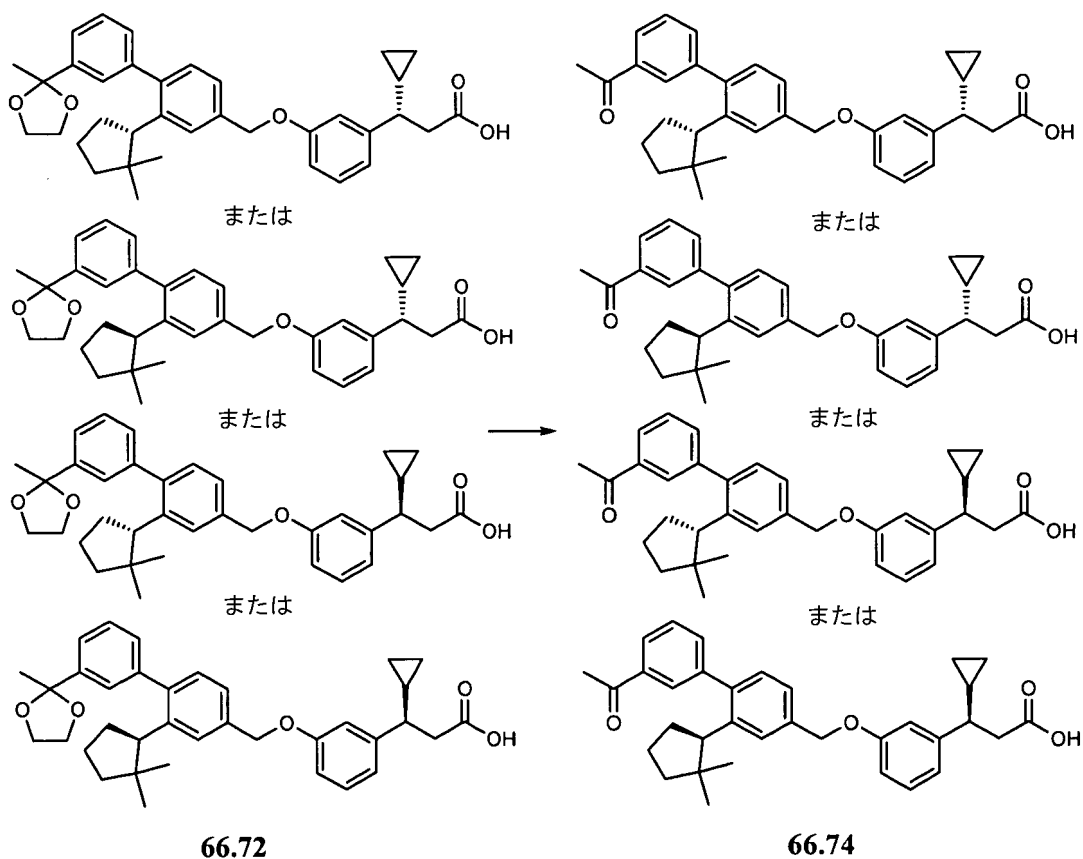
10

【1449】

(実施例 66.74)

【1450】

【化538】



20

30

【1451】

(S)-3-(3-((S)-3-((S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(3-アセチルフェニル)ベンジルオキシ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸又はこれらの立体異性体 (66.74)。66.72 (39 mg、70 μ mol) を含むフラスコに、PPTS (5.3 mg、21 μ mol)、2 mL のアセトン、0.1 mL の水を添加した。反応物を還流させながら加熱した。約 3 時間後、反応物にはほとんど出発物質が残っておらず、それを 48 時間冷蔵庫に保管した。PPTS をもう少し添加し、反応物を更に 2 時間加熱した。次いで反応物を濃縮し、EtOAc で希釈し、NaHCO₃ 及び塩水で洗浄した。シリカゲルクロマトグラフィーにより、28 mg の 66.74 (78%) を得た。MS ESI (neg.) m/e : 509.0 ($M-H$)⁺。

40

【1452】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((2S)-2-メチル-1-ピペリジニル)メチル)-1,1'-ビフ

50

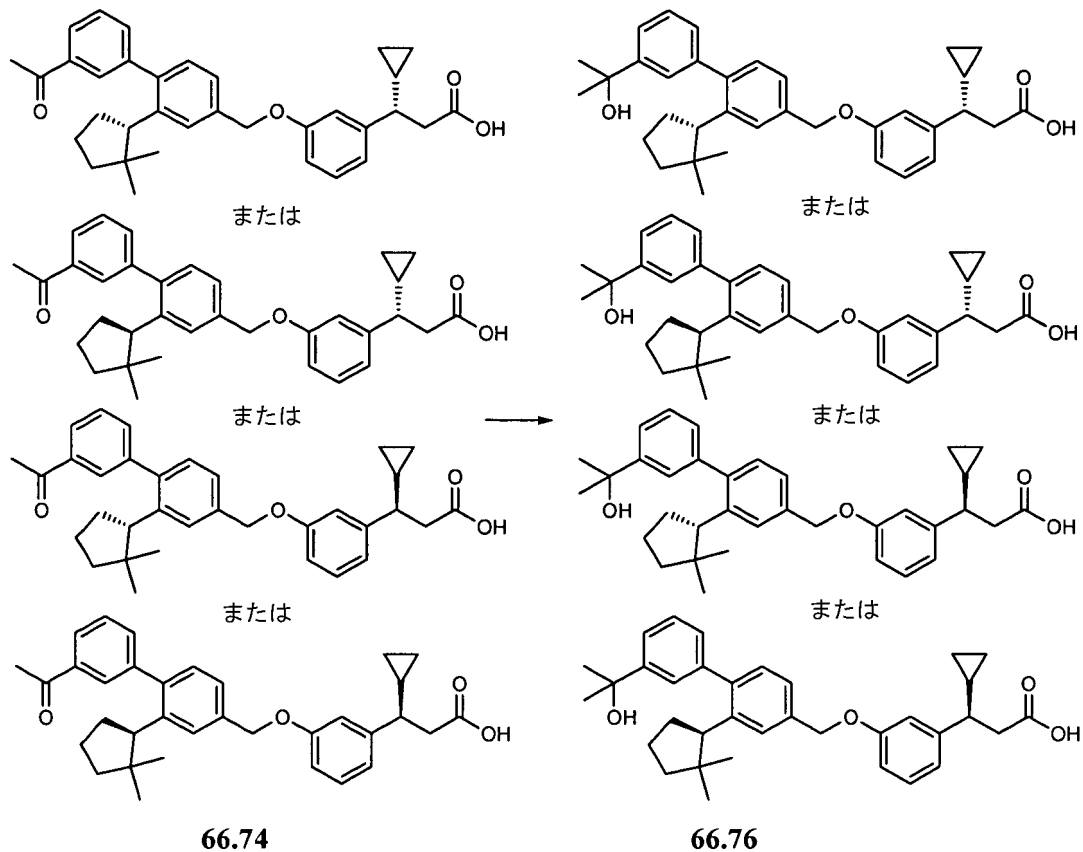
エニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((2S)-2-メチル-1-ピペリジニル)メチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.75)。ピペリジンの代わりに(S)-2-メチルピペリジン(Aldrichから市販)を用いて始めて、66.64に記載の手順と類似の手順を用いて表題の化合物を合成した。溶媒を除去した後、66.75(5mg)をTFA塩として得た。MS ESI(neg.)m/e:530(M-H)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 10.60(m, 1H), 7.74(m, 1H), 7.57(d, 1H), 7.34(m, 1H), 7.10-7.17(m, 2H), 6.85-7.00(m, 3H), 6.60-6.80(m, 2H), 5.23(m, 2H), 4.70(m, 1H), 4.10-3.20(m, 1H), 3.81(m, 3H), 3.05(m, 1H), 2.60-2.90(m, 3H), 2.35(m, 1H), 1.90-2.06(m, 1H), 1.65-1.80(m, 1H), 1.40-1.55(m, 1H), 1.27(m, 3H), 0.90-1.20(m, 2H), 0.60(m, 1H), 0.47(m, 1H), 0.30(m, 1H), 0.19(m, 1H)。

【1453】

(実施例66.76)

【1454】

【化539】



【1455】

(S)-3-(3-((S)-3-((S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ベンジルオキシ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸又はこれらの立体異性体(66.76)。実施例66.74(26.5mg, 52μmol)をトルエンとともに共沸させた。無水THFを添加し、反応物を氷浴中で冷却した。臭化メチルマグネシウム(ジエチルエーテル中3.0M

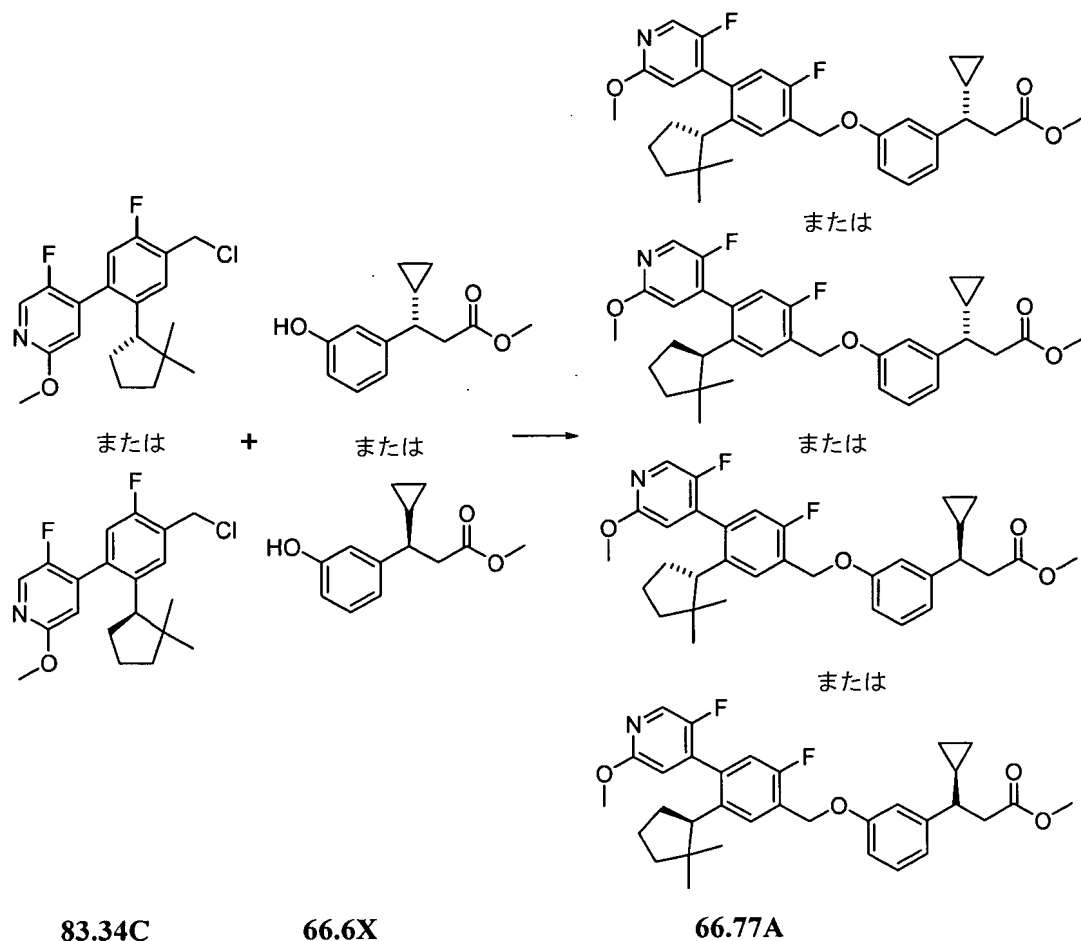
) (52 μ L、156 μ mol) を添加し、反応物を1.5時間室温で攪拌し、次いで NH_4Cl でクエンチした。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、14mgの生成物66.76 (51%) を得た。MS ESI (neg.) m/e : 525.1 (M-H)⁺。

【1456】

(実施例66.77)

【1457】

【化540】



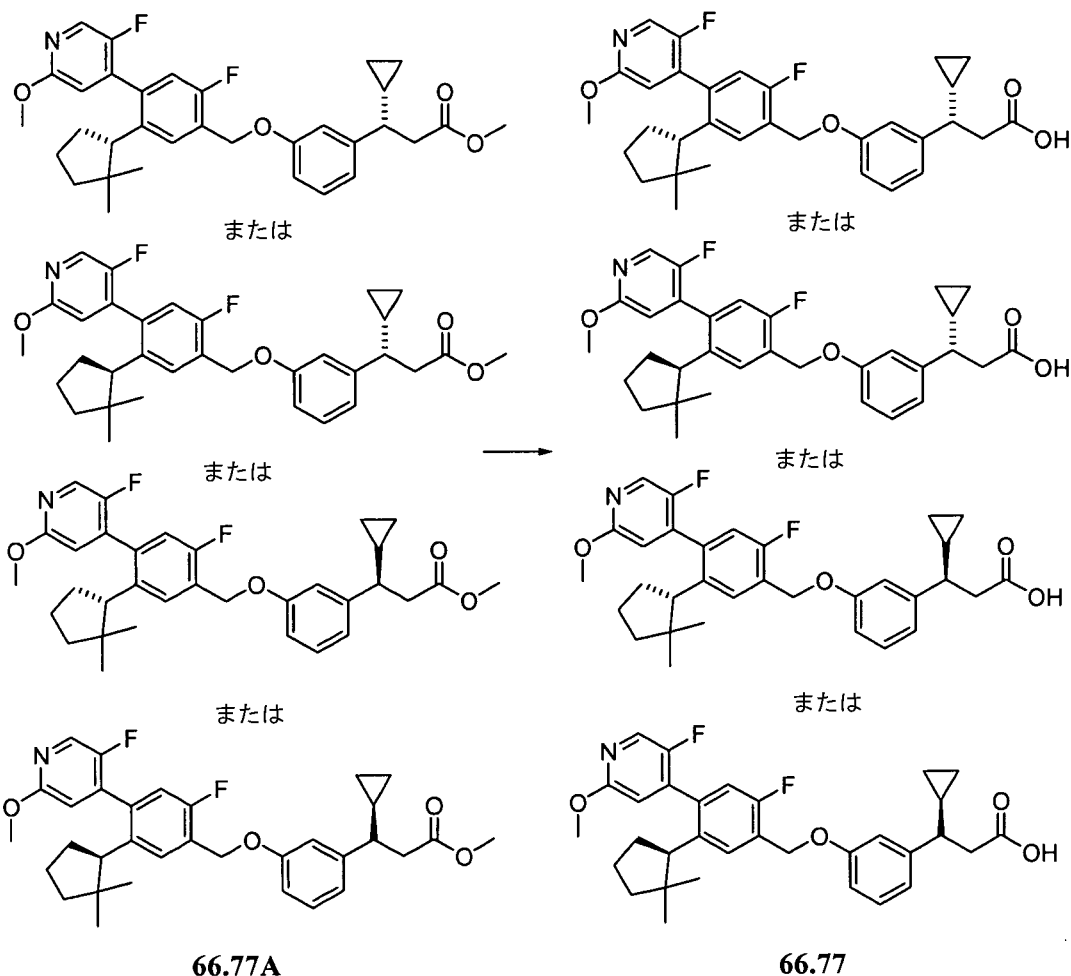
【1458】

メチル (3S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((5 - ((1S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2 - フルオロ - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (メチルオキシ) - 4 - ピリジニル) フェニル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((5 - ((1R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2 - フルオロ - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (メチルオキシ) - 4 - ピリジニル) フェニル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((5 - ((1S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2 - フルオロ - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (メチルオキシ) - 4 - ピリジニル) フェニル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((5 - ((1R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2 - フルオロ - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (メチルオキシ) - 4 - ピリジニル) フェニル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート (66.77A)。1.50mLの無水DMF中に66.6X (0.0251g、0.114mmol) を収容しているバイアルに、炭酸セシウム (0.0447g、0.137mmol) を添加した。混合物を室温で10分間攪拌し、次いで83.34C (0.0447g、0.122mmol) を添加した。22時間後

、反応物を水で希釈し、次いで、混合物をEtOAcで5回抽出した。次いで、まとめた有機層を塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。固体を濾し取り、溶媒を濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~30% EtOAc/ヘキサン)、66.77A(53.6mg、収率86%)を得た。MS ESI(pos.) m/e: 550.3 (M+H)⁺。

【1459】

【化541】



【1460】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((5-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2-フルオロ-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((5-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2-フルオロ-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((5-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2-フルオロ-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((5-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2-フルオロ-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(66.90)。2M NaOH(0.5mL、1.00mmol)、MeOH(1mL)、及びTHF(1mL)のプレミックス溶液を、66.77A(0.0536g、0.0975mmol)を収容しているバイアルに、添加した。得られた混合物を室温で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタした。24時間後、混合物を水で希釈し、1M水性HCl溶液で酸性化し、次いで、EtOAcで5回抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウム上

で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して（0～30% EtOAc／ヘキサン）、66.77（41.2mg、収率79%）を得た。MS ESI（pos.） m/e ：536.2（ $M+H$ ）⁺。MS ESI（neg.） m/e ：534.1（ $M-H$ ）⁺。

【1461】

（実施例67）

本明細書に記載の方法に従って、43.6及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から以下の化合物を調製した。以下の表の各化合物は、フェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

【1462】

【表7】

表 7



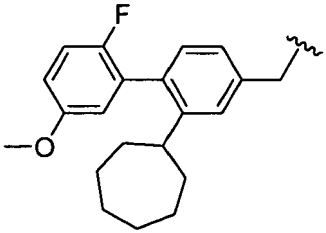
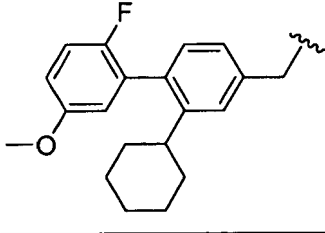
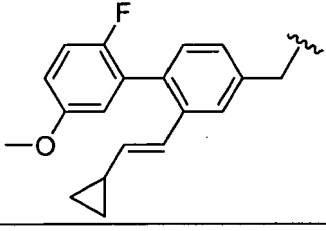
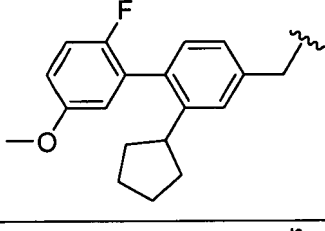
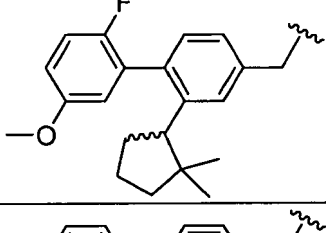
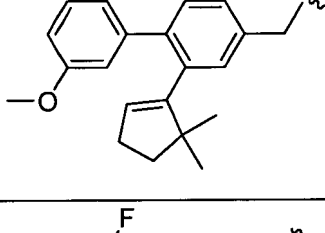
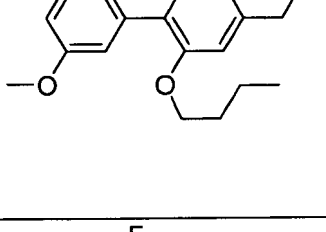
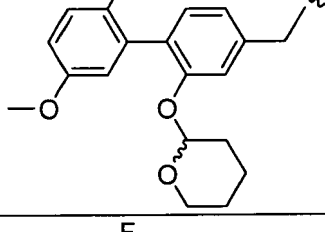
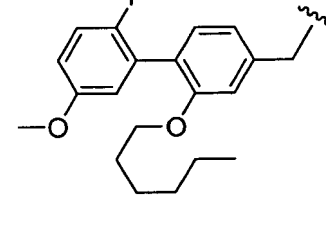
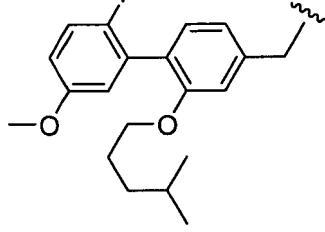
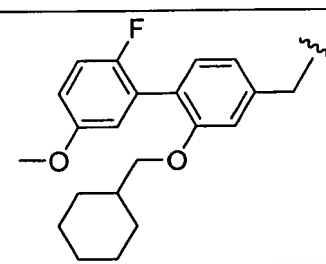
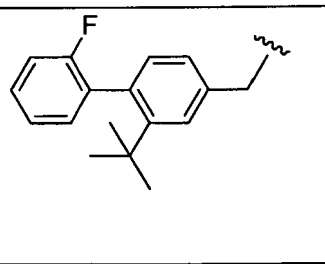
化合物	TG	化合物	TG
67.1		67.2	
67.3		67.4	
67.5		67.6	

10

20

30

40

化合物	TG	化合物	TG
67.7		67.8	
67.9		67.10	
67.11		67.12	
67.13		67.14	
67.15		67.16	
67.17		67.18	

10

20

30

40

化合物	TG	化合物	TG
67.19		67.20	
67.21		67.22	
67.23		67.24	 または
67.25	 または であるが、67.24と同じではない	67.26	 または

化合物	TG	化合物	TG
67.27		67.28	

10

20

30

40

50

【1463】

(3R)-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(ペンチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキササン酸又は(3S)-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(ペンチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキササン酸(67.1)。MS ESI(neg.)m/e:507.2(M-H)。

【1464】

(3R)-3-(3-((2-(シクロヘプチルオキシ)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキササン酸又は(3S)-3-(3-((2-(シクロヘプチルオキシ)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキササン酸(67.2)。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) δ ppm 7.30(1H, d, J=7.6Hz), 7.23(1H, t, J=7.8Hz), 7.00-7.06(3H, m), 6.81-6.90(5H, m), 5.07(2H, s), 4.42(1H, dt, J=7.8, 3.8Hz), 3.80(3H, s), 3.05-3.11(1H, m), 2.63(2H, dd, J=7.3, 5.6Hz), 1.87-1.93(2H, m), 1.67-1.75(2H, m), 1.56-1.65(4H, m), 1.49-1.53(4H, m), 1.34-1.41(2H, m), 1.15-1.24(2H, m), 0.84-0.88(3H, t, J=7.3Hz)。

【1465】

(3R)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2',3-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキササン酸又は(3S)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2',3-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキササン酸(67.3)。MS ESI(neg.)m/e:991.5(2M-H)⁺、495.2(M-H)⁺。

【1466】

(3R)-3-(3-((2-((1E)-3,3-ジメチル-1-ブテニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキササン酸又は(3S)-3-(3-((2-((1E)-3,3-ジメチル-1-ブテニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキササン酸(67.4)。MS ESI(neg.)m/e:503.2(M-H)⁺。

【1467】

(3R)-3-(3-((2-(4,4-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキササン酸又は(3S)-3-(3-((2-(4,4-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキササン酸(67.5)。MS ESI(neg.)m/e:529.3(M-H)⁺。

【1468】

(3R)-3-(3-((2-(1-シクロヘプテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキササン酸又は(3S)-3-(3-((2-(1-シクロヘプテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキササン酸(67.6)。MS ESI(neg.)m/e:515.2(M-H)⁺。

【1469】

(3R)-3-(3-((2-シクロヘプチル-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキササン酸又は

(3S) - 3 - (3 - ((2 - シクロヘプチル - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ヘキサン酸 (67. 7)。MS ESI (neg.) m/e : 517. 3 (M-H)⁺。

【1470】

(3R) - 3 - (3 - ((2 - シクロヘキシル - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ヘキサン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - シクロヘキシル - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ヘキサン酸 (67. 8)。MS ESI (neg.) m/e : 503. 2 (M-H)⁺。

【1471】

(3R) - 3 - (3 - ((2 - ((E) - 2 - シクロプロピルエテニル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ヘキサン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - ((E) - 2 - シクロプロピルエテニル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ヘキサン酸 (67. 9)。MS ESI (neg.) m/e : 975. 4 (2M-H)⁺、487. 2 (M-H)⁺。

【1472】

(3R) - 3 - (3 - ((2 - シクロペンチル - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ヘキサン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - シクロペンチル - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ヘキサン酸 (67. 10)。MS ESI (neg.) m/e : 979. 5 (2M-H)⁺、489. 2 (M-H)⁺。

【1473】

(3R) - 3 - (3 - ((2 - (2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ヘキサン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - (2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ヘキサン酸 (67. 11)。MS ESI (neg.) m/e : 497. 4 (M-H)。

【1474】

(3R) - 3 - (3 - ((2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 3' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ヘキサン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 3' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ヘキサン酸 (67. 12)。MS ESI (neg.) m/e : 497. 4 (M-H)。

【1475】

(3R) - 3 - (3 - ((2 - (ブチルオキシ) - 3' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ヘキサン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - (ブチルオキシ) - 3' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ヘキサン酸 (67. 13)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 35 (d, 1H), 7. 31 (t, 1H), 7. 23 (t, 1H), 7. 13 (m, 2H), 7. 07 (m, 2H), 6. 87 (m, 3H), 6. 81 (bd, 1H), 5. 06 (s, 2H), 3. 99 (t, 2H), 3. 84 (s, 3H), 3. 08 (m, 1H), 2. 63 (m, 2H), 1. 71 (m, 2H), 1. 60 (m, 2H), 1. 43 (m, 2H), 1. 18 (m, 2H), 0. 92 (t, 3H), 0. 85 (t, 3H)。

【1476】

(実施例 67. 14)

10

20

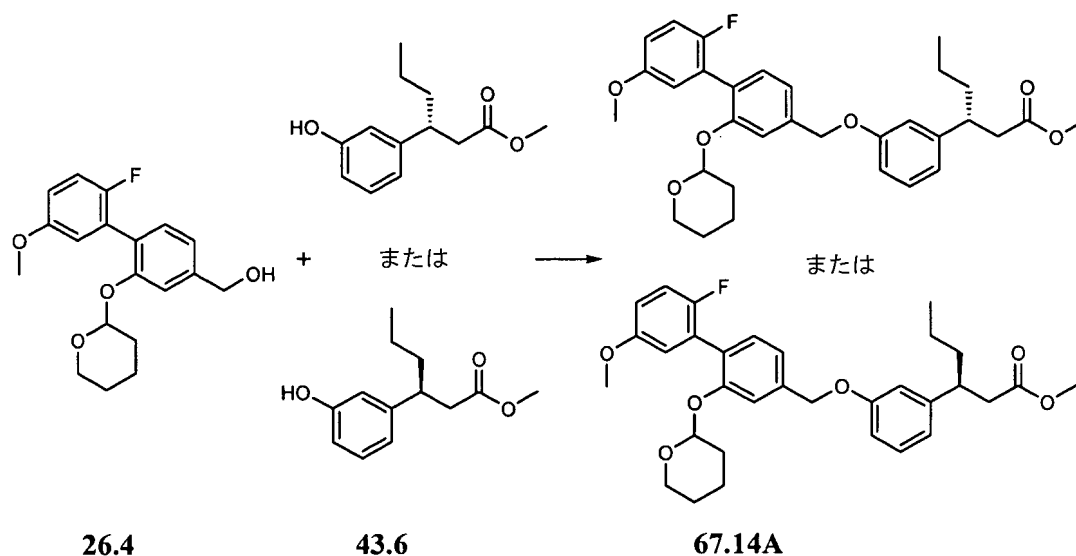
30

40

50

【1477】

【化542】



10

【1478】

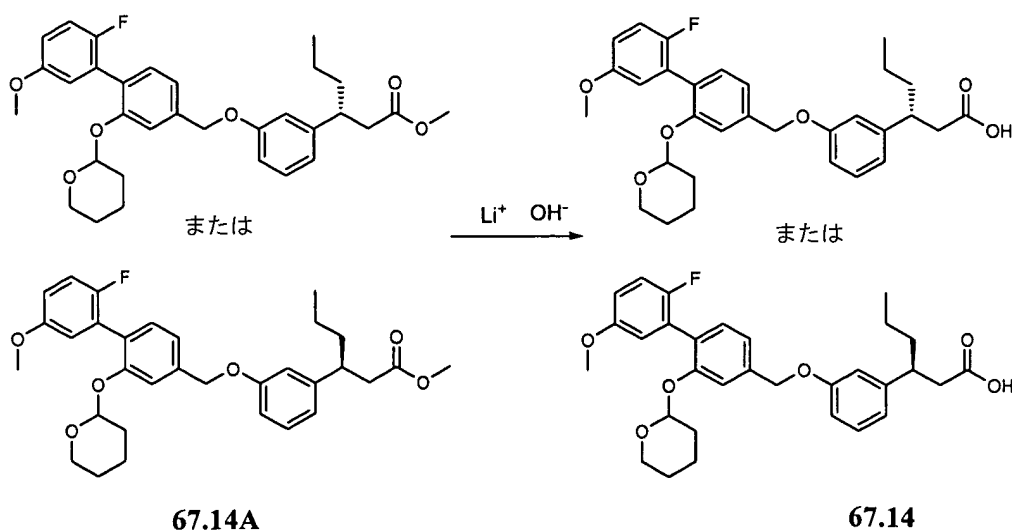
メチル (3R) - 3 - (3 - ((2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ヘキサノエート又はメチル (3S) - 3 - (3 - ((2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ヘキサノエート (67.14A)。DCM (6 mL) 中の 43.6 (300.0 mg、1350 μmol)、26.4 (583.2 mg、1755 μmol)、及びポリマー担持トリフェニルホスフィン (674.8 mg、2024 μmol) を収容しているフラスコに、0℃のジエチルアゾジカルボキシレート (318.8 μL 、2024 μmol) を添加した。次いで、混合物を室温に加熱し、1時間攪拌した。反応物を濃縮し、次いでシリカクロマトグラフィーにより精製して (0~20% EtOAc/ヘキサン)、67.14A (311.7 mg、収率43.04%) を得た。

20

30

【1479】

【化543】



40

【1480】

50

(3R)-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸又は(3S)-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸(67.14)。67.14A(15.0mg、28 μ mol)のTHF/MeOH(2/1)(1.5mL)溶液に、LiOH(0.500mL、500 μ mol)を添加した。得られた混合物を23℃で一晩攪拌し、過剰な1N HClでクエンチし、EtOAcで抽出した。まとめた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して(0~40% EtOAc/ヘキサン)、67.14(9.6mg、収率66%)を得た：MS ESI(neg.)m/e：521.2(M-H)。

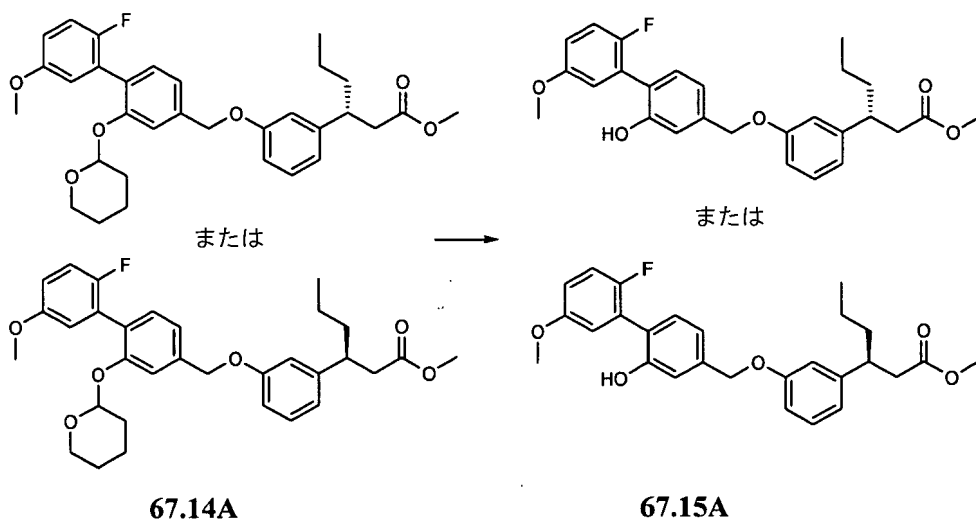
10

【1481】

(実施例67.15)

【1482】

【化544】



20

30

【1483】

メチル(3R)-3-(3-((2'-フルオロ-2-ヒドロキシ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサノエート又はメチル(3S)-3-(3-((2'-フルオロ-2-ヒドロキシ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサノエート(67.15A)。67.14A(295mg、550 μ mol)のMeOH(2.5mL)溶液に、室温のPPTS(13.8mg、55.0 μ mol)を添加した。混合物を一晩加熱し、室温に冷却し、EtOAcで希釈し、水及び塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~25% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として67.15A(132.5mg、収率53.3%)を得た。

40

【1484】

(3R)-3-(3-((2'-フルオロ-2-(ヘキシルオキシ)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸又は(3S)-3-(3-((2'-フルオロ-2-(ヘキシルオキシ)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸(67.15)。Aldrichから入手可能である1-ブロモヘキサンを用いて、化合物27を調製するために用いたものと類似の方法により、67.15Aから実施例67.15を調製した。MS ESI(neg.)m/e：521.2(M-H)。

【1485】

50

(3R)-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((4-メチルペンチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸又は(3S)-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((4-メチルペンチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸(67.16)。Aldrichから市販されている1-ブロモ-4-メチルペンタンを用いて、化合物27を調製するために用いたものと類似の方法により、67.15Aから実施例67.16を合成した。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.30(1H, d, J=8.1 Hz), 7.24(1H, t, J=7.8 Hz), 6.97-7.10(3H, m), 6.79-6.92(5H, m), 5.07(2H, s), 3.97(2H, t, J=6.5 Hz), 3.80(3H, s), 3.05-3.12(1H, m), 2.58-2.69(2H, m), 1.47-1.71(5H, m), 1.12-1.33(4H, m), 0.76-0.91(9H, m)。

【1486】

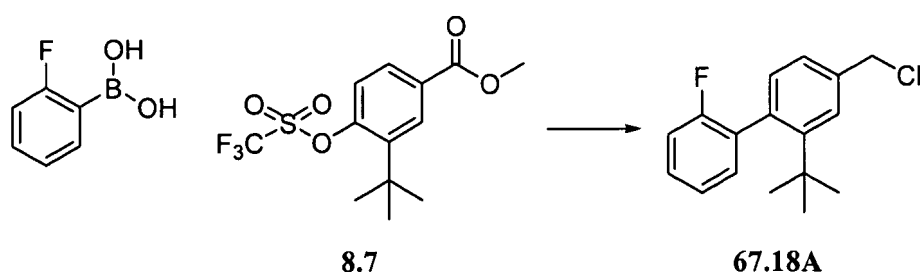
(3R)-3-(3-((2-((シクロヘキシルメチル)オキシ)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸又は(3S)-3-(3-((2-((シクロヘキシルメチル)オキシ)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸(67.17)。Alfa Aesarから市販されているシクロヘキシルメチルブロミドを用いて、化合物27を調製するために用いたものと類似の方法により、67.15Aから実施例67.17を合成した。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.31(1H, d, J=7.2 Hz), 7.21-7.28(1H, m), 7.01-7.10(3H, m), 6.81-6.92(5H, m), 5.08(2H, s), 3.82(3H, s), 3.79(2H, d, J=5.9 Hz), 3.06-3.14(1H, m), 2.65(2H, dd, J=7.4, 3.3 Hz), 1.55-1.78(8H, m), 1.08-1.32(5H, m), 0.93-1.05(2H, m), 0.84-0.90(3H, m)。

【1487】

(実施例67.18)

【1488】

【化545】



【1489】

4-(クロロメチル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル(67.18A)。2-フルオロベンゼンボロン酸(Aldrichから市販)を用いて、本明細書に記載の実施例8.7~8.10に類似の方式で、クロロメチル化合物67.18Aの形成を行い、無色の油として67.18A(532.3 mg、収率80%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.63(1H, d, J=1.6 Hz), 7.48(1H, m), 7.35(4H, m), 6.97(1H, d, J=7.8 Hz), 4.83(2H, s), 1.16(9H, s)。

【1490】

(3R)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸又は(3S)-3

10

20

30

40

50

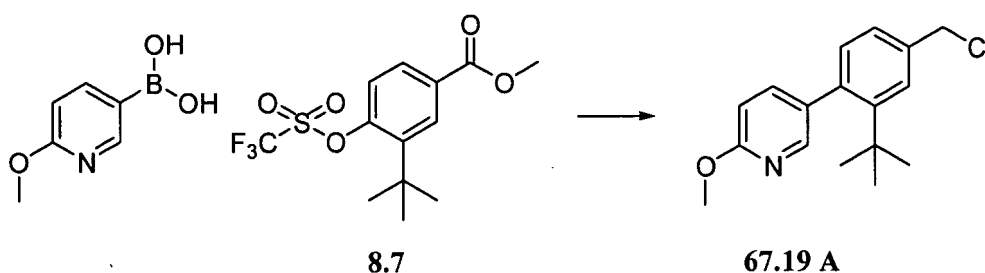
ー(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸(67.18)。アルキル化及び加水分解を実施例66.6に類似の方式で実施した(67.18A及び43.6を用いて(OD-カラムから43.4のキラル分離からのピーク1に由来)、本明細書に記載)、67.18(41.8mg、収率82%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.64(1H, d, J=1.6Hz), 7.37(2H, m), 7.29(2H, m), 7.18(2H, m), 7.09(1H, m), 6.92(3H, m), 5.10(2H, s), 3.15(1H, m), 2.65(2H, ddd, J=17.6, 15.7, 7.4Hz), 1.69(2H, m), 1.29(12H, m), 0.88(3H, t, J=7.4Hz)。MS ESI(neg.) m/e: 447.1 (M-H)⁺。

【1491】

(実施例67.19)

【1492】

【化546】



【1493】

5-(4-(クロロメチル)-2-(1,1-ジメチルエチル)フェニル)-2-(メチルオキシ)ピリジン(67.19A)。Aldrichから市販されている、6-(メチルオキシ)-3-ピリジニルボロン酸を用いて、本明細書に記載の実施例8.7~8.10に類似の方式で塩化物の形成を実施して、67.19Aを得た。MS ESI(pos.) m/e: 290.2 (M+H)⁺。

【1494】

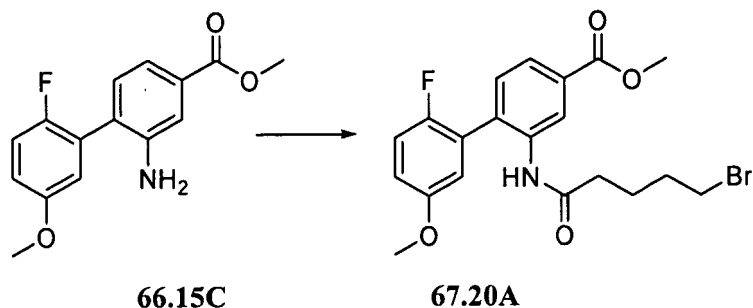
(3R)-3-(3-((3-((3-(1,1-ジメチルエチル)-4-(6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸又は(3S)-3-(3-((3-((3-(1,1-ジメチルエチル)-4-(6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸(67.19)。アルキル化及び加水分解を実施例66.6に類似の方式で実施して(67.19A及び43.6(OD-カラムから43.4のキラル分離からのピーク1に由来))を用いて、本明細書に記載)、67.19を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.08(1H, d, J=2.3Hz), 7.61(1H, d, J=1.6Hz), 7.50(1H, dd, J=8.4, 2.5Hz), 7.32(2H, m), 7.04(1H, d, J=7.8Hz), 6.90(3H, m), 6.78(1H, d, J=8.6Hz), 5.09(2H, s), 4.01(3H, s), 3.15(1H, m), 2.65(2H, ddd, J=17.6, 15.7, 7.4Hz), 1.69(2H, m), 1.28(11H, m), 0.87(3H, t, J=7.4Hz)。MS ESI(neg.) m/e: 460.1 (M-H)⁺。

【1495】

(実施例67.20)

【1496】

【化 5 4 7】



10

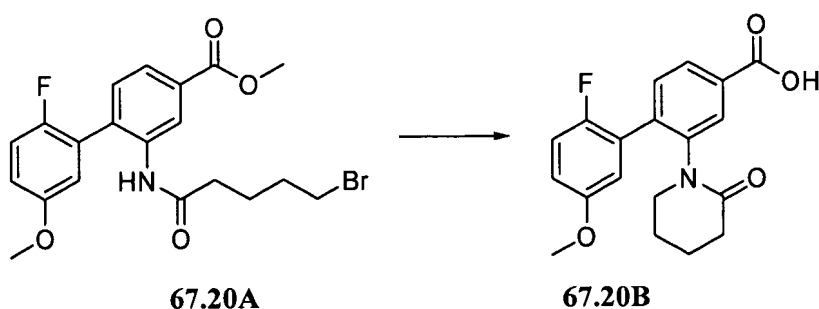
【1 4 9 7】

メチル 2 - ((5 - ブロモペンタノイル) アミノ) - 2 ' - フルオロ - 5 ' - (メチルオキシ) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボキシレート (6 7 . 2 0 C) 。 6 6 . 1 5 C (0 . 7 7 7 9 g , 2 . 8 3 m m o l) を収容している乾燥丸底フラスコに、0℃の無水クロロホルム (8 m L) を添加した。5分後、5 - ブロモバレリルクロリド (0 . 5 m L , 3 . 7 3 m m o l) (A l d r i c h から市販) を添加し、続いて無水ピリジン (0 . 3 1 m L , 3 . 8 0 m m o l) を滴下した。反応混合物を室温に加温し、T L C 及び L C - M S によりモニタした。3時間後、反応物を D C M で希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム溶液で 2 回、水で 2 回、塩水で 1 回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いで濾過して、濃縮した。残留物をイソプロパノールから再結晶化することにより精製して、オフホワイトの固体として 6 7 . 2 0 A (7 2 6 . 2 m g 、収率 5 9 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ p p m 8 . 7 8 (1 H , s) , 7 . 9 1 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 7 . 3 6 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 7 . 1 5 (1 H , t , J = 9 . 2 H z) , 7 . 0 8 (1 H , s) , 6 . 9 7 (1 H , d t , J = 9 . 0 , 3 . 7 H z) , 6 . 8 1 (1 H , d d , J = 5 . 9 , 3 . 1 H z) , 3 . 9 4 (3 H , s) , 3 . 8 3 (3 H , s) , 3 . 3 9 (2 H , t , J = 6 . 3 H z) , 2 . 2 8 (2 H , t , J = 7 . 0 H z) , 1 . 8 9 (2 H , m) , 1 . 8 2 (2 H , m) 。

20

【1 4 9 8】

【化 5 4 8】



30

【1 4 9 9】

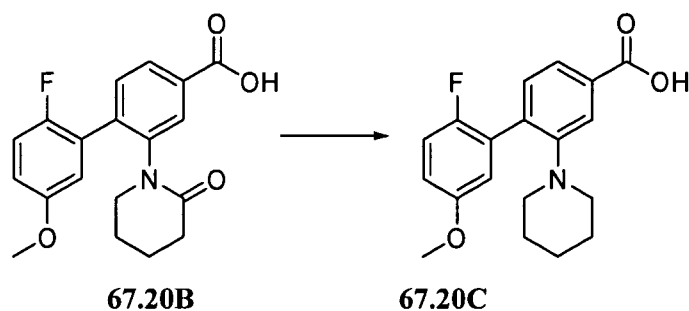
2 ' - フルオロ - 5 ' - (メチルオキシ) - 2 - (2 - オキソ - 1 - ピペリジニル) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸 (6 7 . 2 0 B) 。 6 7 . 2 0 A (0 . 5 8 5 8 g , 1 . 3 3 7 m m o l) を収容している乾燥バイアルに、無水 D M F (2 5 m L) を添加した。混合物を 0℃で約 1 5 分間攪拌し、次いでカリウム t - ブトキシド (0 . 3 7 6 6 g , 3 . 3 5 6 m m o l) を注意深く複数回に分けて添加した。混合物を 1 4 5℃に加熱し、T L C 及び L C - M S によりモニタした。2 . 5 時間後、反応物を室温に冷却し、次いで注意深く 2 M 水性クエン酸溶液でクエンチした。D C M で 3 回抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0 ~ 2 5 % D C M 中 M e O H) 、油として 6 7 . 2 0 B (4 4 0 . 1 m g 、収率 9 6 %) を得た。M S E S I (n e g .) m / e : 3 4 2 . 0 (M - H) ⁺ 。

40

50

【1500】

【化549】



10

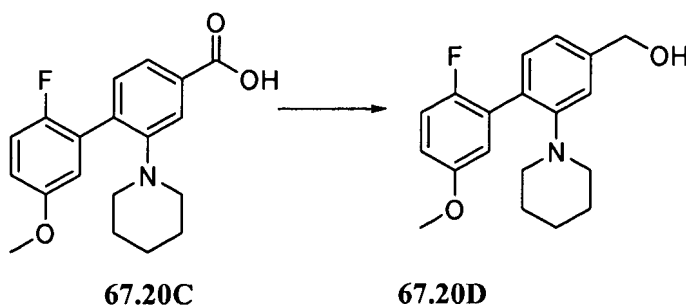
【1501】

2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(1-ピペリジニル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸(67.20C)。0℃の、67.20B(0.4401g、1.282mmol)の無水THF(8mL)冷溶液に、ボランTHF複合体、THF中1.0M(2.5mL、2.5mmol)を滴下した。添加が完了し次第、反応物を0℃に維持し、TLC及びLC-MSによりモニタした。3時間後、水を添加して、反応をクエンチし、得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。有機抽出物をまとめ、連続的に、飽和水性重炭酸ナトリウム、水、次いで塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた後、濾過し、濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~25% DCM中MeOH)、油として67.20C(292.9mg、収率69%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.85(2H, m), 7.36(1H, d, J=7.8Hz), 7.11(2H, m), 6.86(1H, dt, J=8.9, 3.6Hz), 3.83(3H, s), 2.85(4H, m), 1.46(6H, m)。

20

【1502】

【化550】



30

【1503】

(2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(1-ピペリジニル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(67.20D)。0℃の、67.20C(0.2929g、0.8893mmol)の無水THF(10mL)冷溶液に、LAH(THF中1M)(1.8mL、1.8mmol)を添加した。添加が完了し次第、反応物を0℃に維持し、TLC及びLCMSによりモニタした。2時間後、1N NaOHを添加して、反応をクエンチした(ガスが発生した)。得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた後、濾過し、濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した(SiO₂ゲル60、0%~50% ヘキサン中EtOAcで溶出)。所望の生成物を含む画分をまとめ、濃縮して、無色の油として67.20D(231.8mg、収率83%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.25(1H, d, J=9.0Hz), 7.11(4H, m), 6.82(1H, dt, J=9.0, 3.5Hz), 4.71(2H, d, J=5.5Hz), 3.81(3H, s), 2.81(4H, m), 1.69(1H, s), 1.43(6H, m)

40

50

【化 5 5 1】



20

30

40

50

), 1.24 (2H, m), 0.90 (9H, m)。MS ESI (neg.) m/e: 532.9 (M-H)⁺。

【1508】

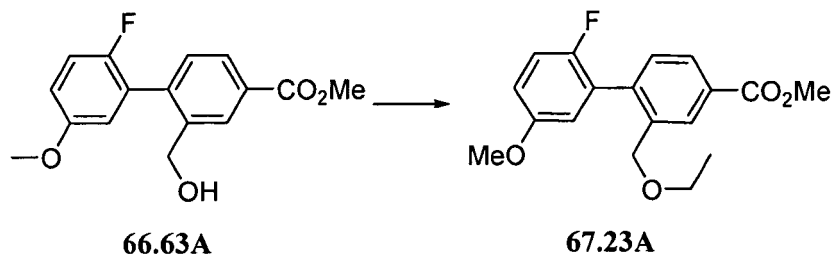
(3R)-3-(3-((4-(6-(メチルオキシ)-2-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸又は(3S)-3-(3-((4-(6-(メチルオキシ)-2-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸(67.22)。MS ESI (pos.) m/e: 462.3 (M+H)⁺。

【1509】

(実施例67.23)

【1510】

【化552】

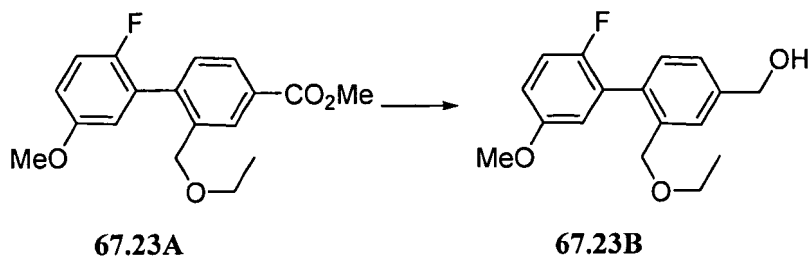


【1511】

メチル2-((エチルオキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(67.23A)。66.63A(0.200g、0.689mmol)のDMF(5mL)溶液に、NaH(0.0198g、0.827mmol)を添加した。反応物を室温で10分間攪拌した。次いでヨウ化エチルを添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、水及び塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(シリカゲル、1:1 EtOAc/ヘキサン)、収率79%で67.23Aを得た。MS ESI (pos.) m/e: 336 (M+18)⁺。

【1512】

【化553】



【1513】

(2-((エチルオキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(67.23B)。実施例66.6と類似の手順を用いて、LAHを用いて実施例67.23Aを還元して、67.23Bを得た。

【1514】

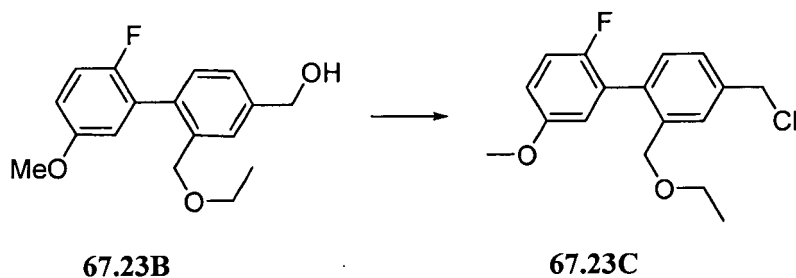
10

20

30

40

【化 5 5 4】



【1 5 1 5】

10

4-(クロロメチル)-2-((エチルオキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(67.23C)。実施例66.6に記載の手順と類似の手順を用いて、化合物67.23Bをクロロメチル化合物に変換した。

【1 5 1 6】

(3R)-3-(3-((2-((エチルオキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸又は(3S)-3-(3-((2-((エチルオキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸(67.23)。アルキル化及び加水分解を実施例66.6に類似の方式で実施して(43.6(OD-カラムから43.4のキラル分離からのピーク1に由来)及び67.23Cを用いて、本明細書に記載)、67.23を得た。MS ESI(neg.) m/e: 479 (M-H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.59(m, 1H), 7.43-7.45(m, 1H), 7.17-7.27(m, 3H), 6.95-6.99(m, 1H), 6.83-6.87(m, 3H), 6.79(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.28(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.34(m, 2H), 2.95(m, 1H), 2.43-2.57(m, 2H), 1.51(m, 2H), 1.13(m, 2H), 1.03(t, 3H), 0.78(t, 3H)。

20

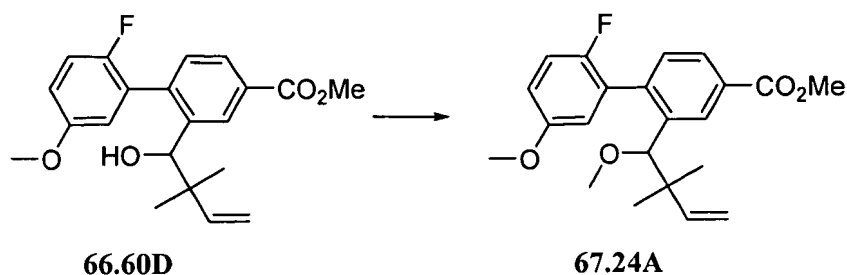
【1 5 1 7】

(実施例67.24)

30

【1 5 1 8】

【化 5 5 5】



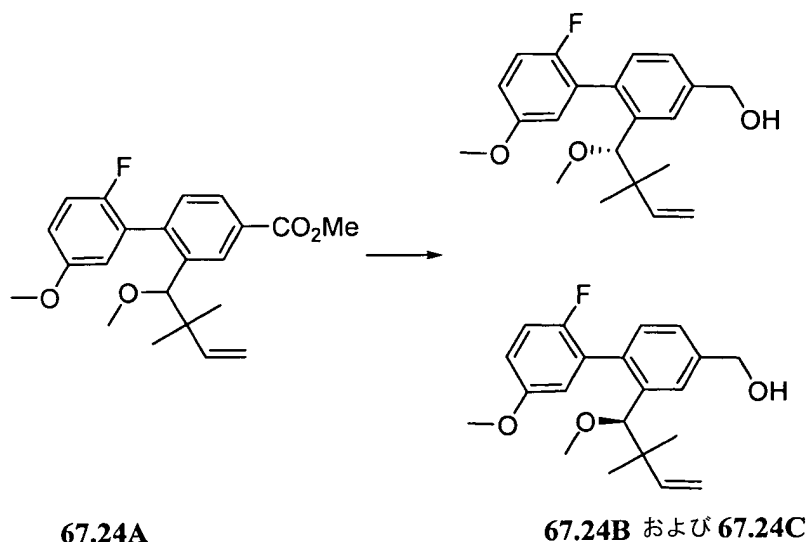
40

【1 5 1 9】

メチル2-(2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)-3-ブテニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(67.24)。66.62Bに記載の手順と類似の手順を用いて化合物66.60Dをアルキル化して、化合物67.24Aを得た。

【1 5 2 0】

【化 5 5 6】



10

【1 5 2 1】

(2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)-3-ブテニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール及び(2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)-3-ブテニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(67.24B及び67.24C)。67.24A(0.187g、0.52mmol)のTHF(10mL)溶液に、LAH(0.020g、0.52mmol)を滴下した。次いで反応物を室温で10分間攪拌し、次いで注意深く水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機相を無水Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(シリカゲル、1:2 EtOAc/ヘキサン)、無色の油としてラセミ生成物(168mg)を得、これをキラルクロマトグラフィーにより分離して(カラム:OD;溶媒:3% i-PrOH/ヘキサン)、66.24B(70mg、最初のピーク)及び66.24C(85mg、第2のピーク)を得た。

20

【1 5 2 2】

((3R)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)-3-ブテニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸又は((3R)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)-3-ブテニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸又は((3S)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)-3-ブテニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸又は((3S)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)-3-ブテニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸(67.24)。アルキル化及び加水分解を実施例66.6に類似の方式で実施して(43.6(OD-カラムから43.4のキラル分離からのピーク1に由来)及び66.24B(67.24Aの還元生成物のキラル分離からのピーク1に由来)を用いて)、67.24を得た。MS ESI(neg.)m/e:533(M-H)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.53(m, 1H), 7.42-7.45(m, 1H), 7.17-7.23(m, 2H), 7.01-7.07(m, 1H), 6.80-6.89(m, 4H), 6.73-6.75(m, 1H), 6.39(m, 2H), 5.75(m, 1H), 5.14(m, 2H), 3.81(m, 2H), 3.07(m, 3H), 3.09(m, 1H), 2.13(m, 2H), 1.62(m, 2H), 1.29(m, 6H), 1.21(m, 2H), 0

30

40

50

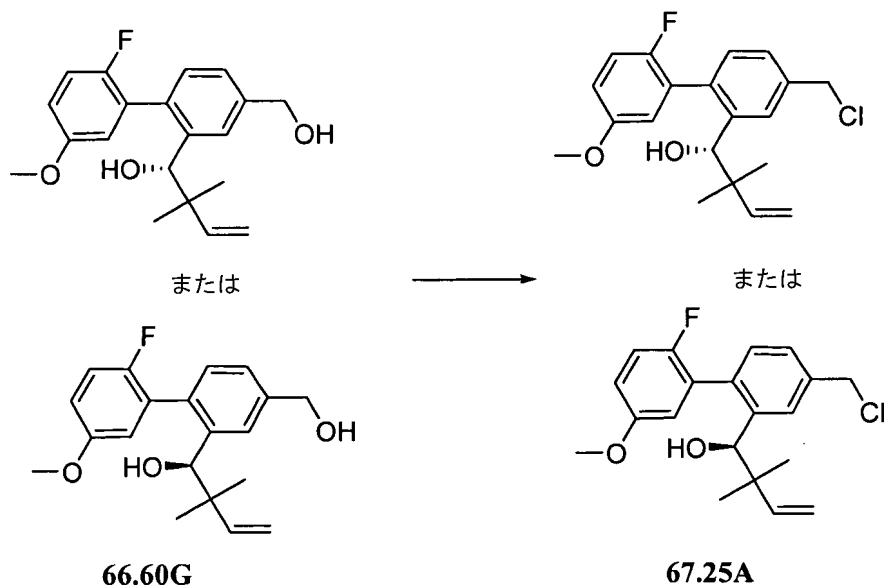
. 87 (m, 3H)。

【1523】

(実施例67.25)

【1524】

【化557】



10

20

【1525】

(1S)-1-(4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-3-ブテン-1-オール又は(1R)-1-(4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-3-ブテン-1-オール(67.25A)。実施例66.60Hを調製するために用いたものと類似の手順を用いて、ヒドロキシメチル化合物66.60を塩素化して(OD-カラムから66.60Eの還元生成物のキラル分離からのピーク2を用いて、本明細書に記載)、67.25Aを得た。

【1526】

(3R)-3-(3-((2'-フルオロ-2-((1S)-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-ブテニル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸又は(3R)-3-(3-((2'-フルオロ-2-((1R)-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-ブテニル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸(67.25)。アルキル化及び加水分解を、実施例66.6に類似の方式で実施して(43.6(OD-カラムから43.4のキラル分離からのピーク1に由来)及び67.25A(66.60Eの還元生成物のキラル分離からのピーク2に由来)を用いて)、67.25を得た。MS ESI(neg.)m/e:519(M-H)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 7.69(d, 1H), 7.39(m, 1H), 7.05-7.25(m, 3H), 6.94(m, 1H), 6.79-6.84(m, 4H), 5.78(m, 1H), 5.14(m, 2H), 4.71(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.03(m, 1H), 2.52-2.58(m, 2H), 1.59(m, 2H), 1.16(m, 2H), 0.82(m, 6H), 0.72(s, 3H)。

30

40

【1527】

(3R)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)ブチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸又は(3R)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)ブチル)-2'-フルオロ-5'-(メ

50

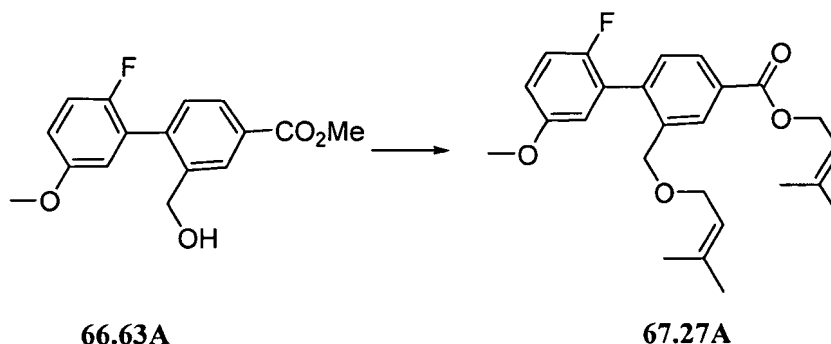
チルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ヘキサン酸又は (3 S) - 3 - (3 - ((2 - ((1 S) - 2, 2 - ジメチル - 1 - (メチルオキシ) ブチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ヘキサン酸又は (3 S) - 3 - (3 - ((2 - ((1 R) - 2, 2 - ジメチル - 1 - (メチルオキシ) ブチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ヘキサン酸 (67. 26)。アルキル化及び加水分解を、実施例 66. 6 に類似の方式で実施して (43. 6 (OD - カラムから 43. 4 のキラル分離からのピーク 1 に由来) を用いて、また 66. 60 E の還元生成物のキラル分離からのピーク 1 に由来の塩化物を用いて、本明細書に記載)、67. 26 を得た。MS ESI (neg.) m/e: 536 (M - H)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.58 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.82 - 6.88 (m, 4H), 6.74 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.05 - 4.30 (m, 1H), 3.23 - 3.29 (m, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.61 - 2.65 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.10 - 1.27 (m, 4H), 0.86 (t, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.61 (m, 3H), 0.49 (m, 3H)。

【1528】

(実施例 67. 27)

【1529】

【化 558】

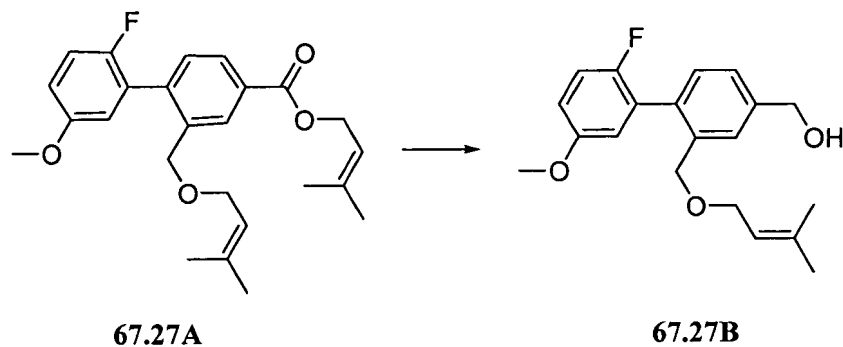


【1530】

3 - メチル - 2 - ブテニル 2' - フルオロ - 2 - ((3 - メチル - 2 - ブテニル) オキシ) メチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボキシレート (67. 27A)。66. 63A (0. 322 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、NaH (0. 0100 g, 0. 419 mmol) を添加した。得られた混合物を 10 分間室温で攪拌し、1 - ブロモ - 3 - メチルブター - 2 - エン (0. 240 g, 1. 61 mmol) (Aldrich から市販) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (シリカゲル、1 : 6 EtOAc / ヘキサン)、無色の油として収率 77% で 67. 27A を得た。MS ESI (pos.) m/e: 430 (M + 18)⁺。

【1531】

【化 5 5 9】



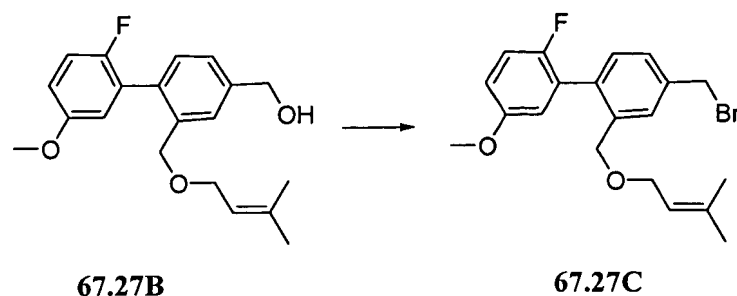
10

【1 5 3 2】

(2'-フルオロ-2-((3-メチル-2-ブテニル)オキシ)メチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(67.27B)。エステル67.27Aのヒドロキシメチル化合物67.27Bへの変換を、実施例66.63Dに記載の手順と類似の手順を用いて実施した。

【1 5 3 3】

【化 5 6 0】



20

【1 5 3 4】

4-(ブロモメチル)-2'-フルオロ-2-((3-メチル-2-ブテニル)オキシ)メチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(67.27C)。実施例66.62Eと類似の手順を用いて、ヒドロキシメチル化合物67.27Bをブロモメチル67.27Cに変換した。

30

【1 5 3 5】

(3R)-3-(3-((2'-フルオロ-2-((3-メチル-2-ブテニル)オキシ)メチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸又は(3S)-3-(3-((2'-フルオロ-2-((3-メチル-2-ブテニル)オキシ)メチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸(67.27)。アルキル化及び加水分解を、実施例66.6に類似の方式で実施して(43.6(OD-カラムから43.4のキラル分離からのピーク1に由来)及び67.27Cを用いて)、67.27を得た。MS ESI (neg.) m/e: 519 (M-H)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.59 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.02-7.07 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 5H), 5.23 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.92 (d, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.52-2.65 (m, 2H), 1.70 (m, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.21 (m, 2H), 0.87 (t, 3H)。

40

【1 5 3 6】

(3R)-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(1-ピロリジニルメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘ

50

キサン酸又は(3S)-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(1-ピロリジニルメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸(67.28)。アルキル化及び加水分解を、実施例66.6に類似の方式で実施して(43.6(OD-カラムから43.4のキラル分離からのピーク1に由来)及び66.65Cを用いて)、67.28を得た。溶媒を除去した後、67.28(TFA塩)、28mgを得た。MS ESI(neg.) m/e: 504 (M-H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.70(m, 1H), 7.84(s, 1H), 7.60(m, 1H), 7.39(m, 1H), 7.21-7.30(m, 2H), 7.05-7.07(m, 1H), 6.3-6.95(m, 1H), 6.88(m, 2H), 6.83(m, 1H), 5.17(s, 2H), 4.10-4.40(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.40-3.60(m, 4H), 2.97(m, 1H), 2.42-2.55(m, 2H), 1.80(m, 4H), 1.51(m, 2H), 1.06(m, 2H), 0.80(t, 3H)。

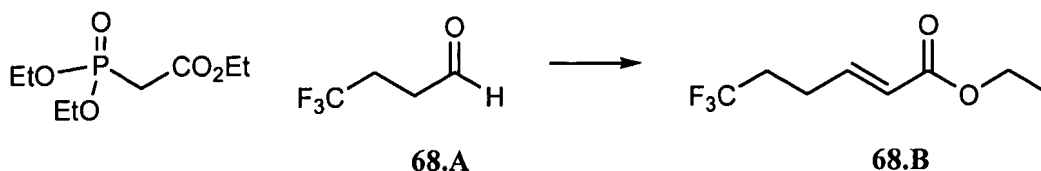
【1537】

(実施例68)

メチル(3R)-6,6,6-トリフルオロ-3-(3-ヒドロキシフェニル)ヘキサノエート(68)の合成

【1538】

【化561】

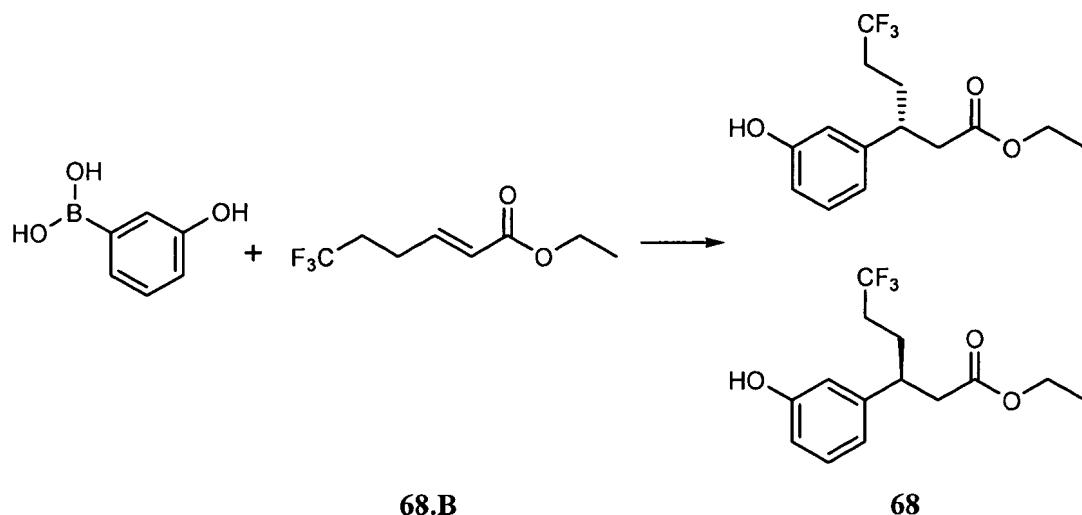


【1539】

(E)-エチル6,6,6-トリフルオロヘクス-2-エノエート(68.B)。塩化リチウム(0.504g、11.9mmol)のMeCN(20mL)懸濁液に、室温でエチル2-(ジエトキシホスホリル)アセテート(Aldrichから入手可能)(1.91mL、9.52mmol)及びDBU(1.42mL、9.52mmol)を添加した。混合物を0℃に冷却し、4,4,4-トリフルオロブタナール(Matrix Scientificから入手可能)(1.00g、7.93mmol)を滴下した。得られた混合物を室温に加温し、一晚攪拌した。混合物を水とEtOAcの間で分割した。層を分離し、水性相を追加のEtOAcで抽出した。まとめた有機層を水及び塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、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により精製して(0~10% EtOAc/ヘキサン)、無色の液体として(E)-エチル6,6,6-トリフルオロヘクス-2-エノエート68.B(6:1 E/Z)(1.13g、73%)を得た。

【1540】

【化 5 6 2】



10

【1 5 4 1】

メチル(3R)-6,6,6-トリフルオロ-3-(3-ヒドロキシフェニル)ヘキサノエート又はメチル(3S)-6,6,6-トリフルオロ-3-(3-ヒドロキシフェニル)ヘキサノエート(68)。1,4-ジオキサン(10mL、2.5mmol)中の3-ヒドロキシフェニルボロン酸(Aldrichから入手可能)(1.8g、13mmol)及びヒドロキシ[(S)-BINAP]-ロジウム(I)二量体(0.19g、0.13mmol)の混合物を、N₂でスパージした。混合物に、水(1.0mL、2.5mmol)及び(E)-エチル6,6,6-トリフルオロヘクス-2-エノエート68.B(0.56mL、2.5mmol)を添加した。得られた赤茶色の溶液を45℃に加温し、3時間攪拌した(密閉したバイアル)。混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、飽和水性NaHCO₃及び塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、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により精製して(0~25% EtOAc/ヘキサン)、淡黄色の油として(R)-エチル6,6,6-トリフルオロ-3-(3-ヒドロキシフェニル)ヘキサノエート及び(S)-エチル6,6,6-トリフルオロ-3-(3-ヒドロキシフェニル)ヘキサノエート68を得た(84% e. e.)。鏡像異性的に濃縮された混合物をキラルHPLCにより更に精製して(Chiralcel OD、3% i-PrOH/ヘキサン、220nm)、無色の油として68(0.65g、>99% e. e.)を得た。R鏡像異性体が、以下の工程で用いられる主な生成物であると考えられる。

20

30

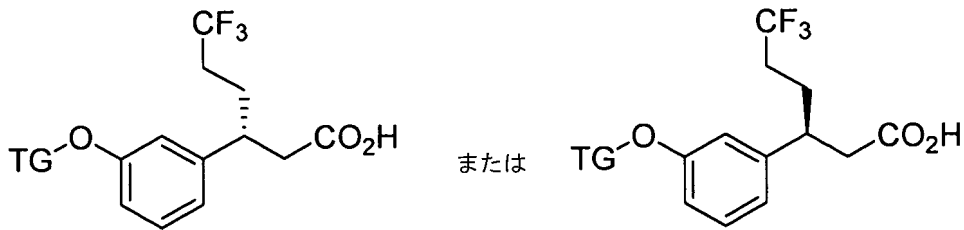
【1 5 4 2】

本明細書に記載の方法に従って、68及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から以下の化合物を調製した。以下の表中の化合物は両方とも、フェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

【1 5 4 3】

【表 8】

表 8



化合物	TG	化合物	TG
68.1		68.2	

【1544】

(3R) - 3 - (3 - ((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) - 6, 6, 6 - トリフルオロヘキサン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) - 6, 6, 6 - トリフルオロヘキサン酸 (68.1)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.60 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.80 (bd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 1.91 (m, 4H), 1.23 (s, 9H)。

【1545】

(3R) - 3 - (3 - ((2 - (ブチルオキシ) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) - 6, 6, 6 - トリフルオロヘキサン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - (ブチルオキシ) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) - 6, 6, 6 - トリフルオロヘキサン酸 (68.2)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.29 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.82 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 3.99 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 1.91 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.88 (t, 3H)。

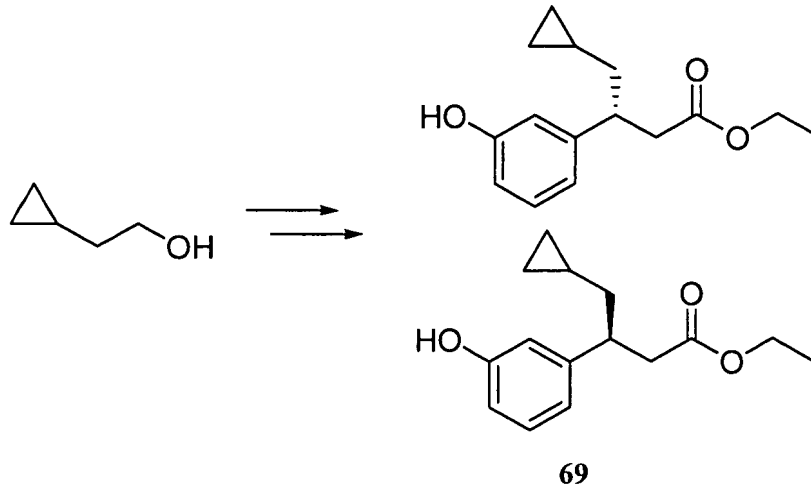
【1546】

(実施例69)

(R) - エチル 4 - シクロプロピル - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) ブタノエート又は (S) - エチル 4 - シクロプロピル - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) ブタノエート (69) の合成

【1547】

【化 5 6 3】



10

【1 5 4 8】

(R)－エチル 4－シクロプロピル－3－（3－ヒドロキシフェニル）ブタノエート及び（S）－エチル 4－シクロプロピル－3－（3－ヒドロキシフェニル）ブタノエート（69）。実施例 70 に記載されているものと類似の方法に従って、2－シクロプロピルエタノール（Alfa Aesar から市販）から化合物 69（99% e. e.）を調製した。キラル HPLC（Chiralcel OD カラム、3% IPA／ヘキサン、220 nm で検出）により最終キラル分割を行って、2 つの溶出ピークの最初のピークとして 69 を得た。これは R 鏡像異性体であると考えられる。

20

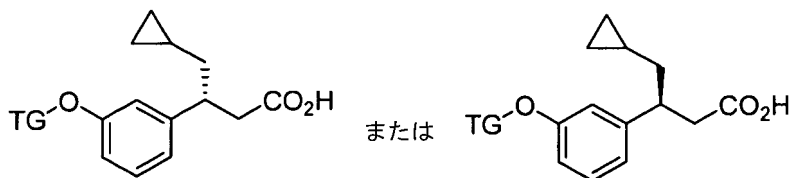
【1 5 4 9】

本明細書に記載の方法に従って、69 及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から以下の化合物を調製した。以下の表の各化合物は、フェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

【1 5 5 0】

【表 9】

表 9



30

化合物	TG	化合物	TG
69.1		69.2	

40

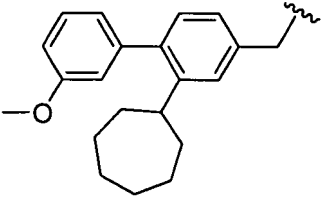
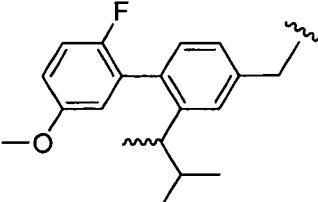
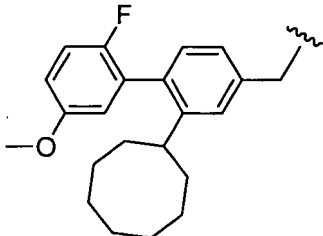
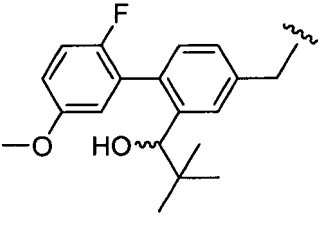
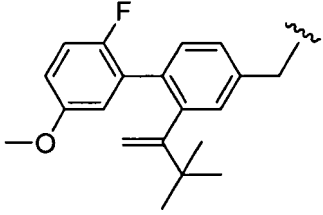
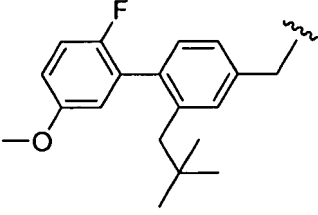
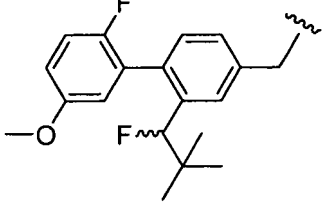
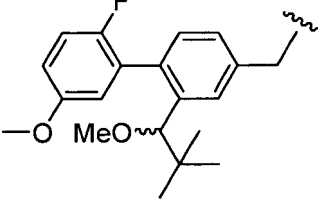
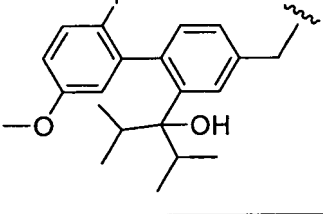
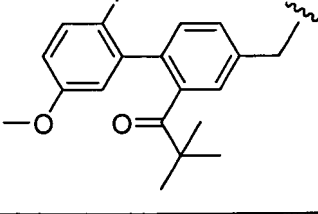
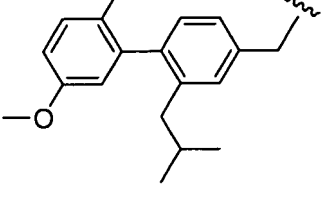
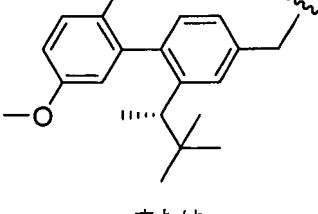
化合物	TG	化合物	TG
69.3		69.4	
69.5		69.6	
69.7	 または 	69.8	 または であるが、69.7と同じではない
69.9	 または 	69.10	 または であるが、69.9と同じではない

10

20

30

40

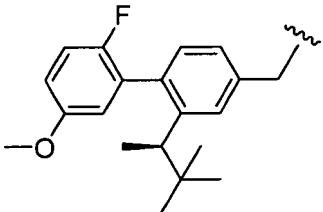
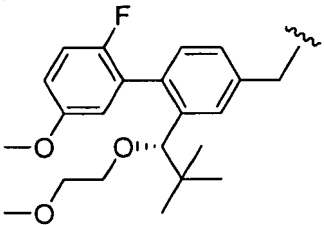
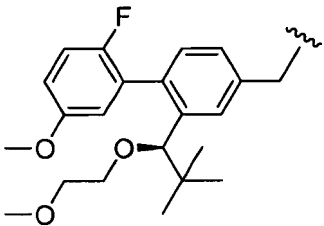
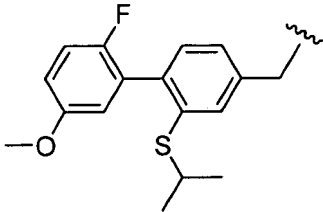
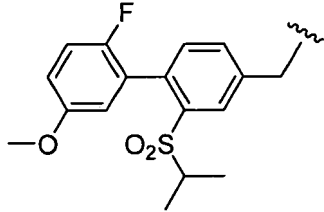
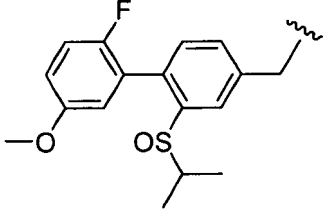
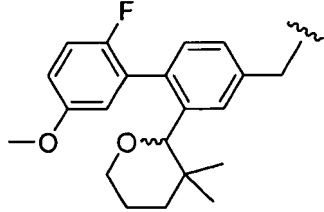
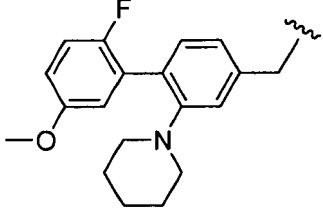
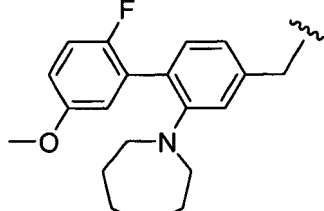
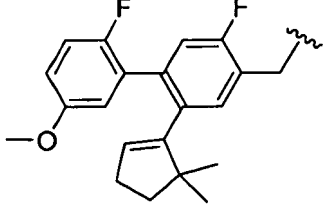
化合物	TG	化合物	TG
69.11		69.12	
69.13		69.14	
69.15		69.16	
69.17		69.18	
69.19		69.20	
69.21		69.22	
			または

10

20

30

40

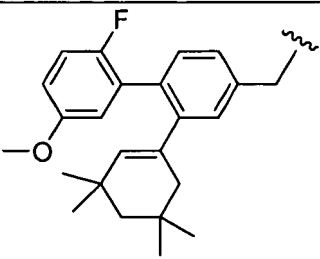
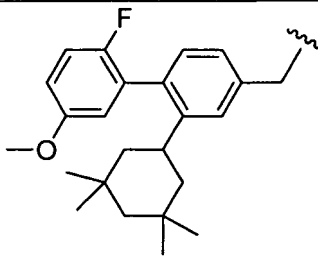
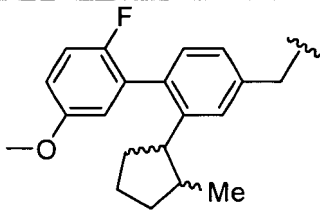
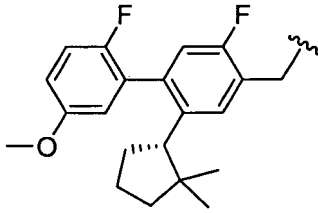
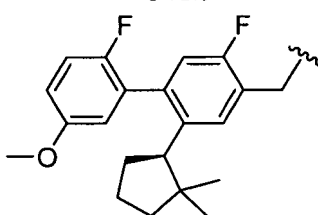
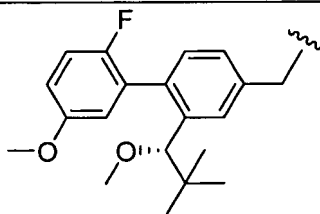
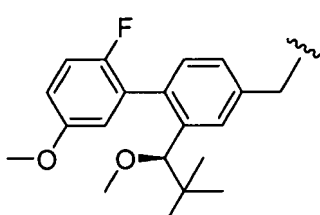
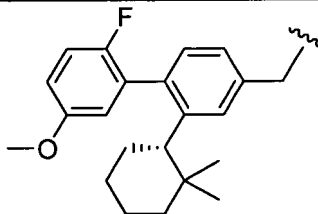
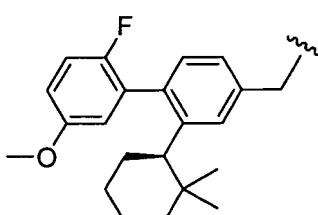
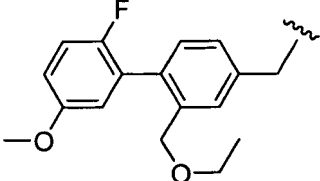
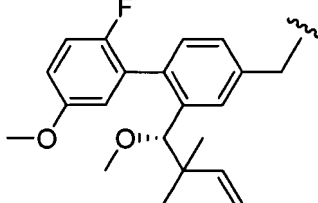
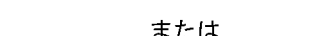
化合物	TG	化合物	TG
			
69.23	 または 	69.24	
69.25		69.26	
69.27		69.28	
69.29		69.30	

10

20

30

40

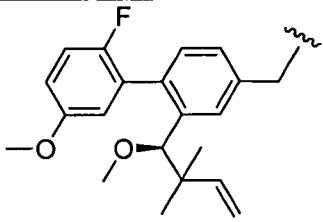
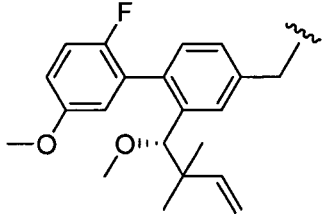
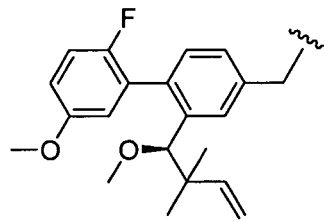
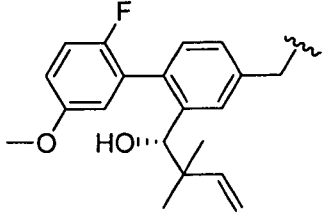
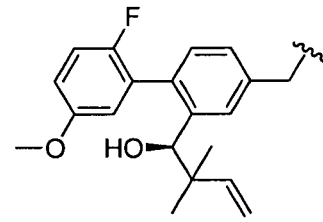
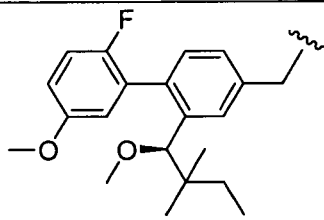
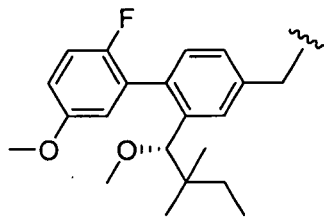
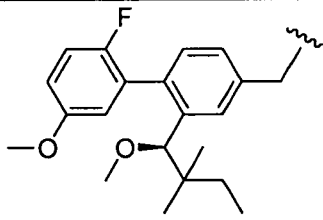
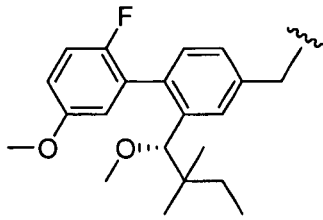
化合物	TG	化合物	TG
69.31		69.32	
69.33		69.34	 または 
69.35	 または 	69.36	 または 
69.37		69.38	 または 

10

20

30

40

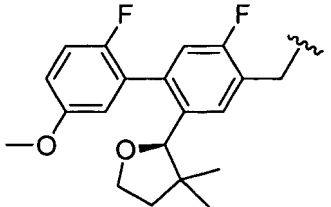
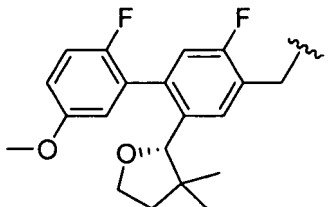
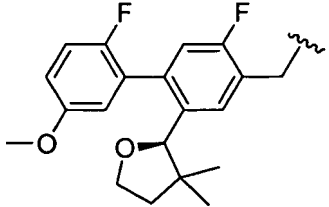
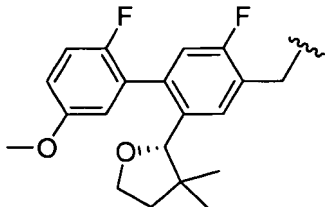
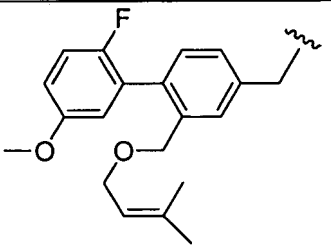
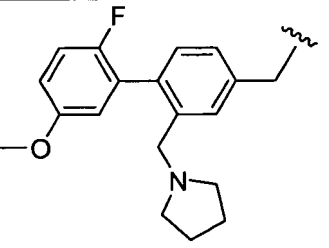
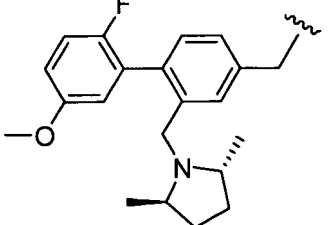
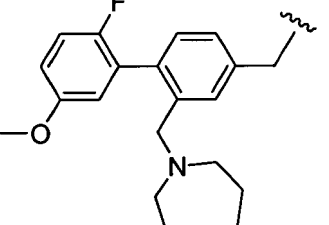
化合物	TG	化合物	TG
			
69.39	 または  であるが、69.38と同じではない	69.40	 または 
69.41	 または 	69.42	 または  であるが、69.41と同じではない

10

20

30

40

化合物	TG	化合物	TG
69.43	 または 	69.44	 または  であるが、69.43と同じではない
69.45		69.46	
69.47		69.48	

【1551】

(3R)-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-4-シクロプロピルブタン酸又は(3S)-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-4-シクロプロピルブタン酸(69.1)。MS ESI(neg.)m/e:529.3(M-H)⁺。

【1552】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.2)。MS ESI(neg.)m/e:509.2(M-H)⁺。

【1553】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.3)。

10

20

30

40

50

ルエチル) - 3' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸 (69. 3)。 (MS ESI (neg.) m/e: 471. 3 (M-H)。 ^1H NMR (400MHz) (CDCl₃) δ ppm 7. 55 (1H, d, J=1. 6Hz), 7. 25 (3H, m), 7. 02 (1H, d, J=7. 4Hz), 6. 85 (5H, dt, J=5. 5, 2. 7Hz), 6. 81 (1H, s), 5. 04 (2H, s), 3. 78 (3H, s), 3. 23 (1H, m), 2. 75 (1H, m), 2. 66 (1H, m), 1. 68 (1H, ddd, J=13. 9, 8. 4, 5. 9Hz), 1. 37 (1H, m), 1. 20 (9H, s), 0. 55 (1H, m), 0. 39 (2H, m), 0. 04 (2H, m)。

【1554】

(3R) - 4 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸又は (3S) - 4 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸 (69. 4)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 60 (dd, 1H), 7. 29 (dd, 1H), 7. 24 (t, 1H), 7. 04 (d, 1H), 6. 99 (t, 1H), 6. 86 (m, 4H), 6. 77 (dd, 1H), 5. 07 (s, 2H), 3. 78 (s, 3H), 3. 21 (m, 1H), 2. 75 (dd, 1H), 2. 64 (dd, 1H), 1. 71 (m, 1H), 1. 34 (m, 1H), 1. 23 (s, 9H), 0. 52 (m, 1H), 0. 36 (m, 2H), 0. 00 (m, 2H)。

【1555】

(3R) - 3 - (3 - ((2 - (ブチルオキシ) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) - 4 - シクロプロピルブタン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - (ブチルオキシ) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) - 4 - シクロプロピルブタン酸 (69. 5)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 28 (d, 1H), 7. 23 (t, 1H), 7. 06 (m, 2H), 7. 02 (t, 1H), 6. 85 (m, 5H), 5. 07 (s, 2H), 3. 98 (t, 2H), 3. 79 (s, 3H), 3. 21 (m, 1H), 2. 75 (dd, 1H), 2. 64 (dd, 1H), 1. 70 (m, 1H), 1. 66 (m, 2H), 1. 36 (m, 3H), 0. 88 (t, 3H), 0. 52 (m, 1H), 0. 36 (m, 2H), 0. 00 (m, 2H)。

【1556】

(3R) - 4 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸又は (3S) - 4 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸 (69. 6)。 MS ESI (pos.) m/e: 546. 3 (M+H₂O)⁺。

【1557】

(3R) - 4 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸又は (3R) - 4 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸又は (3S) - 4 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸又は (3S) - 4 - シクロ

10

20

30

40

50

プロピル-3-(3-((2-(1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.7)。MS ESI(neg.)m/e:529.3(M-H)⁺。

【1558】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.8)。MS ESI(neg.)m/e:529.3(M-H)⁺。

【1559】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.9)。MS ESI(neg.)m/e:511.3(M-H)⁺。

【1560】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.10)。MS ESI(neg.)m/e:511.3(M-H)⁺。

【1561】

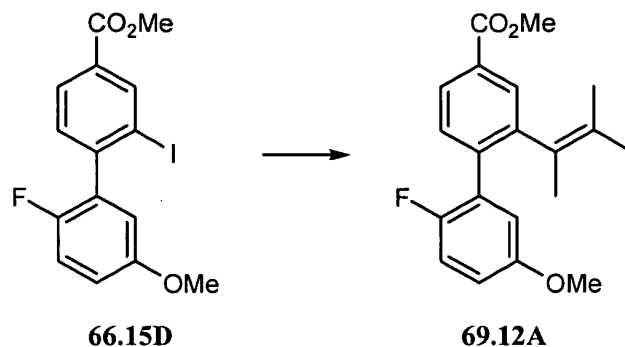
(3R)-3-(3-((2-シクロヘプチル-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-4-シクロプロピルブタン酸又は(3S)-3-(3-((2-シクロヘプチル-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-4-シクロプロピルブタン酸(69.11)。MS ESI(neg.)m/e:511.3(M-H)⁺。

【1562】

(実施例69.12)

【1563】

【化 5 6 4】



10

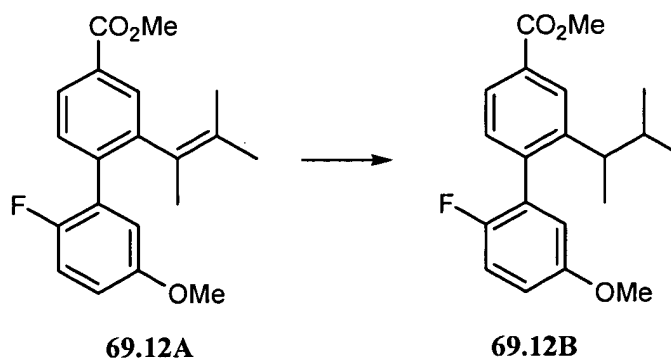
【1 5 6 4】

メチル 2- (1, 2-ジメチル-1-プロペニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (69.12A)。23℃の、66.15D (0.231g、0.60mmol) の DMF (4.00mL) 攪拌溶液に、3-メチルブター-2-エン-2-イルボロン酸 (0.14g、1.2mmol、Aldrich から市販) 及び炭酸カリウム (0.25g、1.8mmol) を添加した。次いで、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.069g、0.060mmol) を反応物に添加した。混合物を 90℃ に加熱し、18 時間攪拌を続けた。次いで、反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム

20

【1 5 6 5】

【化 5 6 5】



30

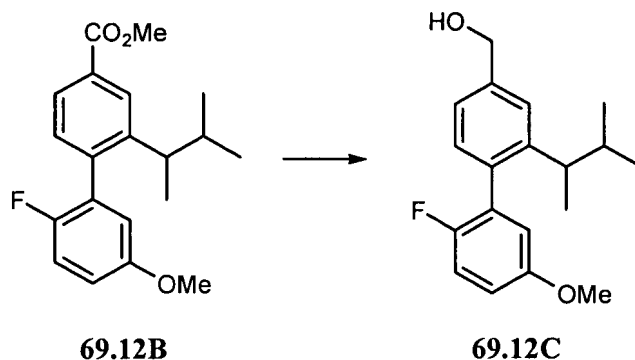
【1 5 6 6】

メチル 2- (1, 2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (69.12B)。23℃の、69.12A (0.050g、0.2mmol) の EtOAc (3mL) 攪拌溶液に、パラジウム炭素 (0.02g、0.2mmol) を添加した。反応物を水素雰囲気下に置き、4 時間攪拌した。次いで反応物を濾過し、真空中で濃縮した。次の工程で直接用いられるように、69.12B の純度は十分であると見なした。

40

【1 5 6 7】

【化 5 6 6】



10

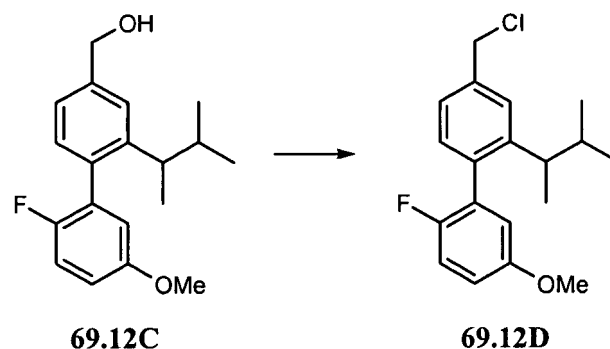
【1 5 6 8】

(2-(1, 2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル) メタノール (69. 12 C)。0℃の、69. 12 B (0. 050 g、0. 2 mmol) の THF (3 mL) 攪拌溶液に、LAH (0. 3 mL、0. 3 mmol、1. 0 M) を添加した。反応物を1時間攪拌し、次いで1 N NaOH (水溶液) を混合物に添加した。反応物を EtOAc で3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、生成物をシリカゲル上で精製して (0~20% ヘキサン中 EtOAc) 無色の油として69. 12 C (0. 011 g、収率24%) を得た。

20

【1 5 6 9】

【化 5 6 7】



30

【1 5 7 0】

4-(クロロメチル)-2-(1, 2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル (69. 12 D)。0℃の、69. 12 C (0. 011 g、0. 04 mmol) の DCM (2. 00 mL) 及び DMF (0. 003 mL) 攪拌溶液に、塩化チオニル (0. 005 mL、0. 07 mmol) を添加した。次いで反応物を室温で2時間攪拌し、真空中で濃縮し、粗塩化物69. 12 Dを更に精製することなく用いた (0. 011 g、収率94%)。

40

【1 5 7 1】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1, 2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸又は (3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1, 2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸 69. 12。69. 12 D及び69を用いて、アルキル化及び加水分解を実施例66. 6に類似の方式で実施して、69. 12 (0. 0104 g、2段階の収率52%) を得た。MS ESI (neg.) m/e: 503. 2 (M-H)⁺。

【1 5 7 2】

50

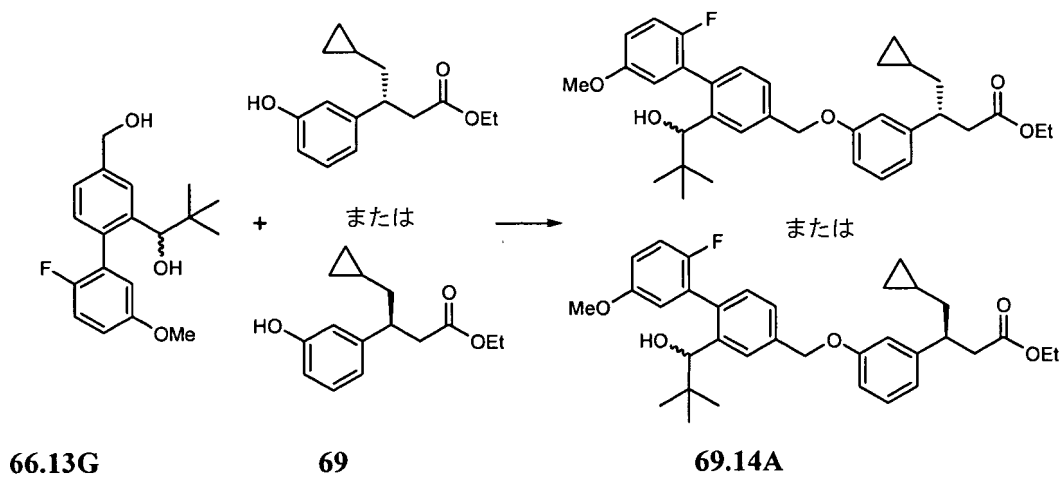
(3R)-3-(3-((2-シクロオクチル-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-4-シクロプロピルブタン酸又は(3S)-3-(3-((2-シクロオクチル-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-4-シクロプロピルブタン酸(69.13)。66.16G及び69を用いて、アルキル化及び加水分解を実施例66.6に類似の方式で実施して、69.13(0.021g、2段階の収率63%)を得た。MS ESI(neg.)m/e:543.2(M-H)⁺。

【1573】

(実施例69.14)

【1574】

【化568】

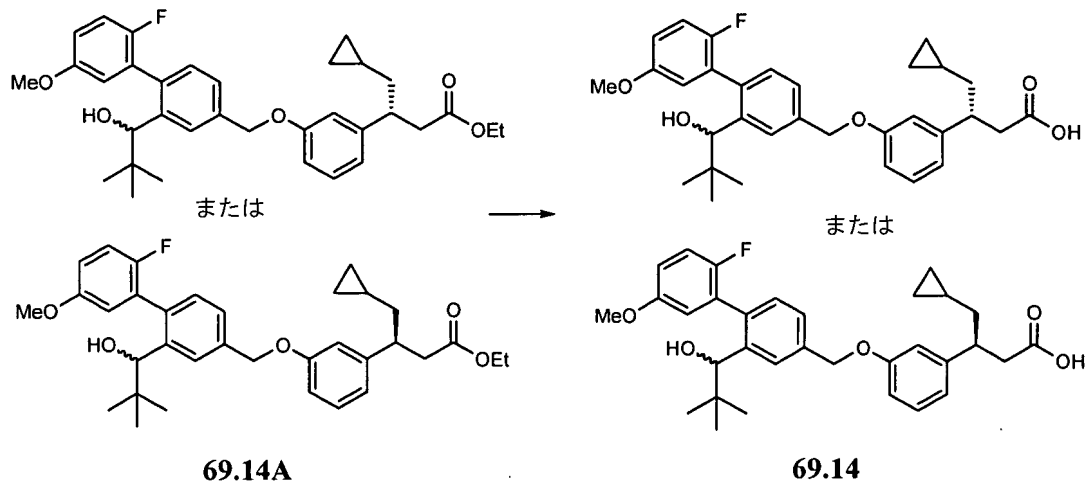


【1575】

エチル(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタノエート又はエチル(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタノエート(69.14A)。23℃の、69(0.078g、0.31mmol)のTHF(2.00mL、24mmol)攪拌溶液に、66.13G(0.050g、0.16mmol)、続いてトリフェニルホスフィン(0.082g、0.31mmol)及びジエチルアゾジカルボキシレート(0.049mL、0.31mmol)を添加した。次いで反応物を23時間攪拌し、水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~20%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として69.14A(0.045g、収率52%)を得た。

【1576】

【化 5 6 9】



10

【1 5 7 7】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.14)。69.14Aを用いて、実施例66.6に類似の方式で加水分解を実施して、69.14(0.014g、収率98%)を得た。MS ESI(neg.)m/e:519.2(M-H)⁺。

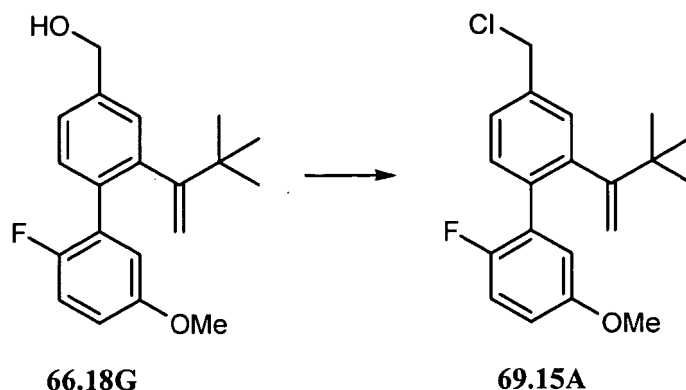
20

【1 5 7 8】

(実施例69.15)

【1 5 7 9】

【化 5 7 0】



30

【1 5 8 0】

4-(クロロメチル)-2-(1-(1,1-ジメチルエチル)エテニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(69.15A)。0℃の、66.18F(0.050g、0.16mmol)のDCM(2.00mL)攪拌溶液に、DMF(0.0012mL)、続いて塩化チオニル(0.023mL、0.32mmol)を添加した。次いで反応物を1.5時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。生成物をシリカゲル上で精製して(0-10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として69.15A(0.050g、収率94%)を得た。

40

【1 5 8 1】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1-(1,1-ジメチルエチル)エテニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-

50

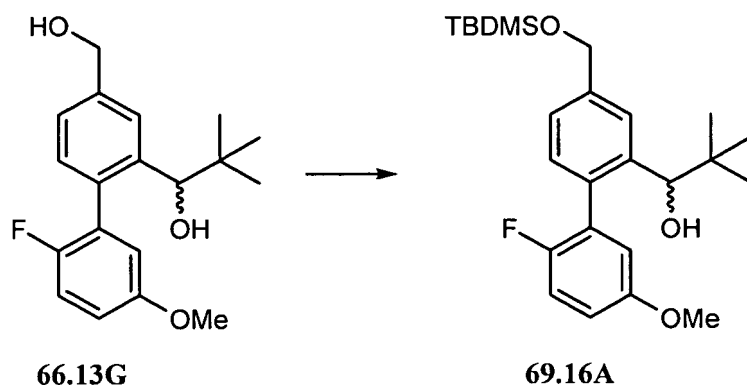
(3-((2-(1-(1,1-ジメチルエチル)エテニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.15)。69.15A及び69を用いて、アルキル化及び加水分解を実施例66.6に類似の方式で実施して、69.1(0.0342g、2段階の収率90%)を得た。MS ESI(neg.) m/e: 515.2 (M-H)⁺。

【1582】

(実施例69.16)

【1583】

【化571】

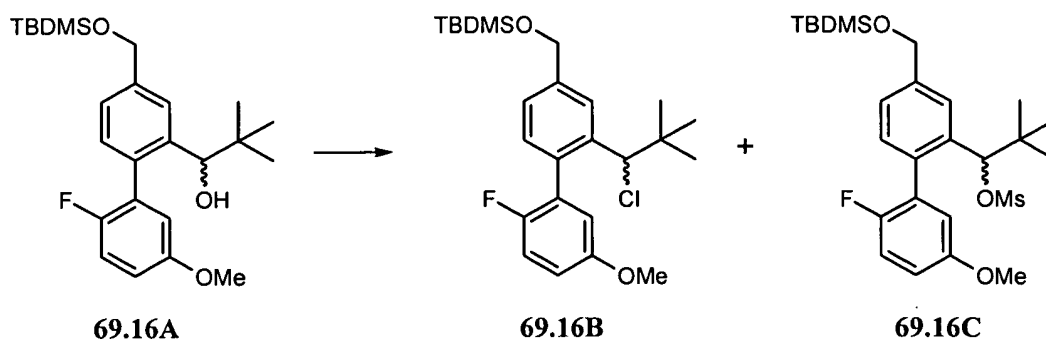


【1584】

1-(4-(((1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノール(69.16A)。23℃の、66.13G(0.500g、2mmol)のDCM(10.00mL)攪拌溶液に、t-ブチルジメチルシリルクロリド(0.3mL、2mmol)、続いてTEA(0.3mL、2mmol)及びDMAP(0.02g、0.2mmol)を添加した。次いで反応物を16時間攪拌し、真空中で濃縮した。生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として69.16A(0.655g、収率96%)を得た。

【1585】

【化572】



【1586】

((2-(1-クロロ-2,2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシラン(69.16B)。0℃の、69.16A(0.200g、0.46mmol)のDCM(5.00mL)攪拌溶液に、TEA(0.077mL、0.55mmol)、続いてメタンスルホンクロリド(0.043mL、0.55mmol)を添加した。次いで反応物を22時間攪拌し、水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として69.

10

20

30

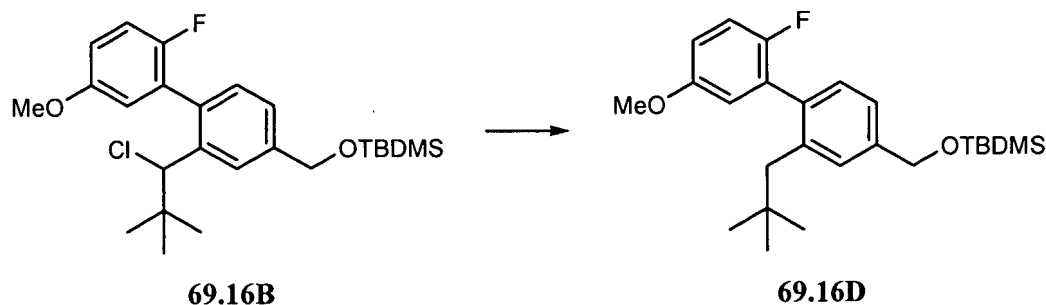
40

50

16B (0.090 g、収率43%)を、更に透明な油として69.16C (0.050 g、収率21%)を得た。

【1587】

【化573】



10

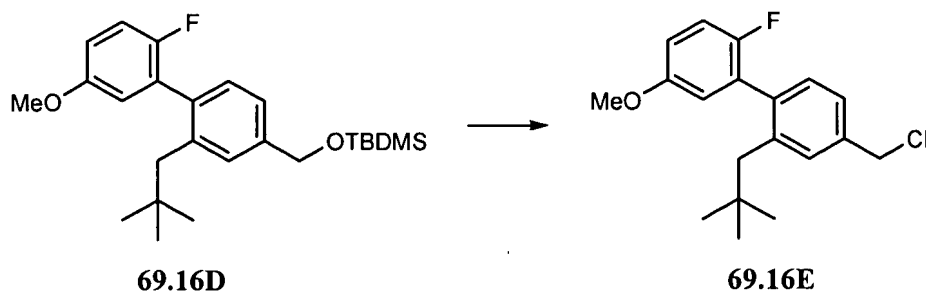
【1588】

(1,1-ジメチルエチル)((2-(2,2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)ジメチルシラン(69.16D)。23℃の、69.16B(0.015g、0.033mmol)のトルエン(2.00mL)攪拌溶液に、AIBN(0.00055g、0.0033mmol)、続いてトリ-n-ブチルスズ水素化物(0.048g、0.17mmol)を添加した。反応物を100℃で2時間攪拌した。その後、反応物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として69.16D(0.013g、収率94%)を得た。

20

【1589】

【化574】



30

【1590】

4-(クロロメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(69.16E)。69.16D(本明細書に記載)を用いて、実施例66.6で使用したものと類似の方式で塩素化を実施して、塩化物69.16Eを得た。

【1591】

40

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(2,2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(2,2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.16)。69.16E及び69を用いて、アルキル化及び加水分解を実施例66.6に類似の方式で実施して、69.16(0.0286g、2段階の収率70%)を得た。MS ESI(neg.)m/e: 503.2(M-H)⁺。

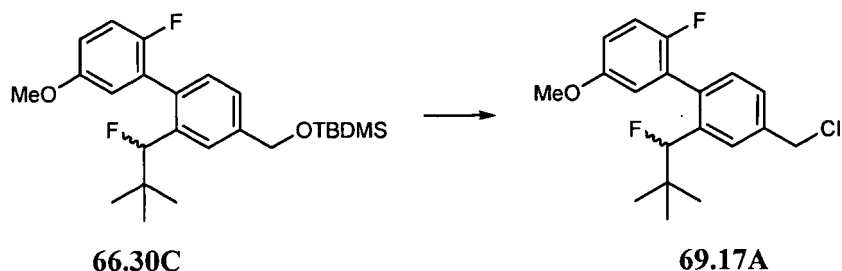
【1592】

(実施例69.17)

50

【1593】

【化575】



10

【1594】

4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-2-(1-フルオロ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(69.17A)。66.30Cを用いて、実施例66.6で使用了たものと類似の方式で実施例66.30Cの塩素化を実施して、塩化物69.17Aを得た。

【1595】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-(1-フルオロ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-(1-フルオロ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.17)。69.17A及び69を用いて、アルキル化及び加水分解を実施例66.6に類似の方式で実施して、69.17(0.0294g、2段階の収率70%)。MS ESI(neg.)m/e:521.2(M-H)⁺。

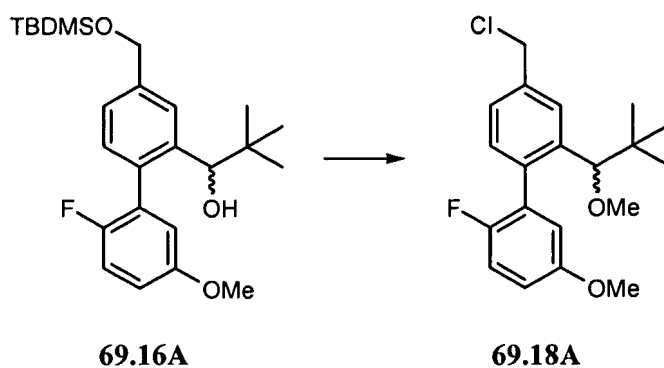
20

【1596】

(実施例69.18)

【1597】

【化576】



30

【1598】

4-(クロロメチル)-2-(2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(69.18B)。69.16Aを用いて、実施例66.13で使用了たものと類似の方式でアルキル化及び塩素化を実施して、塩化物69.18Aを得た。

【1599】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキ

40

50

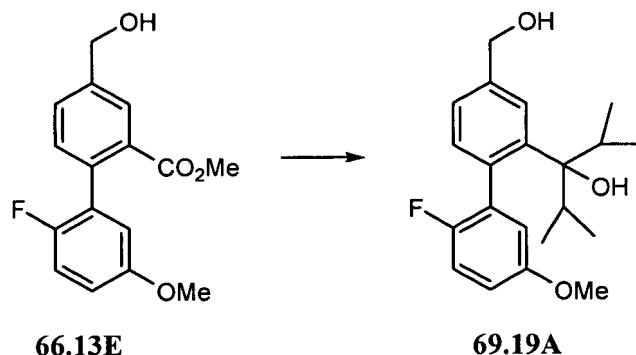
シ) フェニル) ブタン酸 (69.18)。69.18A及び69を用いて、アルキル化及び加水分解を実施例66.6に類似の方式で実施して、69.18 (0.0297 g、2段階の収率69%)を得た。MS ESI (neg.) m/e: 533.2 (M-H)⁺。

【1600】

(実施例69.19)

【1601】

【化577】

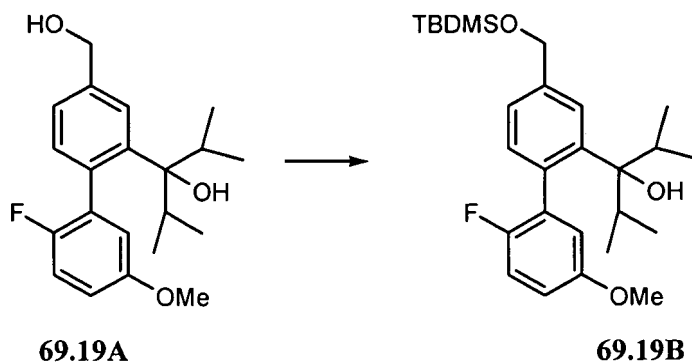


【1602】

3-(2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,4-ジメチル-3-ペンタノール (69.19A)。-78℃の、66.13E (0.500 g、1.7 mmol) の THF (17 mL、1.7 mmol) 攪拌溶液に、イソプロピルリチウム (8.6 mL、6.0 mmol) を添加した。反応物を室温に加熱し、22時間攪拌した。次いで反応物を塩化アンモニウムの飽和溶液で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~20% ヘキサン中 EtOAc)、黄色の油として69.19A (0.450 g、収率75%)を得た。

【1603】

【化578】



【1604】

3-(4-(((1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,4-ジメチル-3-ペンタノール (69.19B)。23℃の、66.19A (0.500 g、1 mmol) の DCM (10.00 mL) 攪拌溶液に、t-ブチルジメチルシリルクロリド (0.3 mL、2 mmol)、続いて TEA (0.2 mL、2 mmol) 及び DMAP (0.02 g、0.1 mmol) を添加した。次いで反応物を2.5時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。生成物をシリカゲル上で精製して (0~10% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として69.19B (0.600 g、収率90%)を得た。

【1605】

10

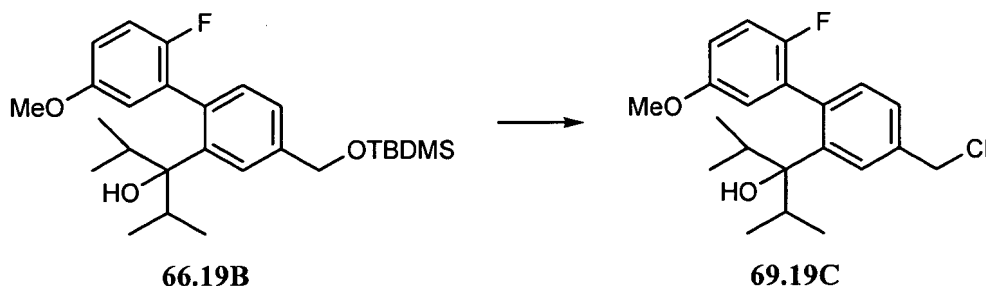
20

30

40

50

【化 5 7 9】



10

【1 6 0 6】

3-(4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,4-ジメチル-3-ペンタノール(69.19C)。23℃の、69.19B(0.050g、0.1mmol)のDCM(2.00mL)攪拌溶液に、DMF(0.0008mL)、続いて塩化チオニル(0.01mL、0.2mmol)を添加した。次いで反応物を1.5時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として69.19C(0.04g、収率100%)を得た。

【1 6 0 7】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチル-1-(1-メチルエチル)プロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチル-1-(1-メチルエチル)プロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.19)。69.19C及び69を用いて、実施例66.6に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して、69.19(0.0236g、2段階の収率71%)を得た。MS ESI(neg.)m/e:547.3(M-H)⁺。

20

【1 6 0 8】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(2,2-ジメチルプロパノイル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(2,2-ジメチルプロパノイル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.20)。66.13F及び69を用いて、実施例26.5(光延)及び66.6(加水分解)に類似の方式で光延反応及び加水分解を実施して、69.20を得た。MS ESI(neg.)m/e:517.3(M-H)⁺。

30

【1 6 0 9】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(2-メチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(2-メチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.21)。66.20G及び69を用いて、実施例66.6に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して、69.21(0.0405g、収率100%)を得た。MS ESI(neg.)m/e:489.2(M-H)⁺。

40

【1 6 1 0】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1R)-1,2,2-トリメチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3R)-4-シクロプロピル-3

50

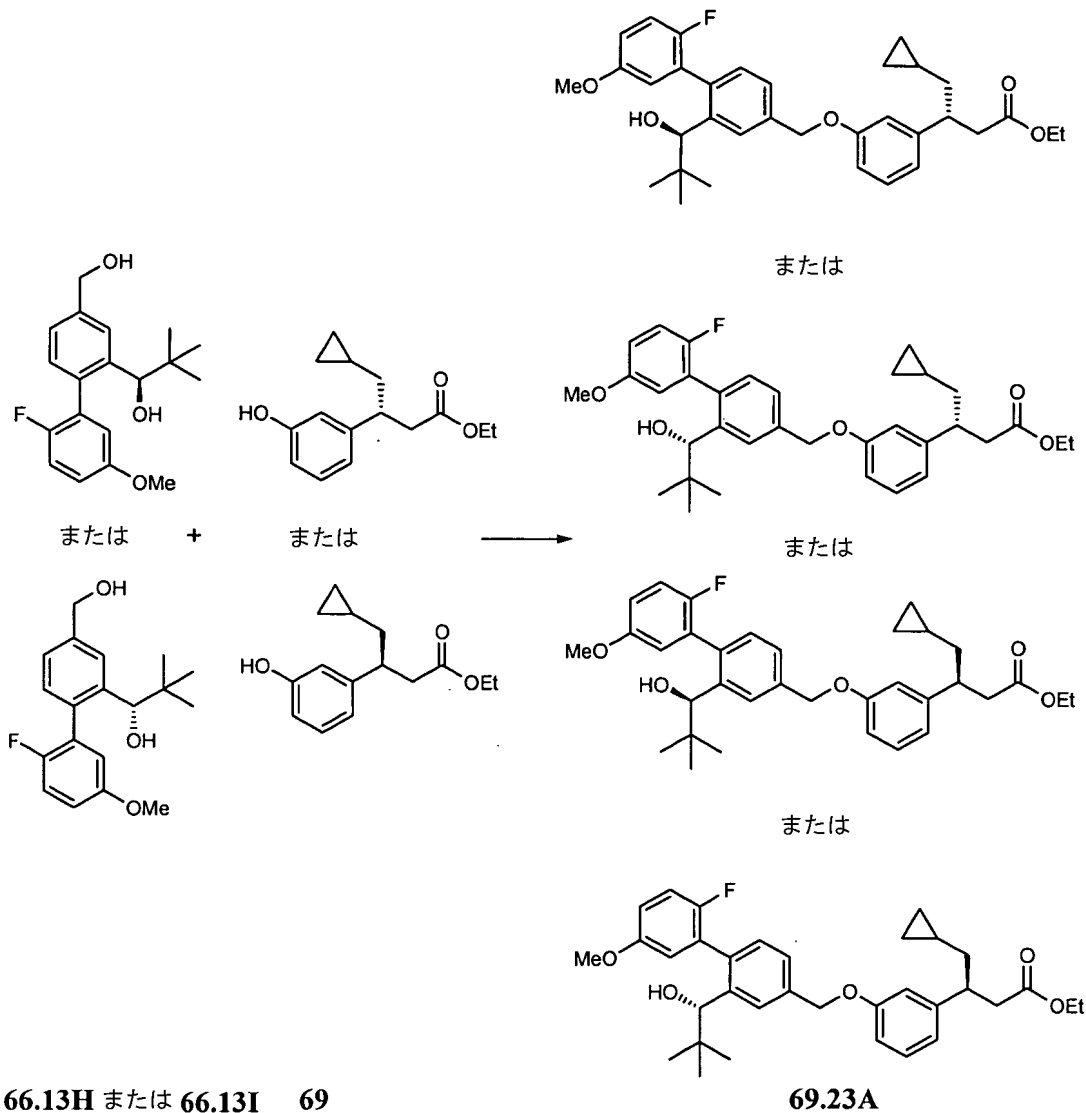
- (3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1S)-1,2,2-トリメチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1R)-1,2,2-トリメチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-((1S)-1,2,2-トリメチルプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.22)。69及び66.18M又は66.18N(OD-カラム上で66.18Jのキラル分離のピーク2に由来、本明細書に記載)を用いて、
 実施例66.6に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して、69.22(0.0315g、2段階の収率75%)を得た。MS ESI(neg.)m/e:517.3(M-H)⁺。

【1611】

(実施例69.23)

【1612】

【化580】



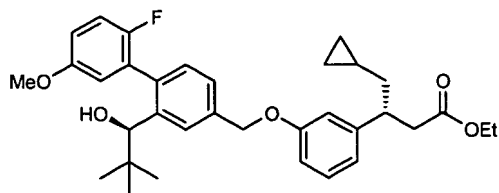
【1613】

エチル(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-((1R)-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタノエート又はエチル(3R

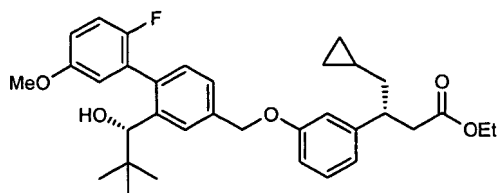
)-4-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-((1S)-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタノエート又はエチル(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-((1R)-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタノエート又はエチル(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-((1S)-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタノエート(69.23A)。23℃の、69(0.500g、2.0mmol)のTHF(20.00mL、244mmol)攪拌溶液に、66.13H又は66.13I(0.64g、2.0mmol、66.13Gのキラル分離からピーク2)、続いてトリフェニルホスフィン(0.79g、3.0mmol)を添加し、次いで2時間にわたって、DEAD(0.48mL、3.0mmol)を滴下した。次いで反応物を21時間攪拌した。次いで反応物を水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~20%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として69.23A(1.00g、収率91%)を得た。

【1614】

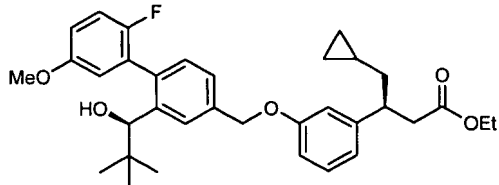
【化581】



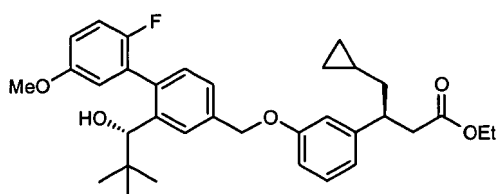
または



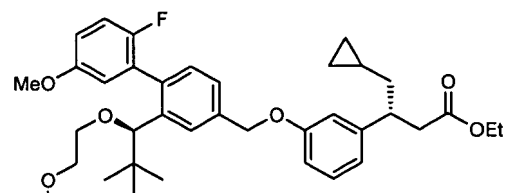
または



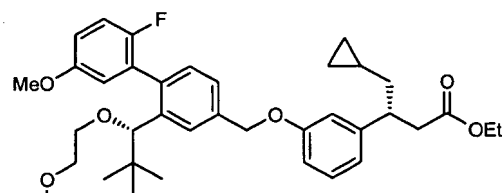
または



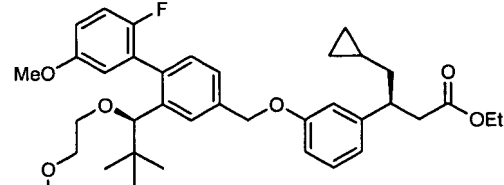
69.23A



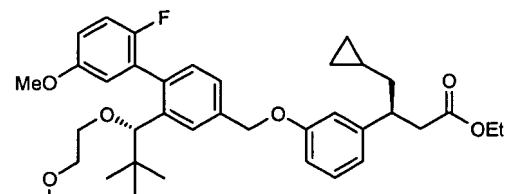
または



または



または



69.23B

【1615】

エチル(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジ

メチル-1-(2-(メチルオキシ)エチル)オキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタノエート又はエチル(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-(2-(1S)-2,2-ジメチル-1-(2-(メチルオキシ)エチル)オキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタノエート又はエチル(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-(2-(1R)-2,2-ジメチル-1-(2-(メチルオキシ)エチル)オキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタノエート又はエチル(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-(2-(1S)-2,2-ジメチル-1-(2-(メチルオキシ)エチル)オキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタノエート(69.23B)。23℃の、69.23A(0.050g、0.091mmol)のDMF(2.00mL)攪拌溶液に、1-ブロモ-2-メトキシエタン(0.019g、0.14mmol)(Aldrichから市販)、続いて水素化ナトリウム(0.0026g、0.11mmol)を添加した。反応物を60℃で21時間攪拌し、水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~5%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として69.23B(0.018g、収率33%)を得た。

【1616】

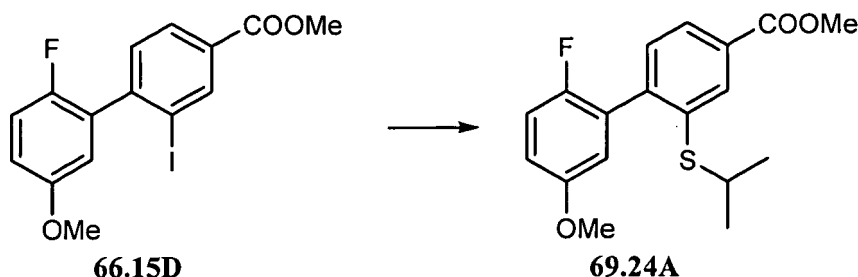
(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-(2-(1R)-2,2-ジメチル-1-(2-(メチルオキシ)エチル)オキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-(2-(1S)-2,2-ジメチル-1-(2-(メチルオキシ)エチル)オキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-(2-(1R)-2,2-ジメチル-1-(2-(メチルオキシ)エチル)オキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-(2-(1S)-2,2-ジメチル-1-(2-(メチルオキシ)エチル)オキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.23)。実施例66.6に類似の方式で69.23Bの加水分解を実施して、69.23(0.0072g、収率42%)を得た。MS ESI(neg.)m/e:577.3(M-H)⁺。

【1617】

(実施例69.24)

【1618】

【化582】



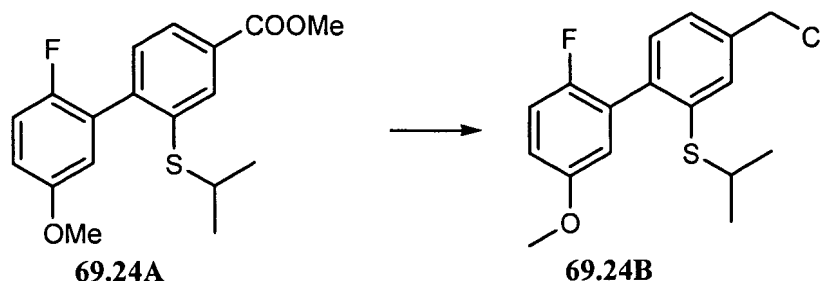
【1619】

管に、2'-フルオロ-2-イソプロピルスルファニル-5'-メトキシ-ビフェニル

ー４ーカルボン酸メチルエステル（６９．２４Ａ）。管に６６．１５Ｄ（２１３ｍｇ、５５２μｍｏｌ）、ＮーエチルーＮーイソプロピルプロパンー２ーアミン（１４３ｍｇ、１１０３μｍｏｌ）及びトルエンを充填し、空にし、窒素を３回バックフィルした。Pd 2（dba）₃、４，５ービス（ジフェニルホスフィノ）ー９，９ージメチルー９Ｈーキサテン（３１．９ｍｇ、５５．２μｍｏｌ）及びプロパンー２ーチオール（６３．０ｍｇ、８２７μｍｏｌ）を混合物に添加し、次いで混合物を３回脱気した。懸濁液を一晩還流させ、濾過し、濃縮して、残留物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体として６９．２４Ａ（１６４ｍｇ、８９％）を得た。MS ESI m/e：３３５．２（M+1）⁺。

【１６２０】

【化５８３】

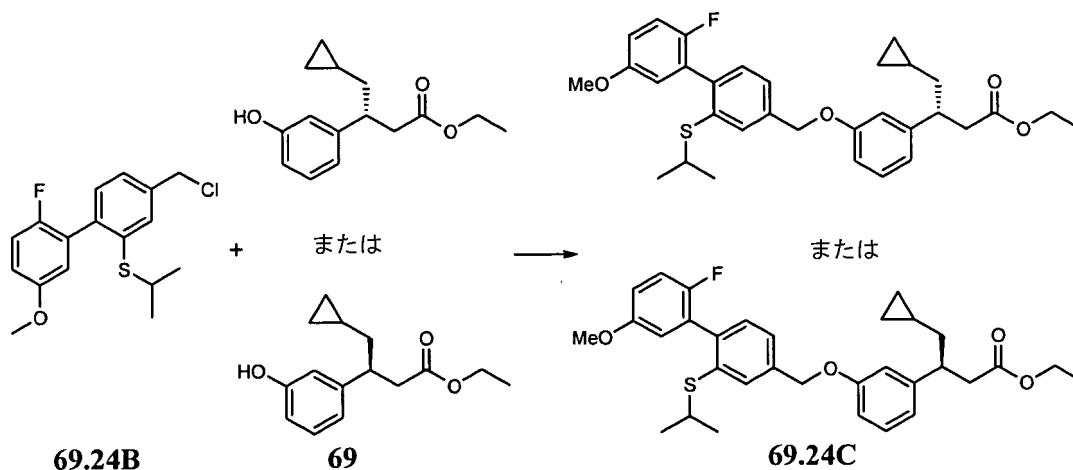


【１６２１】

４ークロロメチルー２'ーフルオロー２ーイソプロピルスルファニルー５'ーメトキシービフェニル（６９．２４Ｂ）。合成８．１０に用いたものと類似の方式で、６９．２４Ａの還元及び塩素化を実施した。MS ESI m/e：３２５．１０（M+H）⁺。

【１６２２】

【化５８４】



【１６２３】

（R）ー４ーシクロプロピルー３ー〔３ー（２'ーフルオロー２ーイソプロピルスルファニルー５'ーメトキシービフェニルー４ーイルメトキシ）ーフェニル〕ー酪酸エチルエステル又は（S）ー４ーシクロプロピルー３ー〔３ー（２'ーフルオロー２ーイソプロピルスルファニルー５'ーメトキシービフェニルー４ーイルメトキシ）ーフェニル〕ー酪酸エチルエステル（６９．２４Ｃ）。６９．２４Ｆ及び６９から化合物６６．１３Ｐを調製するのに用いた方法と類似の方法により、化合物６９．２４Ｃを合成した。MS ESI m/e：５３７．３（M+H）⁺。

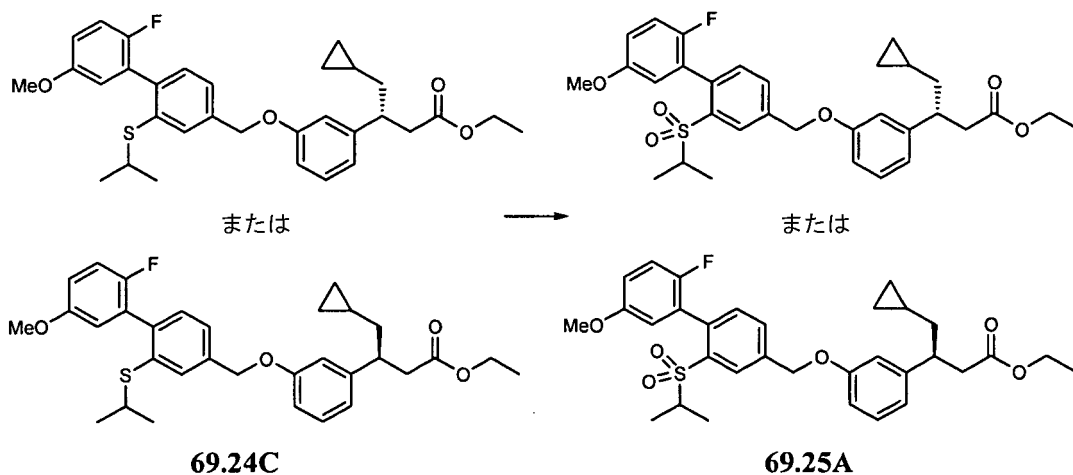
【１６２４】

(R)-4-シクロプロピル-3-[3-(2'-フルオロ-2-イソプロピルスルファニル-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ)-フェニル]-酪酸又は(S)-4-シクロプロピル-3-[3-(2'-フルオロ-2-イソプロピルスルファニル-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ)-フェニル]-酪酸(69.24)。化合物66.13に用いた方法と類似の方法により、69.24Cから化合物69.24を合成した。MS ESI m/e: 526.2 (M+18)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.52 (s, 1H,), 7.29 (m, 1H), 7.24 (d, J=8 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8 Hz, 1H), 7.01 (t, J=8 Hz, 1H) 6.83 (m, 4H), 6.76 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.15 (d, J=8 Hz, 6H), 0.49 (m, 1H), 0.34 (m, 2H), 0.04 (m, 2H)。

(实施例 69. 25)

【化 5 8 6】

【化 5 8 6】



(R)-4-シクロプロピル-3-{3-[2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(プロパン-2-スルホニル)-ビフェニル-4-イルメトキシ]-フェニル}-酪酸エチルエステル又は(S)-4-シクロプロピル-3-{3-[2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(プロパン-2-スルホニル)-ビフェニル-4-イルメトキシ]-フェニル}-酪酸エチルエステル(69.25A)。69.24C(70mg、130 μ mol)

のDCM溶液に、3-クロロペルオキシ安息香酸(45mg、261 μ mol)を1度に添加した。得られた混合物を一晩攪拌し、EtOAcで希釈した。有機相を飽和NaHCO₃、水、及び塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去して、残留物を得、それをクロマトグラフィーにより精製して、油として生成物(60mg、81%)を得た。

【1629】

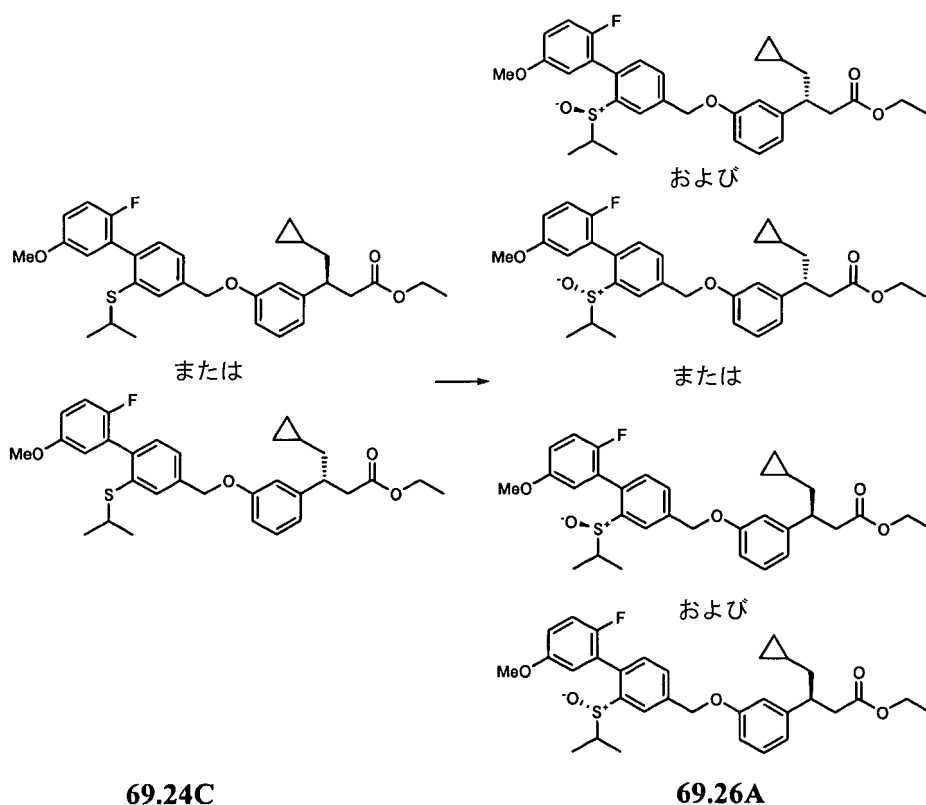
(R)-4-シクロプロピル-3-{3-[2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(プロパン-2-スルホニル)-ビフェニル-4-イルメトキシ]-フェニル}-酪酸又は(S)-4-シクロプロピル-3-{3-[2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(プロパン-2-スルホニル)-ビフェニル-4-イルメトキシ]-フェニル}-酪酸(69.25)。69.25Aを用いて、化合物66.13に用いた方法と類似の方法により、化合物69.25Aを加水分解した。MS ESI m/e: 558.30 (M+18)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.18 (s, 1H), 7.71 (d, J=8Hz, 1H), 7.36 (d, J=8Hz, 1H), 7.20 (t, J=8Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.78-6.90 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.19 (d, J=8Hz, 3H), 1.05 (d, J=8Hz, 3H), 0.37 (m, 1H), 0.34 (m, 2H), 0.04 (m, 2H)。

【1630】

(実施例69.26)

【1631】

【化587】



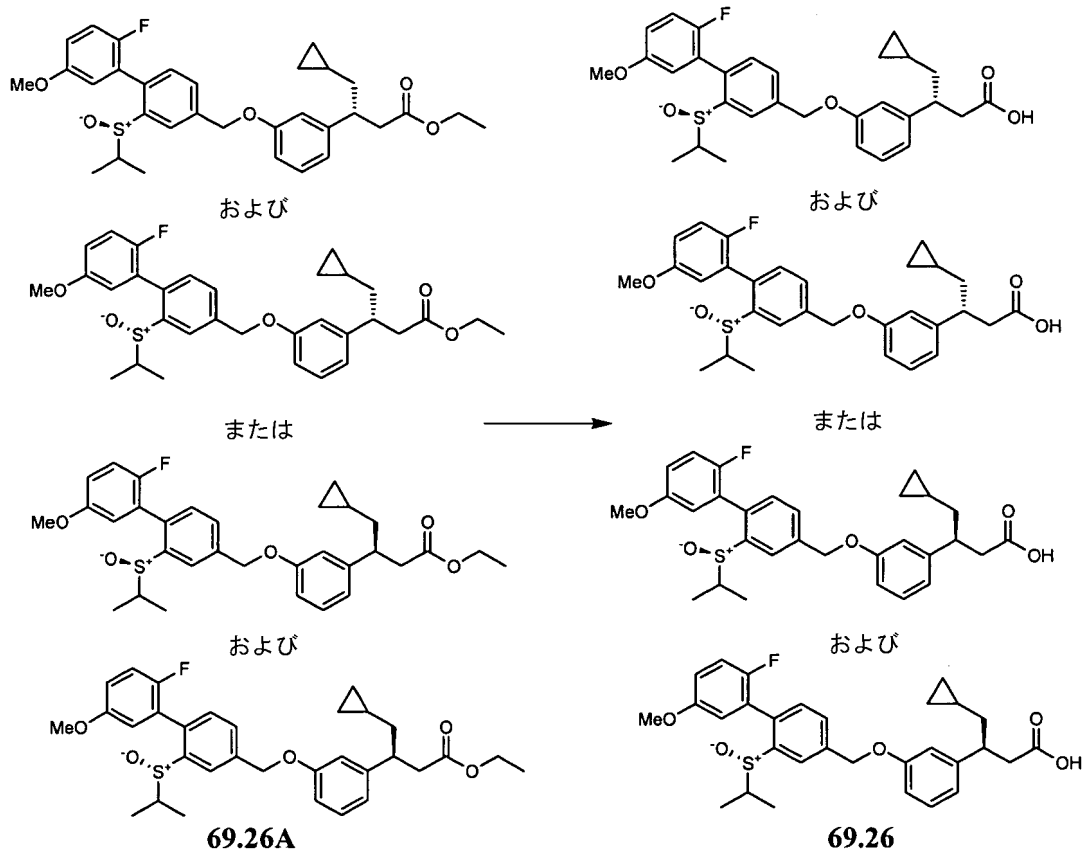
【1632】

(R)-4-シクロプロピル-3-{3-[2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(プロパン-2-スルフィニル)-ビフェニル-4-イルメトキシ]-フェニル}-酪酸エチルエステル又は(S)-4-シクロプロピル-3-{3-[2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(プロパン-2-スルフィニル)-ビフェニル-4-イルメトキシ]-フェ

ニル} - 酪酸エチルエステル (69.26A)。0℃の、69.24C (63.6 mg、119 μmol) のDCM (5 mL) 溶液に、3-クロロペルオキシ安息香酸 (20.4 mg、119 μmol) を1度に添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いでEtOAcで希釈した。有機層を飽和NaHCO₃、水、及び塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過後、溶媒を真空中で除去して、残留物を得、それをクロマトグラフィーにより精製して、油 (48 mg、73%) を得た。

【1633】

【化588】



10

20

30

【1634】

(R) - 4-シクロプロピル-3- {3- [2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(プロパン-2-スルフィニル)-ビフェニル-4-イルメトキシ]-フェニル} - 酪酸又は (S) - 4-シクロプロピル-3- {3- [2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-(プロパン-2-スルフィニル)-ビフェニル-4-イルメトキシ]-フェニル} - 酪酸 (69.26)。69.26Aを用いて、化合物66.13の合成に用いた方法と類似の方法により、化合物69.26を調製した。MS ESI m/e: 525.2 (M+18)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.94 (d, J=8 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.35 (t, J=8 Hz, 1H), 7.18 (dt, J=8 Hz, J=12 Hz, 1H), 7.07 (dt, J=4 Hz, J=8 Hz, 1H), 6.88 (m, 5H), 5.26 (s, 2H), 3.78 (s, 1.5H), 3.79 (s, 1.5H), 3.17 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.03 (d, J=8 Hz, 3H), 0.94 (dd, J=4 Hz, J=8 Hz, 3H), 0.56 (m, 1H), 0.38 (m, 2H), 0.04 (m, 2H)。

40

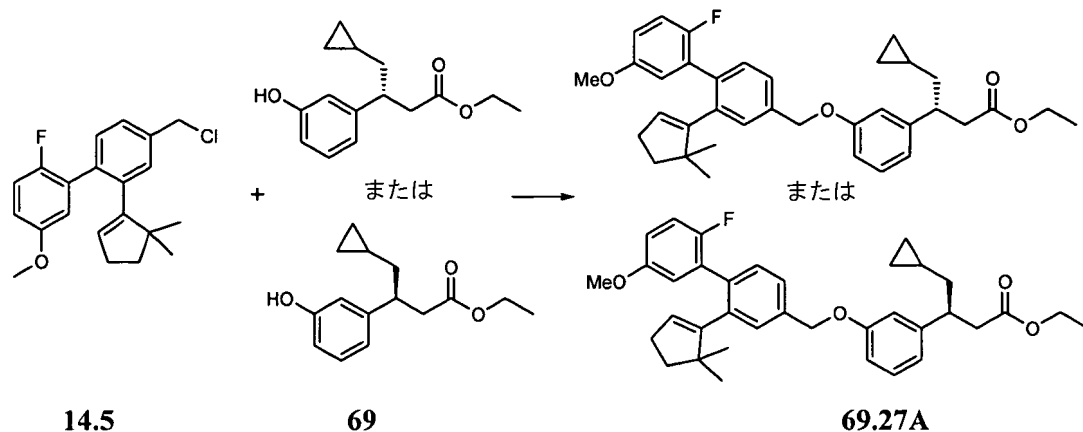
【1635】

(実施例69.27)

【1636】

50

【化 5 8 9】



10

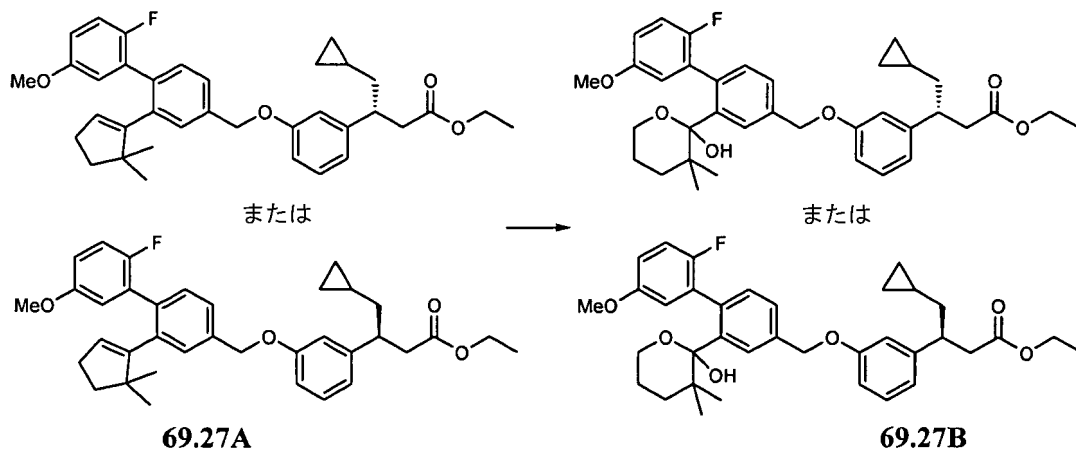
【1 6 3 7】

(R) - 4 - シクロプロピル - 3 - { 3 - [2 - (5 , 5 - ジメチル - シクロペンタ - 1 - エニル) - 2 ' - フルオロ - 5 ' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イルメトキシ] - フェニル } - 酪酸エチルエステル又は (S) - 4 - シクロプロピル - 3 - { 3 - [2 - (5 , 5 - ジメチル - シクロペンタ - 1 - エニル) - 2 ' - フルオロ - 5 ' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イルメトキシ] - フェニル } - 酪酸エチルエステル (6 9 . 2 7 A) 。 1 4

20

【1 6 3 8】

【化 5 9 0】



30

【1 6 3 9】

(R) - 4 - シクロプロピル - 3 - { 3 - [2 ' - フルオロ - 2 - (2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - 5 ' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イルメトキシ] - フェニル } - 酪酸エチルエステル又は (S) - 4 - シクロプロピル - 3 - { 3 - [2 ' - フルオロ - 2 - (2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - 5 ' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イルメトキシ] - フェニル } - 酪酸エチルエステル (6 9 . 2 7 B) 。 - 7 8 ° C の、 6 9 . 2 7 A (4 0 m g 、 7 2

μmol) の DCM (0 . 5 m L) 及び MeOH (3 m L) 混合溶媒溶液に、 1 0 分間 O₃ をバブリングした。次いで、窒素を溶液に 1 0 分間バブリングした。水素化ホウ素ナトリウム (8 . 2 m g 、 2 1 6 μmol) を添加し、溶液を室温に一晩加温した。溶媒を蒸発させ、残留物を EtOAc で希釈し、有機層を飽和 NaHCO₃、水、及び塩水で洗浄した。次いで有機層を乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、 6 9 . 2 7 B (3 6 m g) を得、これを精製することなく用いた。MS ESI m/e : 6 0 8 . 3 (M + 1 8

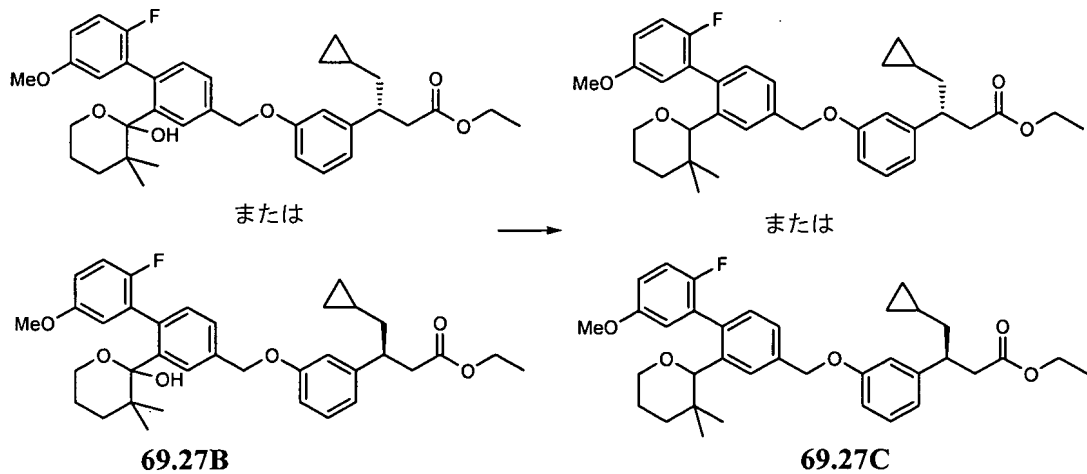
40

50

) +。

【1640】

【化591】



10

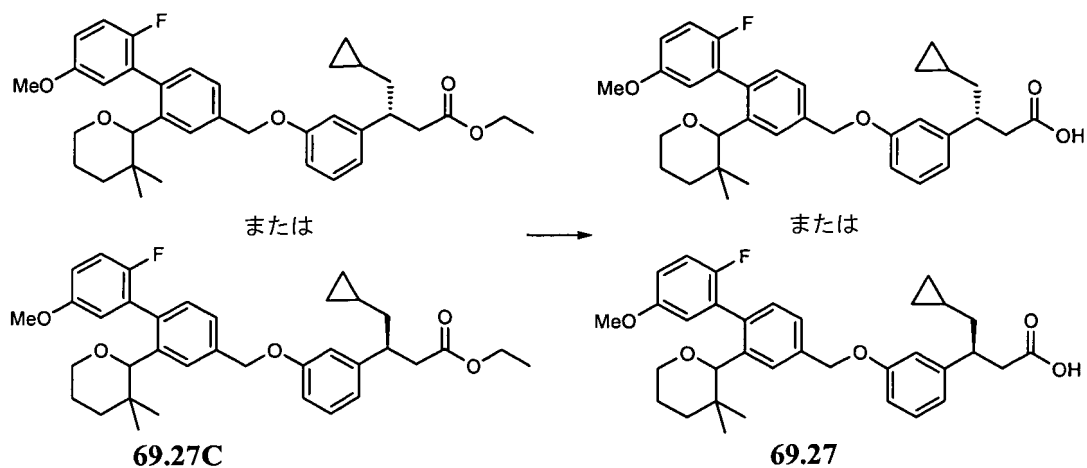
【1641】

(R)-4-シクロプロピル-3-{3-[2-(3,3-ジメチル-テトラヒドロピラン-2-イル)-2'-フルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ]-フェニル}-酪酸エチルエステル又は(S)-4-シクロプロピル-3-{3-[2-(3,3-ジメチル-テトラヒドロピラン-2-イル)-2'-フルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ]-フェニル}-酪酸エチルエステル(69.27C)。-78℃の、66.27B(30mg、51 μ mol)のDCM(3mL)溶液に、2,2,2-トリフルオロ酢酸(TFA)(58mg、508 μ mol)を添加した。混合物を15分間攪拌し、次いでトリエチルシラン(59mg、508 μ mol)を添加し、混合物を1時間にわたってゆっくりと室温に戻した。溶媒を真空中で除去して、残留物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、油(20mg、69%)を得た。MS ESI m/e: 575.3 (M+H)⁺。

20

【1642】

【化592】



30

40

【1643】

(R)-4-シクロプロピル-3-{3-[2-(3,3-ジメチル-テトラヒドロピラン-2-イル)-2'-フルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ]-フェニル}-酪酸又は(S)-4-シクロプロピル-3-{3-[2-(3,3-ジメチル-テトラヒドロピラン-2-イル)-2'-フルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ]-フェニル}-酪酸(69.27)。66.13Pから化合物

50

66. 13を調製するために用いたものと類似の方法により、69. 27Cから化合物69. 27を合成した。MS ESI m/e : 564. 3 ($M+18$)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 54 (m, 1H,), 7. 38 (m, 1H), 7. 17 (m, 2H), 7. 01 (m, 1H), 6. 78 (m, 5H,), 5. 12 (m, 2H), 4. 43 (m, 1/2H), 4. 19 (s, 1/2H), 4. 15 (m, 1H), 3. 76 (m, 3H), 3. 42 (m, 1H), 3. 17 (m, 1H), 2. 68 (m, 1H), 2. 40–2. 56 (m, 1H), 1. 89 (m, 1H), 1. 69 (m, 1H), 1. 32 (m, 4H), 0. 87 (m, 3H), 0. 51 (m, 1H), 0. 35 (m, 5H), 0. 03 (m, 2H)。

【1644】

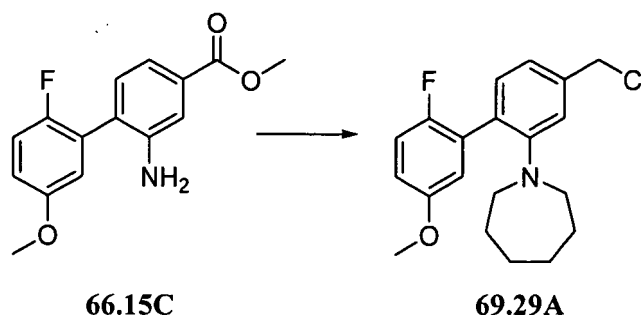
(3R)–4–シクロプロピル–3–(3–((2′–フルオロ–5′–(メチルオキシ)–2–(1–ピペリジニル)–1, 1′–ビフェニル–4–イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)–4–シクロプロピル–3–(3–((2′–フルオロ–5′–(メチルオキシ)–2–(1–ピペリジニル)–1, 1′–ビフェニル–4–イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69. 28)。実施例66. 6に類似の方式で実施したアルキル化及び加水分解を用いて、実施例69. 28を調製して(67. 20E及び69を用いて、本明細書に記載)、67. 28(37. 7mg、収率88%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 25 (2H, m), 7. 12 (4H, m), 6. 87 (4H, m), 5. 02 (2H, s), 3. 78 (3H, s), 3. 24 (1H, m), 2. 78 (4H, m), 2. 76 (1H, m), 2. 66 (1H, m), 1. 69 (1H, m), 1. 40 (6H, m), 1. 32 (1H, ddd, $J=13. 9, 7. 8, 6. 1$ Hz), 0. 54 (1H, m), 0. 39 (2H, m), 0. 08 (2H, m)。MS ESI (pos.) m/e : 518. 0 ($M+H$)⁺。

【1645】

(実施例69. 29)

【1646】

【化593】



【1647】

1–(4–(クロロメチル)–2′–フルオロ–5′–(メチルオキシ)–1, 1′–ビフェニル–2–イル)アゼパン(69. 29A)。実施例67. 20E(本明細書に記載)と類似のアシル化、還元、及び塩素化ストラテジーを使用して、67. 29Aを得た。6–市販のプロモヘキサノイルクロリド(0. 9mL、6. 02mmol)を、アシル化試薬として用いた。MS ESI (pos.) m/e : 348. 0 ($M+H$)⁺。

【1648】

(3R)–3–(3–((2–(1–アゼパニル)–2′–フルオロ–5′–(メチルオキシ)–1, 1′–ビフェニル–4–イル)メチル)オキシ)フェニル)–4–シクロプロピルブタン酸又は(3S)–3–(3–((2–(1–アゼパニル)–2′–フルオロ–5′–(メチルオキシ)–1, 1′–ビフェニル–4–イル)メチル)オキシ)フェニル)–4–シクロプロピルブタン酸(69. 29)。67. 29A及び69を用いて、実施例66. 6に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して、69. 29を得

た。残留物を45分にわたって30～90%の溶媒B（アセトニトリル中0.1% TFA）を用いてHPLCで精製して、TFA塩として69.29（4.0mg）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ ppm 7.70（1H, s）, 7.51（1H, d, J=7.8Hz）, 7.31（1H, d, J=7.8Hz）, 7.22（1H, t, J=7.8Hz）, 7.11（1H, t, J=9.0Hz）, 6.97（1H, ddd, J=8.9, 3.9, 3.6Hz）, 6.89（3H, m）, 6.78（1H, s）, 5.22（2H, s）, 3.82（3H, m）, 3.60（4H, dd, J=6.5, 3.7Hz）, 3.22（1H, m）, 2.77（1H, dd, J=15.5, 5.3Hz）, 2.54（1H, dd, J=15.3, 9.8Hz）, 1.83（4H, s）, 1.71（1H, ddd, J=13.9, 8.0, 5.9Hz）, 1.61（4H, s）, 1.34（1H, dt, J=14.2, 7.2Hz）, 0.59（1H, m）, 0.44（2H, m）, 0.05（1H, td, J=8.9, 4.9Hz）, -0.02（1H, td, J=8.9, 4.9Hz）。MS ESI（pos.）m/e: 532.0（M+H）⁺。

【1649】

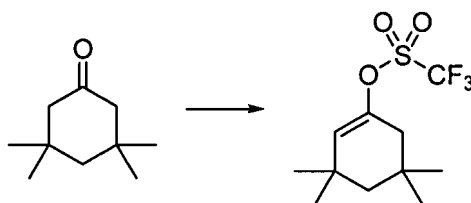
（3R）-4-シクロプロピル-3-（3-（（（2-（5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル）-2',5-ジフルオロ-5'-（メチルオキシ）-1,1'-ビフェニル-4-イル）メチル）オキシ）フェニル）ブタン酸又は（3S）-4-シクロプロピル-3-（3-（（（2-（5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル）-2',5-ジフルオロ-5'-（メチルオキシ）-1,1'-ビフェニル-4-イル）メチル）オキシ）フェニル）ブタン酸（69.30）。実施例66.6に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して（66.43I及び69を用いて、本明細書に記載）、69.30（38.9mg、収率78%）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ ppm 7.36（1H, d, J=7.4Hz）, 7.24（1H, t, J=7.8Hz）, 7.08（1H, d, J=9.8Hz）, 6.98（1H, t, J=9.0Hz）, 6.90（3H, m）, 6.84（2H, m）, 5.51（1H, s）, 5.17（2H, s）, 3.76（3H, s）, 3.27（1H, m）, 2.79（1H, m）, 2.69（1H, m）, 2.24（2H, td, J=7.0, 2.3Hz）, 1.72（1H, ddd, J=13.9, 8.4, 5.9Hz）, 1.65（2H, t, J=6.8Hz）, 1.35（1H, ddd, J=13.9, 7.8, 6.1Hz）, 0.81（6H, s）, 0.57（1H, m）, 0.42（2H, m）, 0.07（1H, m）, -0.01（1H, m）。MS ESI（neg.）m/e: 544.9（M-H）⁺。

【1650】

（実施例69.31）

【1651】

【化594】



69.31A

【1652】

3,3,5,5-テトラメチルシクロヘクス-1-エニルトリフルオロメタンスルホネート（69.31A）。A.2の合成のために記載したものと類似の方法に従って、3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノン（Aldrichから入手可能）から化合物69.31Aを調製した。

【1653】

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 69.31B from 69.31A and 66.56A.

