

(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 I

C O 7 C 62/10 (2006. 01)

C O 7 C 62/10 C S P

C O 7 C 317/18 (2006. 01)

C O 7 C 317/18

C O 7 C 317/20 (2006. 01)

C O 7 C 317/20

C O 7 C 255/54 (2006. 01)

C O 7 C 255/54

C O 7 D 335/02 (2006. 01)

C O 7 D 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)
 (86) (22) 出願日 平成25年5月27日 (2013. 5. 27)
 (65) 公表番号 特表2015-523339 (P2015-523339A)
 (43) 公表日 平成27年8月13日 (2015. 8. 13)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/060844
 (87) 国際公開番号 W02013/178575
 (87) 国際公開日 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 欧州特許庁 (EP)

(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
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

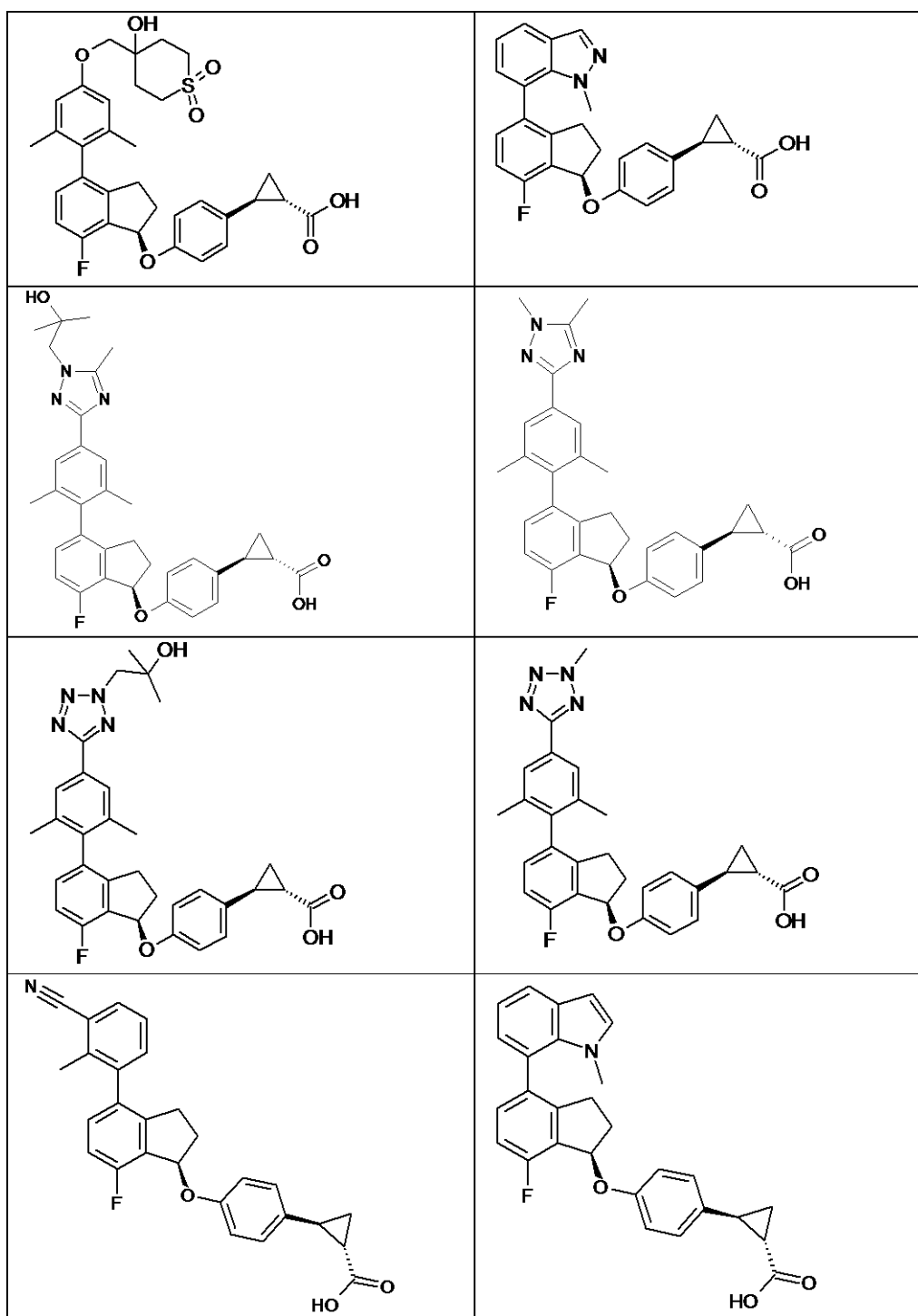
(54) 【発明の名称】 新しいインダニルオキシフェニルシクロプロパンカルボン酸

(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。



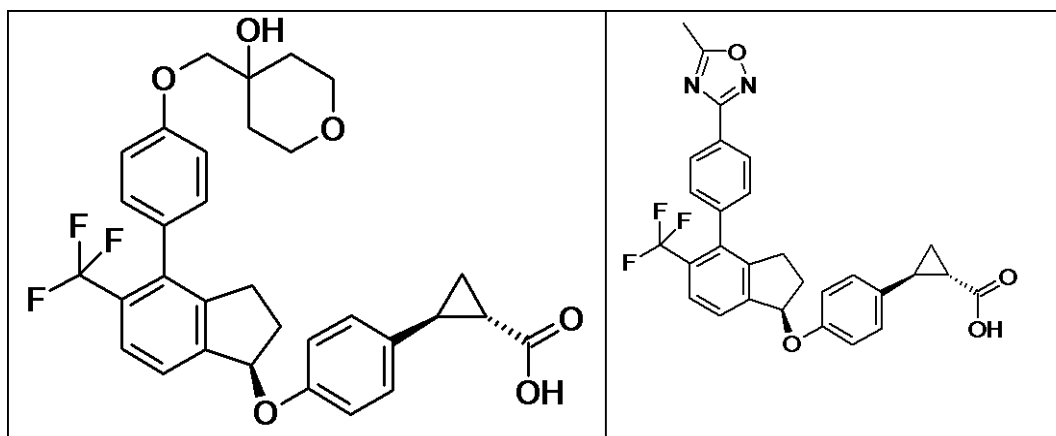


10

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 に記載の化合物と、

1 つまたは複数の追加の治療剤と、

を含む、医薬組成物。

【請求項 9】

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】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、G タンパク質共役受容体 4 0 (G P R 4 0 、遊離脂肪酸受容体 F F A R 1 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 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を予防し、かつ / または治療するためのこ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。

【背景技術】

【0002】

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（IDDM、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与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GPR40（FFAR、FFAR1、またはFFA1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）。GPR40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的大脑内に発現することが報告されている。一方、Gsタンパク質およびGiタンパク質の活性化は、cAMP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GPR40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Gq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。GPR40は、特に長鎖FFA、特にオレイン酸、ならびにPPAR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】

GPR40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GPR40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。

【 0 0 0 5 】

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関与して、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関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。

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。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 6 】

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。

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。

【 0 0 0 7 】

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

10

20

30

40

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 X I V a、X I V b および X V a、X V b 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。

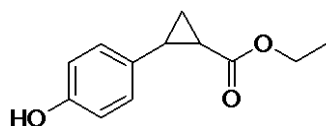
本発明のさらなる目的は、本明細書で先および以下に記載する説明、ならびに例によって当業者に明らかになる。

【 0 0 0 8 】

G P R 4 0 調節因子、例えば国際公開第 2 0 0 4 0 4 1 2 6 6 号（欧州特許第 1 5 5 9 4 2 2 号）、国際公開第 2 0 0 7 0 3 3 0 0 2 号および国際公開第 2 0 0 9 1 5 7 4 1 8 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。

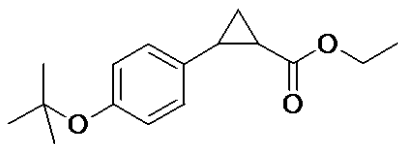
本発明による新規なホモキラル中間体に関して、ラセミ

【 化 1 】



の合成は、国際公開第 2 0 1 1 / 1 0 3 1 8 9 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 t e r t - 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 】



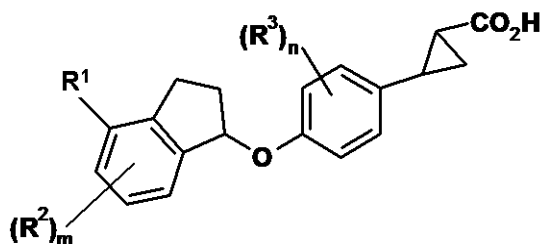
の化合物および密接な同族体（例えば、実験部分に記載されている中間体 4 a および中間体 5 a）は、新規である。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 9 】

第 1 の態様では、本発明は、式の化合物

【 化 3 】



I

【 0 0 1 0 】

（式中、

R¹ は、フェニル環、テトラゾリル環、

1 つの - N H - 、 - 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いてもよく、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、ただしヘテロ原子の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、

10

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)、

20

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-ビスシクロアルキル-、C₅₋₁₂-ビスシクロアルキル-C₁₋₆-アルキル-、C₅₋₆-シクロアルケニル、C₅₋₆-シクロアルケニル-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)

30

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-NR^M-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もよく、

【0013】

40

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】

50

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 -

(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、 - N
R^N - 、 - O - 、 - S - 、 - S(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)、

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、

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} - G1から選択され、

【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、C
₁₋₄ - 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} - 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、

【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} - 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、

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

10

20

30

40

50

れていてもよく、

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- $O-C_{2-4}$ -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。

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-G1 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】

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。

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】

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。

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】

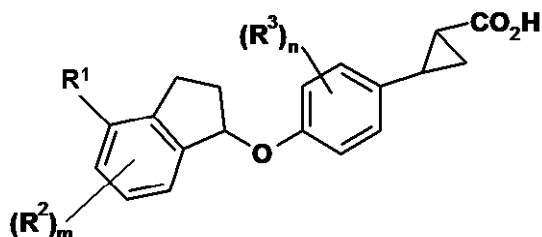
さらなる一態様では、本発明は、式Iの化合物の合成に有用な、以下のスキーム7で中間体XIVa、XIVbおよびXVa、XVbと識別される、新規なホモキラル中間体に関する。

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、

R^1 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いてもよく、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、ただしヘテロ原子の 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 CH_2 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-、 C_{1-8} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、 C_{5-12} -ピシクロアルキル-、 C_{5-12} -ピシクロアルキル- C_{1-6} -アルキル-、 C_{5-6} -シクロアルケニル、 C_{5-6} -シクロアルケニル- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-8} -アルキルオキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル-オキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキルオキシ、 C_{1-4} -アルキル-C(O)-、-NHR^N、HNR^M-C(O)-、 C_{1-4} -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 R^1 - G1 から選択され、

R^2 は、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、NC-、 H_2 N-C(O)-、 C_{1-4} -アルキル-NR^M-C(O)-、HO-C(O)-、 C_{1-4} -ア

10

20

30

40

50

ルキル - O - C (O) - 、 C_{1-4} - アルキルオキシ、および C_{1-4} - アルキル - S (O)₂ - からなる群 R^2 - 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 R^2 は、m が 2 または 3 である場合には同じでも異なっているいてもよく、

R^3 は、F、Cl、Br、I、NC - 、 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_{1-4} - アルキル - NH - 、 (C_{1-4} - アルキル)₂N - 、 C_{1-6} - アルキル - O - 、 C_{3-6} - シクロアルキル - 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 からなる群 R^3 - G 1 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、 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 - 、 - NHR^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 (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 - 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 - C_{1-4} - アルキル - 、 C_{1-4} - アルキル - オキシ、 C_{1-4} - アルキル - オキシ - C_{1-4} - アルキル - 、 C_{1-4} - アルキル - スルファニル、 C_{1-4} - 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) - 、 C_{1-4} - アルキル - NH - C (O) - 、 (C_{1-4} - アルキル)₂N - C (O) - もしくは C_{3-6} - 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)、

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、

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、Cl、Br、I、CN、- OH、 C_{1-4} - アルキル、 C_{3-6} - シクロアルキル - 、HO - C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルキル - O - C_{1-4} - アルキル、- NR^NH、 C_{1-4} - アルキル - NR^N - 、 C_{1-4} - アルキル - O - 、 C_{3-6} - シクロアルキル - O - 、 C_{1-4} - アルキル - O - C_{1-4} - 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 - 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、

R^{1c} は、F、Cl、Br、I、CN、-OH、 C_{1-3} -アルキル、HO- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-O-および C_{1-3} -アルキル-O- C_{1-3} -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原子で置換されていてもよく、

R^N 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）、 C_{1-4} -アルキル-O- C_{2-4} -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）、 C_{1-4} -アルキル-C(O)-、 C_{1-4} -アルキル-O-C(O)-および C_{1-4} -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、

10

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、

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- C_{2-4} -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）

20

〔2〕 R^1 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いてもよく、

30

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、Cl、Br、J、NC-、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -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_{1-3} -アルキル、 C_{5-10} -ビスシクロアルキル-、 C_{5-10} -ビスシクロアルキル- C_{1-4} -アルキル-、 C_{1-4} -アルキルオキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル-オキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキルオキシ、 C_{1-3} -アルキル-C(O)-、-NHR^N、HNR^M-C(O)-、 C_{1-4} -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} 基で置換されていてもよい）

40

からなる群 R^1 -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、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -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_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-NH-、(C_{1-4} -アルキル)₂N-、-NHR^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_{1-4} -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} -G2aから選択され、

50

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、
 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、Cl、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} - 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、
 R^{1c} が、F、Cl、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} - 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 - 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 - 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 ~ 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} - G 2 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、Cl、Br、I、 C_{1-3} - アルキル、 C_{3-6} - シクロアルキル、 $NC-$ 、 $H_2N-C(O)-$ 、 C_{1-3} - アルキル - $NR^M-C(O)-$ 、 $HO-C(O)-$ 、 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 - 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

10

20

30

40

50

も異なっているもよい、

前記〔１〕、〔２〕または〔３〕に記載の化合物またはその塩。

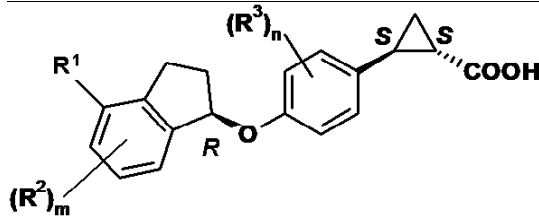
〔５〕 R^3 が、 F 、 Cl 、 Br 、 $NC-$ 、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル-、 C_{1-3} -アルキル- $NH-$ 、 $(C_{1-3}$ -アルキル) $_2N-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $O-$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル- $O-$ および C_{1-3} -アルキル- $S(O)_2$ からなる群 R^3 - $G2$ から選択され、

