

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6163695号
(P6163695)

(45) 発行日 平成29年7月19日(2017.7.19)

(24) 登録日 平成29年6月30日(2017.6.30)

(51) Int.Cl.	F 1	
CO7C 62/10	(2006.01)	CO7C 62/10 C S P
CO7C 317/18	(2006.01)	CO7C 317/18
CO7C 317/20	(2006.01)	CO7C 317/20
CO7C 255/54	(2006.01)	CO7C 255/54
CO7D 335/02	(2006.01)	CO7D 335/02

請求項の数 9 (全 132 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-514446 (P2015-514446)	(73) 特許権者	503385923 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 173
(86) (22) 出願日	平成25年5月27日 (2013.5.27)	(74) 代理人	100092093 弁理士 辻居 幸一
(65) 公表番号	特表2015-523339 (P2015-523339A)	(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 賢男
(43) 公表日	平成27年8月13日 (2015.8.13)	(74) 代理人	100084663 弁理士 稲田 篤
(86) 國際出願番号	PCT/EP2013/060844	(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治
(87) 國際公開番号	W02013/178575		
(87) 國際公開日	平成25年12月5日 (2013.12.5)		
審査請求日	平成28年5月26日 (2016.5.26)		
(31) 優先権主張番号	12170057.9		
(32) 優先日	平成24年5月30日 (2012.5.30)		
(33) 優先権主張国	欧洲特許庁 (EP)		

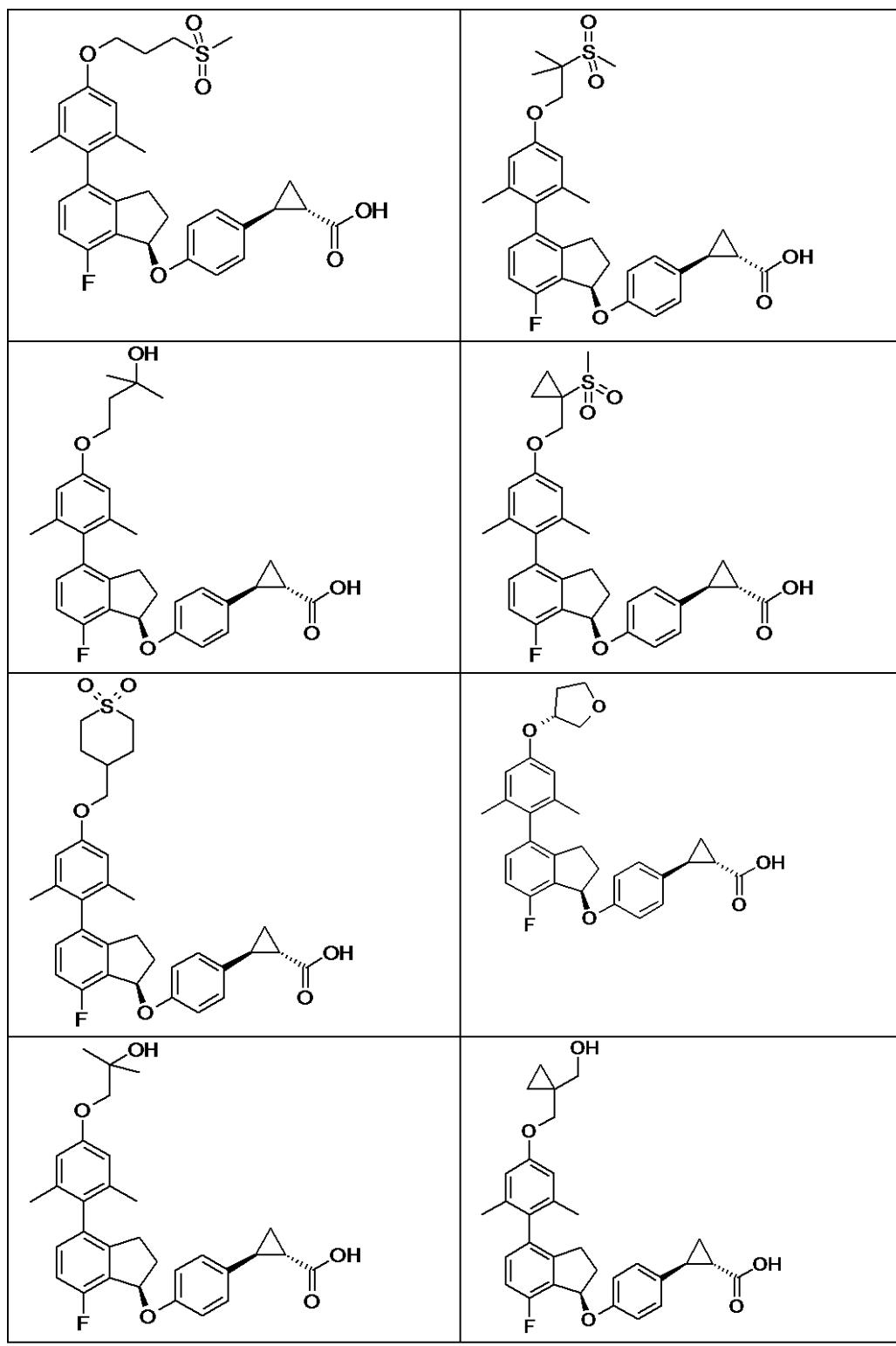
最終頁に続く

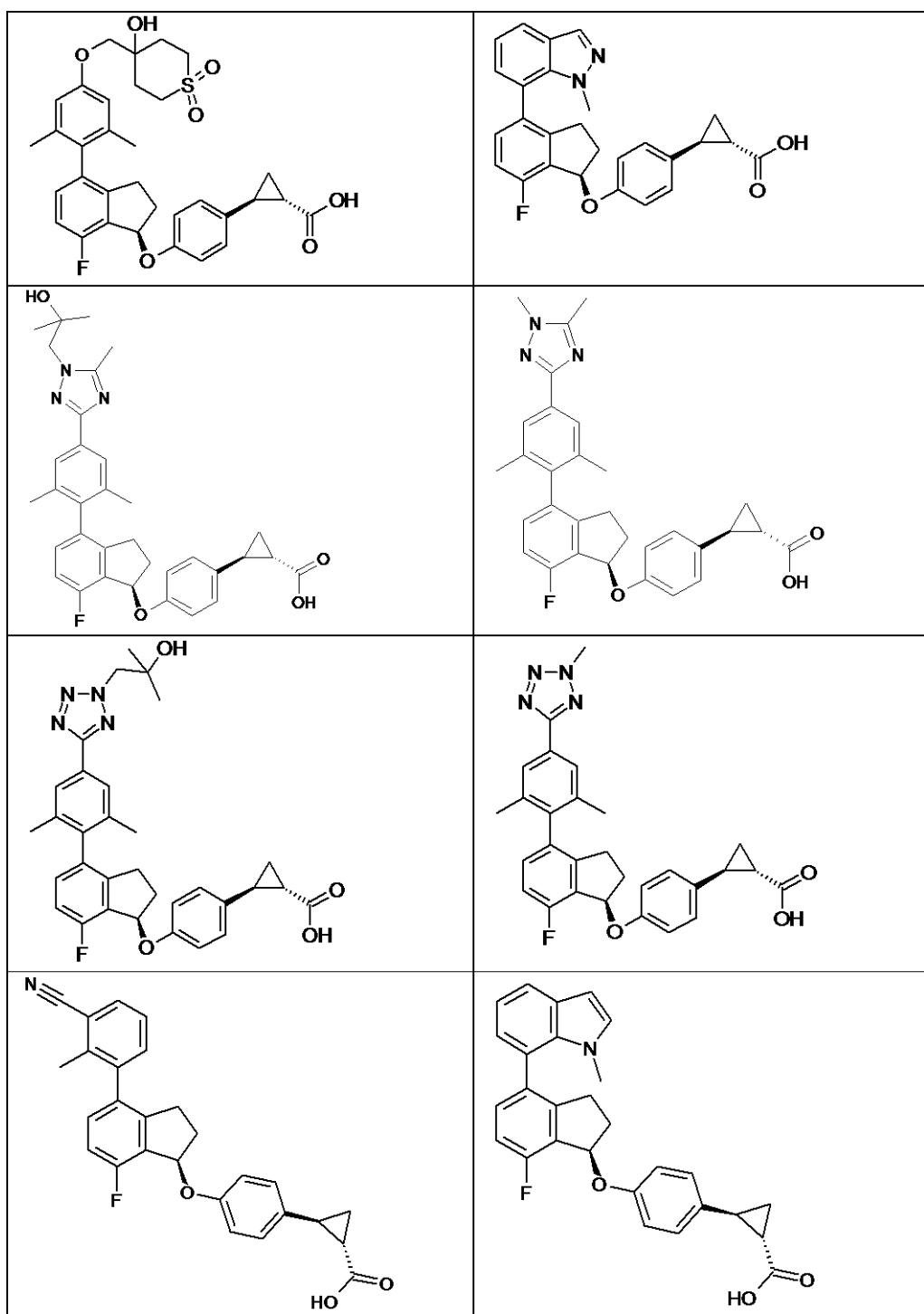
(54) 【発明の名称】新しいインダニルオキシフェニルシクロプロパンカルボン酸

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記からなる群から選ばれる化合物又はその塩。



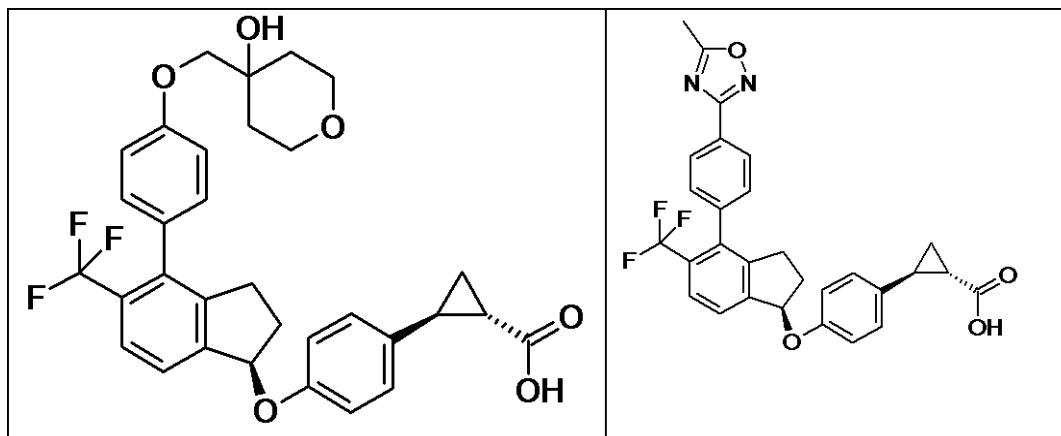


10

20

30

40



10

【請求項 2】

薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

1つまたは複数の、請求項1又は2に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項4】

G P R 4 0 の機能を調節することによって影響を受け得る疾患または状態の治療に使用するための医薬組成物であって、請求項 1 又は 2 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

20

【請求項 5】

前記 G P R 4 0 の機能を調節することによって影響を受け得る疾患または状態が、代謝性疾患、及び、その疾患に関連する状態からなる群から選ばれる、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記代謝性疾患が糖尿病であり、

前記疾患に関連する状態が、インスリン抵抗性、肥満、心血管疾患、及び脂質異常症から選ばれる、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記代謝性疾患が2型真性糖尿病である、請求項5に記載の医薬組成物。

30

【請求項 8】

1つまたは複数の、請求項1又は2
1つまたは複数の追加の治療剤と、

【論文題名】

【請求項 4】 前記追加の治療剤が、抗糖尿病剤、体重過多および／または肥満を治療するための薬剤、ならびに高血圧、心不全および／またはアテローム性動脈硬化症を治療するための薬剤からなる群から選択される請求項 8 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【光明の叶紅】 【桂樹台野】

【技術分野】
【0001】
本発明は、Gタンパク質共役受容体40（GPR40、遊離脂肪酸受容体FFA1としても公知）の作動薬である新規なインダニルオキシフェニルシクロプロパンカルボン酸、これらの調製方法、これらの化合物を含有している医薬組成物、およびGPR40の機能を調節することによって影響を受け得る疾患を予防し、かつ／または治療するためのそれらの医療用途に関する。特に、本発明の医薬組成物は、代謝性疾患、例えば糖尿病、より具体的には2型真性糖尿病、ならびにその疾患に関連する、インスリン抵抗性、肥満、心血管疾患および脂質異常症を含めた状態の予防および／または治療に適している。

【背景技术】

【背景技术】

18

50

代謝性疾患は、異常代謝過程によって引き起こされる疾患であり、遺伝的酵素異常に起因して先天性の場合があり、あるいは内分泌臓器の疾患または肝臓もしくは膵臓などの代謝的に重要な臓器の不全に起因して後天性の場合もある。

真性糖尿病は、複数の原因因子に由来する病態または過程であり、臓器が受けた損傷および代謝過程の機能障害に関連する慢性高血糖症と定義される。糖尿病は、その病因に応じて、絶対的な事象（インスリン分泌の欠乏または低下）に起因するか、またはインスリンの相対的な欠乏に起因する、いくつかの形態の糖尿病に区別される。I型真性糖尿病（I D D M、インスリン依存性真性糖尿病）は、一般に20歳未満の青年に生じる。I型真性糖尿病は、自己免疫的病因を有し、それによって膵島炎が生じると共に、後に、インスリン合成に関するランゲルハンス島のベータ細胞が破壊されると想定されている。さらに、成人における潜在性自己免疫性糖尿病（LADA；Diabetes Care. 8: 1460-1467, 2001）では、ベータ細胞は、自己免疫攻撃に起因して破壊される。残りの膵島細胞によって産生されるインスリンの量が非常に少なくなり、その結果、血糖レベルが上昇する（高血糖症）。II型真性糖尿病は、一般に高齢で生じる。II型真性糖尿病は、とりわけ、肝臓および骨格筋におけるインスリン抵抗性だけでなく、ランゲルハンス島の欠陥にも関連している。同じく、高血糖レベル（および高血中脂質レベル）によって、ベータ細胞機能の機能障害が生じ、ベータ細胞のアポトーシスが増大する。

持続的な高血糖症または不適切に制御された高血糖症は、広範な病理に関連する。現在の一般的な抗糖尿病薬物は、血糖レベルの上昇および低下の発生を完全に防止するのに十分には血糖レベルを制御しないので、糖尿病は、身体に大きな障害をもたらす疾患である。血糖レベルが範囲外になると、毒性が生じ、長期間の合併症、例えば網膜症、腎症、神経障害および末梢血管疾患が引き起こされる。糖尿病を有するヒトが実質的に危険に曝される、肥満、高血圧、脳卒中、心疾患および高脂血症などの多くの関連状態も存在する。

【0003】

肥満は、心血管疾患、高血圧、糖尿病、高脂血症などのその後の疾患に罹患する危険性の増大、および死亡率の増大に関連する。糖尿病（インスリン抵抗性）および肥満は、「メタボリック症候群」の一部であり、これはいくつかの疾患に関連すると定義されている（シンドロームX、インスリン抵抗性症候群、または死の四重奏とも呼ばれる）。これらは、しばしば同じ患者に生じ、II型糖尿病および心血管疾患の発症の主な危険因子である。II型糖尿病、心疾患、およびメタボリック症候群の他の発症を治療するには、脂質レベルおよびグルコースレベルの制御が必要であることが示唆されている（例えば、Diabetes 48: 1836-1841, 1999; JAMA 288: 2209-2716, 2002参照）。

遊離脂肪酸受容体G P R 4 0（FFA R、FFA R 1、またはFFA 1とも呼ばれる）は、細胞表面受容体であり、Gタンパク質共役受容体の遺伝子スーパーファミリーの一員であり、当初は、対応するタンパク質における7つの推定上の膜貫通領域が存在すると推定されたことに基づいて、いわゆるオーファン受容体、すなわち公知の配位子が見つからない受容体と識別された（Sawzdargo et al. (1997) Biochem. Biophys. Res. Commun. 239: 543-547）。G P R 4 0は、いくつかの特定の細胞型、すなわち膵臓細胞およびインスリン分泌細胞株、ならびに腸内分泌細胞、味覚細胞に高度に発現することが見出されており、免疫細胞、脾細胞、ならびにヒトおよびサルの脳内に発現することが報告されている。一方、G s タンパク質およびG i タンパク質の活性化は、c A M P の細胞内レベルを調節することも報告されているが、様々な鎖長の脂肪酸がG P R 4 0 の内因性リガンドになると考えられ、その脂肪酸の活性化は、主に、細胞内シグナル伝達Gタンパク質のG q ファミリーの調節、およびそれに付随する高カルシウムレベルの誘発に関連する。G P R 4 0は、特に長鎖FFA、特にオレイン酸、ならびにP P A R ガンマ作動薬であるロシグリタゾンによって活性化される。

【0004】

G P R 4 0 の活性化因子として働く脂肪酸は、インスリン分泌細胞に発現するG P R 4 0受容体を介して、インスリンの血漿グルコース誘発性分泌の上昇を増大すると認識されている（Itoh et al. (2003) Nature 422: 173-176; Briscoe et al. (2003) J. Biol. C

10

20

30

40

50

hem. 278: 11303-11311 ; Kotarsky et al. (2003) Biochem. Biophys. Res. Commun. 301 : 406-410)。当初の議論にかかわらず、G P R 4 0 作動薬の使用は、糖尿病の治療のためにインスリン放出を増大するのに適していると思われる(例えばDiabetes 2008, 57, 2 211; J. Med. Chem. 2007, 50, 2807参照)。典型的に、長期の糖尿病治療によって、島活性が次第に低下するので、2型糖尿病患者は、長期間の治療が終了した後も、その代わりに毎日のインスリン注射による治療を必要とする。G P R 4 0 作動薬は、島機能を修復または保存する潜在的な可能性を有することができ、したがって、G P R 4 0 作動薬は、2型糖尿病患者の島機能の低下および喪失を遅延または防止できるという点でも有益となり得る。

【0005】

10

インクレチンG L P - 1(グルカゴン様ペプチド-1)およびG I P(グルコース依存性インスリン分泌性ペプチド；胃抑制ペプチドとしても公知)は、インスリン分泌を刺激し、D P P - 4 によってインビボで急速に不活化されることが十分に確立されている。これらのペプチジルホルモンは、小腸上皮に位置する内分泌細胞によって分泌される。これらの内分泌細胞は、消化管腔内のグルコース濃度の増大を感知すると、インクレチン放出の誘発因子として作用する。インクレチンは、膵臓のベータ細胞への循環を介して運ばれ、食事の消化から生じる血糖の増大に關与して、より多量のインスリンをベータ細胞に分泌させる。さらに、C C K、G L P - 1、G I P、P Y Y および可能な他のペプチドを含めた、腸内分泌細胞からのインクレチンの放出に対するG P R 4 0 調節因子の役割を示す研究によって、G P R 4 0 調節因子は、例えばインスリン放出に対するG L P - 1と可能なG I Pの相乗効果によって、間接的に膵ベータ細胞からのインスリンの放出が増強されることに寄与することもでき、他のインクレチン放出は、代謝性疾患に対するG P R 4 0 の調節の全体的に有益な貢献にも寄与し得ることが示唆されている。インクレチン血漿レベルの上昇を介する、インスリン放出に対するG P R 4 0 の調節の間接的な貢献は、D P P - 4 の阻害剤などのインクレチン分解に關与する酵素の阻害剤を併用投与することによって、さらに増強することができる。

20

インスリン不均衡は、重篤な代謝性疾患であるI I 型真性糖尿病などの状態をもたらす。インスリン分泌を調節するG P R 4 0 機能の調節は、G P R 4 0 機能を調節することができる治療剤が、糖尿病、ならびにその疾患に關連する、インスリン抵抗性、肥満、心血管疾患および脂質異常症を含めた状態などの障害を治療するのに有用となり得ることを示している。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の目的は、Gタンパク質共役受容体G P R 4 0 に関して活性な、特にGタンパク質共役受容体G P R 4 0 の作動薬である、式Iの化合物と以下に記載される新しい化合物、特に新しい2,3-インダニルオキシフェニルシクロプロパンカルボン酸を提供することである。

本発明のさらなる一目的は、Gタンパク質共役受容体G P R 4 0 に対してインビトロおよび/またはインビボで活性化効果を有し、医薬として使用するのに適した薬理学的特性および薬物動態特性を有する新しい化合物、特に新しいインダニルオキシフェニルシクロプロパンカルボン酸を提供することである。

40

本発明のさらなる一目的は、特に、代謝性障害、例えば糖尿病、脂質異常症および/または肥満を治療するのに有効なG P R 4 0 作動薬を提供することである。

【0007】

本発明のさらなる一目的は、患者のGタンパク質共役受容体G P R 4 0 を活性化することによって媒介される疾患または状態を治療する方法を提供することである。

本発明のさらなる一目的は、本発明による少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物を提供することである。

本発明のさらなる一目的は、本発明による少なくとも1つの化合物と、1つまたは複数

50

の追加の治療剤の組合せを提供することである。

本発明のさらなる一目的は、式Iの化合物の合成に有用な、以下のスキーム7で中間体XIVa、XIVbおよびXVa、XVbと識別される、新規なホモキラル中間体を提供することである。

本発明のさらなる一目的は、式Iの化合物の合成に有用な、新規なホモキラル中間体のエナンチオ選択性的な合成を提供することである。

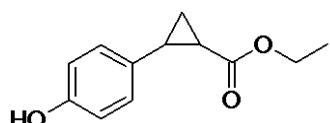
本発明のさらなる目的は、本明細書で先および以下に記載する説明、ならびに例によって当業者に明らかになる。

【0008】

GPR40調節因子、例えば国際公開第2004041266号(欧州特許第1559422号)、国際公開第2007033002号および国際公開第2009157418号に開示の化合物が、当技術分野で公知である。本発明のインダニルオキシフェニルシクロプロパンカルボン酸は、増強された効力、高い代謝的および/または化学的安定性、高い選択性および耐用性、増強された可溶性、ならびに安定な塩を形成する可能性などのいくつかの利点を提供することができる。

本発明による新規なホモキラル中間体に関して、ラセミ

【化1】

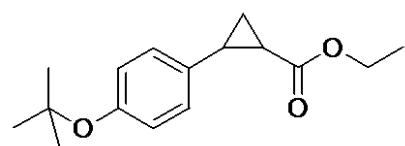


10

20

の合成は、国際公開第2011/103189号に記載されているが、この合成は、メトキシを保護基として使用することに起因して、キラル類似中間体を直接調製するには有用でない場合があることに留意されたい。この合成におけるtert-ブチル保護基の使用は記載されておらず、したがって、構造

【化2】



30

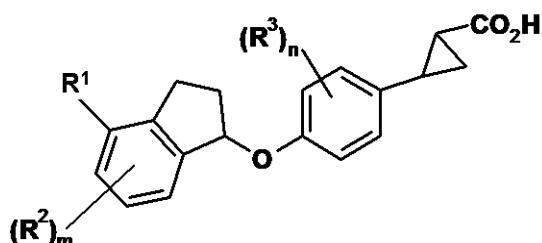
の化合物および密接な同族体(例えば、実験部分に記載されている中間体4aおよび中間体5a)は、新規である。

【課題を解決するための手段】

【0009】

第1の態様では、本発明は、式の化合物

【化3】



40

I

【0010】

(式中、

R¹は、フェニル環、テトラゾリル環、

1つの-NH-、-O-または-S-基を含有する5員の芳香族複素環、

50

1つの-NH-、-O-または-S-基およびさらに1つまたは2つの=N-原子を含有する5員の芳香族複素環、

1、2または3個の=N-原子を含有する6員の芳香族複素環

(第2の環は、前記フェニル環または前記5員もしくは6員の芳香族複素環に縮合環化されてもよく、前記第2の環は、5員または6員の不飽和または芳香族であり、=N-、-NH-、-O-および-S-から互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有していてもよく、ただしへテロ原子の2つまでのみが、OおよびSであり、O-O、S-SおよびS-O結合は形成されず、前記第2の環において、ヘテロ原子の存在とは独立に、1つまたは2つのCH₂基は、-C(O)-、-S(O)-または-S(O)₂-によって置き換えられていてもよく、

前記フェニル環、テトラゾリル環、5員または6員の芳香族複素環、縮合環化したフェニル環、および縮合環化した5員または6員の芳香族複素環は、1つの基R^{1a}で炭素原子で置換されていてもよく、

【0011】

前記フェニル環、テトラゾリル環、5員または6員の芳香族複素環、縮合環化したフェニル環、および縮合環化した5員または6員の芳香族複素環は、R^{1b}から独立に選択される1~3個の基で炭素原子でさらに置換されていてもよく、

前記テトラゾリル環、5員もしくは6員の芳香族複素環、縮合環化したフェニル環、または縮合環化した5員もしくは6員の芳香族複素環に存在する1つまたは複数のNH基中のH-原子は、R^Mによって置き換えられていてもよい)、

H、F、Cl、Br、I、NC-、C₁₋₈-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₈-シクロアルキル、C₃₋₈-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、C₅₋₁₂-ビシクロアルキル-、C₅₋₁₂-ビシクロアルキル-C₁₋₆-アルキル-、C₅₋₆-シクロアルケニル、C₅₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₈-アルキルオキシ、C₃₋₆-シクロアルキル-オキシ、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキルオキシ、C₁₋₄-アルキル-C(O)-、-NHR^N、HNR^M-C(O)-、C₁₋₄-アルキル-NRM-C(O)-、

(列挙されている基の飽和および不飽和の脂肪族および炭素環式基およびサブ部分のいずれかは、独立に、1つもしくは複数のF原子および/または1~3個のR^{1c}基で置換されていてもよい)

からなる群R¹-G1から選択され、

【0012】

R²は、F、Cl、Br、I、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、NC-、H₂N-C(O)-、C₁₋₄-アルキル-NRM-C(O)-、HO-C(O)-、C₁₋₄-アルキル-O-C(O)-、C₁₋₄-アルキルオキシ、およびC₁₋₄-アルキル-S(O)₂-からなる群R²-G1から選択され、

列挙されている基に含まれる任意のアルキルおよびシクロアルキル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、複数のR²は、mが2または3である場合には同じでも異なっていてもよく、

【0013】

R³は、F、Cl、Br、I、NC-、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-、C₁₋₄-アルキル-NH-、(C₁₋₄-アルキル)₂N-、C₁₋₆-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-、C₁₋₄-アルキル-S-、C₁₋₄-アルキル-S(O)-、およびC₁₋₄-アルキル-S(O)₂からなる群R³-G1から選択され、

列挙されている基に含まれる各アルキルおよびシクロアルキル基ならびに各アルキルおよびシクロアルキルサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、

mは、0、1、2および3から選択される整数であり、

nは、0、1、2および3から選択される整数であり、

【0014】

R^{1a} は、

C_{1-6} - アルキル、 C_{2-6} - アルケニル、 C_{2-6} - アルキニル、 C_{3-6} - シクロアルキル - 、 C_{3-6} - シクロアルキル - C_{1-6} - アルキル、 C_{1-4} - アルキル - NH - 、 $(C_{1-4}$ - アルキル $)_2N$ - 、 - NH R^N 、 HNR M - C(O) - 、 C_{1-4} - アルキル - NR M - C(O) - 、 C_{1-6} - アルキル - O - 、 C_{3-6} - シクロアルキル - O - 、 C_{3-6} - シクロアルキル - C_{1-6} - アルキル - O - 、 C_{1-4} - アルキル - S - 、 C_{1-4} - アルキル - S(O) - 、 および C_{1-4} - アルキル - S(O) $_2$ 、

(列挙されている基の C_{4-6} - シクロアルキル - 基もしくはサブ基の - CH₂ - 員は、 - NR N - 、 - O - 、 - S - 、 - S(O) - もしくは - S(O₂) - によって置き換えられてもよく、または

10

列挙されている基の C_{5-6} - シクロアルキル - 基もしくはサブ基の > CH - CH₂ - 員もしくは - CH₂ - CH₂ - 員は、 > N - C(O) - 、 > N - S(O) - 、 > N - S(O)₂ - 、 - N(R M) - C(O) - 、 - N(R M) - S(O) - もしくは - N(R M) - S(O)₂ - によって置き換えられてもよく、

列挙されている基の各アルキルおよびシクロアルキル基ならびに各アルキルおよびシクロアルキルサブ基は、 HO - 、 HO - C₁₋₄ - アルキル - 、 C₁₋₄ - アルキル - Oキシ、 C_{1-4} - アルキル - Oキシ - C_{1-4} - アルキル - 、 C_{1-4} - アルキル - スルファニル、 C₁₋₄ - アルキル - スルフィニル、 C_{1-4} - アルキル - スルホニル、 H₂N - C(O) - 、 C₁₋₄ - アルキル - NH - C(O) - 、 (C₁₋₄ - アルキル)₂N - C(O) - もしくは C₃₋₆ - シクロアルキル - NR M - C(O) - で置換されてもよく、かつ / または 1 つもしくは複数の F 原子で置換されてもよい)、

フェニル環、テトラゾリル環、

1 つの - NH - 、 - O - または - S - 基を含有する 5 員の芳香族複素環、

1 つの - NH - 、 - O - または - S - 基およびさらに 1 つまたは 2 つの = N - 原子を含有する 5 員の芳香族複素環、

1、2 または 3 個の = N - 原子を含有する 6 員の芳香族複素環

(前記環は、 R^{1b} から選択される 1 つまたは複数の基で置換されてもよく、

前記テトラゾリル環または 5 員の芳香族複素環に存在する 1 つまたは複数の NH 基中の H - 原子は、 R M によって置き換えられている)

からなる群 R^{1a} - G 1 から選択され、

30

【0015】

R^{1b} は、 F、 Cl、 Br、 I、 CN、 - OH、 C₁₋₄ - アルキル、 C₃₋₆ - シクロアルキル - 、 HO - C₁₋₄ - アルキル、 C₁₋₄ - アルキル - O - C₁₋₄ - アルキル、 - NR NH 、 C₁₋₄ - アルキル - NR N - 、 C₁₋₄ - アルキル - O - 、 C₃₋₆ - シクロアルキル - O - 、 C₁₋₄ - アルキル - O - C₁₋₄ - アルキル - O - 、 C₁₋₄ - アルキル - S - 、 C₁₋₄ - アルキル - S(O) - 、 および C₁₋₄ - アルキル - S(O)₂ - からなる群 R^{1b} - G 1 から選択され、列挙されている基に含まれる任意のアルキルおよびシクロアルキル基またはサブ基は、 1 つまたは複数の F 原子で置換されてもよく、

【0016】

R^{1c} は、 F、 Cl、 Br、 I、 CN、 - OH、 C₁₋₃ - アルキル、 HO - C₁₋₃ - アルキル - 、 C₁₋₄ - アルキル - O - 、 および C₁₋₃ - アルキル - O - C₁₋₃ - アルキルからなる群 R^{1c} - G 1 から選択され、

40

列挙されている基に含まれる任意のアルキル基またはサブ基は、 1 つまたは複数の F 原子で置換されてもよく、

R N は、 H、 C₁₋₄ - アルキル、 HO - C₂₋₄ - アルキル (ただし、少なくとも 2 つの炭素原子が、 HO - 基と NH の間にある)、 C₁₋₄ - アルキル - O - C₂₋₄ - アルキル - (ただし、少なくとも 2 つの炭素原子が、 O - 基と NH の間にある)、 C₁₋₄ - アルキル - C(O) - 、 C₁₋₄ - アルキル - O - C(O) - および C₁₋₄ - アルキル - S(O)₂ - からなる群 R N - G 1 から互いに独立に選択され、

列挙されている基の任意のアルキル基またはサブ基は、 1 つまたは複数の F 原子で置換さ

50

れでいてもよく、

R^M は、 H 、 C_{1-4} -アルキル、 $HO-C_{2-4}$ -アルキル（ただし、少なくとも2つの炭素原子が、 HO -基と NH の間にある）、および C_{1-4} -アルキル-O-C₂₋₄-アルキル-（ただし、少なくとも2つの炭素原子が、 O -基と NH の間にある）からなる群 R^M -G 1 から互いに独立に選択され、

列挙されている基の任意のアルキル基またはサブ基は、1つまたは複数の F 原子で置換されていてもよく、

本明細書で先に言及した任意の定義において、別段指定されない限り、任意のアルキル基またはサブ基は、直鎖または分岐であってよい）、

そのイソ型、互変異性体、立体異性体、代謝産物、プロドラッグ、溶媒和物、水和物および塩、特に無機もしくは有機酸もしくは塩基との生理的に許容されるその塩、またはそれらの組合せに関する。 10

定義内で使用される拡張文字-G n は、それぞれの置換基の種数 n を識別することを意味する。例えば、 $R^1-G 1$ は、置換基 R^1 の種数 1 を定義する。

「1つまたは複数の F 原子で置換されていてもよい」という表現は、それぞれの基またはサブ部分の炭素原子に結合した1つから逐次的にすべての H 原子が、 F 原子によって置き換えられていてもよく、または置き換えられていなくてもよいことを意味し、好ましくは1～5個の H 原子、またはより好ましくは1～3個の H 原子が、 F 原子によって置き換えられていてもよい。

【0017】

20

さらなる一態様では、本発明は、一般式Iの1つもしくは複数の化合物、または本発明による1つもしくは複数の薬学的に許容されるその塩を含み、1つまたは複数の不活性な担体および/または希釈剤と一緒に含んでいてもよい医薬組成物に関する。

さらなる一態様では、本発明は、一般式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を患者に投与することを特徴とする、治療を必要としている患者のGタンパク質共役受容体GPR40を活性化することによって媒介される疾患または状態を治療する方法に関する。

本発明の別の態様によれば、治療有効量の一般式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を患者に投与することを特徴とする、治療を必要としている患者の糖尿病、脂質異常症および/または肥満などの代謝性疾患または障害を治療する方法を提供する。 30

本発明の別の態様によれば、本明細書で先および以下に記載する治療方法のための医薬を製造するための、一般式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩の使用を提供する。

本発明の別の態様によれば、本明細書で先および以下に記載する治療方法で使用するための、一般式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0018】

30

さらなる一態様では、本発明は、治療を必要としている患者に、治療有効量の一般式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を、治療有効量の1つまたは複数の追加の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む、患者のGタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって媒介される疾患または状態を治療する方法に関する。 40

さらなる一態様では、本発明は、Gタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって媒介される疾患または状態を治療するために、一般式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を、1つまたは複数の追加の治療剤と組み合わせて使用することに関する。

さらなる一態様では、本発明は、一般式Iによる化合物または薬学的に許容されるその塩および1つまたは複数の追加の治療剤を含み、1つまたは複数の不活性な担体および/または希釈剤と一緒に含んでいてもよい、医薬組成物に関する。

【0019】

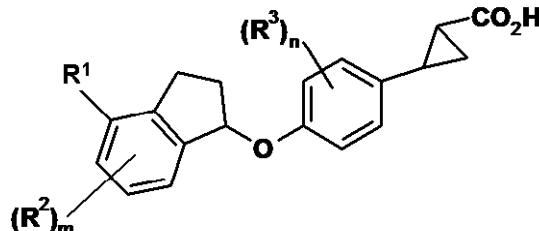
さらなる一態様では、本発明は、式Iの化合物の合成に有用な、以下のスキーム7で中間体XIVa、XIVbおよびXVa、XVbと識別される、新規なホモキラル中間体に関する。 50

さらなる一態様では、本発明は、式Iの化合物の合成に有用な、新規なホモキラル中間体のエナンチオ選択的な合成に関する。

本発明の他の態様は、本明細書で先および以下に記載の明細書および実験部分から、当業者に明らかになる。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

[1] 式(I)の化合物またはその塩。



I

(式中、

R¹は、フェニル環、テトラゾリル環、

1つの-NH-、-O-または-S-基を含有する5員の芳香族複素環、

1つの-NH-、-O-または-S-基およびさらに1つまたは2つの=N-原子を含有する5員の芳香族複素環、

1、2または3個の=N-原子を含有する6員の芳香族複素環

(第2の環は、前記フェニル環または前記5員もしくは6員の芳香族複素環に縮合環化されてもよく、前記第2の環は、5員または6員の不飽和または芳香族であり、=N-、-NH-、-O-および-S-から互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有していてもよく、ただしへテロ原子の2つまでのみが、OおよびSであり、O-O、S-SおよびS-O結合は形成されず、前記第2の環において、ヘテロ原子の存在とは独立に、1つまたは2つのCH₂基は、-C(O)-、-S(O)-または-S(O)₂-によって置き換えられていてもよく、

前記フェニル環、テトラゾリル環、5員または6員の芳香族複素環、縮合環化したフェニル環、および縮合環化した5員または6員の芳香族複素環は、1つの基R^{1a}で炭素原子で置換されていてもよく、

前記フェニル環、テトラゾリル環、5員または6員の芳香族複素環、縮合環化したフェニル環、および縮合環化した5員または6員の芳香族複素環は、R^{1b}から独立に選択される1~3個の基で炭素原子でさらに置換されていてもよく、

前記テトラゾリル環、5員もしくは6員の芳香族複素環、縮合環化したフェニル環、または縮合環化した5員もしくは6員の芳香族複素環に存在する1つまたは複数のNH基中のH-原子は、R^Mによって置き換えられていてもよい)、

H、F、Cl、Br、I、NC-、C₁₋₈-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₈-シクロアルキル、C₃₋₈-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、C₅₋₁₂-ビシクロアルキル-C₅₋₁₂-ビシクロアルキル-C₁₋₆-アルキル-C₅₋₆-シクロアルケニル、C₅₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₈-アルキルオキシ、C₃₋₆-シクロアルキルオキシ、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキルオキシ、C₁₋₄-アルキル-C(O)-、-NHR^N、HNR^M-C(O)-、C₁₋₄-アルキル-NR^M-C(O)-、

(列挙されている基の飽和および不飽和の脂肪族および炭素環式基およびサブ部分のいずれかは、独立に、1つもしくは複数のF原子および/または1~3個のR^{1c}基で置換されていてもよい)

からなる群R¹-G1から選択され、

R²は、F、Cl、Br、I、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、NC-、H₂N-C(O)-、C₁₋₄-アルキル-NR^M-C(O)-、HO-C(O)-、C₁₋₄-ア

10

20

30

40

50

ルキル - O - C (O) - 、 C₁₋₄ - アルキルオキシ、および C₁₋₄ - アルキル - S (O)₂ - からなる群 R² - G 1 から選択され、

列挙されている基の任意のアルキルおよびシクロアルキル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、複数のR²は、mが2または3である場合には同じでも異なっていてもよく、

R³は、F、C1、Br、I、NC - 、C₁₋₆ - アルキル、C₂₋₆ - アルケニル、C₂₋₆ - アルキニル、C₃₋₆ - シクロアルキル - 、C₁₋₄ - アルキル - NH - 、(C₁₋₄ - アルキル)₂N - 、C₁₋₆ - アルキル - O - 、C₃₋₆ - シクロアルキル - O - 、C₁₋₄ - アルキル - S - 、C₁₋₄ - アルキル - S (O) - 、および C₁₋₄ - アルキル - S (O)₂ からなる群 R³ - G 1 から選択され、

10

列挙されている基の各アルキルおよびシクロアルキル基ならびに各アルキルおよびシクロアルキルサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、

mは、0、1、2および3から選択される整数であり、

nは、0、1、2および3から選択される整数であり、

R^{1a}は、C₁₋₆ - アルキル、C₂₋₆ - アルケニル、C₂₋₆ - アルキニル、C₃₋₆ - シクロアルキル - 、C₃₋₆ - シクロアルキル - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₄ - アルキル - NH - 、(C₁₋₄ - アルキル)₂N - 、- NHR^N、HNR^M - C (O) - 、C₁₋₄ - アルキル - NR^M - C (O) - 、C₁₋₆ - アルキル - O - 、C₃₋₆ - シクロアルキル - O - 、C₃₋₆ - シクロアルキル - C₁₋₆ - アルキル - O - 、C₁₋₄ - アルキル - S - 、C₁₋₄ - アルキル - S (O) - 、および C₁₋₄ - アルキル - S (O)₂

20

(列挙されている基のC₄₋₆ - シクロアルキル - 基もしくはサブ基の - CH₂ - 員は、- NR^N - 、- O - 、- S - 、- S (O) - もしくは - S (O₂) - によって置き換えられていてもよく、または

列挙されている基のC₅₋₆ - シクロアルキル - 基もしくはサブ基の > CH - CH₂ - 員もしくは - CH₂ - CH₂ - 員は、> N - C (O) - 、> N - S (O) - 、> N - S (O)₂ - 、- N (R^M) - C (O) - 、- N (R^M) - S (O) - もしくは - N (R^M) - S (O)₂ - によって置き換えられていてもよく、

列挙されている基の各アルキルおよびシクロアルキル基ならびに各アルキルおよびシクロアルキルサブ基は、HO - 、HO - C₁₋₄ - アルキル - 、C₁₋₄ - アルキル - オキシ、C₁₋₄ - アルキル - オキシ - C₁₋₄ - アルキル - 、C₁₋₄ - アルキル - スルファニル、C₁₋₄ - アルキル - スルフィニル、C₁₋₄ - アルキル - スルホニル、H₂N - C (O) - 、C₁₋₄ - アルキル - NH - C (O) - 、(C₁₋₄ - アルキル)₂N - C (O) - もしくは C₃₋₆ - シクロアルキル - NR^M - C (O) - で置換されていてもよく、かつ/または1つもしくは複数のF原子で置換されていてもよい)、

30

フェニル環、テトラゾリル環、

1つの - NH - 、- O - または - S - 基を含有する5員の芳香族複素環、

1つの - NH - 、- O - または - S - 基およびさらに1つまたは2つの= N - 原子を含有する5員の芳香族複素環、

1、2または3個の= N - 原子を含有する6員の芳香族複素環

(前記環は、R^{1b}から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

40

前記テトラゾリル環または5員の芳香族複素環に存在する1つまたは複数のNH基中のH - 原子は、R^Mによって置き換えられている)

からなる群 R^{1a} - G 1 から選択され、

R^{1b}は、F、C1、Br、I、CN、- OH、C₁₋₄ - アルキル、C₃₋₆ - シクロアルキル - 、HO - C₁₋₄ - アルキル、C₁₋₄ - アルキル - O - C₁₋₄ - アルキル、- NR^NH、C₁₋₄ - アルキル - NR^N - 、C₁₋₄ - アルキル - O - 、C₃₋₆ - シクロアルキル - O - 、C₁₋₄ - アルキル - O - C₁₋₄ - アルキル - O - 、C₁₋₄ - アルキル - S - 、C₁₋₄ - アルキル - S (O) - 、および C₁₋₄ - アルキル - S (O)₂ からなる群 R^{1b} - G 1 から選択され、列挙されている基の任意のアルキルおよびシクロアルキル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、

50

R^{1c}は、F、C1、Br、I、CN、-OH、C₁₋₃-アルキル、HO-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキル-O-およびC₁₋₃-アルキル-O-C₁₋₃-アルキルからなる群R^{1c}-G1から選択され、

列挙されている基の任意のアルキル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されてもよく、

R^Nは、H、C₁₋₄-アルキル、HO-C₂₋₄-アルキル(ただし、少なくとも2つの炭素原子が、HO-基とNHの間にある)、C₁₋₄-アルキル-O-C₂₋₄-アルキル-(ただし、少なくとも2つの炭素原子が、O-基とNHの間にある)、C₁₋₄-アルキル-C(O)-、C₁₋₄-アルキル-O-C(O)-およびC₁₋₄-アルキル-S(O)₂-からなる群R^N-G1から互いに独立に選択され、

列挙されている基の任意のアルキル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されてもよく、

R^Mは、H、C₁₋₄-アルキル、HO-C₂₋₄-アルキル(ただし、少なくとも2つの炭素原子が、HO-基とNHの間にある)、およびC₁₋₄-アルキル-O-C₂₋₄-アルキル-(ただし、少なくとも2つの炭素原子が、O-基とNHの間にある)からなる群R^M-G1から互いに独立に選択され、

列挙されている基の任意のアルキル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されてもよく、

本明細書で先に言及した任意の定義において、別段指定されない限り、任意のアルキル基またはサブ基は、直鎖または分岐であってよい)

[2] R¹が、

フェニル環、テトラゾリル環、

1つの-NH-または-O-基を含有する5員の芳香族複素環、

1つの-NH-または1つの-O-基およびさらに1つまたは2つの=N-原子を含有する5員の芳香族複素環、

1、2または3個の=N-原子を含有する6員の芳香族複素環

(前記フェニル環、テトラゾリル環および5員または6員の芳香族複素環は、1つの基R^{1a}で炭素原子で置換されており、

前記フェニル環、テトラゾリル環、5員または6員の芳香族複素環は、R^{1b}から独立に選択される1~3個の基で炭素原子でさらに置換されてもよく、

前記テトラゾリル環、5員または6員の芳香族複素環に存在する1つまたは複数のNH基中のH-原子は、R^Mによって置き換えられてもよい)、

H、F、C1、Br、J、NC-、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₄-アルケニル、C₂₋₄-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₅₋₁₀-ビシクロアルキル-、C₅₋₁₀-ビシクロアルキル-C₁₋₄-アルキル-、C₁₋₄-アルキルオキシ、C₃₋₆-シクロアルキル-オキシ、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキルオキシ、C₁₋₃-アルキル-C(O)-、-NHR^N、HNR^M-C(O)-、C₁₋₄-アルキル-NR^M-C(O)-、

(列挙されている基の飽和および不飽和の脂肪族および炭素環式基およびサブ部分のいずれかは、独立に、1~3個のフッ素原子および/または1つのR^{1c}基で置換されてもよい)

からなる群R¹-G2から選択され、

mが、1および2から選択される整数であり、

nが、0および1から選択される整数であり、好ましくはnが0であり、

R^{1a}が、C₁₋₄-アルキル、C₂₋₄-アルケニル、C₂₋₄-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル-NH-、(C₁₋₄-アルキル)₂N-、-NHR^N、HNR^M-C(O)-、C₁₋₄-アルキル-NR^M-C(O)-、C₁₋₆-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル-O-およびC₁₋₄-アルキル-S(O)₂からなる群R^{1a}-G2

aから選択され、

列挙されている基の C_{4-6} - シクロアルキル - 基もしくはサブ基の - CH_2 - 員は、 - NR - 、 - O - もしくは - $S(O_2)$ - によって置き換えられていてもよく、または

列挙されている基の C_{5-6} - シクロアルキル - 基もしくはサブ基の > CH - CH_2 - 員もしくは - CH_2 - CH_2 - 員は、 > N - $C(O)$ - 、 > N - $S(O)_2$ - 、 - $N(R^M)$ - $C(O)$ - もしくは - $N(R^M)$ - $S(O)_2$ - によって置き換えられていてもよく、

列挙されている基の各アルキルおよびシクロアルキル基ならびに各アルキルおよびシクロアルキルサブ基は、 HO - 、 $HO-C_{1-3}$ - アルキル - 、 C_{1-3} - アルキル - オキシ、 C_{1-3} - アルキルオキシ - C_{1-4} - アルキル - 、 C_{1-4} - アルキル - スルホニル、 $H_2N-C(O)$ - 、 C_{1-4} - アルキル - $NH-C(O)$ - もしくは $(C_{1-4}$ - アルキル $)_2N-C(O)$ - で置換されていてもよく、かつ/または1~3個のF原子で置換されていてもよく、 R^{1b} が、 F 、 $C1$ 、 Br 、 I 、 CN 、 - OH 、 C_{1-3} - アルキル、 C_{3-6} - シクロアルキル - 、 $HO-C_{1-3}$ - アルキル、 C_{1-3} - アルキル - O - および C_{3-6} - シクロアルキル - O - からなる群 R^{1b} - G2 から選択され、