69.31A (a substituted cyclohexene with a triflate group) reacts with 66.56A (a substituted benzene with a fluorine atom, a methoxy group, and a pinacol boronate ester) to form 69.31B (a biaryl compound).

10

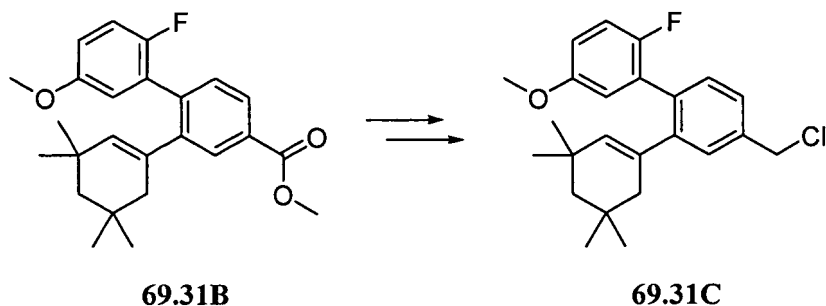
【 1 6 5 4 】

メチル 2'-フルオロ-5'-（メチルオキシ）-2-（3, 3, 5, 5-テトラメチル-1-シクロヘキセン-1-イル）-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシレート（69. 31B）。ねじ口バイアルに、66. 31A（0. 556 g、1. 94 mmol）、THF（10 mL）、66. 56A（0. 500 g、1. 29 mmol）、リン酸カリウム（0. 824 g、3. 88 mmol）、2-ジシクロヘキシルホスフィノー-2', 6'-ジメトキシビフェニル（Aldrichから市販）（0. 165 g、0. 401 mmol）、酢酸パラジウム（II）（0. 0291 g、0. 129 mmol）、及び水（0. 117 mL、6. 47 mmol）を充填した。混合物をアルゴンでパージし、アルゴンバルーン下にて、室温で48時間攪拌した。更に、2-ジシクロヘキシルホスフィノー-2', 6'-ジメトキシビフェニル（0. 165 g、0. 401 mmol）、酢酸パラジウム（II）（0. 0291 g、0. 129 mmol）、及び69. 31A（0. 556 g、1. 94 mmol）を添加し、アルゴン下にて室温で16時間攪拌を続けた。混合物をシリカゲル（EtOAc）を通して濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して（0~5% EtOAc／ヘキサン）、無色の油として69. 31B（0. 300 g、収率58%）を得た。

20

【 1 6 5 5 】

【化 5 9 6】



30

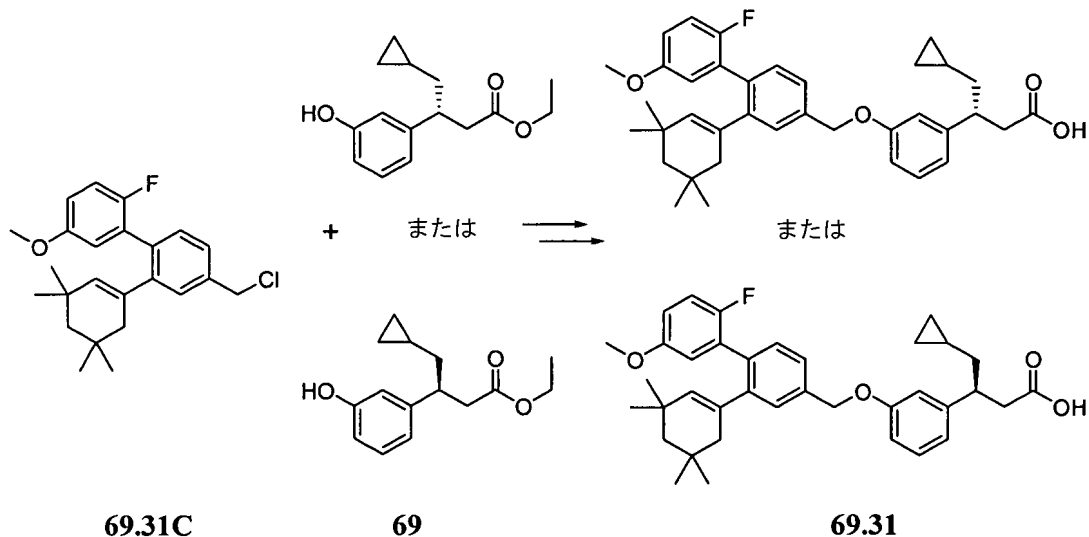
【 1 6 5 6 】

4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-1, 1'-ビフェニル(69. 31C)。実施例66. 56に記載の手順と類似の手順に従って、69. 31Bから化合物69. 31Cを調製した。

40

【 1 6 5 7 】

【化 5 9 7】



10

【1 6 5 8】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(3,3,5,5-テトラメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(3,3,5,5-テトラメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.31)。実施例7に記載の方法と類似の方法に従って、69及び69.31Cから実施例69.31を調製した。MS ESI (pos.) m/e: 588.3 (M+H₂O)⁺、593.3 (M+Na)⁺。

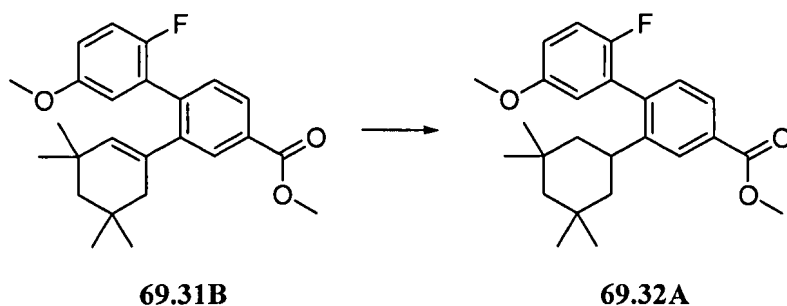
20

【1 6 5 9】

(実施例69.32)

【1 6 6 0】

【化 5 9 8】



30

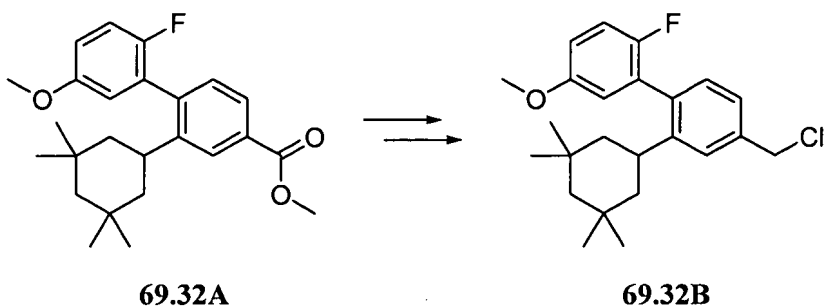
【1 6 6 1】

メチル2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(69.32A)。ねじ口圧力管に、69.31B(0.22g、0.55mmol)、1:1 EtOAc/MeOH(10mL)、及び酸化白金(IV)(0.025g、0.11mmol)を充填した。管を50psiにてH₂で3回パージし、密閉し、内容物を一晩攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、シリカゲル(EtOAc)を通して濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~8% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として69.32A(0.13g、収率59%)を得た。

40

【1 6 6 2】

【化 5 9 9】



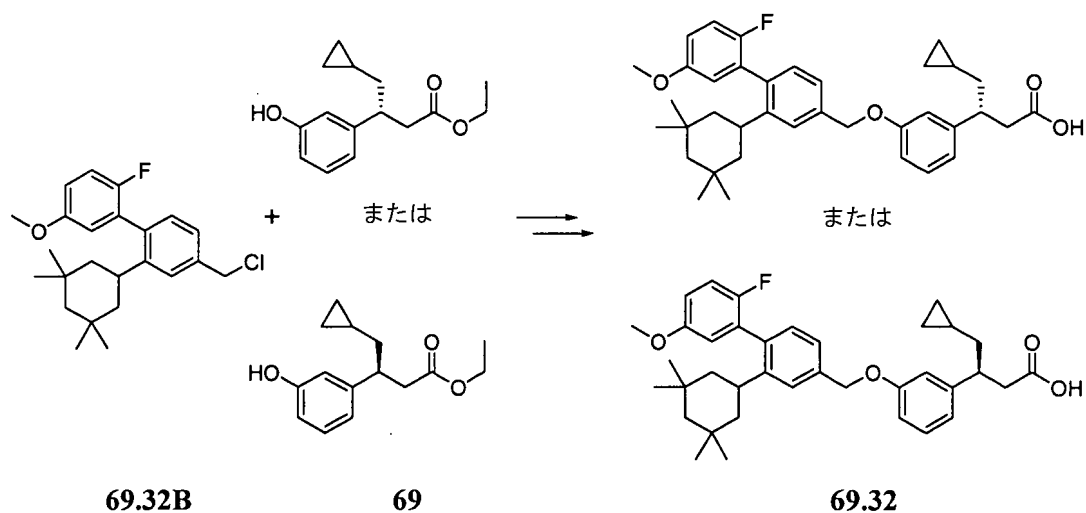
10

【1 6 6 3】

4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1,1'-ビフェニル(69.32B)。実施例66.56に記載したものと類似の方法に従って、69.32Aから化合物69.32Bを調製した。

【1 6 6 4】

【化 6 0 0】



20

30

【1 6 6 5】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.32)。実施例7に記載したものと類似の方法に従って、69及び69.32Bから69.32を調製した。MS ESI(pos.) m/e: 573.3 (M+H)⁺、590.3 (M+H₂O)⁺、595.3 (M+Na)⁺。

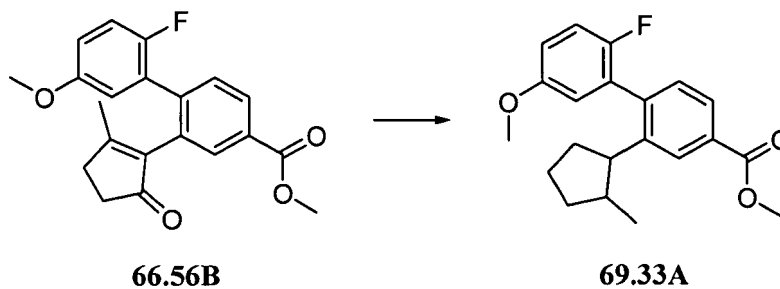
40

【1 6 6 6】

(実施例69.33)

【1 6 6 7】

【化 6 0 1】



10

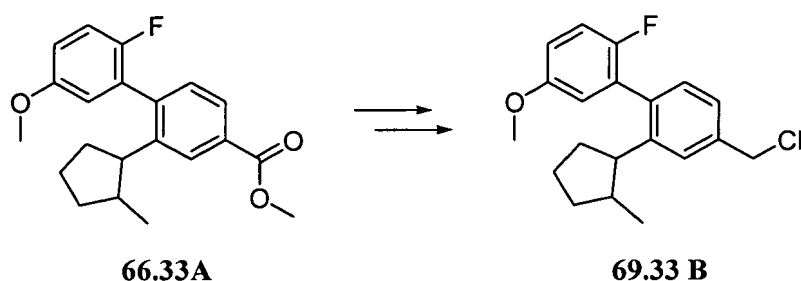
【1 6 6 8】

メチル 2'-フルオロ-2-(2-メチルシクロペンチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (69.33A)。ねじ口圧力管に、66.56B (0.31 g、0.87 mmol)、MeOH (10 mL)、及び酸化白金 (IV) (0.040 g、0.17 mmol) を充填した。管を 45 psi にて H_2 で 3 回パージし、密閉し、内容物を一晩攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、シリカゲル (EtOAc) を通して濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~20% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として 69.33A (1:1 d. r.) (0.040 g) を得た。

【1 6 6 9】

20

【化 6 0 2】



30

【1 6 7 0】

4-(クロロメチル)-2'-フルオロ-2-(2-メチルシクロペンチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル (69.33B)。実施例 66.56 に記載したものと類似の方法に従って、66.33A (1:1 d. r.) から 66.33B (1:1 d. r.) を調製した。

【1 6 7 1】

【 1 6 7 2 】

50



ービフェニルー4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.33)。実施例7に記載したものと類似の方法に従って、69及び69.33B(1:1 d. r.)から実施例69.33(1:1:1:1 d. r.)を調製した。MS ESI(pos.) m/e: 534.2 (M+H₂O)⁺、539.2 (M+Na)⁺。

【1673】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.34)。MS ESI(neg.) m/e: 547.3 (M-H)⁺。

【1674】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.35)。MS ESI(neg.) m/e: 533.2 (M-H)⁺。

【1675】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロヘキシル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロヘキシル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロヘキシル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロヘキシル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.36)。MS ESI(neg.) m/e: 543.2 (M-H)⁺。

【1676】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-((エチルオキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-((エチルオキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.37)。67.23C及び69を用いて、実施例67.23に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施し

10

20

30

40

50

て、67.37を得た。MS ESI (neg.) m/e: 491 (M-H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.60 (m, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.18-7.27 (m, 3H), 6.96-7.00 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.82-6.87 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.33 (m, 1H), 1.04 (t, 3H), 0.45 (m, 1H), 0.27 (m, 2H), 0.02 (m, 1H), -0.09 (m, 1H)。

【1677】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)-3-ブテニル)-2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)-3-ブテニル)-2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)-3-ブテニル)-2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)-3-ブテニル)-2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.38)。OD-カラム上における67.24Aのキラル分離からピーク1及び69を用いて、実施例67.24に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して、69.38を得た。MS ESI (neg.) m/e: 545 (M-H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.53 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.01-7.07 (m, 1H), 6.82-6.90 (m, 4H), 6.73-6.75 (m, 1H), 5.70-5.77 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.70-4.85 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.81 (m, 3H), 3.32 (m, 3H), 2.62-2.79 (m, 3H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.29 (m, 6H), 1.18 (m, 2H), 0.90-0.99 (m, 2H), 0.53 (m, 1H), 0.37 (m, 1H), 0.00-0.10 (m, 2H)。

【1678】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)-3-ブテニル)-2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)-3-ブテニル)-2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)-3-ブテニル)-2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)-3-ブテニル)-2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.39)。実施例67.24に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して(OD-カラム上における67.24Aのキラル分離からピーク2を用いて)、69.39を得た。これは69.38のジアステレオマーである。MS ESI (neg.) m/e: 545 (M-H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.53 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.01-7.07 (m, 1H), 6.82-6.90 (m, 4H), 6.73-6.75 (m, 1H), 5.70-5.77 (m, 1H),

5. 14 (m, 1H), 4. 70–4. 85 (m, 2H), 4. 22 (m, 1H), 3. 81 (m, 3H), 3. 32 (m, 3H), 2. 62–2. 79 (m, 3H), 1. 70–1. 73 (m, 2H), 1. 26 (m, 6H), 1. 18 (m, 2H), 0. 76–0. 90 (m, 2H), 0. 53 (m, 1H), 0. 37 (m, 1H), 0. 00–0. 10 (m, 2H)。

【1679】

(3R)–4–シクロプロピル–3–(3–((2′–フルオロ–2–((1S)–1–ヒドロキシ–2, 2–ジメチル–3–ブテニル)–5′–(メチルオキシ)–1, 1′–ビフェニル–4–イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3R)–4–シクロプロピル–3–(3–((2′–フルオロ–2–((1R)–1–ヒドロキシ–2, 2–ジメチル–3–ブテニル)–5′–(メチルオキシ)–1, 1′–ビフェニル–4–イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)–4–シクロプロピル–3–(3–((2′–フルオロ–2–((1S)–1–ヒドロキシ–2, 2–ジメチル–3–ブテニル)–5′–(メチルオキシ)–1, 1′–ビフェニル–4–イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)–4–シクロプロピル–3–(3–((2′–フルオロ–2–((1R)–1–ヒドロキシ–2, 2–ジメチル–3–ブテニル)–5′–(メチルオキシ)–1, 1′–ビフェニル–4–イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69. 40)。実施例67. 25に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して(OD–カラム上における67. 25A(67. 24Aのキラル分離からピーク1に由来)及び69を用いて)、69. 40を得た。MS ESI (neg.) m/e: 531 (M–H)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 7. 66–7. 71 (d, 1H), 7. 20 (m, 1H), 7. 05–7. 18 (m, 3H), 6. 82–6. 95 (m, 5H), 5. 78 (m, 1H), 5. 14 (m, 2H), 4. 71 (m, 2H), 3. 79 (s, 3H), 3. 13 (m, 1H), 2. 52–2. 58 (m, 2H), 1. 65 (m, 2H), 1. 34 (m, 1H), 1. 19 (m, 1H), 0. 81 (s, 3H), 0. 71 (s, 3H), 0. 48 (m, 1H), 0. 34 (M, 2H), 0. 01 (m, 1H), –0. 07 (m, 1H)。

【1680】

(3R)–4–シクロプロピル–3–(3–((2–((1S)–2, 2–ジメチル–1–(メチルオキシ)ブチル)–2′–フルオロ–5′–(メチルオキシ)–1, 1′–ビフェニル–4–イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3R)–4–シクロプロピル–3–(3–((2–((1S)–2, 2–ジメチル–1–(メチルオキシ)ブチル)–2′–フルオロ–5′–(メチルオキシ)–1, 1′–ビフェニル–4–イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69. 41)。実施例66. 62に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して(OD–カラム上における66. 62E(66. 62Bのキラル分離からピーク2に由来)及び69を用いて)、69. 41を得た。MS ESI (neg.) m/e: 547 (M–H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 58 (m, 1H), 7. 42 (m, 1H), 7. 20–7. 23 (m, 2H), 7. 05 (m, 1H), 6. 84–6. 90 (m, 4H), 6. 75 (m, 1H), 5. 15 (s, 2H), 4. 06–4. 29 (m, 1H), 3. 80 (s, 3H), 3. 23–3. 29 (m, 3H), 2. 73–2. 80 (m, 1H), 2. 61–2. 67 (m, 2H), 1. 72 (m, 1H), 1. 35 (m, 2H), 1. 07 (m, 1H), 0. 80 (m, 1H), 0. 72 (s, 3H), 0. 61 (m, 3H), 0. 49–0. 52 (m, 4H), 0. 36 (m, 2H), 0. 02–0. 04 (m, 2H)。

【1681】

(3R)–4–シクロプロピル–3–(3–((2–((1S)–2, 2–ジメチル–1–(メチルオキシ)ブチル)–2′–フルオロ–5′–(メチルオキシ)–1, 1′–ビフェニル–4–イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3R)–4–シクロプロピル–3–(3–((2–((1R)–2, 2–ジメチル–1–(メチルオキシ)

) ブチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸又は (3S) - 4 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1S) - 2, 2 - ジメチル - 1 - (メチルオキシ) ブチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸又は (3S) - 4 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1R) - 2, 2 - ジメチル - 1 - (メチルオキシ) ブチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸 (69.42)。実施例 66.62 に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して (OD-カラム上における 66.62E (66.62B のキラル分離からピーク 1 に由来) 及び 69 を用いて)、69.42 を得た。MS ESI (neg.) m/e: 547 (M-H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.58 (m, 1H), 7.4-7.44 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.83-6.90 (m, 4H), 6.74 (m, 1H), 5.15 (m, 2H), 4.05-4.29 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.23-3.28 (m, 3H), 2.64-2.78 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.35 (m, 2H), 1.07 (m, 1H), 0.80 (m, 1H), 0.71 (s, 3H), 0.60 (m, 3H), 0.48 (m, 3H), 0.36-0.39 (m, 2H), 0.02-0.04 (m, 2H)。

10

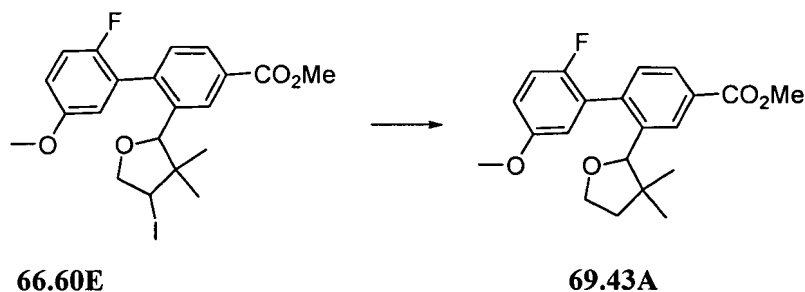
【1682】

(実施例 69.43)

20

【1683】

【化604】



66.60E

69.43A

30

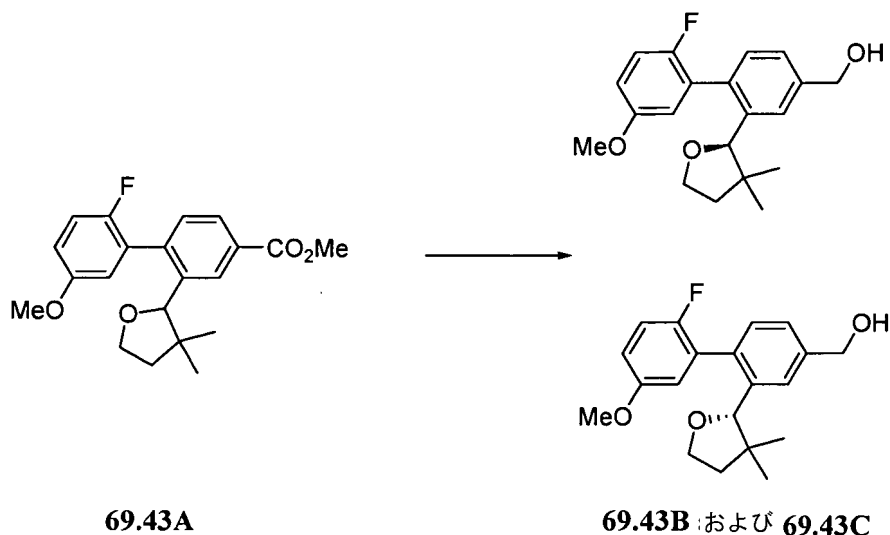
【1684】

メチル 2 - (3, 3 - ジメチルテトラヒドロ - 2 - フラニル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボキシレート (69.43A)。66.60E (0.388 g, 0.801 mmol) の MeOH (17 mL) 溶液 (N₂ により脱気) に、パラジウム炭素 (0.0853 g, 0.801 mmol) を添加した。23 時間 H₂ 下にて得られた混合物を室温で攪拌した。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (シリカゲル、1:19 EtOAc/ヘキサン)、65 mg の 69.43A を得た。MS ESI (pos.) m/e: 376 (M+18)⁺。

40

【1685】

【化 6 0 5】



10

【1 6 8 6】

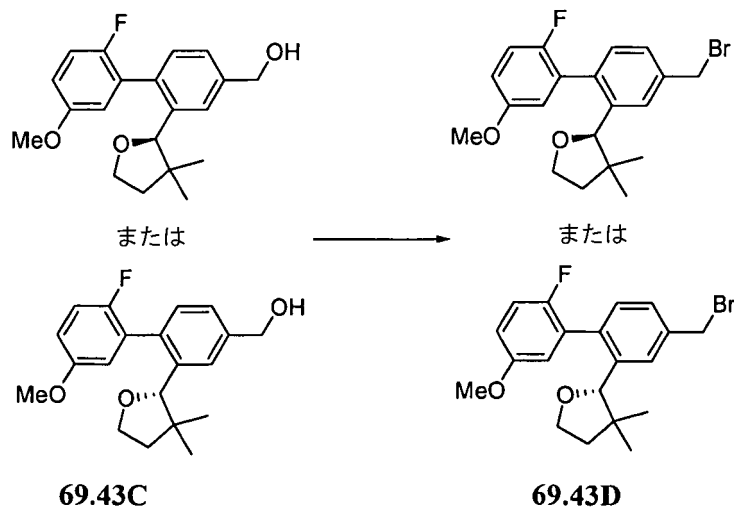
(2-((2S)-3,3-ジメチルテトラヒドロ-2-フラニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール及び(2-((2R)-3,3-ジメチルテトラヒドロ-2-フラニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(69.43B及び69.43C)。0~5℃で、LAH(1.0M THF溶液)(0.045mL、0.045mmol)を、69.43A(0.016g、0.045mmol)のTHF(1mL)用的に滴下した。得られた混合物を室温で20分間攪拌した。次いで反応混合物を塩水(3mL)に注ぎ、EtOAcで抽出した(2×60mL)。まとめた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(シリカゲル、1:4 EtOAc/ヘキサン)、16mgのラセミ体を得、これをキラルHPLC(カラム:OD;溶媒:3% i-PrOH/ヘキサン)により更に分離した。最初のピーク(保持時間が短い。)が69.43B(5.5mg)であり、2番目のピーク(保持時間が長い。)が69.43C(5.1mg)であった。

20

30

【1 6 8 7】

【化 6 0 6】



40

【1 6 8 8】

(2S)-2-(4-(ブロモメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-

50

1, 1'-ビフェニル-2-イル)-3, 3-ジメチルテトラヒドロフラン又は(2R)-2-(4-(ブromoメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-2-イル)-3, 3-ジメチルテトラヒドロフラン(69.43D)。実施例66.62に類似の方式で臭素化を実施して、69.43Dを得た。

【1689】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(2S)-3, 3-ジメチルテトラヒドロ-2-フラニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(2R)-3, 3-ジメチルテトラヒドロ-2-フラニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(2S)-3, 3-ジメチルテトラヒドロ-2-フラニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(2R)-3, 3-ジメチルテトラヒドロ-2-フラニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.43)。実施例66.62に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して(OD-カラム上における69.43D(66.43Aのキラル分離からピーク2に由来)及び69を用いて)、69.43を得た。MS ESI(neg.)m/e: 531(M-H)⁺。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.56(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.17(m, 2H), 7.03(m, 1H), 6.81-6.83(m, 5H), 5.20(m, 2H), 4.71-4.83(m, 1H), 3.94-4.20(m, 2H), 3.78(m, 3H), 3.21(m, 2H), 2.70(m, 1H), 2.37(m, 1H), 1.77(m, 2H), 1.29(m, 2H), 0.89(s, 1H), 0.68(m, 6H), 0.39-0.41(m, 2H), 0.08(m, 2H)。

【1690】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(2S)-3, 3-ジメチルテトラヒドロ-2-フラニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(2R)-3, 3-ジメチルテトラヒドロ-2-フラニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(2S)-3, 3-ジメチルテトラヒドロ-2-フラニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(2R)-3, 3-ジメチルテトラヒドロ-2-フラニル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(69.44)。実施例66.62に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して(OD-カラム上における69.43D(66.43Aのキラル分離からピーク1に由来)及び69を用いて、本明細書に記載)、69.44を得た。MS ESI(neg.)m/e: 531(M-H)⁺。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.56(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.17(m, 2H), 7.03(m, 1H), 6.81-6.83(m, 5H), 5.18(m, 2H), 4.71-4.83(m, 1H), 3.94-4.20(m, 2H), 3.79(m, 3H), 3.15(m, 1H), 2.50-2.70(m, 2H), 1.77(m, 2H), 1.29(m, 2H), 0.89(m, 1H), 0.68(m, 6H), 0.51(m, 1H), 0.40(m, 2H), 0-0.08(m, 2H)。

【1691】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2'-フルオロ-2-((3-メ

チル-2-ブテニル) オキシ) メチル) -5'- (メチルオキシ) -1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸又は (3S) -4-シクロプロピル-3- (3- ((2'-フルオロ-2- ((3-メチル-2-ブテニル) オキシ) メチル) -5'- (メチルオキシ) -1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸 (69. 45)。実施例66. 62に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して (67. 27C及び69を用いて、本明細書に記載)、69. 45を得た。MS ESI (neg.) m/e: 531 (M-H)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 60 (m, 1H), 7. 42 (m, 1H), 7. 21-7. 29 (m, 2H), 7. 02-7. 07 (m, 1H), 6. 82-6. 89 (m, 5H), 5. 24 (m, 1H), 5. 15 (s, 2H), 4. 37 (s, 2H), 3. 92 (d, 2H), 3. 80 (s, 3H), 3. 18 (m, 1H), 2. 54-2. 76 (m, 2H), 1. 75 (m, 1H), 1. 70 (s, 3H), 1. 58 (s, 3H), 1. 35 (m, 1H), 0. 56 (m, 1H), 0. 37 (m, 2H), 0. 00 (m, 2H)。

【1692】

(3R) -4-シクロプロピル-3- (3- ((2'-フルオロ-5'- (メチルオキシ) -2- (1-ピロリジニルメチル) -1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸又は (3S) -4-シクロプロピル-3- (3- ((2'-フルオロ-5'- (メチルオキシ) -2- (1-ピロリジニルメチル) -1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸 (69. 46)。66. 65C及び69を用いて、実施例66. 65に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して、69. 46を得た。MS ESI (neg.) m/e: 516 (M-H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9. 68 (m, 1H), 7. 84 (m, 1H), 7. 62 (m, 1H), 7. 39 (d, 1H), 7. 21-7. 31 (m, 2H), 7. 04-7. 07 (m, 1H), 6. 86-6. 96 (m, 4H), 5. 18 (s, 2H), 4. 04-4. 40 (m, 2H), 3. 79 (s, 3H), 3. 30 (m, 4H), 3. 08 (m, 1H), 2. 59-2. 70 (m, 2H), 2. 64 (m, 1H), 1. 80 (m, 4H), 1. 57 (m, 1H), 1. 34 (m, 1H), 0. 45 (m, 1H), 0. 28 (m, 2H), 0. 02 (m, 1H), -0. 80 (m, 1H)。

【1693】

(3R) -4-シクロプロピル-3- (3- ((2- ((2R, 5R) -2, 5-ジメチル-1-ピロリジニル) メチル) -2'-フルオロ-5'- (メチルオキシ) -1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸又は (3S) -4-シクロプロピル-3- (3- ((2- ((2R, 5R) -2, 5-ジメチル-1-ピロリジニル) メチル) -2'-フルオロ-5'- (メチルオキシ) -1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸 (69. 47)。実施例66. 62に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して (66. 71C及び69を用いて、本明細書に記載)、69. 47を得た。溶媒を除去した後、66. 69 (TFA塩)、15mgを得た。MS ESI (neg.) m/e: 544 (M-H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9. 55 (M, 1H), 7. 87 (m, 1H), 7. 61-7. 63 (m, 1H), 7. 41 (m, 1H), 7. 31 (m, 1H), 7. 22 (m, 1H), 7. 08 (m, 1H), 6. 85-6. 91 (m, 4H), 5. 19 (s, 2H), 4. 10-4. 40 (m, 1H), 3. 78 (s, 3H), 3. 08 (m, 1H), 2. 64 (m, 1H), 2. 08 (m, 1H), 1. 56 (m, 3H), 1. 35 (m, 3H), 1. 00-1. 10 (m, 3H), 0. 85 (m, 1H), 0. 48 (m, 1H), 0. 28 (m, 2H), -0. 09-0. 00 (m, 2H)。

【1694】

(3R) -3- (3- ((2- (1-アゼパニルメチル) -2'-フルオロ-5'- (メチルオキシ) -1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) -4

10

20

30

40

50

ーシクロプロピルブタン酸又は(3S)-3-(3-((2-(1-アゼパニルメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-4-シクロプロピルブタン酸(69.48)。実施例66.62に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して(66.73C及び69を用いて、本明細書に記載)、69.48を得た。溶媒を除去した後、69.48(TFA塩)、26mgを得た。MS ESI(neg.) m/e: 544 (M-H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.40(m, 1H), 7.91(m, 1H), 7.63-7.65(m, 1H), 7.41(m, 1H), 7.22-7.33(m, 1H), 7.06-7.10(m, 1H), 6.86-6.97(m, 4H), 5.18(s, 2H), 4.05-4.20(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.09(m, 2H), 2.90-3.00(m, 2H), 2.65(m, 1H), 1.50-1.62(m, 8H), 1.36(m, 1H), 0.44(m, 1H), 0.29(m, 2H), 0.01(m, 1H), -0.08(m, 1H)。

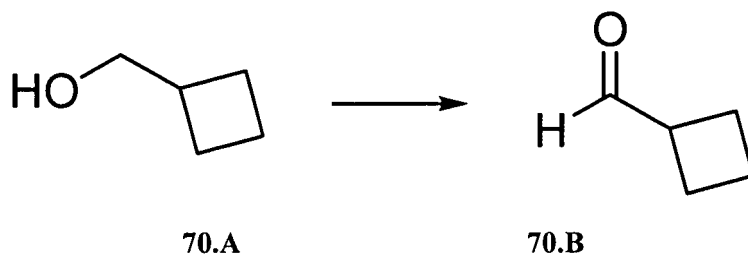
【1695】

(実施例70)

メチル(3S)-3-シクロブチル-3-(3-ヒドロキシフェニル)-プロパノエート及びメチル(3R)-3-シクロブチル-3-(3-ヒドロキシフェニル)-プロパノエート(70)の合成

【1696】

【化607】

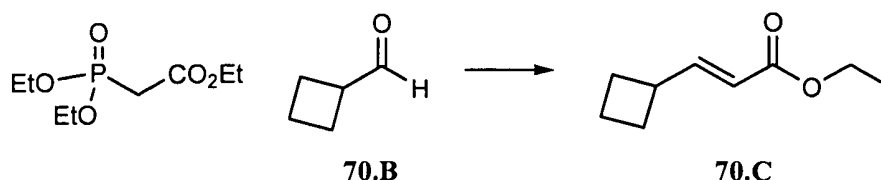


【1697】

シクロブタンカルバルデヒド(70.B)。シクロブチルメタノール(Aldrichから入手可能)(3.29mL、34.8mmol)の3:1 MeCN/DCM(80mL)溶液に、TEMPO(0.272g、1.74mmol)及びヨードベンゼンジアセテート(11.8g、36.6mmol)を固体として添加した。得られたスラリーを室温で一晩攪拌して、均質な溶液を得た。反応混合物を次の工程で直接用いた。

【1698】

【化608】



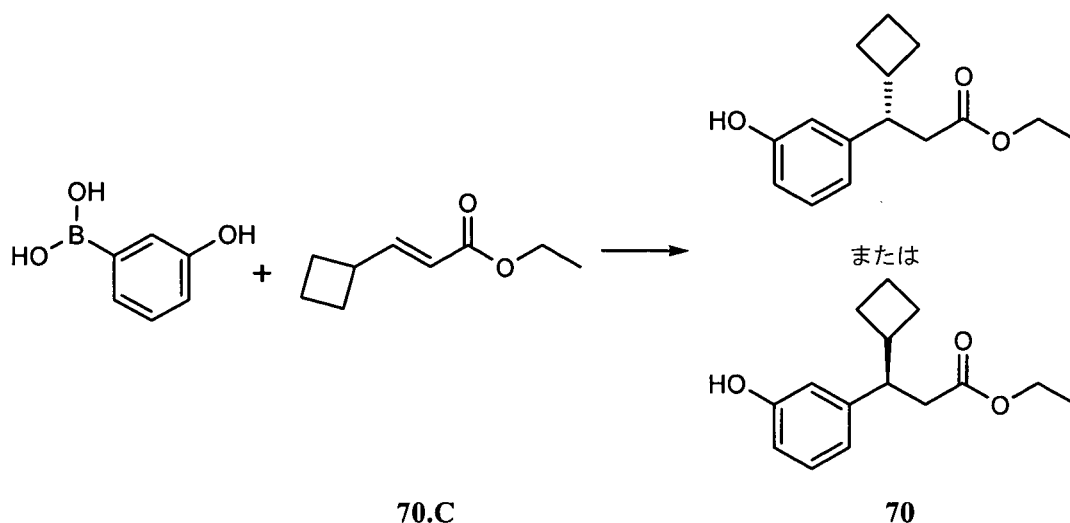
【1699】

(E)-エチル3-シクロブチルアクリレート(70.C)。塩化リチウム(2.22g、52.2mmol)のMeCN(80mL)懸濁液に、室温の、エチル2-(ジエトキシホスホリル)アセテート(Aldrichから入手可能)(8.37mL、41.8mmol)及びDBU(16.7mL、111mmol)を添加した。混合物を0℃に冷却し、それにシクロブタンカルバルデヒド70.B(2.93g、34.8mmol)を滴下した。得られた濁った混合物を室温に加温し、一晩攪拌した。混合物を水とEtOA

cの間で分割した。層を分離し、水性相を追加のEtOAcで抽出した。まとめた有機層を水及び塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、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により精製して(0~10% EtOAc/ヘキサン)、無色の液体として(E)-エチル3-シクロブチルアクリレート70.C(5.00g、94%)を得た。

【1700】

【化609】



【1701】

メチル(3S)-3-シクロブチル-3-(3-ヒドロキシフェニル)プロパノエート又はメチル(3R)-3-シクロブチル-3-(3-ヒドロキシフェニル)プロパノエート(70)。1,4-ジオキサン(10mL、3.2mmol)中の、3-ヒドロキシフェニルボロン酸(Aldrichから入手可能)(2.2g、16mmol)及びヒドロキシ[(S)-BINAP]-ロジウム(I)二量体(0.24g、0.16mmol)混合物を、N₂でスパージした。混合物に、水(1.0mL、3.2mmol)及び(E)-エチル3-シクロブチルアクリレート70.C(0.56mL、3.2mmol)を添加した。得られた赤茶色の溶液を45℃に加温し、3時間攪拌した(密閉したバイアル)。混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、飽和水性NaHCO₃及び塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~25% EtOAc/ヘキサン)、淡黄色の油として(S)-エチル3-シクロブチル-3-(3-ヒドロキシフェニル)プロパノエート又は(R)-エチル3-シクロブチル-3-(3-ヒドロキシフェニル)プロパノエート70(0.77g、96%)(92% e. e.)を得た。鏡像異性的に濃縮された混合物をキラルHPLCにより更に精製して(Chiralcel OD、3% i-PrOH/ヘキサン、220nm)、無色の油として70(>99% e. e.)を得た。

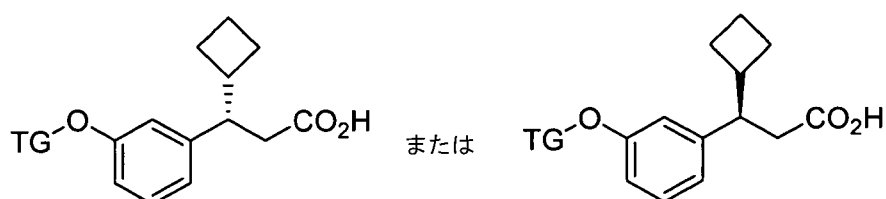
【1702】

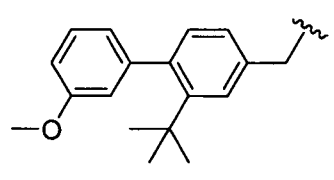
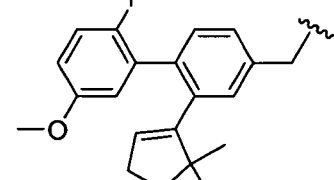
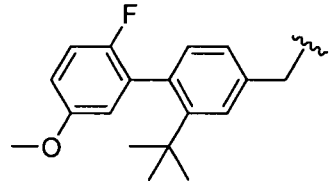
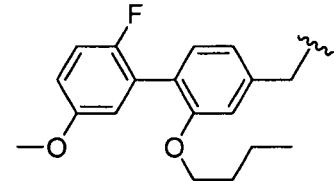
本明細書に記載の方法に従って、70及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から以下の化合物を調製した。以下の表の各化合物は、フェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

【1703】

【表 10】

表 10



化合物	TG	化合物	TG
70.1		70.2	
70.3		70.4	

【1704】

(3S)-3-シクロブチル-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロブチル-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-3'-メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシフェニル)プロパン酸(70.1)。MS ESI(neg.)m/e:471.3(M-H)。¹H NMR(400MHz)(CDCl₃) δ ppm 7.59(1H, d, J=1.6Hz), 7.29(3H, m), 7.07(1H, d, J=7.8Hz), 6.91(5H, m), 6.80(1H, d, J=7.4Hz), 5.07(2H, s), 3.83(3H, s), 3.02(1H, td, J=9.8, 5.5Hz), 2.67(1H, m), 2.53(1H, d, J=9.4Hz), 2.51(1H, m), 2.14(1H, m), 1.82(4H, m), 1.62(1H, d, J=10.6Hz), 1.24(9H, s)。

【1705】

(3S)-3-シクロブチル-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロブチル-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシフェニル)プロパン酸(70.2)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.39(dd, 1H), 7.33(d, 1H), 7.28(d, 1H), 7.20(t, 1H), 6.95(t, 1H), 6.84(dd, 1H), 6.78(m, 4H), 5.52(bt, 1H), 5.07(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.00(m, 1H), 2.61(dd, 1H), 2.48(m, 2H), 2.24(dt, 2H), 2.08(m, 1H), 1.73(m, 4H), 1.65(t, 2H), 1.58(m, 1H), 0.85(s, 6H)。

【1706】

(3S)-3-シクロブチル-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロブチル-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(70.3)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.60 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.81 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.74 (m, 4H), 1.59 (m, 1H), 1.23 (s, 9H)。

10

【1707】

(3S)-3-(3-((2-(ブチルオキシ)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-3-シクロブチルプロパン酸又は(3R)-3-(3-((2-(ブチルオキシ)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-3-シクロブチルプロパン酸(70.4)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.28 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.83 (m, 3H), 6.78 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.74 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.37 (m, 2H), 0.88 (t, 3H)。

20

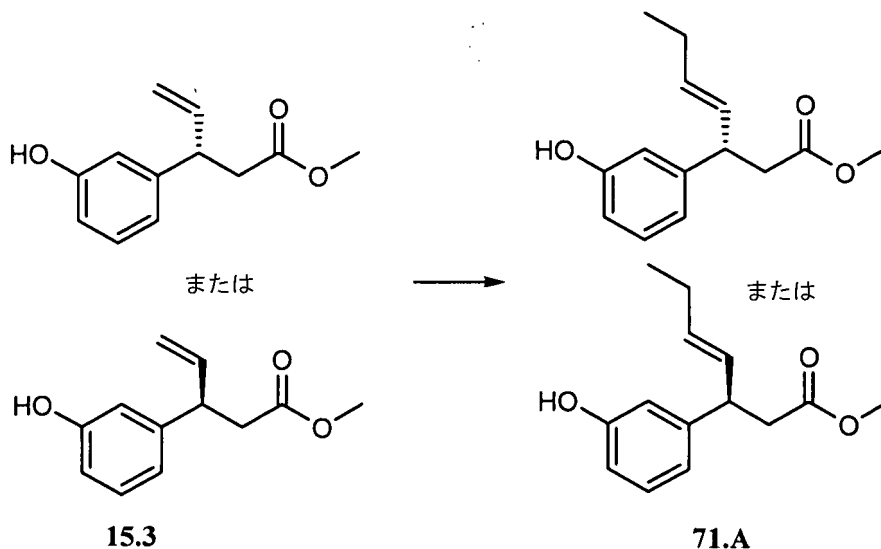
【1708】

(実施例71)

メチル(3R)-3-(3-ヒドロキシフェニル)ヘプタノエート又はメチル(3S)-3-(3-ヒドロキシフェニル)ヘプタノエート(71)の合成

【1709】

【化610】



30

40

【1710】

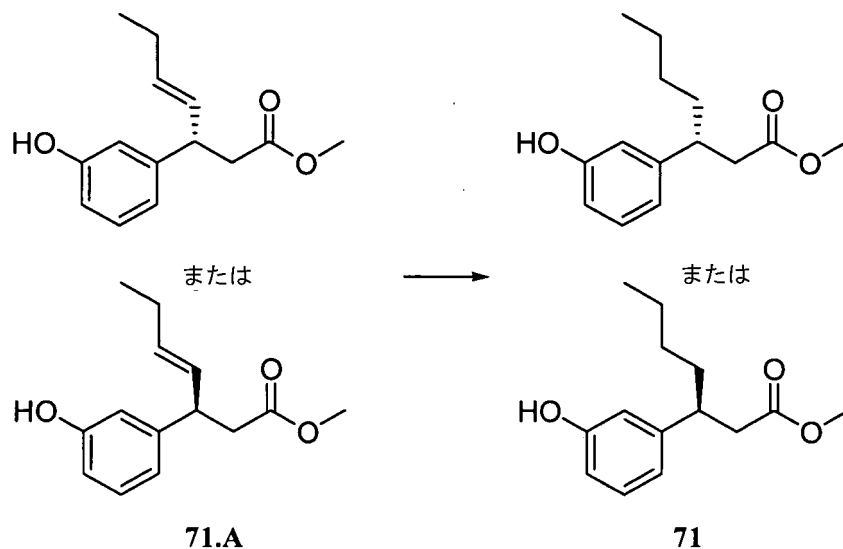
(S, E)-メチル3-(3-ヒドロキシフェニル)ヘプタ-4-エノエート又は(R, E)-メチル3-(3-ヒドロキシフェニル)ヘプタ-4-エノエート(71.A)。15.3(0.10g, 0.48 mmol)のDCM(1 mL)溶液に、(E)-ヘクス-3-エン(Aldrichから入手可能)(0.90 mL, 7.3 mmol)及びグラブスII触媒(0.021g, 0.024 mmol)を添加した。混合物を40℃で一晩

50

攪拌し（密閉したバイアル）、室温に冷却し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して（0～25% EtOAc／ヘキサン）、淡黄色の油として71.A（110mg、97%）を得た。

【1711】

【化611】



10

20

【1712】

メチル（3R）-3-（3-ヒドロキシ（hydroxy）フェニル）ヘプタノエート又はメチル（3S）-3-（3-ヒドロキシ（hydroxy）フェニル）ヘプタノエート）。71.A（91mg、388 μ mol）のEtOAc（1.5mL）溶液を収容しているバイアルをN₂でパージし、それに10% Pd/C（21mg、19 μ mol）を添加した。次いでバイアルをH₂でパージし、内容物をH₂バルーン下で一晩攪拌した。黒色混合物をシリカゲル（EtOAc）のパッドを通して流し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して（0～25% EtOAc／ヘキサン）、無色の油として（R）-メチル3-（3-ヒドロキシフェニル）ヘプタノエート又は（S）-メチル3-（3-ヒドロキシフェニル）ヘプタノエート（81mg、88%）を得た。

30

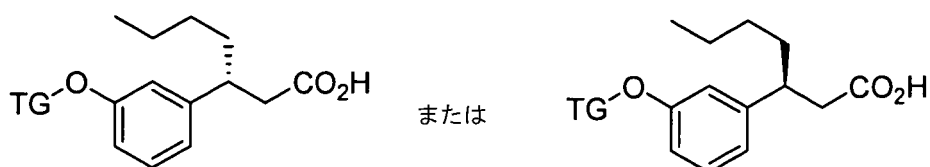
【1713】

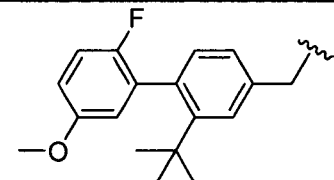
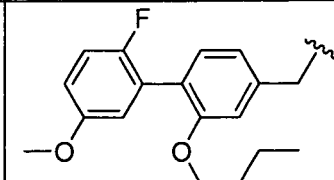
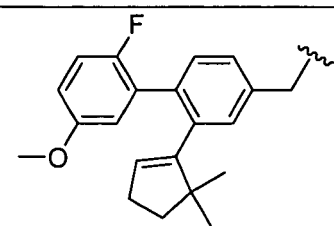
本明細書に記載の方法に従って、71及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から以下の化合物を調製した。以下の表の各化合物は、フェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

【1714】

【表 11】

表 11



化合物	TG	化合物	TG
71.1		71.2	
71.3			

【1715】

(3R)-3-(3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘプタン酸又は(3S)-3-(3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘプタン酸。1)。MS ESI (pos.) m/e: 493.3 (M+H)⁺、510.2 (M+H₂O)⁺、515.2 (M+Na)⁺。

【1716】

(3R)-3-(3-(3-((2-(ブチルオキシ)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘプタン酸又は(3S)-3-(3-(3-((2-(ブチルオキシ)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘプタン酸 (71.2)。MS ESI (pos.) m/e: 509.2 (M+H)⁺、526.3 (M+H₂O)⁺、531.2 (M+Na)⁺、547.2 (M+K)⁺。

【1717】

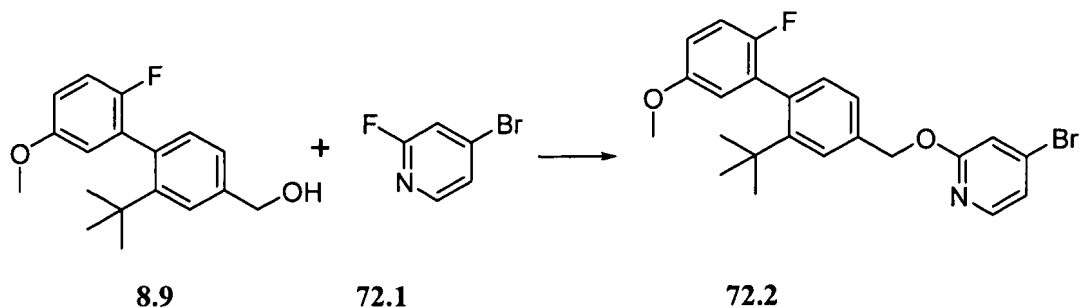
(3R)-3-(3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘプタン酸又は(3S)-3-(3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘプタン酸 (71.3)。MS ESI (pos.) m/e: 548.3 (M+H₂O)⁺。

【1718】

(実施例72)

【1719】

【化 6 1 2】



10

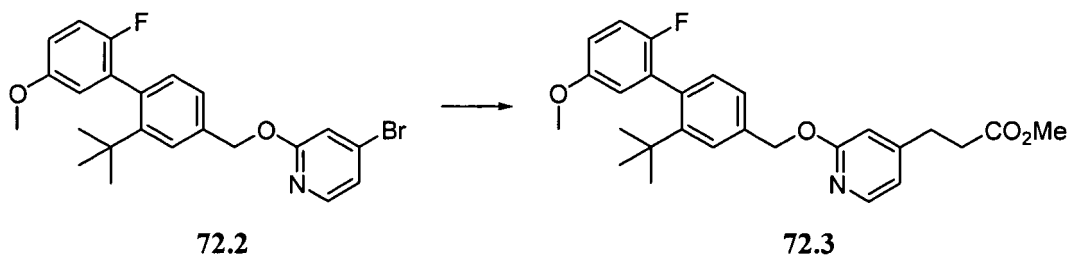
【1 7 2 0】

4-ブromo-2-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)ピリジン(72.2)。無水DMF(1.5mL)中の8.9(0.0889g、0.308mmol)を収容している乾燥丸底フラスコを氷浴中で冷却した。約10分後、水素化ナトリウム(0.0150g、0.375mmol)(油中60重量%)を注意深く添加し、混合物を0℃で攪拌した。10分後、72.1(Synthonix Corporationから市販)(0.0543g、0.308mmol)を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。18時間後、反応物を水で希釈し、次いで、EtOAcで5回抽出した。次いで、有機抽出物を塩水で1回洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させた。固体を濾し取り、溶媒を濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した(SiO₂ゲル60、0~25%ヘキサン中EtOAcで溶出)。所望の生成物を含有する画分をまとめ、濃縮して、無色の油として72.2(0.0993g、73%)を得た。¹H NMR(400MHz)(CDCl₃) δ ppm 8.07(1H, m)、7.66(1H, d, J=1.6Hz), 7.32(1H, dd, J=7.8, 1.6Hz), 7.10(3H, m)、7.02(1H, t, J=8.8Hz), 6.87(1H, dt, J=8.9, 3.6Hz), 6.81(1H, dd, J=5.9, 3.1Hz), 5.43(2H, s), 3.80(3H, s), 1.27(9H, s)。

20

【1 7 2 1】

【化 6 1 3】



30

【1 7 2 2】

メチル3-(2-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-4-ピリジニル)プロパノエート(72.3)。72.2(0.0980g、0.22mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0.0068g、0.012mmol)、及びCTC-Q-Phos(Strem Chemicalsから市販)(0.0083g、0.0116mmol)を収容している封管に、無水THF(3.000mL、0.22mmol)を添加した。約5分後、3-エトキシ-3-オキソプロピル亜鉛ブロミド、0.5M THF溶液(1.000mL、0.50mmol)を滴下した。1時間後、混合物を80℃で加熱し、TLC及びLC-MSによりモニタした。16.5時間後、反応物を室温に冷却し、次いで有機溶媒を減圧下で除去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した(SiO₂ゲル60、0~40%ヘキサン中EtOAcで溶出)

40

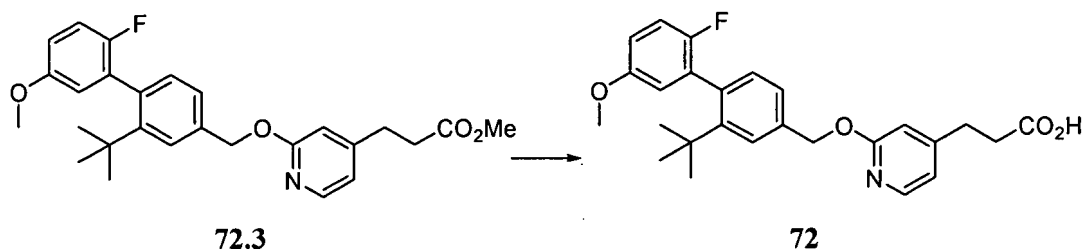
50

。所望の生成物を含有する画分をまとめ、濃縮して、薄茶色の油（0.0646 g、63%）を得た。¹H NMR（400 MHz）（CDCl₃） δ ppm 8.11（1H, d, J=5.3 Hz）, 7.65（1H, d, J=1.6 Hz）, 7.32（1H, dd, J=7.7, 1.7 Hz）, 7.07（2H, m）, 6.85（1H, dt, J=8.9, 3.6 Hz）, 6.80（2H, m）, 6.70（1H, s）, 5.41（2H, s）, 4.15（2H, q, J=7.2 Hz）, 3.79（3H, s）, 2.93（2H, t, J=7.6 Hz）, 2.64（2H, t, J=7.7 Hz）, 1.29（12H, m）。

【1723】

【化614】

10



【1724】

3-((2-((1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-4-ピリジニル)プロパン酸（72）。エステル72.3の加水分解を、他の化合物にそのような操作を実施するように米国特許出願公開第2006/0004012号に報告されている方法により行なった。MS ESI（neg.）m/e：436.1（M-H）。¹H NMR（400 MHz）（CDCl₃） δ ppm 8.21（1H, d, J=5.5 Hz）, 7.63（1H, d, J=1.6 Hz）, 7.30（2H, dd, J=7.6, 1.8 Hz）, 7.08（2H, m）, 6.91（1H, m）, 6.87（1H, m）, 6.80（1H, s）, 6.77（1H, dd, J=5.9, 3.1 Hz）, 5.40（2H, s）, 3.79（3H, s）, 2.98（2H, t, J=7.4 Hz）, 2.73（2H, t, J=7.4 Hz）, 1.24（9H, s）。

20

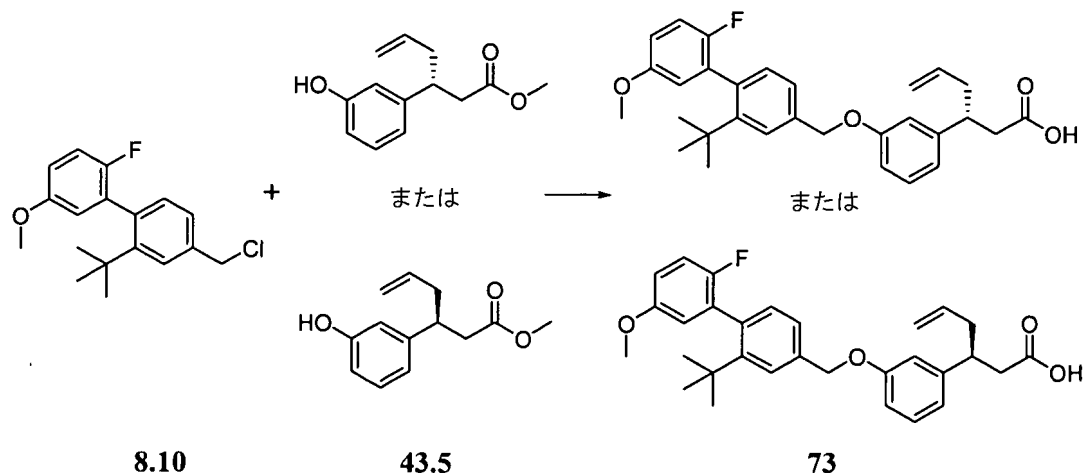
30

【1725】

（実施例73）

【1726】

【化615】



40

【1727】

（3S）-3-（3-（（（2-（1,1-ジメチルエチル）-2'-フルオロ-5'）

50

ー（メチルオキシ）－1，1'－ビフェニル－4－イル）メチル）オキシ）フェニル）－5－ヘキセン酸又は（3R）－3－（3－（（（2－（1，1－ジメチルエチル）－2'－フルオロ－5'－（メチルオキシ）－1，1'－ビフェニル－4－イル）メチル）オキシ）フェニル）－5－ヘキセン酸（73）。本明細書に記載の方法に従って、化合物43・5を8・10とカップリングさせ、加水分解した。¹H NMR（400MHz，CDCl₃） δ ppm 7.60（d，1H），7.29（dd，1H），7.24（t，1H），7.05（d，1H），6.99（t，1H），6.85（m，4H），6.77（dd，1H），5.65（m，1H），5.07（s，2H），5.00（m，2H），3.78（s，3H），3.19（m，1H），2.72（dd，1H），2.61（dd，1H），2.39（m，2H），1.23（s，9H）。

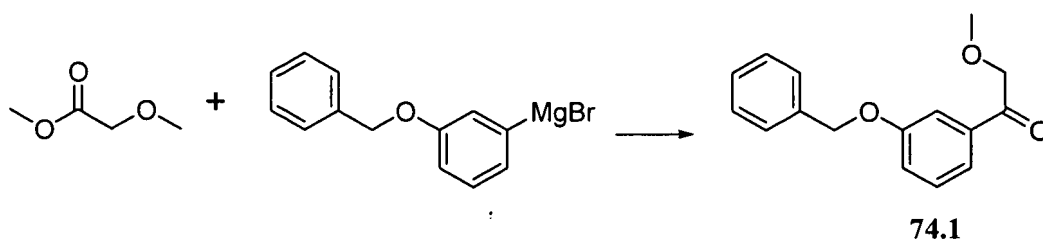
10

【1728】

（実施例74）

【1729】

【化616】



20

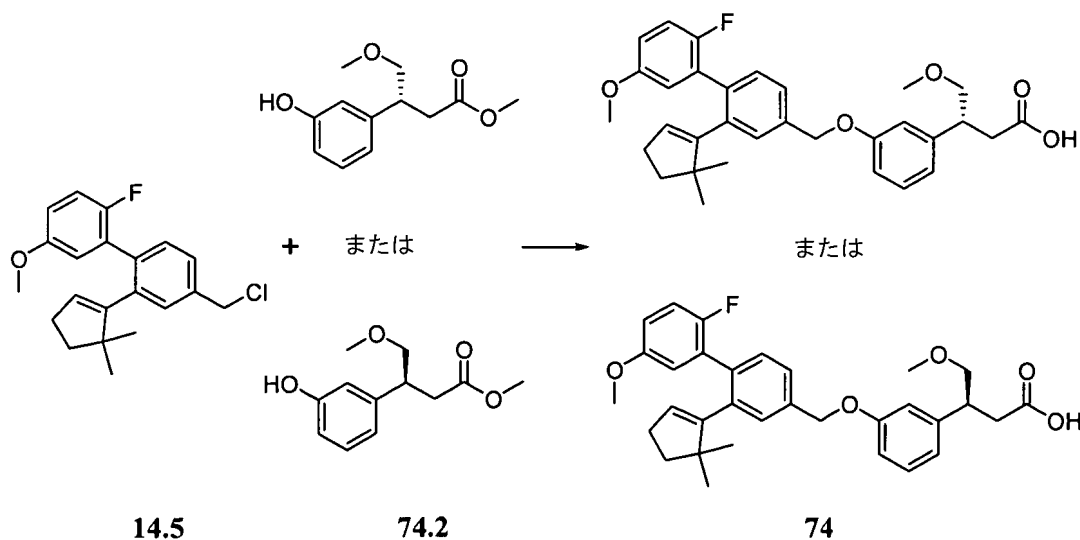
【1730】

1－（3－（ベンジルオキシ）フェニル）－2－メトキシエタノン（74・1）。メチルメトキシアセテート（Aldrichから入手可能）（0.48mL、4.8mmol）のエーテル（20.0mL）溶液に、（3－（ベンジルオキシ）フェニル）マグネシウムブロミドの1.0M THF（Aldrichから入手可能）（5.0mL、5.0mmol）溶液に－78℃で滴下した。混合物を一晩室温に加温し、1N HClでクエンチし、EtOAcで希釈した。有機物を水及び塩水で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して（0～20% EtOAc／ヘキサン）、淡黄色の油として1－（3－（ベンジルオキシ）フェニル）－2－メトキシエタノン（0.17g、14%）を得た。

30

【1731】

【化617】



40

【1732】

50

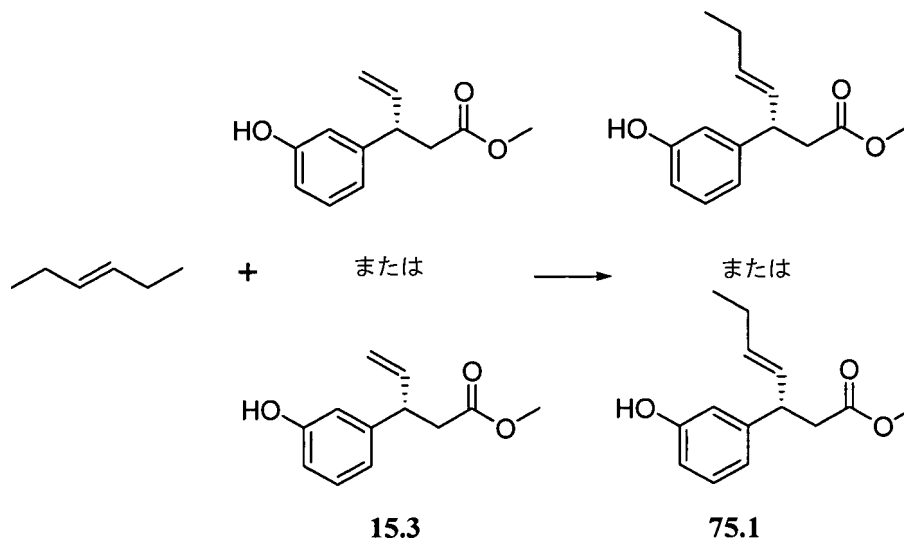
(3R)-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-4-(メチルオキシ)ブタン酸又は(3S)-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-4-(メチルオキシ)ブタン酸(74)。ピーターソン(Peterson)オレフィン化、続いて水素化、及び最後にキラル分離を用いて、実施例5に記載のように化合物5.7の調製に用いたものと類似の方法により、化合物74.1から化合物74.2を得た。本明細書に記載の方法に従って、14.5とのカップリング及び加水分解を実行した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.39(dd, 1H), 7.33(d, 1H), 7.28(d, 1H), 7.24(t, 1H), 6.96(t, 1H), 6.88(m, 2H), 6.84(bd, 1H), 6.79(m, 2H), 5.52(bt, 1H), 5.08(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.56(dd, 1H), 3.48(t, 1H), 3.40(m, 1H), 3.33(s, 3H), 2.88(dd, 1H), 2.65(dd, 1H), 2.24(dt, 2H), 1.65(t, 2H), 0.85(s, 6H)。

【1733】

(実施例75)

【1734】

【化618】

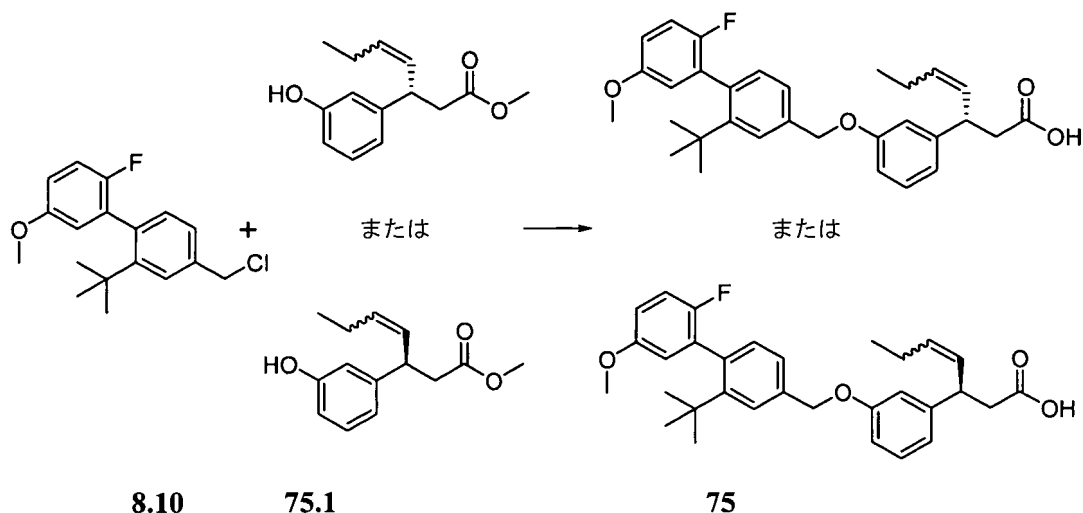


【1735】

メチル(3S, 4E)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-ヘプタノエート又はメチル(3R, 4E)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-ヘプタノエート(75.1)。15.3(0.10g、0.48mmol)のDCM(1mL)溶液に、(E)-ヘクス-3-エン(Aldrichから入手可能)(0.90mL、7.3mmol)及びグラブス触媒第2世代(0.021g、0.024mmol)を添加した。混合物を40℃で一晩攪拌し、室温に冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~25% EtOAc/ヘキサン)、淡黄色の油として75.1(0.11g、97%)を得た。

【1736】

【化 6 1 9】



10

【1 7 3 7】

(3S)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-4-ヘプテン酸又は(3R)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-4-ヘプテン酸(75)。本明細書に記載の方法に従って、75.1の8.10とのカップリング及び加水分解を実行した。MS ESI(pos.)m/e: 491.2 (M+H)⁺、508.3 (M+H₂O)⁺、513.3 (M+Na)⁺。

20

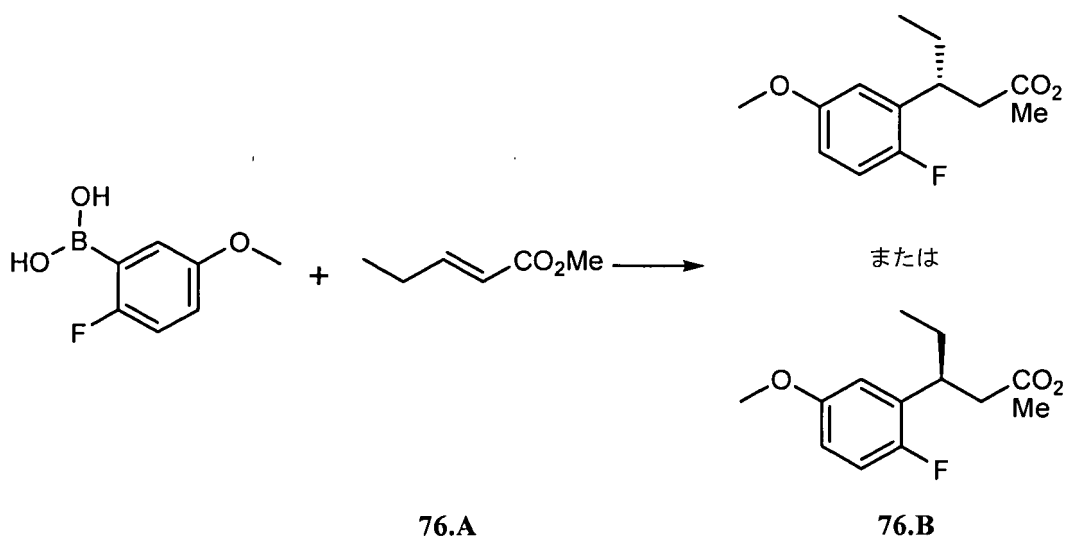
【1 7 3 8】

(実施例 7 6)

メチル(3R)-3-(2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)ペンタノエート又はメチル(3S)-3-(2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)ペンタノエート(76)の合成

【1 7 3 9】

【化 6 2 0】



40

【1 7 4 0】

(R)-メチル3-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ペンタノエート又は(S)-メチル3-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ペンタノエート(76.B)。ジオキサン/水(10/1混合物(5.5mL))混合物を、ヒドロキシ[(S)-BI

50

10

【化 6 2 1】



30

40

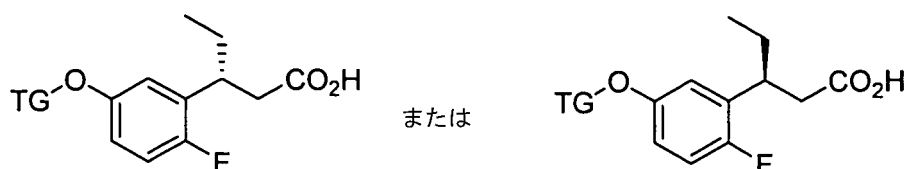
40

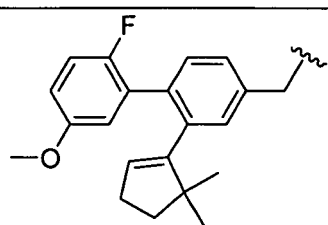
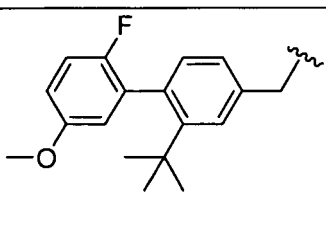
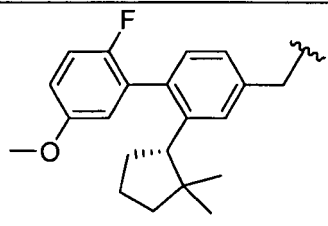
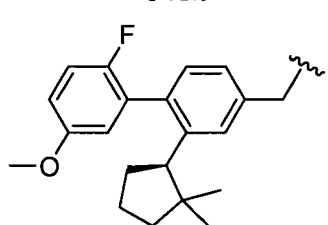
40

【 1 7 4 4 】

【表 12】

表 12



化合物	TG	化合物	TG
76.1		76.2	
76.3	 または 		

【1745】

(3R)-3-(5-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(5-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(76.1)。(MS ESI(neg.)m/e:519.2(M-H))。

【1746】

(3R)-3-(5-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(5-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(76.2)。(MS ESI(neg.)m/e:481.2(M-H))。

【1747】

(3R)-3-(5-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸又は(3R)-3-(5-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-

10

20

30

40

50

1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(5-((2-((1S)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(5-((2-((1R)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(76.3)。MS ESI (neg.) m/e: 521.3 (M-H)。

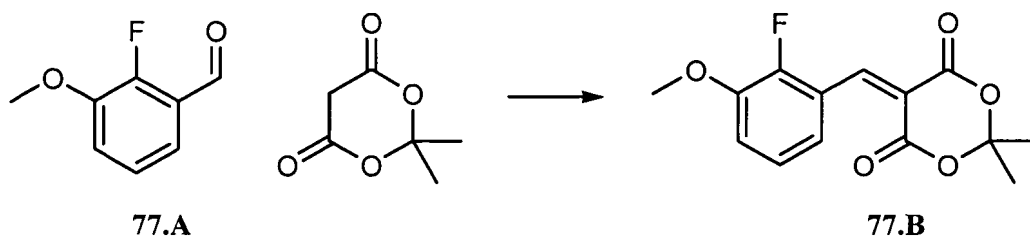
【1748】

(実施例77)

メチル(3R)-3-(2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)ペンタノエート及びメチル(3S)-3-(2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)ペンタノエート(77.G及び77.H)の合成

【1749】

【化622】



10

20

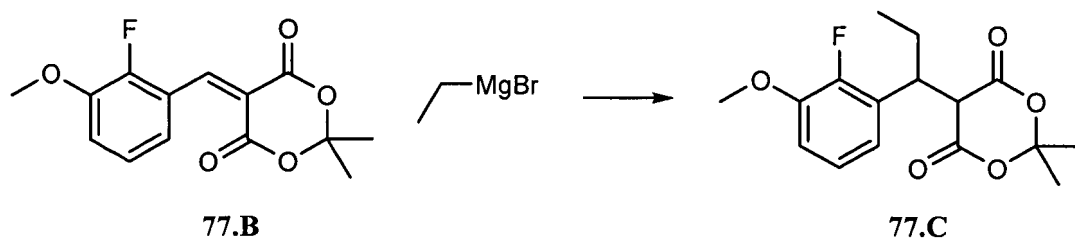
【1750】

5-(2-フルオロ-3-メトキシベンジリデン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン(77.B)。500mLの丸底フラスコに、2-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド77.A (Aldrichから入手可能)(28.6g、186mmol)、2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン(Aldrichから入手可能)(34.8g、241mmol)、及び水(350mL)を充填した。不均一な混合物を90℃で2時間攪拌し(還流)、室温に冷却し、濾過した。得られたオフホワイトの固体をエーテルとともに粉砕して、結晶質白色粉末として5-(2-フルオロ-3-メトキシベンジリデン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン77.B (30.6g、収率58.8%)を得た。

30

【1751】

【化623】



40

【1752】

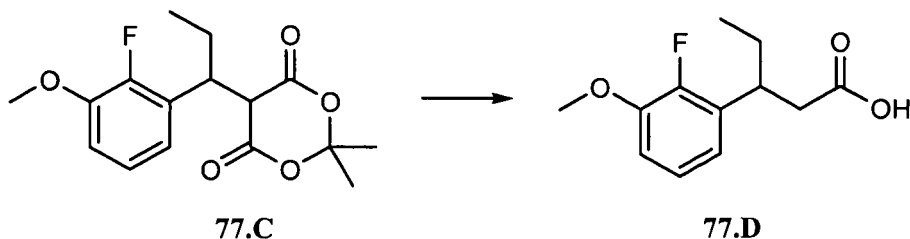
5-(1-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)プロピル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン(77.C)。500mLの丸底フラスコに、5-(2-フルオロ-3-メトキシベンジリデン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン77.B (5.00g、17.8mmol)及びTHF(100mL)を充填した。得られたスラリーを0℃に冷却し、それにエチルマグネシウムブロミド(Aldrichから入手可能)(3.0M/エーテル)(11.9mL、35.7mmol)を15分にわたって滴下した。冷却浴を取り除き、混合物を周囲温度で1時間攪拌した

50

。反応物を 1 N HCl でクエンチし、EtOAc で抽出した。まとめた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して、黄色の油として 5-(1-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)プロピル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン 77.C (5.17 g、収率 93.4%) (5.2 g、93%) を得た。それにより得られた生成物を、更に精製することなく用いた。

【1753】

【化624】



10

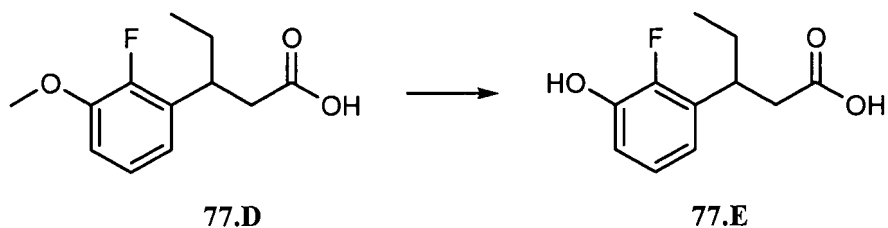
【1754】

3-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)ペンタン酸 (77.D)。500 mL の丸底フラスコに、5-(1-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)プロピル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン 77.C (5.17 g、16.7 mmol) 及び 10:1 DMF/水 (80 mL) を充填した。淡黄色の溶液を 90℃で一晩攪拌し、室温に冷却し、エーテルで希釈した。まとめた有機層を水及び塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して、黄色の油として 3-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)ペンタン酸 77.D (3.44 g、収率 91.3%) を得た。粗生成物を更に精製することなく用いた。

20

【1755】

【化625】



30

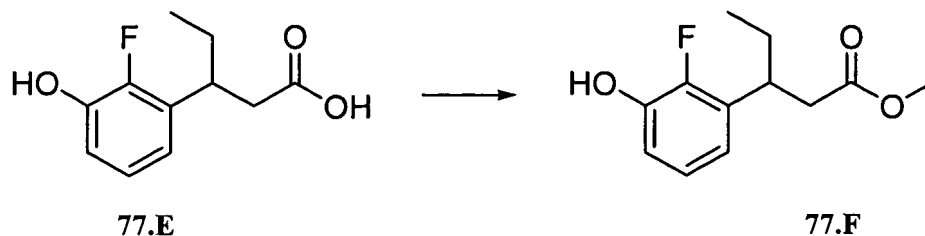
【1756】

3-(2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)ペンタン酸 (77.E)。500 mL の丸底フラスコに、3-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)ペンタン酸 77.D (3.44 g、15.2 mmol)、NMP (30 mL)、NaOH (2.74 g、68.4 mmol)、及び 1-ドデカンチオール (Aldrich から入手可能) (12.8 mL、53.2 mmol) を充填した。混合物を N₂ 下にて 125℃で 5 時間攪拌し、室温に冷却し、1 N HCl 及び EtOAc で希釈した。まとめた有機層を水及び塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して、黄色の固体として 3-(2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)ペンタン酸 77.E (3.23 g) を得た。こうして得られた生成物を更に精製することなく用いた。

40

【1757】

【化 6 2 6】



【1 7 5 8】

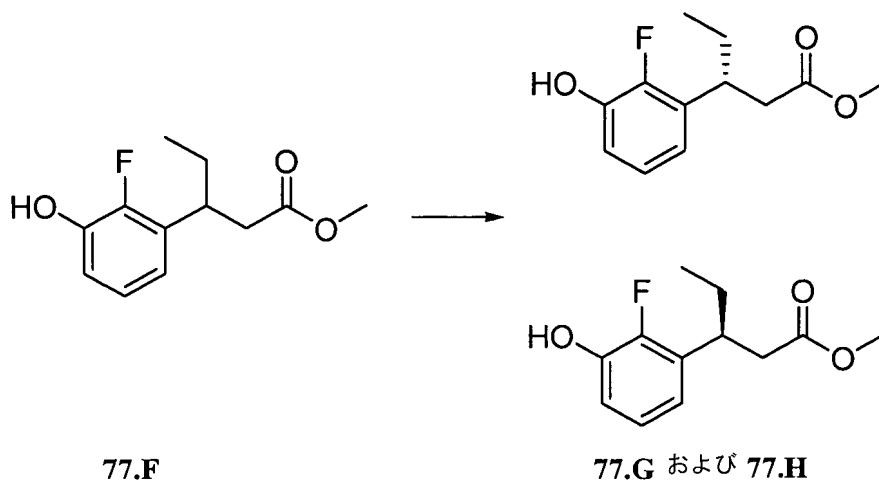
10

メチル 3-（2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル）ペンタノエート（77. F）。500 mL の丸底フラスコに、77. E（21.5 g、101 mmol）、MeOH（300 mL）、及び硫酸（1.08 mL、20.3 mmol）を充填した。溶液を 80℃で 1 時間攪拌し、室温に冷却し、エーテルで希釈した。有機層を飽和水性 NaHCO₃、水、及び塩水で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して（0～30% EtOAc／ヘキサン）、黄色の油として 77. F（20.6 g、収率 90%）を得た。

【1 7 5 9】

【化 6 2 7】

20



30

【1 7 6 0】

（R）-メチル 3-（2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル）ペンタノエート及び（S）-メチル 3-（2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル）ペンタノエート（77. G 及び 77. H）。ラセミ体 77. F（20 g）をキラル HPLC（Chiralcel OD カラム、3% IPA／ヘキサン、220 nm で検出）により分離して、（溶出順に）無色の油として 77. G（8 g、収率 80%、99% e. e.）及び 77. H（8 g、収率 80%、99% e. e.）を得た。

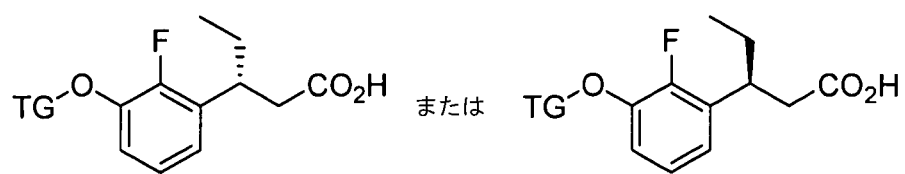
40

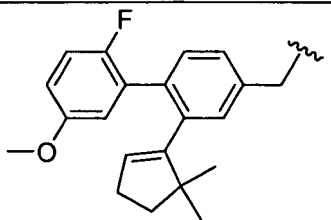
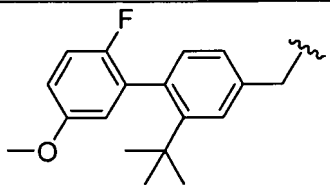
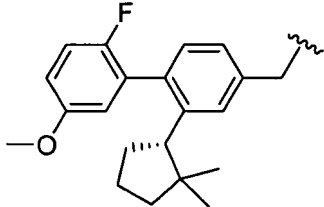
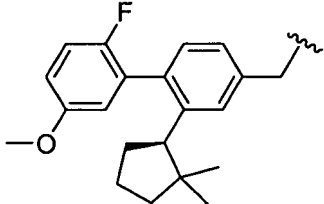
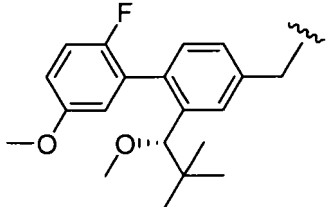
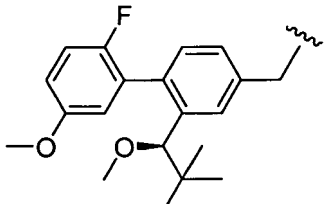
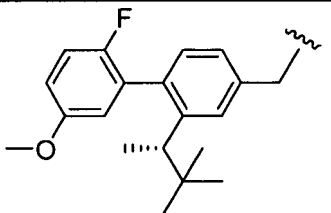
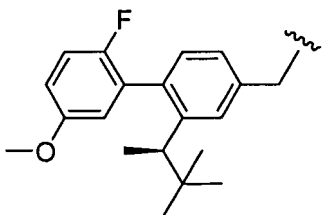
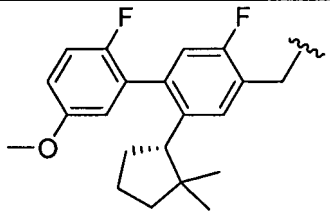
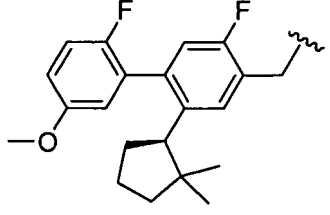
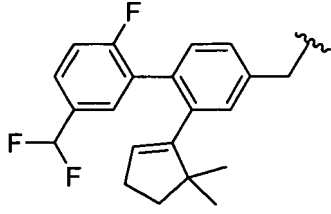
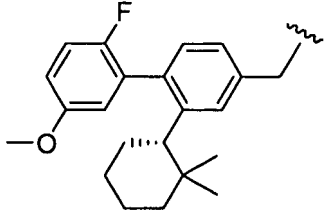
【1 7 6 1】

本明細書に記載の方法に従って、77. G 及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から以下の化合物を調製した。以下の表の各化合物は、フェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

【1 7 6 2】

【表 1 3】

表 13

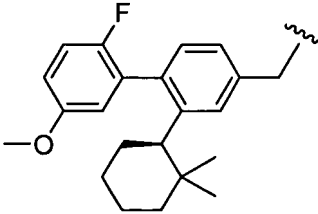
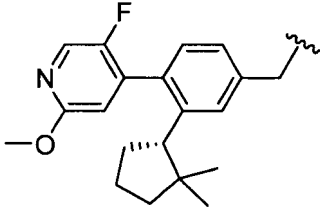
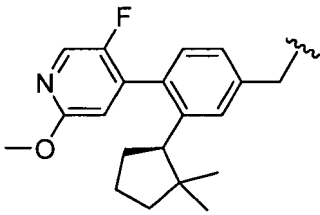
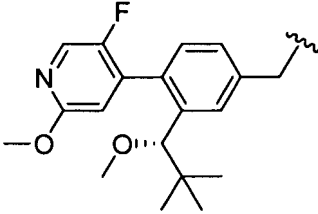
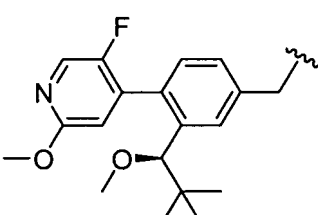
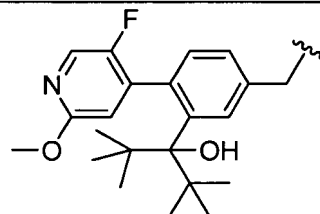
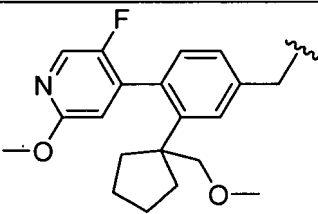
化合物	TG	化合物	TG
77.1		77.2	
77.3	 または 	77.4	 または 
77.5	 または 	77.6	 または 
77.7		77.8	 または

10

20

30

40

化合物	TG	化合物	TG
			
77.9	 または 	77.10	 または 
77.11		77.12	

【1763】

(3R)-3-(3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(77.1)。(MS ESI(neg.)m/e:519.2(M-H))。

【1764】

(3R)-3-(3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(77.2)。(MS ESI(neg.)m/e:481.2(M-H))。

【1765】

(R)-3-{3-[2-((S)-2,2-ジメチル-シクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ]-2-フルオロフェニル}-ペンタン酸又は(S)-3-{3-[2-((S)-2,2-ジメチル-シクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ]-2-フルオロフェニル}-ペンタン酸又は(S)-3-{3-[2-((R)-2,2-ジメチル

10

20

30

40

50

ーシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イルメトキシ] - 2 - フルオロ - フェニル} - ペンタン酸又は (R) - 3 - {3 - [2 - ((R) - 2, 2 - ジメチル - シクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イルメトキシ] - 2 - フルオロ - フェニル} - ペンタン酸 (77. 3)。MS ESI (neg.) m/e: 521. 2 (M-H)。

【1766】

(3R) - 3 - (3 - ((2 - ((1S) - 2, 2 - ジメチル - 1 - (メチルオキシ) プロピル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロ - フェニル) ペンタン酸又は (3R) - 3 - (3 - ((2 - ((1R) - 2, 2 - ジメチル - 1 - (メチルオキシ) プロピル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロ - フェニル) ペンタン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - ((1S) - 2, 2 - ジメチル - 1 - (メチルオキシ) プロピル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロ - フェニル) ペンタン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - ((1R) - 2, 2 - ジメチル - 1 - (メチルオキシ) プロピル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロ - フェニル) ペンタン酸 (77. 4)。MS ESI (neg.) m/e: 525. 3 (M-H)。

【1767】

(3R) - 3 - (2 - フルオロ - 3 - ((2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 2 - ((1S) - 1, 2, 2 - トリメチルプロピル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ペンタン酸又は (3R) - 3 - (2 - フルオロ - 3 - ((2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 2 - ((1R) - 1, 2, 2 - トリメチルプロピル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ペンタン酸又は (3S) - 3 - (2 - フルオロ - 3 - ((2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 2 - ((1S) - 1, 2, 2 - トリメチルプロピル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ペンタン酸又は (3S) - 3 - (2 - フルオロ - 3 - ((2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 2 - ((1R) - 1, 2, 2 - トリメチルプロピル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ペンタン酸 (77. 5)。MS ESI (neg.) m/e: 509. 2 (M-H)。

【1768】

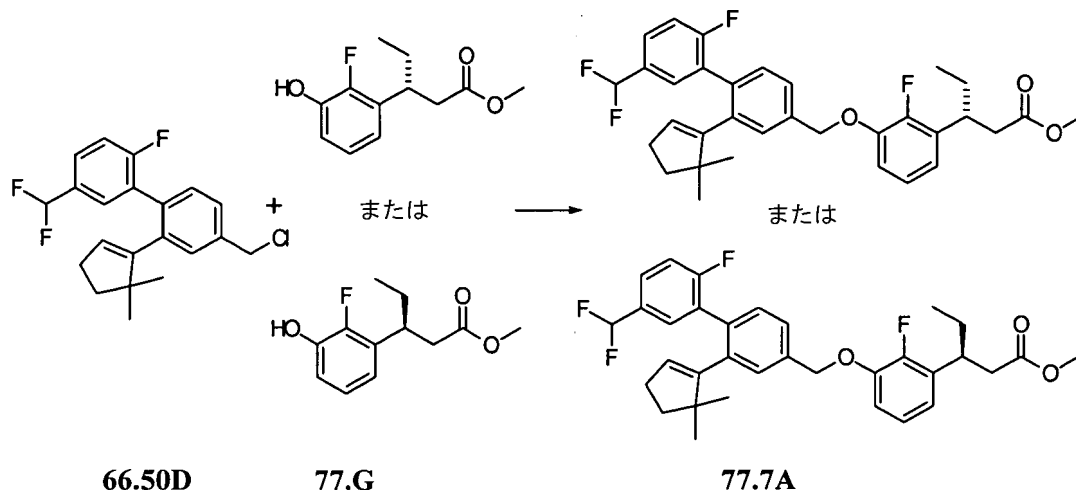
(3R) - 3 - (3 - ((2 - ((1S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2', 5 - ジフルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロ - フェニル) ペンタン酸又は (3R) - 3 - (3 - ((2 - ((1R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2', 5 - ジフルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロ - フェニル) ペンタン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - ((1S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2', 5 - ジフルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロ - フェニル) ペンタン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - ((1R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2', 5 - ジフルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロ - フェニル) ペンタン酸 (77. 6)。実施例 66. 6 に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して (OJ - カラムから 66. 44A のキラル分離からピーク 1 に由来する 66. 44D を用いて、またラセミエステル 77. F のキラル分離からピーク 1 に由来する 77. G を用いて、本明細書に記載)、77. 6 を得た。MS ESI (neg.) m/e: 538. 9 (M-H)⁺。

【1769】

(実施例 77. 7)

【1770】

【化 6 2 8】



10

【1771】

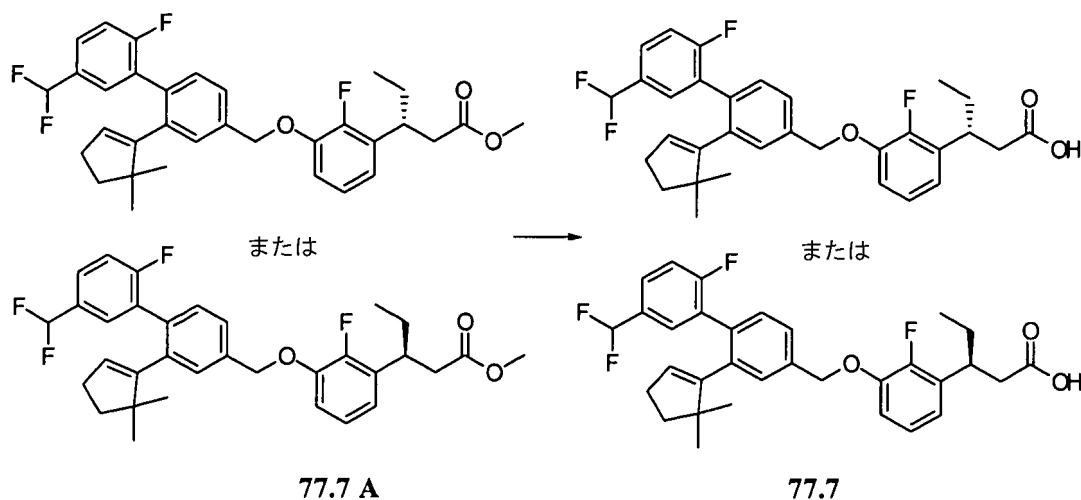
メチル(3R)-3-(3-((5'-(ジフルオロメチル)-2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ペンタノエート又はメチル(3S)-3-(3-((5'-(ジフルオロメチル)-2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ペンタノエート(77.7A)。1.00mLの無水DMF中の77.7G(0.0249g、0.110mmol)を収容しているバイアルに、炭酸セシウム(0.0434g、0.133mmol)を添加した。混合物を室温で10分間攪拌し、次いで66.50D(0.0444g、0.122mmol)を添加した。22時間後、反応物を水で希釈し、次いで、EtOAcで5回抽出した。有機層をまとめ、塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。固体を濾し取り、溶媒を除去した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~10% EtOAc/ヘキサン)、77.7A(54.6mg、収率89%)を得た。MS ESI(pos.) m/e: 571.9 (M+H₂O)⁺。

20

30

【1772】

【化 6 2 9】



40

【1773】

(3R)-3-(3-((5'-(ジフルオロメチル)-2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)

50

メチル) オキシ) - 2-フルオロフェニル) ペンタン酸又は (3S) - 3- (3- ((5'- (ジフルオロメチル) - 2- (5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル) - 2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) - 2-フルオロフェニル) ペンタン酸 (77. 7)。2M NaOH (0. 5mL、1. 00mmol)、THF (1mL)、及びMeOH (1mL) のプレミックス溶液を、77. 7A (0. 0546g、0. 0984mmol) を収容しているバイアルに添加した。混合物を室温で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタした。24時間後、混合物を水で希釈し、1Mの水性HCl溶液で酸性化し、次いでEtOAcで5回抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~40% EtOAc/ヘキサン)、77. 7 (31. 3mg、収率59%) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 48 (3H, m), 7. 37 (2H, m), 7. 15 (1H, t, J=9. 0Hz), 7. 04 (1H, m), 6. 95 (1H, m), 6. 83 (1H, m), 6. 77 (1H, t), 5. 52 (1H, m), 5. 18 (2H, s), 3. 43 (1H, m), 2. 77 (2H, m), 2. 23 (2H, td, J=7. 0, 2. 3Hz), 1. 84 (4H, m), 0. 86 (9H, m)。MS ESI (neg.) m/e: 538. 9 (M-H)⁺。

【1774】

(3R) - 3- (3- ((2- ((1S) - 2, 2-ジメチルシクロヘキシル) - 2'-フルオロ-5'- (メチルオキシ) - 1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) - 2-フルオロフェニル) ペンタン酸又は (3R) - 3- (3- ((2- ((1R) - 2, 2-ジメチルシクロヘキシル) - 2'-フルオロ-5'- (メチルオキシ) - 1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) - 2-フルオロフェニル) ペンタン酸又は (3S) - 3- (3- ((2- ((1S) - 2, 2-ジメチルシクロヘキシル) - 2'-フルオロ-5'- (メチルオキシ) - 1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) - 2-フルオロフェニル) ペンタン酸又は (3S) - 3- (3- ((2- ((1R) - 2, 2-ジメチルシクロヘキシル) - 2'-フルオロ-5'- (メチルオキシ) - 1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) - 2-フルオロフェニル) ペンタン酸 (77. 8)。MS ESI (neg.) m/e: 535. 3 (M-H)⁺。

【1775】

(3R) - 3- (3- ((3- ((1S) - 2, 2-ジメチルシクロペンチル) - 4- (5-フルオロ-2- (メチルオキシ) - 4-ピリジニル) フェニル) メチル) オキシ) - 2-フルオロフェニル) ペンタン酸又は (3R) - 3- (3- ((3- ((1R) - 2, 2-ジメチルシクロペンチル) - 4- (5-フルオロ-2- (メチルオキシ) - 4-ピリジニル) フェニル) メチル) オキシ) - 2-フルオロフェニル) ペンタン酸又は (3S) - 3- (3- ((3- ((1S) - 2, 2-ジメチルシクロペンチル) - 4- (5-フルオロ-2- (メチルオキシ) - 4-ピリジニル) フェニル) メチル) オキシ) - 2-フルオロフェニル) ペンタン酸又は (3S) - 3- (3- ((3- ((1R) - 2, 2-ジメチルシクロペンチル) - 4- (5-フルオロ-2- (メチルオキシ) - 4-ピリジニル) フェニル) メチル) オキシ) - 2-フルオロフェニル) ペンタン酸 (77. 9)。

【1776】

(3R) - 3- (3- ((3- ((1S) - 2, 2-ジメチル-1- (メチルオキシ) プロピル) - 4- (5-フルオロ-2- (メチルオキシ) - 4-ピリジニル) フェニル) メチル) オキシ) - 2-フルオロフェニル) ペンタン酸又は (3R) - 3- (3- ((3- ((1R) - 2, 2-ジメチル-1- (メチルオキシ) プロピル) - 4- (5-フルオロ-2- (メチルオキシ) - 4-ピリジニル) フェニル) メチル) オキシ) - 2-フルオロフェニル) ペンタン酸又は (3S) - 3- (3- ((3- ((1S) - 2, 2-ジメチル-1- (メチルオキシ) プロピル) - 4- (5-フルオロ-2- (メチルオキシ) - 4-ピリジニル) フェニル) メチル) オキシ) - 2-フルオロフェニル) ペンタン酸

10

20

30

40

50

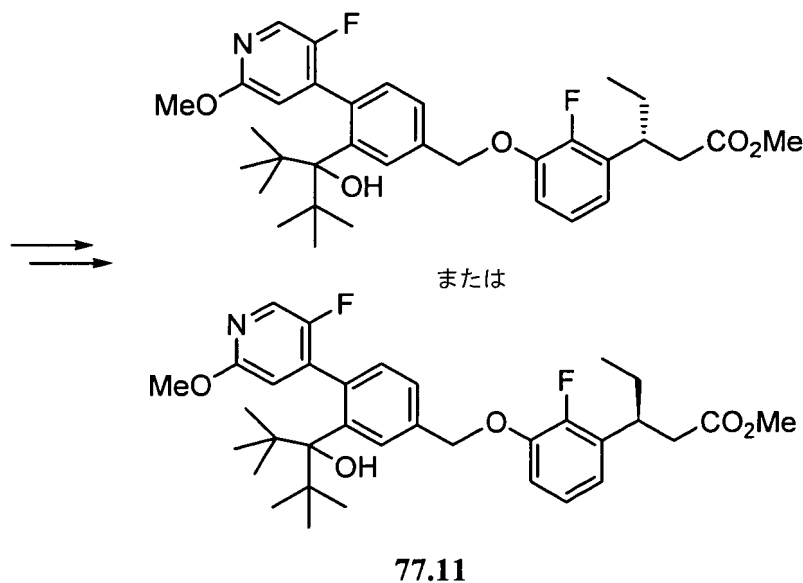
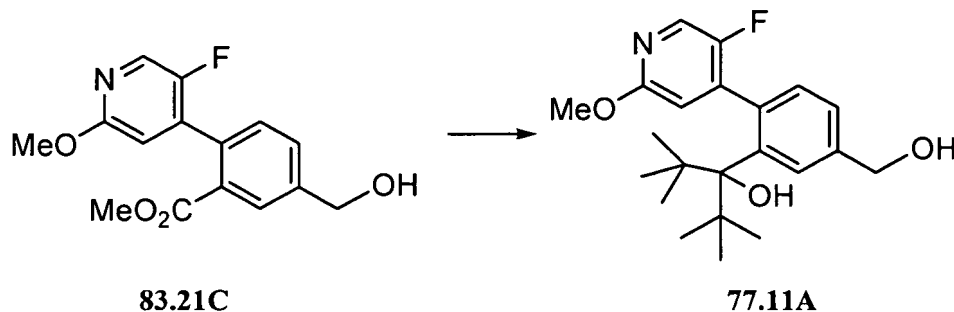
又は (3S) - 3 - (3 - ((3 - ((1R) - 2, 2 - ジメチル - 1 - (メチルオキシ) プロピル) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (メチルオキシ) - 4 - ピリジニル) フェニル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) ペンタン酸 (77.10)。 (MS ESI) (pos) m/e : 528.3 (M+H)。

【1777】

(実施例 77.11)

【1778】

【化 630】



【1779】

(3R) - 3 - (3 - (4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - (3 - ヒドロキシ - 2, 2, 4, 4 - テトラメチルペンタン - 3 - イル) ベンジルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) ペンタン酸又は (3R) - 3 - (3 - (4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - (3 - ヒドロキシ - 2, 2, 4, 4 - テトラメチルペンタン - 3 - イル) ベンジルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) ペンタン酸 (77.11)。 - 78℃の、メチル 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ベンゾエート (83.21C) (233mg、8.0mmol) の THF (60mL) 溶液に、1 時間にわたって t - ブチルリチウム (1.70M、1.65mL、2.80mmol) を滴下した。 - 78℃で 40 分間攪拌した後、得られた混合物を 4mL の飽和水性塩化アンモニウム溶液にゆっくりと注いだ。分離後、水性層を水 (40mL) で希釈し、EtOAc (3×6mL) で抽出した。まとめた有機層を水 (4mL) 及び塩水 (2mL) で洗浄した。減圧下で有機溶媒を除去した後、溶出のために 0 - 75% EtOAc / ヘキサンを用いてシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーにより残留物を精製して、無色の固体として 77.11A (96mg、32%) を得た。

【1780】

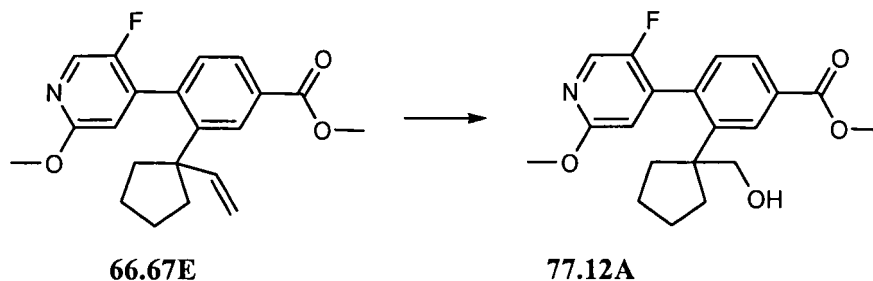
実施例 69. 14 に類似の方式で光延反応及び加水分解を実施して (77. 11 A 及びラセミエステル 77. F のキラル分離からピーク 1 に由来する 77. G を用いて、本明細書に記載)、77. 11 を得た。MS ESI (neg.) m/e : 568. 3 (M-H)。

【1781】

(実施例 77. 12)

【1782】

【化 631】



10

【1783】

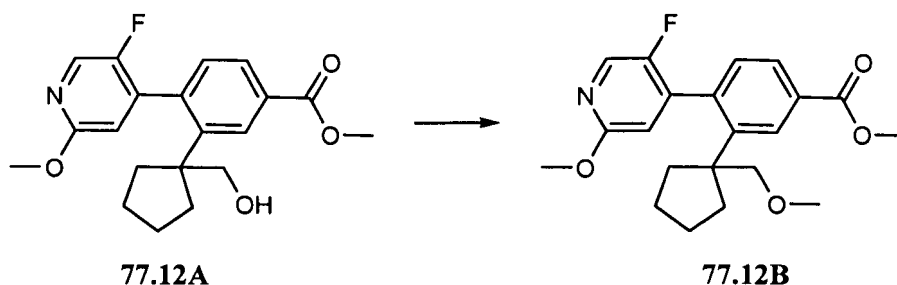
メチル 4- (5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル) -3- (1- (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) ベンゾエート (77. 12 A)。オゾンガスを、-78℃で10分間、DCM (6. 0 mL) 及び MeOH (1. 5 mL) 中の、メチル 4- (5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル) -3- (1-ホルミルシクロペンチル) ベンゾエート (0. 13 g、0. 36 mmol) 混合物に通した。過剰なオゾンを経過によりパーズで取り除き、ジメチルスルフィド (0. 3 mL) を添加した。得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (0. 13 mL、3. 6 mmol) を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。LCMSの結果は、反応が完了したことを示した。EtOAc (50 mL) を添加し、混合物を塩水 (20×2 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を除去し、それにより得られた生成物は更に精製することなく次の工程で用いるのに十分良好であった。MS ESI (pos.) m/e : 360. 2 (M+H)⁺。

20

30

【1784】

【化 632】



40

【1785】

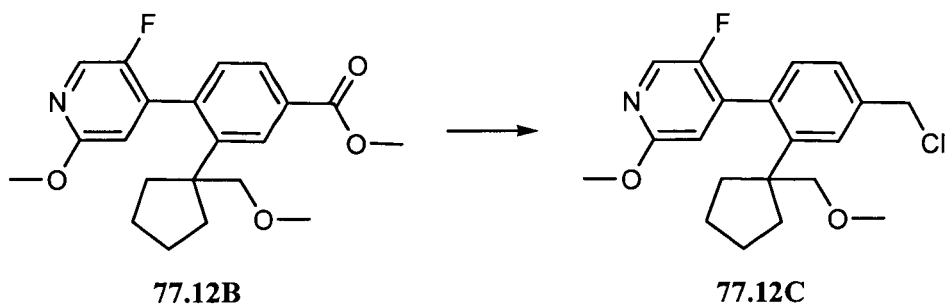
メチル 4- (5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル) -3- (1- (メトキシメチル) シクロペンチル) ベンゾエート (77. 12 B)。水素化ナトリウム (20. 0 mg、油中 60%、522 μmol) の DMF (1. 0 mL) 懸濁液に、0℃の 77. 12 A (75. 0 mg、209. 0 μmol) をゆっくりと添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。次いでヨウ化メチル (296. 0 mg、2087 μmol) を添加し、反応物を室温で16時間攪拌した。EtOAc (60. 0 mL) を添加し、混合物を塩水 (20×2 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させた。溶媒を除去した。生成物を更に精製することなく次の工程で用いた。MS ESI (pos.) m/e : 374

50

. 0 (M+H)⁺。

【1786】

【化633】



10

【1787】

4-(4-(クロロメチル)-2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)フェニル)-5-フルオロ-2-メトキシピリジン(77.12C)。実施例66.6に記載の手順を用いて、77.12Bを還元及び塩素化して、77.12Cを形成した。MS ESI (pos.) m/e: 364.2 (M+H)⁺。

【1788】

(3R)-3-(3-(4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-3-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-(4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-3-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(77.12)。77.12C及びラセミエステル77.Fのキラル分離からピーク1に由来する77.Gを用いて(本明細書に記載)、実施例66.6に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して、77.12を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.94 (1H, s), 7.44 (1H, s), 6.92 (2H, t, J=7.4 Hz), 6.84 (2H, t, J=7.0 Hz), 6.56-6.79 (2H, m), 5.09 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.25-3.36 (1H, m), 3.16-3.25 (1H, m), 3.16 (3H, s), 2.65 (2H, d, J=7.4 Hz), 1.80-1.96 (1H, m), 1.46-1.76 (10H, m), 0.68-0.85 (3H, m)。MS ESI (pos.) m/e: 540.3 (M+H)⁺。

20

30

【1789】

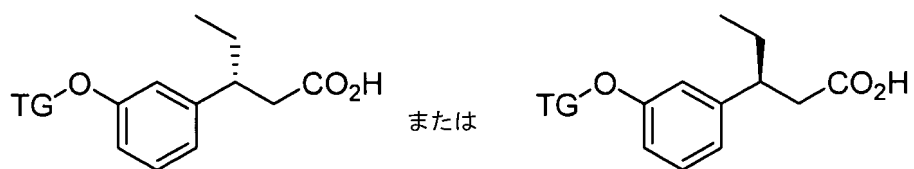
(実施例78)

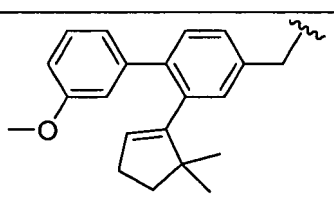
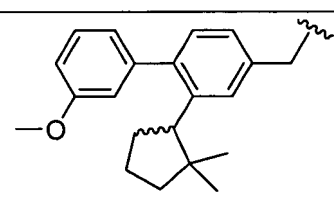
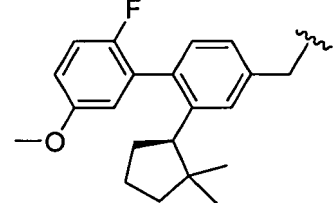
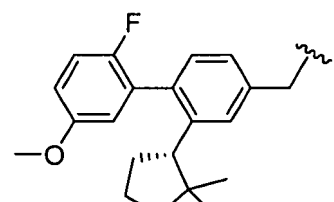
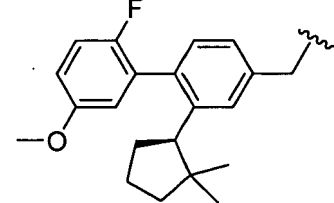
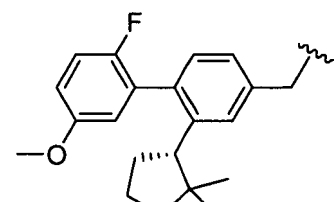
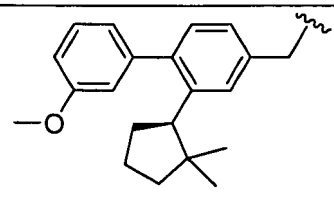
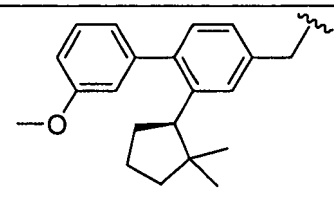
実施例78.1及び78.2を調製し、他の以下の化合物をそれぞれ本明細書に記載の方法に従って、17.1及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から調製した。実施例78.1及び78.2を調製し、他の以下の表中の化合物をそれぞれ、フェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

【1790】

【表 14】

表 14

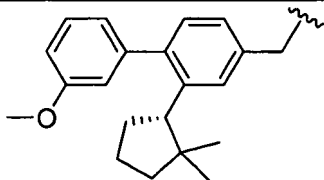
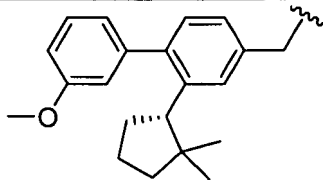
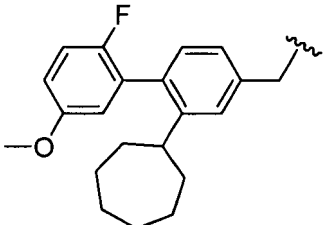
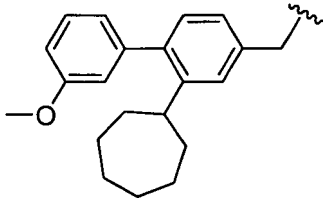
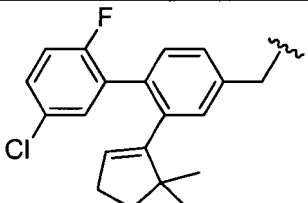
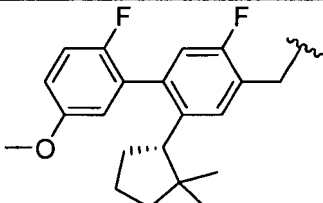
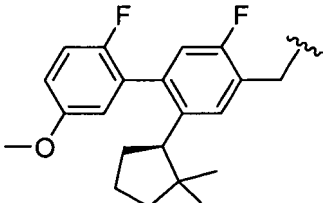
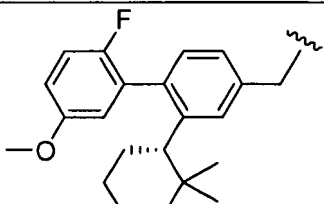
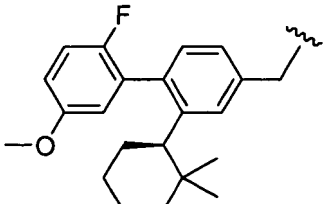
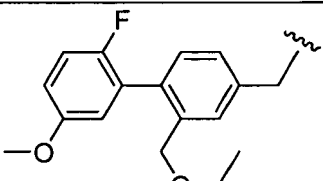


化合物	TG	化合物	TG
78.1		78.2	
78.3	 または 	78.4	 または  であるが、78.3と同じではない
78.5	 または	78.6	 または

10

20

30

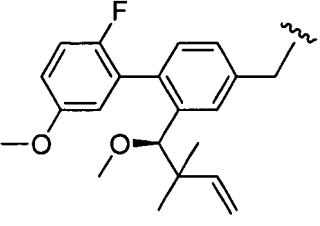
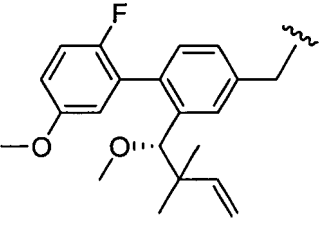
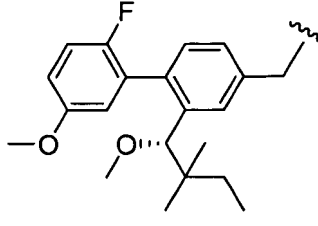
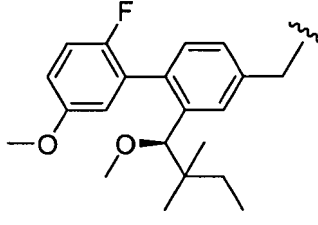
化合物	TG	化合物	TG
			 であるが、78.5と同じではない
78.7		78.8	
78.9		78.10	 または 
78.11	 または 	78.12	

10

20

30

40

化合物	TG	化合物	TG
78.13	 または 	78.14	 または 

10

【1791】

(3R) - 3 - (3 - ((2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 3' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ペンタン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 3' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ペンタン酸 (78. 1)。この化合物は、17. 1 及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から調製する。

20

【1792】

(3R) - 3 - (3 - ((2 - (2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 3' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ペンタン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - (2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 3' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ペンタン酸 (78. 2)。この化合物は、17. 1 及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から調製する。

30

【1793】

(3R) - 3 - (3 - ((2 - ((1R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ペンタン酸又は (3R) - 3 - (3 - ((2 - ((1S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ペンタン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - ((1R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ペンタン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - ((1S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ペンタン酸 (78. 3)。MS ESI (pos.) m/e: 522. 2 (M + H₂O)⁺。

40

【1794】

(3R) - 3 - (3 - ((2 - ((1S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ペンタン酸又は (3R) - 3 - (3 - ((2 - ((1R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ペンタン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - ((1S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メ

50

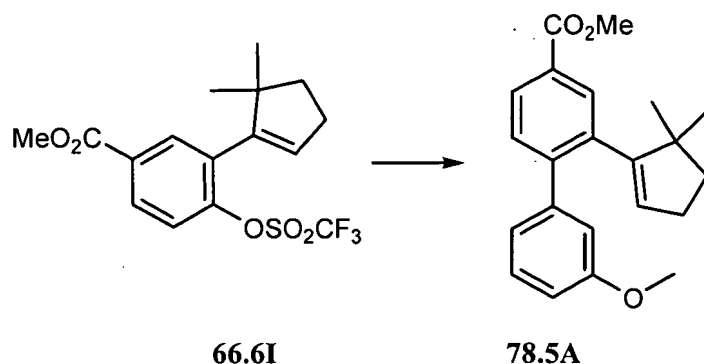
チルオキシ) - 1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ペンタン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - ((1R) - 2, 2-ジメチルシクロペンチル) - 2'-フルオロ-5' - (メチルオキシ) - 1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) ペンタン酸 (78.4)。MS ESI (pos.) m/e: 522.2 (M+H₂O)⁺, 527.2 (M+Na)⁺。

【1795】

(実施例78.5)

【1796】

【化634】

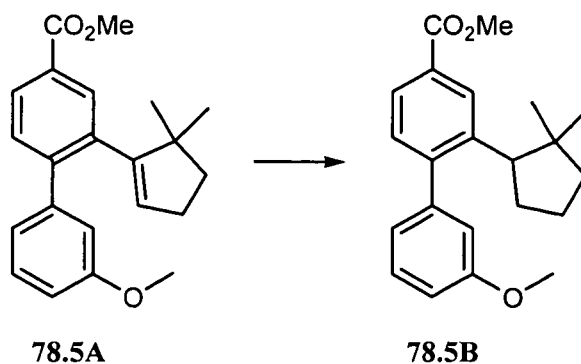


【1797】

メチル2 - (5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル) - 3' - (メチルオキシ) - 1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (78.5A)。23℃の、66.6I (1.00g, 2.6mmol) のDMF (15.00mL) 攪拌溶液に、3-メトキシフェニルボロン酸 (0.80g, 5.3mmol) (Aldrichから市販)、炭酸カリウム (1.1g, 7.9mmol)、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.31g, 0.26mmol) を添加した。混合物を90℃に加熱し、18時間攪拌した。次いで反応物を室温に冷却し、塩水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去した。次いで、得られた生成物をシリカゲル (0~10% ヘキサン中EtOAc) 上で精製して、無色の油として78.5A (0.80g, 90%収率) を得た。

【1798】

【化635】



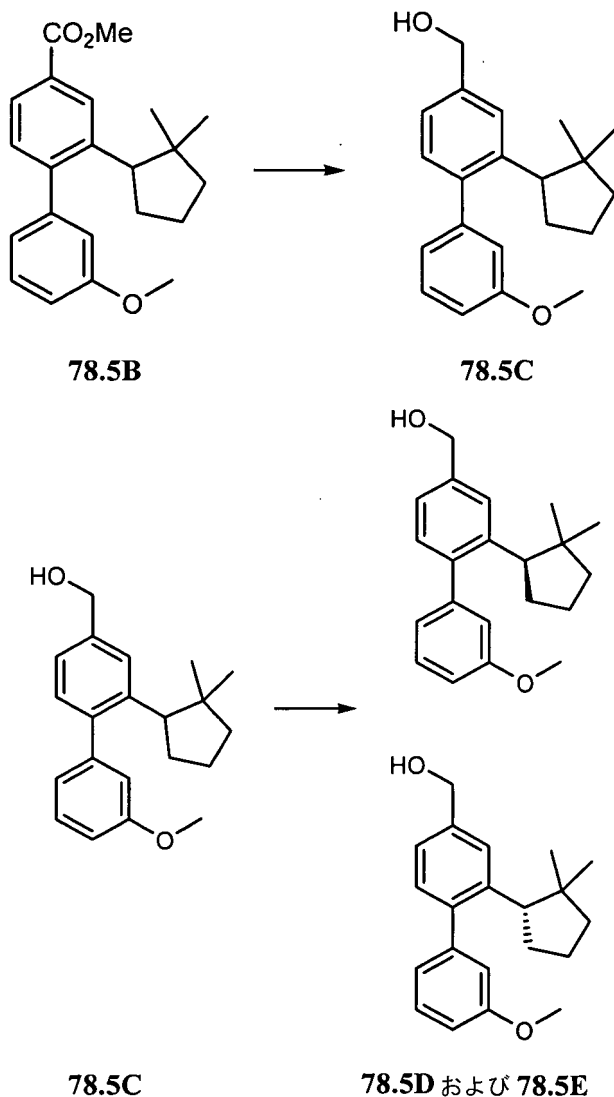
【1799】

メチル2 - (2, 2-ジメチルシクロペンチル) - 3' - (メチルオキシ) - 1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (78.5B)。23℃の、78.5A (0.50g, 1.5mmol) のEtOAc (2.00mL) 攪拌溶液に、パラジウム炭素 (0.16g, 1.5mmol) を添加した。反応物を水素雰囲気下に置き、19時間攪拌した。次いで反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。生成物をシリカゲル上で精製し

て（０～１０％　ヘキサン中EtOAc）、無色の油として78.5B（0.50g、収率99％）を得た。

【1800】

【化636】

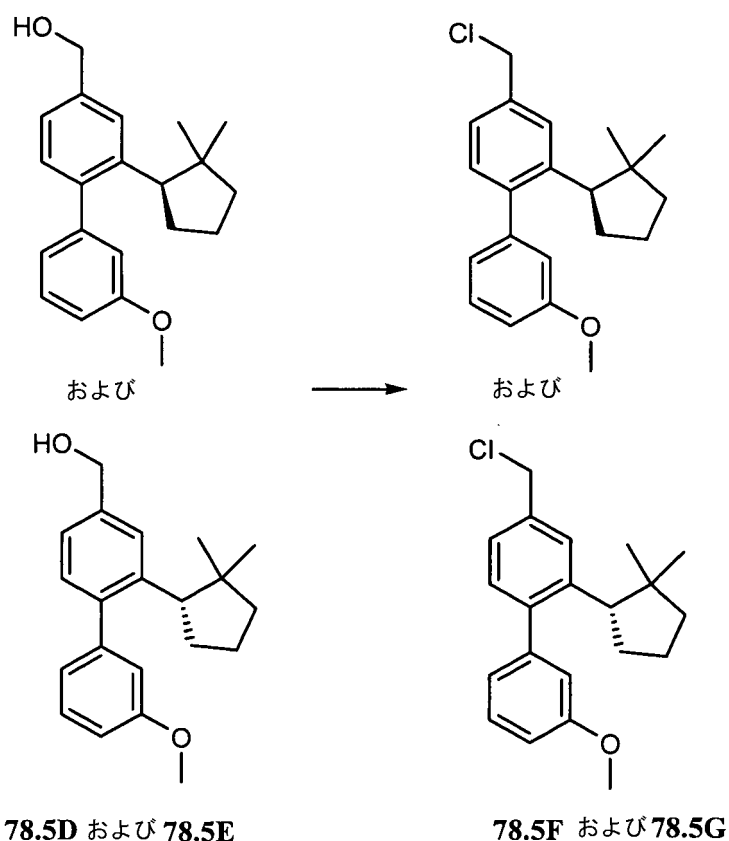


【1801】

（２－（（１Ｒ）－２，２－ジメチルシクロペンチル）－３’－（メチルオキシ）－１，１’－ビフェニル－４－イル）メタノール及び（２－（（１Ｓ）－２，２－ジメチルシクロペンチル）－３’－（メチルオキシ）－１，１’－ビフェニル－４－イル）メタノール（78.5D及び78.5E）。０℃の、78.5B（0.500g、1.5mmol）の無水THF（5.00mL）冷溶液に、LAH（3.0mL、3.0mmol、1.0M）を滴下した。添加が完了し次第、反応物を０℃で1.5時間維持した。次いで、1N NaOHを添加して、反応をクエンチし、得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた後、濾過し、濃縮し、生成物をシリカゲル上で精製して（０～２０％　ヘキサン中EtOAc）、無色の油として78.5C（0.25g、55％収率）を得た。78.5Cのキラル分離をChiracel-OD（ヘキサン中3％ IPA）上で達成して、78.5D（ピーク1）及び78.5E（ピーク2）を得た。両方の鏡像異性体を用いて実施例の化合物を合成したところ、両方の鏡像異性体から活性のある実施例の化合物が得られた。しかしながら、ピーク2に対応する鏡像異性体から最も活性の高い実施例の化合物が得られた。MS ESI（pos.）m/e：293.2（M-OH）⁺。

【1802】

【化637】



10

20

【1803】

4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(78.5F又は78.5G)。0℃の、78.5D又は78.5E(0.116g、0.4mmol)のDCM(4mL)及びDMF(0.03mL)攪拌溶液に、塩化チオニル(0.05mL、0.7mmol)を添加した。次いで反応物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、生成物をシリカゲル上で精製して(0~20%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として78.5F又は78.5G(0.100g、収率81%)を得た。

30

【1804】

((3R)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は((3R)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は((3S)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は((3S)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸(78.5)。本明細書に記載の方法を用いて、クロロメチル化合物78.5F又は78.5Eに由来する78.5G(ラセミアルコールの分離からピーク2)から表題の化合物を調製した。MS ESI(pos.) m/e: 504.2 (M+H₂O)⁺、509.2 (M+Na)⁺。

40

【1805】

((3R)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3

50

’-(メチルオキシ)-1,1’-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3R)-3-(3-(2-(1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3’-(メチルオキシ)-1,1’-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-(2-(1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3’-(メチルオキシ)-1,1’-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸(78.6)。本明細書に記載の方法を用いて、クロロメチル化合物78.5F又は78.5Dに由来する78.5G(ラセミアルコールの分離からピーク1)から表題の化合物を調製した。MS ESI(pos.) m/e: 504.2 (M+H₂O)⁺, 509.2 (M+Na)⁺。

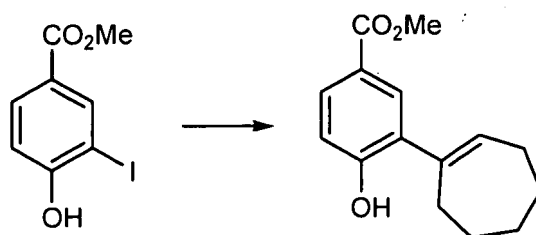
10

【1806】

(実施例78.7)

【1807】

【化638】



78.7A

20

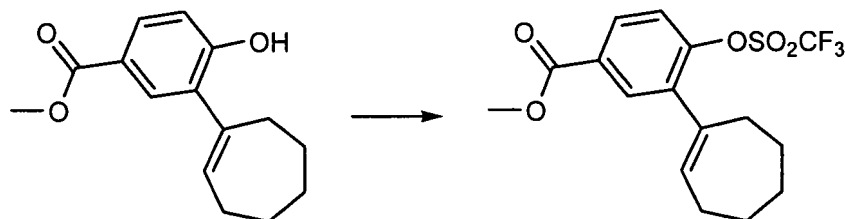
【1808】

メチル3-(1-シクロヘプテン-1-イル)-4-ヒドロキシベンゾエート(78.7A)。23℃の、メチル4-ヒドロキシ-3-ヨードベンゾエート(1.4g、5.0mmol)(Aldrichから市販)のDMF(15mL)攪拌溶液に、(Z)-シクロヘプテニルボロン酸(0.74g、5.3mmol、Combi-Blocksから市販)、炭酸カリウム(2.1g、15mmol)、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.58g、0.50mmol)を添加した。混合物を100℃に加熱し、次いで反応物を17時間攪拌し、次いで室温に冷却した。反応物を塩水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~20%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として78.7A(0.55g、収率44%)を得た。

30

【1809】

【化639】



78.7A

78.7B

40

【1810】

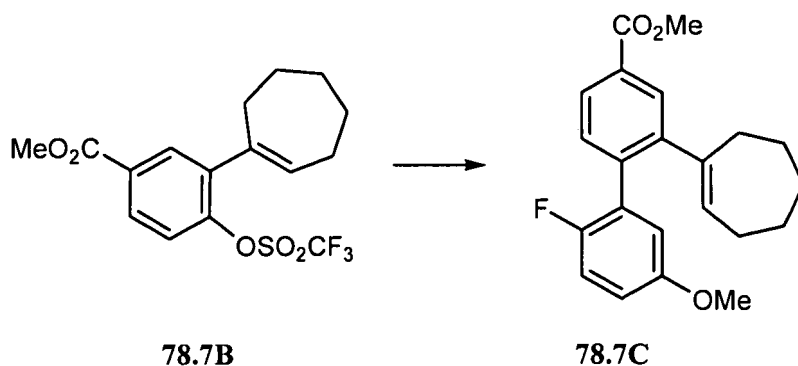
メチル3-(1-シクロヘプテン-1-イル)-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾエート(78.7B)。0℃の、メチル3-(1-シクロヘプテン-1-イル)-4-ヒドロキシベンゾエート78.7A(0.550g、2.23mmol)

50

o 1) の DCM (10.00 mL) 攪拌溶液に、TEA (0.373 mL、2.68 mmol)、及び DMA P (触媒量) を添加した。次いで N-フェニルトリフルイミド (0.878 g、2.46 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 22 時間攪拌した。次いで反応物を塩水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~5% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 78.7B (0.700 g、収率 83%) を得た。

【1811】

【化640】

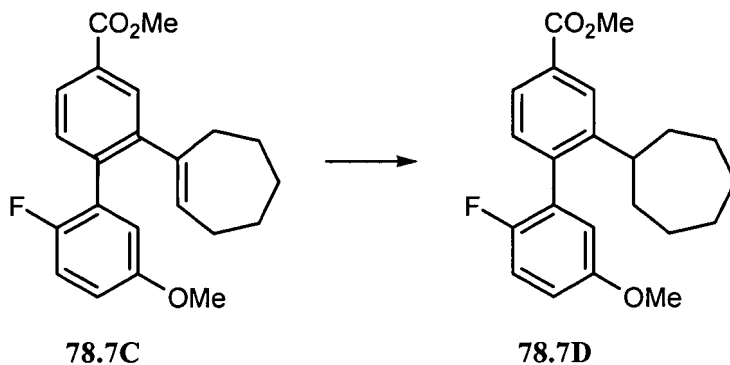


【1812】

メチル 2-(1-シクロヘプテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシラテン (78.7C)。23℃の、78.7B (0.350 g、0.93 mmol) の DMF (5.00 mL) 攪拌溶液に、2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸 (0.31 g、1.9 mmol) (Aldrich から市販)、炭酸カリウム (0.38 g、2.8 mmol)、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.11 g、0.093 mmol) を添加した。混合物を 90℃ に加熱し、19 時間攪拌した。次いで反応物を室温に冷却し、塩水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~10% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 78.7C (0.262 g、収率 80%) を得た。

【1813】

【化641】

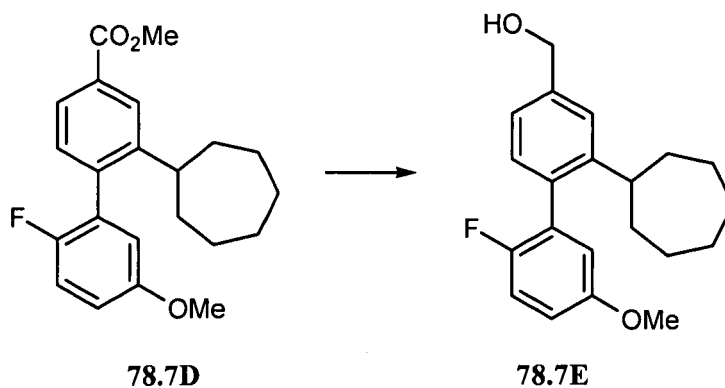


【1814】

メチル 2-シクロヘプチル-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (78.7D)。23℃の、78.7C (0.262 g、0.74 mmol) の EtOAc (2.00 mL) 攪拌溶液に、パラジウム炭素 (0.079 g、0.74 mmol) を添加した。反応混合物を水素雰囲気下に置き、3 時間攪拌した。次いで反応混合物を濾過し、真空中で濃縮して、無色の油として 78.7D (0.260 g、99% 収率) を得た。

【1815】

【化642】



10

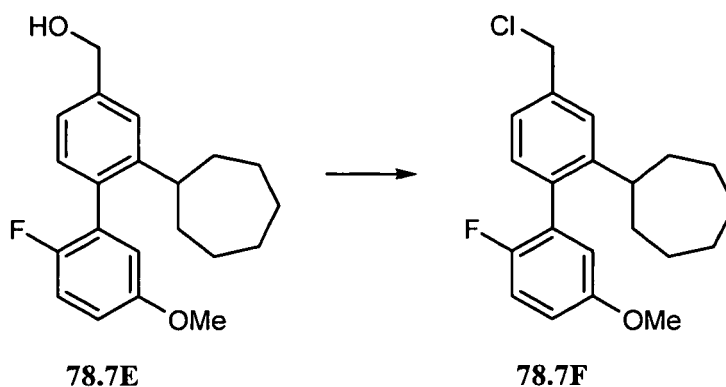
【1816】

(2-シクロヘプチル-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(78.7E)。0℃の、78.7D(0.260g、0.7mmol)のTHF(7mL)攪拌溶液に、LAH(1mL、1mmol、1.0M)を添加した。反応物を1時間攪拌し、次いで1N NaOHを添加して反応をクエンチした。得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、生成物をシリカゲル上で精製して(0~20%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として78.7E(0.192g、収率80%)を得た。MS ESI(pos.)m/e: 311.2 (M-OH)⁺。

20

【1817】

【化643】



30

【1818】

4-(クロロメチル)-2-シクロヘプチル-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル(78.7F)。0℃の、78.7E(0.185g、0.6mmol)のDCM(6mL)攪拌溶液に、塩化チオニル(0.08mL、1mmol)を添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として78.7F(0.165g、84%収率)を得た。

40

【1819】

(3R)-3-(3-((2-シクロヘプチル-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-シクロヘプチル-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸(78.7)。本明細書に記載の方法を用いて、78.7Fを用いて表題の化合物を調製した。MS ESI(pos.)m/e: 522.2 (M+H₂O)⁺、527.2 (M+Na)⁺。

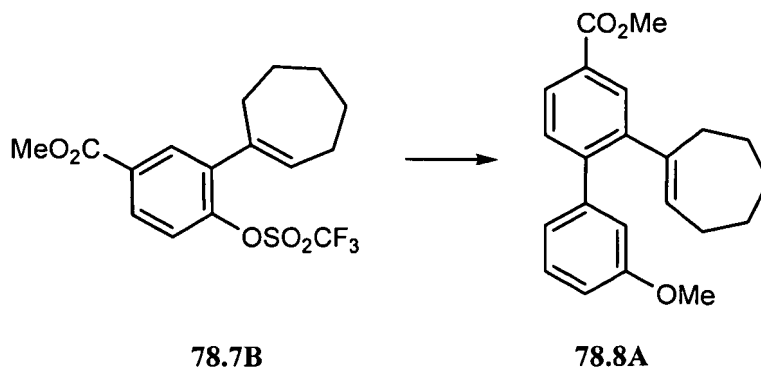
50

【1820】

(実施例78.8)

【1821】

【化644】



10

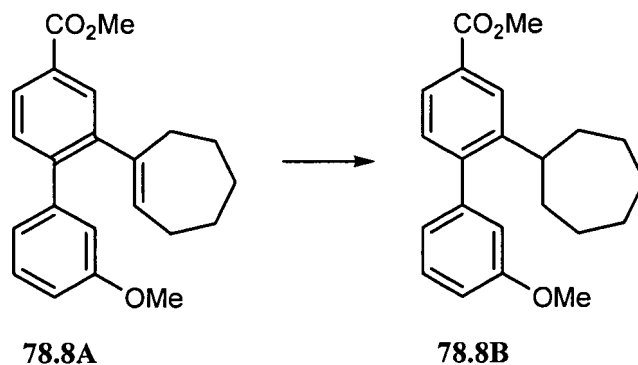
【1822】

メチル2-(1-シクロヘプテン-1-イル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(78.8A)。23℃の、78.8B(0.350g、0.93mmol)のDMF(5.00mL)攪拌溶液に、3-メトキシフェニルボロン酸(0.28g、1.9mmol)(Aldrichから市販)、炭酸カリウム(0.38g、2.8mmol)、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.11g、0.093mmol)を添加した。混合物を90℃に加熱し、18時間攪拌し、次いで室温に冷却した。反応物を塩水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)無色の油として78.8A(0.291g、収率94%)を得た。

20

【1823】

【化645】



30

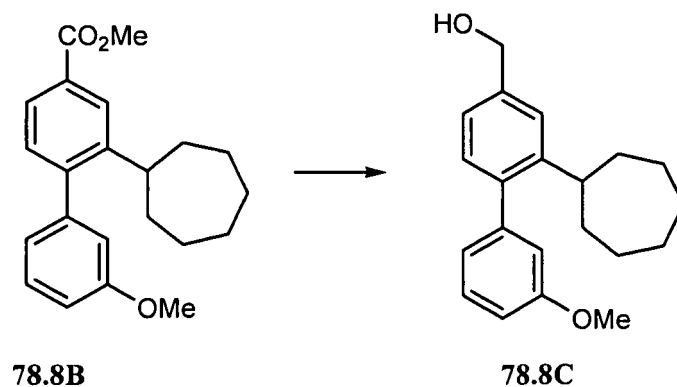
【1824】

メチル2-シクロヘプチル-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(78.8B)。23℃の、78.8A(0.291g、0.86mmol)のEtOAc(2.00mL)攪拌溶液に、パラジウム炭素(0.092g、0.86mmol)を添加した。反応物を水素雰囲気下に置き、4時間攪拌した。次いで反応物を真空中で濃縮して、78.8B(0.290g、収率99%)を得た。

40

【1825】

【化 6 4 6】



10

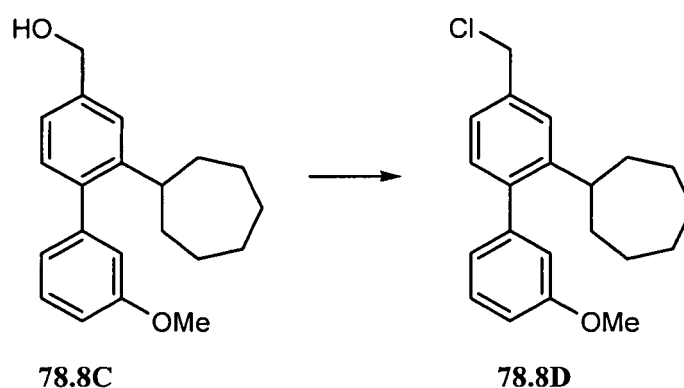
【1 8 2 6】

(2-シクロヘプチル-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール (78.8C)。0℃の、78.8B (0.290g、0.86mmol) の THF (8.6mL、0.86mmol) 攪拌溶液に、LAH (1.7mL、1.7mmol、1.0M) を添加した。反応物を1時間攪拌し、次いで1N NaOHを添加して反応をクエンチした。得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~20% ヘキサン中EtOAc)、無色の油として78.7C (0.220g、収率83%) を得た。MS ESI (pos.) m/e: 293.2 (M-OH)⁺。

20

【1 8 2 7】

【化 6 4 7】



30

【1 8 2 8】

4-(クロロメチル)-2-シクロヘプチル-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル (78.8D)。78.8C (0.212g、0.7mmol) のDCM (7mL) 及びDMF (0.05mL) 攪拌溶液に、0℃で、塩化チオニル (0.10mL、1mmol) を添加した。反応物を1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~10% ヘキサン中EtOAc)、無色の油として78.7D (0.185g、収率82%) を得た。

40

【1 8 2 9】

(3R)-3-(3-(((2-シクロヘプチル-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-(((2-シクロヘプチル-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸 (78.8)。本明細書に記載の方法を用いて、78.8Dから表題の化合物を調製した。MS ESI (pos.) m/e: 504.2 (M+H₂O)⁺、509.2 (M+Na)⁺。

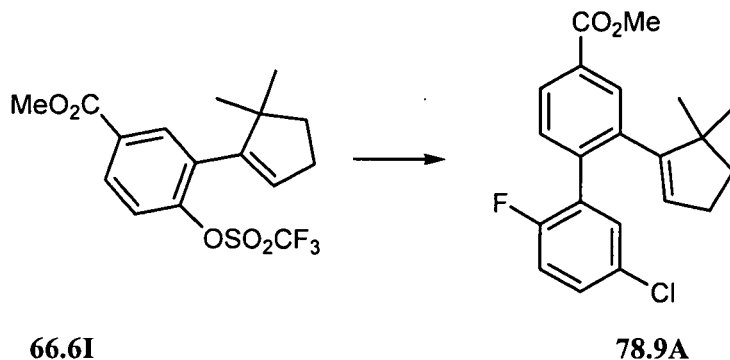
【1 8 3 0】

50

(実施例 78.9)

【1831】

【化648】



10

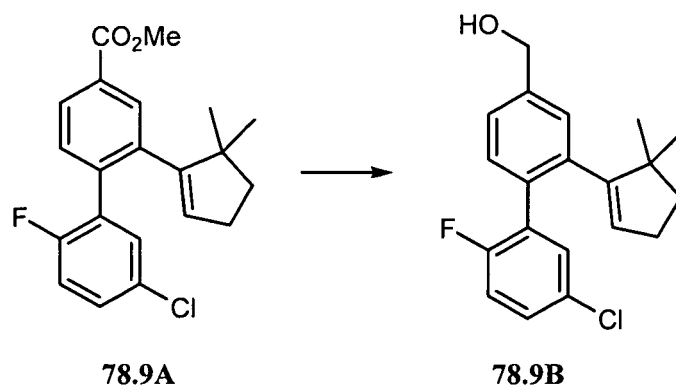
【1832】

メチル5'-クロロ-2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(78.9A)。23℃の、メチル3-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート66.6I(0.100g、0.3mmol)のDMF(4mL)攪拌溶液に、5'-クロロ-2'-フルオロフェニル硼酸(0.07g、0.4mmol)(Aldrichから市販)、炭酸カリウム(0.1g、0.8mmol)、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.03g、0.03mmol)を添加した。混合物を90℃に加熱し、23時間攪拌を続けた。次いで反応物を室温に冷却した。反応物を塩水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として78.9A(0.082g、収率86%)を得た。

20

【1833】

【化649】



30

【1834】

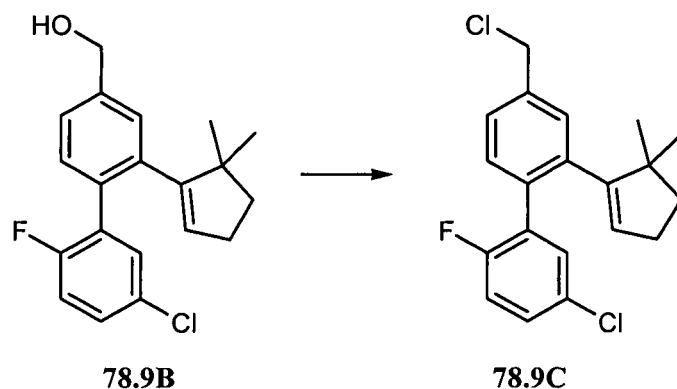
(5'-クロロ-2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(78.9B)。0℃の、78.9A(0.082g、0.23mmol)のTHF(5.00mL)攪拌溶液に、LAH(0.46mL、0.46mmol、1.0M)を添加した。次いで反応物を1.5時間攪拌し、次いで1N NaOH(水溶液)を添加して反応をクエンチした。反応物をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、生成物をシリカゲル上で精製して(0~20%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として78.9B(0.048g、収率63%)を得た。

40

【1835】

50

【化 6 5 0】



10

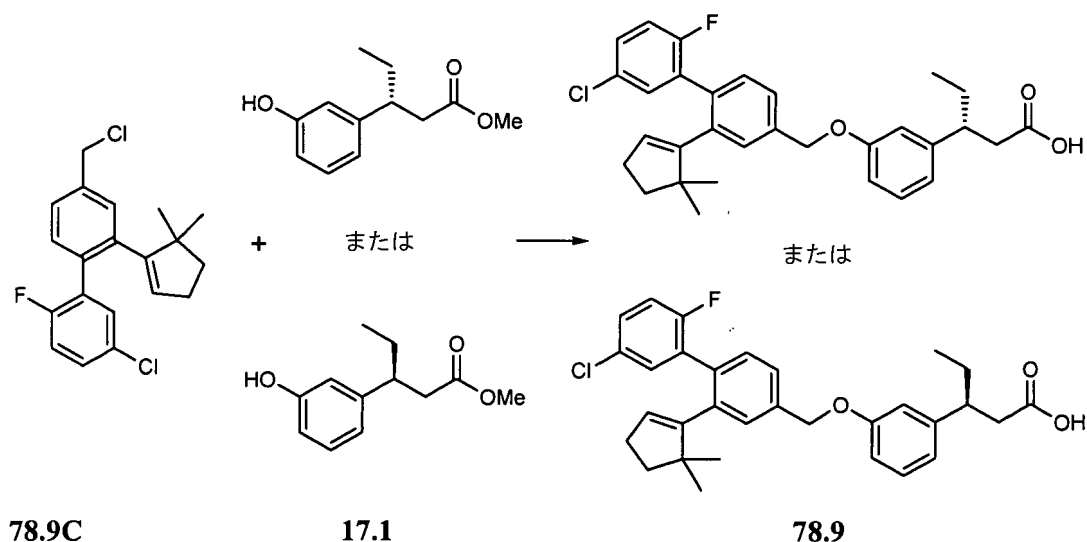
【1 8 3 6】

5'-クロロ-4-(クロロメチル)-2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル(78.9C)。23℃の、78.9B(0.048g、0.1mmol)のDCM(2.00mL)攪拌溶液に、DMF(0.001mL)、続いて塩化チオニル(0.02mL、0.3mmol)を添加した。反応物を1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として78.9C(0.05g、収率99%)を得た。

20

【1 8 3 7】

【化 6 5 1】



30

【1 8 3 8】

(3R)-3-(3-((5'-クロロ-2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((5'-クロロ-2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸78.9。実施例66.6に類似の方式(本明細書に記載)でアルキル化及び加水分解を実施して、78.9(0.0391g、収率80%)を得た。MS ESI(neg.)m/e:505.1(M-H)⁺。

40

【1 8 3 9】

(3R)-3-(3-((2-(1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3R)-3-(3-((2-(1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1

50

、1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸(78.10)。78.10を得るために、17.1及び本明細書に記載のOJカラム上におけるラセミアルコール66.44Aのキラル分離からピーク1に由来する66.44Dを用いて、実施例66.6のアルキル化及び加水分解手順を用いて、実施例78.10を調製した。MS ESI (neg.) m/e: 520.9 (M-H)⁺。

10

【1840】

(3R)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロヘキシル)-2'-フルオロ-5'-メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3R)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロヘキシル)-2'-フルオロ-5'-メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロヘキシル)-2'-フルオロ-5'-メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロヘキシル)-2'-フルオロ-5'-メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸(78.11)。MS ESI (neg.) m/e: 517.3 (M-H)⁺。

20

【1841】

(3R)-3-(3-((2-((エチルオキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-((エチルオキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸(78.12)。17.1及び67.23Cを用いて、また78.5D(ラセミアルコールの分離からピーク1)に由来するクロロメチル化合物78.5F又は78.5Gを用いて、実施例67.23に類似のアルキル化及び加水分解手順を用いて、実施例78.12を調製した。MS ESI (neg.) m/e: 465 (M-H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.60 (M, 1H), 7.45 (M, 1H), 7.19-7.27 (M, 3H), 6.96 (M, 1H), 6.87 (M, 3H), 6.79 (M, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.34 (M, 2H), 2.86 (M, 1H), 2.43-2.57 (m, 2H), 1.64 (M, 2H), 1.51 (M, 2H), 1.04 (t, 3H), 0.70 (t, 3H)。

30

【1842】

(3R)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)-3-ブテニル)-2'-フルオロ-5'-メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3R)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)-3-ブテニル)-2'-フルオロ-5'-メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)-3-ブテニル)-2'-フルオロ-5'-メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)-3-ブテニル)-2'-フルオロ-5'-メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸(78.13)。実施例66.6で用いたものと類似のアルキル化及び加水分解手順を用いて(17.1を用いて、また66.24C(

40

50

67. 24 Aの還元生成物のキラル分離からピーク2に由来)を用いて、本明細書に記載)、実施例78. 13を調製した。MS ESI (neg.) m/e: 519 (M-H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.54-7.58 (M, 1H), 7.43-7.45 (M, 1H), 7.22-7.25 (M, 2H), 7.20 (M, 1H), 6.80-6.85 (M, 4H), 6.73-6.75 (M, 1H), 5.75 (M, 1H), 5.14 (M, 2H), 4.71-4.86 (M, 2H), 4.22 (M, 1H), 3.81 (M, 2H), 3.29 (M, 3H), 2.98 (M, 1H), 2.64 (M, 2H), 1.61-1.73 (M, 2H), 1.29 (M, 3H), 0.76-0.84 (M, 9H)。

【1843】

(3R)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)ブチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3R)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)ブチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)ブチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)ブチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸(78. 14)。実施例66. 62に類似のアルキル化及び加水分解手順を用いて(17. 1を用いて、また66. 62 E(66. 62 Bの還元及びアルキル化生成物のキラル分離からピーク1に由来)を用いて、本明細書に記載)、実施例78. 14を調製した。MS ESI (neg.) m/e: 521 (M-H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.57 (M, 1H), 7.43 (M, 1H), 7.20 (M, 2H), 7.02 (M, 1H), 6.80-6.87 (M, 4H), 6.75 (M, 1H), 5.16 (M, 2H), 4.05-4.29 (M, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.23-3.28 (M, 3H), 2.98 (M, 1H), 2.64 (M, 2H), 1.71 (M, 1H), 1.63 (M, 1H), 1.27 (M, 3H), 1.18 (M, 1H), 0.81 (M, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.60 (t, 3H), 0.49-0.51 (M, 3H)。

【1844】

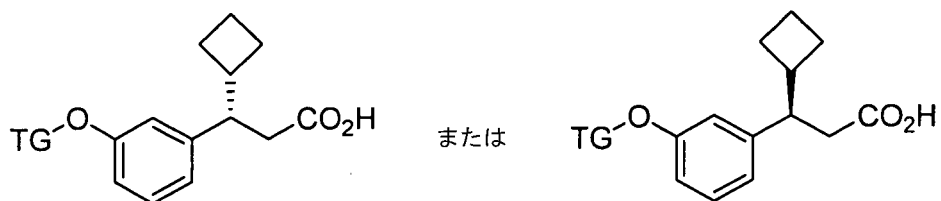
(実施例79)

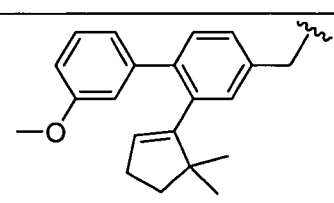
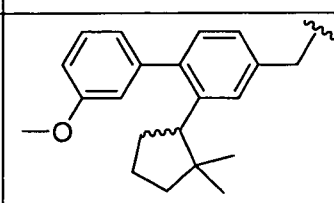
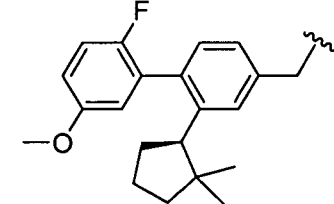
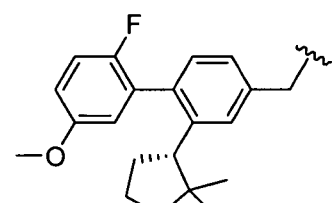
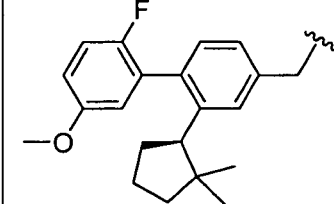
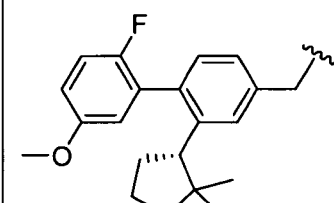
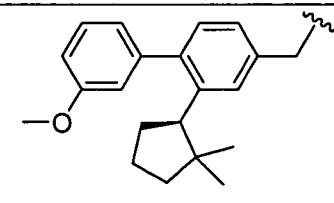
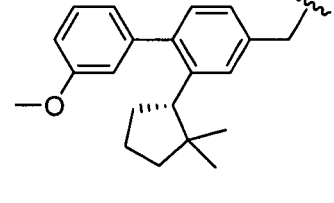
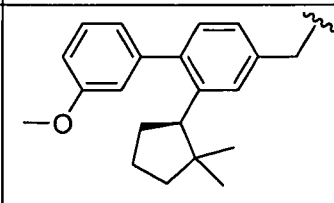
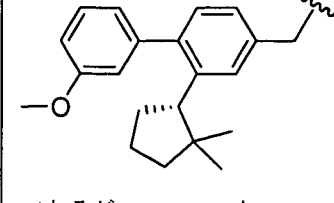
実施例79. 1及び79. 2を調製し、本明細書に記載の方法に従って、他の以下の化合物をそれぞれ70及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から調製した。実施例79. 1及び79. 2を調製し、以下の表中の他の化合物をそれぞれフェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

【1845】

【表 15】

表 15



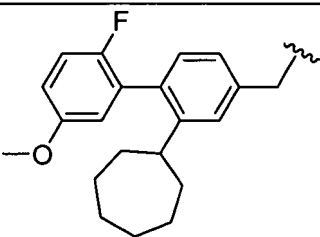
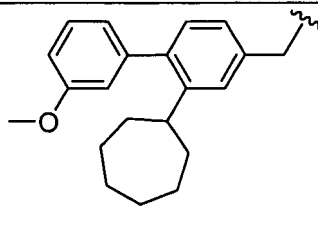
化合物	TG	化合物	TG
79.1		79.2	
79.3	 または 	79.4	 または  であるが、79.3と同じではない
79.5	 または 	79.6	 または  であるが、79.5と同じではない

10

20

30

40

化合物	TG	化合物	TG
79.7		79.8	

10

【1846】

(3S)-3-シクロブチル-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロブチル-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(79.1)。この化合物を、70及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から調製する。

【1847】

(3S)-3-シクロブチル-3-(3-((2-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロブチル-3-(3-((2-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(79.2)。この化合物を、70及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から調製する。

20

【1848】

(3S)-3-シクロブチル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロブチル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロブチル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロブチル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(79.3)。MS ESI(pos.) m/e: 548.3 (M+H₂O)⁺、553.3 (M+Na)⁺。

30

【1849】

(3S)-3-シクロブチル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロブチル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロブチル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロブチル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(79.4)。MS ESI(pos.) m/e: 548.3 (

40

50

$M+H_2O)^+$ 、553.3 ($M+Na)^+$ 。

【1850】

(3S)-3-シクロブチル-3-(3-((2-(1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロブチル-3-(3-((2-(1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロブチル-3-(3-((2-(1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロブチル-3-(3-((2-(1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(79.5)。MS ESI (pos.) m/e: 530.3 ($M+H_2O)^+$ 、535.3 ($M+Na)^+$ 。

10

【1851】

(3S)-3-シクロブチル-3-(3-((2-(1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロブチル-3-(3-((2-(1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロブチル-3-(3-((2-(1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロブチル-3-(3-((2-(1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(79.6)。MS ESI (pos.) m/e: 530.3 ($M+H_2O)^+$ 、535.3 ($M+Na)^+$ 。

20

【1852】

(3S)-3-(3-((2-シクロヘプチル-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-3-シクロブチルプロパン酸又は(3R)-3-(3-((2-シクロヘプチル-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-3-シクロブチルプロパン酸(79.7)。MS ESI (pos.) m/e: 548.3 ($M+H_2O)^+$ 、553.3 ($M+Na)^+$ 。

30

【1853】

(3S)-3-(3-((2-シクロヘプチル-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-3-シクロブチルプロパン酸又は(3R)-3-(3-((2-シクロヘプチル-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-3-シクロブチルプロパン酸(79.8)。MS ESI (pos.) m/e: 530.3 ($M+H_2O)^+$ 、535.3 ($M+Na)^+$ 。

【1854】

(実施例80)

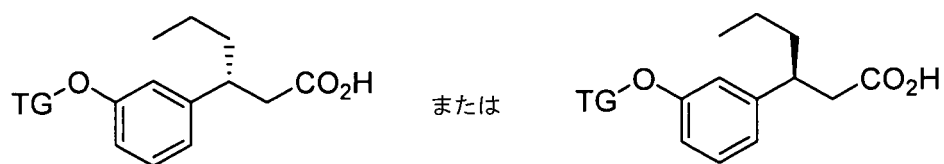
実施例80.2を調製し、本明細書に記載の方法に従って、他の以下の化合物をそれぞれ43.6及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から調製した。実施例80.2を調製し、以下の表中の他の化合物をそれぞれフェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

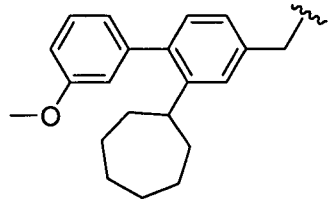
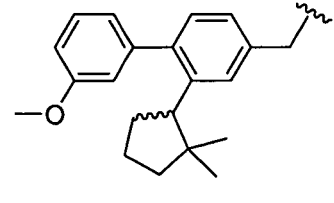
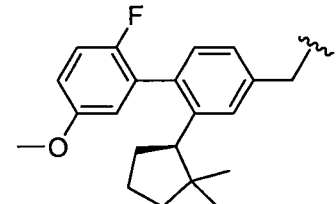
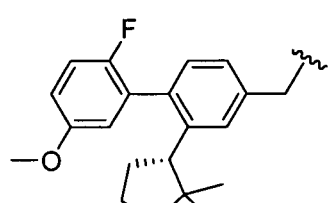
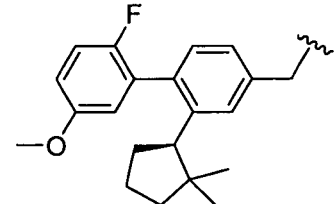
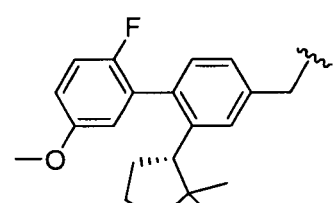
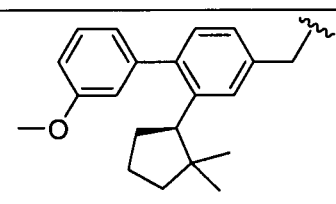
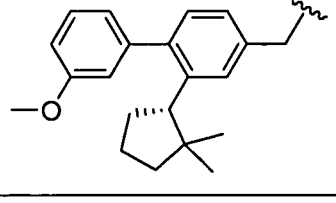
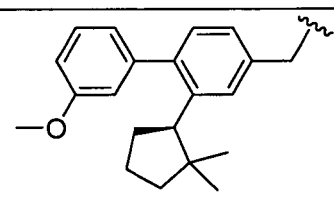
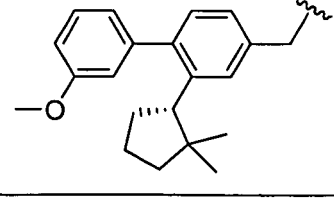
40

【1855】

【表 16】

表 16



化合物	TG	化合物	TG
80.1		80.2	
80.3	 または 	80.4	 または  であるが、80.3と同じではない
80.5	 または 	80.6	 または 

化合物	TG	化合物	TG
			であるが、80.5と同じではない

(3R)-3-(3-((2-(2,2-dimethylcyclopentyl)-3'-methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)hexanoic acid or (3S)-3-(3-((2-(2,2-dimethylcyclopentyl)-3'-methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)hexanoic acid (80.1). MS ESI (pos.) m/e : 518.3 (M+H₂O)⁺, 523.3 (M+Na)⁺.