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、

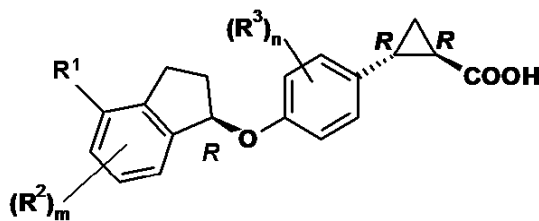
前記〔１〕、〔２〕、〔３〕または〔４〕に記載の化合物またはその塩。

〔６〕表１に開示の実施形態 $E2 \sim E44$ 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

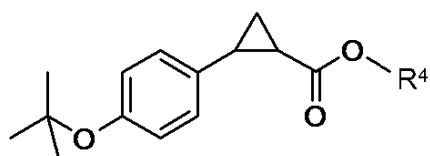
30

40

50

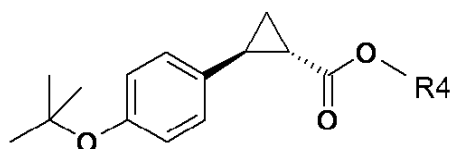
剤からなる群から選択される、前記〔13〕に記載の医薬組成物。

〔15〕式



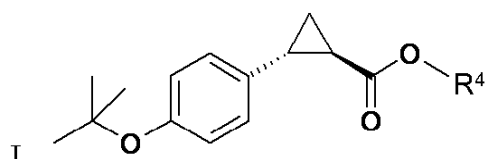
XIV

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



XIVa

もしくは

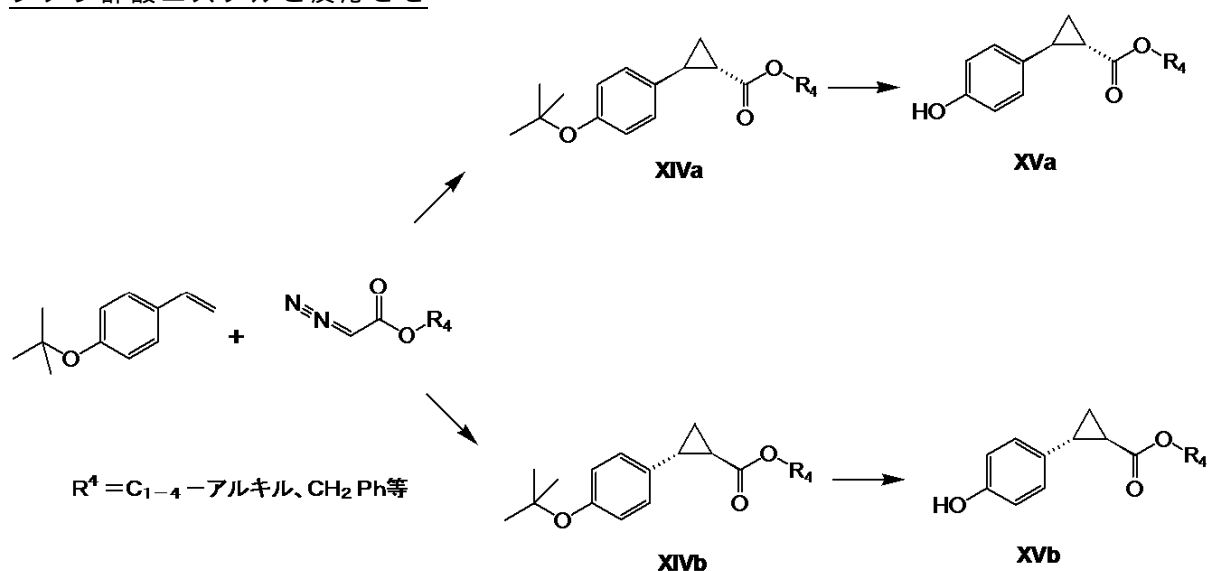


I

XIVb

(式中、 R^4 は、 C_{1-4} -アルキルまたはフェニル- CH_2 -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



(式中、 R^4 は、 C_{1-4} -アルキルまたはフェニル- CH_2 -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。

〔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】

【 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 R^1 、 R^2 、 R^3 、 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 】

R^1 :

$R^1 - G 1$:

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

10

$R^1 - G 2$:

—実施形態によれば、基 R^1 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

20

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 、 Cl 、 Br 、 J 、 $NC-$ 、 C_{1-6} - アルキル、 C_{2-4} - アルケニル、 C_{2-4} - 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_{1-3} - アルキル、 C_{5-10} - ビシクロアルキル -、 C_{5-10} - ビシクロアルキル - C_{1-4} - アルキル -、 C_{1-4} - アルキルオキシ、 C_{3-6} - シクロアルキル - オキシ、 C_{3-6} - シクロアルキル - C_{1-3} - アルキルオキシ、 C_{1-3} - アルキル - $C(O)-$ 、 $-NHR^N$ 、 $HNR^M - C(O)-$ 、 C_{1-4} - 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} 基で置換されていてもよい)

30

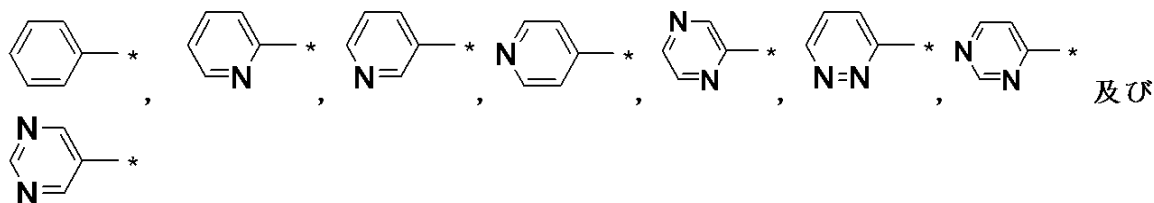
からなる群 $R^1 - G 2$ から選択される。

【 0 0 2 2 】

$R^1 - G 3$:

—実施形態によれば、基 R^1 は、

【 化 4 】



40

(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 、 $NC-$ 、 C_{1-3} - アルキル、 C_{1-3} - アルキルオキシ、 C_{1-3} - アルキル - $C(O)-$ 、 $-NHR^N$ 、 $HNR^M - C(O)-$ および C_{1-4} - 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

50

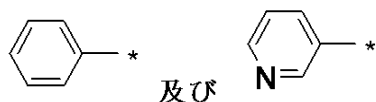
原子および / または 1 つの R^{1c} 基で置換されていてもよい)
 からなる群 $R^1 - G3$ から選択される。

【0023】

$R^1 - G4$:

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)、

H、F、Cl、Br、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルキルオキシ、 $HN R^M - C(O) -$
 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)

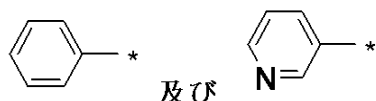
からなる群 $R^1 - G4$ から選択される。

【0024】

$R^1 - G4a$:

別の実施形態では、基 R^1 は、

【化6】



からなる群 $R^1 - G4a$ 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。

$R^1 - G4b$:

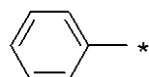
別の実施形態では、基 R^1 は、H、F、Cl、Br、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルキル
 オキシ、 $HN R^M - C(O) -$ および C_{1-4} -アルキル - $NR^M - C(O) -$ からなる群
 $R^1 - G4b$ から選択される。

【0025】

$R^1 - G5$:

別の実施形態では、基 R^1 は、

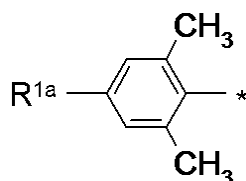
【化7】



(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)、

好ましくは、

【化8】



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

からなる群 $R^1 - G5$ から選択される。

【0026】

10

20

30

40

50

R^2 :

$R^2 - G 1$:

基 R^2 は、好ましくは、本明細書で先に定義されている通り群 $R^2 - G 1$ から選択される。

$R^2 - G 2$:

別の実施形態では、基 R^2 は、F、Cl、Br、I、 C_{1-3} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、NC-、 $H_2N-C(O)-$ 、 C_{1-3} -アルキル- $NR^M-C(O)-$ 、 $HO-C(O)-$ 、 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 $R^2 - G 2$ 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 R^2 は、mが2または3である場合には同じでも異なってもよい。

10

$R^2 - G 3$:

別の実施形態では、基 R^2 は、F、Cl、Br、 C_{1-3} -アルキル、NC-および C_{1-3} -アルキルオキシからなる群 $R^2 - G 3$ 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 R^2 は、mが2または3である場合には同じでも異なってもよい。

【0027】

R^3 :

$R^3 - G 1$:

基 R^3 は、好ましくは、本明細書で先に定義されている通り群 $R^3 - G 1$ から選択される。

20

$R^3 - G 2$:

別の実施形態では、基 R^3 は、F、Cl、Br、NC-、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル-、 C_{1-3} -アルキル-NH-、(C_{1-3} -アルキル) $_2N$ -、 C_{1-4} -アルキル-O-、 C_{3-6} -シクロアルキル-O-および C_{1-3} -アルキル-S(O) $_2$ からなる群 $R^3 - G 2$ 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。

30

【0028】

$R^3 - G 3$:

別の実施形態では、基 R^3 は、F、Cl、Br、NC-、 C_{1-3} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル-、 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 $R^3 - G 3$ 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。

$R^3 - G 4$:

別の実施形態では、基 R^3 は、F、Cl、Br、 H_3C -、 F_3C -、 H_3C-O -および F_3C-O -からなる群 $R^3 - G 4$ から選択される。

$R^3 - G 5$:

40

別の実施形態では、基 R^3 は、F、Cl、Br、 H_3C -および H_3C-O -からなる群 $R^3 - G 5$ 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、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アル

50

キニル (alkinyl)、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}-G 2 a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(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)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-C₁₋₃-アルキル-、C₁₋₃-アルキル-オキシ、C₁₋₃-アルキルオキシ-C₁₋₄-アルキル-、C₁₋₄-アルキル-スルホニル、H₂N-C(O)-、C₁₋₄-アルキル-NH-C(O)-もしくは(C₁₋₄-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、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、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-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}-G 3 a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(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-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-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、H₂N-C(O)-、C₁₋₃-アルキル-NH-C(O)-もしくは(C₁₋₃-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、

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} - G 3 b 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} - G 4 a :

—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_{1-3} - アルキル、 $HNR^M - C(O) -$ 、 C_{1-3} - アルキル - $NR^M - C(O) -$ 、 C_{1-5} - アルキル - O - 、 C_{3-6} - シクロアルキル - O - および C_{3-6} - シク

10

ロアルキル - C_{1-3} - アルキル - O - からなる群 R^{1a} - G 4 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、 $HO -$ 、 $HO - C_{1-3}$ - アルキル - 、 C_{1-3} - アルキル - オキシ、 C_{1-3} - アルキル - スルホニルもしくは $H_2N - C(O) -$ 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。

【0034】

20

R^{1a} - G 4 b :

—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} - G 4 b 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。

30

【0035】

R^{1a} - G 5 a :

—実施形態によれば、基 R^{1a} は、 $HNR^M - C(O) -$ 、 C_{1-3} - アルキル - $NR^M - C(O) -$ 、 C_{1-5} - 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 5 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、 $HO -$ 、 $HO - C_{1-3}$ - アルキル - 、 C_{1-3} - アルキル - オキシ、 C_{1-3} - アルキル - スルホニルもしくは $H_2N - C(O) -$ 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。

40

R^{1a} - G 5 b :

—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} - G 5 b 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、

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NH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} - G1 :

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} - G1から選択される。

R^{1b} - G2 :

一実施形態によれば、基 R^{1b} は、F、Cl、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、
 10 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} - G3 :

一実施形態によれば、基 R^{1b} は、F、Cl、Br、CN、 C_{1-3} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-4} -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} - G3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} - G4 :

一実施形態によれば、基 R^{1b} は、F、Cl、Brおよび C_{1-3} -アルキルからなる群 R^{1b} - G4から選択され、
 20 C_{1-3} -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} - G5 :

一実施形態によれば、基 R^{1b} は、 C_{1-3} -アルキル、好ましくは H_3C -からなる群 R^{1b} - G5から選択される。

【0038】

R^{1c} - G1 :

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} - G1から選択される。
 30

R^{1c} - G2 :

一実施形態によれば、基 R^{1c} は、F、Cl、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い。

R^{1c} - G3 :

一実施形態によれば、基 R^{1c} は、F、 C_{1-3} -アルキルおよび C_{1-3} -アルキル-O-からなる群 R^{1c} - 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原子で置換されていてもよい。
 40

R^{1c} - G4 :

一実施形態によれば、基 R^{1c} は、 C_{1-3} -アルキル、好ましくは H_3C -からなる群 R^{1c} - G4から選択される。

【0039】

R^N - G1 :

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 - G1から選択される。
 。

R^N - G2 :

一実施形態によれば、基 R^N は、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
 50

(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 - 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^N - G 3 :

一実施形態によれば、基 R^N 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_{1-3} - アルキル - S (O)₂ - からなる群 R^N - 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。

10

【0040】

R^M - G 1 :

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 - G 1 から選択される。

R^M - G 2 :

一実施形態によれば、基 R^M は、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 - 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 ~ 5 個の F 原子で置換されていてもよい。

20

R^M - G 3 :

一実施形態によれば、基 R^M は、H、-CH₃、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 H₃C - O - CH₂ - CH₂ - からなる群 R^M - 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。

【0041】

R^M - G 4 :

一実施形態によれば、基 R^M は、H、-CH₃、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) からなる群 R^M - G 4 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 原子で置換されていてもよい。

好ましくは、m は、1 および 2 から選択される整数である。

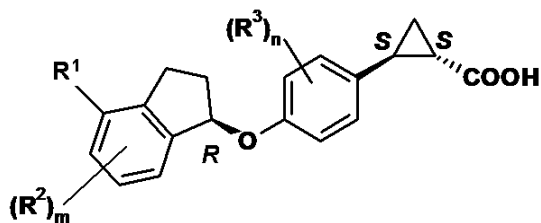
好ましくは、n は、0 および 1 から選択される整数であり、最も好ましくは、n は 0 である。