列挙されている基の任意のアルキルおよびシクロアルキル基またはサブ基は、1~3個のF原子で置換されていてもよく、

R^{1c} が、 F 、 $C1$ 、 Br 、 - OH 、 C_{1-3} - アルキル、 $HO-C_{1-3}$ - アルキルおよび C_{1-4} - アルキル - O - からなる群 R^{1c} - G2 から選択され、

列挙されている基の任意のアルキル基またはサブ基は、1~3個のF原子で置換されていてもよく、

R^N が、 H 、 C_{1-4} - アルキル、 $HO-C_{1-4}$ - アルキル (ただし、少なくとも2つの炭素原子が、 HO - 基と NH の間にある) 、 C_{1-4} - アルキル - $C(O)$ - 、 C_{1-3} - アルキル - $O-C(O)$ - および C_{1-3} - アルキル - $S(O)_2$ - からなる群 R^N - G2 から選択され、

列挙されている基の任意のアルキル基またはサブ基は、1~3個のF原子で置換されていてもよく、

R^M が、 H 、 C_{1-3} - アルキル、 $HO-C_{2-4}$ - アルキル (ただし、少なくとも2つの炭素原子が、 HO - 基と NH の間にある) 、および C_{1-3} - アルキル - $O-C_{2-3}$ - アルキル - (ただし、少なくとも2つの炭素原子が、 O - 基と NH の間にある) からなる群 R^M - G2 から選択され、

列挙されている基の任意のアルキル基またはサブ基は、1~5個のF原子で置換されていてもよい、

前記〔1〕に記載の化合物またはその塩。

〔3〕 R^1 、 m 、 n 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^N および R^M が、前記〔2〕に記載の通りであり、 R^{1a} が、

フェニル環、テトラゾリル環、

1つの - NH - または - O - 基を含有する5員の芳香族複素環、

1つの - NH - または - O - 基およびさらに1つまたは2つの = N - 原子を含有する5員の芳香族複素環、

1つまたは2つの = N - 原子を含有する6員の芳香族複素環

からなる群 R^{1a} - G2 b から選択され、

前記環が、 R^{1b} から選択される1~3個の基で置換されていてもよく、

前記テトラゾリル環または5員の芳香族複素環に存在する1つまたは複数の NH 基中の H - 原子が、 R^M によって置き換えられている、

前記〔2〕に記載の化合物またはその塩。

〔4〕 R^2 が、 F 、 $C1$ 、 Br 、 I 、 C_{1-3} - アルキル、 C_{3-6} - シクロアルキル、 N C - 、 $H_2N-C(O)$ - 、 C_{1-3} - アルキル - N R^M - $C(O)$ - 、 $HO-C(O)$ - 、 C_{1-3} - アルキル - $O-C(O)$ - および C_{1-3} - アルキルオキシからなる群 R^2 - G2 から選択され、

列挙されている基の任意のアルキルおよびシクロアルキル基またはサブ基が、1~3個のF原子で置換されていてもよく、複数の R^2 が、 m が2または3である場合には、同じで

も異なっていてもよい。

前記〔1〕、〔2〕または〔3〕に記載の化合物またはその塩。

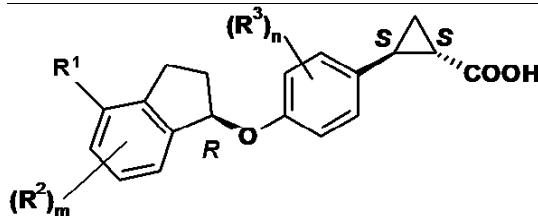
〔5〕R³が、F、C1、Br、NC-、C₁₋₄-アルキル、C₂₋₄-アルケニル、C₂₋₄-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-、C₁₋₃-アルキル-NH-、(C₁₋₃-アルキル)₂N-、C₁₋₄-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-およびC₁₋₃-アルキル-S(O)₂からなる群R³-G2から選択され、

列挙されている基の各アルキルおよびシクロアルキル基ならびに各アルキルおよびシクロアルキルサブ基が、1～3個のF原子で置換されていてもよい。

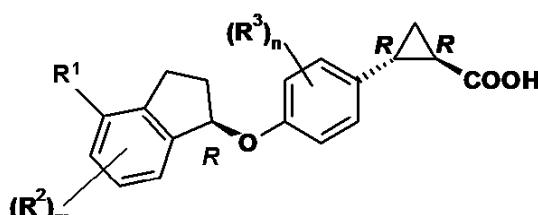
前記〔1〕、〔2〕、〔3〕または〔4〕に記載の化合物またはその塩。

〔6〕表1に開示の実施形態E2～E44から選択される、前記〔1〕に記載の化合物またはその塩。

〔7〕式I.1またはI.2に示す立体化学を有する、前記〔1〕、〔2〕、〔3〕、〔4〕、5または6に記載の化合物またはその塩。



I.1



I.2

〔8〕前記〔1〕から〔7〕までの1項または複数項に記載の化合物の薬学的に許容される塩。

〔9〕前記〔1〕から〔7〕までの1項もしくは複数項に記載の1つもしくは複数の化合物、または1つもしくは複数の薬学的に許容されるその塩を含み、1つまたは複数の不活性な担体および/または希釈剤と一緒に含んでいてもよい、医薬組成物。

〔10〕前記〔1〕から〔7〕までの1項または複数項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を患者に投与することを特徴とする、治療を必要としている患者のGPR40の機能を調節することによって影響を受け得る疾患または状態を治療するため、特に代謝性疾患、例えば糖尿病、より具体的には2型真性糖尿病、ならびにその疾患に関連する、インスリン抵抗性、肥満、心血管疾患および脂質異常症を含めた状態を予防し、かつ/または治療するための、方法。

〔11〕医薬として使用するための、前記〔1〕から〔7〕までの1項または複数項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

〔12〕GPR40の機能を調節することによって影響を受け得る疾患または状態の治療に使用するための、特に代謝性疾患、例えば糖尿病、より具体的には2型真性糖尿病、ならびにその疾患に関連する、インスリン抵抗性、肥満、心血管疾患および脂質異常症を含めた状態の予防および/または治療に使用するための、前記〔1〕から〔7〕までの1項または複数項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

〔13〕前記〔1〕から〔7〕までの1項もしくは複数項に記載の1つもしくは複数の化合物、または1つもしくは複数の薬学的に許容されるその塩、および1つまたは複数の追加の治療剤を含み、1つまたは複数の不活性な担体および/または希釈剤と一緒に含んでいてもよい、医薬組成物。

〔14〕追加の治療剤が、抗糖尿病剤、体重過多および/または肥満を治療するための薬剤、ならびに高血圧、心不全および/またはアテローム性動脈硬化症を治療するための薬

10

20

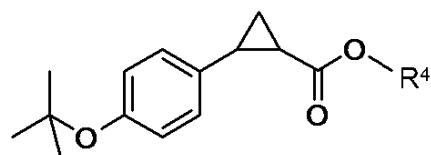
30

40

50

剤からなる群から選択される、前記〔13〕に記載の医薬組成物。

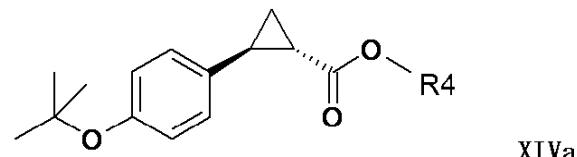
〔15〕式



XIV

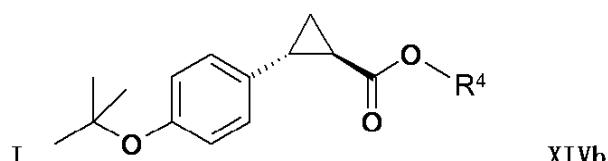
のラセミ形態の中間体化合物、または以下のその鏡像異性体

10



XIVa

もしくは

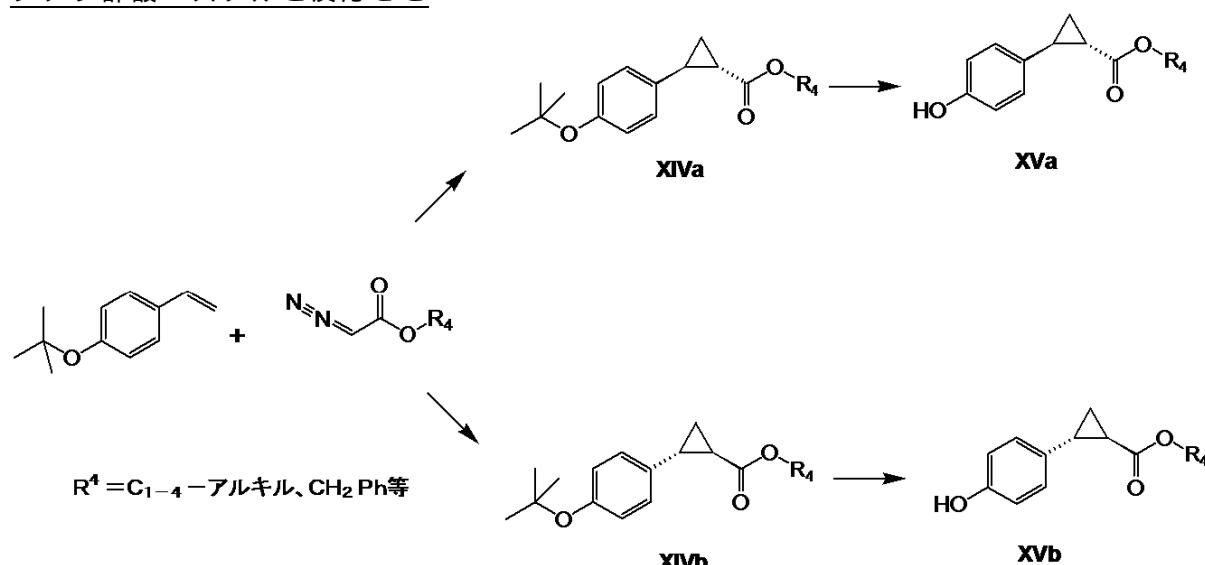


XIVb

20

(式中、R⁴は、C₁₋₄-アルキルまたはフェニル-C₆H₅-を示す)。

〔16〕反応スキームに従って、触媒の存在下で4-tert-ブチルオキシスチレンをジアゾ酢酸エステルと反応させ



30

(式中、R⁴は、C₁₋₄-アルキルまたはフェニル-C₆H₅-を示す)、得られた式XVaまたはXVbの化合物を、鏡像異性的に濃縮された形態で得ることを特徴とする、前記〔15〕に記載の中間体XIVaまたはXIVbを介して式XVaまたはXVbの中間体を調製する方法。

40

〔17〕式XIVaの中間体を調製するために使用される触媒が、トリフルオロメタンスルホン酸銅(I)ベンゼン錯体と(R,R)-2,2'-イソプロピリデンビス(4-tert-ブチル-2-オキサゾリン)との錯体であり、または式XIVbの中間体を調製するために使用される触媒が、トリフルオロメタンスルホン酸銅(I)ベンゼン錯体と(S,S)-2,2'-イソプロピリデンビス(4-tert-ブチル-2-オキサゾリン)との錯体である、前記〔16〕に記載の方法。

【発明を実施するための形態】

50

〔 0 0 2 0 〕

別段指定されない限り、基、残基および置換基、特に R¹、R²、R³、m および n は、先および以下に定義の通りである。残基、置換基または基が化合物中に数回生じる場合、それらは同じまたは異なる意味を有することができる。本発明による化合物の個々の基および置換基のいくつかの好ましい意味を、以下に記載する。これらの定義は、どれもそれぞれ互いに組み合わせることができる。

【 0 0 2 1 】

R¹ :

R 1 - G 1 :

基 R^1 は、好ましくは本明細書で先に定義の通り、群 $R^1 - G1$ から選択される。

R 1 - G 2 :

—実施形態によれば、基 R¹は、

フェニル環、テトラゾリル環、

1つの - NH - または - O - 基を含有する 5 員の芳香族複素環、

1 つの - NH - または - O - 基およびさらに 1 つまたは 2 つの = N - 原子を含有する 5 員の芳香族複素環、

1、2または3個の= N - 原子を含有する6員の芳香族複素環

(前記フェニル環、テトラゾリル環および5員または6員の芳香族複素環は、1つの基R^{1a}で炭素原子で置換されており、

前記フェニル環、テトラゾリル環、5員または6員の芳香族複素環は、R^{1b}から独立に選択される1～3個の基で炭素原子でさらに置換されていてもよく、

前記テトラゾリル環、5員または6員の芳香族複素環に存在する1つまたは複数のNH基中のH-原子は、R^Mによって置き換えられていてもよい)、

H、F、C1、Br、J、NC-、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₄-アルケニル、C₂₋₄-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₅₋₁₀-ビシクロアルキル-、C₅₋₁₀-ビシクロアルキル-C₁₋₄-アルキル-、C₁₋₄-アルキルオキシ、C₃₋₆-シクロアルキル-オキシ、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキルオキシ、C₁₋₃-アルキル-C(O)-、-NHR^N、HNR^M-C(O)-、C₁₋₄-アルキル-NRM-C(O)-、

(列挙されている基の飽和および不飽和の脂肪族および炭素環式基およびサブ部分のいずれかは、独立に、1～3個のフッ素原子および/または1つのR^{1c}基で置換されてもよい)

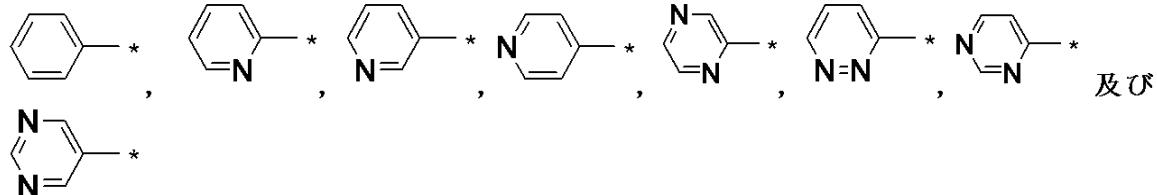
からなる群 $R^1 - G_2$ から選択される。

【 0 0 2 2 】

R 1 - G 3 :

—実施形態によれば、基 R¹は、

【化 4】



(先に特定されているフェニル環および6員の芳香族複素環のいずれかは、1つの基 R^{1a} で炭素原子で置換されており、 R^{1b} から独立に選択される1つまたは2つの基で炭素原子でさらに置換されていてもよい)。

H、F、Cl、Br、NC-、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルオキシ、C₁₋₃-アルキル-C(O)-、-NHR^N、HNR^M-C(O)-およびC₁₋₄-アルキル-NR^M-C(O)-

(列挙されている基の脂肪族基およびサブ部分のいずれかは、独立に、1~3個のフッ素

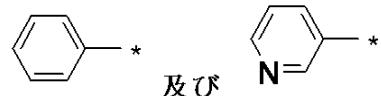
原子および / または 1 つの R^{1c} 基で置換されていてもよい)
からなる群 $R^1 - G 3$ から選択される。

【0023】

$R^1 - G 4$:

別の実施形態では、基 R^1 は、

【化5】



(フェニルおよびピリジル環は、1つの基 R^{1a} で炭素原子で置換されており、 R^{1b} から独立に選択される1つまたは2つの基で炭素原子でさらに置換されていてもよい) 10

H 、 F 、 $C 1$ 、 $B r$ 、 C_{1-3} - アルキル、 C_{1-3} - アルキルオキシ、 $HNR^M - C(O) -$ および C_{1-4} - アルキル - $NR^M - C(O) -$

(脂肪族基またはサブ部分のいずれかは、独立に、1 ~ 3 個のフッ素原子および / または1つの R^{1c} 基で置換されていてもよい)

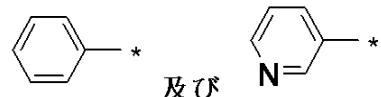
からなる群 $R^1 - G 4$ から選択される。

【0024】

$R^1 - G 4a$:

別の実施形態では、基 R^1 は、

【化6】



からなる群 $R^1 - G 4a$ から選択され、

フェニルおよびピリジル環は、1つの基 R^{1a} で炭素原子で置換されており、 R^{1b} から独立に選択される1つまたは2つの基で炭素原子でさらに置換されていてもよい。

$R^1 - G 4b$:

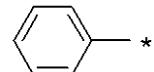
別の実施形態では、基 R^1 は、 H 、 F 、 $C 1$ 、 $B r$ 、 C_{1-3} - アルキル、 C_{1-3} - アルキルオキシ、 $HNR^M - C(O) -$ および C_{1-4} - アルキル - $NR^M - C(O) -$ からなる群 $R^1 - G 4b$ から選択される。 30

【0025】

$R^1 - G 5$:

別の実施形態では、基 R^1 は、

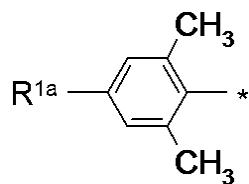
【化7】



(フェニル環は、1つの基 R^{1a} で置換されており、 R^{1b} から独立に選択される1つまたは2つの基でさらに置換されていてもよい)、

好みしくは、

【化8】



および H 、 F 、 $C 1$ 、 $B r$ 、 $H_3C -$ 、 $F_3C -$ 、 $H_3C - O -$ 、 $F_3C - O -$ および $H_3C - O - C_{1-4} -$ アルキル - $HN - C(O) -$

からなる群 $R^1 - G 5$ から選択される。

【0026】

10

20

30

40

50

R² :

R² - G 1 :

基 R²は、好ましくは、本明細書で先に定義されている通り群 R² - G 1 から選択される。

R² - G 2 :

別の実施形態では、基 R²は、F、C1、Br、I、C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、NC-、H₂N-C(O)-、C₁₋₃-アルキル-NR^M-C(O)-、HO-C(O)-、C₁₋₃-アルキル-O-C(O)-およびC₁₋₃-アルキルオキシからなる群 R² - G 2 から選択され、

列挙されている基の任意のアルキルおよびシクロアルキル基またはサブ基は、1～3個のF原子で置換されていてもよく、複数のR²は、mが2または3である場合には同じでも異なっていてもよい。 10

R² - G 3 :

別の実施形態では、基 R²は、F、C1、Br、C₁₋₃-アルキル、NC-およびC₁₋₃-アルキルオキシからなる群 R² - G 3 から選択され、

任意のアルキルまたはサブ基は、1～3個のF原子で置換されていてもよく、複数のR²は、mが2または3である場合には同じでも異なっていてもよい。

【0027】

R³ :

R³ - G 1 :

基 R³は、好ましくは、本明細書で先に定義されている通り群 R³ - G 1 から選択される。

R³ - G 2 :

別の実施形態では、基 R³は、F、C1、Br、NC-、C₁₋₄-アルキル、C₂₋₄-アルケニル、C₂₋₄-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-、C₁₋₃-アルキル-NH-、(C₁₋₃-アルキル)₂N-、C₁₋₄-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-およびC₁₋₃-アルキル-S(O)₂からなる群 R³ - G 2 から選択され、

列挙されている基に含まれる各アルキルおよびシクロアルキル基ならびに各アルキルおよびシクロアルキルサブ基は、1～3個のF原子で置換されていてもよい。

【0028】

R³ - G 3 :

別の実施形態では、基 R³は、F、C1、Br、NC-、C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-、C₁₋₃-アルキル-O-およびC₃₋₆-シクロアルキル-O-からなる群 R³ - G 3 から選択され、

列挙されている基に含まれる各アルキルおよびシクロアルキル基ならびに各アルキルおよびシクロアルキルサブ基は、1～3個のF原子で置換されていてもよい。

R³ - G 4 :

別の実施形態では、基 R³は、F、C1、Br、H₃C-、F₃C-、H₃C-O-およびF₃C-O-からなる群 R³ - G 4 から選択される。

R³ - G 5 :

別の実施形態では、基 R³は、F、C1、Br、H₃C-およびH₃C-O-からなる群 R³ - G 5 から選択される。

mは、好ましくは0、1または2を示し、特に好ましくは0または1である。

nは、好ましくは0、1または2を示し、特に好ましくは0または1である。

【0029】

R^{1a} - G 1 :

基 R^{1a}は、好ましくは、本明細書で先に定義されている通り群 R^{1a} - G 1 から選択される。

R^{1a} - G 2 a :

一実施形態によれば、基 R^{1a}は、C₁₋₄-アルキル、C₂₋₄-アルケニル、C₂₋₄-アル

10

20

30

40

50

キニル (alkiny1) 、 C_{3-6} - シクロアルキル - 、 C_{3-6} - シクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルキル - NH - 、 $(C_{1-4}$ - アルキル $)_2N$ - 、 - NHR^M 、 $HN R^M$ - $C(O)$ - 、 C_{1-4} - アルキル - NR^M - $C(O)$ - 、 C_{1-6} - アルキル - O - 、 C_{3-6} - シクロアルキル - O - 、 C_{3-6} - シクロアルキル - C_{1-4} - アルキル - O - および C_{1-4} - アルキル - $S(O)_2$ からなる群 R^{1a} - G 2 a から選択され、

列挙されている基の C_{4-6} - シクロアルキル - 基もしくはサブ基の - CH_2 - 員は、 - NR^N - 、 - O - もしくは - $S(O_2)$ - によって置き換えられていてもよく、または

列挙されている基の C_{5-6} - シクロアルキル - 基もしくはサブ基の > CH - CH_2 - 員もしくは - CH_2 - CH_2 - 員は、 > N - $C(O)$ - 、 > N - $S(O)_2$ - 、 - $N(R^M)$ - $C(O)$ - もしくは - $N(R^M)$ - $S(O)_2$ - によって置き換えられていてもよく、 10

列挙されている基の各アルキルおよびシクロアルキル基ならびに各アルキルおよびシクロアルキルサブ基は、 HO - 、 HO - C_{1-3} - アルキル - 、 C_{1-3} - アルキル - オキシ、 C_{1-3} - アルキルオキシ - C_{1-4} - アルキル - 、 C_{1-4} - アルキル - スルホニル、 H_2N - $C(O)$ - 、 C_{1-4} - アルキル - NH - $C(O)$ - もしくは $(C_{1-4}$ - アルキル $)_2N$ - $C(O)$ - で置換されていてもよく、かつ/または1~3個のF原子で置換されていてもよい。

【0030】

R^{1a} - G 2 b :

一実施形態によれば、基 R^{1a} は、

フェニル環、テトラゾリル環、

1つの - NH - または - O - 基を含有する5員の芳香族複素環、

1つの - NH - または - O - 基およびさらに1つまたは2つの = N - 原子を含有する5員の芳香族複素環、

1つまたは2つの = N - 原子を含有する6員の芳香族複素環

からなる群 R^{1a} - G 2 b から選択され、

前記環は、 R^{1b} から選択される1~3個の基で置換されていてもよく、

前記テトラゾリル環または5員の芳香族複素環に存在する1つまたは複数の NH 基中のH - 原子は、 R^M によって置き換えられている。

【0031】

R^{1a} - G 3 a :

一実施形態によれば、基 R^{1a} は、 C_{1-4} - アルキル、 C_{3-6} - シクロアルキル - 、 C_{3-6} - シクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、 $HN R^M$ - $C(O)$ - 、 C_{1-4} - アルキル - NR^M - $C(O)$ - 、 C_{1-6} - アルキル - O - 、 C_{3-6} - シクロアルキル - O - および C_{3-6} - シクロアルキル - C_{1-3} - アルキル - O - からなる群 R^{1a} - G 3 a から選択され、

列挙されている基の C_{4-6} - シクロアルキル - 基もしくはサブ基の - CH_2 - 員は、 - NR^N - 、 - O - もしくは - $S(O_2)$ - によって置き換えられていてもよく、または

列挙されている基の C_{5-6} - シクロアルキル - 基もしくはサブ基の > CH - CH_2 - 員もしくは - CH_2 - CH_2 - 員は、 > N - $S(O)_2$ - もしくは - $N(R^M)$ - $S(O)_2$ - によって置き換えられていてもよく、

列挙されている基の各アルキルおよびシクロアルキル基ならびに各アルキルおよびシクロアルキルサブ基は、 HO - 、 HO - C_{1-3} - アルキル - 、 C_{1-3} - アルキル - オキシ、 C_{1-3} - アルキル - スルホニル、 H_2N - $C(O)$ - 、 C_{1-3} - アルキル - NH - $C(O)$ - もしくは $(C_{1-3}$ - アルキル $)_2N$ - $C(O)$ - で置換されていてもよく、かつ/または1~3個のF原子で置換されていてもよい。

【0032】

R^{1a} - G 3 b :

一実施形態によれば、基 R^{1a} は、

フェニル環、テトラゾリル環、

1つの - NH - または - O - 基を含有する5員の芳香族複素環、

1つの - NH - または - O - 基およびさらに1つまたは2つの = N - 原子を含有する5員の芳香族複素環、

10

20

30

40

50

1つの=N-原子を含有する6員の芳香族複素環

からなる群R^{1a}-G3bから選択され、

前記環は、R^{1b}から選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく、

前記テトラゾリル環または5員の芳香族複素環に存在する1つまたは複数のNH基中のH-原子は、R^Mによって置き換えられている。

【0033】

R^{1a}-G4a:

一実施形態によれば、基R^{1a}は、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-、C₃₋₆-シクロアルキル- C₁₋₃-アルキル、HNR^M-C(O)-、C₁₋₃-アルキル-NR^M-C(O)-、C₁₋₅-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-およびC₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル-O-からなる群R^{1a}-G4aから選択され、

列挙されている基のC₄₋₆-シクロアルキル-基もしくはサブ基の-CH₂-員は、-NR^N-、-O-もしくは-S(O₂)-によって置き換えられていてもよく、または

列挙されている基のC₅₋₆-シクロアルキル-基もしくはサブ基の>CH-CH₂-員は、>N-S(O)₂-によって置き換えられていてもよく、

列挙されている基の各アルキルおよびシクロアルキル基ならびに各アルキルおよびシクロアルキルサブ基は、HO-、HO-C₁₋₃-アルキル-、C₁₋₃-アルキル-オキシ、C₁₋₃-アルキル-スルホニルもしくはH₂N-C(O)-で置換されていてもよく、かつ/または1~3個のF原子で置換されていてもよい。

【0034】

R^{1a}-G4b:

一実施形態によれば、基R^{1a}は、

フェニル環、テトラゾリル環、

1つの-NH-または-O-基を含有する5員の芳香族複素環、

1つの-NH-または-O-基およびさらに1つまたは2つの=N-原子を含有する5員の芳香族複素環

からなる群R^{1a}-G4bから選択され、

前記環は、R^{1b}から選択される1つの基で置換されていてもよく、

前記テトラゾリル環または5員の芳香族複素環に存在する1つまたは複数のNH基中のH-原子は、R^Mによって置き換えられている。

【0035】

R^{1a}-G5a:

一実施形態によれば、基R^{1a}は、HNR^M-C(O)-、C₁₋₃-アルキル-NR^M-C(O)-、C₁₋₅-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-およびC₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル-O-からなる群R^{1a}-G5aから選択され、

列挙されている基のC₄₋₆-シクロアルキル-基もしくはサブ基の-CH₂-員は、-NR^N-、-O-もしくは-S(O₂)-によって置き換えられていてもよく、または

列挙されている基のC₅₋₆-シクロアルキル-基もしくはサブ基の>CH-CH₂-員は、>N-S(O)₂-によって置き換えられていてもよく、

列挙されている基の各アルキルおよびシクロアルキル基ならびに各アルキルおよびシクロアルキルサブ基は、HO-、HO-C₁₋₃-アルキル-、C₁₋₃-アルキル-オキシ、C₁₋₃-アルキル-スルホニルもしくはH₂N-C(O)-で置換されていてもよく、かつ/または1~3個のF原子で置換されていてもよい。

R^{1a}-G5b:

一実施形態によれば、基R^{1a}は、

フェニル環、テトラゾリル環、

1つの-NH-または-O-基およびさらに1つまたは2つの=N-原子を含有する5員の芳香族複素環

からなる群R^{1a}-G5bから選択され、

前記環は、R^{1b}から選択される1つの基で置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

前記テトラゾリル環または5員の芳香族複素環に存在する1つまたは複数のN H基中のH - 原子は、R^Mによって置き換えられている。

【0036】

R^{1b} - G 1 :

基R^{1b}は、好ましくは、本明細書で先に定義されている通り群R^{1b} - G 1から選択される。

R^{1b} - G 2 :

一実施形態によれば、基R^{1b}は、F、C1、Br、I、CN、-OH、C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-、HO-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキル-O-およびC₃₋₆-シクロアルキル-O-からなる群R^{1b} - G 2から選択され、

列挙されている基の任意のアルキルおよびシクロアルキル基またはサブ基は、1~3個のF原子で置換されていてもよい。

R^{1b} - G 3 :

一実施形態によれば、基R^{1b}は、F、C1、Br、CN、C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-、C₁₋₄-アルキル-O-およびC₃₋₆-シクロアルキル-O-からなる群R^{1b} - G 3から選択され、

列挙されている基の任意のアルキルおよびシクロアルキル基またはサブ基は、1~3個のF原子で置換されていてもよい。

【0037】

R^{1b} - G 4 :

一実施形態によれば、基R^{1b}は、F、C1、BrおよびC₁₋₃-アルキルからなる群R^{1b} - G 4から選択され、

C₁₋₃-アルキル基は、1~3個のF原子で置換されていてもよい。

R^{1b} - G 5 :

一実施形態によれば、基R^{1b}は、C₁₋₃-アルキル、好ましくはH₃C-からなる群R^{1b} - G 5から選択される。

【0038】

R^{1c} - G 1 :

基R^{1c}は、好ましくは、本明細書で先に定義されている通り群R^{1c} - G 1から選択される。

R^{1c} - G 2 :

一実施形態によれば、基R^{1c}は、F、C1、Br、-OH、C₁₋₃-アルキル、HO-C₁₋₃-アルキルおよびC₁₋₄-アルキル-O-からなる群R^{1c} - G 2から選択され、

列挙されている基の任意のアルキル基またはサブ基は、1~3個のF原子で置換されていてもよい。

R^{1c} - G 3 :

一実施形態によれば、基R^{1c}は、F、C₁₋₃-アルキルおよびC₁₋₃-アルキル-O-からなる群R^{1c} - G 3から選択され、

列挙されている基の任意のアルキル基またはサブ基は、1~3個のF原子で置換されていてもよい。

R^{1c} - G 4 :

一実施形態によれば、基R^{1c}は、C₁₋₃-アルキル、好ましくはH₃C-からなる群R^{1c} - G 4から選択される。

【0039】

R^N - G 1 :

基R^Nは、好ましくは、本明細書で先に定義されている通り群R^N - G 1から選択される。

R^N - G 2 :

一実施形態によれば、基R^Nは、H、C₁₋₄-アルキル、HO-C₁₋₄-アルキル(ただし、少なくとも2つの炭素原子が、HO-基とNHの間にある)、C₁₋₄-アルキル-C

10

20

30

40

50

(O) -、C₁₋₃-アルキル-O-C(O)-およびC₁₋₃-アルキル-S(O)₂-からなる群R^N-G2から選択され、

列挙されている基の任意のアルキル基またはサブ基は、1~3個のF原子で置換されてもよい。

R^N-G3:

一実施形態によれば、基R^Nは、H、C₁₋₄-アルキル、HO-C₂₋₄-アルキル(ただし、少なくとも2つの炭素原子が、HO-基とNHの間にある)およびC₁₋₃-アルキル-S(O)₂-からなる群R^N-G3から選択され、

列挙されている基の任意のアルキル基またはサブ基は、1~3個のF原子で置換されてもよい。

10

【0040】

R^M-G1:

基R^Mは、好ましくは、本明細書で先に定義されている通り群R^M-G1から選択される。

R^M-G2:

一実施形態によれば、基R^Mは、H、C₁₋₃-アルキル、HO-C₂₋₄-アルキル(ただし、少なくとも2つの炭素原子が、HO-基とNHの間にある)、およびC₁₋₃-アルキル-O-C₂₋₃-アルキル-(ただし、少なくとも2つの炭素原子が、O-基とNHの間にある)からなる群R^M-G2から選択され、

列挙されている基の任意のアルキル基またはサブ基は、1~5個のF原子で置換されてもよい。

20

R^M-G3:

一実施形態によれば、基R^Mは、H、-CH₃、HO-C₂₋₄-アルキル(ただし、少なくとも2つの炭素原子が、HO-基とNHの間にある)、およびH₃C-O-CH₂-CH₂-からなる群R^M-G3から選択され、

列挙されている基の任意のアルキル基またはサブ基は、1~3個のF原子で置換されてもよい。

【0041】

R^M-G4:

一実施形態によれば、基R^Mは、H、-CH₃、HO-C₂₋₄-アルキル(ただし、少なくとも2つの炭素原子が、HO-基とNHの間にある)からなる群R^M-G4から選択され、

30

列挙されている基の任意のアルキル基またはサブ基は、1~3個のF原子で置換されてもよい。

好ましくは、mは、1および2から選択される整数である。

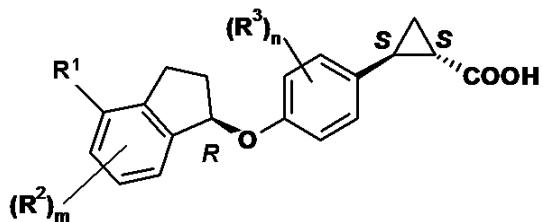
好ましくは、nは、0および1から選択される整数であり、最も好ましくは、nは0である。

【0042】

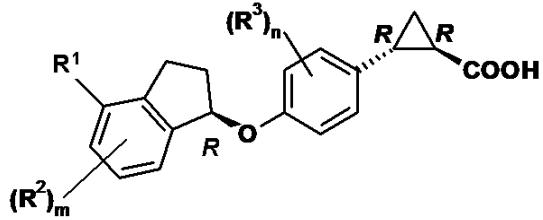
以下の式Iの化合物の好ましい実施形態を、一般式I.1およびI.2を使用して説明する。その任意の互変異性体、溶媒和物、水和物および塩、特に薬学的に許容されるその塩も包含される。

40

【化9】



I. 1



I. 2

10

【0043】

本発明による好ましい亜属実施形態(E)の例を、以下の表1に示す。各実施形態の各置換基は、本明細書で先に記載した定義に従って定義され、式I、I.1およびI.2のすべての他の置換基は、本明細書で先に記載した定義に従って定義される。

【表1】

20

表1:

E	R ¹ -	R ² -	R ³ -	R ^{1a} -	R ^{1b} -	R ^{1c} -	R ^N -	R ^M -	m	n
E1	R ¹ -G1	R ² -G1	R ³ -G1	R ^{1a} -G1	R ^{1b} -G1	R ^{1c} -G1	R ^N -G1	R ^M -G1	0-2	0-2
E2	R ¹ -G1	R ² -G1	R ³ -G2	R ^{1a} -G2a	R ^{1b} -G2	R ^{1c} -G2	R ^N -G1	R ^M -G1	0-2	0-2
E3	R ¹ -G1	R ² -G1	R ³ -G2	R ^{1a} -G2b	R ^{1b} -G2	R ^{1c} -G2	R ^N -G1	R ^M -G1	0-2	0-2
E4	R ¹ -G2	R ² -G1	R ³ -G1	R ^{1a} -G1	R ^{1b} -G1	R ^{1c} -G1	R ^N -G1	R ^M -G1	0-2	0-2
E5	R ¹ -G2	R ² -G1	R ³ -G2	R ^{1a} -G2a	R ^{1b} -G2	R ^{1c} -G2	R ^N -G1	R ^M -G1	0-2	0-2
E6	R ¹ -G2	R ² -G1	R ³ -G2	R ^{1a} -G2b	R ^{1b} -G2	R ^{1c} -G2	R ^N -G1	R ^M -G1	0-2	0-2
E7	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2	R ^{1a} -G2a	R ^{1b} -G2	R ^{1c} -G2	R ^N -G1	R ^M -G1	1, 2	0, 1
E8	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2	R ^{1a} -G2b	R ^{1b} -G2	R ^{1c} -G2	R ^N -G1	R ^M -G1	1, 2	0, 1
E9	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2	R ^{1a} -G2a	R ^{1b} -G2	R ^{1c} -G2	R ^N -G1	R ^M -G1	1	0
E10	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2	R ^{1a} -G2b	R ^{1b} -G2	R ^{1c} -G2	R ^N -G1	R ^M -G1	1	0
E11	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2	R ^{1a} -G2a	R ^{1b} -G2	R ^{1c} -G2	R ^N -G1	R ^M -G1	2	0
E12	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2	R ^{1a} -G2b	R ^{1b} -G2	R ^{1c} -G2	R ^N -G1	R ^M -G1	2	0
E13	R ¹ -G3	R ² -G2	R ³ -G2	R ^{1a} -G3a	R ^{1b} -G3	R ^{1c} -G2	R ^N -G2	R ^M -G2	1, 2	0, 1
E14	R ¹ -G3	R ² -G2	R ³ -G2	R ^{1a} -G3b	R ^{1b} -G3	R ^{1c} -G2	R ^N -G2	R ^M -G2	1, 2	0, 1
E15	R ¹ -G3	R ² -G2	R ³ -G3	R ^{1a} -G3a	R ^{1b} -G3	R ^{1c} -G2	R ^N -G2	R ^M -G2	1	0
E16	R ¹ -G3	R ² -G2	R ³ -G3	R ^{1a} -G3b	R ^{1b} -G3	R ^{1c} -G2	R ^N -G2	R ^M -G2	1	0
E17	R ¹ -G3	R ² -G2	R ³ -G3	R ^{1a} -G3a	R ^{1b} -G3	R ^{1c} -G3	R ^N -G2	R ^M -G2	1	0
E18	R ¹ -G3	R ² -G2	R ³ -G3	R ^{1a} -G3b	R ^{1b} -G3	R ^{1c} -G3	R ^N -G2	R ^M -G2	1	0
E19	R ¹ -G3	R ² -G2	R ³ -G3	R ^{1a} -G3a	R ^{1b} -G3	R ^{1c} -G3	R ^N -G2	R ^M -G2	2	0

30

40

E20	R ¹ -G3	R ² -G2	R ³ -G3	R ^{1a} -G3b	R ^{1b} -G3	R ^{1c} -G3	R ^N -G2	R ^M -G2	2	0
E21	R ¹ -G3	R ² -G2	R ³ -G3	R ^{1a} -G3a	R ^{1b} -G3	R ^{1c} -G3	R ^N -G2	R ^M -G2	1	1
E22	R ¹ -G3	R ² -G2	R ³ -G3	R ^{1a} -G3b	R ^{1b} -G3	R ^{1c} -G3	R ^N -G2	R ^M -G2	1	1
E23	R ¹ -G4	R ² -G3	R ³ -G4	R ^{1a} -G4a	R ^{1b} -G4	R ^{1c} -G3	R ^N -G2	R ^M -G2	1, 2	0, 1
E24	R ¹ -G4	R ² -G3	R ³ -G4	R ^{1a} -G4b	R ^{1b} -G4	R ^{1c} -G3	R ^N -G2	R ^M -G2	1, 2	0, 1
E25	R ¹ -G4a	R ² -G3	R ³ -G4	R ^{1a} -G4a	R ^{1b} -G4	R ^{1c} -G3	R ^N -G2	R ^M -G2	1, 2	0
E26	R ¹ -G4a	R ² -G3	R ³ -G4	R ^{1a} -G4b	R ^{1b} -G4	R ^{1c} -G3	R ^N -G2	R ^M -G2	1, 2	0
E27	R ¹ -G4b	R ² -G3	R ³ -G4	R ^{1a} -G4a	R ^{1b} -G4	R ^{1c} -G3	R ^N -G2	R ^M -G2	1, 2	0
E28	R ¹ -G4b	R ² -G3	R ³ -G4	R ^{1a} -G4b	R ^{1b} -G4	R ^{1c} -G3	R ^N -G2	R ^M -G2	1, 2	0
E29	R ¹ -G4	R ² -G3	R ³ -G4	R ^{1a} -G4a	R ^{1b} -G4	R ^{1c} -G3	R ^N -G3	R ^M -G3	1, 2	0, 1
E30	R ¹ -G4	R ² -G3	R ³ -G4	R ^{1a} -G4b	R ^{1b} -G4	R ^{1c} -G3	R ^N -G3	R ^M -G3	1, 2	0, 1
E31	R ¹ -G4a	R ² -G3	R ³ -G4	R ^{1a} -G4a	R ^{1b} -G4	R ^{1c} -G3	R ^N -G3	R ^M -G3	1	0
E32	R ¹ -G4a	R ² -G3	R ³ -G4	R ^{1a} -G4b	R ^{1b} -G4	R ^{1c} -G3	R ^N -G3	R ^M -G3	1	0
E33	R ¹ -G4b	R ² -G3	R ³ -G4	R ^{1a} -G4a	R ^{1b} -G4	R ^{1c} -G3	R ^N -G3	R ^M -G3	2	0
E34	R ¹ -G4b	R ² -G3	R ³ -G4	R ^{1a} -G4b	R ^{1b} -G4	R ^{1c} -G3	R ^N -G3	R ^M -G3	2	0
E35	R ¹ -G5	R ² -G3	R ³ -G4	R ^{1a} -G4a	R ^{1b} -G4	R ^{1c} -G3	R ^N -G3	R ^M -G3	1	0
E36	R ¹ -G5	R ² -G3	R ³ -G4	R ^{1a} -G4b	R ^{1b} -G4	R ^{1c} -G3	R ^N -G3	R ^M -G3	1	0
E37	R ¹ -G5	R ² -G3	R ³ -G5	R ^{1a} -G4a	R ^{1b} -G4	R ^{1c} -G3	R ^N -G3	R ^M -G3	2	0
E38	R ¹ -G5	R ² -G3	R ³ -G5	R ^{1a} -G4b	R ^{1b} -G4	R ^{1c} -G3	R ^N -G3	R ^M -G3	2	0
E39	R ¹ -G5	R ² -G3	R ³ -G5	R ^{1a} -G5a	R ^{1b} -G5	R ^{1c} -G4	R ^N -G3	R ^M -G3	0, 1	0, 1

10

20

E40	R ¹ -G5	R ² -G3	R ³ -G5	R ^{1a} -G5b	R ^{1b} -G5	R ^{1c} -G4	R ^N -G3	R ^M -G3	0, 1	0, 1
E41	R ¹ -G5	R ² -G3	R ³ -G5	R ^{1a} -G5a	R ^{1b} -G5	R ^{1c} -G4	R ^N -G3	R ^M -G3	1	0
E42	R ¹ -G5	R ² -G3	R ³ -G5	R ^{1a} -G5b	R ^{1b} -G5	R ^{1c} -G4	R ^N -G3	R ^M -G3	1	0
E43	R ¹ -G5	R ² -G3	R ³ -G5	R ^{1a} -G5a	R ^{1b} -G5	R ^{1c} -G4	R ^N -G3	R ^M -G3	2	0
E44	R ¹ -G5	R ² -G3	R ³ -G5	R ^{1a} -G5b	R ^{1b} -G5	R ^{1c} -G4	R ^N -G3	R ^M -G3	2	0

30

【0044】

特に好ましい化合物、ならびにそれらの互変異性体および立体異性体、その塩、または任意のその溶媒和物もしくは水和物を、以下の実験部分に記載する。

【0045】

本発明による化合物およびそれらの中間体は、有機合成の文献に記載の、当業者に公知の合成方法を使用して得ることができる。好ましくは、化合物は、特に実験部分に記載の通り、以下により完全に説明される調製方法と同様にして得られる。ある場合には、反応スキームを実施するのに採用される順序は、変えることができる。当業者には公知であるが、ここでは詳説されていないこれらの反応の変形形態を使用することもできる。本発明による化合物を調製するための一般的な方法は、以下のスキームを研究することによって当業者には明らかになろう。出発化合物は市販されており、または文献もしくは本明細書に記載の方法によって調製することができ、または類似のもしくは同様の方式で調製することができる。反応を実施する前に、化合物における任意の対応する官能基を、通常の保護基を使用して保護することができる。これらの保護基は、当業者に周知の方法を使用して、反応順序における適切な段階で、再び切断することができる。

40

【0046】

本発明による化合物およびそれらの中間体は、有機合成の文献に記載の、当業者に公知の合成方法を使用して、例えば「Comprehensive Organic Transformations, 2nd edition」、Richard C. Larock, Wiley-VCH, 2009.、および「March's Advanced Organic Chemistry, 6th edition」、Michael B. Smith, Jerry March, Wiley Interscience, 2007に記

50

載されている方法を使用して得ることができる。好ましくは、化合物は、特に実験部分に記載の通り、以下により完全に説明される調製方法と同様にして得られる。ある場合には、反応スキームを実施するのに採用される順序は、変えることができる。当業者には公知であるが、ここでは詳説されていないこれらの反応の変形形態を使用することもできる。本発明による化合物を調製するための一般的な方法は、以下のスキームを研究することによって当業者には明らかになろう。出発化合物は市販されており、または文献もしくは本明細書に記載の方法によって調製することができ、または類似のもしくは同様の方式で調製することができる。反応を実施する前に、化合物における任意の対応する官能基を、通常の保護基を使用して保護することができる。これらの保護基は、文献に記載の、例えば「Protecting Groups, 3rd Edition」、Philip J. Kocienski, Theime, 2005または「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition」、Peter G. M. Wuts, Thedora W. Greene, John Wiley and Sons, 2007に記載の、当業者に周知の方法を使用して、反応順序における適切な段階で、再び切断することができる。
10

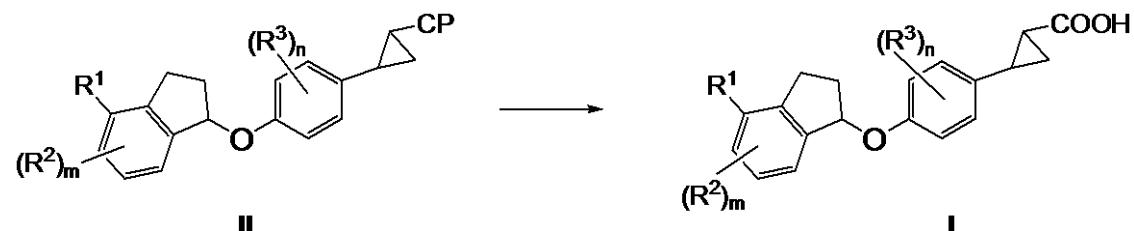
【0047】

本発明の化合物Ⅰは、好ましくはスキーム1に概説した通り、保護形態または遮蔽形態のカルボン酸官能基を担持する前駆体Ⅱから得られる。R¹、R²、R³、mおよびnは、本明細書で先および以下に定義の意味を有する。カルボン酸に適した前駆体基は、例えば、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、シアノ、オレフィン、オキサゾールまたはチアゾールであり得る。これらすべての基は、有機化学文献に記載されている当業者に公知の異なる手段によって、カルボン酸官能基に変形されている。好ましい前駆体基は、C₁₋₄-アルキルまたはベンジルカルボキシラートであり、これらのそれぞれは、フッ素、メチルおよび/またはメトキシでさらに一置換または多置換されていてもよい。これらのエステル基を、塩酸もしくは硫酸などの酸、または水酸化リチウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物を用いて加水分解すると、カルボン酸官能基を得ることができる。加水分解は、好ましくは、水性溶媒、例えば水およびテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アルコール、例えばメタノール、エタノールおよびイソプロパノール、またはジメチルスルホキシド中で、0~120において実施される。tert-ブチルエステルは、好ましくは、酸性条件下で、例えばトリフルオロ酢酸または塩酸の下で、ジクロロメタン、1,4-ジオキサン、イソプロパノールまたは酢酸エチルなどの溶媒中で切断される。ベンジルエステルは、有利には、遷移金属、好ましくはパラジウム炭素の存在下で水素を使用して切断される。芳香環上にメトキシ基などの電子供与基を担持しているベンジルエステルは、酸化条件下で除去することもできる。硝酸セリウムアンモニウム(CAN)または2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノキノン(DDQ)は、共にこの手法で一般に使用される試薬である。
20