【1857】

(3R)-3-(3-((2-(2,2-dimethylcyclopentyl)-3'-methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)hexanoic acid or (3S)-3-(3-((2-(2,2-dimethylcyclopentyl)-3'-methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)hexanoic acid (80.2). This compound is prepared from 43.6 and an appropriate haloethyl or hydroxymethyl compound. 10

【1858】

(3R)-3-(3-((2-((1R)-2,2-dimethylcyclopentyl)-2'-fluoro-5'-methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)hexanoic acid or (3R)-3-(3-((2-((1S)-2,2-dimethylcyclopentyl)-2'-fluoro-5'-methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)hexanoic acid or (3S)-3-(3-((2-((1R)-2,2-dimethylcyclopentyl)-2'-fluoro-5'-methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)hexanoic acid or (3S)-3-(3-((2-((1S)-2,2-dimethylcyclopentyl)-2'-fluoro-5'-methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)hexanoic acid (80.3). MS ESI (pos.) m/e : 536.3 (M+H₂O)⁺, 541.3 (M+Na)⁺. 20

【1859】

(3R)-3-(3-((2-((1S)-2,2-dimethylcyclopentyl)-2'-fluoro-5'-methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)hexanoic acid or (3R)-3-(3-((2-((1R)-2,2-dimethylcyclopentyl)-2'-fluoro-5'-methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)hexanoic acid or (3S)-3-(3-((2-((1S)-2,2-dimethylcyclopentyl)-2'-fluoro-5'-methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)hexanoic acid or (3S)-3-(3-((2-((1R)-2,2-dimethylcyclopentyl)-2'-fluoro-5'-methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)hexanoic acid (80.4). MS ESI (pos.) m/e : 536.3 (M+H₂O)⁺, 541.3 (M+Na)⁺. 30

【1860】

(3R)-3-(3-((2-((1R)-2,2-dimethylcyclopentyl)-3'-methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)hexanoic acid or (3R)-3-(3-((2-((1S)-2,2-dimethylcyclopentyl)-3'-methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)hexanoic acid or (3S)-3-(3-((2-((1R)-2,2-dimethylcyclopentyl)-3'-methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)hexanoic acid or (3S)-3-(3-((2-((1S)-2,2-dimethylcyclopentyl)-3'-methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)hexanoic acid (80.5). MS ESI (pos.) m/e : 518.3 (M+H₂O)⁺, 523.3 (M+Na)⁺. 40

【1861】

(3R)-3-(3-((2-((1S)-2,2-dimethylcyclopentyl)-3'-methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)hexanoic acid or (3S)-3-(3-((2-((1R)-2,2-dimethylcyclopentyl)-3'-methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)hexanoic acid (80.6). MS ESI (pos.) m/e : 518.3 (M+H₂O)⁺, 523.3 (M+Na)⁺. 50

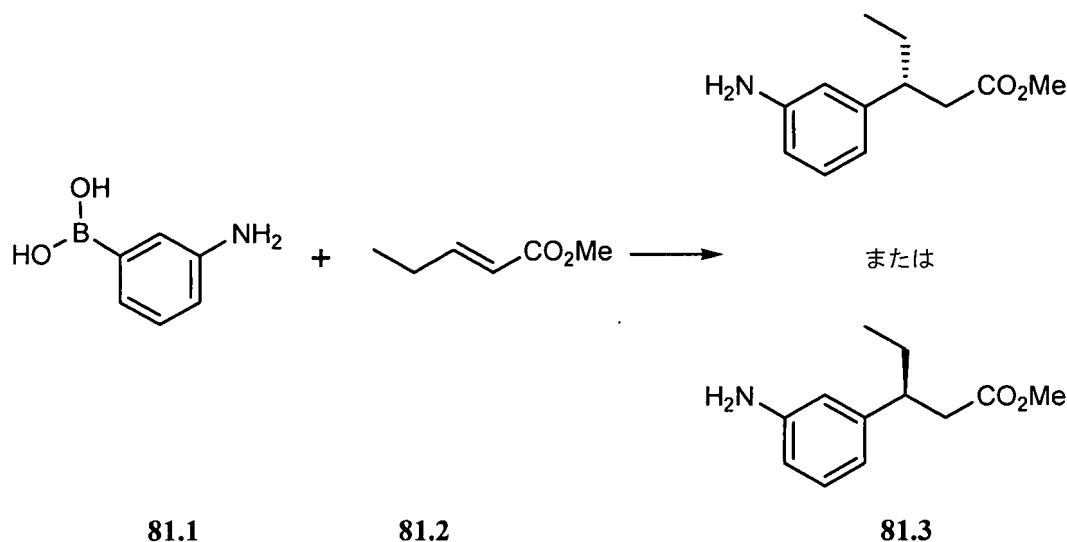
ヘキサン酸又は(3R)-3-(3-((2-(1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸又は(3S)-3-(3-((2-(1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸又は(3S)-3-(3-((2-(1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ヘキサン酸(80.6)。MS ESI(pos.) m/e: 518.3 (M+H₂O)⁺、523.3 (M+Na)⁺。

【1862】

(実施例81)

【1863】

【化652】

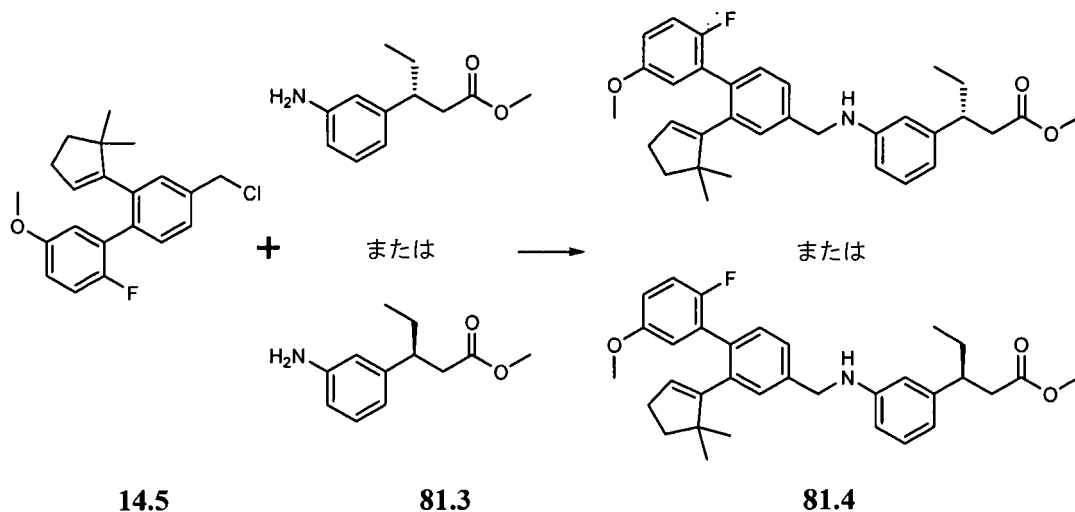


【1864】

(R)-メチル3-(3-アミノフェニル)ペンタノエート又は(S)-メチル3-(3-アミノフェニル)ペンタノエート(81.3)。ジオキサン及び水(10/1 ジオキサン/水、22 mL)の混合物を、ヒドロキシル[(S)-Binap]-ロジウム(I)単量体(260 mg、175 μmol)、及び3-アミノフェニルボロン酸水和物(81.1)(Aldrichから入手可能)(3.394 g、21902 μmol)を充填したフラスコに添加し、窒素及び(E)-メチルペンター2-エノエート(81.2)(Acrosから入手可能)(0.500 g、4380 μmol)でフラッシュした。次いで得られた混合物を40℃で一晩攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム及び塩水で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物をcombiflashクロマトグラフィーにより精製して(0~20% EtOAc/ヘキサン)、(R)-メチル3-(3-アミノフェニル)ペンタノエート又は(S)-メチル3-(3-アミノフェニル)ペンタノエート(8.3)(400 mg、収率44.1%)を得た。生成物はR鏡像異性体であると考えられる。

【1865】

【化 6 5 3】



10

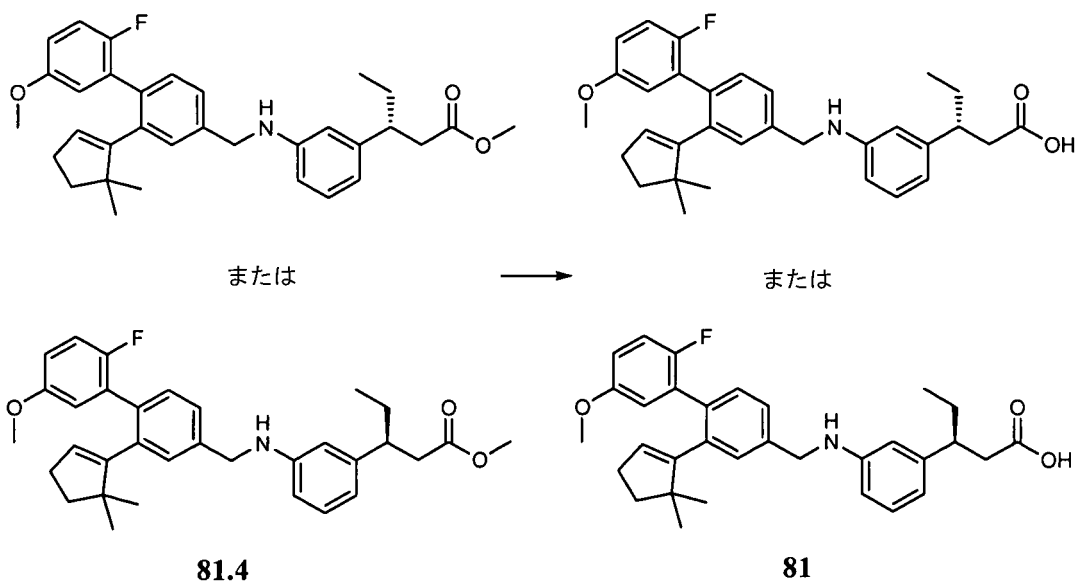
【1 8 6 6】

メチル (3 R) - 3 - (3 - ((2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2 ' - フルオロ - 5 ' - (メチルオキシ) - 1, 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) アミノ) フェニル) ペンタノエート又はメチル (3 S) - 3 - (3 - ((2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2 ' - フルオロ - 5 ' - (メチルオキシ) - 1, 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) アミノ) フェニル) ペンタノエート (8 1 . 4) 。 DMF (1 mL) 中の 8 1 . 3 (2 0 . 0 mg 、 9 6 μmol) 及び炭酸セシウム (4 1 mg 、 1 2 5 μmol) を収容しているフラスコに、 1 4 . 5 (3 3 mg 、 9 6 μmol) を添加し、得られた混合物を一晩攪拌した。反応物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して (0 ~ 2 0 % EtOAc / ヘキサン) 、 (8 1 . 4) (4 . 8 mg 、 収率 9 . 6 %) を得た。

20

【1 8 6 7】

【化 6 5 4】



30

40

【1 8 6 8】

(3 R) - 3 - (3 - ((2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2 ' - フルオロ - 5 ' - (メチルオキシ) - 1, 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) アミノ) フェニル) ペンタン酸又は (3 S) - 3 - (3 - ((2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2 ' - フルオロ - 5 ' - (メチルオキシ) - 1

50

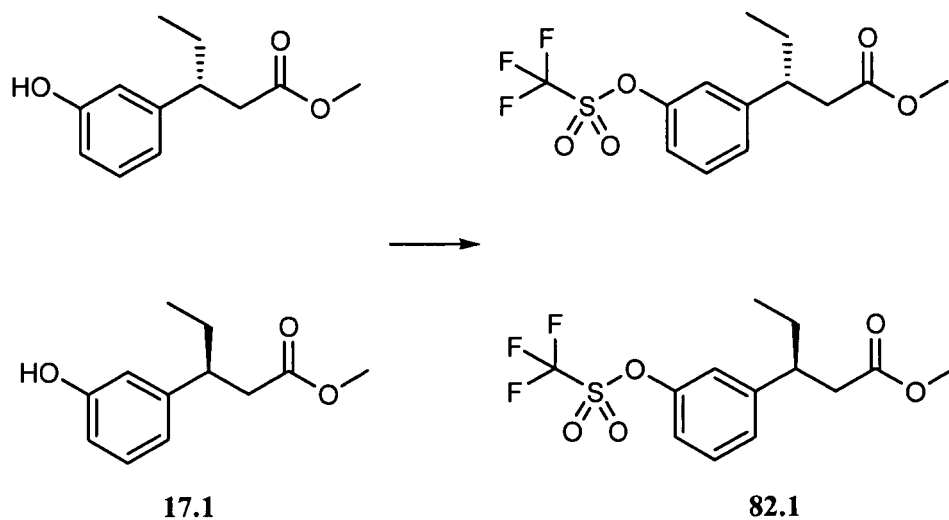
、1'-ビフェニル-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)ペンタン酸(81)。81・4(5.0mg、9.7 μ mol)のTHF/MeOH(2/1)(1.5mL)溶液に、LiOH(0.50mL、500 μ mol)を添加した。得られた混合物を23℃で一晩攪拌し、過剰な1N HClでクエンチし、EtOAcで抽出した。まとめた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。粗残留物をcombiflashクロマトグラフィーにより精製して(0~40% EtOAc/ヘキサン)、81(2.8mg、収率58%)を得た。MS ESI(neg.)m/e:500.2(M-H)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.28-7.34(2H, m), 7.24(1H, d, J=1.2Hz), 7.13(1H, t, J=7.8Hz), 6.94-6.98(1H, m), 6.77-6.80(2H, m), 6.57(1H, d, J=7.6Hz), 6.54(1H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.50(1H, d, J=2.0Hz), 5.50(1H, s), 4.36(2H, s), 3.76(3H, s), 2.91(1H, m), 2.62(2H, dd, J=7.3, 3.4Hz), 2.24(2H, td, J=7.1, 2.4Hz), 1.75-1.55(5H, m), 0.83(6H, s), 0.80(3H, t, J=7.3Hz)。

【1869】

(実施例82)

【1870】

【化655】

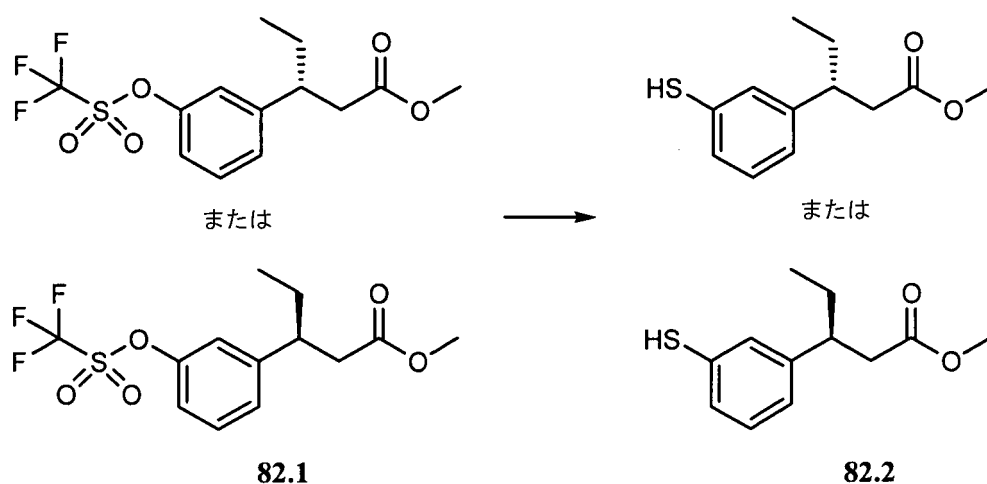


【1871】

(R)-メチル3-(3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)フェニル)ペンタノエート又は(S)-メチル3-(3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)フェニル)ペンタノエート(82.1)。17.1(280.0mg、1345 μ mol)の無水DCM(1mL)攪拌溶液に、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン(16.43mg、134.5 μ mol)及びTEA(374.0 μ L、2689 μ mol)を添加した。約20分後、フェニルビス(トリフルオロメタンズルホンイミド)(576.4mg、1613 μ mol)を複数回に分けて添加した。添加が完了し次第、溶液を室温で攪拌した。3時間後、反応物を塩水で希釈し、DCMで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで残留物を、0~15%ヘキサン中EtOAcを用いて、12gのカラム上でシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、無色の油として、(R)-メチル3-(3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)フェニル)ペンタノエート又は(S)-メチル3-(3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)フェニル)ペンタノエート82.1(311.7mg、収率68.12%)を得た。生成物はR鏡像異性体であると考えられる。

【1872】

【化 6 5 6】



10

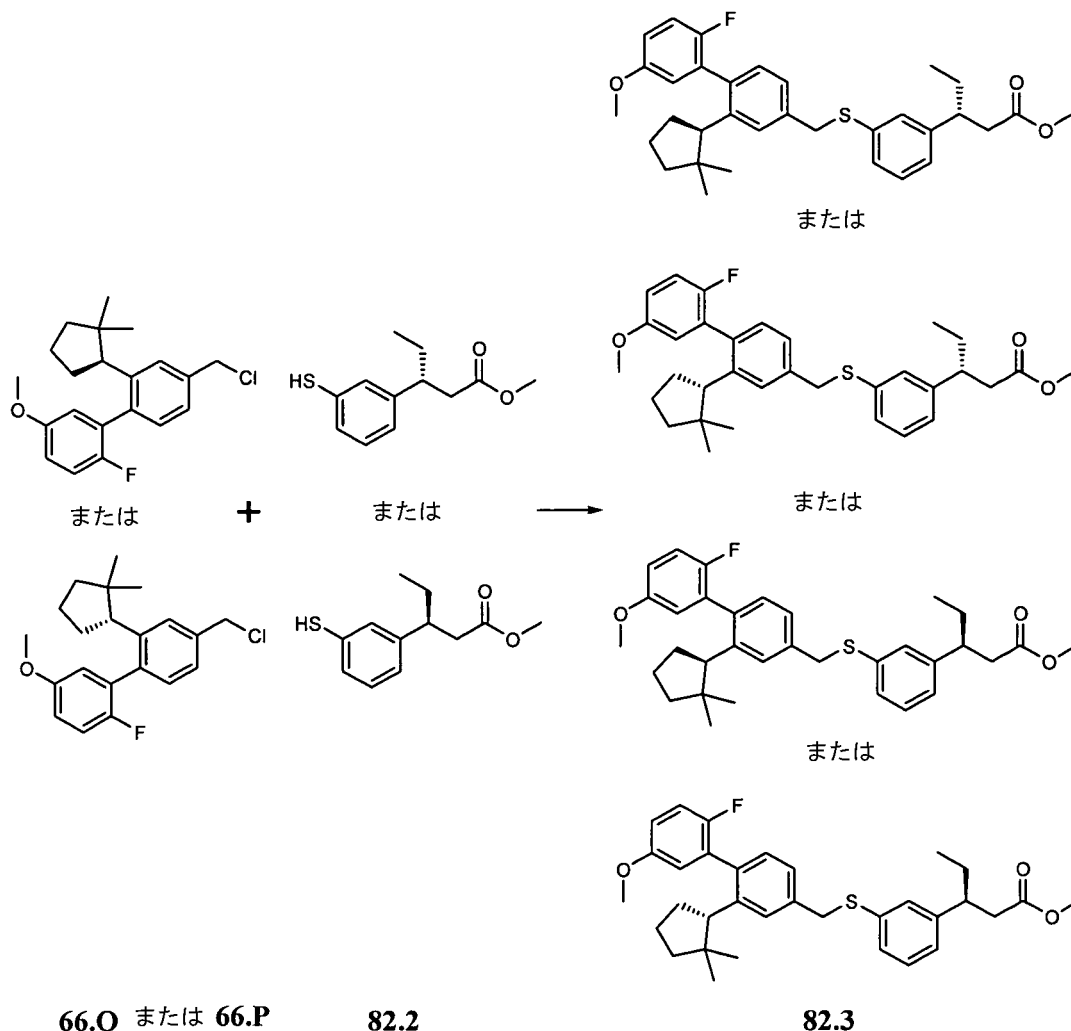
【1 8 7 3】

(R)－メチル 3－（3－（トリイソプロピルシリルチオ）フェニル）ペンタノエート又は（S）－メチル 3－（3－（トリイソプロピルシリルチオ）フェニル）ペンタノエート（2.2）。バイアルに、Pd（PPh₃）₄（13 mg、11 μmol）、炭酸セシウム（92 mg、283 μmol）及び 82.1（74 mg、217 μmol）を充填した。バイアルを密閉し、トルエン（3 mL）を添加し、バイアルを窒素でスパージした。次いで、T i p s－チオール（61 μL、283 μmol）を添加し、反応物を 100℃ で 16 時間加熱した。室温に冷却した後、テトラブチルアンモニウムフッ化物（294 μL、294 μmol）を添加し、得られた混合物を 2 時間攪拌した。反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、82.2（42.2 mg、収率 51%）を得た。

20

【1 8 7 4】

【化 6 5 7】

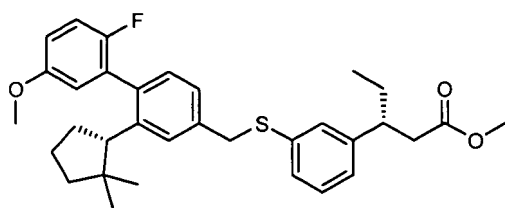


【1875】

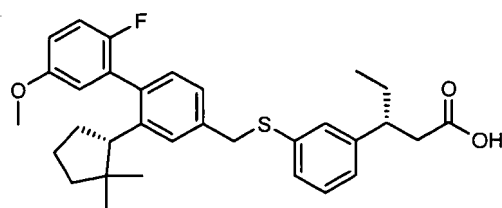
メチル (3R) - 3 - (3 - ((2 - ((1S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) スルファニル) フェニル) ペンタノエート又はメチル (3R) - 3 - (3 - ((2 - ((1R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) スルファニル) フェニル) ペンタノエート又はメチル (3S) - 3 - (3 - ((2 - ((1S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) スルファニル) フェニル) ペンタノエート又はメチル (3S) - 3 - (3 - ((2 - ((1R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) スルファニル) フェニル) ペンタノエート (82.3)。DMF (1mL) 中の 82.2 (30.0mg、134μmol) 及び炭酸セシウム (51.5mg、158μmol) を収容しているフラスコに、4 - (クロロメチル) - 2 - ((1S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル又は 4 - (クロロメチル) - 2 - ((1R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル (66.O又は66.P) (42.2mg、122μmol) を添加した。次いで得られた混合物を一晩攪拌した。次に反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。まとめた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで combiflash クロマトグラフィーにより精製して (0~20% EtOAc/ヘキサン)、82.3 (50.2mg、収率 77.2%) を得た。

【1876】

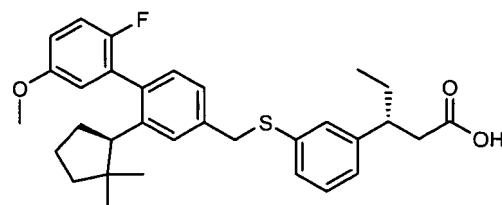
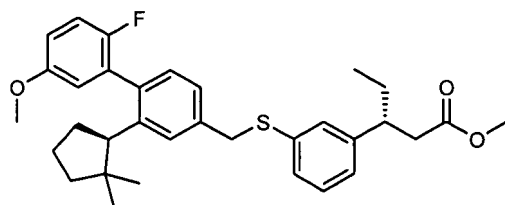
【化658】



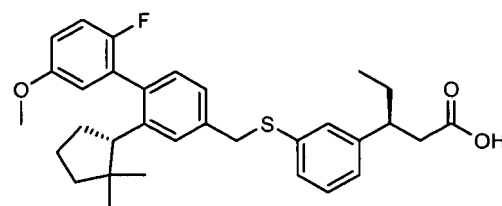
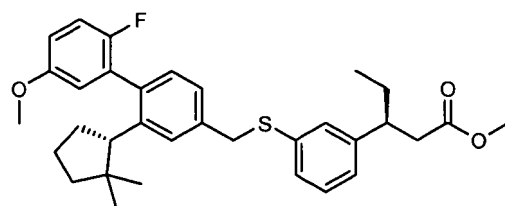
または



または

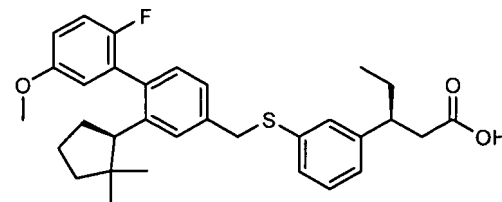
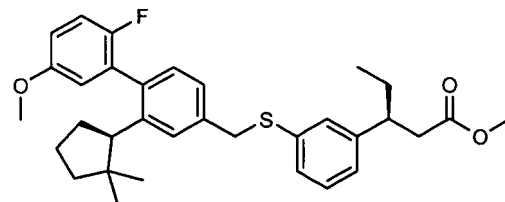


または



または

または

**82.3****82**

【1877】

(3R)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)スルファニル)フェニル)ペンタン酸又は(3R)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)スルファニル)フェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)スルファニル)フェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)スルファニル)フェニル)ペンタン酸(82)。82.3(10.0 mg、19 μmol)のTHF/MeOH(2/1)(1.5 mL)溶液に、LiOH(0.500 mL、500 μmol)を添加した。得られた混合物を23℃で一晩攪拌し、過剰な1N HClでクエンチし、EtOAcで抽出した。まとめた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物をcombiflashクロマトグラフィーにより精製して(0~40% EtOAc/ヘキサン)、82(6.9 mg、収率71%)を得た。MS ESI(neg.) m/e: 519.2 (M-H)⁺。

【1878】

(実施例83)

10

20

30

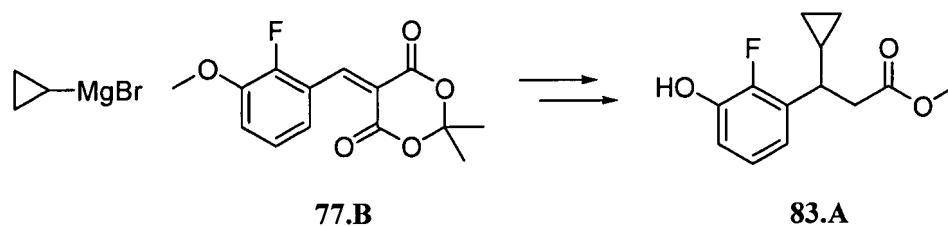
40

50

(S)－メチル 3－シクロプロピル－3－（2－フルオロ－3－ヒドロキシフェニル）プロパノエート及び（R）－メチル 3－シクロプロピル－3－（2－フルオロ－3－ヒドロキシフェニル）プロパノエート（83．B及び83．C）の合成

【1879】

【化659】



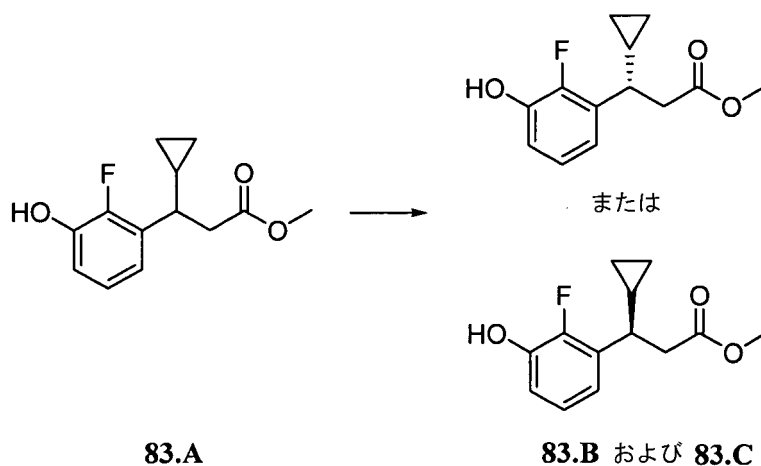
10

【1880】

メチル 3－シクロプロピル－3－（2－フルオロ－3－ヒドロキシフェニル）プロパノエート（83．A）。実施例 77 に記載したものと類似の方法に従って、77．B 及びシクロプロピルマグネシウムブロミド（THF 中 0．5 M）（Aldrich から市販）から化合物 83．A を調製した。

【1881】

【化660】



20

30

【1882】

(S)－メチル 3－シクロプロピル－3－（2－フルオロ－3－ヒドロキシフェニル）プロパノエート及び（R）－メチル 3－シクロプロピル－3－（2－フルオロ－3－ヒドロキシフェニル）プロパノエート（83．B及び83．C）。ラセミ体 83．A（20 g、84 mmol）を、キラル HPLC ににより分離して（Chiralcel OD カラム、3% IPA／ヘキサン、220 nm で検出）、白色針として（溶出順に）83．B（8．8 g、収率 88%、99% e．e．）及び 83．C（8．8 g、収率 88%、99% e．e．）を得た。83．B は、S 鏡像異性体であると考えられる。

40

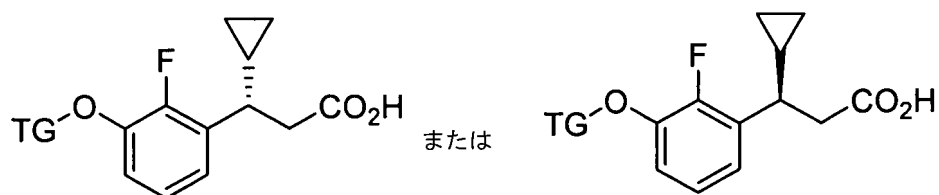
【1883】

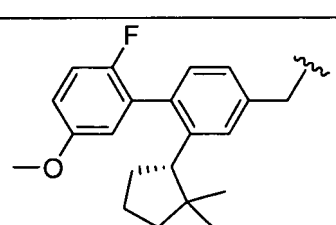
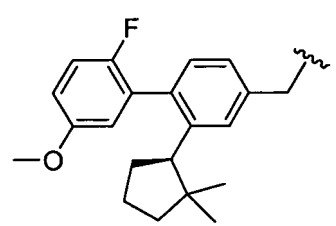
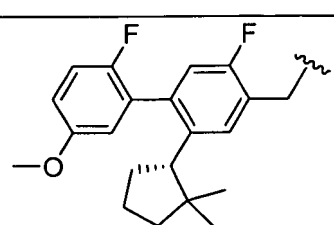
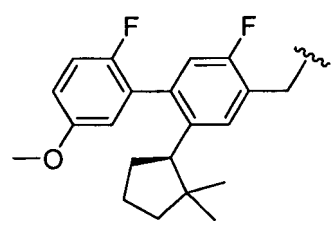
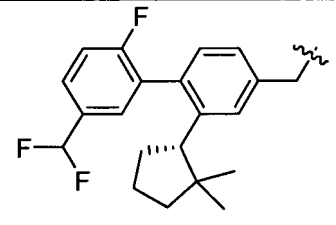
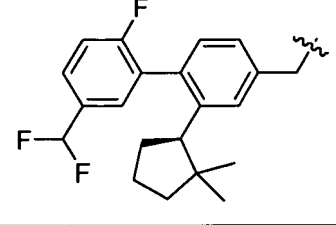
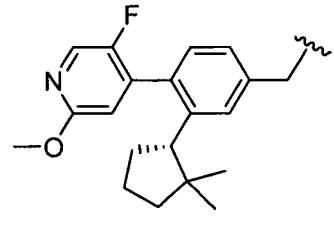
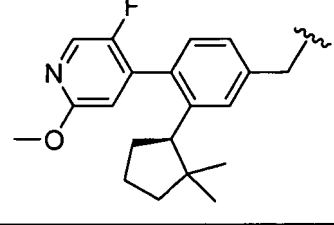
本明細書に記載の方法に従って、83．B 及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から以下の化合物を調製した。以下の表の各化合物は、フェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

【1884】

【表 17】

表 17

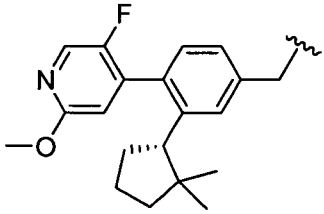
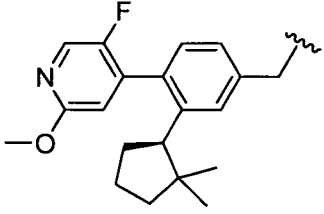
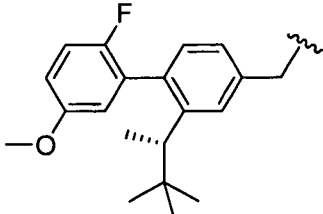
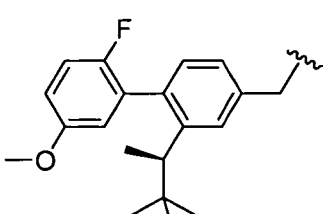
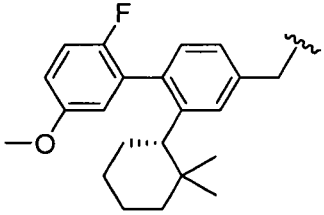
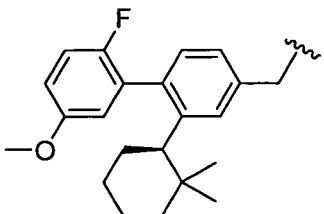
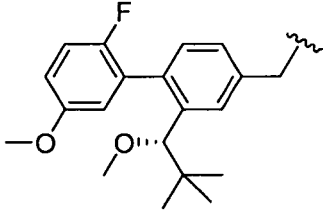
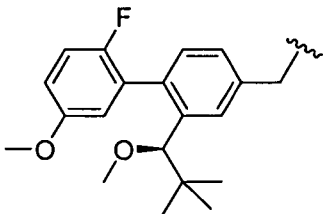
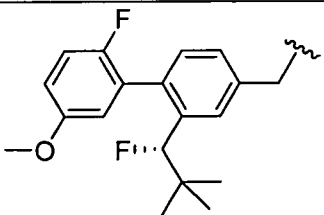
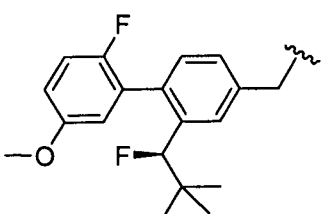
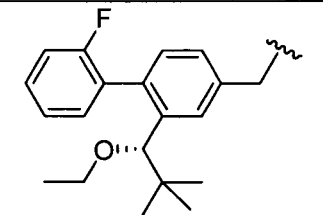
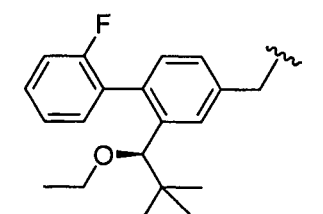


化合物	TG	化合物	TG
83.1	 または 	83.2	 または 
83.3	 または 	83.4	 または 

10

20

30

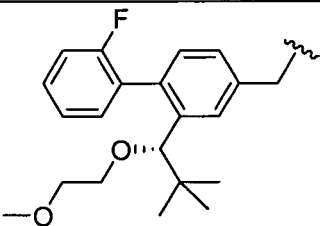
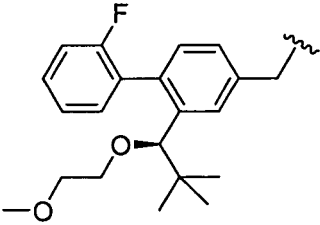
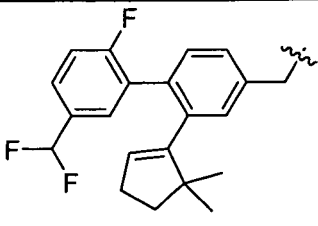
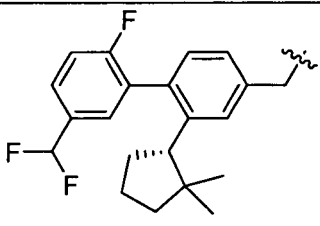
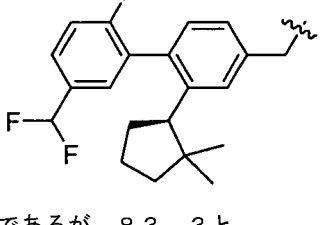
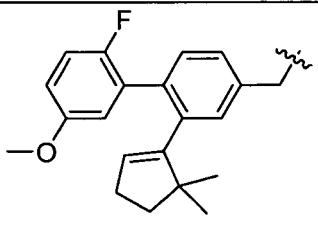
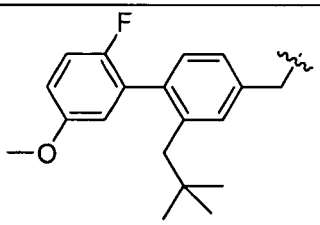
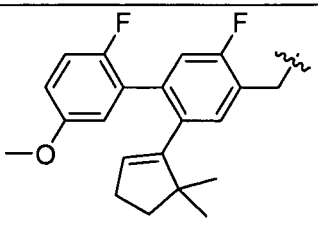
化合物	TG	化合物	TG
83.5	 または  であるが、83.4と同じではない	83.6	 または 
83.7	 または 	83.8	 または 
83.9	 または 	83.10	 または 

10

20

30

40

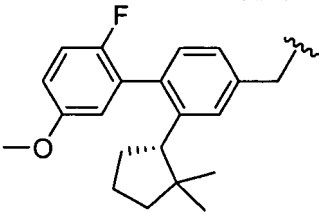
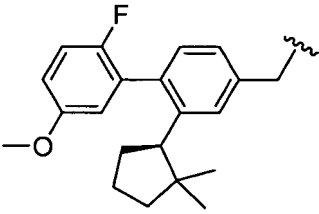
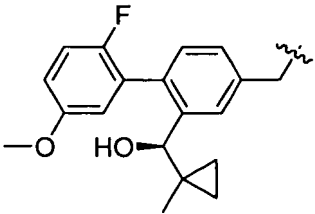
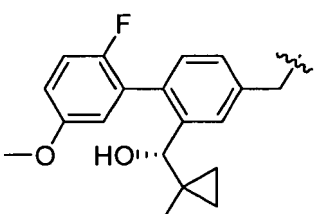
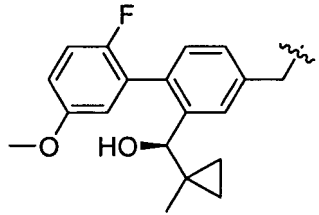
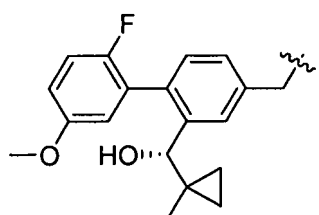
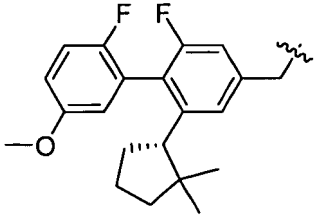
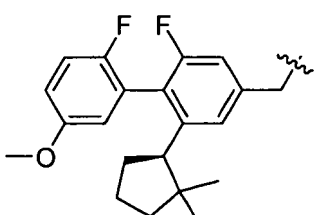
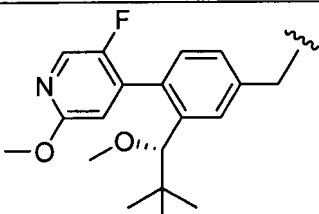
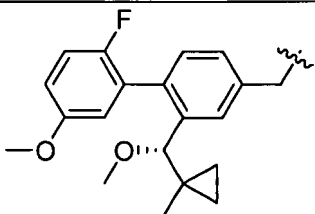
化合物	TG	化合物	TG
83.11	 または 	83.12	
83.13	 または  であるが、83. 3と 同じではない	83.14	
83.15		83.16	

10

20

30

40

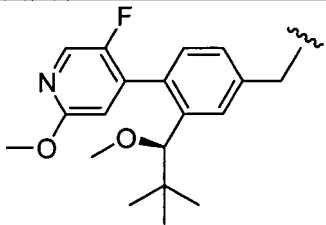
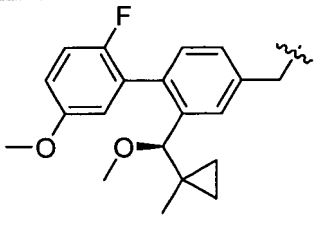
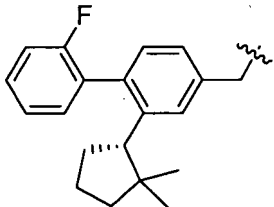
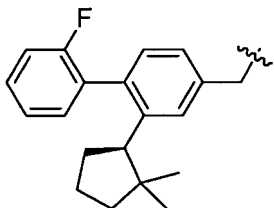
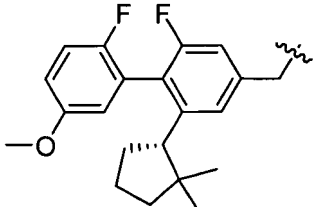
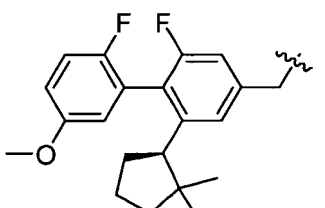
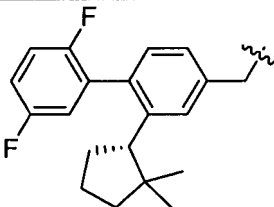
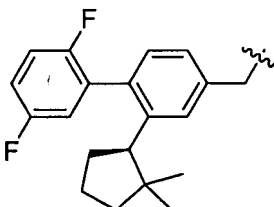
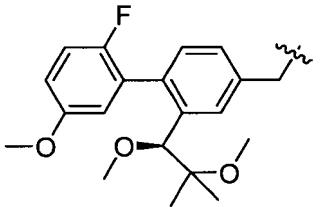
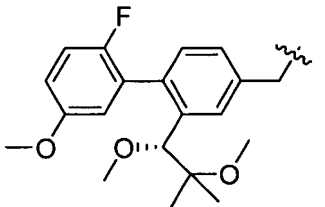
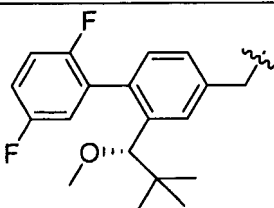
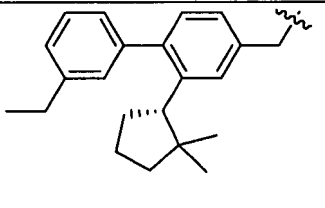
化合物	TG	化合物	TG
83.17	 または  であるが、83.1と 同じではない	83.18	 または 
83.19	 または  であるが、83.18と 同じではない	83.20	 または 
83.21	 または	83.22	 または

10

20

30

40

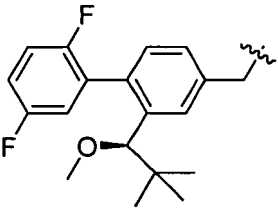
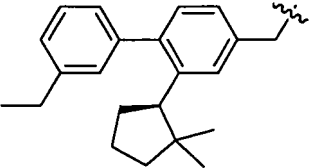
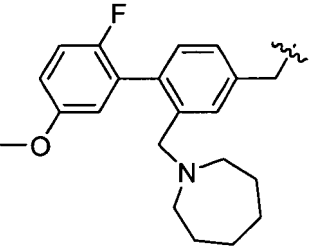
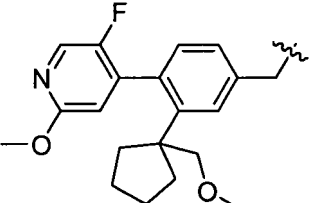
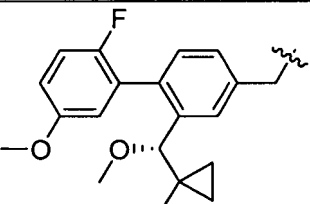
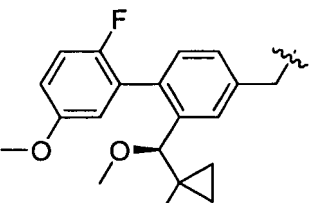
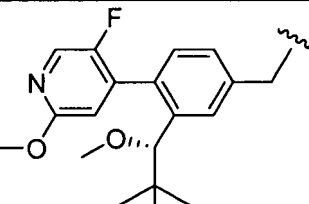
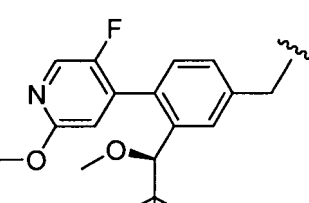
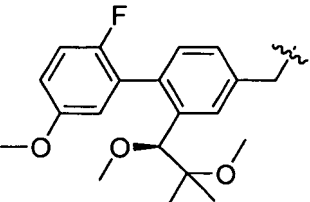
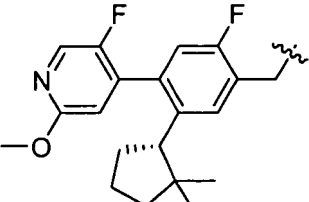
化合物	TG	化合物	TG
			
83.23	 または 	83.24	 または  であるが、83.20と同じではない
83.25	 または 	83.26	 または 
83.27		83.28	

10

20

30

40

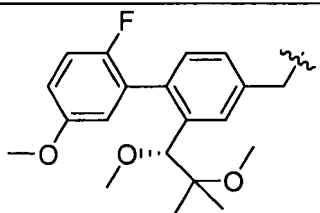
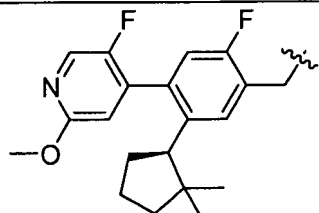
化合物	TG	化合物	TG
	or 		or 
83.29		83.30	
83.31	 または  であるが、83.22と同じではない	83.32	 または  であるが、83.21と同じではない
83.33	 または	83.34	 または

10

20

30

40

化合物	TG	化合物	TG
	 であるが、83.26と同じではない		

10

【1885】

(S)-3-シクロプロピル-3-{3-[2-((S)-2,2-ジメチル-シクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ]-2-フルオロフェニル}-プロピオン酸又は(S)-3-シクロプロピル-3-{3-[2-((R)-2,2-ジメチル-シクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ]-2-フルオロフェニル}-プロピオン酸又は(R)-3-シクロプロピル-3-{3-[2-((S)-2,2-ジメチル-シクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ]-2-フルオロフェニル}-プロピオン酸又は(R)-3-シクロプロピル-3-{3-[2-((R)-2,2-ジメチル-シクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ]-2-フルオロフェニル}-プロピオン酸(83.1)。MS ESI(neg.) m/e: 533.2 (M-H)⁺。

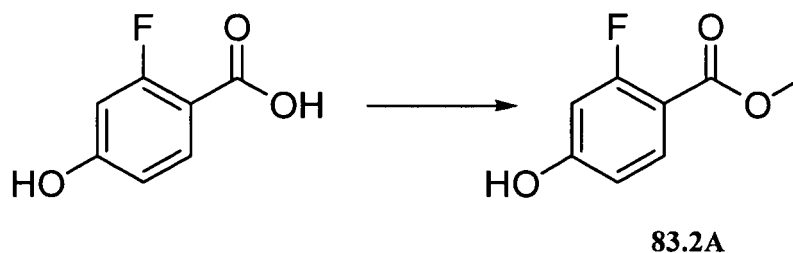
20

【1886】

(実施例83.2)

【1887】

【化661】



30

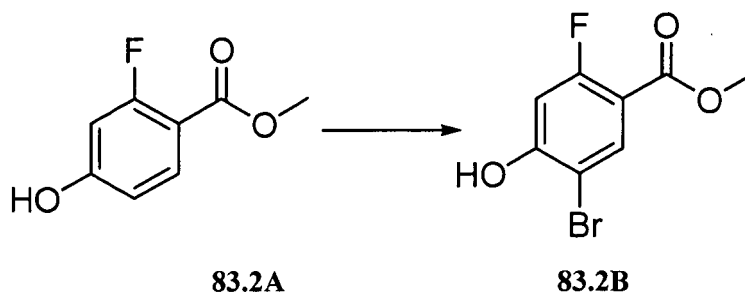
【1888】

メチル2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾエート(83.2A)。2-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸(5.34g、34.19mmol)(Matrix Scientific及びTCI Americaから市販)を収容している丸底フラスコに、MeOH(50mL)及び硫酸(2.0mL)の冷溶液を添加した。混合物を80℃に加熱し、TLCによりモニタした。20.5時間後、溶媒を除去し、ジエチルエーテルで希釈した。有機相を飽和水性NaHCO₃で2回、塩水で1回注意深く洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過した後、有機溶媒を真空中で除去して、白色固体として83.2A(5.82、85%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.79(1H, s), 7.75(1H, t, J=8.8Hz), 6.69(1H, dd, J=8.6, 2.3Hz), 6.62(1H, dd, J=13.1, 2.2Hz), 3.78(3H, s)。

40

【1889】

【化 6 6 2】



10

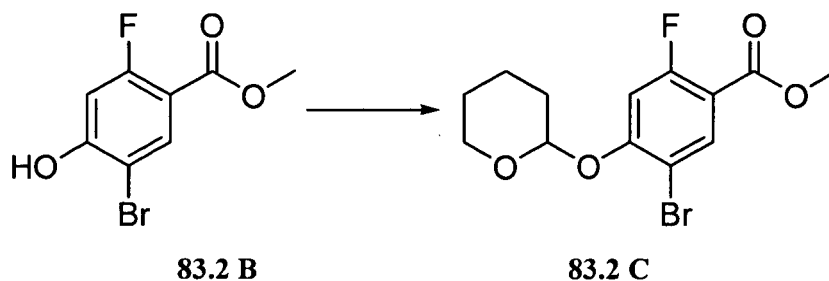
【1890】

メチル5-ブロモ-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾエート (83.2B)。83.2A (2.03 g、11.9 mmol) の酢酸 (65 mL) 溶液に、臭素 (0.67 mL、13.1 mmol) の酢酸 (10 mL) プレミックス溶液を添加した。混合物を45℃で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタした。18時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。塩水を残留物に添加し、混合物をEtOAcで3回抽出した。まとめた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで濾過し、濃縮して、白色固体として83.2B (2.12 g、71%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.13 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.82 (1H, d, J = 11.3 Hz), 6.04 (1H, s), 3.92 (3H, s)。

20

【1891】

【化 6 6 3】



30

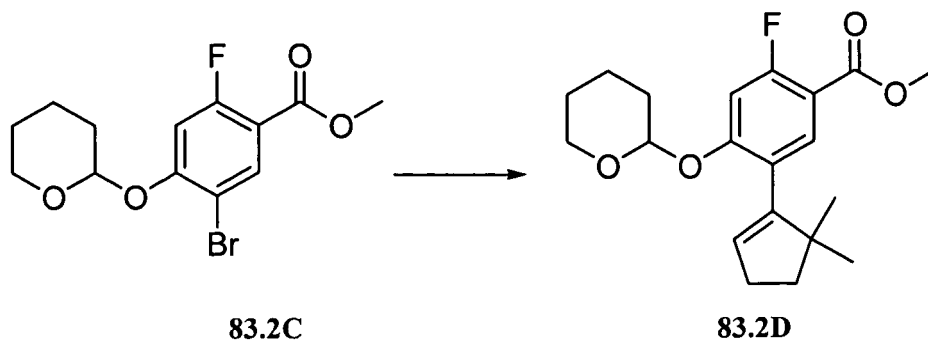
【1892】

メチル5-ブロモ-2-フルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ベンゾエート (83.2C)。無水DCM (90 mL) 中の83.2B (13.15 g、52.8 mmol) を収容している丸底フラスコに、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (10 mL、110 mmol)、続いてPPTS (0.13 g、0.53 mmol) を添加した。反応混合物を加熱して穏やかに還流させ (50℃)、TLC及びLC-MSによりモニタした。24時間後、反応物を減圧下で濃縮し、次いでMeOHで希釈した。濃縮した後、ロータリーエバポレータ (真空無) 上でMeOHを収容している丸底フラスコ内にて、残留物を40℃に加熱した。約30分後、溶液を約5 mLの体積に濃縮した。室温に冷却した後、白色固体を濾過し、MeOHで1回すすいで、83.2C (13.35 g、76%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.25 (1H, m), 6.96 (1H, d, J = 12.5 Hz), 5.56 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.79 (1H, td, J = 11.1, 2.5 Hz), 3.65 (1H, d, J = 10.6 Hz), 2.23 (2H, m), 1.96 (3H, m), 1.68 (1H, m)。

40

【1893】

【化 6 6 4】



10

【1 8 9 4】

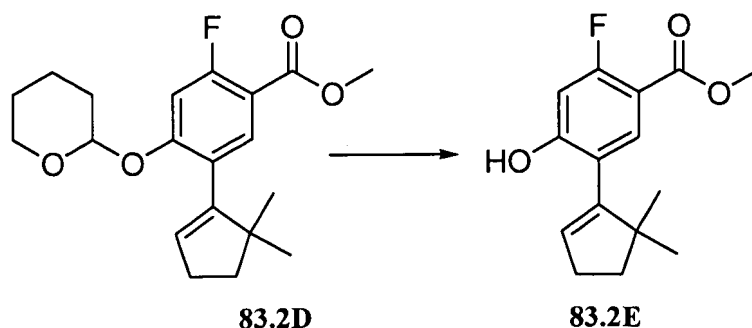
メチル 5-(5,5-ジメチルシクロペンター-1-エニル)-2-フルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ベンゾエート (83.2D)。DMF (75 mL) 及び水 (4 mL) 中の 83.2C (10.33 g, 31.0 mmol)、粉碎 S-Phos (2.55 g, 6.21 mmol)、酢酸パラジウム (0.70 g, 3.11 mmol)、及び三塩基性リン酸カリウム (16.49 g, 77.7 mmol) の攪拌混合物をアルゴンでパージし、真空下に置き、この過程を 3 回繰り返した。加熱前に、2-(5,5-ジメチルシクロペンター-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (66.6°C) (8.96 g, 40.4 mmol) をシリンジを介して添加し、次いで混合物を 75°C に加熱した。21 時間後、反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。まとめた有機層をまとめ、塩水で 2 回洗浄した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~10% EtOAc/ヘキサン)、83.2D (5.65 g, 52%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.63 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.93 (1H, d, J=13.3 Hz), 5.55 (1H, t, J=2.3 Hz), 5.43 (1H, t, J=2.7 Hz), 3.90 (3H, s), 3.82 (1H, m), 3.67 (1H, m), 2.41 (2H, td, J=7.0, 2.3 Hz), 1.97 (5H, m), 1.79 (3H, m), 1.07 (6H, d, J=13.7 Hz)。

20

30

【1 8 9 5】

【化 6 6 5】



40

【1 8 9 6】

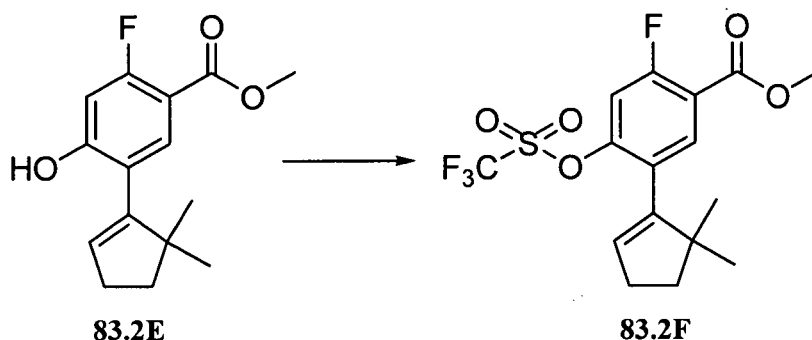
メチル 5-(5,5-ジメチルシクロペンター-1-エニル)-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾエート (83.2E)。MeOH (60 mL) 中の 83.2D (5.65 g, 16.2 mmol) の攪拌混合物に、PPTS (0.42 g, 1.69 mmol) を添加した。混合物を 50°C に加熱し、TLC 及び LC-MS によりモニタした。19 時間後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで残留物をシリカゲル上で精製して (0~15% ヘキサン中 EtOAc)、白色固体として 83.2E (3.47 g, 81%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.69 (1H, d, J=8.3

50

H z), 6.71 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 5.93 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 5.80 (1H, t, $J=2.4$ Hz), 3.90 (3H, s), 2.54 (2H, m), 1.93 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 1.11 (6H, s)。

【1897】

【化666】



10

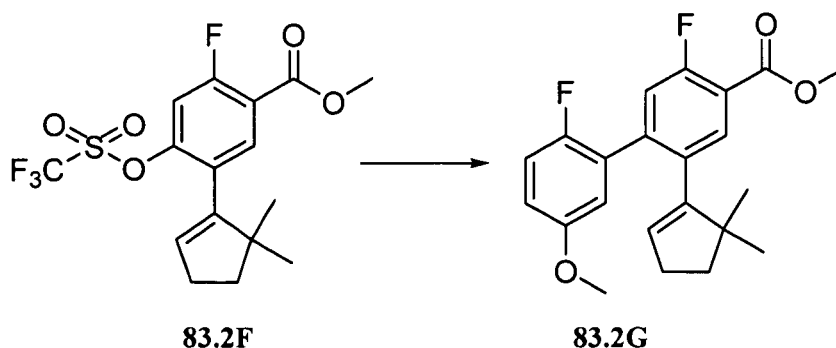
【1898】

メチル5-(5,5-ジメチルシクロペンター1-エニル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート(83.2F)。83.2E(0.80g、3.02mmol)の無水DCM(15mL)攪拌溶液に、TEA(1.0mL、7.19mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(38.1mg、0.312mmol)を添加した。約20分後、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(1.30g、3.64mmol)を複数回に分けて添加した。添加が完了し次第、溶液を室温で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタした。19時間後、有機溶媒を減圧下で除去し、残留物を0~10%ヘキサン中EtOAcを用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、無色の油として83.2F(1.05g、88%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.84(1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.13(1H, d, $J=10.2$ Hz), 5.79(1H, t, $J=2.3$ Hz), 3.96(3H, s), 2.47(2H, td, $J=7.0, 2.3$ Hz), 1.91(2H, t, $J=7.0$ Hz), 1.08(6H, s)。

20

【1899】

【化667】



30

40

【1900】

メチル2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(83.2G)。23℃の、83.2F(1.05g、2.65mmol)のDMF(5mL)攪拌溶液に、2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸(0.90g、5.32mmol)(Aldrichから市販)及び炭酸カリウム(1.10g、7.96mmol)、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.31g、0.27mmol)を添加した。混合物を90℃に加熱した。17時間後、混合物を室温に冷却し、次い

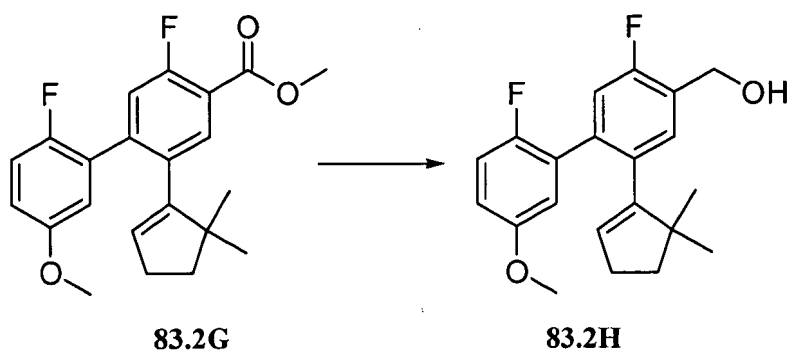
50

で水で希釈した。EtOAcで3回抽出した後、混合物を真空中で濃縮し、次いで残留物をシリカゲル上で精製して（0%–10% EtOAc/ヘキサン）、透明な油として83.2Gを得、それを更に精製することなく用いた（0.92g、93%）。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ ppm 7.79（1H, d, J=7.4Hz）, 7.13（1H, d, J=11.3Hz）, 6.99（1H, t, J=9.0Hz）, 6.84（1H, dt, J=8.7, 3.7Hz）, 6.78（1H, dd, J=5.9, 3.1Hz）, 5.55（1H, s）, 3.96（3H, s）, 3.79（3H, s）, 2.27（2H, td, J=7.1, 2.5Hz）, 1.67（2H, t, J=7.0Hz）, 0.84（6H, s）。

【1901】

【化668】

10



20

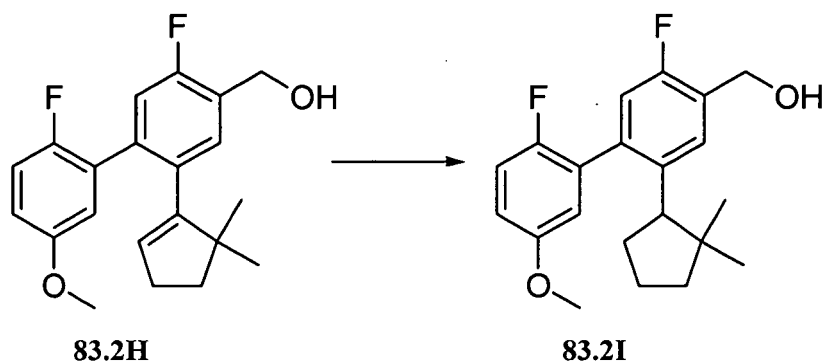
【1902】

（2-（5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル）-2',5-ジフルオロ-5'-（メチルオキシ）-1,1'-ビフェニル-4-イル）メタノール（83.2H）。0℃の、83.2G（0.92g、2.47mmol）の無水THF（15mL）冷溶液に、LAH、THF中1.0M（5.0mL、5.0mmol）を滴下した。添加が完了し次第、反応物を0℃に維持し、TLC及びLCMSによりモニタした。45分後、1N NaOHを添加して、反応をクエンチした（ガスが発生した）。得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた後、濾過し、濃縮し、次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した（SiO₂ゲル60、0%–50%ヘキサン中EtOAcで溶出）。所望の生成物を含有する画分をまとめ、濃縮して、無色の油として83.2H（0.70g、82%）を得た。¹H NMR（500MHz, CDCl₃） δ ppm 7.30（1H, m）, 7.05（1H, dd, J=10.6, 1.1Hz）, 6.97（1H, t, J=8.9Hz）, 6.83（2H, m）, 5.52（1H, td, J=2.4, 0.9Hz）, 4.81（2H, s）, 3.76（3H, s）, 2.25（2H, td, J=7.1, 2.4Hz）, 1.76（1H, br. s.）, 1.69（2H, m）, 0.85（6H, s）。

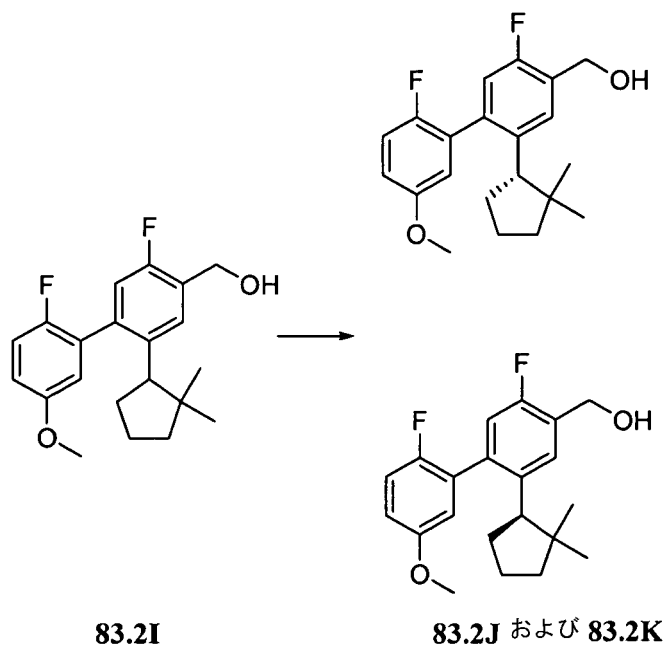
【1903】

30

【化 6 6 9】



10



20

【1904】

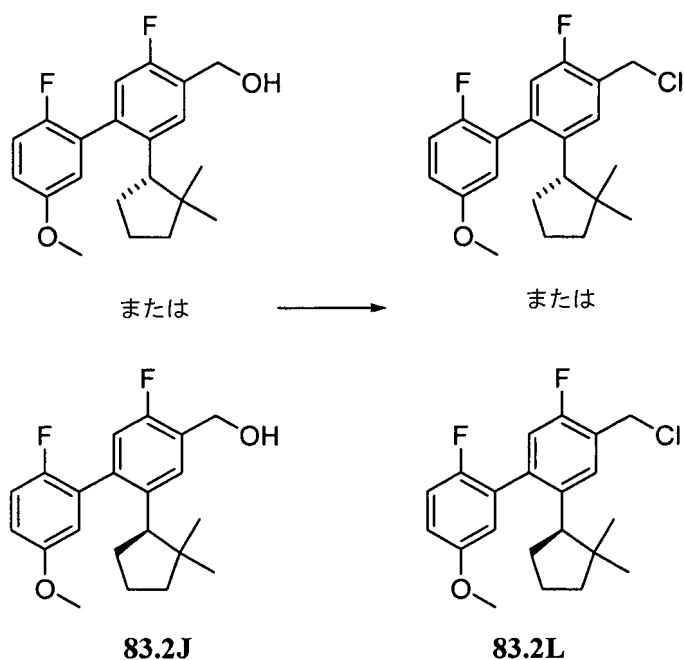
30

(2-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(83.2I)。無水MeOH(5mL)及びEtOAc(3mL)中の83.2H(0.70g、2.03mmol)を収容している乾燥フラスコに、パラジウム、10重量%、活性炭上(77.2mg)を添加した。パージ後、混合物を水素雰囲気下で室温にて攪拌した。4.5時間後、混合物をCeliteを通して濾過した。濃縮後、残留物を鏡像異性体及び回転異性体の混合物としての83.2Iであると同定した(0.31g、45%)。83.2Iのキラル分離を、Chiracel-OJ(ヘキサン中2%IPA)上で達成して、83.2J(ピーク1)及び83.2K(ピーク2)を得た。両方の鏡像異性体を用いて実施例の化合物を合成したところ、両方の鏡像異性体から活性のある化合物が得られた。ピーク1に対応する鏡像異性体から、より活性の高い実施例の化合物が得られた。

40

【1905】

【化 6 7 0】



10

【1906】

4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル (83.2L)。83.2J (0.71 g、2.05 mmol) の無水DCM (23 mL) 及び無水DMF (0.18 mL) 溶液に、0℃の塩化チオニル (0.3 mL、4.1 mmol) を滴下した。得られた溶液を室温に加温し、TLC及びLC-MSによりモニタした。45分後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~5% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として83.2L (0.73 g、97%) を得た。

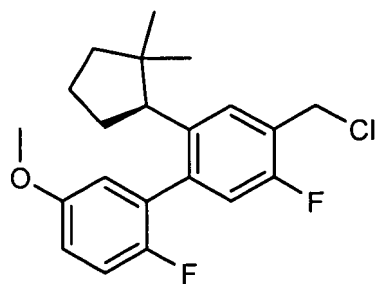
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.46 (1H, m), 7.11 (3H, m), 6.75 (1H, m), 4.78 (2H, m), 3.80 (3H, s), 2.91 (1H, m), 2.20 (2H, m), 1.87 (2H, m), 1.59 (1H, m), 1.43 (1H, m), 0.77 (3H, m), 0.64 (3H, m)。

【1907】

20

30

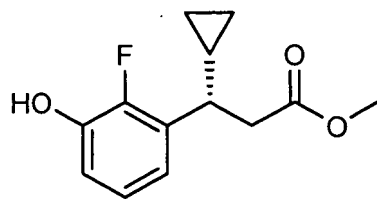
【化 6 7 1】



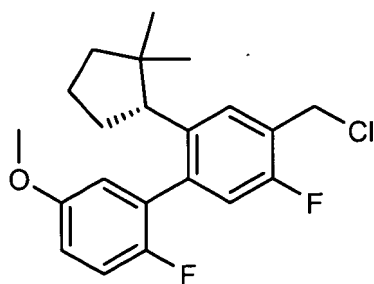
または

+

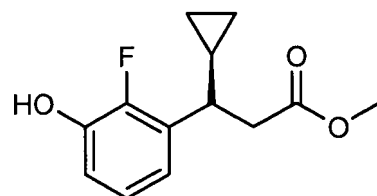
または



10

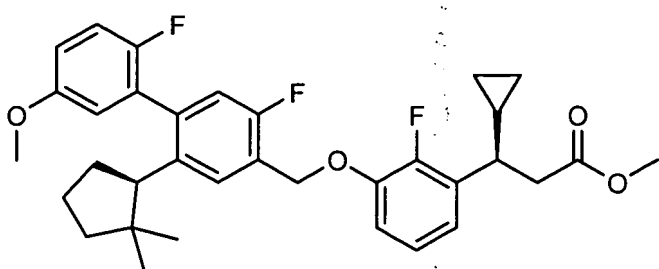
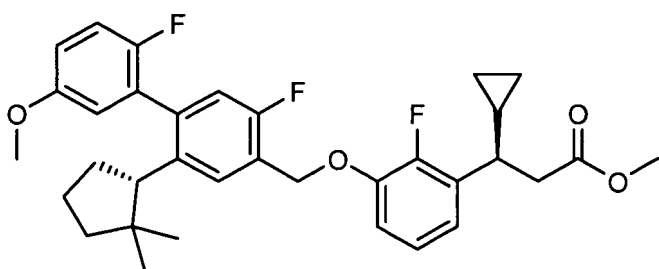
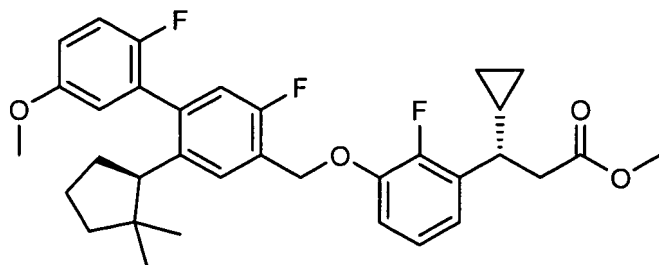
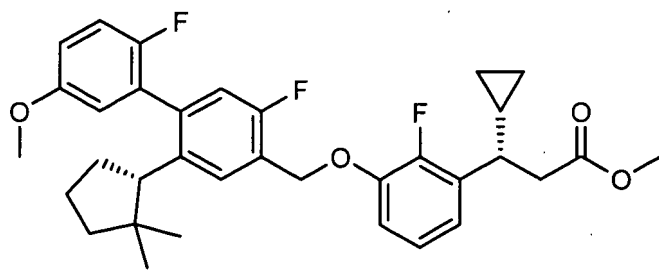


83.2L



83.B

20



83.2M

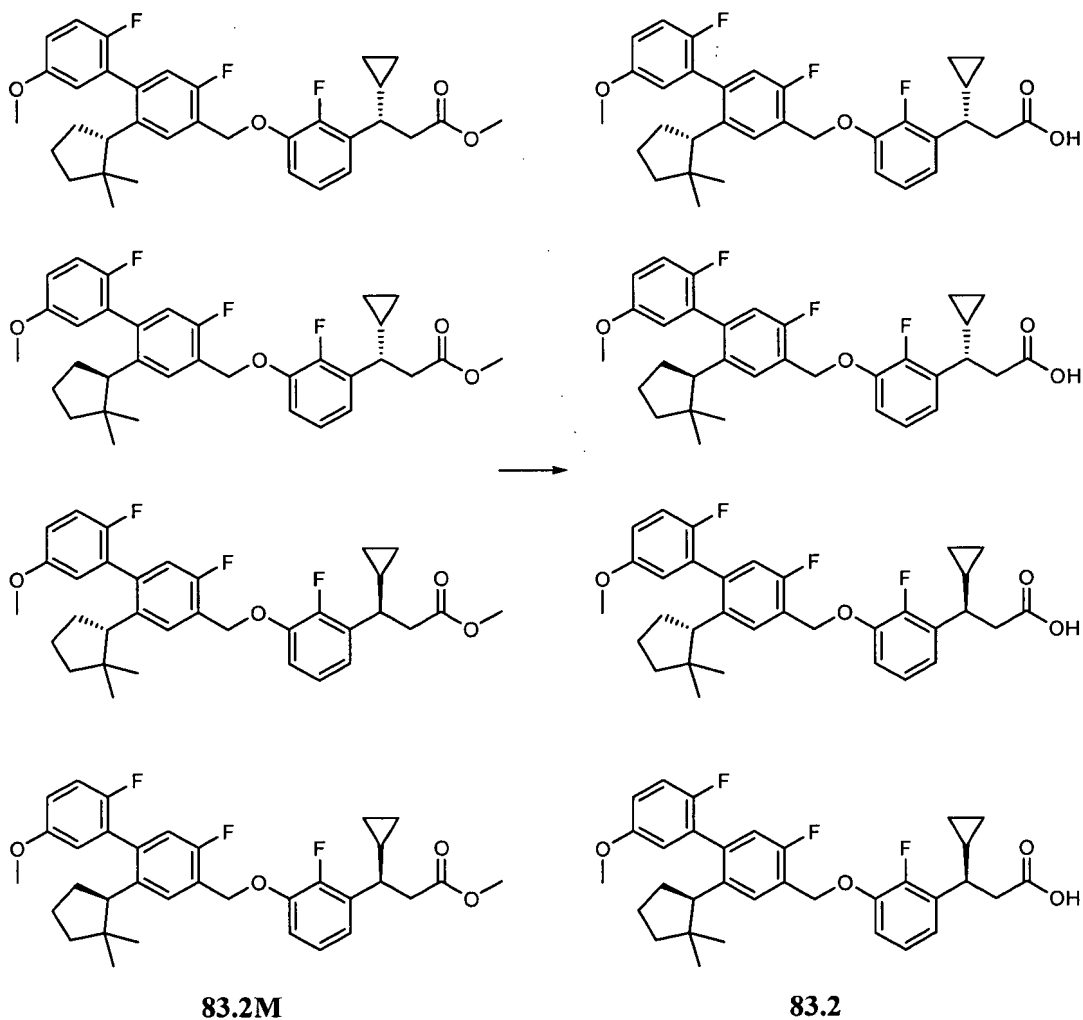
【1908】

メチル(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパノエート又はメチル(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパノエート又はメチル(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパノエート又はメチル(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパノエート(83.2M)。DMF(10mL)中の83. B(445.9mg、1872μmol)及び炭酸

セシウム (792.7 mg、2433 μmol) を収容しているフラスコに、83.2 L (717.0 mg、1965 μmol) を添加し、混合物を一晩攪拌した。反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。まとめた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して (0~20% EtOAc/ヘキサン)、83.2 M (992.3 mg、収率93.57%) を得た。

【1909】

【化672】



【1910】

(S)-3-シクロプロピル-3-{3-[2-((S)-2,2-ジメチル-シクロペンチル)-5,2'-ジフルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ]-2-フルオロフェニル}-プロピオン酸又は (S)-3-シクロプロピル-3-{3-[2-((R)-2,2-ジメチル-シクロペンチル)-5,2'-ジフルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ]-2-フルオロフェニル}-プロピオン酸又は (R)-3-シクロプロピル-3-{3-[2-((S)-2,2-ジメチル-シクロペンチル)-5,2'-ジフルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ]-2-フルオロフェニル}-プロピオン酸又は (R)-3-シクロプロピル-3-{3-[2-((R)-2,2-ジメチル-シクロペンチル)-5,2'-ジフルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ]-2-フルオロフェニル}-プロピオン酸 (83.2)。83.2 M (992.3 mg、1.8 mmol) の THF/MeOH (2/1) (15 mL) 溶液に、LiOH (5.000 mL、5.0 mmol) を添加した。得られた混合物を 23℃で一晩攪拌し、過剰な 1N HCl でクエンチし、EtO

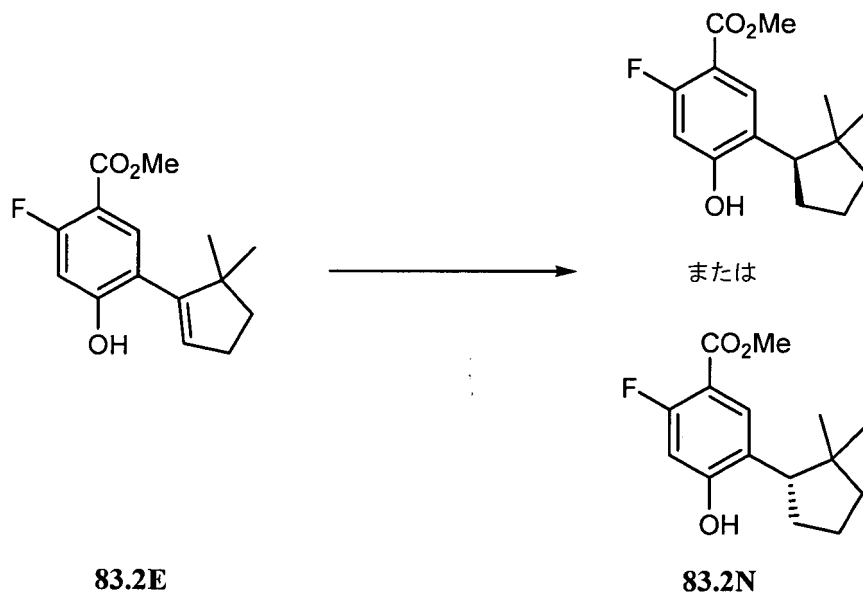
Acで抽出した。まとめた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して（5～25% EtOAc／ヘキサン）、83.2（0.93 g、収率96%）を得た。MS ESI（neg.）m/e：551.2（M-H）。

【1911】

83.2 Jの不斉合成。以下の手順を用いて、高度にエナンチオ選択性である手順を用いて83.2 Jを合成して、83.2 Eを83.2 Nに水素化した。

【1912】

【化673】

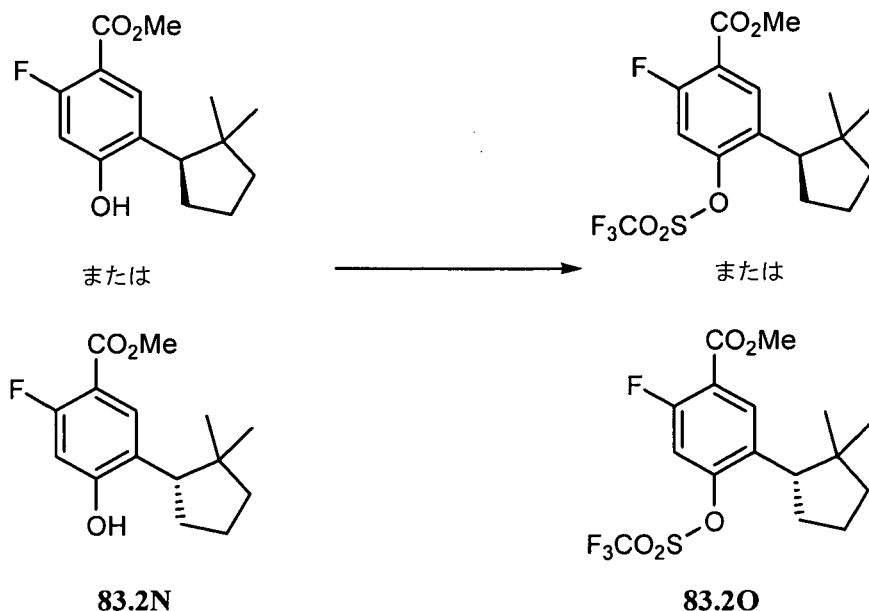


【1913】

(R)-メチル5-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾエート又は(S)-メチル5-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾエート(83.2N)。THF(75 mL)中の、 $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ (Stern Chemical、35138-22-8、36.95 mg、0.091 mmol) 及び(R)-1-[(S)-2-(R)-(ジタートブチルホスフィノ)フェロセニル]エチルビス-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)ホスフィノ(Solvias、SL-J210-1、81.5 mg、0.100 mmol)の混合物を、 N_2 下で60分間攪拌し、暗赤色の溶液を形成した。得られた溶液に、メチル5-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾエート83.2E(8.2 g、45.4 mmol)及びTEA(10 mol%、0.63 mL、4.54 mmol)を添加した。得られた溶液に H_2 (200 psi)を3回注入し、室温/200 psiで2時間攪拌した。得られた混合物を、シリカゲルの短いプラグを通過させ、1:1 ヘキサン/EtOAcで溶出した。次いで混合物を濃縮して、白色固体として所望の生成物を得た(収率83%(6.8 g)、99.3% ee)。

【1914】

【化 6 7 4】



10

【1915】

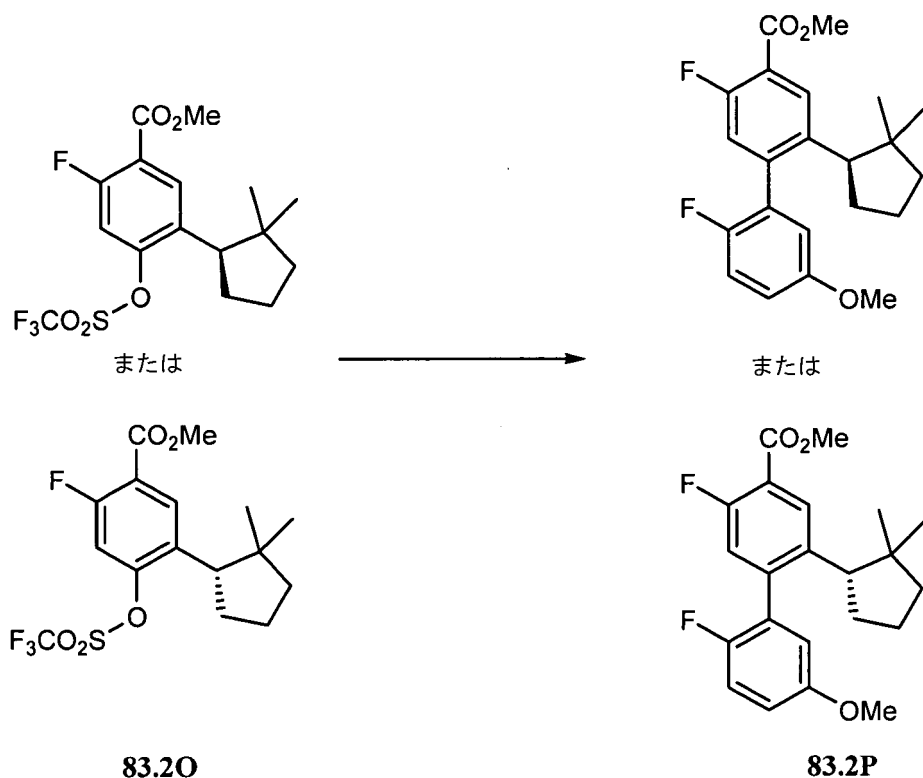
(R)－メチル5－(2,2－ジメチルシクロペンチル)－2－フルオロ－4－(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート又は(S)－メチル5－(2,2－ジメチルシクロペンチル)－2－フルオロ－4－(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート(83.2O)。83.2N(4.02g、15.1mmol)の無水DCM(50mL)攪拌溶液に、TEA(4.2mL、30.2mmol)及びDMAP(0.19g、1.52mmol)を添加した。20分後、N－フェニルービス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(5.94g、16.6mmol)を複数回に分けて添加した。添加が完了し次第、溶液を室温で攪拌し、TLC及びLC－MSによりモニタした。4時間後、混合物を塩水で2回洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾過し、濃縮した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(0～10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として83.2O(5.51g、92%)を得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97(1H, d, J=7.8Hz), 7.14(1H, d, J=10.0Hz), 3.96(3H, s), 3.13(1H, dd, J=10.1, 8.2Hz), 2.14(2H, m), 1.96(2H, m), 1.70(2H, m), 1.00(3H, s), 0.69(3H, s)。

20

30

【1916】

【化 6 7 5】



10

20

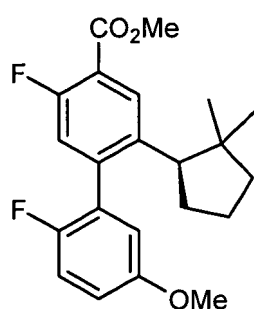
【1917】

メチル 2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート又はメチル 2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (83.2P)。23℃の、83.2O (5.51 g、13.8 mmol) の DMF (25 mL) 攪拌溶液に、2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸 (4.71 g、27.7 mmol) (Aldrich から市販) 及び炭酸カリウム (5.74 g、41.6 mmol)、続いてテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (1.60 g、1.39 mmol) を添加した。混合物を 90℃ に加熱した、3.5 時間後、混合物を室温に冷却し、次いで水で希釈した。EtOAc で 3 回抽出した後、混合物を真空中で濃縮し、次いでシリカゲル上で精製して (0%~10% EtOAc/ヘキサン)、固化されている油として 83.2P を得た (5.11 g、99%)。

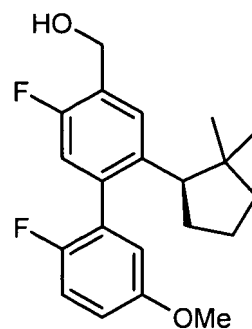
30

【1918】

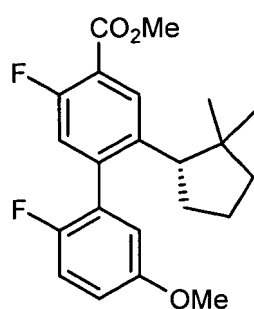
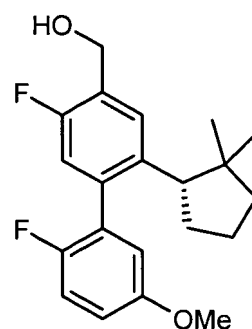
【化 6 7 6】



または



または

**83.2P****83.2J**

10

20

【1919】

(2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール又は(2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(83.2J)。0℃の、83.2P(5.11g、13.6mmol)の無水THF(40mL)冷溶液に、LAH(THF中1.0M)(27.3mL、27.30mmol)を滴下した。添加が完了し次第、反
 応物を0℃に維持し、TLC及びLCMSによりモニタした。45分後、1N NaOHを添加して反応をクエンチした(ガスが発生した)。得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた後、濾過し、濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(0~25%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として83.2J(3.94g、83%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.50(1H, m), 7.11(3H, m), 6.85(1H, m), 4.81(2H, s), 3.80(3H, s), 2.92(1H, m), 2.19(2H, m), 1.83(1H, m), 1.72(1H, m), 1.59(2H, m), 1.42(1H, m), 0.82(3H, m), 0.65(3H, m)。

30

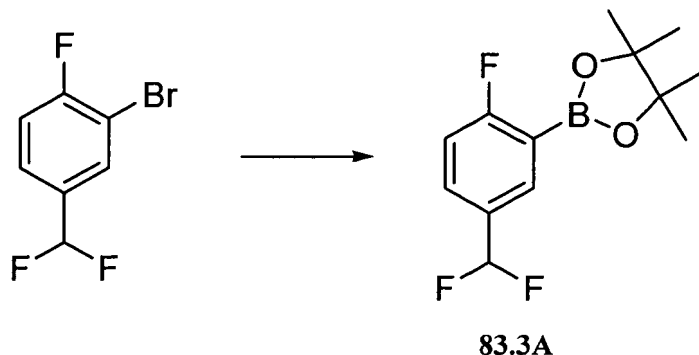
【1920】

(実施例83.3)

【1921】

40

【化 6 7 7】



10

【1 9 2 2】

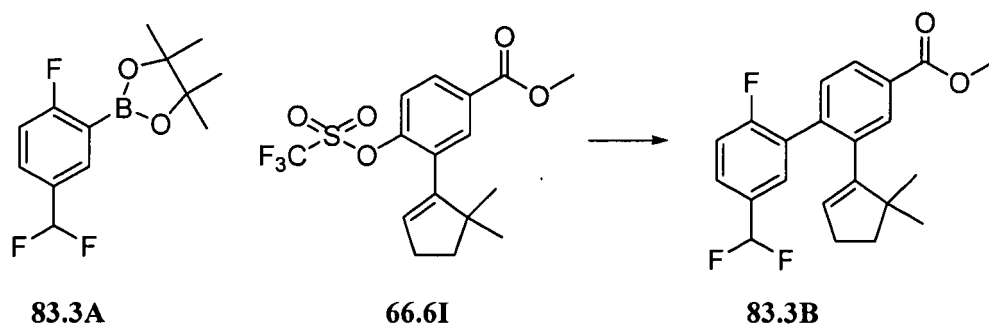
2-(5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(83.3A)。無水1,4-ジオキサン(35 mL)中の、1-ブromo-5-ジフルオロメチル-2-フルオロベンゼン(Oakwood Products, Inc. から入手可能)(2.02 g、8.99 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(2.51 g、9.89 mmol)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)DCM付加物(368.8 mg、0.45 mmol)、及び酢酸カリウム(2.65 g、27.01 mmol)の攪拌混合物を、アルゴンで3回パージし、3回真空下に置いた。混合物を90℃に加熱し、LC-MS及びTLCによりモニタした。18時間後、反応物を室温に冷却し、次いでCeliteを通して濾過した。有機溶媒を減圧下で除去し、及び残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~10% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として83.3A(1.60 g、65%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.89(1H, td, J=2.7, 1.2 Hz), 7.63(1H, m), 7.09(1H, t, J=8.6 Hz), 6.62(1H, t)、1.35(12H, s)。

20

【1 9 2 3】

【化 6 7 8】

30



40

【1 9 2 4】

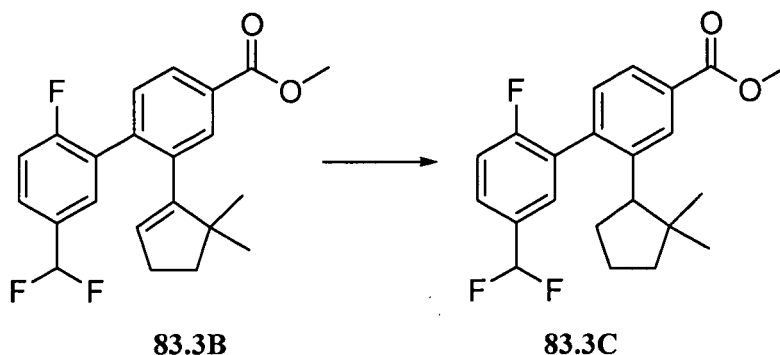
メチル5'-(ジフルオロメチル)-2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(83.3B)。23℃の、66.6I(1.12 g、2.96 mmol)のDMF(10 mL)攪拌溶液に、炭酸カリウム(1.23 g、8.87 mmol)、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.34 g、0.29 mmol)を添加した。混合物をアルゴンで3回パージし、3回真空下に置いた。加熱前に、83.3A(1.60 g、5.89 mmol)をシリンジを介して添加し、次いで混合物を90℃に加熱した。19時間後、混合物を室温に冷却し、次いで水で希釈した。EtOAcで3回抽出した後、混合物を真空中で濃縮し、次いでシリカゲル上で精製して(0%~10% EtOAc/ヘキ

50

サン)、透明な油として83.3B(0.99、90%)を得た。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.00(1H, dd, $J=8.0, 1.8\text{ Hz}$), 7.94(1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 7.50(3H, m), 7.16(1H, t, $J=9.0\text{ Hz}$), 6.63(1H, t), 5.53(1H, s), 3.96(3H, s), 2.25(2H, td, $J=7.0, 2.3\text{ Hz}$), 1.65(2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.85(6H, s)。

【1925】

【化679】



10

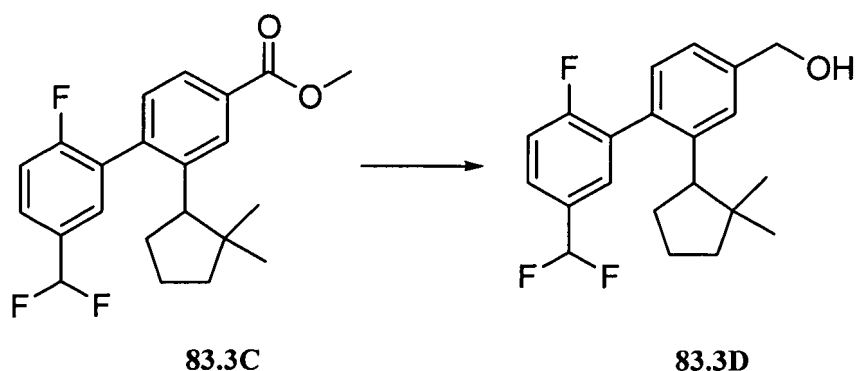
【1926】

メチル5'-(ジフルオロメチル)-2-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(83.3C)。MeOH(10 mL)及びEtOAc(2 mL)中の83.3B(0.86 g、2.30 mmol)を収容している乾燥フラスコに、パラジウム、10重量%、活性炭上(0.25 g、0.23 mmol)を添加した。パージ後、混合物を室温にて水素雰囲気下で攪拌した。反応物をTLC及びLC-MSによりモニタした。22.5時間後、反応物をCeliteを通して濾過した。濃縮した後、残留物を83.3Cであると同定し、精製することなく用いた(0.86 g、99%)。MS ESI(pos.) m/e : 376.9(M+H) $^+$ 。

20

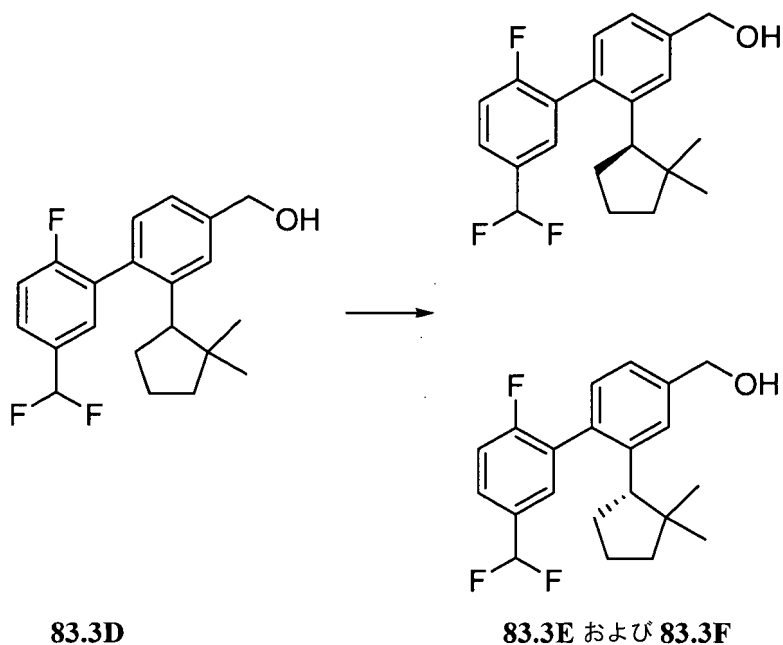
【1927】

【化680】



30

40



10

【1928】

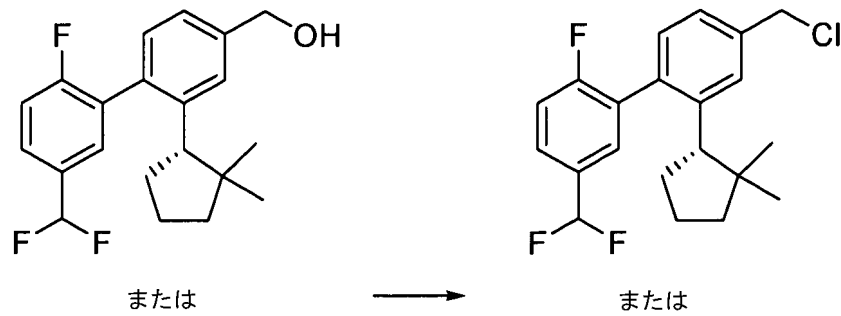
(5'-(ジフルオロメチル)-2-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フル
 ルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(83.3D)。0℃の、83.
 3C(0.86g、2.29mmol)の無水THF(15mL)冷溶液に、LAH、T
 HF中1.0M(4.6mL、4.6mmol)を滴下した。添加が完了し次第、反応物
 を0℃に維持し、TLC及びLC-MSによりモニタした。45分後、1N NaOHを
 添加して反応をクエンチした(ガスが発生した)。得られた溶液をEtOAcで3回抽出
 した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた後、濾過し、濃縮し、残留物をフラッシュ
 クロマトグラフィーにより精製した(SiO₂ゲル60、0%~100%ヘキサン中E
 tOAcで溶出)。所望の生成物を含む画分をまとめ、濃縮して、無色の油として8
 3.3D(0.62g、77%)を得た。MS ESI(pos.)m/e:331.0
 (M-H₂O)⁺。83.3Dのキラル分離をChiracel-OD(ヘキサン中4%
 IPA)上で達成して、83.3E(ピーク1)及び83.3F(ピーク2)を得た。
 両方の鏡像異性体を用いて実施例の化合物を合成したところ、両方の鏡像異性体から活性
 のある化合物が得られた。ピーク2に対応する鏡像異性体から、より活性の高い実施例の
 化合物が得られた。

20

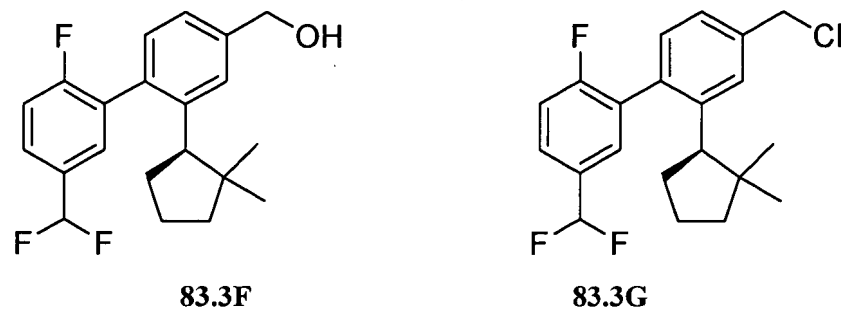
30

【1929】

【化 6 8 1】



10



20

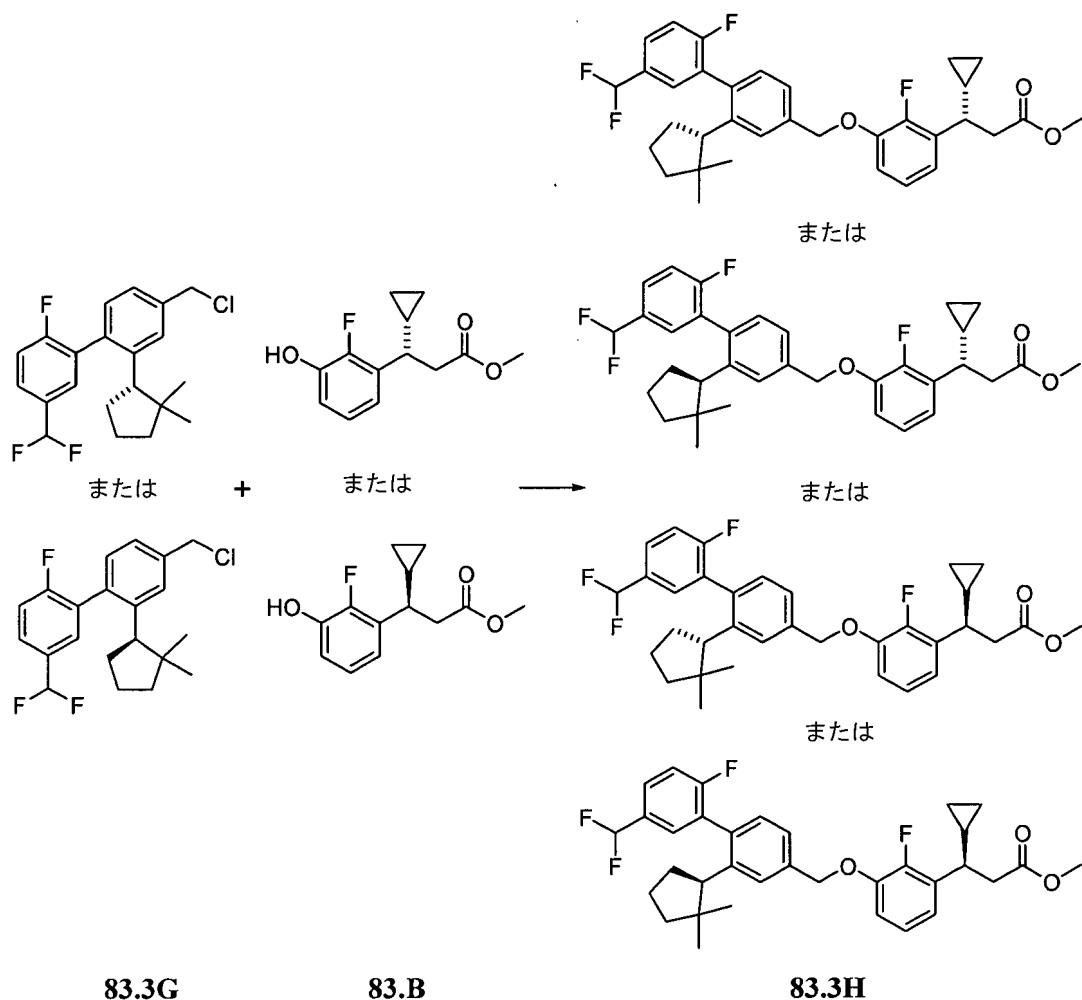
【1930】

4-(クロロメチル)-5'-(ジフルオロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-5'-(ジフルオロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル(83.3G)。83.3F(0.29g、0.83mmol)の無水DCM(10.5mL)及び無水DMF(0.08mL)溶液に、0℃の、塩化チオニル(0.12mL、1.65mmol)を添加した。得られた溶液を室温に加熱し、TLC及びLC-MSによりモニタした。45分後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~5% EtOAc/ヘキサン)、83.3G(0.27g、90%)を得た。

30

【1931】

【化 6 8 2】



【 1 9 3 2 】

メチル (3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((5' - (ジフルオロメチル) - 2 - ((1 S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) プロパノエート又はメチル (3 S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((5' - (ジフルオロメチル) - 2 - ((1 R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) プロパノエート又はメチル (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((5' - (ジフルオロメチル) - 2 - ((1 S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) プロパノエート又はメチル (3 R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((5' - (ジフルオロメチル) - 2 - ((1 R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) プロパノエート (83. 3 H)。1. 0 mL の無水 DMF 中の 83. B (34. 9 mg、0. 146 mmol) を収容しているバイアルに、炭酸セシウム (58. 6 mg、0. 180 mmol) を添加した。混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで 83. 3 G (60. 7 mg、0. 165 mmol) を添加した。22 時間後、反応物を水で希釈し、次いで、EtOAc で 5 回抽出した。次いでまとめた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。固体を濾し取り、溶媒を濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0 ~ 5 % EtOAc / ヘキサン)、83. 3 H (77. 7 mg、93. 3 %) を得た。MS ESI (pos.) m/e : 568. 9 (M+H) ⁺。

【 1 9 3 3 】

30

40

50

10



30

40

9.6 (2H, m), 6.81 (1H, t), 5.18 (2H, m), 2.92 (2H, m), 2.77 (1H, m), 2.24 (2H, m), 1.89 (1H, m), 1.74 (1H, m), 1.56 (1H, m), 1.40 (1H, m), 1.20 (1H, m), 0.72 (4H, m), 0.50 (2H, m), 0.47 (1H, m), 0.34 (1H, dq, $J=9.6, 4.8$ Hz), 0.25 (1H, m). MS ESI (neg.) m/e : 552.8 (M-H)⁺.

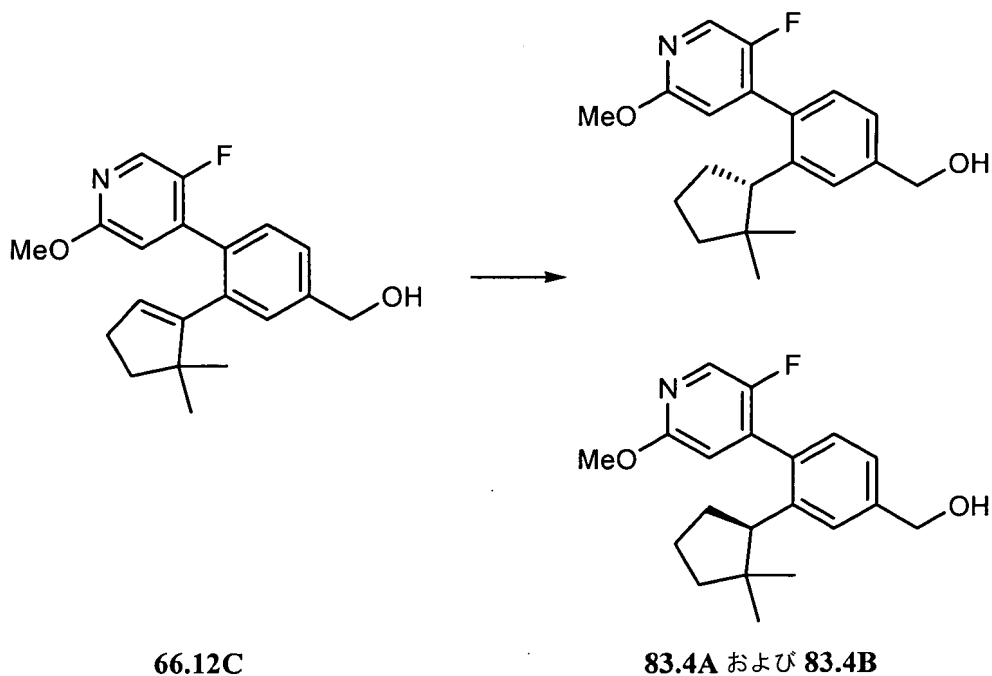
【1935】

(実施例83.4)

【1936】

【化684】

10



20

【1937】

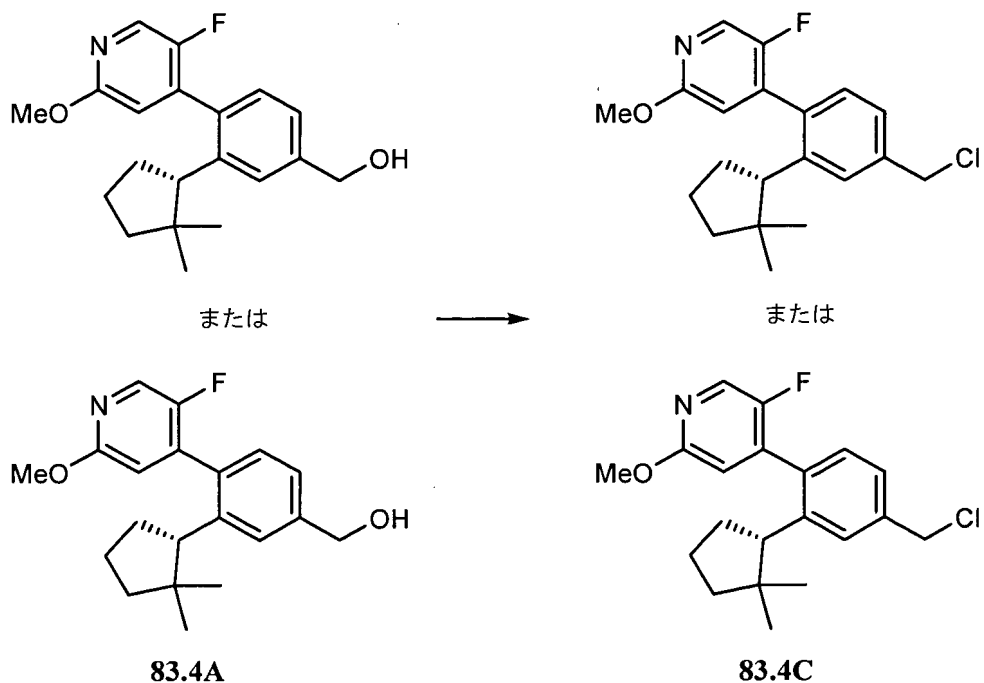
30

(3-((S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)フェニル)メタノール及び(3-((R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)フェニル)メタノール(83.4A及び83.4B)。(3-(5,5-ジメチルシクロペンター1-エニル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)フェニル)メタノール66.12C(50mg、0.153mmol)を含むフラスコに、10mgの10%Pd炭素、1.2mLのEtOAc及び1.2mLのMeOHを添加した。フラスコを水素でパージし、次いで水素バルーン下で2時間攪拌した。LC/MSは、反応が完了したことを示した。反応物をCeliteのパッドを通して濾過し、EtOAcですすいだ。70mg及び80mgの規模で、同じ条件を用いて2つの追加反応を実行させた。次いで3つのバッチの反応物(合計201mgの66.12C)をまとめ、3%IPA/ヘキサンを用いて4等分して(in four equal portions)chiral OD-カラムにより精製して、83.4A(54mg、98% ee、後に溶出した鏡像異性体)及び83.4B(78mg、100% ee)を得た。混合した画分をキラルカラム上で再精製して、更に28mgの83.4A(>99% ee)を得た。

40

【1938】

【化 6 8 5】



10

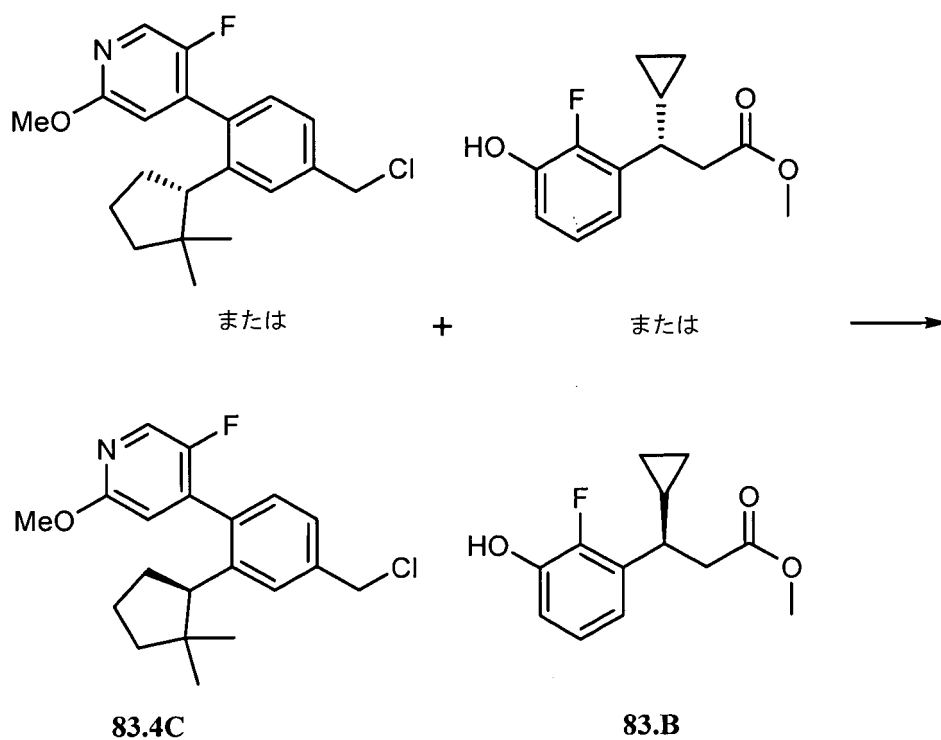
20

【1 9 3 9】

4- (4- (クロロメチル) -2- ((S) -2, 2-ジメチルシクロペンチル) フェニル) -5-フルオロ-2-メトキシピリジン又は4- (4- (クロロメチル) -2- ((R) -2, 2-ジメチルシクロペンチル) フェニル) -5-フルオロ-2-メトキシピリジン (83.4C)。66.12Cから66.12Dを調製するために用いたのと同じ手順を適用して、83.4Aから83.4Cを作製した (28mg、>99% ee)。化合物83.4Cは油として得た (27mg、91%)。

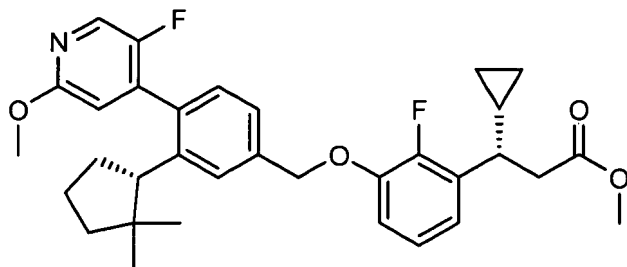
【1 9 4 0】

【化 6 8 6】



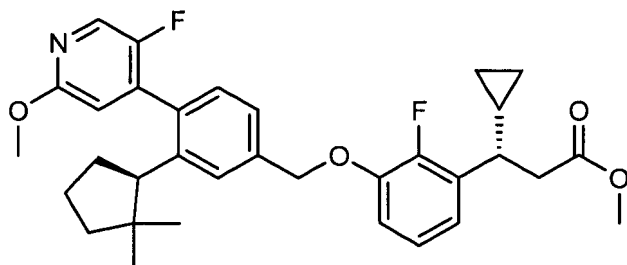
30

40



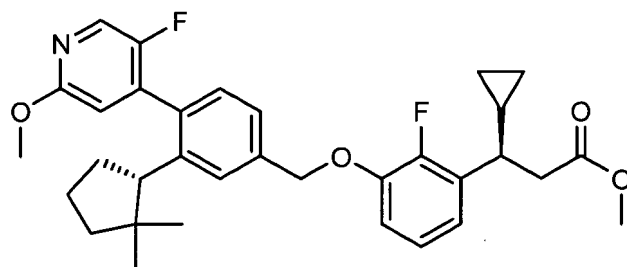
または

10



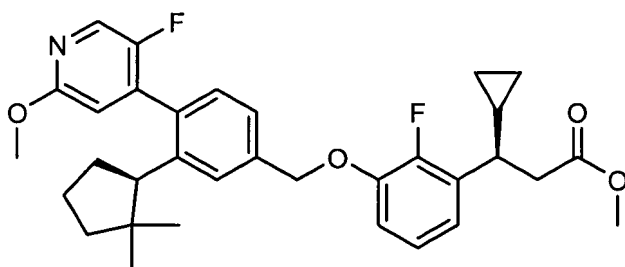
または

20



または

30

**83.4D**

【1941】

化合物 83.4D

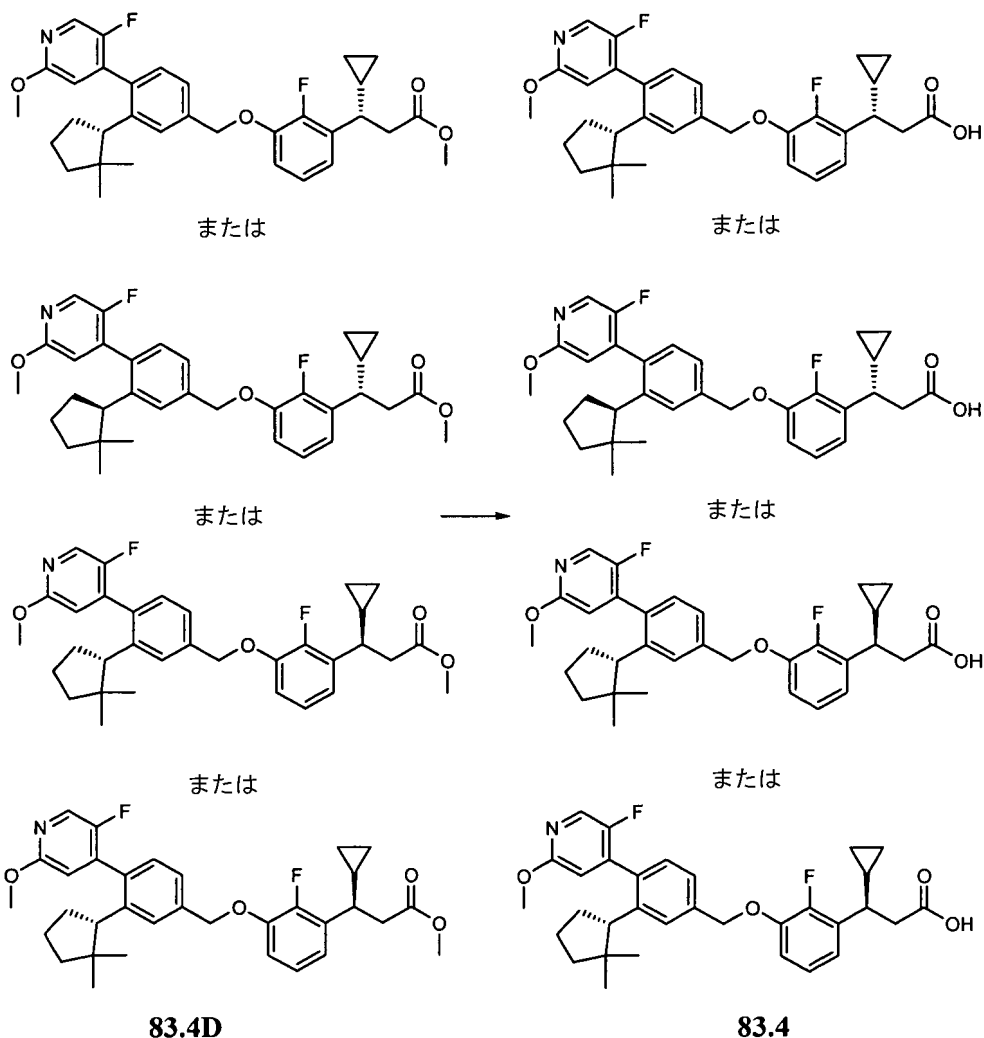
40

【1942】

83.4C (27 mg、78 μmol) に 83. B (25 mg、105 μmol)、次いで炭酸セシウム (51 mg、155 μmol) を添加した。DMF を 1.2 mL 添加し、反応物を一晩攪拌した。水を添加し、反応物を EtOAc で抽出した。シリカゲルクロマトグラフィーにより 83.4D を 42 mg (98%) 得た。

【1943】

【化 6 8 7】



10

20

【1944】

(S)-3-シクロプロピル-3-{3-[3-(S)-2,2-ジメチル-シクロペンチル]-4-(5-フルオロ-2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ベンジルオキシ]-2-フルオロフェニル}-プロピオン酸又は(R)-3-シクロプロピル-3-{3-[3-(R)-2,2-ジメチル-シクロペンチル]-4-(5-フルオロ-2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ベンジルオキシ]-2-フルオロフェニル}-プロピオン酸又は(R)-3-シクロプロピル-3-{3-[3-(R)-2,2-ジメチル-シクロペンチル]-4-(5-フルオロ-2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ベンジルオキシ]-2-フルオロフェニル}-プロピオン酸(83.4)。66.12Eから66.12を調製した方法に従って、42mgの83.4Dから化合物83.4を調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより、39mg(95%)の83.4を得た。MS ESI(neg.)m/e: 534.2(M-H)⁺。

30

40

【1945】

(S)-3-シクロプロピル-3-{3-[3-(R)-2,2-ジメチル-シクロペンチル]-4-(5-フルオロ-2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ベンジルオキシ]-2-フルオロフェニル}-プロピオン酸又は(S)-3-シクロプロピル-3-{3-[3-(S)-2,2-ジメチル-シクロペンチル]-4-(5-フルオロ-2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ベンジルオキシ]-2-フルオロフェニル}-プロ

50

ロピオン酸又は (R) - 3 - シクロプロピル - 3 - { 3 - [3 - ((R) - 2, 2 - ジメチル - シクロペンチル) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジルオキシ] - 2 - フルオロ - フェニル } - プロピオン酸又は (R) - 3 - シクロプロピル - 3 - { 3 - [3 - ((S) - 2, 2 - ジメチル - シクロペンチル) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジルオキシ] - 2 - フルオロ - フェニル } - プロピオン酸 (83. 5)。83. 4 B (ピーク 1) から出発して化合物 83. 4 を調製するために用いたものと同じ方法を用いて、化合物 83. 5 を調製した。MS ESI (neg.) m/e : 534. 2 (M-H)⁺。

【1946】

(3S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロ - 3 - (((2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 2 - ((1R) - 1, 2, 2 - トリメチルプロピル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパン酸又は (3S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロ - 3 - (((2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 2 - ((1S) - 1, 2, 2 - トリメチルプロピル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパン酸又は (3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロ - 3 - (((2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 2 - ((1R) - 1, 2, 2 - トリメチルプロピル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパン酸又は (3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロ - 3 - (((2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 2 - ((1S) - 1, 2, 2 - トリメチルプロピル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパン酸 (83. 6)。実施例 66. 6 に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して (66. 18 M 又は OD - カラムから 66. 18 I のキラル分離からピーク 2 に由来する 66. 18 N を用いて、本明細書に記載)、83. 6 A 又は 83. 6 B (0. 0253 g、2 段階の収率 63%) を得た。MS ESI (neg.) m/e : 521. 2 (M-H)⁺。

【1947】

(3S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - (((2 - ((1R) - 2, 2 - ジメチルシクロヘキシル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) プロパン酸又は (3S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - (((2 - ((1S) - 2, 2 - ジメチルシクロヘキシル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) プロパン酸又は (3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - (((2 - ((1R) - 2, 2 - ジメチルシクロヘキシル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) プロパン酸又は (3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - (((2 - ((1S) - 2, 2 - ジメチルシクロヘキシル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) プロパン酸 (83. 7)。実施例 66. 6 で用いたものと類似のアルキル化及び加水分解手順を用いて、実施例 83. 7 を調製した (83. B 及び 66. 21 J 又は OD - カラムから 66. 21 G のキラル分離からピーク 2 に由来する 66. 21 K を用いて、本明細書に記載)、83. 7 A 又は 83. 7 B (0. 0358 g、2 段階の収率 78%) を得た。MS ESI (neg.) m/e : 547. 3 (M-H)⁺。

【1948】

(3S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - (((2 - ((1R) - 2, 2 - ジメチル - 1 - (メチルオキシ) プロピル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) プロパン酸又は (3S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - (((2 - ((1S) - 2, 2 - ジメチル - 1 - (メチルオキシ) プロピル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) プロパン酸又は (3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - (((2 - ((1R) - 2, 2 - ジメチル - 1

10

20

30

40

50

ー（メチルオキシ）プロピル）－2'－フルオロ－5'－（メチルオキシ）－1, 1'－ビフェニル－4－イル）メチル）オキシ）－2－フルオロフェニル）プロパン酸又は（3R）－3－シクロプロピル－3－（3－（（（2－（（1S）－2, 2－ジメチル－1－（メチルオキシ）プロピル）－2'－フルオロ－5'－（メチルオキシ）－1, 1'－ビフェニル－4－イル）メチル）オキシ）－2－フルオロフェニル）プロパン酸（83. 8）。実施例66. 6に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して（83. B及び66. 13H又はOD－カラムから66. 13Gのキラル分離からピーク2に由来する66. 13Iを用いて、本明細書に記載）、83. 8A又は83. 8B（0. 0349g、2段階の収率62%）を得た。MS ESI（neg.）m/e：537. 3（M－H）⁺。

10

【1949】

（3S）－3－シクロプロピル－3－（2－フルオロ－3－（（（2'－フルオロ－2－（（1R）－1－フルオロ－2, 2－ジメチルプロピル）－5'－（メチルオキシ）－1, 1'－ビフェニル－4－イル）メチル）オキシ）フェニル）プロパン酸又は（3S）－3－シクロプロピル－3－（2－フルオロ－3－（（（2'－フルオロ－2－（（1S）－1－フルオロ－2, 2－ジメチルプロピル）－5'－（メチルオキシ）－1, 1'－ビフェニル－4－イル）メチル）オキシ）フェニル）プロパン酸又は（3R）－3－シクロプロピル－3－（2－フルオロ－3－（（（2'－フルオロ－2－（（1R）－1－フルオロ－2, 2－ジメチルプロピル）－5'－（メチルオキシ）－1, 1'－ビフェニル－4－イル）メチル）オキシ）フェニル）プロパン酸又は（3R）－3－シクロプロピル－3－（2－フルオロ－3－（（（2'－フルオロ－2－（（1S）－1－フルオロ－2, 2－ジメチルプロピル）－5'－（メチルオキシ）－1, 1'－ビフェニル－4－イル）メチル）オキシ）フェニル）プロパン酸（83. 9）。実施例66. 6に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して（83. B及び66. 30G又はOD－カラムから66. 30Dのキラル分離からピーク2に由来する66. 30Hを用いて、本明細書に記載）、83. 8（0. 0256g、88%収率）を得た。MS ESI（neg.）m/e：525. 3（M－H）⁺。

20

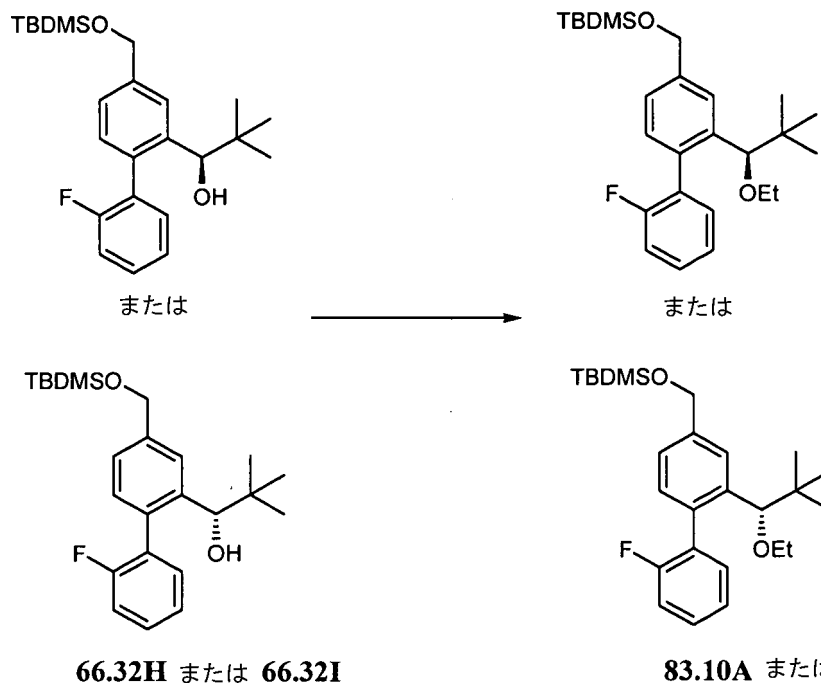
【1950】

（実施例83. 10）

【1951】

【化688】

30



40

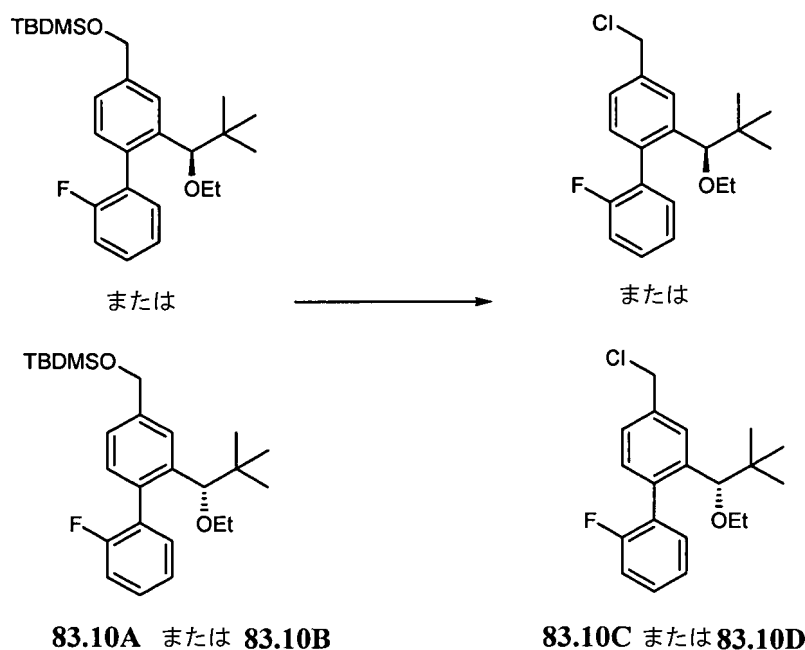
50

【1952】

(1, 1-ジメチルエチル) ((2-(1R)-1-(エチルオキシ)-2, 2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)ジメチルシラン又は(1, 1-ジメチルエチル) ((2-(1S)-1-(エチルオキシ)-2, 2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)ジメチルシラン(83.10A又は83.10B)。23℃の、66.32H又は66.32I(0.05g、0.1mmol)のDMF(1mL)攪拌溶液に、ヨードエタン(0.02g、0.1mmol)、続いて水素化ナトリウム(0.004g、0.1mmol)を添加した。次いで反応物を60℃で17時間攪拌した。次に、反応物を水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~5% ヘキサン中EtOAc)、無色の油として83.10A又は83.10B(0.042g、収率79%)を得た。

【1953】

【化689】



【1954】

4-(クロロメチル)-2-((1R)-1-(エチルオキシ)-2, 2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-2-((1S)-1-(エチルオキシ)-2, 2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル(83.10C又は83.10D)。0℃の、83.10A又は83.10B(0.042g、0.098mmol)のDCM(0.98mL、0.098mmol)及びDMF(0.0076mL)攪拌溶液に、塩化チオニル(0.014mL、0.20mmol)を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。次に、反応混合物を真空中で濃縮した。次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~5% ヘキサン中EtOAc)、無色の油として83.10C又は83.10D(0.029g、収率89%)を得た。

【1955】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(1R)-1-(エチルオキシ)-2, 2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(1S)-1-(エチルオキシ)-2, 2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フ

ルオロフェニル) プロパン酸又は (3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1R) - 1 - (エチルオキシ) - 2, 2 - ジメチルプロピル) - 2' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) プロパン酸又は (3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1S) - 1 - (エチルオキシ) - 2, 2 - ジメチルプロピル) - 2' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) プロパン酸 (83.10)。実施例 66.6 に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して (83.B 及び 83.10C 又は OD - カラムから 66.32E のキラル分離からピーク 2 に由来する 83.10D を用いて、本明細書に記載)、83.10 (0.0345 g、2 段階の収率 79%) を得た。MS ESI (neg.) m/e : 521.2 (M-H)⁺。

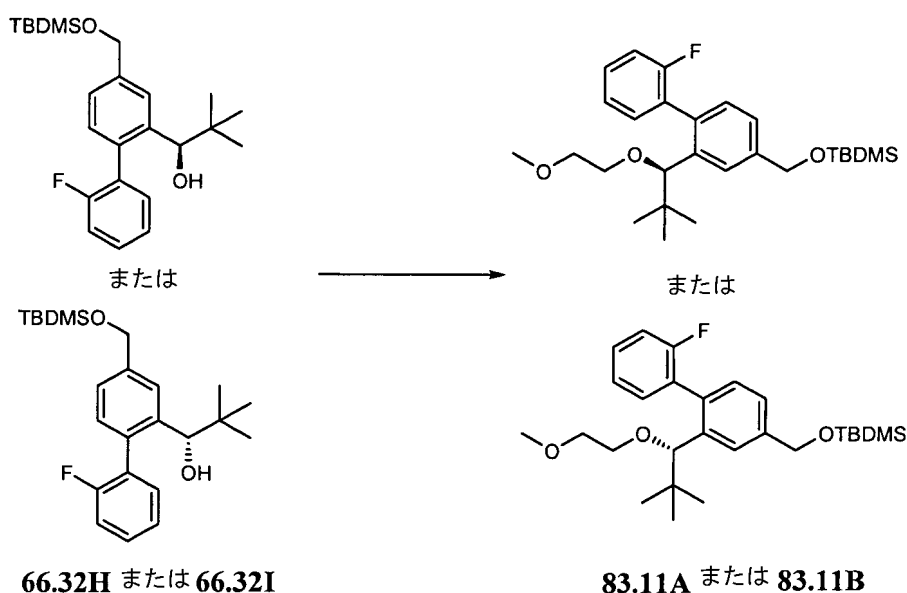
10

【1956】

(実施例 83.11)

【1957】

【化690】



20

30

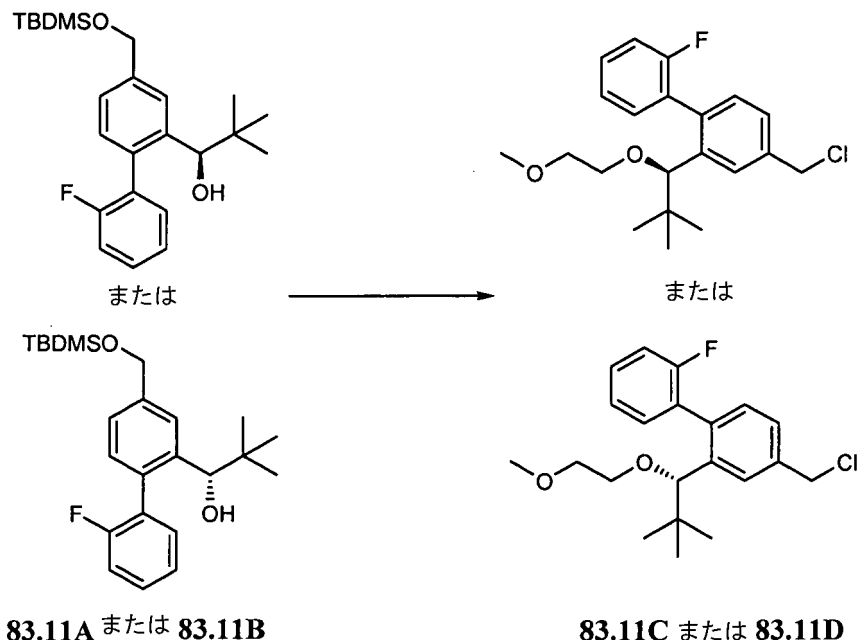
【1958】

(1, 1 - ジメチルエチル) ((2 - ((1R) - 2, 2 - ジメチル - 1 - ((2 - (メチルオキシ) エチル) オキシ) プロピル) - 2' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) ジメチルシラン又は (1, 1 - ジメチルエチル) ((2 - ((1S) - 2, 2 - ジメチル - 1 - ((2 - (メチルオキシ) エチル) オキシ) プロピル) - 2' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) ジメチルシラン (83.11A 又は 83.11B)。23℃の、66.32H 又は 66.32I (0.05 g、0.1 mmol) の DMF (1 mL) 攪拌溶液に、1 - ブロモ - 2 - メトキシエタン (0.02 g、0.1 mmol) (Aldrich から市販)、続いて水素化ナトリウム (0.004 g、0.1 mmol) を添加した。反応物を 60℃で 17 時間攪拌した。次に、反応物を水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0 ~ 5% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 83.11A 又は 83.11B (0.046 g、92%) を得た。

40

【1959】

【化 6 9 1】



10

【1960】

4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチル-1-((2-(メチルオキシ)エチル)オキシ)プロピル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチル-1-((2-(メチルオキシ)エチル)オキシ)プロピル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル(83.11C又は83.11D)。0℃の、83.11A又は83.11B(0.046g、0.100mmol)のDCM(1.00mL)及びDMF(0.0077mL)攪拌溶液に、塩化チオニル(0.015mL、0.20mmol)を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。次に、反応物を真空中で濃縮した。次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~5%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として83.11C又は83.11D(0.033g、収率91%)を得た。

20

30

【1961】

((3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチル-1-((2-(メチルオキシ)エチル)オキシ)プロピル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は((3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチル-1-((2-(メチルオキシ)エチル)オキシ)プロピル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は((3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチル-1-((2-(メチルオキシ)エチル)オキシ)プロピル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は((3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチル-1-((2-(メチルオキシ)エチル)オキシ)プロピル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸(83.11)。実施例66.6に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して(83.11B及び83.11C又はOD-カラムから66.32Eのキラル分離からピーク2に由来する83.11Dを用いて、本明細書に記載)、83.11E又は83.11F(0.0287g、2段階の収率54%)を得た。MS ESI(neg.)m/e:551.2(M-H)⁺。

40

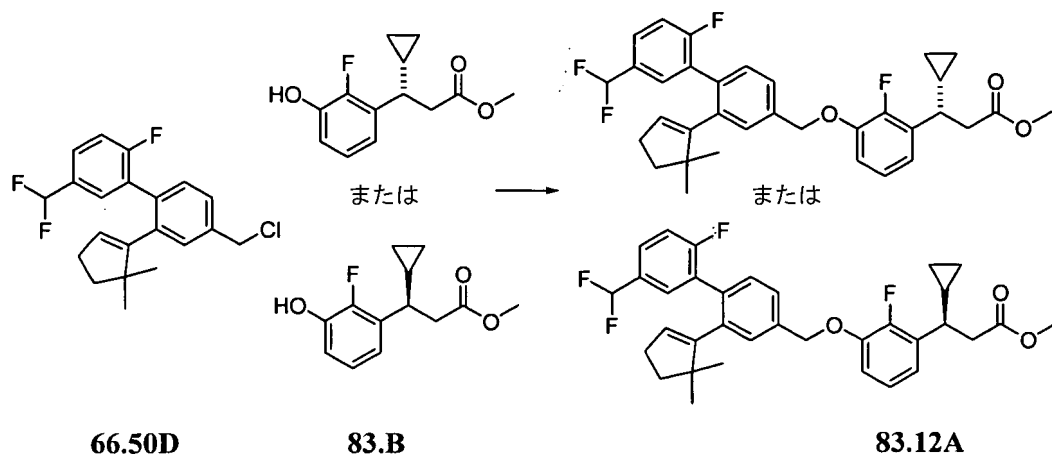
【1962】

(実施例83.12)

50

【1963】

【化692】



10

【1964】

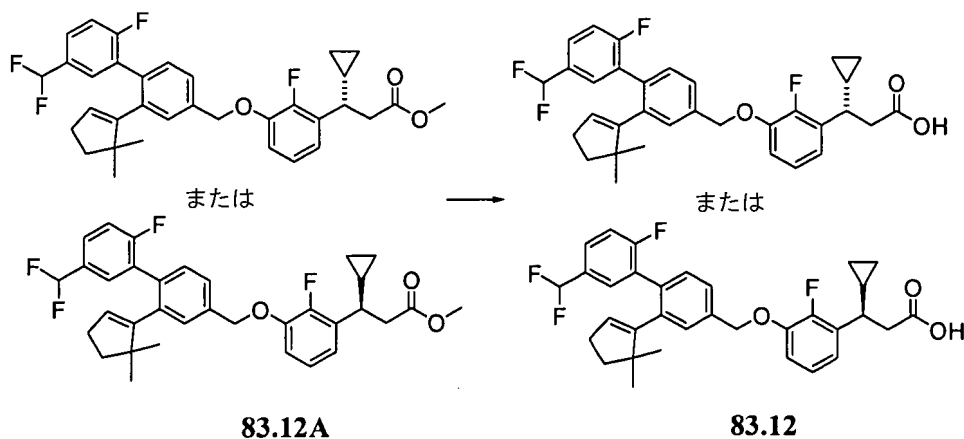
メチル (3S) - 3-シクロプロピル-3- (3- ((5'- (ジフルオロメチル) - 2- (5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル) - 2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) - 2-フルオロフェニル) プロパノエート
又はメチル (3R) - 3-シクロプロピル-3- (3- ((5'- (ジフルオロメチル) - 2- (5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル) - 2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) - 2-フルオロフェニル) プロパノエート (83.12A)。1.00 mL の無水DMF中の83.B (0.0322 g、0.135 mmol) を収容しているバイアルに、炭酸セシウム (0.0568 g、0.174 mmol) を添加した。混合物を室温で10分間攪拌し、次いで66.50D (0.0551 g、0.151 mmol) を添加した。22時間後、反応物を水で希釈し、次いで、EtOAcで5回抽出した。次いで、まとめた有機層を塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。固体を濾し取り、溶媒を濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~10% EtOAc/ヘキサン)、83.12A (62.5 mg、収率82%) を得た。MS ESI (pos.) m/e: 583.9 (M+H₂O)⁺。