【0042】

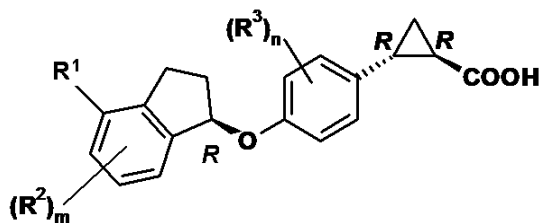
以下の式 I の化合物の好ましい実施形態を、一般式 I . 1 および I . 2 を使用して説明する。その任意の互変異性体、溶媒和物、水和物および塩、特に薬学的に許容されるその塩も包含される。

40

【化 9】



I. 1



I. 2

【 0 0 4 3 】

本発明による好ましい亜実施形態（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】

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

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

【 0 0 4 4 】

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。

【 0 0 4 5 】

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、通常のプロテクト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

【 0 0 4 6 】

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る。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, Theodor 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。

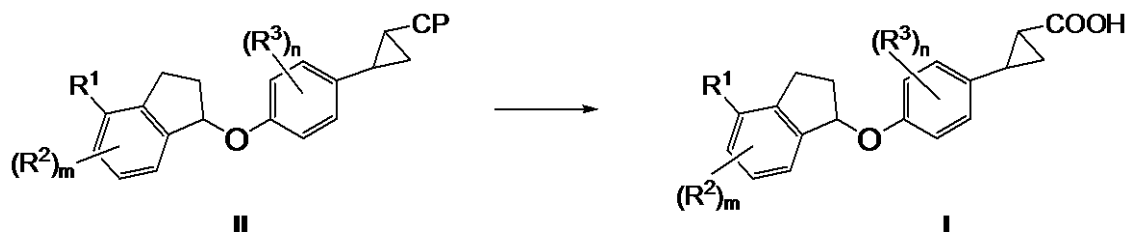
【0047】

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レートであり、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。

【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

【0049】

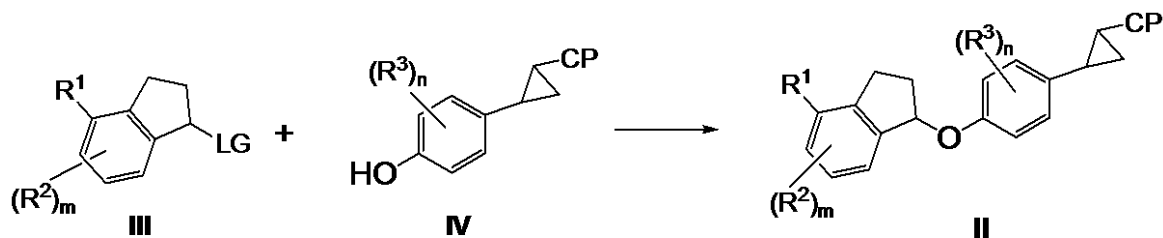
同様に、化合物 II は、脱離基を担持しているインダン III、およびカルボン酸前駆体基で修飾されているフェノール IV から得ることができる (スキーム 2)。スキーム 2

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 LG 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 LG は、 Cl 、 Br 、 I 、メチ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 、アルコール、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 (HMPA)、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、 $-20 \sim 140$ の範囲である。

【0050】

スキーム2: 前駆体IIの調製

【化11】



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、 $CON(C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ 、 CN 、 $CH=CH_2$ 、チアゾル-2-イル、オキサゾル-2-イル

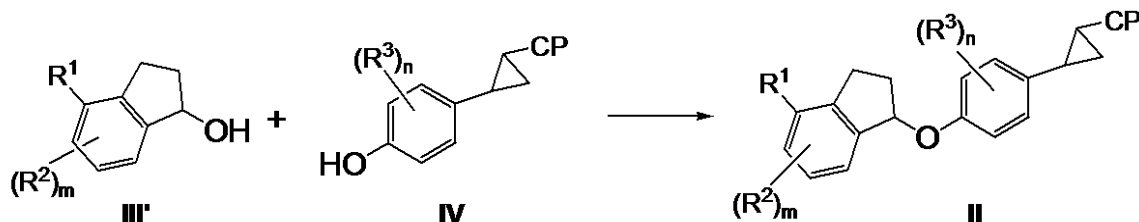
【0051】

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、 $-30 \sim 100$ で実施される。しばしば使用されるホスフィン、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ピペリジド、またはアゾジカルボン酸ジモルホリドと組み合わせられる。

【0052】

スキーム3: 前駆体IIを得るための光延反応

【化 1 2】



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

【 0 0 5 3】

中間体 I I I' 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 V I 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）、V I - 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、C l S O₃H、S c (O S O₂ C F₃)₃、T b (O S O₂ C F₃)₃、S n C l₄、F e C l₃、A l B r₃、A l C l₃、S b C l₅、B C l₃、B F₃、Z n C l₂、モンモリロナイト、P O C l₃、および P C l₅。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 °C 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 °C 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 °C において A l C l₃ と反応する。

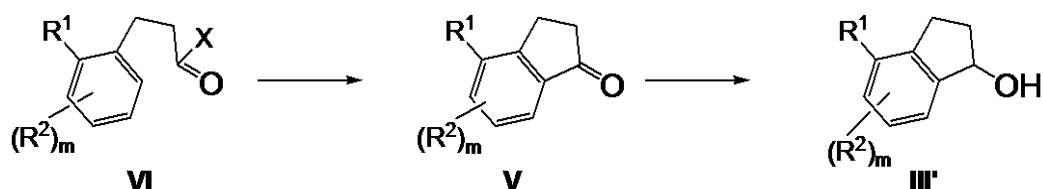
【 0 0 5 4】

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 °C 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 °C において使用される。ケト基の還元を、立体選択的な方式で実施して、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 - I t s u n o 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 °C 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 - 1 H, 3 H - ピローロ [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 { [(1 S, 2 S) - (-) - 2 - アミノ - 1, 2 - ジフェニルエチル] (4 - トルエンスルホンイル) - アミド } - (メシチレン) ルテニウム (I I) 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 °C 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。

【 0 0 5 5】

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(dichloroethane)中、20~80で化合物V 20
I、3-クロロ-プロピオニルクロリドおよびAlCl₃を含む。

エチルベンゼンVIII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せられ、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)。

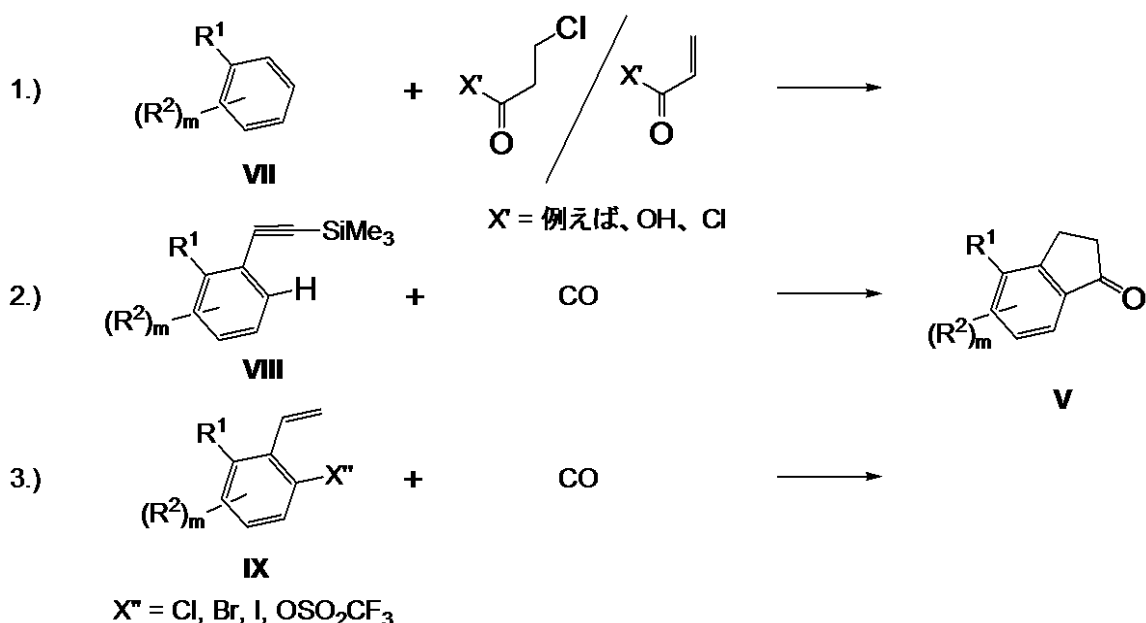
【0057】

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 30
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 1 4】



10

【 0 0 5 9】

R³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。

20

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XI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。

30

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）。

【 0 0 6 0】

次に、保護基を適切な条件下で除去すると、IV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XIIを、遷移金属触媒の存在下でジアゾ酢酸エステルXIIIと反応させると、シクロプロピルエステルXI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。

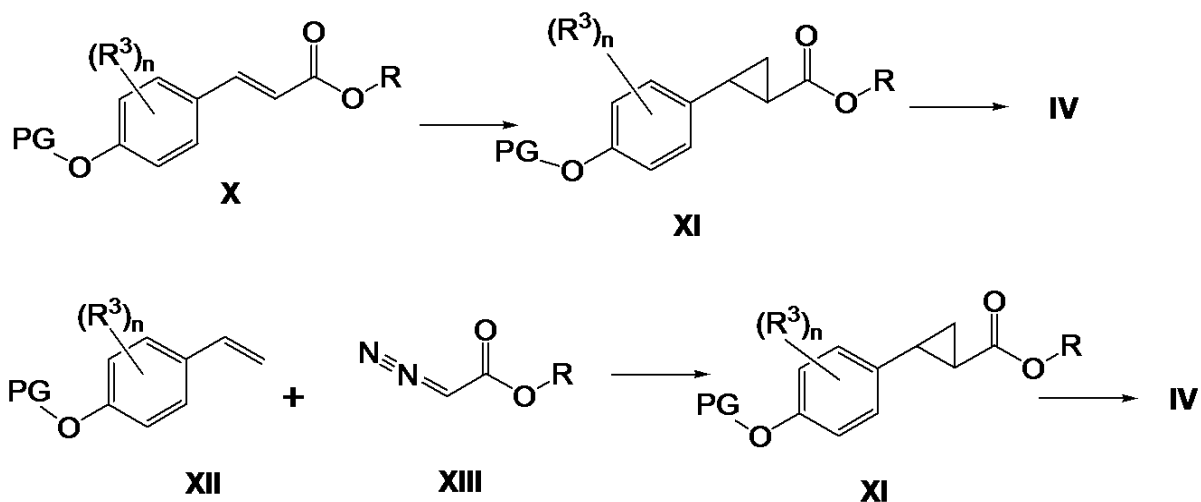
40

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）およびその変形形態に従って実施することができる

【 0 0 6 1】

次に、保護基を適切な条件下で除去すると、IVが得られる。

【化 15】



10

PG=保護基、例えばMe、Bn、tBu、tBuMe₂ Si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

【0062】

鏡像体過剰率が高い本発明の化合物 I の立体選択的な合成では、中間体 X I V a、X I V b および X V a、X V 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。

20

【0063】

銅トリフラートと (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 X I V a 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 X V a 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 X I V b および X V b 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、Benelk ebir 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。

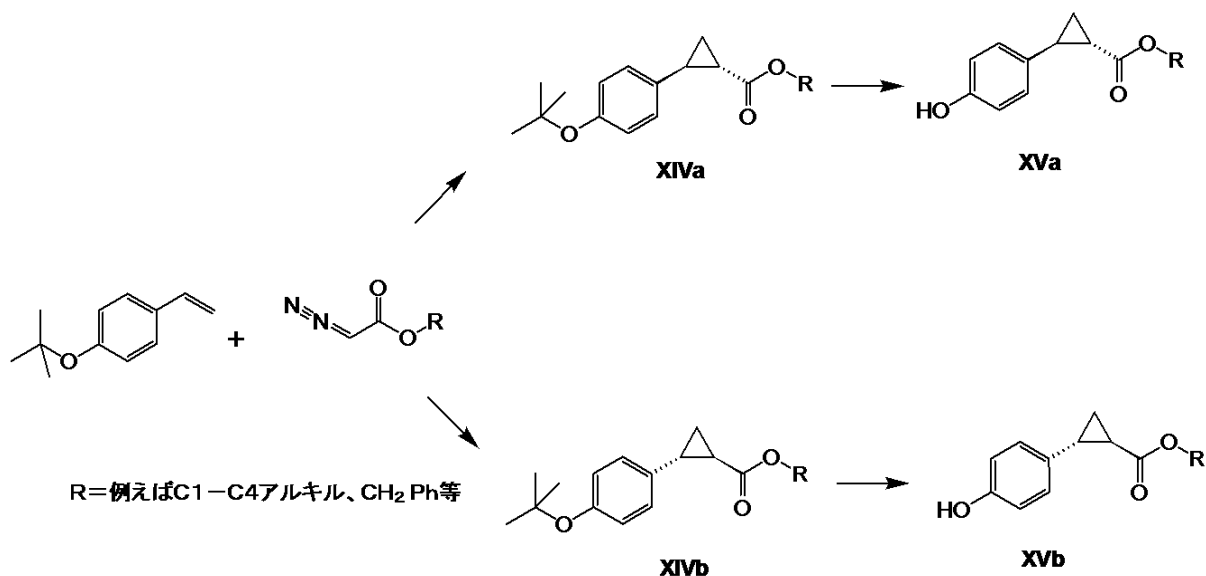
30

【0064】

スキーム 7: 中間体 X I V a、X I V b および X V a、X V b 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 と同様に割り当てた。

【化 16】



10

【0065】

R^1 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I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XVI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、スティル、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重鉛試薬等と反応させることができる。