【0048】

スキーム1:本発明の化合物を得るためのカルボン酸官能基の遊離

【化10】



CP=遮蔽形態または保護形態のCOOH、例えばCO₂C₁₋₄-アルキル、CO₂CH₂アリール、CON(C₁₋₄-アルキル)₂、CN、CH=CH₂、チアゾル-2-イル、オキサゾル-2-イル
40

【0049】

同様に、化合物Ⅱは、脱離基を担持しているインダンⅢ、およびカルボン酸前駆体基で修飾されているフェノールⅣから得ることができる(スキーム2)。スキーム2
50

の R^1 、 R^2 、 R^3 、 m および n は、本明細書で先および以下に定義の意味を有する。I I I における脱離基 $L G$ は、求核置換を介して I V における O で置き換えられる。適切な $L G$ は、Cl、Br、I、 OSO_2Me 、 SOS_2Ph 、 OSO_2Tol 、 OSO_2CF_3 およびトリルスルホニルオキシ、フェニルスルホニルオキシ、p-トリルスルホニルオキシ、およびトリフルオロメチルスルホニルオキシであり得る。反応は、通常、塩基の存在下で、例えばトリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン、炭酸塩、例えば Li_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 および Cs_2CO_3 、水酸化物、例えば $LiOH$ 、 $NaOH$ および KOH 、アルコラート、例えば $NaOMe$ 、 $NaOEt$ および $KOtBu$ 、水素化物、例えば NaH および KH 、アミド、例えば $NaNH_2$ 、 $KN(SiMe_3)_2$ および $LiN(iPr)_2$ 、ならびに酸化物、例えば CaO および Ag_2O の存在下で実施される。添加剤、例えば銀塩、例えば $AgNO_3$ 、 $AgOSO_2CF_3$ および Ag_2CO_3 、クラウンエーテル、例えば 12-クラウン-4、15-クラウン-5 および 18-クラウン-6、ヘキサメチルリン酸トリアミド (HMPt)、ならびに 1,3-ジメチル-3,4,5,6-ジヒドロ-2-ピリミジノン (DMPU) は、反応が進行するのに有益な場合があり、または必須の場合もある。好ましい溶媒は、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、アセトニトリル、アセトン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、アルコール、例えばエタノールもしくはイソプロパノール、水、またはその混合物であるが、これらの溶媒のすべてを、先に列挙した各添加剤および塩基と組み合わせられるわけではない。適切な反応温度は、-20 ~ 140 の範囲である。

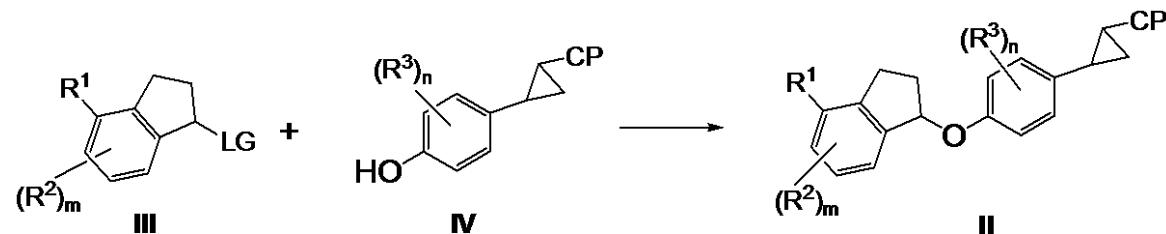
10

20

【0050】

スキーム2: 前駆体IIの調製

【化11】



30

LG =脱離基、例えば、Cl、Br、I、 OSO_2Me 、 SOS_2Ph 、 OSO_2Tol 、 OSO_2CF_3

CP =遮蔽形態または保護形態のCOOH、例えば CO_2C_{1-4} -アルキル、 CO_2CH_2 アリール、 $CON(C_{1-4}-\text{アルキル})_2$ 、CN、 $CH=CH_2$ 、チアゾル-2-イル、オキサゾル-2-イル

【0051】

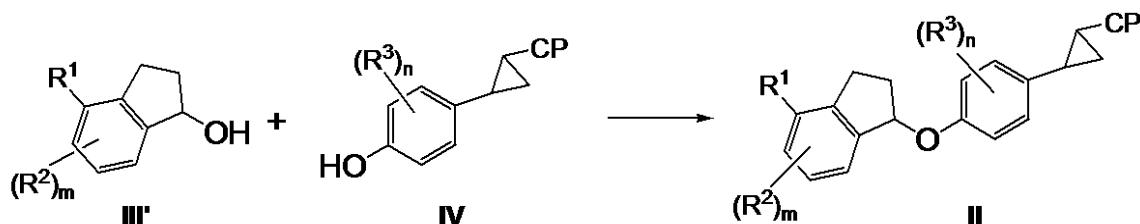
構成成分 I I I および I V を組み合わせるための代替の反応が、光延反応またはその変形形態である (スキーム3)。スキーム3の R^1 、 R^2 、 R^3 、 m および n は、本明細書で先および以下に定義の意味を有する。反応は、通常、ホスフィンおよびアゾジカルボン酸エステルまたはアミドを用いて、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタンまたはその混合物中、-30 ~ 100 で実施される。しばしば使用されるホスフィンは、トリフェニルホスフィンおよびトリブチルホスフィンであり、これらは一般に、アゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジ-(4-クロロベンジル)、アゾジカルボン酸ジベンジル、アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル、アゾジカルボン酸ビス-(ジメチルアミド)、アゾジカルボン酸ジペリジド、またはアゾジカルボン酸ジモルホリドと組み合わされる。

40

【0052】

スキーム3: 前駆体IIを得るための光延反応

【化12】



CP=遮蔽形態または保護形態のCOOH、例えばCO₂C₁₋₄—アルキル、CO₂CH₂アリール、CON(C₁₋₄—アルキル)₂、CN、CH=CH₂、チアゾル-2-イル、オキサゾル-2-イル

10

【0053】

中間体ⅠⅠⅠ'は、好都合には、インダノンⅤから得られ、インダノンⅤは、フェニルプロピオン酸誘導体ⅤⅠから調製することができる(スキーム4)。スキーム4のR¹、R²およびmは、本明細書で先および以下に定義の意味を有する。分子内アシル化(Friedel-Craftsアシル化)、VI-Vについては、相当多数の手法が報告されている。反応は、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸無水物、カルボン酸塩化物もしくはカルボン酸フッ化物、またはニトリルで出発して、触媒としてルイス酸を使用して実施することができる。以下のルイス酸は、より頻繁に使用されるルイス酸のいくつかである。臭化水素酸、ヨウ化水素酸、塩酸、硫酸、リン酸、P₄O₁₀、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、C₁SO₃H、Sc(OSO₂CF₃)₃、Tb(OSO₂CF₃)₃、SnCl₄、FeCl₃、AlBr₃、AlCl₃、SbCl₅、BCl₃、BF₃、ZnCl₂、モンモリロナイト、POCl₃およびPCl₅。反応は、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ニトロベンゼン、クロロベンゼン、二硫化炭素、その混合物中で、または追加の溶媒なしに過剰のルイス酸中で、0~180において実施することができる。カルボン酸は、好ましくはポリリン酸中で0~120において反応するが、カルボン酸塩化物は、好ましくはジクロロメタンまたは1,2-ジクロロエタン中、0~80においてAlCl₃と反応する。

20

【0054】

スキーム4におけるケト基のその後の還元は、有機合成では標準的な変換であり、これは、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、または水素化ジイソブチルアルミニウムを用いて達成することができる。水素化ホウ素ナトリウムは、水溶液またはアルコール溶液中で0~60において用いられるが、列挙した他の還元剤は、好ましくは、不活性な溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタンおよびトルエン中で-80~60において使用される。ケト基の還元を、立体選択性的方式で実施して、鏡像異性的に濃縮された形態または純粋な形態のアルコールを提供することもできる。適切な不斉還元剤は、鏡像異性的に純粋な遷移金属触媒の存在下で、鏡像異性的に純粋な[1,3,2]オキサザボロール(コーリー-バクシ-柴田反応またはコーリー-Itsumo反応)またはギ酸、ギ酸塩、水素もしくはシランと組み合わされたボランである。先の手法に典型的な反応条件は、例えば、ジクロロメタン、トルエン、メタノール、テトラヒドロフランまたはその混合物中、0~60における、ボラン(例えばジメチルスルフィドと錯体を形成する)および(R)-または(S)-3,3-ジフェニル-1-メチルテトラヒドロ-1H,3H-ピロ-ロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロールである。不斉遷移金属触媒、例えばルテニウム錯体、例えばクロロ{[(1S,2S)-(-)-2-アミノ-1,2-ジフェニルエチル](4-トルエンスルホニル)-アミド}-(メチレン)ルテニウム(II)を使用すると、例えば、塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で、ジクロロメタン中、-20~60においてギ酸を使用して、高い鏡像異性体過剰率でヒドロキシ化合物を得ることができる。

30

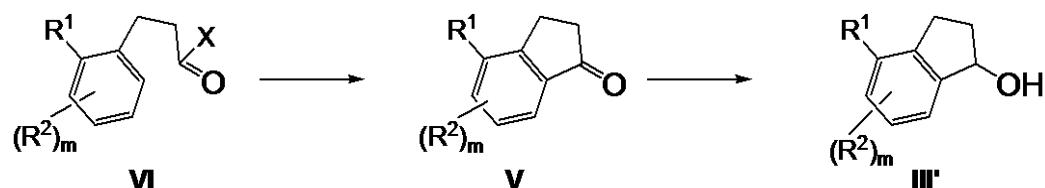
【0055】

40

50

スキーム4: 中間体III'の調製

【化13】



X=例えば、OH、Cl

【0056】

あるいは、インダノンVは、スキーム5に記載の通り合成することができる。R¹、R²およびmは、本明細書で先および以下に定義の意味を有する。ベンゼンVIIおよび3-ハロ-プロピオン酸もしくはその誘導体またはアクリル酸もしくはその誘導体で出発すると、Friedel-Craftsアルキル化およびアシル化反応を組み合わせることによって、ワンポットまたは2つの別個の反応で、必要なインダノンVを得ることができる(式1)。これらの反応は、ルイス酸、例えばトリフル酸、硫酸、リン酸、AlCl₃、ZnCl₂および五酸化リンによって触媒され、好ましくは追加の溶媒なしに、過剰のルイス酸、またはジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、シクロヘキサンもしくは二硫化炭素中で、0~140において実施される。好ましい組合せは、ジクロロメタンまたは1,2-ジクロロエタン(dichlorethane)中、20~80で化合物VII、3-クロロ-プロピオニルクロリドおよびAlCl₃を含む。

エチニルベンゼンVIIで出発すると、一酸化炭素との遷移金属触媒型反応によって、インダノンVを得ることができる(式2)。ロジウムが好ましい触媒ベースであり、これは、ホスフィン、例えばトリフェニルホスフィン、および塩基、例えばトリエチルアミンと組み合わされ、溶媒、好ましくはテトラヒドロフラン中、高い一酸化炭素圧力、好ましくは50~150バールで、150~200において使用される(例えばJ. Org. Chem. 1993, 58, 5386-92参照)。

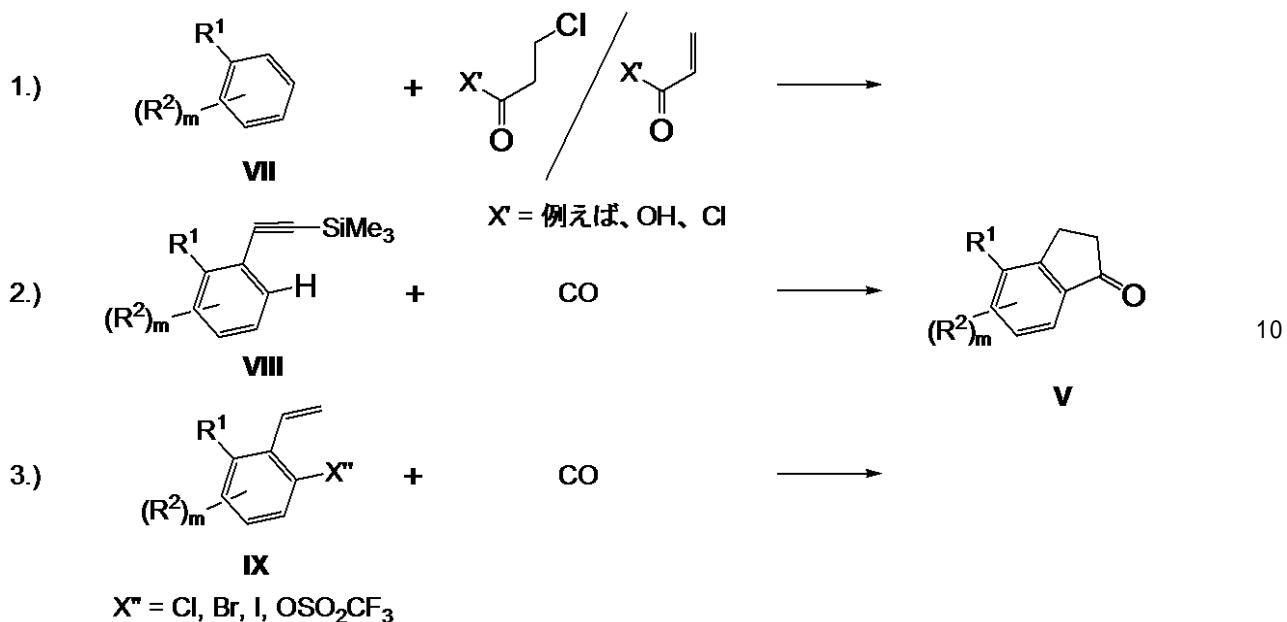
【0057】

また、遷移金属の存在下で、2-ハロまたは擬ハロで置換されているスチレンIXと一酸化炭素を組み合わせると、インダノンVを調製することができる(式3)。パラジウム触媒が好ましく、これは、一酸化炭素または一酸化炭素供給源としてのモリブデンヘキサカルボニルと併用される。好ましい溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、および1,4-ジオキサンであり、これらは好ましくは、通常の加熱またはマイクロ波照射によって20~150で用いられる。この変換では、ピリジンおよび塩化テトラブチルアンモニウムが好ましい添加剤である(例えばJ. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 4804-7およびJ. Org. Chem. 2005, 70, 346-9参照)。

【0058】

スキーム5: 中間体Vの調製

【化14】



【0059】

R^3 および n が、本明細書で先および以下に定義の意味を有し、CPが、適切なカルボン酸エステル基である一般構造VIの化合物は、スキーム6に概説した通り合成することができる。

1つの置換基が適切な保護基で保護された4-オキシ基である置換ケイ皮酸エステル X を、合成メチレン等価物と反応させると、シクロプロピルエステルVIが得られる。この変換に適した試薬には、二酢酸パラジウムなどの遷移金属触媒の存在下でのジアゾメタン（例えば、国際公開第2011/94890号）、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下でのトリメチルオキソスルホニウムハロゲン化物（例えば、国際公開第2005/103032号）、ならびに銅および亜鉛の存在下でのジヨードメタン（例えば、米国特許第628476号）が含まれる。一般に、これらの反応でトランス-ケイ皮酸エステルを使用すると、主にトランス置換シクロプロピルエステルが形成される。

このタイプのエナンチオ選択的反応は、ジアゾメタンおよび中程度の鏡像体過剰率のキラル銅錯体を使用して実施することができる（例えば、Charette et. al.; *Tet. Asymmetry*, 2003, 14, 867-872）。

【0060】

次に、保護基を適切な条件下で除去すると、VIが得られる。

あるいは、1つの置換基が適切な保護基で保護された4-オキシ基である置換スチレン X を、遷移金属触媒の存在下でジアゾ酢酸エステルVIと反応させると、シクロプロピルエステルVIが得られる。この変換に適した触媒系には、二酢酸パラジウム（例えば、国際公開第2007/104717号）、ポルフィリンコバルト（II）（例えば、国際公開第2006/103503号）、ロジウム錯体（例えば、国際公開第2006/87169号）、および銅錯体（例えば、国際公開第2010/51819号）等が含まれる。シスおよびトランス-シクロプロピルエステルの混合物は、一般にトランス系が優勢になり、使用される触媒系および基材に応じた比率で一般に形成される。

このタイプのエナンチオ選択的反応は、良好な鏡像体過剰率から優れた鏡像体過剰率のキラル銅錯体を使用して、Evansらの方法（*J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 726-728）およびその变形形態に従って実施することができる

【0061】

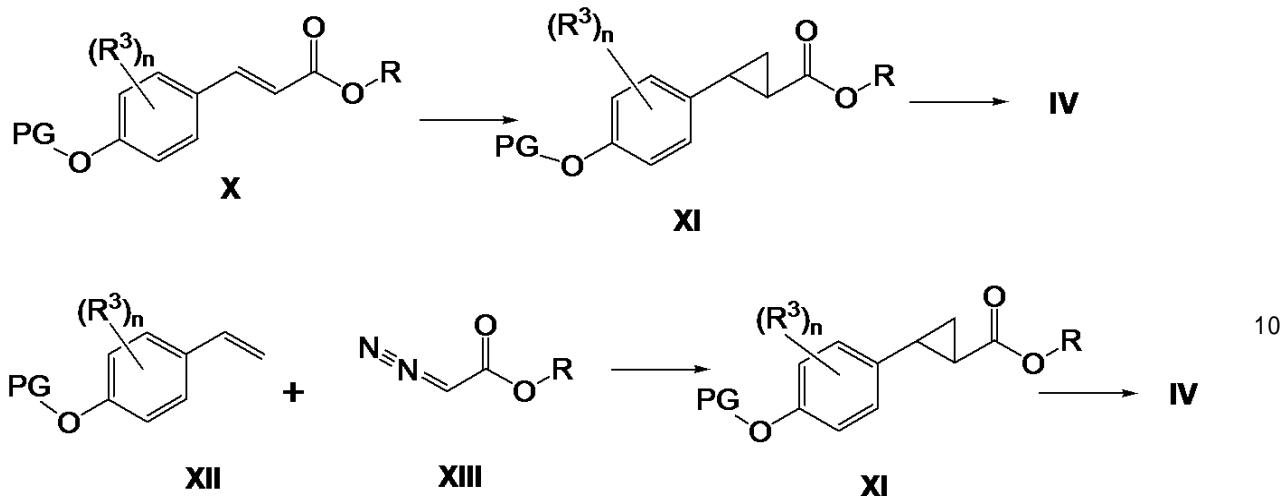
次に、保護基を適切な条件下で除去すると、VIが得られる。

20

30

40

【化 1 5 】



PG=保護基、例えばMe、Bn、tBu、tBuMe₂Si等

R=COOHのエステル保護基、例えばC1-4アルキル、CH₂アリール

〔 0 0 6 2 〕

鏡像体過剩率が高い本発明の化合物Ⅰの立体選択性的合成では、中間体XⅠV a、XⅠV bおよびXⅤ a、XⅤ bが、特に有用であり、これらの中間体は、スキーム7に示す通りに調製することができる。

【 0 0 6 3 】

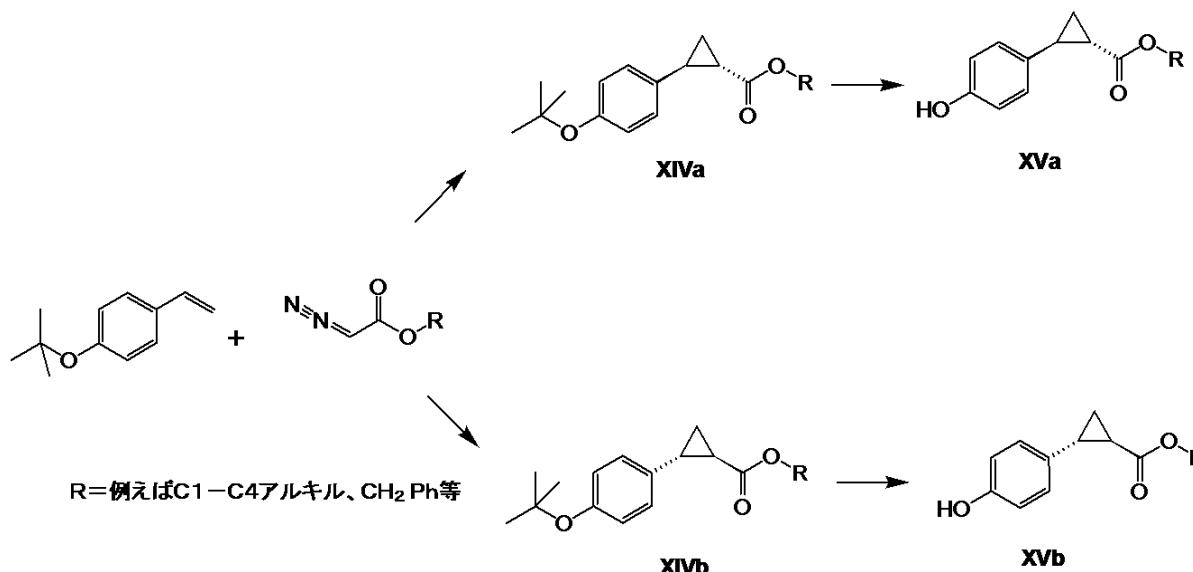
銅トリフラーートと (R, R)-2,2'-イソプロピリデンビス (4-tert-ブチル-2-オキサゾリン)との錯体の存在下で、4-tert-ブチルオキシスチレンをジアゾ酢酸エステルと反応させると、中間体 XIVA が形成される。好ましくは、ジアゾ酢酸エステルは、ジアゾ酢酸エチルであり、好ましくは反応は、低温で、適切には 0 以下、より好ましくは -10 ~ -20 の範囲で実施され、この手段によって生成物が高い鏡像体過剰率で好都合に得られる。tert-ブチル保護基を除去するのに適した方法は、トリフルオロ酢酸を用いた処理による方法であり、これにより、鏡像体過剰率が喪失されずに中間体 XIVA が得られる。(S, S)-2,2'-イソプロピリデンビス (4-tert-ブチル-2-オキサゾリン)を使用すると、鏡像異性体 XIB および XVB が得られる。代替出発材料として 4-メトキシスチレンを使用することは(例えば、Benelkebir et. al., Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2011, vol. 19, 3709-3716に記載されている通り)、標準条件下 (BBr₃を用いる処理)でメチル保護を除去するとラセミ化が生じるので、この調製には適していない。

〔 0 0 6 4 〕

スキーム7: 中間体XIVa、XIVbおよびXVa、XVbの立体選択的合成

注記: 絶対立体化学は、Evans et. al., J. Am. Chem Soc., 1991, 113, 726-728と同様にして割り当てた。

【化16】



【0065】

R¹が芳香族または複素芳香族基である本発明の化合物Iでは、式IIの化合物は、スキーム8に示す通りに調製することができる。前述の方法によって合成された式VIIの中間体は、文献に記載の当業者に公知の方法を使用して、適切な試薬、例えばアリールまたはヘテロアリールボロン酸、アリールまたはヘテロアリールボロン酸エステル、アリールまたはヘテロアリールスタンナン等、パラジウム触媒型クロスカップリング反応（鈴木、スタイル、根岸または関連反応）ではアリールまたはヘテロアリール亜鉛試薬等と反応させることができる。

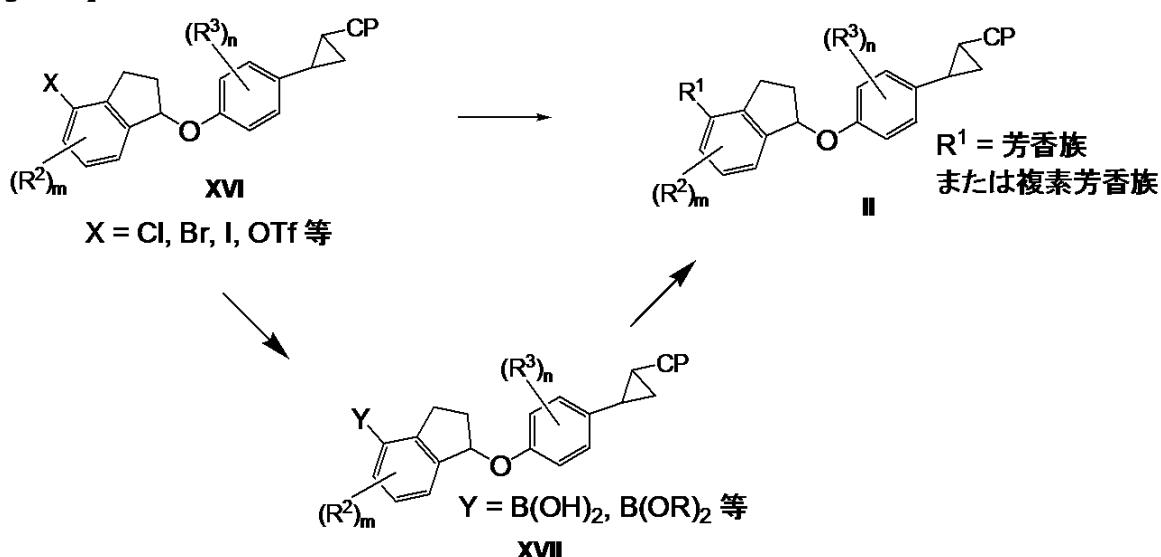
【0066】

あるいは、式VIIの中間体を、文献に記載の当業者に公知の方法に従って、ボロン酸、ボロン酸エステル、スタンナン、亜鉛試薬等、VIIに変換し、次にパラジウム触媒型クロスカップリング反応（鈴木、スタイル、根岸または関連反応）で、適切なアリールまたはハロゲン化ヘテロアリール試薬または類似の試薬と反応させることができる。

【0067】

スキーム8:R¹がアリールまたはヘテロアリールである前駆体IIの調製

【化17】



CP=COOHの遮蔽形態または保護形態、例えばCO₂C₁₋₄-アルキル、CO₂CH₂アリール、CON(C₁₋₄-アルキル)₂、CN、CH=CH₂、チアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル

【0068】

提示の合成経路は、保護基を利用することができます。例えば、存在する潜在的な反応基、例えばヒドロキシ、カルボニル、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノまたはイミノは、反応中は通常の保護基によって保護することができ、その保護基は、反応後に再び切断される。それぞれの官能基に適した保護基およびそれらの除去は、当業者に周知であり、有機合成の文献、例えば「Protecting Groups, 3rd Edition」、Philip J. Kocienski, Theime, 2005または「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition」、Peter G. M. Wuts, Theadora W. Greene, John Wiley and Sons, 2007に記載されている。

【0069】

一般式Iの化合物は、先に言及した通り、それらのエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーに分割することができる。したがって、例えばシス/トランス混合物は、それらのシスおよびトランス異性体に分割することができ、ラセミ化合物は、それらのエナンチオマーに分離することができる。

シス/トランス混合物は、例えばクロマトグラフィーによって、それらのシスおよびトランス異性体に分割することができる。ラセミ体として生じる一般式Iの化合物は、それ自体公知の方法によってそれらの光学的対掌体に分離することができ、一般式Iの化合物のジアステレオマー混合物は、それらの異なる物理化学的特性を活用することによって、それ自体公知の方法を使用して、例えばクロマトグラフィーおよび/または分別結晶化を使用してそれらのジアステレオマーに分割することができる。その後得られた化合物がラセミ体である場合、それらは、前述の通りエナンチオマーに分割することができる。

【0070】

ラセミ体は、好ましくは、キラル相によるカラムクロマトグラフィーによって、または光学的に活性な溶媒からの結晶化によって、またはラセミ化合物と共に塩もしくは誘導体、例えばエステルもしくはアミドを形成する光学的に活性な物質と反応させることによって分割される。塩は、塩基性化合物については鏡像異性的に純粋な酸を用いて、酸性化合物については鏡像異性的に純粋な塩基を用いて形成することができる。ジアステレオマー誘導体は、鏡像異性的に純粋な補助化合物、例えば酸、それらの活性化誘導体またはアルコールを用いて形成される。こうして得られた塩または誘導体のジアステレオマー混合物の分離は、それらの異なる物理化学的特性、例えば可溶性の差異を利用することによって実現することができ、遊離対掌体は、適切な薬剤の作用によって、純粋なジアステレオマー塩または誘導体から放出させることができる。このような目的で一般に使用される光学的に活性な酸、ならびに補助残基として適用できる光学的に活性なアルコールは、当業者に公知である。

前述の通り、式Iの化合物は、特に製薬上の使用に合った塩、薬学的に許容される塩に変換することができる。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物が、その酸塩または塩基塩を生成することによって修飾される、開示の化合物の誘導体を指す。

また本発明による化合物は、有利には、以下の例に記載の方法を使用して得ることができ、これらの方法は、この目的のために、文献から当業者に公知の方法と組み合わせることもできる。

【0071】

用語および定義

本明細書で特に定義されていない用語は、本開示および状況に照らして当業者によって与えられるはずの意味を与えられるべきである。しかし、本明細書で使用される場合、矛盾が特定されない限り、以下の用語は示されている意味を有し、以下の慣習が順守される。

用語「本発明による化合物」、「式(I)の化合物」、「本発明の化合物」等は、これらの互変異性体、立体異性体およびその混合物、ならびにその塩、特に薬学的に許容されるその塩、ならびにこのような互変異性体、立体異性体およびその塩の溶媒和物および水和物を含むこのような化合物の溶媒和物および水和物を含めた、本発明による式(I)の

10

20

30

40

50

化合物を指す。

用語「治療」および「治療する」は、防止的、すなわち予防的または治療的、すなわち治療的および／または緩和的治療の両方を網羅する。したがって、用語「治療」および「治療する」は、前記状態を、特に明白な形態で既に発症している患者の治療的な治療を含む。治療的な治療は、特定の徴候の症状を緩和するための対症療法であってよく、あるいは徴候の状態を逆転もしくは部分的に逆転させるか、または疾患の進行を停止もしくは緩徐するための原因療法であってもよい。したがって、本発明の組成物および方法は、例えば長期間の治療的な治療として、ならびに長期療法のために使用することができる。さらに、用語「治療」および「治療する」は、予防治療、すなわち本明細書で先に列挙した状態を発症する危険性がある患者の治療を含み、したがって前記危険性を低減することを含む。

10

【0072】

本発明は、治療を必要としている患者に言及する場合、主に哺乳動物、特にヒトの治療に関する。

用語「治療有効量」は、(i)特定の疾患もしくは状態を治療もしくは防止し、(ii)特定の疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状を減弱、緩和もしくは排除し、または(iii)本明細書に記載の特定の疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状の発症を防止もしくは遅延させる、本発明の化合物の量を意味する。

用語「調節された」または「調節」または「調節する」は、本明細書で使用される場合、別段指定されない限り、本発明の1つまたは複数の化合物によるGタンパク質共役受容体GPR40の活性化を指す。

20

用語「媒介された」または「媒介」または「媒介する」は、本明細書で使用される場合、別段指定されない限り、(i)特定の疾患もしくは状態の防止を含む治療、(ii)特定の疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状の減衰、緩和もしくは排除、または(iii)本明細書に記載の特定の疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状の発症の防止もしくは遅延を指す。

用語「置換されている」は、本明細書で使用される場合、原子の通常の原子価を超えず、置換によって容認できるほど安定な化合物が得られる限り、指定の原子、ラジカルまたは部分上の任意の1つまたは複数の水素が、指示された群から選択されたもので置き換えられることを意味する。

30

【0073】

以下に定義の基、ラジカルまたは部分において、炭素原子の数は、しばしばその基に先行して特定されており、例えばC₁₋₆-アルキルは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基またはアルキルラジカルを意味する。一般に、2つ以上のサブ基を含む基では、最後に指名されたサブ基がラジカルの付着点であり、例えば置換基「アリール-C₁₋₃-アルキル-」は、C₁₋₃-アルキル基に結合しているアリール基を意味し、C₁₋₃-アルキル基は、その置換基が付着しているコアまたは基に結合している。

本発明の化合物が、化学名の形態でも式としても図示されている場合に、任意の矛盾がある場合には、式が優先するものとする。

アスタリスクは、下位式において、定義されているコア分子に接続している結合を示すために使用することができる。

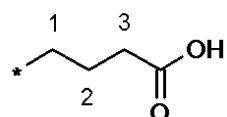
40

置換基の原子の記数は、置換基が付着しているコアまたは基の最も近くにある原子から出発する。

【0074】

例えば、用語「3-カルボキシプロピル-基」は、以下の置換基を表し、

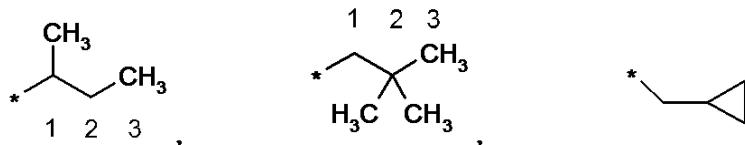
【化18】



50

式中、カルボキシ基は、プロピル基の第3の炭素原子に付着している。用語「1-メチルプロピル-」、「2,2-ジメチルプロピル-」または「シクロプロピルメチル-」基は、以下の基を表す。

【化19】



アスタリスクは、下位式において、定義されているコア分子に接続している結合を示すために使用することができる。

10

【0075】

基の定義において、用語「式中、各X、YおよびZ基は、置換されていてもよい」等は、各基X、各基Yおよび各基Zが、それぞれ別個の基として、または構成された基のそれ一部として、定義されている通り置換されていてもよいことを示す。例えば、定義「R^{ex}は、H、C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキルまたはC₁₋₃-アルキル-O-を示し、各アルキル基は、1つまたは複数のL^{ex}で置換されていてもよい」等は、アルキルという用語を含む前述の基のそれ一部において、すなわち基C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキルおよびC₁₋₃-アルキル-O-のそれ一部において、アルキル部分が、定義されている通りL^{ex}で置換されていてもよいことを意味する。

20

具体的に示されない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲を通して、所与の化学式または名称は、互変異性体、ならびにすべての立体異性体、光学異性体および幾何異性体（例えばエナンチオマー、ジアステレオマー、E/Z異性体等）およびそのラセミ体、ならびに別個のエナンチオマーの異なる割合の混合物、ジアステレオマー混合物、または先の形態のいずれかの混合物を網羅するものとし、ここで、このような異性体およびエナンチオマー、ならびに薬学的に許容されるその塩を含めた塩およびその溶媒和物、例えば遊離化合物の溶媒和物または化合物の塩の溶媒和物を含めた水和物などが存在する。

【0076】

「薬学的に許容される」という句は、本明細書では、良好な医学的判断の中で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なしにヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに適しており、妥当な損益比に見合う化合物、材料、組成物および/または剤形を指すために用いられる。

30

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物が、その酸塩または塩基塩を生成することによって修飾される、開示の化合物の誘導体を指す。

例えば、本発明の化合物を精製または単離するのに有用な、先に列挙されているもの以外の他の酸の塩（例えばトリフルオロ酢酸塩）も、本発明の一部を構成する。

ハロゲンという用語は、一般に、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を示す。

【0077】

nが整数1～nである「C_{1-n}-アルキル」という用語は、単独でまたは別のラジカルと組み合わさって、1～n個のC原子を有する非環式、飽和、分岐または直鎖炭化水素ラジカルを示す。例えばC₁₋₅-アルキルという用語は、以下のラジカルH₃C-、H₃C-C₂H₅-、H₃C-C₂H₅-C₂H₅-、H₃C-CH(C₂H₅)-、H₃C-C₂H₅-C₂H₅-C₂H₅-、H₃C-C₂H₅-C₂H₅-CH(C₂H₅)-、H₃C-CH(C₂H₅)-C₂H₅-、H₃C-C(C₂H₅)₂-、H₃C-C₂H₅-C₂H₅-C₂H₅-C₂H₅-、H₃C-C₂H₅-C₂H₅-CH(C₂H₅)-、H₃C-C₂H₅-CH(C₂H₅)-C₂H₅-、H₃C-CH(C₂H₅)-C₂H₅-C₂H₅-、H₃C-C(C₂H₅)₂-C₂H₅-、H₃C-C(C₂H₅)₂-C₂H₅-C₂H₅-、H₃C-C(C₂H₅)₂-CH(C₂H₅)-を包含する。

40

nが整数1～nである「C_{1-n}-アルキレン」という用語は、単独でまたは別のラジカルと組み合わさって、1～n個の炭素原子を含有する非環式、直鎖または分岐鎖の二価のアルキルラジカルを示す。例えばC₁₋₄-アルキレンという用語には、-(C₂H₄)-、-

50

(C H₂ - C H₂) - 、 - (C H (C H₃)) - 、 - (C H₂ - C H₂ - C H₂) - 、 - (C (C H₃)₂) - 、 - (C H (C H₂ C H₃)) - 、 - (C H (C H₃) - C H₂) - 、 - (C H₂ - C H (C H₃)) - 、 - (C H₂ - C H₂ - C H₂) - 、 - (C H₂ - C H₂ - C H (C H₃)) - 、 - (C H (C H₃) - C H₂ - C H₂) - 、 - (C H₂ - C H (C H₃) - C H₂) - 、 - (C H₂ - C (C H₃)₂) - 、 - (C (C H₃)₂ - C H₂) - 、 - (C H (C H₃) - C H (C H₃)) - 、 - (C H₂ - C H (C H₂ C H₃)) - 、 - (C H (C H₂ C H₃)) - および - C (C H₃) (C H₂ C H₃) - が含まれる。

【0078】

用語「C_{2-n} - アルケニル」は、少なくとも2つの炭素原子を有する「C_{1-n} - アルキル」に関する定義において定義されている基に対して、前記基の炭素原子の少なくとも2つが二重結合によって互いに結合している場合に使用される。例えば用語C₂₋₃ - アルケニルには、-C H = C H₂、-C H = C H - C H₃、-C H₂ - C H = C H₂が含まれる。
10

用語「C_{2-n} - アルキニル」は、少なくとも2つの炭素原子を有する「C_{1-n} - アルキル」に関する定義において定義されている基に対して、前記基の炭素原子の少なくとも2つが三重結合によって互いに結合している場合に使用される。例えば用語C₂₋₃ - アルキニルには、-C C H、-C C - C H₃、-C H₂ - C C Hが含まれる。

【0079】

nが整数4～nである用語「C_{3-n} - シクロアルキル」は、単独でまたは別のラジカルと組み合わさって、3～n個のC原子を有する環式、飽和、非分岐の炭化水素ラジカルを示す。環式基は、単環、二環、三環またはスピロ環式、最も好ましくは単環式であり得る。このようなシクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ビシクロ[3.2.1.]オクチル、スピロ[4.5]デシル、ノルピニル、ノルボニル、ノルカリル、アダマンチル等が含まれる。
20

前述の用語の多くは、式または基の定義において反復して使用することができ、各場合、前述の意味の1つを互いに独立に有することができる。

【0080】

薬理学的活性

本発明の化合物の活性は、以下のアッセイを使用して実証することができる。

I P O n e アッセイ系を使用する I P₁蓄積測定 - ヒト G P R 4 0 受容体を安定に発現する 1 3 2 1 N 1 細胞 (Euro screen、ベルギー)を、コラーゲンでコーティングした黒色クリアボトムまたは白色 3 8 4 ウエルプレート中、10% F C S、1% ピルビン酸Naおよび400 μg / mLのG 4 1 8 を含有する培地に、アッセイを開始する24時間前に播種する。I P₁を、製造者の説明に従ってアッセイする (Cis bio Bioassays、フランス)。手短には、アッセイを、L i C 1を含まない、またはL i C 1を50 nM含む、刺激緩衝液 (10 mMのHepes、1 mMのCaCl₂、0.5 mMのMgCl₂、4.2 mMのKCl、14.6 mMのNaClおよび5.5 mMのグルコース、pH 7.4)によって培地を置換することによって開始する。L i C 1を入れて最終的なL i C 1濃度を50 mMにした刺激緩衝液で希釈した化合物を添加することによって、細胞を37、5または10% CO₂で1時間刺激する。アッセイを、製造者によって提供されたH T R F - コンジュゲート (I P 1 - d 2 および抗 I P 1 クリプタート T b) および溶解緩衝液を添加することによって停止する。室温で1時間インキュベーションした後、プレートを、EnVision (商標)、Perkin Elmerを使用して測定する。次に、665 / 615 nMで得られた蛍光比を使用して、GraphPad Prism 5 (Graphpad Software Inc. USA) またはAssay Explorer 3.3 ソフトウェア (Accelrys, Inc.) を使用し、I P₁基準曲線を使用する補間およびその後のS字型曲線適合により可変ヒル勾配を得ることによってp E C₅₀値を算出する。
40

本発明による化合物は、典型的に、約1 nM～約10 μMの範囲、好ましくは1 μM未

10

20

30

40

50

満、より好ましくは 100 nM 未満の EC₅₀ 値を有する。

本発明による化合物の EC₅₀ 値を、以下の表に示す。化合物の番号は、実験部分の例の番号に相当する。

【0081】

【表2】

表2:

例	EC ₅₀ [nM]	例	EC ₅₀ [nM]	例	EC ₅₀ [nM]
1	50	22	12	44	12
2	15	23	13	45	2
3	36	24	18	46	6
4	18	25	13	47	191
5	85	26	8	48	6
6	98	27	8	49	5
7	531	28	6	50	11
8	407	29	7	51	569
9	457	30	18	52	38
10	13	31	6	53	13
11	9	32	4	54	5
12	328	33	2	55	75
13	13	34	8	56	224
14	8	35	28	57	1396
15	12	37	32	58	4
16	304	38	40	59	17
17	4	39	6	60	3
18	5	40	2	61	28
19	13	41	2	62	29
20	10	42	1	63	7
21	7	43	3	64	3

【0082】

対応する塩を含めた本発明による一般式 I の化合物は、G タンパク質共役受容体 GPR 40 の活性、特に作動活性を調節するそれらの能力を考慮すると、G タンパク質共役受容体 GPR 40 の活性化によって影響を受け得るか、または媒介されるあらゆる疾患または状態の治療に理論的に適している。

したがって、本発明は、医薬としての一般式 I の化合物に関する。

さらに本発明は、本発明による一般式 I の化合物または医薬組成物を、患者、好ましくはヒトにおける G タンパク質共役受容体 GPR 40 の活性化によって媒介される疾患または状態の治療および/または防止のために使用することに関する。

さらに別の態様では、本発明は、治療有効量の本発明の化合物または医薬組成物を、治療を必要としている患者、好ましくはヒトに投与するステップを含む、哺乳動物における G タンパク質共役受容体 GPR 40 の活性化によって媒介される疾患または状態を治療する方法に関する。

【0083】

G タンパク質共役受容体 GPR 40 の作動薬によって媒介される疾患および状態は、代謝性疾患または状態を包含する。一態様によれば、本発明の化合物および医薬組成物は、

10

20

30

40

50

真性糖尿病、特に2型糖尿病、1型糖尿病、糖尿病の合併症（例えば網膜症、腎症または神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍または大血管障害など）、代謝性アシドーシスまたはケトーシス、反応性低血糖、高インスリン血症、グルコース代謝障害、インスリン抵抗性、メタボリック症候群、異なる起源の脂質異常症、アテローム性動脈硬化症および関連疾患、肥満、高血圧、慢性心不全、浮腫、ならびに高尿酸血症を治療するのに特に適している。

また、本発明の化合物および医薬組成物は、例えば膵ベータ細胞のアポトーシスまたは壞死などのベータ細胞変性を防止するのに適している。また、本発明の化合物および医薬組成物は、膵臓細胞の機能を改善または修復するのに適しており、膵ベータ細胞の数および大きさを増大するにも適している。

したがって、別の態様によれば、本発明は、患者の代謝性疾患の進行を防止、遅延、緩徐し、かつ／または代謝性疾患を治療し、特に糖血症制御および／またはベータ細胞機能を改善するのに使用するための、本発明の式Iの化合物および医薬組成物に関する。

別の態様では、本発明は、2型糖尿病、体重過多、肥満、糖尿病の合併症および関連する病理的状態の進行を防止、遅延、緩徐し、かつ／またはそれらを治療するのに使用するための、本発明による式Iの化合物および医薬組成物に関する。

【0084】

さらに、本発明による化合物および医薬組成物は、以下の治療方法の1つまたは複数において使用するのに適している。

- 代謝性疾患、例えば1型糖尿病、2型糖尿病、不十分な耐糖能、インスリン抵抗性、高血糖症、高脂血症、高コレステロール血症、脂質異常症、シンドロームX、メタボリック症候群、肥満、高血圧、慢性全身性炎症、網膜症、神経障害、腎症、アテローム性動脈硬化症、内皮機能障害または骨関連疾患（例えば、骨粗鬆症、関節リウマチまたは変形性関節症）などの進行を防止、遅延、緩徐し、またはそれらを治療する方法、

- 糖血症制御を改善し、かつ／または空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコースおよび／もしくはグリコシル化ヘモグロビンHbA1cを低下する方法、

- 耐糖能障害、インスリン抵抗性および／またはメタボリック症候群が、2型糖尿病に進行するのを防止、遅延、緩徐または逆転する方法、

- 糖尿病の合併症の中でも、例えば網膜症、腎症または神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍または大血管障害などから選択される状態または疾患の進行を防止、遅延、緩徐し、またはそれらを治療する方法、

- 体重を低下し、または体重増加を防止し、または体重減少を補助する方法、

- 膵ベータ細胞の分解を防止もしくは治療し、かつ／または膵ベータ細胞の機能を改善かつ／もしくは修復し、かつ／または膵臓インスリン分泌の機能を修復する方法、

- インスリン感受性を維持し、かつ／もしくは改善し、かつ／または高インスリン血症および／もしくはインスリン抵抗性を防止もしくは治療する方法。

【0085】

特に、本発明による化合物および医薬組成物は、肥満、糖尿病（1型および2型糖尿病を含む、好ましくは2型真性糖尿病）および／または糖尿病の合併症（例えば網膜症、腎症または神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍または大血管障害など）の治療に適している。

本発明による化合物は、特に2型真性糖尿病を治療するのに最も適している。

【0086】

1日に適用できる一般式Iの化合物の用量範囲は、通常、患者の体重1kg当たり0.001～10mg、例えば体重1kg当たり0.01～8mgである。各投与量単位は、好都合には、0.1～1000mg、例えば0.5～500mgを含有することができる。

実際の治療有効量または治療投与量は、当然のことながら、当業者に公知の因子、例えば患者の年齢および体重、投与経路、ならびに疾患の重症度によって変わることになる。いずれの場合も、化合物および組成物は、患者の独特的な状態に基づいて治療有効量を送達できる投与量および方式で投与されることになる。

10

20

30

40

50

本発明による化合物、1つまたは複数の追加の治療剤との任意の組合せを含む本発明による組成物は、経口、経皮、吸入、非経口または舌下経路によって投与することができる。可能な投与方法の中でも、経口または静脈内投与が好ましい。

【0087】

医薬組成物

1つまたは複数のさらなる治療剤と組み合わせてもよい、式Iの化合物を投与するのに適した調製物は、当業者には明らかであり、それには、例えば錠剤、丸剤、カプセル剤、坐剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、サシェ剤、注射剤、吸入剤および散剤等が含まれる。経口製剤、特に固体形態、例えば錠剤またはカプセル剤などが好ましい。薬学的に活性な化合物の含量は、有利には、全体としての組成物の0.1~90重量%、例えば1~70重量%の範囲である。