20

30

【1965】

【化693】



40

【1966】

(3S) - 3-シクロプロピル-3- (3- ((5'- (ジフルオロメチル) - 2- (5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル) - 2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) - 2-フルオロフェニル) プロパン酸又は (3R

50

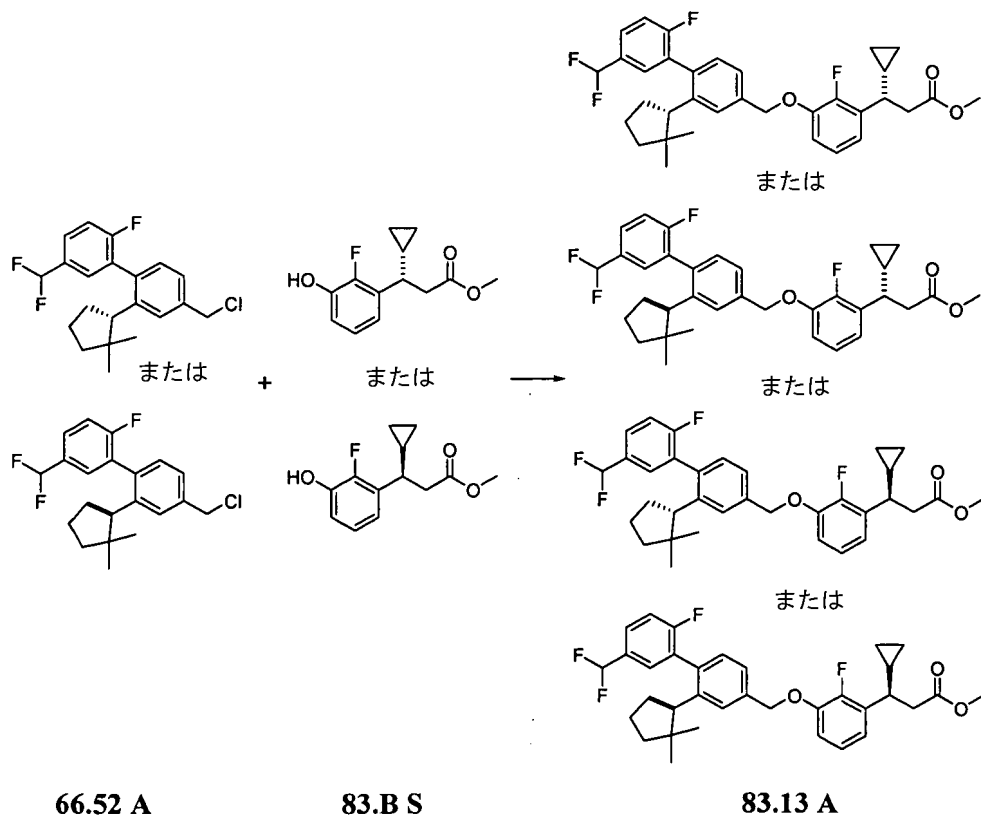
)-3-シクロプロピル-3-(3-((5'-(ジフルオロメチル)-2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸(83.12)。2 M NaOH(0.5 mL、1.00 mmol)、THF(1 mL)、及びMeOH(1 mL)のプレミックス溶液を、83.12 A(0.0625 g、0.110 mmol)を収容しているバイアルに添加した。この溶液を室温で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタした。24時間後、混合物を水で希釈し、1 Mの水性HCl溶液で酸性化し、次いで、EtOAcで5回抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~40% EtOAc/ヘキサン)、83.12(45.2 mg、収率74%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.44(3H, td, J=6.8, 1.2 Hz), 7.36(2H, m), 7.14(1H, t, J=9.0 Hz), 7.05(1H, m), 6.96(2H, m), 6.76(1H, t), 5.50(1H, s), 5.17(2H, s), 2.86(2H, d, J=7.4 Hz), 2.69(1H, ddd, J=10.0, 7.4, 7.2 Hz), 2.23(2H, td, J=7.0, 2.3 Hz), 1.64(2H, t, J=7.0 Hz), 1.22(1H, m), 0.84(6H, s), 0.65(1H, m), 0.46(1H, m), 0.33(1H, dq, J=9.6, 4.8 Hz), 0.20(1H, dq, J=9.6, 4.9 Hz)。MS ESI(neg.) m/e: 550.9 (M-H)⁺。

【1967】

(実施例83.13)

【1968】

【化694】



【1969】

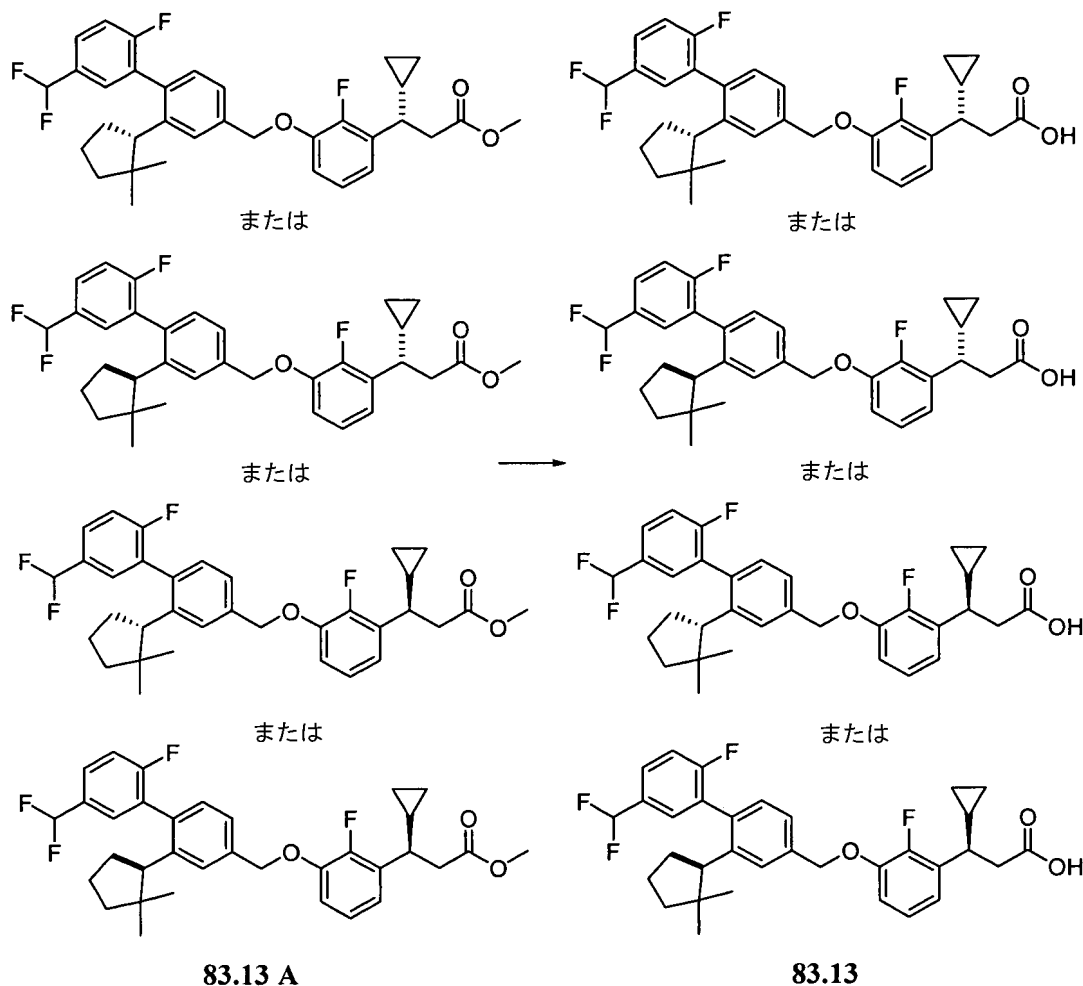
メチル(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((5'-(ジフルオロメチル)-2-(1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパノエート又はメチル(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((5'-(ジフルオロメチル)-2

ー（（1 S）-2，2-ジメチルシクロペンチル）-2'-フルオロ-1，1'-ビフェニル-4-イル）メチル）オキシ）-2-フルオロフェニル）プロパノエート又はメチル（3 R）-3-シクロプロピル-3-（（（5'-（ジフルオロメチル）-2-（（1 R）-2，2-ジメチルシクロペンチル）-2'-フルオロ-1，1'-ビフェニル-4-イル）メチル）オキシ）-2-フルオロフェニル）プロパノエート又はメチル（3 R）-3-シクロプロピル-3-（（（5'-（ジフルオロメチル）-2-（（1 S）-2，2-ジメチルシクロペンチル）-2'-フルオロ-1，1'-ビフェニル-4-イル）メチル）オキシ）-2-フルオロフェニル）プロパノエート（83.13 A）。

1. 00 mLの無水DMF中の83. B（0.0371 g、0.156 mmol）を収容しているバイアルに、炭酸セシウム（0.0622 g、0.191 mmol）を添加した。混合物を室温で10分間攪拌し、次いで66.52 A（0.0623 g、0.170 mmol）を添加した。22時間後、反応物を水で希釈し、次いで、EtOAcで5回抽出した。次いで、まとめた有機層を塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。固体を濾し取り、溶媒を濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して（0～10% EtOAc／ヘキサン）、83.13 A（78.5 mg、89%収率）を得た。MS ESI（pos.）m/e：586.0（M+H₂O）⁺

【 1 9 7 0 】

【化 6 9 5】



【 1 9 7 1 】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((5'-(ジフルオロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3S)-3-

ーシクロプロピル-3-(3-(5'-ジフルオロメチル)-2-(1S)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-(5'-ジフルオロメチル)-2-(1R)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-(5'-ジフルオロメチル)-2-(1S)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸(83.13)。2M NaOH(0.5mL、1.00mmol)、THF(1mL)、及びMeOH(1mL)のプレミックス溶液を、83.13A(0.0785g、0.138mmol)を収容しているバイアルに添加した。この溶液を室温で攪拌し、TLC及びLC-MSによりモニタした。24時間後、混合物を水で希釈し、1Mの水性HCl溶液で酸性化し、次いで、EtOAcで5回抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、45分にわたって30~90%の溶媒B(アセトニトリル中0.1%のTFA)を用いて、逆相HPLCにより精製して、83.13を得、これを凍結乾燥した(39.6mg、収率52%)。MS ESI(neg.)m/e: 553.0 (M-H)⁺。

10

【1972】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-(2-(5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-(2-(5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸(83.14)。MS ESI(pos.)m/e: 550.3 (M+H₂O)⁺、555.3 (M+Na)⁺。

20

【1973】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-(2-(2, 2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-(2-(2, 2-ジメチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸(83.15)。MS ESI(pos.)m/e: 526.3 (M+H₂O)⁺、531.2 (M+Na)⁺。

30

【1974】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-(2-(5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2', 5-ジフルオロ-5'-メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-(2-(5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2', 5-ジフルオロ-5'-メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸(83.16)。MS ESI(pos.)m/e: 568.3 (M+H₂O)⁺、573.3 (M+Na)⁺。

40

【1975】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-(2-(1R)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-(2-(1S)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-(2-(1R)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5

50

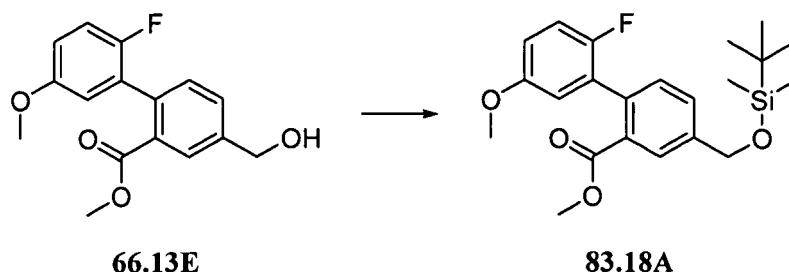
’-(メチルオキシ)-1,1’-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2’-フルオロ-5’-(メチルオキシ)-1,1’-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸(83.17)。MS ESI(neg.)m/e:533.2(M-H)⁺。

【1976】

(実施例83.18)

【1977】

【化696】

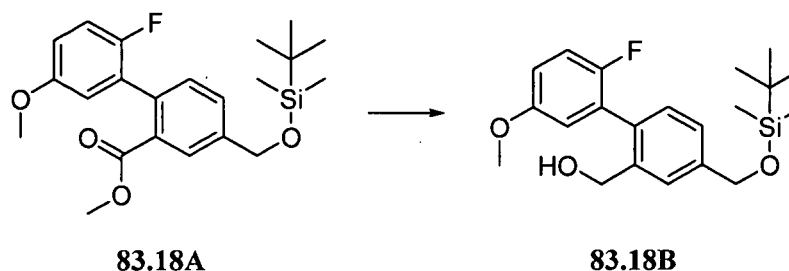


【1978】

メチル4-(((1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-2’-フルオロ-5’-(メチルオキシ)-1,1’-ビフェニル-2-カルボキシレート(83.18A)。50mLの丸底フラスコに、66.13E(1.19g、4.1mmol)、t-ブチルジメチルクロシラン(Aldrichから市販)(0.68g、4.5mmol)、DMF(4mL)、及びイミダゾール(0.70g、10mmol)を充填した。混合物を25℃で一晩攪拌し、次いでヘキサンで希釈した。有機相を1NのHCl、水、及び塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して、無色の油として83.18A(1.6g、収率96%)を得た。それにより得られた生成物を更に精製することなく用いた。

【1979】

【化697】



【1980】

(4-(((1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-2’-フルオロ-5’-(メチルオキシ)-1,1’-ビフェニル-2-イル)メタノール(83.18B)。100mLの丸底フラスコに、83.18A(0.82g、2.0mmol)及びTHF(10mL)を充填した。この溶液に、LAH(THF中1.0M)(Aldrichから入手可能)(2.0mL、2.0mmol)を室温で滴下した。混合物を10分間攪拌し、水性ロッシェル塩でクエンチし、EtOAcで希釈した。有機相を水及び塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、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により精製して(0~25% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として83.18B(0.73g、収率96%)を得た。

【1981】

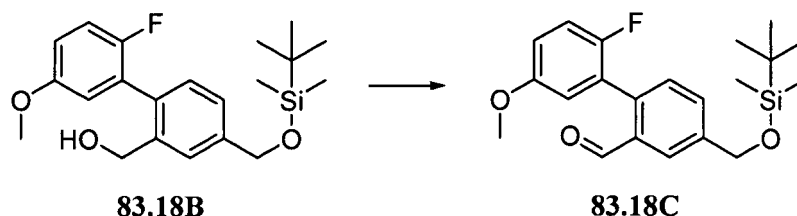
10

20

30

40

【化 6 9 8】

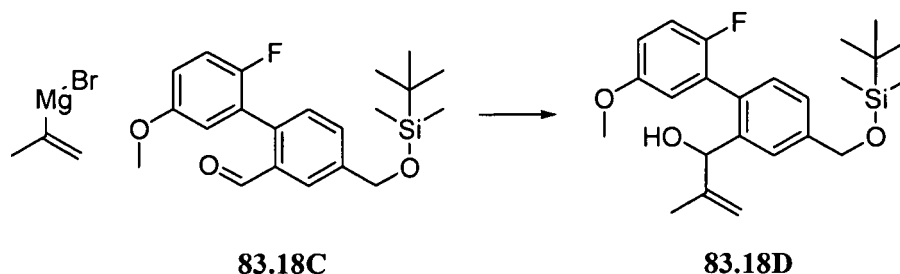


【1 9 8 2】

4-((1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリルオキシ)メチル-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-カルバルデヒド(83.18C)。200mLの丸底フラスコに、83.18B(1.21g、3.21mmol)、DCM(9mL)、ヨードベンゼンジアセテート(Aldrichから入手可能)(1.24g、3.86mmol)、及びTEMPO(Aldrichから入手可能)(0.0502g、0.321mmol)を充填した。溶液を室温で2時間攪拌し、EtOAcで希釈した。有機相を飽和水性NaHCO₃、飽和水性Na₂S₂O₃、及び塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、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により精製して(0~5% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として83.18C(1.05g、収率87%)を得た。

【1 9 8 3】

【化 6 9 9】

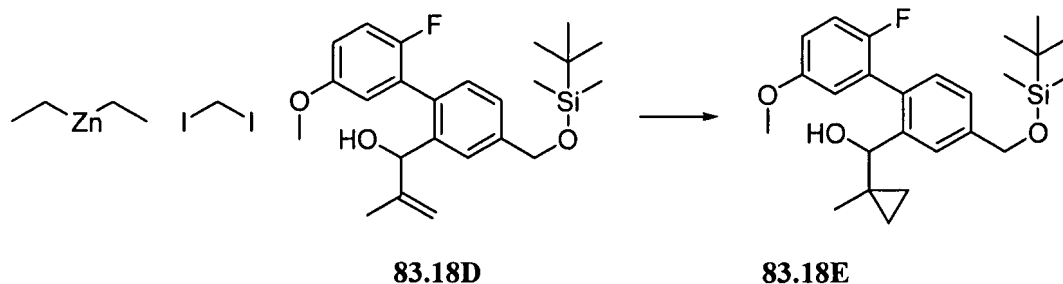


【1 9 8 4】

1-(4-((1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリルオキシ)メチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2-メチル-2-プロペン-1-オール(83.18D)。250mLの丸底フラスコに、83.18C(1.05g、2.80mmol)及びTHF(15mL)を充填し、N₂下で-78℃に冷却した。冷溶液に、イソプロペニルマグネシウムブロミド(THF中0.5M)(Aldrichから入手可能)(11.2mL、5.61mmol)を滴下した。混合物を-78℃で30分間攪拌した。冷却浴を取り除き、混合物を周囲温度で30分間攪拌した。反応を飽和水性NH₄Clでクエンチし、EtOAcで希釈した。有機相を水及び塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、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により精製して(0~15% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として83.18D(1.05g、収率90%)を得た。

【1 9 8 5】

【化 7 0 0】



10

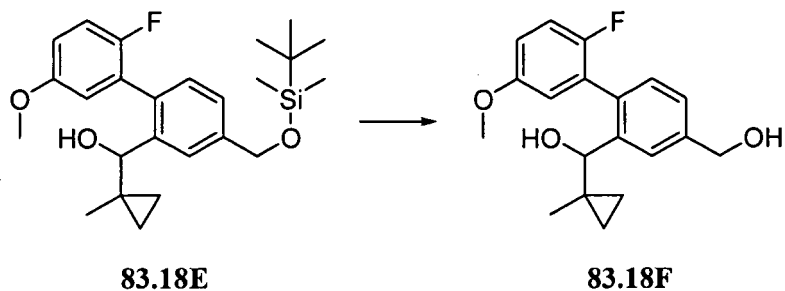
【1986】

(4-(1,1-ジメチルエチル)(ジメチルシリル)オキシ)メチル-2'-フルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル(1-メチルシクロプロピル)メタノール(83.18E)。100mLの丸底フラスコに、83.18D(0.92g、2.2mmol)、DCM(22mL)、及びジヨードメタン(Aldrichから入手可能)(0.27mL、3.3mmol)を充填し、N₂下で0℃に冷却した。冷溶液に、ジエチル亜鉛(ヘプタン中1.0M)(Aldrichから入手可能)(3.3mL、3.3mmol)を素早く滴下した。無色の混合物を5分間攪拌した。冷却浴を取り除き、混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応を飽和水性NH₄Clでクエンチし、EtOAcで希釈した。有機相を1M Na₂S₂O₃及び塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、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により精製して(0~15% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として83.18E(0.81g、85%)を得た。

20

【1987】

【化 7 0 1】



30

【1988】

(2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-2-イル)(1-メチルシクロプロピル)メタノール(83.18F)。200mLの丸底フラスコに、83.18E(0.80g、1.9mmol)、MeOH(10mL)、及びPPTS(0.047g、0.19mmol)を充填した。溶液を室温で一晩攪拌し、EtOAcで希釈した。有機相を水及び塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(20~55% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として83.18F(0.52g、88%)を得た。

40

【1989】

83.18F

83.18G および 83.18H

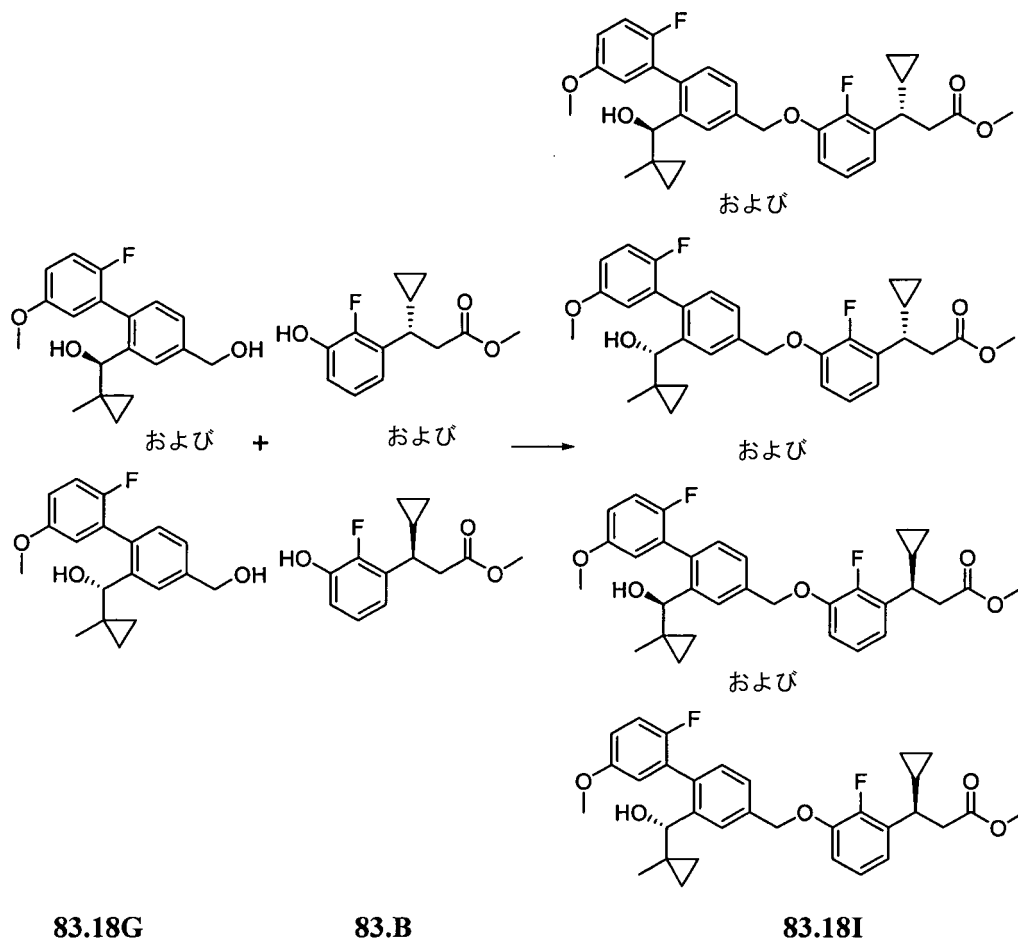
10

(R) - (2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-2-イル) (1-メチルシクロプロピル) メタノール及び (S) - (2'-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-2-イル) (1-メチルシクロプロピル) メタノール (83. 18 G及び83. 18 H)。ラセミ体 83. 18 F (0. 52 g、1. 6 mmol) を、キラル HPLC ににより分離して (Chiralcel OD カラム、5% IPA/ヘキサン、220 nm で検出)、無色の油として (溶出順に) 83. 18 G (0. 23 g、88% 収率、99% e. e.) 及び 83. 18 H (0. 23 g、88% 収率、99% e. e.) を得た。

20

【 1 9 9 1 】

【化 7 0 3】

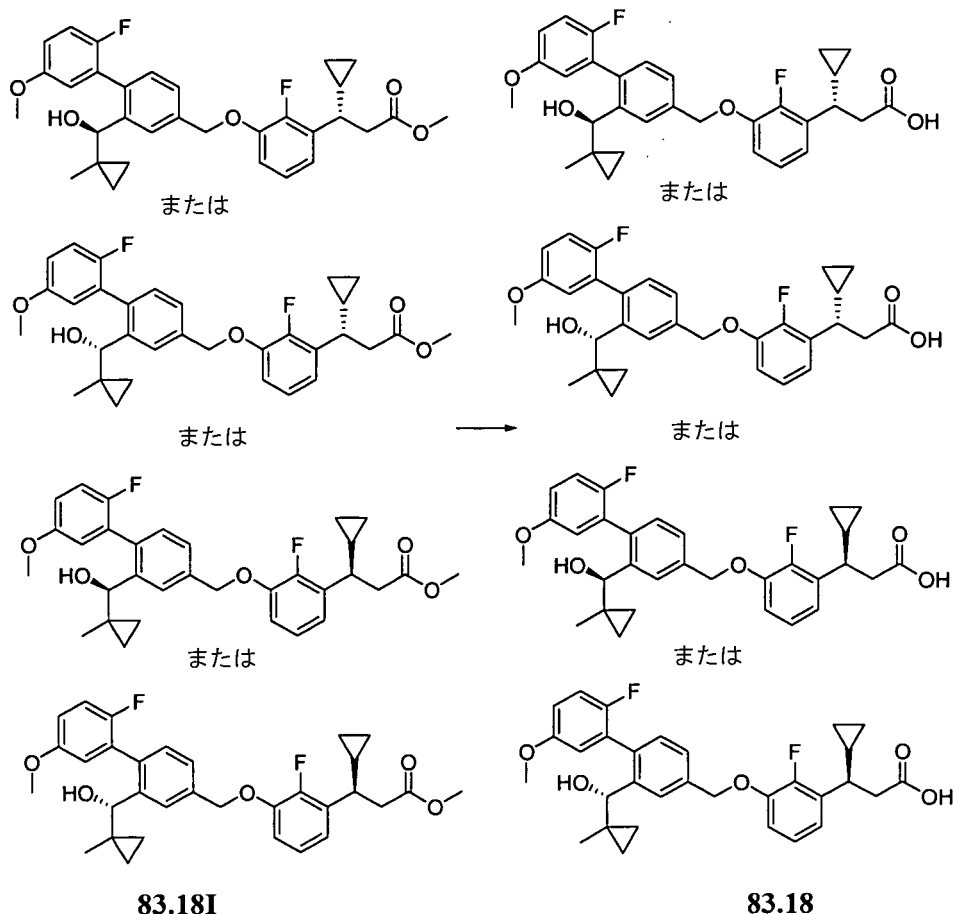


【1992】

メチル (3S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロ - 3 - (((2' - フルオロ - 2 - ((R) - ヒドロキシ (1 - メチルシクロプロピル) メチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロ - 3 - (((2' - フルオロ - 2 - ((S) - ヒドロキシ (1 - メチルシクロプロピル) メチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロ - 3 - (((2' - フルオロ - 2 - ((R) - ヒドロキシ (1 - メチルシクロプロピル) メチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロ - 3 - (((2' - フルオロ - 2 - ((S) - ヒドロキシ (1 - メチルシクロプロピル) メチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート (83.18I)。ねじ口バイアルに、83.B (0.075 g、0.31 mmol)、83.18G (0.100 g、0.31 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.12 g、0.47 mmol)、及び THF (1.8 mL) を充填した。溶液に、ジエチルアゾジカルボキシレート (0.075 mL、0.47 mmol) を室温で滴下した。混合物を1時間攪拌し、塩水で希釈し、EtOAc で抽出した。まとめた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、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により精製して (0~25% EtOAc / ヘキサン)、無色の油として83.18I (0.122 g、収率72%) を得た。

【1993】

【化 7 0 4】



10

20

【1994】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-((2'-フルオロ-2-((1R)-ヒドロキシ(1-メチルシクロプロピル)メチル)-5'-((メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-((2'-フルオロ-2-((1S)-ヒドロキシ(1-メチルシクロプロピル)メチル)-5'-((メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-((2'-フルオロ-2-((1R)-ヒドロキシ(1-メチルシクロプロピル)メチル)-5'-((メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-((2'-フルオロ-2-((1S)-ヒドロキシ(1-メチルシクロプロピル)メチル)-5'-((メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(83.18)。ねじロバイアルに、83.18I(0.021g、0.039mmol)、2:1 THF/MeOH(1.5mL)、及び1N LiOH(0.50mL、0.50mmol)を充填した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮し、わずかに過剰な1N HClでクエンチし、EtOAcで抽出した。まとめた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、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により精製して(0~40% EtOAc/ヘキサン)、白色固体として83.18(0.0184g、収率90%)を得た。MS ESI(neg.) m/e: 521.2 (M-H)⁺。

30

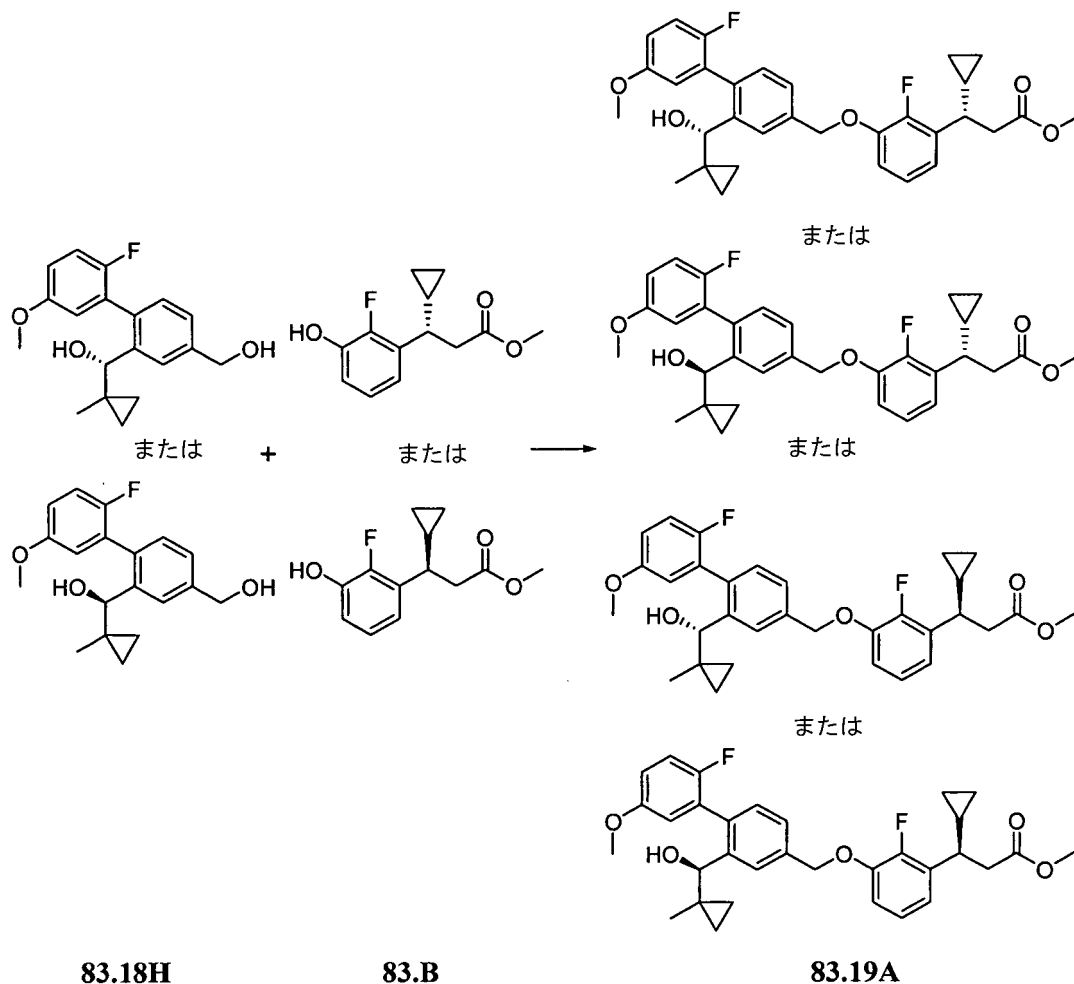
40

【1995】

(実施例 83.19)

【1996】

【化 7 0 5】

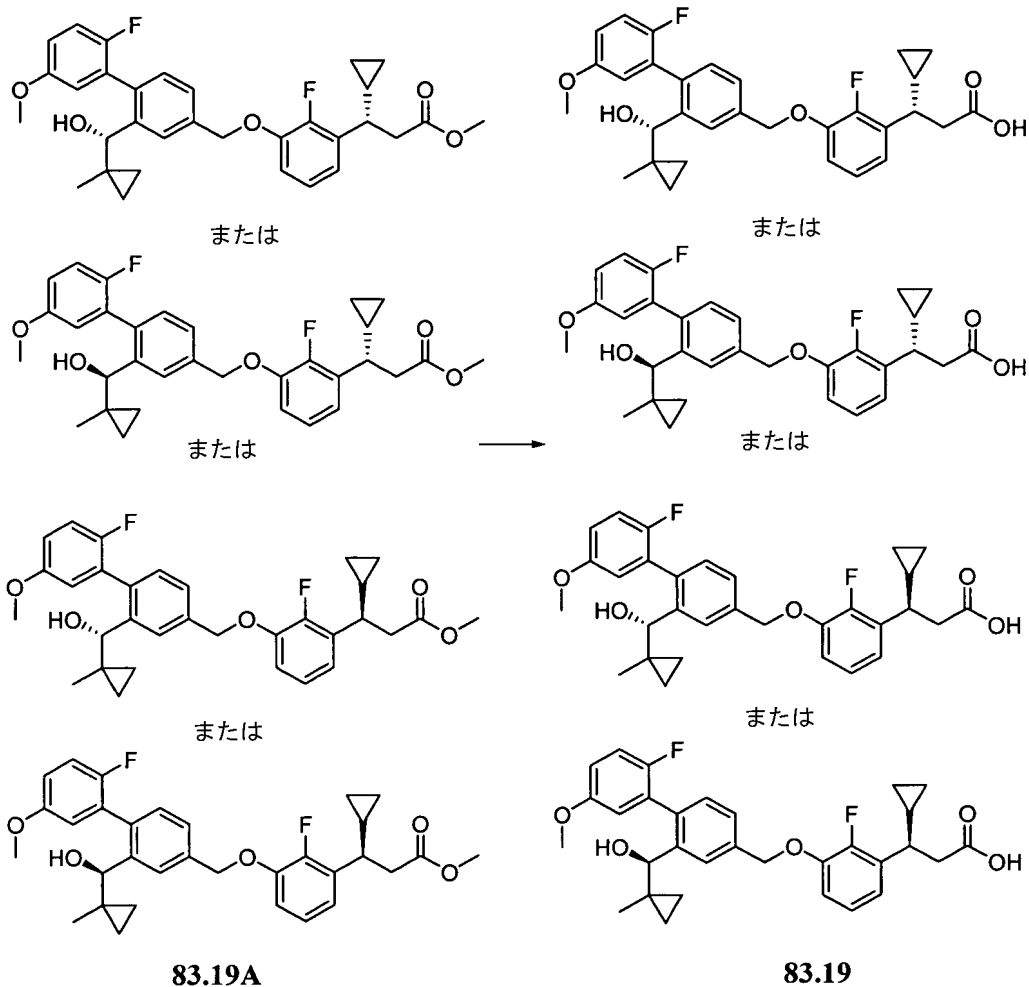


【1997】

メチル (3S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロ - 3 - (((2' - フルオ
 ロ - 2 - ((S) - ヒドロキシ (1 - メチルシクロプロピル) メチル) - 5' - (メチル
 オキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエー
 ト又はメチル (3S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロ - 3 - (((2' - フ
 ルオロ - 2 - ((R) - ヒドロキシ (1 - メチルシクロプロピル) メチル) - 5' - (メ
 チルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロ
 パノエート又はメチル (3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロ - 3 - (((2'
 - フルオロ - 2 - ((S) - ヒドロキシ (1 - メチルシクロプロピル) メチル) - 5' -
 (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロ
 パノエート又はメチル (3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロ - 3 - (((2'
 - フルオロ - 2 - ((R) - ヒドロキシ (1 - メチルシクロプロピル) メチル) - 5' -
 (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル)
 プロパノエート (83.19A)。実施例 83.18 に記載の方法と類似の方法に従って
 、83.18H 及び 83.B から 83.19A を調製した。

【1998】

【化 7 0 6】



【1999】

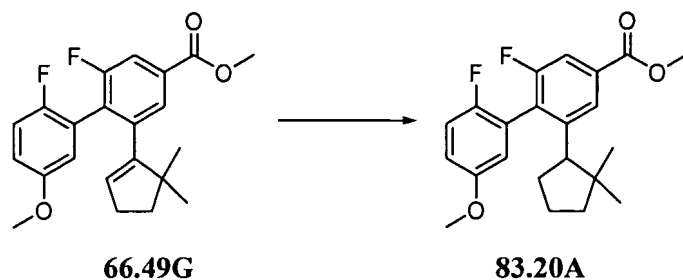
(3S)-3-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-((2'-フルオロ-2-(1S)-ヒドロキシ(1-メチルシクロプロピル)メチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-((2'-フルオロ-2-(1R)-ヒドロキシ(1-メチルシクロプロピル)メチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-((2'-フルオロ-2-(1S)-ヒドロキシ(1-メチルシクロプロピル)メチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-((2'-フルオロ-2-(1R)-ヒドロキシ(1-メチルシクロプロピル)メチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(83.19)。実施例83.18に記載の方法と類似の方法に従って、83.19Aから83.19を調製した。MS ESI(neg.) m/e: 521.2 (M-H)⁺。

【2000】

(実施例83.20)

【2001】

【化 707】



10

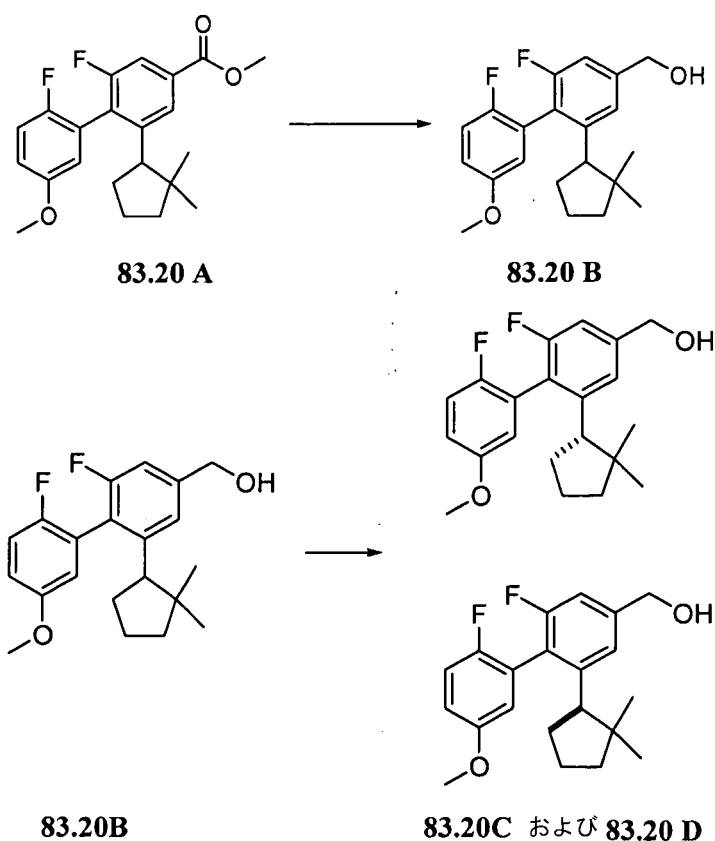
【2002】

メチル 2- (2, 2-ジメチルシクロペンチル) -2', 6-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (83.20A)。無水 MeOH (8 mL) 及び EtOAc (5 mL) 中の 66.49G (0.7168 g、1.925 mmol) を収容しているフラスコに、パラジウム (10 重量%、活性炭上) (0.2103 g、0.1976 mmol) を添加した。パージ後、混合物を室温にて水素雰囲気下で攪拌した。18.5 時間後、混合物を Celite を通して濾過した。濃縮した後、残留物を 83.20A (703.6 mg、収率 98%) であると同定した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.88 (1H, s), 7.65 (1H, dd, J=9.4, 1.6 Hz), 7.13 (2H, m), 6.96 (2H, m), 6.77 (1H, dd, J=5.5, 3.1 Hz), 3.95 (3H, s), 3.80 (3H, s), 2.76 (1H, ddd, J=10.3, 8.3, 1.8 Hz), 2.19 (1H, m), 2.08 (1H, m), 1.91 (1H, m), 1.75 (2H, m), 1.45 (1H, m), 0.78 (3H, s), 0.64 (3H, s)。

20

【2003】

【化 708】



30

40

【2004】

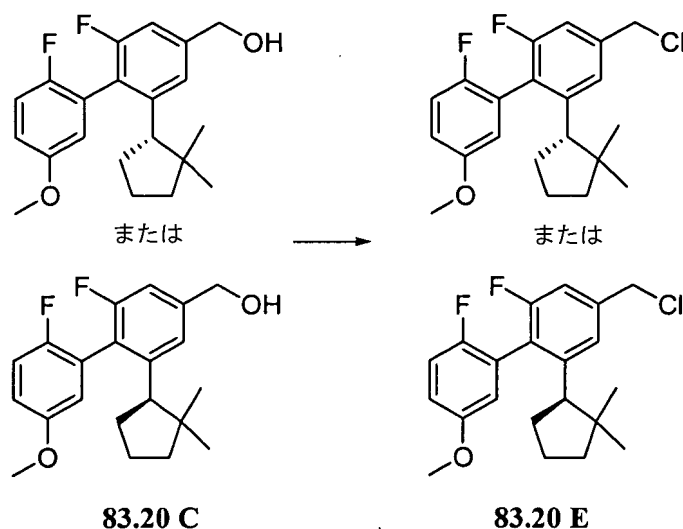
(2- (2, 2-ジメチルシクロペンチル) -2', 6-ジフルオロ-5'-(メチル

50

オキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メタノール (83.20B)。0℃の、83.20A (0.7036g、1.879mmol) の無水THF (15mL) 冷溶液に、LAH (THF中1.0M) (4mL、4.0mmol) を滴下した。添加が完了し次第、反応物を0℃に維持し、TLC及びLCMSによりモニタした。45分後、1NのNaOHを添加して、反応をクエンチした。ガスが発生した。得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた後、濾過し、濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した (SiO₂ ゲル60、0%~50% ヘキサン中EtOAcで溶出)。所望の生成物を含む画分をまとめ、濃縮して、83.20B (300.5mg、収率46%) として固化されている無色の油を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.16 (1H, s), 7.10 (2H, m), 6.92 (1H, m), 6.77 (1H, dd, J=5.9, 3.1Hz), 4.74 (2H, s), 3.81 (3H, m), 2.73 (1H, ddd, J=10.3, 8.3, 1.8Hz), 2.17 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.87 (1H, m), 1.73 (3H, m), 1.42 (1H, m), 0.78 (3H, s), 0.64 (3H, s)。83.20Bのキラル分離をChiracel-OJ (ヘキサン中2% IPA) 上で達成して、83.20C (ピーク1) 及び83.20D (ピーク2) を得た。両方の鏡像異性体を用いて実施例の化合物を合成したところ、両方の鏡像異性体から活性のある化合物が得られた。

【2005】

【化709】



【2006】

4 - (クロロメチル) - 2 - ((1S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2', 6 - ジフルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル又は4 - (クロロメチル) - 2 - ((1R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2', 6 - ジフルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル (83.20E)。83.20C (0.1171g、0.338mmol) の無水DCM (4.5mL) 及び無水DMF (0.03mL) 溶液に、0℃で塩化チオニル (0.05mL、0.685mmol) を添加した。得られた溶液を室温に加熱し、TLC及びLC-MSによりモニタした。19時間後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~5% EtOAc / ヘキサン)、83.20E (99.7mg、収率81%) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.18 (1H, d, J=1.6Hz), 7.13 (2H, m), 6.95 (1H, m), 6.77 (1H, dd, J=5.9, 3.1Hz), 4.68 (2H, m), 3.84 (3H, m), 2.73 (1H, ddd, J=10.3, 8.3, 1.8Hz), 2.18 (1H, m), 2.01 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.73 (3H, m), 1.44 (1H, m), 0.7

8 (3H, s), 0.64 (3H, s)。

【2007】

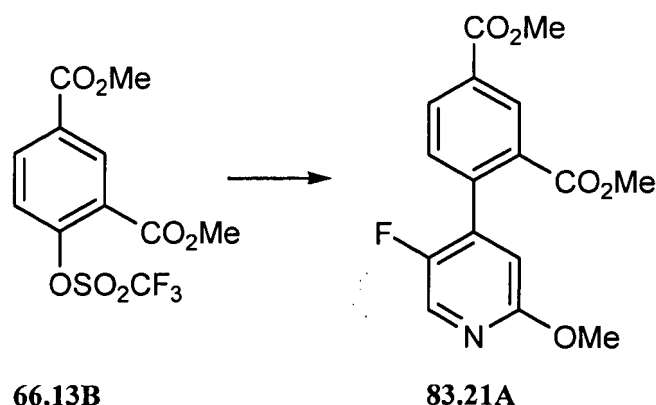
(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',6-ジフルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',6-ジフルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',6-ジフルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',6-ジフルオロ-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸(83.20)。実施例66.6に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して(83.B及びOJカラム上でラセミアルコール83.20Cのキラル分離からピーク1に由来する83.20Eを用いて)、83.20(42.5 mg、収率92%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.23(1H, d, J=0.8Hz), 7.17(3H, m), 6.94(3H, m), 6.78(1H, dd, J=5.9, 3.1Hz), 5.19(2H, m), 3.79(3H, s), 2.86(2H, d, J=7.4Hz), 2.79(2H, m), 2.18(1H, m), 2.02(1H, m), 1.86(1H, m), 1.72(1H, m), 1.53(1H, ddd, J=12.7, 8.2, 4.9Hz), 1.42(2H, m), 1.20(1H, m), 0.73(3H, s), 0.67(4H, m), 0.48(1H, m), 0.34(1H, dq, J=9.6, 4.9Hz), 0.25(1H, m)。MS ESI(neg.) m/e: 551.2 (M-H)⁺。

【2008】

(実施例83.21)

【2009】

【化710】



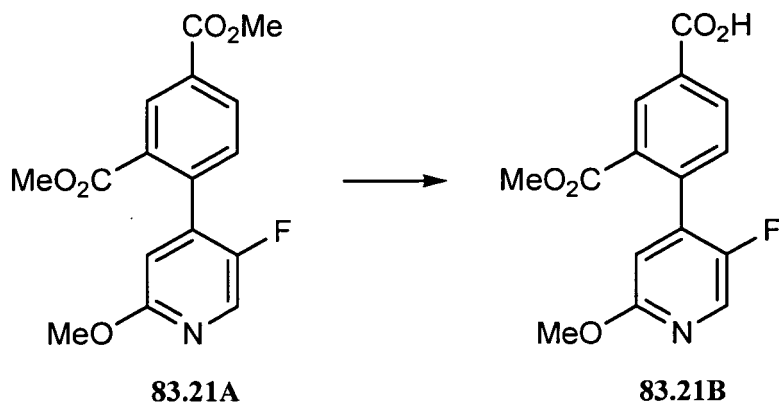
【2010】

ジメチル4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)-1,3-ベンゼンジカルボキシレート(83.21A)。23℃の、66.13B(1.00g、2.9mmol)のDMF(12mL)攪拌溶液に、5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イルボロン酸(0.75g、4.4mmol)(Asymchemから市販)、炭酸カリウム(1.2g、8.8mmol)、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.24g、0.20mmol)を添加した。混合物を90℃に加熱した。次いで反応混合物を17時間攪拌し、次いで室温に冷却し、反応物を塩水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を

減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して（0～30% ヘキサン中 EtOAc）、無色の固体として 83.21A（0.860 g、収率 92%）を得た。

【2011】

【化711】



10

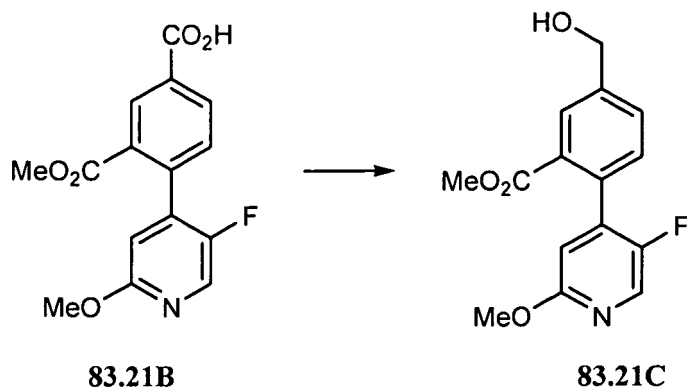
【2012】

4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)-3-((メチルオキシ)カルボニル)安息香酸 (83.21B)。0℃の、83.21A（0.860 g、2.7 mmol）の THF（7.00 mL）及び MeOH（7.00 mL）攪拌溶液に、水酸化カリウム（1.5 mL、3.0 mmol）をゆっくりと添加して、温度を 6℃未満に維持した。反応混合物を室温に加熱し、17時間攪拌した。その後、反応物を 1N HCl で酸性化し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、無色の固体として 83.21B（0.82 g、収率 100%）を得た。

20

【2013】

【化712】



30

【2014】

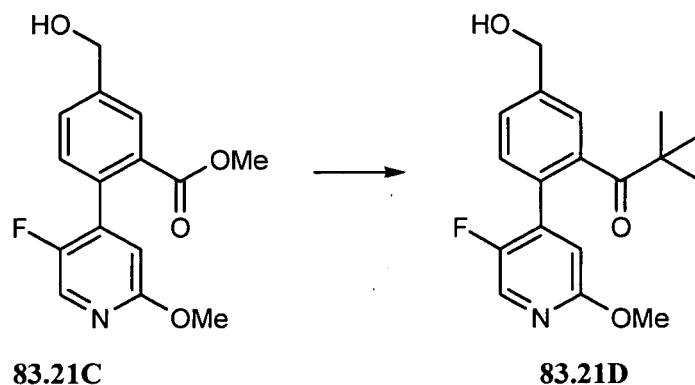
メチル 2-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-(ヒドロキシメチル)ピリジニル)-3-(メトキシカルボニル)安息香酸 (83.21C)。0℃の、4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-3-(メトキシカルボニル)安息香酸 83.21B（0.416 g、1 mmol）の THF（14 mL）攪拌溶液に、ボラン-THF（3 mL、3 mmol、1.0 M）を添加した。反応物を 23℃に加熱し、46時間攪拌した。次いで反応物を真空中で濃縮した。反応物を 1N HCl で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して（0～40% ヘキサン中 EtOAc）、無色の固体として 83.21C（0.307 g、収率 77%）を得た。

40

【2015】

50

【化 7 1 3】



10

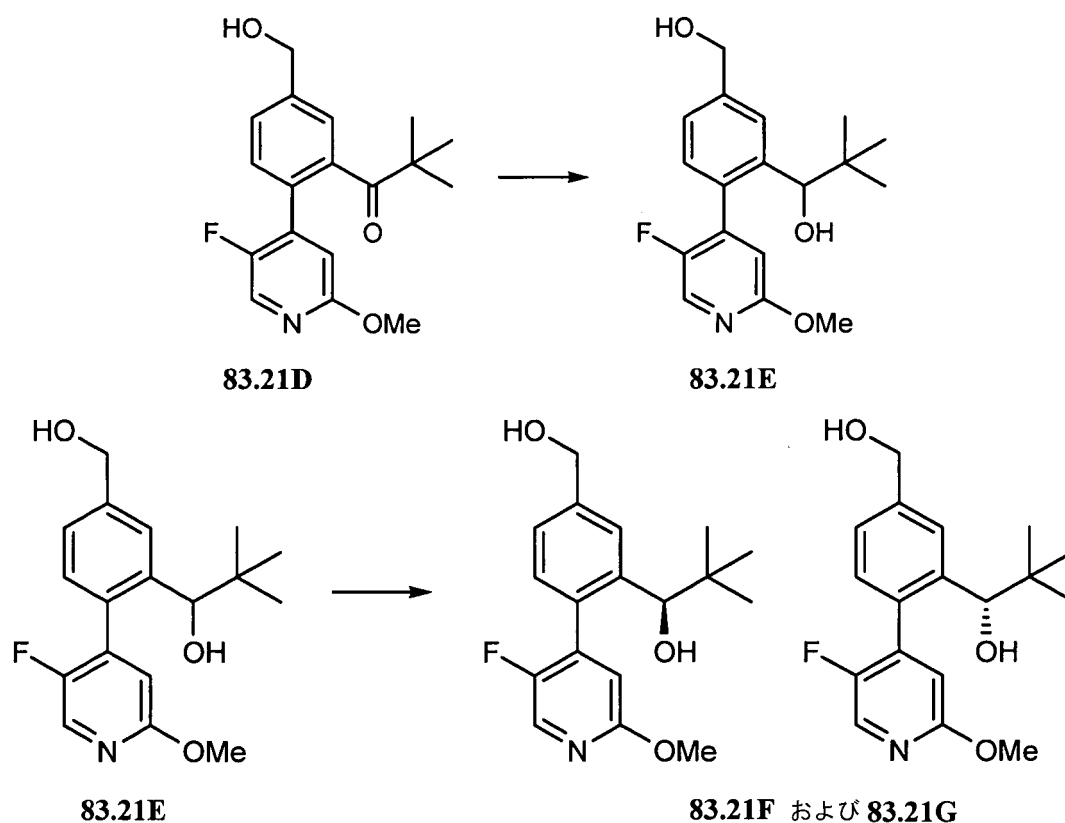
【2016】

1 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - (メチルオキシ) - 4 - ピリジニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1 - プロパノン (83.21D)。-78℃の、メチル 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ベンゾエート 83.21C (0.307 g、1 mmol) の THF (11 mL) 攪拌溶液に、*t*-ブチルリチウム (2 mL、3 mmol) を添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し、次いで塩化アンモニウムの飽和溶液でクエンチし、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0 ~ 40 % ヘキサン中 EtOAc)、無色の固体として 83.21D (0.28 g、収率 84 %) を得た。

20

【2017】

【化 7 1 4】



30

40

【2018】

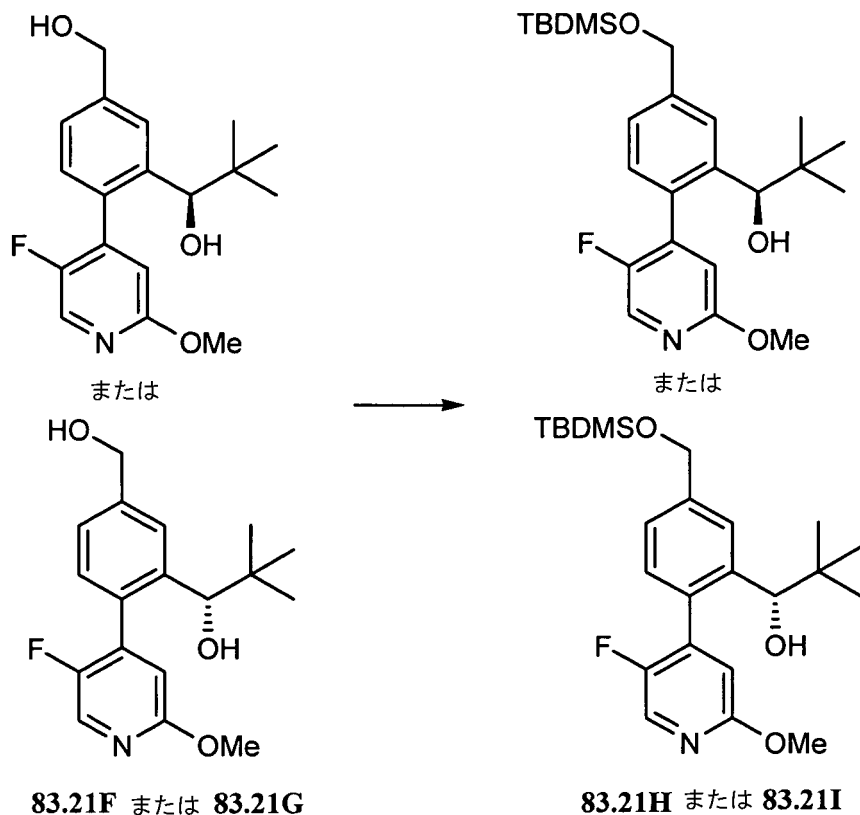
(1R) - 1 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - オール又は (1S) - 1 -

50

(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2, 2-ジメチルプロパン-1-オール(83.21F又は83.21G)。0℃の、1-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン 83.21D(0.130g、0.4mmol)のTHF(2mL)攪拌溶液に、LAH(0.6mL、0.6mmol、1.0M)を添加した。反応物を3時間攪拌した。次いで1N NaOH(水溶液)を添加して、反応混合物をクエンチした。反応物をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~20% ヘキサン中EtOAc)、無色の固体として83.21F及び83.21G(0.120g、収率92%)を得た。83.21Eのキラル分離をChiracel-OD(ヘキサン中4%IPA)上で達成して、83.21F(ピーク1-23.87分)及び83.21G(ピーク2-29.04分)を得た。両方の鏡像異性体を用いて実施例の化合物を合成したところ、両方の鏡像異性体から活性のある実施例の化合物が得られた。しかしながら、ピーク2に対応する鏡像異性体から最も活性の高い実施例の化合物が得られた。¹H NMRは、キラルシフト試薬の非存在下で異なるピークを有する化合物の混合物を示した。理論に縛られるものではないが、立体的妨害に起因するビフェニル環系周りの束縛回転がアトロプ異性体を導く可能性があると仮定される。

【2019】

【化715】



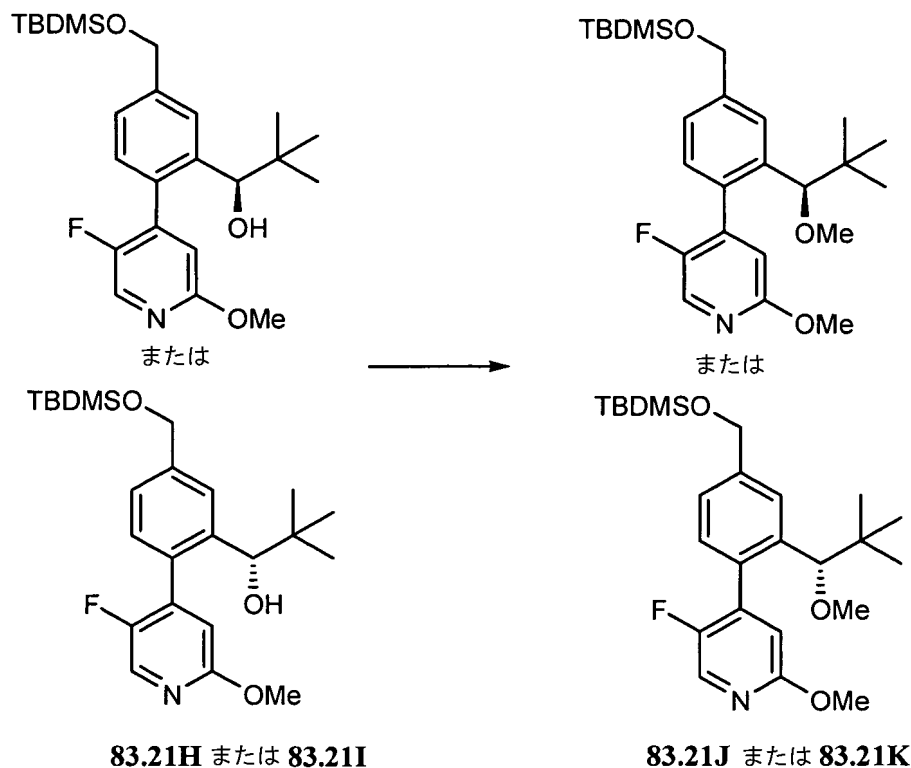
【2020】

(1R)-1-(5-(((1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-2-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)-2, 2-ジメチル-1-プロパノール又は(1S)-1-(5-(((1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-2-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)-2, 2-ジメチル-1-プロパノール(83.21H又は83.21I)。23℃の、83.21F又は83.21G(0.050g、0.2mmol)のDCM(2mL)攪拌溶液に、tert-ブチルジメチルシリル

クロリド (0.03 mL、0.2 mmol)、続いて TEA (0.03 mL、0.2 mmol) 及び DMAP (0.002 g、0.02 mmol) を添加した。次いで反応物を 24 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。反応物を EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~20% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 83.21H 又は 83.21I (0.062 g、収率 91%) を得た。

【2021】

【化716】

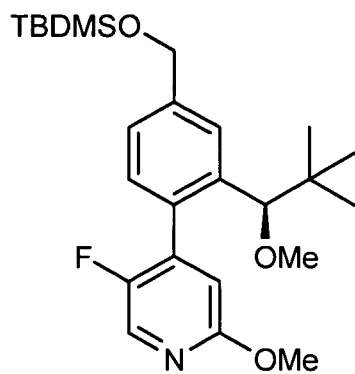


【2022】

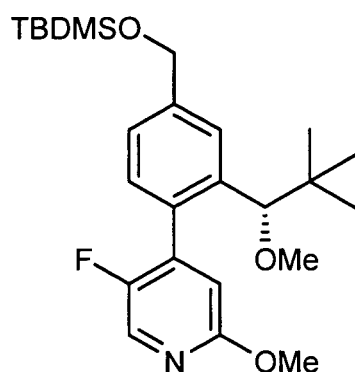
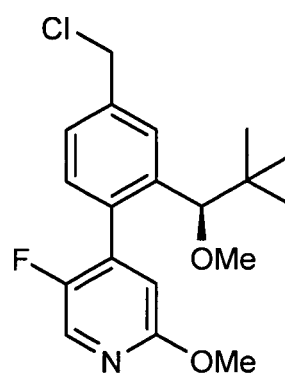
4-(4-((1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)フェニル)-5-フルオロ-2-(メチルオキシ)ピリジン又は4-(4-((1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)フェニル)-5-フルオロ-2-(メチルオキシ)ピリジン (83.21J 又は 83.21K)。23℃の、83.21H 又は 83.21I (0.062 g、0.14 mmol) の DMF (1.4 mL) 攪拌溶液に、ヨードメタン (0.018 mL、0.29 mmol)、続いて水素化ナトリウム (0.0069 g、0.29 mmol) を添加した。次いで反応物を 50℃で 15 時間攪拌し、水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~40% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 83.21J 又は 83.21K (0.047 g、73% 収率) を得た。

【2023】

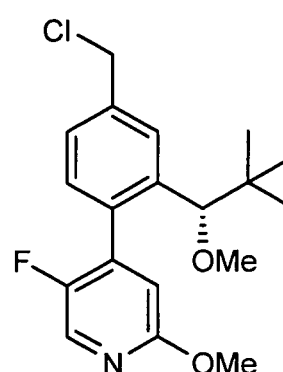
【化 7 1 7】



または

**83.21J または 83.21K**

または

**83.21L または 83.21M**

10

20

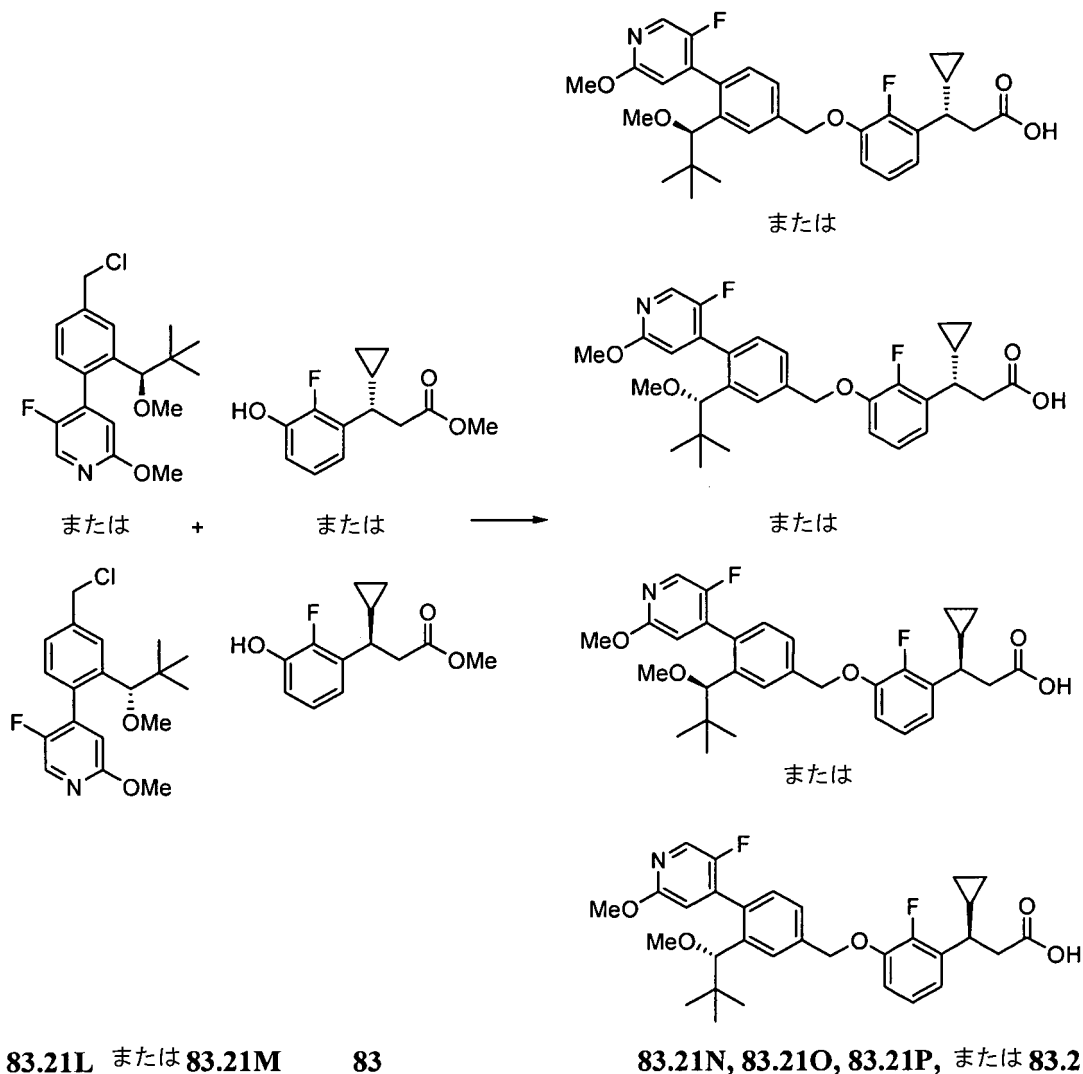
【2024】

4-(4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)フェニル)-5-フルオロ-2-(メチルオキシ)ピリジン又は4-(4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)フェニル)-5-フルオロ-2-(メチルオキシ)ピリジン(83.21L又は83.21M)。0℃の、83.21J又は83.21K(0.047g、0.10mmol)のDCM(1.0mL)及びDMF(0.0081mL)攪拌溶液に、塩化チオニル(0.015mL、0.21mmol)を添加した。次いで反応物を室温で1時間攪拌し、真空中で濃縮した。次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の固体として83.21L又は83.21M(0.032g、収率87%)を得た。

30

【2025】

【化 7 1 8】



【2026】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((3-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((3-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((3-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((3-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸(83.21N、83.21O、83.21P、又は83.21Q)。実施例66.6に類似の方式でアルキル化及びその後の加水分解を実施して(OD-カラムから83.21Eのキラル分離のピーク2から得られた化合物を用いて、本明細書に記載)、83.21N又は83.21O(0.0207g、2段階の収率40%)を得た。MS ESI (neg.) m/e: 538.3 (M-H)⁺。

【2027】

(実施例83.22)

10

20

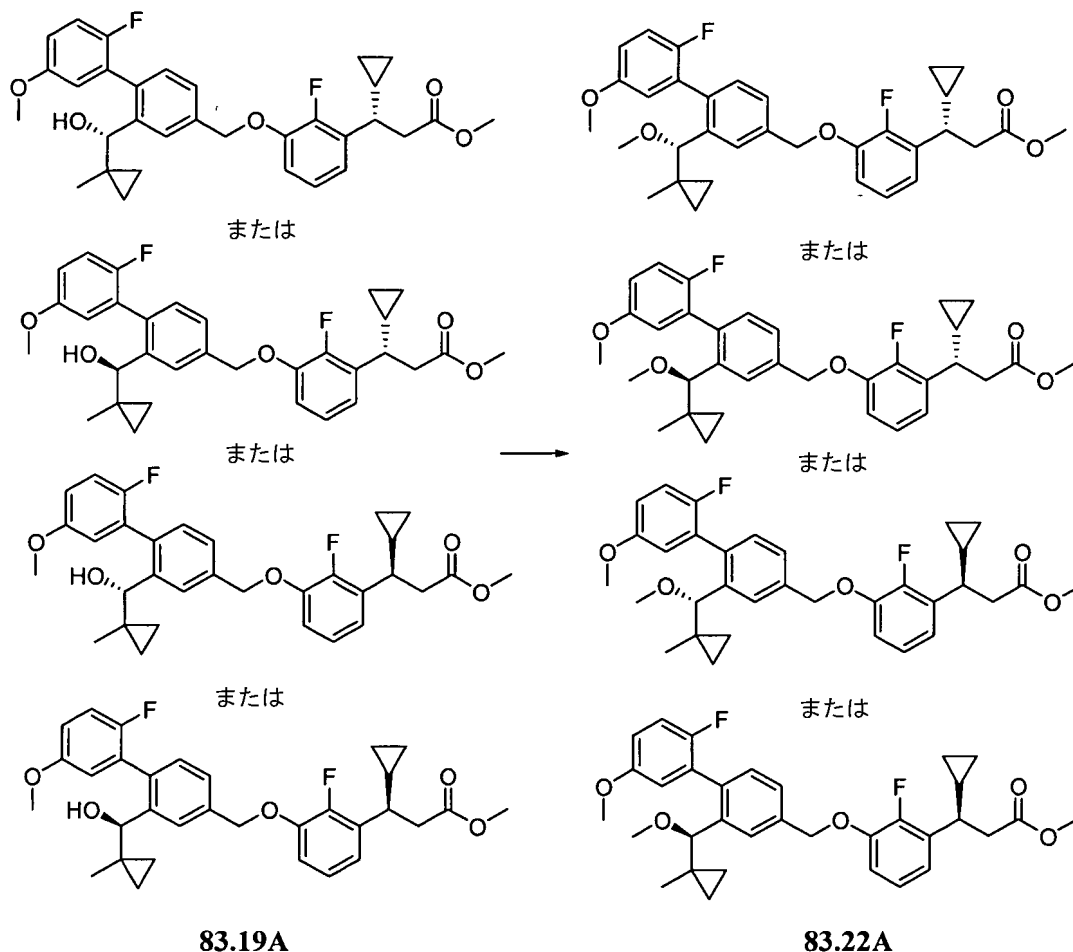
30

40

50

【2028】

【化719】

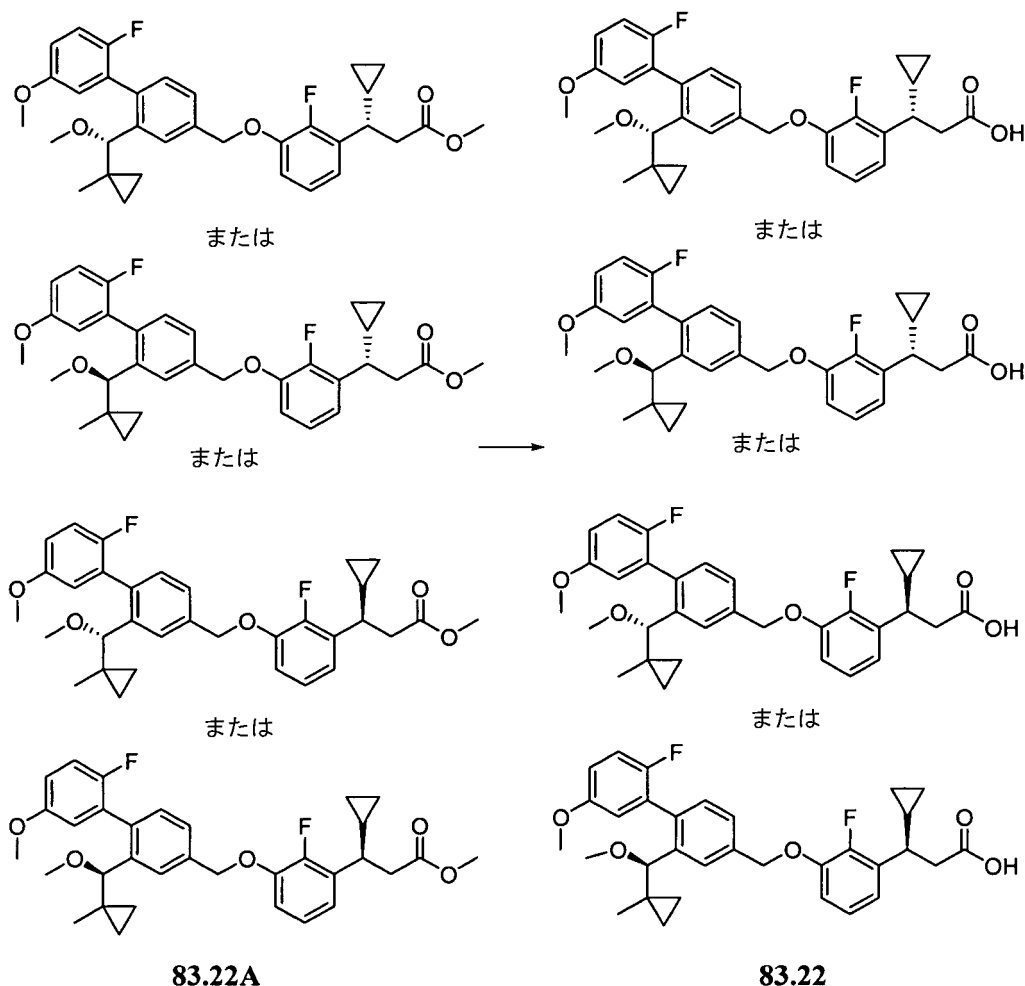


【2029】

メチル (3S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロ - 3 - ((2' - フルオロ - 2 - ((S) - (1 - メチルシクロプロピル) (メチルオキシ) メチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロ - 3 - ((2' - フルオロ - 2 - ((R) - (1 - メチルシクロプロピル) (メチルオキシ) メチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロ - 3 - ((2' - フルオロ - 2 - ((S) - (1 - メチルシクロプロピル) (メチルオキシ) メチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート又はメチル (3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロ - 3 - ((2' - フルオロ - 2 - ((R) - (1 - メチルシクロプロピル) (メチルオキシ) メチル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパノエート (83.22A)。ねじ口バイアルに、83.19A (0.039 g、0.073 mmol)、DMF (0.4 mL)、ヨードメタン (Aldrich から入手可能) (0.0091 mL、0.15 mmol)、及び水素化ナトリウム (60% 鉱物油分散液) (0.0052 g、0.13 mmol) を充填した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、飽和水性 NH₄Cl でクエンチし、EtOAc で抽出した。まとめた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~15% EtOAc / ヘキサン)、無色の油として 83.22A (0.0361 g、収率 90%) を得た。

【2030】

【化 7 2 0】



10

20

【2 0 3 1】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-((2'-フルオロ-2-((S)-1-メチルシクロプロピル)(メチルオキシ)メチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-((2'-フルオロ-2-((R)-1-メチルシクロプロピル)(メチルオキシ)メチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-((2'-フルオロ-2-((S)-1-メチルシクロプロピル)(メチルオキシ)メチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-((2'-フルオロ-2-((R)-1-メチルシクロプロピル)(メチルオキシ)メチル)-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(83.22)。実施例83.18に記載した方法と類似の方法に従って、83.22Aから実施例83.22を調製した。MS ESI(neg.) m/e: 535.2 (M-H)⁻。

30

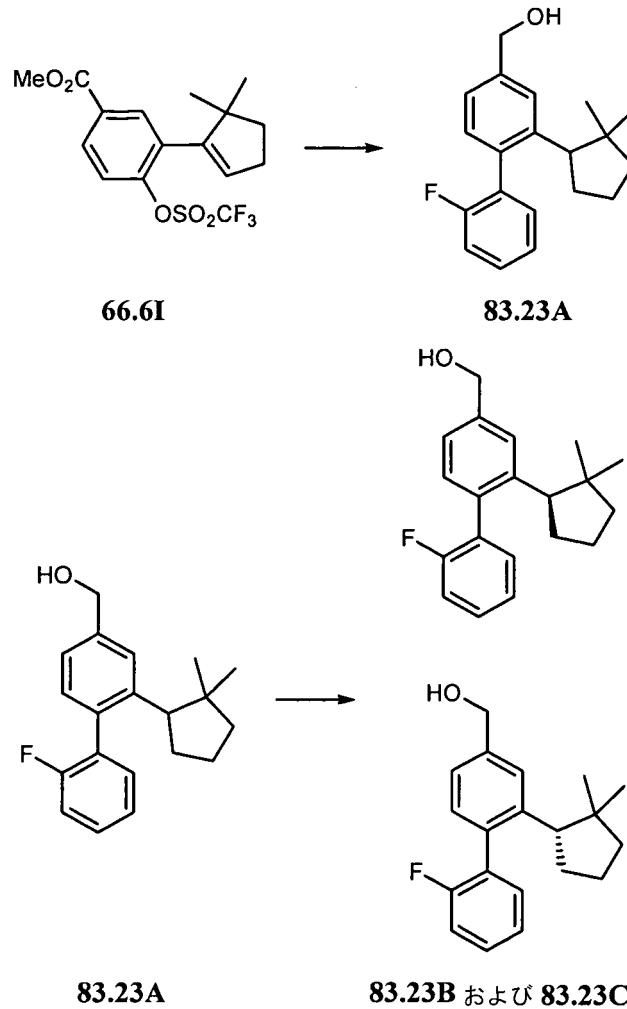
40

【2 0 3 2】

(実施例83.23)

【2 0 3 3】

【化 7 2 1】



10

20

【2034】

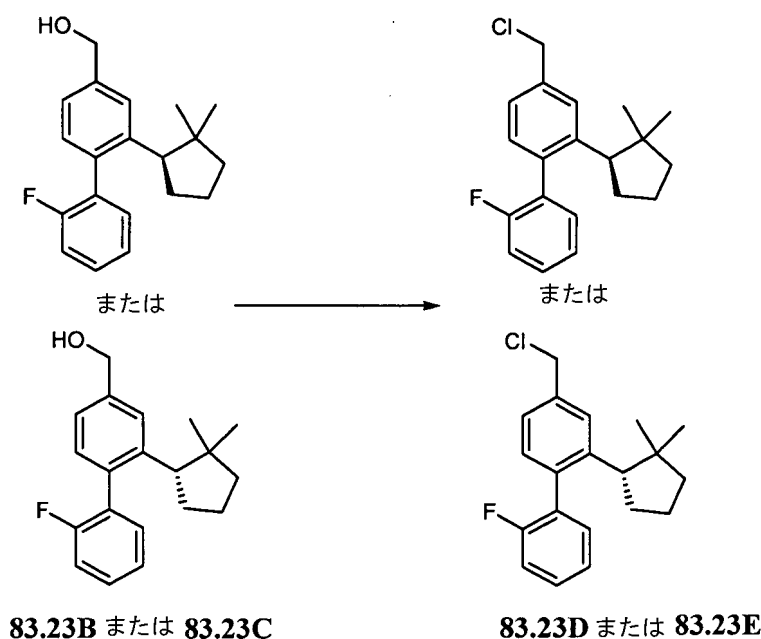
(2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール及び(2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(83.2B及び83.23C)。2-フルオロフェニルボロン酸(Aldrichから市販)を用いて、実施例66.6と類似の鈴木水素化及び還元ストラテジーを使用して、アルコール83.23Aを得た。83.23Aのキラル分離をChiracel-OD(ヘキサン中4%IPA)上で達成して、83.23B(ピーク1)及び83.23C(ピーク2)を得た。両方の鏡像異性体を用いて実施例の化合物を合成したところ、両方の鏡像異性体から活性のある実施例の化合物が得られた。しかしながら、ピーク2に対応する鏡像異性体から最も活性の高い実施例の化合物が得られた。

30

40

【2035】

【化 7 2 2】



10

20

【2036】

4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル(83.23D又は83.23E)。0℃の、83.23B又は83.23C(0.150g、0.50mmol)のDCM(2.5mL)及びDMF(0.0039mL)攪拌溶液に、塩化チオニル(0.073mL、1.0mmol)を添加した。次いで反応物を室温で1.5時間攪拌した。次に、反応混合物を真空中で濃縮した。生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として83.23D又は83.23E(0.140g、収率88%)を得た。

30

【2037】

((3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は((3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は((3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は((3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸(83.23)。実施例66.6に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して(83.23B及び83.23D又はOD-カラムから83.23Aのキラル分離からピーク2に由来する83.23Eを用いて、本明細書に記載)、83.23(0.0373g、2段階の収率71%)を得た。MS ESI(neg.)m/e:503.3(M-H)⁺。

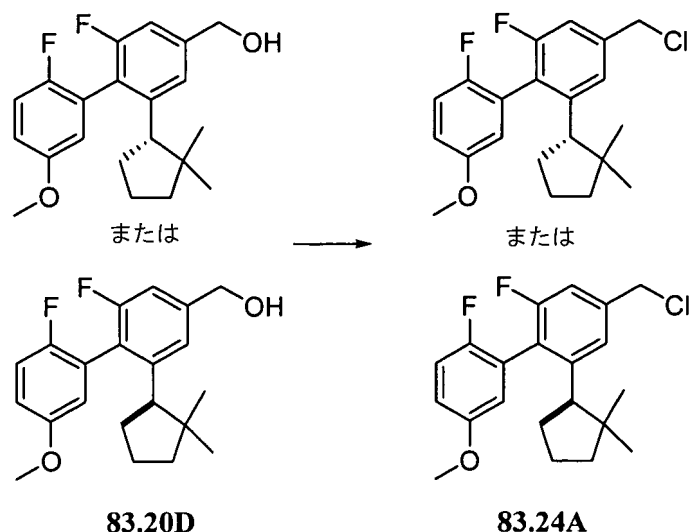
40

【2038】

(実施例83.24)

【2039】

【化 7 2 3】



10

【2040】

4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',6-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',6-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル (83.24A)。83.20D (0.1492 g、0.431 mmol) の無水DCM (4.5 mL) 及び無水DMF (0.035 mL) の溶液に、0℃の塩化チオニル (0.063 mL、0.864 mmol) を添加した。得られた溶液を室温に加温し、TLC及びLC-MSによりモニタした。20時間後、反応物を濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~5% EtOAc/ヘキサン)、83.24Aを得、これを更に精製することなく用いた (117.1 mg、収率74%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.18 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.13 (2H, m), 6.95 (1H, m), 6.81 (1H, m), 4.68 (2H, m), 3.85 (3H, m), 2.73 (1H, ddd, J=10.3, 8.3, 1.8 Hz), 2.18 (1H, m), 2.01 (1H, m), 1.80 (1H, d, J=4.3 Hz), 1.72 (3H, m), 1.46 (1H, m), 0.78 (3H, s), 0.64 (3H, s)。

20

30

【2041】

((3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',6-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は((3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',6-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は((3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',6-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は((3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',6-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸 (83.24)。実施例66.6に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して (83. B及びOJカラム上における83.20Bのキラル分離からピーク2に由来する83.24Aを用いて、本明細書に記載)、83.24を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.23 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=9.7, 1.6 Hz), 7.07 (1H, t, J=8.8 Hz), 7.03 (1H, m), 6.93 (3H, m), 6.78 (1H, dd, J=5.

40

50

5, 3.1 Hz), 5.19 (2H, m), 3.79 (3H, s), 2.86 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 2.76 (2H, m), 2.19 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.57 (1H, m), 1.43 (1H, m), 1.20 (1H, m), 0.73 (3H, s), 0.65 (4H, m), 0.46 (1H, m), 0.34 (1H, dq, $J=9.8, 4.8$ Hz), 0.20 (1H, dq, $J=9.6, 4.9$ Hz)。MS ESI (neg.) m/e : 551.1 ($M-H$)⁺。

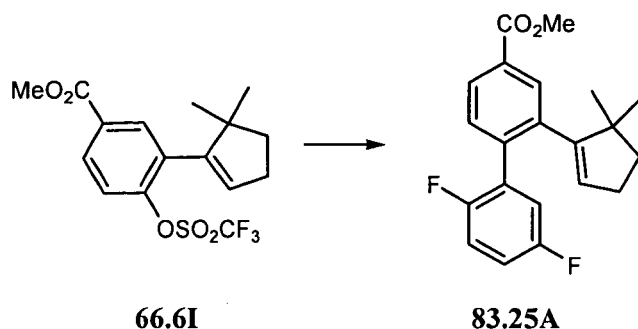
【2042】

(実施例83.25)

【2043】

【化724】

10



20

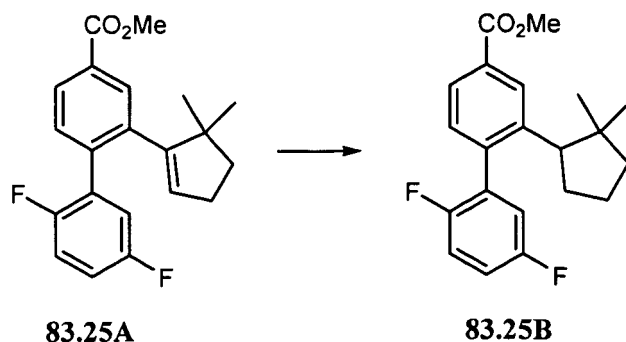
【2044】

メチル2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2',5'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(83.25A)。23℃の、メチル3-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート66.6I(0.50g、1mmol)のDMF(7mL)攪拌溶液に、2,5-ジフルオロフェニルボロン酸(0.3g、2mmol、Aldrichから市販)及び炭酸カリウム(0.5g、4mmol)を添加した。次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.2g、0.1mmol)を混合物に添加した。混合物を90℃に加熱し、反応物を更に23時間攪拌した。次いで反応物を室温に冷却し、塩水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として83.25A(0.42g、収率93%)を得た。

30

【2045】

【化725】



40

【2046】

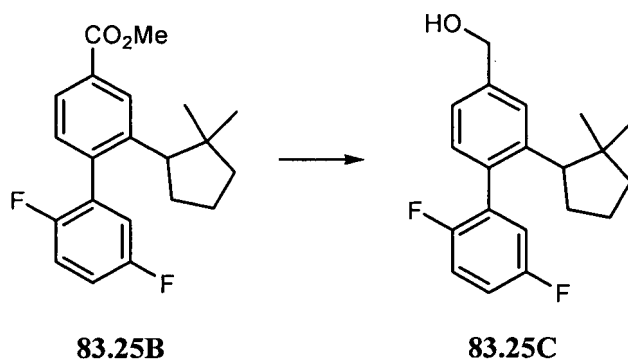
メチル2-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(83.25B)。23℃の、83.25A(0.420g、1mmol)のMeOH(5mL)攪拌溶液に、パラジウム炭素(0.1g)

50

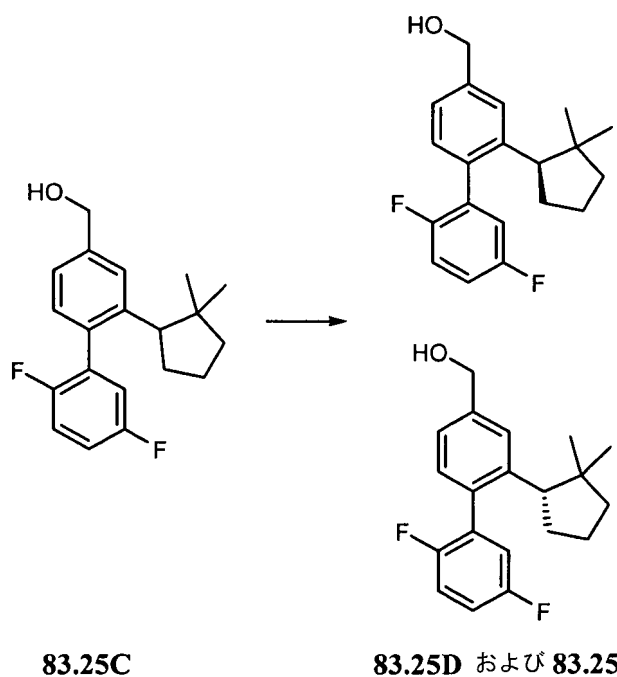
を添加した。反応物を水素雰囲気下に置き、18時間攪拌した。次いで反応混合物を濾過して、真空中で濃縮した。生成物をシリカゲル上で精製して(0~10% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 83.25B (0.420 g、収率 99%) を得た。

【2047】

【化726】



10



20

30

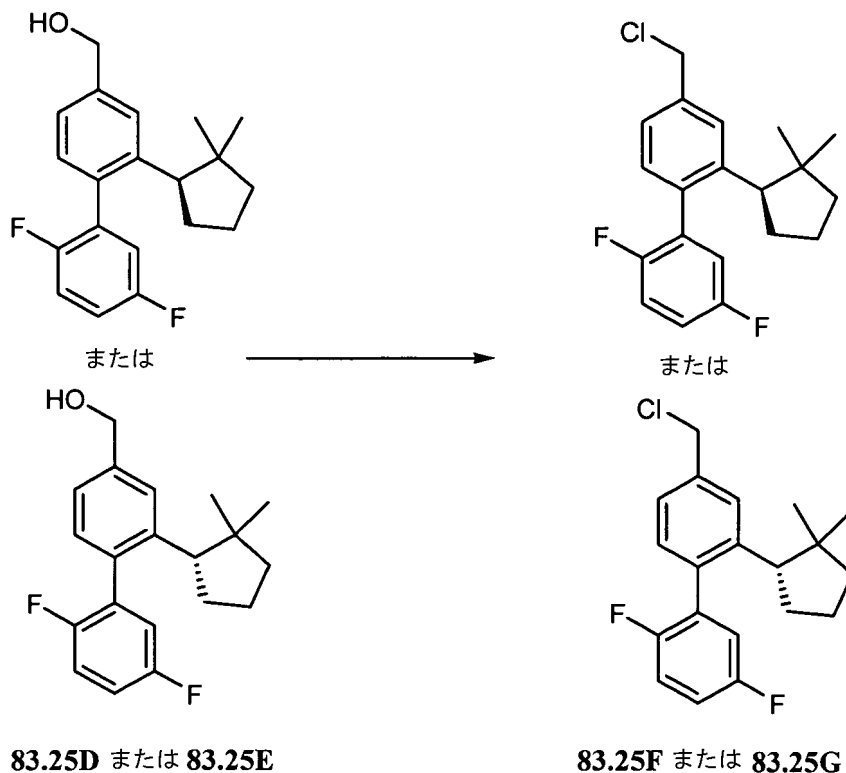
【2048】

(2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール及び(2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(83.25D及び83.25E)。0℃の、83.25B(0.420 g、1.2 mmol)のTHF(10.00 mL)攪拌溶液に、LAH(2.4 mL、2.4 mmol、1.0 M)を添加した。反応物を1時間攪拌し、次いで1N NaOH(水溶液)を添加して、反応をクエンチした。反応物をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、生成物をシリカゲル上で精製して(0~20% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 83.25C (0.380 g、収率 98%) を得た。83.25Cのキラル分離をChiracel-OD(ヘキサン中4% IPA)上で達成して、83.25D(ピーク1)及び83.25E(ピーク2)を得た。両方の鏡像異性体を用いて実施例の化合物を合成したところ、両方の鏡像異性体から活性のある実施例の化合物が得られた。しかしながら、ピーク2に対応する鏡像異性体から最も活性の高い実施例の化合物が得られた。

40

【2049】

【化 7 2 7】



10

20

【2050】

4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル(83.25F又は83.25G)。0℃の、83.25D又は83.25E(0.170g、0.54mmol)のDCM(2.7mL)及びDMF(0.0042mL)攪拌溶液に、塩化チオニル(0.078mL、1.1mmol)を添加した。攪拌を、室温で1.5時間続けた。次いで反応混合物を真空中で濃縮した。次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として83.25F又は83.25G(0.150g、収率83%)を得た。

30

【2051】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸(83.25)。実施例66.6に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して(83.B及び83.25F又はOD-カラムから83.25Cのキラル分離からピーク2に由来する83.25Gを用いて、本明細書に記載)、83.25(0.0464g、2段階の収率84%)を得た。MS ESI(neg.)m/e:521.2(M-H)⁺。

40

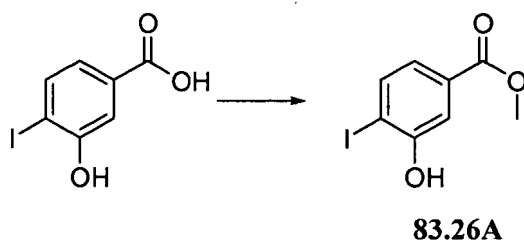
【2052】

(実施例83.26)

50

【2053】

【化728】



10

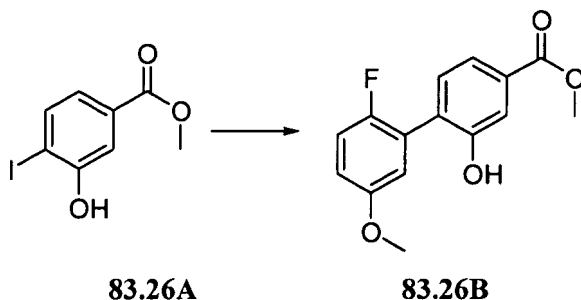
【2054】

メチル3-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾエート (83.26A)。3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸 (1.0346 g、3.92 mmol、Aldrichから市販) を収容している丸底フラスコに、MeOH (15 mL) 及び硫酸 (0.5 mL) の冷溶液を添加した。混合物を80℃に加熱し、TLCによりモニタした。20.5時間後、溶媒を除去し、残留物をEtOAcで希釈した。有機相を飽和水性NaHCO₃で2回、塩水で1回注意深く洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過した後、有機溶媒を真空中で除去して、白色固体として83.26A (1.0938 g、収率100%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.76 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.64 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.34 (1H, dd, J=8.2, 2.0 Hz), 3.92 (3H, s)。

20

【2055】

【化729】



30

【2056】

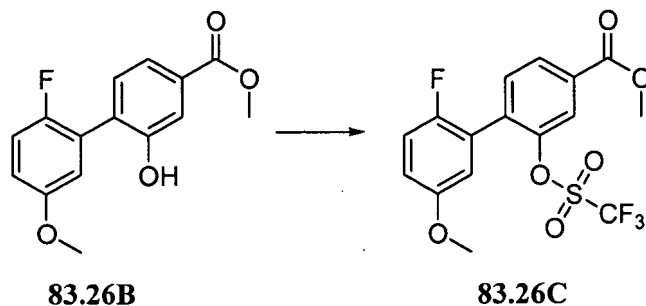
メチル2'-フルオロ-2-ヒドロキシ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (83.26B)。83.26A (1.0938 g、3.93 mmol) 及び2-フルオロ-5-メトキシフェニル硼酸 (0.7053 g、4.15 mmol) (Aldrichから市販) を収容している丸底フラスコに、1:1のイソプロパノール (6 mL) 及び水 (6 mL) のプレミックス溶液を添加した。室温で5分間攪拌した後、炭酸ナトリウム (0.5526 g、5.21 mmol) 及びパラジウム、10重量%、活性炭上 (0.0725 g、0.0681 mmol) を添加し、次いで反応物を65℃に加熱した。17時間後、反応物を室温に冷却し、次いでCeliteを通して濾過した。濾液を濃縮し、次いで飽和水性塩化アンモニウムを添加した。EtOAcで3回抽出した後、有機溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~40% EtOAc/ヘキサン)、83.26B (83.4.3 mg、収率77%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.69 (2H, td, J=7.7, 1.7 Hz), 7.33 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.14 (1H, t, J=9.0 Hz), 6.94 (1H, dt, J=9.0, 3.5 Hz), 6.89 (1H, dd, J=5.9, 3.2 Hz), 5.42 (1H, s), 3.94 (3H, s), 3.82 (3H, s)。

40

【2057】

50

【化 7 3 0】



10

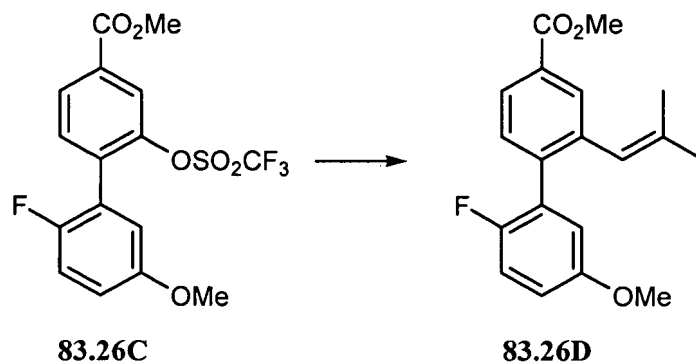
【2058】

メチル2'-フルオロ-5'-（メチルオキシ）-2-（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート（83.26C）。83.26B（0.8343 g、3 mmol）の無水DCM（12 mL）攪拌溶液に、TEA（0.85 mL、6 mmol）及び4-ジメチルアミノピリジン（0.0378 g、0.3 mmol）を添加した。20分後、N-フェニルービス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（1.3097 g、4 mmol）を複数回に分けて添加した。添加が完了し次第、溶液を室温で攪拌した。3時間後、反応物を塩水で希釈し、DCMで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を真空中で除去し、次いで残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して（0～25% EtOAc／ヘキサン）、83.26C（1.0238 g、収率83%）を得た。¹H NMR（500 MHz, CDCl₃） δ ppm 8.14（1H, dd, J=8.1, 1.7 Hz）, 8.06（1H, d, J=1.7 Hz）, 7.57（1H, d, J=8.1 Hz）, 7.13（1H, t, J=9.2 Hz）, 6.97（1H, ddd, J=8.7, 3.9, 3.5 Hz）, 6.87（1H, dd, J=5.7, 3.1 Hz）, 3.99（3H, s）, 3.83（3H, s）。

20

【2059】

【化 7 3 1】



30

【2060】

メチル2'-フルオロ-5'-（メチルオキシ）-2-（2-メチル-1-プロペニル）-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート（83.26D）。23℃の、83.26C（0.500 g、1.2 mmol）のDMF（6.1 mL）攪拌溶液に、2-メチルプロップ-1-エニルボロン酸（0.24 g、2.4 mmol、Synthonixから市販）、及び炭酸カリウム（0.51 g、3.7 mmol）を添加した。次いでテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0.071 g、0.061 mmol）を混合物に添加した。混合物を90℃に加熱し、15時間攪拌した。次いで反応物を室温に冷却し、塩水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して（0～10% ヘキサン中EtOAc）、無色の油として83.26D（0.280 g、収率7

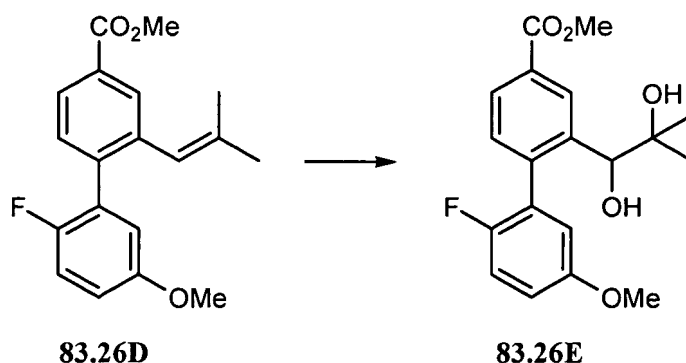
40

50

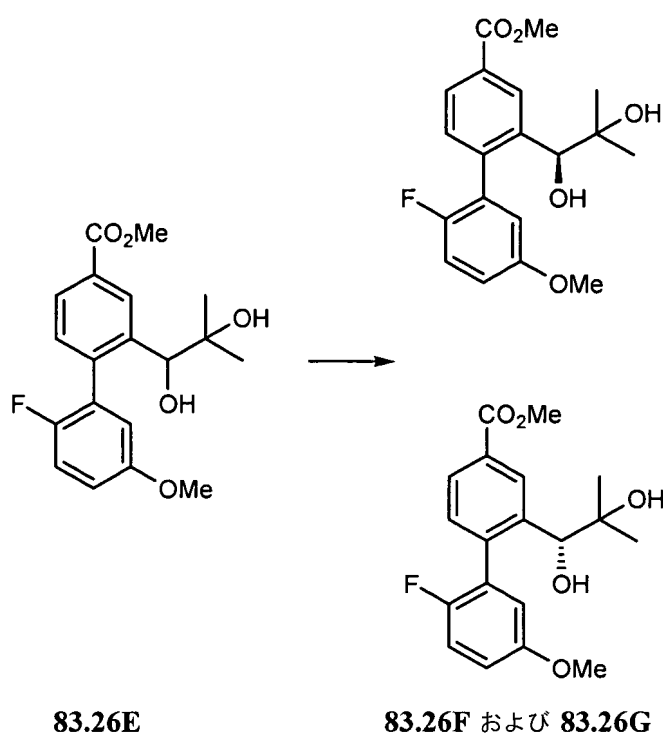
3 %) を得た。

【2061】

【化732】



10



20

30

【2062】

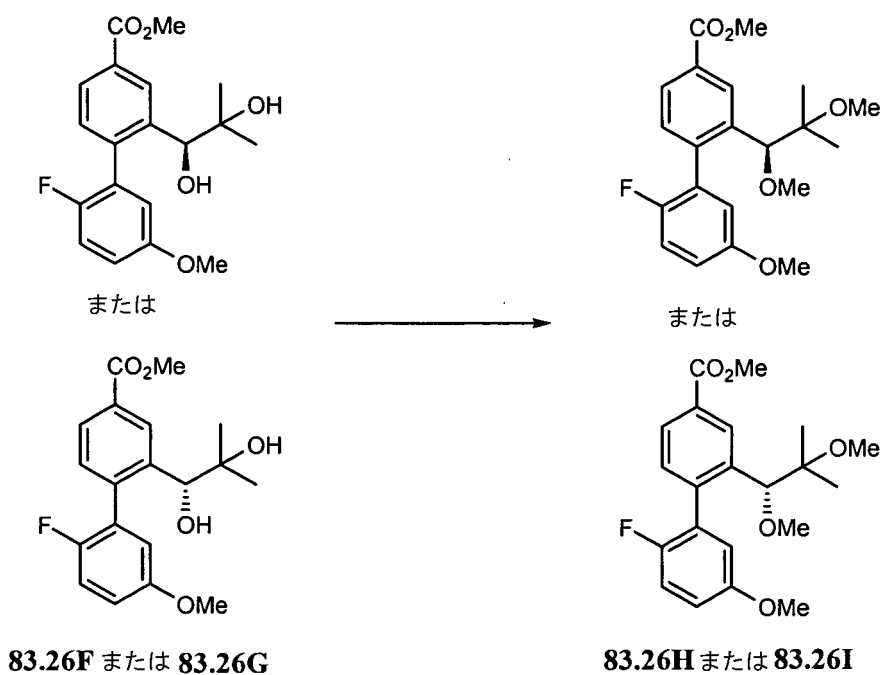
メチル 2-((1S)-1,2-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート及びメチル 2-((1R)-1,2-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (83.26F 及び 83.26G)。23℃の、83.26D (0.270 g、0.86 mmol) のプロパン-2-オン (10.00 mL) 攪拌溶液に、4-メチルモルホリン-N-オキシド-水合物 (0.12 g、0.86 mmol)、続いて四酸化オスミウム (0.027 mL、0.086 mmol) を添加した。次いで反応物を6時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。生成物をシリカゲル上で精製して (0~10% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 83.26E (0.250 g、収率 84%) を得た。83.26E のキラル分離を Chiralcel-OD (ヘキサン中 5% IPA) 上で達成して、83.26F (ピーク 1) 及び 83.26G (ピーク 2) を得た。両方の鏡像異性体を用いて実施例の化合物を合成したところ、両方の鏡像異性体から活性のある実施例の化合物が得られた。しかしながら、ピーク 1 に対応する鏡像異性体から、最も活性の高い実施例の化合物が得られた。

40

50

【2063】

【化733】



10

20

【2064】

メチル 2'-フルオロ-2-((1S)-2-メチル-1,2-ビス(メチルオキシ)プロピル)-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート又はメチル 2'-フルオロ-2-((1R)-2-メチル-1,2-ビス(メチルオキシ)プロピル)-5-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(83.26H及び83.26I)。23℃の、83.26F又は83.26G(83.26Eのキラル分離からピーク1)(0.104g、0.30mmol)のDMF(3.0mL)攪拌溶液に、ヨードメタン(0.074mL、1.2mmol)、続いて水素化ナトリウム(0.029g、1.2mmol)を添加した。次いで反応物を50℃で16時間攪拌し、次いで室温に冷却し、反応物を塩水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として83.26H又は83.26I(0.079g、収率70%)を得た。

30

【2065】

10



30

50

40

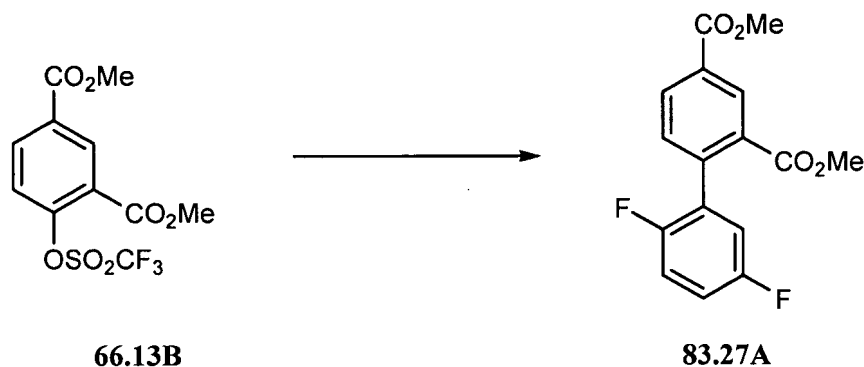
(3S)-3-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-((2'-フルオロ-2-
-((1S)-2-メチル-1,2-ビス(メチルオキシ)プロピル)-5'-(メチル
オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又
は(3S)-3-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-(((2'-フルオロ-2-
-((1R)-2-メチル-1,2-ビス(メチルオキシ)プロピル)-5'-(メチル
オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は
(3R)-3-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-(((2'-フルオロ-2-
-((1S)-2-メチル-1,2-ビス(メチルオキシ)プロピル)-5'-(メチル
オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は
(3R)-3-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-(((2'-フルオロ-2-
-((1R)-2-メチル-1,2-ビス(メチルオキシ)プロピル)-5'-(メチル
オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(83.
26)。実施例69、14に類似の方式で光延反応及び加水分解を実施して(83B
及び83.26J又はOD-カラムから83.26Eのキラル分離からピーク1に由来する
83.26Kを用いて、本明細書に記載)、83.26(0.0681g、収率68%)を得た。MS ESI(neg.)m/e:553.3(M-H)⁻。

【2068】

(実施例83.27)

【2069】

【化735】



10

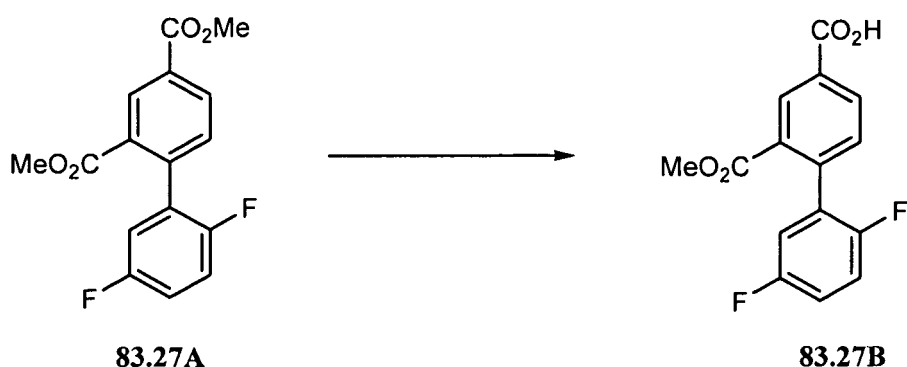
【2070】

ジメチル2',5'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル-2,4-ジカルボキシレート(83.27A)。23℃の、ジメチル4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)イソフタレート66.13B(1.00g、2.9mmol)のDMF(5.8mL)攪拌溶液に、2,5'-ジフルオロフェニルボロン酸(0.69g、4.4mmol)(Aldrichから市販)、及び炭酸カリウム(1.2g、8.8mmol)を添加した。次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.24g、0.20mmol)を混合物に添加した。混合物を90℃に加熱し、17時間攪拌した。次いで反応物を室温に冷却し、塩水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として83.27A(0.800g、収率89%)を得た。

20

【2071】

【化736】



30

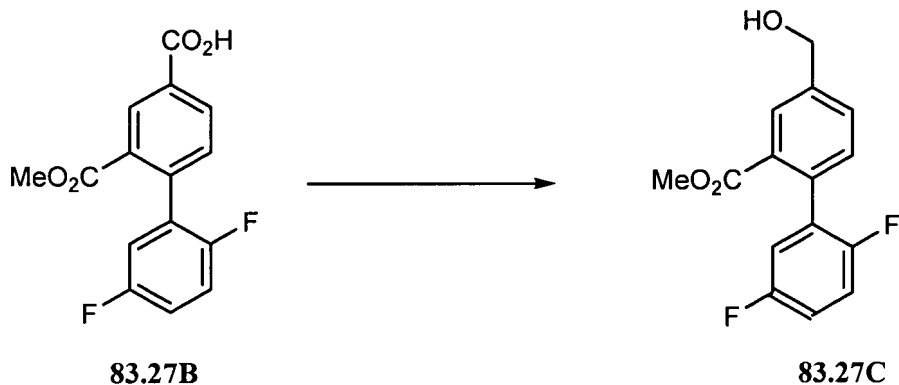
【2072】

2',5'-ジフルオロ-2-((メチルオキシ)カルボニル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸(83.27B)。0℃の、83.27A(0.800g、2.6mmol)のTHF(7.00mL)及びMeOH(7.00mL)攪拌溶液に、水酸化カリウム(1.4mL、2.9mmol)をゆっくりと添加して、温度を6℃未満に維持した。次いで反応混合物を室温に加熱し、19時間攪拌した。次いで反応物を1N HClで酸性化し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、無色の固体として83.27B(0.76g、収率100%)を得た。

40

【2073】

【化 7 3 7】



10

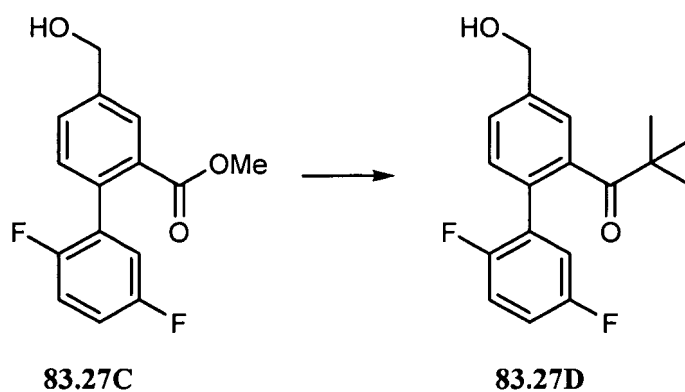
【2074】

メチル 2', 5'-ジフルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-1, 1'-ビフェニル-2-カルボキシレート (83.27C)。0℃の、83.27B (0.585 g、2 mmol) の THF (20 mL) 攪拌溶液に、ボラン-THF (4 mL、4 mmol、1.0 M) を添加した。反応物を 23℃ に加温し、4 時間攪拌を続けた。次いで反応混合物を真空中で濃縮した。反応物を 1 N HCl で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~40% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 83.27C (0.485 g、収率 87%) を得た。

20

【2075】

【化 7 3 8】



30

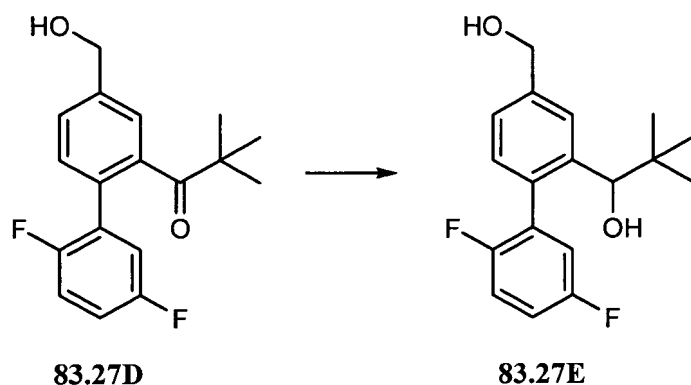
【2076】

1-(2', 5'-ジフルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-1, 1'-ビフェニル-2-イル)-2, 2-ジメチル-1-プロパノン (83.27D)。-78℃の、83.27C (0.485 g、2 mmol) の THF (17 mL) 攪拌溶液に、t-ブチルリチウム (3 mL、5 mmol、1.7 M) を添加した。次いで反応物を 1.5 時間攪拌し、次いで塩化アンモニウムの飽和溶液でクエンチし、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~40% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 83.27D (0.450 g、85% 収率) を得た。

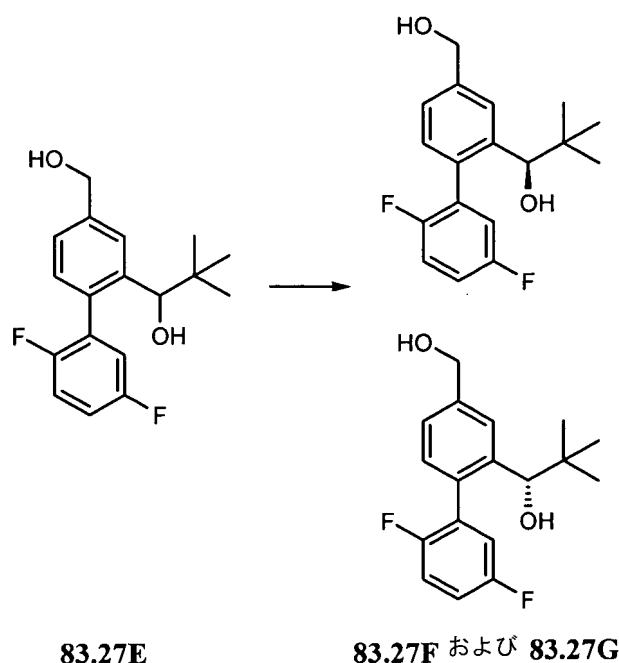
40

【2077】

【化 7 3 9】



10



20

30

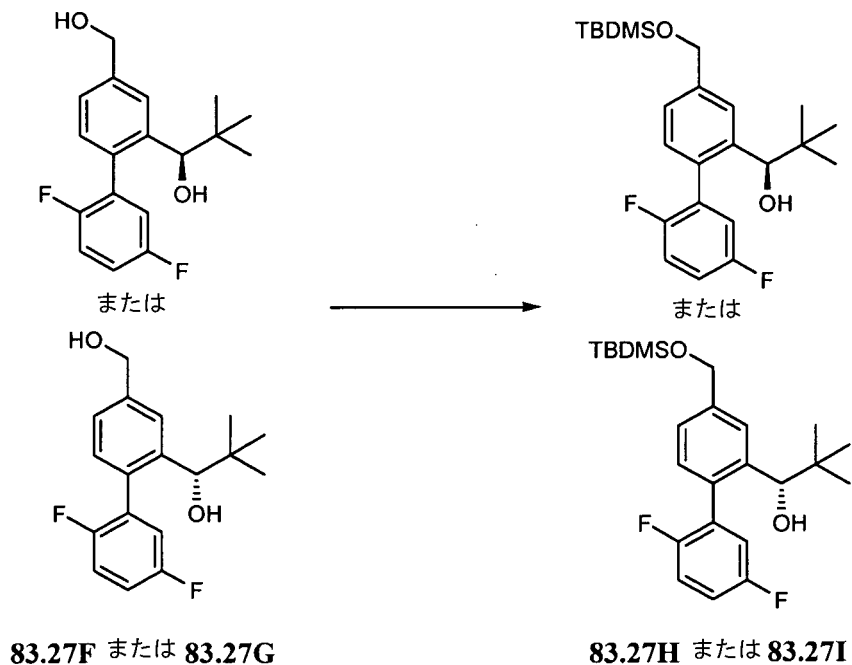
【2078】

(1R)-1-(2',5'-ジフルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノール及び(1S)-1-(2',5'-ジフルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノール(83.27F及び83.27G)。0℃の、83.27D(0.286g、0.9mmol)のTHF(5mL)攪拌溶液に、LAH(1mL、1mmol、1.0M)を添加した。次いで反応物を3時間攪拌し、1N NaOH(水溶液)を添加して、反応をクエンチし、混合物をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~20% ヘキサン中EtOAc)、無色の油として83.27E(0.250g、収率87%)を得た。83.27Eのキラル分離をChiracel-OD(ヘキサン中4%IPA)上で達成して、83.27F(ピーク1-20.4分)及び83.27G(ピーク2-26.1分)を得た。両方の鏡像異性体を用いて実施例の化合物を合成したところ、両方の鏡像異性体から活性のある実施例の化合物が得られた。しかしながら、ピーク2に対応する鏡像異性体から最も活性の高い実施例の化合物が得られた。¹H NMRは、キラルシフト試薬の非存在下で異なるピークを有する化合物の混合物を示した。理論に縛られるものではないが、立体的妨害に起因するビフェニル環系周りの束縛回転がアトロプ異性体を導く可能性があるかと仮定される。

40

【2079】

【化 7 4 0】



10

20

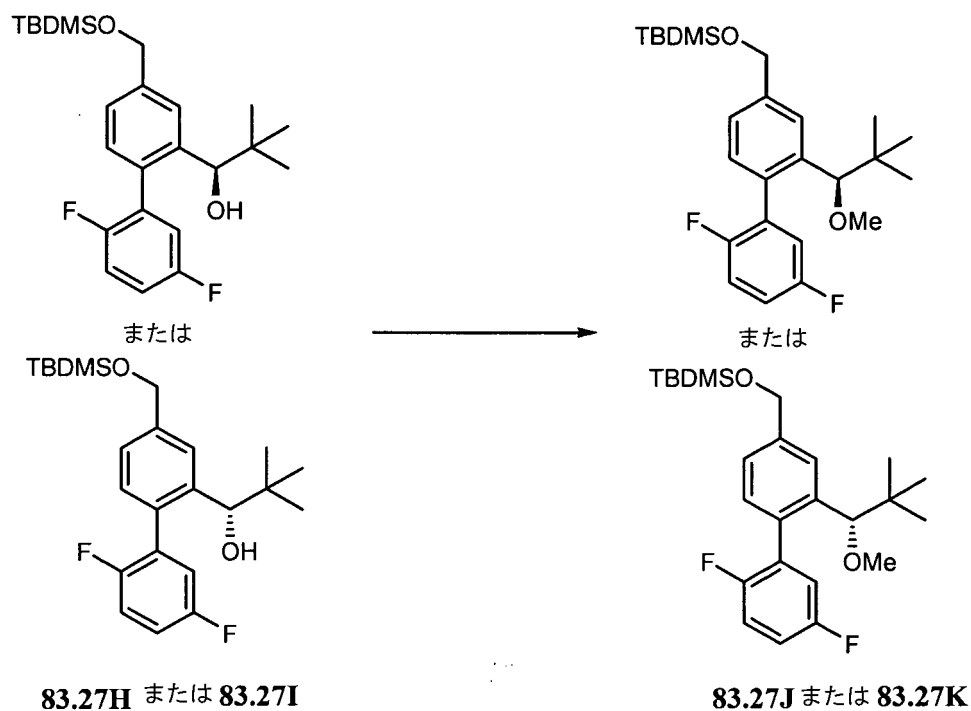
【2080】

(1R)-1-(4-(((1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-2',5'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノール又は(1S)-1-(4-(((1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-2',5'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル-2-イル)-2,2-ジメチル-1-プロパノール(83.27H又は83.27I)。23℃の、83.27F又は83.27G(0.097g、0.3mmol)のDCM(3mL)攪拌溶液に、t-ブチルジメチルシリルクロリド(0.06mL、0.4mmol)、続いてTEA(0.05mL、0.4mmol)及びDMAP(0.004g、0.03mmol)を添加した。次いで反応物を24時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。反応物をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~20%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として83.27H又は83.27G(0.130g、収率98%)を得た。

30

【2081】

【化 7 4 1】



10

20

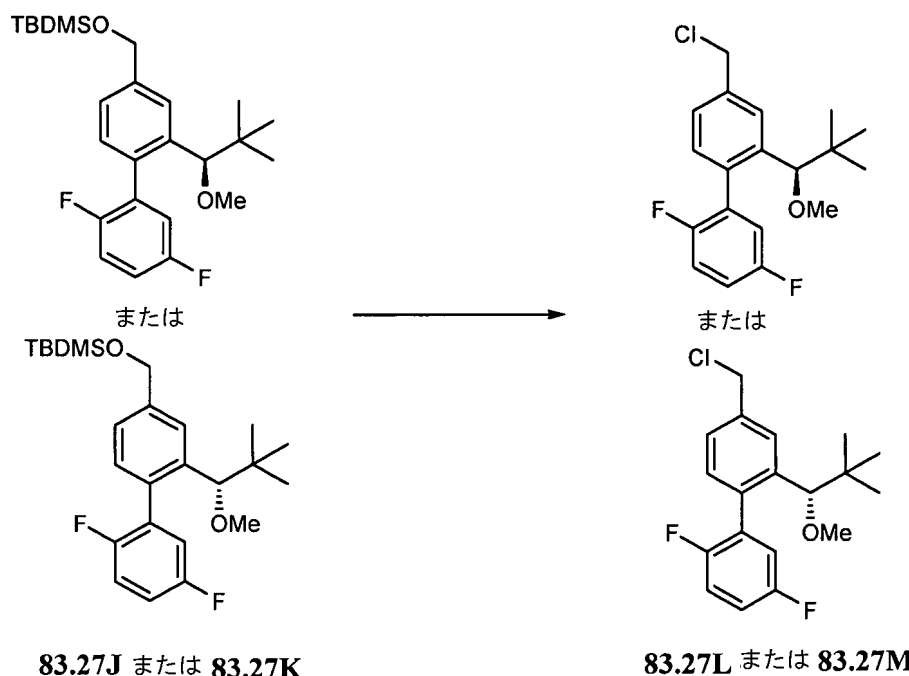
【2082】

(1, 1-ジメチルエチル) ((2-(1R)-2, 2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2', 5'-ジフルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)ジメチルシラン又は(1, 1-ジメチルエチル) ((2-(1S)-2, 2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2', 5'-ジフルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)ジメチルシラン(83.27J又は83.27K)。23℃の、83.27H又は83.27I(0.130g、0.31mmol)のDMF(3.1mL)攪拌溶液に、ヨードメタン(0.038mL、0.62mmol)、続いて水素化ナトリウム(0.015g、0.62mmol)を添加した。次いで反応物を50℃で16時間攪拌し、水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~5% ヘキサン中EtOAc)、無色の油として83.27J又は83.27K(0.125g、93%収率)を得た。

30

【2083】

【化 7 4 2】



10

【2084】

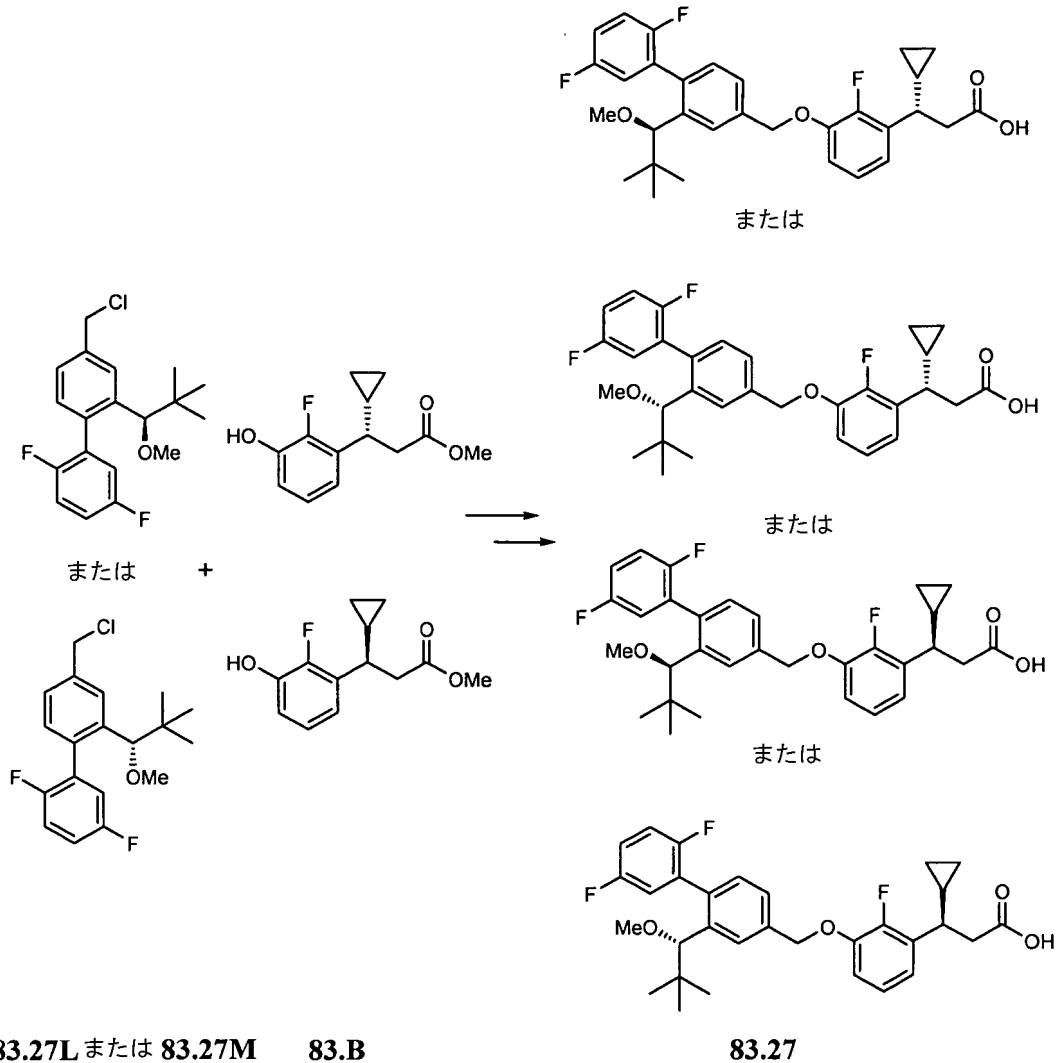
4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2',5'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2',5'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル(83.27L又は83.27M)。0℃の、83.27J又は83.27K(0.125g、0.29mmol)のDCM(2.9mL)及びDMF(0.022mL)攪拌溶液に、塩化チオニル(0.042mL、0.58mmol)を添加した。次いで反応物を室温で3時間攪拌した。次いで反応混合物を真空中で濃縮し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として83.27L又は83.27M(0.097g、100%収率)を得た。

20

【2085】

30

【化 7 4 3】



【2086】

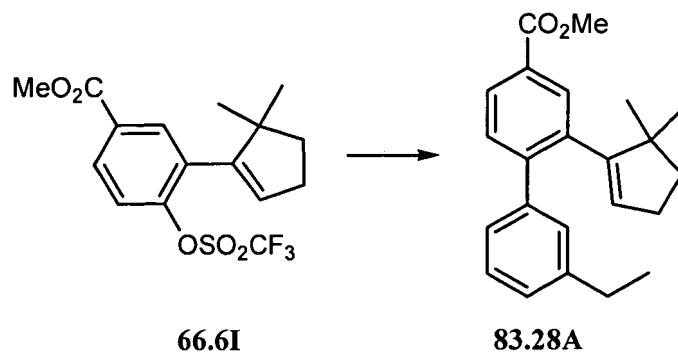
(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2',5'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2',5'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2',5'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-2',5'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸(83.27)。実施例66.6に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して(83.B及び83.27L又はOD-カラムから83.27Eのキラル分離からピーク2に由来する83.27Mを用いて、本明細書に記載)、83.27N又は83.27O(0.0377g、収率68%)を得た。MS ESI(neg.)m/e:525.3(M-H)⁺。

【2087】

(実施例83.28)

【2088】

【化 7 4 4】



10

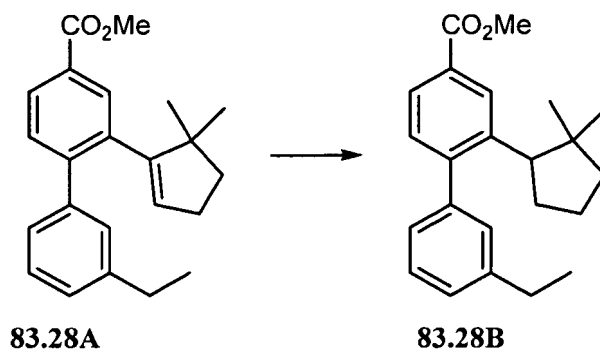
【2089】

メチル 2- (5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル) -3'-エチル-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (83. 28 A)。23℃の、メチル 3- (5, 5-ジメチルシクロペンタ-1-エニル) -4- (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) ベンゾエート 66. 6 I (0. 50 g、1 mmol) の DMF (7 mL) 攪拌溶液に、3-エチルフェニル硼酸 (0. 3 g、2 mmol) (Aldrich から市販)、及び炭酸カリウム (0. 5 g、4 mmol) を添加した。次いでテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0. 2 g、0. 1 mmol) を混合物に添加した。混合物を 90℃に加熱し、反応物を 24 時間攪拌した。次いで反応物を室温に冷却し、塩水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して (0~10% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 83. 28 A (0. 41 g、収率 93%) を得た。

20

【2090】

【化 7 4 5】



30

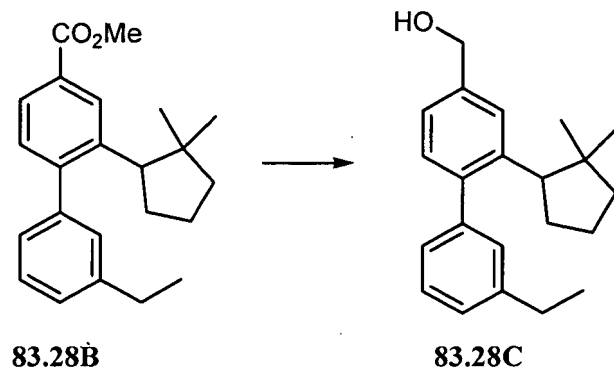
【2091】

メチル 2- (2, 2-ジメチルシクロペンチル) -3'-エチル-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (83. 28 B)。23℃の、83. 28 A (0. 410 g、1 mmol) の MeOH (5 mL) 攪拌溶液に、パラジウム炭素 (0. 1 g、1 mmol) を添加した。反応物を水素雰囲気下に置き、18 時間攪拌した。次いで反応混合物を濾過して、濾液を真空中で濃縮した。生成物をシリカゲル上で精製して (0~10% ヘキサン中 EtOAc)、無色の油として 83. 28 B (0. 410 g、収率 99%) を得た。

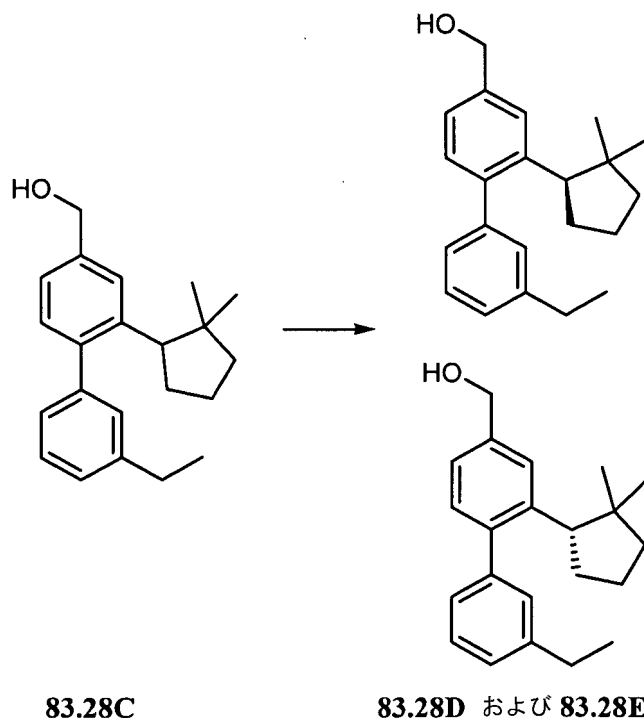
40

【2092】

【化 7 4 6】



10



20

30

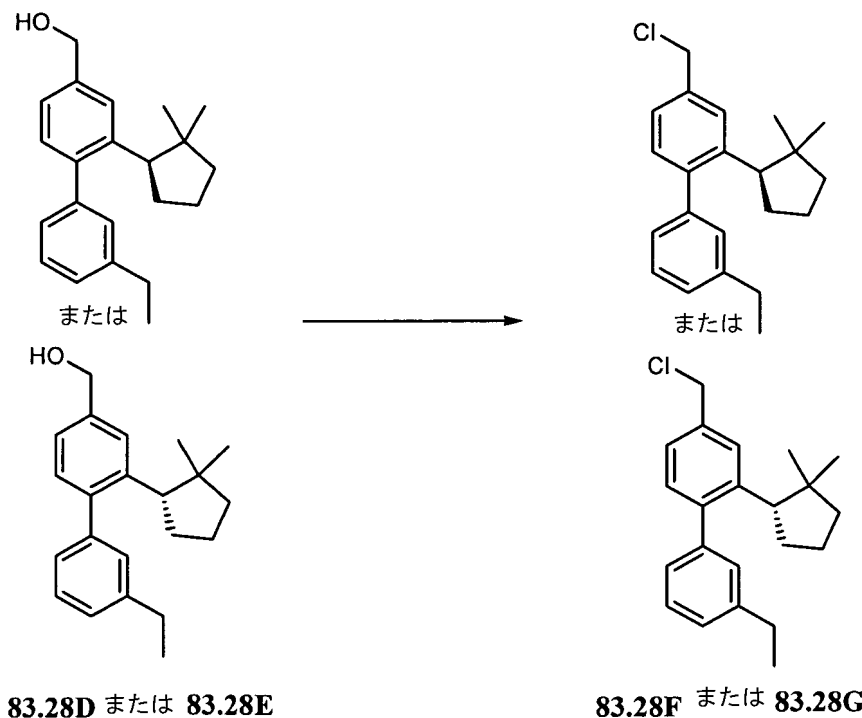
【2093】

(2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール及び(2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタノール(83.28D及び83.28E)。0℃の、83.28B(0.410g、1.2mmol)のTHF(10.00mL)攪拌溶液に、LAH(2.4mL、2.4mmol、1.0M)を添加した。次いで反応物を1.5時間攪拌した。1N NaOH(水溶液)を添加して、反応をクエンチした。混合物をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した後、有機溶媒を減圧下で除去し、次いで生成物をシリカゲル上で精製して(0~20%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として83.28C(0.300g、収率80%)を得た。83.28Cのキラル分離をChiracel-OD(ヘキサン中4%IPA)上で達成して、83.28D(ピーク1)及び83.28E(ピーク2)を得た。両方の鏡像異性体を用いて実施例の化合物を合成したところ、両方の鏡像異性体から活性のある実施例の化合物が得られた。しかしながら、ピーク2に対応する鏡像異性体から最も活性の高い実施例の化合物が得られた。

40

【2094】

【化 7 4 7】



10

20

【2095】

4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-エチル-1,1'-ビフェニル又は4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-エチル-1,1'-ビフェニル(83.28F又は83.28G)。0℃の、83.28D又は83.28E(0.130g、0.42mmol)のDCM(2.1mL)及びDMF(0.0033mL)攪拌溶液に、塩化チオニル(0.062mL、0.84mmol)を添加した。次いで反応物を室温で1.5時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。得られた生成物をシリカゲル上で精製して(0~10%ヘキサン中EtOAc)、無色の油として83.28F又は83.28G(0.120g、87%収率)を得た。

30

【2096】

((3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は((3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は((3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は((3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-3'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸(83.28)。実施例66.6に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して(83.B及び83.28F又はOD-カラムから83.28Cのキラル分離からピーク2に由来する83.28Gを用いて、本明細書に記載)、83.28(0.0411g、2段階の収率76%)を得た。MS ESI(neg.)m/e: 513.3(M-H)⁺。

40

【2097】

((3S)-3-(3-((2-(1-アゼパニルメチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸又は((3R)-3-(3-((2-(1-

50

アゼパニルメチル) - 2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸(83. 29)。実施例66. 6に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して(83. B及び66. 73Cを用いて、本明細書に記載)、83. 29を得た。溶媒を除去した後、TFA塩(51mg)として83. 29を得た。MS ESI (neg.) m/e: 544 (M-H)⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9. 40 (M, 1H), 7. 91 (M, 1H), 7. 64-7. 66 (M, 1H), 7. 44 (M, 1H), 7. 27-7. 32 (M, 1H), 7. 06-7. 15 (M, 3H), 6. 86-7. 00 (M, 2H), 5. 23 (s, 2H), 4. 04-4. 36 (M, 1H), 3. 78 (s, 3H), 3. 14 (M, 1H), 2. 90 (M, 1H), 2. 86 (M, 1H), 2. 70 (M, 2H), 2. 65 (M, 1H), 1. 49 (M, 8H), 1. 05 (M, 1H), 0. 53 (M, 1H), 0. 27-0. 53 (M, 2H), 0. 08 (M, 1H)。

【2098】

(3S)-3-(3-(4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-3-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸又は(3R)-3-(3-(4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-3-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸(83. 30)。実施例66. 6に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して(83. B及び77. 12Cを用いて、本明細書に記載)、83. 30を得た。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 77 (1H, s), 7. 04-7. 14 (1H, m), 7. 03 (1H, s), 6. 71-6. 81 (2H, m), 6. 57-6. 71 (2H, m), 6. 49 (1H, d, J=4. 7Hz), 4. 87-4. 97 (2H, m), 3. 71 (3H, s), 2. 97-3. 11 (2H, m), 2. 98 (3H, s), 2. 52-2. 70 (3H, m), 2. 33-2. 52 (1H, m), 1. 66-1. 80 (1H, m), 1. 44-1. 59 (2H, m), 1. 23-1. 44 (4H, m), 0. 89 (1H, dd, J=8. 2, 3. 5Hz), 0. 28-0. 43 (1H, m), 0. 17 (1H, td, J=8. 7, 4. 5Hz), 0. 09 (1H, dd, J=9. 2, 4. 5Hz), -0. 08-0. 04 (1H, m)。MS ESI (pos.) m/e: 552. 2 (M+H)⁺。

【2099】

(実施例83. 31)

(3S)-3-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-((2'-フルオロ-2-((R)-1-メチルシクロプロピル)(メチルオキシ)メチル)-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル(vyclopropyl)-3-(2-フルオロ-3-((2'-フルオロ-2-((S)-1-メチルシクロプロピル)(メチルオキシ)メチル)-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-((2'-フルオロ-2-((R)-1-メチルシクロプロピル)(メチルオキシ)メチル)-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-((2'-フルオロ-2-((S)-1-メチルシクロプロピル)(メチルオキシ)メチル)-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(83. 31)。実施例83. 22に記載したものと類似の方法に従って、83. 18Iから83. 31を調製した。MS ESI (neg.) m/e: 535. 2 (M-H)⁺。

【2100】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((3-((1R)-2, 2-ジメチル

10

20

30

40

50

-1-(メチルオキシ)プロピル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-
 ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3
 S)-3-シクロプロピル-3-(3-(3-(1S)-2,2-ジメチル-1-(
 (メチルオキシ)プロピル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジ
 ニル)フェニル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3R)-
 3-シクロプロピル-3-(3-(3-(1R)-2,2-ジメチル-1-(メ
 チルオキシ)プロピル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)
 フェニル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シ
 クロプロピル-3-(3-(3-(1S)-2,2-ジメチル-1-(メチルオキ
 シ)プロピル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニ
 ル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸(83.32)。実施例66
 .6に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して(83.B及び83.21L又は
 OD-カラムから83.21Eのキラル分離からピーク1に由来する83.21Mを用い
 て、本明細書に記載)、83.32(0.0252g、2段階の収率48%)を得た。MS
 ESI(neg.)m/e:538.2(M-H)⁺。

10

【2101】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-(2'-フルオロ-2
 -(1S)-2-メチル-1,2-ビス(メチルオキシ)プロピル)-5'-(メチル
 オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又
 は(3S)-3-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-(2'-フルオロ-2
 -(1R)-2-メチル-1,2-ビス(メチルオキシ)プロピル)-5'-(メチル
 オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又
 は(3R)-3-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-(2'-フルオロ-2
 -(1S)-2-メチル-1,2-ビス(メチルオキシ)プロピル)-5'-(メチル
 オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又
 は(3R)-3-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-(2'-フルオロ-2
 -(1R)-2-メチル-1,2-ビス(メチルオキシ)プロピル)-5'-(メチル
 オキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(8
 3.33)。実施例69.14に類似の方式で光延反応及び加水分解実施して(83.
 B及び83.26J又はOD-カラムから83.26Eのキラル分離からピーク2に由来
 する83.26Kを用いて、本明細書に記載)、83.33A又は83.33Bを得た。
 (MS ESI(neg.)m/e:553.2(M-H)⁺。

20

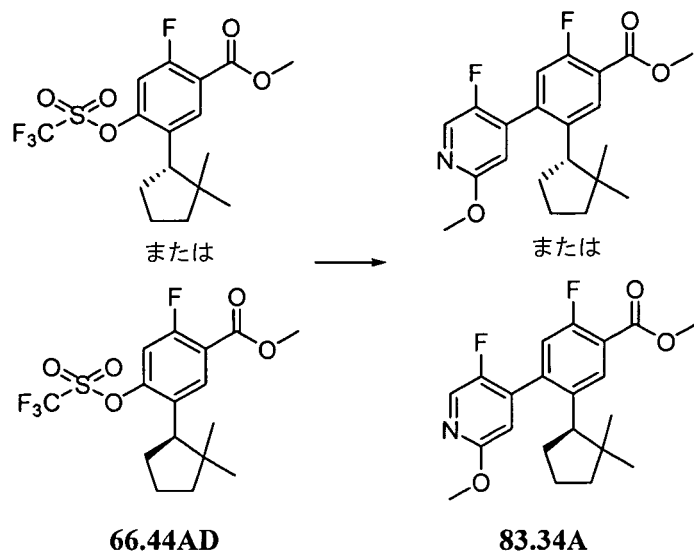
30

【2102】

(実施例83.34)

【2103】

【化 7 4 8】



10

【2104】

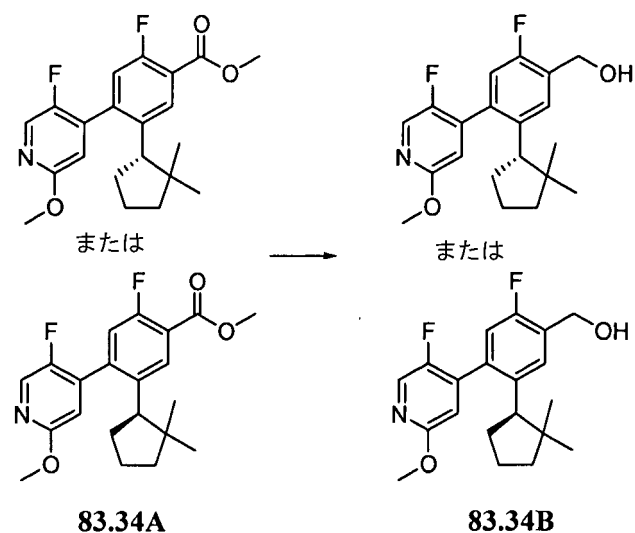
メチル 5-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2-フルオロ-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)ベンゾエート又はメチル 5-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2-フルオロ-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)ベンゾエート (83.34A)。23℃の、66.44AD (0.7937 g、1.992 mmol) の DMF (4 mL) 攪拌溶液に、5-フルオロ-2-メトキシピリジンボロン酸 (Asymchem から市販) (0.5115 g、2.992 mmol) 及び炭酸カリウム (0.8279 g、5.990 mmol)、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.2374 g、0.2054 mmol) を添加した。混合物を 90℃ に加熱した。2 時間後、LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を室温に冷却し、次いで水で希釈した。EtOAc で 3 回抽出した後、混合物を真空中で濃縮し、次いでシリカゲル上で精製して (0%~20% EtOAc/ヘキサン)、83.34A (601.2 mg、収率 80%) を得た。MS ESI (pos.) m/e : 376.1 (M+H)⁺。

20

30

【2105】

【化 7 4 9】



40

【2106】

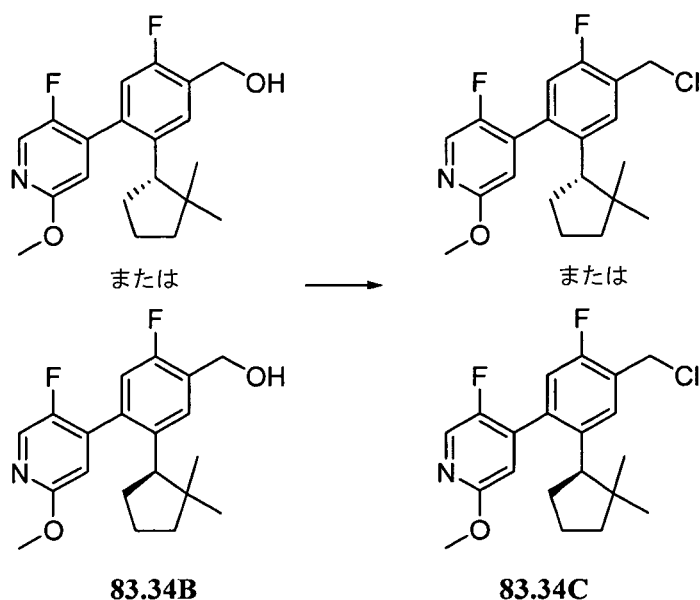
(5-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2-フルオロ-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メタノール又は (5-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2-フルオロ-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メタノール又は (5-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2-フルオロ-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メタノール又は (5-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2-フルオロ-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メタノール

50

1 R) - 2, 2-ジメチルシクロペンチル) - 2-フルオロ-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メタノール (83.34B)。0℃の、83.34A (0.6012 g、1.601 mmol) の無水THF (15 mL) 冷溶液に、LAH (THF中1.0 M) (3.2 mL、3.2 mmol) を滴下した。添加が完了し次第、反応物を0℃に維持し、TLC及びLCMSによりモニタした。45分後、1 N NaOHを添加して反応をクエンチした。ガスが発生した。得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた後、濾過し、濃縮し、残留物をシリカゲル上で精製して (0%~20% EtOAc/ヘキサン)、83.34B (449.9 mg、収率81%) を得た。MS ESI (pos.) m/e: 348.1 (M+H)⁺。

【2107】

【化750】



【2108】

4-(4-(クロロメチル)-2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-2-(メチルオキシ)ピリジン又は4-(4-(クロロメチル)-2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-2-(メチルオキシ)ピリジン (83.34C)。83.34B (0.4463 g、1.285 mmol) の無水DCM (17 mL) 及び無水DMF (0.12 mL) 溶液に、0℃で塩化チオニル (0.19 mL、2.605 mmol) を添加した。得られた溶液を室温に加温し、TLC及びLC-MSによりモニタした。1.5時間後、反応物を濃縮した。残留物をEtOAcで希釈し、飽和水性NaHCO₃溶液で1回、塩水で1回洗浄した。有機層をその後無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~15% EtOAc/ヘキサン)、83.34C (446.9 mg、収率95%) を得た。MS ESI (pos.) m/e: 366.1 (M+H)⁺。

【2109】

(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((5-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2-フルオロ-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((5-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2-フルオロ-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((5-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)

ー2-フルオロ-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-(5-(1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2-フルオロ-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸(83.34)。実施例66.6に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して(83B及び66.44ADに由来する83.34Cを用いて、本明細書に記載)、83.34を得た。MS ESI(pos.) m/e : 554.2 (M+H)⁺。MS ESI(neg.) m/e : 552.1 (M-H)⁻。

【2110】

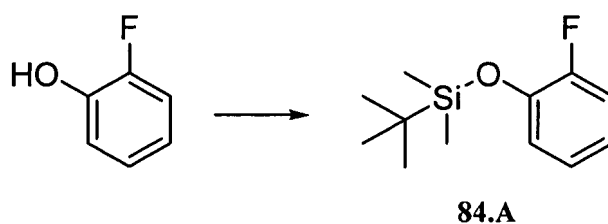
10

(実施例84)

(R)-メチル4-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)ブタノエート及び(S)-メチル4-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)ブタノエート(84.F及び84.4G)の合成

【2111】

【化751】



20

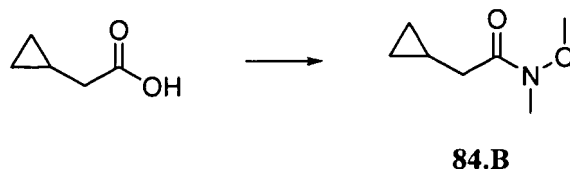
【2112】

t-ブチルジ(2-フルオロフェノキシ)ジメチルシラン(84.A)。500mLの丸底フラスコに、t-ブチルジメチルクロシラン(73.9g、491mmol)(Aldrichから入手可能)、DMF(220mL)、2-フルオロフェノール(41.3mL、446mmol)(Aldrichから入手可能)、及びイミダゾール(75.9g、1115mmol)を充填した。淡黄色の溶液を25℃で1.5時間攪拌し、ヘキサン(1L)で希釈した。有機相を水(1×300mL)で洗浄し、飽和水性NaHCO₃(3×300mL)、水(3×300mL)及び塩水(1×300mL)で洗浄した。次いで有機相を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して、無色の液体として84.A(101g、収率100%)を得た。この粗生成物を更に精製することなく用いた。

30

【2113】

【化752】



40

【2114】

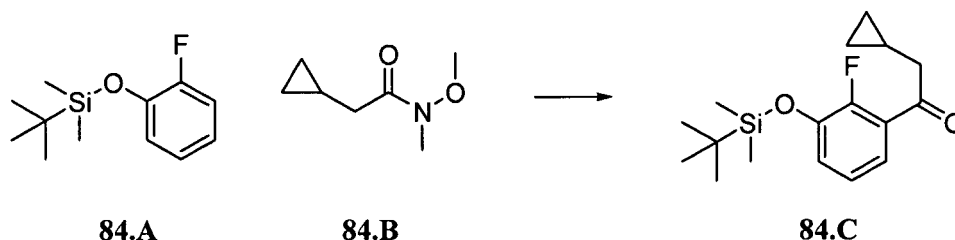
2-シクロプロピル-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド(84.B)。500mLの丸底フラスコに、シクロプロピル酢酸(9.87g、98.6mmol)(Oakwoodから入手可能)及びDCM(200mL)を充填した。攪拌溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(19.2g、118mmol)を少しずつ(portionwise)添加した(活発にガスが発生した)。黄色の溶液を30分間室温で攪拌し、それにN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(11.5g、118mmol)(Aldrichから入手可能)を1度に添加した。不均一な白色混合物を一晩攪拌し、エーテル

50

(300 mL) で希釈した。有機物を 1 N HCl (2 × 150 mL) で洗浄し、飽和水性 NaHCO₃ (2 × 150 mL) 及び塩水 (1 × 150 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して、無色の液体として 84. B (11.9 g、収率 84.3%) を得た。この粗生成物を更に精製することなく用いた。

【2115】

【化753】



10

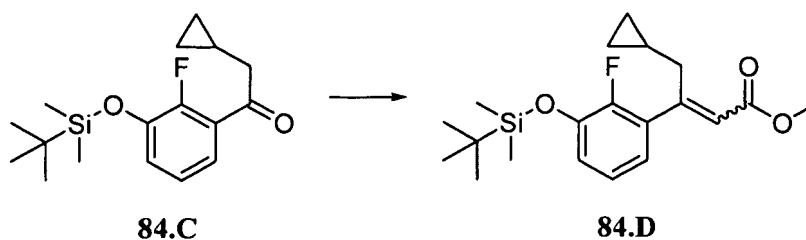
【2116】

1-(3-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-2-fluorophenyl)-2-cyclopropylpropan-1-one (84. C)。1 L の丸底フラスコに、84. A (17.0 mL、73.0 mmol) 及び THF (70 mL) を充填し、N₂ 下で -78 °C に冷却した。冷溶液に、s-ブチルリチウム (1.20 M / シクロヘキサン) (66.3 mL、79.6 mmol) を滴下した。混合物を 30 分間攪拌し、それに 84. B (9.31 mL、66.3 mmol) の THF (70 mL) 溶液を滴下した。最終混合物を -78 °C で 30 分間攪拌した。冷却浴を取り除き、混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。反応を飽和水性 NH₄Cl (70 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL) で希釈した。有機相を水 (100 mL)、1 N HCl (100 mL) 及び塩水 (100 mL) で洗浄した。次いで有機相を乾燥させ (MgSO₄)、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により精製して (2% EtOAc / ヘキサン)、黄色の油として 84. C (14.9 g、収率 73%) を得た。

20

【2117】

【化754】



30

【2118】

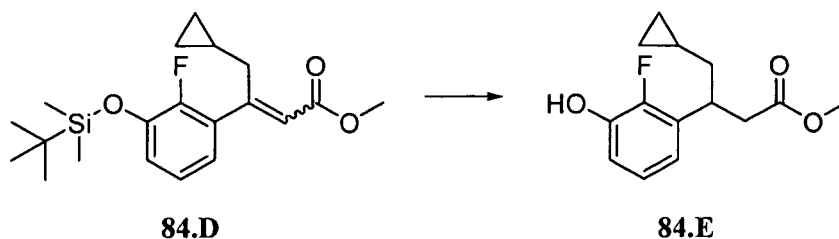
メチル 3-(3-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-2-fluorophenyl)-4-cyclopropylbut-2-enoate (84. D)。25 mL の丸底フラスコを N₂ 下で -78 °C に冷却し、THF (2 mL) 及びリチウムジイソプロピルアミド (ヘプタン / THF / エチルベンゼン中 2.0 M) (2.1 mL、4.1 mmol) (Aldrich から入手可能) を充填した。冷たい、茶色の溶液に、メチル (トリメチルシリル) アセテート (0.61 mL、3.7 mmol) (Aldrich から入手可能) を滴下した。オレンジ色の混合物を 15 分間攪拌し、それに 84. C (0.46 g、1.5 mmol) の THF (2 mL) 溶液を滴下した。混合物を -78 °C で 30 分間攪拌し、冷却浴を取り除き、混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。反応を飽和水性 NH₄Cl でクエンチし、EtOAc で希釈した。有機相を水、1 N HCl、及び塩水で洗浄した。次いで有機相を乾燥させ (MgSO₄)、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により精製して (0~2% EtOAc / ヘキサン)、黄色の油として 84. D (幾何異性体の混合物) (0.44 g、81% 収率) を得た。

40

【2119】

50

【化 7 5 5】



【2 1 2 0】

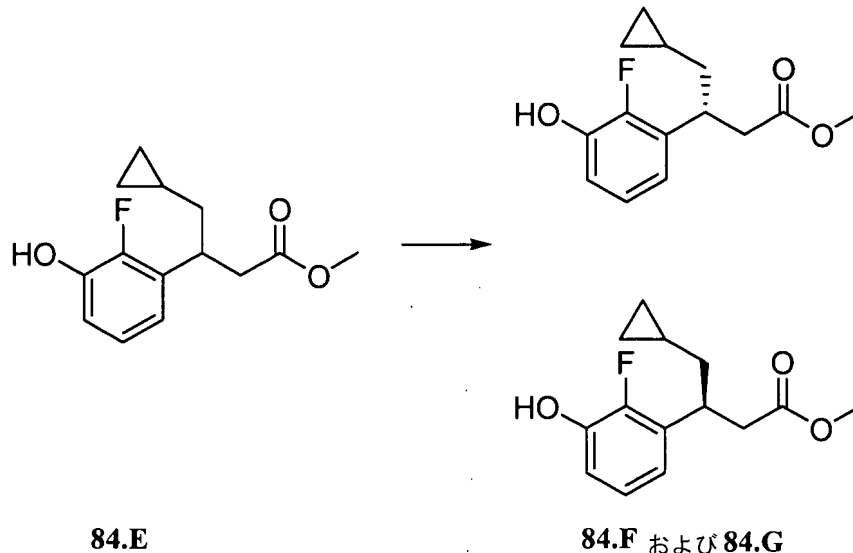
10

メチル 4-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)ブタノエート (84. E)。250 mL の丸底フラスコに、84. D (4.95 g、13.6 mmol) 及び MeOH (60 mL) を充填し、N₂ でフラッシュした。この溶液に、マグネシウムの削りくず (turnings) (0.990 g、40.7 mmol) を 1 度に添加した (添加前にハンマーで数個の削りくずを破壊して、きれいな金属エッジを露出させた)。穏やかに泡だっている混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物に、フッ化カリウム (0.789 g、13.6 mmol) を添加した。得られた混合物を 1 時間攪拌し、1 N HCl (90 mL) でクエンチし、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。まとめた有機層を水 (2×50 mL) 及び塩水 (1×50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、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により精製して (0~20% EtOAc/ヘキサン)、黄色の油として 84. E (2.70 g、収率 79%) を得た。

20

【2 1 2 1】

【化 7 5 6】



30

【2 1 2 2】

40

(R)-メチル 4-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)ブタノエート及び (S)-メチル 4-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)ブタノエート (84. F 及び 84. G)。ラセミ体 84. E (1.97 g、7.8 mmol) を、キラル HPLC により分離して (Chiralcel OD カラム、3% i-PrOH/ヘキサン、220 nm、700 mg/注入)、無色の油として (溶出順に) 84. F (0.98 g、収率 99%) 及び 84. G (0.96 g、収率 97%) を得た。

【2 1 2 3】

本明細書に記載の方法に従って、84. F 及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル

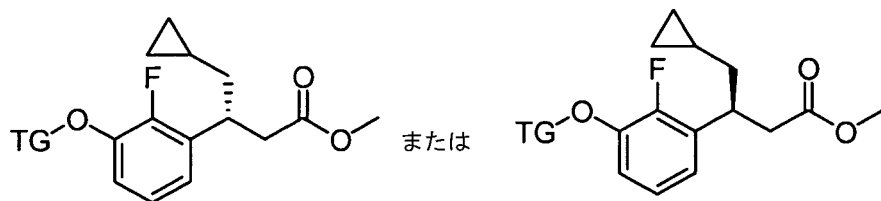
50

化合物から以下の化合物を調製した。以下の表の各化合物は、フェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

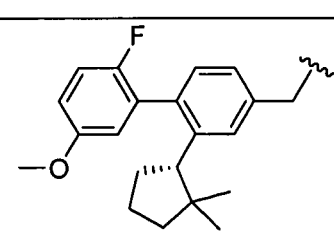
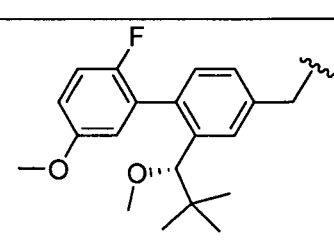
【 2 1 2 4 】

【表 1 8】

表 18



10

化合物	TG	化合物	TG
84.1	 または	84.2	 または

20

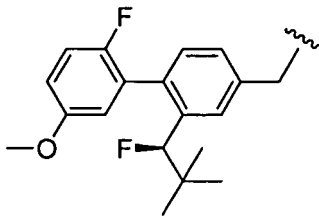
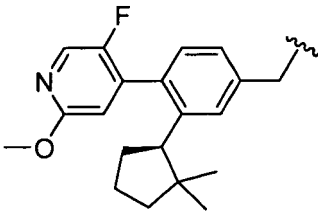
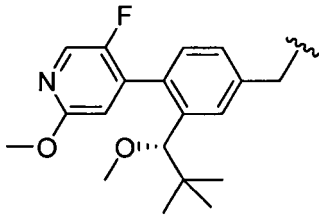
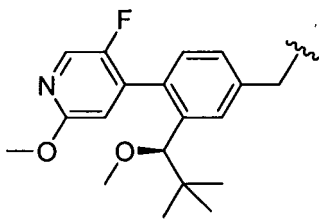
化合物	TG	化合物	TG
84.3	 または であるが、84.1と同じではない	84.4	 または
84.5		84.6	 または
84.7		84.8	

10

20

30

40

化合物	TG	化合物	TG
	または 		または 
84.9	 または 		

10

20

【2125】

(R)-4-シクロプロピル-3-{3-[2-((S)-2,2-ジメチル-シクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ]-2-フルオロ-フェニル}-酪酸又は(R)-4-シクロプロピル-3-{3-[2-((R)-2,2-ジメチル-シクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ]-2-フルオロ-フェニル}-酪酸又は(S)-4-シクロプロピル-3-{3-[2-((S)-2,2-ジメチル-シクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ]-2-フルオロ-フェニル}-酪酸又は(S)-4-シクロプロピル-3-{3-[2-((R)-2,2-ジメチル-シクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ]-2-フルオロ-フェニル}-酪酸(84.1)。MS ESI(pos.) m/e: 566.3 (M+H₂O)⁺。

30

【2126】

(R)-4-シクロプロピル-3-{2-フルオロ-3-[2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-((S)-1-メトキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ビフェニル-4-イルメトキシ]-フェニル}-酪酸又は(R)-4-シクロプロピル-3-{2-フルオロ-3-[2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-((R)-1-メトキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ビフェニル-4-イルメトキシ]-フェニル}-酪酸又は(S)-4-シクロプロピル-3-{2-フルオロ-3-[2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-((S)-1-メトキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ビフェニル-4-イルメトキシ]-フェニル}-酪酸又は(S)-4-シクロプロピル-3-{2-フルオロ-3-[2'-フルオロ-5'-メトキシ-2-((R)-1-メトキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ビフェニル-4-イルメトキシ]-フェニル}-酪酸(84.2)。MS ESI(neg.) m/e: 551.2 (M-H)⁺。

40

【2127】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチル

50

シクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) ブタン酸又は (3 R) - 4 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1 R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) ブタン酸又は (3 S) - 4 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1 S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) ブタン酸又は (3 S) - 4 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1 R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) ブタン酸 (84. 3)。MS ESI (pos.) m/e : 566. 3 (M+H₂O)⁺。

10

【2128】

(3 R) - 4 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1 S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2', 5 - ジフルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) ブタン酸又は (3 R) - 4 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1 R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2', 5 - ジフルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) ブタン酸又は (3 S) - 4 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1 S) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2', 5 - ジフルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) ブタン酸又は (3 S) - 4 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1 R) - 2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 2', 5 - ジフルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) ブタン酸 (84. 4)。MS ESI (neg.) m/e : 565. 3 (M-H)⁺。

20

【2129】

(3 R) - 4 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) ブタン酸又は (3 S) - 4 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) ブタン酸 (84. 5)。MS ESI (neg.) m/e : 545. 2 (M-H)⁺。

30

【2130】

(3 R) - 4 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1 S) - 2, 2 - ジメチルシクロヘキシル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) ブタン酸又は (3 R) - 4 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1 R) - 2, 2 - ジメチルシクロヘキシル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) ブタン酸又は (3 S) - 4 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1 S) - 2, 2 - ジメチルシクロヘキシル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) ブタン酸又は (3 S) - 4 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - ((1 R) - 2, 2 - ジメチルシクロヘキシル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) ブタン酸 (84. 6)。MS ESI (neg.) m/e : 561. 3 (M-H)⁺。

40

【2131】

(3 R) - 4 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロ - 3 - ((2' - フルオロ - 2 - ((1 S) - 1 - フルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル) - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸又は (3 R) -

50

4-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-((2'-フルオロ-2-((1R)-1-フルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-((2'-フルオロ-2-((1S)-1-フルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-((2'-フルオロ-2-((1R)-1-フルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ブタン酸(84.7)。MS ESI(neg.)m/e: 539.2 (M-H)⁺。

10

【2132】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((3-((1S)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ブタン酸又は(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((3-((1R)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((3-((1S)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((3-((1R)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ブタン酸(84.8)。MS ESI(neg.)m/e: 548.2 (M-H)⁺。

20

【2133】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((3-((1S)-2, 2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ブタン酸又は(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((3-((1R)-2, 2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((3-((1S)-2, 2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((3-((1R)-2, 2-ジメチル-1-(メチルオキシ)プロピル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ブタン酸(84.9)。(MS ESI(pos.)m/e: 554.2 (M+H))。

30

【2134】

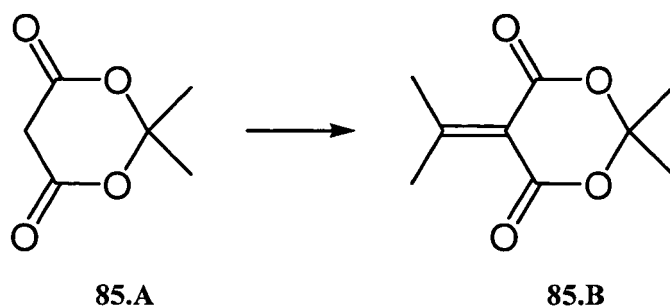
(実施例85)

メチル3-(3-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブタノエート(85)の合成

40

【2135】

【化 7 5 7】



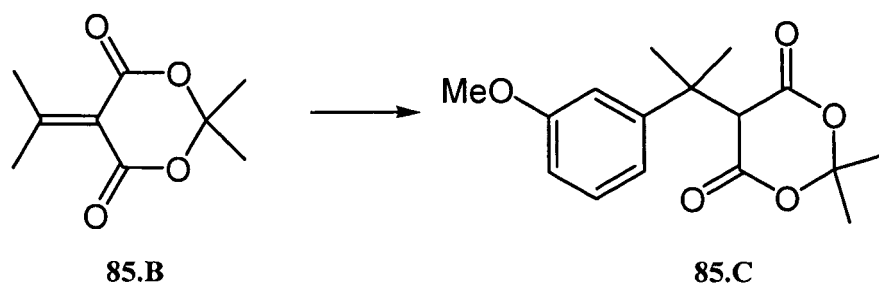
10

【2 1 3 6】

2, 2-ジメチル-5-(プロパン-2-イリデン)-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン (85. B)。Vogt, P. F.; et. al.; *Synthetic Communications*; 2001, (5); pp. 679-684に記載の手順と同じ手順を介して、2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン 85. A (Aldrichから市販) から2, 2-ジメチル-5-(プロパン-2-イリデン)-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン (85. B) を調製した。

【2 1 3 7】

【化 7 5 8】



20

【2 1 3 8】

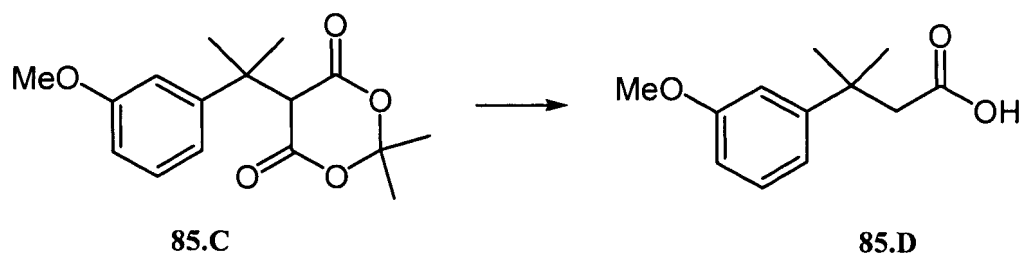
5-(2-(3-メトキシフェニル)プロパン-2-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン (85. C)。Huang, X.; et. al.; *Tetrahedron Letters*; 1982, (1); pp. 75-76に記載の手順と同じ手順を介して、(3-メトキシフェニル)マグネシウムブロミド (Aldrich製、1.0MのTHF溶液) 及び85. Bから5-(2-(3-メトキシフェニル)プロパン-2-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン (85. C) を調製した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.26 (1H, t, J=8.0Hz), 6.94 (1H, d, J=7.8Hz), 6.89 (1H, t, J=2.2Hz), 6.79 (1H, dd, J=8.2, 2.3Hz), 3.81 (3H, s), 3.62 (1H, s), 1.67 (6H, s), 1.66 (3H, s), 1.34 (3H, s)。

30

40

【2 1 3 9】

【化 7 5 9】



50

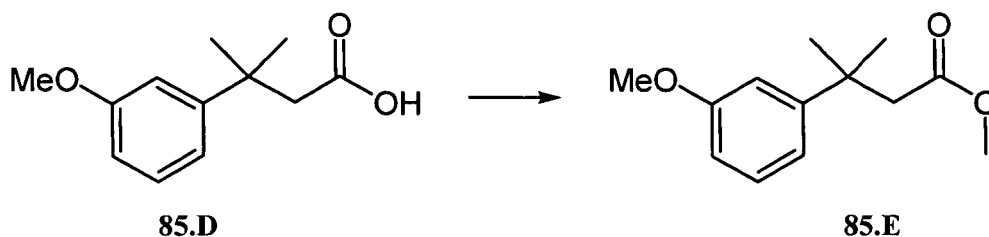
【2140】

3-(3-メトキシフェニル)-3-メチルブタン酸(85.D)。5-(2-(3-メトキシフェニル)プロパン-2-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン85.C(0.313g、1.1mmol)を、DMF(1.50mL、19mmol)に溶解させた。この溶液に、水(0.15mL、8.3mmol)を添加した。次いで得られた溶液を100℃に加熱し、4時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、次いで水で希釈した。混合物をEtOAc(2×50mL)で抽出した。次いでまとめた有機層を1N塩化リチウム溶液(1×20mL)及び塩水(1×20mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。次いで濾液を濃縮して、粗3-(3-メトキシフェニル)-3-メチルブタン酸85.D(0.247g、収率111%)を得、これを以下の反応で直接用いた。MS ESI(pos.) m/e: 226.1 (M+H₂O)⁺。

10

【2141】

【化760】



20

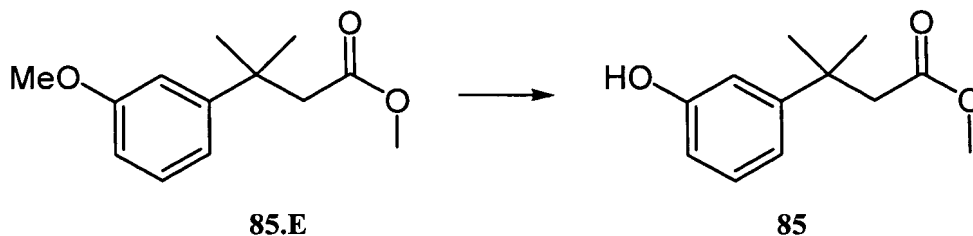
【2142】

メチル3-(3-メトキシフェニル)-3-メチルブタノエート(85.E)。3-(3-メトキシフェニル)-3-メチルブタン酸85.D(0.22g、1.1mmol)を、MeOH(11mL)に溶解させ、触媒量(約5滴)の硫酸を添加した。溶液を加熱還流し、一晩攪拌した。反応物を室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウムを添加して、反応物を中和した。次いで混合物を濃縮し、残留物をEtOAcに取り込み(take up)、水(2×30mL)、1M塩化リチウム溶液(1×30mL)及び塩水(1×30mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、所望の生成物であるメチル3-(3-メトキシフェニル)-3-メチルブタノエート85.E(0.227g、収率97%)を得た。MS ESI(pos.) m/e: 240.1 (M+H₂O)⁺。

30

【2143】

【化761】



40

【2144】

メチル3-(3-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブタノエート(85)。メチル3-(3-メトキシフェニル)-3-メチルブタノエート85.E(0.227g、1.02mmol)の1,2-ジクロロエタン(10mL)溶液に、1,2-エタンジチオール(1.37mL、16.3mmol)、続いて0℃の塩化アルミニウム(1.09g、8.17mmol)を添加した。反応混合物を4時間にわたってゆっくりと室温に加熱し、次いで飽和ロッシェル塩(酒石酸カリウムナトリウム)溶液でクエンチした。混合物をDCM(2×50mL)で抽出した。まとめた有機層を水(1×40mL)及び塩水(1×40mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾液を濃縮し、残留物を trung 50

50

ロマトグラフィーにより精製して（シリカ、0～30% EtOAc／ヘキサン）、メチル 3-（3-ヒドロキシフェニル）-3-メチルブタノエート 85（0.209 g、収率 98.3%）を得た。MS ESI（pos.） m/e : 226.0 ($M+H_2O$)⁺。

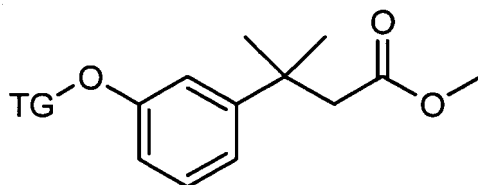
【2145】

本明細書に記載の方法に従って、メチル 3-（3-ヒドロキシフェニル）-3-メチルブタノエート（85）及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から以下の化合物を調製した。以下の表の各化合物は、フェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

【2146】

【表 19】

表 19



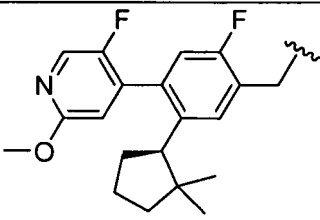
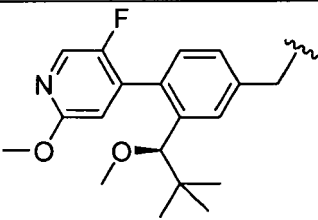
化合物	TG	化合物	TG
85.1		85.2	
85.3	 または 	85.4	 または
85.5	 または 	85.6	 または

10

20

30

40

化合物	TG	化合物	TG
			

10

【2147】

3-[3-(2-tert-butyl-2'-fluoro-5'-methoxybiphenyl-4-ylmethoxy)-phenyl]-3-methylcrotonic acid (85.1). MS ESI (pos.) m/e : 482.2 (M+H₂O)⁺.