20

【0066】

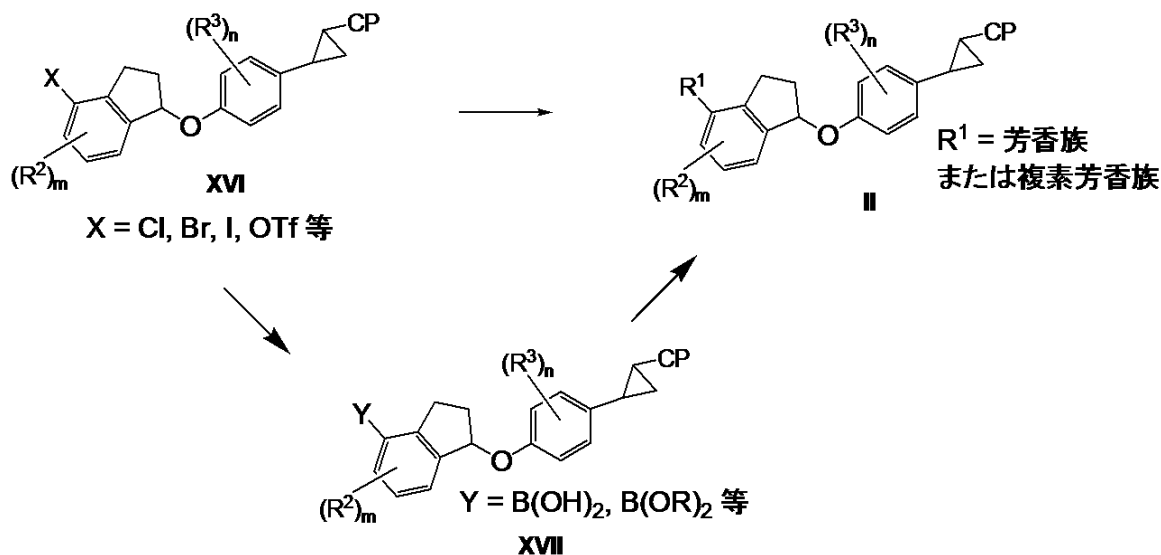
あるいは、式XVIの中間体を、文献に記載の当業者に公知の方法に従って、ボロン酸、ボロン酸エステル、スタンナン、重鉛試薬等、XVIに変換し、次にパラジウム触媒型クロスカップリング反応（鈴木、スティル、根岸または関連反応）で、適切なアリールまたはハロゲン化ヘテロアリール試薬または類似の試薬と反応させることができる。

【0067】

スキーム8: R^1 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

30

【化 17】



40

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

【0068】

50

提示の合成経路は、保護基を利用することができる。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。

10

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对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。

20

【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。

30

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。

40

【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、それらの互変異性体、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

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、すなわち治癒的および／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和するための原因療法であってよい。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 C_{1-6} -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- C_{1-3} -アルキル-」は、 C_{1-3} -アルキル基に結合しているアリール基を意味し、 C_{1-3} -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。

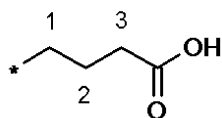
40

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、

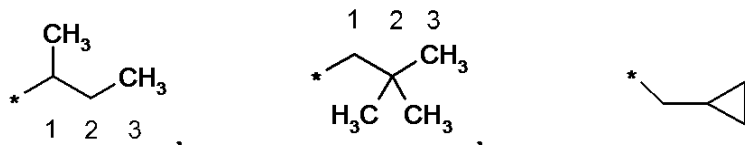
【化18】



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。

【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ぞれ一部として、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、 C_{1-3} -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_{1-3} -アルキルまたは C_{1-3} -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ぞれにおいて、すなわち基 C_{1-3} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキルおよび C_{1-3} -アルキル-O-のそれぞれにおいて、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。

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。

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せさせて、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 C_{1-5} -アルキルという用語は、以下のラジカル H_3C- 、 H_3C-CH_2- 、 $H_3C-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-C$ 、 H_2- 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ および $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ を包含する。

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せさせて、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 C_{1-4} -アルキレンという用語には、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-$

10

20

30

40

50

($\text{CH}_2 - \text{CH}_2$) -、 - ($\text{CH}(\text{CH}_3)$) -、 - ($\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$) -、 - ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$) -、 - ($\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$) -、 - ($\text{CH}(\text{CH}_3) - \text{CH}_2$) -、 - ($\text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3)$) -、 - ($\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$) -、 - ($\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3)$) -、 - ($\text{CH}(\text{CH}_3) - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$) -、 - ($\text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3) - \text{CH}_2$) -、 - ($\text{CH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)_2$) -、 - ($\text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH}_2$) -、 - ($\text{CH}(\text{CH}_3) - \text{CH}(\text{CH}_3)$) -、 - ($\text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$) -、 - ($\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3) - \text{CH}_2$) -、 - ($\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$) -、 - ($\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$) - および - $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ - 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 C_{2-3} -アルケニルには、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 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 C_{2-3} -アルキニルには、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ 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せさせて、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、ピシクロ[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。

30

IPOneアッセイ系を使用するIP₁蓄積測定-ヒトGPR40受容体を安定に発現する1321N1細胞(Euroscreen、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384ウェルプレート中、10%FCS、1%ビルビン酸Naおよび400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のG418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。IP₁を、製造者の説明に従ってアッセイする(Cisbio Bioassays、フランス)。手短には、アッセイを、LiClを含まない、またはLiClを50nM含む、刺激緩衝液(10mMのHepes、1mMのCaCl₂、0.5mMのMgCl₂、4.2mMのKCl、146mMのNaClおよび5.5mMのグルコース、pH7.4)によって培地を置換することによって開始する。LiClを入れて最終的なLiCl濃度を50mM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HTRF-コンジュゲート(IP1-d2および抗IP1クリプタートTb)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、665/615nm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、IP₁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pEC₅₀値を算出する。

40

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

50

満、より好ましくは100nM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GPR40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GPR40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。

【0083】

Gタンパク質共役受容体GPR40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、

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osis、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β細胞のアポトーシスまたは壊死などのβ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β細胞の数および大きさを増大するのにも適している。

10

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β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、

20

- 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、

30

- 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β細胞の分解を防止もしくは治療し、かつ/または膵β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。

40

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、患者の独特の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。

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るもよい。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る。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体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、例えば列挙した徴候の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、レパグリニド、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、DPP-IV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-β-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ピルビ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ピルビ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、フィブラート、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

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、レプチンまたはレプチン模倣薬、5HT_{2c}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、ECE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、例えばいわゆるパー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る。

【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 ULTRA、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

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：DSQ II MSシングル四重極

イオン供給源：EI

走査範囲：50 ~ 450 amu

【0093】

LC（LC方法1）：

機器：LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD、SQDシングル四重極

カラム：BEH C18 1.7 μm 2.1 × 50 mm、温度35

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

B = CH₃CN 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

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2）：

機器：LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD、SQDシングル四重極

カラム：HSS C18 1.8 μm 2.1 × 50 mm、温度35

移動相：A = H₂O 90 % + CH₃CN 10 % + CF₃COOH 0.1 %

B = CH₃CN 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

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3）：

機器：LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD、SQDシングル四重極

カラム：B E H C 1 8 1 . 7 μ m 2 . 1 \times 5 0 m m、温度 3 5

移動相：A = H₂O 9 0 % + C H₃C N 1 0 % + N H₄C O O H 5 m M

B = C H₃C N 9 0 % + H₂O 1 0 %

【 0 0 9 6 】

【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：U V 2 5 4 n m

検出：S Q D、シングル四重極

イオン供給源：E S + / E S -

走査範囲：9 0 ~ 9 0 0 a m u

L C (L C 方法 4) :

機器：L C / M S T h e r m o F i n n i g a n H P L C S u r v e y o r D A
D、M S Q シングル四重極

20

カラム：S y n e r g i H y d r o R P 1 0 0 A、2 . 5 μ m、3 \times 5 0 m m

移動相：A = H₂O 9 0 % + C H₃C N 1 0 % + N H₄C O O H 1 0 m M

B = C H₃C N 9 0 % + H₂O 1 0 % + N H₄C O O H 1 0 m M

【 0 0 9 7 】

【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：U V 2 5 4 n m

検出：F i n n i g a n M S Q、シングル四重極

イオン供給源：A P C I + / - ; A P C I S c a n

範囲：1 0 0 ~ 9 0 0 a m u

L C (L C 方法 5)

機器：A g i l e n t H P L C 1 1 0 0

カラム：S u n f i r e 4 . 6 \times 1 0 0 m m、温度 4 0

40

移動相：A = H₂O 9 0 % + 1 0 % C H₃C N + C F₃C O O H 0 . 1 %

B = C H₃C N 9 0 % + H₂O 1 0 %

【 0 0 9 8 】

【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 DAD、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：ES+

走査範囲：100 ~ 900 amu

LC (LC 方法 7) :

機器：LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD、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 mM

B = 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：APCI+ / APCI-

走査範囲：100～900 amu

LC (LC方法8)：

機器：LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD、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%

【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 254 nm

検出：Finnigan Fleet、Ion Trap

イオン供給源：ES+

走査範囲：100～900 amu

【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 × 50 mm、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 254 nm

検出：Quattro Micro、トリプル四重極

イオン供給源：ES+

走査範囲：90～1000 amu

LC (LC方法10)：

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

カラム：Xselect 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%

【0104】

40

【表 1 2】

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 DAD、LCQ Fleet Ion Trap

カラム：Xselect 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 1 3】

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 DAD、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 5 mM

B = CH₃CN 90% + H₂O 10%

【0106】

40

【表 1 4】

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：F i n n i g a n M S Q、シングル四重極

イオン供給源：A P C I + / A P C I -

走査範囲：1 0 0 ~ 9 0 0 a m u

L C (L C 方法 1 3) :

機器：L C / M S W a t e r s A c q u i t y U P L C S y s t e m D A D、
S Q D シングル四重極

カラム：W a t e r s S u n f i r e、3 × 3 0 m m、2 . 5 μ m

移動相：A = H 2 O + 0 . 1 % T F A

B = C H 3 C N

【 0 1 0 7 】

10

【 表 1 5 】

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 6 0

20

検出：U V 2 5 4 n m

検出：S Q D、シングル四重極

イオン供給源：E S + / E S -

走査範囲：9 0 ~ 9 0 0 a m u

L C (L C 方法 1 4) :

機器：L C / M S W a t e r s A c q u i t y U P L C S y s t e m D A D、
S Q D シングル四重極

カラム：S u n f i r e C 1 8、2 . 1 × 3 0 m m、2 . 5 μ m

移動相：A = H 2 O + 0 . 1 % T F A

B = C H 3 C N

30

【 0 1 0 8 】

【 表 1 6 】

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 6 0

40

検出：U V 2 5 4 n m

検出：S Q D、シングル四重極

イオン供給源：E S + / E S -

走査範囲：9 0 ~ 9 0 0 a m u

L C (L C 方法 1 5) :

機器：D A D、G i l s o n オートサンプラーおよび M S 検出器を備えた A g i l e n t
1 1 0 0

カラム：S u n F i r e C 1 8 __ 4 . 6 × 3 0 m m、3 . 5 μ m

移動相：A = H 2 O + 0 . 1 % T F A

B = C H 3 C N

50

【 0 1 0 9 】

【表 1 7】

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 6 0

検出：U V 2 5 4 n m

検出：シングル四重極

イオン供給源：E S + / E S -

走査範囲：9 0 ~ 9 0 0 a m u

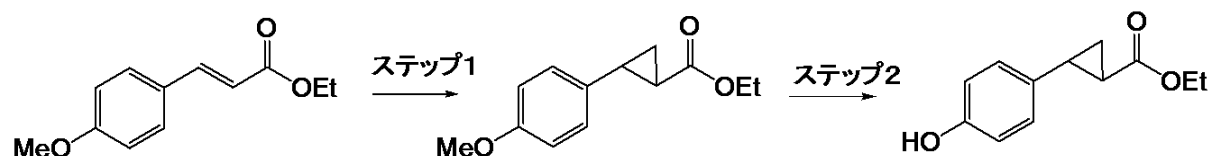
【 0 1 1 0 】

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 2 0】



【 0 1 1 1 】

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 (1 4 . 1 5 g 、 6 3 m m o l) を、乾燥 D M S O (1 2 6 m L) に懸濁させ、水素化ナトリウム (鋳物油中 6 0 % 、 2 . 5 2 g 、 6 3 m m o l) を添加する。混合物を 4 0 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 、 2 4 . 2 m m o l) の乾燥 D M S O (6 4 m L) 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 1 0 % 酢酸エチル) 、標題化合物を得る (収量 1 . 4 3 g) 。

L C (L C 方法 6) : $t_R = 7 . 7 4$ 分 ; 質量スペクトル (E S I $^+$) : $m / z = 2 2 1$ [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 . 4 3 g 、 6 . 5 1 m m o l) を乾燥ジクロロメタン (3 0 m L) に溶解させ、 - 7 8 に冷却する。三臭化ホウ素溶液 (ジクロロメタン中 1 M 、 7 . 8 1 m L 、 7 . 8 1 m m o l) を滴加し、次に混合物を - 2 0 に温め、 - 2 0 で終夜攪拌する。エタノール (3 m L) 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 1 0 % 酢酸エチル) 、次にシクロヘキサン中 1 0 % 酢酸エチルから結晶化させて、標題化合物を得る (収量 0 . 5 8 g) 。

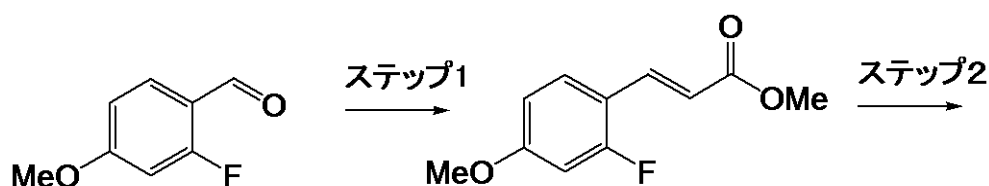
L C (L C 方法 6) : $t_R = 6 . 2 5$ 分 ; 質量スペクトル (E S I $^+$) : $m / z = 2 4 8$ [M + H + M e C N] $^+$ 。

【 0 1 1 2 】

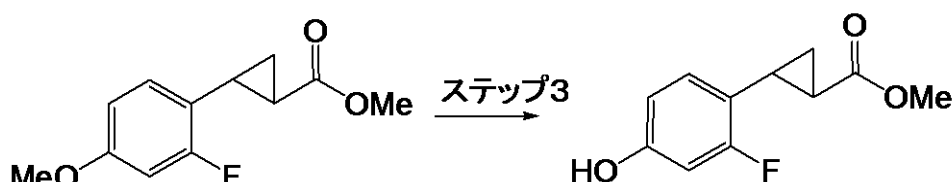
中間体 2

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 2 1 】



10



【 0 1 1 3 】

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（鉍物油中 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テート（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 5 % 酢酸エチル）、標題化合物を得る（収量 13.85 g）。

LC（LC 方法 3）： $t_R = 1.15$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 211$ [M + H]⁺。

30

【 0 1 1 4 】

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）。

LC（LC 方法 3）： $t_R = 1.22$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 225$ [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）。