適切な錠剤は、例えば、式Iによる1つまたは複数の化合物を、公知の賦形剤、例えば不活性希釈剤、担体、崩壊剤、アジュバント、界面活性剤、結合剤および/または滑沢剤と混合することによって得ることができる。錠剤は、いくつかの層からなっていてもよい。所望の調製物に適した特定の賦形剤、担体および/または希釈剤は、当業者の専門知識に基づいて当業者に明らかになろう。好ましいのは、所望の特定の製剤および投与方法に適したものである。本発明による調製物または製剤は、当業者によく知られているそれ自身公知の方法を使用して、例えば本発明による式Iの少なくとも1つの化合物、またはこのような化合物の薬学的に許容される塩を、1つまたは複数の賦形剤、担体および/または希釈剤と混合または組み合わせるなどによって、調製することができる。

【0088】

併用療法

本発明の化合物はさらに、1つまたは複数の、好ましくは1つの追加の治療剤と組み合わせることができる。一実施形態によれば、追加の治療剤は、特に、代謝性疾患または状態、例えば真性糖尿病、肥満、糖尿病性合併症、高血圧、高脂血症などに関連する、本明細書で先に記載した疾患または状態の治療に有用な治療剤の群から選択される。このような組合せに適した追加の治療剤には、特に、例えば列挙した徵候の1つに関する1つもしくは複数の活性物質の治療効果を増強するもの、および/または1つもしくは複数の活性物質の投与量を低減できるものが含まれる。

したがって、本発明の化合物は、抗糖尿病剤、体重過多および/または肥満を治療するための薬剤、ならびに高血圧、心不全および/またはアテローム性動脈硬化症を治療するための薬剤からなる群から選択される1つまたは複数の追加の治療剤と組み合わせることができる。

【0089】

抗糖尿病剤は、例えばメトホルミン、スルホニル尿素、ナテグリニド、レバグリニド、チアゾリジンジオン、PPAR-（アルファ、ガンマまたはアルファ/ガンマ）作動薬もしくは調節因子、アルファ-グルコシダーゼ阻害剤、DPPIV阻害剤、SGLT2-阻害剤、インスリンおよびインスリン類似体、GLP-1およびGLP-1類似体もしくはアミリンおよびアミリン類似体、シクロセット、11-HSD阻害剤である。他の適切な組合せパートナーは、タンパク質チロシンホスファターゼ1の阻害剤、肝臓内グルコース産生の調節解除に影響を及ぼす物質、例えばグルコース-6-ホスファターゼ、またはフルクトース-1,6-ビスホスファターゼ、グリコーゲンホスホリラーゼの阻害剤など、グルカゴン受容体拮抗薬、およびホスホエノールビルピン酸カルボキシキナーゼ、グリコーゲン合成酵素キナーゼもしくはビルピン酸デヒドロキナーゼ（dehydrokinase）の阻害剤、アルファ2-拮抗薬、CCR-2拮抗薬、またはグルコキナーゼ活性化因子である。1つまたは複数の脂質低下剤、例えばHMG-CoA-還元酵素阻害剤、フィブロート、ニコチン酸およびその誘導体、PPAR-（アルファ、ガンマまたはアルファ/ガンマ）作動薬もしくは調節因子、PPAR-デルタ作動薬、ACAT阻害剤もしくはコレステロール吸収阻害剤、例えば胆汁酸結合物質、例えば回腸胆汁酸輸送の阻害剤、MTP阻害剤、またはHDL上昇化合物、例えばCETP阻害剤もしくはABC1制御

10

20

20

30

40

50

因子なども、組合せパートナーとして適している。

【0090】

体重過多および／または肥満を治療するための治療剤は、例えば、カンナビノイド1受容体の拮抗薬、MCH-1受容体拮抗薬、MC4受容体作動薬、NPY5またはNPY2拮抗薬、3-作動薬、レプチニンまたはレプチニン模倣薬、5HT2c受容体の作動薬である。

高血圧、慢性心不全および／またはアテローム性動脈硬化症を治療するための治療剤は、例えばA-II拮抗薬またはACE阻害剤、ACE阻害剤、利尿剤、遮断薬、Ca拮抗薬、中枢性降圧薬、アルファ-2-アドレナリン受容体の拮抗薬、中性エンドペプチダーゼの阻害剤、血小板凝集阻害剤等であり、またはそれらの組合せが適している。好ましくは、高血圧および糖尿病の合併症の治療または防止のために、しばしばヒドロクロロチアジドなどの利尿剤と組み合わせて、アンギオテンシンII受容体拮抗薬が使用される。

前述の組合せパートナーの投与量は、通常は、普通に推奨される最低用量の1/5から、普通に推奨される用量の1/1までである。

【0091】

好ましくは、本発明の化合物、および／または1つもしくは複数の追加の治療剤と組み合わせてもよい、本発明の化合物を含む医薬組成物は、運動および／または食事とあわせて投与される。

したがって別の態様では、本発明は、Gタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって影響を受け得るか、または媒介される疾患または状態、特に本明細書で先および以下に記載の疾患または状態を治療するために、本発明による化合物を、本明細書で先および以下に記載の1つまたは複数の追加の治療剤と組み合わせて使用することに関する。

さらに別の態様では、本発明は、治療有効量の本発明の化合物を、本明細書で先および以下に記載の治療有効量の1つまたは複数の追加の治療剤と組み合わせて、治療を必要としている患者、好ましくはヒトに投与するステップを含む、患者のGタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって媒介される疾患または状態を治療する方法に関する。

本発明による化合物と追加の治療剤の併用は、同時にまたは時間差を設けて行うことができる。

本発明による化合物と1つまたは複数の追加の治療剤は、両方が1つの製剤、例えば1つの錠剤もしくはカプセル剤として一緒に存在していてもよく、または2つの同一のもしくは異なる製剤で別個に、例えばいわゆるパツキットとして存在していてもよい。

結果的に、別の態様では、本発明は、本発明による化合物、ならびに本明細書で先および以下に記載の1つまたは複数の追加の治療剤を含み、1つまたは複数の不活性な担体および／または希釈剤と一緒に含んでいてもよい医薬組成物に関する。

本発明の他の特徴および利点は、例えば本発明の原則を例示する、以下により詳細に記載する例から明らかになろう。

【0092】

実施例／序文

用語「周囲温度」および「室温」は、交換可能に使用され、約20の温度を示す。

原則として、調製した化合物について¹H-NMRおよび／または質量スペクトルを得た。R_f値は、Merckシリカゲル60F₂₅₄プレートおよび254nmのUV光を使用して求める。

分析方法

¹H-NMRスペクトルは、Varian INOVA(500MHz)分光計またはVarian(400MHz)分光計で25において記録した。

GC(GC方法1)：

機器：GC/MS Thermo Scientific TRACE GC ULTR A、DSQ II MSシングル四重極

カラム：Agilent DB-5MS、25m×0.25mm×0.25μm

キャリアガス：ヘリウム、1mL/分の一定流

10

20

30

40

50

オーブンプログラム：10 / 分で 50 から 100 まで、20 / 分で 200 まで
、30 / 分で 320 まで（10 分間保持）。

検出：D S Q I I M S シングル四重極

イオン供給源：E I

走査範囲：50 ~ 450 amu

【0093】

L C (L C 方法 1) :

機器：L C / M S Waters Acuity UPLC System DAD、
SQD シングル四重極

カラム：B E H C 18 1.7 μ m 2.1 x 50 mm、温度 35

10

移動相：A = H₂O 90% + C H₃C N 10% + N H₄C O O H 5 mM

B = C H₃C N 90% + H₂O 10%

【0094】

【表3】

時間(分)	%A	%B	流速(mL/分)
0.00	100	0	0.70
1.20	0	100	0.70
1.45	0	100	0.70
1.55	100	0	0.70
1.75	100	0	0.70

20

検出：U V 254 nm

検出：SQD、シングル四重極

イオン供給源：E S + / E S -

走査範囲：90 ~ 900 amu

L C (L C 方法 2) :

機器：L C / M S Waters Acuity UPLC System DAD、
SQD シングル四重極

カラム：HSS C 18 1.8 μ m 2.1 x 50 mm、温度 35

30

移動相：A = H₂O 90% + C H₃C N 10% + C F₃C O O H 0.1%

B = C H₃C N 90% + H₂O 10%

曲線 2

【0095】

【表4】

時間(分)	%A	%B	流速(mL/分)
0.00	100	0	0.70
0.70	0	100	0.70
2.30	0	100	0.70
2.40	100	0	0.70
2.60	100	0	0.70

40

検出：U V 254 nm

検出：SQD、シングル四重極

イオン供給源：E S + / E S -

走査範囲：90 ~ 900 amu

L C (L C 方法 3) :

機器：L C / M S Waters Acuity UPLC System DAD、
SQD シングル四重極

50

カラム：B E H C 1 8 1.7 μ m 2.1 x 50 mm、温度35

移動相：A = H₂O 90% + C₂H₅CN 10% + NH₄COOH 5 mM

B = C₂H₅CN 90% + H₂O 10%

【0096】

【表5】

時間(分)	%A	%B	流速(mL/分)
0.00	100	0	0.70
1.20	0	100	0.70
1.45	0	100	0.70
1.55	100	0	0.70
1.75	100	0	0.70

10

検出：UV 254 nm

検出：SQD、シングル四重極

イオン供給源：ES+ / ES-

走査範囲：90 ~ 900 amu

LC (LC方法4)：

機器：LC/MS Thermo Finnigan HPLC Surveyor DA
D、MSQシングル四重極

20

カラム：Synergis Hydro RP 100A、2.5 μ m、3 x 50 mm

移動相：A = H₂O 90% + C₂H₅CN 10% + NH₄COOH 10 mM

B = C₂H₅CN 90% + H₂O 10% + NH₄COOH 10 mM

【0097】

【表6】

時間(分):	%A	%B	流速(mL/分)
0.00	100	0	0.7
1.50	100	0	0.7
8.00	0	100	0.7
10.00	0	100	0.7
11.00	100	0	0.7
12.00	100	0	0.7

30

検出：UV 254 nm

検出：Finnigan MSQ、シングル四重極

イオン供給源：APCI+ / - ; APCI Scan

範囲：100 ~ 900 amu

LC (LC方法5)：

機器：Agilent HPLC 1100

カラム：Sunfire 4.6 x 100 mm、温度40

40

移動相：A = H₂O 90% + 10% C₂H₅CN + CF₃COOH 0.1%

B = C₂H₅CN 90% + H₂O 10%

【0098】

【表7】

時間(分):	%A	%B	流速(mL/分)
0.00	90	10	2
9.00	20	80	2
11	20	80	2
13	90	10	2

検出: UV 254 nm

LC (LC方法6)

機器: LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DA
D、LCQ Fleet Ion Trap

カラム: Symmetry Shield RP8、5 μm、4.6 × 150 mm

移動相: A = H₂O 90% + 10% CH₃CN + HCOOH 0.1%B = CH₃CN 90% + H₂O 10% + HCOOH 0.1%

【0099】

【表8】

時間(分):	%A	%B	流速(mL/分)
0.00	70	30	0.85
1.5	50	50	0.85
8.5	0	100	0.85
13.05	0	100	0.85
14.0	70	30	0.85
15.0	70	30	0.85

検出: UV 254 nm

検出: Finnigan LCQ Duo、Ion Trap

イオン供給源: ESI+

走査範囲: 100 ~ 900 amu

LC (LC方法7):

機器: LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DA
D、MSQ シングル四重極

カラム: Synergi Hydro RP100A、2.5 μm、3 × 50 mm

移動相: A = H₂O 90% + 10% CH₃CN + NH₄COOH 10 mMB = CH₃CN 90% + H₂O 10% + NH₄COOH 10 mM

【0100】

【表9】

時間(分):	%A	%B	流速(mL/分)
0.00	100	0	0.7
1.5	100	0	0.7
8.0	0	100	0.7
13.0	0	100	0.7
14.0	100	0	0.7
15.0	100	0	0.7

検出: UV 254 nm

検出: Finnigan MSQ、シングル四重極

イオン供給源: APCl+ / APCl-

10

20

30

40

50

走査範囲：100～900amu

LC (LC方法8)：

機器：LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DA
D、LCQ Fleet Ion Trap

カラム：Symmetry Shield RP8、5 μm、4.6×150mm

移動相：A = H₂O 90% + 10% CH₃CN + HCOOH 0.1%

B = CH₃CN 90% + H₂O 10% + HCOOH 0.1%

【0101】

【表10】

時間(分):	%A	%B	流速(mL/分)
0.00	95	5	1
1.5	95	5	1
11.05	5	95	1
13.0	5	95	1
13.03	95	5	1
15.0	95	5	1

10

検出：UV 254nm

検出：Finnigan Fleet、Ion Trap

イオン供給源：ES+

走査範囲：100～900amu

【0102】

LC (LC方法9)：

機器：LC/MS Waters Alliance 2695 HPLC System DAD、Quattro Micro トリプル四重極

カラム：Atlantis dC18 5 μm 4.6×50mm、温度35

移動相：A = H₂O 90% + 10% CH₃CN + CF₃COOH 0.05%

B = CH₃CN 90% + 10% H₂O

【0103】

【表11】

時間(分):	%A	%B	流速(mL/分)
0.00	100	0	1.3
0.7	100	0	1.3
4.5	0	100	1.3
5.8	0	100	1.3
6.0	100	0	1.3

30

検出：UV 254nm

検出：Quattro Micro、トリプル四重極

イオン供給源：ES+

走査範囲：90～1000amu

LC (LC方法10)：

機器：LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DA
D、LCQ Fleet Ion Trap

カラム：X select CSH、2.5 μm、4.6×50mm

移動相：A = H₂O 90% + 10% CH₃CN + HCOOH 0.1%

B = CH₃CN 90% + H₂O 10% + HCOOH 0.1%

【0104】

40

【表12】

時間(分):	%A	%B	流速(mL/分)
0.00	100	0	1.4
1	100	0	1.4
8.50	0	100	1.4
10.0	0	100	1.4
10.2	100	0	1.4
11.0	100	0	1.4

検出: UV 254 nm

10

検出: Finnigan Fleet, Ion Trap

イオン供給源: ES+

走査範囲: 100 ~ 900 amu

LC (LC方法11):

機器: LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DA
D、LCQ Fleet Ion Trap

カラム: X select CSH、2.5 μm、4.6 × 50 mm

移動相: A = H₂O 90% + 10% CH₃CN + HCOOH 0.1%B = CH₃CN 90% + H₂O 10% + HCOOH 0.1%

【0105】

20

【表13】

時間(分):	%A	%B	流速(mL/分)
0.00	100	0	1.4
4.00	0	100	1.4
5.30	0	100	1.4
5.50	100	0	1.4
6.00	100	0	1.4

検出: UV 254 nm

30

検出: Finnigan Fleet, Ion Trap

イオン供給源: ES+

走査範囲: 100 ~ 900 amu

LC (LC方法12):

機器: LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DA
D、MSQシングル四重極

カラム: Synergi Hydro RP 100 A、2.5 μm、3 × 50 mm

移動相: A = H₂O 90% + 10% CH₃CN + NH₄COOH 5 mMB = CH₃CN 90% + H₂O 10%

【0106】

40

【表14】

時間(分):	%A	%B	流速(mL/分)
0.00	100	0	1.2
4.00	0	100	1.2
5.30	0	100	1.2
5.50	100	0	1.2
6.00	100	0	1.2

検出: UV 254 nm

50

検出: Finnigan MSQ、シングル四重極

イオン供給源: APC I + / APC I -

走査範囲: 100 ~ 900amu

LC (LC方法13):

機器: LC/MS Waters Acuity UPLC System DAD、

SQDシングル四重極

カラム: Waters Sunfire、3 x 30mm、2.5 μm

移動相: A = H2O + 0.1% TFA

B = CH3CN

【0107】

10

【表15】

時間(分): %A %B 流速(mL/分)

0.00 97 3 2.2

0.20 97 3 2.2

1.20 0 100 2.2

1.25 0 100 3

1.40 0 100 3

温度 60

20

検出: UV 254 nm

検出: SQD、シングル四重極

イオン供給源: ES + / ES -

走査範囲: 90 ~ 900amu

LC (LC方法14):

機器: LC/MS Waters Acuity UPLC System DAD、

SQDシングル四重極

カラム: Sunfire C18、2.1 x 30mm、2.5 μm

移動相: A = H2O + 0.1% TFA

B = CH3CN

30

【0108】

【表16】

時間(分): %A %B 流速(mL/分)

0.00 99 1 1.5

0.02 99 1 1.5

1.00 0 100 1.5

1.10 0 100 1.5

温度 60

40

検出: UV 254 nm

検出: SQD、シングル四重極

イオン供給源: ES + / ES -

走査範囲: 90 ~ 900amu

LC (LC方法15):

機器: DAD、Gilson オートサンプラーおよびMS検出器を備えた Agilent

1100

カラム: SunFire C18_4.6 x 30mm、3.5 μm

移動相: A = H2O + 0.1% TFA

B = CH3CN

50

【0109】

【表17】

時間(分):	%A	%B	流速(mL/分)
0.00	98	2	2.5
1.50	0	100	2.5
1.80	0	100	2.5

温度 60

検出: UV 254 nm

10

検出: シングル四重極

イオン供給源: ES+ / ES-

走査範囲: 90 ~ 900 amu

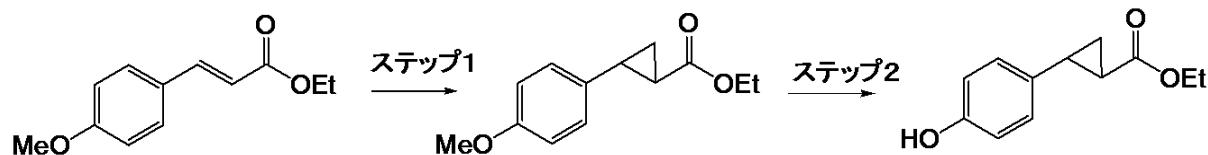
【0110】

中間体の合成

中間体 1

2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - トランス - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

【化20】



【0111】

ステップ1: 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - トランス - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

トリメチルスルホキソニウムヨウ化物 (14.15 g, 63 mmol) を、乾燥 DMSO (126 mL) に懸濁させ、水素化ナトリウム (鉱物油中 60%, 2.52 g, 63 mmol) を添加する。混合物を 40 分間攪拌し、次に 4 - メトキシケイ皮酸エチルエステル (5 g, 24.2 mmol) の乾燥 DMSO (64 mL) 溶液を添加し、混合物を室温で 3 時間攪拌する。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を相分離器に通過させることによって乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (シクロヘキサン中 10% 酢酸エチル)、標題化合物を得る (収量 1.43 g)。

LC (LC 方法 6) : $t_R = 7.74$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 221 [M + H]⁺。

ステップ2: 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - トランス - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

2 - (4 - メトキシ - フェニル) - トランス - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル (1.43 g, 6.51 mmol) を乾燥ジクロロメタン (30 mL) に溶解させ、-78 に冷却する。三臭化ホウ素溶液 (ジクロロメタン中 1 M, 7.81 mL, 7.81 mmol) を滴加し、次に混合物を -20 に温め、-20 で終夜攪拌する。エタノール (3 mL) を添加し、混合物を室温に温め、次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈する。各相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出する。混合有機相を相分離器に通過させて乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し (シクロヘキサン中 10% 酢酸エチル)、次にシクロヘキサン中 10% 酢酸エチルから結晶化させて、標題化合物を得る (収量 0.58 g)。

LC (LC 方法 6) : $t_R = 6.25$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 248 [M + H + MeCN]⁺。

20

30

40

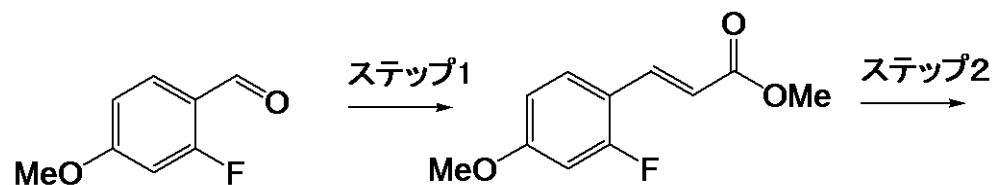
50

【0112】

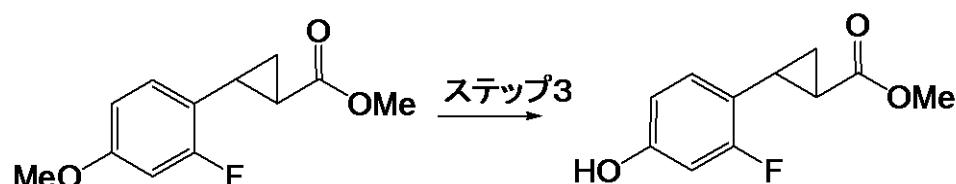
中間体2

2-(2-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-トランス-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

【化21】



10



【0113】

ステップ1：2-フルオロ-4-メトキシケイ皮酸メチルエステル

20

水素化ナトリウム（鉛物油中 60%、3.11 g、77.86 mmol）を、乾燥テトラヒドロフラン（160 mL）に懸濁させ、0 に冷却する。トリメチルホスホノアセタート（14.18 g、77.86 mmol）を添加し、混合物を 0 で 30 分間攪拌する。2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド（10 g、64.88 mmol）を添加し、混合物を終夜室温で攪拌する。（カルベトキシメチレン）トリフェニルホスホラン（11.3 g、32.44 mmol）を添加し、混合物を 3 時間攪拌する。飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を乾燥させ、溶媒を真空中で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（シクロヘキサン中 5% 酢酸エチル）、標題化合物を得る（収量 13.85 g）。

L C (L C 方法 3) : $t_R = 1.15$ 分；質量スペクトル (E S I⁺) : m / z = 211 [M + H]⁺。

【0114】

ステップ2：2-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-トランス-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

標題化合物を、中間体1、ステップ1について記載した方式と類似の方式で、2-フルオロ-4-メトキシケイ皮酸メチルエステル（13.85 g）から調製する（収量 1.53 g）。

L C (L C 方法 3) : $t_R = 1.22$ 分；質量スペクトル (E S I⁺) : m / z = 225 [M + H]⁺。

ステップ3：2-(2-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-トランス-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

40

標題化合物を、中間体1、ステップ2について記載した方式と類似の方式で、2-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-トランス-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル（1.51 g）から調製する（収量 0.71 g）。

L C (L C 方法 3) : $t_R = 0.92$ 分；質量スペクトル (E S I⁻) : m / z = 209 [M - H]⁻。

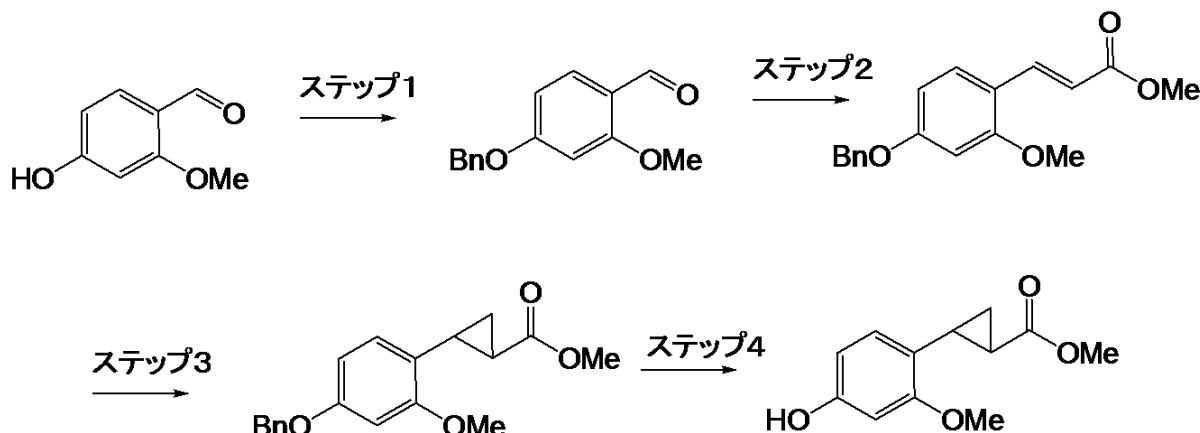
【0115】

中間体3

2-(2-メトキシ-4-ヒドロキシ-フェニル)-トランス-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

50

【化22】



【0116】

ステップ1：4 - ベンジルオキシ - 2 - メトキシ - ベンズアルデヒド

4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシベンズアルデヒド (2 . 0 g 、 1 3 . 1 5 m m o l) 、臭化ベンジル (3 . 1 4 m L 、 2 6 . 3 m m o l) および炭酸カリウム (3 . 6 3 g 、 2 6 . 3 m m o l) を、アセトン (5 m L) 中で組み合わせ、混合物を 4 時間攪拌する。混合物を真空下で濃縮し、ジクロロメタンに懸濁させ、水で洗浄する。有機相を真空下で濃縮し、残渣をフラッショクロマトグラフィーによって精製して (シクロヘキサン中 1 0 % 酢酸エチル) 、標題化合物を得る (収量 2 . 0 g) 。

L C (L C 方法 3) : $t_R = 1 . 2 1$ 分 ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : m / z = 2 4 3 [M + H] ⁺ 。

【0117】

ステップ2：4 - ベンジルオキシ - 2 - メトキシケイ皮酸メチルエステル

標題化合物を、中間体 2 、ステップ1について記載した方式と類似の方式で、4 - ベンジルオキシ - 2 - メトキシ - ベンズアルデヒド (2 . 0 g 、 8 . 2 6 m m o l) から調製する (収量 2 . 1 g) 。

L C (L C 方法 4) : $t_R = 7 . 5 3$ 分 ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : m / z = 2 9 9 [M + H] ⁺ 。

ステップ3：2 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - メトキシ - フェニル) - トランス - シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

標題化合物を、中間体 1 、ステップ1について記載した方式と類似の方式で、4 - ベンジルオキシ - 2 - メトキシケイ皮酸メチルエステル (2 . 1 g 、 5 . 4 9 m m o l) から調製する (収量 5 0 0 m g) 。

L C (L C 方法 4) : $t_R = 7 . 5 3$ 分 ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : m / z = 3 1 3 [M + H] ⁺ 。

ステップ4：2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - フェニル) - トランス - シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

2 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - メトキシ - フェニル) - トランス - シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (5 0 0 m g 、 1 . 6 m m o l) を酢酸エチル (1 0 m L) に溶解させ、 1 0 % P d / C を触媒として使用して、 P a r r 装置で 1 バールにおいて 2 時間水素化する。溶液をセライトで濾過し、溶媒を真空下で除去して、標題化合物を得る (収量 3 5 5 m g) 。

L C (L C 方法 3) : $t_R = 0 . 8 9$ 分 ; 質量スペクトル (E S I ⁻) : m / z = 2 2 1 [M - H] ⁻ 。

【0118】

中間体 4

(1 S , 2 S) - 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

10

20

20

20

30

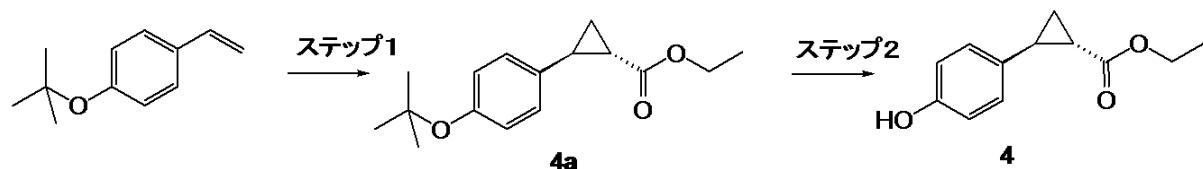
30

40

50

注記：絶対立体化学は、Evans et. al.、J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 726-728と同様にして割り当てた。

【化23】



【0119】

ステップ1：(1S, 2S)-2-(4-tert-ブトキシ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル (4a) 10

磁気攪拌棒、アルコール温度計、窒素導入口およびsub a sealで封止された添加用注入口を備えた1リットルの三つ口フラスコ中、(R, R)-2, 2'-イソプロピリデンビス(4-tert-ブチル-2-オキサゾリン) (417mg, 1.42mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸銅(I)ベンゼン錯体 (714mg, 1.42mmol) を、脱気したtert-ブチルメチルエーテル (120mL) に溶解させ、N₂下で15分間攪拌する。4-tert-ブトキシスチレン (25g, 142mmol) を添加し、混合物をN₂の下で-10 (内部温度) に冷却する。

【0120】

ジアゾ酢酸エチル (24.75g, 184.4mmol) を、tert-ブチルメチルエーテル 50mL に溶解させ、得られた溶液 5mL を、シリングポンプを使用して30分かけて冷却しながら滴加する。次に、添加を停止し、反応が開始するまで(沸騰および変色)混合物を-10 で攪拌する。 20

反応が開始したら、混合物を-20 に冷却し、残りの溶液を、-20 の温度を維持しながらシリングポンプを使用して3時間かけて滴加する。添加が終了したら、混合物を室温にゆっくり温め、終夜攪拌する。

反応試料のNMRは、約30%の未反応出発材料を示し、したがって混合物を-20 に冷却し、さらに、tert-ブチルメチルエーテル 30mL 中ジアゾ酢酸エチル 14.1g を90分間かけて滴加し、-20 で1時間攪拌し、次に室温に温める。 30

【0121】

溶媒を真空下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン中0~5% EtOAc)、標題化合物を得る(収量29.7g)。

LC (GC方法1) : t_R = 11.47分；質量スペクトル (EI+) : m/z = 262 [M]⁺、キラルHPLCによりe.e. 96% (カラム: Daicel Chiral cel OJ-H、4.6 × 250mm、5 μmの移動相:ヘキサン:エタノール 95:5、1mL/分、25) t_R = 9.87 (9.13) 分

【0122】

ステップ2：(1S, 2S)-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

(1S, 2S)-2-(4-tert-ブトキシ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル (10.5g, 35.62mmol) をトリフルオロ酢酸 (15mL、195.6mmol) に溶解させ、5分間攪拌する。混合物を真空下で濃縮し、次にジクロロメタンから5回再蒸発させる。残渣を沸騰シクロヘキサン (20mL) に溶解させ、次に冷却する。シクロヘキサン層をデカントし、操作を反復する。残渣を真空下で乾燥させて、標題化合物を得る(収量6.51g)。 40

LC (GC方法1) : t_R = 11.04分；質量スペクトル (EI+) : m/z = 206 [M]⁺、キラルHPLCによりe.e. 96% (カラム: Daicel Chiral pak AS-H、4.6 × 250mm、5 μmの移動相:ヘキサン:エタノール 95:5、1mL/分、25) t_R = 14.17 (13.11) 分

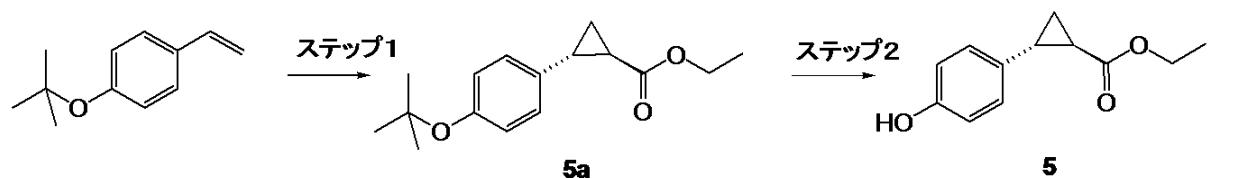
【0123】

中間体 5

(1R, 2R)-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

注記：絶対立体化学は、Evans et. al.、J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 726-728と同様にして割り当てた。

【化24】



ステップ1：(1R, 2R)-2-(4-tert-ブトキシ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(5a)

標題化合物を、中間体4、ステップ1について記載した方式と類似の方式で、(S, S)-2, 2'-イソプロピリデンビス(4-tert-ブチル-2-オキサゾリン)(72mg、0.24mmol)を配位子として使用して、4-tert-ブトキシスチレン(4.3g、24.4mmol)から調製する(収量6.4g)。

L C (G C方法1) : $t_R = 11.47$ 分；質量スペクトル(EI+) : m/z = 262 [M]+、キラルHPLCによりe.e. 94% (カラム: Daicel Chiral cel OJ-H、4.6 × 250mm、5μmの移動相:ヘキサン:エタノール95:5、1mL/分、25) $t_R = 8.94$ (9.93)分

【0124】

ステップ2：(1R, 2R)-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

(1R, 2R)-2-(4-tert-ブトキシ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(5.9g、22.5mmol)を0に冷却し、トリフルオロ酢酸(14mL、182.5mmol)を添加する。混合物を5分間攪拌し、次に真空下で濃縮する。残渣をジクロロメタンから3回再蒸発させ、次にフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン中0~10%酢酸エチル)、標題化合物を得る(収量3.10g)。

L C (G C方法1) : $t_R = 11.04$ 分；質量スペクトル(EI+) : m/z = 206 [M]+、キラルHPLCによりe.e. 94% (カラム: Daicel Chiral pak AS-H、4.6 × 250mm、5μmの移動相:ヘキサン:エタノール95:5、1mL/分、25) $t_R = 13.06$ (14.29)分

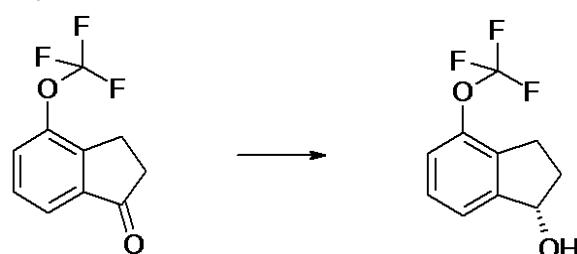
【0125】

中間体6

(S)-4-トリフルオロメトキシ-インダン-1-オール

注記：絶対立体化学は、Noyori et. al.、J. Am. Chem. Soc., 1995, 117(28), pp 7562-7563と同様にして割り当てた。

【化25】



トリエチルアミン(5.23mL、37.2mmol)をジクロロメタン(60mL)に溶解させ、0に冷却し、次にギ酸(1.60mL、42.4mmol)を冷却しながら滴加する。4-トリフルオロメトキシ-インダン-1-オン(米国特許出願公開第20

11 / 53974号、2.58g、11.94mmol)を添加し、混合物をアルゴン流で脱気する。クロロ([(1S,2S)-(-)-2-アミノ-1,2-ジフェニルエチル](4-トルエンスルホニル)アミド)(メチレン)ルテニウム(II)錯体(14.8mg、0.24mmol)を添加し、混合物を、アルゴン下で室温において終夜攪拌する。水を添加し、混合物を振とうし、各相を分離する。有機相を乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン中20%酢酸エチル)、標題化合物を得る(収量2.50g)。

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.77-1.87 (1H, m) 2.33-2.43 (1H, m) 2.68-2.79 (1H, m) 2.92-3.00 (1H, m) 5.06-5.15 (1H, q) 5.37-5.44 (1H, d) 7.20 (1H, d) 7.34 (1H, t) 7.36 (1H, t).

10

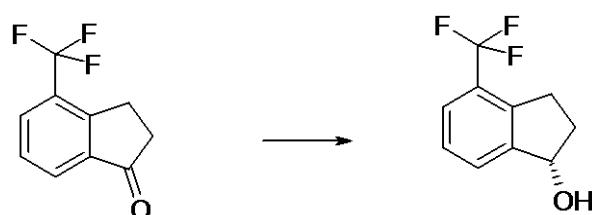
キラルHPLCによりe.e.99.2%(カラム:Daicel Chiralcel OJ-H、4.6×250mm、5μmの移動相:ヘキサン:エタノール95:5、1mL/分、25) t_R=5.47(5.19)分

【0126】

中間体7

(S)-4-トリフルオロメチル-インダン-1-オール

【化26】



20

標題化合物を、中間体6について記載した方式と類似の方式で、4-トリフルオロメチル-インダン-1-オノン(30g、149.9mmol)から調製する(収量24.56g)。

LC(GC方法1): t_R=7.64分; 質量スペクトル(EI+): m/z=202[M]+、キラルHPLCによりe.e.100%(カラム:Daicel Chiralpak AD-H、4.6×250mm、5μmの移動相:ヘキサン:イソプロパノール75:25、1mL/分、25) t_R=3.82分。

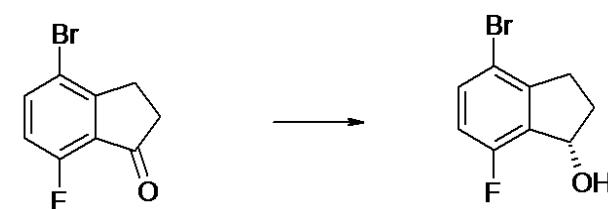
30

【0127】

中間体8

(S)-4-ブロモ-7-フルオロ-インダン-1-オール

【化27】



40

標題化合物を、中間体6について記載した方式と類似の方式で、4-ブロモ-7-フルオロ-インダン-1-オノン(欧州特許第2042480号、13.8g、60.25mmol)から調製する(収量13.08g)。

LC(GC方法1): t_R=9.35分; 質量スペクトル(EI+): m/z=229[M]+、キラルHPLCによりe.e.100%(カラム:Daicel Chiralcel OJ-H、4.6×250mm、5μmの移動相:ヘキサン:エタノール95:5、1mL/分、25) t_R=9.87分。

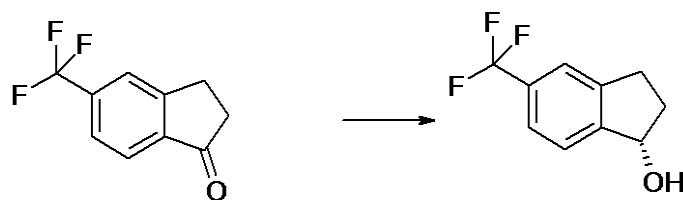
【0128】

中間体9

(S)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-オール

50

【化28】



標題化合物を、中間体6について記載した方式と類似の方式で、5-トリフルオロメチル(trifluoromethyl)-インダン-1-オン(1g、5.00mmol)から調製する(収量0.85g)。

¹H NMR (CDCl₃) 1.89-2.02 (1H, m) 2.11-2.18 (1H, m) 2.45-2.60 (1H, m) 2.78-2.90 (1H, m) 3.01-3.11 (1H, m) 5.23-2.25 (1H, m) 7.49 (3H, s).

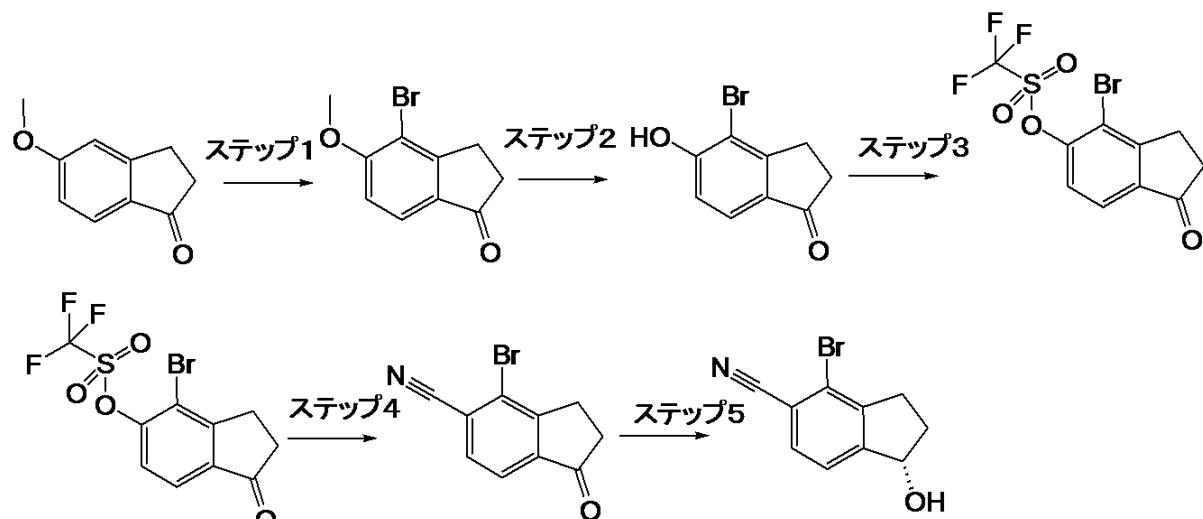
キラルHPLCによりe.e. 98.6%。

【0129】

中間体10

(S)-4-ブロモ-1-ヒドロキシ-インダン-5-カルボニトリル

【化29】



ステップ1：4-ブロモ-5-メトキシ-インダン-1-オン

5-メトキシ-インダン-1-オン(17.2g、106.05mmol)を水100mLに懸濁させる。フラスコをアルミニウム箔で被覆して、暗室環境を作り出す。N-ブロモ-スクシンイミド(18.87g、106.05mmol)を少しづつ添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌する。反応混合物を酢酸エチル200mLで抽出し、有機相を収集し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。得られた粗製生成物(20g)を、任意のさらなる処理なしに次のステップで使用する。

L C (LC方法7) : t_R = 2.70分；質量スペクトル(ES+) : m/z = 241 [M + H]⁺。

【0130】

ステップ2：4-ブロモ-5-ヒドロキシ-インダン-1-オン

4-ブロモ-5-メトキシ-インダン-1-オン(10g、41.48mmol)およびナトリウムメタン-チオラート(12.68g、180.94mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド25mLに溶解させ、反応混合物を120℃で3時間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮し、2M塩酸溶液40mLを添加し、反応混合物を酢酸エチル300mLで抽出する。有機相を収集し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。得られた粗製生成物(9g)を、任意のさらなる処理なしに次のステップで使用する。

L C (LC方法8) : t_R = 9.40分；質量スペクトル(ES+) : m/z = 227 [M + H]⁺。

10

20

30

40

50

【0131】

ステップ3 トリフルオロ-メタンスルホン酸4-ブロモ-1-オキソ-インダン-5-イルエステル

4-ブロモ-5-ヒドロキシ-インダン-1-オン(8g、35.23mmol)および2,6-ルチジン(9.44g、88.08mmol)を、ジクロロメタン10mLに溶解する。反応混合物を0に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(10.93g、38.76mmol)を滴加する。反応混合物を室温にし、2時間攪拌し、ジクロロメタン100mLで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄する。有機相を収集し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。得られた粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン/酢酸エチル100/0 50/50)、標題化合物を得る(収量: 10.35g)。

L C (L C 方法 4) : $t_R = 10.92$ 分 ; 質量スペクトル (E I +) : m / z = 358

。

【0132】

ステップ4 4-ブロモ-1-オキソ-インダン-5-カルボニトリル

トリフルオロ-メタンスルホン酸4-ブロモ-1-オキソ-インダン-5-イルエステル(10.30g、28.68mmol)を、乾燥N,N-ジメチルホルムアミド50mL中、アルゴン雰囲気下で攪拌する。シアノ化亜鉛(1.01g、8.60mmol)、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(1.58g、2.86mmol)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(1.32g、1.44mmol)を添加し、反応混合物を70で1時間温める。反応混合物を酢酸エチルと水に分け、有機相をブラインで洗浄し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。得られた粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン/酢酸エチル99/01 50/50)、標題化合物を得る(収量: 2.2g)。

L C (L C 方法 4) : $t_R = 11.22$ 分 ; 質量スペクトル (E I +) : m / z = 235

。

【0133】

ステップ5: (S)-4-ブロモ-1-ヒドロキシ-インダン-5-カルボニトリル

標題化合物を、中間体6について記載した方式と類似の方式で、4-ブロモ-1-オキソ-インダン-5-カルボニトリル(2.2g、9.32mmol)から調製する(収量: 1.3g)。

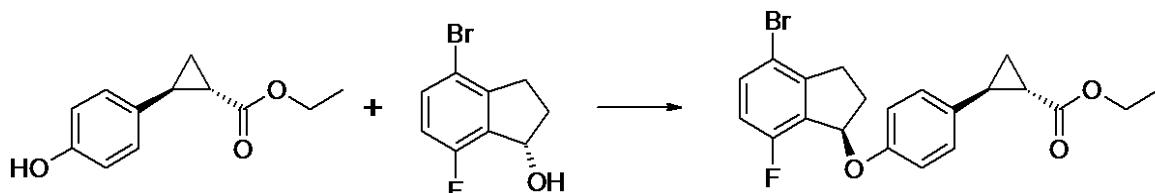
L C (G C 方法 1) : $t_R = 11.59$ 分 ; 質量スペクトル (E I +) : m / z = 237 [M]+、キラルHPLCによりe.e.98%(カラム: Daicel Chiral pak OJ-H、4.6×250mm、5μmの移動相:ヘキサン:エタノール95:5、1mL/分、25) $t_R = 37.52$ (40.84) 分。

【0134】

中間体11

(1S,2S)-2-[4-((R)-4-ブロモ-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ)-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

【化30】



(1S,2S)-2-[4-ヒドロキシ-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(中間体4、6.51g、31.57mmol)、(S)-4-ブロモ-7-フルオロ-インダン-1-オール(中間体8、7.29g、31.57mmol)およびトリフェニルホスフィン(9.11g、34.72mmol)を、乾燥テトラヒドロフラ

40

50

ン (5 0 m L) に溶解させ、窒素雰囲気下で - 2 0 に冷却する。ジ - t e r t - プチルアゾジカルボキシラート (8 . 0 0 g 、 3 4 . 7 2 m m o l) を添加し、混合物を - 2 0 で 3 0 分間攪拌し、次に室温に温め、終夜攪拌する。溶媒を真空下で除去し、残渣をフラッショクロマトグラフィーによって精製して (シクロヘキサン中 0 ~ 1 0 % 酢酸エチル) 、標題化合物を得る (収量 8 . 2 3 g) 。

L C (L C 方法 4) : $t_R = 8 . 7 2$ 分 ; 質量スペクトル (E S +) : m / z = 4 6 0 [M + H + M e C N] ⁺ 、キラル H P L C により e . e . 9 6 % (カラム : Daicel Chiral pak AS - H 、 4 . 6 × 2 5 0 m m 、 5 μ m の移動相 : ヘキサン : エタノール 8 0 : 2 0 、 1 m L / 分、 2 5) $t_R = 4 . 9 6$ (4 . 6 3) 分。

以下の表の中間体を、中間体 1 1 の調製で使用した手順と同様にして、記載の出発中間体から調製する。 10

【表 18-1】

【表 1-8-2】

15		2-[4-((R)-4-トリフルオロロメチル-インダン-1-イルオキシ)-フェニル]-trans-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル	中間体1(70mg) および中間体7(76mg)	40 mg LC(LC方法6): $t_R=10.65$ 分。
16		2-[4-((R)-5-トリフルオロロメチル-インダン-1-イルオキシ)-フェニル]-trans-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル	中間体1(100mg) および中間体9(97mg)	130 mg LC(LC方法4): $t_R=8.51$ 分 ;質量スペクトル(ES+) :m/z=391 [M+H] ⁺ 。
17		2-[4-((R)-4-トリフルオロロメチル-インダン-1-イルオキシ)-フェニル]-trans-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル	中間体1(50mg) および中間体6(53mg)	79 mg LC(LC方法4): $t_R=8.77$ 分 ;質量スペクトル(ES+) :m/z=407 [M+H] ⁺ 。
18		2-[4-((R)-4-トリフルオロロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-trans-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル	中間体2(50mg) および中間体7(48mg)	31 mg LC(LC方法3): $t_R=1.55$ 分 ;質量スペクトル(ES-) :m/z=393 [M-H] ⁻ 。
19		2-[4-((R)-4-トリフルオロロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-trans-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル	中間体2(100mg) および中間体6(105mg)	50 mg LC(LC方法4): $t_R=8.58$ 分 ;質量スペクトル(ES-) :m/z=409 [M-H] ⁻ 。