【2148】

3-{3-[2-(5,5-dimethylcyclopent-1-enyl)-2'-fluoro-5'-methoxybiphenyl-4-ylmethoxy]-phenyl}-3-methylcrotonic acid (85.2). MS ESI (pos.) m/e : 520.2 (M+H₂O)⁺.

【2149】

3-(3-((2-((1R)-2,2-dimethylcyclopentyl)-2'-fluoro-5'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)-3-methylbutanoic acid or 3-(3-((2-((1S)-2,2-dimethylcyclopentyl)-2'-fluoro-5'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)phenyl)-3-methylbutanoic acid (85.3). Example 66. 6 to similar manner of alkylation and hydrolysis (85 and 66.6M or OD-column from 66.6L of chiral separation from peak 2 derived from 66.6N using, in the present specification (85.3 (0.0516 g, 2 stages of yield 84%)) was obtained. MS ESI (neg.) m/e : 503.2 (M-H)⁺.

20

【2150】

3-{3-[3-((S)-2,2-dimethylcyclopentyl)-4-(5-fluoro-2-methoxy-pyridin-4-yl)-benzyloxy]-phenyl}-3-methylcrotonic acid or 3-{3-[3-((R)-2,2-dimethylcyclopentyl)-4-(5-fluoro-2-methoxy-pyridin-4-yl)-benzyloxy]-phenyl}-3-methylcrotonic acid (85.4). MS ESI (neg.) m/e : 504.2 (M-H)⁻.

30

【2151】

3-(3-((5-((1S)-2,2-dimethylcyclopentyl)-2-fluoro-4-(5-fluoro-2-(methoxy)-4-pyridinyl)phenyl)methyl)oxy)phenyl)-3-methylbutanoic acid or 3-(3-((5-((1R)-2,2-dimethylcyclopentyl)-2-fluoro-4-(5-fluoro-2-(methoxy)-4-pyridinyl)phenyl)methyl)oxy)phenyl)-3-methylbutanoic acid (85.5). Example 66. 6 to similar manner of alkylation and hydrolysis (85 and 66.44AD derived from 83.34C using, in the present specification (85.5) was obtained. MS ESI (pos.) m/e : 524.2 (M+H)⁺. MS ESI (neg.) m/e : 522.1 (M-H)⁺.

40

【2152】

3-(3-((3-((1S)-2,2-dimethyl-1-(methoxy)propyl)-4-(5-fluoro-2-(methoxy)-4-pyridinyl)phenyl)methyl)oxy)phenyl)-3-methylbutanoic acid or 3-(3-((3-((1R)-2,2-dimethyl-1-(methoxy)propyl)-4-(5-fluoro-2-(methoxy)

50

シ) -4-ピリジニル) フェニル) メチル) オキシ) フェニル) -3-メチルブタン酸 (85.6)。MS ESI (pos.) m/e: 510.2 (M+H)⁺。

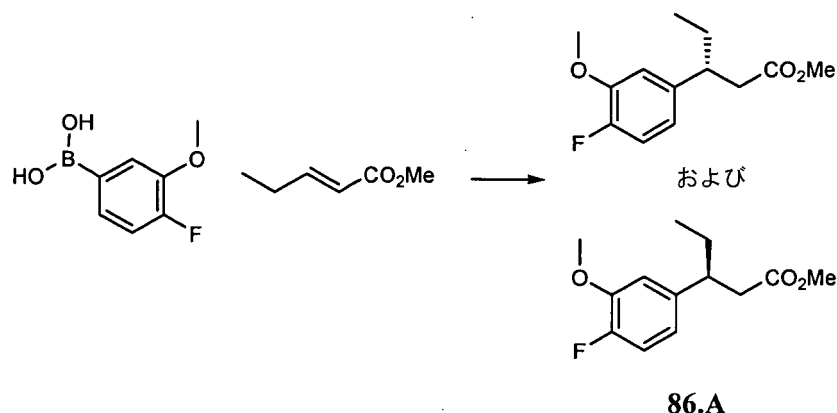
【2153】

(実施例86)

メチル(3R)-3-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)ペンタノエート(86)の合成

【2154】

【化762】

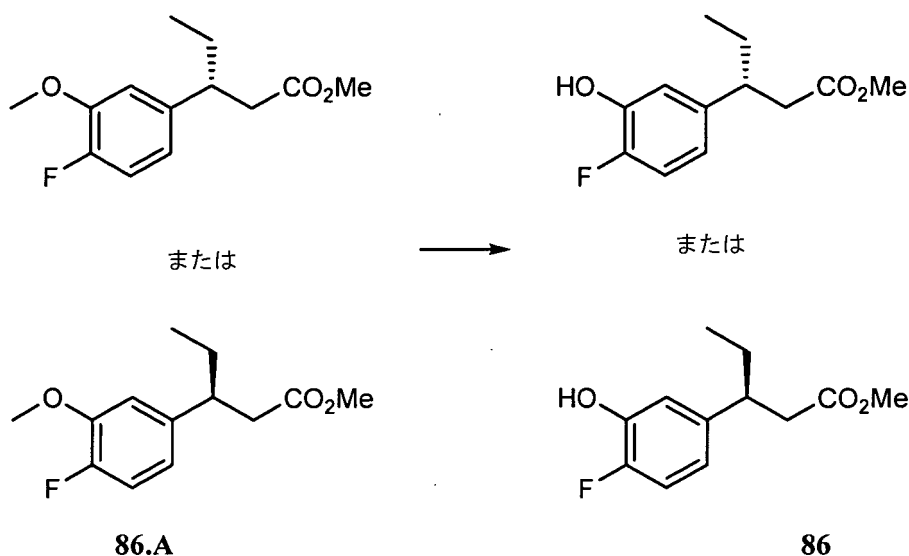


【2155】

メチル(3R)-3-(4-フルオロ-3-(メチルオキシ)フェニル)ペンタノエート及びメチル(3S)-3-(4-フルオロ-3-(メチルオキシ)フェニル)ペンタノエート(86.A)。ジオキサン/水:10/1(22mL)を、ヒドロキシ[(S)-BINAP]-ロジウム(I)二量体(0.260g、0.175mmol)、及び4-フルオロ-3-メトキシフェニルボロン酸(3.72g、21.9mmol)(Combi-Blocksから市販)を充填したフラスコに添加し、窒素及び(E)-メチルペンター-2-エノエート(0.500g、4.38mmol)(Acrosから市販)でフラッシュした。次いで、得られた混合物を40℃で一晩攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(0~20% EtOAc/ヘキサン)、86.A(0.800g、収率76.0%)を得た。

【2156】

【化763】



【2157】

メチル(3R)-3-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)ペンタノエート又はメチル(3S)-3-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)ペンタノエート(86)。86. A (0.80 g、3330 μmol)のDCE (15 mL)溶液に、1, 2-エタンジチオール(4463 μL 、53273 μmol)、続いて0℃の塩化アルミニウム(1456 μL 、26637 μmol)を添加した。反応混合物を4時間にわたってゆっくりと室温に加温し、次いで飽和ロッシェル塩でクエンチした。混合物をDCM (2×50 mL)で抽出した。まとめた有機層を水(1×40 mL)及び塩水(1×40 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾液を濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して(シリカ、0~30% EtOAc/ヘキサン)、86 (533 mg、収率70.8%)を得た。86の鏡像体過剰率は、キラルHPLCにより精製することにより(Chiralcel OD-Hカラム、3% IPA/ヘキサン、220 nm) >99%に上昇した。

10

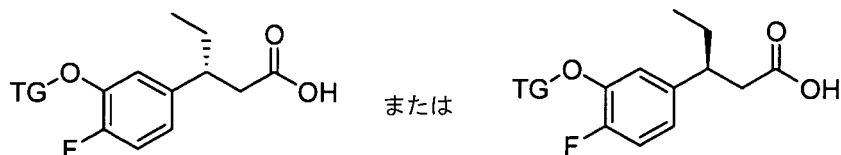
【2158】

本明細書に記載の方法に従って、86及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から以下の化合物を調製した。以下の表の各化合物は、フェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

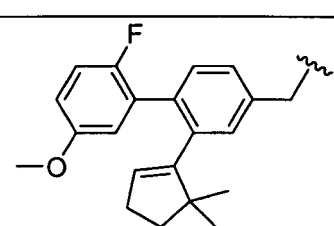
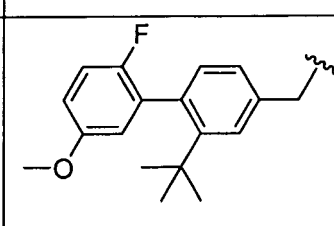
【2159】

【表20】

表 20



20

化合物	TG	化合物	TG
86.1		86.2	

30

【2160】

(3R)-3-(3-(3-(2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-4-フルオロフェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-(3-(2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-4-フルオロフェニル)ペンタン酸(86.1)。MS ESI (pos.) m/e: 519.2 (M-H)。

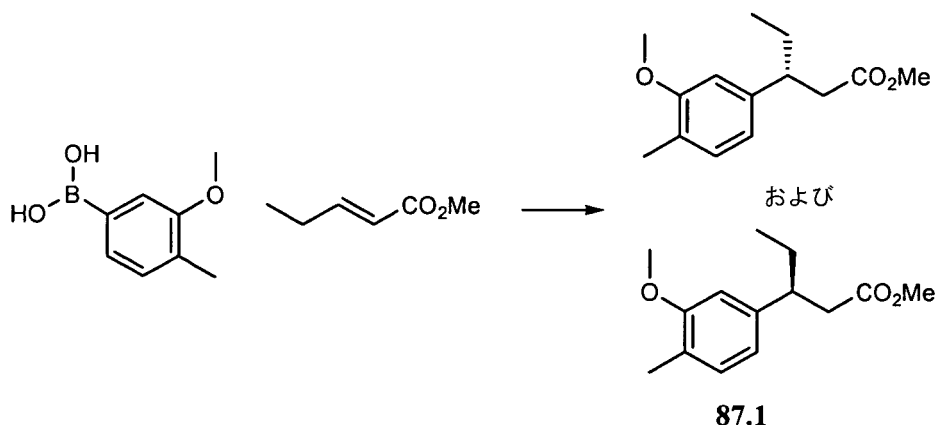
40

【2161】

(3R)-3-(3-(3-(2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-4-フルオロフェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-(3-(2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-4-フルオロフェニル)ペンタン酸(86.2)。MS ESI (pos.) m/e: 481.1 (M-H)。

50

【2162】
 (実施例87)
 【2163】
 【化764】



10

【2164】

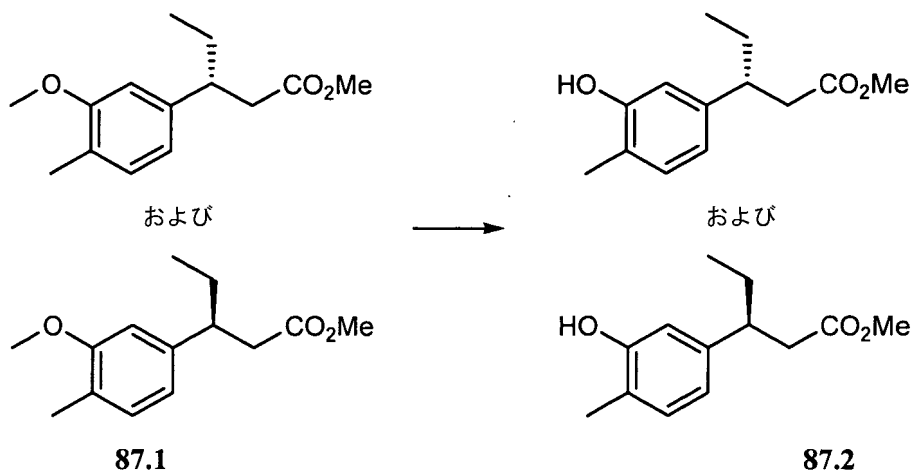
メチル(3R)-3-(4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル)ペンタノエート及びメチル(3S)-3-(4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル)ペンタノエート(87.1)。ジオキサン/水:10/1(220mL)を、ヒドロキシ[(S)-BINA P]-ロジウム(I)二量体(0.325g、0.219mmol)、3-メトキシ-4-メチルフェニルボロン酸(3.64g、21.9mmol)(Combi-Blocksから市販)を充填したフラスコに添加し、窒素でフラッシュした。次に、(E)-メチルペンター-2-エノエート(0.500g、4.38mmol)(Acrosから市販)を添加した。次いで得られた混合物を40℃で一晩攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、飽和水性NaHCO₃、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(0~20% EtOAc/ヘキサン)、87.1(0.945g、収率91.3%)を得た。

20

【2165】

【化765】

30



40

【2166】

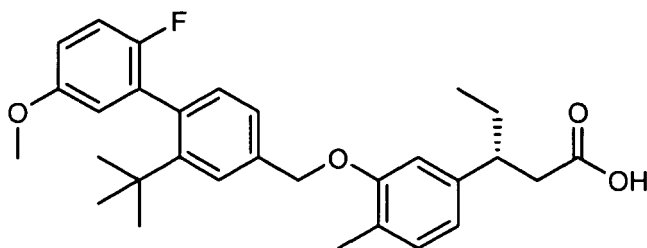
メチル(3R)-3-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)ペンタノエート又はメチル(3S)-3-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)ペンタノエート(87.2)。87.1(0.612g、2.59mmol)のDCE(15mL)溶液に、1,2-エタンジチオール(3.47mL、41.4mmol)、続いて0℃で塩化アルミニウム(1.13mL、20.7mmol)を添加した。反応混合物を4時間にわたってゆっくりと室温に加温し、次いで飽和ロッシェル塩溶液でクエンチした。混合物をDCM(2

50

× 50 mL 9で抽出した。まとめた有機層を水 (1 × 40 mL) 及び塩水 (1 × 40 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾液を濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して (シリカ、0 ~ 30 % EtOAc / ヘキサン)、87. 2を得た。87. 2の鏡像体過剰率は、キラルHPLCにより精製することにより (Chiralcel OD-Hカラム、3 % IPA / ヘキサン、220 nm) > 99 %に上昇した。

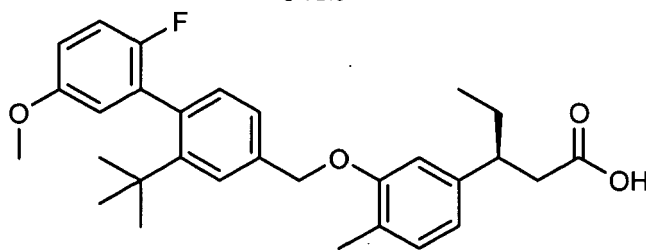
【2167】

【化766】



10

または



20

87

【2168】

(3R)-3-(3-(3-(2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-4-メチルフェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-(3-(2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-4-メチルフェニル)ペンタン酸(87)。87. 2及び8. 10から化合物7と類似の方法により87を合成した。MS ESI (pos.) m/e: 496. 3 (M+H₂O)⁺。

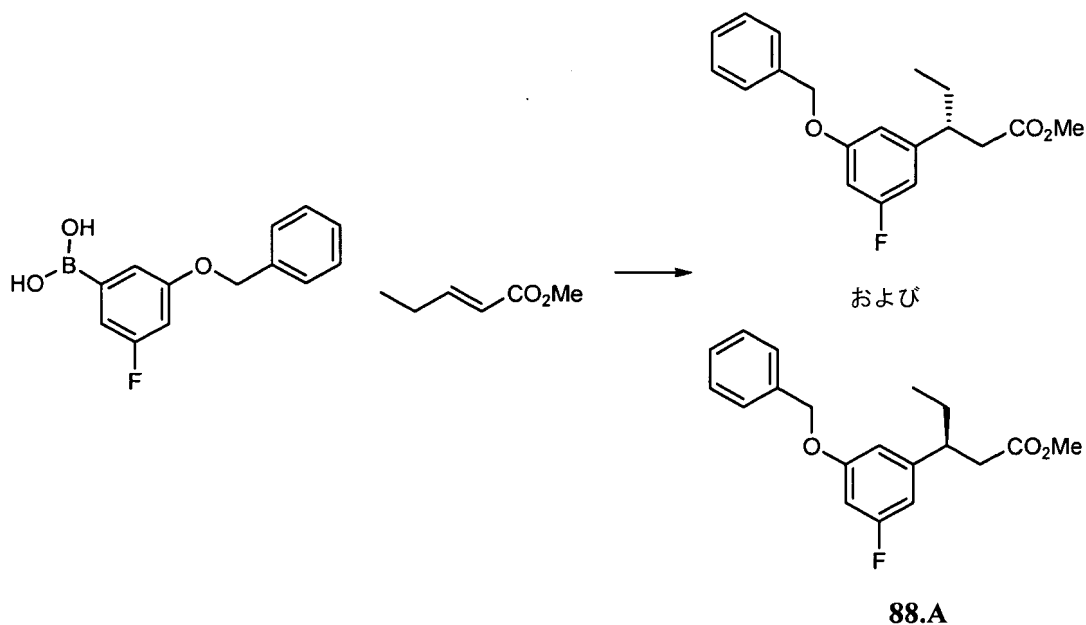
30

【2169】

(実施例88)

【2170】

【化 7 6 7】



10

【2 1 7 1】

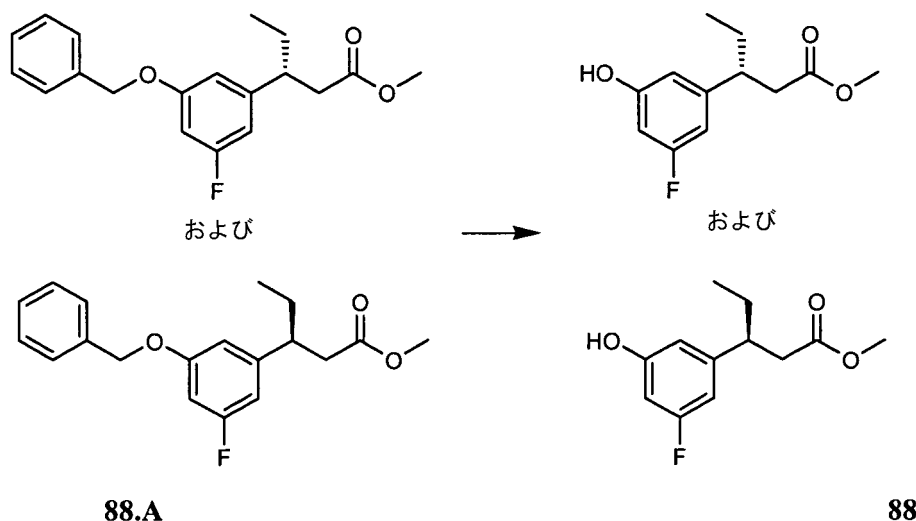
20

メチル (3 R) - 3 - (3 - フルオロ - 5 - ((フェニルメチル) オキシ) フェニル) ペンタノエート及びメチル (3 S) - 3 - (3 - フルオロ - 5 - ((フェニルメチル) オキシ) フェニル) ペンタノエート (88. A)。THF (8 mL) を、ヒドロキシ [(S) - BINAP] - ロジウム (I) 二量体 (79.2 mg、87.6 μmol) 及び 3 - (ベンジルオキシ) - 5 - フルオロフェニルボロン酸 (2156 mg、8761 μmol) (Combi-Block から市販) を充填したフラスコに添加し、次いで窒素でスパーージした。得られた溶液に、TEA (1462 μL 、10513 μmol)、水 (473 μL 、26283 μmol)、及び (E) - メチルペンタ-2-エノエート (0.200 g、1752 μmol) (Acros から市販) を添加した。次いで得られた混合物を 60 $^{\circ}\text{C}$ で 3 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、残留物を EtOAc に溶解させた。溶液を飽和水性重炭酸ナトリウムで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。シリカゲル上のクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc 1 : 1)、無色の油として 88. A (490 mg、収率 88.4%) を得た。

30

【2 1 7 2】

【化 7 6 8】



40

50

【2173】

メチル(3R)-3-(3-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)ペンタノエート及びメチル(3S)-3-(3-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)ペンタノエート(88)。88・A(490mg、1549 μ mol)を収容しているフラスコに、N₂ガス下で、10% Pd/C(100mg、940 μ mol)を添加し、ゴム隔膜で密閉した。この系に、EtOAc(5mL)を添加し、次いで真空を適用し、続いてH₂ガス(3 $\times$)を一晩H₂バルーン上に放置した。反応物を濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(0~20% EtOAc/ヘキサン)、88(330mg、収率94.2%)を得た。88の鏡像体過剰率は、キラルHPLCにより精製することにより(Chiralcel OD-Hカラム、3% IPA/ヘキサン、220nm) >99%に上昇した。

10

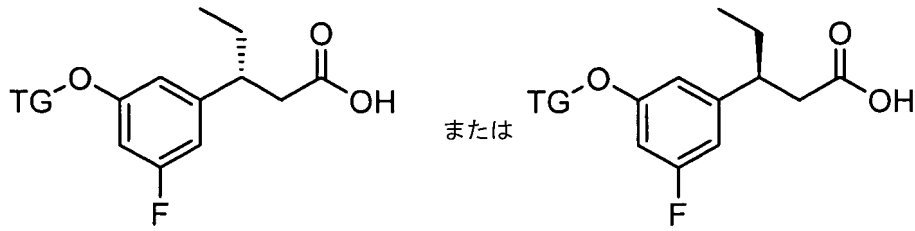
【2174】

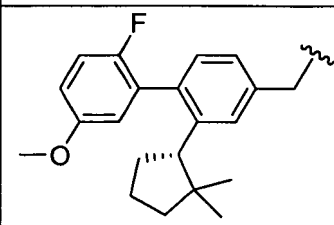
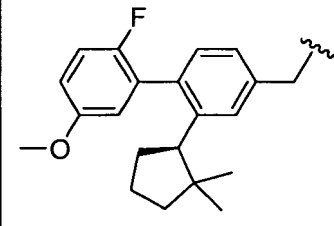
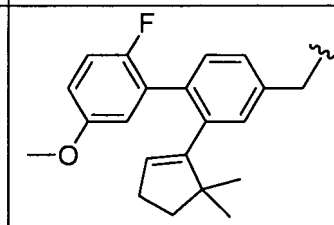
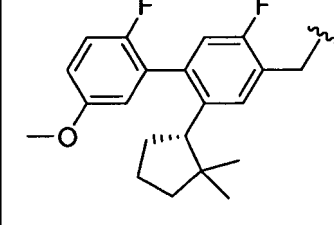
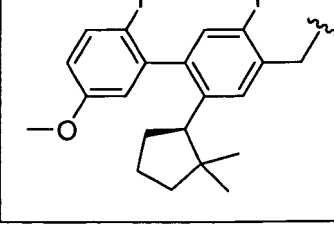
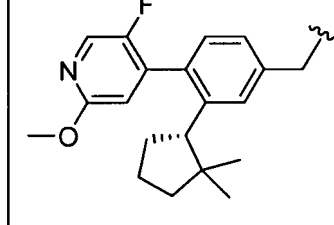
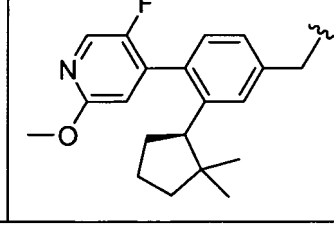
本明細書に記載の方法に従って、88及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から以下の化合物を調製した。以下の表の各化合物は、フェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

【2175】

【表 2 1】

表 21



化合物	TG	化合物	TG
88.1	 または 	88.2	
88.3	 または 	88.4	 または 

【2 1 7 6】

(3R)-3-(3-((2-((1S)-2,2-dimethylcyclopentyl)-2'-fluorophenyl)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)-5-fluorophenyl pentanoic acid or (3R)-3-(3-((2-((1R)-2,2-dimethylcyclopentyl)-2'-fluorophenyl)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)-5-fluorophenyl pentanoic acid or (3S)-3-(3-((2-((1S)-2,2-dimethylcyclopentyl)-2'-fluorophenyl)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)-5-fluorophenyl pentanoic acid or (3S)-3-(3-((2-((1R)-2,2-dimethylcyclopentyl)-2'-fluorophenyl)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl)oxy)-5-fluorophenyl pentanoic acid

タン酸 (88. 1)。88及び66. 60から化合物7と類似の方法により実施例88. 1を合成した。MS ESI (pos.) m/e: 521. 2 (M-H)。

【2177】

(3R)-3-(3-((2-(5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-(5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸 (88. 2)。88及び14. 5から化合物7と類似の方法により実施例88. 2を合成した。MS ESI (pos.) m/e: 519. 2 (M-H)。

10

【2178】

(3R)-3-(3-((2-((1S)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2', 5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸又は(3R)-3-(3-((2-((1R)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2', 5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-((1S)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2', 5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-((1R)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2', 5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸 (88. 3)。88及び66. 44Dから化合物7と類似の方法により実施例88. 3を合成した。MS ESI (pos.) m/e: 539. 2 (M-H)。

20

【2179】

(3R)-3-(3-((3-((1S)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸又は(3R)-3-(3-((3-((1R)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((3-((1S)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((3-((1R)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸 (88. 4)。MS ESI (pos.) m/e: 524. 2 (M-H)。

30

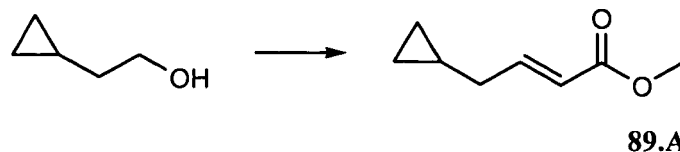
【2180】

(実施例89)

【2181】

【化769】

40



【2182】

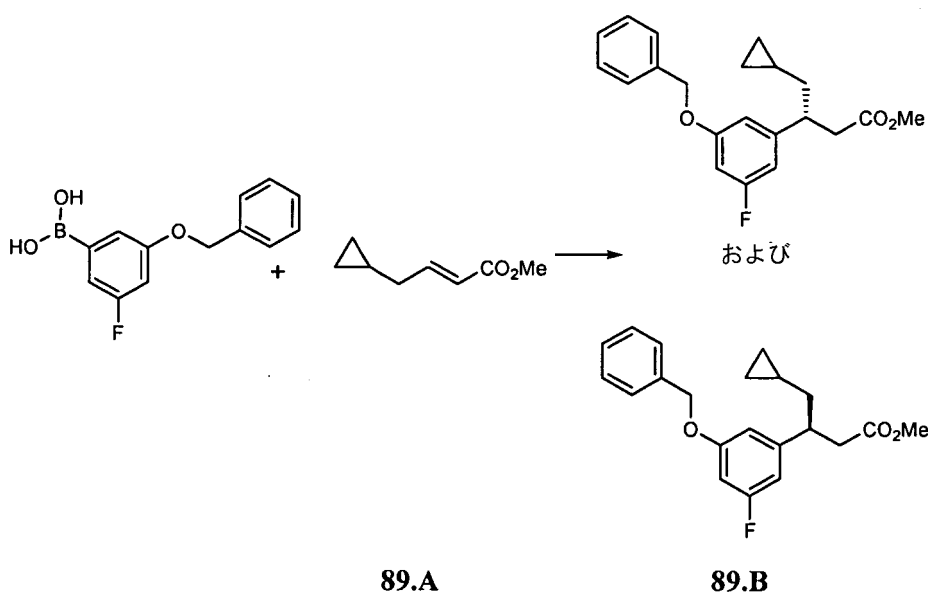
メチル(2E)-4-シクロプロピル-2-ブテノエート(89. A)。2-シクロプロピルエタノール(20. 72 g、240. 6 mmol) (Alfa Aesarから市販)の5:1 ACN/DCM(480 mL)溶液に、TEMPO(1. 879 g、12. 03 mmol) (Aldrichから市販)及びヨードベンゼンジアセテート(81. 50

50

36 g、252.6 mmol) (Aldrichから市販)を固体として添加した。得られたスラリーを室温で一晩攪拌し、均質な溶液を得た。反応混合物を次の工程で直接用いた。塩化リチウム(15.30 g、360.9 mmol)のACN(400 mL)懸濁液に、室温でメチル2-(ジエトキシホスホリル)アセテート(48.04 mL、288.7 mmol) (Aldrichから市販)及びDBU(115.1 mL、769.9 mmol) (Aldrichから市販)を添加した。混合物を0℃に冷却し、それに2-シクロプロピルアセトアルデヒド(20.24 g、240.6 mmol)溶液を滴下した。得られた混濁した混合物を室温に加温し、一晩攪拌した。混合物を水とEtOAcの間で分割した。層を分離し、水性相を追加のEtOAcで抽出した。まとめた有機層を水及び塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~10% EtOAc/ヘキサン)、無色の液体として89.Aを得た。

【2183】

【化770】



【2184】

メチル(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-フルオロ-5-((フェニルメチル)オキシ)フェニル)ブタノエート及びメチル(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-フルオロ-5-((フェニルメチル)オキシ)フェニル)ブタノエート(89.B)。THF(8 mL)を、ヒドロキシ[(S)-BINAP]-ロジウム(I)二量体(64.5 mg、71.3 μmol)及び3-(ベンジルオキシ)-5-フルオロフェニル硼酸(1053 mg、4280 μmol (Combi-Blocksから市販))を充填したフラスコに添加し、次いで窒素でスパージした。得られた溶液に、TEA(1191 μL、8560 μmol)、水(386 μL、21401 μmol)、及び(E)-メチル4-シクロプロピルブタ-2-エノエート(200.0 mg、1427 μmol)を添加した。次いで、得られた混合物を60℃で3時間攪拌した。溶媒を除去した後、残留物をEtOAcに溶解させた。溶液を1N HCl、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。シリカゲル上のクロマトグラフィーにより(ヘキサン:EtOAc 1:1)、無色の油として89.B(450 mg、収率92.1%)を得た。

【2185】

89B

89

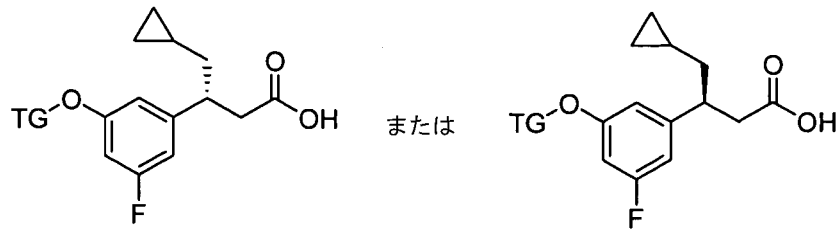
メチル（3 R）－4－シクロプロピル－3－（3－フルオロ－5－ヒドロキシフェニル）ブタノエート又はメチル（3 S）－4－シクロプロピル－3－（3－フルオロ－5－ヒドロキシフェニル）ブタノエート（89）。N₂ガス下で89・B（450mg、1314μmol）を収容しているフラスコに10％Pd/C（100mg、940μmol）を添加し、フラスコをゴム隔膜で密閉した。この系にEtOAc（20mL）を添加した。真空、続いてH₂ガスを適用し、この過程を3回繰り返した。次いで反応物を一晚H₂バルーン下に放置した。反応物を濾過し、濃縮し、combiflashにより精製して（0～20％EtOAc／ヘキサン）、次いでOD-カラム上でキラルHPLCにより精製して（3％IPA／ヘキサン）、89（280mg、収率84.4％）を得た。

本明細書に記載の方法に従って、８９及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から以下の化合物を調製した。以下の表の各化合物は、フェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

【 2 1 8 8 】

【表 2 2】

表 22



化合物	TG	化合物	TG
89.1	または	89.2	
89.3	または	89.4	または

【2189】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ブタン酸又は(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1

, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ブタン酸(89.1)。MS ESI(pos.)m/e:547.3(M-H)。

【2190】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ブタン酸(89.2)。MS ESI(pos.)m/e:545.2(M-H)。

10

【2191】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ブタン酸又は(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2',5-ジフルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ブタン酸(89.3)。MS ESI(pos.)m/e:565.3(M-H)。

20

【2192】

(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((3-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ブタン酸又は(3R)-4-シクロプロピル-3-(3-((3-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((3-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ブタン酸又は(3S)-4-シクロプロピル-3-(3-((3-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ブタン酸(89.4)。MS ESI(pos.)m/e:550.3(M-H)。

30

【2193】

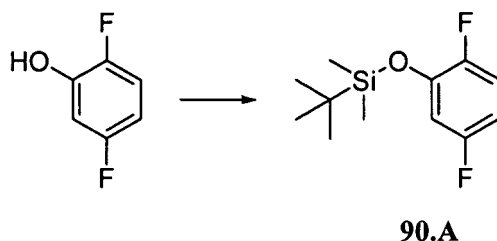
(実施例90)

(R)-メチル3-(2,5-ジフルオロ-3-ヒドロキシフェニル)ペンタノエート(90.I)及び(S)-メチル3-(2,5-ジフルオロ-3-ヒドロキシフェニル)ペンタノエート(90.H)の合成

40

【2194】

【化 7 7 2】

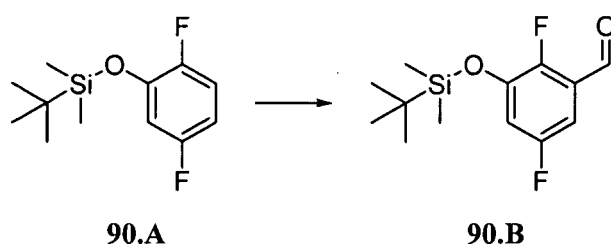


【2 1 9 5】

ｔ－ブチル（２，５－ジフルオロフェノキシ）ジメチルシラン（９０．Ａ）。実施例 8 4 に記載の方法と類似の方法に従って、２，５－ジフルオロフェノール（A l d r i c h から市販）から 9 0．Ａを調製した。

【2 1 9 6】

【化 7 7 3】

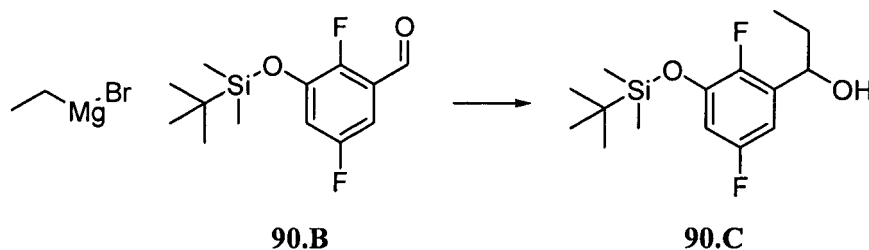


【2 1 9 7】

３－（ｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２，５－ジフルオロベンズアルデヒド（９０．Ｂ）。５００ｍＬの丸底フラスコに、９０．Ａ（８．６０ｇ、３５．２ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（７０ｍＬ）を充填し、 N_2 下で－７８℃に冷却した。冷溶液に、ｓ－ブチルリチウム（シクロヘキサン中１．４Ｍ）（A l d r i c h から入手可能）（２７．７ｍＬ、３８．７ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を３０分間攪拌し、それにＤＭＦ（４．０９ｍＬ、５２．８ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を－７８℃で３０分間攪拌し、３０分にわたって室温に加温し、１Ｎ ＨＣｌでクエンチし、Ｅｔ Ｏ Ａ ｃで希釈した。有機層を水及び塩水で洗浄し、乾燥させ（ $MgSO_4$ ）、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して（０～５％ Ｅｔ Ｏ Ａ ｃ／ヘキサン）、無色の油として 9 0．Ｂ（５．７１ｇ、収率５９．６％）を得た。

【2 1 9 8】

【化 7 7 4】



【2 1 9 9】

１－（３－（ｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２，５－ジフルオロフェニル）プロパン－１－オール（９０．Ｃ）。２００ｍＬの丸底フラスコに、９０．Ｂ（１．３８ｇ、５．１ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（１０ｍＬ）を充填し、 N_2 下で－７８℃に冷却した。冷溶液に、エチルマグネシウムブロミド（エーテル中３．０Ｍ）（A l d r i c h から市販）（５．１ｍＬ、１５ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を－７８℃で３０分間攪拌し、冷却浴を取り除き、混合物を周囲温度で３０分間攪拌した。反応を飽和水性塩化アンモニウムでク

10

20

30

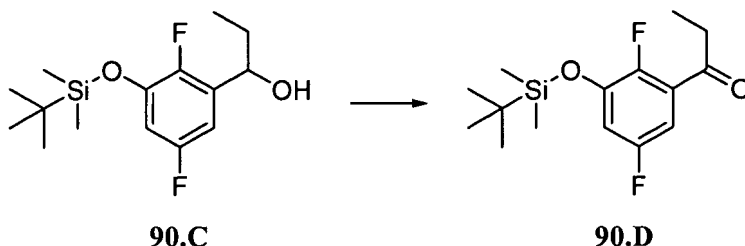
40

50

エンチし、EtOAcで希釈した。有機層を水及び塩水で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して（0～15% EtOAc／ヘキサン）、無色の油として90.C（0.48g、収率31%）を得た。

【2200】

【化775】



10

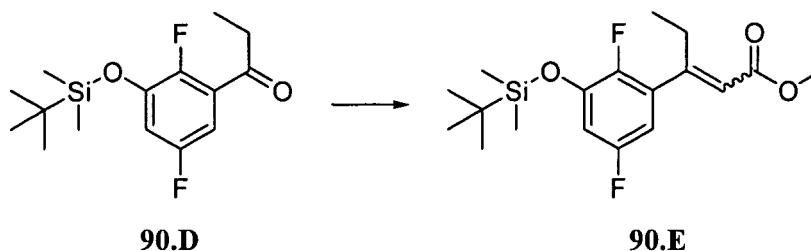
【2201】

1-（3-（*t*-ブチルジメチルシリルオキシ）-2,5-ジフルオロフェニル）プロパン-1-オン（90.D）。200mLの丸底フラスコに、90.C（0.48g、1.6mmol）、DCM（15mL）、ヨードベンゼンジアセテート（0.56g、1.7mmol）、及びTEMPO（0.012g、0.079mmol）を充填した。混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAcで希釈した。有機物を飽和水性チオ硫酸ナトリウム、飽和水性重炭酸ナトリウム、及び塩水で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して（0～5% EtOAc／ヘキサン）、無色の油として90.D（0.45g、収率94%）を得た。

20

【2202】

【化776】



30

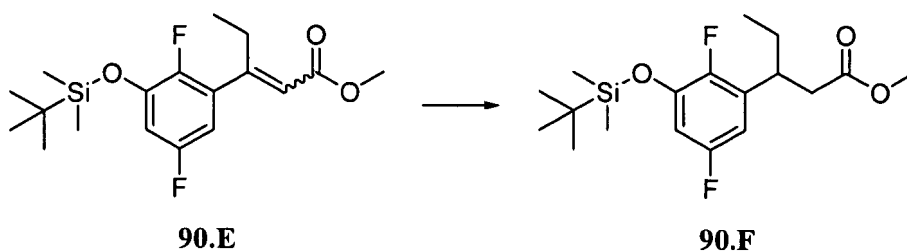
【2203】

メチル3-（3-（*t*-ブチルジメチルシリルオキシ）-2,5-ジフルオロフェニル）ペンタ-2-エノエート（90.E）。実施例84に記載の方法と類似の方法に従って、90.D及びメチル（トリメチルシリル）アセテート（Aldrichから入手可能）から化合物90.E（幾何異性体の混合物）を調製した。

【2204】

【化777】

40



【2205】

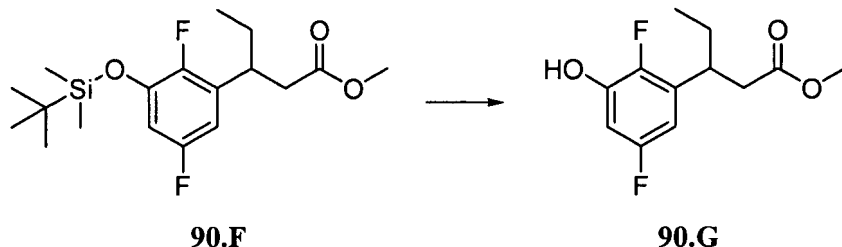
メチル3-（3-（*t*-ブチルジメチルシリルオキシ）-2,5-ジフルオロフェニル）

50

）ペンタノエート（90.F）。75 mLの圧力管に、90.E（幾何異性体の混合物）（0.26 g、0.73 mmol）、MeOH（7 mL）、及びPd/C（10重量%）（0.039 g、0.036 mmol）を充填した。管に50 psiでH₂を3回パージし、密閉した。混合物を室温で8時間攪拌し、シリカゲルを通して濾過し（EtOAc）、濃縮して、無色の油として90.F（0.23 g、収率88%）を得た。それにより得られた生成物を更に精製することなく用いた。

【2206】

【化778】



10

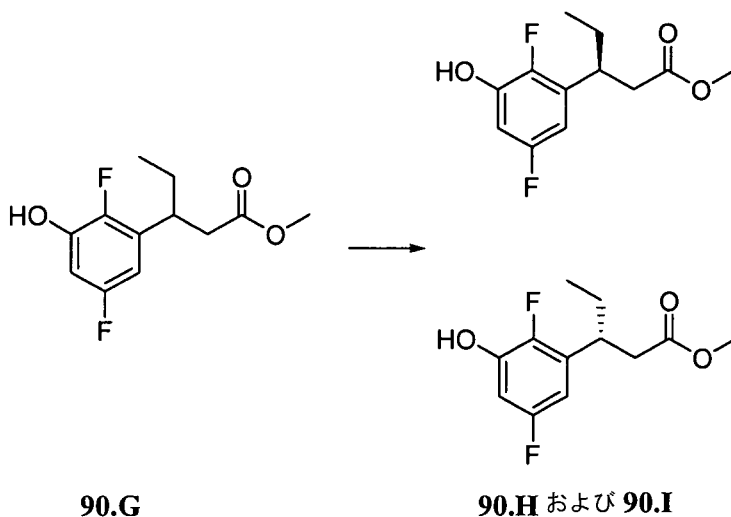
【2207】

メチル 3-（2,5-ジフルオロ-3-ヒドロキシフェニル）ペンタノエート（90.G）。ねじ口バイアルに90.F（0.23 g、0.64 mmol）、DMF（2.5 mL）、及びフッ化カリウム（0.075 g、1.3 mmol）を充填した。混合物を室温で5分間攪拌し、1N HClでクエンチし、EtOAcで希釈した。有機物を水及び塩水で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して（0~20% EtOAc/ヘキサン）、無色の油として90.G（0.13 g、収率83%）を得た。

20

【2208】

【化779】



30

40

【2209】

（S）-メチル 3-（2,5-ジフルオロ-3-ヒドロキシフェニル）ペンタノエート及び（R）-メチル 3-（2,5-ジフルオロ-3-ヒドロキシフェニル）ペンタノエート（90.H及び90.I）。ラセミ体90.G（0.13 g、0.53 mmol）をキラルHPLCにより分離して（Chiralpak ASカラム、3% IPA/ヘキサン、220 nmで検出）、無色の油として（溶出順に）90.H（0.057 g、収率88%、99% e.e.）及び90.I（0.055 g、収率85%、99% e.e.）を得た。

【2210】

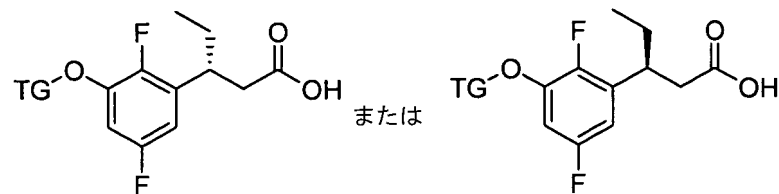
50

本明細書に記載の方法に従って、90.1及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から以下の化合物を調製した。以下の表の各化合物は、フェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

【2211】

【表23】

表 23



化合物	TG	化合物	TG
90.1		90.2	または
90.3	または		

【2212】

(3R)-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)ペンタン酸(90.1)。MS ESI(neg.)m/e:537.3(M-H)⁺。

【2213】

(3R)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)ペンタン酸又は(3R)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)ペンタン酸(90.2)。MS ESI(neg.) m/e: 539.2 (M-H)⁺。

10

【2214】

(3R)-3-(3-((3-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)ペンタン酸又は(3R)-3-(3-((3-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((3-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((3-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-ピリジニル)フェニル)メチル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)ペンタン酸(90.3)。MS ESI(neg.) m/e: 540.2 (M-H)⁺。

20

【2215】

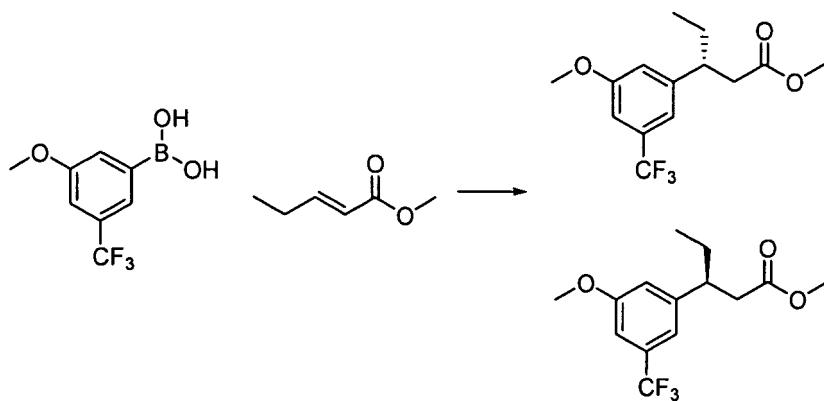
(実施例91)

(3R)-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ペンタン酸(91)の合成

30

【2216】

【化780】



40

91.A

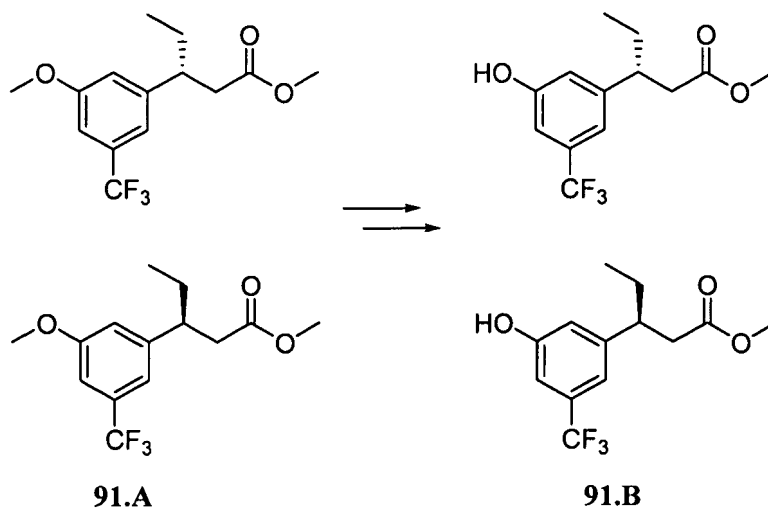
【2217】

50

(R)－メチル 3－(3－メトキシ－5－(トリフルオロメチル)フェニル)ペンタノエート及び(S)－メチル 3－(3－メトキシ－5－(トリフルオロメチル)フェニル)ペンタノエート(91.A)。ねじ口バイアルに、3－メトキシ－5－(トリフルオロメチル)ベンゼンボロン酸(Comb i-Block sから入手可能)(0.98g、4.5mmol)、(S)－(－)－2,2'－ビス(ジフェニルホスフィノ)－1,1'－ビナフタレン(Aldrichから入手可能)(0.067g、0.11mmol)、アセチルアセトナトビス(エチレン)ロジウム(I)(Stremから入手可能)(0.023g、0.089mmol)、及び10:1 1,4－ジオキサン／水(3.6mL)を充填した。混合物をN₂でパージし、それにメチル 2－ペンテノエート(Acrossから入手可能)(0.12mL、0.89mmol)を添加した。得られた溶液を100℃で一晩攪拌し(密閉したバイアル)、室温に冷却し、EtOAcで希釈した。有機物を飽和水性重炭酸ナトリウム、水、及び塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0～10% EtOAc／ヘキサン)、無色の液体として91.A(0.21g、収率81%、86% e.)を得た。主な生成物はR鏡像異性体であると考えられる。

【2218】

【化781】



【2219】

(R)－メチル 3－(3－ヒドロキシ－5－(トリフルオロメチル)フェニル)ペンタノエート又は(S)－メチル 3－(3－ヒドロキシ－5－(トリフルオロメチル)フェニル)ペンタノエート(91.B)。実施例77に記載したものと類似の方法に従って、91.A(86% e. e.)から91.B(98.5% e. e.)を調製した。最後のキラル分割をキラルHPLCにより達成して(Chiralpak ASカラム、2% IPA／ヘキサン、220nmで検出)、2つの溶出ピークのうち2番目として91.Bを得た。

【2220】

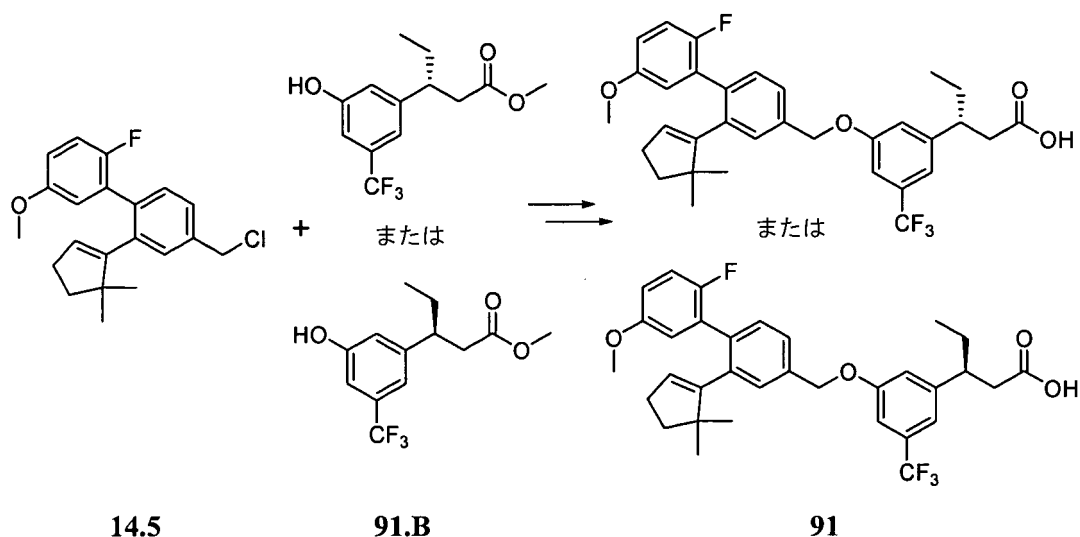
10

20

30

40

【化 7 8 2】



10

【2 2 2 1】

(3R)-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ペンタン酸(91)。実施例7に記載したものと類似の方法に従って、91.B及び14.5から91を調製した。MS ESI(neg.) m/e: 569.2 (M-H)⁺。生成物はR鏡像異性体であると考えられる。

20

【2 2 2 2】

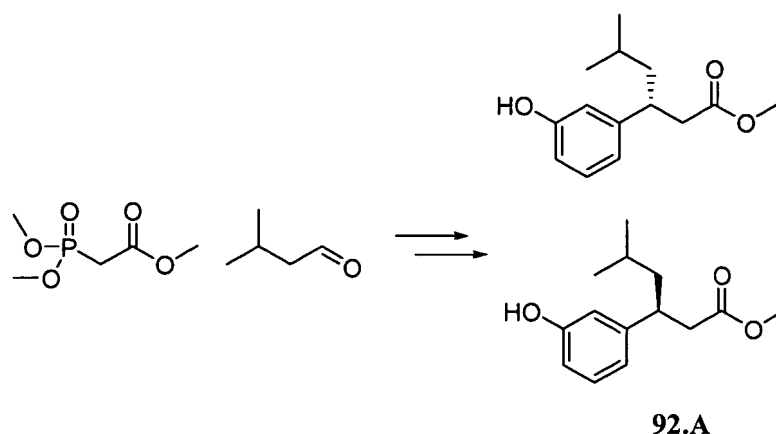
(実施例92)

(3R)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-5-メチルヘキサン酸又は(3S)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-5-メチルヘキサン酸(92)の合成

30

【2 2 2 3】

【化 7 8 3】



40

【2 2 2 4】

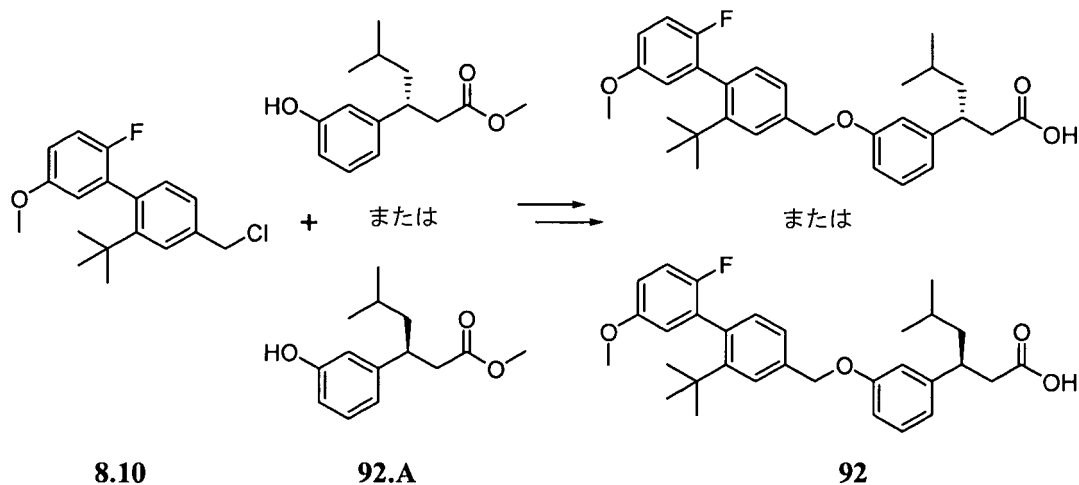
(R)-メチル3-(3-ヒドロキシフェニル)-5-メチルヘキサノエート及び(S)-メチル3-(3-ヒドロキシフェニル)-5-メチルヘキサノエート(92.A)。実施例68に記載したものと類似の方法に従って、トリメチルホスホノアセテート(A1

50

d r i c hから入手可能) 及びイソバレルアルデヒド (A l d r i c hから入手可能) から実施例 9 2 . A (99% e. e.) を調製した。最後のキラル分割をキラルHPLCにより達成して (C h i r a l c e l O Dカラム、3% I P A /ヘキサン、220nmで検出)、2つの溶出ピークのうち1番目として92 . Aを得た。R鏡像異性体は92 . Aに対応すると考えられる。

【2225】

【化784】



【2226】

(3R) - 3 - (3 - ((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) - 5 - メチルヘキサン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) - 5 - メチルヘキサン酸 (92) 。実施例 7 に記載したものと類似の方法に従って、92 . A 及び 8 . 10 から 92 を調製した。MS ESI (neg.) m/e : 491 . 2 (M-H)⁺。生成物はR鏡像異性体であると考えられる。

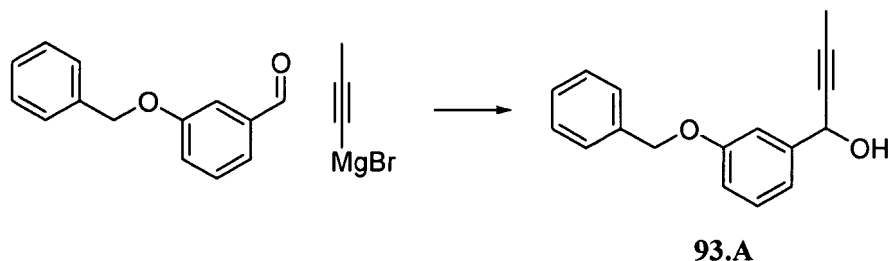
【2227】

(実施例 9 3)

(S) - エチル 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 3 - ((1R, 2R) - 2 - メチルシクロプロピル) プロパノエート (93 . H) 及び (R) - エチル 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 3 - ((1R, 2R) - 2 - メチルシクロプロピル) プロパノエート (93 . I) の合成

【2228】

【化785】



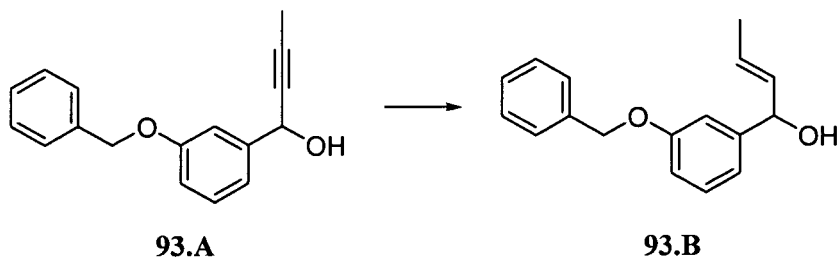
【2229】

1 - (3 - (ベンジルオキシ) フェニル) ブター - 2 - イン - 1 - オール (93 . A) 。1 L の丸底フラスコに、1 - プロピニルマグネシウムブロミド (THF 中 0 . 5 M) (A l d r i c h から入手可能) (245 mL、123 mmol) を充填し、-78℃に冷却した。冷スラリーに、3 - ベンジルオキシベンズアルデヒド (A l d r i c h から入手可能

) (20.0 g、94.2 mmol) の THF (30 mL) 溶液を 15 分にわたって添加した。混合物を -78°C で 30 分間攪拌し、冷却浴を取り除き、周囲温度で 1 時間攪拌を続けた。反応を飽和水性塩化アンモニウムでクエンチし、EtOAc で希釈した。有機物を水及び塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~30% EtOAc/ヘキサン)、淡黄色の油として 93.A (23.1 g、収率 97%) を得た。

【2230】

【化786】



10

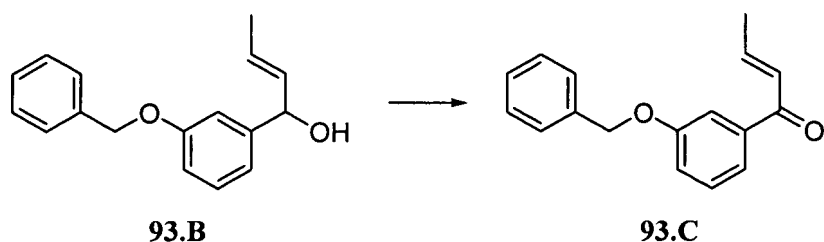
【2231】

(E)-1-(3-(benzyloxy)phenyl)but-2-en-1-ol (93.B)。ナトリウムビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウム水素化物 (トルエン中 65 + 重量%) (Aldrich から入手可能) (14.8 mL、49.1 mmol) のエーテル (60 mL) 冷溶液に、93.A (6.20 g、24.6 mmol) のエーテル (30 mL) 溶液を 0°C の窒素下で滴下した。混合物を 0°C で 5 分間攪拌し、冷却浴を取り除き、攪拌を室温で 3 時間続けた。反応を 0°C で EtOAc により注意深くクエンチし、飽和水性ロッシェル塩で希釈し、追加の EtOAc で抽出した。まとめた有機物を水及び塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0~20% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として 93.B (5.37 g、収率 86%) を得た。

20

【2232】

【化787】



30

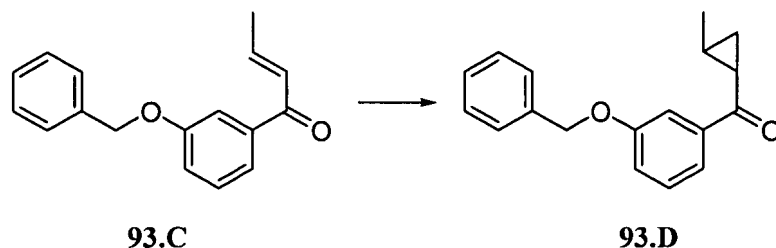
【2233】

(E)-1-(3-(benzyloxy)phenyl)but-2-en-1-one (93.C)。実施例 90 に記載の方法と類似の方法に従って、TEMPO 及びヨードベンゼンジアセテートによる酸化を介して 93.B から 93.C を調製した。

40

【2234】

【化 7 8 8】



【2 2 3 5】

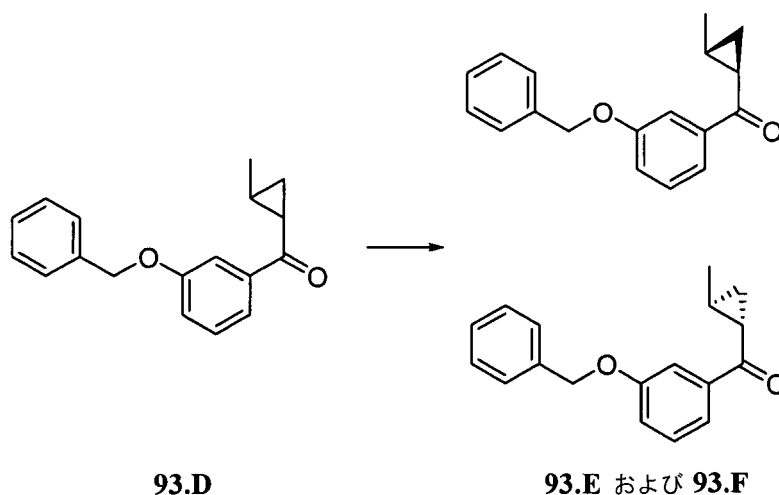
10

(3-(ベンジルオキシ)フェニル)(2-メチルシクロプロピル)メタノン(93.D)。93.C(5.33g、21.1mmol)のACN(200mL)溶液に、トリメチルスルホキシニウムヨウ化物(Aldrichから入手可能)(5.58g、25.3mmol)及びDBU(4.11mL、27.5mmol)を添加した。混合物をN₂下にて60℃で一晩攪拌し、室温に冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~10% EtOAc/ヘキサン)、無色の油として93.D(2.04g、収率36%)を得た。

【2 2 3 6】

【化 7 8 9】

20



30

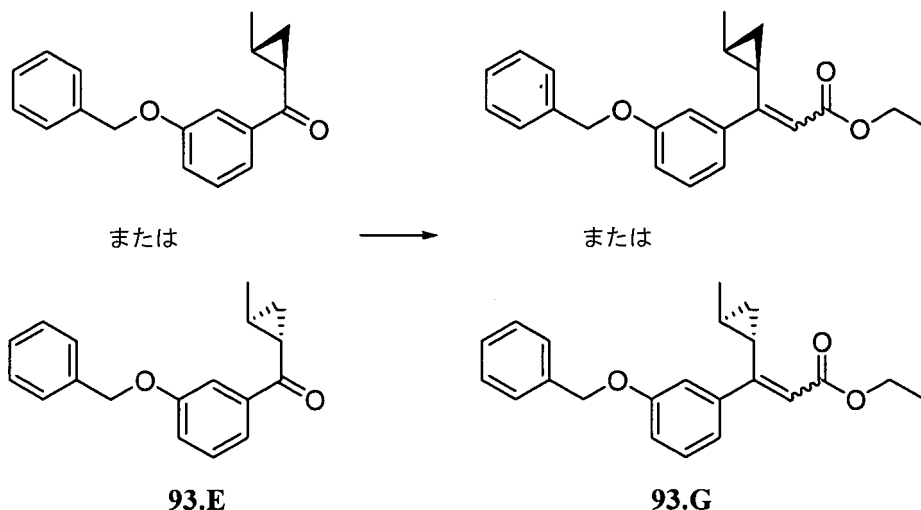
【2 2 3 7】

(3-(ベンジルオキシ)フェニル)((1R,2R)-2-メチルシクロプロピル)メタノン及び(3-(ベンジルオキシ)フェニル)((1S,2S)-2-メチルシクロプロピル)メタノン(93.E及び93.F)。ラセミ体93.D(2.04g、7.66mmol)を、キラルHPLCにより分離して(Chiralcel ODカラム、1% IPA/ヘキサン、220nmで検出)、淡黄色の油として(溶出順に)93.E(0.842g、収率82.5%、99% e. e.)及び93.F(0.864g、収率84.7%、99% e. e.)を得た。

40

【2 2 3 8】

【化 7 9 0】



10

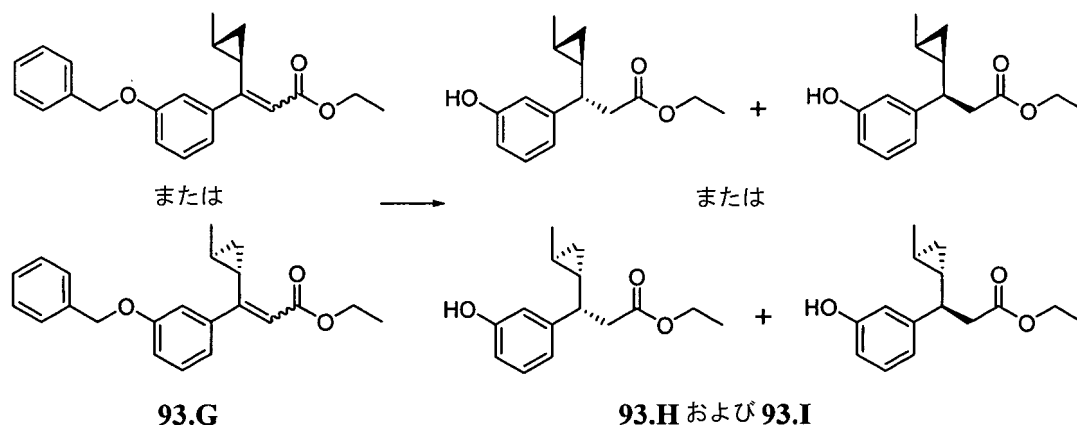
【2 2 3 9】

エチル 3- (3- (ベンジルオキシ) フェニル) -3- ((1R, 2R) -2-メチルシクロプロピル) アクリレート又はエチル 3- (3- (ベンジルオキシ) フェニル) -3- ((1S, 2S) -2-メチルシクロプロピル) アクリレート (93. G)。実施例 84 に記載の方法と類似の方法に従って、93. E 及びエチル (トリメチルシリル) アセテート (Aldrich から入手可能) から 93. G (幾何異性体の混合物) を調製した。

20

【2 2 4 0】

【化 7 9 1】



30

【2 2 4 1】

(S) -エチル 3- (3-ヒドロキシフェニル) -3- ((1R, 2R) -2-メチルシクロプロピル) プロパノエート及び (R) -エチル 3- (3-ヒドロキシフェニル) -3- ((1R, 2R) -2-メチルシクロプロピル) プロパノエート又は (R) -エチル 3- (3-ヒドロキシフェニル) -3- ((1S, 2S) -2-メチルシクロプロピル) プロパノエート及び (S) -エチル 3- (3-ヒドロキシフェニル) -3- ((1S, 2S) -2-メチルシクロプロピル) プロパノエート (93. H 及び 93. I)。93. G (0. 201 g, 0. 60 mmol) の EtOH (6 mL) 溶液に、酸化白金 (IV) (0. 014 g, 0. 060 mmol) を添加した。混合物を H₂ でパージし、H₂ バルーン下で 48 時間攪拌した。N₂ でパージすることにより混合物から H₂ を放出し、Pd/C (10 重量%) (0. 032 g, 0. 030 mmol) を添加した。最終混合物を H₂ でパージし、H₂ バルーン下で 2 時間攪拌し、シリカゲル (EtOAc) を通して濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0 ~ 25 % EtOAc / ヘキサン)、その後逆相 HPLC により精製して (40 ~ 80 %

40

50

ACN/水)、93. H及び93. Iの混合物を得た。エピマーをキラルHPLCにより分離して(Chiralcel ODカラム、3% IPA/ヘキサン、220nmで検出)、無色の油として(溶出順に)93. H(0.030g、収率20%、99% d. e.)及び93. I(0.032g、収率22%、99% d. e.)を得た。

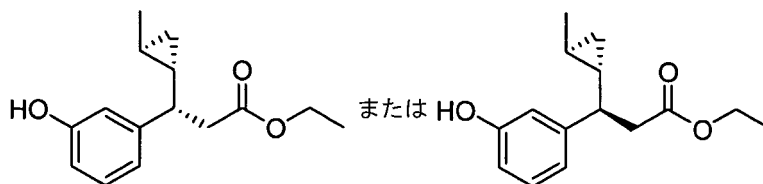
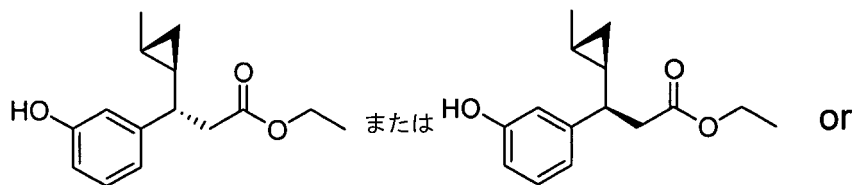
【2242】

本明細書に記載の方法に従って、93. H及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から以下の化合物を調製した。以下の表の各化合物は、フェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

【2243】

【表24】

表 24



化合物	TG	化合物	TG
93.1		93.2	

【2244】

(3S)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-3-((1R,2R)-2-メチルシクロプロピル)プロパン酸又は(3R)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-3-((1R,2R)-2-メチルシクロプロピル)プロパン酸又は(3S)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-3-((1S,2S)-2-メチルシクロプロピル)プロパン酸又は(3R)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-3-((1S,2S)-2-メチルシクロプロピル)プロパン酸(93.1)。MS ESI(pos.)m/e:508.3(M+H₂O)⁺。

【2245】

(3S)-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-3-((1R,2R)-2-メチルシクロプロピル)プロパン酸又は(3R)-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-3-((1S,2S)-2-メチルシクロプロピル)プロパン酸(93.2)。

イル) - 2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-3-((1R, 2R)-2-メチルシクロプロピル)プロパン酸又は(3S)-3-(3-((2-(5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-3-((1S, 2S)-2-メチルシクロプロピル)プロパン酸又は(3R)-3-(3-((2-(5, 5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-3-((1S, 2S)-2-メチルシクロプロピル)プロパン酸(93.2)。MS ESI(pos.) m/e: 546.3 (M+H₂O)⁺。

10

【2246】

(実施例94)

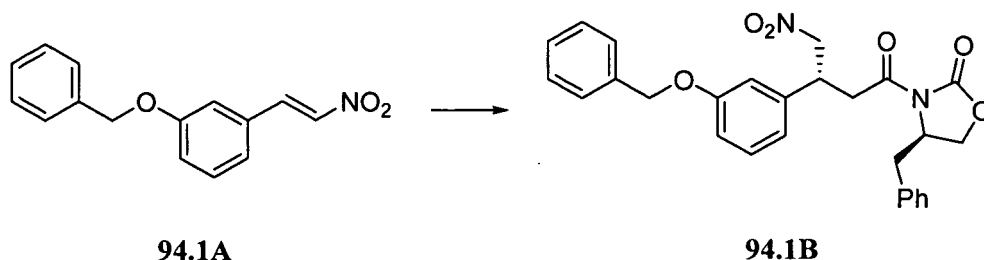
メチル(3R)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-3-(3-イソオキサゾリル)プロパノエート(94.1F))の合成

【2247】

(実施例94.1)

【2248】

【化792】



20

【2249】

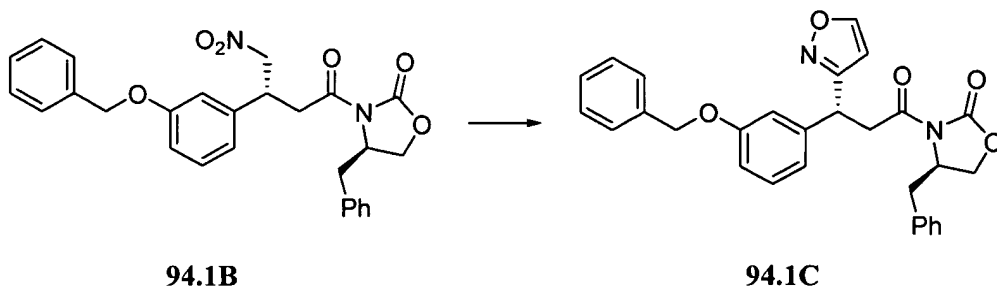
(4R)-3-((3R)-4-ニトロ-3-(3-(フェニルメチル)オキシ)フェニル)ブタノイル)-4-(フェニルメチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(94.1B)。-78℃で、塩化チタン(iv)(1.0MのDCM溶液)(17.8mL、17.8mmol)を、(R)-3-アセチル-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン(Aldrichから入手可能)(3.55g、16.2mmol)のDCM(80mL)の溶液にゆっくりと添加し、続いてジイソプロピルエチルアミン(3.38mL、19.4mmol)をゆっくりと添加した。-78℃で30分間混合物を攪拌し、次いで(E)-1-(3-(2-ニトロビニル)フェノキシ)メチル)ベンゼン(94.1A)(4.13g、16.2mmol)(Aldrichから市販)のDCM(17mL)溶液を滴下した(15分にわたって)。次いでTiCl₄(16mL、1.0MのDCM溶液)を反応物にゆっくりと添加した。混合物を-78℃で2時間攪拌し、次いでNH₄Cl溶液でクエンチした。混合物をEtOAc(350mL)で抽出し、有機相を重炭酸ナトリウム溶液及び塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をMeOHから再結晶化し、白色固体である94.1B(727mg)を得た。MS ESI(npos.) m/e: 475 (M+H)⁺。

30

40

【2250】

【化 7 9 3】



10

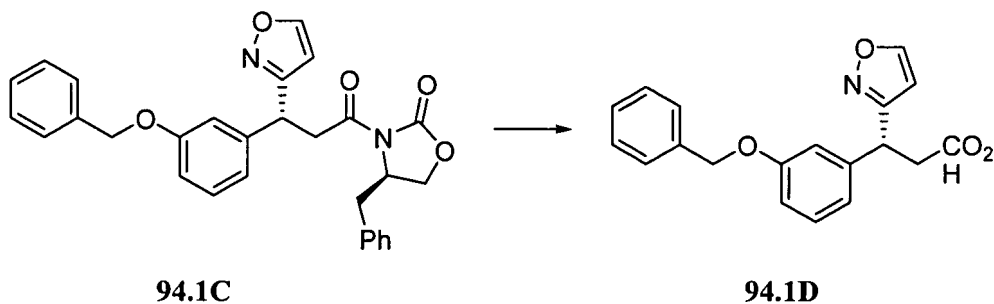
【2 2 5 1】

(4R)-3-((3R)-3-((3-イソオキサゾリル)-3-((フェニルメチル)オキシ)フェニル)プロパノイル)-4-((フェニルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(94.1C))。室温で、ジ-*t*-ブチルジカーボネート(0.502 g、2.30 mmol)を、(R)-4-ベンジル-3-((R)-3-((ベンジルオキシ)フェニル)-4-ニトロブタノイル)オキサゾリジン-2-オン(94.1B)(0.727 g、1.53 mmol)、臭化ビニル(1.0 MのTHF溶液(16.9 mL、16.9 mmol)、*N,N*-ジメチルピリジン-4-アミン(DMAP)(0.0187 g、0.153 mmol)及びTEA(0.256 mL、1.84 mmol)に添加した。混合物を室温で24時間攪拌した。次いで、反応物をEtOAc(200 mL)で希釈し、重炭酸ナトリウム溶液及び塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(シリカゲル、1:2 EtOAc/ヘキサン)、558 mgの94.1Cを得た。

20

【2 2 5 2】

【化 7 9 4】



30

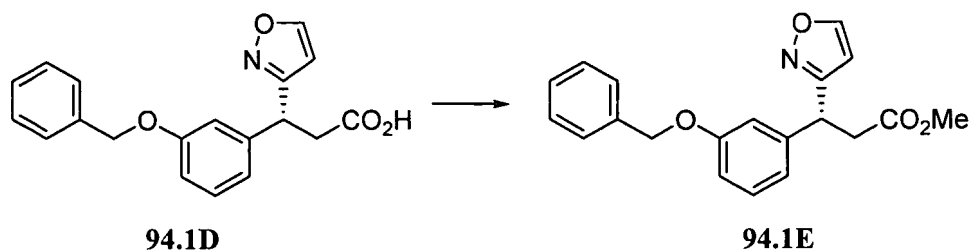
【2 2 5 3】

(3R)-3-((3-イソオキサゾリル)-3-((フェニルメチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(94.1D)。(R)-4-ベンジル-3-((R)-3-((3-((ベンジルオキシ)フェニル)-3-((イソオキサゾール-3-イル)プロパノイル)オキサゾリジン-2-オン(94.1C)))-4-ニトロブタノイル)オキサゾリジン-2-オン(94.1C)(0.558 g、1.16 mmol)のTHF(12 mL)溶液を0℃に冷却した。H₂O₂(30% w/w、0.50 mL)を添加し、続いて水(4 mL)中のLiOH一水和物(0.0643 mL、2.31 mmol)を添加した。得られた混合物を0℃で2時間攪拌した。有機溶媒を窒素で吹き飛ばし、水性混合物を1N HClでpH 3~5に酸性化した。混合物をEtOAc(100 mL)で抽出した。有機相を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を除去した後、粗生成物(94.1D)(491 mg)を得た。

40

【2 2 5 4】

【化 7 9 5】



【2 2 5 5】

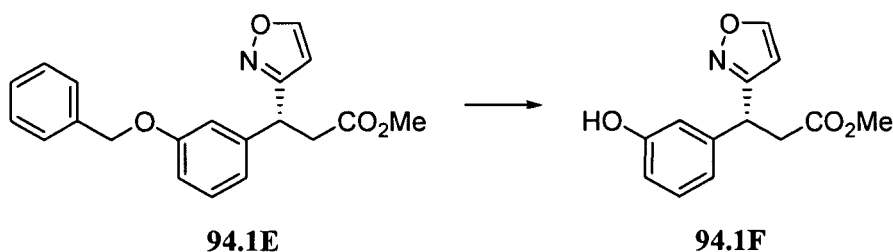
10

メチル (3 R) - 3 - (3 - イソオキサゾリル) - 3 - (3 - ((フェニルメチル) オキシ) フェニル) プロパノエート (94.1 E)。DMF (10 mL) 中の (R) - 3 - (3 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 3 - (イソオキサゾール - 3 - イル) プロパン酸 (94.1 D) (0.49 g、1.5 mmol)、ヨードメタン (0.65 g、4.5 mmol) 及び炭酸セシウム (0.99 g、3.0 mmol) 混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を EtOAc (140 mL) で希釈し、有機相を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (シリカゲル、1 : 3 EtOAc / ヘキサン)、94.1 E、256 mg を得た。MS ESI (neg.) m/e : 336 (M-H)⁺。

【2 2 5 6】

20

【化 7 9 6】



【2 2 5 7】

30

メチル (3 R) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - イソオキサゾリル) プロパノエート (94.1 F)。0℃の、トリクロロボラン - ジメチルスルフィド (DCM 中 2.0 M) (2.19 mL、4.38 mmol) を、(R) - メチル 3 - (3 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 3 - (イソオキサゾール - 3 - イル) プロパノエート (94.1 E) (0.246 g、0.729 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に添加した。添加後、氷浴を取り除き、混合物を室温で3時間攪拌した。フラスコを氷浴により冷却し、NaHCO₃ 溶液を添加することにより pH 7 ~ 8 にクエンチした。混合物を EtOAc (120 mL) で希釈し、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (シリカゲル、1 : 1 EtOAc / ヘキサン)、94.1 F、122 mg を得た。MS ESI (pos.) m/e : 248 (M+H)⁺。

40

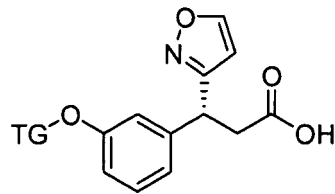
【2 2 5 8】

本明細書に記載の方法に従って、メチル (3 R) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - イソオキサゾリル) プロパノエート (94.1 F) 及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から以下の表中の化合物を調製した。

【2 2 5 9】

【表 25】

表 25



化合物	TG	化合物	TG
94.1		94.2	

10

【2260】

(3R)-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-3-(3-イソオキサゾリル)プロパン酸(94.1)。実施例66.6に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して(94.1F及び14.4を用いて、本明細書に記載)、94.1を得た。MS ESI(neg.)m/e:540(M-H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75(M, 1H), 7.39-7.42(M, 1H), 7.21-7.30(M, 3H), 7.08-7.12(M, 1H), 6.99(M, 1H), 6.87-6.91(M, 3H), 6.84(M, 1H), 6.52(M, 1H), 5.50(M, 1H), 5.13(s, 2H), 4.51(M, 1H), 3.70(s, 3H), 3.06-3.10(M, 1H), 2.87-2.93(M, 1H), 2.20(M, 2H), 1.59(M, 2H), 0.77(s, 6H)。

20

30

【2261】

(3R)-3-(3-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-3-(3-イソオキサゾリル)プロパン酸(94.2)。実施例66.6に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して(94.1F及び8.10を用いて、本明細書に記載)、94.2を得た。MS ESI(neg.)m/e:502(M-H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.76(M, 1H), 7.22-7.30(M, 2H), 7.14-7.18(M, 1H), 6.88-7.00(M, 5H), 6.81(M, 1H), 6.53(M, 1H), 5.10(s, 2H), 4.53(M, 1H), 3.74(s, 3H), 3.07-3.10(M, 1H), 2.92-2.94(M, 1H), 1.14-1.17(M, 9H)。

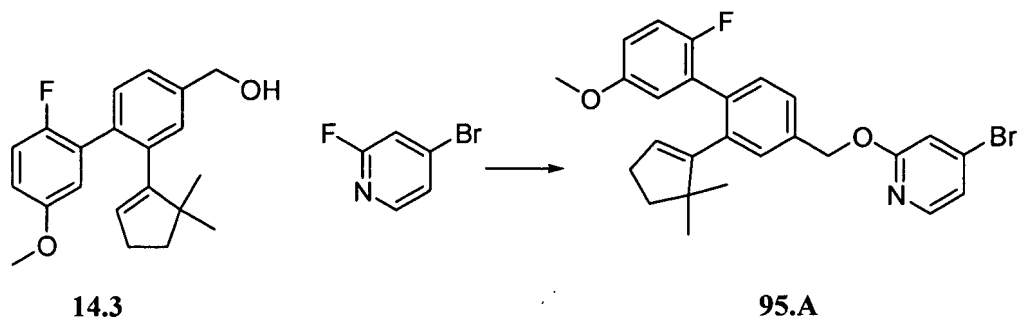
40

【2262】

(実施例95)

【2263】

【化 7 9 7】



10

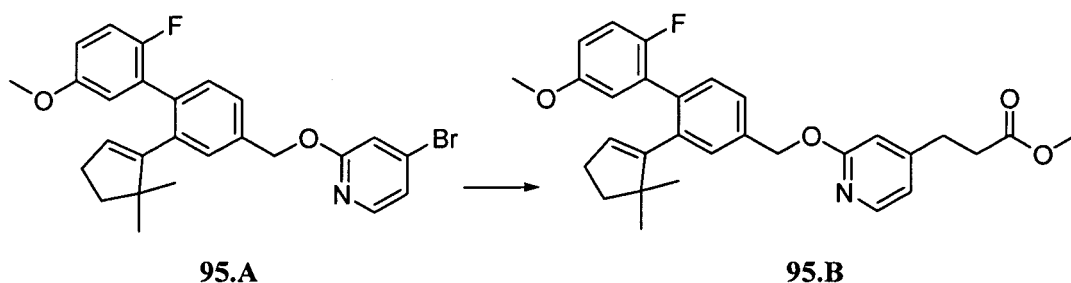
【2 2 6 4】

4-ブロモ-2-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)ピリジン(95.A)。無水DMF(1mL)中の14.3(0.0937g、0.287mmol)を収容している乾燥丸底フラスコを、氷浴中で冷却した。10分後、水素化ナトリウム(油中60重量%) (15.4mg、0.385mmol)を注意深く添加し、混合物を0℃で攪拌した。10分後、4-ブロモ-2-フルオロピリジン(Synthonix Corporationから市販)(0.0511g、0.290mmol)を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。18時間後、反応物を水で希釈し、EtOAcで5回抽出した。次いで、まとめた有機層を塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。固体を濾し取り、溶媒を濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~45% EtOAc/ヘキサン)、95.A(105.9mg、収率76%)を得た。¹H NMR(400MHz)(CDCl₃) δ ppm 8.02(1H, d, J=4.7Hz), 7.41(1H, m), 7.35(2H, m), 7.08(2H, m), 7.00(1H, m), 6.79(2H, dt, J=5.1, 2.5Hz), 5.52(1H, s), 5.42(2H, s), 3.76(3H, s), 2.25(2H, td, J=6.9, 2.5Hz), 1.67(2H, t, J=7.0Hz), 0.87(6H, s)。

20

【2 2 6 5】

【化 7 9 8】



30

【2 2 6 6】

エチル3-(2-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-4-ピリジニル)プロパノエート(95.B)。95.A(0.1059g、0.22mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0.0068g、0.012mmol)、及びCTC-Q-Phos(Strem Chemicalsから市販)(0.0079g、0.011mmol)を収容している封管に、無水THF(2.1mL)を添加した。5分後、3-エトキシ-3-オキソプロピル亜鉛臭化物、0.5MのTHF溶液(0.9mL、0.45mmol)を滴下した。1時間後、混合物を80℃に加熱し、TLC及びLC-MSによりモニタした。16.5時間後、反応物を室温に冷却し、次いで有機溶媒を減圧下で除去した。固体を濾し取り、溶媒を濃縮した。残留物

40

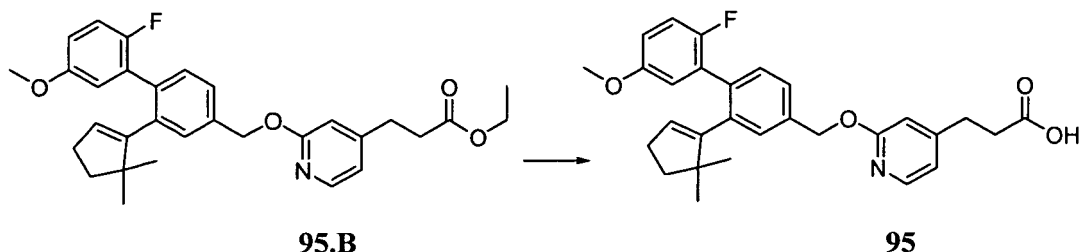
50

をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~40% EtOAc/ヘキサン)、95.B(86.2mg、78%収率)を得た。¹H NMR(500MHz)(CDCl₃) δ ppm 8.10(1H, d, J=5.4Hz), 7.41(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 7.33(2H, dd, J=4.6, 1.5Hz), 6.98(1H, m), 6.81(3H, m), 6.70(1H, s), 5.52(1H, t, J=2.0Hz), 5.42(2H, s), 4.15(2H, q, J=7.1Hz), 3.76(3H, s), 2.93(2H, t, J=7.7Hz), 2.66(2H, m), 2.25(2H, td, J=7.0, 2.4Hz), 1.66(2H, t, J=7.0Hz), 1.25(3H, t, J=7.1Hz), 0.86(6H, s)。

【2267】

【化799】

10



【2268】

3-(2-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-4-ピリジニル)プロパン酸(95)。実施例66.6に類似の方式で(95.Bを用いて、本明細書に記載)加水分解を実施して、95を得た。¹H NMR(400MHz)(CDCl₃) δ ppm 8.12(1H, d, J=5.3Hz), 7.44(1H, m), 7.36(2H, m), 7.00(1H, m), 6.82(3H, m), 6.71(1H, s), 5.54(1H, m), 5.40(2H, s), 3.76(3H, s), 2.94(2H, t, J=7.6Hz), 2.71(2H, t, J=7.6Hz), 2.25(2H, td, J=7.0, 2.3Hz), 1.67(2H, t, J=7.0Hz), 0.87(6H, s)。

【2269】

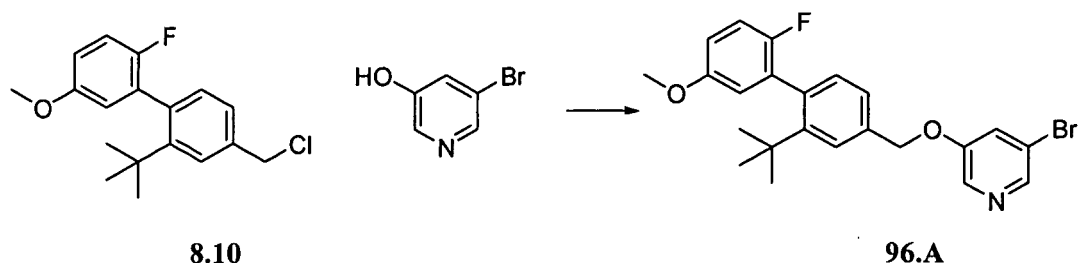
(実施例96)

【2270】

【化800】

20

30



40

【2271】

3-ブromo-5-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)ピリジン(96.A)。無水DMF(2mL)中の3-ブromo-5-ヒドロキシピリジン(0.1304g、0.749mmol)(Aldrichから市販)を収容している乾燥丸底フラスコを氷浴中で冷却した。10分後、水素化ナトリウム(0.0361g、0.903mmol)(油中60重量%)を注意深く添加し、混合物を0℃で攪拌した。10分後、8.10(0.2301g、0.750mmol)を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。1

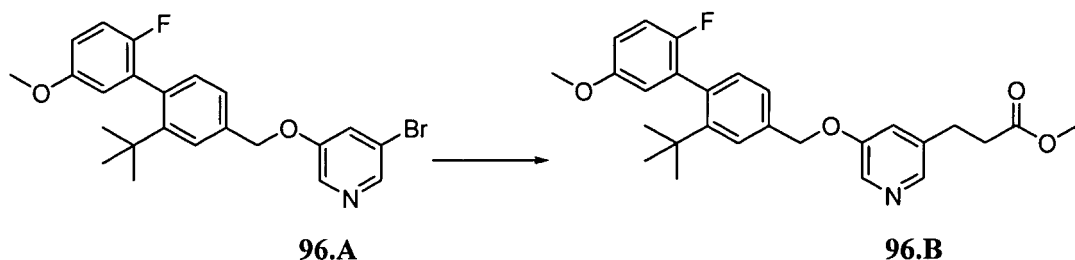
50

8時間後、反応物を水で希釈し、次いで、EtOAcで5回抽出した。次いでまとめた有機層を塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。固体を濾し取り、溶媒を濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~25% EtOAc/ヘキサン)、96.A(203.4mg、収率61%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.36(2H, dd, J=13.1, 2.2Hz), 7.62(1H, d, J=1.6Hz), 7.57(1H, m), 7.29(1H, dd, J=7.6, 1.8Hz), 7.10(1H, d, J=7.4Hz), 7.02(1H, t, J=8.8Hz), 6.95(2H, m), 5.14(2H, s), 3.80(3H, s), 1.27(9H, s)。

【2272】

【化801】

10



【2273】

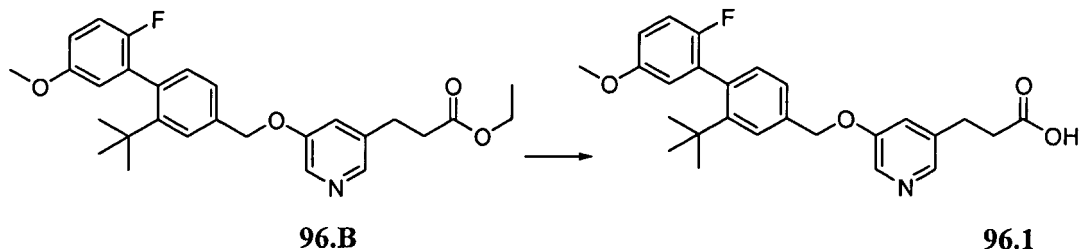
エチル3-(5-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-3-ピリジニル)プロパノエート(96.B)。96.A(0.2020g、0.455mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(0.0141g、0.0245mmol)、及びCTC-Q-Phos(0.0168g、0.0236mmol)を収容している封管に、無水THF(3mL)を添加した。5分後、3-エトキシ-3-オキソプロピル亜鉛臭化物(2.0mL、1.00mmol)(0.5MのTHF溶液)を添加した。1時間後、混合物を80℃に加熱し、TLC及びLC-MSによりモニタした。16.5時間後、反応物を室温に冷却し、有機溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~40% EtOAc/ヘキサン)、96.Bを得、これを更に精製することなく用いた(129.1mg、収率61%)。MS ESI(pos.) m/e: 466.3 (M+H)⁺。

【2274】

【化802】

20

30



40

【2275】

3-(5-((2-(1,1-ジメチルエチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-3-ピリジニル)プロパン酸(96)。96.Bを用いて実施例66.6に類似の方式で96.Bの加水分解を実施して、96を得た。MS ESI(pos.) m/e: 438.3 (M+H)⁺。

【2276】

(実施例97)

本明細書に記載の方法に従って、(8.5)及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチ

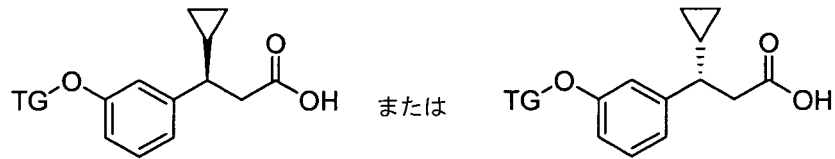
50

ル化合物から以下の化合物を調製した。以下の表の各化合物は、フェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

【 2 2 7 7 】

【表 2 6】

表 26



化合物	TG	化合物	TG
97.1		97.2	または
97.3	または		

化合物	TG	化合物	TG
	であるが、97. 2と 同じではない		

【 2 2 7 8 】

(3R) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパン酸又は (3S) - 3 - シクロプロピル - 3 - (3 - ((2 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) プロパン酸 (97. 1) 。 8. 5 及び 14. 5 から化合物 7 と類似の方

法により 97. 1 を合成した。MS ESI (pos.) m/e : 513. 3 (M-H)
。

【2279】

(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(97. 2)。実施例 66. 6 に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して(8. 5 及び 66. 6 M 又は OD-カラムから 66. 6 L のキラル分離からピーク 1 に由来する 66. 6 N を用いて、本明細書に記載)、97. 2 (0. 0471 g、2 段階の収率 81%) を得た。MS ESI (neg.) m/e : 515. 2 (M-H)⁺。

10

【2280】

(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-((メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)プロパン酸(97. 3)。実施例 66. 6 に類似の方式でアルキル化及び加水分解を実施して(8. 5 及び 66. 6 M 又は OD-カラムから 66. 6 L のキラル分離からピーク 2 に由来する 66. 6 N を用いて、本明細書に記載)、97. 3 (0. 0502 g、収率 85%) を得た。MS ESI (neg.) m/e : 515. 2 (M-H)⁺。

20

30

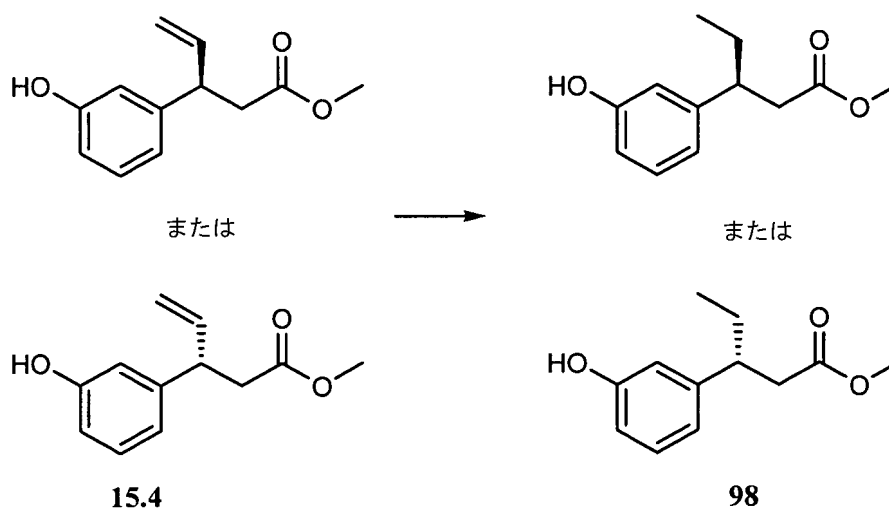
【2281】

(実施例 98)

メチル(3S)-3-(3-ヒドロキシフェニル)ペンタノエート(98)の合成

【2282】

【化 8 0 3】



【 2 2 8 3 】

メチル(3S)-3-(3-ヒドロキシフェニル)ペンタノエート(98)。15.4(100mg、485 μ mol)のEtOAc(10mL)溶液を収容している50mLのフラスコを、N₂でパージした。フラスコに、パラジウム、10重量%(乾燥)、活性炭上、湿潤(103mg、97.0 μ mol)を添加した。次いでフラスコをH₂でパージし、内容物をH₂バルーン下で一晩攪拌した。黒色混合物をCeliteのパッドを通して濾過し、濃縮して、ピンク色の油を得た。粗生成物をcombiflashにより精製して(0~10% EtOAc/ヘキサン)、98を得た。これはS鏡像異性体であると考えられる。

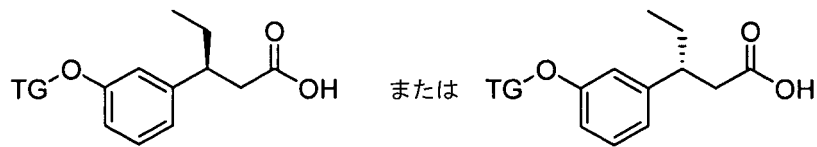
【 2 2 8 4 】

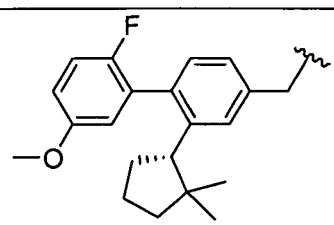
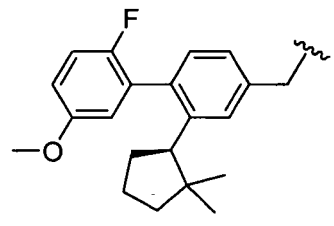
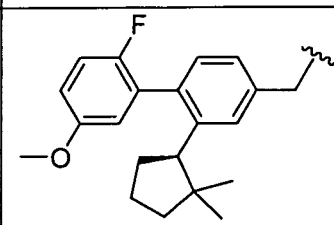
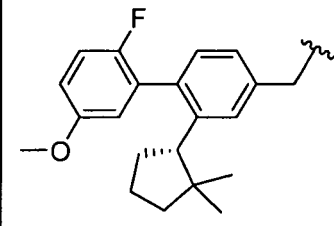
本明細書に記載の方法に従って、98及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から以下の化合物を調製した。以下の表の各化合物は、フェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

【 2 2 8 5 】

【表 27】

表 27



化合物	TG	化合物	TG
98.1	 または 	98.2	 または  であるが、98.1と同じではない

【2286】

(3S)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3R)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3R)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸(98.1)。98及び66.6Pから化合物7と類似の方法により実施例98.1を合成した。MS ESI(pos.)m/e:503.2(M-H)。

【2287】

(3S)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3R)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸又は(3R)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)ペンタン酸(98.2)。MS ESI(neg.)m/e:50

3. 2 (M-H)⁺。

【2288】

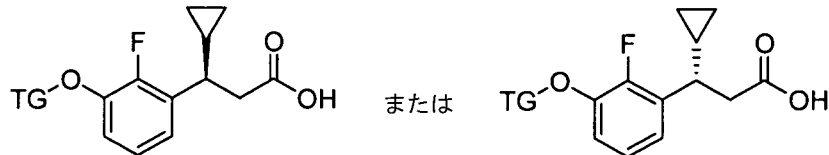
(実施例99)

本明細書に記載の方法に従って、83. C及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から以下の化合物を調製した。以下の表の各化合物は、フェノールの同じ鏡像異性体を用いて調製した。

【2289】

【表28】

表 28



化合物	TG	化合物	TG
99.1		99.2	
		または	
99.3			
	または		
	であるが、99. 2と 同じではない		

【2290】

(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸

10

20

30

40

50

1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸(99.1)。MS ESI (pos.) m/e: 550.3 (M+H₂O)⁺、555.2 (M+Na)⁺。

【2291】

(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸(99.2)。MS ESI (pos.) m/e: 535.2 (M+H)⁺、552.2 (M+H₂O)⁺、557.2 (M+Na)⁺。

【2292】

(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3R)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸又は(3S)-3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1R)-2, 2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸(99.3)。MS ESI (neg.) m/e: 533.2 (M-H)⁺。

【2293】

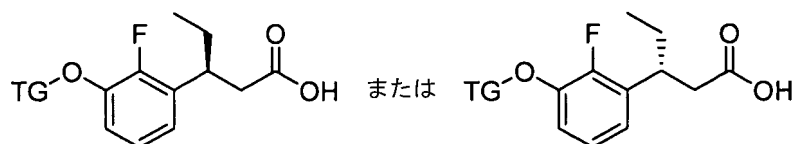
(実施例100)

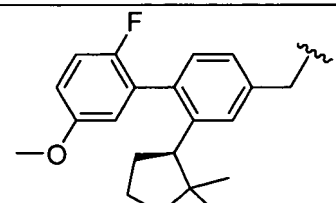
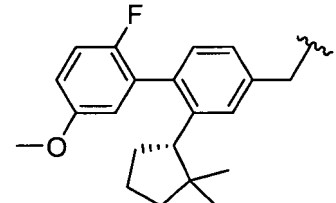
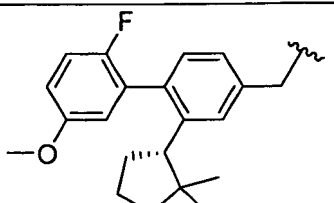
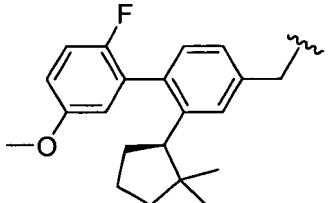
本明細書に記載の方法に従って、77. H及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から以下の化合物を調製した。

【2294】

【表 29】

表 29



化合物	TG	化合物	TG
100.1	 または 	100.2	 または  であるが、100.1と同じではない

【2295】

(3S)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸又は(3R)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸又は(3R)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(100.1)。77. H及び66. 6Pから化合物7と類似の方法により実施例100.1を合成した。MS ESI (pos.) m/e: 521.2 (M-H)。

【2296】

(3S)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸又は(3R)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸又は(3R)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ペン

タン酸 (100.2)。77. H及び66.6 Oから化合物7と類似の方法により100.2を合成した。MS ESI (pos.) m/e: 521.2 (M-H)。

【2297】

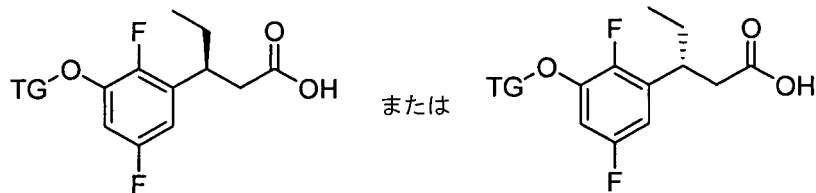
(実施例101)

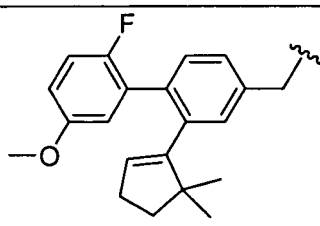
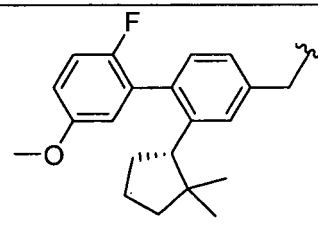
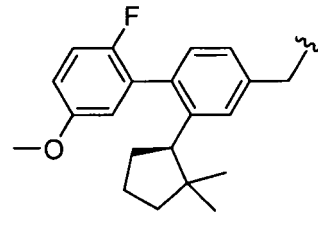
本明細書に記載の方法に従って、90. H及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から以下の化合物を調製した。

【2298】

【表30】

表 30



化合物	TG	化合物	TG
101.1		101.2	 または 

【2299】

(3S)-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)ペンタン酸又は(3R)-3-(3-((2-(5,5-ジメチル-1-シクロペンテン-1-イル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)ペンタン酸 (101.1)。MS ESI (neg.) m/e: 537.3 (M-H)⁺。

【2300】

(3S)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)ペンタン酸又は(3S)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)ペンタン酸又は(3R)-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)ペンタン酸又は(3R)-3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)-2,5-

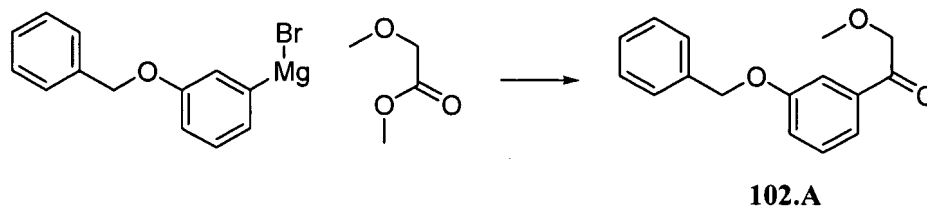
ジフルオロフェニル) ペンタン酸 (101.2)。MS ESI (neg.) m/e : 539.2 (M-H)⁺。

【2301】

(実施例102)

【2302】

【化804】



10

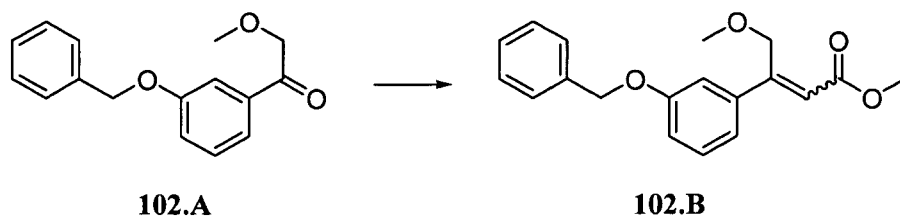
【2303】

1-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-2-メトキシエタノン (102.A)。メチルメトキシアセテート (Aldrichから入手可能) (0.48 mL、4.8 mmol) のエーテル (20 mL) 溶液に、3-ベンジルオキシフェニルマグネシウムブロミド (THF中1.0 M) (Aldrichから入手可能) (5.0 mL、5.0 mmol) を-78℃で滴下した。混合物を一晚室温に加温し、1 N HClでクエンチし、EtOAcで希釈した。有機層を水及び塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~20% EtOAc/ヘキサン)、淡黄色の油として102.A (0.17 g、収率14%)を得た。

20

【2304】

【化805】



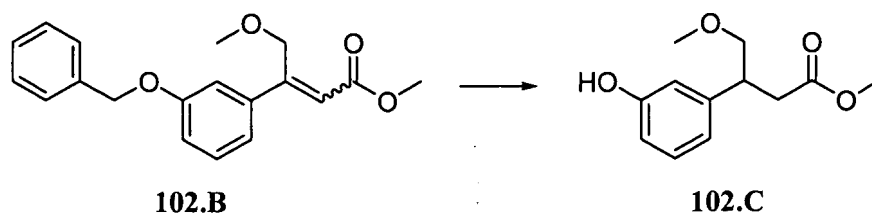
30

【2305】

メチル3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-4-メトキシブター-2-エノエート (102.B)。102.A (0.17 g、0.66 mmol) のベンゼン (7 mL) 溶液に、室温でメチル(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (Aldrichから入手可能) (2.2 g、6.6 mmol) を添加した。混合物を72時間還流させながら攪拌し(100℃)、室温に冷却し、シリカゲルを通して濾過し(EtOAc)、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~20% EtOAc/ヘキサン)、淡黄色の油として102.B (幾何異性体の混合物) (0.11 g、収率53%)を得た。

【2306】

【化806】



40

【2307】

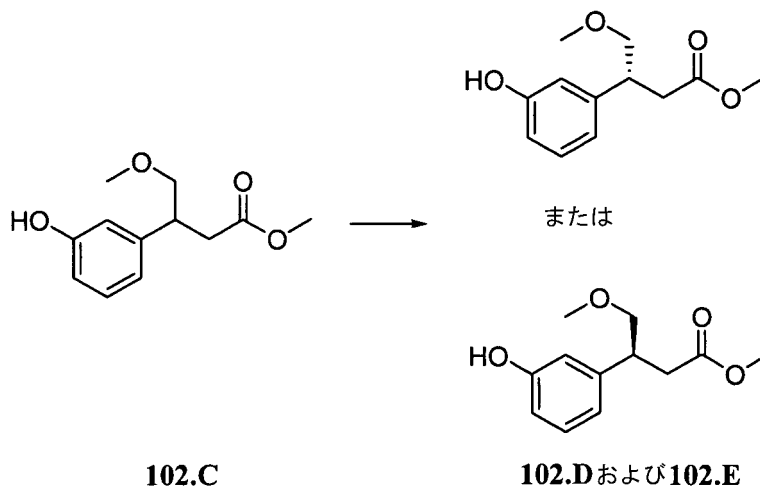
メチル3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メトキシブタノエート (102.C)。

50

102. B (幾何異性体の混合物) (0.11 g, 0.35 mmol) の EtOAc (2 mL) 溶液に、N₂ 下で Pd/C (10 重量%) (0.019 g, 0.018 mmol) を添加した。混合物を H₂ でパージし、H₂ バルーン下で一晩攪拌し、シリカゲルを通して濾過し (EtOAc)、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (10~40% EtOAc/ヘキサン)、淡黄色の油として 102. C (0.060 g, 76%) を得た。

【 2 3 0 8 】

【化 8 0 7】

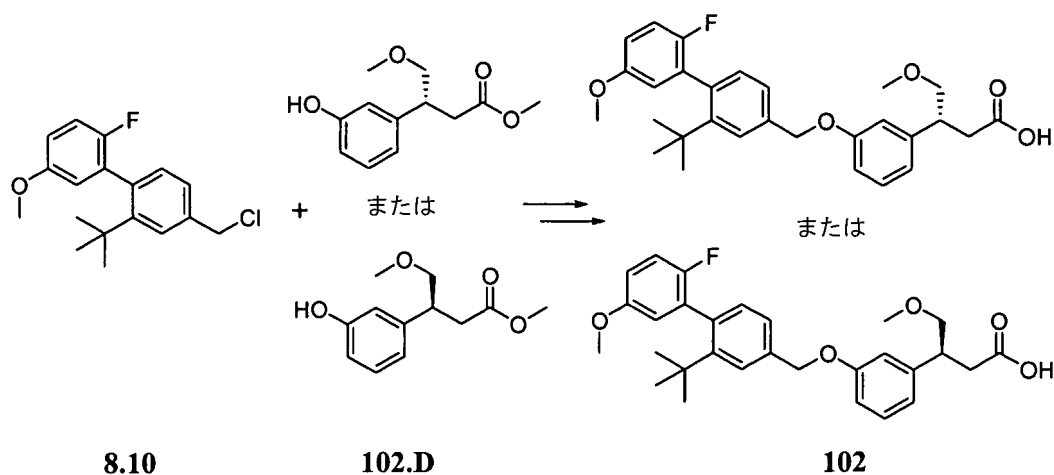


【 2 3 0 9 】

(R)－メチル3－(3－ヒドロキシフェニル)－4－メトキシブタノエート及び(S)－メチル3－(3－ヒドロキシフェニル)－4－メトキシブタノエート(102．D及び102．E)。ラセミ体102．C(0．060g、0．27mmol)をキラルHPLCにより分離して(Chiralcel ODカラム、3％IPA／ヘキサン、220nmで検出)、淡黄色の油として(溶出順に)102．D(0．030g、収率100％、99％e．e．)及び102．E(99％e．e．)を得た。

【 2 3 1 0 】

【化 8 0 8】



【2 3 1 1】

(3R) - 3 - (3 - ((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) - 4 - (メチルオキシ) ブタン酸又は (3S) - 3 - (3 - ((2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - フルオロ - 5' - (メチルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル) オキシ) フェニル) - 4 - (メチルオキシ) ブタン酸 (102)。実施例 7 に

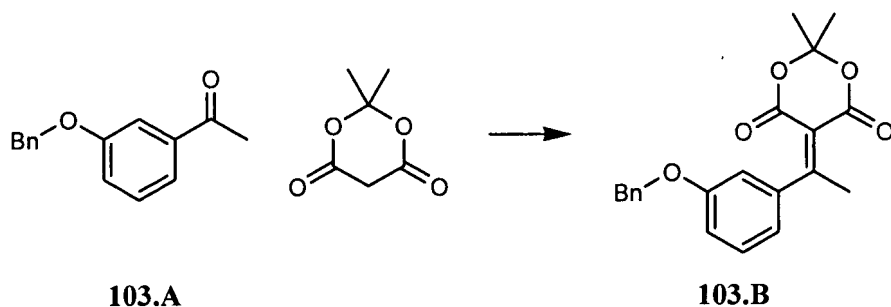
記載したものと類似の方法に従って、102.D及び8.10から102を調製した。MS ESI (pos.) m/e: 481.1 (M+H)⁺、498.2 (M+H₂O)⁺、503.2 (M+Na)⁺。

【2312】

(実施例103)

【2313】

【化809】

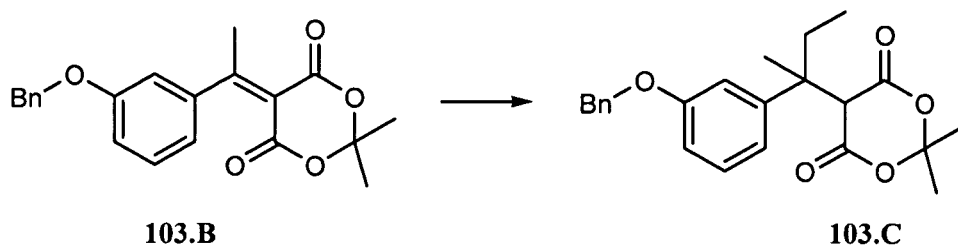


【2314】

2, 2-ジメチル-5-(1-(3-(フェニルメチル)オキシ)フェニル)エチリデン)-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン(103.B)。四塩化チタンの1.0M DCM(9.3mL、9.3mmol)溶液を、0℃に冷却したTHF(15mL)に液滴注入した。次いで、1-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)エタノン(1.0g、4.42mmol)(Aldrichから市販)及び2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン(701mg、4.86mmol)(Aldrichから市販)のTHF(5mL)溶液を、フラスコに液滴注入し、続いてピリジン(1.8mL、22.1mmol)を滴下した。反応温度を室温に加温し、混合物を一晩攪拌した。次いで反応を水でクエンチし、EtOAcで抽出し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過した。溶媒を除去し、得られた粗混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン:EtOAc=4:1~1:1)、5-(1-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)エチリデン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン103.B(855mg、収率55%)を得た。

【2315】

【化810】



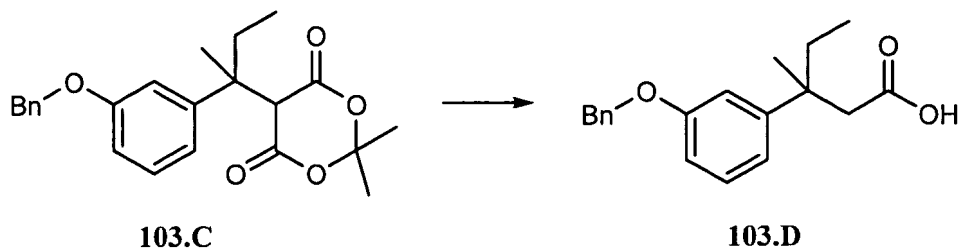
【2316】

2, 2-ジメチル-5-(1-メチル-1-(3-(フェニルメチル)オキシ)フェニル)プロピル)-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン(103.C)。5-(1-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)エチリデン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン103.B(325mg、922μmol)の無水THF(2mL)溶液に、0℃でエチルマグネシウムブロミド(769μL、2306μmol)を注入した。反応物を20分間攪拌し、その後温度を室温に上昇させた。次いで反応混合物を3時間攪拌した。次いで反応物を6N HCl(0.383mL)でクエンチし、DCMで抽出し、飽和水性NaHCO₃溶液で洗浄した。得られた粗混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン:EtOAc=2:1)、5-(2-(3

ー（ベンジルオキシ）フェニル）ブタン－２－イル）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキササン－４，６－ジオン１０３．Ｃ（２０９ｍｇ、収率５９％）を得た。

【２３１７】

【化８１１】



10

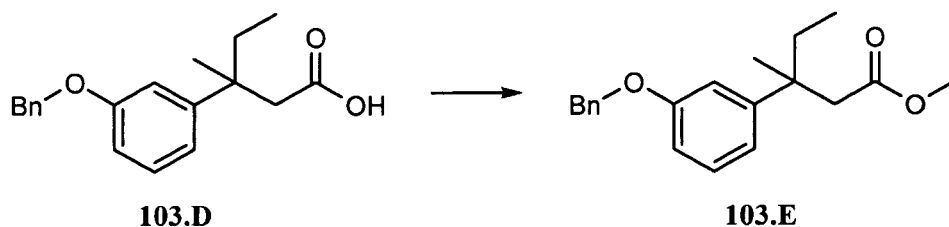
【２３１８】

３－メチル－３－（３－（（フェニルメチル）オキシ）フェニル）ペンタン酸（１０３．Ｄ）。５－（２－（３－（ベンジルオキシ）フェニル）ブタン－２－イル）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキササン－４，６－ジオン１０３．Ｃ（２０９ｍｇ、５４６μｍｏｌ）のDMF（２ｍＬ）及びH₂O（０．２ｍＬ）の溶液を９０℃に一晩加熱した。次いで反応物を０．２Ｎ HClで希釈し、EtOAcで抽出し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、揮散させ、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、３－（３－（ベンジルオキシ）フェニル）－３－メチルペンタン酸 １０３．Ｄ（１０６．４ｍｇ、収率６５．３％）を得た。

20

【２３１９】

【化８１２】



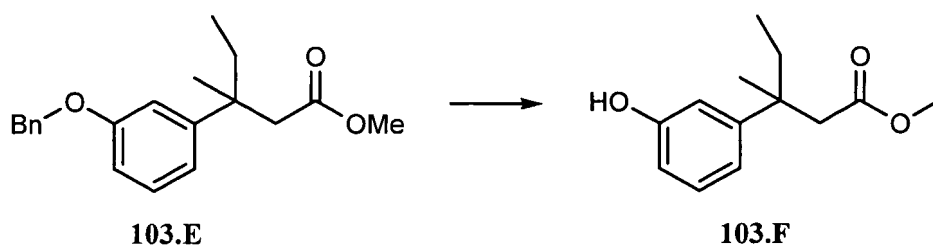
30

【２３２０】

メチル３－メチル－３－（３－（（フェニルメチル）オキシ）フェニル）ペンタノエート（１０３．Ｅ）。３－（３－（ベンジルオキシ）フェニル）－３－メチルペンタン酸 １０３．Ｄ（１８４ｍｇ、６１７μｍｏｌ）のMeOH（３ｍＬ）溶液に、H₂SO₄（３．２９μＬ、６１．７μｍｏｌ）を注入し、混合物を一晩６０℃で加熱した。反応を飽和NaHCO₃溶液でクエンチし、DCMで抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、揮散させ、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、３－（３－（ベンジルオキシ）フェニル）－３－メチルペンタノエート １０３．Ｅ（１７７ｍｇ、収率９１．９％）を得た。

【２３２１】

【化８１３】



40

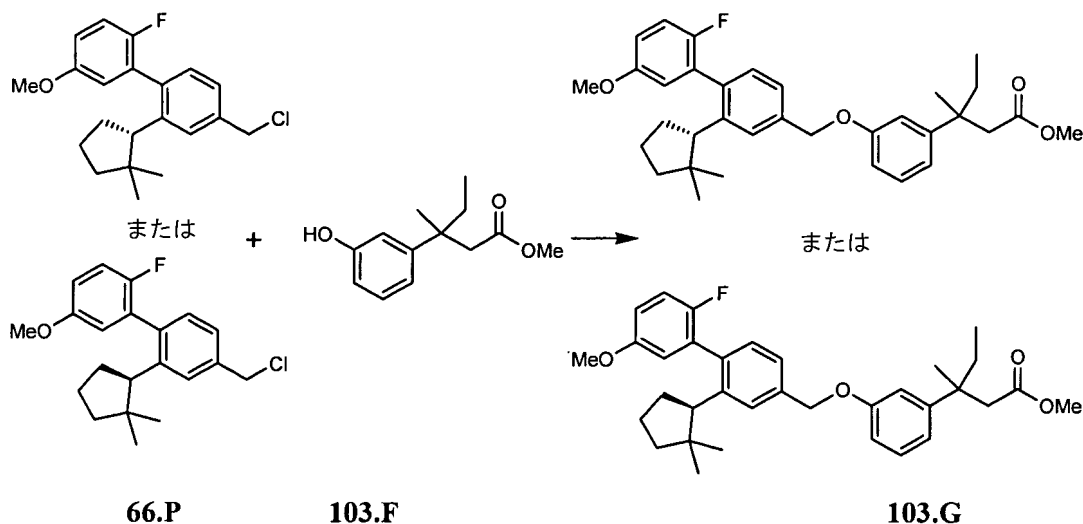
【２３２２】

50

メチル 3- (3-ヒドロキシフェニル) -3-メチルペンタノエート (103. F)。
 メチル 3- (3- (ベンジルオキシ) フェニル) -3-メチルペンタノエート 103. E (100 mg、320 μmol) の MeOH (5 mL) 溶液に、パラジウム炭素 (34.1 mg、320 μmol) を添加した。反応物に H_2 を 50 psi に充填し、3 時間攪拌した。次いで反応物を Celite を通して濾過し、DCM で洗浄し、揮散させ、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、メチル 3- (3-ヒドロキシフェニル) -3-メチルペンタノエート 103. F (65.3 mg、収率 91.8%) を得た。

【2323】

【化814】



【2324】

メチル 3- (3- ((2- ((1S) -2, 2-ジメチルシクロペンチル) -2'-フルオロ-5' - (メチルオキシ) -1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) -3-メチルペンタノエート又はメチル 3- (3- ((2- ((1R) -2, 2-ジメチルシクロペンチル) -2'-フルオロ-5' - (メチルオキシ) -1, 1'-ビフェニル-4-イル) メチル) オキシ) フェニル) -3-メチルペンタノエート (103. G)。66. P (102 mg、294 μmol) 及び 103. F (65.3 mg、294 μmol) の DMF 溶液に、室温の炭酸セシウム (287 mg、881 μmol) を添加した。次いで混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水でクエンチし、EtOAc で抽出し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、揮散させ、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、103. G (130 mg、収率 83%) を得た。

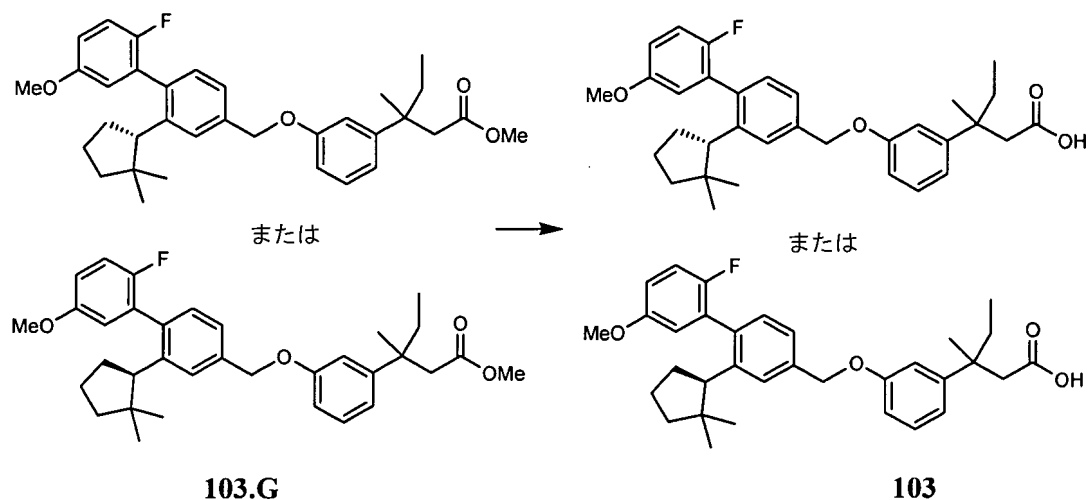
【2325】

10

20

30

【化 8 1 5】



10

【2 3 2 6】

3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-3-メチルペンタン酸又は3-(3-((2-((1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)オキシ)フェニル)-3-メチルペンタン酸(103)。103.G (130mg、244 μ mol)のTHF(2mL)及びEtOH(2mL)溶液に、4NのLiOH(610 μ L、2440 μ mol)溶液を注入した。次いで反応混合物を50℃で一晩攪拌した。反応を410 μ Lの6N HClでクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をまとめ、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、揮散させた。次いで粗混合物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、カルボン酸103(100mg、収率79%)を得た。MS ESI(neg.) m/e: 517.3 (M-H)。

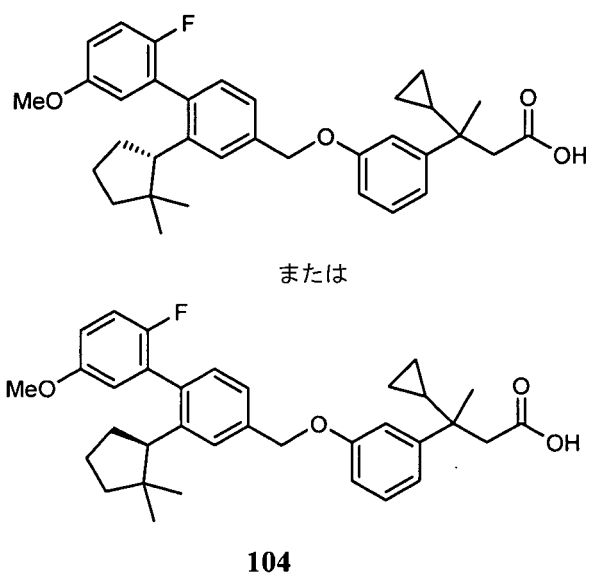
20

【2 3 2 7】

(実施例104)

【2 3 2 8】

【化 8 1 6】



30

40

【2 3 2 9】

3-シクロプロピル-3-(3-((2-((1S)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)

50

メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸又は 3-シクロプロピル-3-(3-(2-(1R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-(メチルオキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル) オキシ) フェニル) ブタン酸 (104)。化合物 103 を調製するために用いたものと類似の方法により 104 を合成した。(MS ESI (neg.) m/e: 529.3 (M-H)。

【2330】

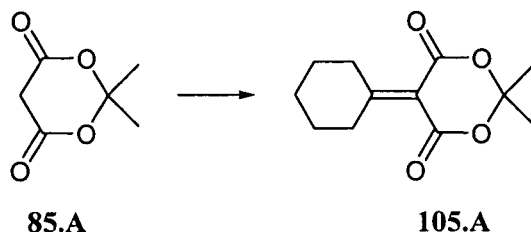
(実施例 105)

メチル 2-(1-(3-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル)アセテート (105) の合成

【2331】

【化 817】

10



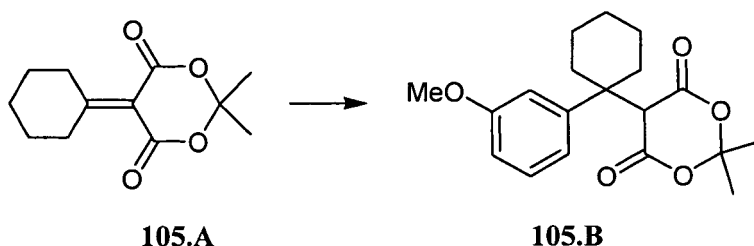
【2332】

5-シクロヘキシリデン-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン (105.A)。四塩化チタン溶液 (36.0 mL, 36.0 mmol) (1M DCM 溶液) を、無水 THF (75 mL) を収容している冷却した丸底フラスコ (0°C) にゆっくりと添加した。得られた黄色のスラリーに、THF (25 mL) に溶解した 2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン (2.50 g, 17.0 mmol) (Aldrich から市販) 及びシクロヘキサノン (1.80 mL, 17.0 mmol) (Aldrich から市販) をゆっくりと添加した。次いでピリジン (7.0 mL, 87.0 mmol) を添加し、得られた混合物を室温に加温し、一晩攪拌した。次いで反応を水 (200 mL) でクエンチし、混合物をエーテル (2×300 mL) で抽出した。まとめた有機層を飽和水性重炭酸ナトリウム溶液 (2×150 mL) 及び塩水 (1×100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾液を濃縮し、残留物をエーテル及びヘキサンを用いて再結晶化して、5-シクロヘキシリデン-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン (1.86 g, 収率 48%) を得た。MS ESI (neg.) m/e: 223.1 (M-H)⁻。

20

【2333】

【化 818】



40

【2334】

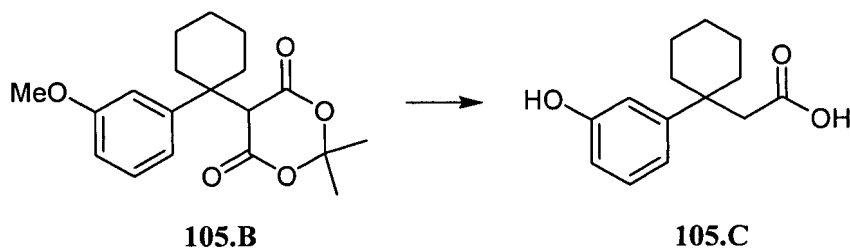
5-(1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン (105.B)。Huang, X.; et. al.; Tetrahedron Letters; 1982, (1); pp. 75-76 に記載の手順を用いて、105.A 及び (3-メトキシフェニル) マグネシウムブロミド (1.0M の THF 溶液、Aldrich 製) から 5-(2-(3-メトキシフェニル)プロパン-2-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン (