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

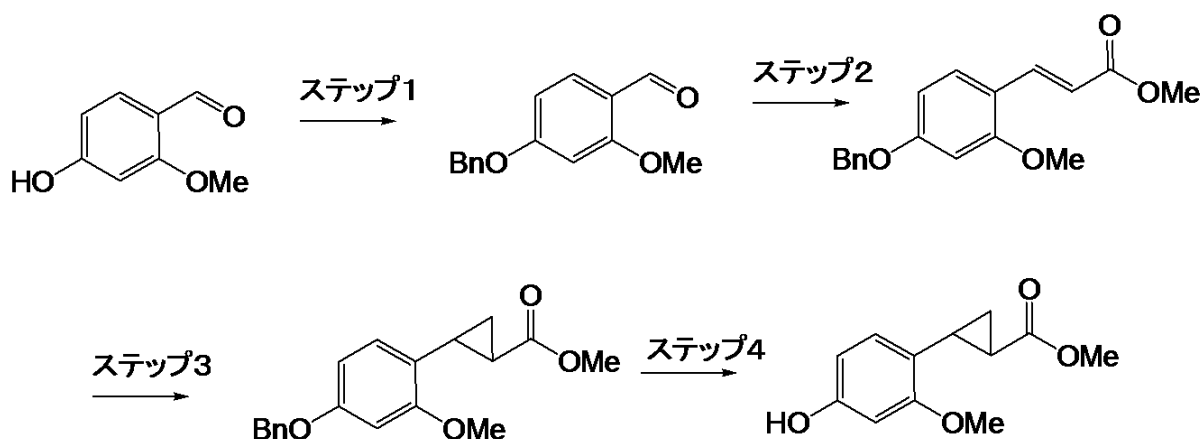
【 0 1 1 5 】

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 2 2】



10

【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、13.15 mmol)、臭化ベンジル(3.14 mL、26.3 mmol)および炭酸カリウム(3.63 g、26.3 mmol)を、アセトン(5 mL)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2.0 g)。

20

LC(LC方法3)： $t_R = 1.21$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 243$ [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、8.26 mmol)から調製する(収量2.1 g)。

LC(LC方法4)： $t_R = 7.53$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 299$ [M+H]⁺。

30

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、5.49 mmol)から調製する(収量500 mg)。

LC(LC方法4)： $t_R = 7.53$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 313$ [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(500 mg、1.6 mmol)を酢酸エチル(10 mL)に溶解させ、10% Pd/Cを触媒として使用して、Parr装置で1バルにおいて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355 mg)。

40

LC(LC方法3)： $t_R = 0.89$ 分；質量スペクトル(ESI⁻)： $m/z = 221$ [M-H]⁻。

【0118】

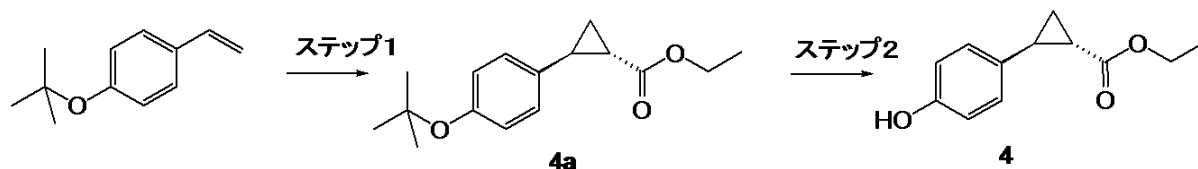
中間体4

(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

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 2 3】



【 0 1 1 9】

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 suba seal で封止された添加用注入口を備えた 1 リットルの三口フラスコ中、(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) (417 mg、1.42 mmol) 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 (714 mg、1.42 mmol) を、脱気した tert - ブチルメチルエーテル (120 mL) 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 (25 g、142 mmol) を添加し、混合物を N₂ の下で -10 (内部温度) に冷却する。

【 0 1 2 0】

ジアゾ酢酸エチル (24.75 g、184.4 mmol) を、tert - ブチルメチルエーテル 50 mL に溶解させ、得られた溶液 5 mL を、シリンジポンプを使用して 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ジポンプを使用して 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 30 mL 中ジアゾ酢酸エチル 14.1 g 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。

【 0 1 2 1】

30

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 29.7 g)。

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 Chiralcel OJ - H, 4.6 × 250 mm、5 μm の移動相: ヘキサン: エタノール 95 : 5、1 mL / 分、25) t_R = 9.87 (9.13) 分

【 0 1 2 2】

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

40

(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 (10.5 g、35.62 mmol) をトリフルオロ酢酸 (15 mL、195.6 mmol) 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 (20 mL) 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 6.51 g)。

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 Chiralpak AS - H, 4.6 × 250 mm、5 μm の移動相: ヘキサン: エタノール 95 : 5、1 mL / 分、25) t_R = 14.17 (13.11) 分

【 0 1 2 3】

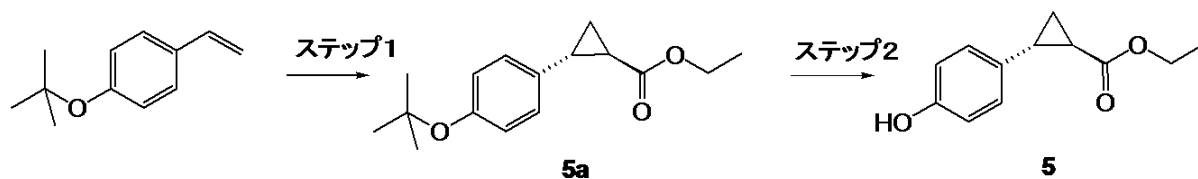
50

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 2 4】



10

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) (72 mg、0.24 mmol) を配位子として使用して、4 - tert - ブトキシスチレン (4.3 g、24.4 mmol) から調製する (収量 6.4 g)。

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. 94% (カラム: Daicel Chiralcel OJ - H, 4.6 × 250 mm、5 μm の移動相: ヘキサン: エタノール 95 : 5、1 mL / 分、25) $t_R = 8.94$ (9.93) 分

20

【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 (5.9 g、22.5 mmol) を 0 に冷却し、トリフルオロ酢酸 (14 mL、182.5 mmol) 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 3.10 g)。

30

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. 94% (カラム: Daicel Chiralpak AS - H, 4.6 × 250 mm、5 μm の移動相: ヘキサン: エタノール 95 : 5、1 mL / 分、25) $t_R = 13.06$ (14.29) 分

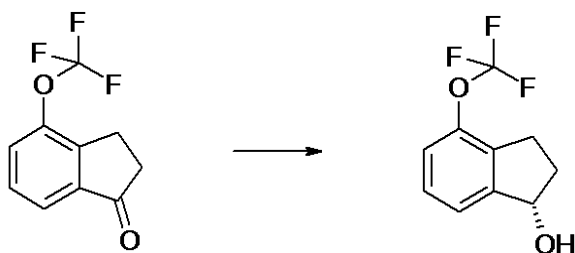
【0125】

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 2 5】



トリエチルアミン (5.23 mL、37.2 mmol) をジクロロメタン (60 mL) に溶解させ、0 に冷却し、次にギ酸 (1.60 mL、42.4 mmol) 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

50

11 / 53974号、2.58 g、11.94 mmol) 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) (メシチレン) ルテニウム(II) 錯体(148 mg、0.24 mmol) を添加し、混合物を、アルゴン下で室温において終夜撹拌する。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2.50 g)。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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).

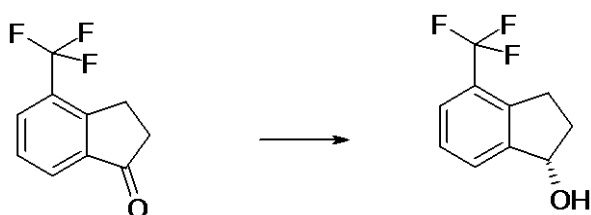
キラルHPLCによりe.e. 99.2% (カラム: Daicel Chiralcel OJ - H、4.6 × 250 mm、5 μ mの移動相: ヘキサン: エタノール95: 5、1 mL / 分、25) t_R = 5.47 (5.19) 分

【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】



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 - オン(30 g、149.9 mmol) から調製する(収量24.56 g)。

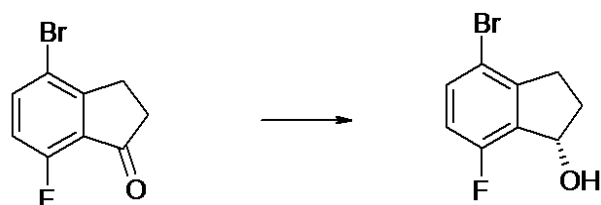
LC (GC方法1) : t_R = 7.64分; 質量スペクトル(EI+) : m/z = 202 [M]⁺、キラルHPLCによりe.e. 100% (カラム: Daicel Chiralpak AD - H、4.6 × 250 mm、5 μ mの移動相: ヘキサン: イソプロパノール75: 25、1 mL / 分、25) t_R = 3.82分。

【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】



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 - オン(欧州特許第2042480号、13.8 g、60.25 mmol) から調製する(収量13.08 g)。

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 × 250 mm、5 μ mの移動相: ヘキサン: エタノール95: 5、1 mL / 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

10

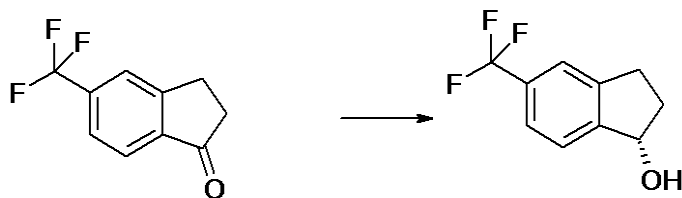
20

30

40

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 (1 g、5.00 mmol) から調製する (収量 0.85 g)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 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).

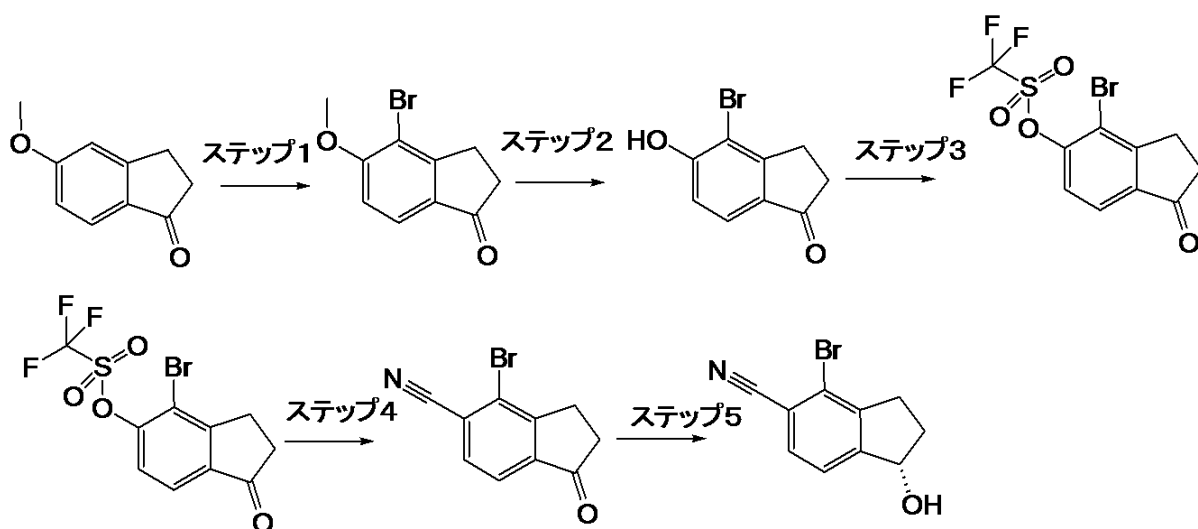
キラル HPLC により e.e. 98.6%。

【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 (17.2 g、106.05 mmol) を水 100 mL 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 (18.87 g、106.05 mmol) を少しずつ添加し、反応混合物を室温で終夜撹拌する。反応混合物を酢酸エチル 200 mL 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 (20 g) を、任意のさらなる処理なしに次のステップで使用する。

LC (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 (10 g、41.48 mmol) およびナトリウムメタン - チオラート (12.68 g、180.94 mmol) を、N, N - ジメチルホルムアミド 25 mL に溶解させ、反応混合物を 120 °C で 3 時間撹拌する。反応混合物を真空下で濃縮し、2 M 塩酸溶液 40 mL を添加し、反応混合物を酢酸エチル 300 mL 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 (9 g) を、任意のさらなる処理なしに次のステップで使用する。

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

【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 (8 g、35.23 mmol) および 2, 6 - ルチジン (9.44 g、88.08 mmol) を、ジクロロメタン 10 mL 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 (10.93 g、38.76 mmol) 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 100 mL 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: 10.35 g)。

LC (LC 方法 4) : $t_R = 10.92$ 分; 質量スペクトル (EI+) : $m/z = 358$

【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 (10.30 g、28.68 mmol) を、乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド 50 mL 中、アルゴン雰囲気下で攪拌する。シアン化亜鉛 (1.01 g、8.60 mmol) 、1, 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (1.58 g、2.86 mmol) および トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (1.32 g、1.44 mmol) 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: 2.2 g)。

LC (LC 方法 4) : $t_R = 11.22$ 分; 質量スペクトル (EI+) : $m/z = 235$

【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 (2.2 g、9.32 mmol) から調製する (収量: 1.3 g)。

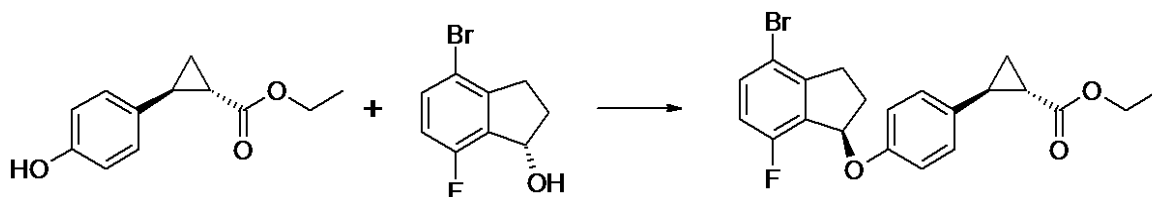
LC (GC 方法 1) : $t_R = 11.59$ 分; 質量スペクトル (EI+) : $m/z = 237$ [M]⁺、キラル HPLC により e. e. 98% (カラム: Daicel Chiralpak OJ - H、4.6 × 250 mm、5 μm の移動相: ヘキサン: エタノール 95 : 5、1 mL / 分、25) $t_R = 37.52$ (40.84) 分。