【表 1 8 - 3】

20		2-[4-((R)-4-トリフルオロメチル-1-イソダント-1-イルオキシ)-2-メトキシフェニル]-trans-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル	中間体3(80mg) および中間体7(73mg)	50 mg LC (LC方法4) : $t_R=8.31$ 分 :質量スペクトル (ES+) :m/z=407 [M+H] ⁺ 。
21		2-[4-((R)-4-トリフルオロメチル-1-イソダント-1-イルオキシ)-2-メトキシフェニル]-trans-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル	中間体3(80mg) および中間体6(79mg)	50 mg LC (LC方法4) : $t_R=8.40$ 分 :質量スペクトル (ES+) :m/z=423 [M+H] ⁺ 。

10

20

30

40

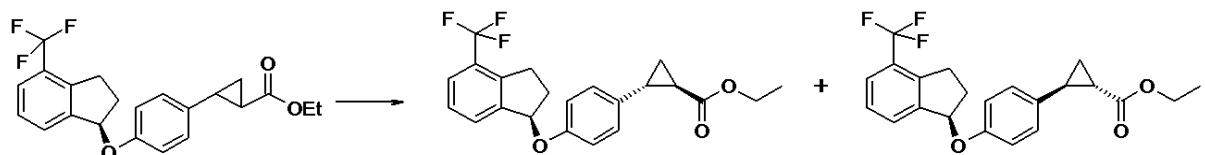
【0 1 3 5】

50

中間体 22 および 23

(1R, 2R)-2-[4-((R)-4-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸エチルエステルおよび(1S, 2S)-2-[4-((R)-4-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

【化 3 1】



10

2-[4-((R)-4-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-フェニル]-トランス-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(中間体 15、498mg、1.26mmol)を、半分取キラルHPLCによって分離して(カラム: Daicel Chiralcel OJ-H、20×250mm、5μmの移動相:ヘキサン:エタノール93:7、12mL/分、25)、以下の中間体を得た。

【0136】

中間体 22、(1R, 2R)-2-[4-((R)-4-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(収量 167mg)。

20

LC(LC方法3): $t_R = 1.58$ 分; 質量スペクトル(ES+): $m/z = 408$ [M+NH4]⁺、キラルHPLCによりe.e. 95% (カラム: Daicel Chiralpak OJ-H、4.6×250mm、5μmの移動相:ヘキサン:エタノール90:10、1mL/分、25) $t_R = 13.65$ 分。

ならびに中間体 23、(1S, 2S)-2-[4-((R)-4-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(収量 166mg)。

LC(LC方法3): $t_R = 1.58$ 分; 質量スペクトル(ES+): $m/z = 408$ [M+NH4]⁺、キラルHPLCによりe.e. 95% (カラム: Daicel Chiralpak OJ-H、4.6×250mm、5μmの移動相:ヘキサン:エタノール90:10、1mL/分、25) $t_R = 15.35$ 分。

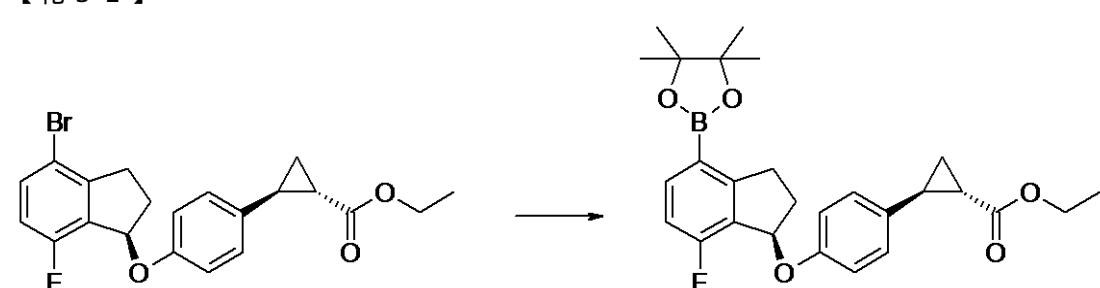
30

【0137】

中間体 24

(1S, 2S)-2-[4-[(R)-7-フルオロ-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)-インダン-1-イルオキシ]-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

【化 3 2】



40

【0138】

(1S, 2S)-2-[4-((R)-4-ブロモ-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ)-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(中間体 11、8.23g、19.63mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(6.48g、25.52mmol)、酢酸カリウム(5.20g、53mmol)および1,1'-ビス(ジフ

50

エニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)錯体(1.44g、1.96mmol)を、乾燥1,4-ジオキサン(100mL)中で組み合わせ、アルゴン流で10分間脱気する。混合物を、アルゴン下において100℃で8時間加熱し、次に室温に冷却する。溶媒を蒸発させ、混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで3回抽出する。混合有機相を水で洗浄し、乾燥させ、溶媒を除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン中0~10%EtOAc)、標題化合物を得る(収量5.91g)。

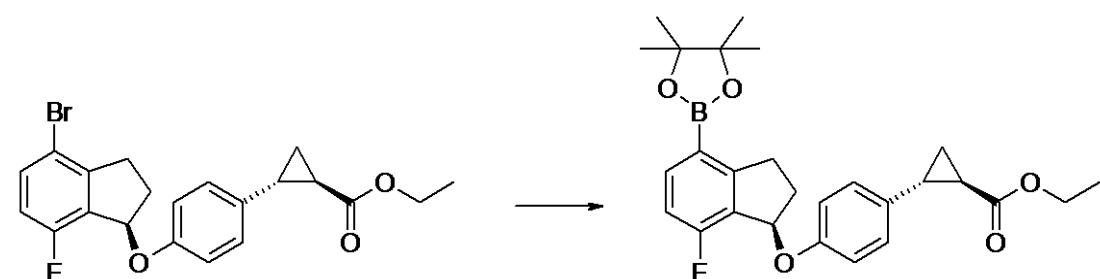
LC(LC方法4): $t_R = 9.31$ 分; 質量スペクトル(ES+): $m/z = 467$ [M+H]⁺。

【0139】

中間体25

(1R,2R)-2-[4-[(R)-7-フルオロ-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)-インダン-1-イルオキシ]-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

【化33】



標題化合物を、中間体24について記載した方式と類似の方式で、(1R,2R)-2-[4-[(R)-4-プロモ-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(中間体12、2.60g、6.20mmol)から調製する(収量2.35g)。

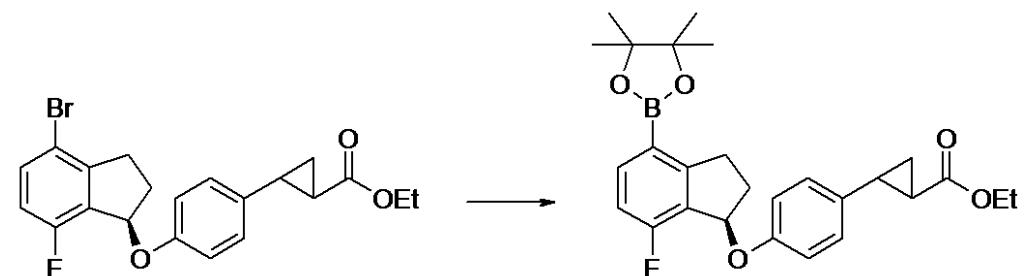
LC(LC方法4): $t_R = 9.24$ 分; 質量スペクトル(ES+): $m/z = 467$ [M+H]⁺。

【0140】

中間体26

2-[4-[(R)-7-フルオロ-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)-インダン-1-イルオキシ]-フェニル]-トランス-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

【化34】



標題化合物を、中間体24について記載した方式と類似の方式で、2-[4-[(R)-4-トリフルオロメトキシ-インダン-1-イルオキシ]-2-メトキシフェニル]-トランス-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(中間体14、200mg、0.48mmol)から調製する(収量88mg)。

LC(LC方法2): $t_R = 0.98$ 分; 質量スペクトル(ES+): $m/z = 467$ [M+H]⁺。

【0141】

10

20

30

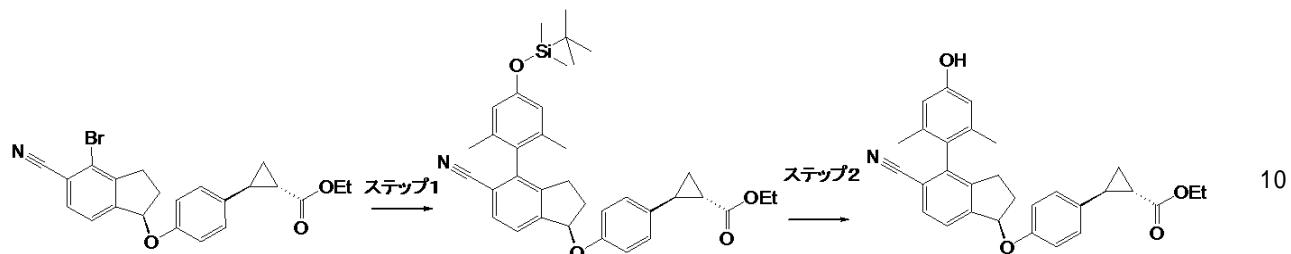
40

50

中間体 27

(1S,2S)-2-{4-[(R)-5-シアノ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-フェニル)-インダン-1-イルオキシ]-フェニル}シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

【化35】



【0142】

ステップ1：(1S,2S)-2-{4-[(R)-4-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-フェニル}-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

窒素雰囲気下で、(1S,2S)-2-[4-((R)-4-ブロモ-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ)-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(中間体13、590mg、1.38mmol)、(4-[tert-ブチル(ジメチルシリル)オキシ]-2,6-ジメチルフェニル)ボロン酸(0.78g、2.77mmol)、国際公開第2005/63729号)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル(54mg、0.138mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(63.37mg、0.07mmol)および炭酸ナトリウム(500mg、4.71mmol)を、トルエン10mLおよび水5mLに懸濁させる。反応混合物を110℃で12時間攪拌し、次に真空下で濃縮する。得られた粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン/酢酸エチル100/01~80/20)、標題化合物を得る(収量：500mg)。

【0143】

ステップ2：(1S,2S)-2-{4-[(R)-5-シアノ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-フェニル)-インダン-1-イルオキシ]-フェニル}シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

(1S,2S)-2-{4-[(R)-4-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-5-シアノ-インダン-1-イルオキシ]-フェニル}-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(500mg、0.86mmol)をテトラヒドロフラン10mLに溶解させ、1Mのフッ化テトラブチルアンモニウム水溶液(2mL、2.00mmol)を添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌する。塩化アンモニウム飽和水溶液2mLを添加し、反応混合物を真空下で濃縮する。得られた粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン/酢酸エチル100/01~50/50)、標題化合物を得る(収量：310mg)。

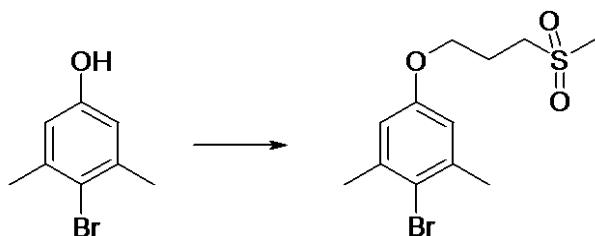
LC(LC方法7)： $t_R = 3.98$ 分；質量スペクトル(ES+)：m/z = 468 [M+H]⁺。

【0144】

中間体 28

2-ブロモ-5-(3-メタンスルホニル-プロポキシ)-1,3-ジメチル-ベンゼン

【化36】



4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチルフェノール (5 . 0 g 、 2 4 . 6 2 m m o l) 、 3 - メチルチオプロパノール (2 . 5 4 mL 、 2 4 . 6 2 m m o l) 、 ジ - t e r t - プチルアゾジカルボキシラート (6 . 2 4 g 、 2 7 . 0 8 m m o l) およびトリフェニルホスフィン (7 . 1 0 g 、 2 7 . 0 8 m m o l) を、ジクロロメタン (3 0 mL) に溶解させ、3 時間攪拌する。3 - クロロペルオキシ安息香酸 (1 2 . 7 5 g 、 7 3 . 8 6 m m o l) を添加し、混合物を終夜攪拌する。反応混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、有機相を乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (シクロヘキサン中 0 ~ 5 0 % 酢酸エチル、その後ジクロロメタン中 1 % メタノール) 、標題化合物を得る (収量 3 . 8 2 g) 。

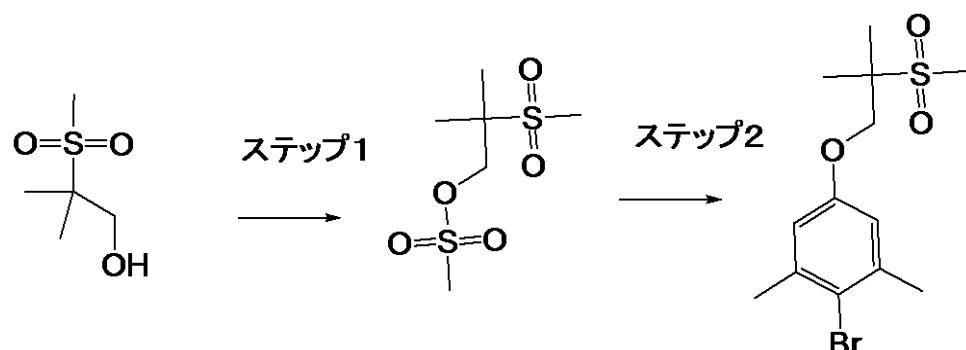
L C (L C 方法 4) : $t_R = 6 . 6 8$ 分 ; 質量スペクトル (E S +) : m / z = 3 2 1 [M + H] ⁺ 。

【0145】

中間体 29

2 - ブロモ - 5 - (2 - メタンスルホニル - 2 - メチル - プロポキシ) - 1 , 3 - ジメチル - ベンゼン

【化37】



ステップ 1 : メタンスルホン酸 2 - メタンスルホニル - 2 - メチル - プロピルエステル
標題化合物を、Journal of Medicinal Chemistry, 1995, vol. 38, # 11 p. 2009-2017 に記録されている手順と類似の手順に従って、2 - メタンスルホニル - 2 - メチル - プロパン - 1 - オール (Bulletin de la Societe Chimique de France, 1980, vol. 2, # 9-10 p. 441-443) から調製する。

【0146】

ステップ 2 : 2 - ブロモ - 5 - (2 - メタンスルホニル - 2 - メチル - プロポキシ) - 1 , 3 - ジメチル - ベンゼン

4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチルフェノール (1 . 3 g 、 6 . 5 1 m m o l) および N a H (鉱物油に対して 6 0 % : 1 6 7 m g 、 4 . 1 7 m m o l) を、マイクロ波バイアルに入れた N , N - ジメチルホルムアミド 8 mL 中で 3 0 分間攪拌し、メタンスルホン酸 2 - メタンスルホニル - 2 - メチル - プロピルエステル (6 0 0 m g 、 2 . 6 1 m m o l) を添加し、反応混合物をマイクロ波オーブンで 1 6 0 °C において 2 時間加熱する。溶媒を真空下で除去し、粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 9 / 0 1 9 0 / 1 0) 、標題化合物を得る (収量 : 2 5 0 m g) 。

。

10

20

30

40

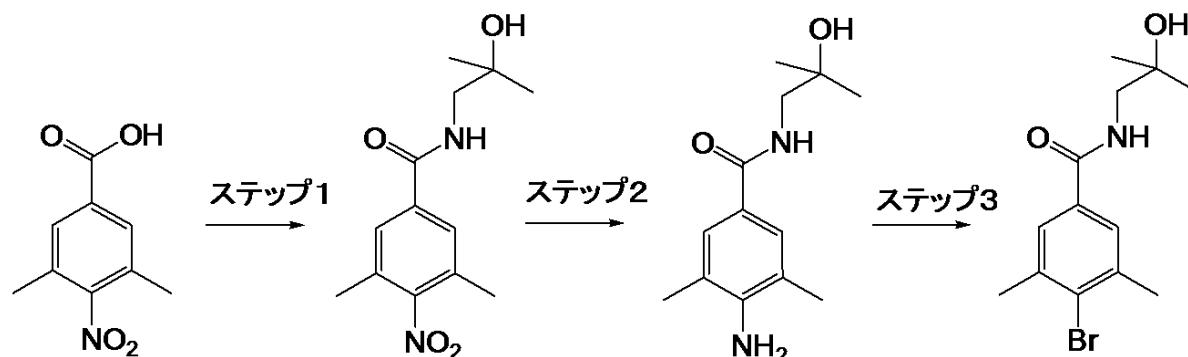
50

【0147】

中間体30

4-ブロモ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-3,5-ジメチル-ベンズアミド

【化38】



10

ステップ1. 4-ニトロ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-3,5-ジメチル-ベンズアミド

3,5-ジメチル-4-ニトロ安息香酸(1g、5.12mmol)を、乾燥テトラヒドロフラン(10mL)に懸濁させ、1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.91g、5.64mmol)を添加する。混合物を3時間攪拌し、次に1-アミノ-2-メチル-プロパン-2-オール(国際公開第2010/84767号、1g、11.22mmol)を添加し、混合物を30分間攪拌する。溶媒を除去し、残渣をEtOAcに懸濁させ、0.2MのHCl水溶液、飽和重炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、乾燥させ、溶媒を真空下で除去して、標題化合物を得る(収量1.2g)。

20

LC(LC方法2): $t_R = 0.92$ 分; 質量スペクトル(ES⁺): m/z = 267 [M+H]⁺。

【0148】

ステップ2. 4-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-3,5-ジメチル-ベンズアミド

4-ニトロ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-3,5-ジメチル-ベンズアミド(1.2g、4.51mmol)をメタノール(10mL)に懸濁させ、10%パラジウム活性炭(120mg)を触媒として使用して、3バールで3時間水素化する。混合物をセライトで濾過し、溶媒を真空下で除去して、標題化合物を得る(収量900mg)。

30

LC(LC方法2): $t_R = 0.61$ 分; 質量スペクトル(ES⁺): m/z = 237 [M+H]⁺。

【0149】

ステップ3. 4-ブロモ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-3,5-ジメチル-ベンズアミド

tert-ブチルニトライド(1.26mL、9.52mmol)および臭化銅(II)(1.02g、4.57mmol)をアセトニトリル(6mL)に懸濁させ、65にして10分間加熱する。アセトニトリル(6mL)中4-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-3,5-ジメチル-ベンズアミド(900mg、3.81mmol)を添加し、混合物を4時間加熱還流させる。0.2M塩酸水溶液を添加し、混合物をジエチルエーテルで抽出する。有機相を乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン中0~50%酢酸エチル)、標題化合物を得る(収量460mg)。

40

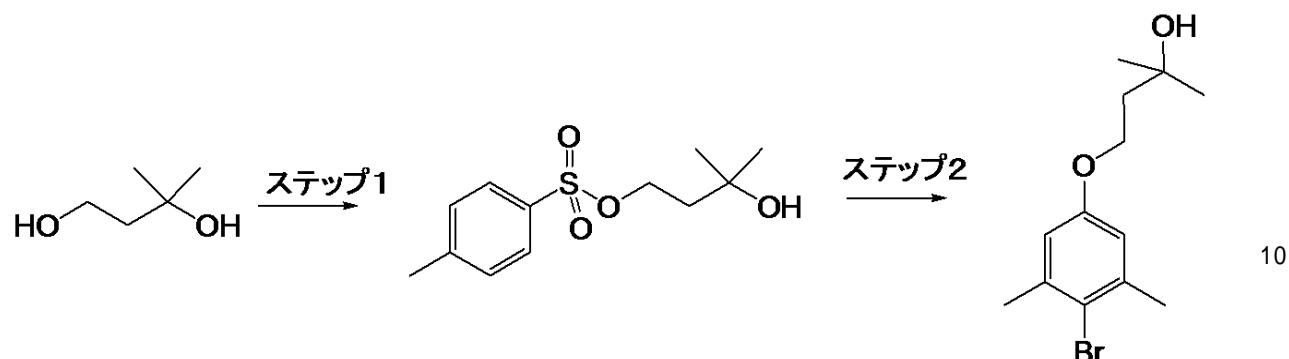
LC(LC方法4): $t_R = 5.62$ 分; 質量スペクトル(ES⁺): m/z = 300 / 302 [M+H]⁺。

【0150】

50

中間体 3 1

4 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フエノキシ) - 2 - メチル - ブタン - 2 - オール
【化 3 9】



ステップ 1 . トルエン - 4 - スルホン酸 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチルエステル

3 - メチル - 1 , 3 - ブタンジオール (1 . 5 mL, 14 . 06 mmol) を乾燥ジクロロメタン (5 mL) に懸濁させ、ピリジン (1 . 24 mL, 15 . 46 mmol) を添加した後、4 - トルエンスルホニルクロリド (2 . 68 g, 14 . 06 mmol) を添加する。混合物を終夜攪拌し、次に 1 M 塩酸水溶液で洗浄し、乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (シクロヘキサン中 0 ~ 30 % 酢酸エチル) 、標題化合物を得る (収量 970 mg) 。

L C (L C 方法 4) : $t_R = 5 . 67$ 分 ; 質量スペクトル (E S +) : $m / z = 258 [M + H]^+$ 。

【 0151 】

ステップ 2 . 4 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フエノキシ) - 2 - メチル - ブタン - 2 - オール

トルエン - 4 - スルホン酸 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチルエステル (970 mg, 3 . 75 mmol) 、4 - ブロモ - 3 - 5 - ジメチルフェノール (2 . 0 g, 9 . 95 mmol) および炭酸カリウム (1 . 51 g, 10 . 94 mmol) を、乾燥 N , N - ジメチルホルムアミド (10 mL) に懸濁させ、80 °C で 4 時間攪拌し、次に終夜室温で攪拌する。混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出する。有機抽出物を 1 M の NaOH 水溶液で洗浄し、乾燥させ、溶媒を真空下で除去して、標題化合物を得る (収量 1 . 0 mg) 。

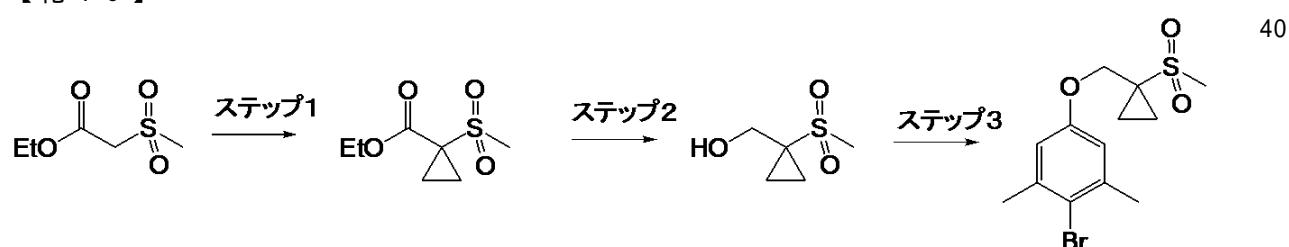
G C (G C 方法 1) : $t_R = 11 . 61$ 分 ; 質量スペクトル (E I +) : $m / z = 286 [M]^+$ 。

【 0152 】

中間体 3 2

2 - ブロモ - 5 - (1 - メタンスルホニル - シクロプロピルメトキシ) - 1 , 3 - ジメチル - ベンゼン

【化 4 0】



ステップ 1 . 1 - メタンスルホニル - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

エチルメタノスルホニルアセタート (1 g, 6 . 02 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミド (50 mL) に懸濁させ、炭酸カリウム (11 . 84 g, 85 . 7 mmol) および 1 , 2 - ジブロモエタン (7 . 25 mL, 84 . 1 mmol) を添加する。混合物

50

を 80 度で 6 時間攪拌し、その後室温で 3 日間攪拌する。混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(ジクロロメタン)、標題化合物を得る(収量 1.03 g)。

GC (GC 方法 1) : $t_R = 6.64$ 分; 質量スペクトル (EI⁺) : m/z = 192 [M]⁺。

【0153】

ステップ2. (1-メタンスルホニル-シクロプロピル)-メタノール

1-メタンスルホニル-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(1 g、5.2 mmol)を乾燥テトラヒドロフラン(20 mL)に溶解させ、0 度に冷却する。水酸化アルミニウムリチウム(237 mg、6.24 mmol)を添加し、混合物を室温に温め、終夜攪拌する。混合物を0 度に冷却し、飽和硫酸ナトリウム水溶液を攪拌しながら添加する。沈殿した固体を濾過によって除去し、濾液を酢酸エチルと水に分ける。有機相を乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(酢酸エチル)、標題化合物を得る(収量 317 mg)。

GC (GC 方法 1) : $t_R = 7.97$ 分; 質量スペクトル (EI⁺) : m/z = 133 [M-OH]⁺。

【0154】

ステップ3. 2-ブロモ-5-(1-メタンスルホニル-シクロプロピルメトキシ)-1,3-ジメチル-ベンゼン

4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノール(306 mg、1.52 mmol)、(1-メタンスルホニル-シクロプロピル)-メタノール(228 mg、1.52 mmol)およびトリフェニルホスフィン(399 mg、1.52 mmol)を、乾燥テトラヒドロフラン(10 mL)に懸濁させ、0 度に冷却する。ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシラート(350 mg、1.52 mmol)を添加し、混合物を 50 度で 48 時間攪拌し、次に室温でさらに 48 時間攪拌する。混合物を真空下で濃縮し、次に水とジクロロメタンに分ける。有機相を乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン中 0~20% 酢酸エチル)、標題化合物を粗製材料として得、それをさらなる精製なしに使用した(収量 664 mg)。

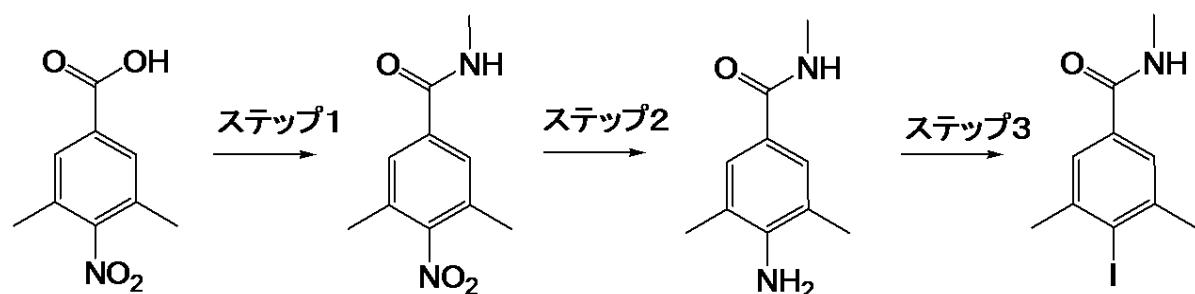
GC (GC 方法 1) : $t_R = 13.16$ 分; 質量スペクトル (EI⁺) : m/z = 332 [M]⁺。

【0155】

中間体 33

4-ヨード-3,5,N-トリメチル-ベンズアミド

【化41】



ステップ1. 4-ニトロ-3,5,N-トリメチル-ベンズアミド

3,5-ジメチル-4-ニトロ安息香酸(1 g、5.12 mmol)を乾燥テトラヒドロフラン(10 mL)に懸濁させ、1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.91 g、5.64 mmol)を添加する。混合物を 3 時間攪拌し、次にメチルアミン(テトラヒドロフラン中 2 M 溶液、7.7 mL、15.4 mmol)を添加し、混合物を 30 分間攪拌する。溶媒を除去し、残渣を EtOAc に懸濁させ、0.2 M の HCl 水溶液、飽和重炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、乾燥させ、溶媒を真空下で除去して、標題化

合物を得る(収量1.0g)。

L C (L C方法4) : $t_R = 4.82$ 分; 質量スペクトル(ES+) : m/z = 209 [M+H]⁺。

【0156】

ステップ2. 4-アミノ-3,5,N-トリメチル-ベンズアミド

4-ニトロ-3,5,N-トリメチル-ベンズアミド(1.0g、4.8mmol)をメタノール(10mL)に懸濁させ、10%パラジウム活性炭(100mg)を触媒として使用して、3バールで3時間水素化する。混合物をセライトで濾過し、溶媒を真空下で除去して、標題化合物を得る(収量850mg)。

L C (L C方法8) : $t_R = 6.02$ 分; 質量スペクトル(ESI+) : m/z = 179 [M+H]⁺。

ステップ3. 4-ヨード-3,5,N-トリメチル-ベンズアミド

4-アミノ-3,5,N-トリメチル-ベンズアミド(850mg、4.77mmol)を塩酸(37%、2mL)に懸濁させ、完全に溶解するまで攪拌し、次に0に冷却する。水(0.5mL)中亜硝酸ナトリウム(494mg、7.15mmol)を添加し、混合物を0で1時間攪拌する。水1.5mL中ヨウ化カリウム(2.38g、14.31mmol)を添加し、混合物を15分間攪拌する。混合物をジクロロメタンで希釈し、次に10%チオ硫酸(thiosulfate)ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン中0~50%酢酸エチル)、標題化合物を得る(収量850mg)。

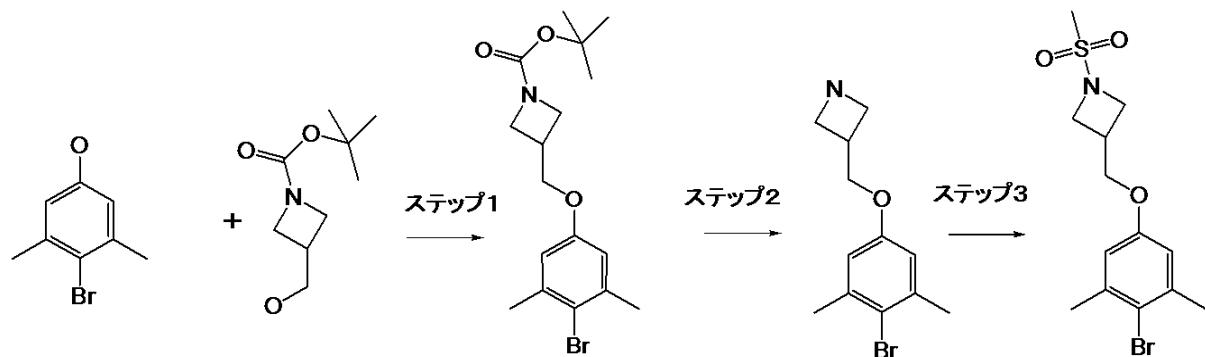
L C (L C方法4) : $t_R = 5.88$ 分; 質量スペクトル(ES+) : m/z = 290 [M+H]⁺。

【0157】

中間体34

3-(4-ブロモ-3,5-ジメチル-フェノキシメチル)-1-メタンスルホニル-アゼチジン

【化42】



ステップ1 : 3-(4-ブロモ-3,5-ジメチル-フェノキシメチル)-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノール(3.7g、18.16mmol)、3-ヒドロキシメチルアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(市販、歐州特許第1889836号、3.40g、18.16mmol)、ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシラート(4.6g、19.97mmol)およびトリフェニルホスフィン(5.24g、19.97mmol)を、ジクロロメタン(100mL)に懸濁させ、室温で2時間攪拌する。溶媒を真空下で除去し、残渣をジエチルエーテルに懸濁させ、冷却し、沈殿物を濾別する。溶媒を真空下で除去して、標題化合物を得る(収量: 5.0g)。

L C (L C方法1) : $t_R = 1.64$ 分; 質量スペクトル(ES+) : m/z = 372 [M+H]⁺。

【0158】

ステップ2 : 3-(4-ブロモ-3,5-ジメチル-フェノキシメチル)-アゼチジン

10

20

30

40

50

3 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フェノキシメチル) - アゼチジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (3 . 9 g 、 6 . 3 2 mmol) をジクロロメタン 3 0 mL に溶解させ、 0 度で攪拌する。トリフルオロ酢酸 (1 . 4 5 g 、 1 2 . 6 4 mmol) を添加し、反応混合物を 0 度で 6 時間攪拌する。飽和 NaHCO_3 水溶液 1 5 mL を添加し、有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して標題化合物を得る (収量 : 1 . 3 0 g) 。

LC (LC 方法 1) : $t_R = 0 . 9 3$ 分 ; 質量スペクトル (ES+) : m/z = 2 7 2 [M + H] + 。

【 0 1 5 9 】

ステップ 3 : 3 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フェノキシメチル) - 1 - メタンスルホニル - アゼチジン 10

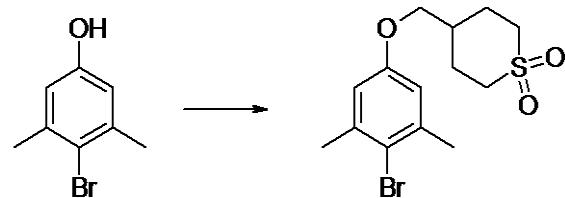
3 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フェノキシメチル) - アゼチジン (4 0 0 mg 、 1 . 4 8 mmol) および D I P E A (0 . 4 8 g 、 3 . 7 mmol) を、ジクロロメタン 2 0 mL に溶解させ、 0 度で攪拌する。塩化メタンスルホニル (0 . 1 2 mL 、 1 . 4 8 mmol) を添加し、反応混合物を 0 度で 2 時間攪拌する。反応混合物を水で洗浄し、有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (シクロヘキサン中 0 ~ 5 0 % 酢酸エチル) 、標題化合物を得る (収量 : 3 3 0 mg) 。

【 0 1 6 0 】

中間体 3 5

4 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フェノキシメチル) - テトラヒドロ - チオピラン 1 , 1 - ジオキシド 20

【 化 4 3 】



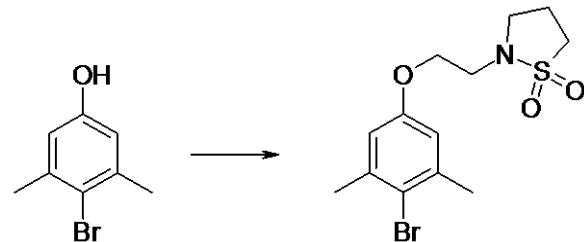
標題化合物を、中間体 3 4 、ステップ 1 と同時に、4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチルフェノール (4 3 0 mg 、 2 . 1 3 mmol) および 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 - チオピラン - 4 - イル) - メタノール (3 5 0 mg 、 2 . 1 3 mmol) から出発して調製する (収量 : 4 0 0 mg) 30

【 0 1 6 1 】

中間体 3 6

2 - [2 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フェノキシ) - エチル] - イソチアゾリジン 1 , 1 - ジオキシド

【 化 4 4 】



4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチルフェノール (1 . 2 5 g 、 6 . 1 7 mmol) および水素化ナトリウム (鉱物油に対して 6 0 % 、 1 6 0 mg 、 3 . 9 5 mmol) を乾燥 N_2 , N_2 - ジメチルアセタート (2 5 mL) に懸濁させ、室温で 3 0 分間攪拌する。メタンスルホン酸 2 - (1 , 1 - ジオキソ - イソチアゾリジン - 2 - イル) - エチルエステル (欧州特許第 1 4 7 9 6 8 4 号、 6 0 0 mg 、 2 . 4 7 mmol) を添加し、混合物を 8 0 度で 50

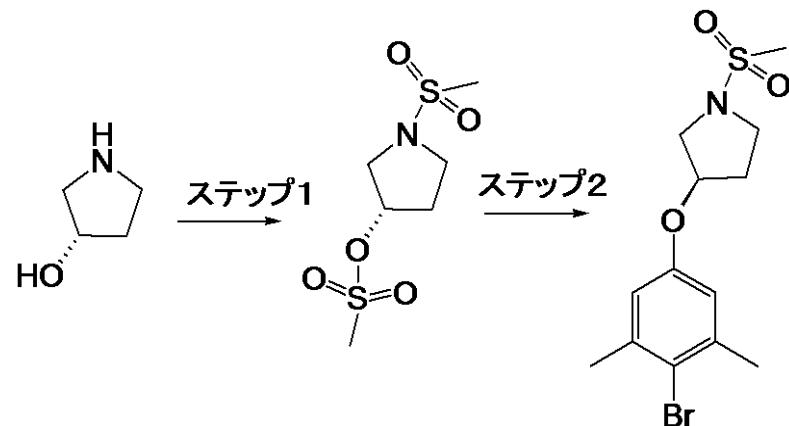
時間攪拌する。混合物を真空下で濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機相を乾燥させ、溶媒を除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン中0～50%酢酸エチル)、標題化合物を得る(収量:350mg)。

【0162】

中間体37

(R)-3-(4-ブロモ-3,5-ジメチル-フェノキシ)-1-メタンスルホニル-ピロリジン

【化45】



10

ステップ1: メタンスルホン酸(5)-1-メタンスルホニル-ピロリジン-3-イルエステル

(S)-3-ヒドロキシピロリジン(2g、23mmol)をテトラヒドロフラン40mLに溶解させる。DIPA(10mL、57.36mmol)を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌する。反応混合物を0℃に冷却し、塩化メタンスルホニル(3.73mL、48.21mmol)を滴加し、反応混合物を室温にする。2時間攪拌した後、反応混合物を真空下で濃縮し、水を添加し、反応混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を収集し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、分離し、真空下で濃縮する。得られた粗製生成物を、シクロヘキサン/ジクロロメタン1:1の溶液と研和して、標題化合物を得る(収量:2.2g)。

30

【0163】

ステップ2: (R)-3-(4-ブロモ-3,5-ジメチル-フェノキシ)-1-メタンスルホニル-ピロリジン

標題化合物を、中間体36と同時に、4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノール(626mg、3.08mmol)およびメタンスルホン酸(5)-1-メタンスルホニル-ピロリジン-3-イルエステル(300mg、1.23mmol)から調製する(収量:350mg)。

【0164】

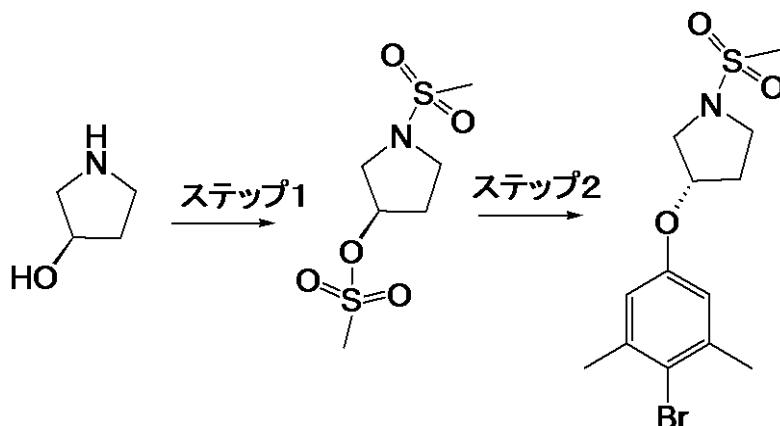
中間体38

(S)-3-(4-ブロモ-3,5-ジメチル-フェノキシ)-1-メタンスルホニル-ピロリジン

20

40

【化46】



10

標題化合物を、中間体37と同時に、(S)-3-ヒドロキシピロリジンから調製する(収量: 134mg)。

L C (L C 方法4) : $t_R = 7.32$ 分; 質量スペクトル(ES+) : $m/z = 348$ [M + H]⁺。

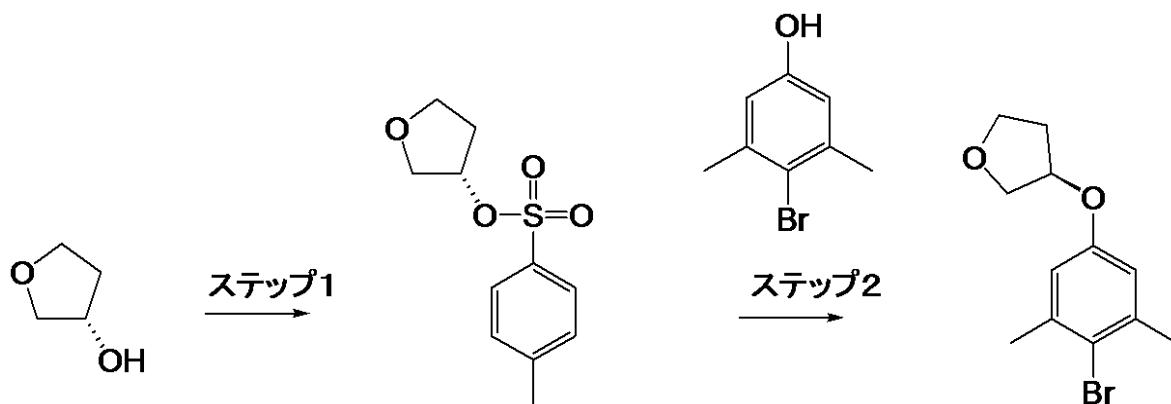
【0165】

中間体39

(R)-3-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)-テトラヒドロ-フラン

20

【化47】



30

ステップ1:

ジクロロメタン(50mL)中(S)-(+) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン(5.0g)を、ピリジン(12mL)および4 - ジメチルアミノピリジン(0.35g)の存在下で4 - トルエンスルホニルクロリド(14.5g)と16時間かけて反応させる。混合物を水で洗浄し、乾燥させ、溶媒を真空下で蒸発させる。カラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して(シリカゲル、ジクロロメタン: MeOH 100:0 ~ 90:10の勾配)、所望の化合物を得る(3.7g)。

L C (L C 方法2) : $t_R = 0.49$ 分; 質量スペクトル(ES+) : $m/z = 260$ [M + NH₄]⁺。

40

【0166】

ステップ2:

N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)中、4 - ブロモ-3,5-ジメチルフェノール(2.0g)、ステップ1の生成物(2.7g)およびK₂CO₃(1.5g)を、80で16時間攪拌する。冷却した後、混合物を水とEtOAcに分け、有機層を水で2回洗浄し、次にブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮する。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して(シリカゲル、ジクロロメタン: MeOH 98:2)、所望の化合物を得る(2.8g、含量約90%)。

L C (L C 方法2) : $t_R = 0.68$ 分; 質量スペクトル(ES+) : $m/z = 288$ /

50

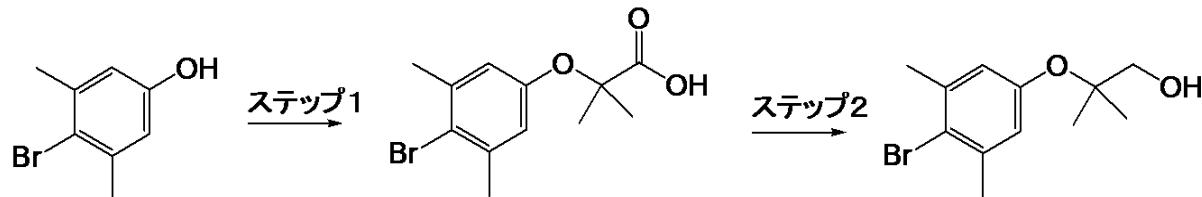
290 [M + NH₄]⁺。

【0167】

中間体40

2-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパン-1-オール

【化48】



ステップ1：

NaH (含量32%、31g)を、28未満の温度を維持しながら、アセトン(100mL)中4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノール(5.0g)に数回に分けて添加する。HCCl₃を、35未満の温度を維持しながら滴加する。混合物をその温度で30分間攪拌し、次に3時間加熱還流させる。揮発物を真空中で蒸発させ、残渣を水で希釈し、氷浴中で冷却し、HCl(6M)で酸性にし、AcOEtで抽出する。有機相を乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して(シリカゲル、シクロヘキサン：酢酸エチル50：50)、所望の材料を得る(8.9g、含量約80%)。

LC(LC方法1)：t_R = 0.92分。

【0168】

ステップ2：

ステップ1で得られた材料(4.5g)を、乾燥テトラヒドロフラン(50mL)に溶解させ、H₃B·SMe₂(2.6mL)をN₂下で添加する。室温で5時間経過した後、混合物を0で冷却し、HCl(10%水溶液)をゆっくり添加する。混合物をCH₂Cl₂で抽出し、有機層を収集し、乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させる。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して(シリカゲル、n-ヘキサン/酢酸エチル100:0~50:50)、所望の生成物を得る(2.6g)。

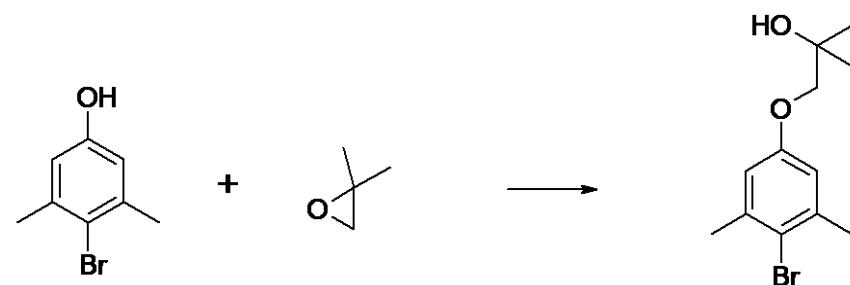
LC(LC方法1)：t_R = 1.28分。

【0169】

中間体41

1-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパン-2-オール

【化49】



N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)中、4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノール(4.0g)、イソブチレンオキシド(2.0g)およびCs₂CO₃(9.7g)を、100で20時間攪拌する。冷却した後、混合物を水とEtOAcに分け、有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮する。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して(シリカゲル、n-ヘキサン：EtOAc 100:0~50:50の勾配)、所望の化合物を得る(5.6g、含量約97%)。

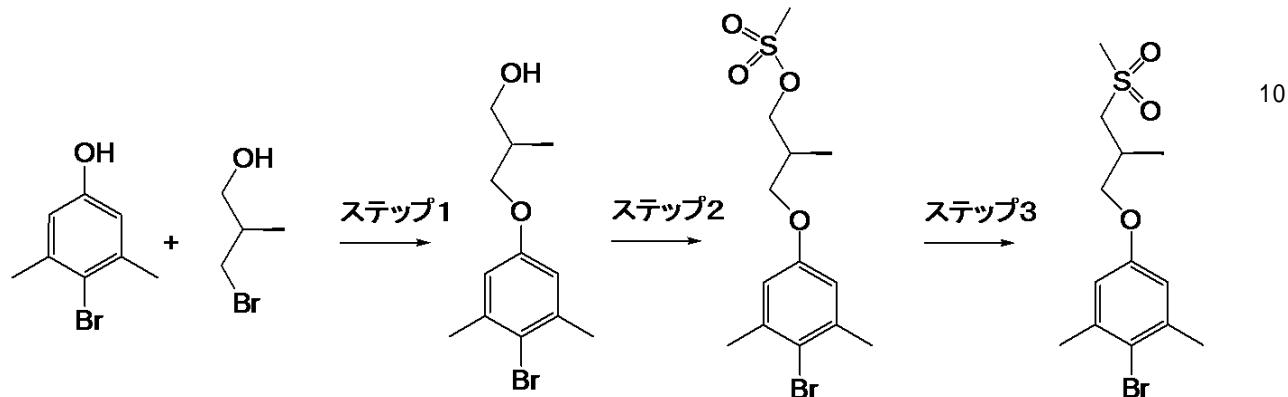
L C (L C 方法 1) : $t_R = 1.31$ 分 ; 質量スペクトル (E S +) : $m/z = 290 / 2 [M + NH_4]^+$ 。

【 0170 】

中間体 4 2

2 - ブロモ - 5 - ((S) - 3 - メタンスルホニル - 2 - メチル - プロポキシ) - 1 , 3 - ジメチル - ベンゼン

【 化 50 】



【 0171 】

ステップ 1 :