50

105. B) を調製した。

【2335】

【化819】



10

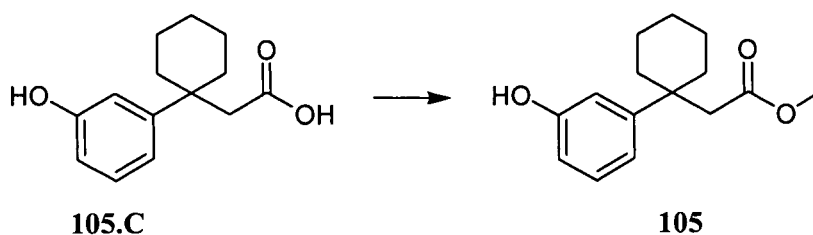
【2336】

2-(1-(3-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル)酢酸(105. C)。5-(1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサソ-4, 6-ジオン(105. B)(985mg、2.96mmol)をN-メチルピロリジノン(6.0mL)に溶解させ、水(53.4μL、2.96mmol)を添加した。溶液を120℃で3時間攪拌し、LCMSはアニソールカルボン酸中間体への変換を示した。反応物を冷却し、NaOH(530mg、13.3mmol)及び市販のドデカン-1-チオール(2.47mL、10.4mmol)を添加し、混合物を120℃に再加熱し、2.5日間攪拌した。反応物を冷却し、次いで水(75mL)で希釈した。混合物をエーテル(2×75mL)で抽出した。次いで水性層を塩酸で酸性化し、EtOAc(3×75mL)で抽出した。まとめたEtOAc層を水(2×100mL)及び塩水(1×75mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾液を濃縮して、次の反応に用いるのに許容できる純度(残留N-メチルピロリドンを含む。)を有する、2-(1-(3-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル)酢酸105. C(1.01g、収率145%)を得た。MS ESI(neg.)m/e: 233.1(M-H)⁻。

20

【2337】

【化820】



30

【2338】

メチル2-(1-(3-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル)アセテート(105)。粗2-(1-(3-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル)酢酸105. C(1.01g)を、MeOH(15mL)に溶解させ、触媒量(約10滴)の濃硫酸を添加した。次いで混合物を16時間還流させ、次いで室温に冷却した。次いで反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性にし、濃縮して、乾燥させた。次いで、残留物をEtOAc及び水に溶解させ、層を分離させた。水性層をEtOAc(2×75mL)で抽出した。次いでまとめた有機層を塩水(1×75mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。粗生成物を中圧クロマトグラフィーにより精製して(シリカ、0~15% EtOAc:DCM)、メチル2-(1-(3-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル)アセテート105(560mg、収率52%)を得た。MS ESI(pos.)m/e: 266.2(M+H₂O)⁺。

40

【2339】

本明細書に記載の方法に従って、チル2-(1-(3-ヒドロキシフェニル)シクロヘ

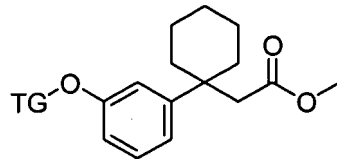
50

キシル) アセテート (105) 及び適切なハロメチル又はヒドロキシメチル化合物から以下の化合物を調製した。

【2340】

【表31】

表 31



10

化合物	TG	化合物	TG
105.1	または	105.2	

20

【2341】

(1- {3- [2- ((S)-2, 2-ジメチル-シクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ]-フェニル}-シクロヘキシル)-酢酸又は(1- {3- [2- ((R)-2, 2-ジメチル-シクロペンチル)-2'-フルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ]-フェニル}-シクロヘキシル)-酢酸 (105.1)。MS ESI (neg.) m/e: 543.2 (M-H)⁻。

30

【2342】

{1- [3- (2-tert-ブチル-2'-フルオロ-5'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメトキシ)-フェニル]-シクロヘキシル}-酢酸 (105.2)。MS ESI (neg.) m/e: 503.2 (M-H)⁻。

【2343】

生物活性

40

【2344】

本明細書に記載のGPR40作動剤化合物は、これまでに記載のGPR40作動剤とは異なる、独特の、驚くべき、かつ非常に有利な特性を備えている。予期せぬことに、本発明の化合物は、他のGPR40作動剤と比べて異なる部位に結合し、一般に機能アッセイにおいて既に記載のGPR40作動剤より強い活性を有することが見出された。例えば、本発明の化合物は、脂肪酸天然リガンドに類似のGPR40受容体に対する活性を有することが見出されており、これは本発明の化合物が完全作動剤であることを示す。これらの結果は、これまでに記載されているGPR40作動剤と本発明のGPR40作動剤が薬理的に異なることを示す。

50

【2345】

GPR40を発現しているA9膜について、競合結合アッセイを実施した。5 nMの $[^3\text{H}]$ 標識比較化合物1の存在下で、様々な濃度の比較化合物1、実施例14、又は実施例9とともに、膜を4時間室温でインキュベートした。 $[^3\text{H}]$ 標識比較化合物1は、非標識比較化合物1に完全に置き換えられ、これは非標識比較化合物1が、 $[^3\text{H}]$ 標識比較化合物と同じ受容体上の部位に対して競合するような相同競合を示す。しかしながら、驚くべきことに及び予期せぬことに、実施例14及び実施例9は、結合した $[^3\text{H}]$ 標識比較化合物1を置き換えなかった。むしろ、更により驚くべきことに、実施例9又は実施例14の添加により、放射性リガンド（比較化合物1）の受容体への結合が高められた。この示された非競合的挙動は、比較化合物1の存在下におけるこれらの化合物の正のアロステリック効果を示す。これらの化合物の正の協同性は、受容体が比較化合物1に結合しているとき1より大きい。したがって、競合結合アッセイは、本発明の化合物の作動剤が、他のGPR40作動剤に比べてGPR40受容体の異なる部位に結合することを示す。

10

【2346】

GPR40細胞シグナル伝達アッセイでは、本発明の化合物は、驚くべきことに、これまでに記載のGPR40作動剤と比べて高い活性を示した。GPR40を安定に発現している細胞株を用いた、エクオリンアッセイでは、本発明の化合物の E_{max} は、これまでに記載のGPR40作動剤より大きく、GPR40の天然リガンドである脂肪酸と同程度であった（図2）。したがって、本発明の化合物は、完全作動剤であるが、一方これまでに記載のGPR40化合物は部分作動剤であると思われる。簡潔に言えば、エクオリンアッセイは、GPR40及びエクオリンDNAを発現している二重に安定なCHO細胞において実施した。受容体の活性化時に放出されるカルシウムに比例したエクオリン発光の増加により示されるように、リガンド誘導性カルシウム動員が観察された。Micro-lumina 照度計（Berthold）を用いて20秒間にわたって発光を記録した。実施例14及び実施例66.4は、内因性完全作動剤である α -リノレン酸及びドコサヘキサエン酸と比較して、強力な完全作動剤であることが見出された。本発明の化合物の効果は、驚くべきことに及び予期せぬことに、比較化合物1に比べて改善された。本発明の化合物の、これまでに記載のGPR40作動剤に比べて高い活性はまた、イノシトールリン酸蓄積アッセイにおいても示された（図3）。イノシトールリン酸アッセイを、GPR40を安定にトランスフェクトしたA9細胞株（A9-GPR40）において実施した。細胞を様々な濃度の化合物とともにインキュベートし、1時間後に $[^3\text{H}]$ イノシトール蓄積を測定した。実施例14及び実施例9の化合物は、部分作動剤として作用した比較化合物1に比べて、強力な完全作動剤としてGPR40を活性化することが見出された。

20

30

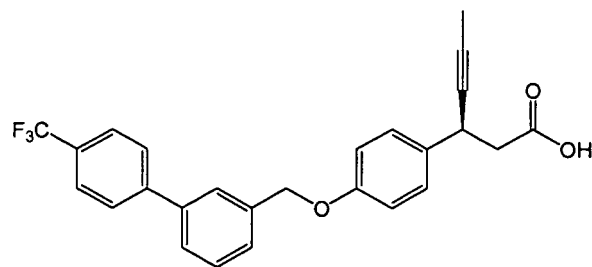
【2347】

本発明の化合物の高い活性はまた、初代細胞培養実験でも観察された。げっ歯類から膵島を単離し、本発明の化合物及び特定のこれまでに記載のGPR40作動剤に応答したインスリン分泌を測定した。より具体的には、コラゲナーゼ消化を用いてマウスの膵臓から膵島を単離し、続いてhistopaque 勾配で精製した。膵島を手で取り出し、次いで16.7 mMのデキストロース、0.1%のヒト血清アルブミン、及び特定の濃度に希釈した試験化合物を含有するKRBBH培地中で1時間インキュベートした。培養上清に分泌されたインスリンを、インスリンELISAを用いて測定した。Graphpad Prismソフトウェアを用いて用量反応プロットをグラフ化した。本発明の化合物は、予期せぬことに、試験したこれまでに記載のGPR40作動剤に比べて高い濃度のインスリンを分泌した（図4）。本発明の化合物のより高い活性は、これらの化合物が、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、及び高いGPR40活性により治療的有用性が生じる可能性のある他の症状の治療において、これまでに記載のGPR40作動剤より有効であることを示す。図1～4に関連して、比較化合物1の構造を以下に示す。

40

【2348】

【化 8 2 1】



比較化合物 1

10

比較化合物 1 の合成は、本明細書に参照することにより組み込まれる、米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 0 0 4 0 1 2 号の実施例 2 に記載されている。

【2 3 4 9】

細胞ベースのエクオリンアッセイ

細胞ベースのエクオリンアッセイを使用して、GPR40 シグナル伝達経路に対する化合物の調節活性を特徴付けた。代表的なアッセイでは、CHO 細胞に GPR40 及びエクオリン (Euroscreen) の両方を安定にトランスフェクトした。2 mL のトリプシン (0.25% (w/v)) を用いて組織培養皿から細胞を剥がした。20 mM の HEPES (H/HBSS) 及び 0.01% の脂肪酸を含まないヒト血清アルブミン (HSA) を含有する 28 mL のハンクス緩衝塩溶液によりトリプシン処理を停止した。セレンテラジン (Coelantrazine) を $1 \mu\text{g/mL}$ になるように添加し、細胞を室温で 2 時間インキュベートした。10 mM 原液を調製するために、化合物を DMSO に溶解させた。化合物を、0.01% の HSA を含有する H/HBSS で希釈した。試験化合物の段階希釈を調製して、用量反応を決定した。

20

【2 3 5 0】

EG&G Berthold 96 ウェル照度計を用いてエクオリン発光測定を行い、細胞及び化合物を混合した後 20 秒間隔で反応を測定した。最大相対光単位をプロットして用量反応を決定した。用量反応プロットから EC_{50} (50% 最大反応に達するために有効な濃度) を決定した。

30

【2 3 5 1】

表 3 2 は、ヒト GPR40 の活性化に関して本発明の代表的な化合物について得られた代表的なデータ (EC_{50} 値) を表す。

【2 3 5 2】

イノシトールリン酸蓄積アッセイ

GPR40 を安定にトランスフェクトした A9 細胞 (A9_GPR40) を、IP 蓄積アッセイで用いた。A9_GPR40 細胞を、10% の FBS を含有する DMEM 中に 20,000 細胞/ウェルを含有するように 96 ウェルプレートにプレーティングした。細胞をウェル表面に付着させた後、培地を 10% の透析された FBS 及び $1 \mu\text{Ci}$ の ^3H -イノシトールを含有する、イノシトールを含まない DMEM に置き換え、16 時間インキュベートした。化合物を、所望の量の HSA を含有する HBSS / 10 mM LiCl で希釈し、直接細胞に添加した。37°C で 1 時間インキュベートした後、培地を 100 μL の 20 mM ギ酸に置換して、反応をクエンチした。次いで、50 μL の抽出物を 100 μL の SPA ビーズに添加し、一晚インキュベートし、次の日 Top Count 上で測定した。

40

【2 3 5 3】

表 3 2 中の立体異性体は、特定されている通り、すなわち、S-鏡像異性体又は R-鏡像異性体であり、特定されていない場合、又は波線結合で示されている場合は、S-鏡像異性体と R-鏡像異性体との混合物である。更に、本発明は、S-鏡像異性体、R-鏡像異性体、及び本明細書に記載の、又はこれらの方法から必要なわずかな修正を加えて適応

50

させた合成方法に従って調製された各化合物のラセミ体を含む、S-鏡像異性体とR-鏡像異性体との両方の混合物を提供する。

【2354】

インスリン分泌アッセイ

死体ドナーからヒト膵島を単離した。膵島をトリプシン (0.25% (w/v)) で処理し、細胞を1ウェルあたり3,000細胞を含有するよう96ウェルプレートに播種した。細胞を、10%のウシ胎児血清を含有するロズウェルパーク記念研究所 (Roswell Park Memorial Institute) (RMP I) 培地中で培養した。

【2355】

インスリン分泌の決定のために、膵島細胞から培地を除去し、10mMのHEPES (KR BH) 及び2mMのグルコースを含有するクレブス・リンガー重炭酸緩衝液に置換した。1時間インキュベートした後、培地を11.2mMのグルコース及び試験化合物を含有するKR BHに置換した。膵島細胞から培地に放出されたインスリンを、シンチレーション近接アッセイ (SPA) を用いて測定した。

【2356】

げっ歯類の膵島からのインスリン分泌を決定するために、C57/B16マウスを二酸化炭素ガスで安楽死させた。膵臓胆管を十二指腸に近接してクランプし、次いでカニューレを挿入した。次いで、0.75mg/mLのコラゲナーゼXI (Sigma) を含有するH/HBSSを、カニューレを通して膵臓に注入した。膵臓を摘出し、次いで37℃で13分間インキュベートして、完全に酵素消化した。コラゲナーゼ消化を、1%のBSAを含有するH/HBSSでクエンチし、同じ緩衝液で1回洗浄した。膵島は、Histopaque (Sigma) を用いて密度勾配遠心を用いて精製することができ、立体顕微鏡下で手を取り出した。

【2357】

10%のウシ胎児血清及び50μMのベターメルカプトエタノールを含有するロズウェルパーク記念研究所 (RMP I) 培地中で、膵島を一晩培養した。一晩培養した後、2.8mMのグルコースを含有するKR BH中で膵島を1時間インキュベートした。

【2358】

インスリン分泌を決定するため、12.5mMのグルコース及び試験化合物を含有するDMEM中で膵島を1時間インキュベートした。膵島から培養培地に放出されたインスリンを、インスリンELISAを用いて測定した。

【2359】

GLP-1分泌実験

初代細胞培養におけるインビトロGLP-1分泌

妊娠中のWistarラットをHarlan (Indianapolis) から入手した。胎児ラット腸細胞 (FRI C) を、本明細書に於いても具体的に記載されているかのように、全ての目的のために全文が本明細書に参照することにより組み込まれる、Brubaker and Vranic, Endocrinology 120 (5): 1976-85, 1987に公開されているプロトコルに従って、E19ラット胚から単離した。簡潔に言えば、雌Wistarラットを妊娠19日目に安楽死させ、胎児を摘出した。各胎児から小腸を回収し、細切れにし、改良ハanks緩衝塩溶液 (HBSS) (Sigma-Aldrich) で洗浄した。細胞を、37℃でコラゲナーゼ緩衝液 (0.5mg/mLのH型Sigma Blendコラゲナーゼ、0.5mg/mLのヒアルロニダーゼ、0.05mg/mLのDNase I) 中で連続的に20分間2回消化することにより細胞を分散させた。分散細胞をHBSSで2回洗浄し、ポリ-D-リジンでコーティングした96ウェルプレートのClonetics BEGM上皮成長培地中で培養した。24時間後、HBSS中の10mM DMSO原液から調製した小分子GPR40調節因子の希釈液とともに細胞を2時間インキュベートした。分泌された活性GLP-1 (7-36アミド) 及びGLP-1 (7-37) を、ELISAキット (Linc Research)

10

20

30

40

50

earch, St. Charles, MI) を用いて培養培地中で測定した。この実験は、実施例の化合物が GLP-1 分泌を著しく増加させることを示す。

【2360】

C57Bl6 マウスにおけるインビボ GLP-1 分泌

雄の 12 週齢の C57Bl6 マウスを The Jackson Laboratory (Bar Harbor, Maine) から入手した。全てのマウスを、12 時間明／暗サイクルの、湿度及び温度の制御された部屋で、無制限に固形飼料 (Teklad 2018S) 及び水にアクセス可能な状態にて集団飼育した。動物をビヒクル又は処置群に割り当てた。一晚絶食又は非絶食条件下で実験を実施した。血液サンプルを、投与の 0、15、30、60、及び 120 分後に採取した。血漿活性型 GLP-1 濃度を、GLP-1 ELISA キット (Linco Research, St. Charles, MI) を用いて測定した。これらの実験は、実施例の化合物が、絶食及び非絶食状態の両方で、投与後正常マウスにおける GLP-1 の血漿濃度を著しく増加させたことを示す。

10

【2361】

糖尿病マウスにおけるインビボ GLP-1 分泌

雄の 4 週齢の C57Bl6 マウスを The Jackson Laboratory (Bar Harbor, Maine) から入手した。全てのマウスを、12 時間明／暗サイクルの、湿度及び温度の制御された部屋で、無制限に 35% w/w 油脂添加飼料 (Bio serv) 及び水にアクセス可能な状態にて集団飼育した。4 週間油脂添加飼料を与え、95 mg/kg の用量のストレプトゾトシン (Sigma Aldrich) を腹腔内注射することにより、糖尿病の症状が確立された。動物をビヒクル又は処置群に割り当てた。非絶食条件下で実験を実施した。血液サンプルを、投与の 0、15、30、60、120、及び 240 分後に採取した。血漿活性型 GLP-1 濃度を、GLP-1 ELISA キット (Linco Research, St. Charles, MI) を用いて測定した。これらの実験は、実施例の化合物が、非絶食状態の投与後糖尿病マウスにおける GLP-1 の血漿濃度を著しく増加させたことを示す。

20

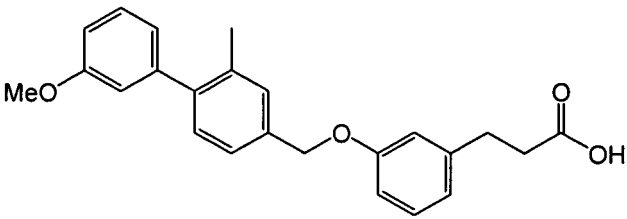
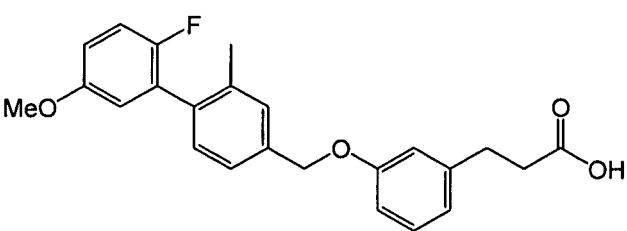
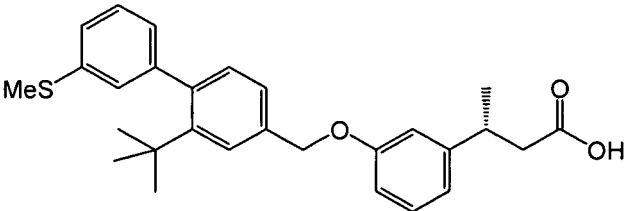
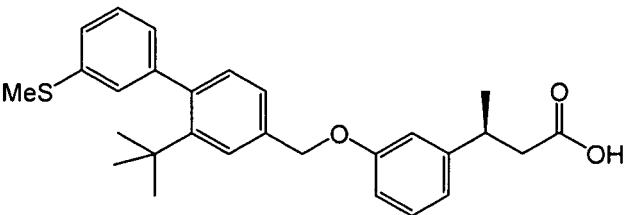
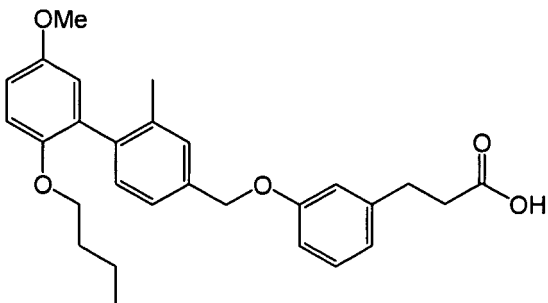
【2362】

本明細書に引用した全ての刊行物及び特許出願は、まるでそれぞれの個々の刊行物又は特許出願が具体的にかつ個別に参照することにより組み込まれることを示すかのように、参照することにより本明細書に組み込まれる。本明細書に引用したそれぞれの刊行物及び特許出願は、あたかも本明細書に完全に記載されているかのように、全文が組み込まれる。前述の発明は理解を明確にする目的のために、図示及び例証の目的で幾分詳しく記載されているが、本発明の教示を踏まえて、添付の特許請求の範囲の趣旨又は範囲から逸脱することなく、それらに対して特定の変更及び修正を行い得ることが当業者には容易に明らかであろう。

30

【2363】

【表 3 2】

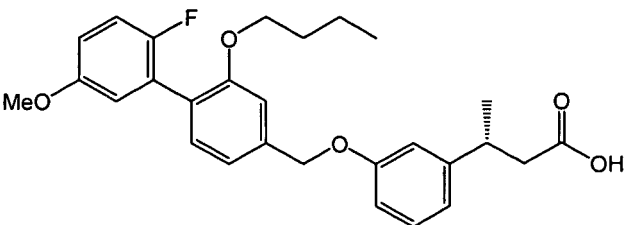
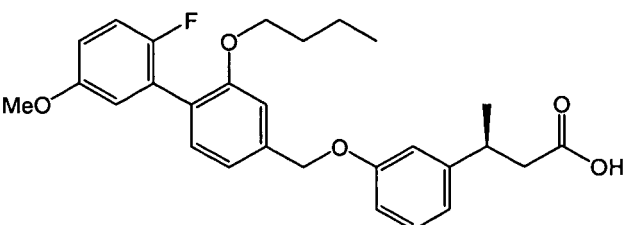
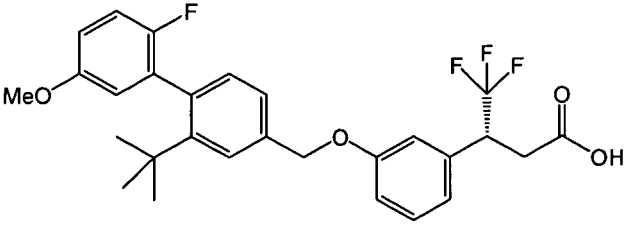
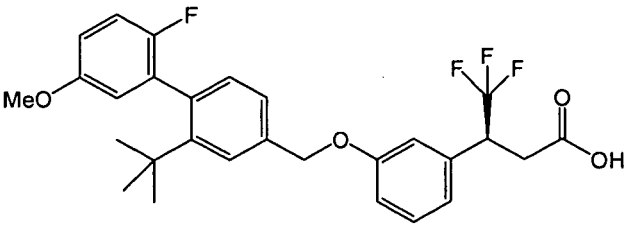
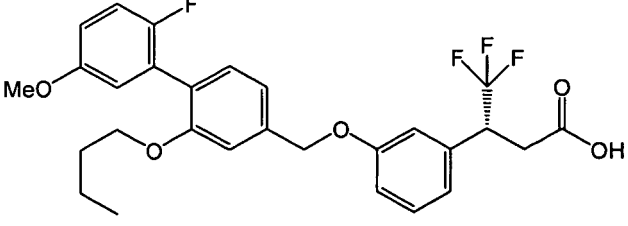
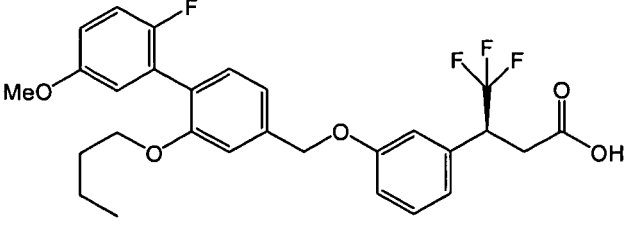
表 32 ヒトGPR40のアッセイデータ			
No.	構造 ^a	エクオリンEC ₅₀ ^{b,c}	IP3 EC ₅₀ ^{c,d}
1		++	ND ^e
2		+++	ND
3	 または 	++	ND
4		++	ND

10

20

30

40

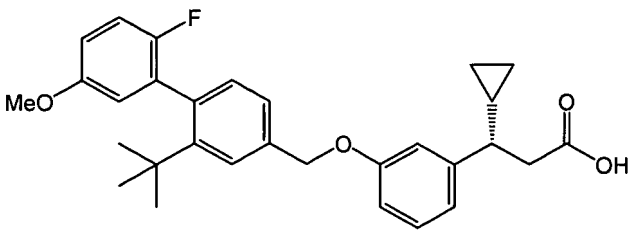
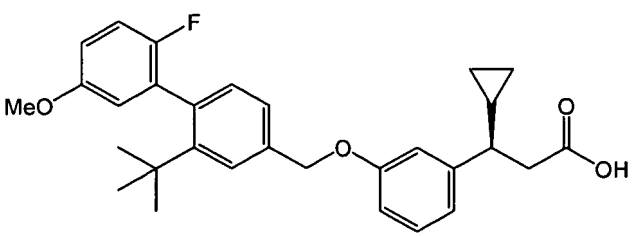
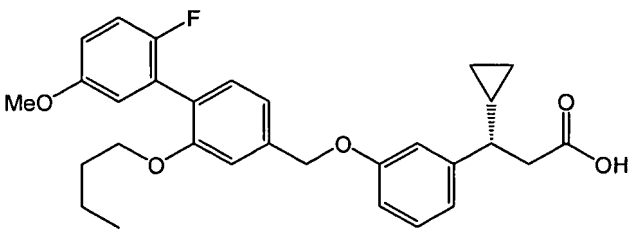
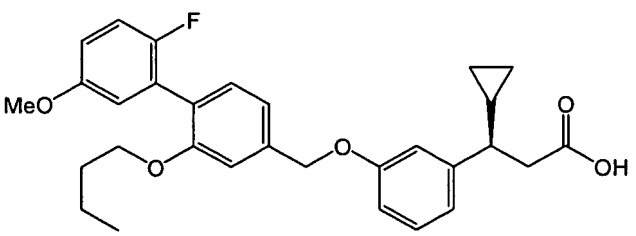
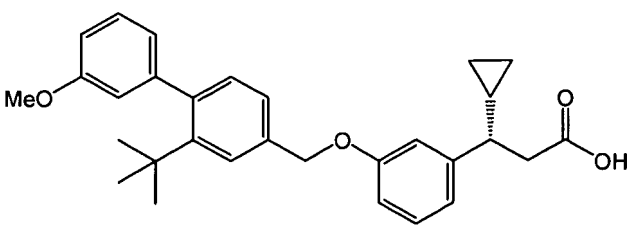
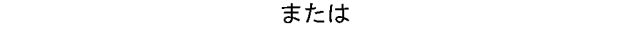
5	 または 	+++	+++
6	 または 	++	+/++
7	 または 	++	++

10

20

30

40

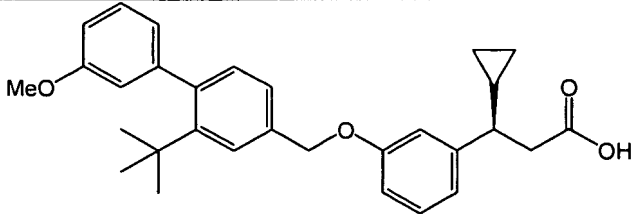
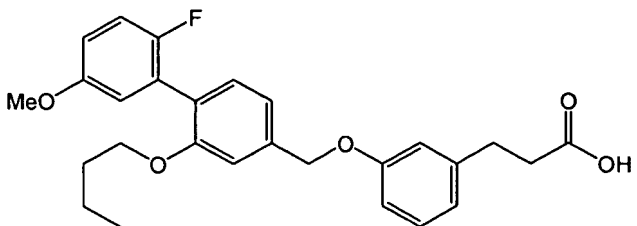
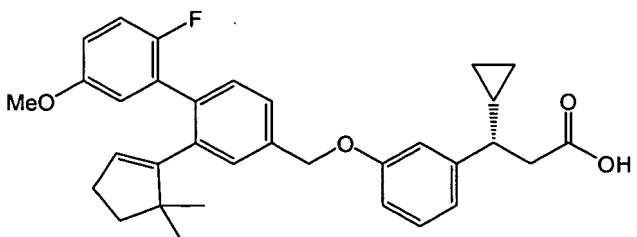
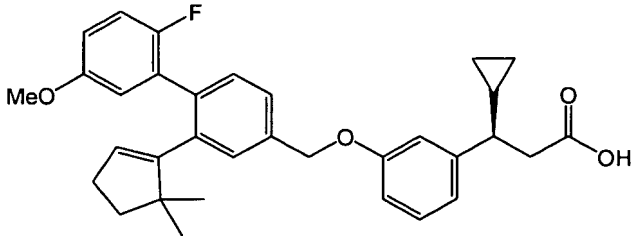
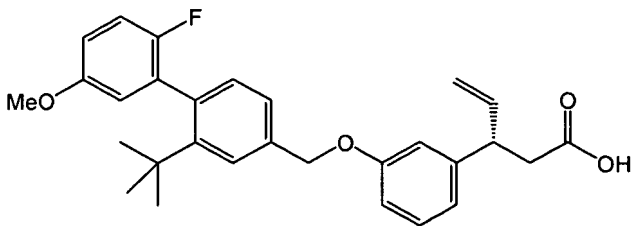
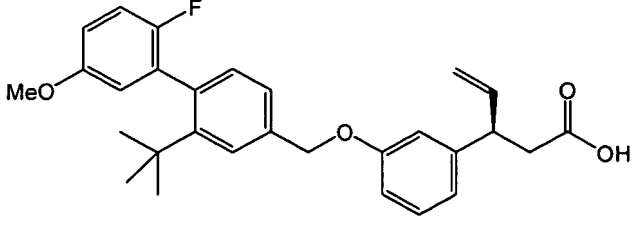
8	 または 	+++	+++
9	 または 	+++	+++
10	8の鏡像異性体	++	ND
11	9の鏡像異性体	++	ND
12	 または 	+++	+++

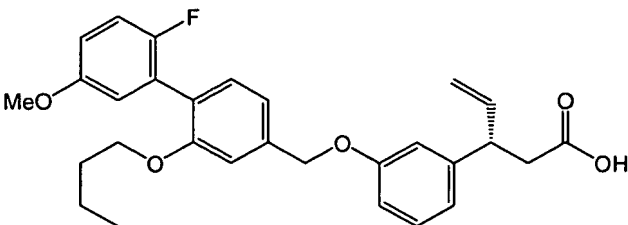
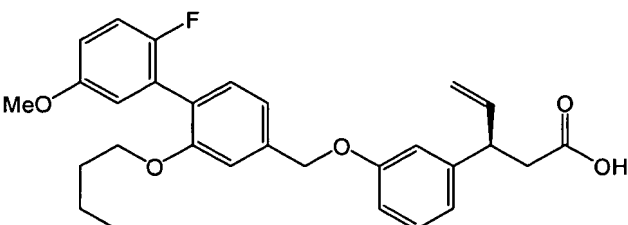
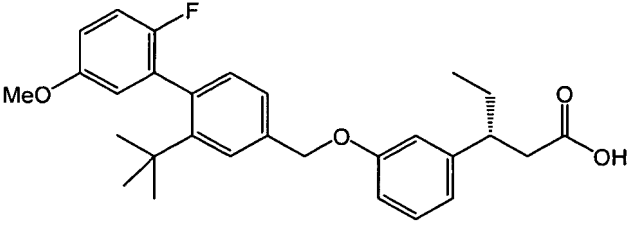
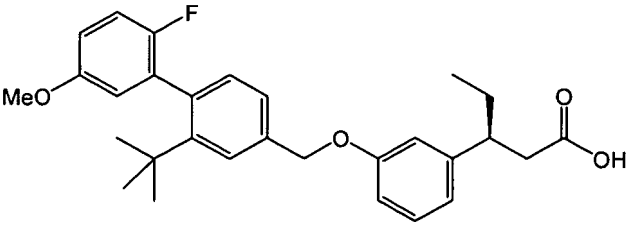
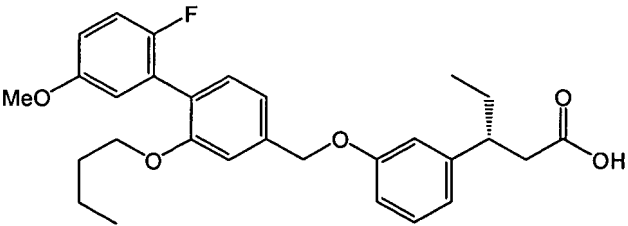
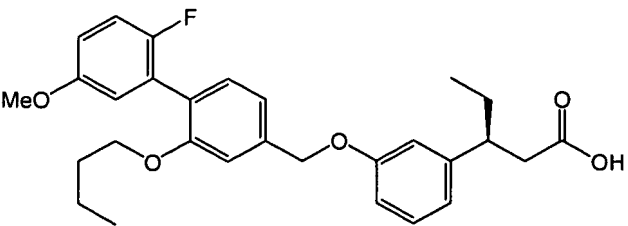
10

20

30

40

				
13		++	ND	10
14	 または 	+++	++++	20
15	 または 	++	ND	30 40

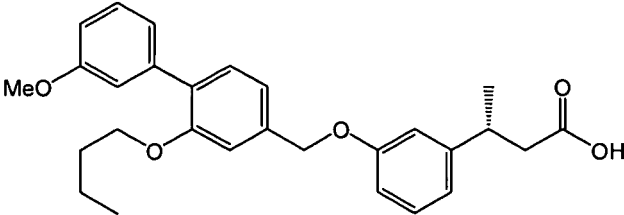
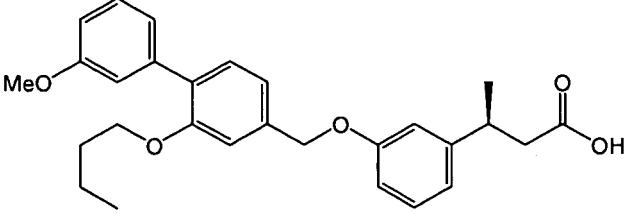
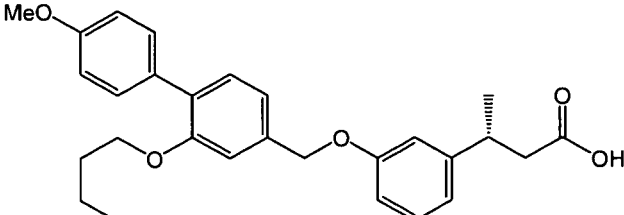
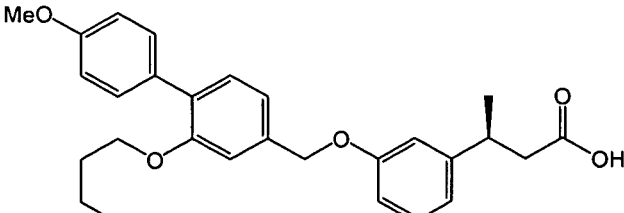
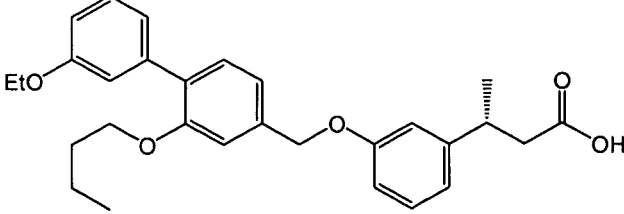
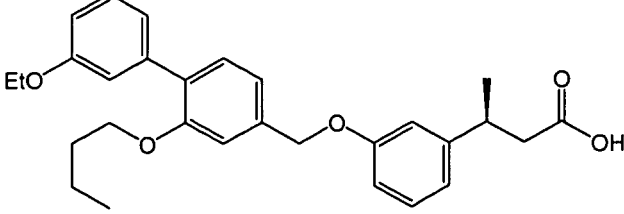
16	 または 	++	ND
17	 または 	+++	+++
18	 または 	+++	+++

10

20

30

40

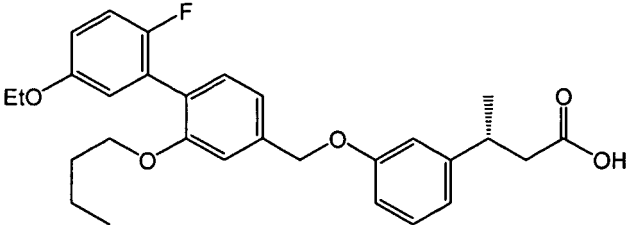
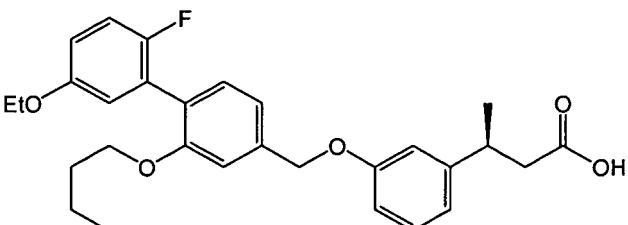
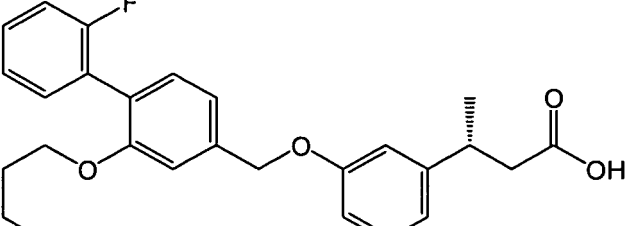
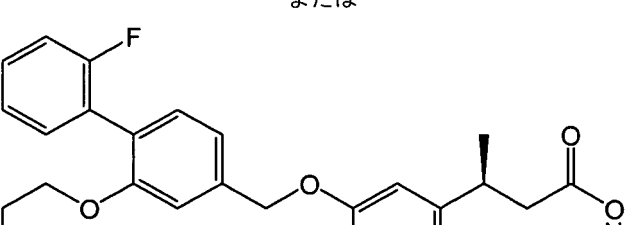
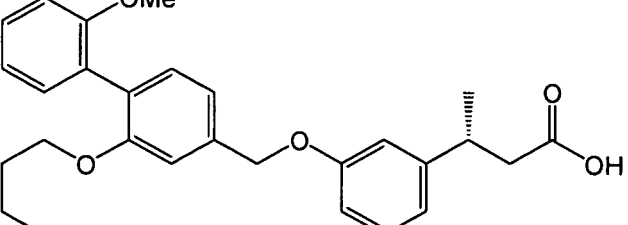
19	15の鏡像異性体	++	ND
20			
	または 	+++	+++
21			
	または 	++	ND
22			
	または 	++	ND

10

20

30

40

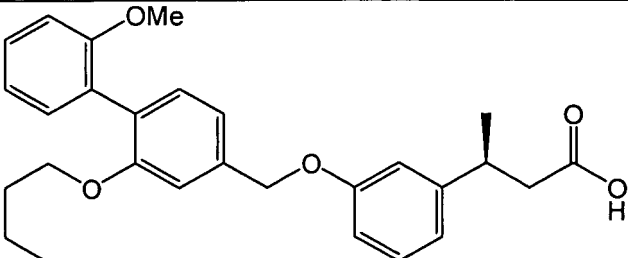
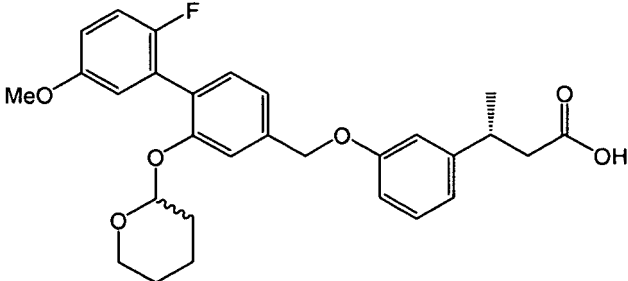
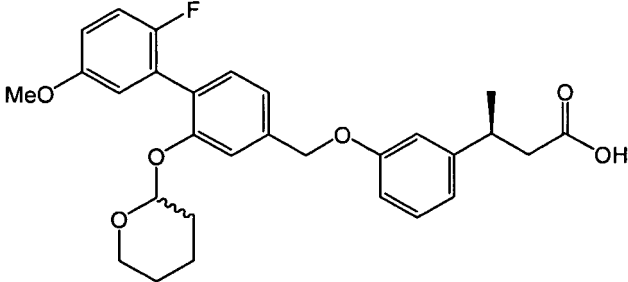
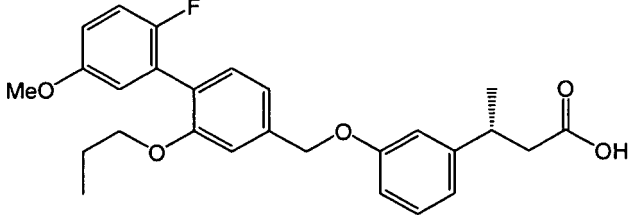
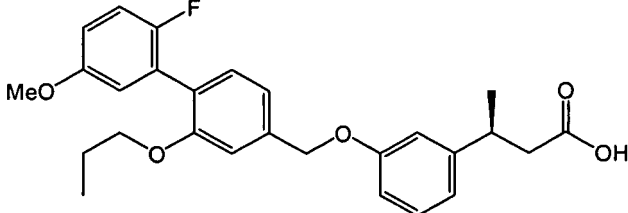
23	 または 	++	ND
24	 または 	++	ND
25	 または	+	ND

10

20

30

40

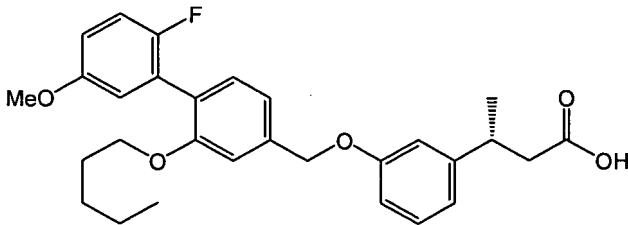
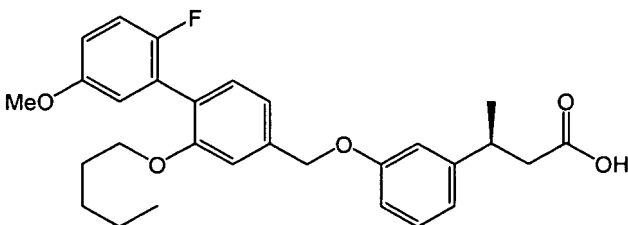
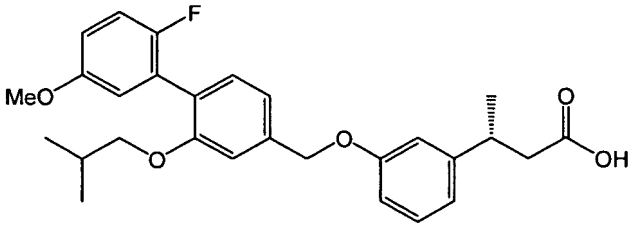
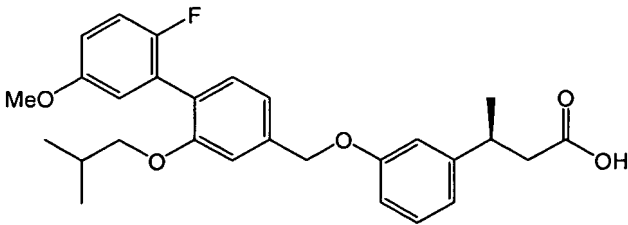
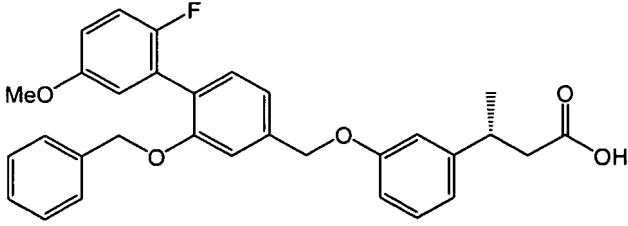
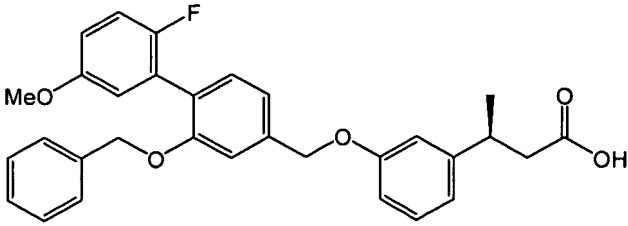
			
26	 または 	+++	ND
27	 または 	++	ND

10

20

30

40

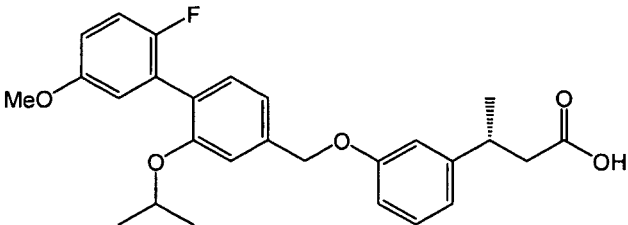
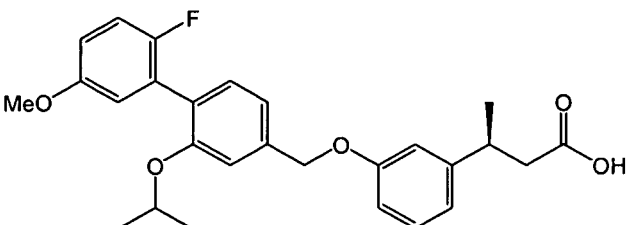
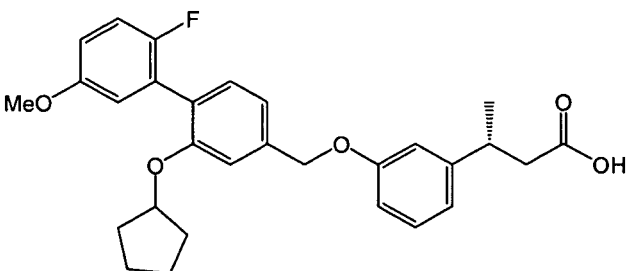
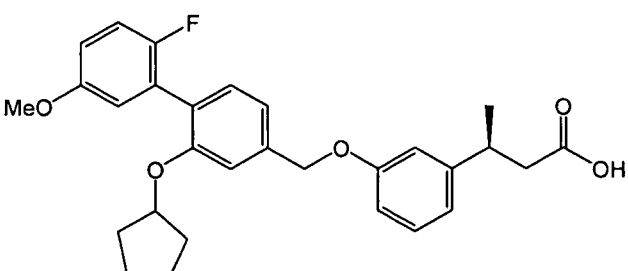
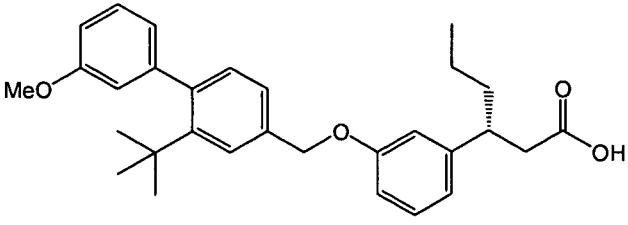
28	 または 	+++	ND
29	 または 	+++	ND
30	 または 	++	ND

10

20

30

40

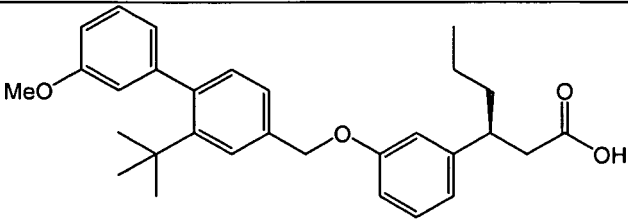
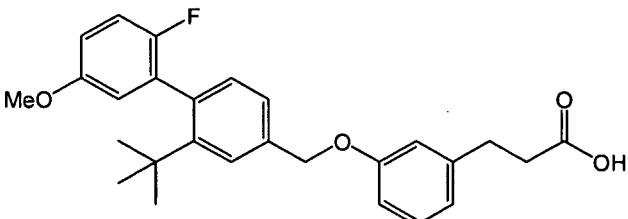
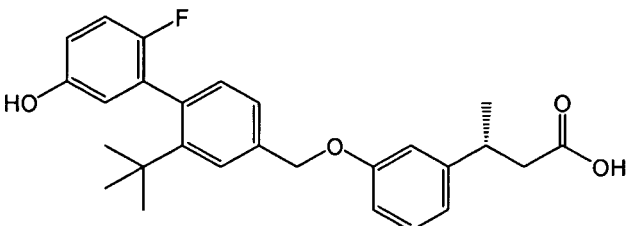
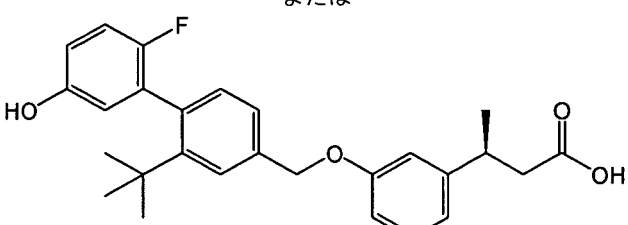
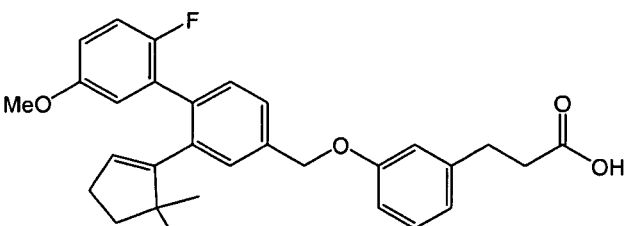
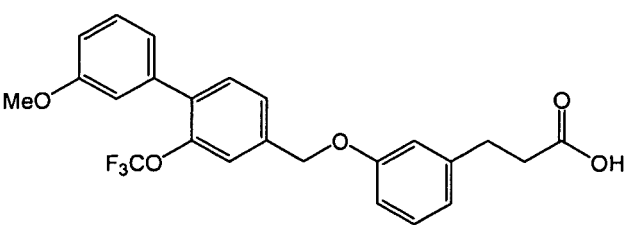
31	 または 	+++	ND
32	 または 	+++	ND
33	 または	+++	+++

10

20

30

40

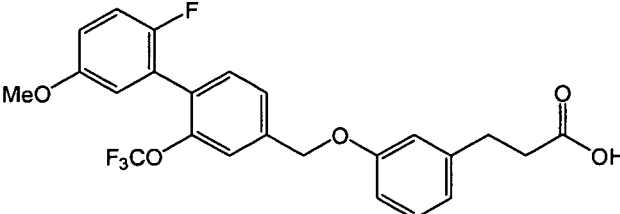
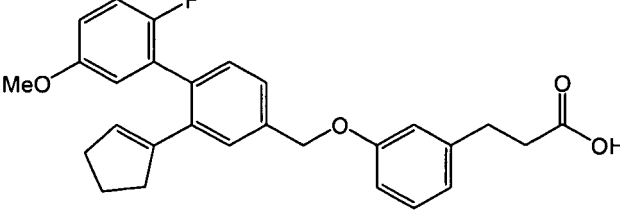
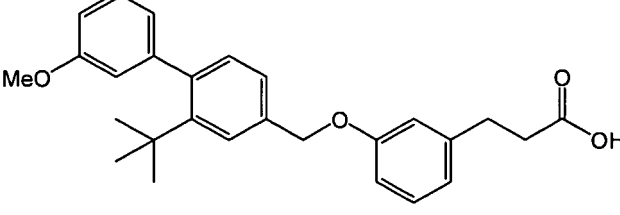
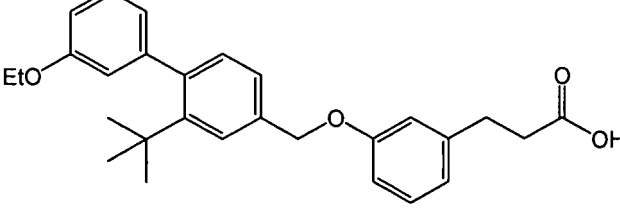
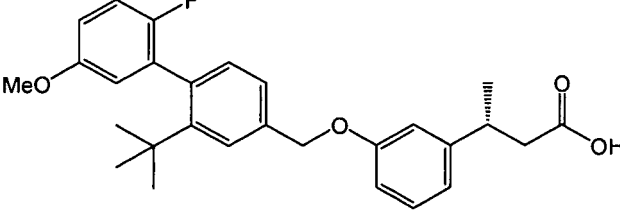
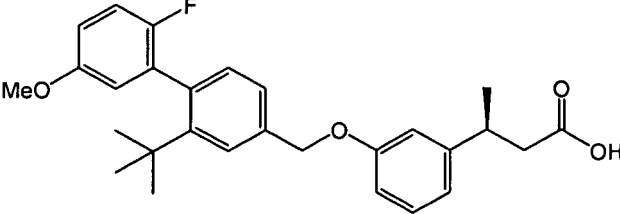
			
34		+++	+++
35	 または 	+++	+++
36		+++	+++
37		+++	+ / +++

10

20

30

40

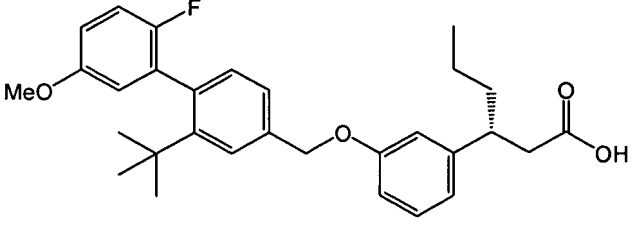
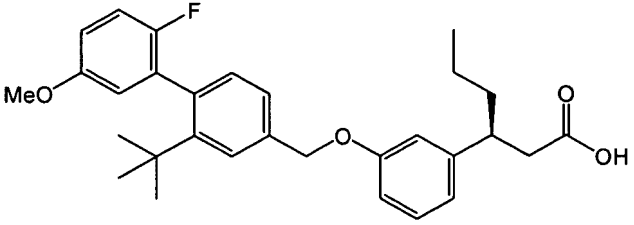
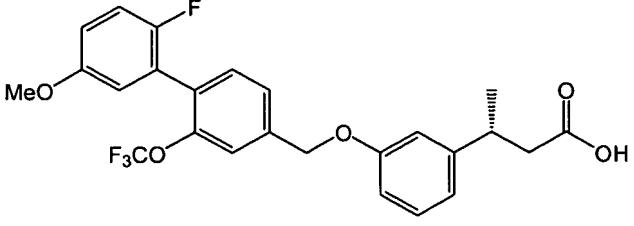
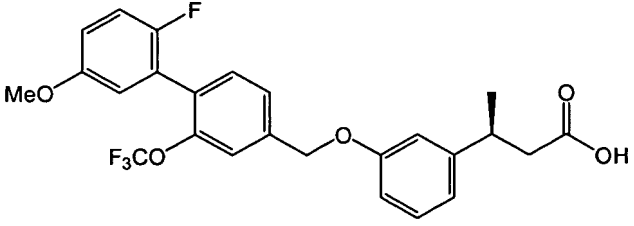
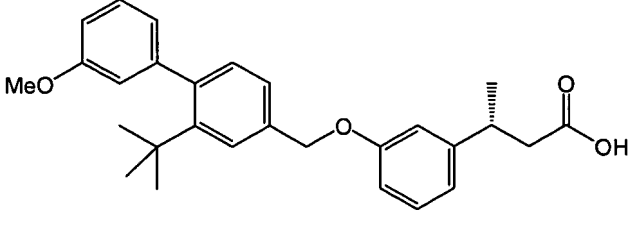
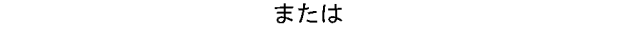
38		+++	++
39		++	+++
40		+++	ND
41		++	ND
42	 または 	+++	++

10

20

30

40

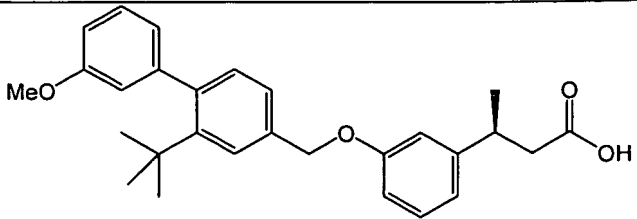
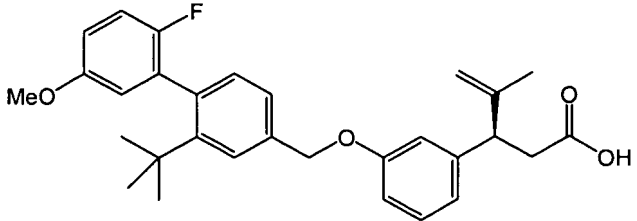
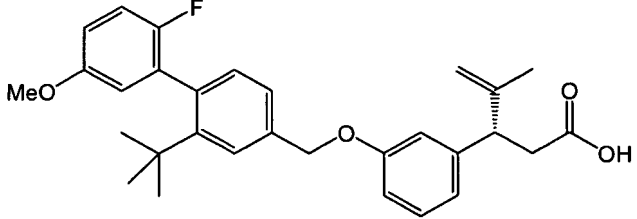
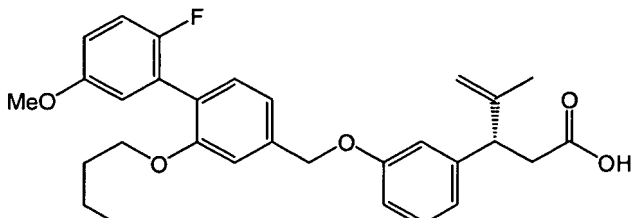
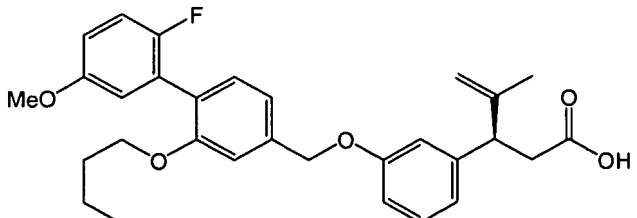
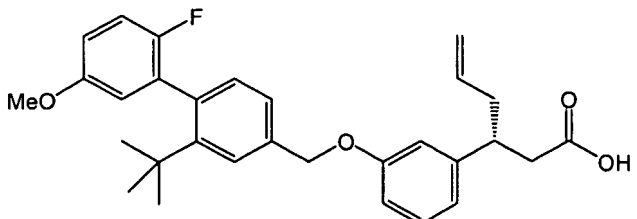
43	 または 	+++	+++
44	4 3 の鏡像異性体	+++	+++
45	4 2 の鏡像異性体	++	++
46	 または 	+++	++
47	 または 	+++	+++

10

20

30

40

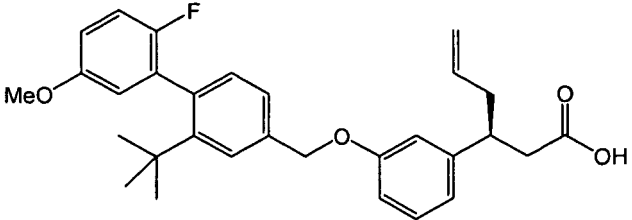
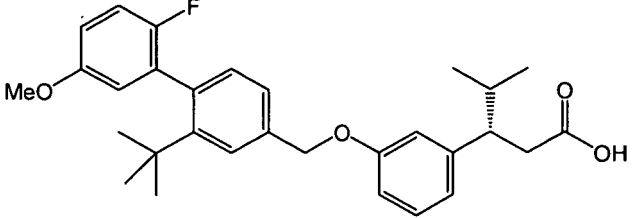
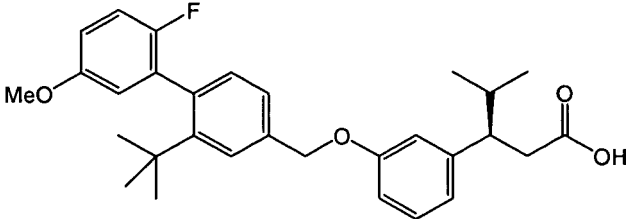
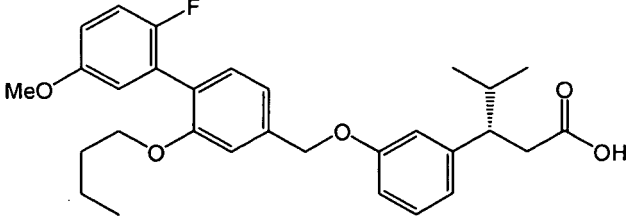
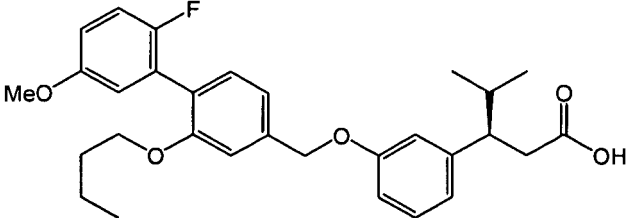
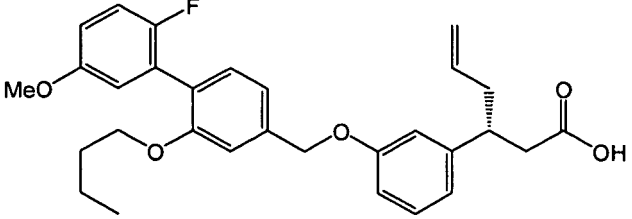
			
48	 または 	++	ND
49	48の鏡像異性体	+++	+++
50	 または 	++	++
51		+++	+++

10

20

30

40

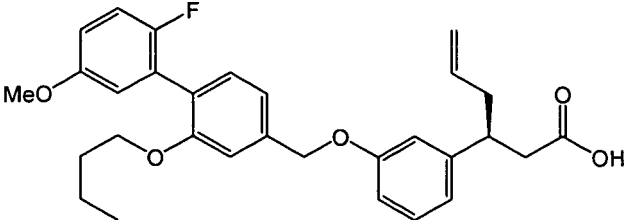
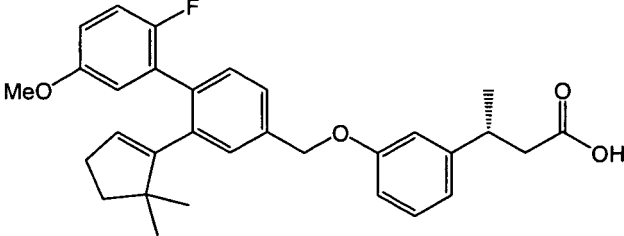
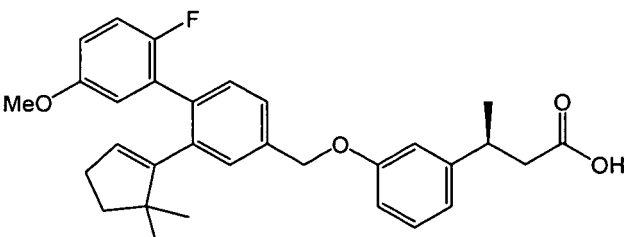
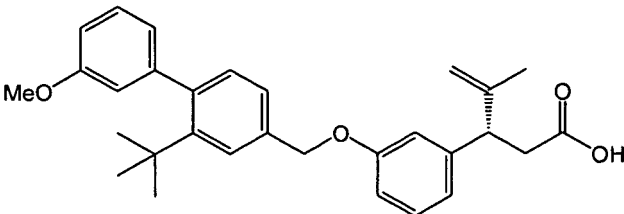
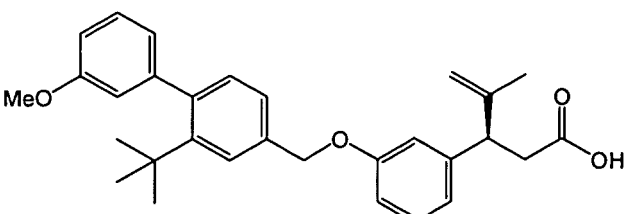
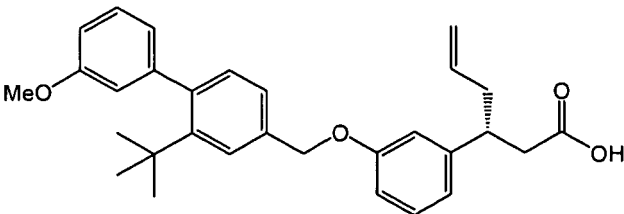
	または 		
52	 または 	++	ND
53	 または 	++	ND
54		++	ND

10

20

30

40

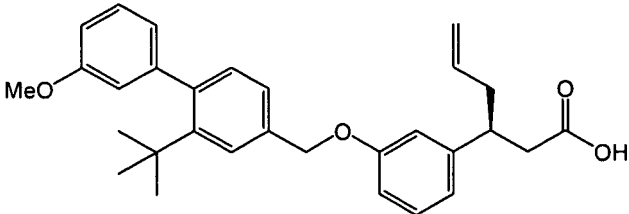
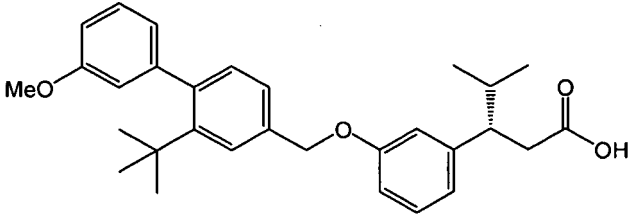
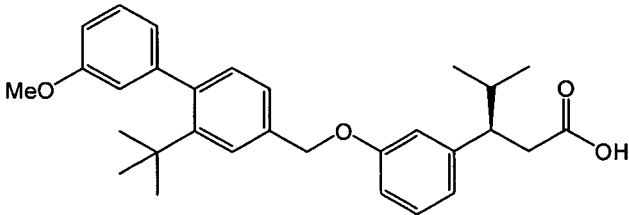
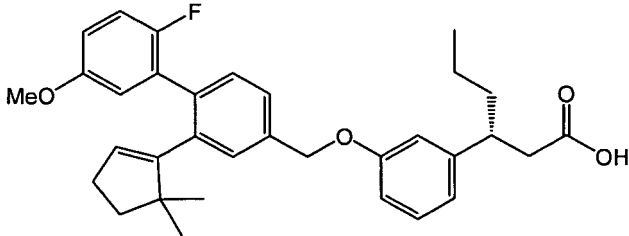
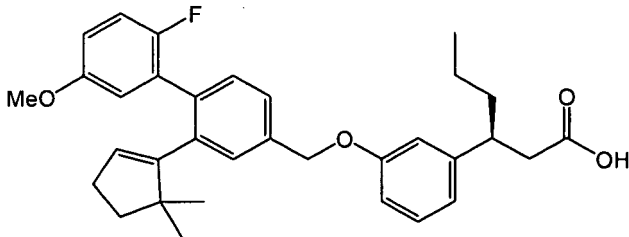
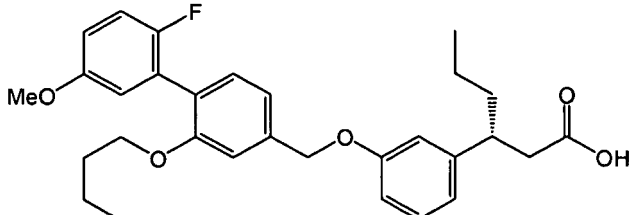
	または 		
55	 または 	+++	++++
56	 または 	+++	+++
57		+++	+++

10

20

30

40

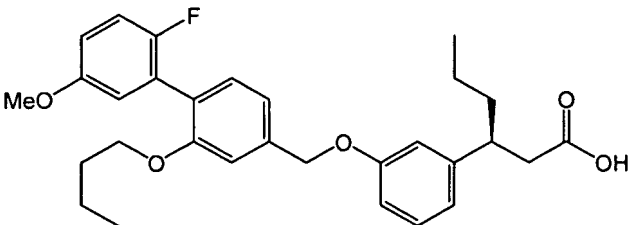
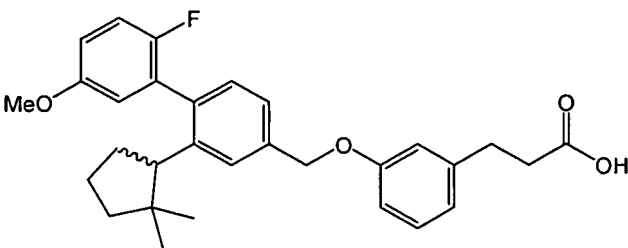
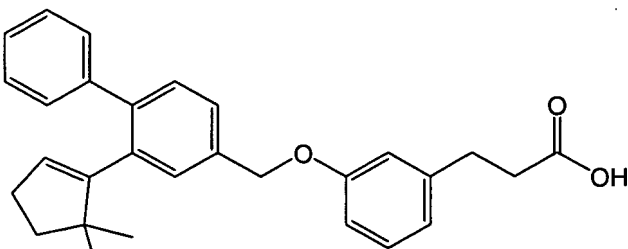
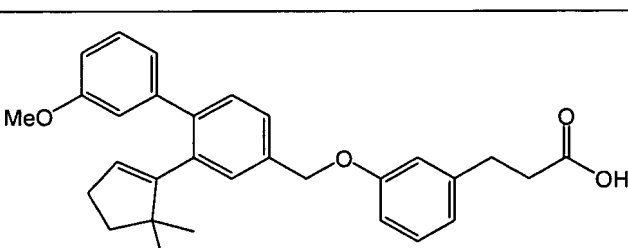
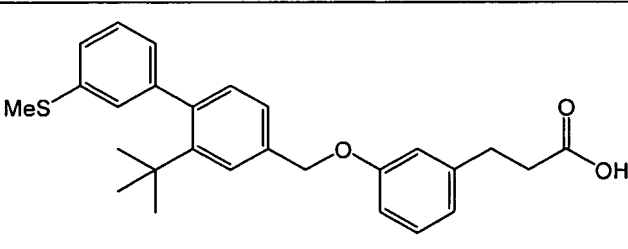
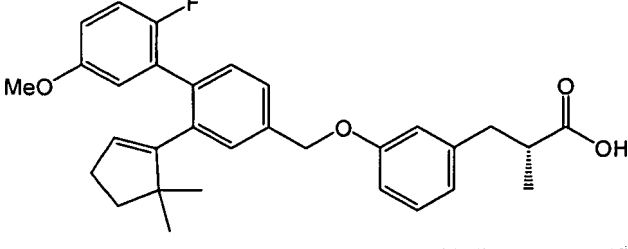
	または 		
58	 または 	++	ND
59	 または 	+++	++++
60		+++	+++

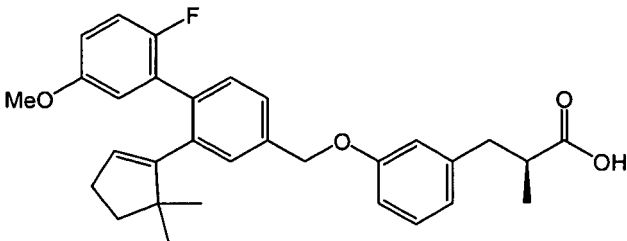
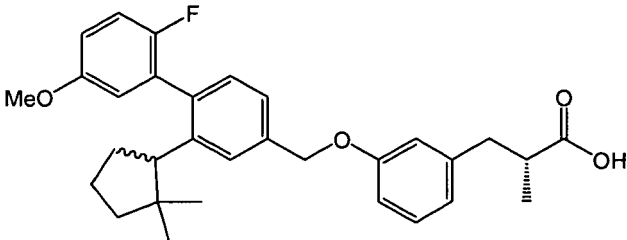
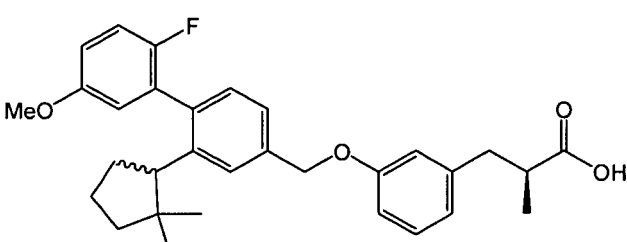
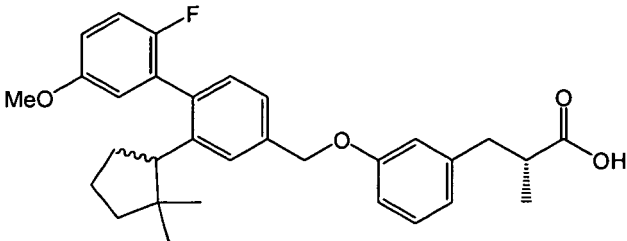
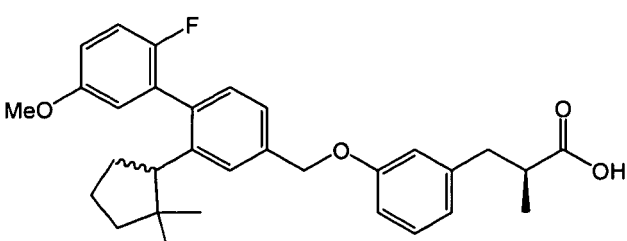
10

20

30

40

	または 			
61.1		+++	ND	10
61.2		++	ND	20
61.3		+++	ND	30
61.4		++	ND	
62.1		+++	ND	40

	または 		
62.2	 または 	+++	ND
63.1	62.1の鏡像異性体	+++	ND
63.2	 または 	+++	ND

10

20

30

40

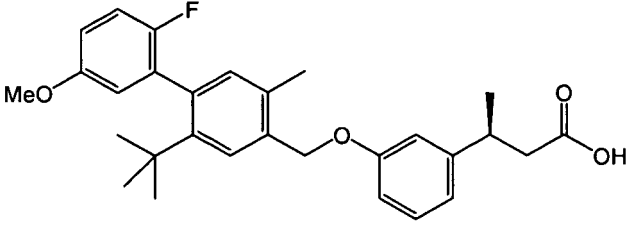
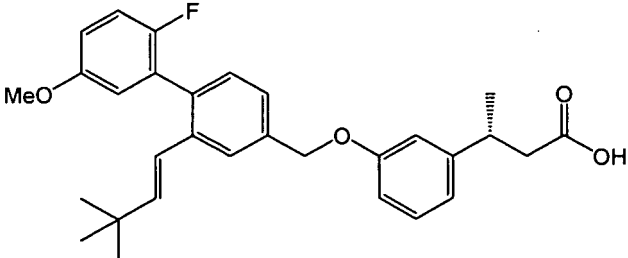
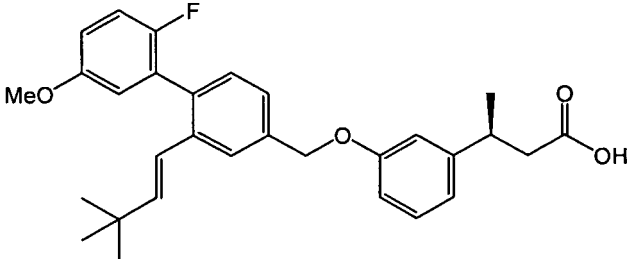
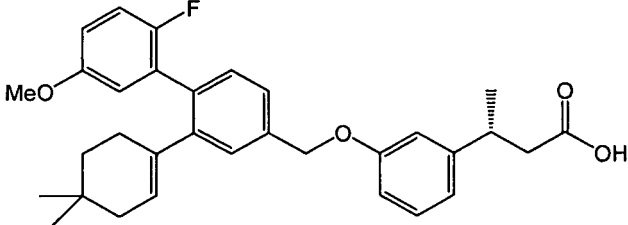
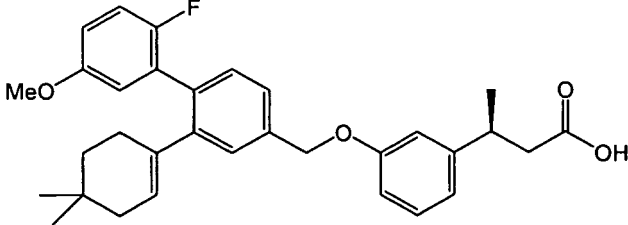
64.1	または	+++	ND
64.2	または	++	ND
64.3	または	++	ND

10

20

30

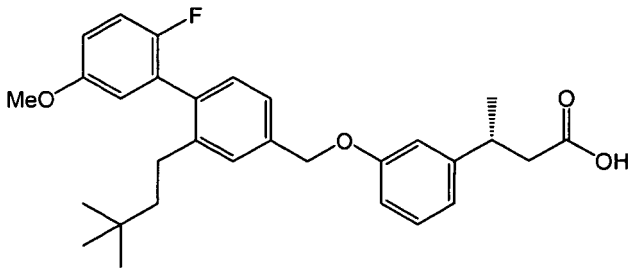
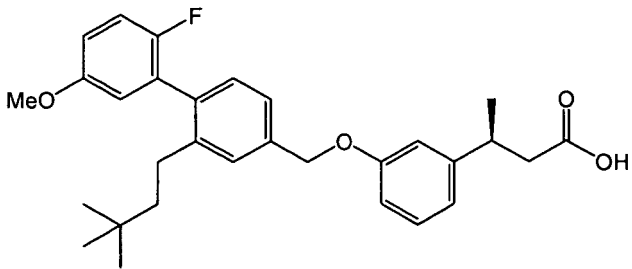
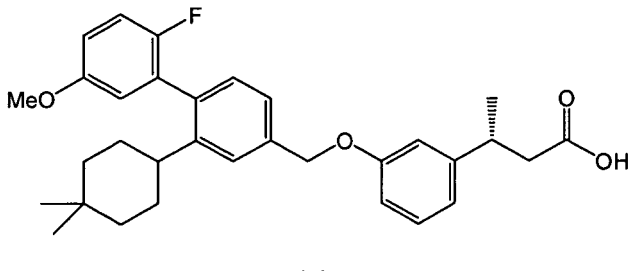
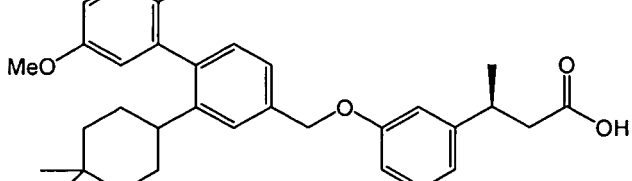
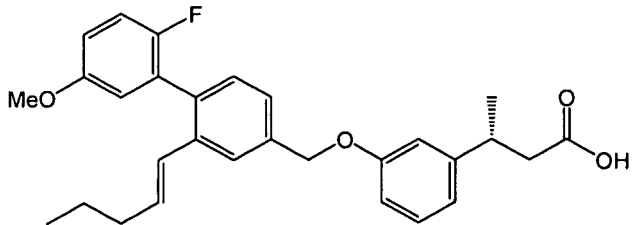
40

			
64.4	 または 	+++	++++
64.5	 または 	+++	++++

10

20

30

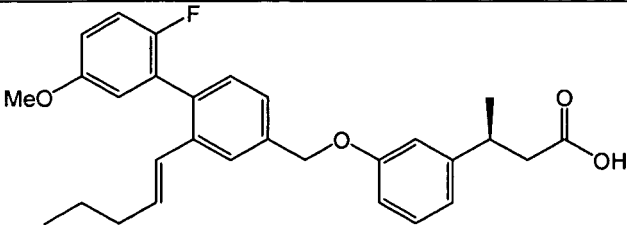
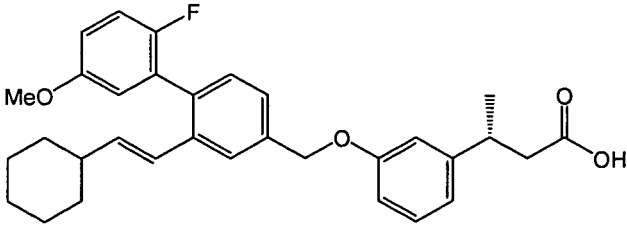
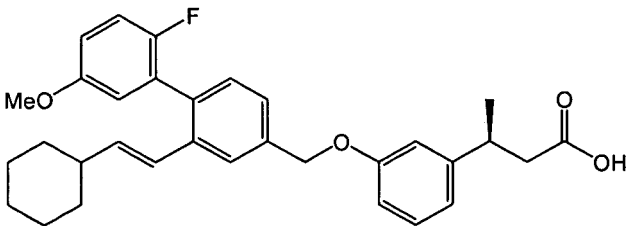
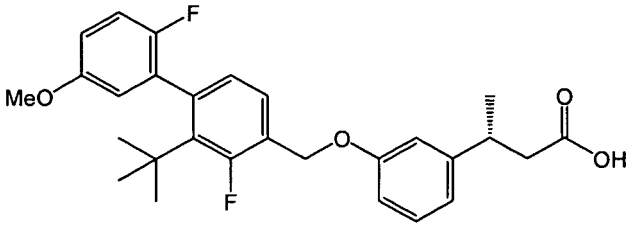
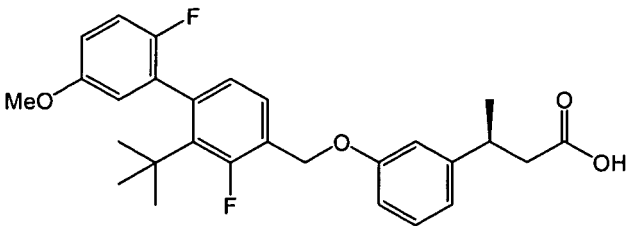
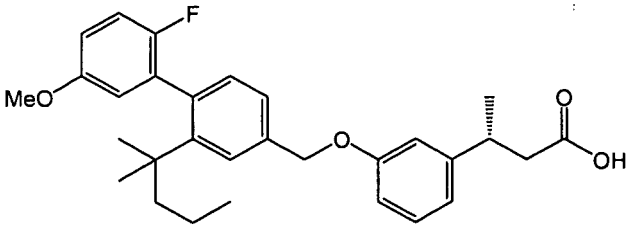
64.6	 または 	+++	++++
64.7	 または 	+++	++++
64.8	 または	+++	ND

10

20

30

40

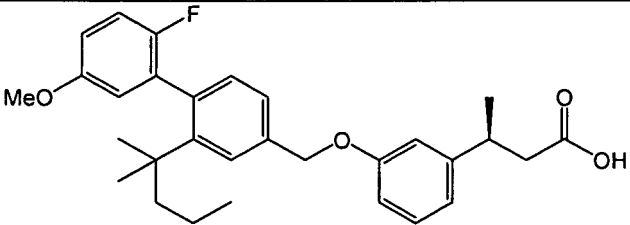
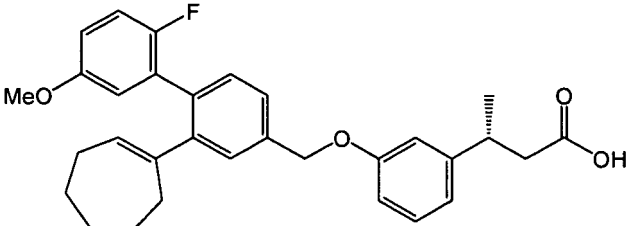
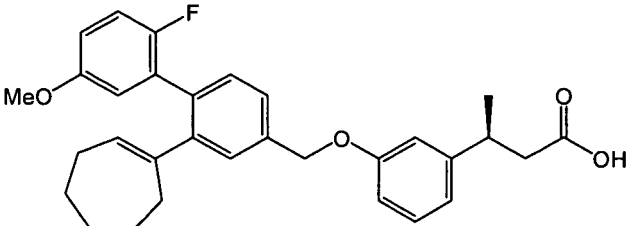
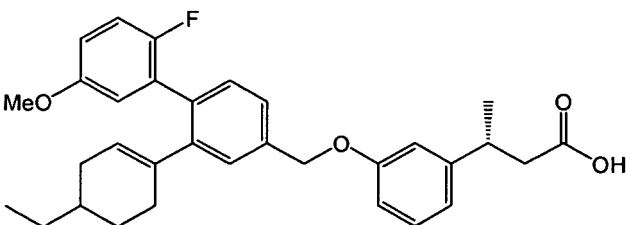
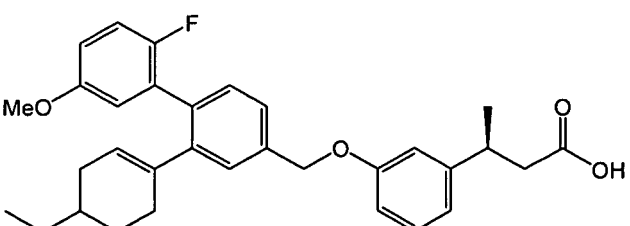
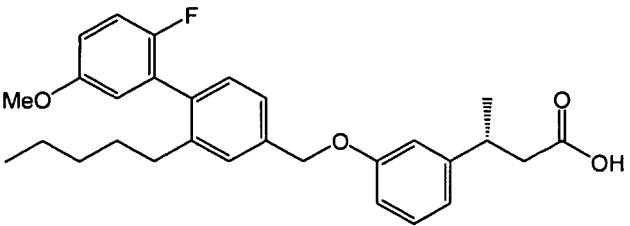
			
64.9	 または 	+++	ND
64.10	 または 	+++	+++
64.11	 または	+++	+++

10

20

30

40

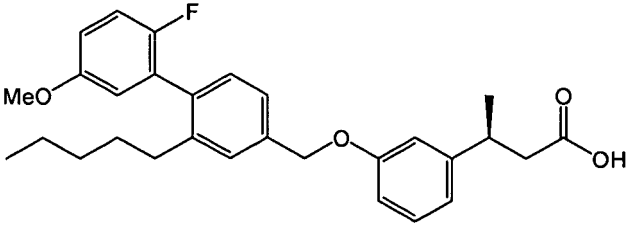
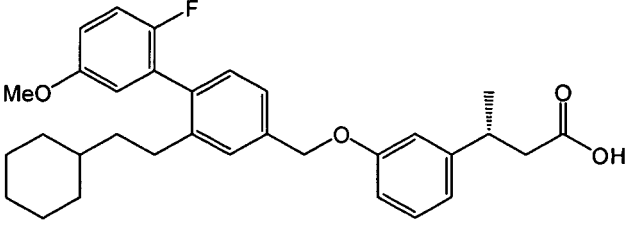
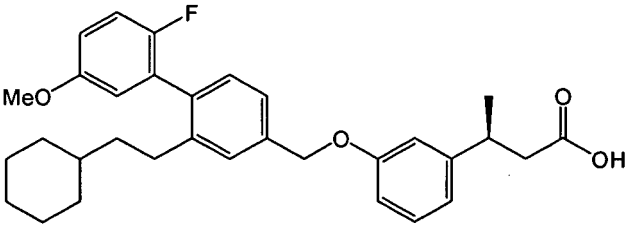
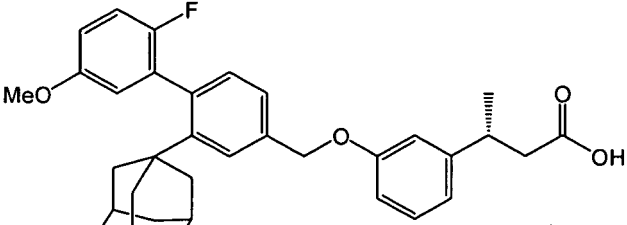
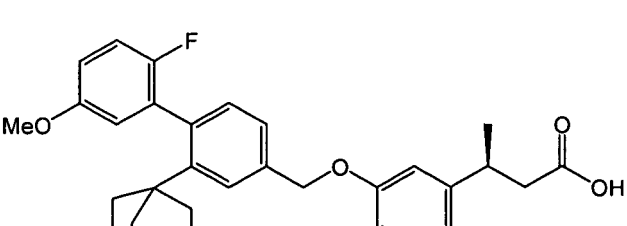
			
64.12	 または 	+++	++++
64.13	 または 	+++	++++
64.14		+++	+++

10

20

30

40

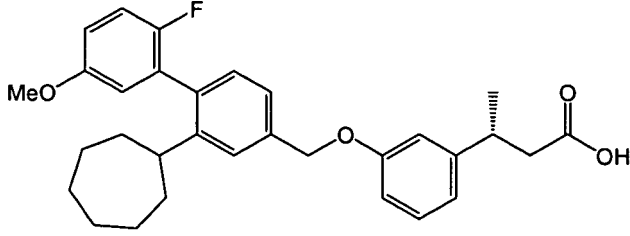
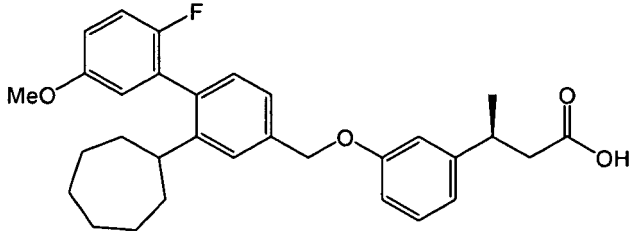
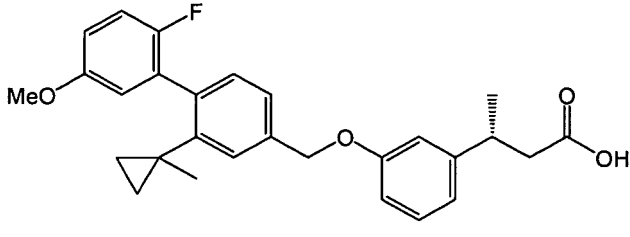
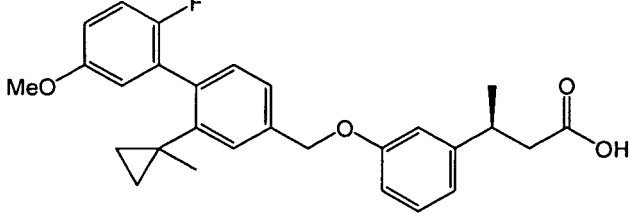
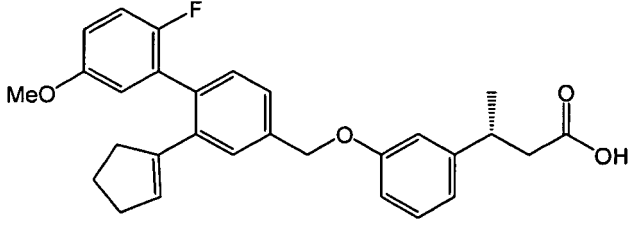
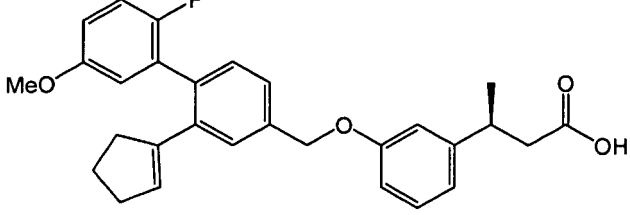
	または 		
64.15	 または 	+++	++++
64.16	 または 	+++	++++

10

20

30

40

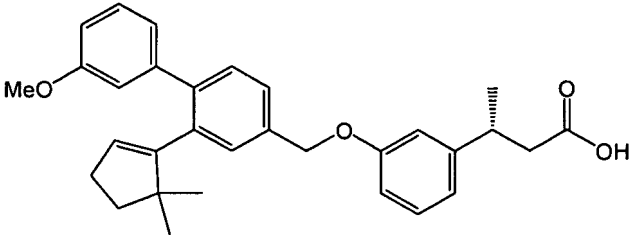
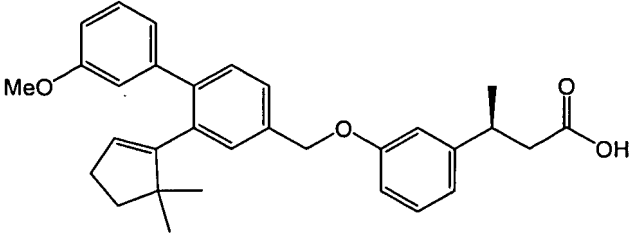
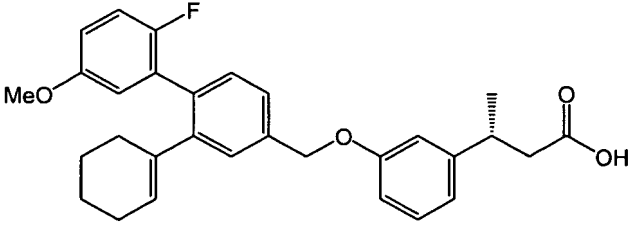
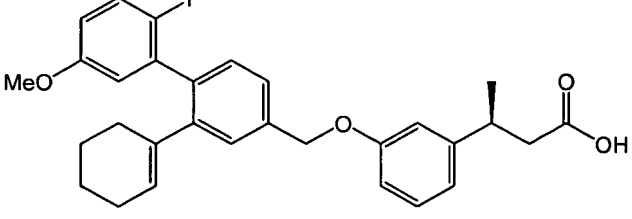
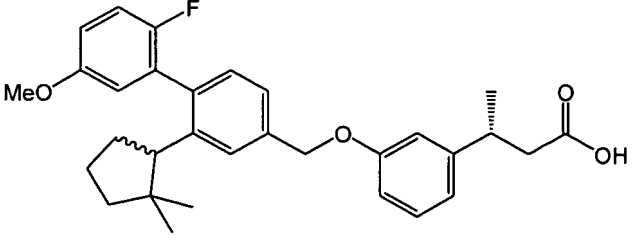
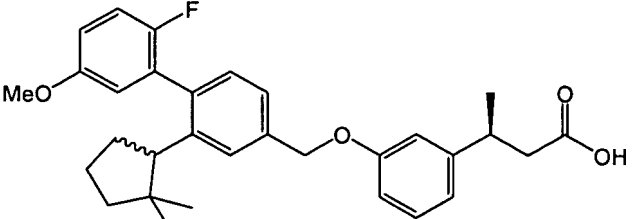
64.17	 または 	+++	++++
64.18	 または 	+++	+++
64.19	 または 	+++	+++

10

20

30

40

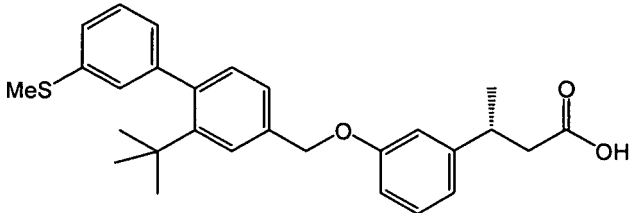
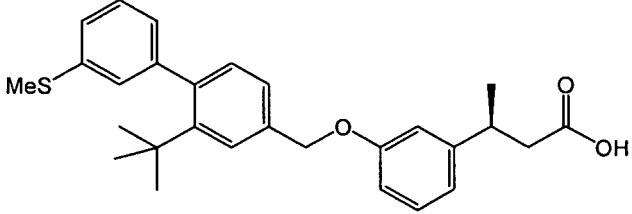
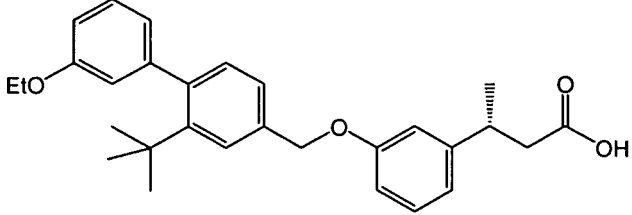
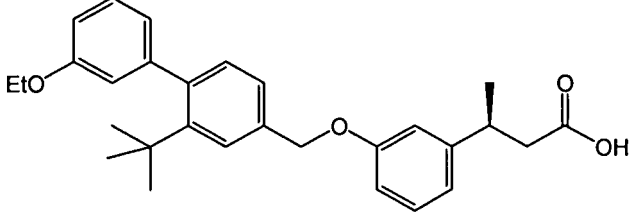
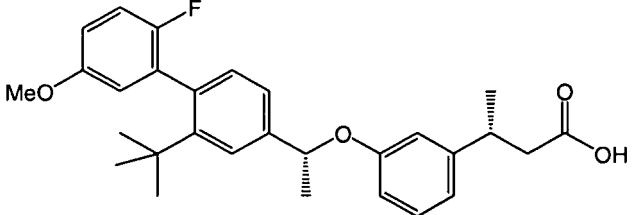
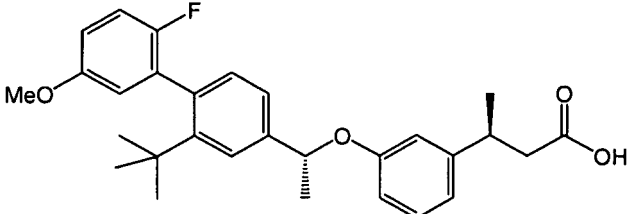
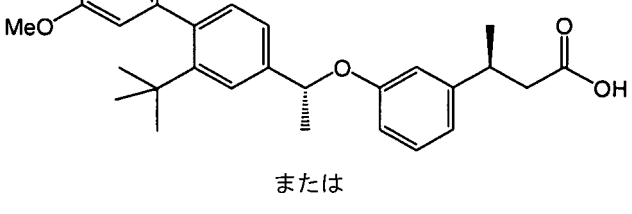
64.20	 または 	+++	++++
64.21	 または 	+++	++++
64.22	 または 	+++	++++

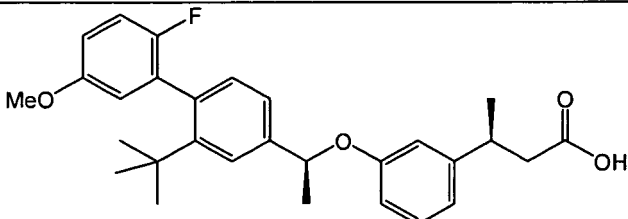
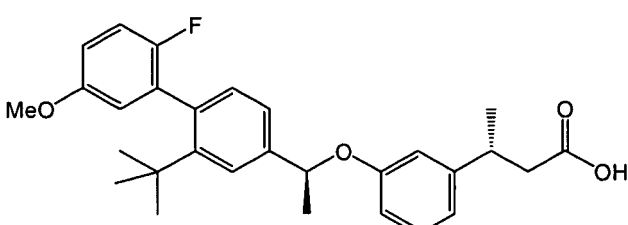
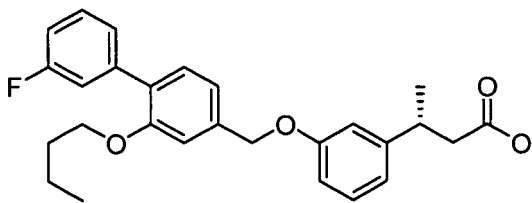
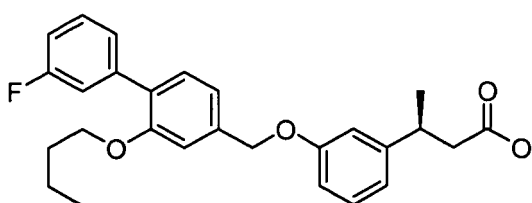
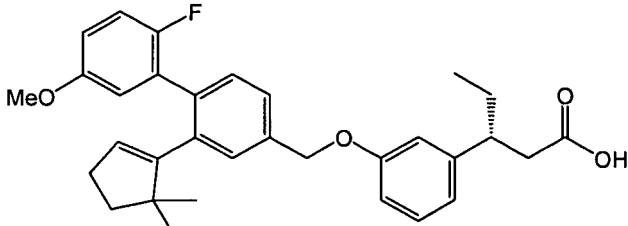
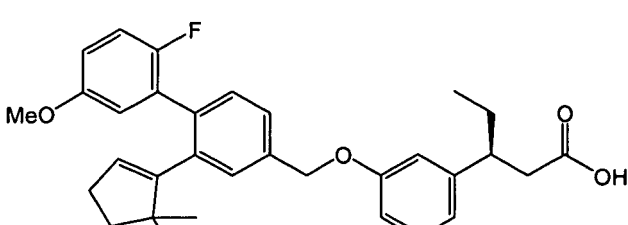
10

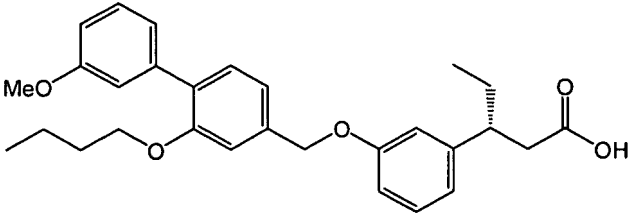
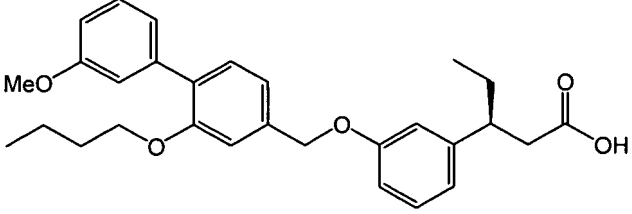
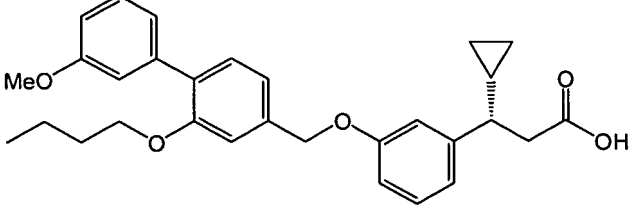
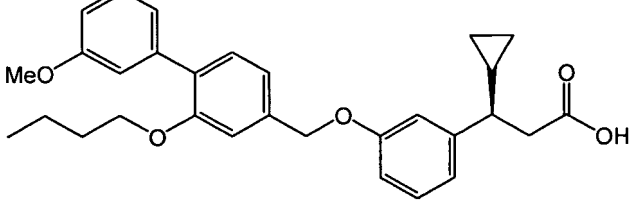
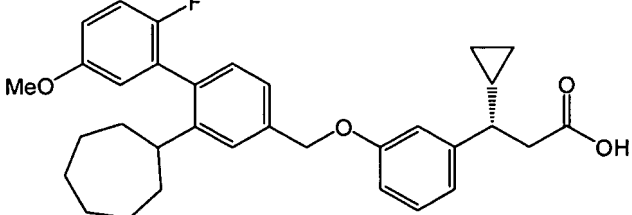
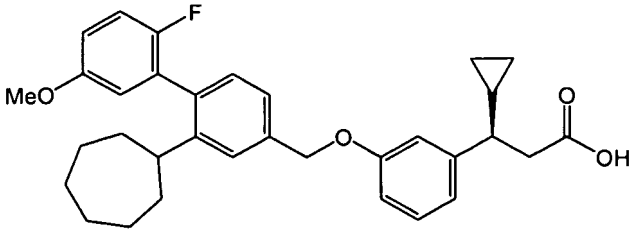
20

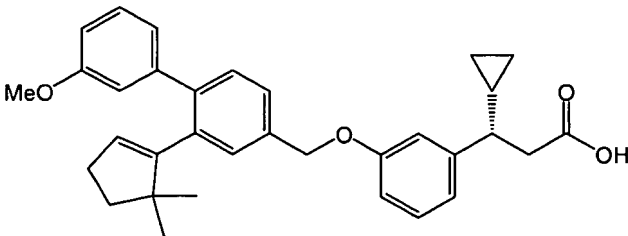
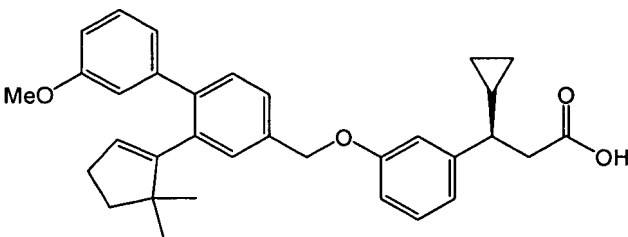
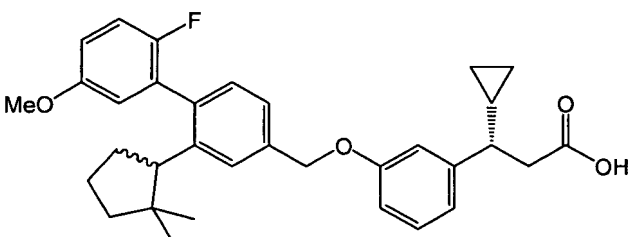
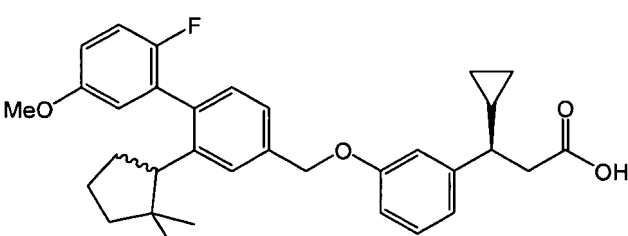
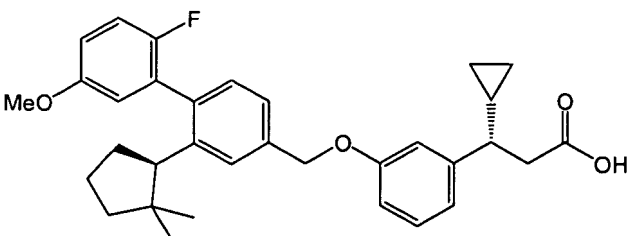
30

40

64.23	 または 	++	ND	10
64.24	 または 	++	ND	20
64.25	 または  または 	++	ND	30 40

	 または 			10
64.26	 または 	++	ND	20
65.1	 または 	+++	++++	30
				40

65.2	 または 	+++	ND	10
66.1	 または 	+++	ND	20
66.2	 または 	+++	++++	30
				40

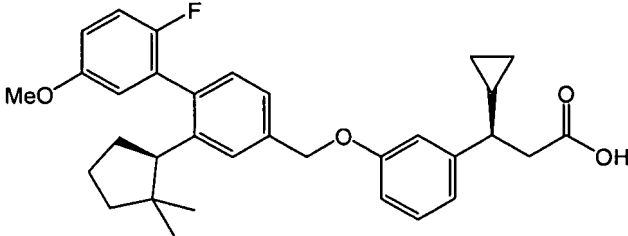
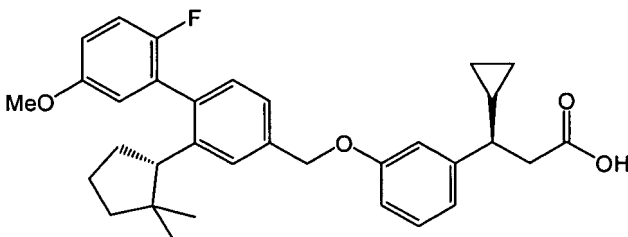
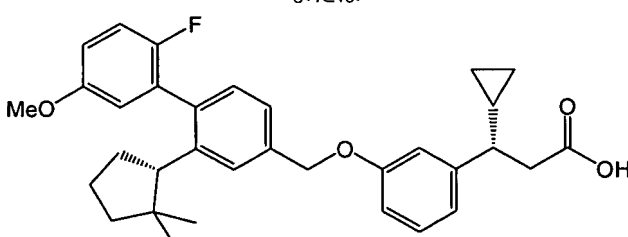
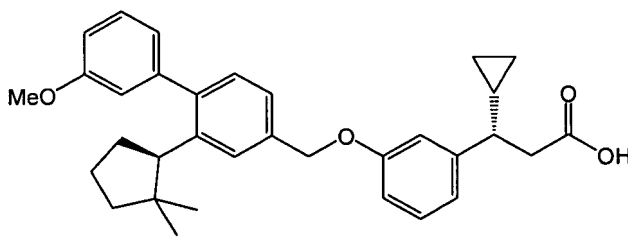
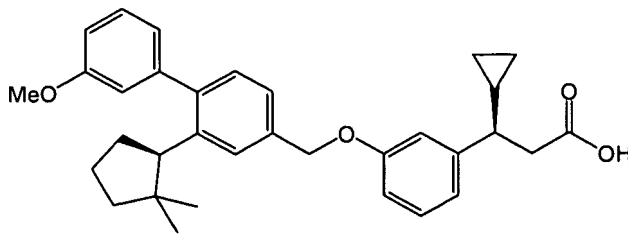
66.3	 または 	+++ / +++++	+++++
66.4	 または 	+++	+++++
66.5	 または	+++	ND

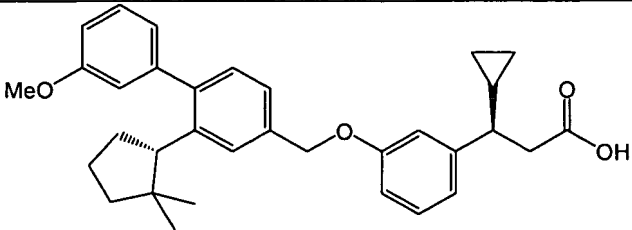
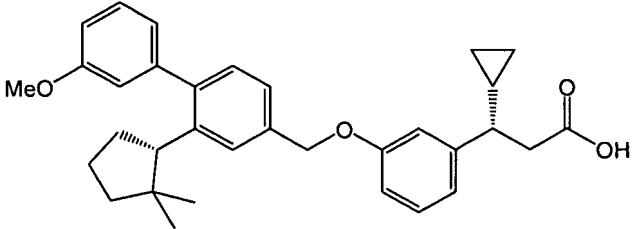
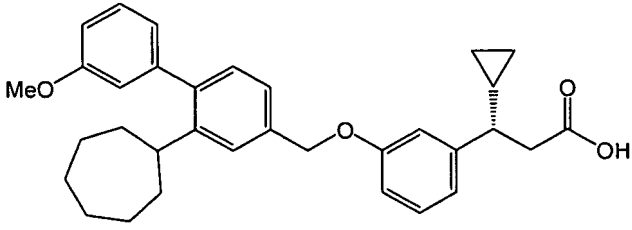
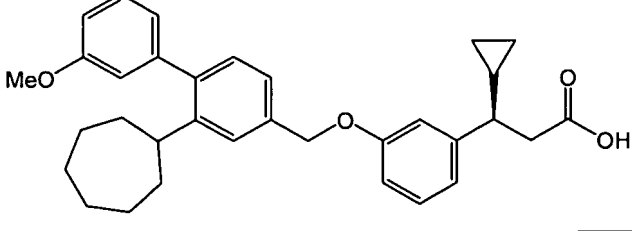
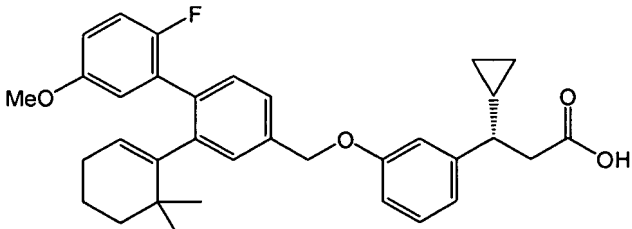
10

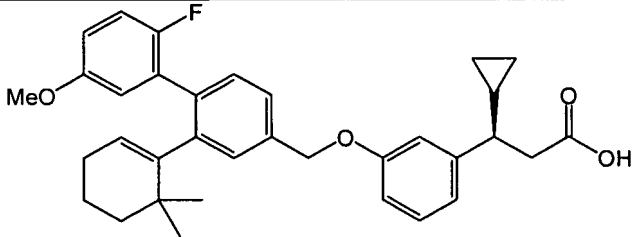
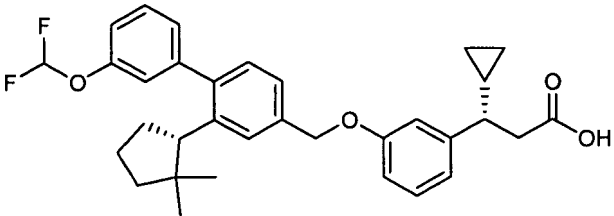
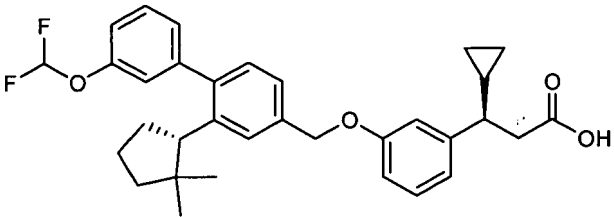
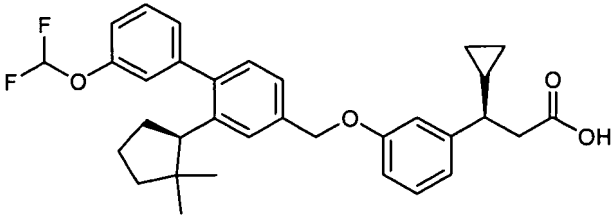
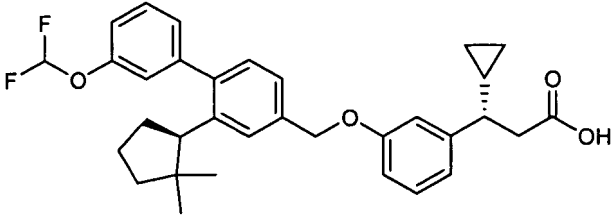
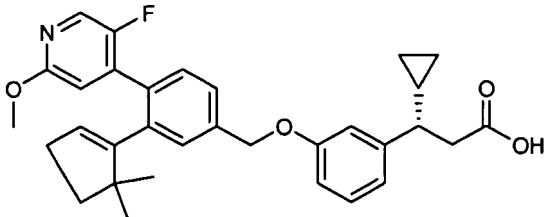
20

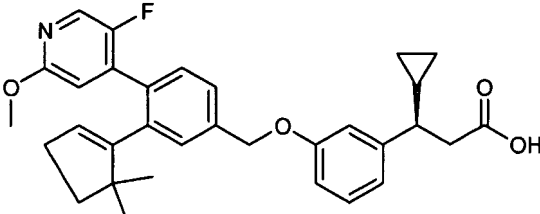
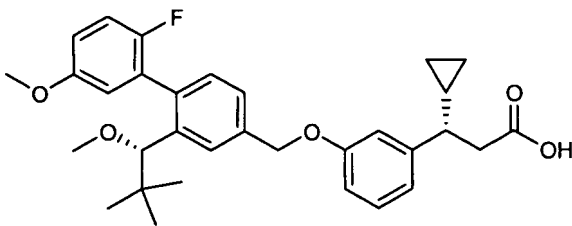
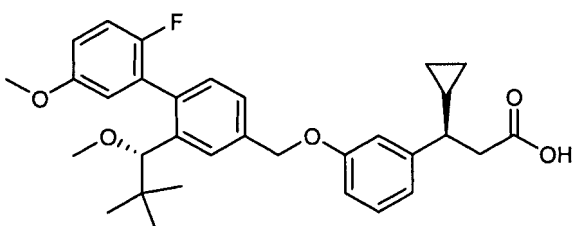
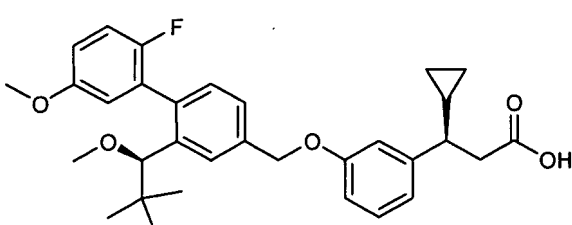
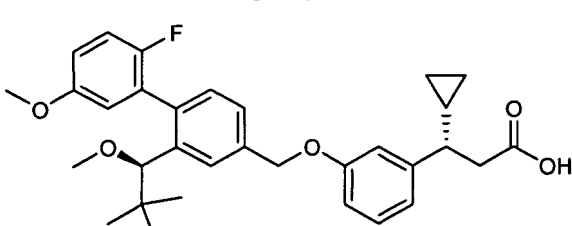
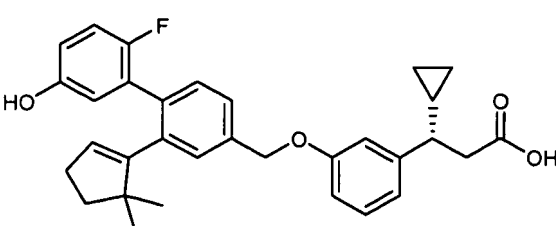
30

40

	 または  または 			10
66.6	66.5のジアステレオマー	++++	+++++	20
66.7	 または  または	+++	ND	30
				40

	 または 			10
66.8	66.7のジアステレオマー	++++	+++++	
66.9	 または 	+++	++++	20
66.10	 または	+++	+++++	30
				40

			
66.11			10
	または 		20
	または 	+++	++++
	または 		30
66.12	 または	+++	++++
			40

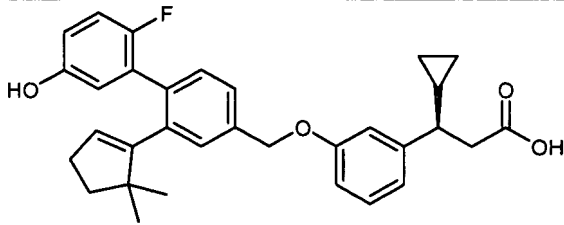
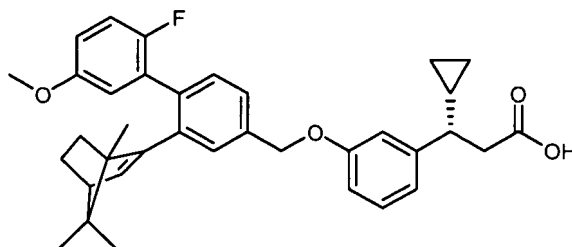
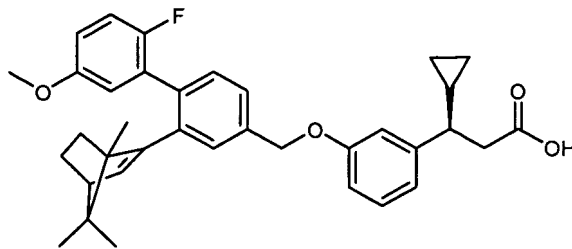
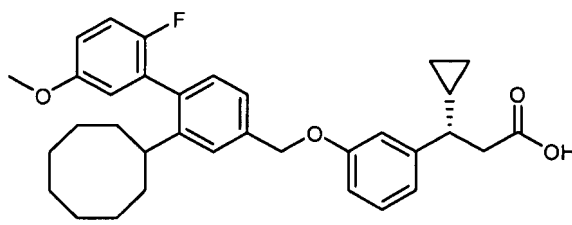
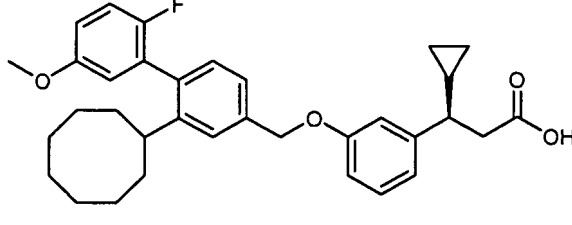
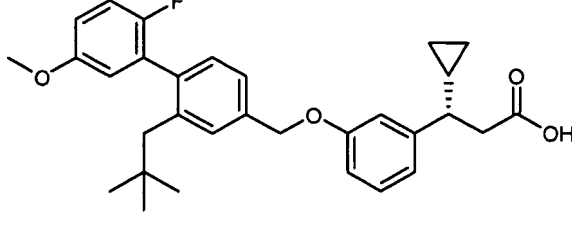
			
66.13	 または  または  または 	+++	+++++
66.14	 または	+++	ND

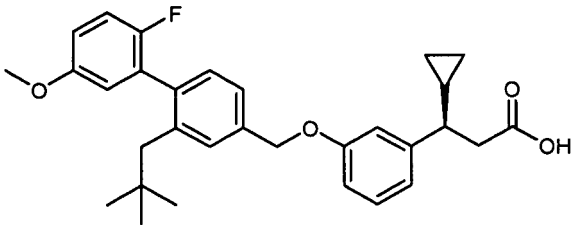
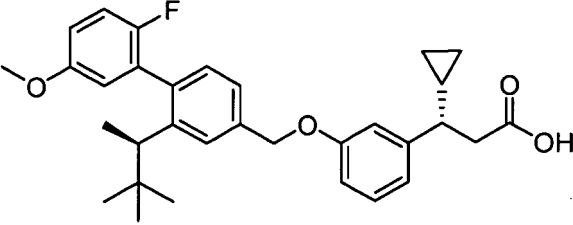
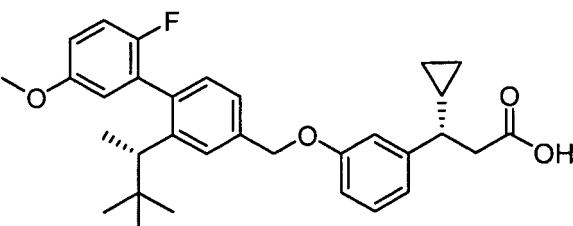
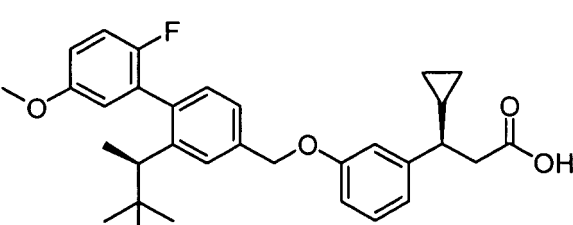
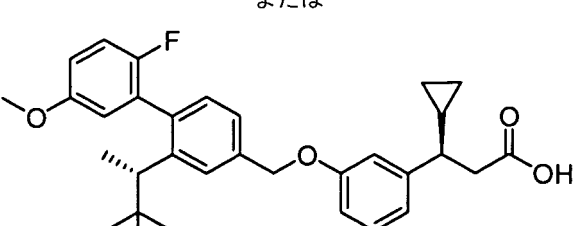
10

20

30

40

				
66.15	 または 	+++	+++++	10
66.16	 または 	+++	ND	30
66.17	 または 	++++	+++++	40

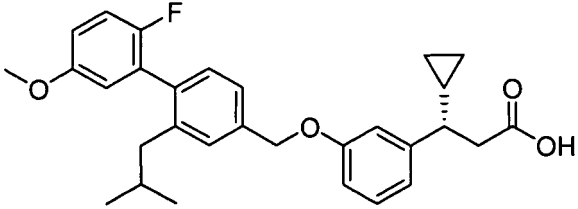
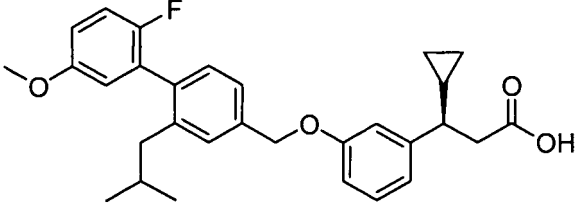
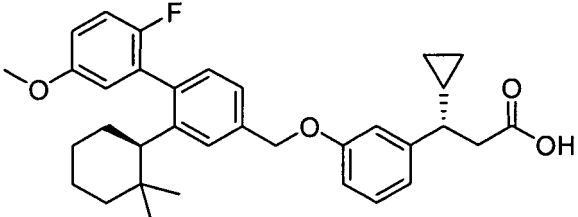
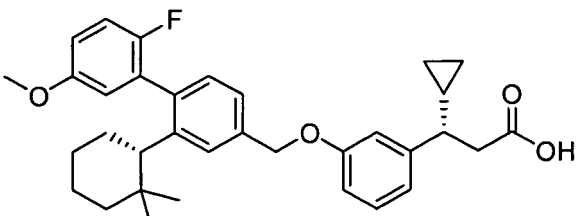
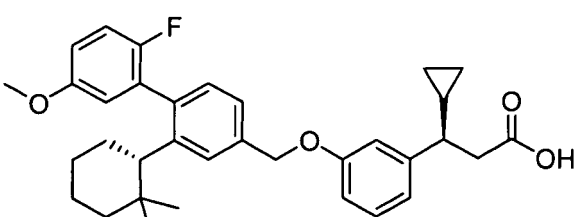
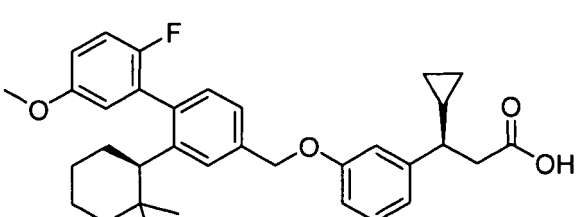
			
66.18	 または  または  または 	+++	ND
66.19	66.18のジアステレオマー	++++	+++++

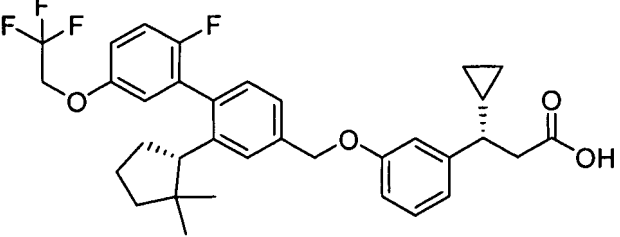
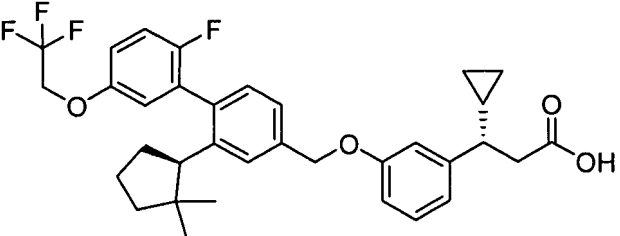
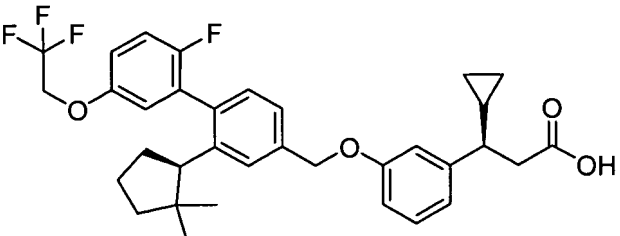
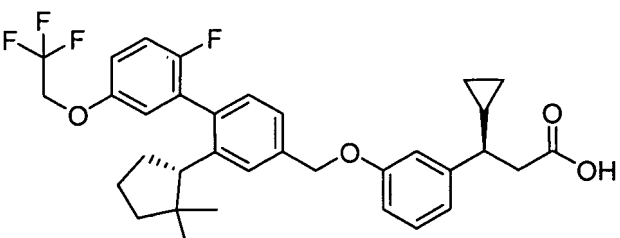
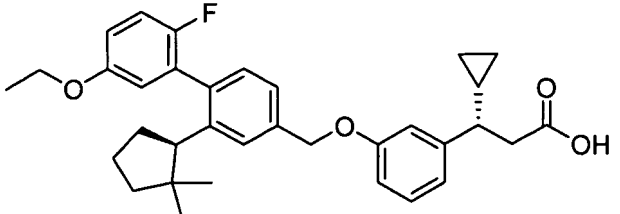
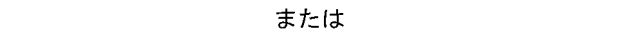
10

20

30

40

66.20	 または 	+++	++++	10
66.21	 または  または  または 	+++	ND	20 30 40

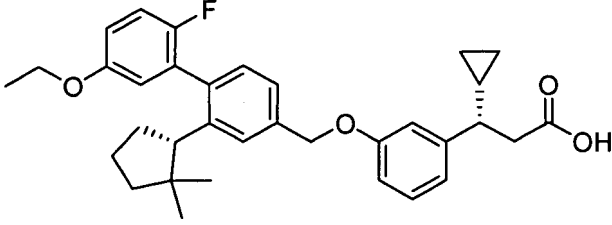
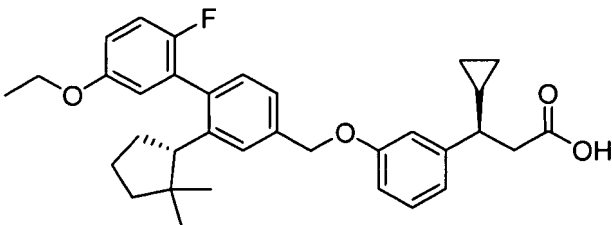
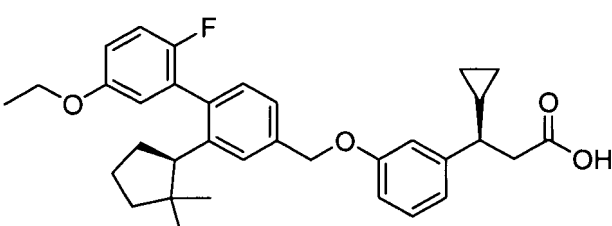
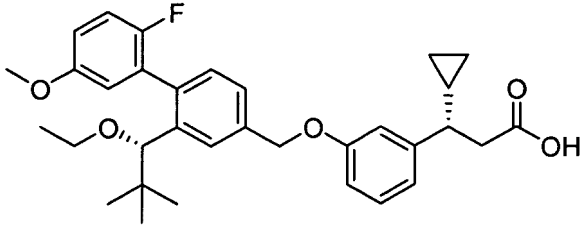
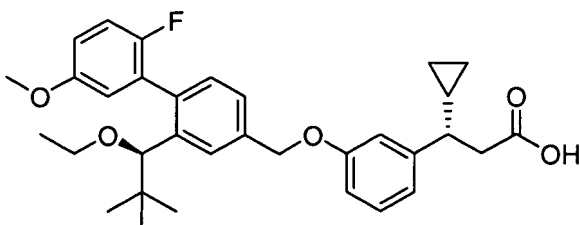
66.22	6 6 . 2 1 のジアステレオマー	++++	+++++
66.23	 または  または  または 	++	ND
66.24	6 6 . 1 3 のジアステレオマー	++	+++
66.25	 または 	++	++

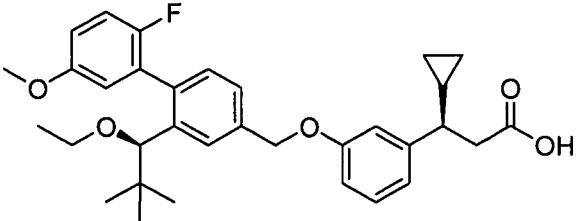
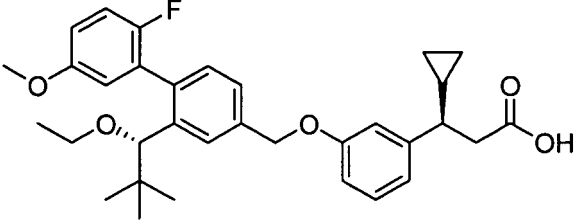
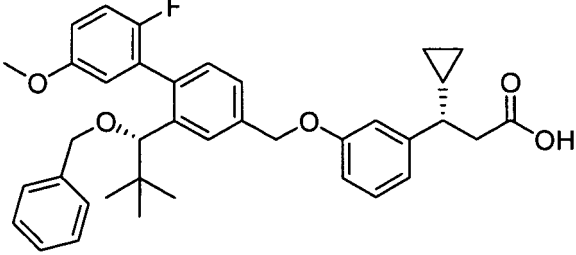
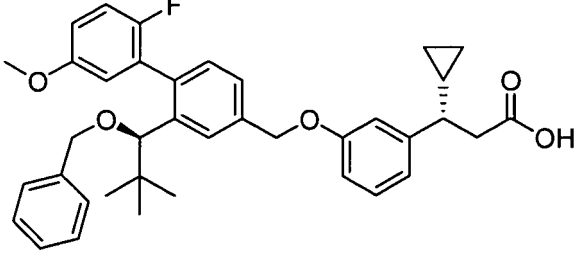
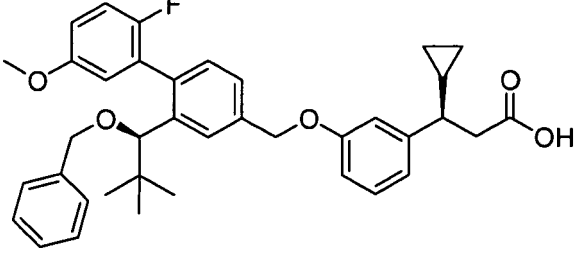
10

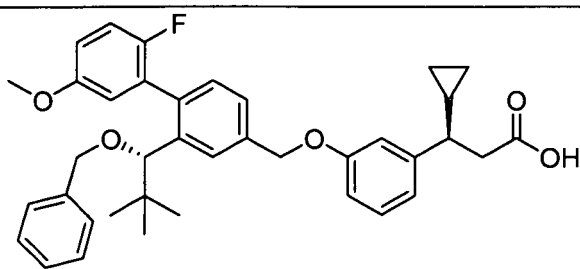
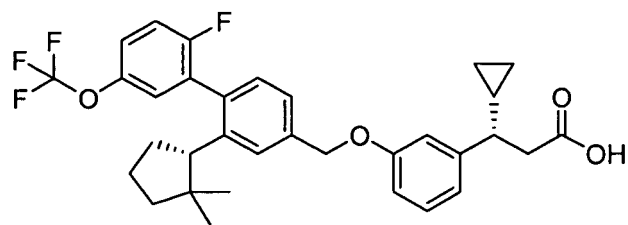
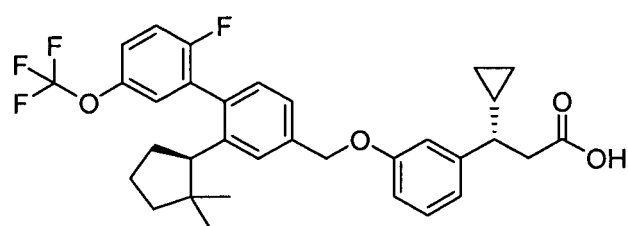
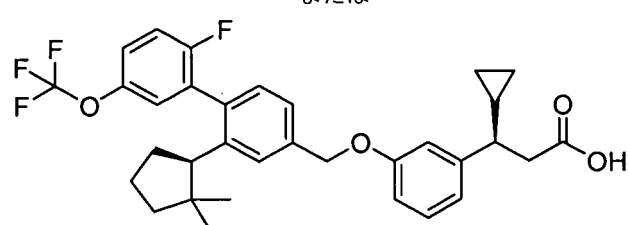
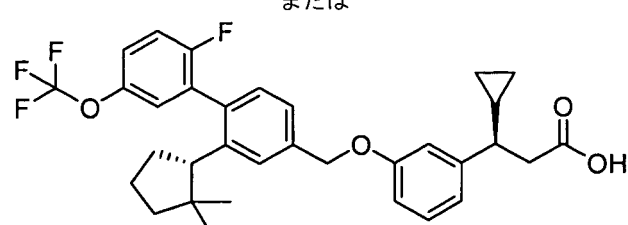
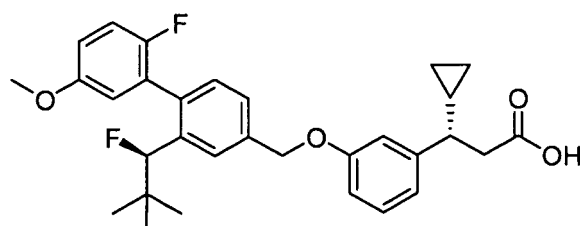
20

30

40

	 または  または 			10
66.26	66.25 のジアステレオマー	+++	++++	20
66.27	 または  または	+++	+++++	30
				40

	 または 			10
66.28	 または  または  または	+++	+++++	20 30 40

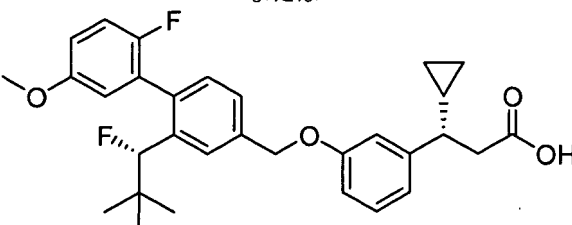
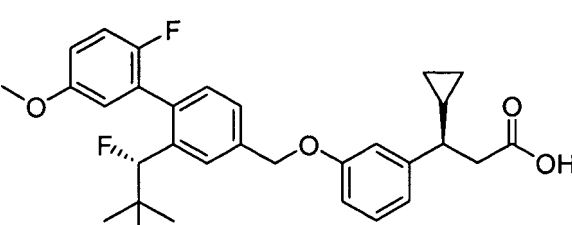
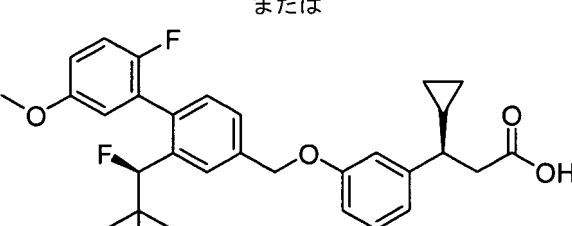
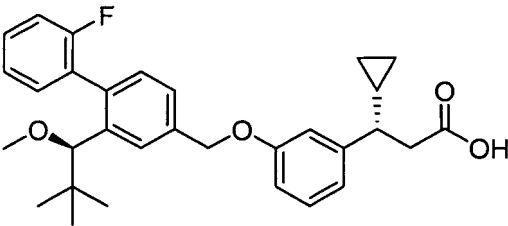
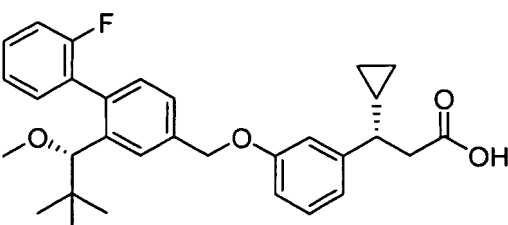
			
66.29	 または  または  または 	+++	ND
66.30		+++	ND

10

20

30

40

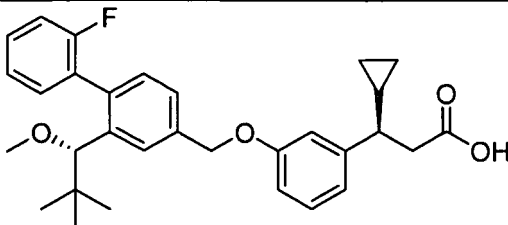
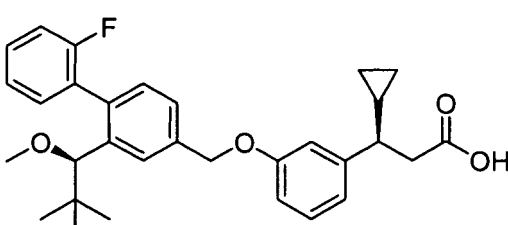
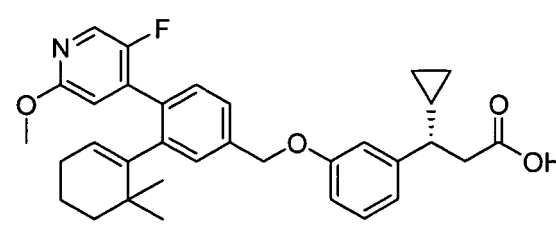
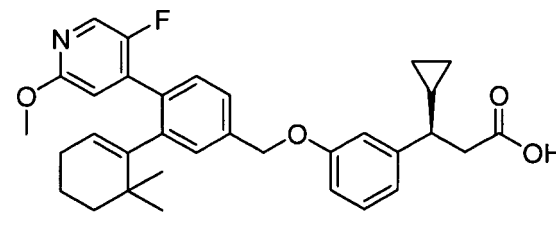
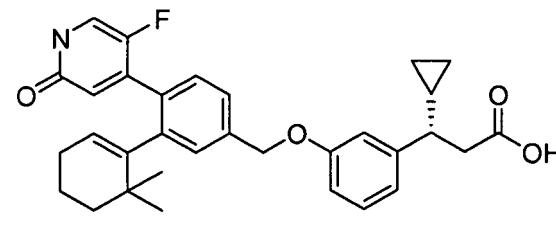
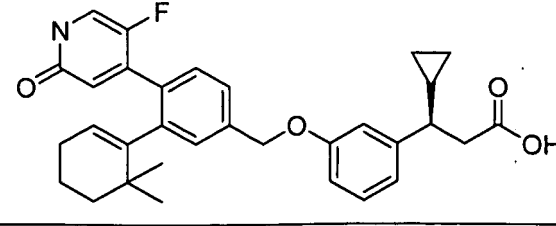
	または  または  または 		
66.31	66.30のジアステレオマー	+++	++++
66.32	または  または  または	+++	ND

10

20

30

40

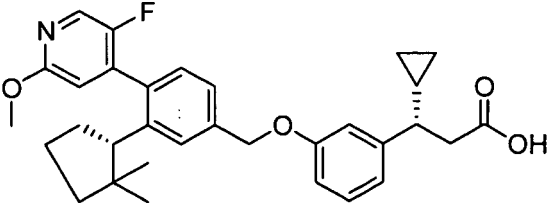
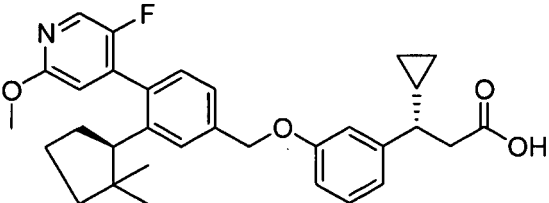
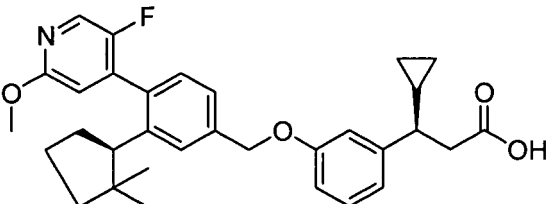
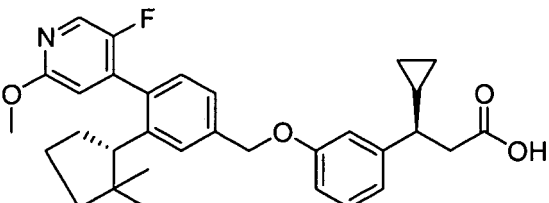
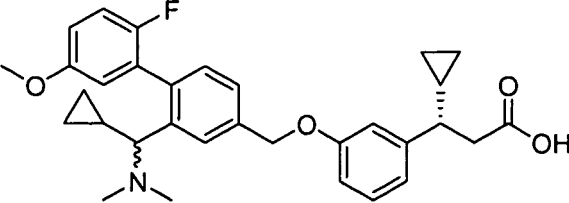
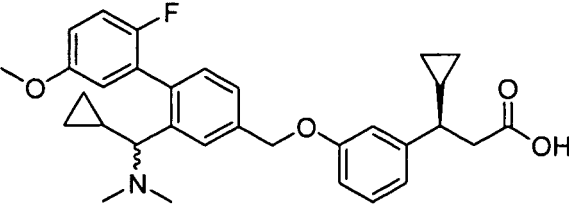
	 または 		
66.33	66.32 のジアステレオマー	+++	++++
66.34	 または 	++++	++++
66.35	 または 	++	ND

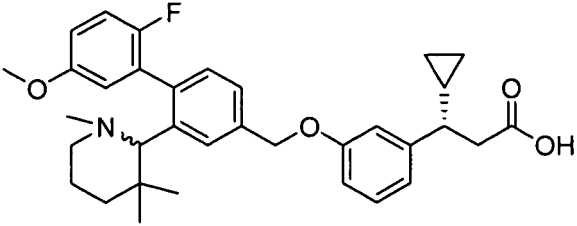
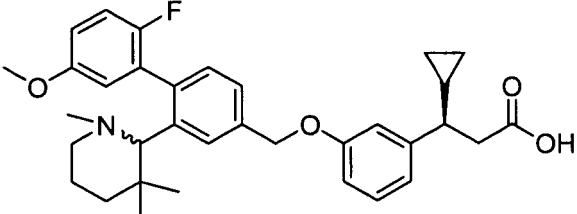
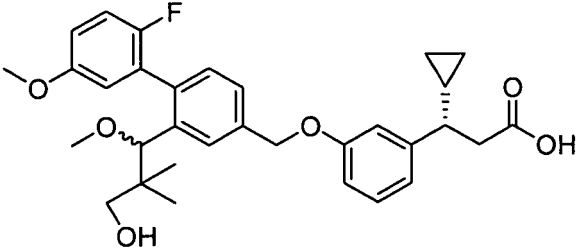
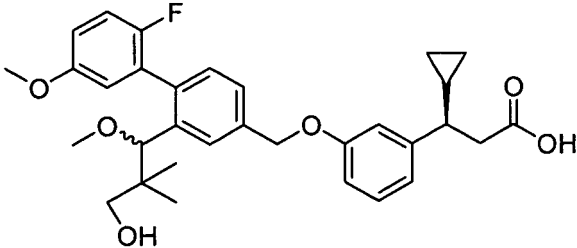
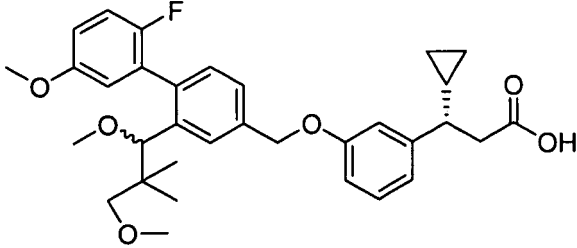
10

20

30

40

66.36	 または  または  または 	++++	+++++	10
66.37	66.36のジアステレオマー	+++	++++	30
66.38	 または 	++	ND	40

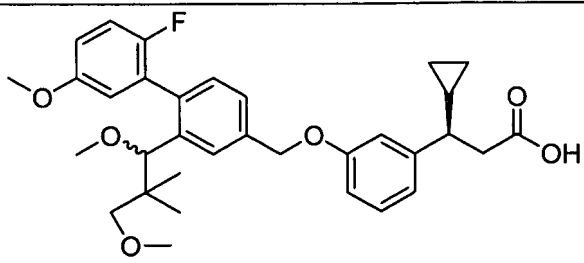
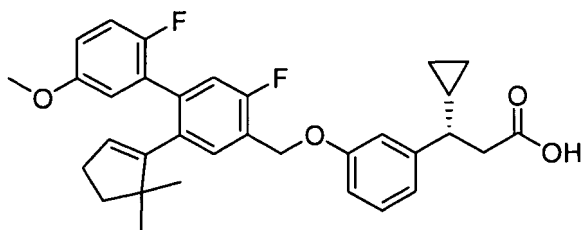
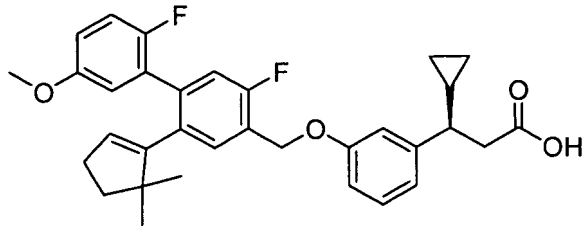
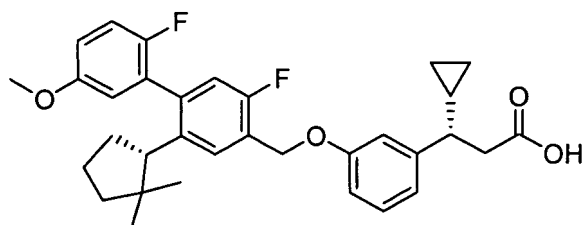
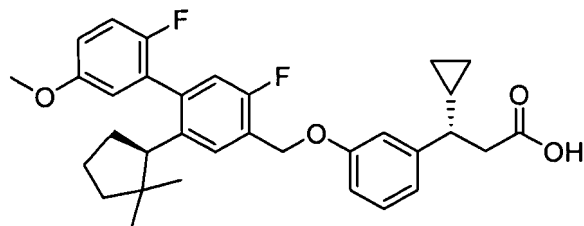
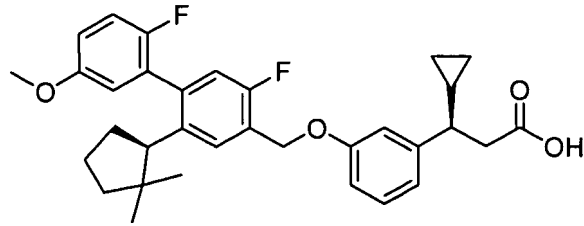
66.39	この番号に関連する化合物無		
66.40	 または 	+++	++++
66.41	 または 	+++	ND
66.42	 または 	+++	++++

10

20

30

40

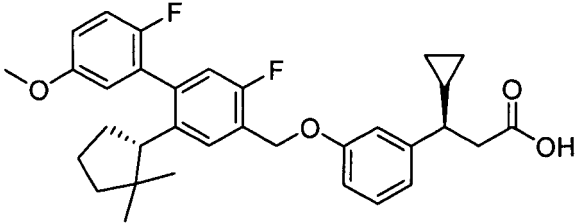
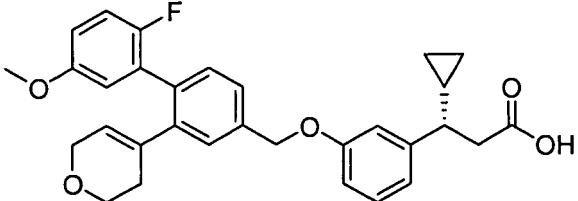
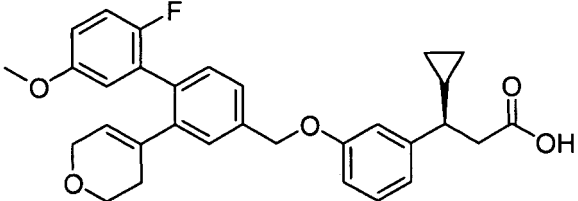
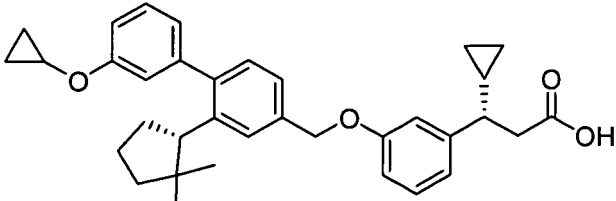
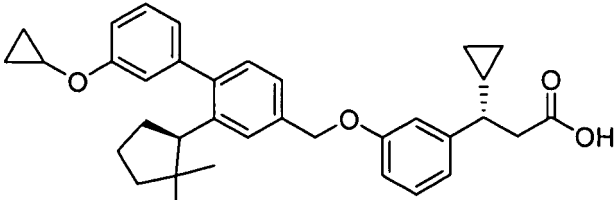
			
66.43	 または 	+++	+++++
66.44	 または  または 	++++	+++++

10

20

30

40

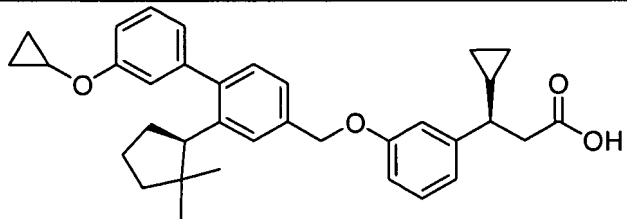
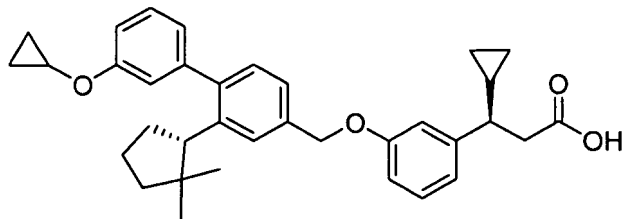
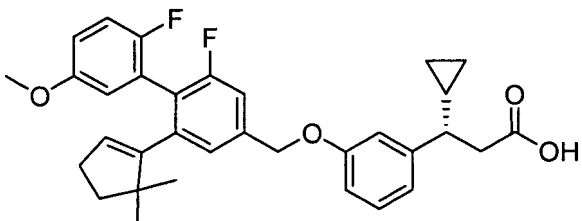
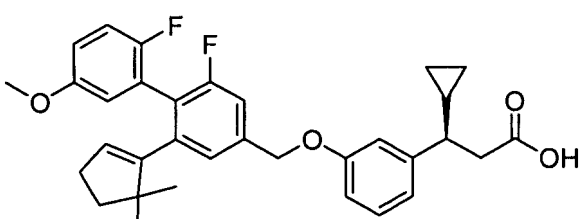
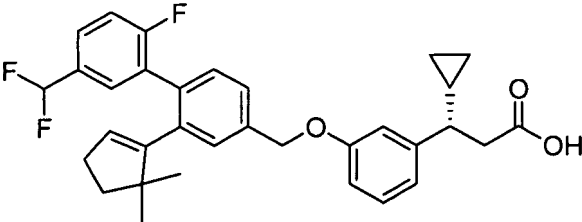
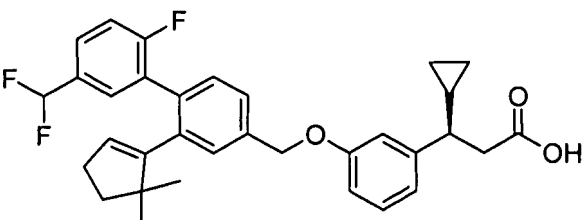
	または 		
66.45	6 6 . 4 4 のジアステレオマー	+++	ND
66.46	 または 	++	ND
66.47	6 6 . 1 1 のジアステレオマー	+++	ND
66.48	 または  または	+++	ND