【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、6.51 g、31.57 mmol) 、(S) - 4 - ブロモ - 7 - フルオロ - インダン - 1 - オール (中間体 8、7.29 g、31.57 mmol) および トリフェニルホスフィン (9.11 g、34.72 mmol) を、乾燥テトラヒドロフラ

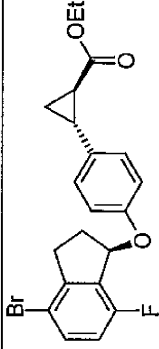
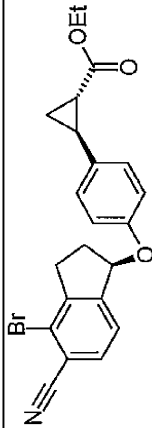
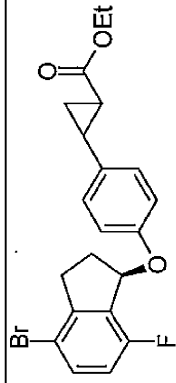
ン (5 0 m L) に溶解させ、窒素雰囲気下で - 2 0 に冷却する。ジ - t e r t - ブチルアゾジカルボキシレート (8 . 0 0 g 、 3 4 . 7 2 m m o l) を添加し、混合物を - 2 0 で 3 0 分間攪拌し、次に室温に温め、終夜攪拌する。溶媒を真空下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (シクロヘキサン中 0 ~ 1 0 % 酢酸エチル) 、標題化合物を得る (収量 8 . 2 3 g) 。

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 : D a i c e l C h i r a l p a k A S - 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。

【表 18 - 1】

表3:

中間体	構造	名称	出発中間体	収量	分析
12		(1R, 2R)-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5 (2.0g) および中間体8 (2.24g)	2.63 g	LC (LC方法8) : $t_R=11.22$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z=419 [M+H]^+$ 、キラルHPLCにより e. 10 0%。
13		(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4 (490mg) および中間体10 (566mg)	950 mg	LC (LC方法4) : $t_R=8.10$ 分 ; 質量スペクトル (ES+) : $m/z=426 [M+H]^+$ 。
14		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]-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8 (111mg)	127 mg	LC (LC方法7) : $t_R=8.59$ 分 ; 質量スペクトル (ES+) : $m/z=419 [M+H]^+$ 。

10

20

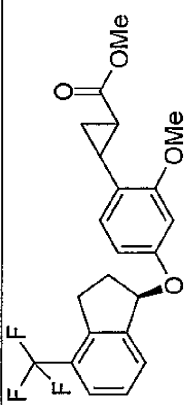
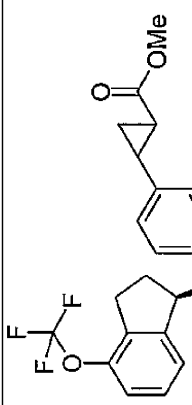
30

40

10

20

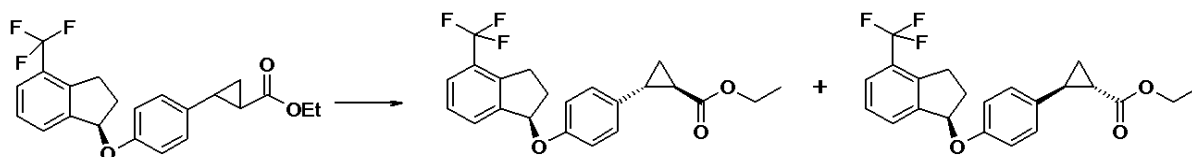
【表 18 - 3】

20		2-[4-((R)-4-トリフルオロメ チル-インダニ-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 トキシ-インダニ-1-イルオキ シ)-2-メトキシフェニル]-tra ns-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+) : $m/z=423 [M+H]^+$ 。

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 31】



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、498 mg、1.26 mmol) を、半分取キラル HPLC によって分離して (カラム: Daicel Chiralcel OJ-H、20 × 250 mm、5 μm の移動相: ヘキサン: エタノール 93:7、1.2 mL/分、25 °C)、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 167 mg)。

20

LC (LC 方法 3): $t_R = 1.58$ 分; 質量スペクトル (ES+): $m/z = 408$ [$M + NH_4$]⁺、キラル HPLC により e.e. 95% (カラム: Daicel Chiralpak OJ-H、4.6 × 250 mm、5 μm の移動相: ヘキサン: エタノール 90:10、1 mL/分、25 °C) $t_R = 13.65$ 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 166 mg)。

LC (LC 方法 3): $t_R = 1.58$ 分; 質量スペクトル (ES+): $m/z = 408$ [$M + NH_4$]⁺、キラル HPLC により e.e. 95% (カラム: Daicel Chiralpak OJ-H、4.6 × 250 mm、5 μm の移動相: ヘキサン: エタノール 90:10、1 mL/分、25 °C) $t_R = 15.35$ 分。

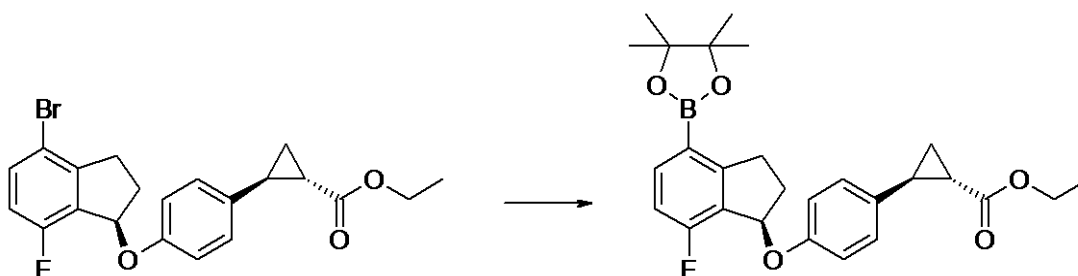
30

【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 32】



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、8.23 g、19.63 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (6.48 g、25.52 mmol)、酢酸カリウム (5.20 g、53 mmol) 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(1.44 g、1.96 mmol)を、乾燥1,4-ジオキサン(100 mL)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5.91 g)。

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

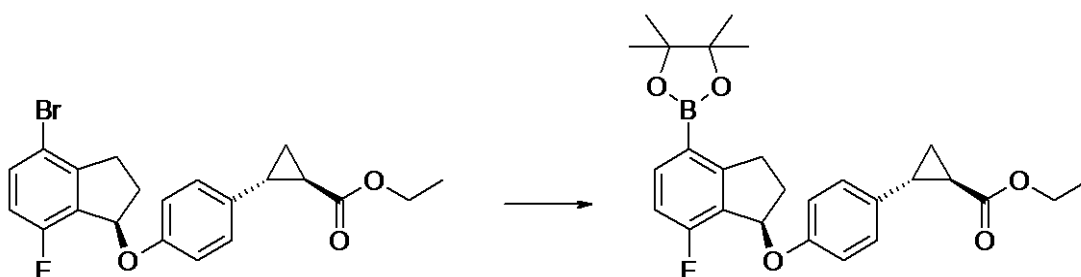
【0139】

10

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】



20

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-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12、2.60 g、6.20 mmol)から調製する(収量2.35 g)。

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

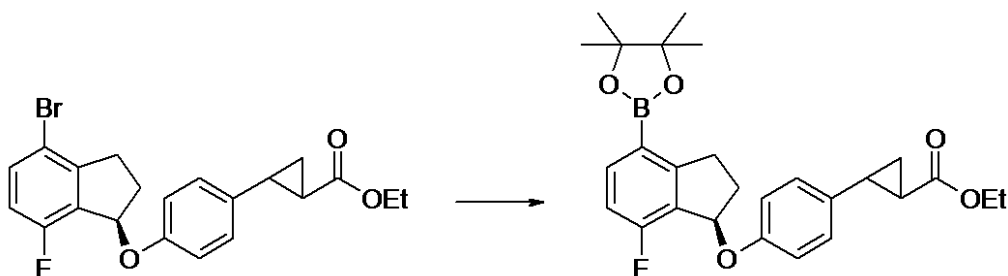
【0140】

30

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】



40

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、200 mg、0.48 mmol)から調製する(収量88 mg)。

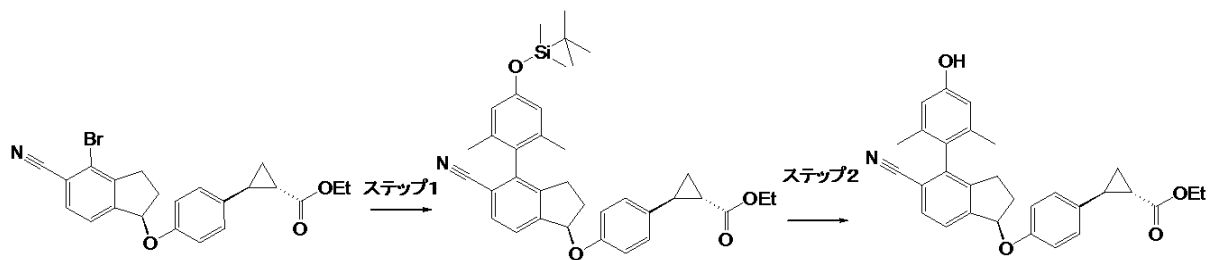
LC(LC方法2): $t_R = 0.98$ 分; 質量スペクトル(ES+): $m/z = 467$ [$M + H$]⁺。

【0141】

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】



10

【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、590 mg、1.38 mmol)、(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 (0.78 g、2.77 mmol、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 (54 mg、0.138 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (63.37 mg、0.07 mmol) および炭酸ナトリウム (500 mg、4.71 mmol) を、トルエン 10 mL および水 5 mL 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: 500 mg)。

20

【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

30

(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 (500 mg、0.86 mmol) をテトラヒドロフラン 10 mL に溶解させ、1 M のフッ化テトラブチルアンモニウム水溶液 (2 mL、2.00 mmol) 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 2 mL 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: 310 mg)。

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

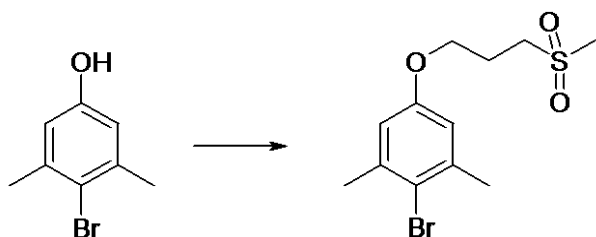
40

【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 3 6】



4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチルフェノール (5 . 0 g 、 24 . 62 mmol) 、 3 - メチルチオプロパノール (2 . 54 mL 、 24 . 62 mmol) 、 ジ - tert - ブチルアゾジカルボキシレート (6 . 24 g 、 27 . 08 mmol) およびトリフェニルホスフィン (7 . 10 g 、 27 . 08 mmol) を、ジクロロメタン (30 mL) に溶解させ、3時間撹拌する。3 - クロロペルオキシ安息香酸 (12 . 75 g 、 73 . 86 mmol) を添加し、混合物を終夜撹拌する。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 ~ 50 % 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 . 82 g) 。

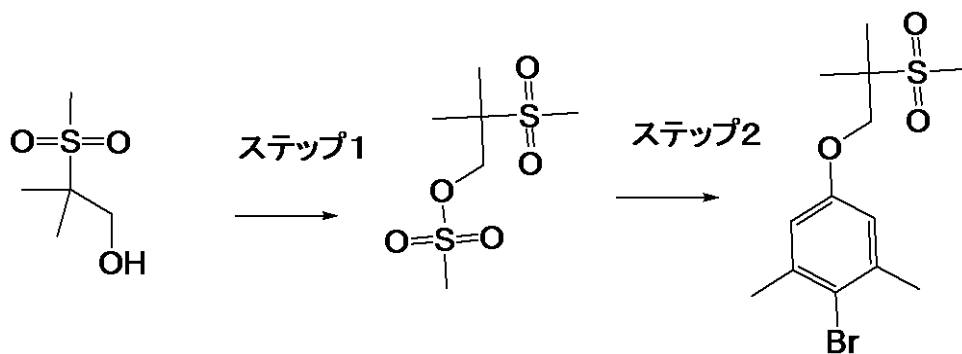
LC (LC 方法 4) : $t_R = 6 . 68$ 分 ; 質量スペクトル (ES +) : $m/z = 321$ [$M + H$] $^+$ 。

【 0 1 4 5 】

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 3 7】



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。

【 0 1 4 6 】

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 . 51 mmol) および NaH (鉱物油に対して 60 % : 167 mg 、 4 . 17 mmol) 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 30 分間撹拌し、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 (600 mg 、 2 . 61 mmol) を添加し、反応混合物をマイクロ波オーブンで 160 °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 99 / 01 ~ 90 / 10) 、標題化合物を得る (収量 : 250 mg) 。

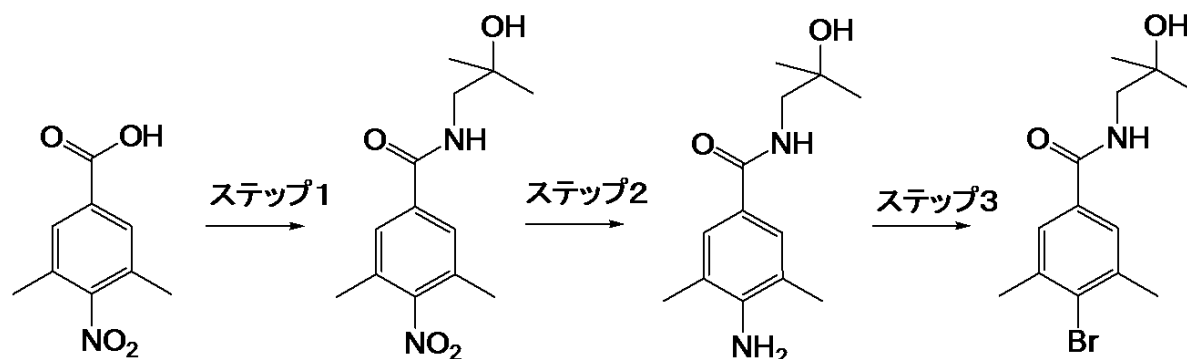
。

【 0 1 4 7 】

中間体 3 0

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 3 8 】



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 (1 g 、 5 . 1 2 m m o l) を、乾燥テトラヒ
ドロフラン (1 0 m L) に懸濁させ、1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール (0 . 9 1 g
、 5 . 6 4 m m o l) 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 2 0 1 0 / 8 4 7 6 7 号、1 g 、 1 1 . 2 2 m m o l
1) を添加し、混合物を 3 0 分間攪拌する。溶媒を除去し、残渣を E t O A c に懸濁させ
、 0 . 2 M の H C l 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 . 2 g) 。