アセトニトリル (50 mL) 中 4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチルフェノール (2.6 g) 、 (R) - (-) - 3 - ブロモ - 2 - メチル - 1 - プロパノール (4.0 g) および K_2CO_3 (9.0 g) を、密閉容器内で 80 において 4 時間攪拌する。冷却した後、混合物を水と Et_2O に分け、有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、濃縮して所望の化合物を得 (3.6 g 、含量約 95 %) 、それを次のステップでそのまま使用した。

L C (L C 方法 5) : $t_R = 7.965$ 分 ; キラル HPLC (カラム : Daicel Chiralpak AD - H 、 4.6×250 mm 、 5 μ m の移動相 : ヘキサン : イソブロパノール 85 : 15 、 1 mL / 分、 25) : $t_R = 4.602$ 分

【 0172 】

ステップ 2 :

CH_2Cl_2 (30 mL) およびトリエチルアミン (7.0 mL) 中、ステップ 1 の生成物 (3.6 g) および塩化メタンスルホニル (1.9 mL) を 16 時間攪拌する。混合物を飽和クエン酸水溶液と $EtOAc$ に分け、有機層を水で 2 回洗浄し、次にブラインで洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$) 、 CH_2Cl_2 、有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、濃縮して所望の化合物を得 (4.5 g 、含量約 95 %) 、それを次のステップでそのまま使用した。

L C (L C 方法 5) : $t_R = 8.728$ 分

ステップ 3 :

N, N - ジメチルホルムアミド (30 mL) 中、ステップ 2 の生成物 (4.5 g) およびメタンスルフィン酸ナトリウム (6.1 g) を、激しく攪拌しながら 80 で 4 時間加熱する。冷却した後、混合物を水と Et_2O に分け、有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー処理して (シリカゲル、 n - ヘキサン : $EtOAc$ 100 : 0 ~ 55 : 45 の勾配) 、所望の化合物を得る (1.9 g)。

L C (G C 方法 1) : $t_R = 13.32$ 分 ; 質量スペクトル : $m/z = 334 / 6 [M]^+$ 。

【 0173 】

中間体 4 3

2 - ブロモ - 5 - ((S) - 3 - メタンスルホニル - 2 - メチル - プロポキシ) - 1 , 3

10

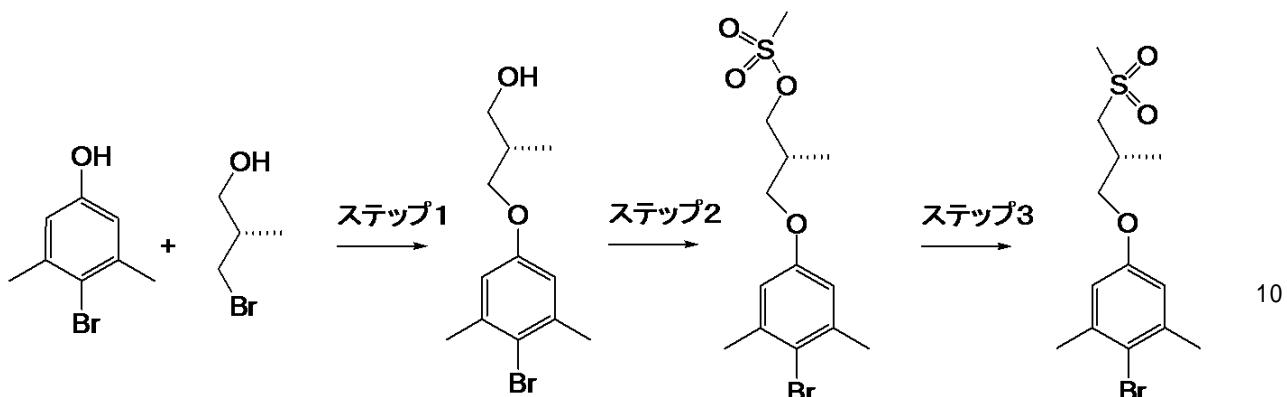
20

30

40

50

- ジメチル - ベンゼン
【化 5 1】



標題化合物を、中間体 4 2 について記載した方式と類似の方式で、(R) - (-) - 3 - ブロモ - 2 - メチル - 1 - プロパノールの代わりに (S) - (+) - 3 - ブロモ - 2 - メチル - 1 - プロパノールを使用して調製する(収量 4.0 g)。ステップ 1 の生成物は、LC によって(カラム: Daicel Chiralpak AD-H、4.6 × 250 mm、5 μm の移動相: ヘキサン: イソプロパノール 85: 15、1 mL/分、25 °C: $t_R = 4.394$ 分を示す。

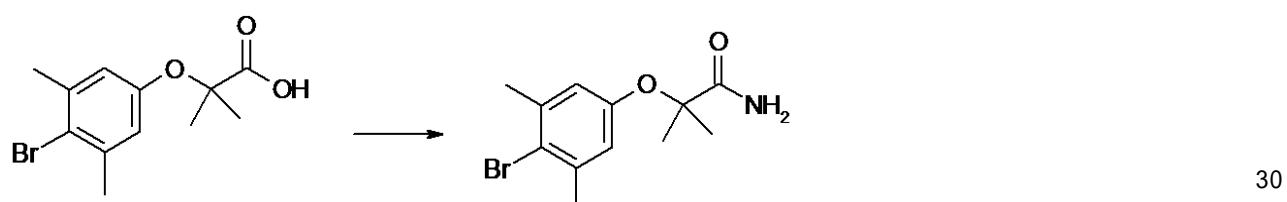
LC (GC 方法 1) : $t_R = 13.32$ 分; 質量スペクトル: $m/z = 334/6 [M]^+$ 20 °C。

【0174】

中間体 4 4

2 - (4 - ブロモ - 3,5 - ジメチル - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオニアミド

【化 5 2】



中間体 4 0 の調製のステップ 1 で得られた材料(1.5 g)を、乾燥テトラヒドロフラン(10 mL)中で 1,1' - カルボニルジイミダゾール(0.75 g)と反応させる。3 時間後、30% 水酸化アンモニウム水溶液(11 mL)を添加し、混合物を 30 分間攪拌する。溶媒を減圧下で蒸発させ、EtOAc 中残渣を、過剰の HCl 水溶液(0.2 M)、飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで連続的に洗浄し、乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させて、所望の生成物を得る(0.51 g、含量約 90%)。

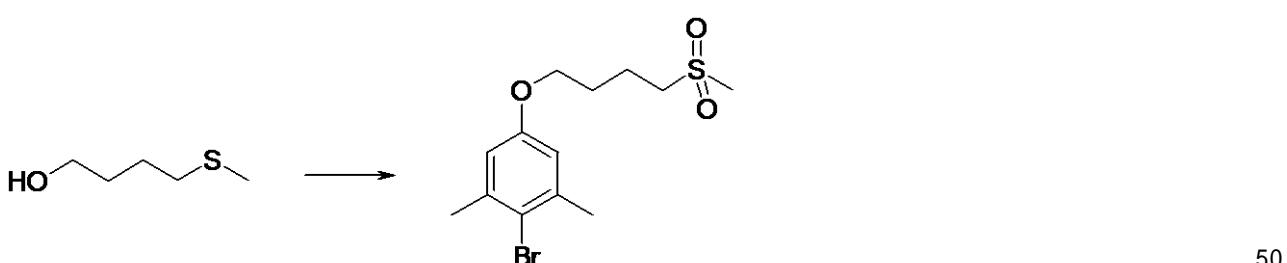
LC (LC 方法 1) : $t_R = 1.16$ 分; 質量スペクトル: $m/z = 286/8 [M + H]^+$ 。

【0175】

中間体 4 5

2 - ブロモ - 5 - (4 - メタンスルホニル - プロキシ) - 1,3 - ジメチル - ベンゼン

【化 5 3】



標題化合物を、中間体 28 について記載した方式と類似の方式で、4-(メチルチオ)ブタノール(1.0 g、8.32 mmol)から調製する(収量1.74 g)。

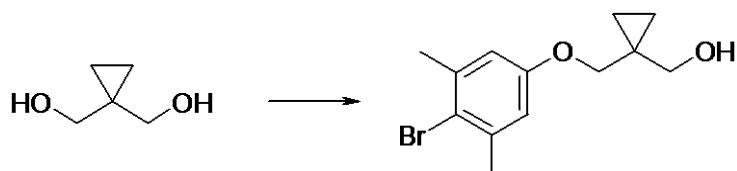
LC(LC方法4): $t_R = 7.20$ 分; 質量スペクトル(ES+): m/z = 335 [M+H]⁺。

【0176】

中間体46

[1-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシメチル)-シクロプロピル]-メタノール

【化54】



1,1-ビス(ヒドロキシメチル)シクロプロパン(3.05 g、29.84 mmol)、4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノール(1.5 g、7.46 mmol)、ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシラート(1.89 g、8.21 mmol)およびトリフェニルホスフィン(2.15 g、8.21 mmol)を、乾燥テトラヒドロフラン(10 mL)に懸濁させ、終夜攪拌する。混合物を飽和炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ、溶媒を除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン中0~30%酢酸エチル)、標題化合物を得る(収量1.80 g、含量約70%)。

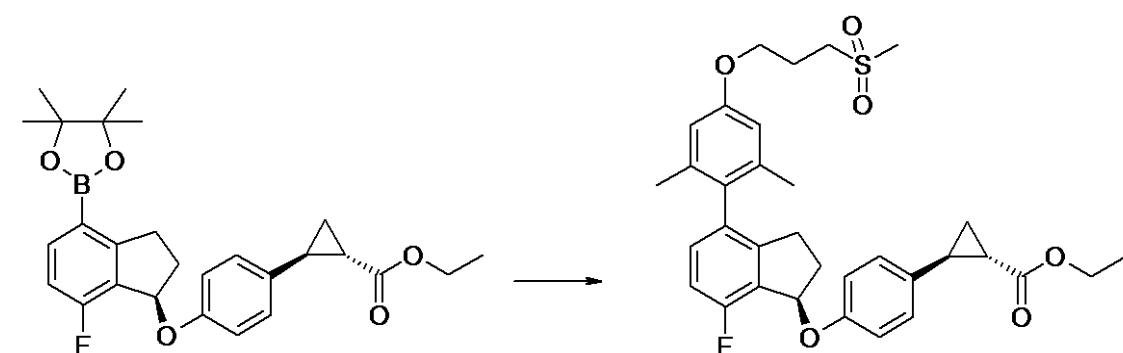
LC(LC方法2): $t_R = 1.36$ 分; 質量スペクトル: m/z = 267/9 [M-OH]⁺。

【0177】

中間体47

(1S,2S)-2-(4-{(R)-7-フルオロ-4-[4-(3-メタンスルホニル-プロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ}-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

【化55】



(1S,2S)-2-{4-[(R)-7-フルオロ-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)-インダン-1-イルオキシ]-フェニル}-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(中間体24、286 mg)を、トルエン(10 mL)および水(2 mL)の混合物に溶解させ、アルゴン流で脱気する。2-ブロモ-5-(3-メタンスルホニル-プロポキシ)-1,3-ジメチル-ベンゼン(中間体28、196 mg)、リン酸三カリウム(388 mg)、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(S-Phos、25 mg)および酢酸パラジウム(II)(14 mg)を添加し、混合物をアルゴン下において100℃で4時間加熱する。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈し、各相を分離し、有機相を水で洗浄し、乾燥させ、溶媒を除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン中5%酢酸エチル)、標題化合物を得る(収量308 mg)

40

50

)。

L C (L C 方法 3) : $t_R = 1.50$ 分 ; 質量スペクトル (E S +) : $m/z = 598$ [M + NH₄]⁺。

【 0 1 7 8 】

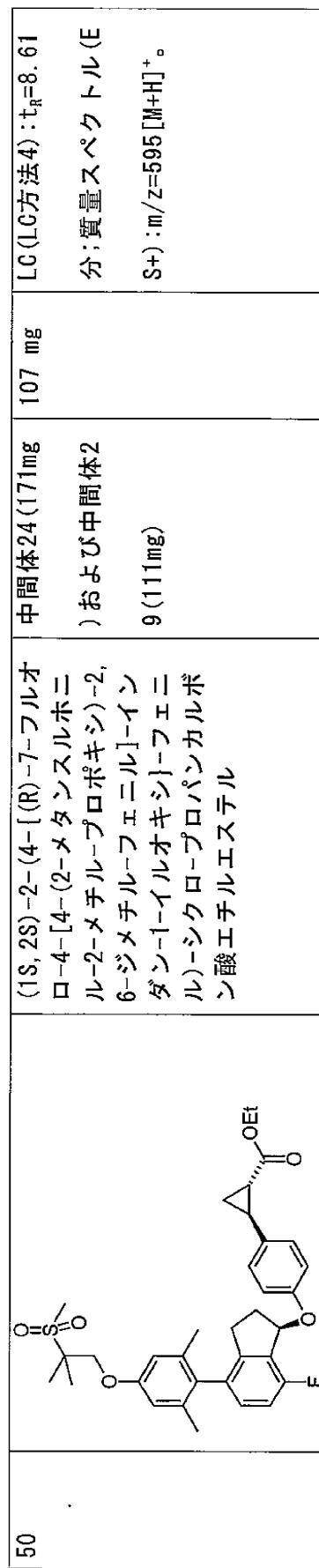
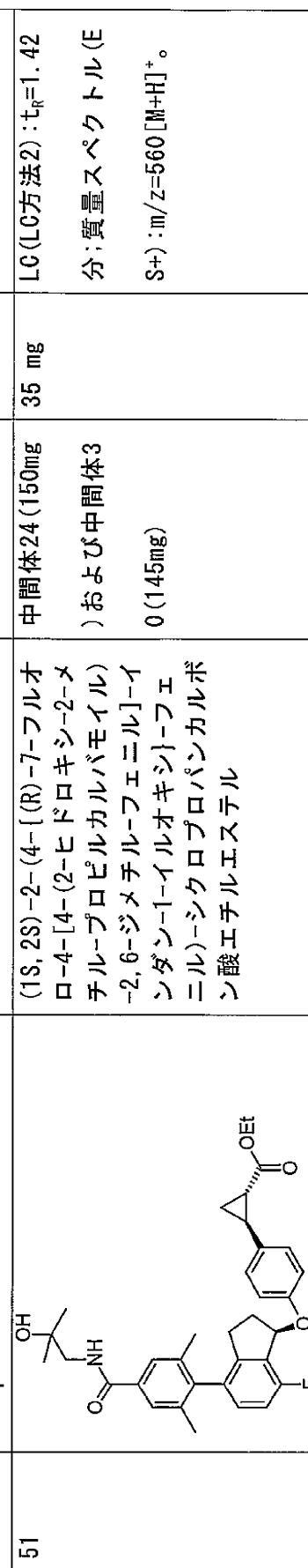
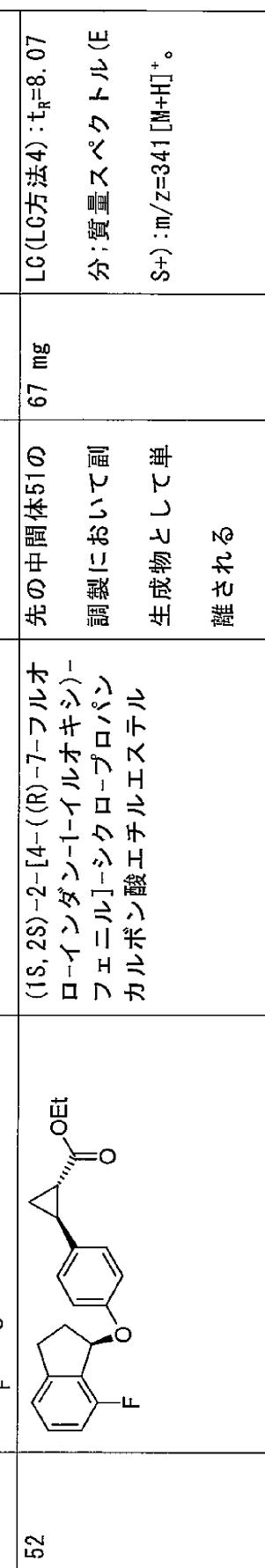
以下の表の中間体を、中間体 47 の調製で使用した手順と同様にして、記載の出発中間体から調製する。

【表 1 9 - 1】

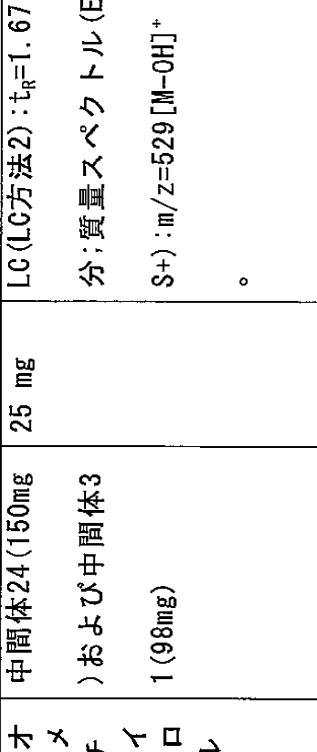
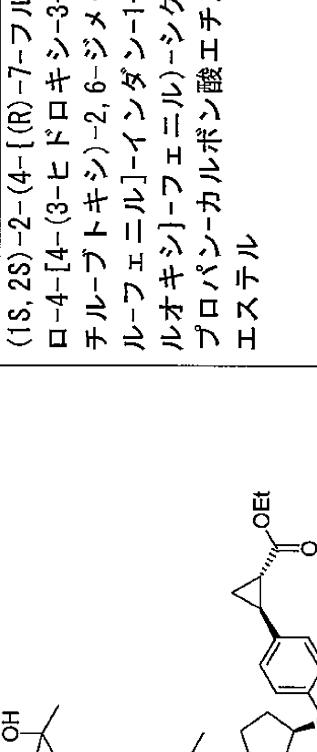
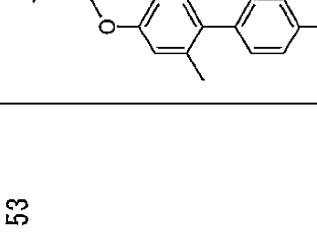
中間体	構造	名称	出発中間体	収量	分析
48		(1R, 2R)-2-(4-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(3-メタノスルホニル-2,6-ジメチルフェニル)ロポキシ]-2,6-ジメチルオキシ]-1-イソクロロ-カルボン-カルボン酸エチルエステル	中間体25 (700mg) および中間体28 (964mg)	960 mg	LC (LC方法2) : $t_R=0.68$ 分; 質量スペクトル (E ⁺) : $m/z=581$ [M+H] ⁺ 。
49		2-(4-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(3-メタノスルホニル-2,6-ジメチルフェニル)ロポキシ]-2,6-ジメチルオキシ]-1-イソクロロ-カルボン-カルボン酸エチルエステル	中間体26 (88mg) および中間体28 (121mg)、マイクロ波照射の下で120°Cにおいて2時間加熱	24 mg	LC (LC方法4) : $t_R=8.22$ 分; 質量スペクトル (E ⁺) : $m/z=581$ [M+H] ⁺ 。

表4:

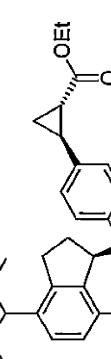
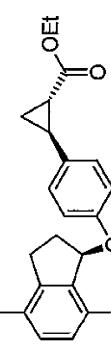
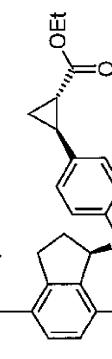
【表 19-2】

50		(1S,2S)-2-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(2-メタシスルホニル-2-メチル-フルオロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-1-イソダン-1-イルオキシ]-1-フェニル)-シクロロプロパンカルボン酸エチルエステル	中間体24(171mg))および中間体2 9(111mg)	107 mg	LC (LC方法4) : $t_R=8.61$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z=595$ [M+H] ⁺ 。
51		(1S,2S)-2-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-フルオロカルバモイル)-2,6-ジメチルフェニル]-1-イソダン-1-イルオキシ]-1-フェニル)-シクロロプロパンカルボン酸エチルエステル	中間体24(150mg))および中間体3 0(145mg)	35 mg	LC (LC方法2) : $t_R=1.42$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z=560$ [M+H] ⁺ 。
52		(1S,2S)-2-[(R)-7-フルオロ-4-[(1-フルオロ-1-イソダントリル)-シクロロプロパンカルボン酸エチルエステル]-1-イルオキシ]-1-フェニル	先の中間体51の 調製において副 生成物として单 離される	67 mg	LC (LC方法4) : $t_R=8.07$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z=341$ [M+H] ⁺ 。

【表 19-3】

53		(1S, 2S)-2-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトルキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルオキシ]-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル	中間体24(150mg) および中間体3 1(98mg)	25 mg	LC (LC方法2) : $t_R=1.67$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z=529 [M-OH]^+$ 。
54		(1S, 2S)-2-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(1-メタノスルホニル-シクロプロピルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ]-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル	中間体24(313mg) および中間体3 2(200mg)	90 mg	LC (LC方法4) : $t_R=8.55$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z=593 [M+H]^+$ 。
55		(1S, 2S)-2-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-メチルカルバモイル-フェニル)-7-フルオロロ-インダン-1-イルオキシ]-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル	中間体24(150mg) および中間体3 3(98mg)	40 mg	LC (LC方法2) : $t_R=1.45$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z=502 [M+H]^+$ 。

【表 19-4】

56	<p>(1S,2S)-2-(4-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(1-メタノスルホニル-アゼチジン-3-イルメトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-1-シンドアン-1-イルオキシ]-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル</p> 	<p>中間体24(184mg) および中間体3 4(119mg)</p> <p>LC (LC方法3) : $t_R = 1.54$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z = 608$ [M+H]⁺。</p>
57	<p>(1S,2S)-2-(4-[(R)-4-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-7-フルオロ-4-インダン-1-イルオキシ]-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル</p> 	<p>中間体24(134mg) および中間体3 5(87mg)</p> <p>LC (LC方法4) : $t_R = 8.47$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z = 607$ [M+H]⁺。</p>
58	<p>(1S,2S)-2-[4-[(R)-4-[4-[2-(1,1-ジオキソ-1-イソチアゾリジン-2-イル)-エトキシ]-2,6-ジメチル-フェニル]-7-フルオロ-4-インダン-1-イルオキシ]-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル</p> 	<p>中間体24(163mg) および中間体3 6(135mg)</p> <p>LC (LC方法3) : $t_R = 1.53$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z = 608$ [M+H]⁺。</p>

10

20

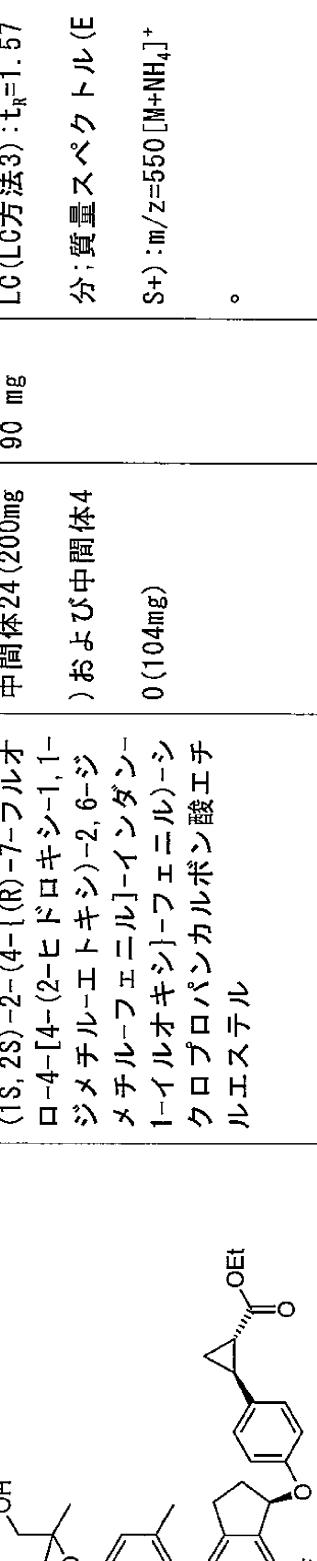
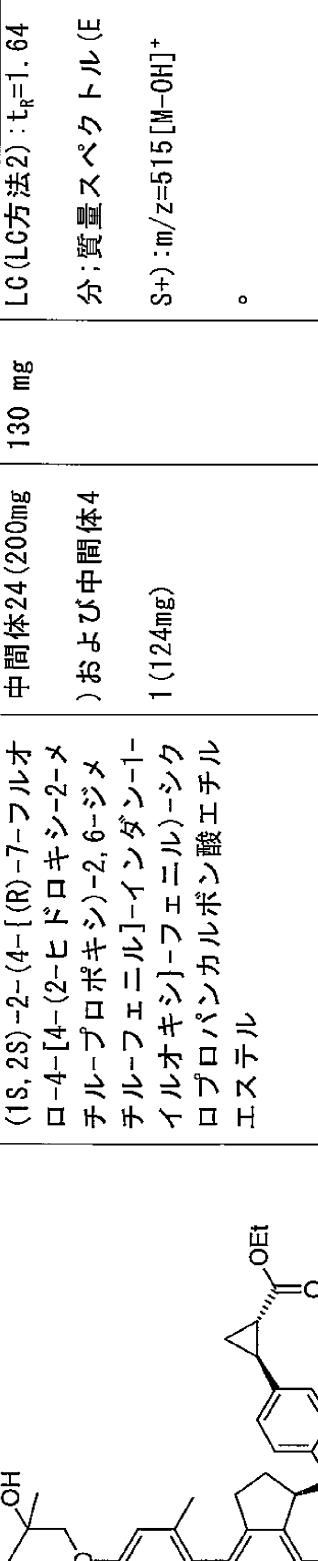
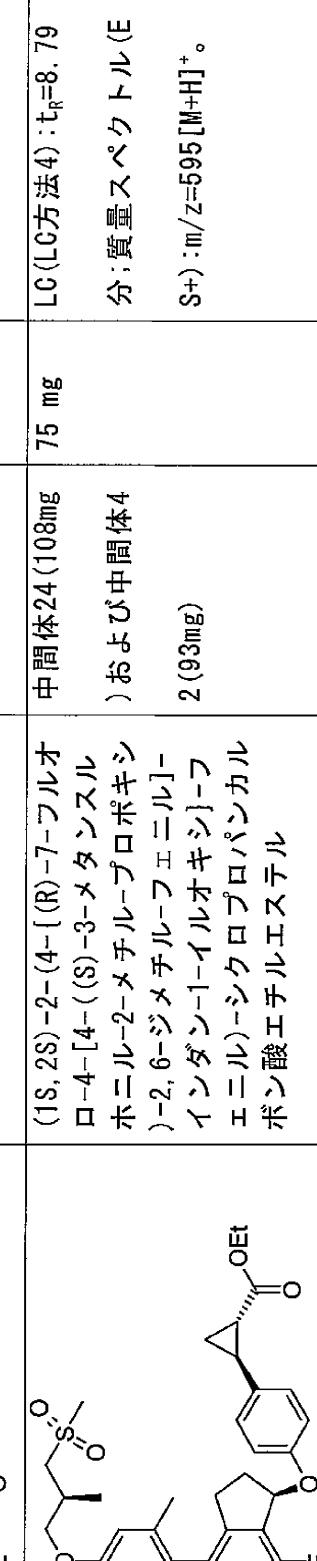
30

40

【表 19-5】

59		(1S,2S)-2-(4-[(R)-7-フルオロ-4-[(R)-1-メタノスルホニル-ビロリジン-3-イルオキシ]-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルオキシ)-フルボン酸エチルエステル 中間体24(139mg))および中間体3 7(91mg) 。	34 mg LC (LC方法3) : $t_R = 1.55$ 分; 質量スペクトル (E S+) : $m/z = 625 [M + NH_4]^+$
60		(1S,2S)-2-(4-[(R)-7-フルオロ-4-[(S)-1-メタノスルホニル-ビロリジン-3-イルオキシ]-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルオキシ)-フルボン酸エチルエステル 中間体24(191mg))および中間体3 8(126mg) 。	66 mg LC (LC方法3) : $t_R = 1.54$ 分; 質量スペクトル (E S+) : $m/z = 625 [M + NH_4]^+$
61	10		

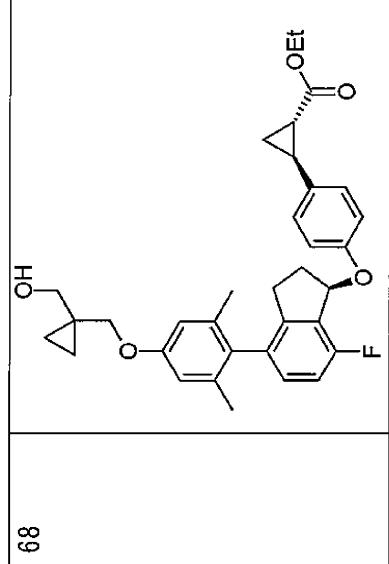
【表 19-6】

62	 <p>(1S, 2S)-2-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルオキシ]-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル</p>	中間体24(200mg) および中間体4 0(104mg) 。	LC (LC方法3) : $t_R = 1.57$ 分; 質量スペクトル (E S+) : $m/z=550 [M+NH_4]^+$ 。
63	 <p>(1S, 2S)-2-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルオキシ]-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル</p>	中間体24(200mg) および中間体4 1(124mg) 。	LC (LC方法2) : $t_R = 1.64$ 分; 質量スペクトル (E S+) : $m/z=515 [M-OH]^+$ 。
64	 <p>(1S, 2S)-2-[(R)-7-フルオロ-4-[4-((S)-3-メタノスルホニル)-2-メチル-2-メチル-プロポキシ]-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルオキシ]-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル</p>	中間体24(108mg) および中間体4 2(93mg) 。	LC (LC方法4) : $t_R = 8.79$ 分; 質量スペクトル (E S+) : $m/z=595 [M+H]^+$ 。

【表 19-7】

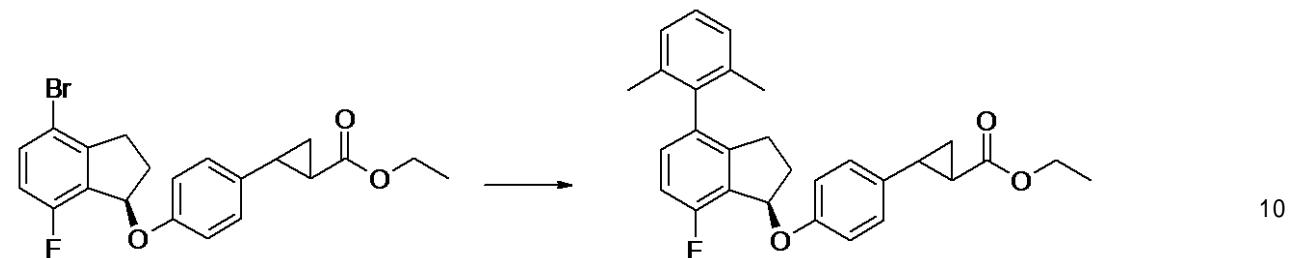
65		(1S, 2S)-2-[(R)-7-フルオロ-4-[(R)-3-メタンスルホニル-2-メチル-ブロボキシ-2, 6-ジメチル-フェニル]-1-インダン-1-イルオキシ]-1-エニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル	中間体24(200mg)および中間体4 3(152mg)	160 mg	LC(LC方法2): $t_R=1.59$ 分; 質量スペクトル(E S+): $m/z=595 [M+H]^+$ 。
66		(1S, 2S)-2-[(R)-4-[(1-カルバモイル-1-メチル-エトキシ)-2, 6-ジメチル-フェニル]-7-フルオロ-1-インダン-1-イルオキシ]-1-エニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル	中間体24(200mg)および中間体4 4(130mg)	50 mg	LC(LC方法2): $t_R=1.52$ 分; 質量スペクトル(E S+): $m/z=546 [M+H]^+$ 。
67		(1S, 2S)-2-[(R)-7-フルオロ-4-[(4-メタンスルホニル-2-ブロトキシ)-2, 6-ジメチル-フェニル]-1-インダン-1-イルオキシ]-1-エニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル	中間体24(150mg)および中間体4 5(216mg)	80 mg	LC(LC方法2): $t_R=1.52$ 分; 質量スペクトル(E S+): $m/z=612 [M+NH_4]^+$ 。

【表 19-8】

68	 <p>(1S,2S)-2-[(4-[(R)-7-フルオロ-4-[(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル)ビュルメトキシ]ジメチル-2,6-ジメチルフェニル]-1-ジアン-1-イルオキシ]-フルボニル]-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル</p>	<p>中間体24(200mg) 65 mg</p> <p>LC (LC方法2) : $t_R = 1.60$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z = 562 [M + NH_4]^+$</p>
----	--	--

中間体 6 9

2 - { 4 - [(R) - 4 - (2 , 6 - ジメチル - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - フェニル } - トランス - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル
【化 5 6】



【0180】

標題化合物を、2 - [4 - ((R) - 4 - ブロモ - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ) - 2 - メトキシフェニル] - トランス - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル (中間体 1 4 、 5 0 m g) および 2 , 6 - ジメチルフェニルボロン酸 (3 6 m g) から、中間体 3 1 について記載した方式と類似の方式で、マイクロ波照射の下で 1 2 0 において 2 時間加熱して調製する (収量 8 0 m g の粗製生成物) 。

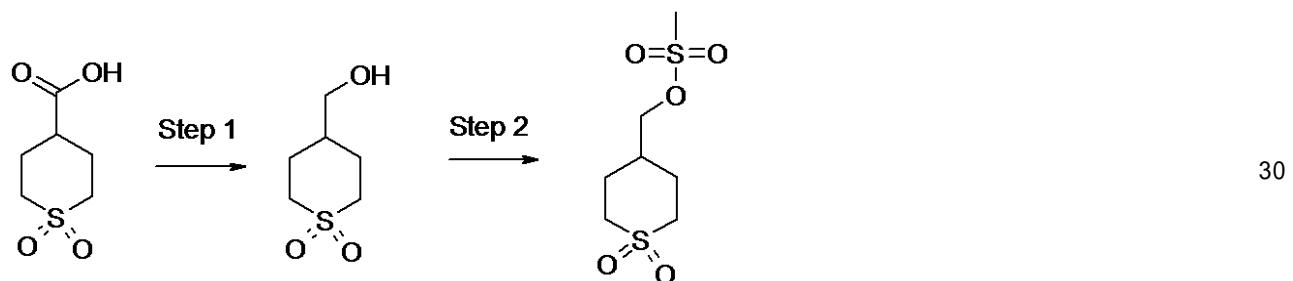
L C (L C 方法 4) : $t_R = 9.24$ 分 ; 質量スペクトル (E S +) : $m/z = 445$ [$M + H$] ⁺ 。

【0181】

中間体 7 0

メタンスルホン酸 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 - チオピラン - 4 - イルメチルエステル

【化 5 7】



ステップ 1 : (1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 - チオピラン - 4 - イル) - メタノール

1 , 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - カルボン酸 (4 . 5 g 、 2 5 . 2 5 m m o l) を、乾燥テトラヒドロフラン (1 5 0 m L) に溶解させる。反応混合物を 0 に冷却し、ボランテトラヒドロフラン錯体 (テトラヒドロフラン中 1 M 、 2 7 . 7 8 m L 、 2 7 . 7 8 m m o l) を滴加する。 0 で 1 時間攪拌した後、混合物を終夜室温で攪拌し、次にそれを真空下で濃縮し、ジクロロメタンと水に分け、乾燥させ (M g S O ₄) 、真空下で濃縮して標題化合物を得 (収量 : 1 . 7 0 g) 、それを任意の他の精製なしに次のステップで使用する。

【0182】

ステップ 2 : メタンスルホン酸 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 - チオピラン - 4 - イルメチルエステル

塩化メタンスルホニル (0 . 8 8 m L 、 1 1 . 3 9 m m o l) 、 (1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 - チオピラン - 4 - イル) - メタノール (1 . 7 g 、 1 0 . 3 5 m m o l) およびトリエチルアミン (4 . 3 2 m L 、 3 1 . 0 6 m m o l) を、乾燥ジクロロメタン (1 0 0 m L) 中、 0 で攪拌する。 3 0 分後、反応混合物を周囲温度に温める。 2 時間攪拌した後、反応混合物を真空下で濃縮する。得られた粗製生成物をシクロヘキサン

10

20

30

40

50

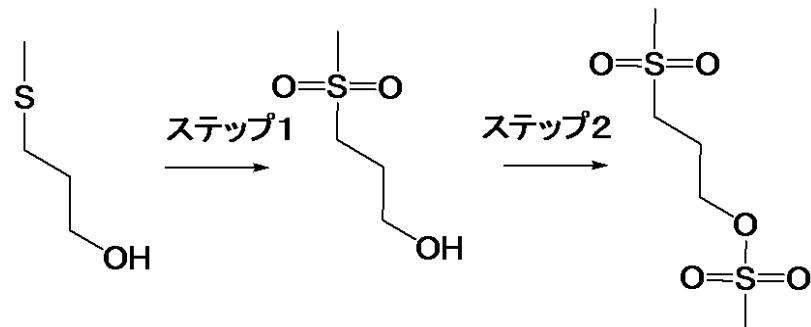
/ 酢酸エチル 70 / 30 溶液と研和し、得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させる（収量：2.3 g）。

【0183】

中間体 71

メタンスルホン酸 3 - メタンスルホニル - プロピルエステル

【化58】



ステップ1：3 - (メチルスルホニル) - 1 - プロパノール

標題化合物を、米国特許出願第2003/225111号に記録されている手順と類似の手順に従って、2 - メチルチオプロパノール（2 g、18.83 mmol）から調製する（収量：600 mg）。

ステップ2：メタンスルホン酸 3 - メタンスルホニル - プロピルエステル

20

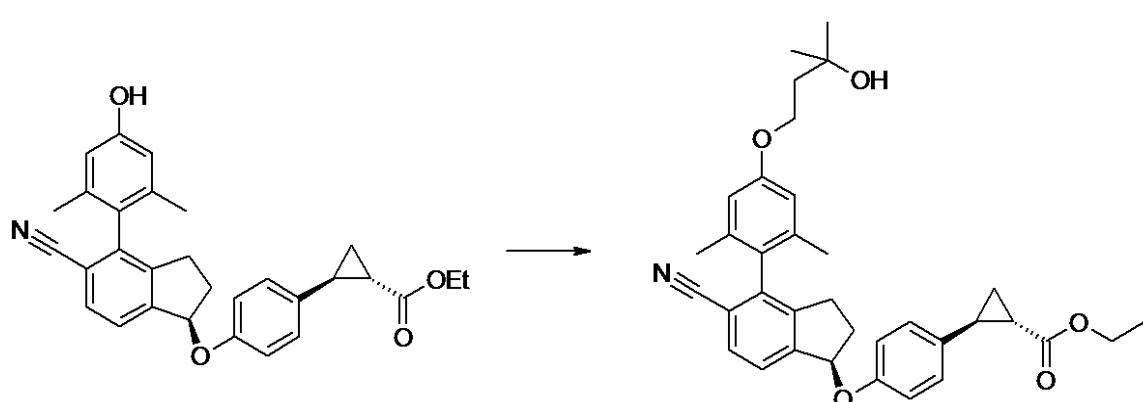
標題化合物を、Journal of Medicinal Chemistry, 1995, vol. 38, # 11 p. 2009-2017に記録されている手順と類似の手順に従って、3 - (メチルスルホニル) - 1 - プロパノール（600 mg、4.34 mmol）から出発して調製する（収量：210 mg）。

【0184】

中間体 72

(1S,2S) - 2 - (4 - { (R) - 5 - シアノ - 4 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - プトキシ) - 2 , 6 - ジメチル - フェニル] - インダン - 1 - イルオキシ } - フェニル) - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

【化59】



中間体 27（95 mg、0.16 mmol）、トルエン - 4 - スルホン酸 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチルエステル（中間体 31、ステップ1、63 mg、0.24 mmol）および CsCO₃（110 mg、0.33 mmol）を、N, N - ジメチルホルムアミド 2 mL に懸濁させる。反応混合物を 110 °C で 3 時間攪拌し、次に真空下で濃縮する。得られた粗製生成物をジクロロメタンに溶解させ、有機相を水で洗浄し、収集し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。得られた粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（シクロヘキサン / 酢酸エチル 100 / 01 70 / 30）、標題化合物を得る（収量：45 mg）。

LC (LC 方法 1) : t_R = 1.55 分；質量スペクトル (ES+) : m/z = 572 [M + NH₄]⁺。

40

50

【 0 1 8 5 】

以下の中間体を、中間体 7 2 と同時にして、以下の表に記録されている対応する中間体から出発して合成する。

【表 20 - 1】

中間体	構造	名称	出発中間体	収量	分析
73		(1S,2S)-2-(4-[(R)-5-シアノ-4-[1-(1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-チオピラン-4-イルメトキシ)-2,6-ジメチル-1-エニル]-1-イソダン-1-イルオキシ]-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル	中間体27(100mg))および中間体7 0(62mg)	35 mg	LC(LC方法1): t _r =1.48 分;質量スペクトル(E S+):m/z=631[M+NH4] ⁺ 。
74		(1S,2S)-2-(4-[(R)-5-シアノ-4-[3-メタノスルホニル-ブロポキシ]-2,6-ジメチル-1-フェニル]-1-イソダン-1-イルオキシ)-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル	中間体27(100mg))および中間体7 1(56mg)	45 mg	LC(LC方法1): t _r =1.43 分;質量スペクトル(E S+):m/z=605[M+NH4] ⁺ 。

表5:

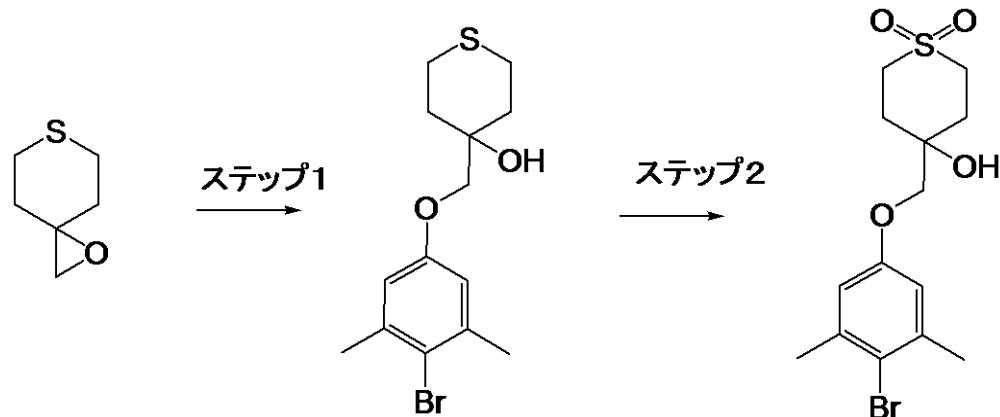
【表 20-2】

75		(1S,2S)-2-(4-[(R)-5-シアノ-4-[4-((R)-1-メタノスルホニル-2,6-ジメチルフェニル)-1-イルオキシ]-1-エニル]-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル 中間体27(100mg))および中間体3 7、ステップ1(6 2mg)	45 mg LC (LC方法7): $t_R=4.19$ 分; 質量スペクトル (E S+): $m/z=615 [M+H]^+$ 。
76		(1S,2S)-2-(4-[(R)-5-シアノ-4-[4-((R)-1-メタノスルホニル-2,6-ジメチルフェニル)-1-イルオキシ]-1-エニル]-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル 中間体27(100mg))およびトルエ ン-4-スルホン 酸テトラヒドロ -ピラン-4-イル エステル(欧洲 特許第1367058 号、62mg)	45 mg TLC $R_f=0.7$ (シクロヘ キサン/酢酸エチル7: 3)

中間体 7 7

4 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フエノキシメチル) - 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 - チオピラン - 4 - オール

【化 6 0 】



10

ステップ 1 : 4 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フエノキシメチル) - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - オール

1 - オキサ - 6 - チア - スピロ [2 . 5] オクタン (欧州特許第 1 7 2 6 5 8 0 号、 7 5 0 m g 、含量 8 0 % 、 4 . 6 1 m m o l) 、 4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチルフェノール (2 . 3 2 g 、 1 1 . 5 2 m m o l) および炭酸セシウム (3 . 0 g 、 9 . 2 2 m m o l) を、乾燥 N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 m L) に懸濁させ、室温で 1 0 分間攪拌した後、 1 0 0 ° で 3 時間攪拌する。混合物を真空下で濃縮し、水とジクロロメタンに分け、有機層を分離し、真空下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (シクロヘキサン中 5 0 ~ 1 0 0 % E t O A c) 、標題化合物を得る (8 2 0 m g) 。

20

G C (M I L _ 0 3 _ 0 0 1) : $t_R = 1 3 . 5 4$ 分、質量スペクトル (E S +) : m / z = 3 3 0 、 3 3 2 [M] ⁺ 。

【 0 1 8 7 】

ステップ 2 : 4 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フエノキシメチル) - 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 - チオピラン - 4 - オール

30

4 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フエノキシメチル) - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - オール (8 1 9 m g) をテトラヒドロフラン (2 m L) に懸濁させ、水 (2 m L) 中オキソン (登録商標) (4 . 3 3 g 、 7 . 0 5 m m o l) を滴加する。混合物を室温で攪拌し、次に水およびジクロロメタンで希釈し、各相を分離し、有機相を真空下で蒸発させる。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (シクロヘキサン中 2 0 ~ 1 0 0 % E t O A c) 、標題化合物を得る (収量 : 8 5 0 m g) 。

G C (M I L _ 0 3 _ 0 0 4) : $t_R = 9 . 3 5$ 分、質量スペクトル (E S +) : m / z = 3 6 2 、 3 6 4 [M] ⁺ 。

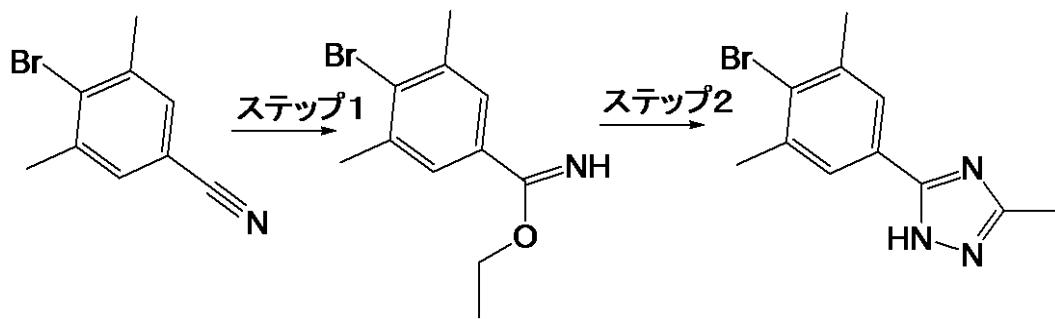
【 0 1 8 8 】

中間体 7 8

40

1 - [3 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フエニル) - 5 - メチル - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル] - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール

【化61】



10

ステップ1：

4-ブロモ-3,5-ジメチルベンゾニトリル(5.0g)を、ジオキサン中HCl(4M、17.3mL)に溶解させ、EtOH(5mL)を添加する。16時間攪拌した後、揮発物を真空中で蒸発させ、粗製残渣(6.5g)を次のステップでそのまま使用する。

【0189】

ステップ2：

酢酸ヒドラジド(hydrazide)(3.7g)を、攪拌したステップ1の生成物(6.5g)のトリエチルアミン(3.6g)およびジオキサン(15mL)溶液に添加する。24時間後、溶媒を真空中で除去し、水(20mL)を添加し、混合物をEtOAcで抽出する。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮し、残渣をクロマトグラフィー処理して(シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル80:20~20:80)、所望の中間体を得る(0.70g)。

20

LC(LC方法1)： $t_R = 0.98$ 分；質量スペクトル(ES+)： $m/z = 266/268 [M+H]^+$ 。

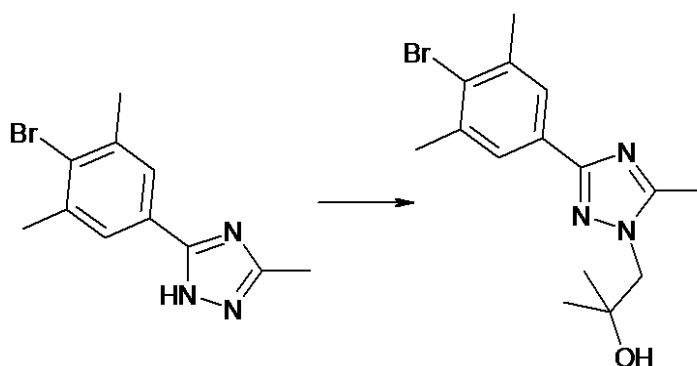
【0190】

中間体79

1-[3-(4-ブロモ-3,5-ジメチル-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-2-メチル-ブロパン-2-オール

【化62】

30



40

密閉容器に入れたN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中、中間体78(0.35g)、イソブチレンオキシド(0.13mL)および炭酸セシウム(0.81g)の混合物を、120℃で16時間攪拌する。揮発物を減圧下で除去し、残渣をクロマトグラフィーによって精製して(シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル100:0~60:40)、標題化合物を得る(0.16g)。

LC(LC方法1)： $t_R = 1.12$ 分；質量スペクトル(ES+)： $m/z = 338/340 [M+H]^+$ 。

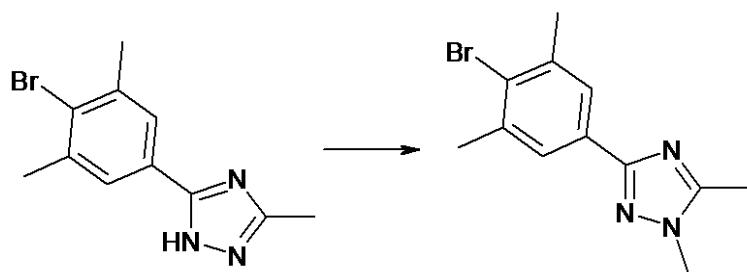
【0191】

中間体80

3-(4-ブロモ-3,5-ジメチル-フェニル)-1,5-ジメチル-1H-[1,2

50

，4]トリアゾール
【化63】



10

アセトン(15mL)中、中間体78(0.35g)、ヨードメタン(0.14mL)および水酸化カリウム(85%、0.087g)の混合物を、16時間攪拌する。揮発物を減圧下で除去し、残渣をクロマトグラフィーによって精製して(シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル100:0~60:40)、標題化合物を得る(0.27g)。

LC(LC方法1): $t_R = 1.11$ 分；質量スペクトル(ES+): $m/z = 280/282 [M+H]^+$ 。

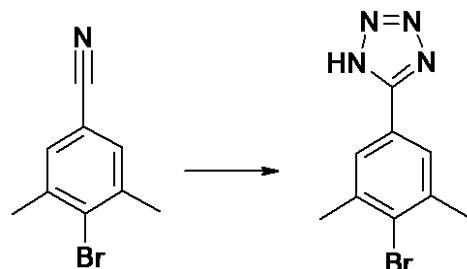
【0192】

中間体81

3-(4-ブロモ-3,5-ジメチル-フェニル)-1H-テトラゾール

20

【化64】



【0193】

30

4-ブロモ-3,5-ジメチルベンゾニトリル(3.0g、14.3mmol)、ナトリウムアジド(2.32g、35.7mmol)および塩化アンモニウム(2.3g、42.84mmol)を、乾燥N,N-ジメチルホルムアミドに懸濁させ、140で7時間加熱する。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、沈殿した固体を濾過によって収集し、水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物を得る(収量1.74g)。母液を塩化ナトリウムで飽和させ、酢酸エチルで抽出を反復した。有機抽出物を組み合わせ、溶媒を除去して、標題化合物の第2の収穫物を得た(収量1.39g、全収量3.13g)。

LC(MIL_07_002): $t_R = 0.83$ 分；質量スペクトル(ES+): $m/z = 253/255 [M+H]^+$ 。

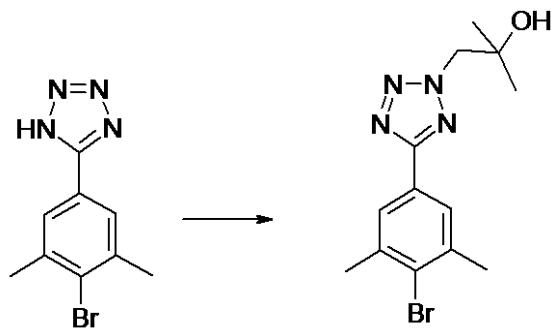
【0194】

40

中間体82

1-[5-(4-ブロモ-3,5-ジメチル-フェニル)-テトラゾール-2-イル]-2-メチル-プロパン-2-オール

【化65】



10

中間体8-1(400mg、1.58mmol)、炭酸セシウム(103mg、0.32mmol)およびイソブチレンオキシド(2mL)を、マイクロ波バイアルに入れ、マイクロ波照射の下で100℃において1時間加熱する。残渣を真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン中0~30%EtOAc)、標題化合物を得る(収量235mg)。

¹H NMR (500 MHz, d6-dmsi) 1.20 (s, 6H), 2.46 (s, 6H), 4.63 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 7.86 (s, 2H).