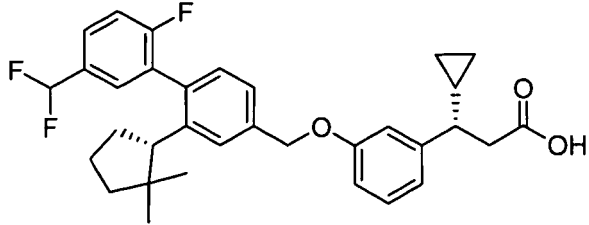
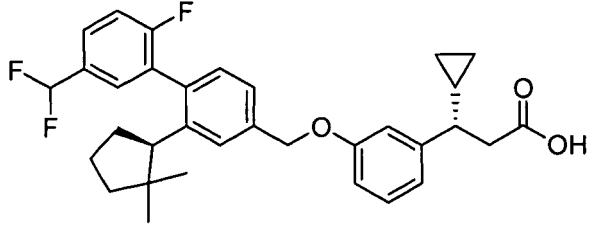
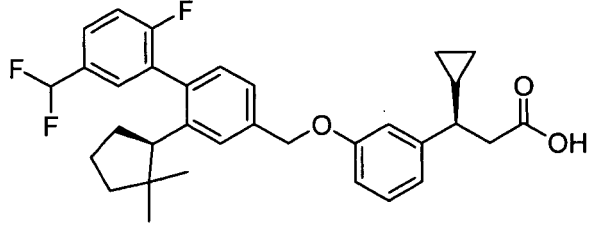
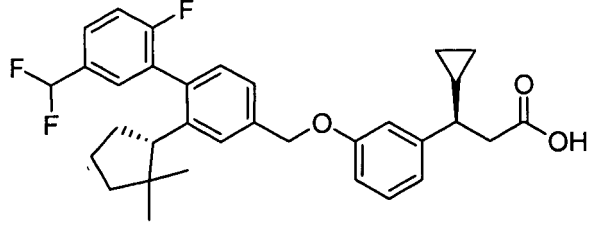
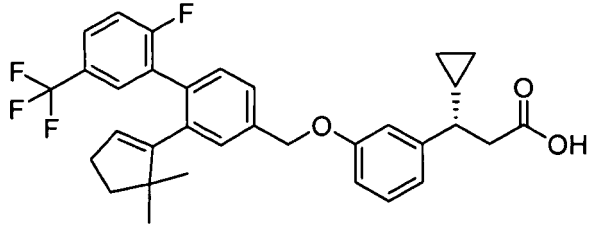
10

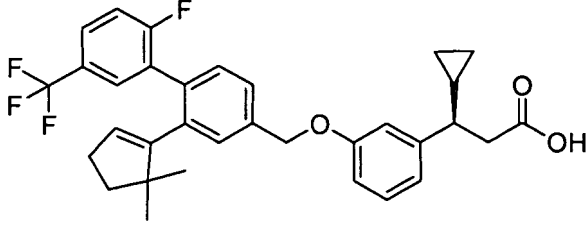
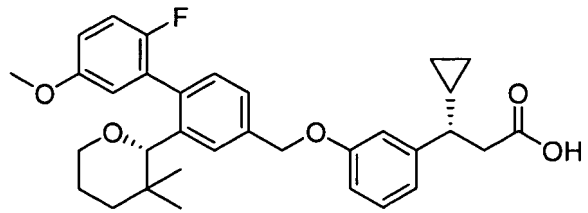
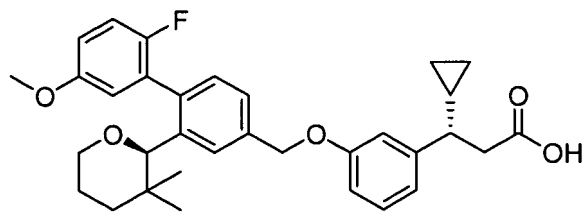
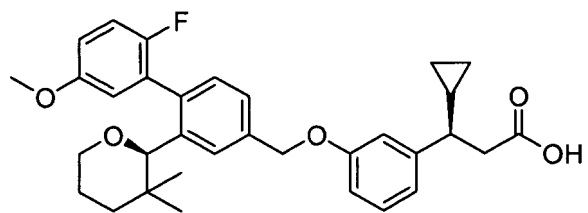
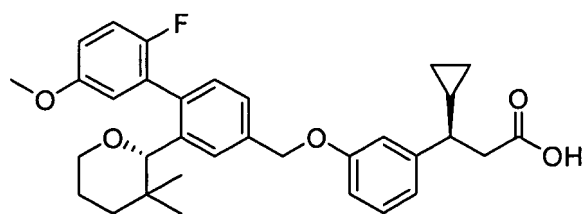
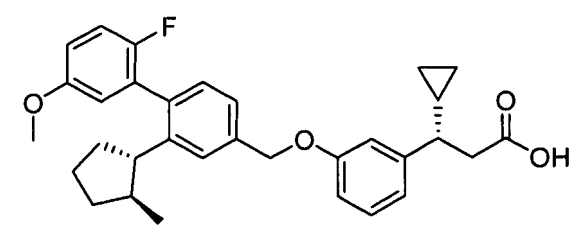
20

30

40

	 または 			10
66.49	 または 	+++	++++	20
66.50	 または 	+++	+++	30 40

66.51	 または  または  または 	+++	++++	10
66.52	66.51のジアステレオマー	++	ND	20
66.53	 または	++	ND	30
				40

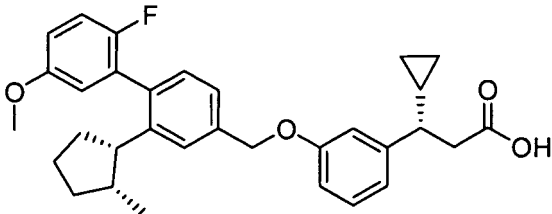
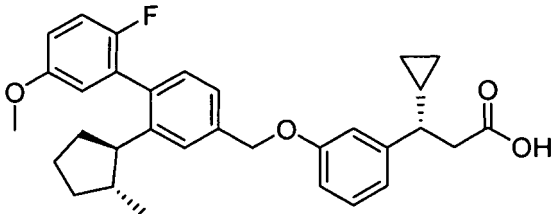
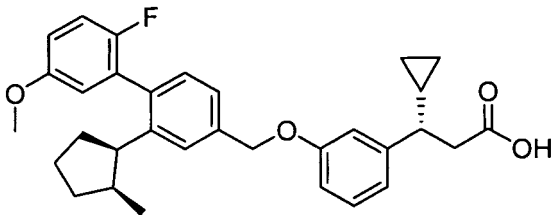
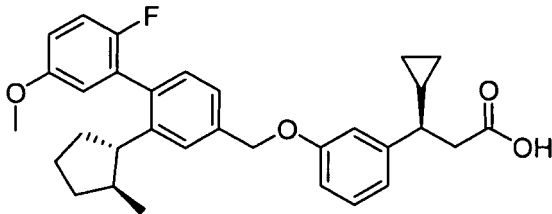
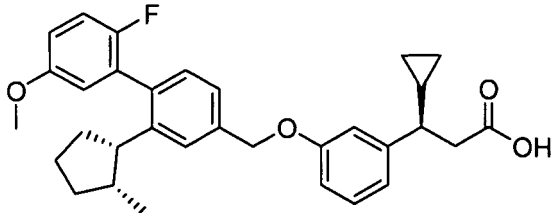
			
66.54	 または  または  または 	+++	++++
66.55	66.54のジアステレオマー	++	ND
66.56		+++	++++

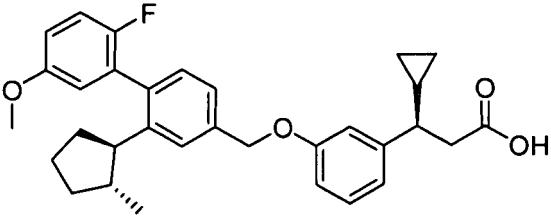
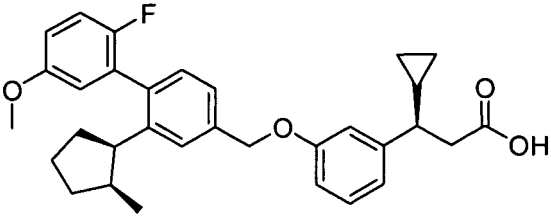
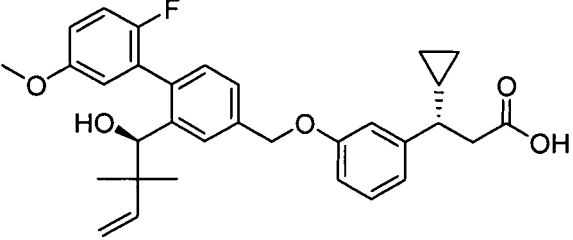
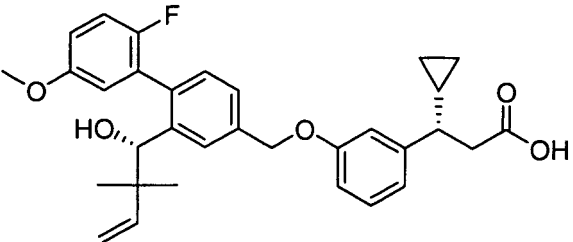
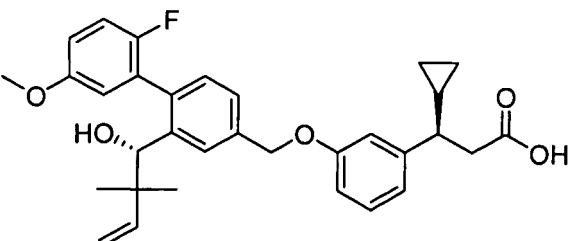
10

20

30

40

	または  Chemical structure 1: A molecule with a central benzene ring substituted with a 4-methoxy-2-fluorophenyl group, a 2-methylcyclopentyl group, and a (4-methoxyphenyl)methyl group. The (4-methoxyphenyl)methyl group is further substituted with a (1-cyclopropyl-2-hydroxyethyl) group.		
	または  Chemical structure 2: A molecule with a central benzene ring substituted with a 4-methoxy-2-fluorophenyl group, a 2-methylcyclopentyl group, and a (4-methoxyphenyl)methyl group. The (4-methoxyphenyl)methyl group is further substituted with a (1-cyclopropyl-2-hydroxyethyl) group.		10
	または  Chemical structure 3: A molecule with a central benzene ring substituted with a 4-methoxy-2-fluorophenyl group, a 2-methylcyclopentyl group, and a (4-methoxyphenyl)methyl group. The (4-methoxyphenyl)methyl group is further substituted with a (1-cyclopropyl-2-hydroxyethyl) group.		20
	または  Chemical structure 4: A molecule with a central benzene ring substituted with a 4-methoxy-2-fluorophenyl group, a 2-methylcyclopentyl group, and a (4-methoxyphenyl)methyl group. The (4-methoxyphenyl)methyl group is further substituted with a (1-cyclopropyl-2-hydroxyethyl) group.		30
	または  Chemical structure 5: A molecule with a central benzene ring substituted with a 4-methoxy-2-fluorophenyl group, a 2-methylcyclopentyl group, and a (4-methoxyphenyl)methyl group. The (4-methoxyphenyl)methyl group is further substituted with a (1-cyclopropyl-2-hydroxyethyl) group. または		40

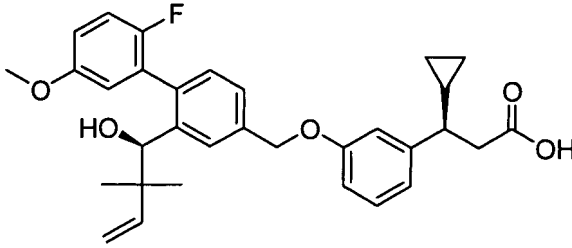
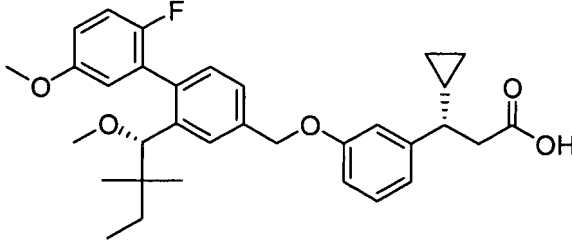
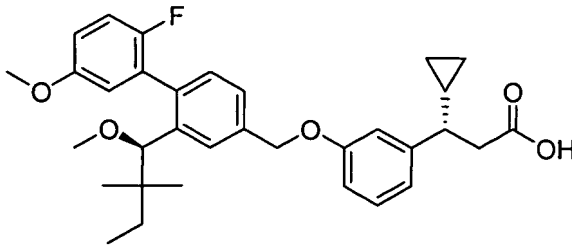
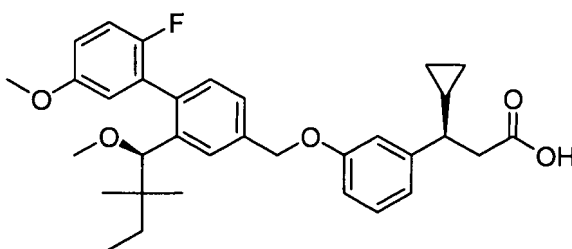
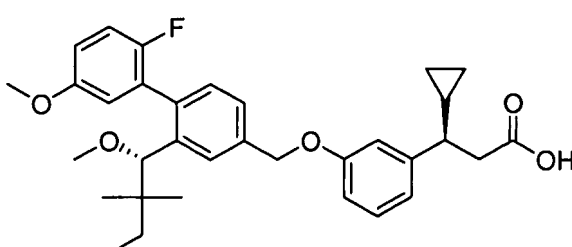
	 または 		
66.57	66. 56 のジアステレオマー	+++	+++++
66.58	66. 56 および 66. 57 のジアステレオマー	+++	ND
66.59	66. 56、66. 57 および 66. 58 のジアステレオマー	+++	ND
66.60	 または  または 	++	ND

10

20

30

40

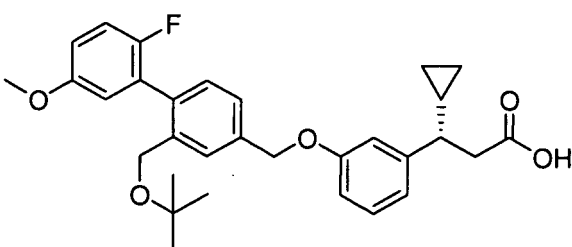
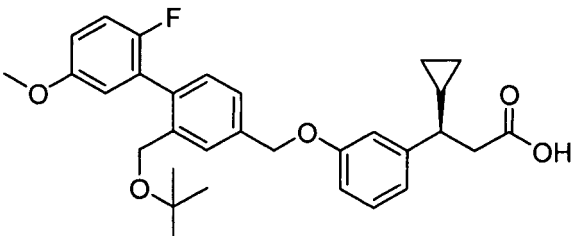
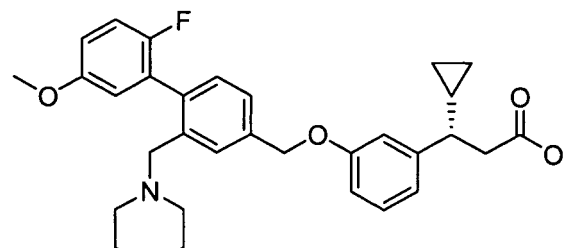
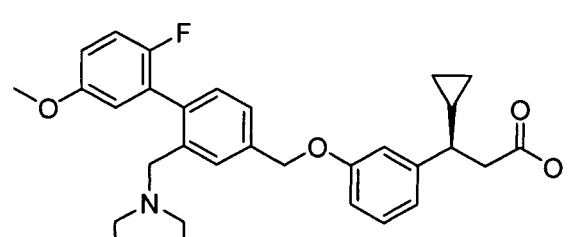
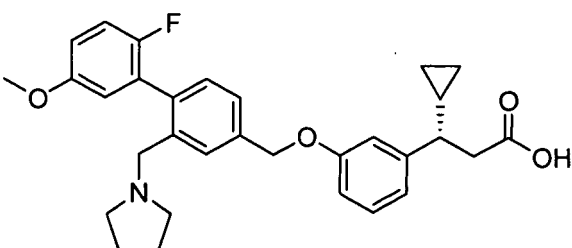
	または 		
66.61	66.60のジアステレオマー	+++	ND
66.62	 または  または  または 	++++	+++++

10

20

30

40

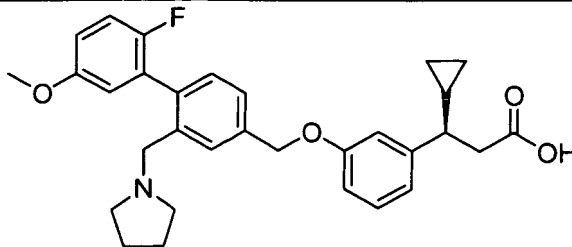
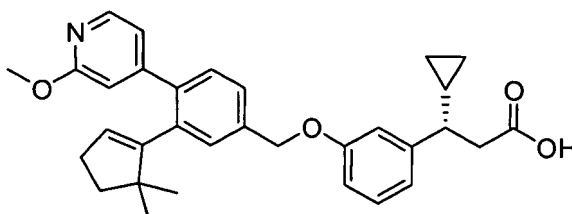
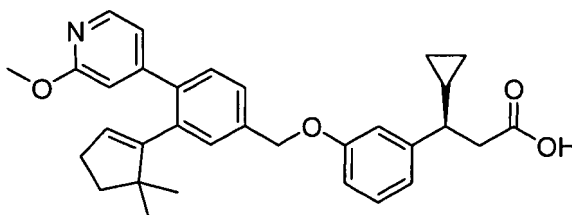
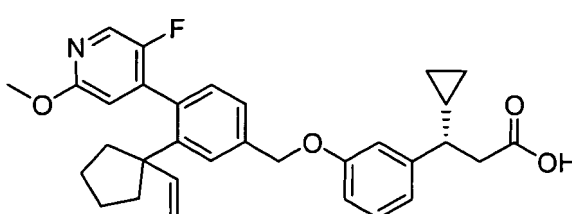
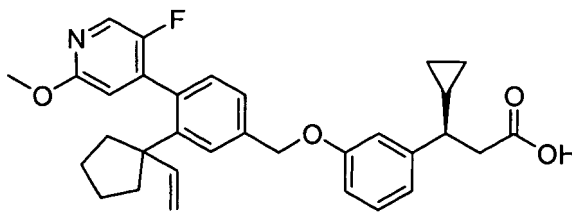
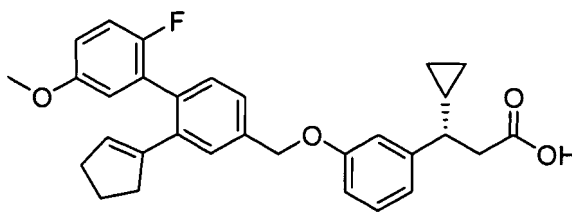
66.63	 または 	++	++
66.64	 または 	++	ND
66.65	 または 	++	ND

10

20

30

40

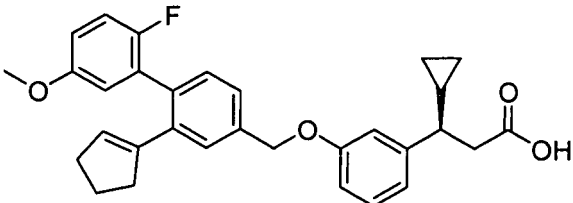
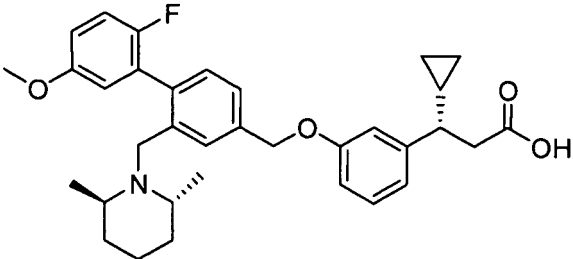
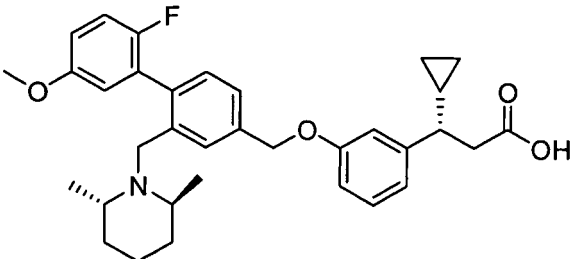
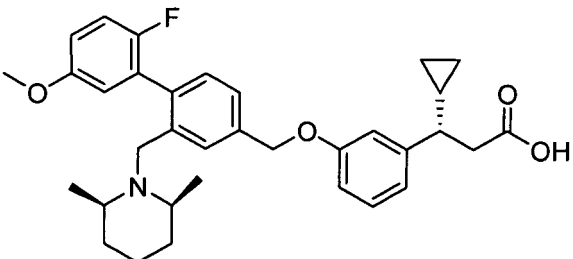
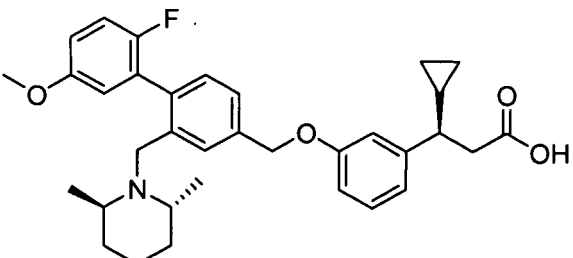
			
66.66	 または 	+++	++++
66.67	 または 	+++	++++
66.68	 または 	+++	++++

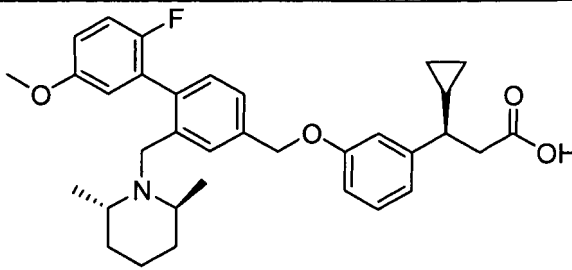
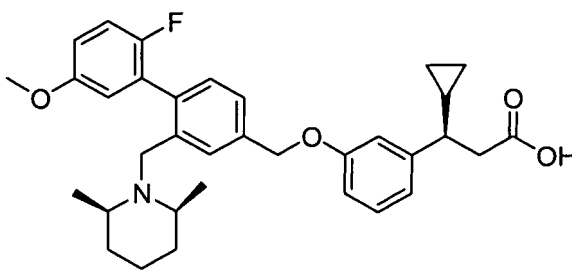
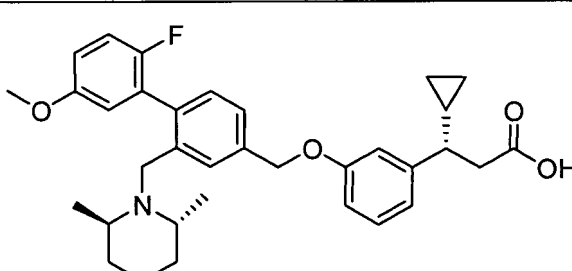
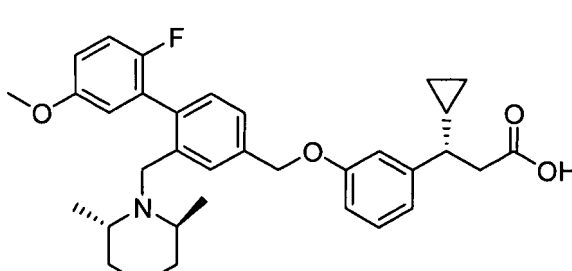
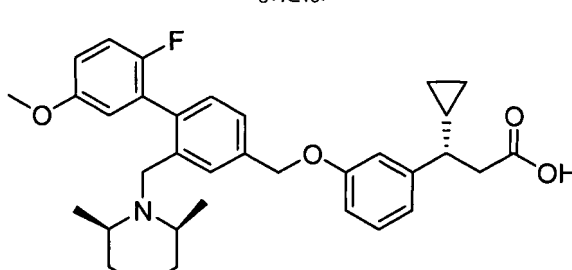
10

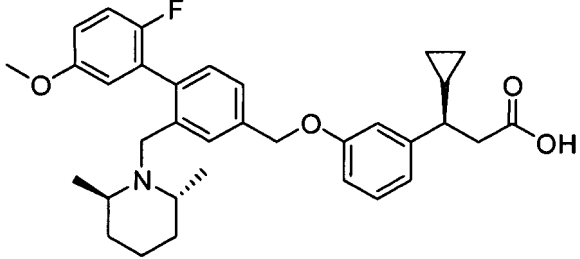
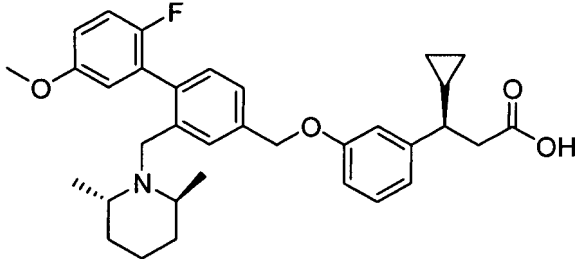
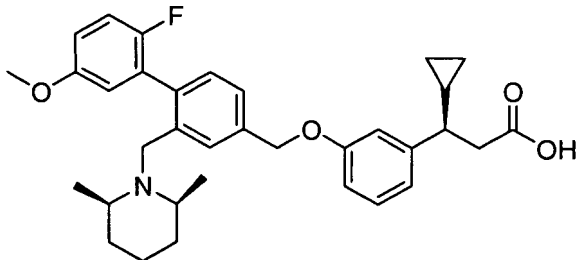
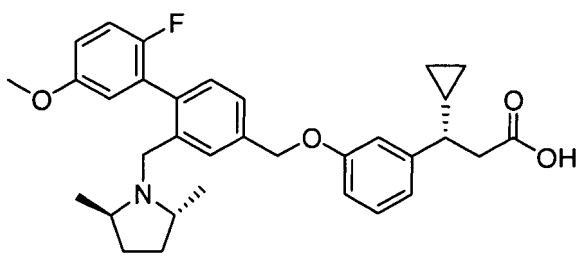
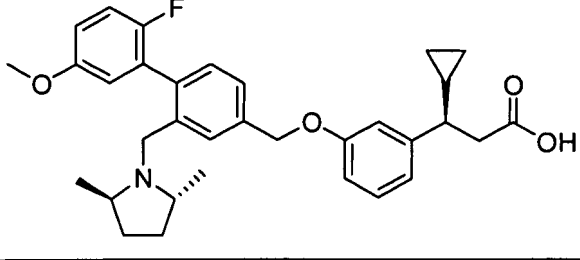
20

30

40

			
66.69	 および  または  または  および	+++	++++
			10
			20
			30
			40

	 または 			10
66.70	 および  または  または	+++	++++	20 30 40

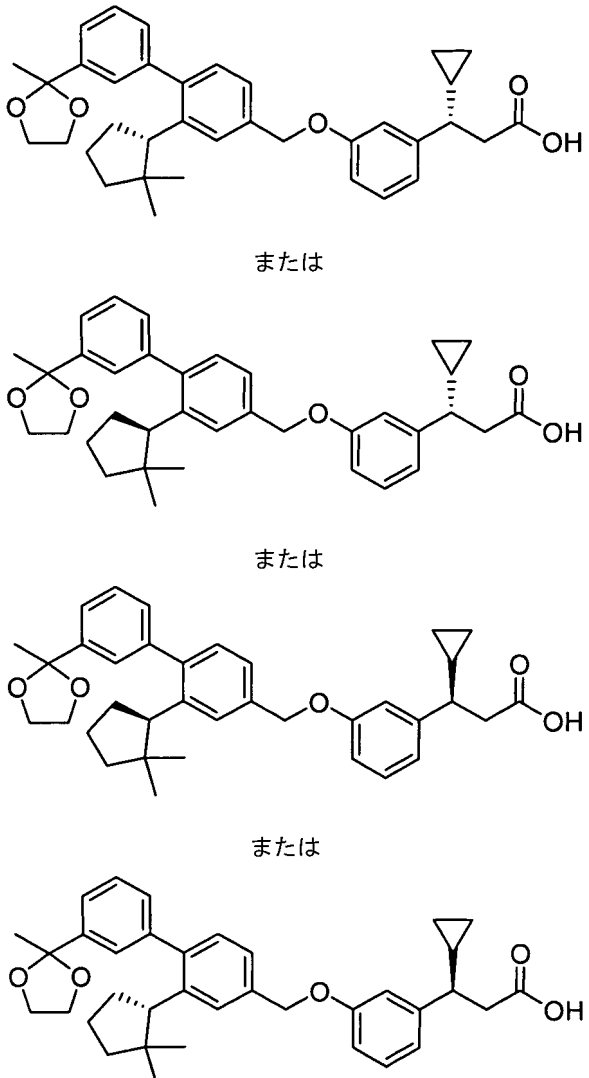
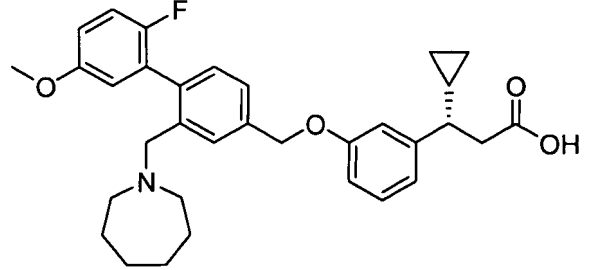
	 および  または  であるが、66.69と同じではない		
66.71	 または 	+++	+++

10

20

30

40

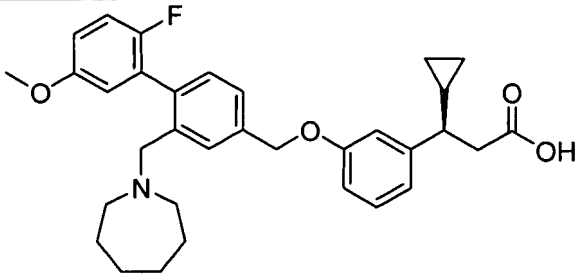
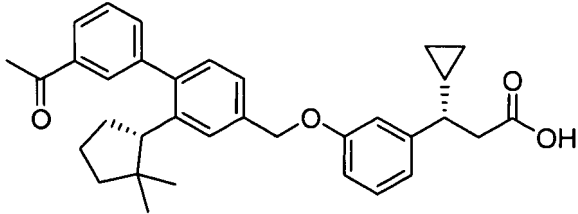
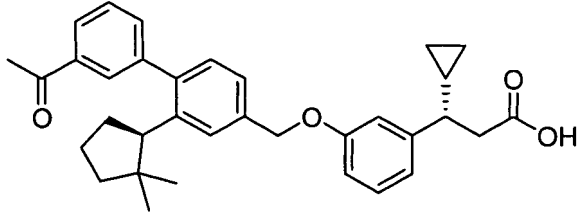
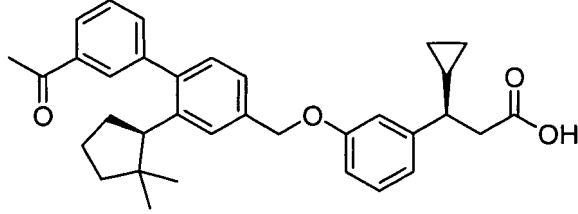
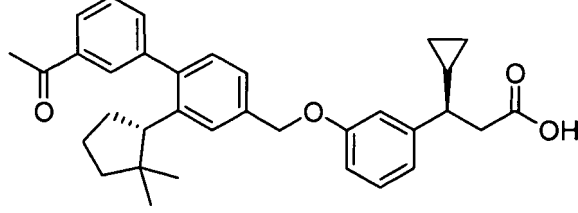
66.72	 または または または または	++	ND
66.73	 または	++	ND

10

20

30

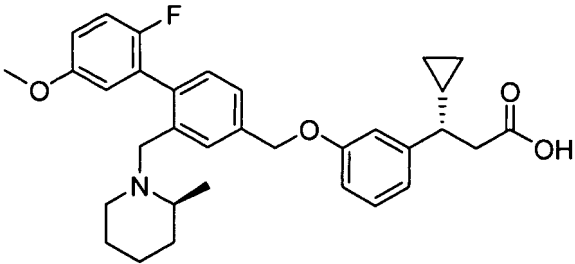
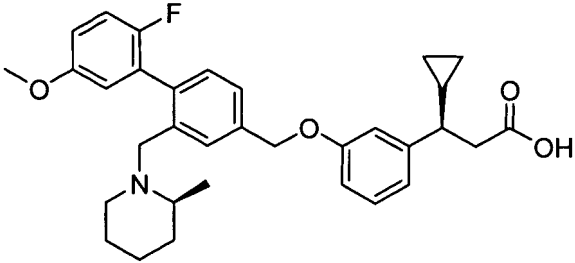
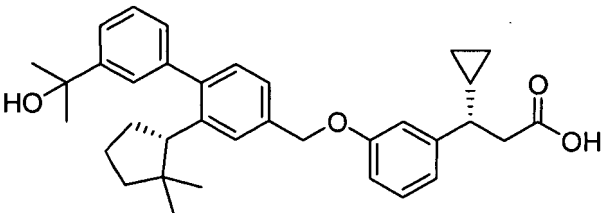
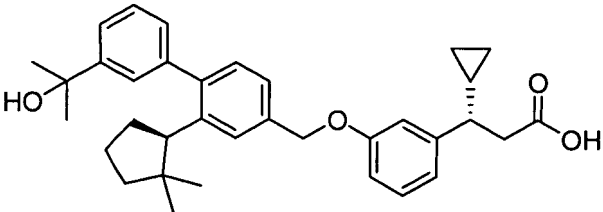
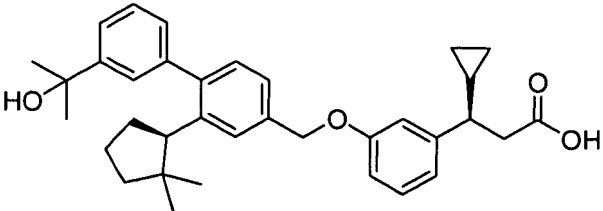
40

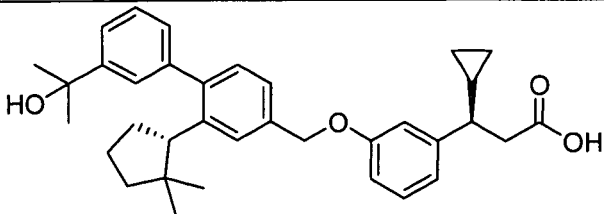
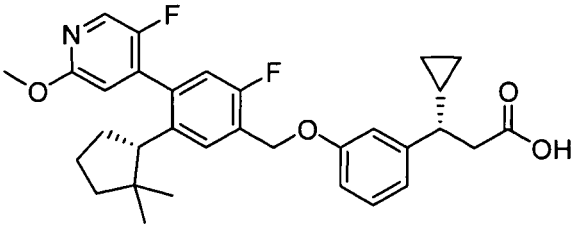
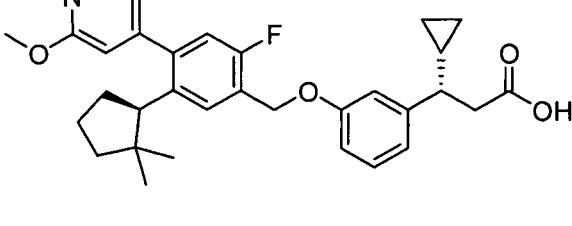
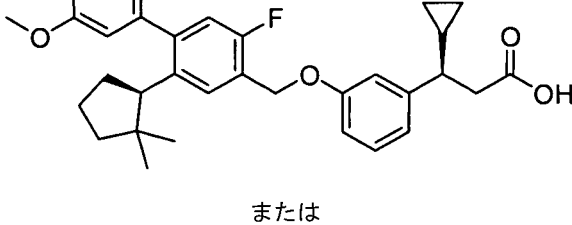
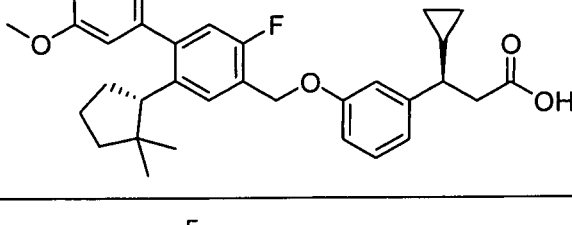
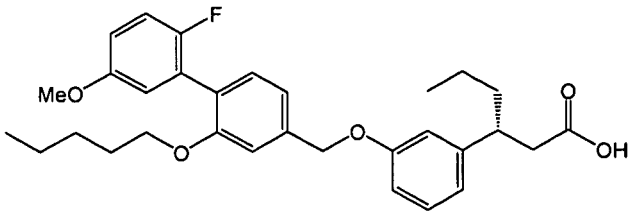
			
66.74	 または  または  または 	++	ND

10

20

30

66.75	 または 	++	ND	10
66.76	 または  または  または	++	ND	20 30 40

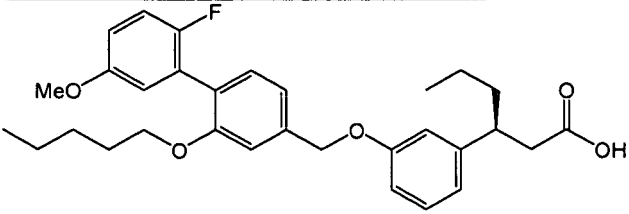
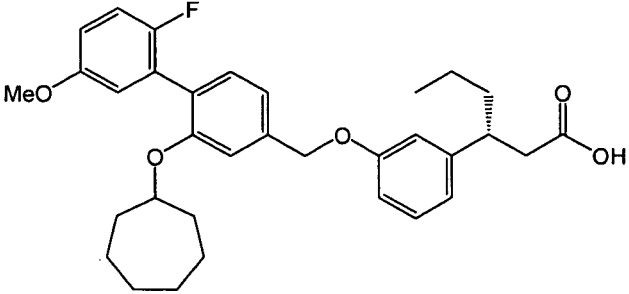
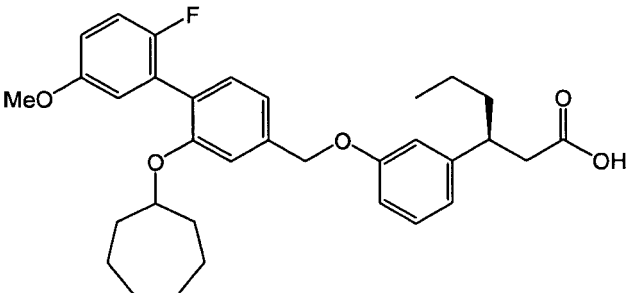
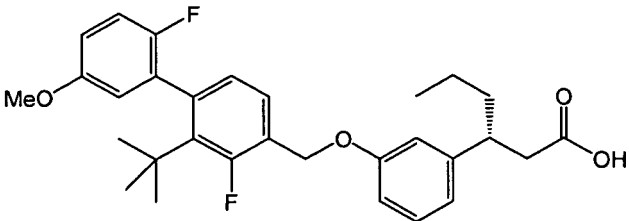
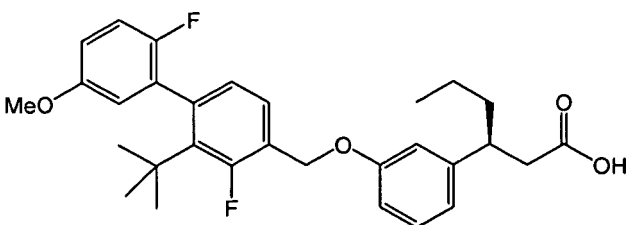
			
66.77			10
	または 		20
	または 	++++	+++++
	または 		30
67.1	 または	+++	ND

10

20

30

40

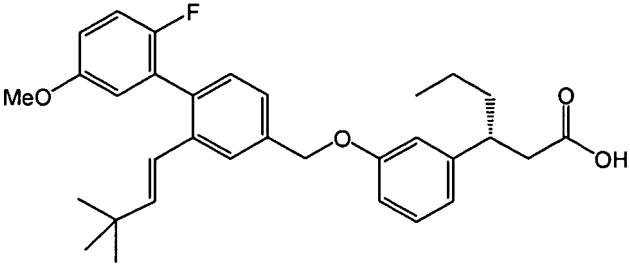
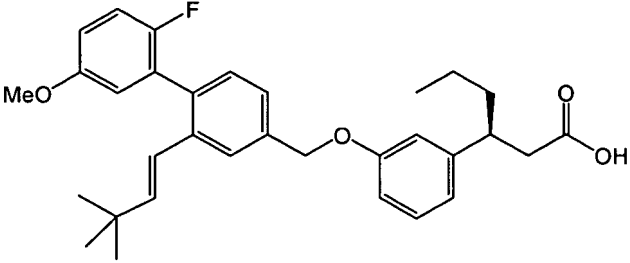
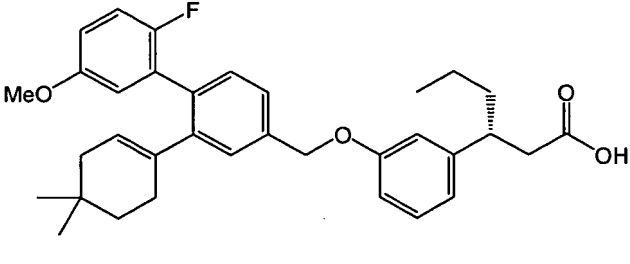
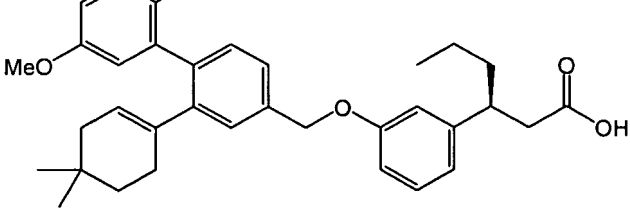
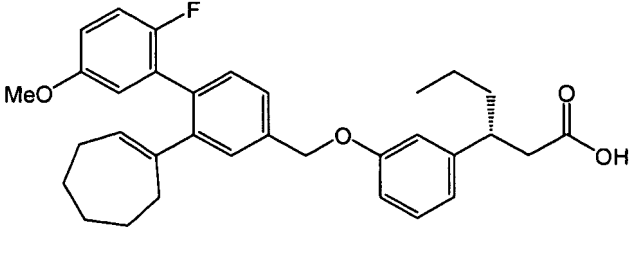
			
67.2	 または 	+++	+++
67.3	 または 	+++	ND

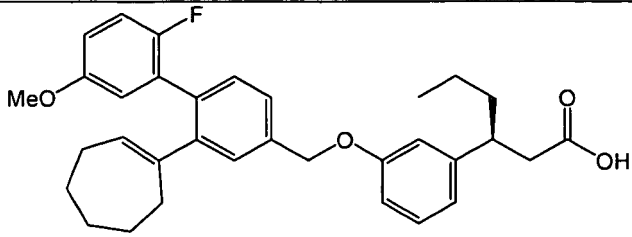
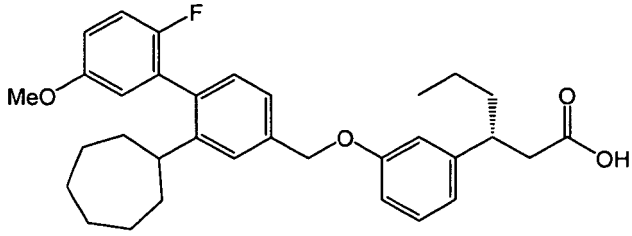
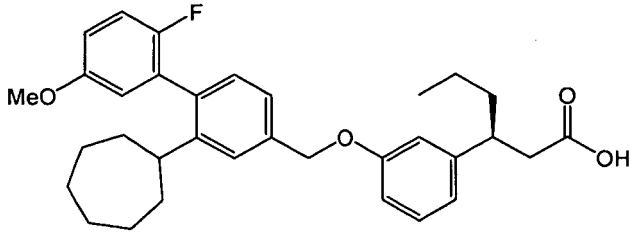
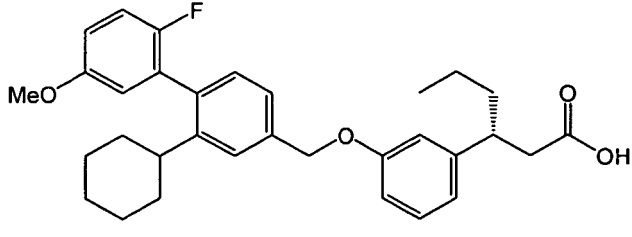
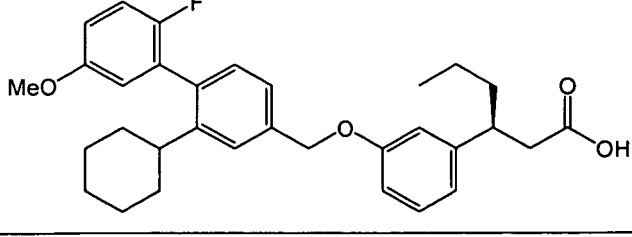
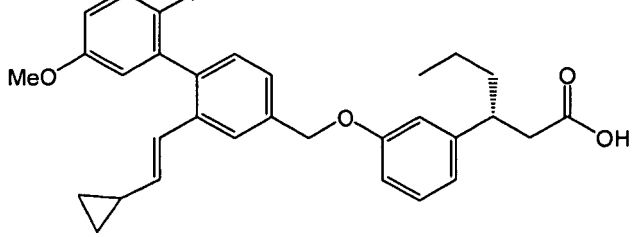
10

20

30

40

67.4	 または 	+++	ND	10
67.5	 または 	+++	ND	20 30
67.6	 または	+++	++++	40

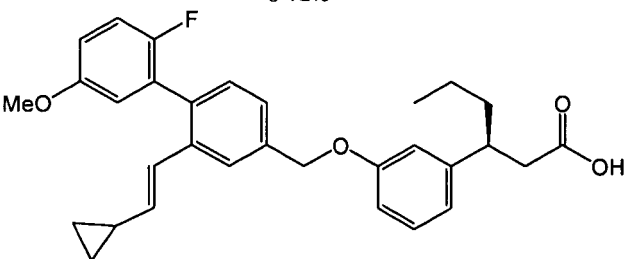
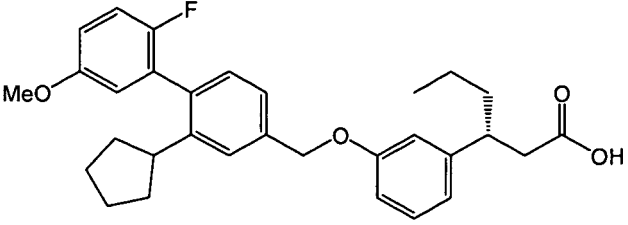
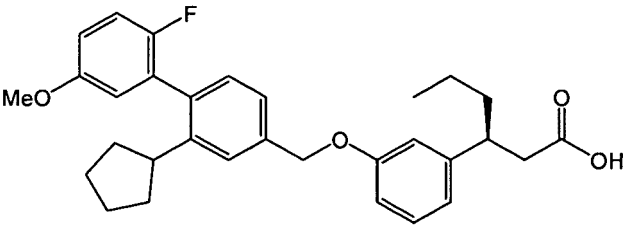
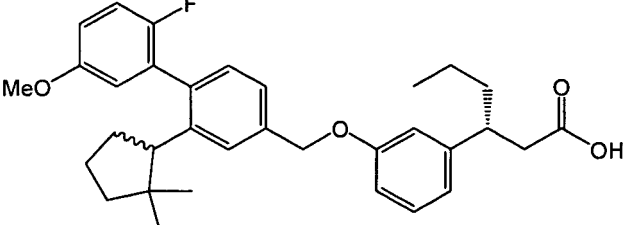
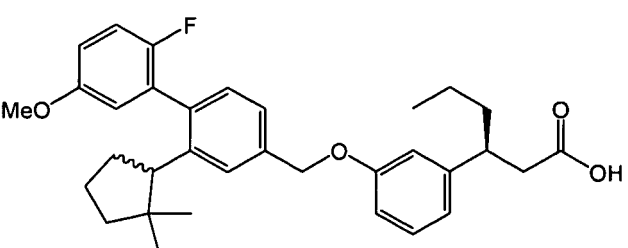
			
67.7	 または 	+++	++++
67.8	 または 	+++	++++
67.9		++	ND

10

20

30

40

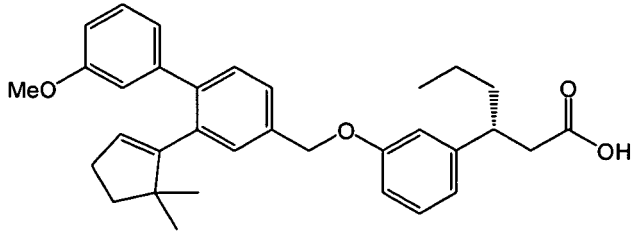
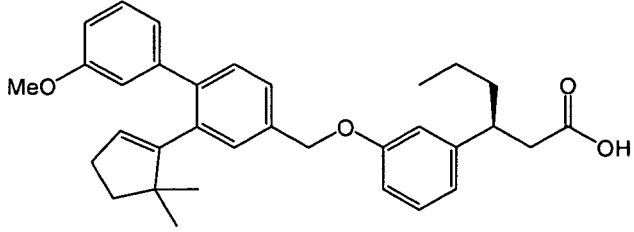
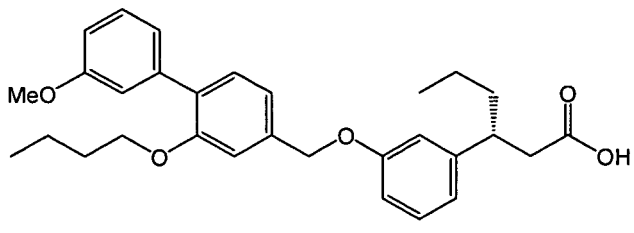
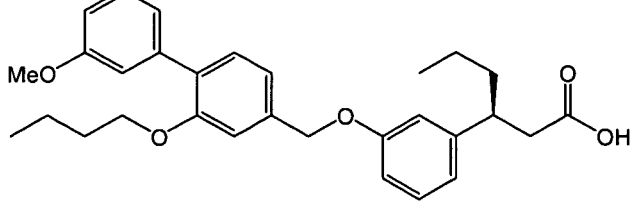
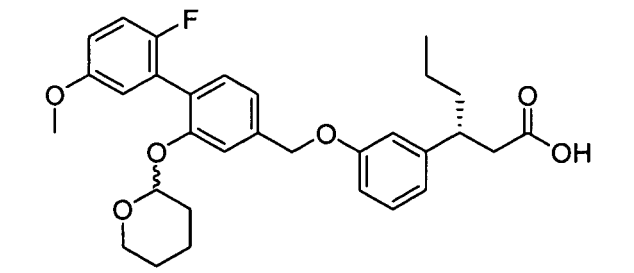
	または 		
67.10	 または 	+++	ND
67.11	 または 	+++	++++

10

20

30

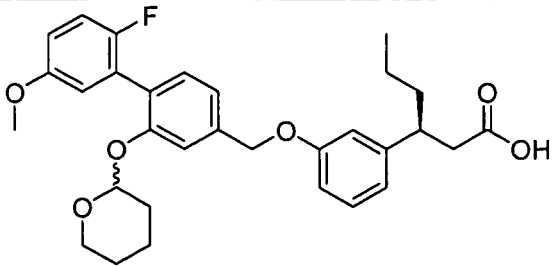
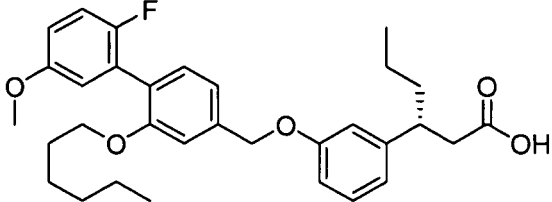
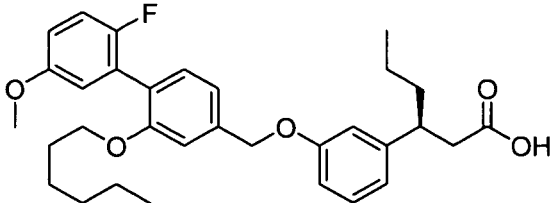
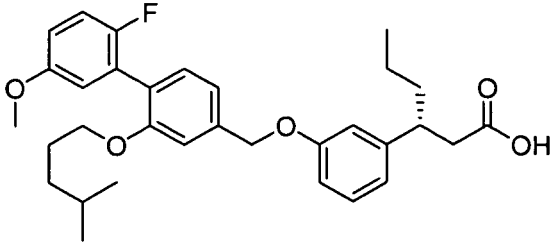
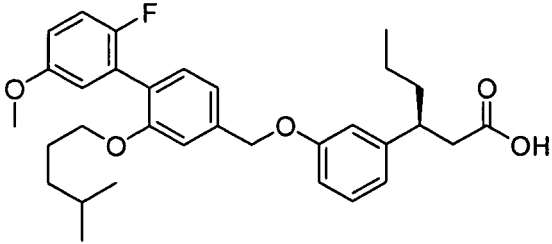
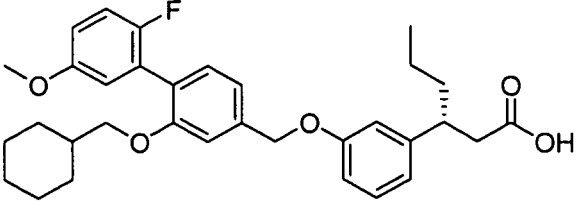
40

67.12	 または 	+++	++++
67.13	 または 	+++	ND
67.14	 または	+++	ND

10

20

30

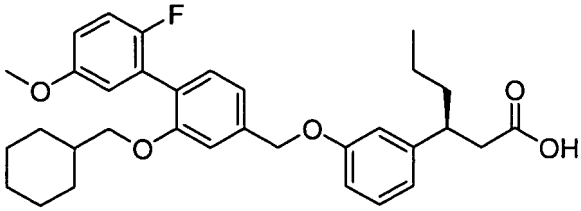
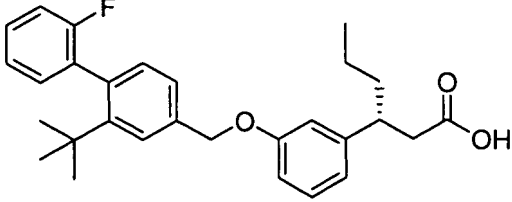
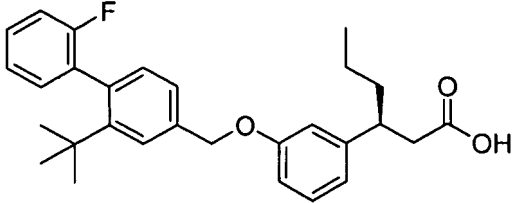
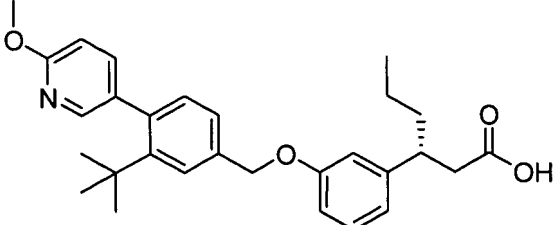
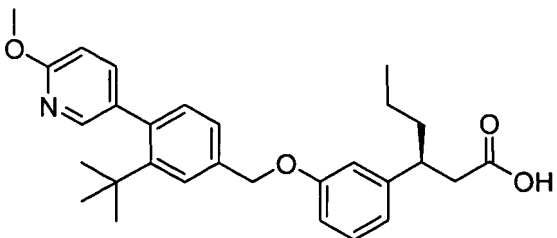
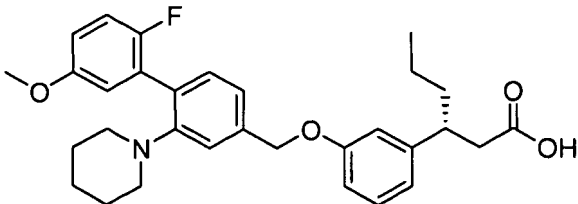
			
67.15	 または 	+++	ND
67.16	 または 	+++	ND
67.17		+++	ND

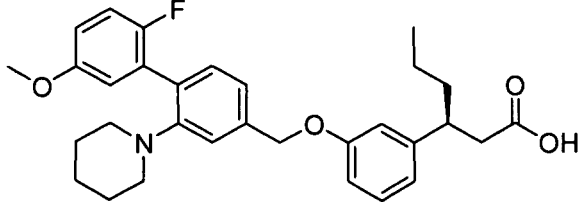
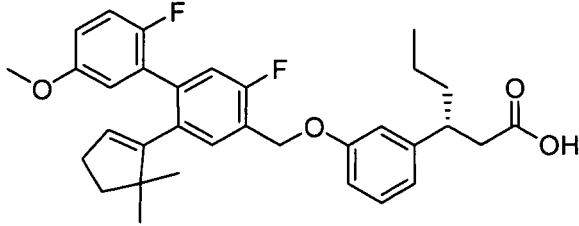
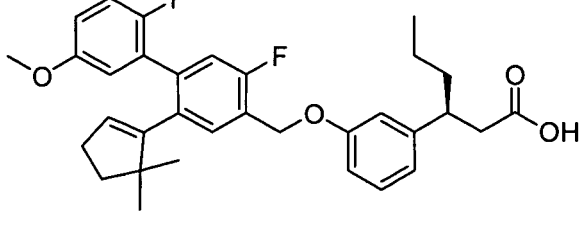
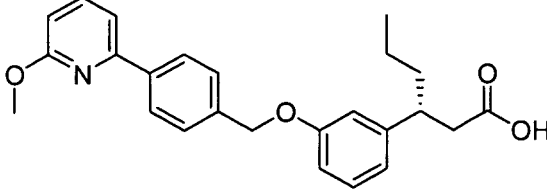
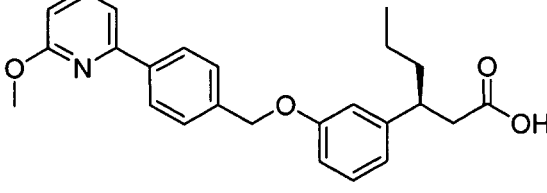
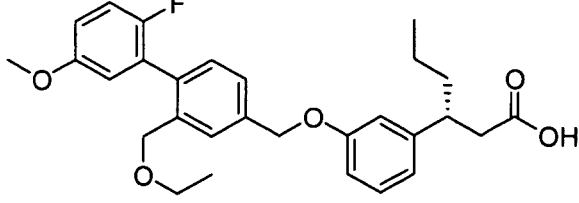
10

20

30

40

	または 			
67.18	 または 	++	ND	10
67.19	 または 	++	ND	30
67.20	 または	+++	++++	40

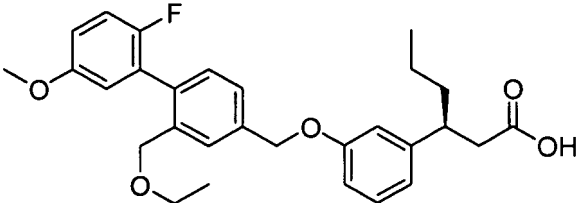
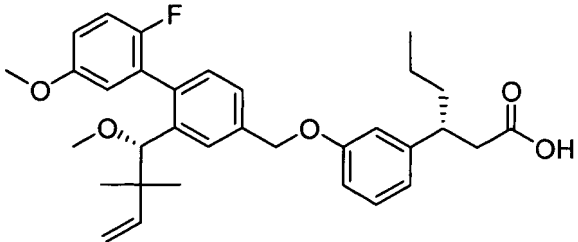
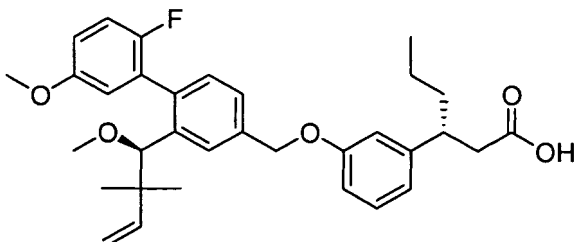
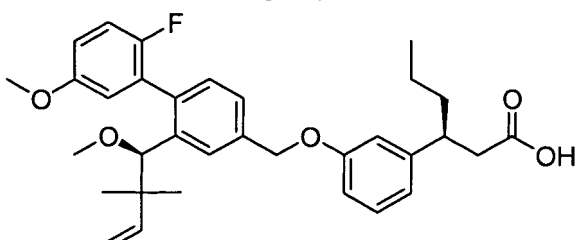
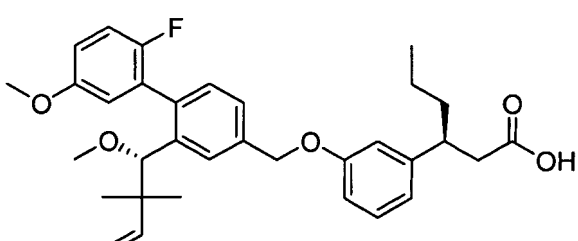
			
67.21	 または 	+++	++++
67.22	 または 	++	ND
67.23	 または	++	ND

10

20

30

40

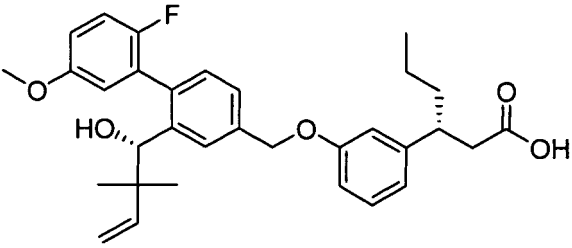
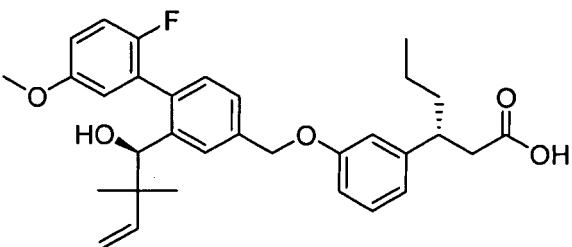
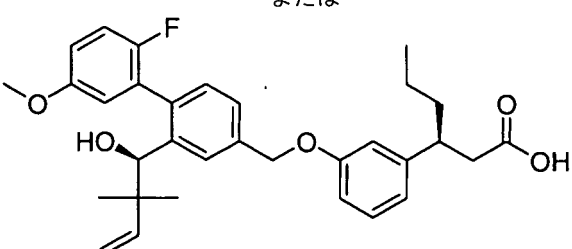
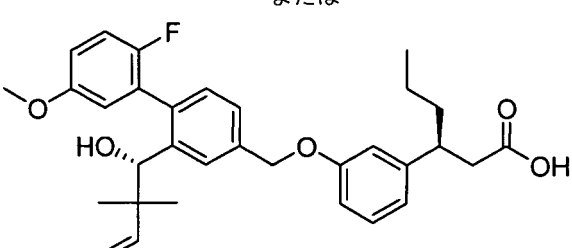
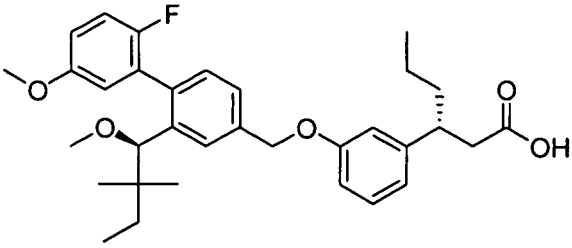
			
67.24	 または  または  または 	+++	++++

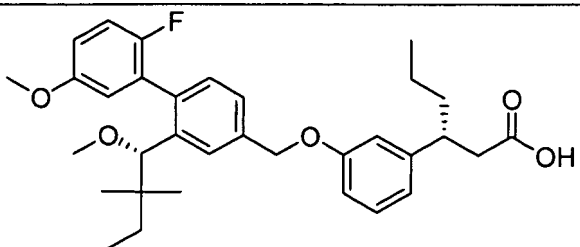
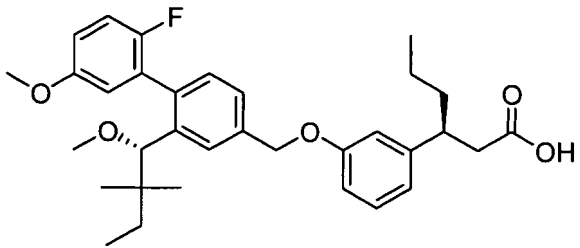
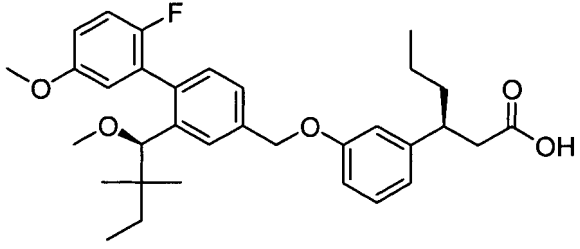
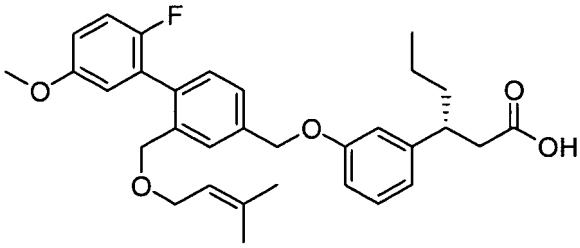
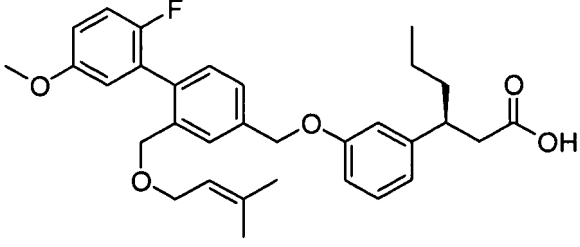
10

20

30

40

67.25	 または  または  または 	++	ND	10
67.26	 または	++	ND	40

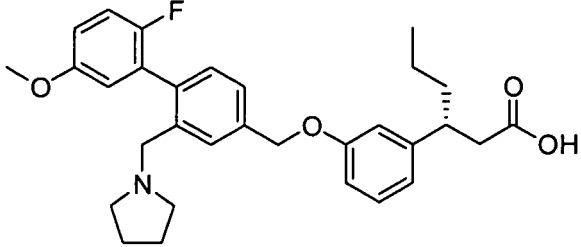
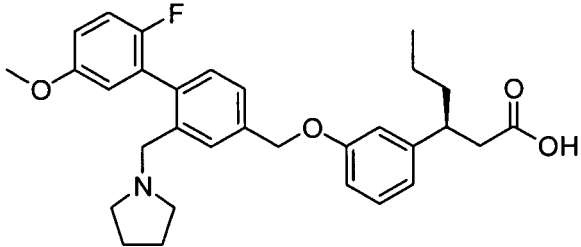
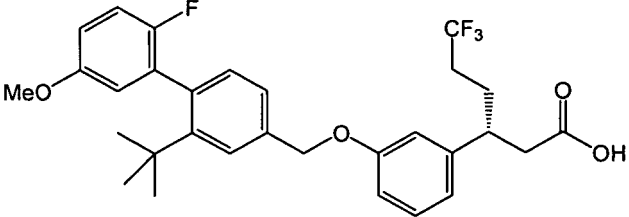
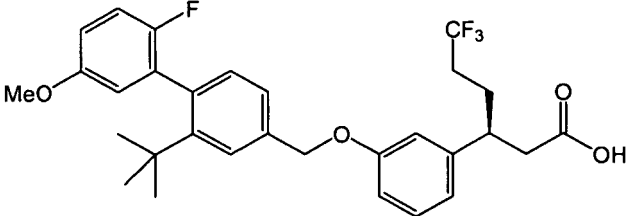
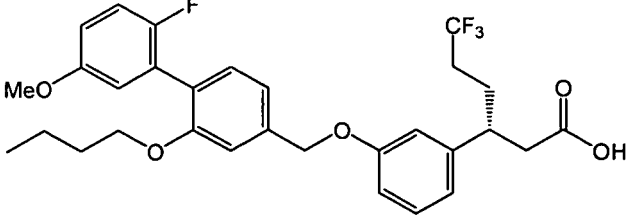
	 または  または 		
67.27	 または 	++	ND

10

20

30

40

67.28	 または 	++	ND
68.1	 または 	+++	ND
68.2	 または 	++	ND

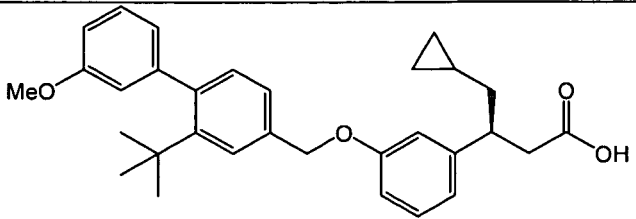
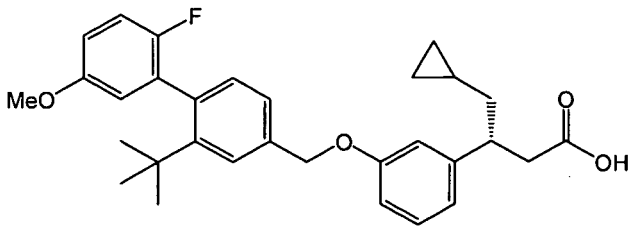
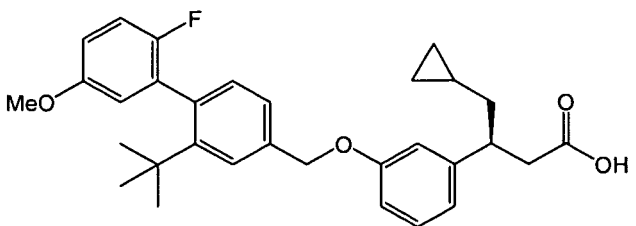
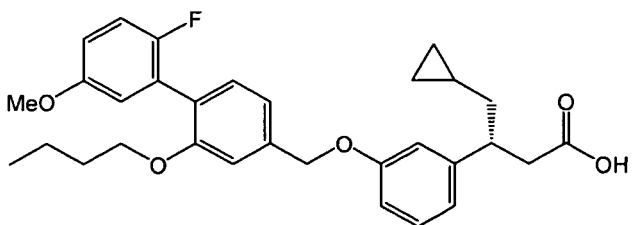
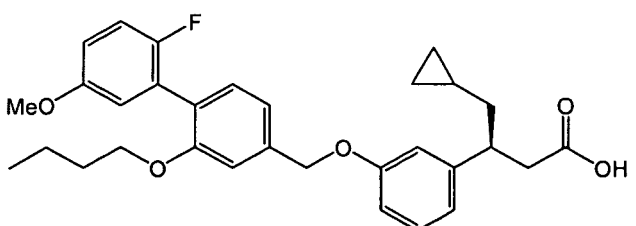
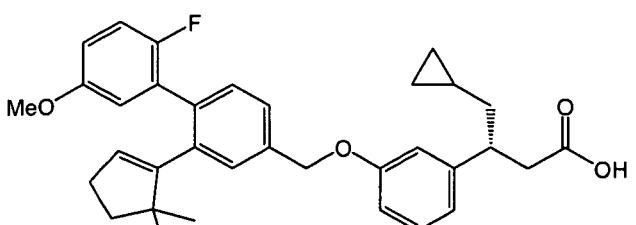
10

20

30

40

69.1	または	+++	+++++
69.2	または	+++	++++
69.3	または	+++	++++

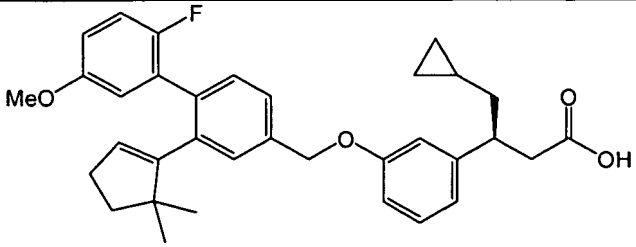
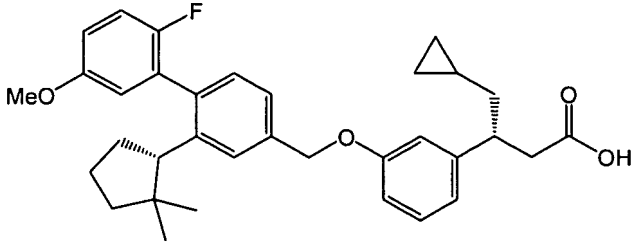
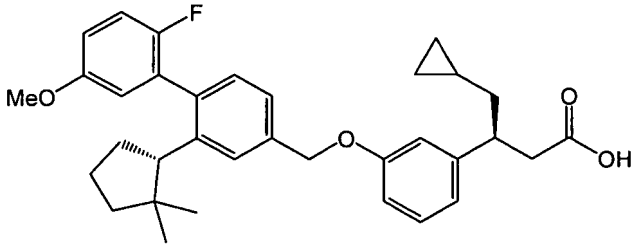
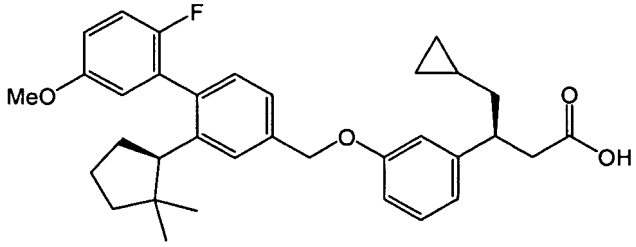
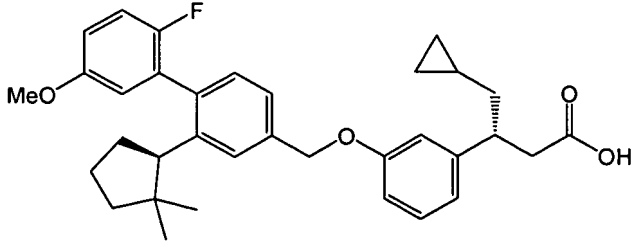
			
69.4	 または 	+++	++++
69.5	 または 	+++	ND
69.6	 または	+++	++++

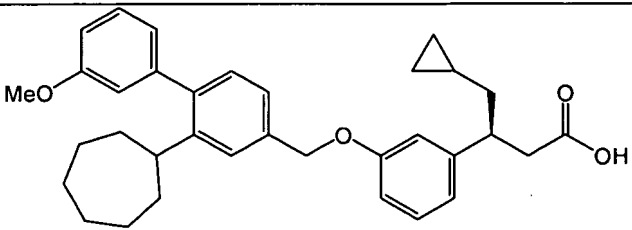
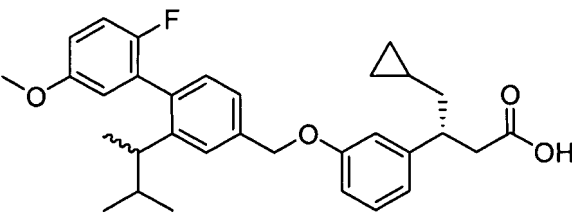
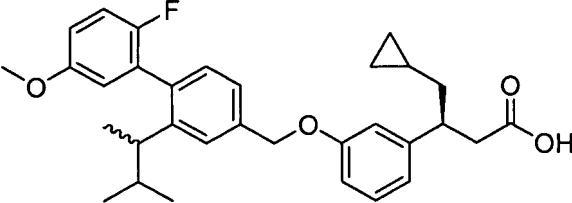
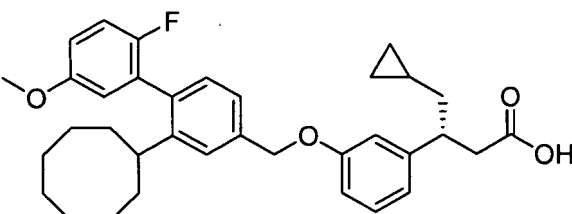
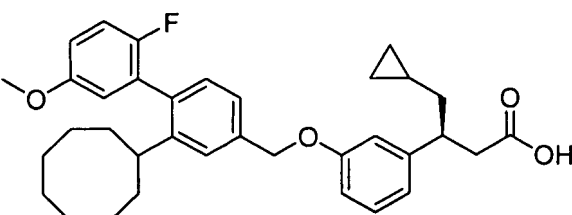
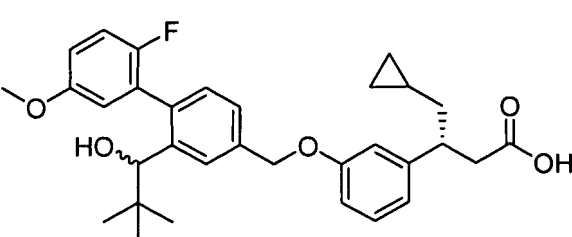
10

20

30

40

				
69.7	 または  または  または 	+++	ND	10
				20
				30
				40
69.8	69.7のジアステレオマー	++++	+++++	

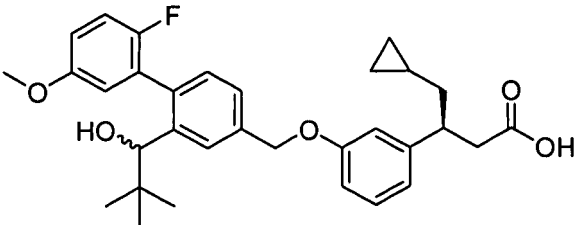
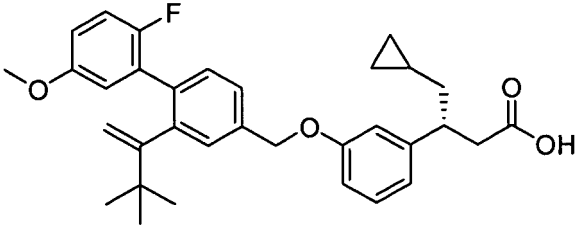
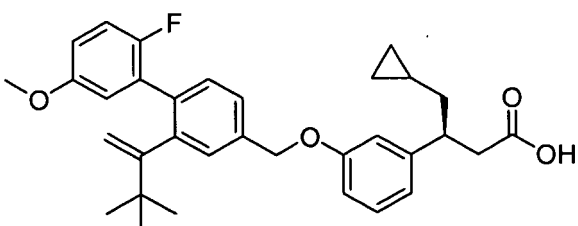
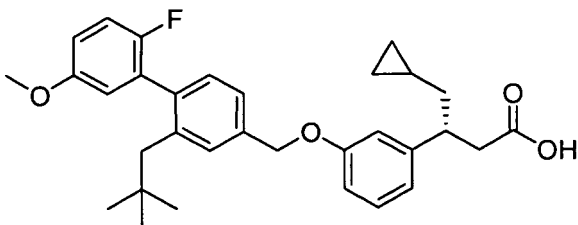
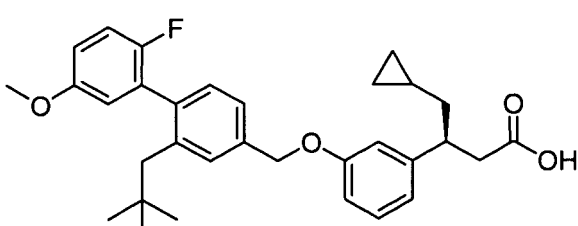
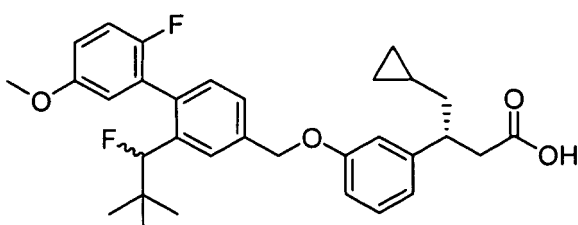
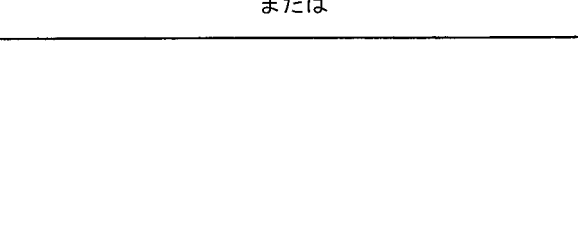
			
69.12	 または 	+++	+++++
69.13	 または 	+++	+++++
69.14	 または	+++	+++

10

20

30

40

			
69.15	 または 	+++	++++
69.16	 または 	++++	++++
69.17	 または 	+++	+++++

10

20

30

40

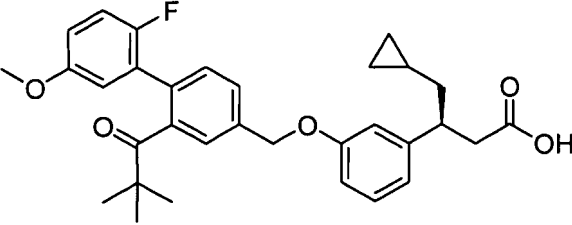
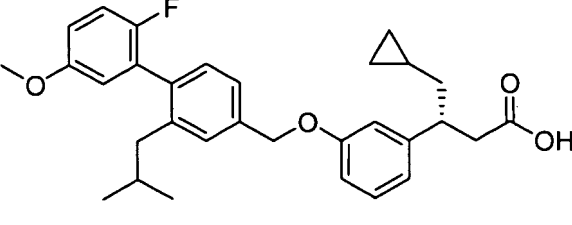
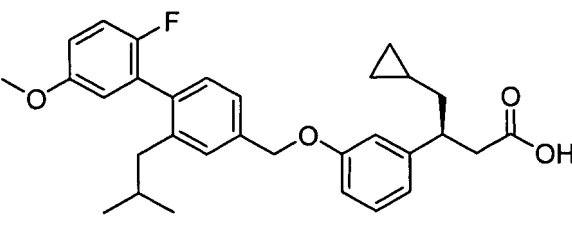
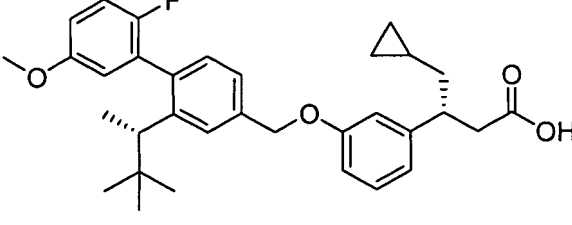
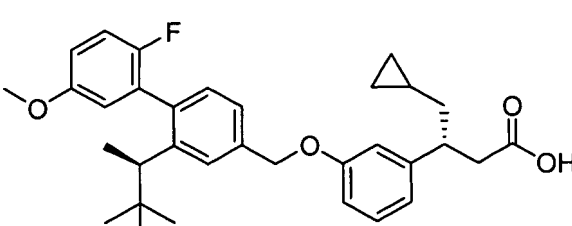
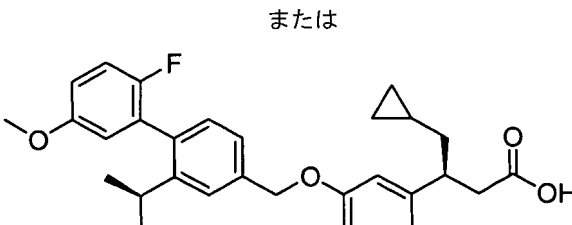
69.18	または	+++	+++++
69.19	または	+++	+++
69.20	または	++	ND

10

20

30

40

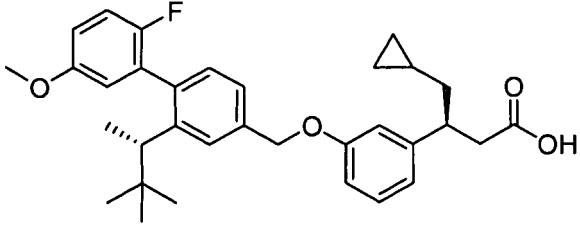
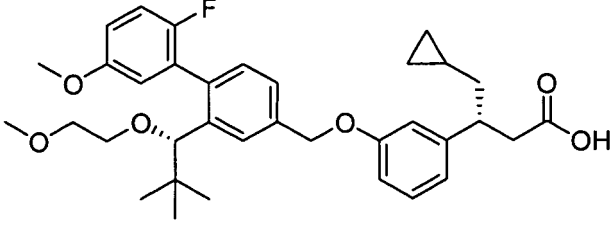
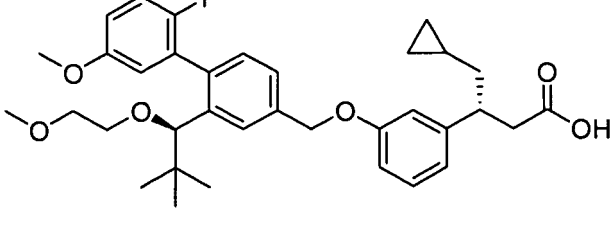
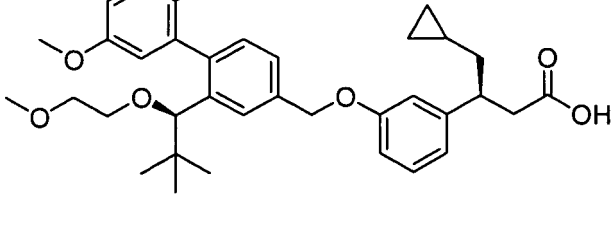
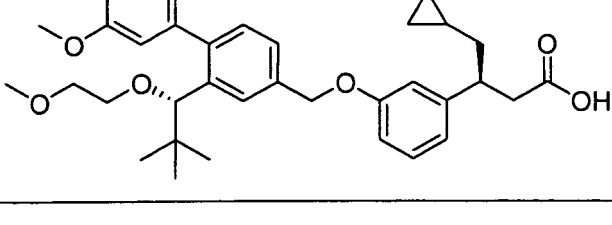
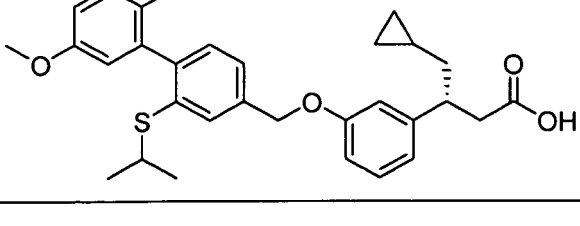
			
69.21	 または 	+++	++++
69.22	 または  または  または	+++	+++++

10

20

30

40

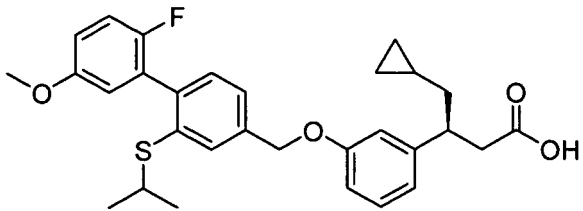
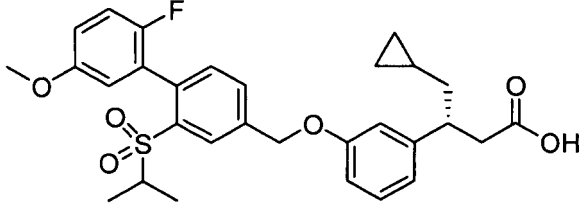
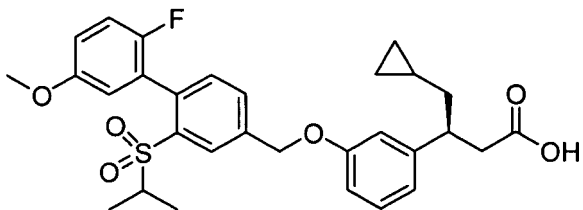
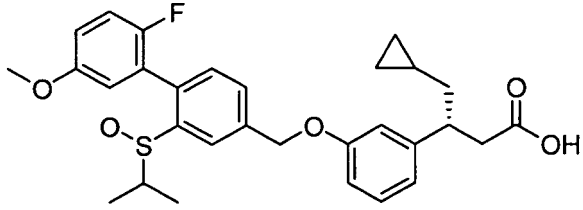
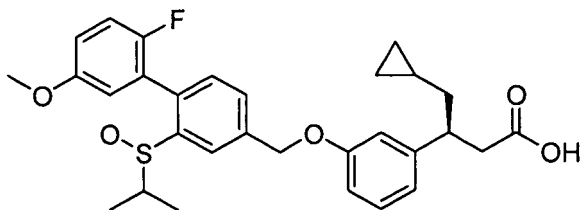
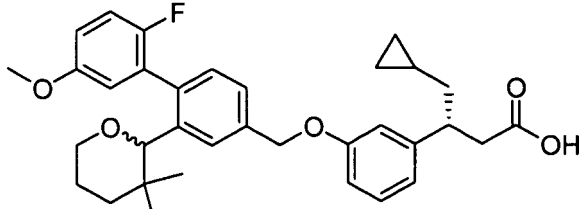
			
69.23			10
	または 		20
	または 	++++	+++++
	または 		30
69.24		+++	++++

10

20

30

40

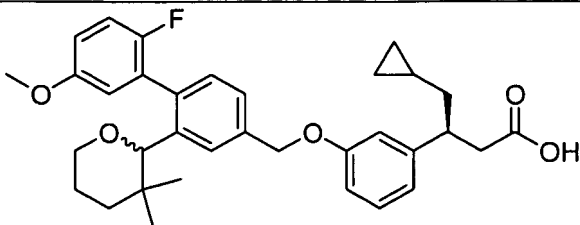
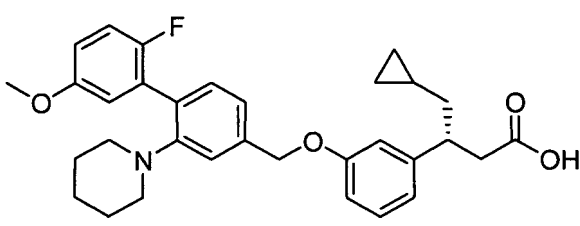
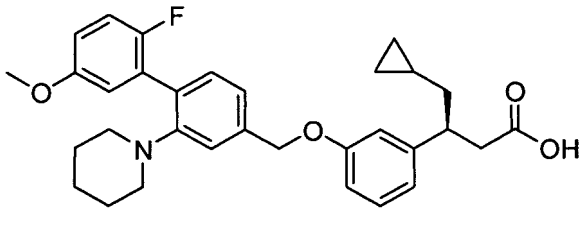
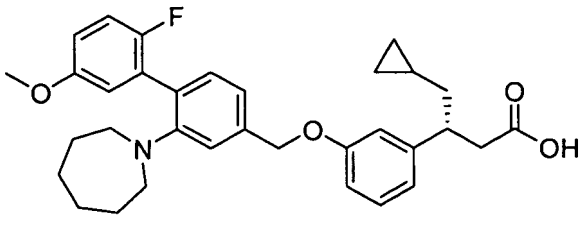
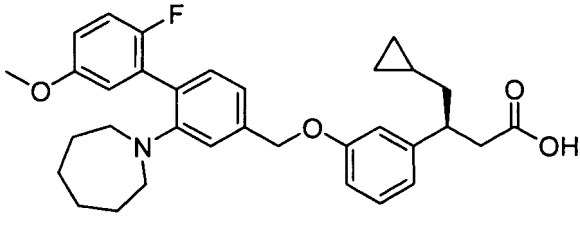
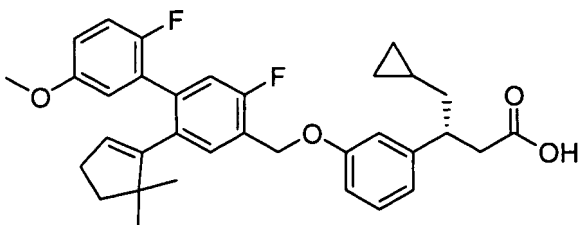
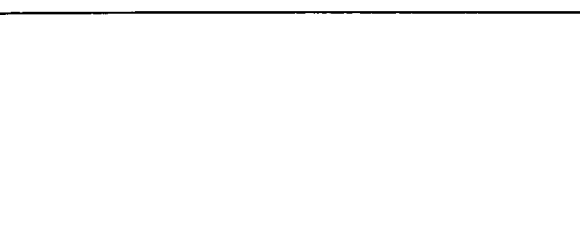
	または 		
69.25	 または 	++	ND
69.26	 または 	++	ND
69.27	 または	+++	ND

10

20

30

40

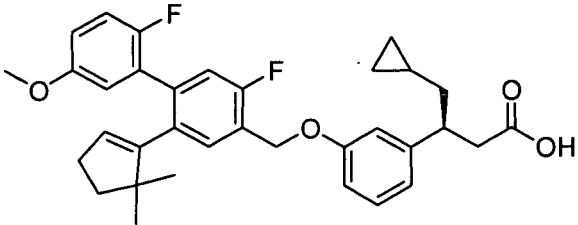
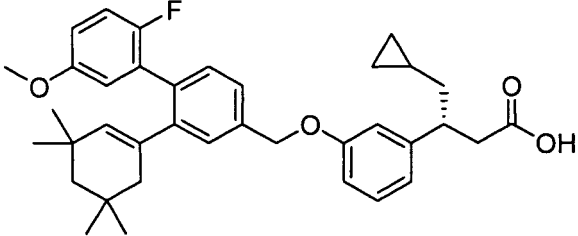
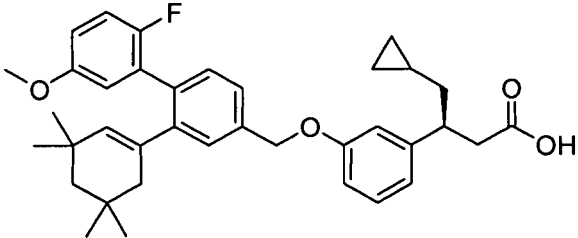
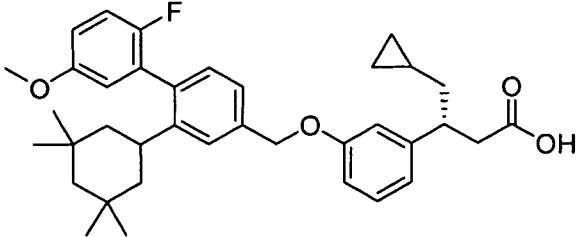
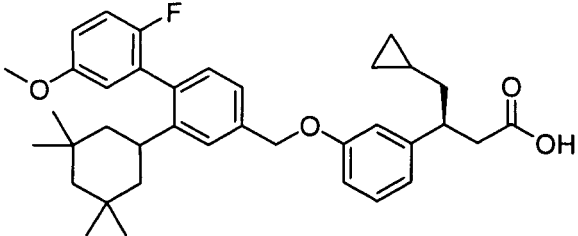
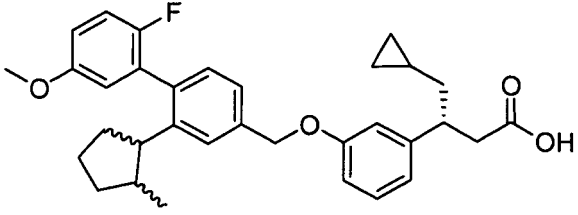
			
69.28	 または 	+++	++++
69.29	 または 	+++	+++
69.30	 または 	+++	+++++

10

20

30

40

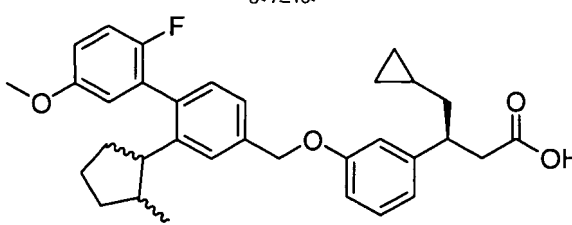
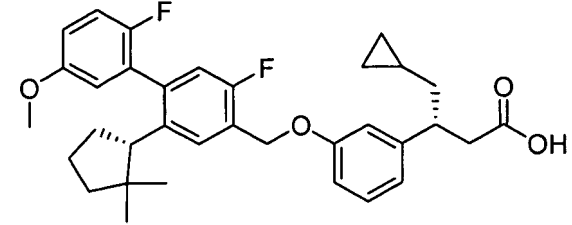
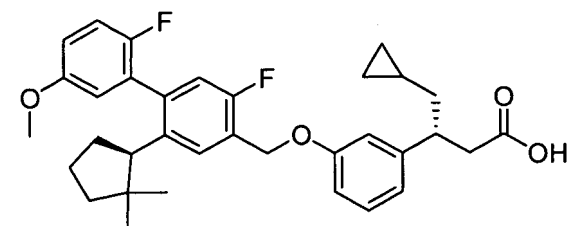
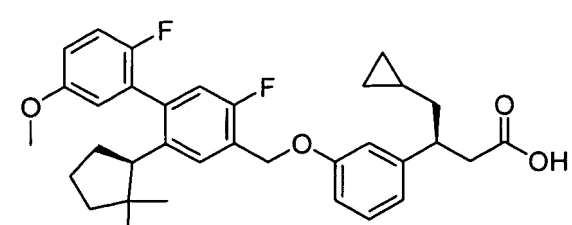
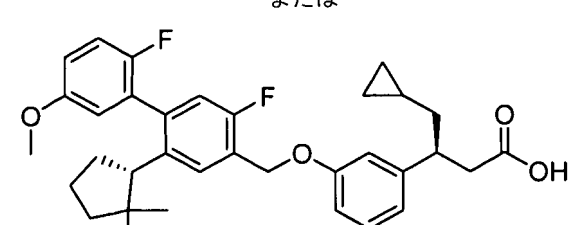
			
69.31	 または 	+++	++++
69.32	 または 	+++	++++
69.33		+++	++++

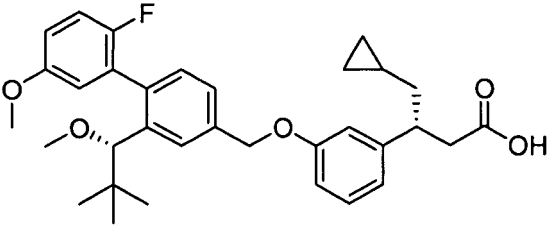
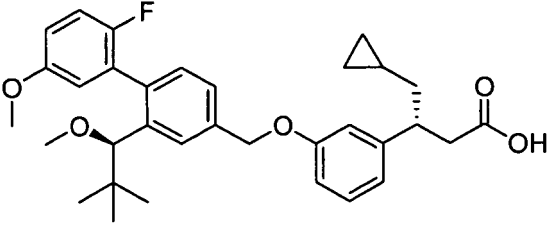
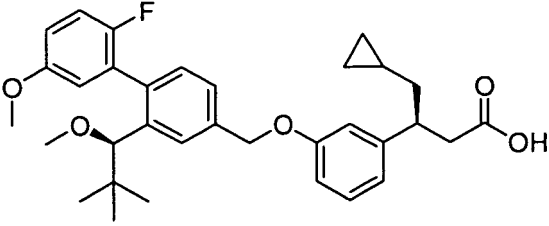
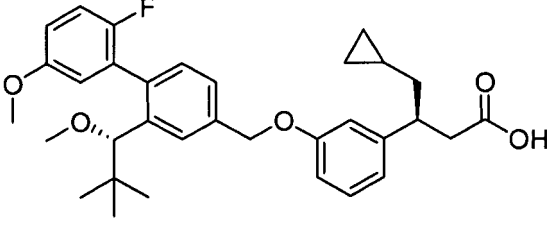
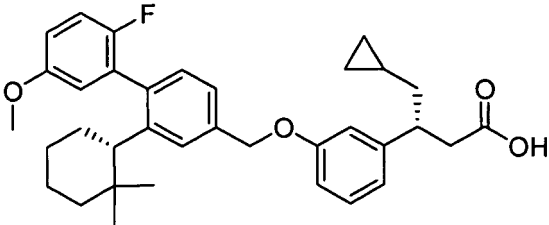
10

20

30

40

	または 		
69.34	 または  または  または 	+++	+++++
			10
			20
			30

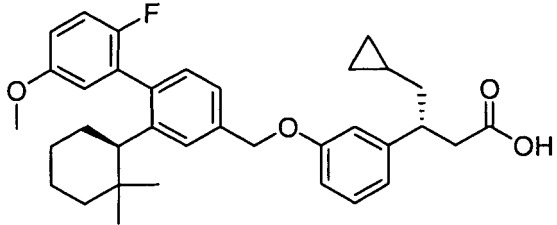
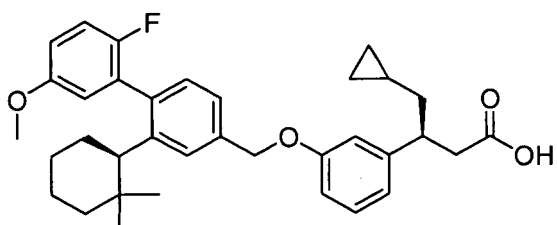
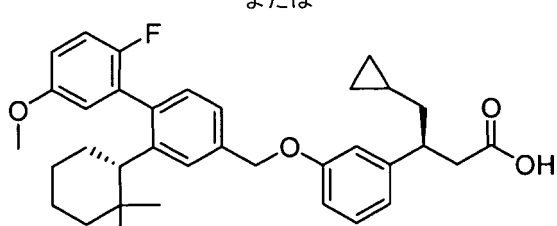
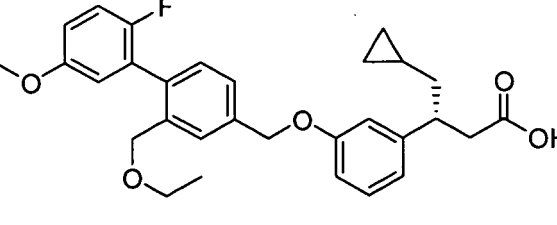
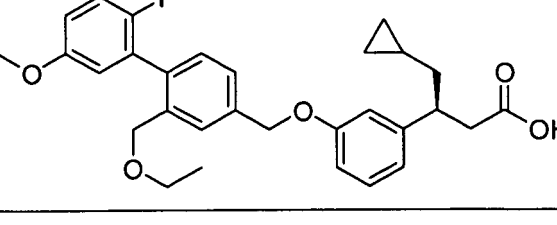
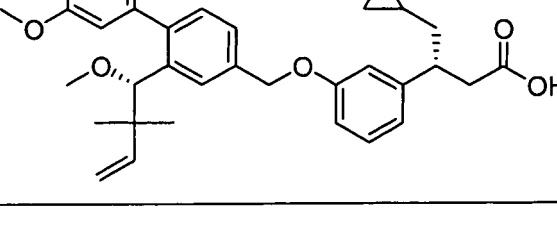
69.35	 または  または  または 	++++	+++++
69.36	 または	+++	+++++

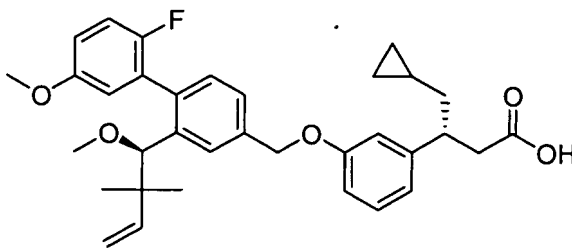
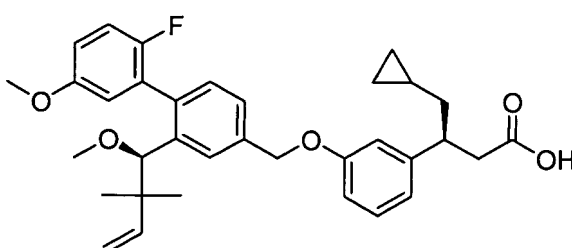
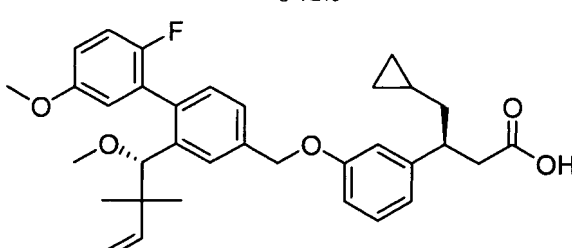
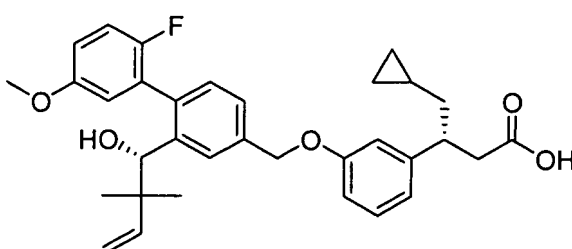
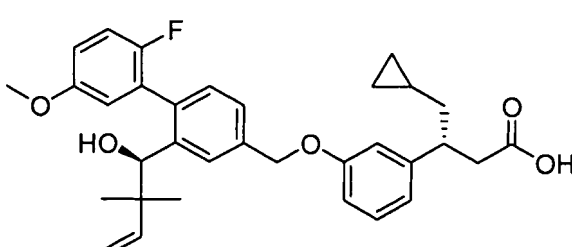
10

20

30

40

	 または  または 			10
69.37	 または 	++	ND	30
69.38		+++	+++++	40

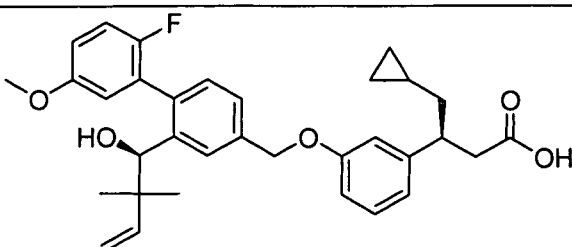
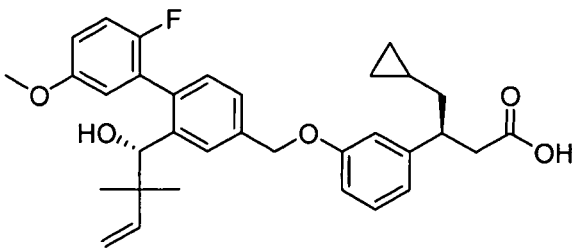
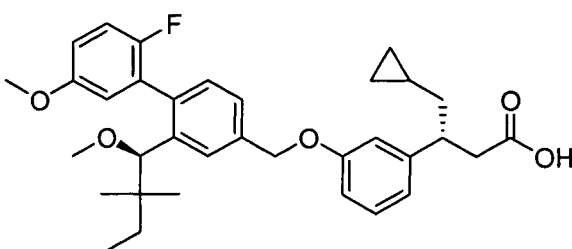
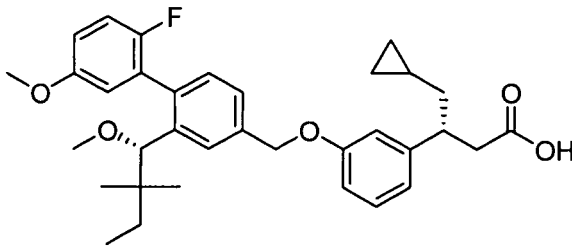
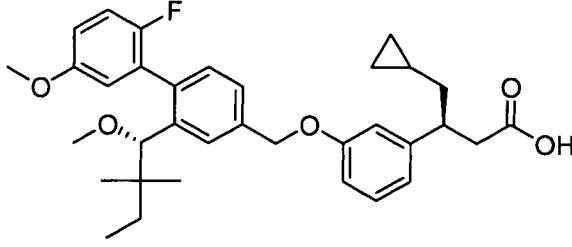
	または  または  または 			
69.39	69.38のジアステレオマー	++	ND	
69.40	または  または  または	++	ND	

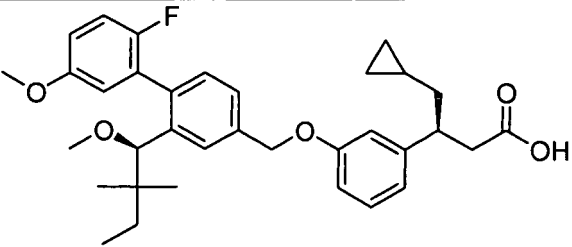
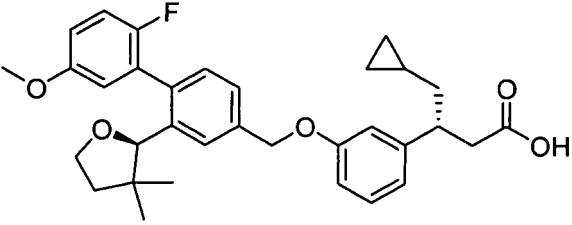
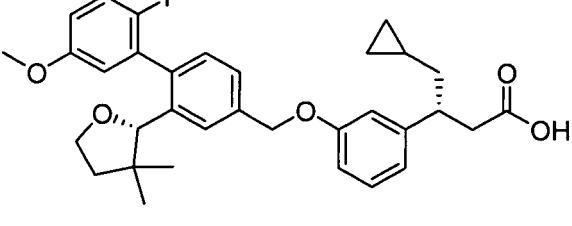
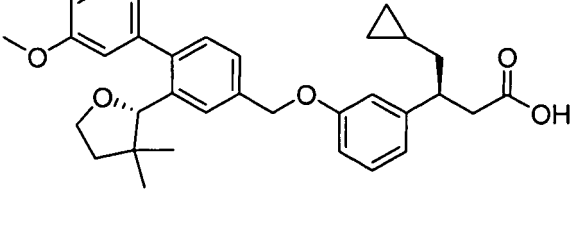
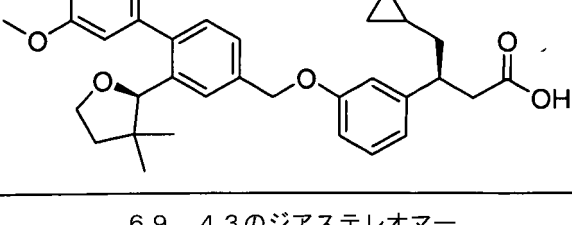
10

20

30

40

	 または 			10
69.41	 または  または  または	+++	ND	20 30 40

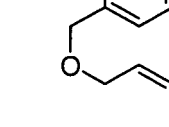
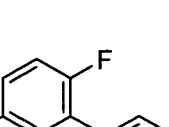
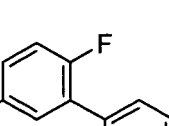
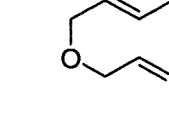
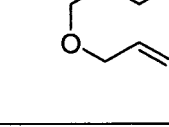
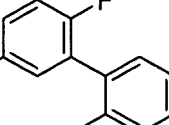
			
69.42	6 9 . 4 1 のジアステレオマー	+++	+++++
69.43	 または  または  または 	++	ND
69.44	6 9 . 4 3 のジアステレオマー	+++	++++

10

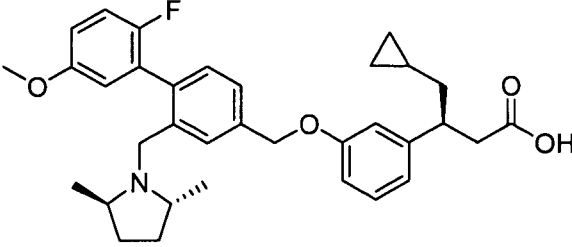
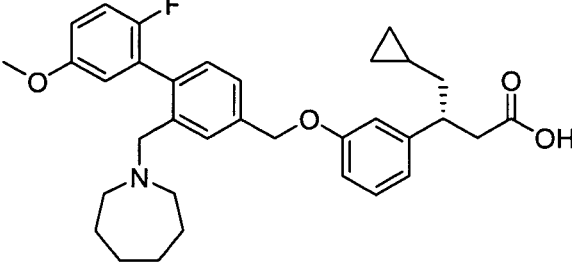
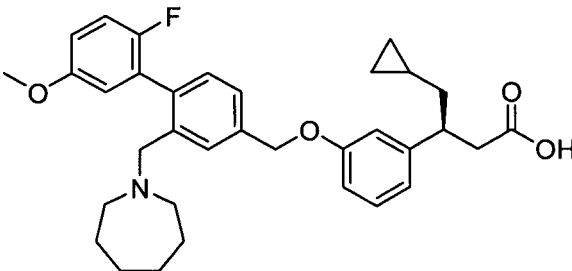
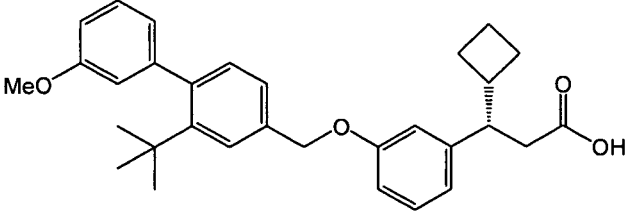
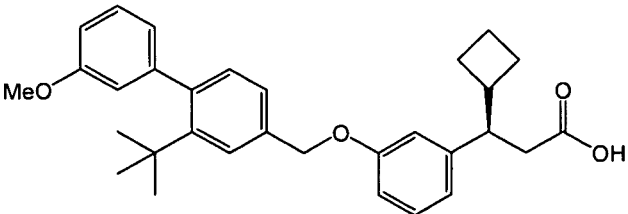
20

30

40

69.45	 または 	++	ND
69.46	 または 	++	ND
69.47	 または 	+++	ND

40

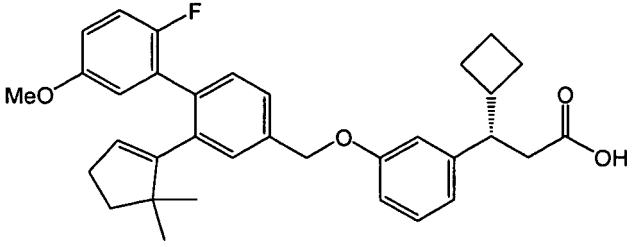
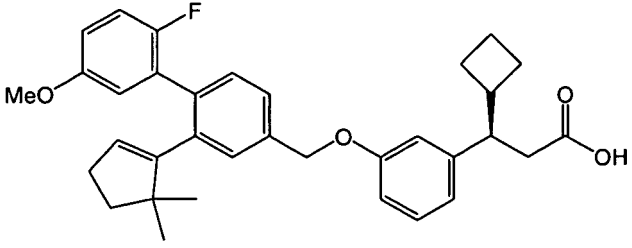
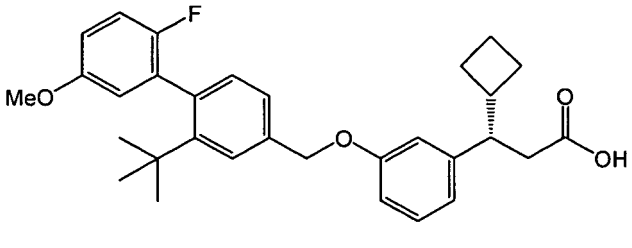
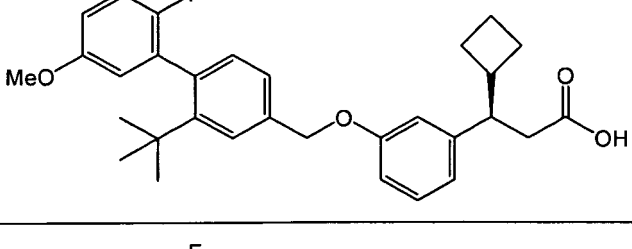
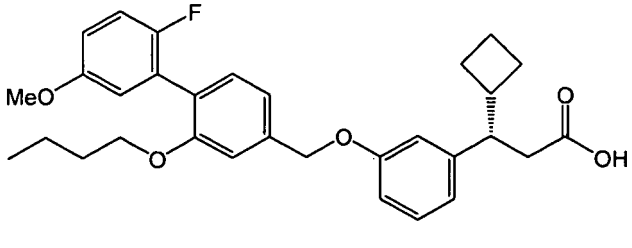
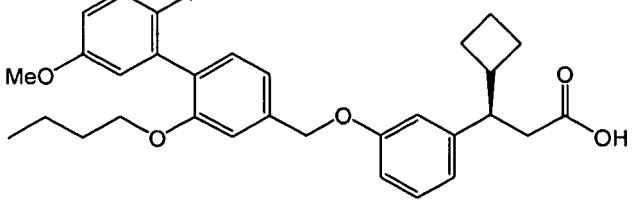
			
69.48	 または 	++	ND
70.1	 または 	+++	++++

10

20

30

40

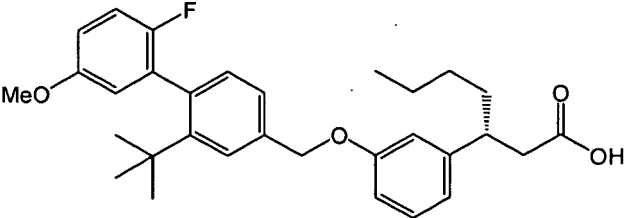
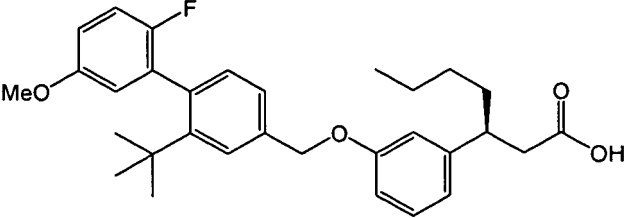
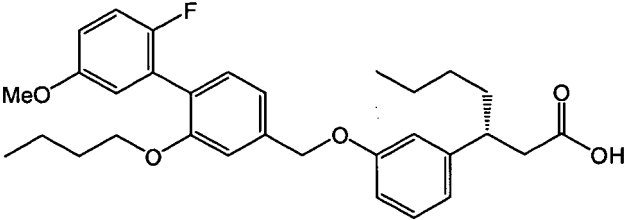
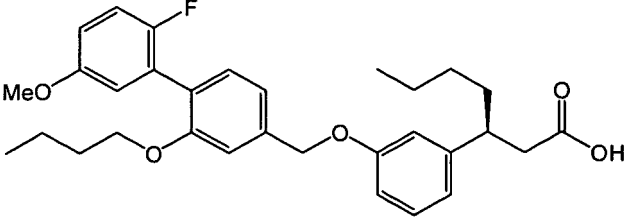
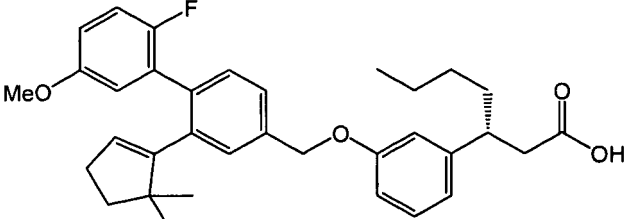
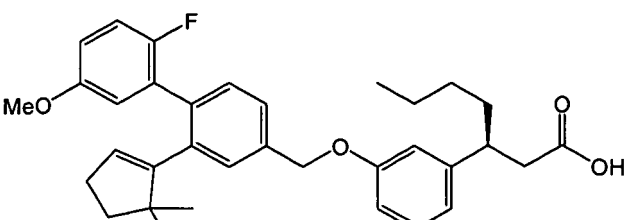
70.2	 または 	+++	++++
70.3	 または 	+++	++++
70.4	 または 	+++	+++

10

20

30

40

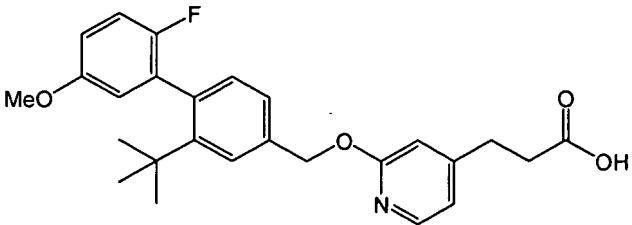
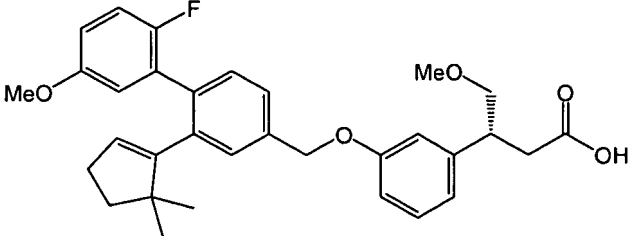
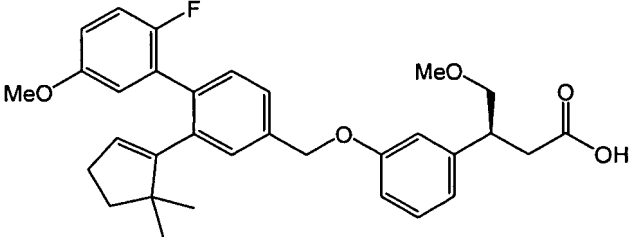
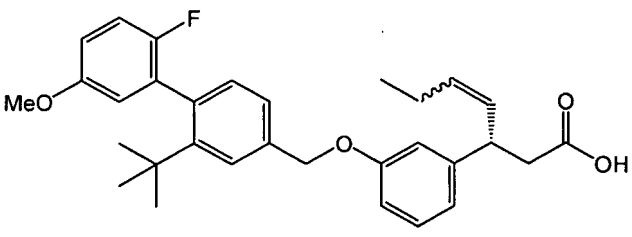
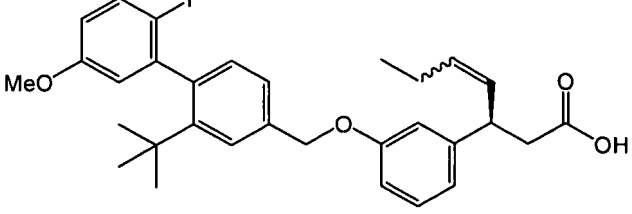
71.1	 または 	+++	ND
71.2	 または 	+++	+++
71.3	 または 	+++	++++

10

20

30

40

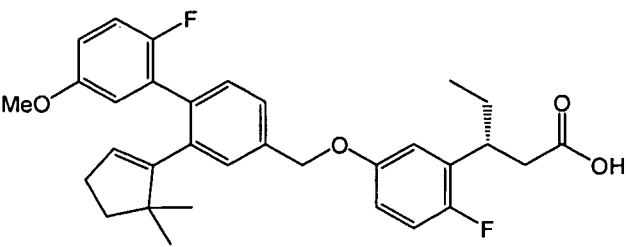
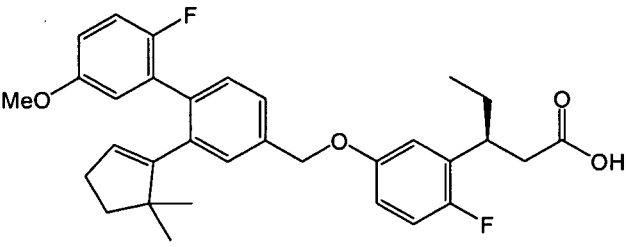
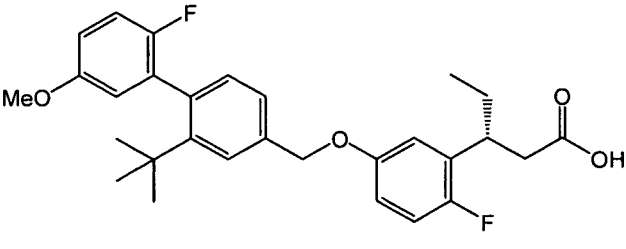
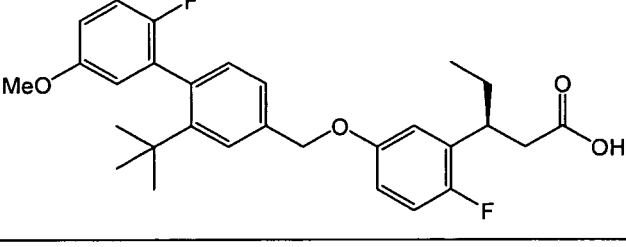
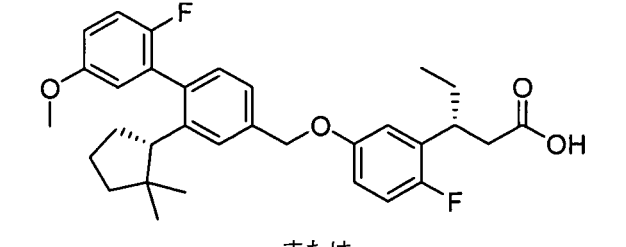
72		+++	++
73	5 1 の鏡像異性体	++	ND
74	 または 	++	ND
75	 または 	+++	ND

10

20

30

40

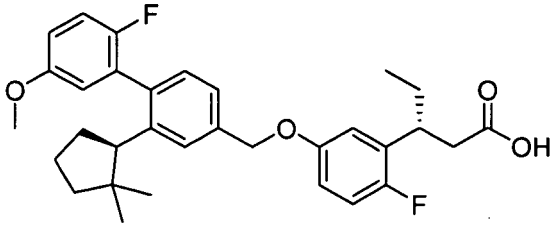
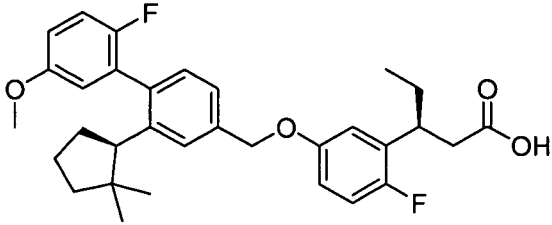
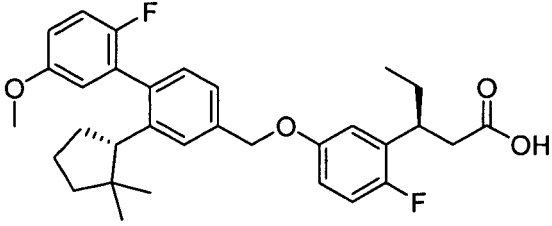
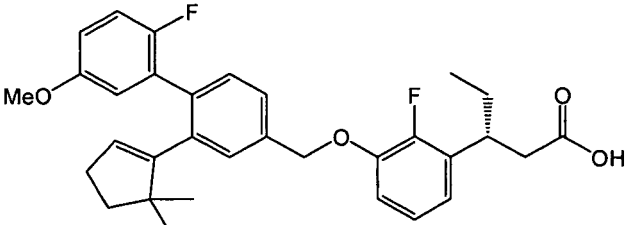
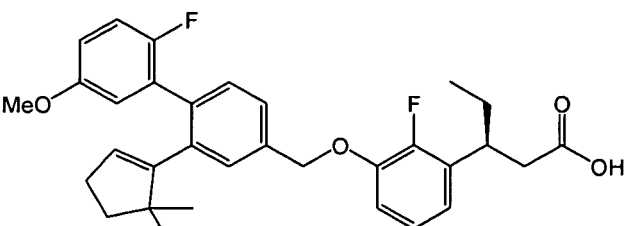
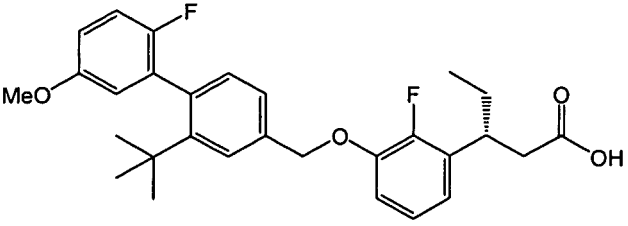
76.1	 または 	+++	++++
76.2	 または 	++	ND
76.3	 または	+++	++++

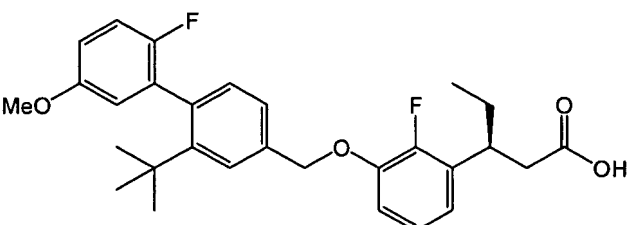
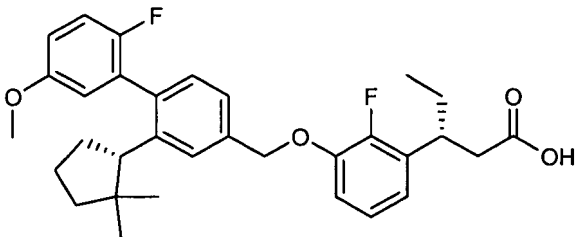
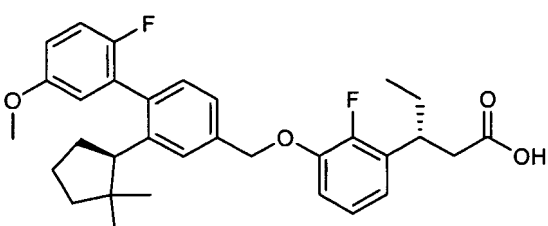
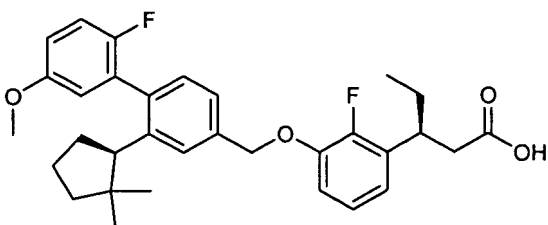
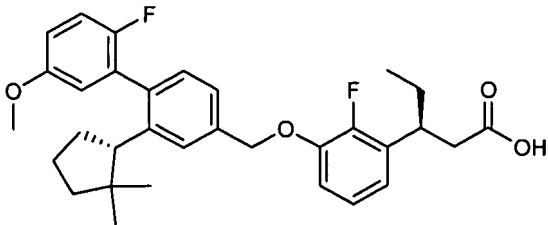
10

20

30

40

	 または  または 			10
77.1	 または 	+++	++++	30
77.2		+++	+++	40

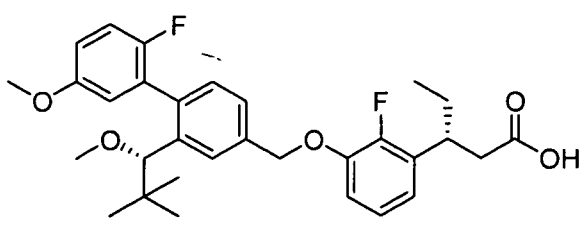
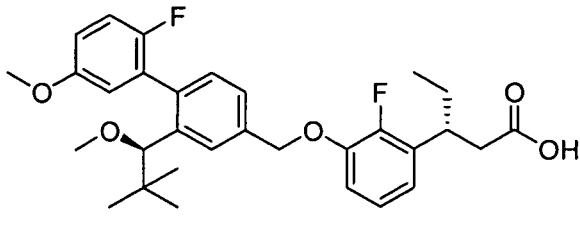
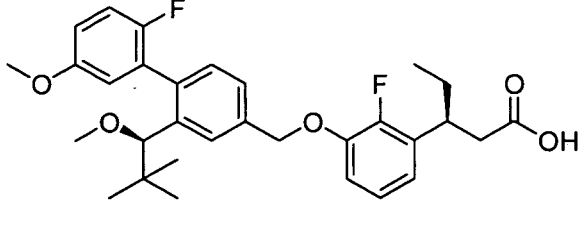
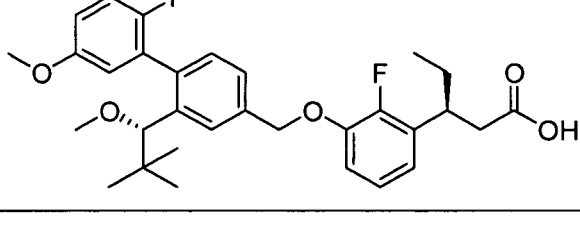
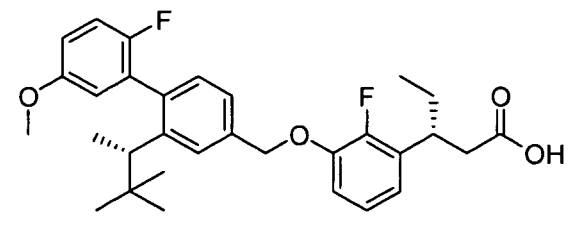
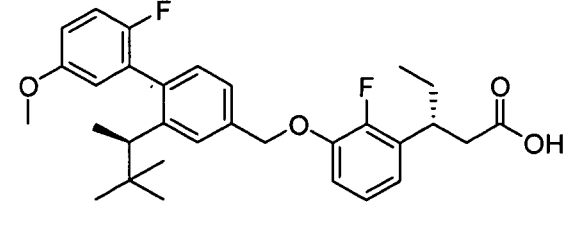
	または 		
77.3	 または  または  または 	+++	+++++

10

20

30

40

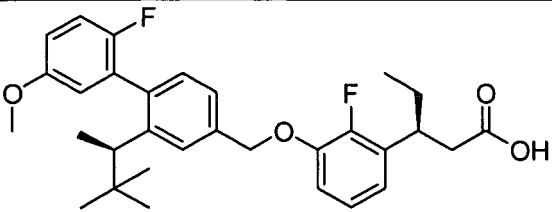
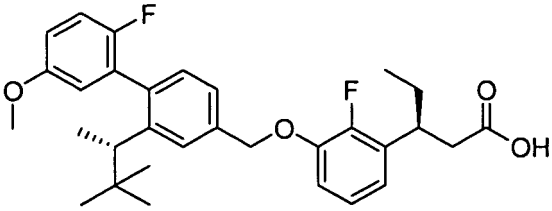
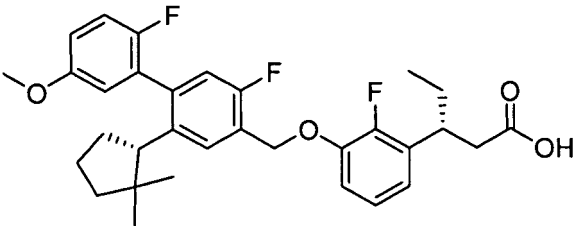
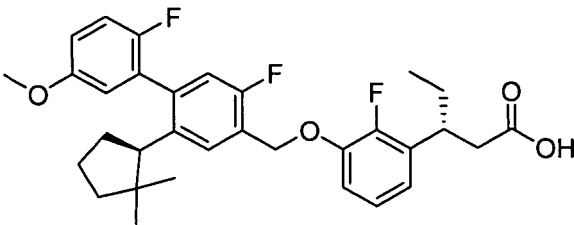
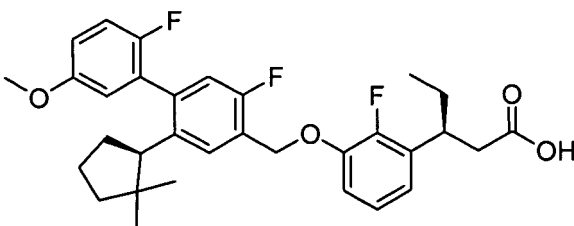
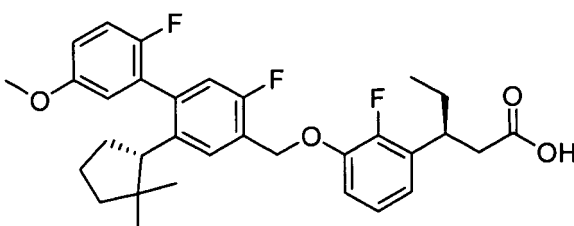
77.4	 または  または  または 	+++	+++++
77.5	 または  または 	+++	+++++

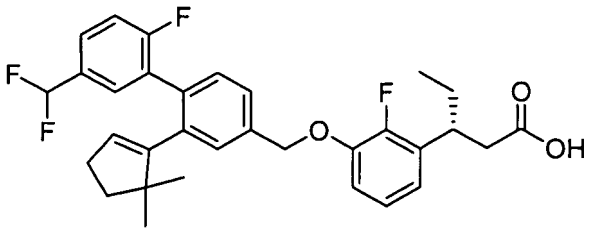
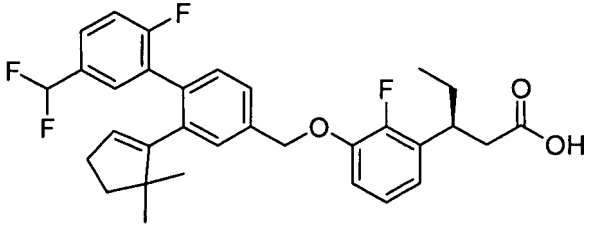
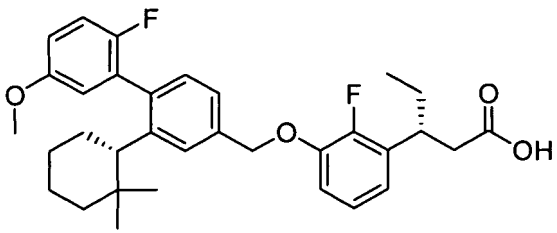
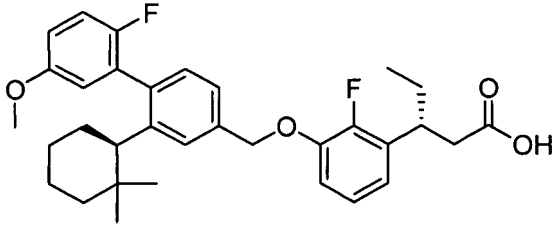
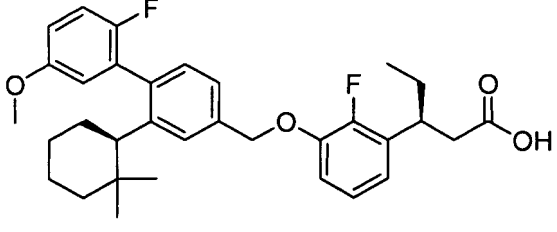
10

20

30

40

	 または 			10
77.6	 または  または  または 	+++	+++++	30
				40

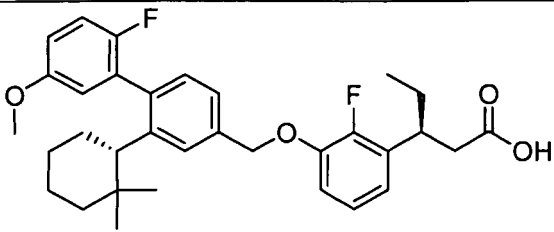
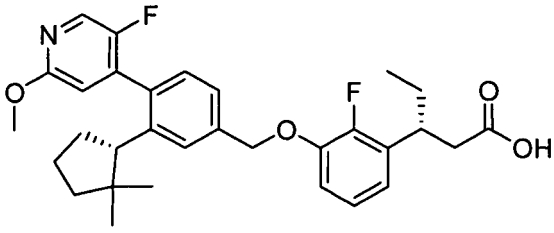
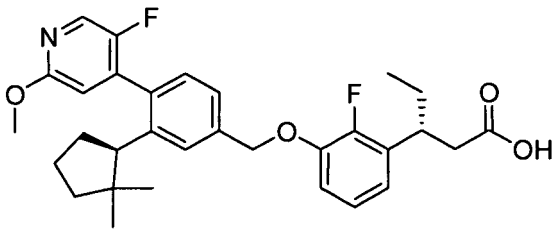
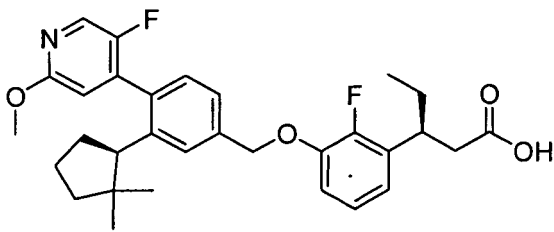
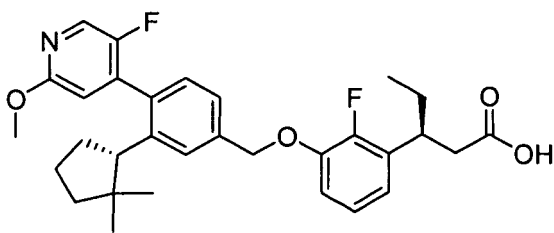
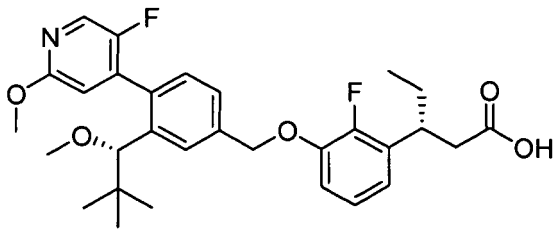
77.7	 または 	++	+++
77.8	 または  または  または	+++	+++++

10

20

30

40

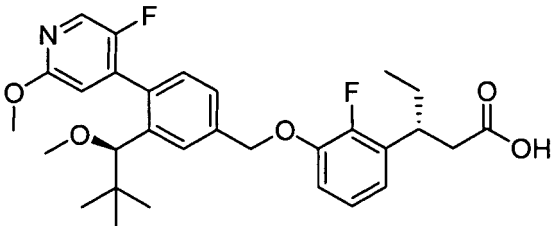
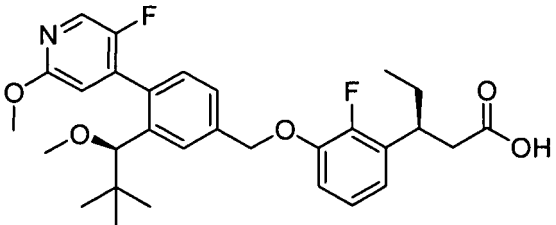
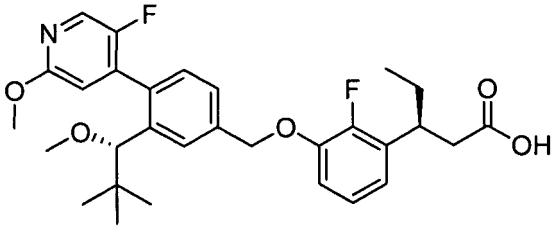
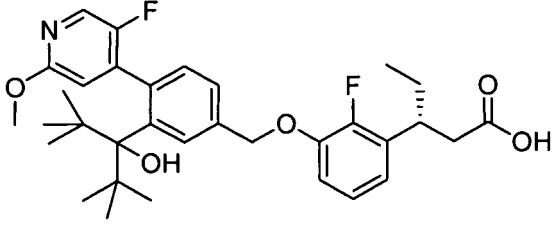
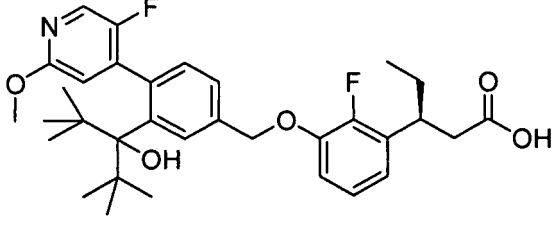
			
77.9	 または  または  または 	+++	+++++
77.10		+++	+++++

10

20

30

40

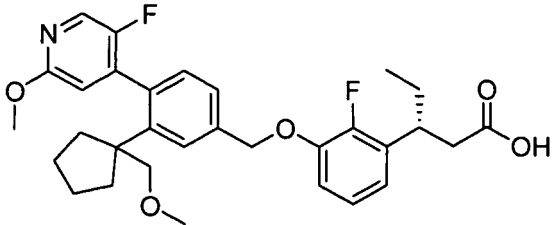
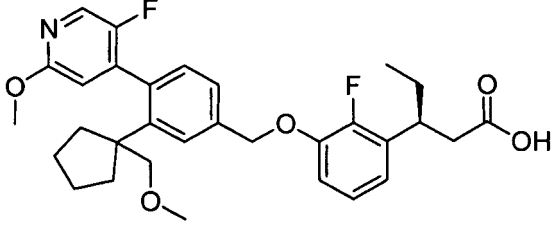
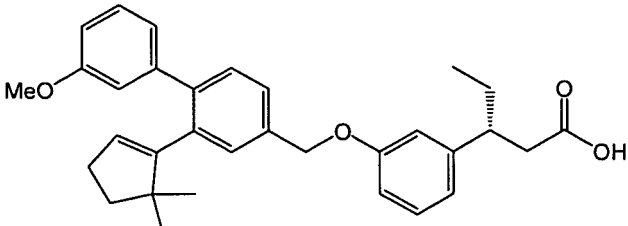
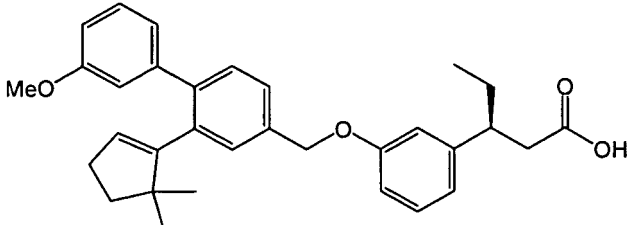
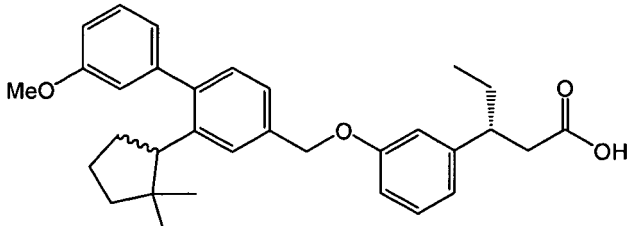
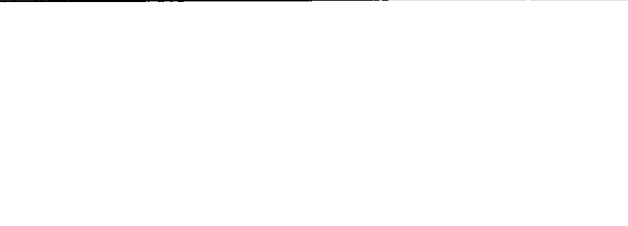
	または  または  または 		
77.11	または  または 	+++	+++++

10

20

30

40

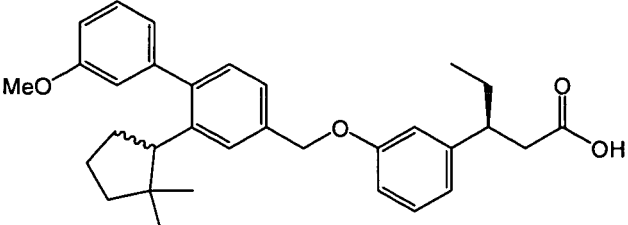
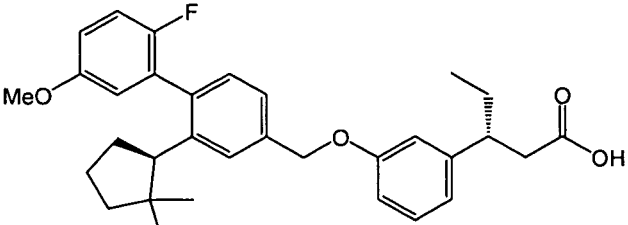
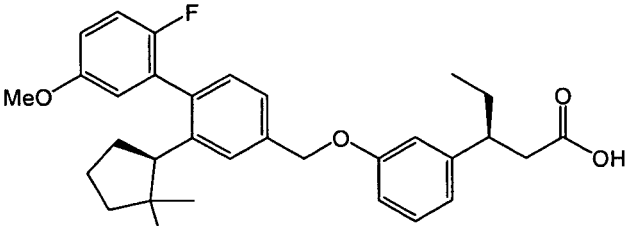
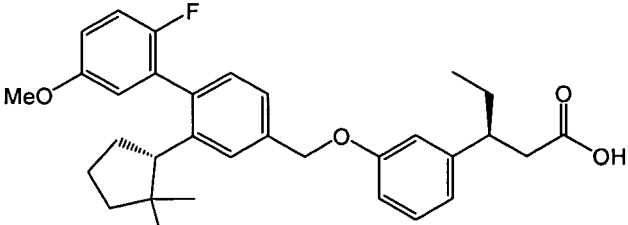
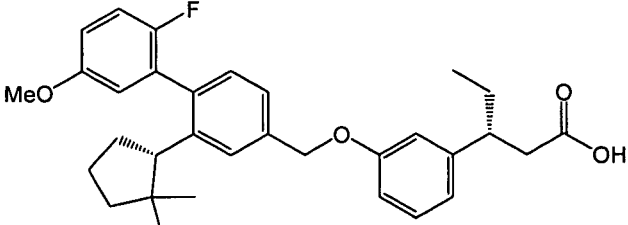
77.12	 または 	++	ND
78.1	 または 	ND	ND
78.2	 または 	ND	ND

10

20

30

40

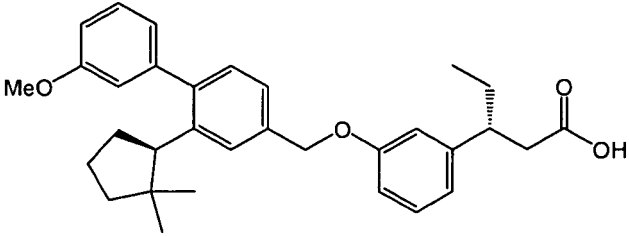
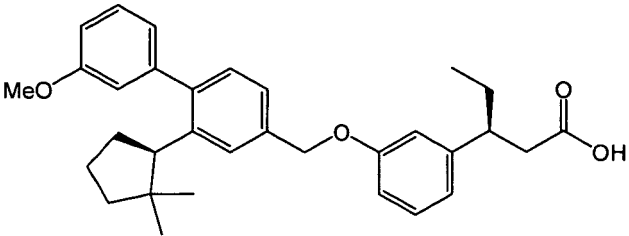
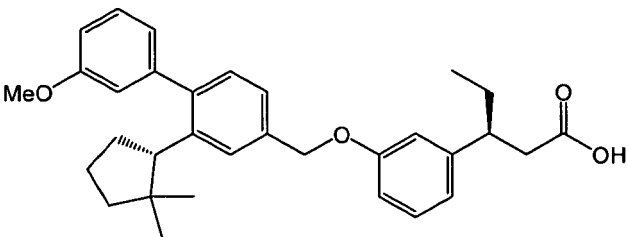
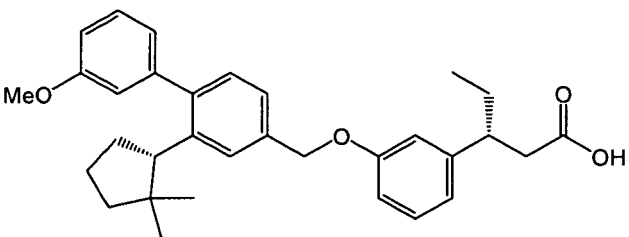
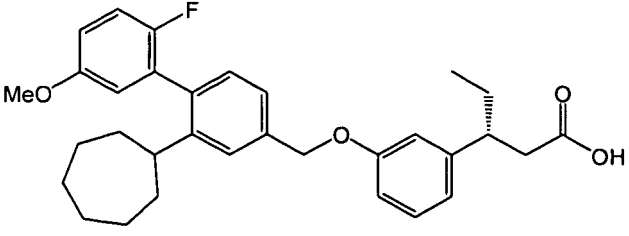
			
78.3	 または  または  または 	+++	ND
78.4	78.3のジアステレオマー	++++	+++++

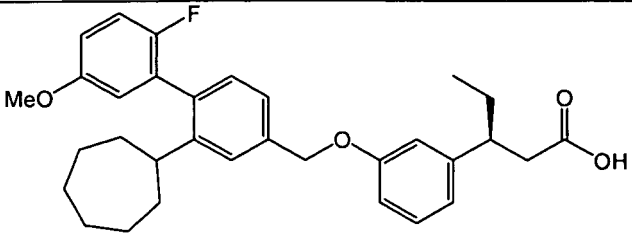
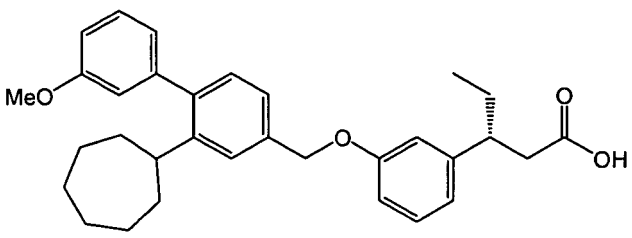
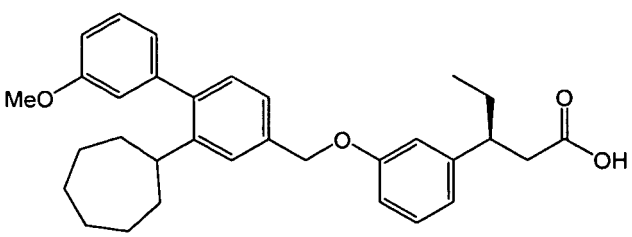
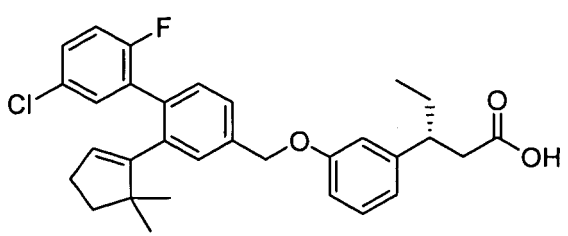
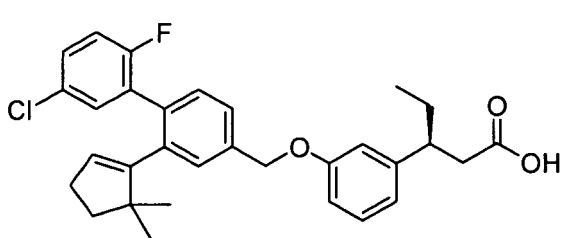
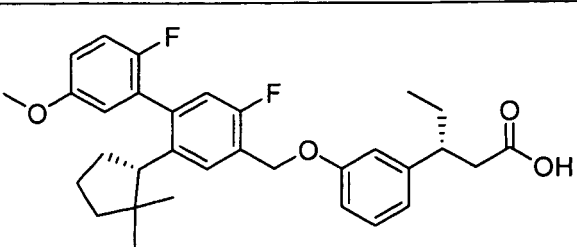
10