20

L C (L C 方法 2) : $t_R = 0 . 9 2$ 分 ; 質量スペクトル (E S +) : $m / z = 2 6 7$ [$M + H$] $^+$ 。

【 0 1 4 8 】

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 . 2 g 、 4 . 5 1 m m o l) をメタノール (1 0 m L) に懸濁させ、1 0
% パラジウム活性炭 (1 2 0 m g) 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 9 0 0
m g) 。

30

L C (L C 方法 2) : $t_R = 0 . 6 1$ 分 ; 質量スペクトル (E S I +) : $m / z = 2 3 7$ [$M + H$] $^+$ 。

【 0 1 4 9 】

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

t e r t - ブチルニトライト (1 . 2 6 m L 、 9 . 5 2 m m o l) および臭化銅 (I I
(1 . 0 2 g 、 4 . 5 7 m m o l) をアセトニトリル (6 m L) に懸濁させ、6 5 に
して 1 0 分間加熱する。アセトニトリル (6 m L) 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 (9 0 0 m g 、 3 . 8 1 m
m o l) を添加し、混合物を 4 時間加熱還流させる。0 . 2 M 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 ~ 5 0 % 酢酸エチ
ル) 、標題化合物を得る (収量 4 6 0 m g) 。

40

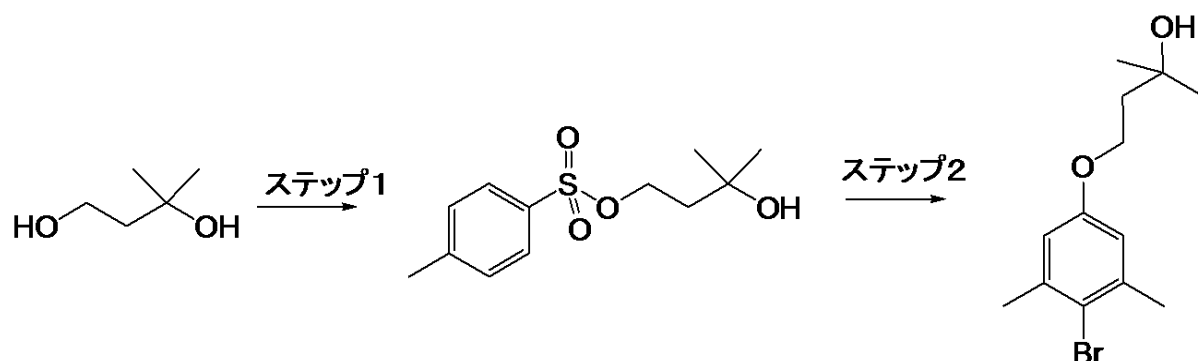
L C (L C 方法 4) : $t_R = 5 . 6 2$ 分 ; 質量スペクトル (E S +) : $m / z = 3 0 0 /$
3 0 2 [$M + H$] $^+$ 。

【 0 1 5 0 】

50

中間体 3 1

4 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フェノキシ) - 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 m L 、 1 4 . 0 6 m m o l) を乾燥ジクロロメタン (5 m L) に懸濁させ、ピリジン (1 . 2 4 m L 、 1 5 . 4 6 m m o l) を添加した後、4 - トルエンスルホニルクロリド (2 . 6 8 g 、 1 4 . 0 6 m m o l) 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 ~ 3 0 % 酢酸エチル) 、標題化合物を得る (収量 9 7 0 m g) 。

L C (L C 方法 4) : $t_R = 5 . 6 7$ 分 ; 質量スペクトル (E S +) : $m / z = 2 5 8 [M + H] ^ +$ 。

【 0 1 5 1 】

ステップ 2 . 4 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フェノキシ) - 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 (9 7 0 m g 、 3 . 7 5 m m o l) 、 4 - ブロモ - 3 - 5 - ジメチルフェノール (2 . 0 g 、 9 . 9 5 m m o l) および炭酸カリウム (1 . 5 1 g 、 1 0 . 9 4 m m o l) を、乾燥 N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m L) に懸濁させ、80 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 Na O H 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 m g) 。

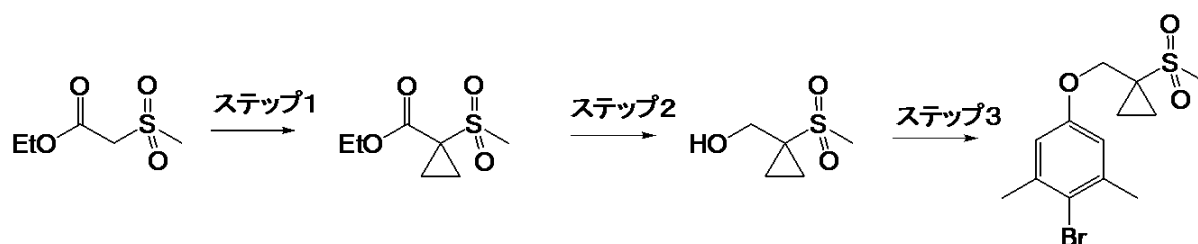
G C (G C 方法 1) : $t_R = 1 1 . 6 1$ 分 ; 質量スペクトル (E I +) : $m / z = 2 8 6 [M] ^ +$ 。

【 0 1 5 2 】

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 . 0 2 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (5 0 m L) に懸濁させ、炭酸カリウム (1 1 . 8 4 g 、 8 5 . 7 m m o l) および 1 , 2 - ジブromoエタン (7 . 2 5 m L 、 8 4 . 1 m m o l) を添加する。混合物

を 80 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 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 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 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 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)。

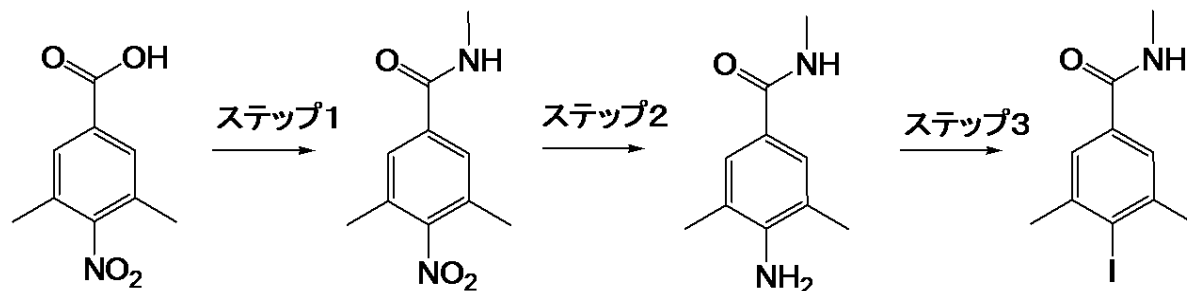
GC (GC 方法 1) : $t_R = 13.16$ 分 ; 質量スペクトル (EI+) : $m/z = 332$ [M]⁺。

【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 1.0 g）。

LC（LC方法4）： $t_R = 4.82$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 209$ [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（1.0 g、4.8 mmol）をメタノール（10 mL）に懸濁させ、10%パラジウム活性炭（100 mg）を触媒として使用して、3バルで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 850 mg）。

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

10

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（850 mg、4.77 mmol）を塩酸（37%、2 mL）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（0.5 mL）中亜硝酸ナトリウム（494 mg、7.15 mmol）を添加し、混合物を0℃で1時間攪拌する。水1.5 mL中ヨウ化カリウム（2.38 g、14.31 mmol）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 850 mg）。

20

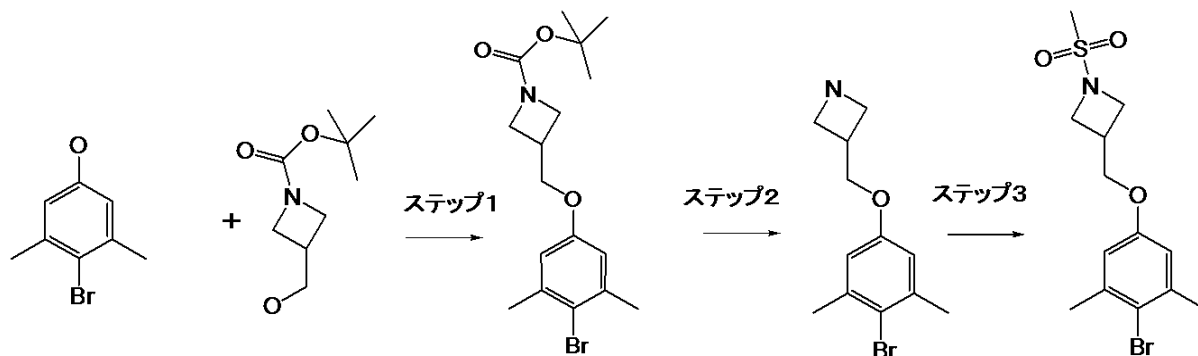
LC（LC方法4）： $t_R = 5.88$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 290$ [M + H]⁺。

【0157】

中間体34

3-(4-ブromo-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】



30

ステップ1：3-(4-ブromo-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romo-3,5-ジメチルフェノール（3.7 g、18.16 mmol）、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、欧州特許第1889836号、3.40 g、18.16 mmol）、ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート（4.6 g、19.97 mmol）およびトリフェニルホスフィン（5.24 g、19.97 mmol）を、ジクロロメタン（100 mL）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：5.0 g）。

40

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

【0158】

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

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 m m o l) をジクロロメタン 3 0 m L に溶解させ、0 で攪拌する。トリフルオロ酢酸 (1 . 4 5 g、1 2 . 6 4 m m o l) を添加し、反応混合物を 0 で 6 時間攪拌する。飽和 NaHCO_3 水溶液 1 5 m L 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 m g、1 . 4 8 m m o l) および DIPEA (0 . 4 8 g、3 . 7 m m o l) を、ジクロロメタン 2 0 m L に溶解させ、0 で攪拌する。塩化メタンスルホニル (0 . 1 2 m L、1 . 4 8 m m o l) を添加し、反応混合物を 0 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 m g)。

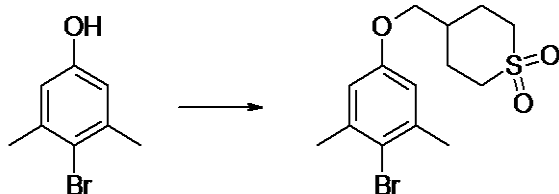
【 0 1 6 0 】

中間体 3 5

20

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

【 化 4 3 】



標題化合物を、中間体 3 4、ステップ 1 と同時にして、4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチルフェノール (4 3 0 m g、2 . 1 3 m m o l) 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 m g、2 . 1 3 m m o l) から出発して調製する (収量 : 4 0 0 m g)

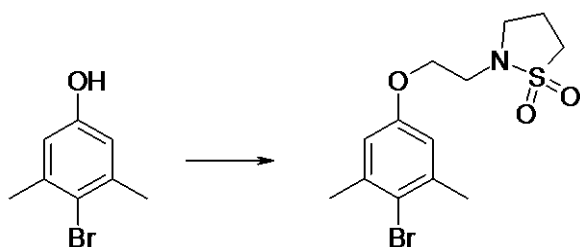
30

【 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 】



40

4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチルフェノール (1 . 2 5 g、6 . 1 7 m m o l) および水素化ナトリウム (鉍物油に対して 6 0 %、1 6 0 m g、3 . 9 5 m m o l) を乾燥 N , N - ジメチルアセタート (2 5 m L) 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 m g、2 . 4 7 m m o l) を添加し、混合物を 8 0 で 5

50

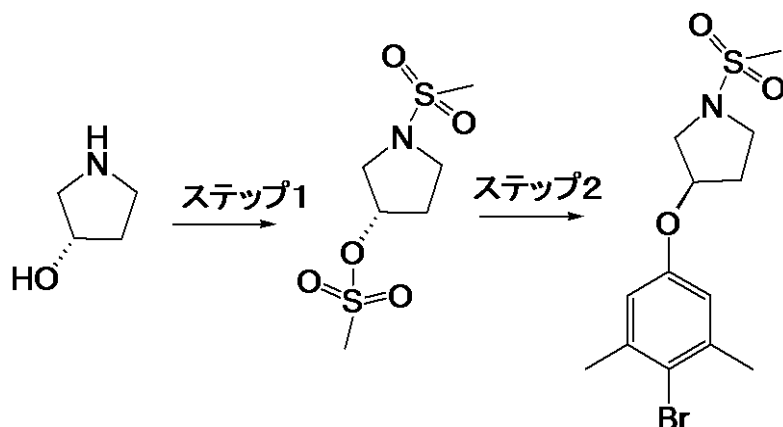
時間攪拌する。混合物を真空下で濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機相を乾燥させ、溶媒を除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（シクロヘキサン中 0 ～ 50 % 酢酸エチル）、標題化合物を得る（収量：350 mg）。

【0162】

中間体 37

(R)-3-(4-ブromo-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】



ステップ1：メタンスルホン酸(S)-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(2 g、23 mmol)をテトラヒドロフラン40 mLに溶解させる。DIPEA(10 mL、57.36 mmol)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(3.73 mL、48.21 mmol)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：2.2 g）。

【0163】

ステップ2：(R)-3-(4-ブromo-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と同時にして、4-ブromo-3,5-ジメチルフェノール(626 mg、3.08 mmol)およびメタンスルホン酸(S)-1-メタンスルホニル-ピロリジン-3-イルエステル(300 mg、1.23 mmol)から調製する（収量：350 mg）。