【0195】

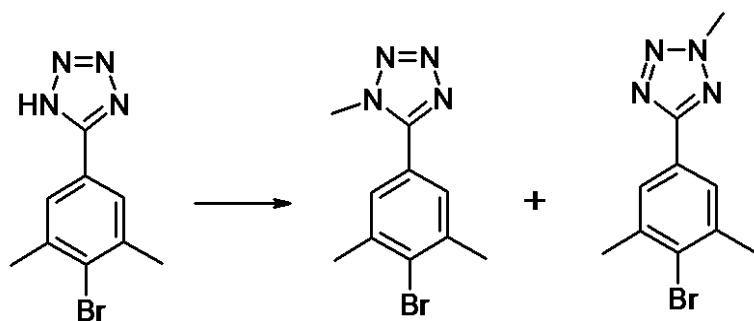
中間体8-3および8-4

5-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル)-1-メチルテトラゾール(中間体8-3)

20

5-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル)-2-メチルテトラゾール(中間体8-4)

【化66】



30

中間体8-1(1.7g、6.72mmol)、水酸化カリウム(942mg、16.79mmol)およびヨードメタン(0.42mL、6.72mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミドに懸濁させ、室温で4時間攪拌する。混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン中0~20%EtOAc)、5-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル)-1-メチルテトラゾール(中間体8-3、収量350mg)および5-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル)-2-メチルテトラゾールを得る(中間体8-4、収量1g)。

40

【0196】

中間体8-3:

¹H NMR (400 MHz, d6-dmsi) 2.47 (s, 6H), 4.17 (s, 3H), 7.67 (s, 2H).

中間体8-4:

¹H NMR (400 MHz, d6-dmsi) 2.46 (s, 6H), 4.42 (s, 3H), 7.86 (s, 2H).

【0197】

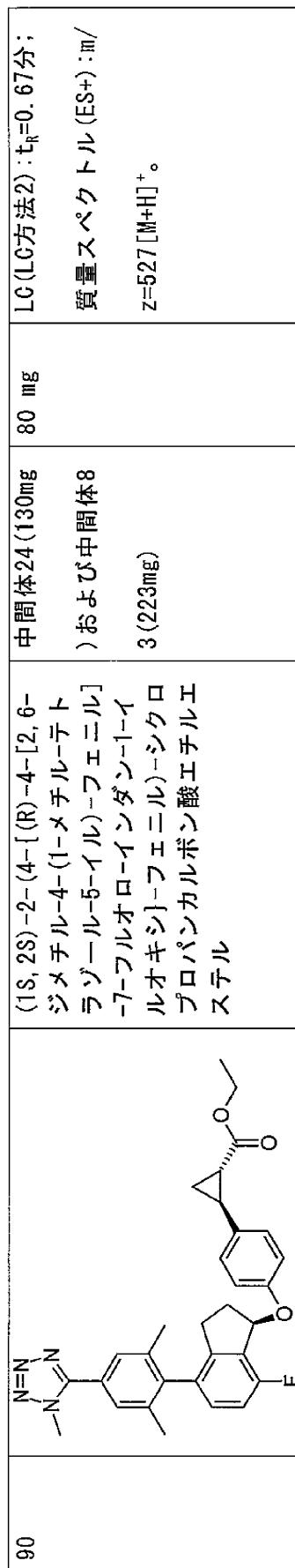
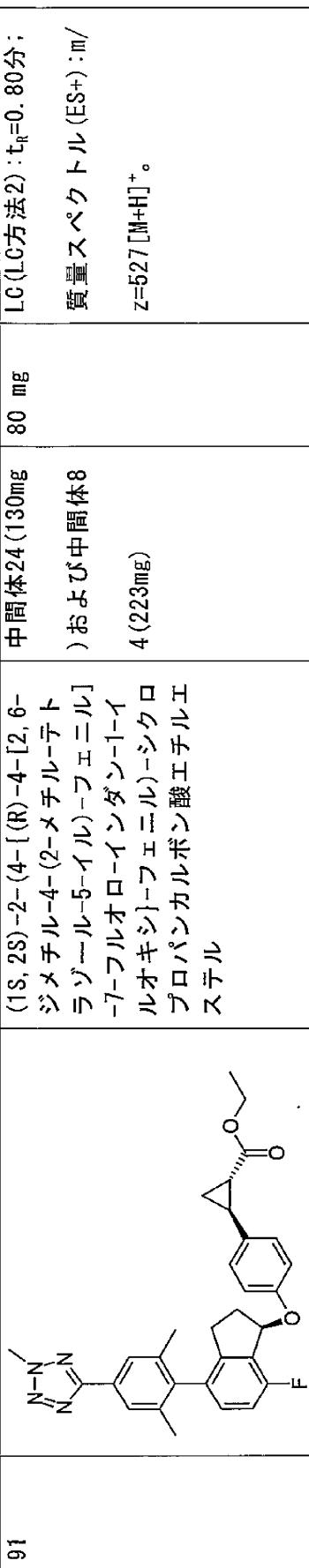
以下の表の中間体を、中間体4-7の調製で使用した手順と同様にして、記載の出発中間体から調製する。

【表 2 1 - 1】

【表 2-1-2】

87		中間体24(200mg) ロ-4-{[4-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-プロピル)-5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-1-イソダントラニル]-1-イソダントラニル}-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル	300mg (91%) および中間体7 量60%)	LC (LC方法1): $t_R = 1.44$ 分; 質量スペクトル (ES+): m/z=598 [M+H] ⁺ 。
88		中間体24(200mg) ロ-4-{[4-(1,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2,6-ジメチル-1-フルオロローチル-1-イソダントラニル]-1-イソダントラニル}-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル	130mg (90%) および中間体8 量8%)	LC (LC方法1): $t_R = 1.45$ 分; 質量スペクトル (ES+): m/z=540 [M+H] ⁺ 。
89		中間体24(130mg) ロ-4-{[4-[2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-プロピル)-2H-テトラゾール-5-イル]-2,6-ジメチル-1-フルオキシ-1-エニル}-1-イソダントラニル]-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル	95 mg および中間体8 量2(235mg)	LC (LC方法2): $t_R = 0.75$ 分; 質量スペクトル (ES+): m/z=585 [M+H] ⁺ 。

【表 2 1 - 3】

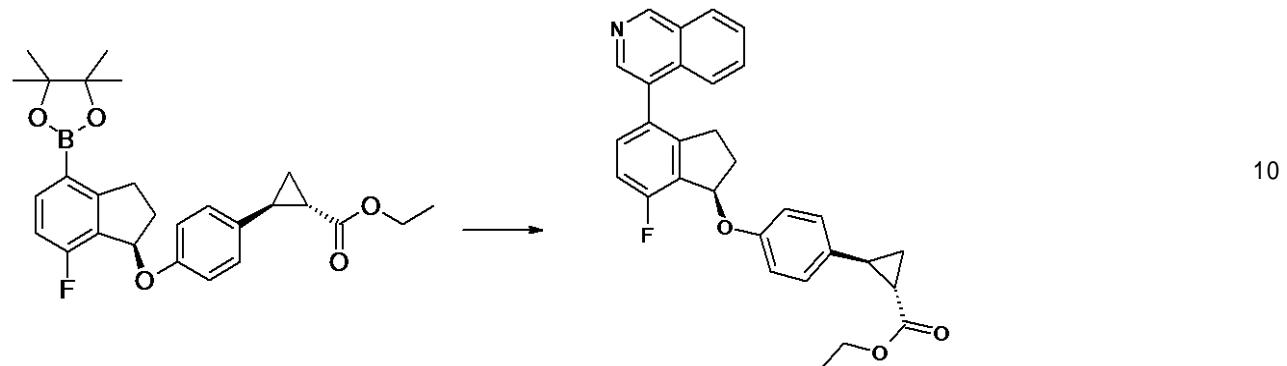
90		(1S, 2S)-2-(4-[(R)-4-[2, 6-ジメチル-4-(1-メチル-2-フェニル-7-フルオロ-5-オキシ)-1-イ ルオキシ]-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル	中間体24(130mg))および中間体8 3(223mg)	80 mg	LC(LC方法2): $t_R=0.67$ 分; 質量スペクトル(ES ⁺): m/z=527 [M+H] ⁺ 。
91		(1S, 2S)-2-(4-[(R)-4-[2, 6-ジメチル-4-(2-メチル-5-イ ル-7-フルオロ-5-オキシ)-1-イ ルオキシ]-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル	中間体24(130mg))および中間体8 4(223mg)	80 mg	LC(LC方法2): $t_R=0.80$ 分; 質量スペクトル(ES ⁺): m/z=527 [M+H] ⁺ 。

【 0 1 9 8 】

中間体 9 2

(1 S , 2 S) - エチル 2 - (4 - ((1 R) - 7 - フルオロ - 4 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルオキシ) フェニル) シクロプロパンカルボキシラート

【化 6 7】



(1 S , 2 S) - 2 - { 4 - [(R) - 7 - フルオロ - 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) - インダン - 1 - イルオキシ] - フェニル } - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル (中間体 24 、 35 mg) を、トルエン (3 mL) および水 (0.2 mL) の混合物に溶解させ、アルゴン流で脱気する。 4 - ブロモイソキノリン (23.4 mg) 、リン酸三カリウム (47.8 mg) 、 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 (S - Phos 、 3.1 mg) および酢酸パラジウム (II) (1.7 mg) を添加し、混合物を 100 °C で 7 時間加熱し、アルゴン下で 70 °C において 72 時間加熱する。反応混合物を塩基性酸化アルミニウムで濾過し、フィルター材料を酢酸エチルで洗浄する。有機相を分離し、濃縮し、粗製生成物を逆相クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得る (収量 17.8 mg) 。

L C (L C 方法 14) : $t_R = 0.67$ 分 ; 質量スペクトル (E S +) : $m/z = 468.4 [M + H]^+$ 。

【 0199 】

以下の表の中間体を、中間体 9 2 の調製で使用した手順と同様にして、記載の出発中間体から調製する。

10

20

30

【表 2-2-1】

中間体	構造	名称	出発中間体	収量	分析
93		(1S, 2S)-エチル 2-(4-((1R)-4-(2-シアノチオフェン-3-イル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-フェニル)シクロプロパンカルボキシレート	中間体24(35mg) および3-ブロモ pチオフェン-2- カルボニトリル	14.6 mg	LC(LC方法14): $t_R=0.91$ 分 ;質量スペクトル(ES+): m $/z=448, 3[M+H]^+$ 。
94		(1S, 2S)-エチル 2-(4-((1R)-7-フルオロ-4-(キノリン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルボキシレート	中間体24(35mg) および5-ブロモ イソキノリン(2 3.4mg)	9.7 mg	LC(LC方法15): $t_R=1.06$ 分 ;質量スペクトル(ES+): m $/z=468, 4[M+H]^+$ 。

表7:

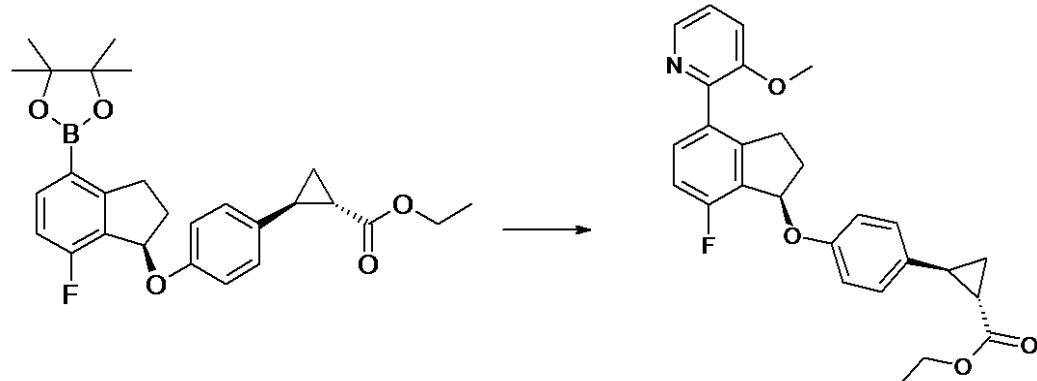
【表 2-2-2】

95	<p>(1S, 2S)-エチル 2-(4-((1R)-7-フルオロ-4-(イソキノリン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルボキシレート g)</p>	<p>中間体24(35mg) 21.5 mg LC(LC方法15):$t_R=1.13\text{分}$;質量スペクトル(ES+):m/z=468, 4[M+H]⁺。</p>
96	<p>(1S, 2S)-エチル 2-(4-((1R)-7-フルオロ-4-(キノリン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルボキシレート g)</p>	<p>中間体24(35mg) 4.5 mg LC(LC方法15):$t_R=1.12\text{分}$;質量スペクトル(ES+):m/z=468, 4[M+H]⁺。</p>

中間体 97

(1S, 2S) - エチル 2 - (4 - ((1R) - 7 - フルオロ - 4 - (3 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2,3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルオキシ) フェニル) シクロプロパンカルボキシラート

【化 68】



10

(1S, 2S) - 2 - {4 - [(R) - 7 - フルオロ - 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) - インダン - 1 - イルオキシ] - フェニル} - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル (中間体 24、46.6 mg) および 2 - ブロモ - 3 - メトキシピリジン (28.2 mg) を、N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解させ、アルゴン流で脱気する。2 M 炭酸セシウム水溶液 (0.1 mL)、1, 1' - ビス (ジ - tert - ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド (6.5 mg、0.1 当量) を添加し、混合物をアルゴン下において 80 で 2.5 時間加熱する。反応混合物を 50% TFA 水溶液で酸性にし、塩基性酸化アルミニウムで濾過し、フィルター材料を N, N - ジメチルホルムアミドで洗浄する。粗製生成物を逆相クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得る (收量 12.0 mg)。

L C (L C 方法 13) : $t_R = 0.87$ 分 ; 質量スペクトル (ES+) : $m/z = 448.2$ [M+H]⁺。

【0201】

以下の表の中間体を、中間体 97 の調製で使用した手順と同様にして、記載の出発中間体から調製する。

20

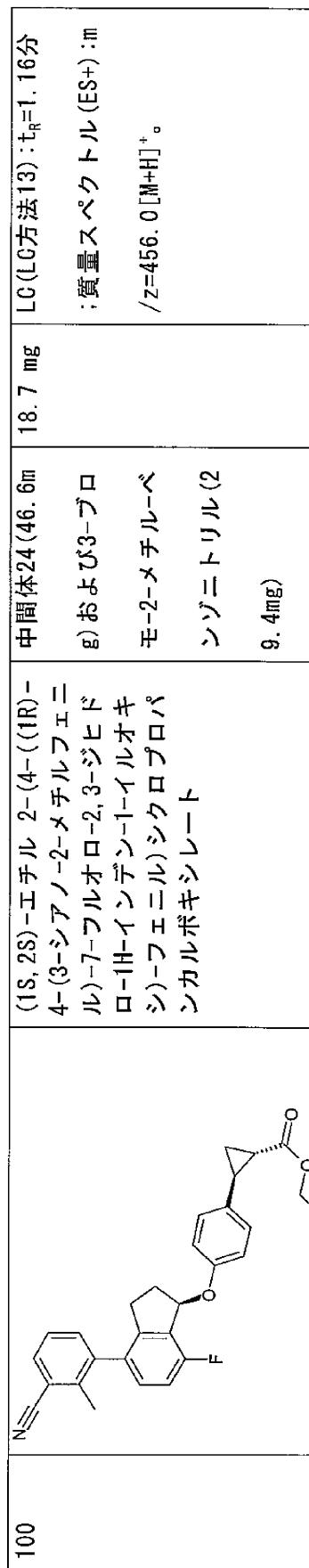
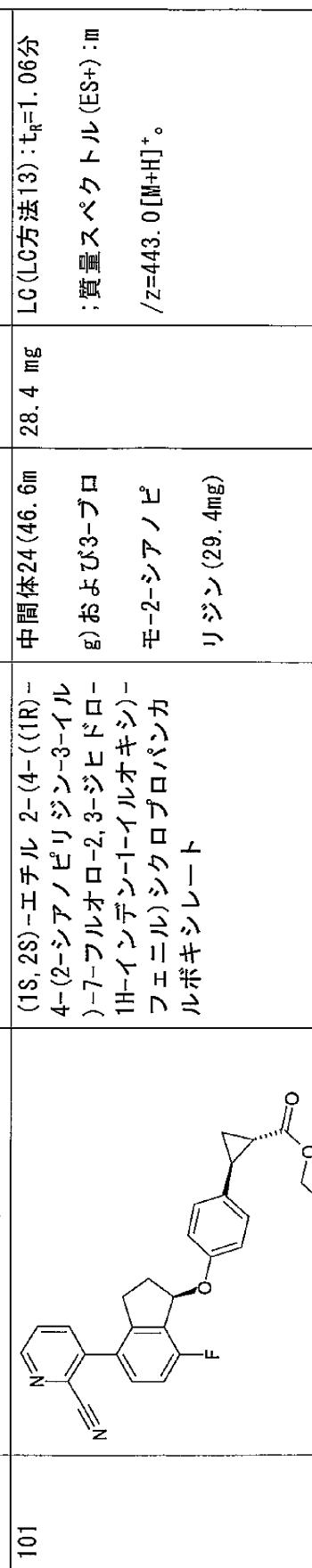
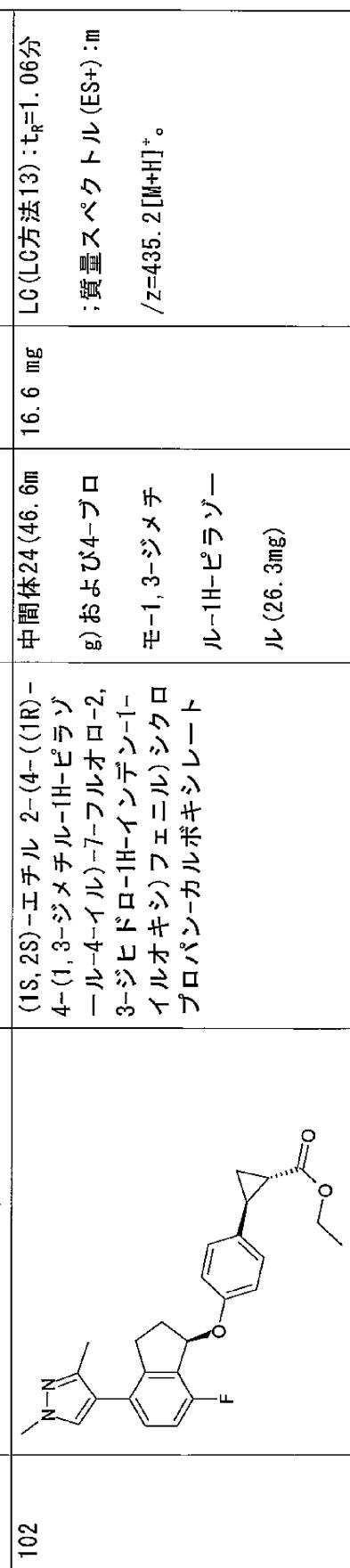
30

【表 2 3 - 1】

中間体	構造	名称	出発中間体	収量	分析
98		(1S, 2S)-エチル 2-(4-((1R)-7-フルオロ-4-(3-(トリフルオロメチル)-1-ビリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)フェニル)シクロロパンカルボキシレート	中間体24(46.6mg) g) および4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ビリジン(33.9mg)	16.0 mg	LC(LC方法13): $t_R=1.1$ 分; 質量スペクトル(ES+): m/z=486.0 [M+H] ⁺ 。
99		(1S, 2S)-エチル 2-(4-((1R)-7-フルオロ-4-(1-メチル-1-フェニルプロピル)-1H-インデン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)フェニル)シクロロプロパンカルボキシレート	中間体24(46.6mg) g) および4-ブロモ-1-メチル-1H-インドール(31.5mg)	6.7 mg	LC(LC方法13): $t_R=1.18$ 分; 質量スペクトル(ES+): m/z=470.0 [M+H] ⁺ 。

表8:

【表 2 3 - 2】

100		中間体24(46.6mg) g) および3-ブロモ-2-メチル-ベニソソニトリル(2.9.4mg)	18.7 mg ;質量スペクトル(ES+):m/z=456.0 [M+H] ⁺ 。	LC(LC方法13):t _r =1.16分
101		中間体24(46.6mg) g) および3-ブロモ-2-シアノビリジン(29.4mg)	28.4 mg ;質量スペクトル(ES+):m/z=443.0 [M+H] ⁺ 。	LC(LC方法13):t _r =1.06分
102		中間体24(46.6mg) g) および4-ブロモ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール(26.3mg)	16.6 mg ;質量スペクトル(ES+):m/z=435.2 [M+H] ⁺ 。	LC(LC方法13):t _r =1.06分

【表 2 3 - 3】

103		(1S, 2S)-エチル 2-((1R)-4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)フェニル)シクロプロパン-カルボキシレート	中間体24(46.6mg) g) および5-ブロモ-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール(26.3mg)	9.1 mg LC (LC方法14) : $t_R=0.6$ 分; 質量スペクトル (ES+) : m/z=435. 4 [M+H] ⁺ 。
104		(1S, 2S)-エチル 2-((1R)-4-(1,5-ジメチル-4-イル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)フェニル)シクロプロパン-カルボキシレート	中間体24(46.6mg) g) および4-ブロモ-1,5-ジメチル-1H-イミダゾール(33.8mg)	17.3 mg LC (LC方法13) : $t_R=1.15$ 分; 質量スペクトル (ES+) : m/z=485. 2 [M+H] ⁺ 。
105		(1S, 2S)-エチル 2-((1R)-7-((1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)フェニル)シクロプロパン-カルボキシレート	中間体24(46.6mg) g) および4-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール(31.6mg)	24.1 mg LC (LC方法13) : $t_R=1.13$ 分; 質量スペクトル (ES+) : m/z=471 [M+H] ⁺ 。

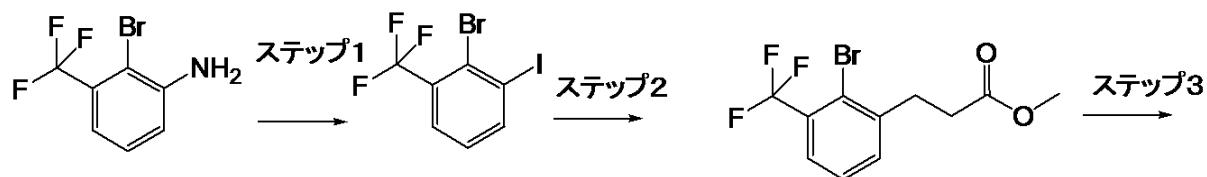
【表 2 3 - 4】

106		中間体24(46.6mg) および7-ブロモ-1-メチル-1H-インドール(31.5mg)	28.6 mg	LC (LC方法13) : $t_R=1.19$ 分 ; 質量スペクトル (ES+) : m/z=470 [M+H] ⁺ 。
107		中間体24(46.6mg) および4-(2-ブロモフェニル)-オキサソール(33.6mg)	22.9 mg	LC (LC方法14) : $t_R=0.93$ 分 ; 質量スペクトル (ES+) : m/z=484.4 [M+H] ⁺ 。
108		中間体24(46.6mg) および5-(2-ブロモフェニル)-オキサソール(33.6mg)	20.4 mg	LC (LC方法13) : $t_R=1.15$ 分 ; 質量スペクトル (ES+) : m/z=484.2 [M+H] ⁺ 。

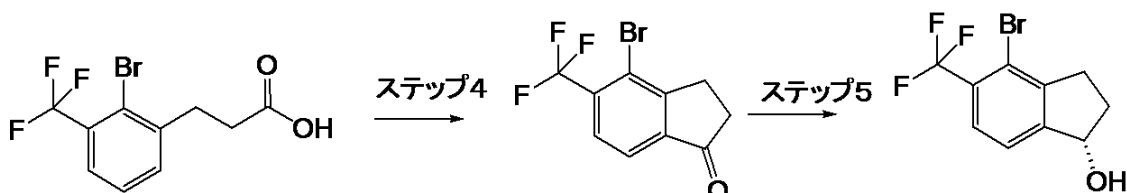
(S)-4-ブロモ-5-トリフルオロメチル-インダン-1-オール

注記：絶対立体化学は、Noyori et. al.、J. Am. Chem. Soc., 1995, 117(28), pp 7562-7563と同様にして割り当てた。

【化69】



10



ステップ1：2-ブロモ-3-トリフルオロメチル-ヨードベンゼン

2-ブロモ-3-トリフルオロメチルアニリン(8 g、33.33 mmol)を水(90 mL)に懸濁させ、0℃に冷却する。96% H₂SO₄(26.7 mL、13.7 mmol)を添加し、混合物を30分間攪拌する。NaNO₂(2.41 g、35 mmol)を少量の水に溶解させ、0℃で滴加する。混合物を30分間攪拌し、次に、水中ヨウ化カリウム(9.24 g、55.66 mmol)およびヨウ素(9.31 g、36.66 mmol)を冷却しながら滴加する。ガスの発生が停止するまで混合物を攪拌し、次に40℃に温め、室温に冷却する。混合物を過剰のNa₂SO₃水溶液と共に振とうし、酢酸エチルで抽出する。有機抽出物を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(溶出剤：シクロヘキサン)、標題化合物を得る(収量10.0 g)。

GC(GC方法1) : $t_R = 8.40$ 分；質量スペクトル(EI+) : m/z = 350 [M]⁺。

【0202】

ステップ2：3-(2-ブロモ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル

2-ブロモ-3-トリフルオロメチル-ヨードベンゼン(10 g、28.5 mmol)、アクロレインジメチルアセタール(8.73 mL、85.5 mmol)、tert-ブチルアンモニウム(butyl ammonium)クロリド(7.92 g、28.5 mmol)および酢酸パラジウム(II)(194 mg、0.86 mmol)を、窒素中、乾燥N₂、N-ジメチルホルムアミド中で組み合わせ、100℃で4時間加熱する。混合物を1MのHCl溶液(100 mL)で希釈し、ジエチルエーテルで抽出する。有機抽出物を乾燥させ、真空下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(溶出剤はシクロヘキサン中1% EtOAc)、標題化合物を得る(収量6.70 g)。

GC(GC方法1) : $t_R = 9.69$ 分；質量スペクトル(EI+) : m/z = 279 [M-OMe]⁺。

【0203】

ステップ3：3-(2-ブロモ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステルを、メタノール(25 mL)、テトラヒドロフラン(25 mL)および32%水酸化ナトリウム(20.7 mL)の混合物に懸濁させ、室温で終夜攪拌する。溶媒を除去し、混合物を水およびジクロロメタンで希釈し、各相を分離する。水相を37%HCl溶液で酸性にし、ジクロロメタンで抽出する。抽出物を乾燥させ、溶媒を除去して、標題化合物を得る(収量6.0 g)。

GC(GC方法1) : $t_R = 10.11$ 分；質量スペクトル(EI+) : m/z = 279

20

30

40

50

[M - OH]⁺。

【0204】

ステップ4：4-ブロモ-5-トリフルオロメチル-インダン-1-オン

3-(2-ブロモ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオン酸(3.0g、10.1mmol)を、アルゴン下でトリフルオロメタンスルホン酸(30mL)に懸濁させ、85℃で4時間加熱する。混合物を氷水に滴加し、次に酢酸エチルで抽出する。有機抽出物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(溶出剤はシクロヘキサン中0~5%EtOAc)、標題化合物を得る。

GC(GC方法1) : $t_R = 9.49$ 分；質量スペクトル(EI⁺) : m/z = 278 [M]⁺。

【0205】

ステップ5：(S)-4-ブロモ-5-トリフルオロメチル-インダン-1-オールトリエチルアミン(3.16mL、22.5mmol)をジクロロメタン(40mL)に溶解させ、0℃に冷却し、次にギ酸(1.0mL、26.46mmol)を冷却しながら滴加する。20分間攪拌した後、4-ブロモ-5-トリフルオロメチル-インダン-1-オン(2.1g、7.53mmol)を添加し、その後クロロ[(1S,2S)-(-)-2-アミノ-1,2-ジフェニルエチル](4-トルエンスルホニル)アミド)-(メシチレン)ルテニウム(II)錯体(220mg、0.35mmol)を添加し、混合物をアルゴン下で室温において終夜攪拌する。水を添加し、混合物を振とうし、各相を分離する。有機相を乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン中0~15%酢酸エチル)、標題化合物を得る(収量2.0g)。

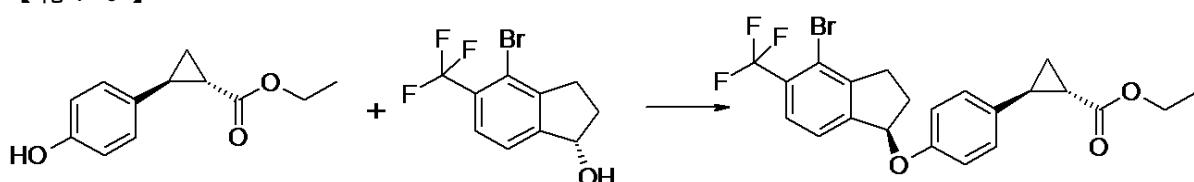
GC(GC方法1) : $t_R = 9.82$ 分；質量スペクトル(EI⁺) : m/z = 280 [M]⁺。

【0206】

中間体110

(1S,2S)-2-[4-((R)-4-ブロモ-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

【化70】



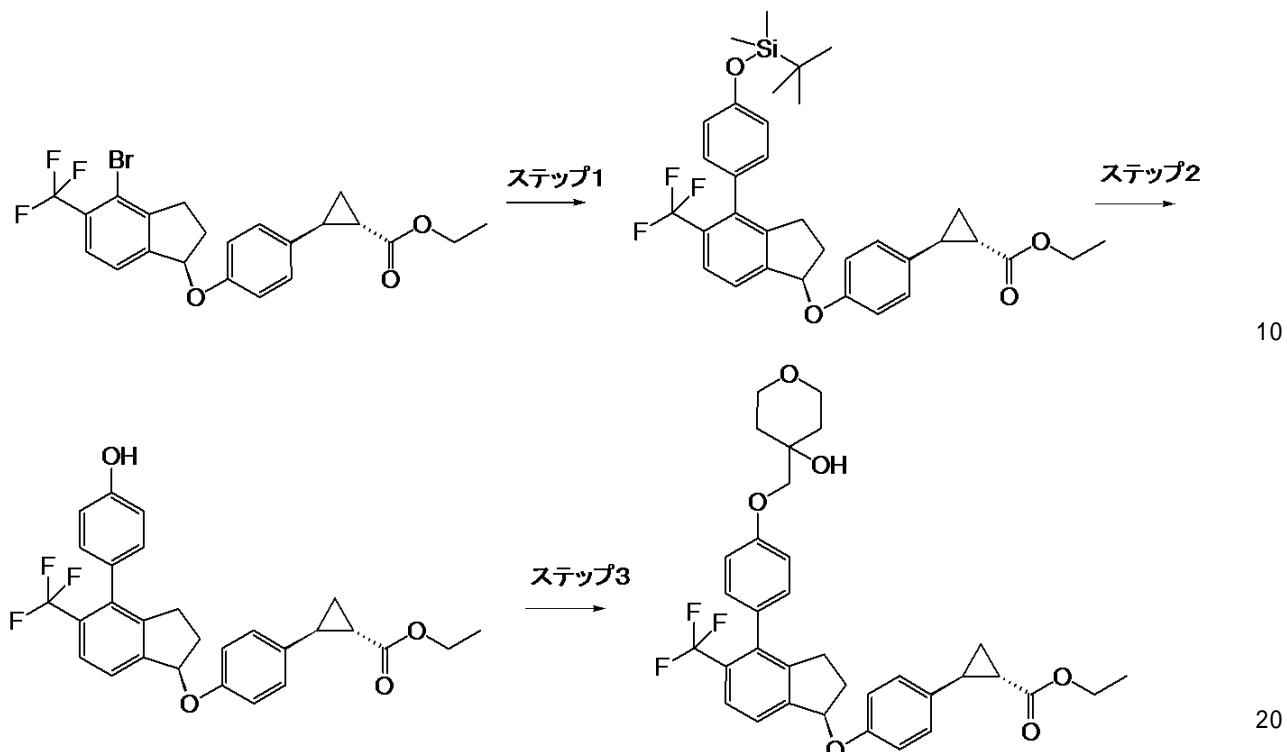
標題化合物を、中間体11の調製について記載した手順と類似の手順に従って、中間体4(242mg)および中間体109(300mg)から調製する(収量290mg)。LC(LC方法2) : $t_R = 0.90$ 分；質量スペクトル(EI⁺) : m/z = 469/471 [M+H]⁺。

【0207】

中間体111

(1S,2S)-2-(4-((R)-4-[(4-ヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-4-イルメトキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

【化71】



【0208】

ステップ1：(1S, 2S)-2-[4-[(R)-4-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

(1S, 2S)-2-[4-[(R)-4-ブロモ-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(200 mg, 0.43 mmol)、4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)フェニルボロン酸(118 mg, 0.47 mmol)、炭酸カリウム(176 mg, 1.28 mmol)、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール(47 mg, 0.21 mmol)、トリシクロヘキシリホスフィン(10 mg, 0.03 mmol)およびPd₂(dba)₃(16 mg, 0.02 mmol)を、封止管中、ジオキサン(1.7 mL)および水(0.6 mL)の混合物に懸濁させ、110 °Cで4時間加熱する。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機相を乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(溶出剤：シクロヘキサン中0~30%EtOAc)、標題化合物を得る(収量90 mg)。

LC(LC方法4)：t_R=9.94分；質量スペクトル(ES+)：m/z=597 [M+H]⁺。

【0209】

ステップ2：((1S, 2S)-2-{4-[(R)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-フェニル}-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

【0210】

(1S, 2S)-2-(4-[(R)-4-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(90 mg, 0.15 mmol)を乾燥テトラヒドロフラン(4.5 mL)に懸濁させ、フッ化テトラブチルアンモニウム(テトラヒドロフラン中1M、0.3 mL、0.3 mmol)を添加する。混合物を2時間攪拌し、次に飽和塩化アンモニウム溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機相を乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(溶

10

20

30

40

50

出剤：シクロヘキサン中 0 ~ 20% EtOAc)、不純生成物を得、それを次のステップで直接使用する。

〔 0 2 1 1 〕

ステップ3 : (1 S , 2 S) - 2 - (4 - { (R) - 4 - [4 - (4 - ヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - 5 - トリフルオロメチル - インダン - 1 - イルオキシ } - フェニル) - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

((1S,2S)-2-[4-[(R)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(ステップ2の粗製生成物)、1,6-ジオキサ-スピロ[2.5]オクタン(米国特許出願公開第2012/46304号、44mg)および炭酸セシウム(198mg)を、乾燥N,N-ジメチルホルムアミドに懸濁させ、100℃で3時間加熱する。混合物を水で希釈し、0.2MのHCl溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出する。混合有機抽出物を真空下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン中0~30%EtOAc)、標題化合物を得る(収量5.0mg)。

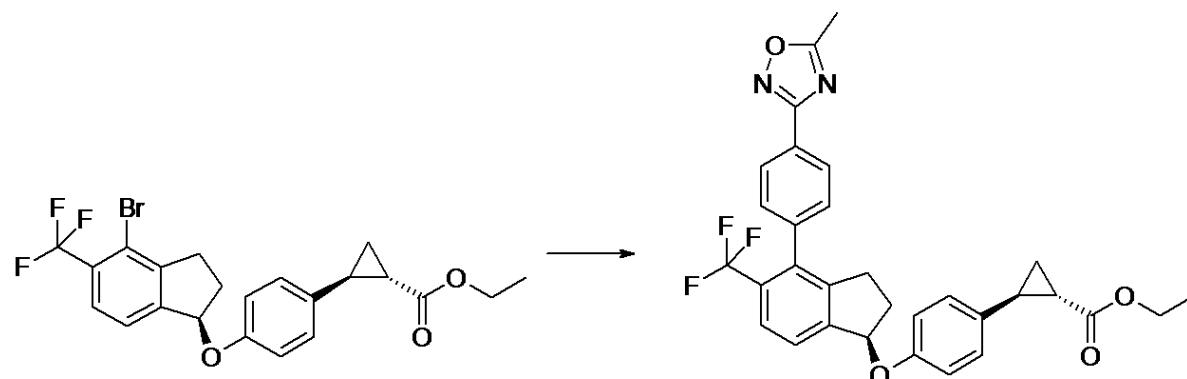
L C (L C 方法 11) : $t_R = 4.52$ 分 ; 質量スペクトル (E S +) : $m/z = 597$ [M+H]⁺。

〔 0 2 1 2 〕

中間体 1 1 2

(1 S , 2 S) - 2 - (4 - { (R) - 4 - [4 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 5 - トリフルオロメチル - インダン - 1 - イルオキシ } - フェニル) - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

【化 7.2】



中間体 110 (90 mg, 0.19 mmol) を、中間体 111 のステップ 1 について記載した条件と類似の条件で、5-メチル-3-[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)-フェニル]-[1,2,4]オキサジアゾール (71 mg, 0.25 mmol) で処理して、標題化合物を得る (50 mg)

L C (L C 方法 2) : $t_R = 0.86$ 分 ; 質量スペクトル (E S +) : $m/z = 549 [M + H]^+$ 。

[0 2 1 3]

例の合成

方法 A：

エステル中間体を、テトラヒドロフラン(5 mL)およびメタノール(5 mL)の混合物に溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液(1 M、1~3当量)を添加する。混合物を終夜攪拌し、次に真空下で濃縮し、1 M 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出する。有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、溶媒を除去する。必要に応じて、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン中0~50%酢酸エチルまたはジクロロメタン中0~10%メタノール)、標題化合物を得る。

方法 B：

エステル中間体をメタノールまたはエタノール(5 mL)に溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液(1 M、1~5当量)を添加する。混合物を終夜攪拌し、次に真空下で濃縮し、1 M塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出する。有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、溶媒を除去する。必要に応じて、残渣をフラッショクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン中0~50%酢酸エチルまたはジクロロメタン中0~10%メタノール)、標題化合物を得る。

【0214】

方法C:

エステル中間体を、テトラヒドロフラン(5 mL)およびメタノール(5 mL)および水(5 mL)の混合物に溶解させ、水酸化リチウムー水和物(1~3当量)を添加する。混合物を終夜攪拌し、次に真空下で濃縮し、1 M塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出する。有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、溶媒を除去する。必要に応じて、残渣をフラッショクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン中0~50%酢酸エチルまたはジクロロメタン中0~10%メタノール)、標題化合物を得る。

10

方法D:

エステル中間体を、エタノール(5 mL)および水(1 mL)の混合物に溶解させ、水酸化リチウムー水和物(1~3当量)を添加する。混合物を終夜攪拌し、次に真空下で濃縮し、クエン酸水溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出する。有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、溶媒を除去する。必要に応じて、残渣をフラッショクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン中0~50%酢酸エチルまたはジクロロメタン中0~10%メタノール)、標題化合物を得る。

20

方法E:

テトラヒドロフランおよび水(4:1)の混合物中、エステル中間体を水酸化リチウムー水和物(5当量)で処理する。2時間後、揮発物を真空中で蒸発させ、残渣をCH₂C_l₂とHCl水溶液(1 M)に分け、有機相を収集し、濃縮し、Porapak R x n RPカートリッジで精製し、水とアセトニトリル勾配で溶出して、標題化合物を得る。

【0215】

方法F:

エステル中間体を*PrOH*(7 mL)に溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液(1 M、2 mL)を添加する。混合物を終夜攪拌し、飽和クエン酸水溶液で酸性にし、Et₂Oで抽出する。有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ、溶媒を除去する。必要に応じて、残渣をフラッショクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン中0~50%酢酸エチルまたはジクロロメタン中0~20%メタノール)、標題化合物を得る。

30

方法G:

ジオキサン(5 mL)中エステル中間体を、水(0.2 mL)中水酸化リチウムー水和物(3当量)で処理する。20時間後、過剰のHCl(1 M)を0で添加し、混合物をジエチルエーテルで抽出する。溶媒を有機抽出物から除去し、適宜残渣をクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得る。

方法H:

エステル中間体をテトラヒドロフラン(2 mL)に懸濁させ、水酸化ナトリウム水溶液(2.7当量)で室温において終夜処理する。追加の水酸化ナトリウム溶液(2.7当量)を添加し、溶液を40で2時間攪拌する。溶液を1 M塩酸で酸性にし、蒸発させ、逆相クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得る。

40

【0216】

方法I:

エステル中間体を、テトラヒドロフランおよびメタノール(2 mL、1:1)の混合物に懸濁させ、水酸化リチウム水溶液(2.5 mmol)で室温において終夜処理する。溶液を4 M塩酸で酸性にし、蒸発させ、逆相クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得る。

方法J:

50

エステル中間体を、ジオキサン（1 mL）およびメタノール（1 mL）の混合物に溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液（1 M、12当量）を添加する。混合物を終夜攪拌し、次に真空下で濃縮し、クエン酸で酸性にし、ジクロロメタンで抽出する。有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、溶媒を除去する。残渣をフラッショクロマトグラフィーによって精製し（シクロヘキサン中0～30%酢酸エチル）、その後逆相クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得る。

【0217】

以下の表の例を、前述の方法A、B、C、D、E、F、G、H、IまたはJに従って、対応するエステル中間体から調製する。

【表 2 4 - 1】

例	構造	名称	エステル中間体	方法	収量	分析
1		2-[4-((R)-4-ブロモ-1-オキシ)-2-メトキシフェニル]-trans-シクロプロパンカルボン酸	14 (127 mg)	A	60 mg	LC (LC方法4) : $t_R = 6$ 分; 質量スペクトル (ES-) : $m/z = 389 [M-H]^-$ 。
2		2-[4-((R)-4-トリフルオロメチル-1-イソダン-1-イルオキシ)-2-メトキシフェニル]-trans-シクロプロパンカルボン酸	15 (40 mg)	A	24 mg	LC (LC方法4) : $t_R = 7$ 分; 質量スペクトル (ES-) : $m/z = 361 [M-H]^-$ 。
3		2-[4-((R)-5-トリフルオロメチル-1-イソダン-1-イルオキシ)-2-メトキシフェニル]-trans-シクロプロパンカルボン酸	16 (124 mg)	A	64 mg	LC (LC方法4) : $t_R = 6$ 分; 質量スペクトル (ES-) : $m/z = 361 [M-H]^-$ 。