20

30

40

78.5	 または  または  または 	+++	ND	10
78.6	78.5 のジアステレオマー	++++	+++++	20
78.7	 または	+++	++++	40

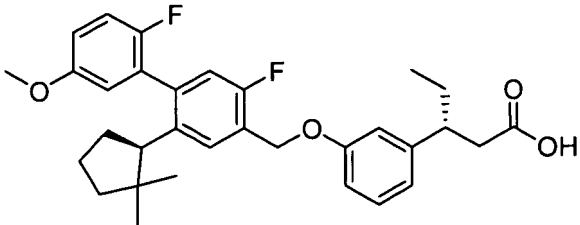
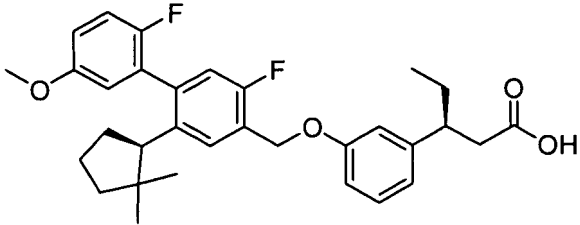
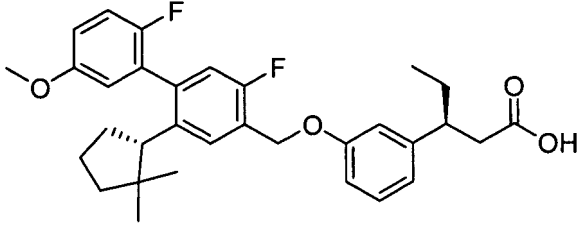
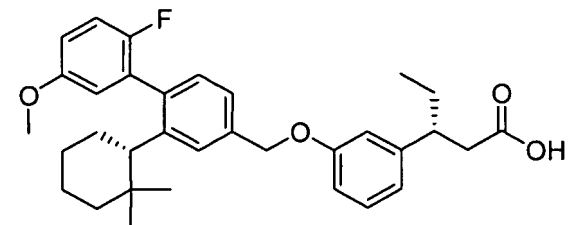
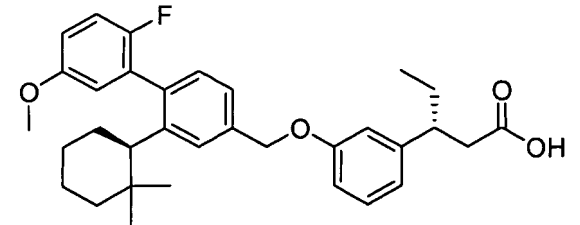
			
78.8	 または 	+++	++++
78.9	 または 	+++	++++
78.10	 または	+++	+++++

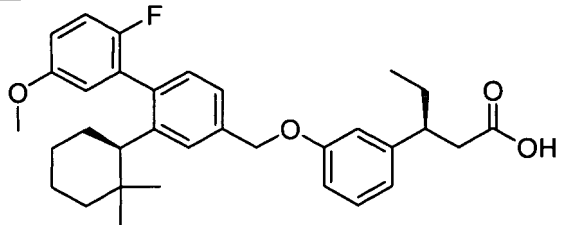
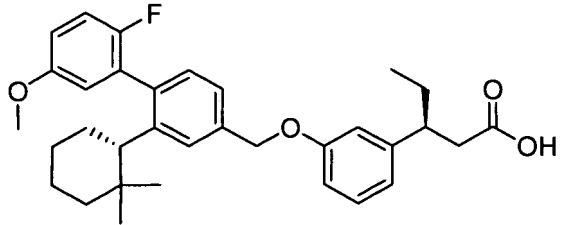
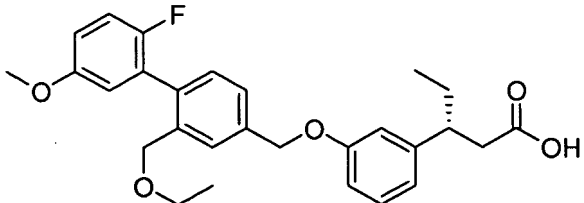
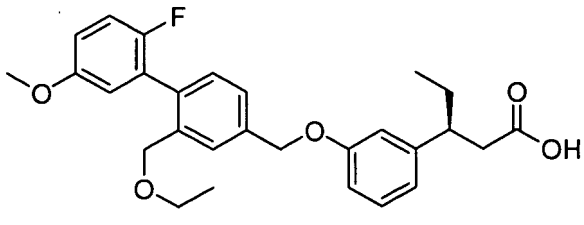
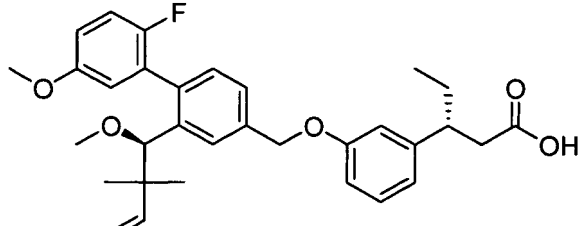
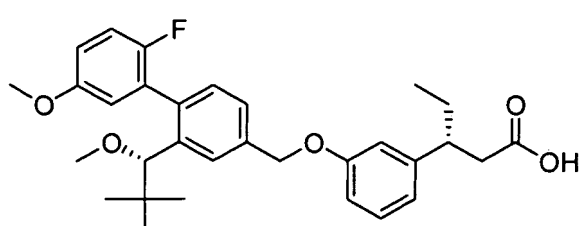
10

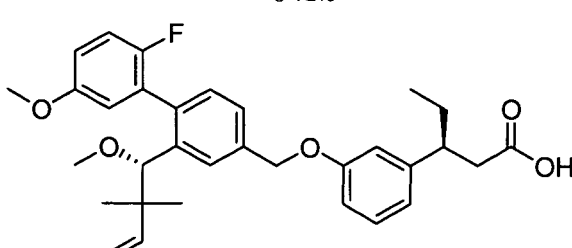
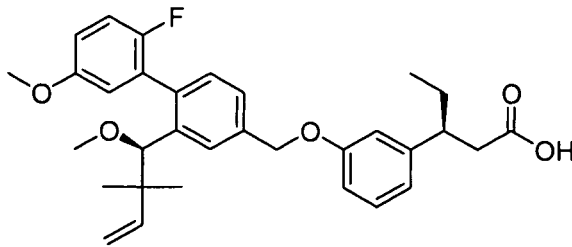
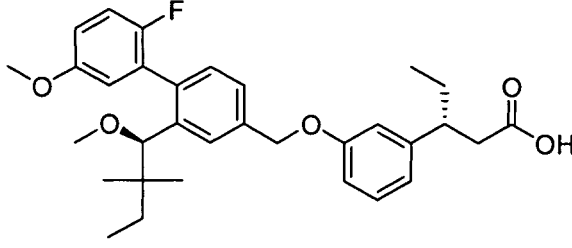
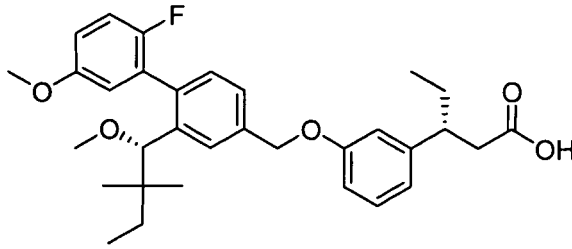
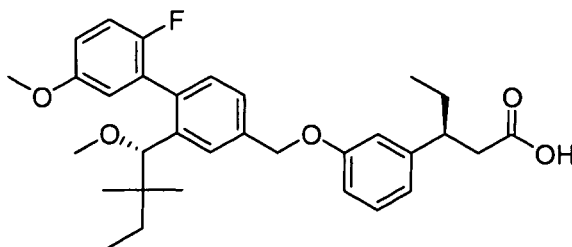
20

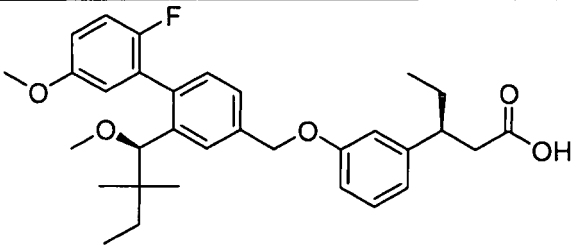
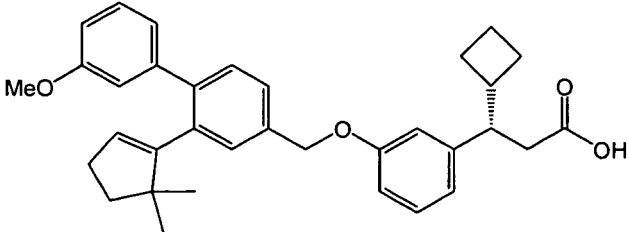
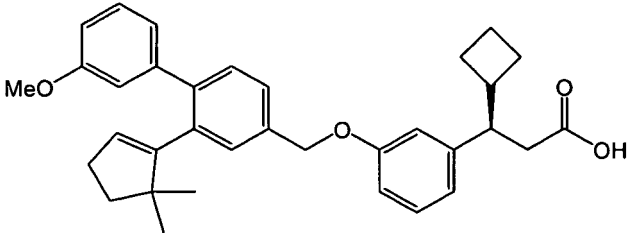
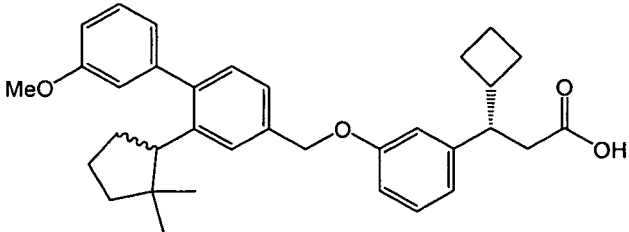
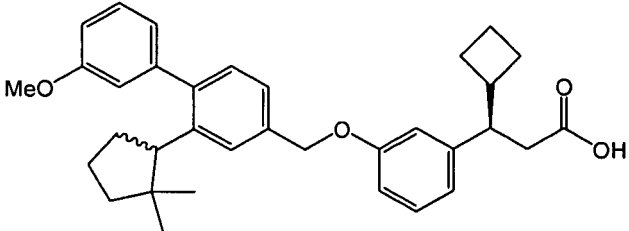
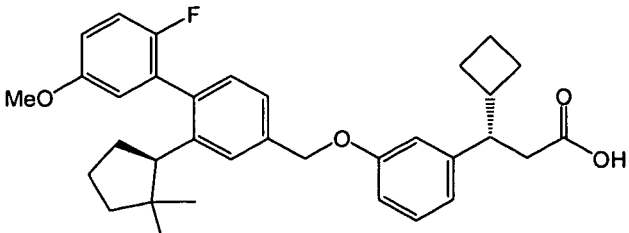
30

40

	 または  または 			10
78.11	 または  または	++++	+++++	30

	 または 			10
78.12	 または 	++	ND	20
78.13	 または 	++	ND	30 40

	または  または 			10
78.14	 または  または  または	++++	+++++	20 30 40

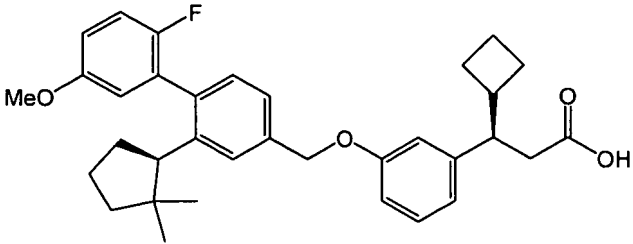
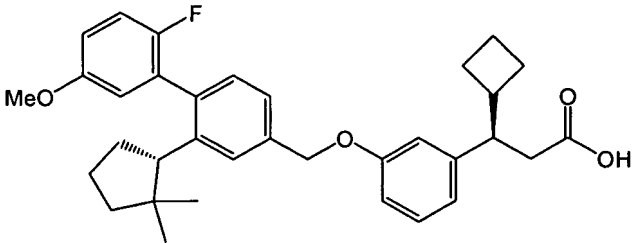
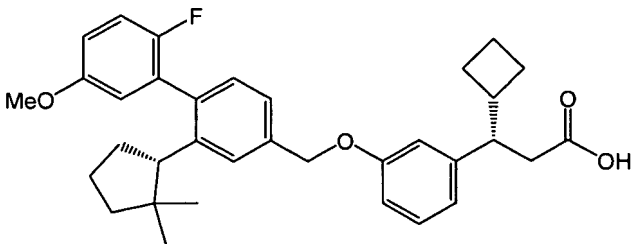
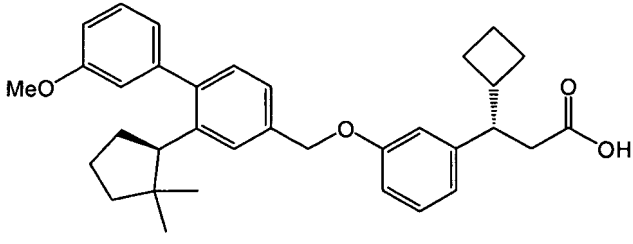
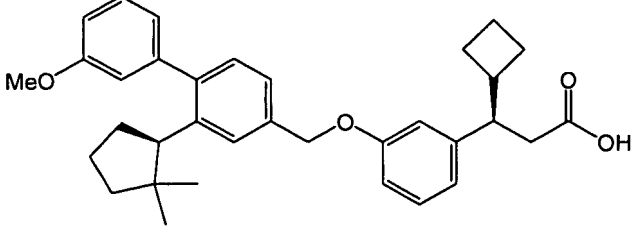
			
79.1	 または 	ND	ND
79.2	 または 	ND	ND
79.3		+++	++++

10

20

30

40

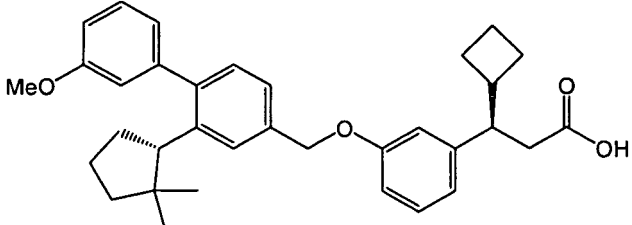
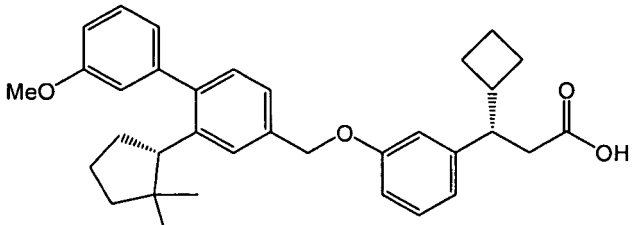
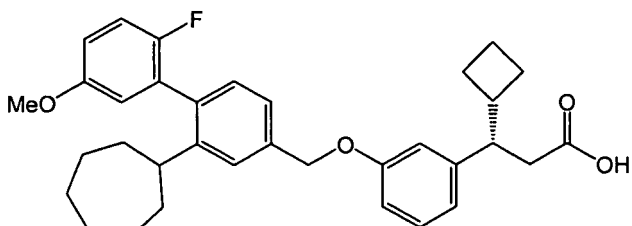
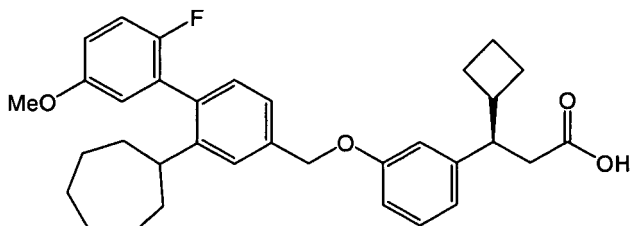
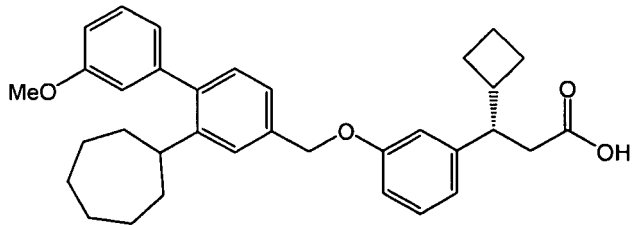
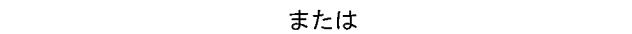
	または  または  または 			
79.4	79. 3 のジアステレオマー	++++	+++++	
79.5	または  または  または	+++	ND	

10

20

30

40

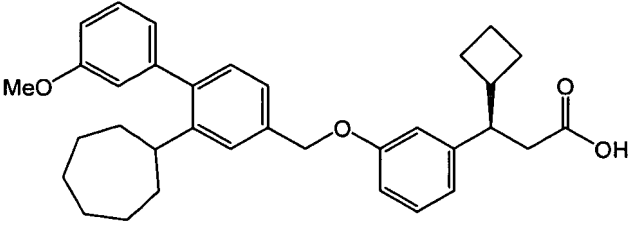
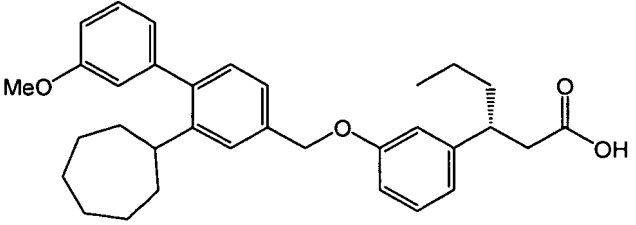
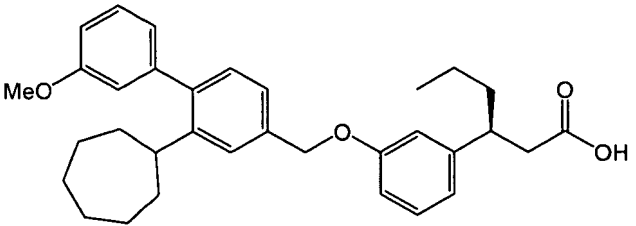
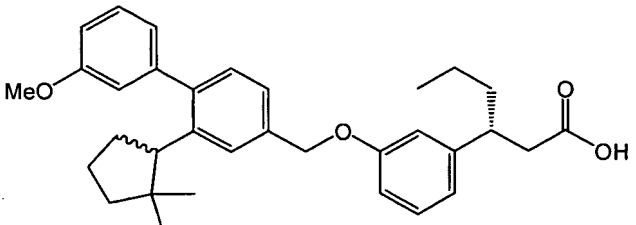
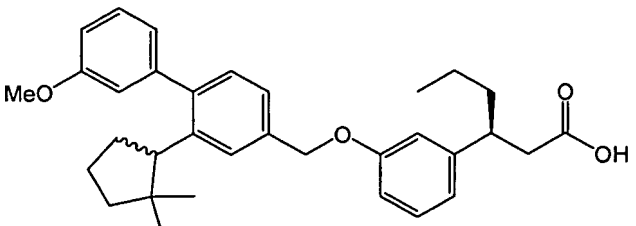
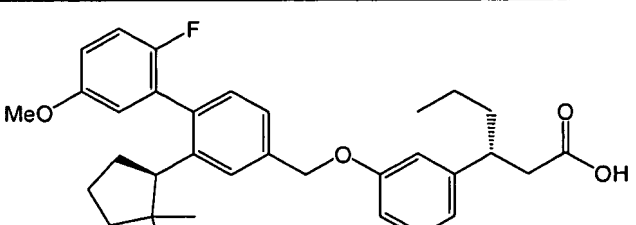
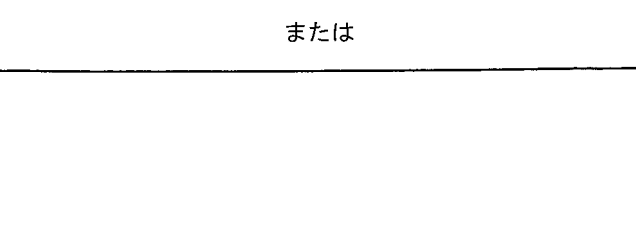
	 または 		
79.6	79.5のジアステレオマー	+++	++++
79.7	 または 	+++	++++
79.8	 または 	+++	++++

10

20

30

40

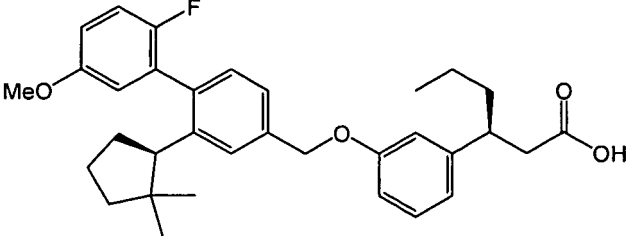
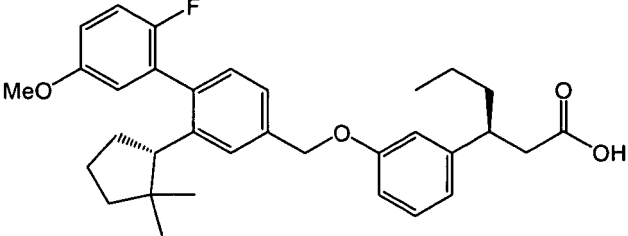
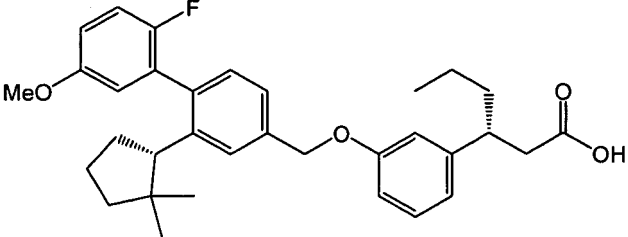
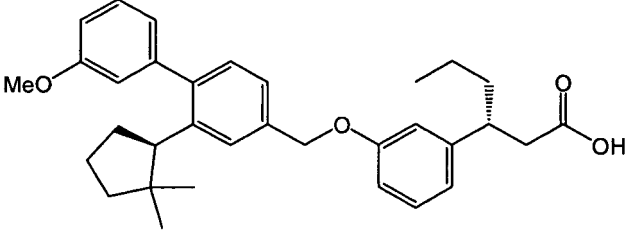
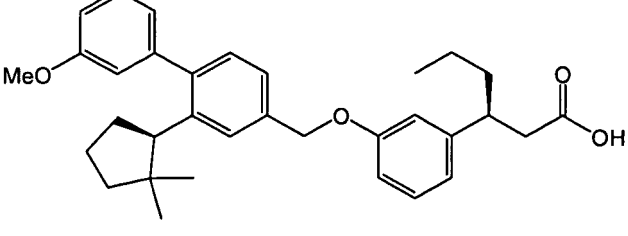
			
80.1	 または 	+++	ND
80.2	 または 	ND	ND
80.3	 または 	+++	ND

10

20

30

40

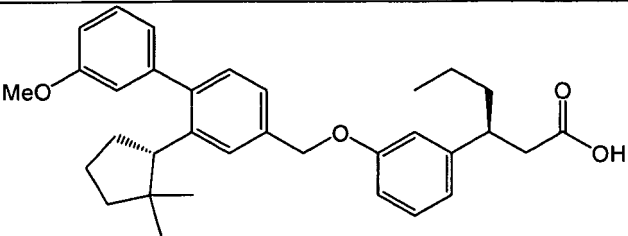
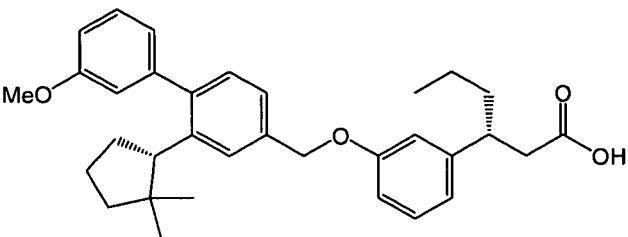
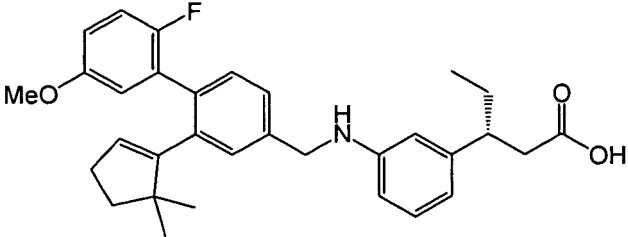
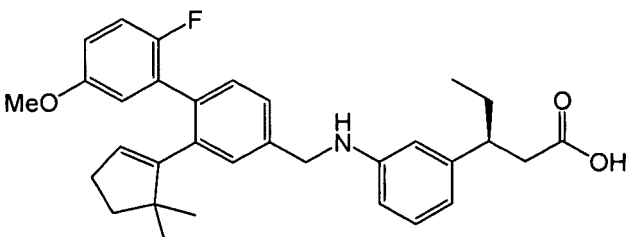
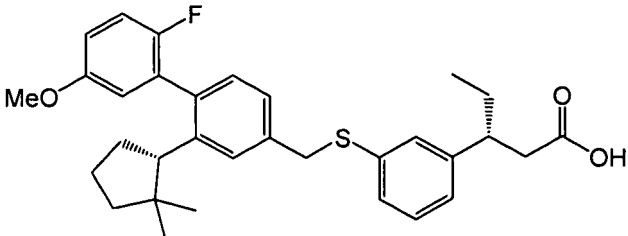
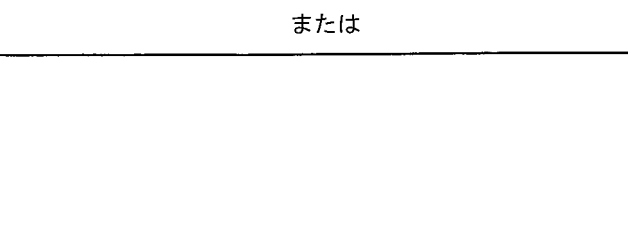
	 または  または 		
80.4	80.3のジアステレオマー	+++	+++++
80.5	 または  または	+++	ND

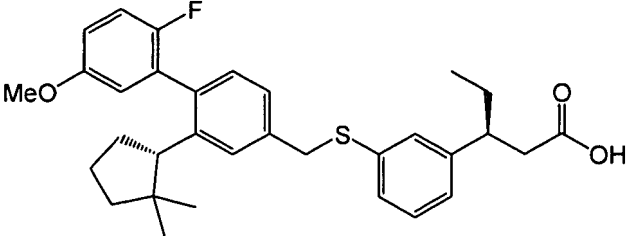
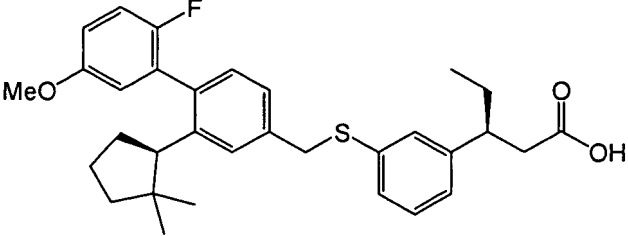
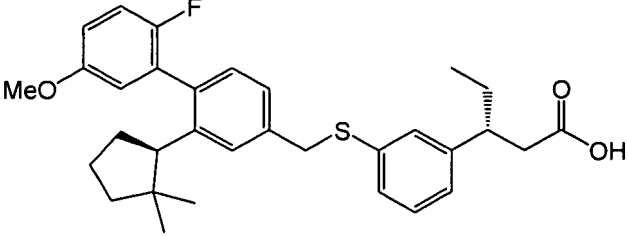
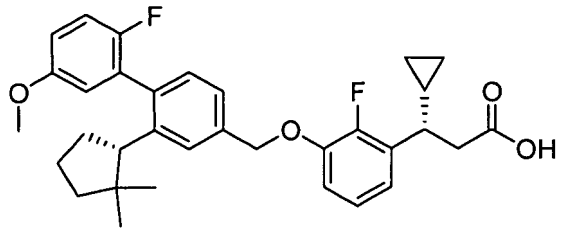
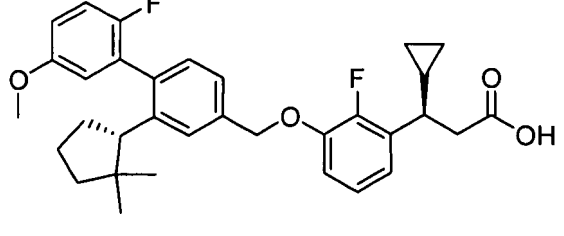
10

20

30

40

	 または 			10
80.6	80.5のジアステレオマー	+++	+++++	
81	 または 	+++	+	20
82	 または 	+++	++	40

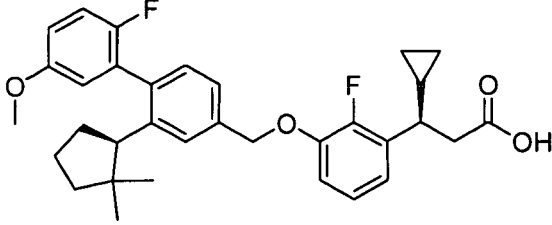
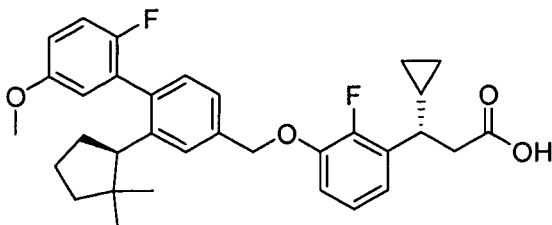
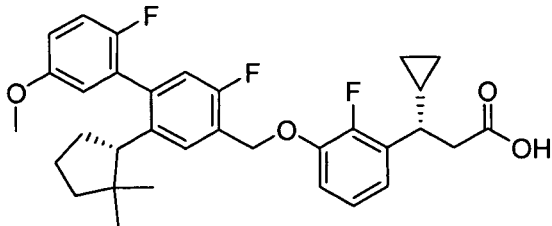
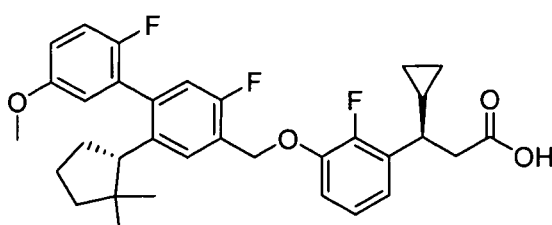
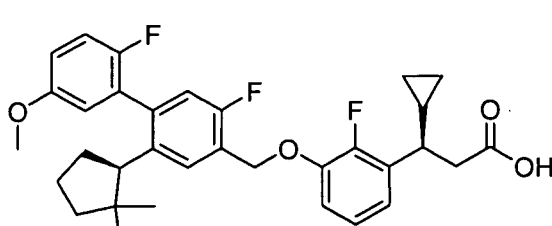
	 または  または 		
83.1	 または  または	++++	+++++

10

20

30

40

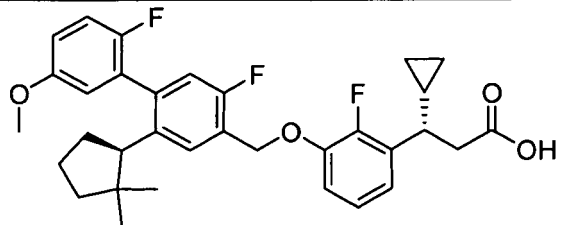
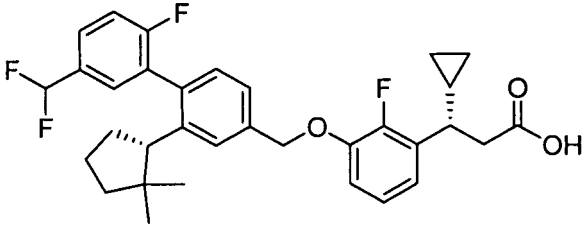
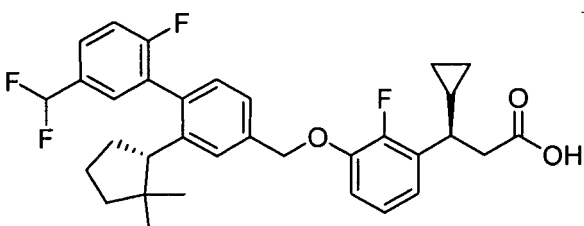
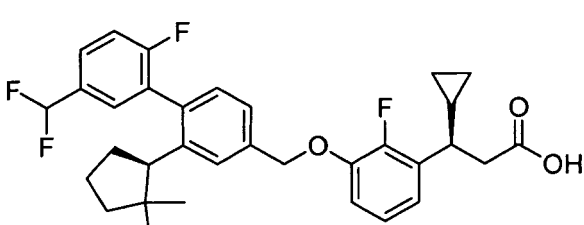
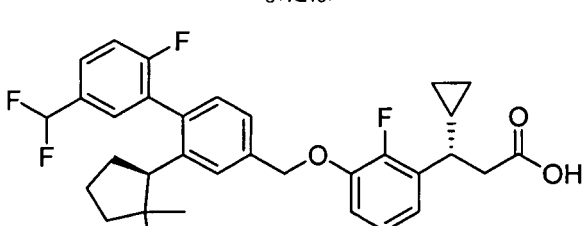
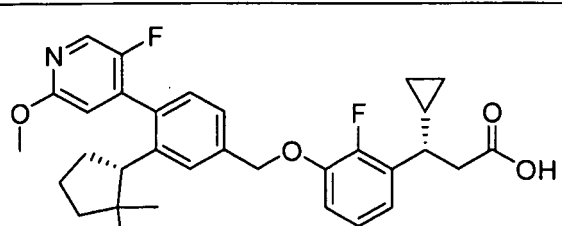
	 または 		
83.2	 または  または  または	++++	+++++

10

20

30

40

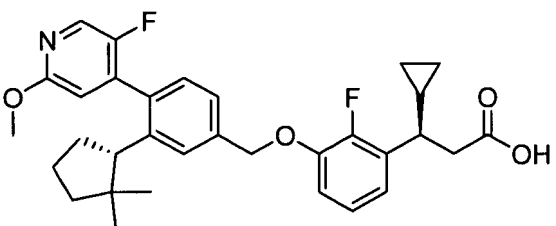
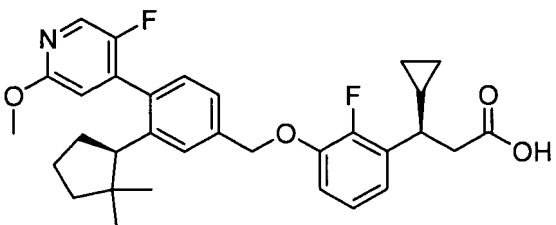
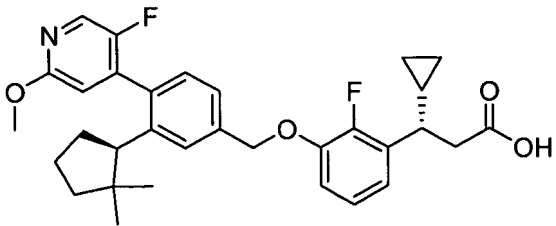
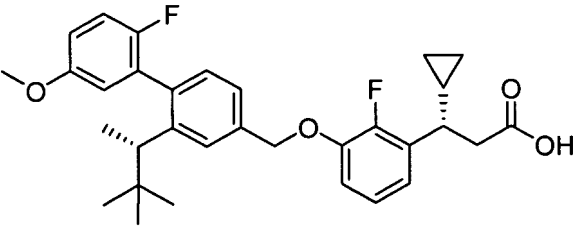
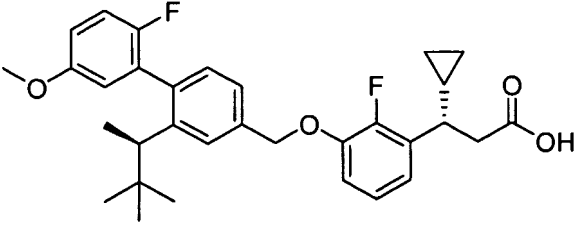
			
83.3	 または  または  または 	+++	++++
83.4		++++	+++++

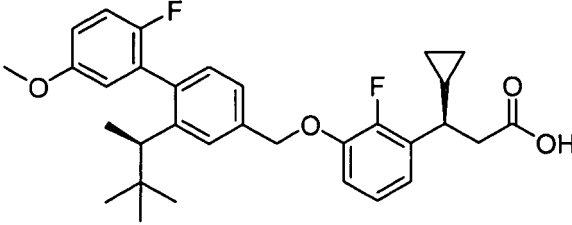
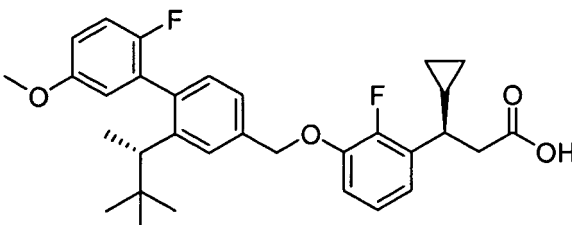
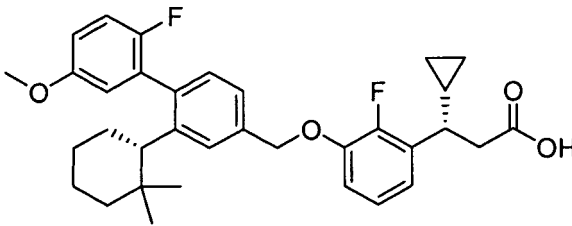
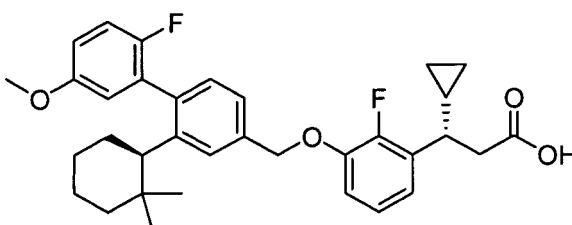
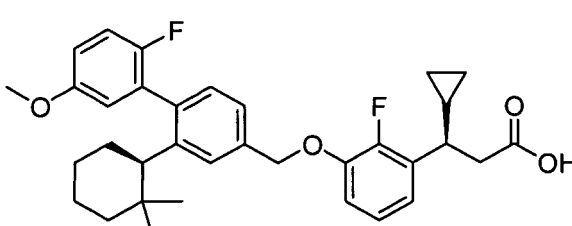
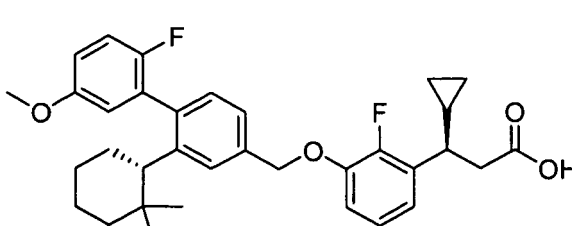
10

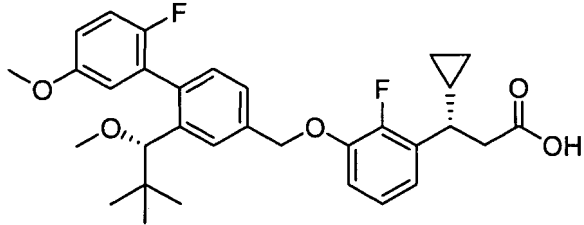
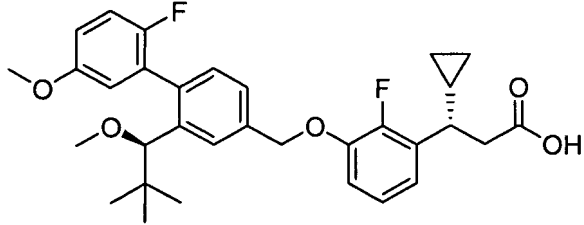
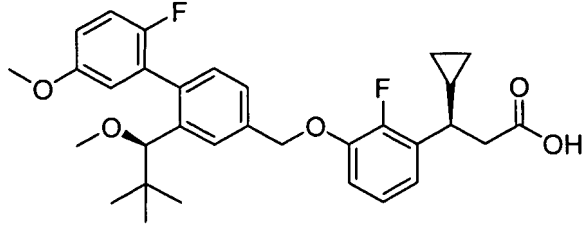
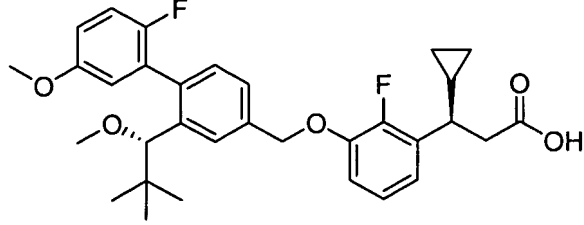
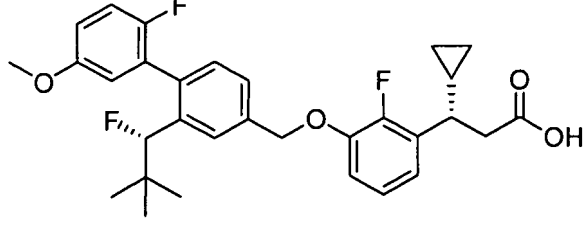
20

30

40

	または  または  または 			10
83.5	8 3 . 4 のジアステレオマー	+++	++++	20
83.6	 または  または	+++	+++++	30
				40

	 または 			10
83.7	 または  または  または 	+++	+++++	30
				40

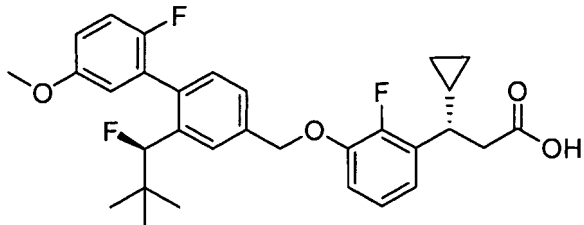
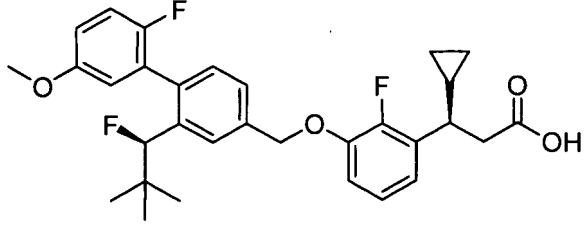
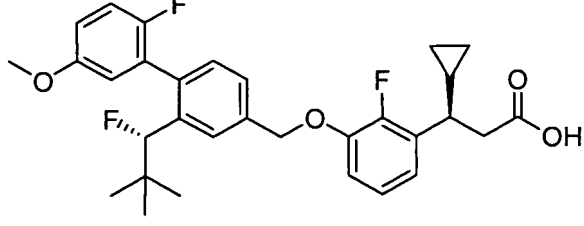
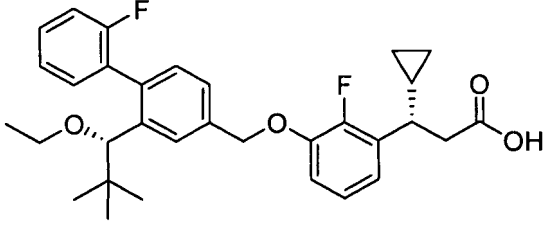
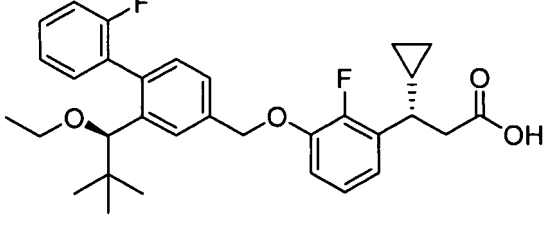
83.8	 または  または  または 	+++	+++++
83.9	 または	+++	+++++

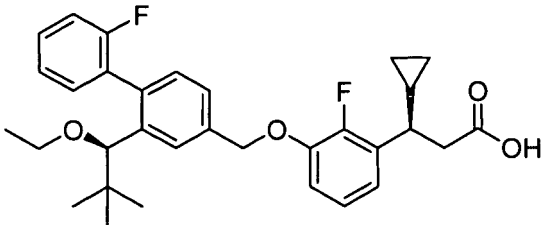
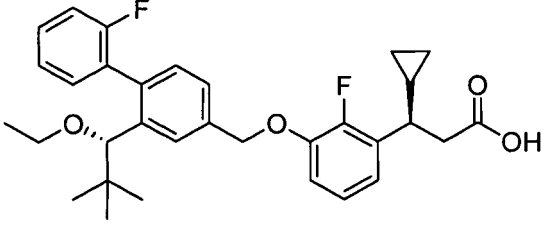
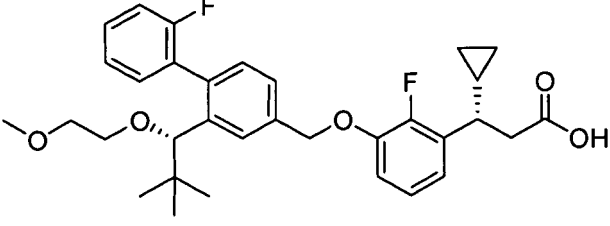
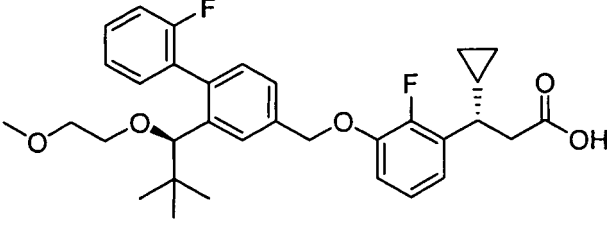
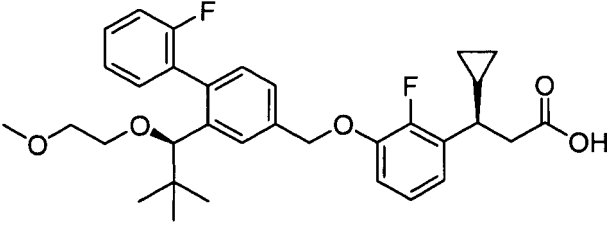
10

20

30

40

	 または  または 			10
83.10	 または  または	+++	++++	30

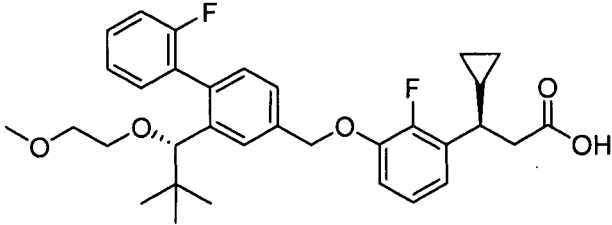
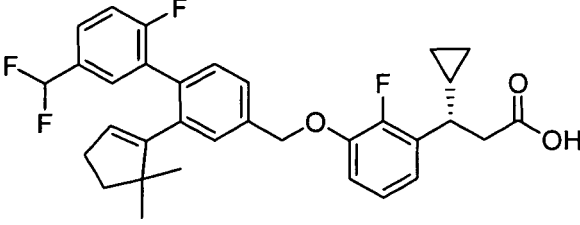
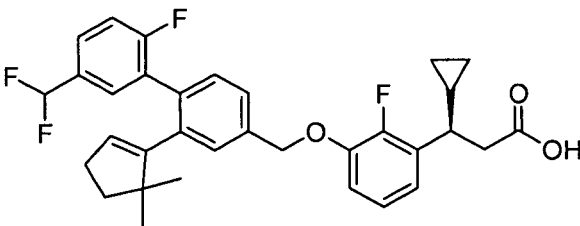
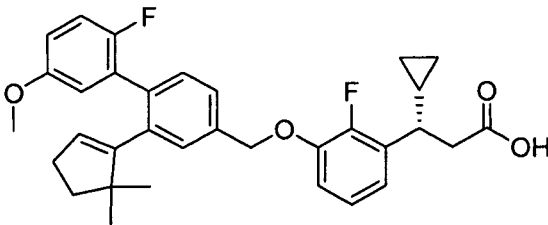
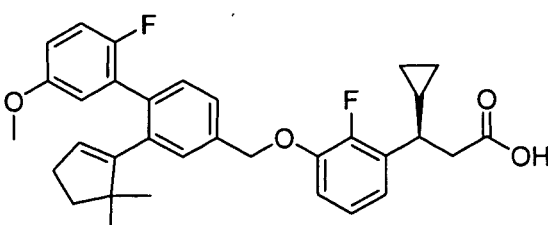
	 または 		
83.11	 または  または  または	+++	++++

10

20

30

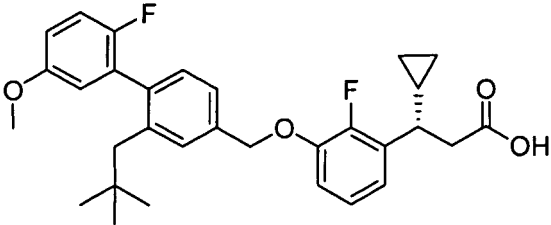
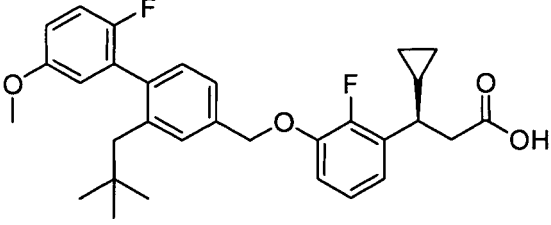
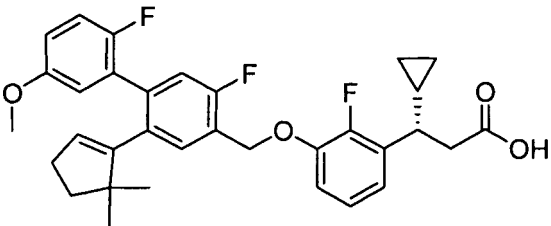
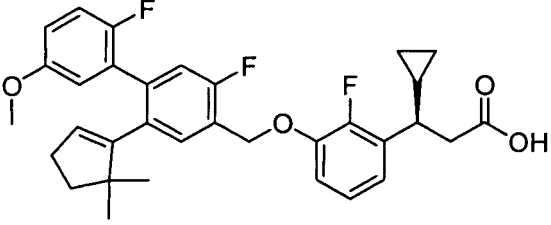
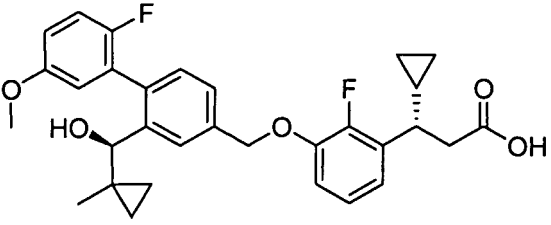
40

			
83.12	 または 	+++	++++
83.13	8 3 . 3 のジアステレオマー	++	ND
83.14	 または 	+++	+++++

10

20

30

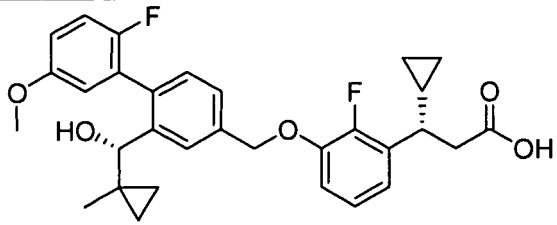
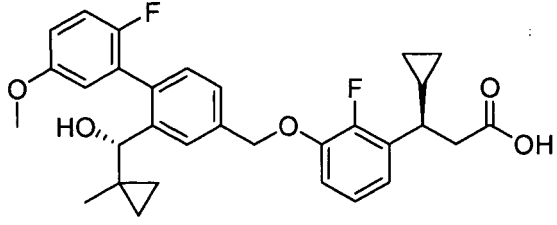
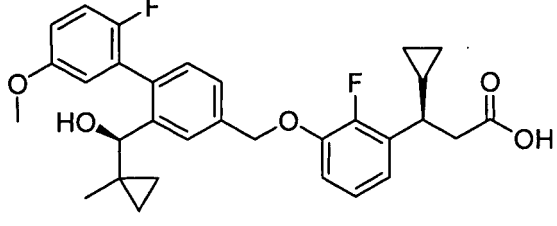
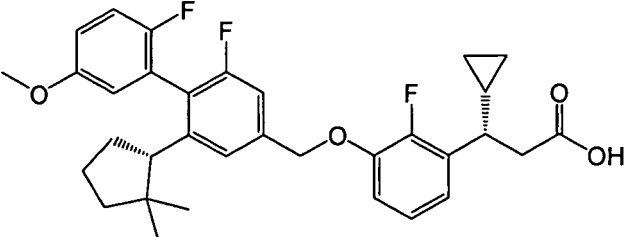
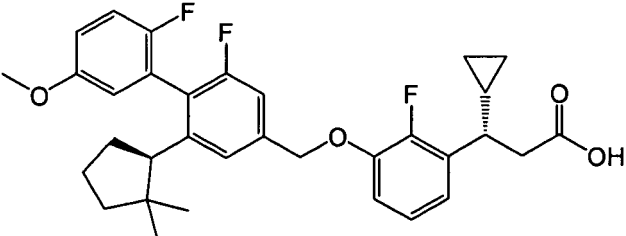
83.15	 または 	+++	+++++
83.16	 または 	+++	++++
83.17	83.1のジアステレオマー	+++	ND
83.18	 または	++	ND

10

20

30

40

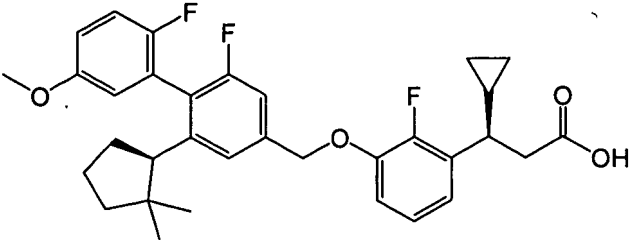
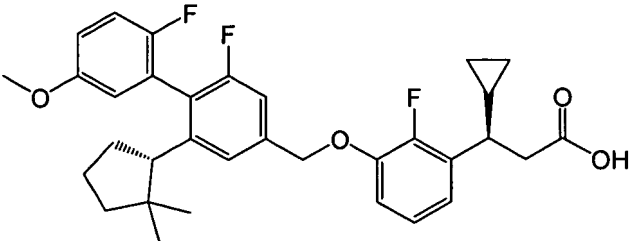
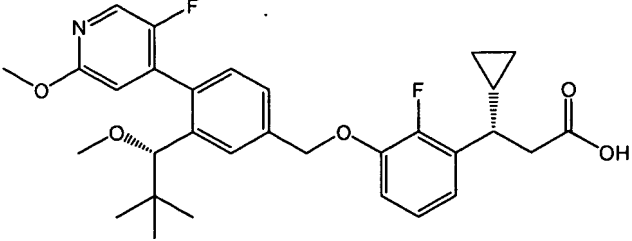
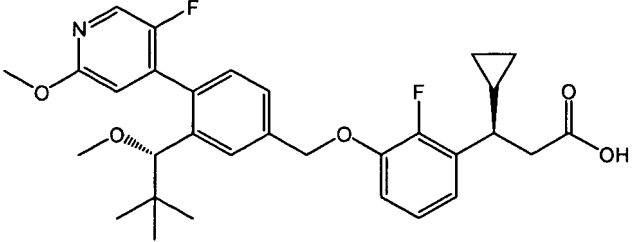
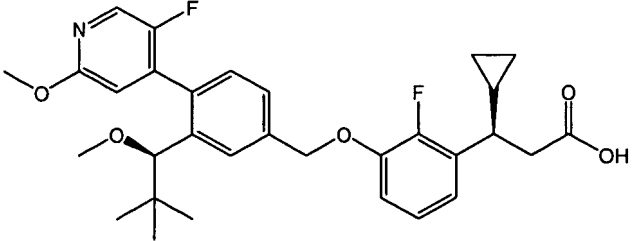
	 または  または 		
83.19	83. 18のジアステレオマー	++	ND
83.20	 または  または	+++	+++++

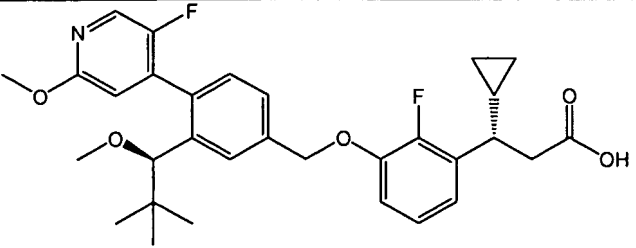
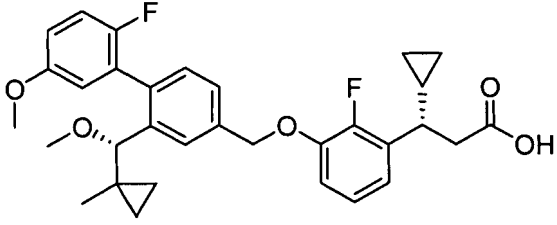
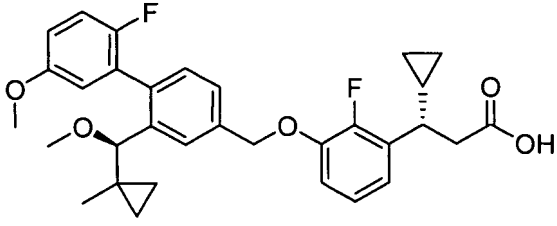
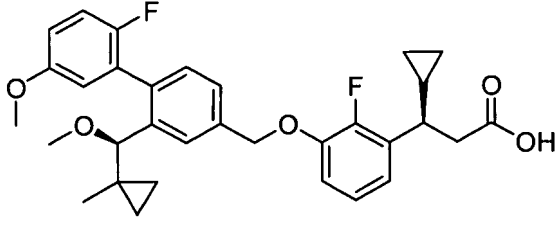
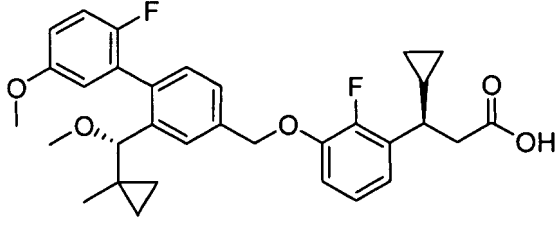
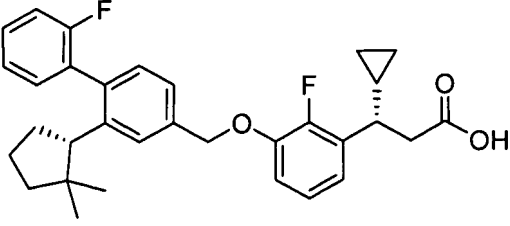
10

20

30

40

	 または 			10
83.21	 または  または  または	++++	+++++	20 30 40

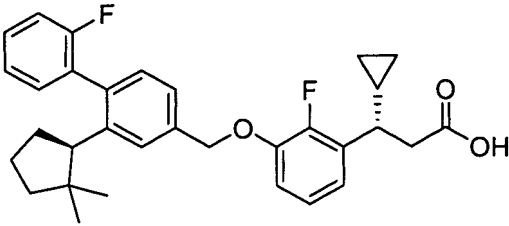
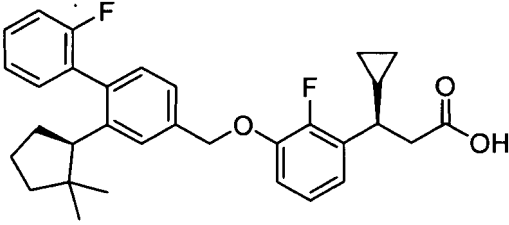
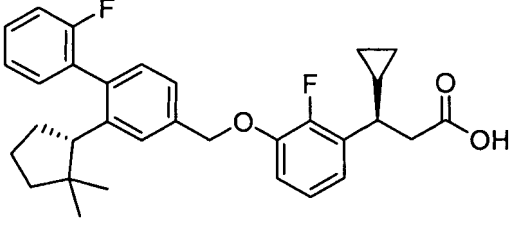
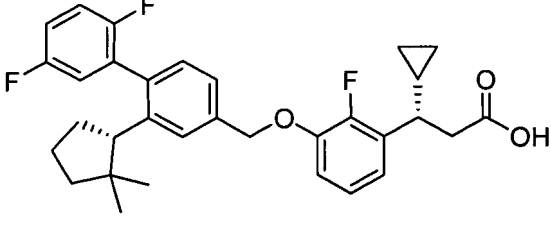
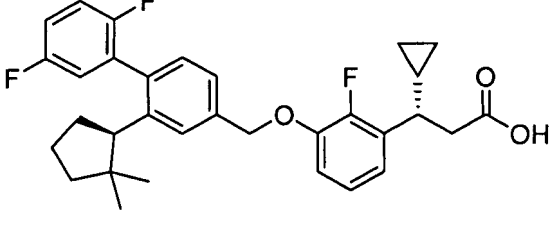
			
83.22	 または  または  または 	++++	+++++
83.23		+++	ND

10

20

30

40

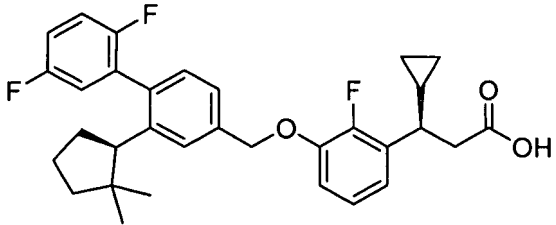
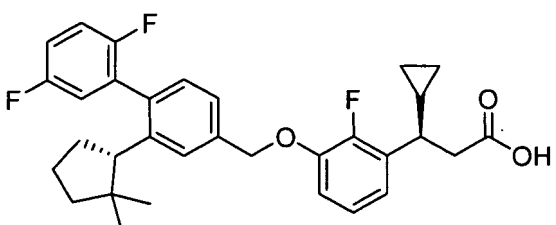
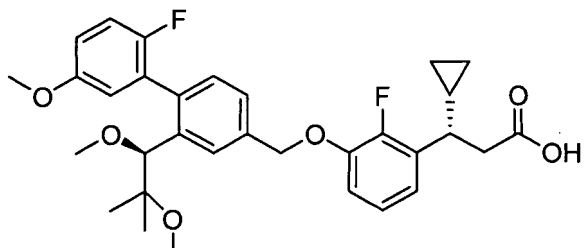
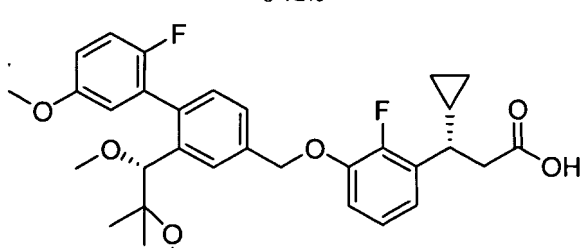
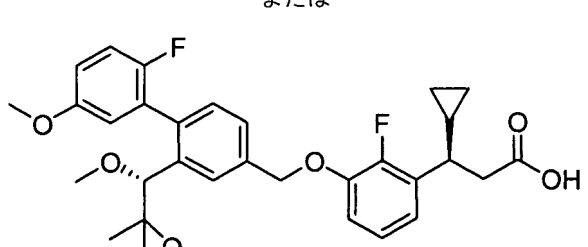
	または  または  または 		
83.24	83.20のジアステレオマー	+++	++++
83.25	または  または  または	+++	++++

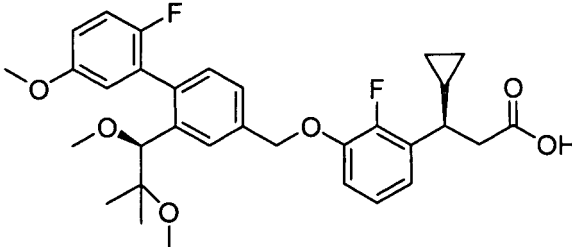
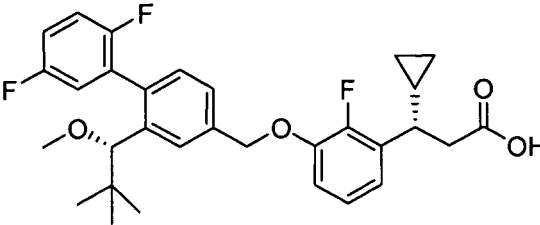
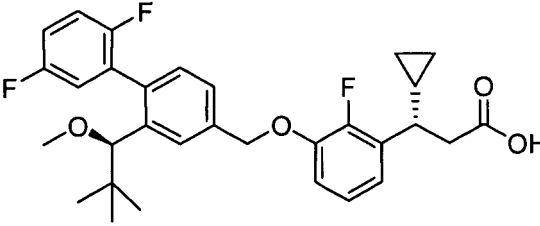
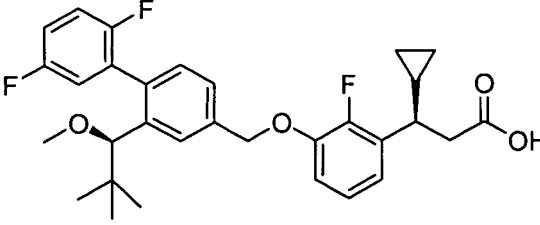
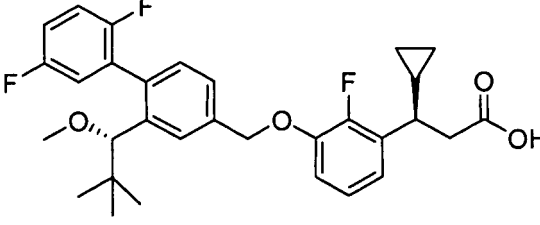
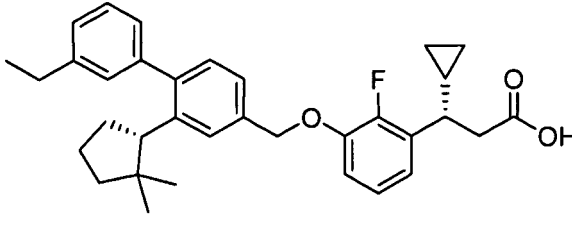
10

20

30

40

	 または 			10
83.26	 または  または  または	+++	++++	30
	または			40

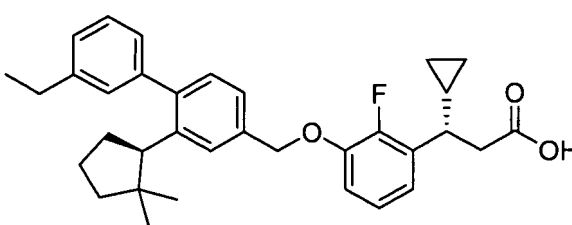
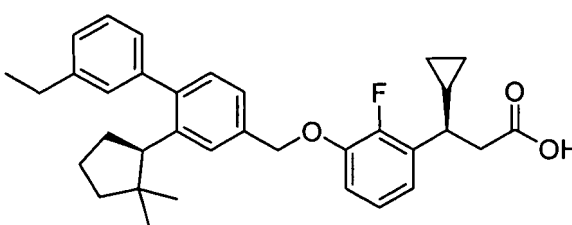
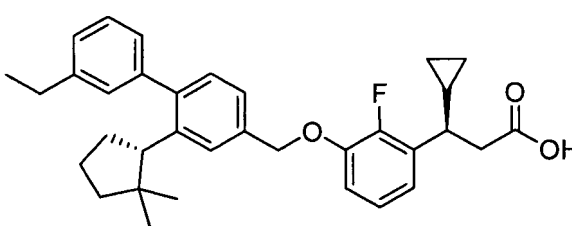
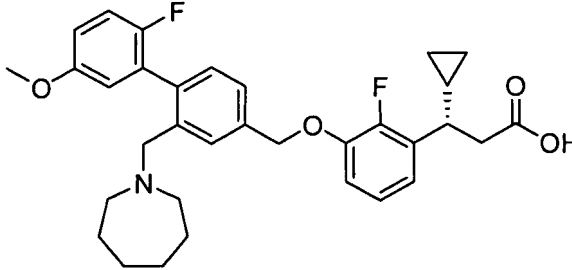
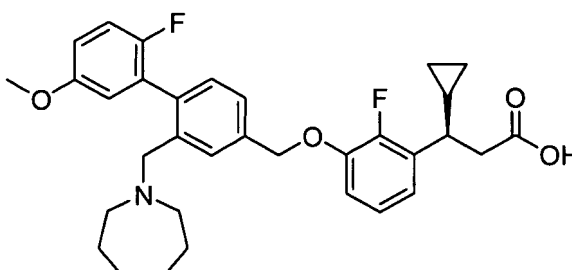
			
83.27	 または  または  または 	+++	++++
83.28		+++	++++

10

20

30

40

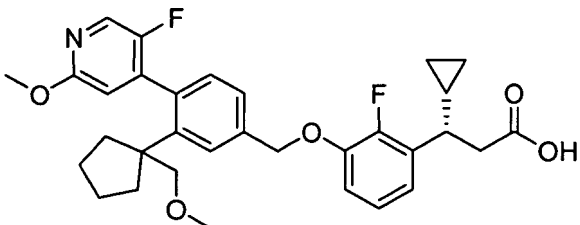
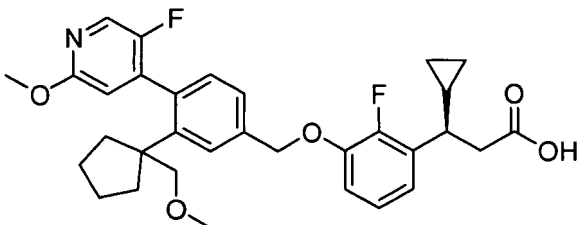
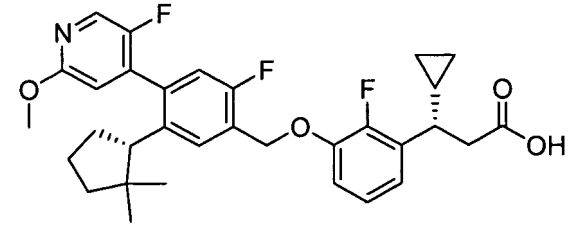
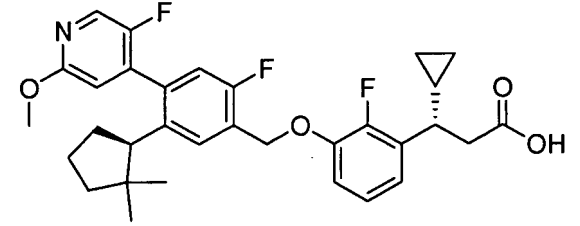
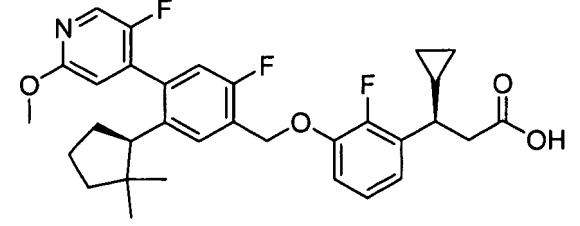
	または  または  または 		
83.29	 または 	++	+++

10

20

30

40

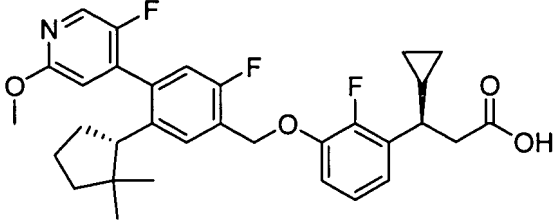
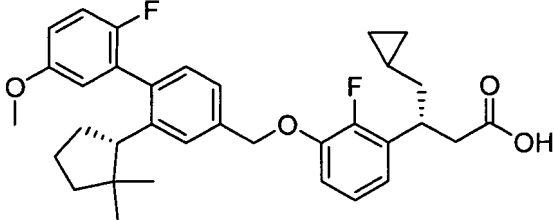
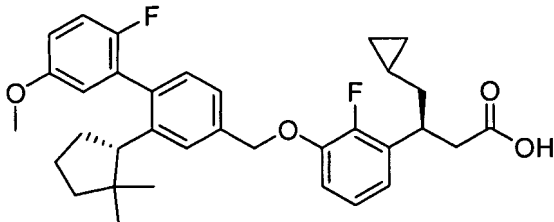
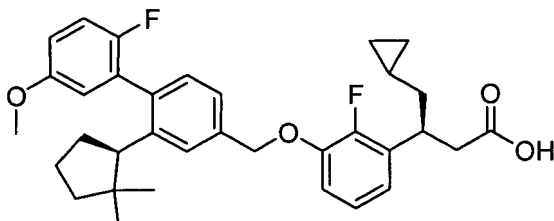
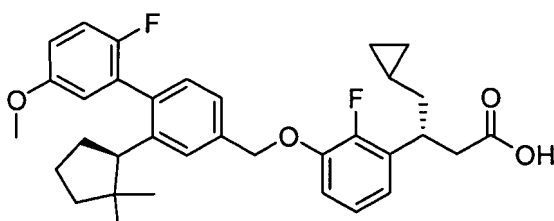
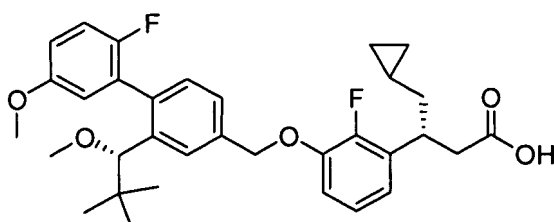
83.30	 または 	++	ND
83.31	8 3 . 2 2 のジアステレオマー	++	ND
83.32	8 3 . 2 1 のジアステレオマー	++	ND
83.33	8 3 . 2 6 のジアステレオマー	++	ND
83.34	 または  または  または	++++	+++++

10

20

30

40

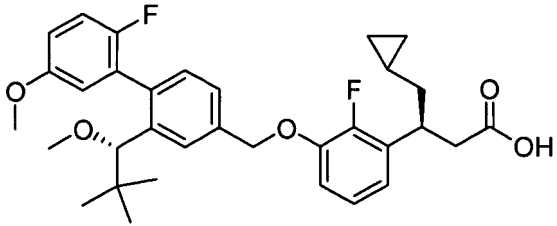
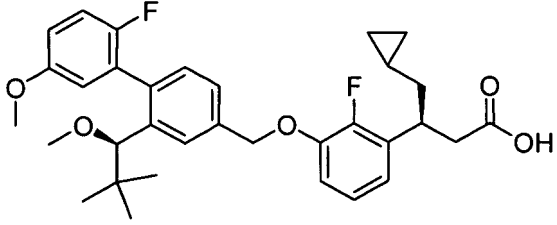
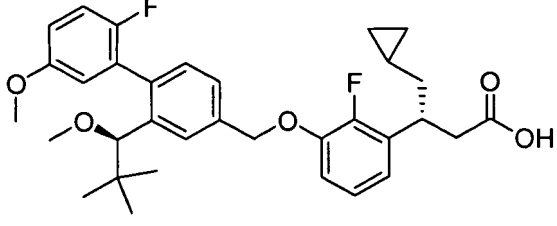
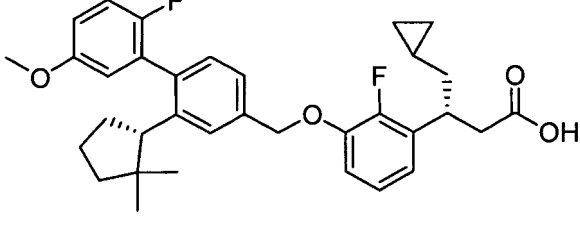
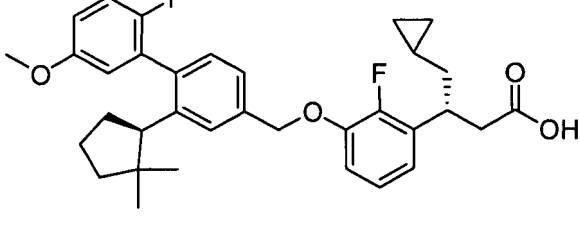
			
84.1	 または  または  または 	+++	+++++
84.2		+++	+++++

10

20

30

40

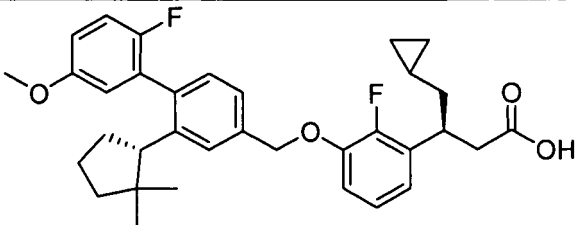
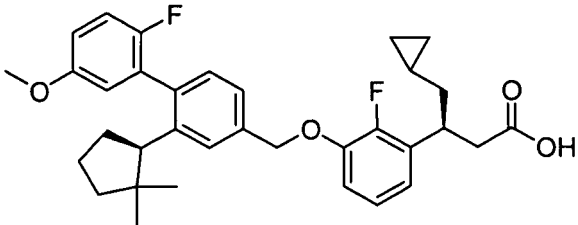
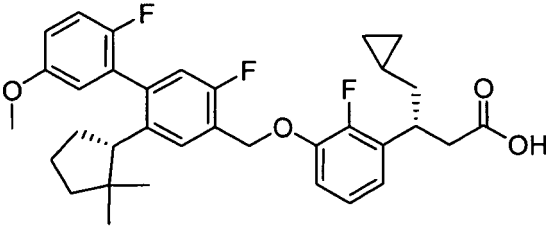
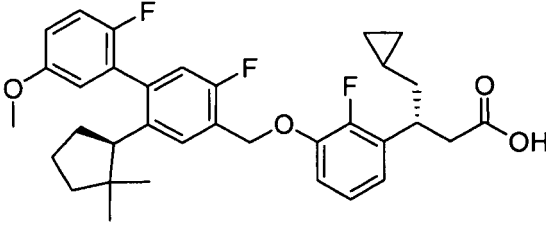
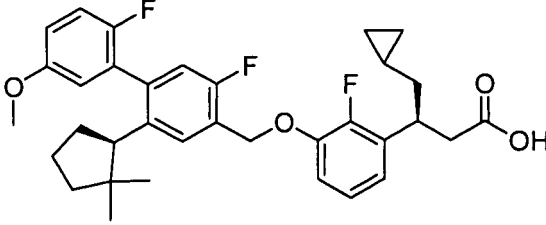
	または  または  または 		
84.3	 または  または	+++	+++++

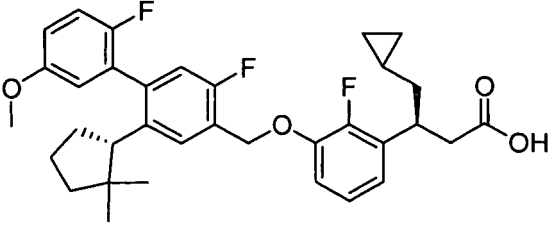
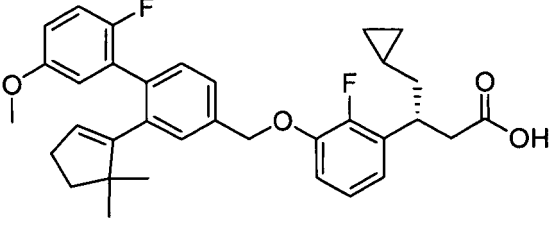
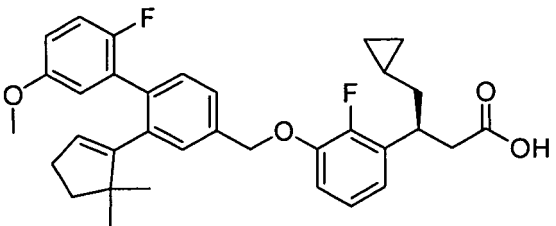
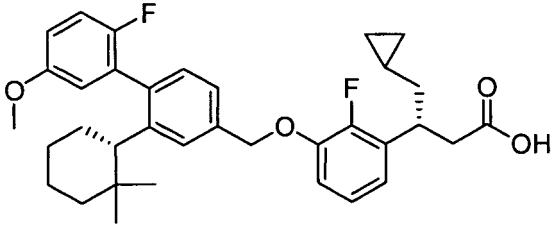
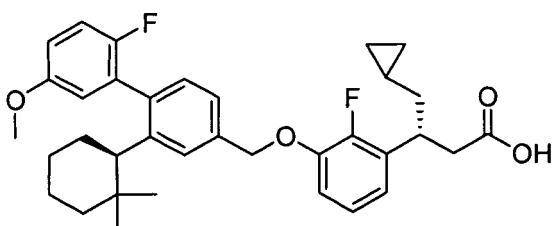
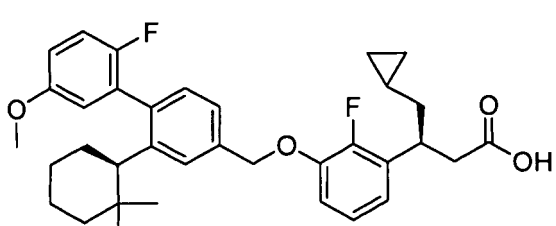
10

20

30

40

	 または 			10
84.4	 または  または  または	+++	+++++	20 30

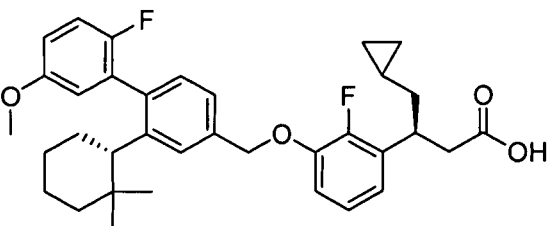
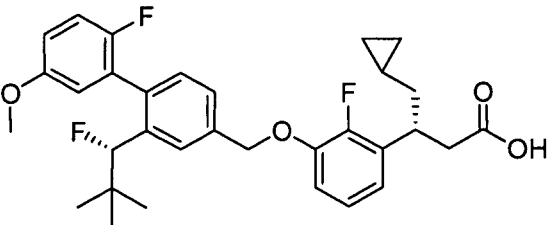
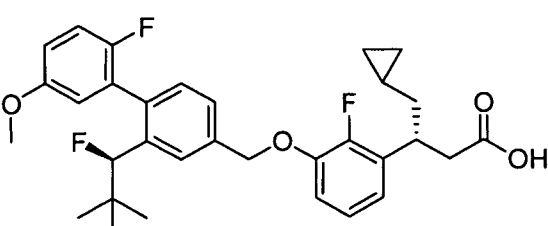
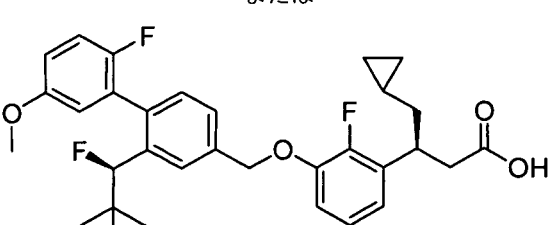
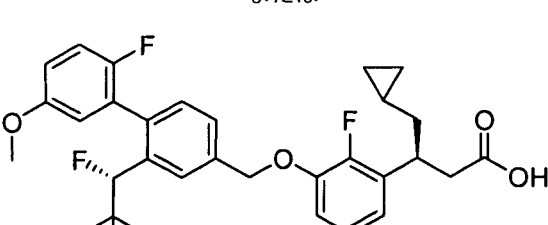
			
84.5	 または 	+++	++++
84.6	 または  または 	+++	+++++

10

20

30

40

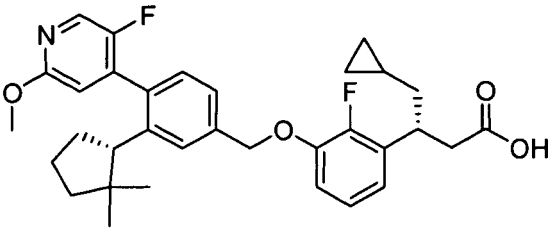
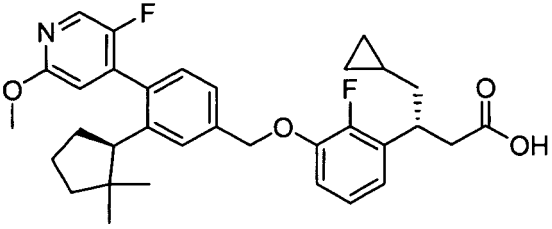
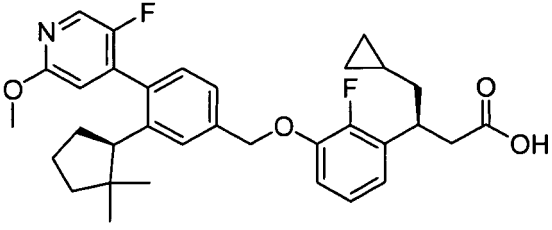
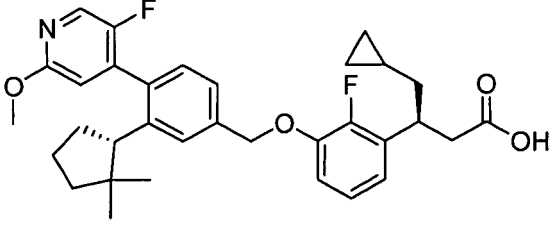
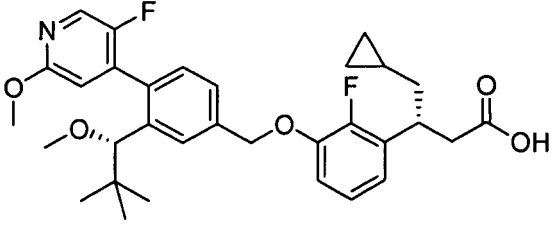
	または 		
84.7	 または  または  または 	++++	+++++

10

20

30

40

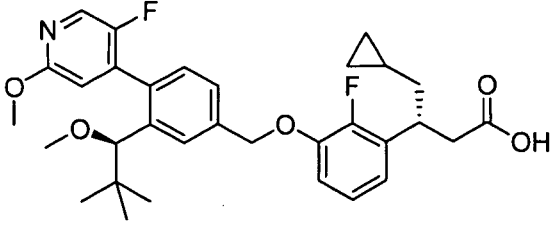
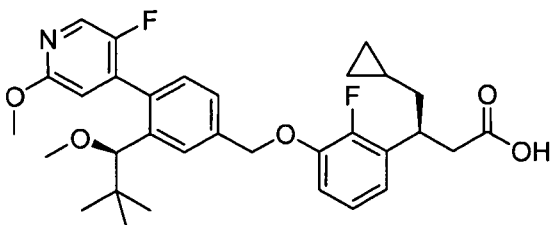
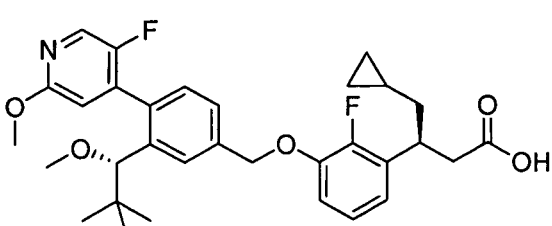
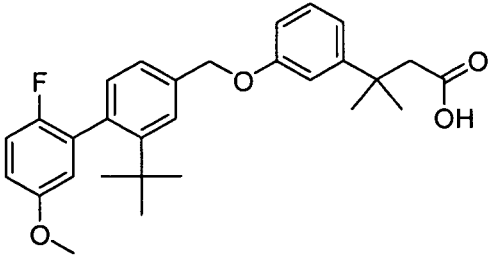
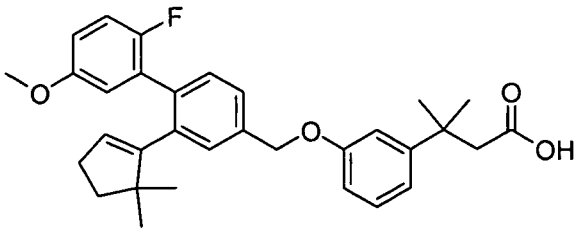
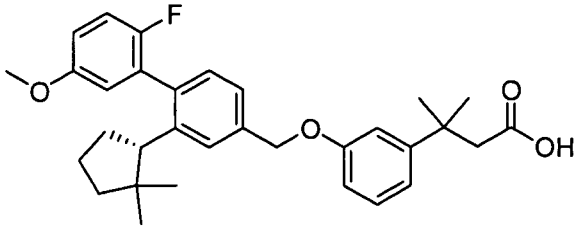
84.8	 または  または  または 	+++	+++++
84.9	 または	+++	+++++

10

20

30

40

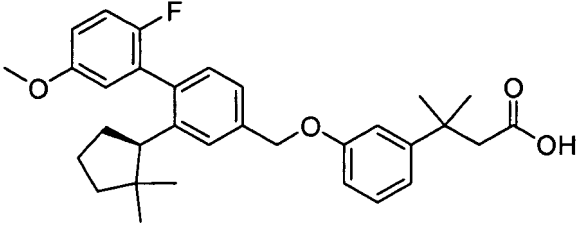
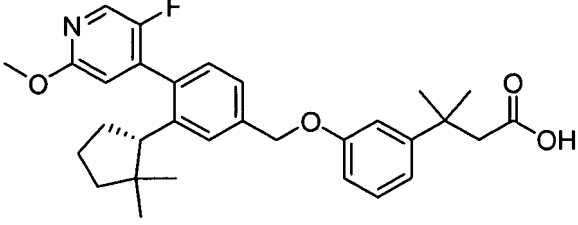
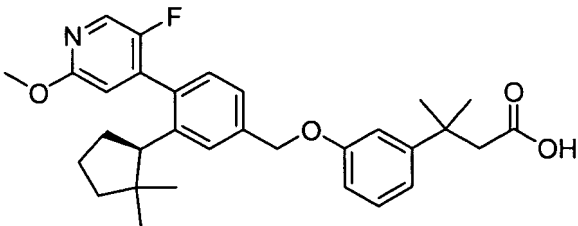
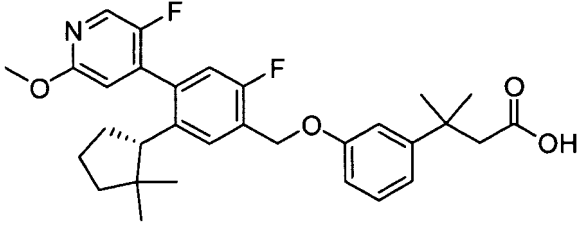
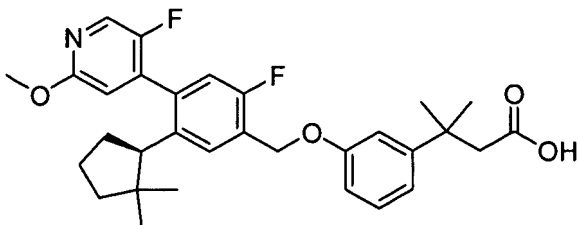
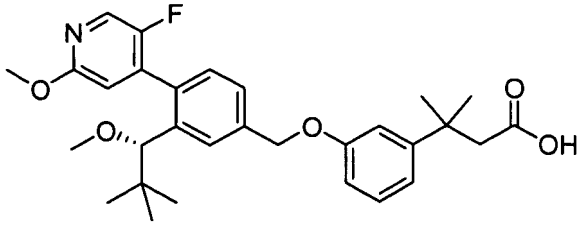
	 または  または 		
85.1		+++	+++
85.2		+++	++++
85.3		+++	++++

10

20

30

40

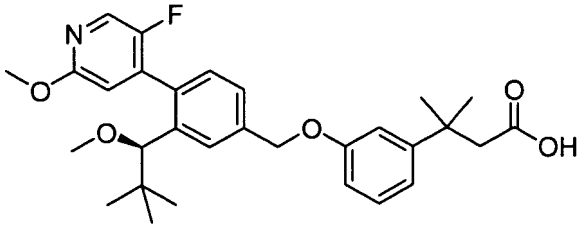
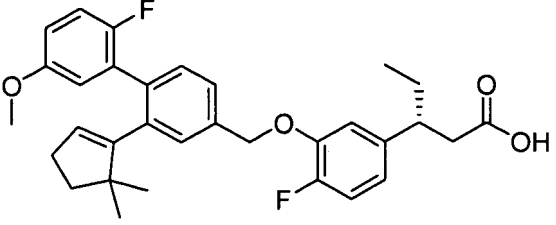
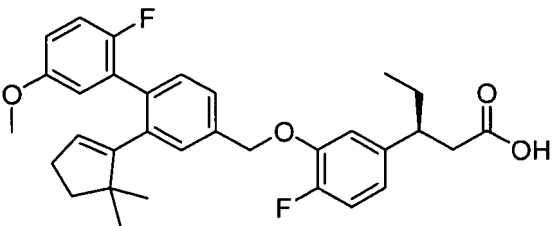
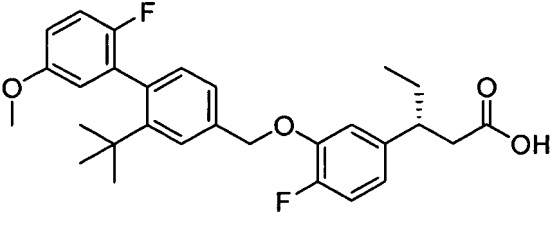
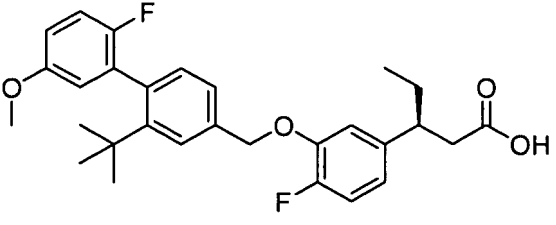
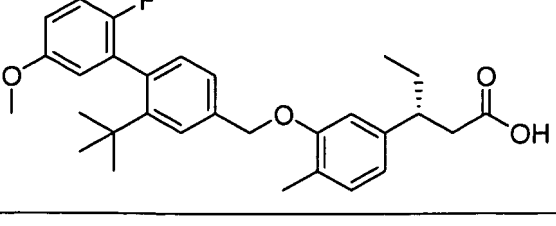
	または 		
85.4	 または 	+++	++++
85.5	 または 	+++	++++
85.6		+++	++++

10

20

30

40

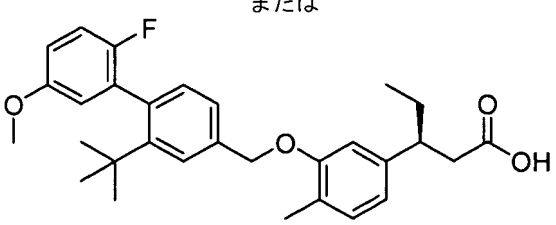
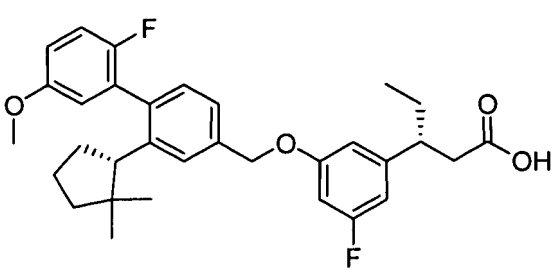
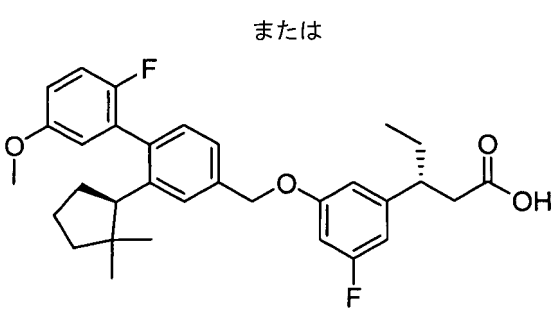
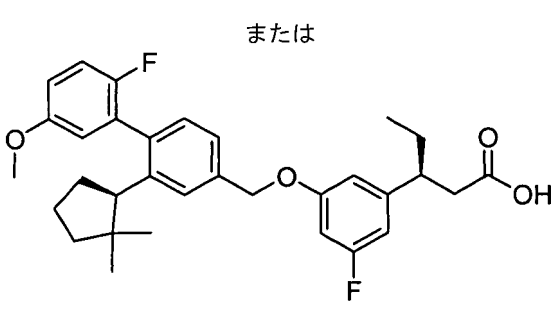
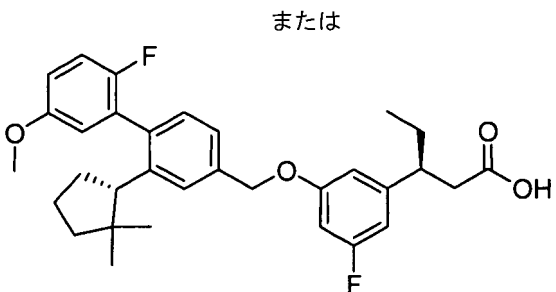
	または 		
86.1	 または 	+++	+++
86.2	 または 	++	ND
87		+++	+++

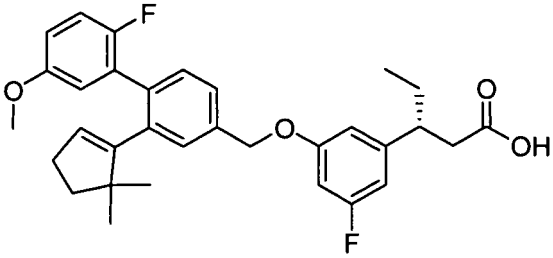
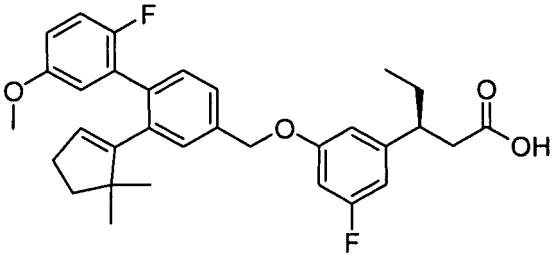
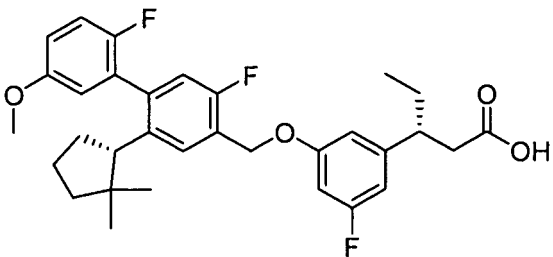
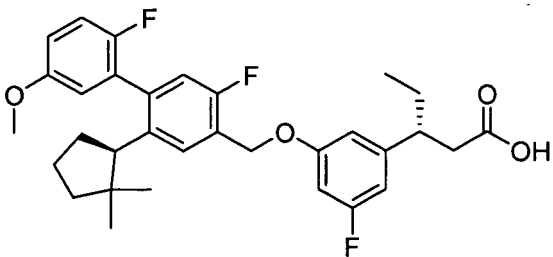
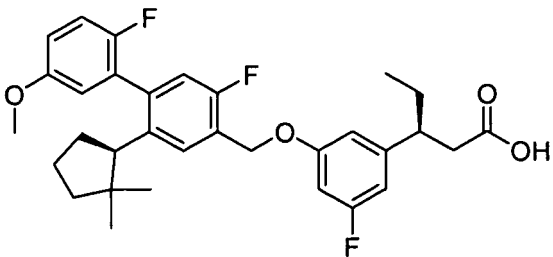
10

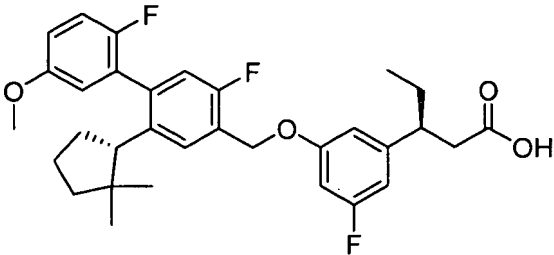
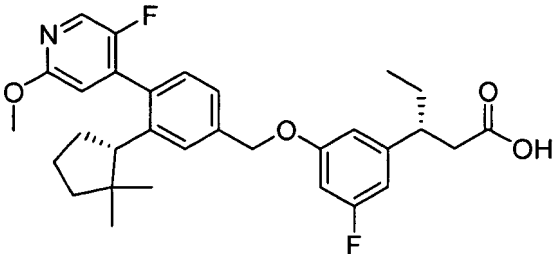
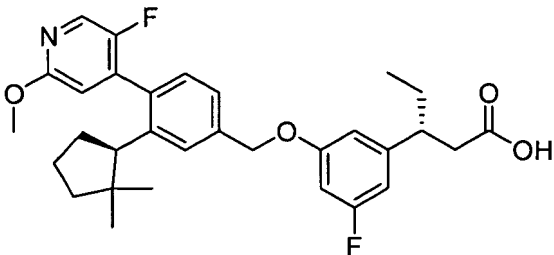
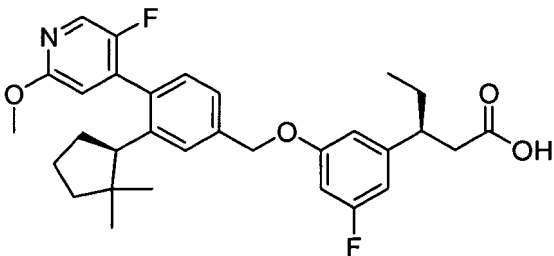
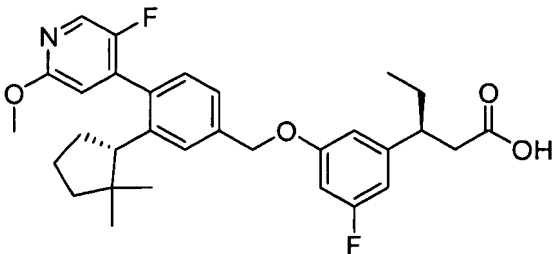
20

30

40

	または 		
88.1	 または  または  または 	++++	+++++
			10
			20
			30
			40

88.2	 または 	+++	+++++	
88.3	 または  または  または	+++	+++++	20 30 40

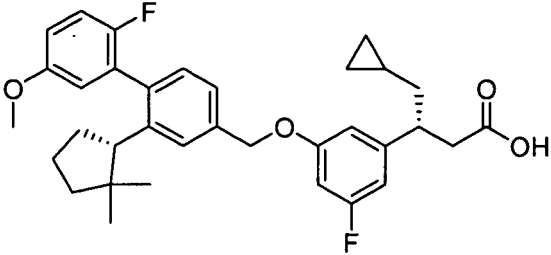
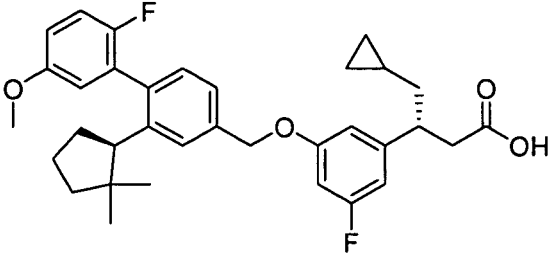
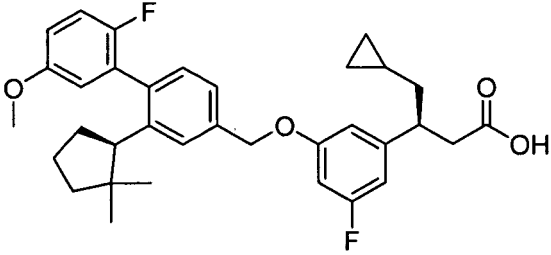
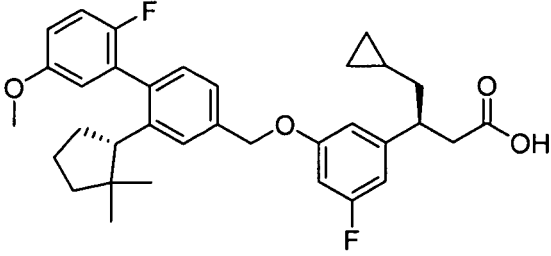
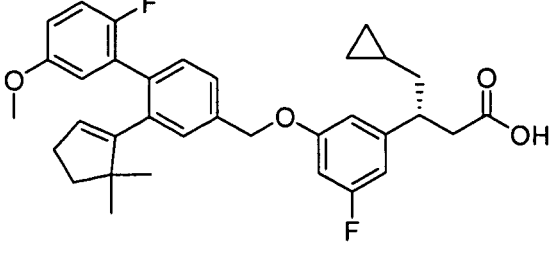
			
	 または  または  または 		
88.4		+++	+++++

10

20

30

40

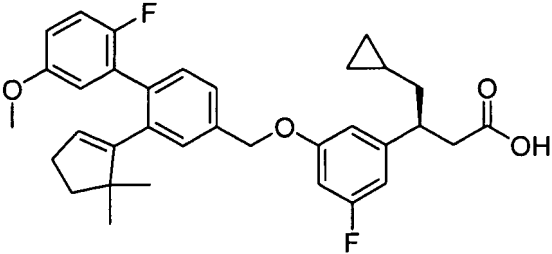
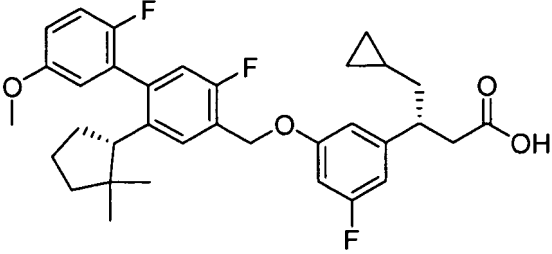
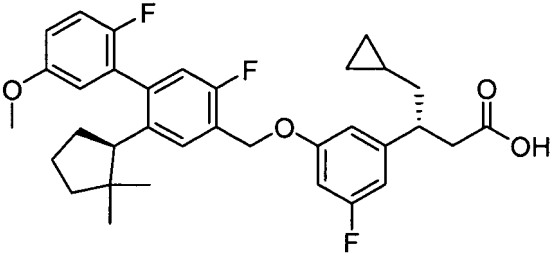
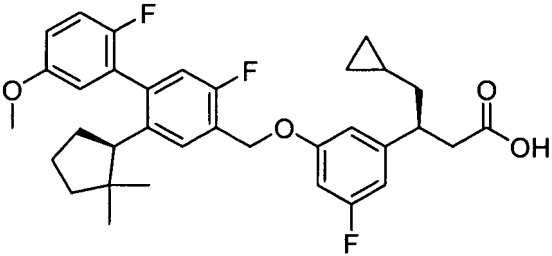
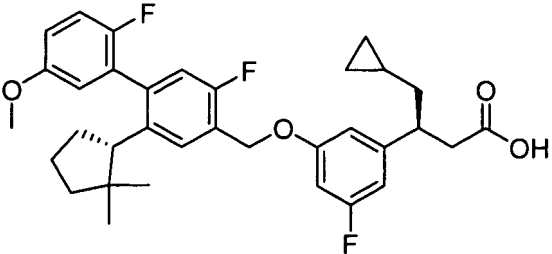
89.1	 または  または  または 	++++	+++++
89.2	 または	+++	++++

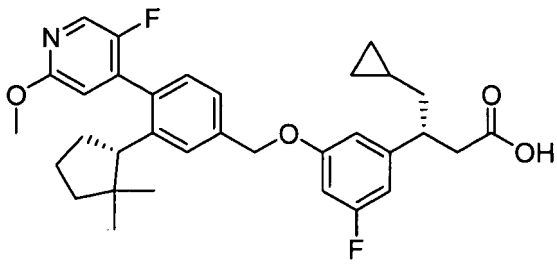
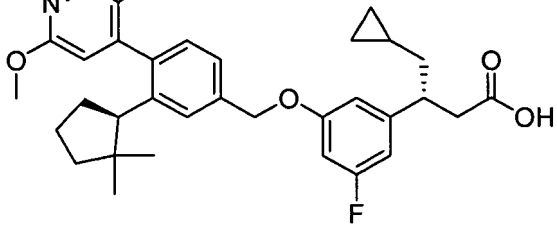
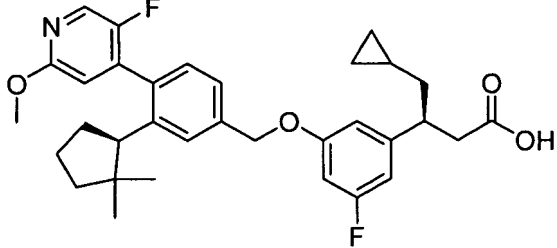
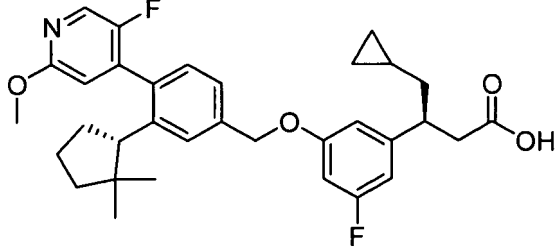
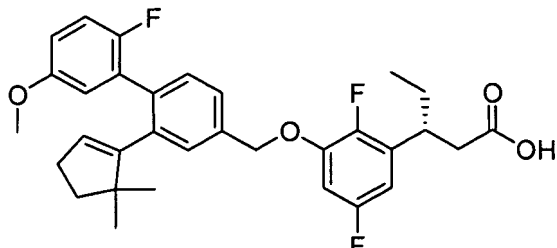
10

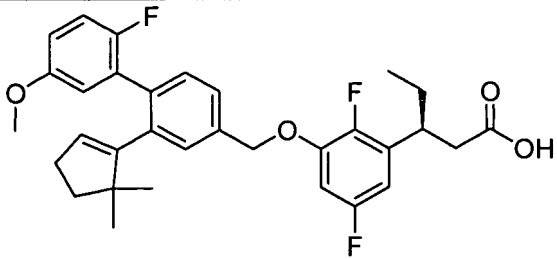
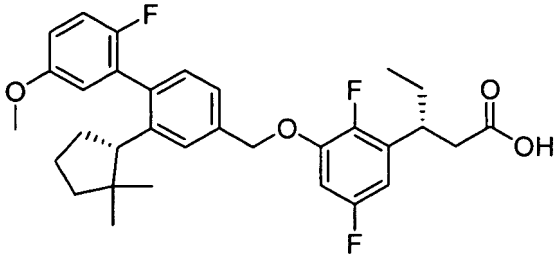
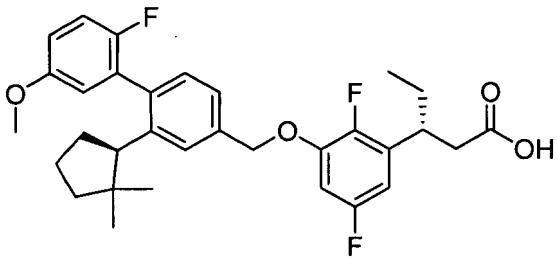
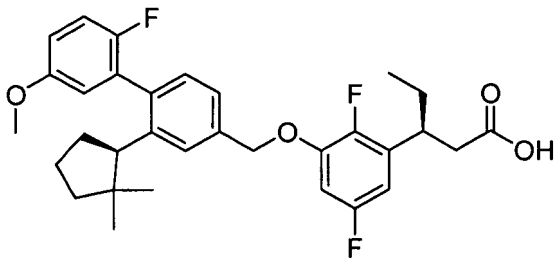
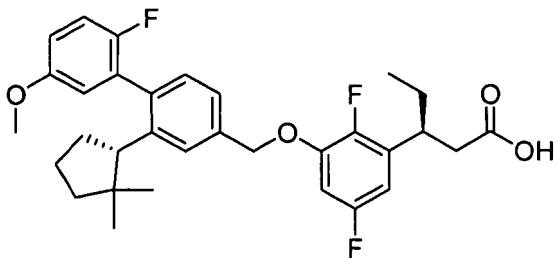
20

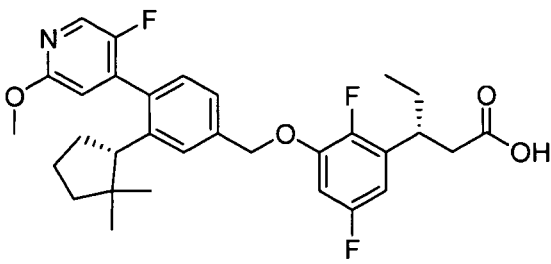
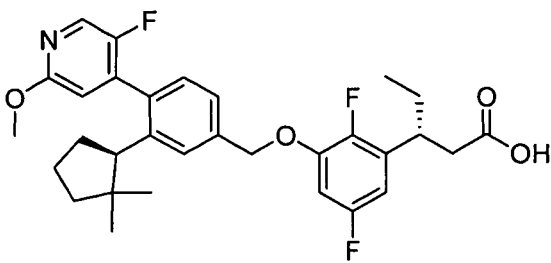
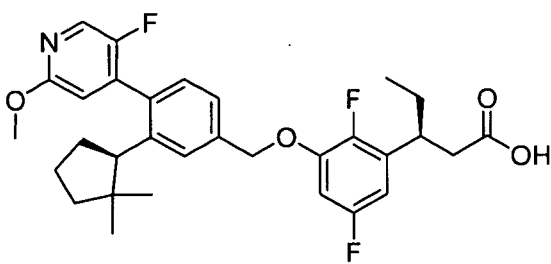
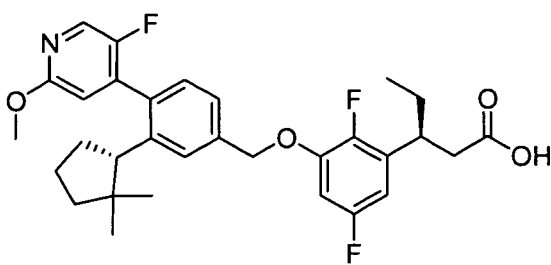
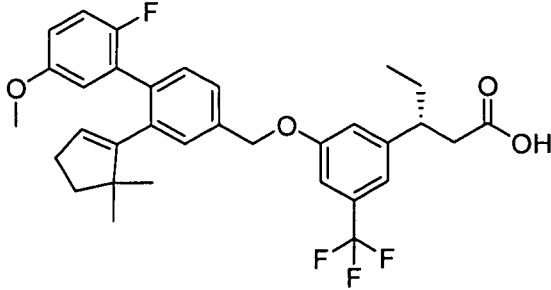
30

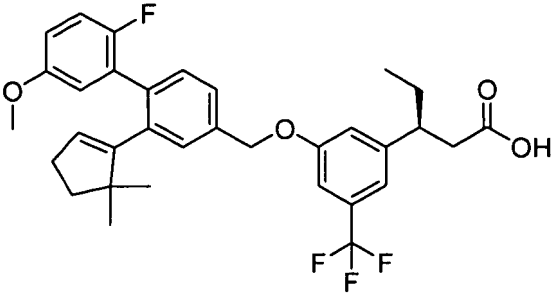
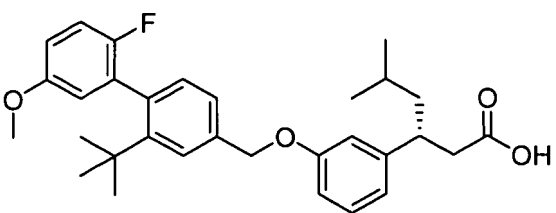
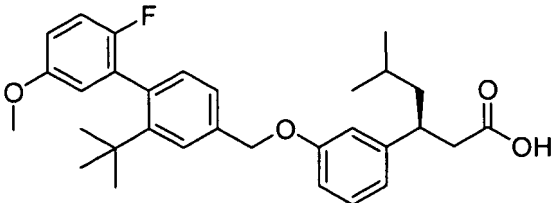
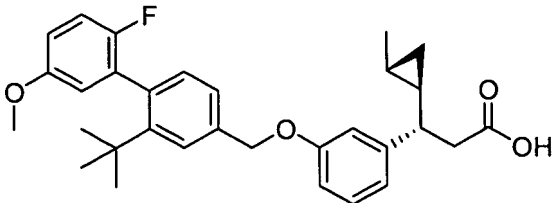
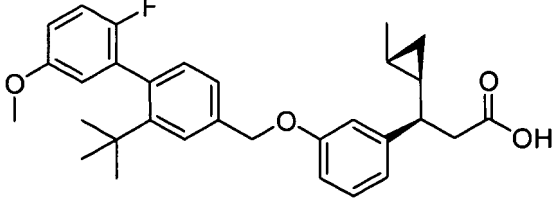
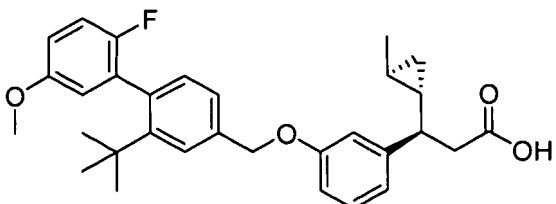
40

			
89.3	 または  または  または 	+++	+++++
			10
			20
			30
			40

89.4	 または  または  または 	+++	+++++	10
90.1	 または	+++	++++	40

			
90.2	 または  または  または 	+++	+++++
			10
			20
			30
			40

90.3	 または  または  または 	+++	+++++	10
91	 または	+++	+++++	40

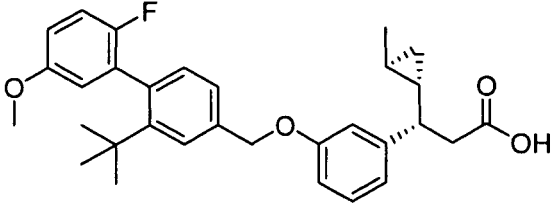
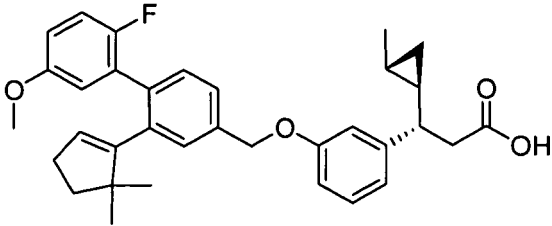
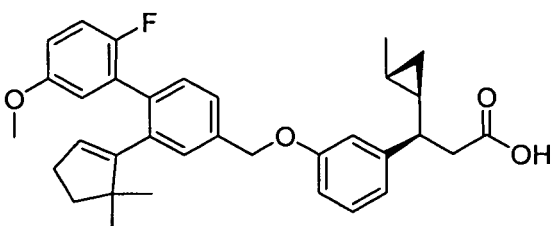
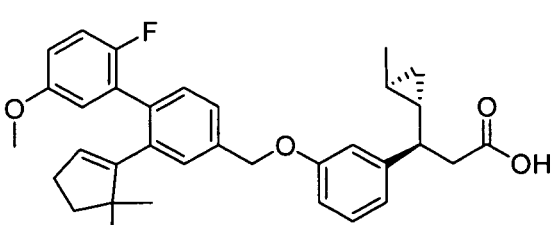
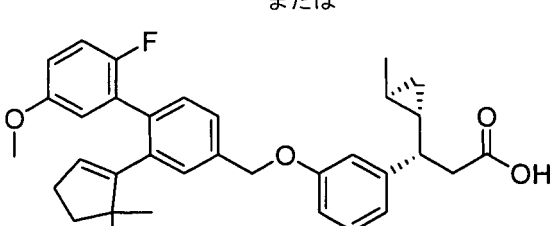
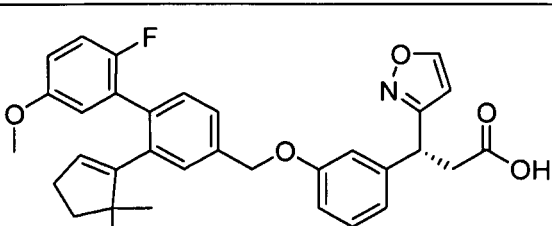
			
92	 または 	++	ND
93.1	 または  または  または	+++	++++

10

20

30

40

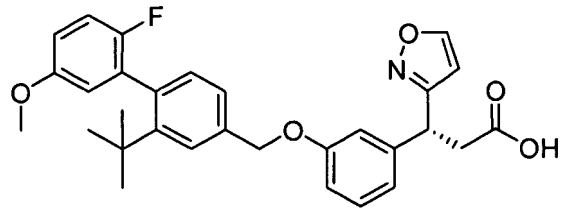
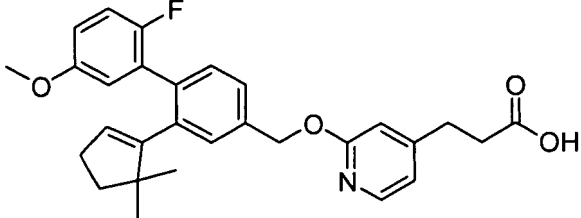
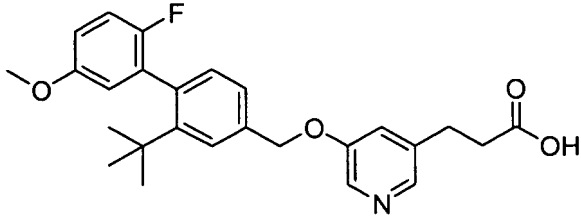
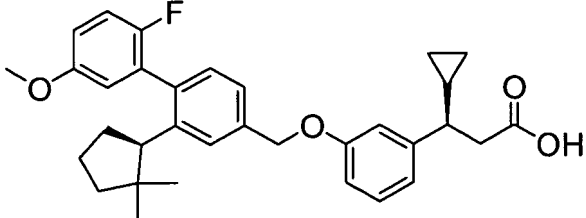
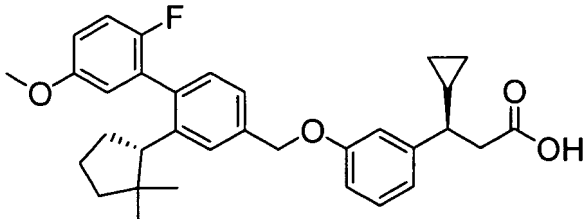
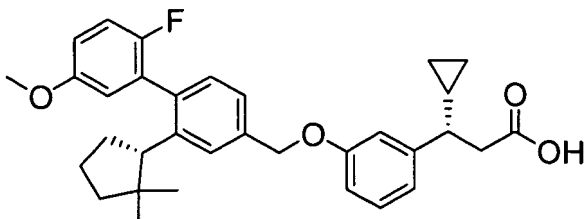
			
93.2	 または  または  または 	+++	++++
94.1		++	ND

10

20

30

40

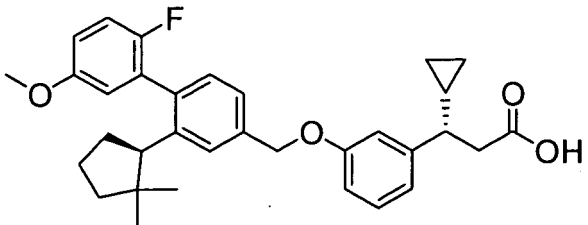
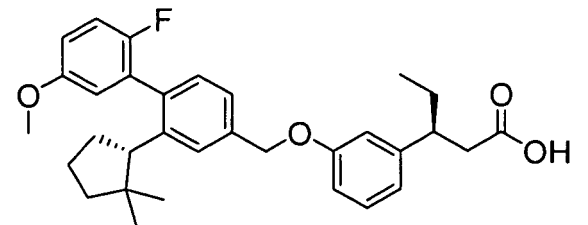
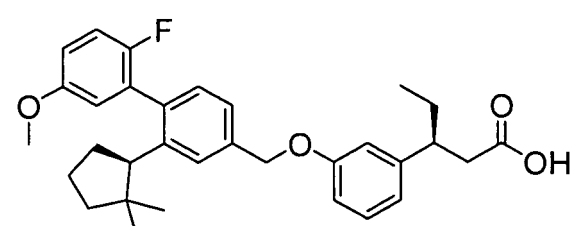
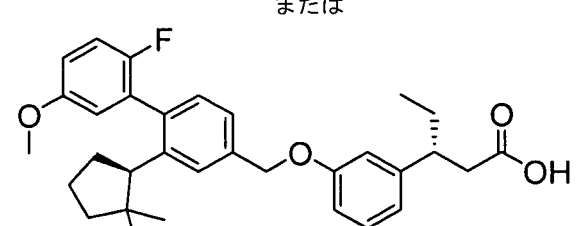
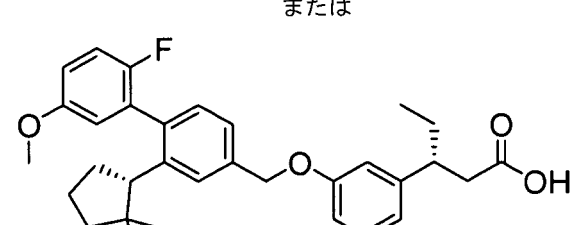
94.2		++	ND
95		+++	+++
96		++	ND
97.1	1 4 の鏡像異性体	++	ND
97.2	 または  または 	++	ND

10

20

30

40

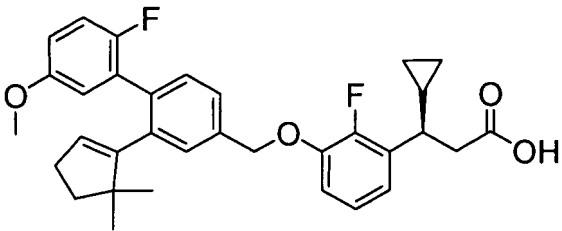
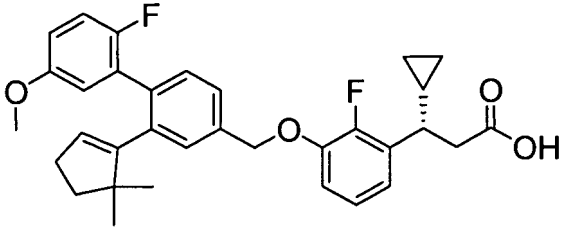
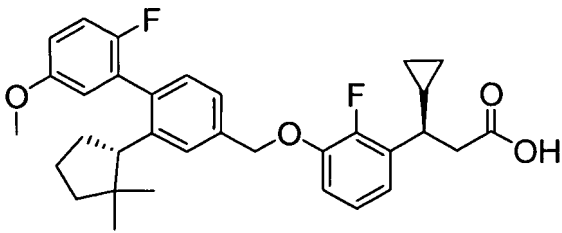
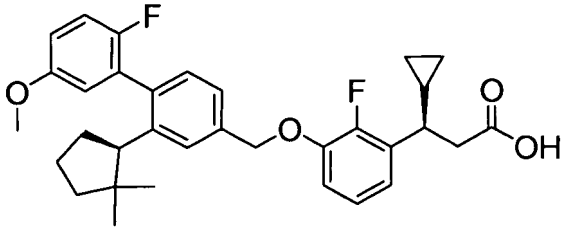
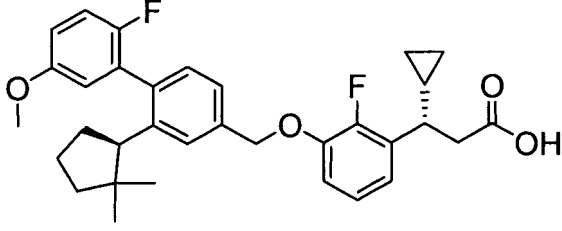
	または 		
97.3	97. 2 のジアステレオマー	+++	++++
98.1	 または  または  または 	+++	ND
98.2	98. 1 のジアステレオマー	++	ND

10

20

30

40

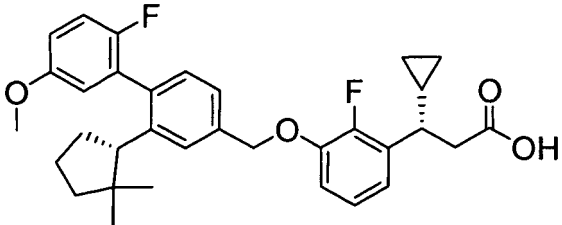
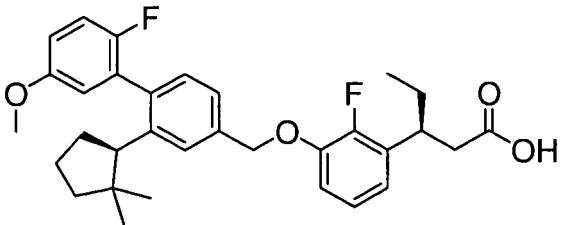
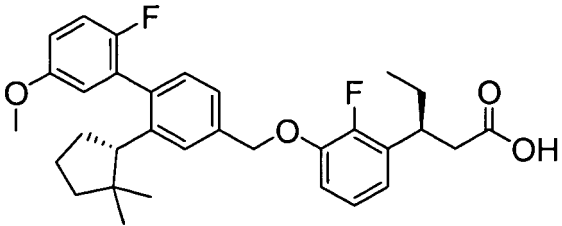
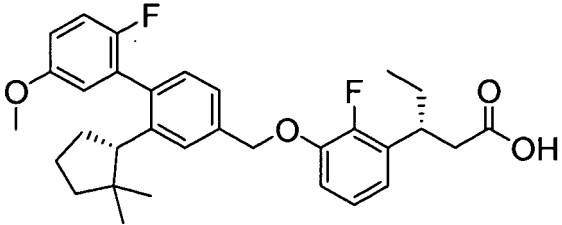
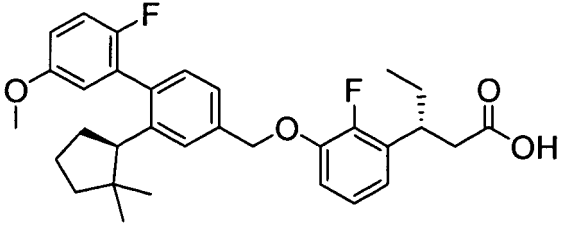
99.1	 または 	++	ND
99.2	 または  または  または	+++	++++

10

20

30

40

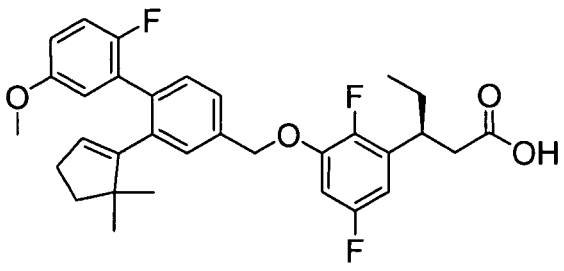
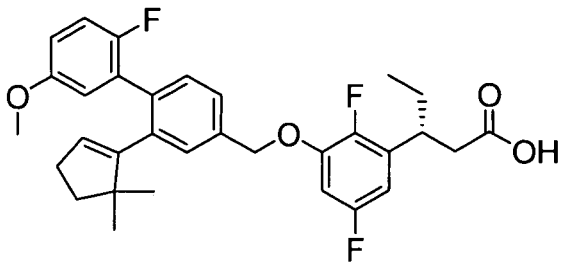
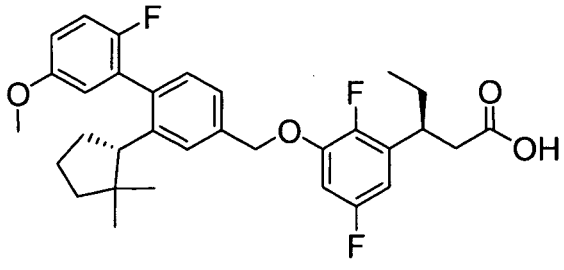
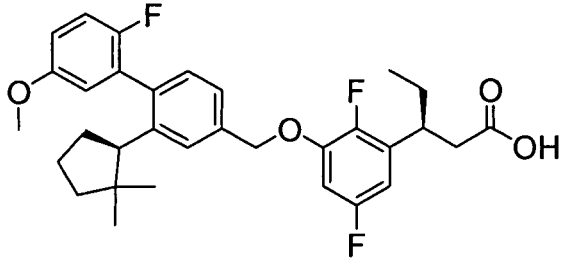
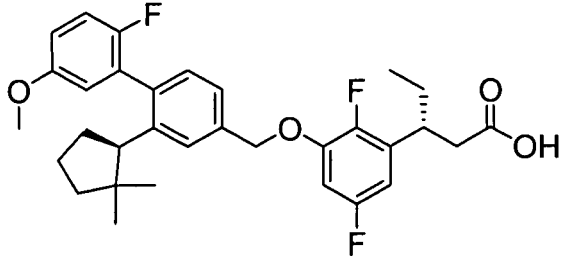
			
99.3	99.2のジアステレオマー	++	ND
100.1	 または  または  または 	++	ND
100.2	100.1のジアステレオマー	+++	ND

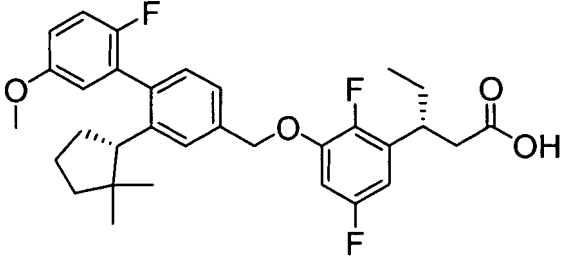
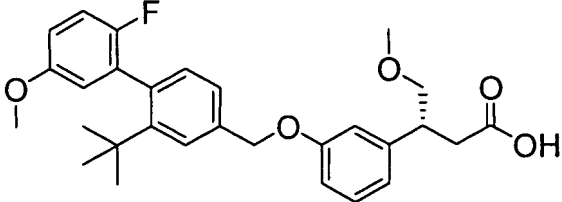
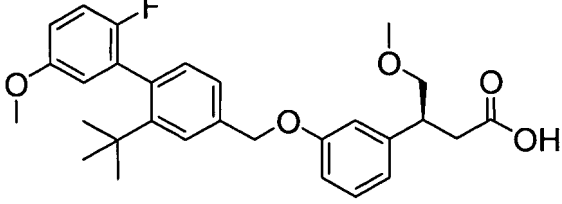
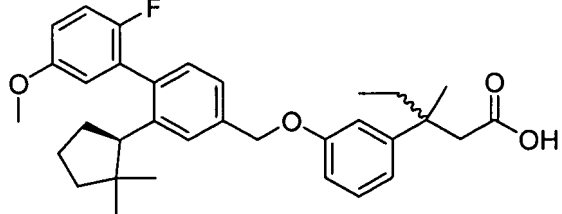
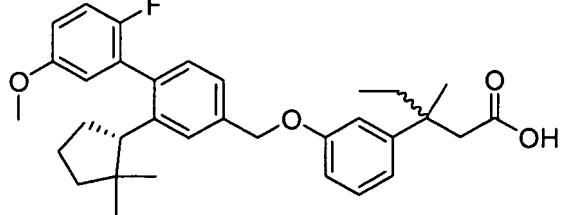
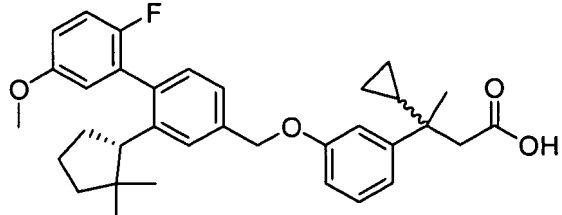
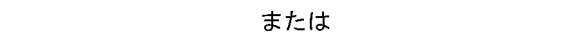
10

20

30

40

101.1	 または 	++	ND	10
101.2	 または  または  または	+++	ND	20 30 40

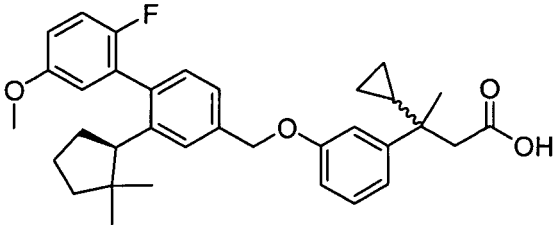
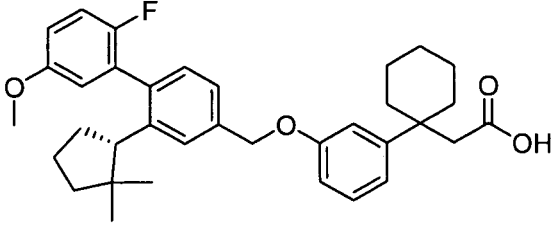
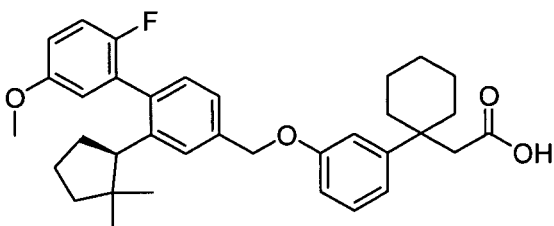
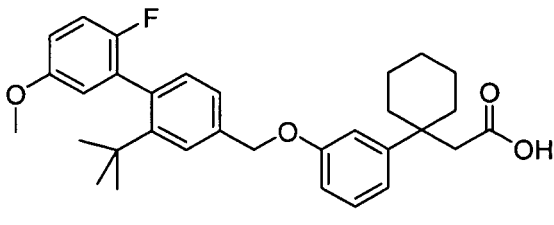
			
102	 または 	+++	ND
103	 または 	+++	++++
104	 または 	+++	++++

10

20

30

40

			
105.1	 または 	+++	++++
105.2		++	ND
^a 存在するとき、「」結合は、例示化合物に立体異性体の混合物が存在することを示すか、又は二重結合に付随するときシス及びトランス異性体の混合物を示す。 ^b エクオリンアッセイデータ ^c EC₅₀ の範囲： + EC₅₀ > 10 μM ++ 1 μM ≤ EC₅₀ ≤ 10 μM +++ 0.1 μM ≤ EC₅₀ < 1 μM ++++ 0.01 μM ≤ EC₅₀ < 0.1 μM +++++ EC₅₀ < 0.01 μM ^d イノシトールリン酸のアッセイデータ ^e NDは未検を意味する			

10

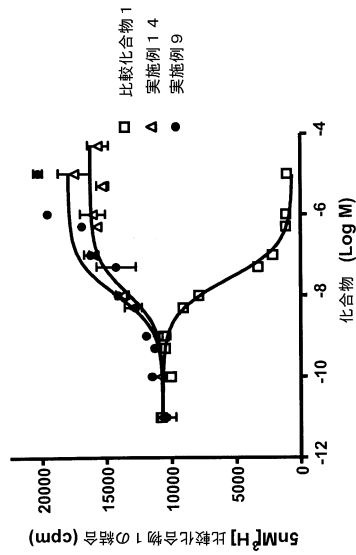
20

30

40

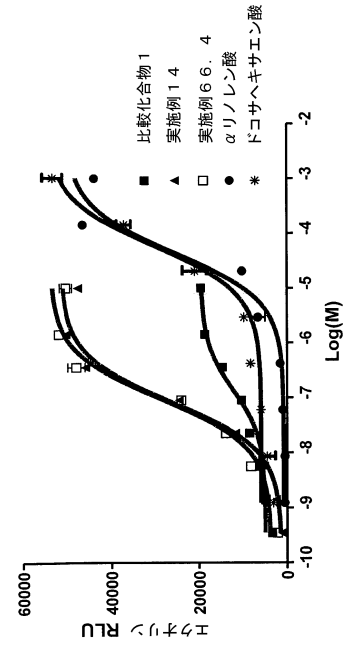
【図 1】

Figure 1



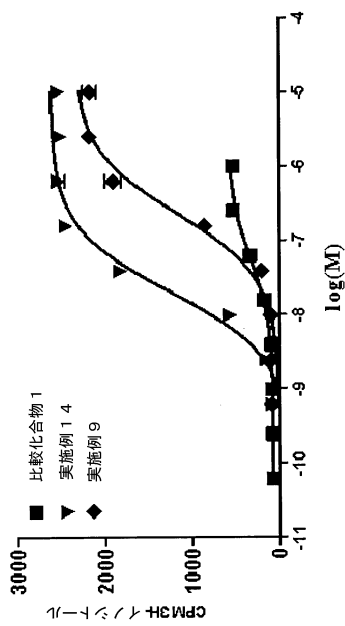
【図 2】

Figure 2



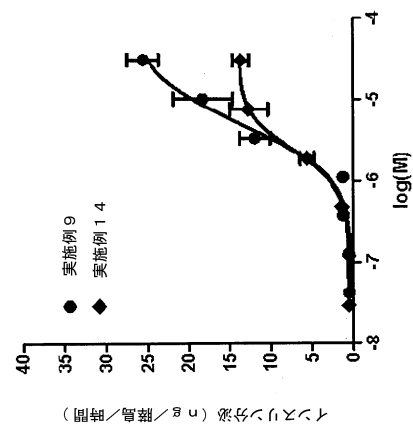
【図 3】

Figure 3



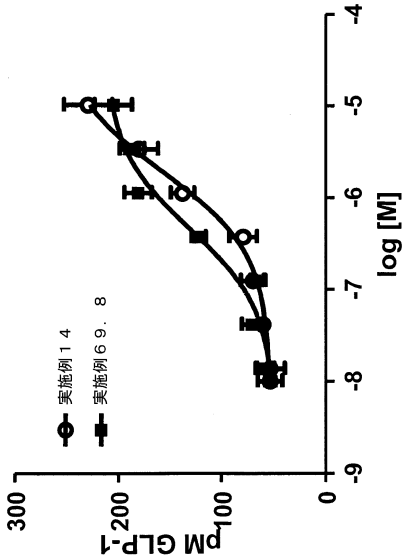
【図 4】

Figure 4



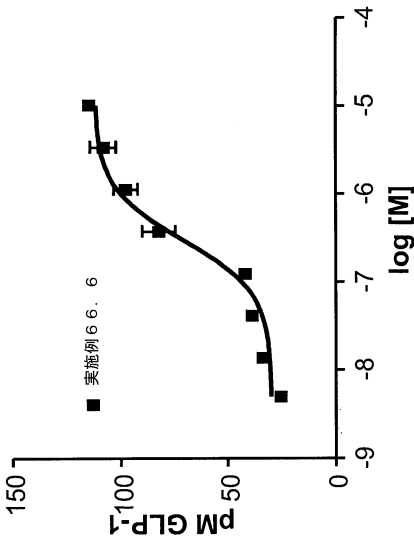
【図 5】

Figure 5



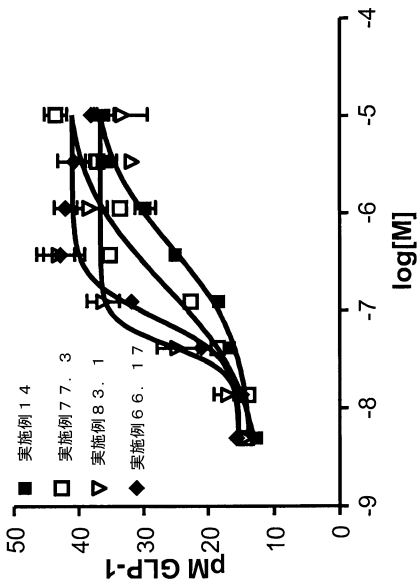
【図 6】

Figure 6



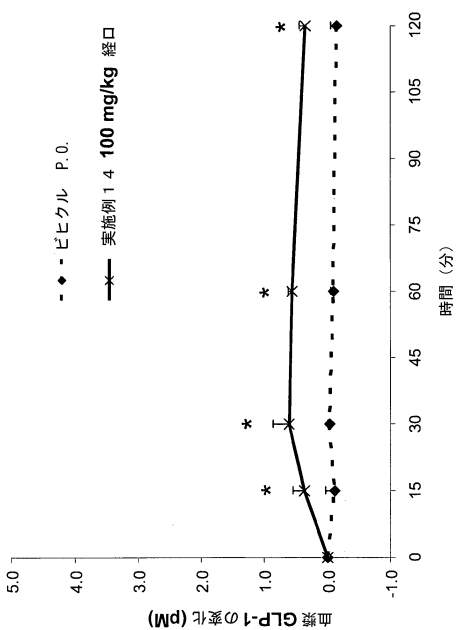
【図 7】

Figure 7

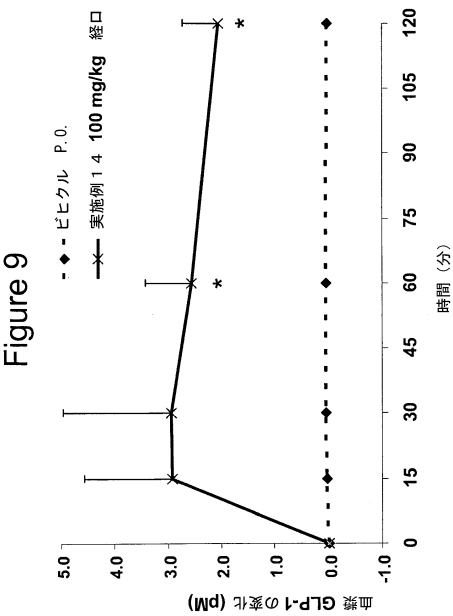


【図 8】

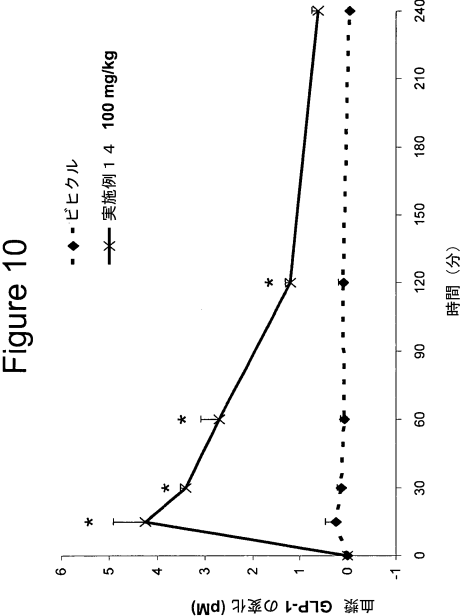
Figure 8



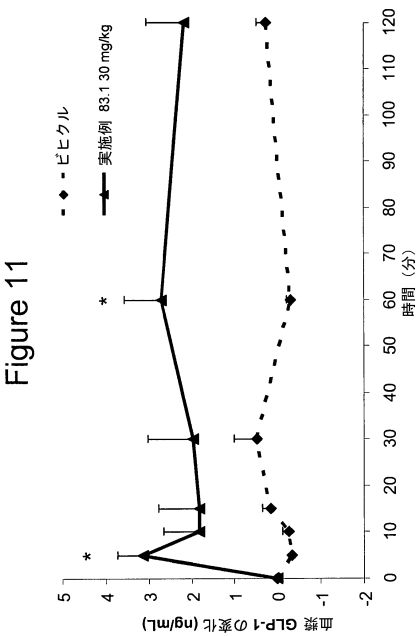
【図 9】



【図 10】



【図 11】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 C 323/16	(2006.01)	C 0 7 C 323/16	
C 0 7 C 67/303	(2006.01)	C 0 7 C 67/303	
C 0 7 C 69/773	(2006.01)	C 0 7 C 69/773	
A 6 1 K 31/192	(2006.01)	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 K 31/351	(2006.01)	A 6 1 K 31/351	
C 0 7 D 213/64	(2006.01)	C 0 7 D 213/64	
A 6 1 K 31/4418	(2006.01)	A 6 1 K 31/4418	
C 0 7 D 211/22	(2006.01)	C 0 7 D 211/22	
C 0 7 D 309/22	(2006.01)	C 0 7 D 309/22	
C 0 7 D 309/12	(2006.01)	C 0 7 D 309/12	
C 0 7 D 295/08	(2006.01)	C 0 7 D 295/08	Z
A 6 1 K 31/4453	(2006.01)	A 6 1 K 31/4453	
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/40	
C 0 7 D 211/14	(2006.01)	C 0 7 D 211/14	
C 0 7 D 317/22	(2006.01)	C 0 7 D 317/22	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55	
C 0 7 D 307/12	(2006.01)	C 0 7 D 307/12	
A 6 1 P 1/14	(2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 7/10	(2006.01)	A 6 1 P 7/10	
A 6 1 P 3/08	(2006.01)	A 6 1 P 3/08	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
		C 0 7 B 61/00	3 0 0

(72)発明者 ドランスフィールド, ポール・ジェイ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・94112、サン・フランシスコ、アリソン・ストリート・178

(72)発明者 ドウ, シヤオフイ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・94002、ベルモント、ウエンバリー・ドライブ・2735

(72)発明者 ハウズ, ジョナサン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・94402、サン・マテオ、タイコンデロガ・ドライブ・2383

(72)発明者 ジアオ, シエン・ユイン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・94002、ベルモント、オール・ビュー・ウェイ・2603

(72)発明者 キム, ヨン・ジェ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・94404、フォスター・シティ、ウインチエスター・コート

・ 2 5 1

- (72)発明者 コーン, トッド・ジェイ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 4 0 1、サン・マテオ、ノース・デラウエア・ストリート
・ 8 1 8、ユニット・ 4 1 2
- (72)発明者 ライ, スウジェン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 0 1 0、バーリンゲーム、フロリバンダ・アベニュー・ 1
4 3 9、アパートメント・ 1 5
- (72)発明者 リー, アン・ロン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 0 8 0、サウス・サン・フランシスコ、マーシー・サーク
ル・ 1 2 3 3
- (72)発明者 リン, ダニエル
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 0 6 5、レツドウッド・シテイ、ガバナーズ・ベイ・ドラ
イブ・ 9 9 0
- (72)発明者 ルオ, ジェン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 7 0 6、オールバニー、バントーラ・アベニュー・ 9 9 2
- (72)発明者 メデイナ, ジュリオ・シー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 0 7 0、サン・カルロス、シダー・ストリート・ 1 4 0 7
- (72)発明者 レーガン, ジェフリー・デー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 0 6 2、ウッドサイド、パトロール・ロード・ 6 8 0
- (72)発明者 パツタロボン, バティー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 0 1 0、バーリンゲーム、エル・カミノ・リアル・ 1 4 0
8、ユニット・ 1
- (72)発明者 シュワルツ, マルグリット
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 0 7 0、サン・カルロス、ハル・ドライブ・ 1 6 3 0
- (72)発明者 シェン, ワン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 4 0 2、サン・マテオ、モンテイチエロ・ロード・ 1 7 1
9
- (72)発明者 スウ, ヨンリー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 4 0 4、フォスター・シテイ、フォスター・シテイ・ブー
ルバード・ 8 8 8、アパートメント・キュー・ 4
- (72)発明者 スワミナス, ガヤスリ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 5 3 9、フリーモント、フォーシジア・ドライブ・ 4 2 2
3 2
- (72)発明者 ビモルラターナ, マルク
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 4 0 2、サン・マテオ、ウエスト・フォース・アベニュー
・ 2 7、アパートメント・ 5
- (72)発明者 ワン, シアン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 3 0 2 1、ムーアパーク、マジエステイツク・コート・ 5 1
、ユニット・ 1 0 0 6
- (72)発明者 シオン, ユイメイ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 0 6 6、サン・ブルーノ、デイリー・コート・ 1 4 0
- (72)発明者 ヤン, リー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 1 2 2、サン・フランシスコ、サーティーファイフス・アベ
ニュー・ 1 4 4 2
- (72)発明者 ユイ, ミン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 4 0 4、フォスター・シテイ、ウィリアムズ・レイン・ 4
2
- (72)発明者 ジヤン, ジェ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 0 8 7、サニーベール、コナマーラ・ウェイ・ 1 2 5、ナ
ンバー・ 1 1 5

- (72)発明者 ジュウ, リウシュヨン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94404、フォスター・シテイ、オリオン・レイン・752
- (72)発明者 フウ, ブーツオ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94404、フォスター・シテイ、サンタ・マリア・レイン・788
- (72)発明者 リウ, ジウエン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94404、フォスター・シテイ、セレスシヤル・レイン・721
- (72)発明者 ワン, インツアイ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94030、ミルブレー、ヘレン・ドライブ・860

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 国際公開第99/046232 (WO, A1)
国際公開第2005/118542 (WO, A1)
特開2006-083154 (JP, A)
国際公開第2005/095338 (WO, A1)
特表2007-525516 (JP, A)
特開2005-015461 (JP, A)
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007年, 17(6), p.1584-1589

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 59/00
A61K 31/00
C07C 69/00
C07C 217/00
C07C 323/00
C07D 211/00
C07D 213/00
C07D 295/00
C07D 307/00
C07D 309/00
CAplus/REGISTRY (STN)