表9:

【表 2 4 - 2】

4		2-[4-((R)-4-トリフルオロロメトキシ-1-イソオキシ)-フェニル]-trans-シクロプロパンカルボン酸	17 (55 mg)	B	45 mg	LC (LC方法4) : $t_R=7$ 分; 質量スペクトル (ES-) : $m/z = 377 [M-H]^-$ 。
5		2-[4-((R)-4-トリフルオロロメチル-1-イソオキシ)-2-フルオロロフェニル]-trans-シクロプロパンカルボン酸	18 (31 mg)	B	22 mg	LC (LC方法4) : $t_R=7$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z = 381 [M+H]^+$ 。
6		2-[4-((R)-4-トリフルオロロメトキシ-1-イソオキシ)-2-フルオロロフェニル]-trans-シクロプロパンカルボン酸	19 (50 mg)	C	48 mg	LC (LC方法4) : $t_R=6$ 分; 質量スペクトル (ES-) : $m/z = 395 [M-H]^-$ 。
7		2-[4-((R)-4-トリフルオロロメチル-1-イソオキシ)-2-メトキシフェニル]-trans-シクロプロパンカルボン酸	20 (50 mg)	D	37 mg	LC (LC方法4) : $t_R=7$ 分; 質量スペクトル (ES-) : $m/z = 391 [M-H]^-$ 。

10

20

30

40

【表 2 4 - 3】

8		2-[4-((R)-4-トリフルオロロメトキシ)-1-イールオキシ]-2-メトキシクロプロパンカルボン酸 カルボン酸	21 (50 mg)	D	43 mg	LC (LC方法4) : $t_R = 7$.33分; 質量スペクトル (ES-) : $m/z = 407 [M-H]^-$ 。
9		(1R, 2R)-2-[4-((R)-4-トリフルオロメチル)-1-イールオキシ]-1-フェニル-2-ヒドロプロパンカルボン酸	22 (166 mg)	D	143 mg	LC (LC方法4) : $t_R = 6$.63分; 質量スペクトル (ES-) : $m/z = 361 [M-H]^-$ 。キラルHPLCにより α .100%
10		(1S, 2S)-2-[4-((R)-4-トリフルオロメチル)-1-イールオキシ]-1-フェニル-2-ヒドロプロパンカルボン酸	23 (166 mg)	D	130 mg	LC (LC方法4) : $t_R = 6$.65分; 質量スペクトル (ES-) : $m/z = 361 [M-H]^-$ 。キラルHPLCにより α .100%

10

20

30

40

【表 24-4】

11		47 (308 mg)	C	166 mg	LC (LC方法4) : $t_R = 6$ 分; 質量スペクトル (ES-) : $m/z = 551$ [M-H] ⁻ 。キラルHPLCにより95%。
12		48 (960 mg)	C	280 mg	LC (LC方法4) : $t_R = 6$ 分; 質量スペクトル (ES-) : $m/z = 551$ [M-H] ⁻ 。キラルHPLCにより95%。
13		49 (24 mg)	D	22 mg	LC (LC方法4) : $t_R = 6$ 分; 質量スペクトル (ES-) : $m/z = 551$ [M-H] ⁻ 。

10

20

30

40

【表 2 4 - 5】

14	<p>(1S, 2S)-2-[4-[(R)-7-フルオロ-4-[(2-メタノスルホニル)-2-メチル-フルオロボキシ]-2, 6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルオキシ]-フエニル)-シクロプロパンカルボン酸</p>	<p>50 (96 mg) C 81 mg</p> <p>LC (LC方法4) : $t_R = 7$ 分; 質量スペクトル (ES⁻) : m/z = 565 [M-H]⁻。</p>
15	<p>(1S, 2S)-2-[4-[(R)-7-フルオロ-4-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-フルオロボキシ)-2-メチル-フルオロビュロカルバモイル]-2, 6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルオキシ]-フエニル)-シクロプロパンカルボン酸</p>	<p>51 (35 mg) D 25 mg</p> <p>LC (LC方法4) : $t_R = 6$ 分; 質量スペクトル (ES⁺) : m/z = 532 [M+H]⁺。</p>
16	<p>(1S, 2S)-2-[4-[(R)-7-フルオロ-4-[(1-イソダント-1-イルオキシ)-2-フルオロ-2-メチル-1-イソダント-1-イル]オキシ]-2-フルオロ-2-メチル-1-イソダント-1-イル]オキシ]-シクロプロパンカルボン酸</p>	<p>52 (45 mg) B 27 mg</p> <p>LC (LC方法4) : $t_R = 6$ 分; 質量スペクトル (ES⁺) : m/z = 311 [M+H]⁺。</p>

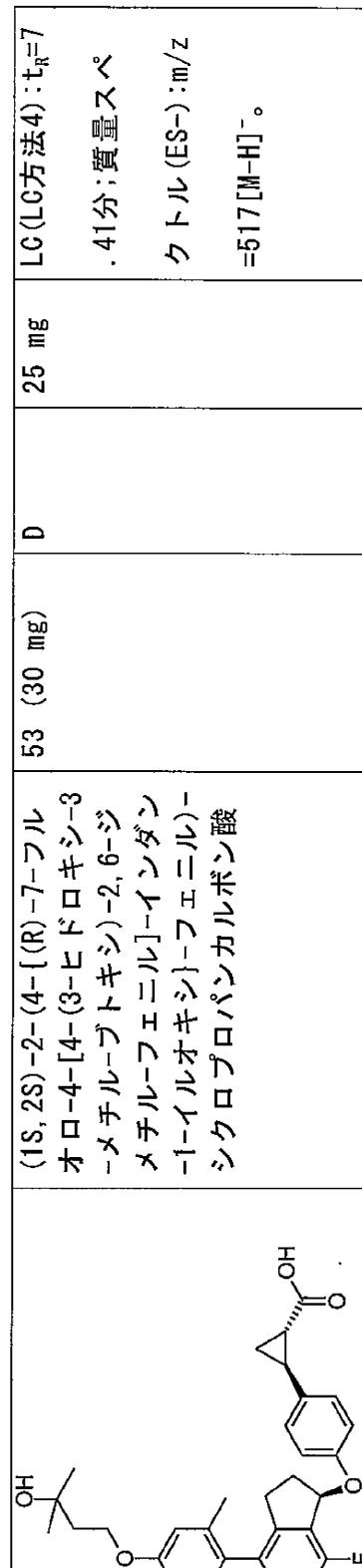
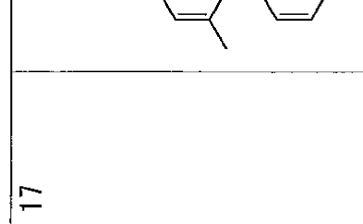
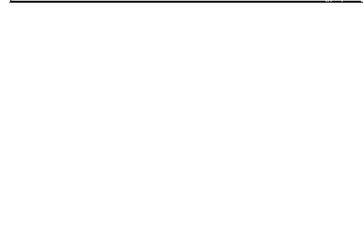
10

20

30

40

【表 2 4 - 6】

17		(1S, 2S)-2-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-2, 6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルオキシ]-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸	53 (30 mg)	D	25 mg	LC (LC方法4) : $t_R=7$ 分; 質量スペクトル (ES-) : $m/z=517 [M-H]^-$ 。
18		(1S, 2S)-2-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(1-メタノスルホニル-2, 6-ジメチル-ブロピルメトキシ)-2, 6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルオキシ]-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸	54 (80 mg)	C	71 mg	LC (LC方法4) : $t_R=7$ 分; 質量スペクトル (ES-) : $m/z=563 [M-H]^-$ 。
19		(1S, 2S)-2-[(R)-4-(2, 6-ジメチル-4-メチルカルバモイル-フェニル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸	55 (40 mg)	D	25 mg	LC (LC方法4) : $t_R=6$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z=474 [M+H]^+$ 。

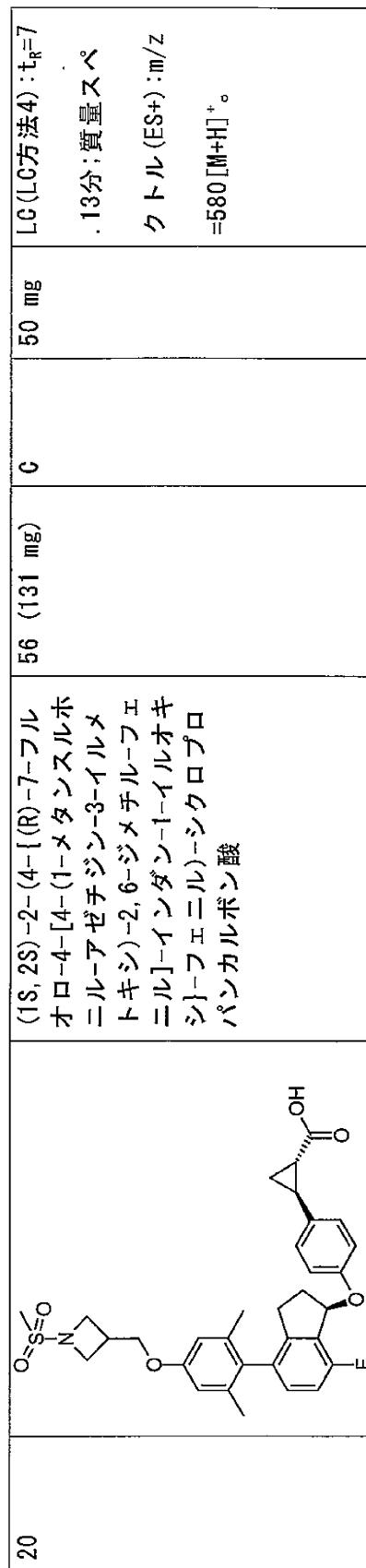
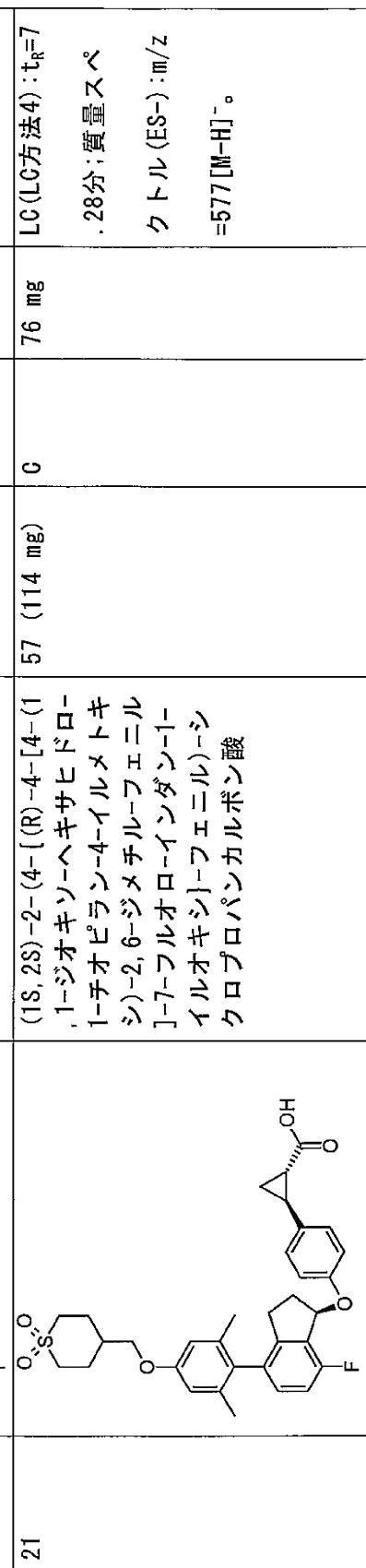
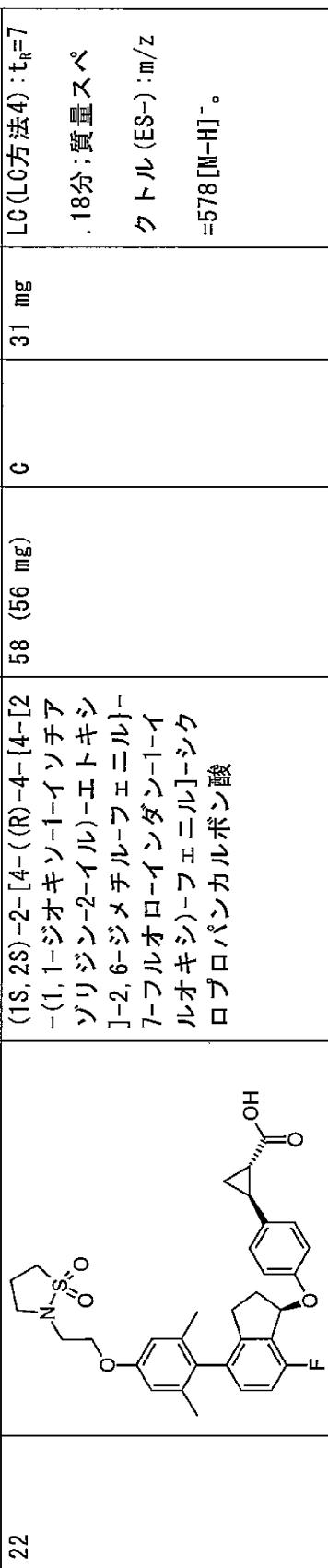
10

20

30

40

【表 2 4 - 7】

20		(1S, 2S)-2-[(4-[(R)-7-フルオロ-4-[(1-メタノスルホニル)-アゼチジン-3-イルメトキシ]-2,6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ]-フェニル)-シクロロプロパンカルボン酸	56 (131 mg)	C	50 mg	LC (LC方法4) : $t_R = 7$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z = 580 [M+H]^+$ 。
21		(1S, 2S)-2-[(4-[(R)-4-[(1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオビラン-4-イルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-7-フルオロ-4-イルメトキシ]-2-エニル)-シクロロパンカルボン酸	57 (114 mg)	C	76 mg	LC (LC方法4) : $t_R = 7$ 分; 質量スペクトル (ES-) : $m/z = 577 [M-H]^-$ 。
22		(1S, 2S)-2-[(4-[(R)-4-[(1-ジオキソ-1-イソチアソリジン-2-イル)-エトキシ]-2,6-ジメチルフェニル]-7-フルオロ-4-イルメトキシ]-2-エニル)-シクロロパンカルボン酸	58 (56 mg)	C	31 mg	LC (LC方法4) : $t_R = 7$ 分; 質量スペクトル (ES-) : $m/z = 578 [M-H]^-$ 。

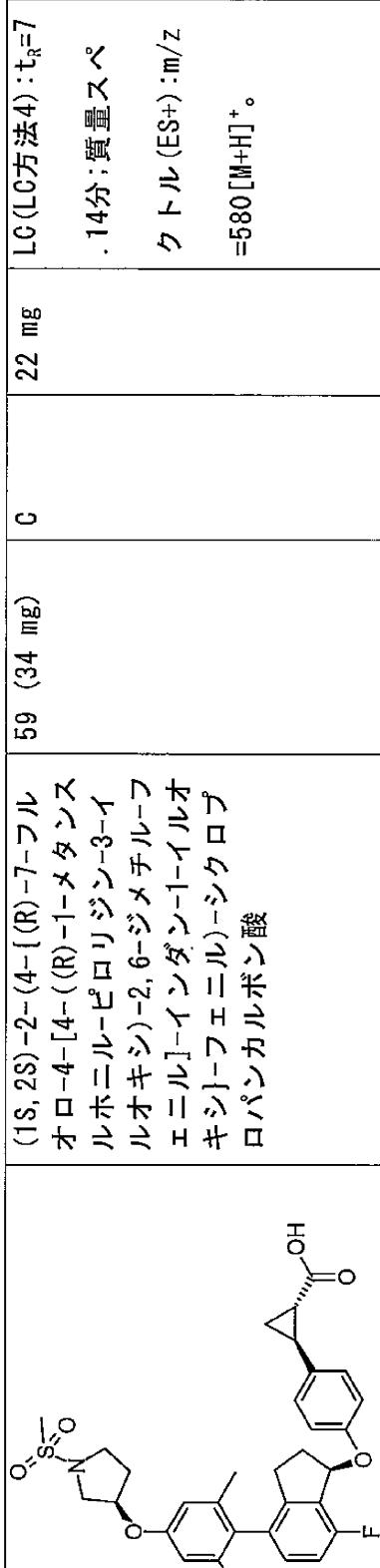
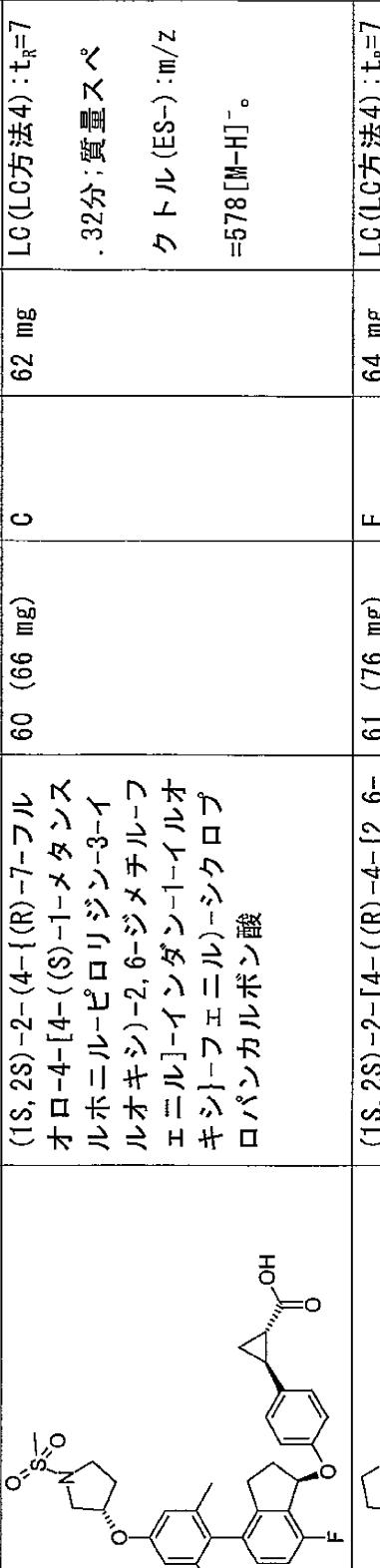
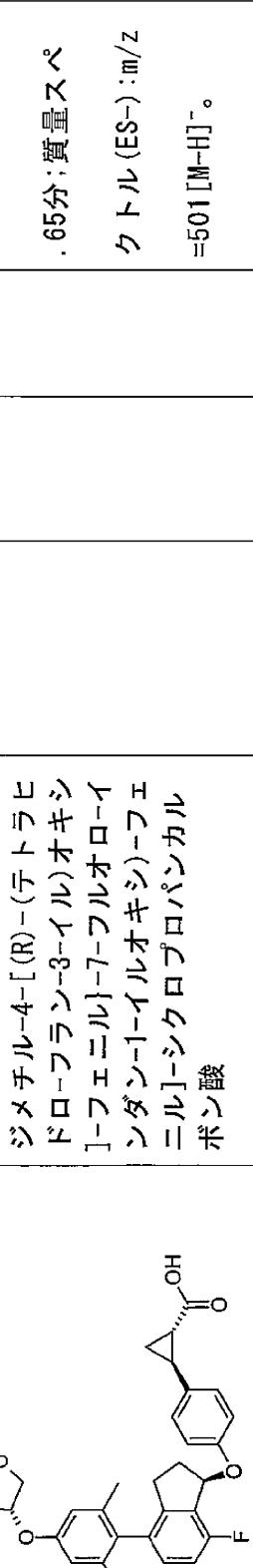
10

20

30

40

【表24-8】

23		(1S,2S)-2-[4-[(R)-7-フルオロ-4-[4-[(R)-1-メタノールホニル-ピロリジン-3-イルオキシ]-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルオキシ]-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸	59 (34 mg)	C	22 mg	LC (LC方法4): $t_R=7$ 分; 質量スペクトル (ES+): $m/z=580$ [$M+H]^+$ 。
24		(1S,2S)-2-[4-[(S)-7-フルオロ-4-[4-[(S)-1-メタノールホニル-ピロリジン-3-イルオキシ]-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルオキシ]-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸	60 (66 mg)	C	62 mg	LC (LC方法4): $t_R=7$ 分; 質量スペクトル (ES-): $m/z=578$ [$M-H]^-$ 。
25		(1S,2S)-2-[4-[(R)-4-[2,6-ジメチル-4-[(R)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-7-フルオロロ-1-インダン-1-イルオキシ]-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸	61 (76 mg)	E	64 mg	LC (LC方法4): $t_R=7$ 分; 質量スペクトル (ES-): $m/z=501$ [$M-H]^-$ 。

【表 2 4 - 9】

26		(1S,2S)-2-(4-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-1-イソオキシ]-1-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸	62 (90 mg)	C	81 mg	LC (LC方法4) : $t_R = 7$ 分; 質量スペクトル (ES-) : m/z = 503 [M-H] ⁻ 。
27		(1S,2S)-2-(4-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-1-イソオキシ]-1-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸	63 (130 mg)	C	91 mg	LC (LC方法4) : $t_R = 7$ 分; 質量スペクトル (ES+) : m/z = 487 [M-OH] ⁺ 。
28		(1S,2S)-2-(4-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(3-メタノスルホキド-2-メチル-1-オキシ-1-フェニル)-2,6-ジメチルフェニル]-1-イソオキシ]-1-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸	64 (71 mg)	F	25 mg	LC (LC方法4) : $t_R = 7$ 分; 質量スペクトル (ES-) : m/z = 565 [M-H] ⁻ 。

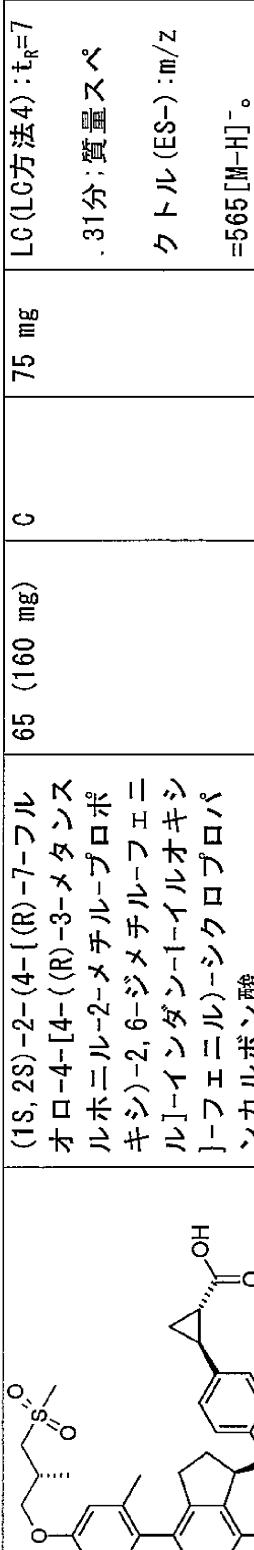
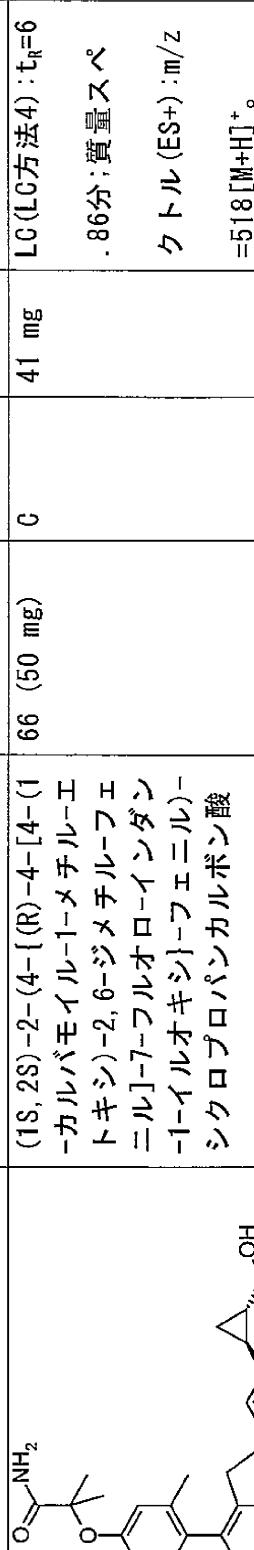
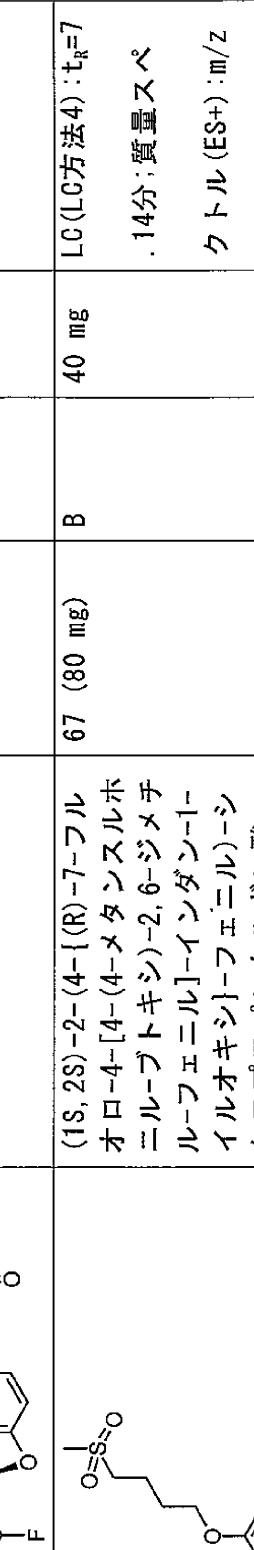
10

20

30

40

【表 24-10】

29		(1S,2S)-2-(4-[(R)-7-フルオロ-4-[4-((R)-3-メタノールホニル-2-メチル-ブロボキシ)-2,6-ジメチル-フルエニル]-インダン-1-イルオキシ-1-フェニル)-シクロプロロパンカルボン酸	65 (160 mg)	C	75 mg	LC (LC方法4) : $t_R = 7$ 分; 質量スペクトル (ES-) : $m/z = 565 [M-H]^-$ 。
30		(1S,2S)-2-(4-[(R)-4-(1-カルバモイル-1-メチル-エトキシ)-2,6-ジメチル-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸	66 (50 mg)	C	41 mg	LC (LC方法4) : $t_R = 6$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z = 518 [M+H]^+$ 。
31		(1S,2S)-2-(4-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(4-メタノールホニル-ブロボキシ)-2,6-ジメチル-フルエニル]-インダン-1-イルオキシ]-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸	67 (80 mg)	B	40 mg	LC (LC方法4) : $t_R = 7$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z = 567 [M+H]^+$ 。

【表 2 4 - 1 1】

32		(1S, 2S)-2-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-1-イソダン-1-イルオキシ]-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸	68 (65 mg)	C	26 mg	LC(LC方法4): $t_R=7$ 分; 質量スペクトル (ES+): $m/z=567$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
33		2-[4-[(R)-4-(2,6-ジメチル-フェニル)-7-フルオロ-1-イソダン-1-イルオキシ]-2,6-ジメチル-シクロプロパンカルボン酸	69 (80 mg)	D	25 mg	LC(LC方法4): $t_R=7$ 分; 質量スペクトル (ES-): $m/z=415$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。
34		(1S, 2S)-2-[(R)-5-シアノ-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-イソダン-1-イルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-1-シクロプロパンカルボン酸	72 (45 mg)	F	30 mg	LC(LC方法4): $t_R=7$ 分; 質量スペクトル (ES-): $m/z=524$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

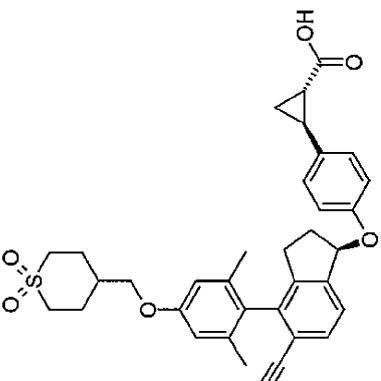
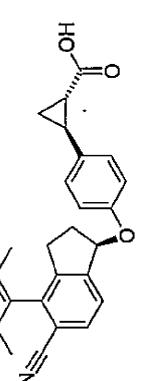
10

20

30

40

【表 2 4 - 1 2】

35	 <p>1S,2S)-2-(4-[(R)-5-シアノ-4-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-チオピラノ-4-イミトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-1-インダン-1-イルオキシ]-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸</p>	<p>73 (95 mg) F 19 mg LC (LC方法4) : $t_R=6.82$分; 質量スペクトル (ES⁻) : $m/z=584 [M-H]^-$。</p>
36	 <p>(1S,2S)-2-(4-[(R)-5-シアノ-4-[4-(3-メタノスルホニル-プロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-1-インダン-1-イルオキシ]-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸</p>	<p>74 (45 mg) F 2 mg LC (LC方法9) : $t_R=5.00$分; 質量スペクトル (ES⁺) : $m/z=560 [M+H]^+$; 254 nm [において 純度約90%]</p>

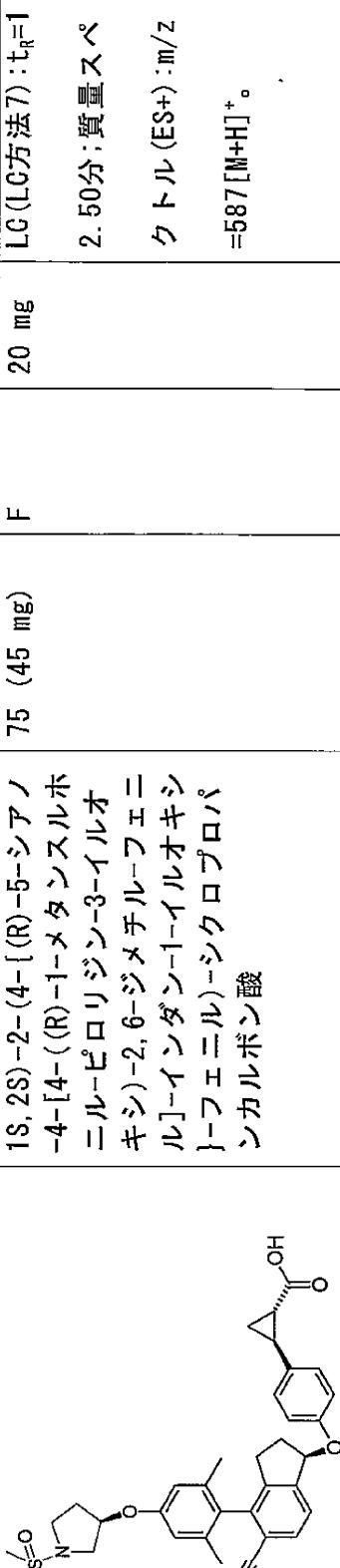
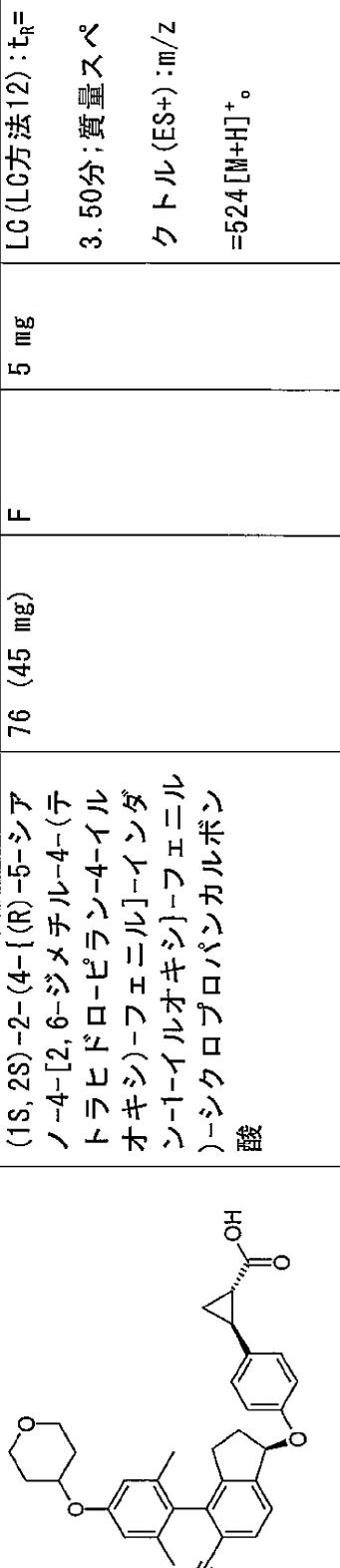
10

20

30

40

【表 2 4 - 1 3】

37	 <p>1S,2S)-2-(4-[(R)-5-シアノ-4-[4-((R)-1-メタンスルホニル-ビロリジン-3-イルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-1-イルオキシ-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸</p>	75 (45 mg) F 20 mg	LC (LC方法7) : $t_R = 1$ 2.50分; 質量スペクトル (ES+) : m/z = 587 [M+H] ⁺ 。
38	 <p>(1S,2S)-2-(4-[(R)-5-シアノ-4-[2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-2-フェニル]-1-イルオキシ-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸</p>	76 (45 mg) F 5 mg	LC (LC方法12) : $t_R = 3$.50分; 質量スペクトル (ES+) : m/z = 524 [M+H] ⁺ 。

10

20

30

40

【表 24-14】

39		(1S,2S)-2-{4-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラノ-4-イルメトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-1-インダン-1-イルオキシ]-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸	85 (165 mg)	C	50 mg	LC (LC方法11) : $t_R = 3.93$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z = 577 [M-0H]^+$ 。
40		(1S,2S)-2-{4-[(R)-7-フルオロ-4-(1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-1-インダン-1-イルオキシ]-フェニル}-シクロプロパンカルボン酸	86 (74 mg)	C	17 mg	LC (LC方法11) : $t_R = 4.11$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z = 443 [M+H]^+$ 。
41		(1S,2S)-2-{4-[(R)-7-フルオロ-4-[4-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-オキソ-5-メチル-3-イル)-2,6-ジメチル-フェニル]-1-インダン-1-イルオキシ]-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸	87 (300 mg)	G	14 mg	LC (LC方法10) : $t_R = 6.87$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z = 570 [M+H]^+$ 。

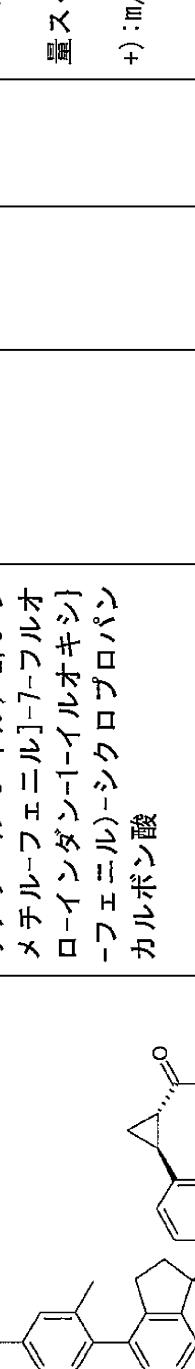
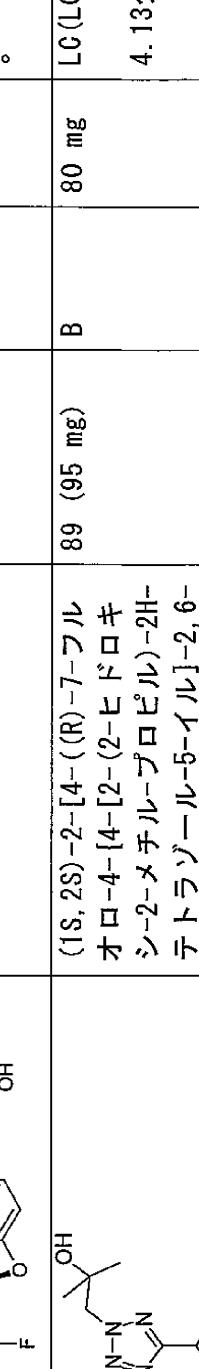
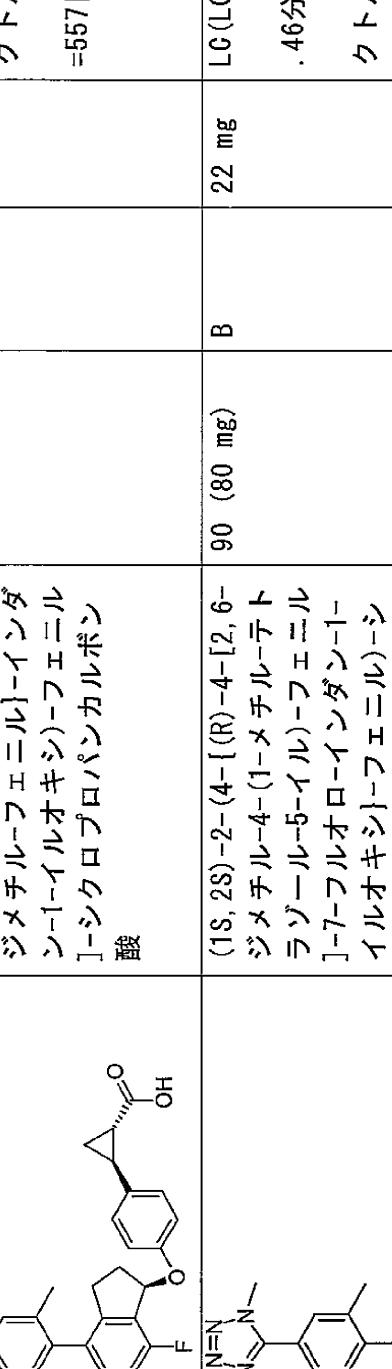
10

20

30

40

【表 2 4 - 1 5】

42		(1S,2S)-2-[(4-[(R)-4-[(4-[(1,2,4-trimethylbutyl)aziridin-1-yl]methyl)aziridin-1-yl]methyl)aziridin-1-yl]methyl]phenyl]cyclopentane-1-carboxylic acid	88 (130 mg)	6	7 mg	LC (LC方法11) : $t_R = 3.84/3.89$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z=512 [M+H]^+$ 。
43		(1S,2S)-2-[(4-[(R)-4-[(4-[(1,2,4-trimethylbutyl)aziridin-1-yl]methyl)aziridin-1-yl]methyl)aziridin-1-yl]methyl]phenyl]cyclopentane-1-carboxylic acid	89 (95 mg)	B	80 mg	LC (LC方法11) : $t_R = 4.13$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z=557 [M+H]^+$ 。
44		(1S,2S)-2-[(4-[(R)-4-[(4-[(1,2,4-trimethylbutyl)aziridin-1-yl]methyl)aziridin-1-yl]methyl)aziridin-1-yl]methyl]phenyl]cyclopentane-1-carboxylic acid	90 (80 mg)	B	22 mg	LC (LC方法9) : $t_R = 4.46$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z=499 [M+H]^+$ 。

【表 2 4 - 1 6】

【表 24-17】

48		(1S,2S)-2-(4-((1R)-7-フルオロ-4-(キノリン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸	94 (21.5 mg) I g	14.0 m LC(LC方法14): $t_R =$ 0.56分; 質量スペクトル(ES ⁺): $m/z = 440 [M+H]^+$ 。
49		(1S,2S)-2-(4-((1S)-5-フルオロ-4-(イソキノリン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸	95 (9.7 mg) I g	8.5 mg LC(LC方法14): $t_R =$ 0.55分; 質量スペクトル(ES ⁺): $m/z = 440 [M+H]^+$ 。
50		(1S,2S)-2-(4-((1S)-4-フルオロ-4-(キノリン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸	96 (4.5 mg) I g	4.0 mg LC(LC方法14): $t_R =$ 0.56分; 質量スペクトル(ES ⁺): $m/z = 440 [M+H]^+$ 。

【表 24-18】

51		(1S,2S)-2-((1R)-7-フルオロ-4-(3-メトキシピリジン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシン)フェニル)シクロプロパンカルボン酸	97 (12.9 mg)	1	5.0 mg	LC (LC方法13) : $t_R = 0.73$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z = 420$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
52		(1S,2S)-2-((1R)-7-フルオロ-4-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシン)フェニル)シクロプロパンカルボン酸	98 (16.0 mg)	1	11.3 mg	LC (LC方法13) : $t_R = 1.02$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z = 458$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
53		(1S,2S)-2-((1R)-7-フルオロ-4-(1-メチル-1H-インドール-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシン)フェニル)シクロプロパンカルボン酸	99 (6.7 mg)	1	3.9 mg	LC (LC方法13) : $t_R = 1.07$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z = 442$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

20

30

40

【表 2 4 - 1 9】

【表 2 4 - 2 0】

【表 24-21】

60		(1S,2S)-2-((1R)-7-フルオロ-4-(1-メチル-1H-インドール-7-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インテン-1-イルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸	106 (28.6 mg) I g	21.4 m LC(LC方法13): $t_R =$ 1.07分; 質量スペクトル(ES+): $m/z = 442 [M+H]^+$ 。
61		(1S,2S)-2-((1R)-7-フルオロ-4-(2-(オキサゾール-4-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インテン-1-イルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸	107 (22.9 mg) I g	13.8 m LC(LC方法13): $t_R =$ 1.01分; 質量スペクトル(ES+): $m/z = 456 [M+H]^+$ 。
62		(1S,2S)-2-((1R)-7-フルオロ-4-(2-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インテン-1-イルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸	108 (20.4 mg) I g	16.5 m LC(LC方法13): $t_R =$ 1.15分; 質量スペクトル(ES+): $m/z = 456 [M+H]^+$ 。

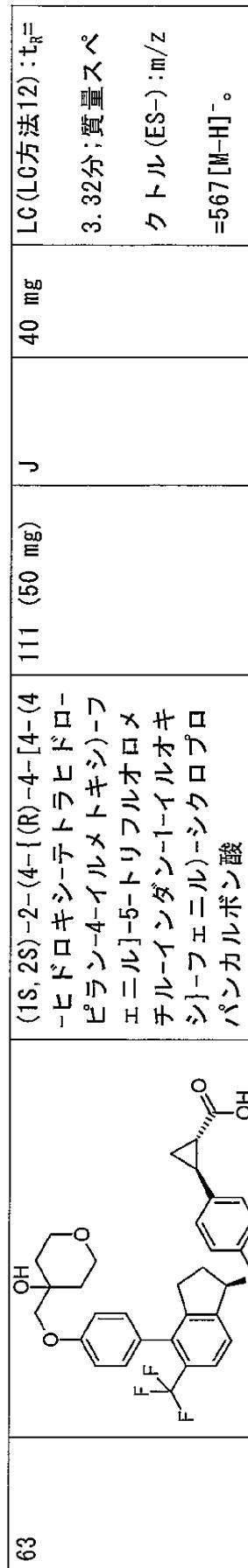
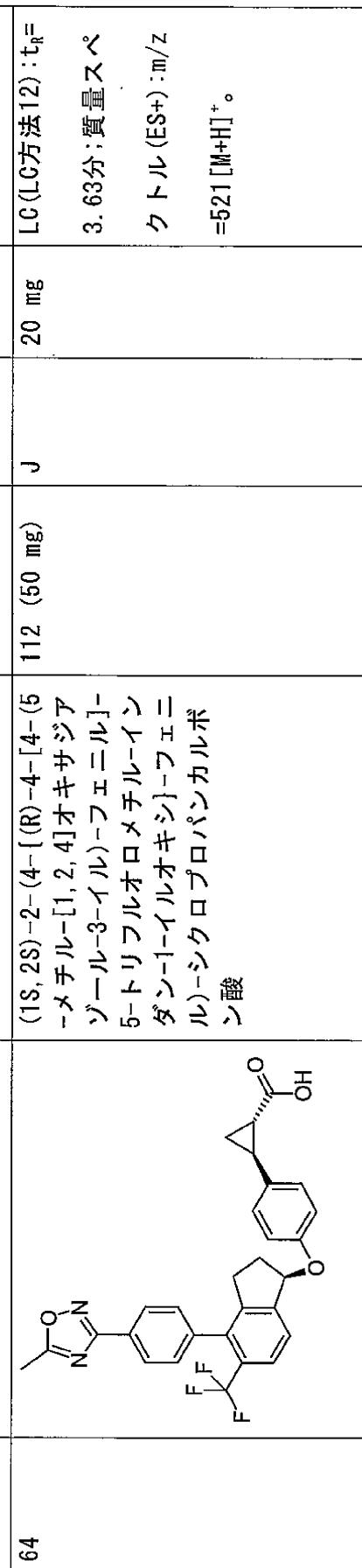
10

20

30

40

【表 24-22】

63	 <p>(1S,2S)-2-[4-[(R)-4-[4-[(4-ヒドロキシテトラヒドロピラノ-4-イルメトキシ)-フエニル]-5-トリフルオロメチル-1-イルオキシ]-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸</p>	111 (50 mg)	J	40 mg	LC (LC方法12) : $t_R =$ 3.32分; 質量スペクトル (ES-) : $m/z = 567 [M-H]^-$ 。
64	 <p>(1S,2S)-2-[4-[(R)-4-[4-[(4-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-1-イルオキシ]-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸</p>	112 (50 mg)	J	20 mg	LC (LC方法12) : $t_R =$ 3.63分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z = 521 [M+H]^+$ 。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D	307/20 (2006.01)	C 0 7 D 307/20
C 0 7 D	309/10 (2006.01)	C 0 7 D 309/10
C 0 7 D	231/56 (2006.01)	C 0 7 D 231/56 B
C 0 7 D	249/08 (2006.01)	C 0 7 D 249/08 5 2 3
C 0 7 D	257/04 (2006.01)	C 0 7 D 249/08 5 1 2
C 0 7 D	209/08 (2006.01)	C 0 7 D 257/04 E
C 0 7 D	271/06 (2006.01)	C 0 7 D 209/08
A 6 1 K	31/10 (2006.01)	C 0 7 D 271/06
A 6 1 K	31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/10
A 6 1 K	31/275 (2006.01)	A 6 1 K 31/192
A 6 1 K	31/382 (2006.01)	A 6 1 K 31/275
A 6 1 K	31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/382
A 6 1 K	31/351 (2006.01)	A 6 1 K 31/341
A 6 1 K	31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/351
A 6 1 K	31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/416
A 6 1 K	31/41 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196
A 6 1 K	31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/41
A 6 1 K	31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/404
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
		A 6 1 P 9/12
		A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100193493

弁理士 藤原 健史

(72)発明者 ハンブレヒト ディーター

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

(72)発明者 フラッティーニ サラ

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

(72)発明者 リンガード イアン

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

(72)発明者 ペーターズ シュテファン

ドイツ連邦共和国 55216 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
3 ベーリンガー イングルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテンツ内

審査官 小川 由美

- (56)参考文献 国際公開第2004/041266 (WO, A1)
国際公開第2005/051373 (WO, A1)
国際公開第2010/012650 (WO, A1)
国際公開第2012/011125 (WO, A1)
国際公開第2009/157418 (WO, A1)
国際公開第2007/033002 (WO, A1)
国際公開第2005/051890 (WO, A1)
国際公開第2012/046869 (WO, A1)
国際公開第2010/143733 (WO, A1)
国際公開第2005/087710 (WO, A1)
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007年, 17(6), 1584-1589
Chemical Biology & Drug Design, 2011年, 77(5), 361-372
Journal of Medicinal Chemistry, 2012年, 55(4), 1538-1552
Journal of Medicinal Chemistry, 2012年, 55(8), 3756-3776

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C, C07D, A61K
Caplus (STN)
REGISTRY (STN)