【0164】

中間体 38

(S)-3-(4-ブromo-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

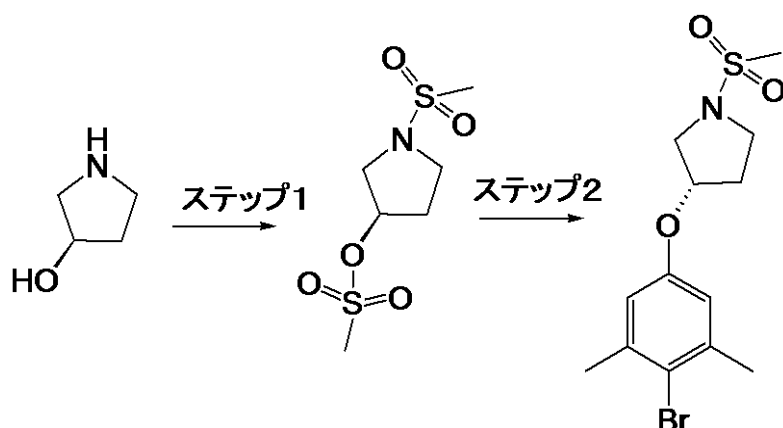
10

20

30

40

【化 4 6】



10

標題化合物を、中間体 3 7 と同時にして、(S) - 3 - ヒドロキシピロリジンから調製する (収量 : 134 mg)。

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

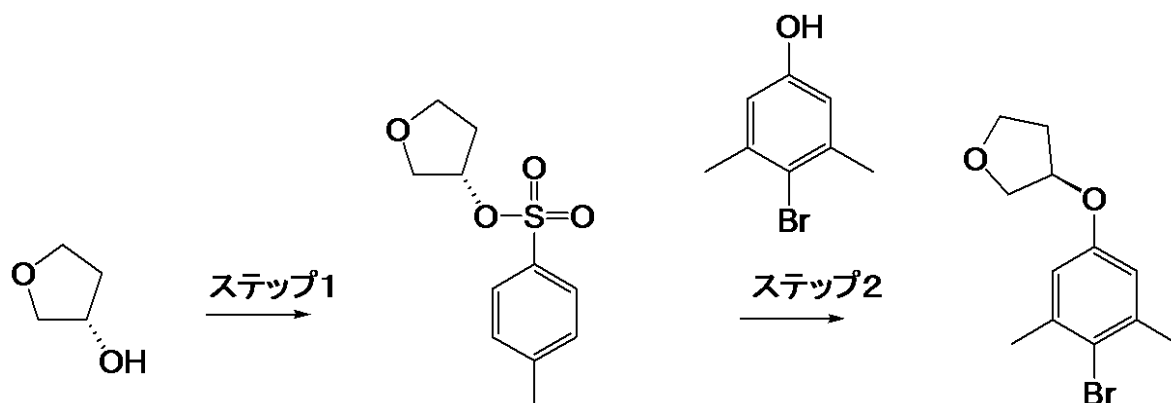
【0165】

中間体 3 9

(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 4 7】



30

ステップ 1 :

ジクロロメタン (50 mL) 中 (S) - (+) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン (5.0 g) を、ピリジン (12 mL) および 4 - ジメチルアミノピリジン (0.35 g) の存在下で 4 - トルエンスルホニルクロリド (14.5 g) 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、溶媒を真空中で蒸発させる。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 (3.7 g)。

LC (LC 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 (10 mL) 中、4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチルフェノール (2.0 g)、ステップ 1 の生成物 (2.7 g) および K₂CO₃ (1.5 g) を、80 °C 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 (2.8 g、含量約 90%)。

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

50

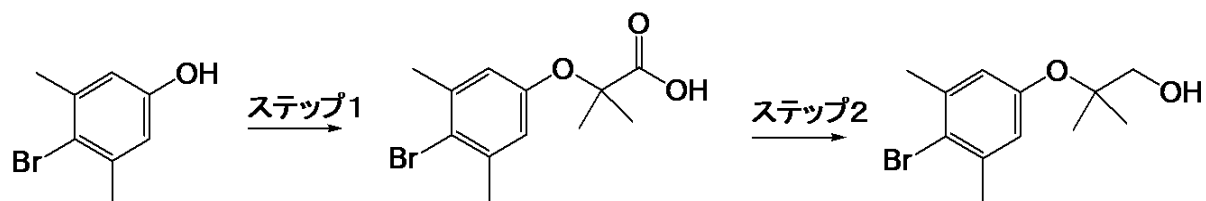
290 [M + NH₄]⁺。

【0167】

中間体40

2-(4-ブromo-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romo-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)。

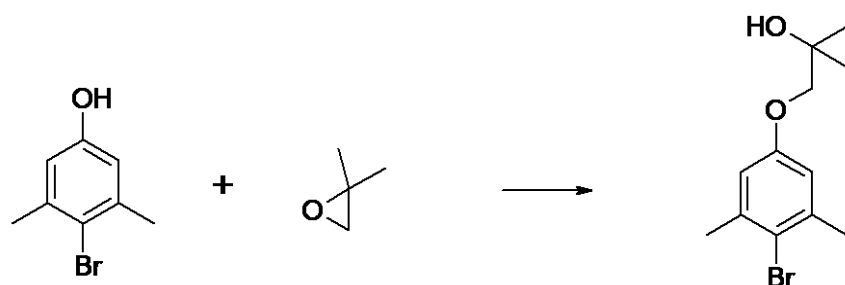
LC(LC方法1): t_R = 1.28分。

【0169】

中間体41

1-(4-ブromo-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romo-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:EtOAc100:0~50:50の勾配)、所望の化合物を得る(5.6g、含量約97%)。

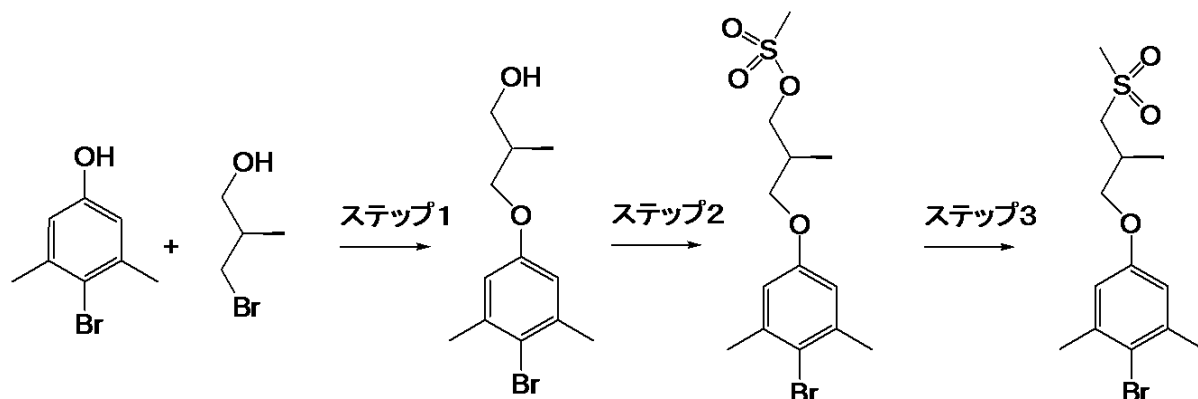
LC (LC方法1) : $t_R = 1.31$ 分 ; 質量スペクトル (ES+) : $m/z = 290 / 2 [M + NH_4]^+$ 。

【0170】

中間体42

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】



10

【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 °C 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。

20

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

LC (LC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 °C 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)。

40

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

【0173】

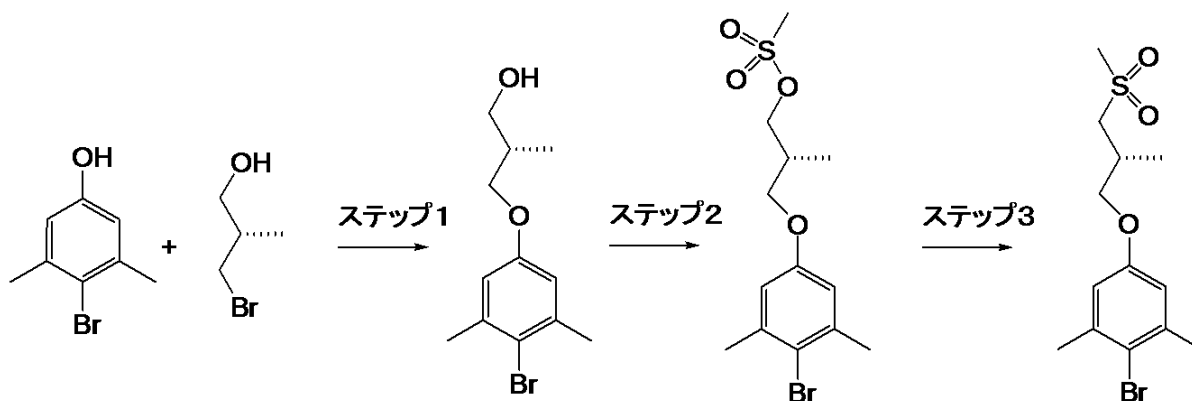
中間体43

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

50

- ジメチル - ベンゼン

【化 5 1】



10

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 - プロモ - 2 - メチル - 1 - プロパノールの代わりに (S) - (+) - 3 - プロモ - 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) : $t_R = 4.394$ 分を示す。

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

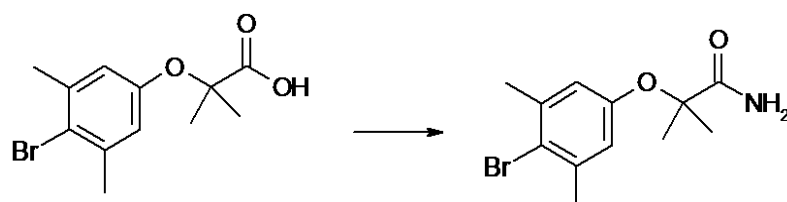
20

【0174】

中間体 4 4

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

【化 5 2】



30

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 NaHCO₃ 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: $m/z = 286 / 8 [M+H]^+$ 。

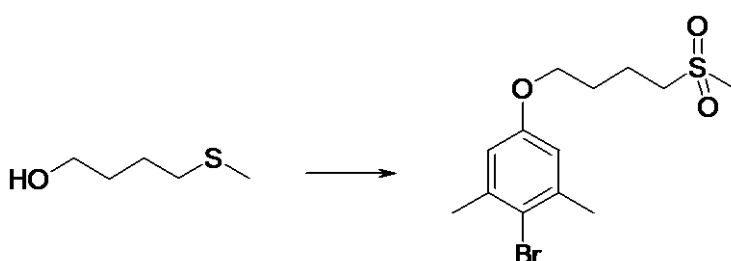
【0175】

40

中間体 4 5

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

【化 5 3】



50

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)。

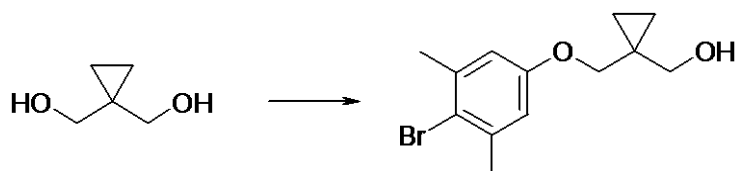
LC (LC 方法 4) : $t_R = 7.20$ 分 ; 質量スペクトル (ES+) : $m/z = 335 [M + H]^+$ 。

【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】



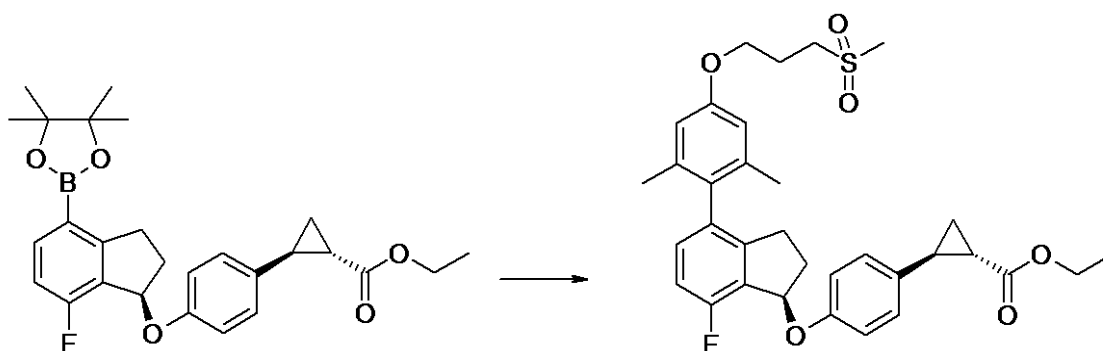
1, 1 - ビス (ヒドロキシメチル) シクロプロパン (3.05 g、29.84 mmol)、4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチルフェノール (1.5 g、7.46 mmol)、ジ - tert - ブチルアゾジカルボキシレート (1.89 g、8.21 mmol) およびトリフェニルホスフィン (2.15 g、8.21 mmol) を、乾燥テトラヒドロフラン (10 mL) に懸濁させ、終夜攪拌する。混合物を飽和炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ、溶媒を除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (シクロヘキサン中 0 ~ 30 % 酢酸エチル)、標題化合物を得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

)。

LC (LC 方法 3) : $t_R = 1.50$ 分 ; 質量スペクトル (ES +) : $m/z = 598$ [$M + NH_4$] ⁺。

【 0178 】

以下の表の中間体を、中間体 47 の調製で使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 19 - 1】

表 4:

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-メタンシルホニル-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	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 S+): $m/z=581 [M+H]^+$ 。
49		2-(4-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(3-メタンシルホニル-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)-trans-シクロプロパン-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 S+): $m/z=581 [M+H]^+$ 。

10

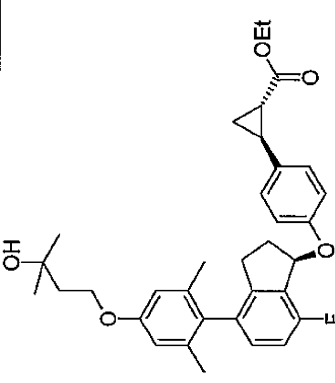
20

30

40

50		(1S, 2S)-2-(4-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(2-メタンスルホニル-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	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(E S ⁺): m/z=595 [M+H] ⁺ 。
51		(1S, 2S)-2-(4-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピルカルバモイル)-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 0 (145mg)	35 mg	LC(LC方法2): $t_R=1.42$ 分; 質量スペクトル(E S ⁺): m/z=560 [M+H] ⁺ 。
52		(1S, 2S)-2-[4-[(R)-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	先の中間体51の 調製において副 生成物として単 離される	67 mg	LC(LC方法4): $t_R=8.07$ 分; 質量スペクトル(E S ⁺): m/z=341 [M+H] ⁺ 。

【表 19 - 3】

53		(1S, 2S)-2-(4-[(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 (E S ⁺): $m/z=529 [M-OH]^+$ 。
54		(1S, 2S)-2-(4-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(1-メタンシルホニル-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 (E S ⁺): $m/z=593 [M+H]^+$ 。
55		(1S, 2S)-2-(4-[(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 (E S ⁺): $m/z=502 [M+H]^+$ 。

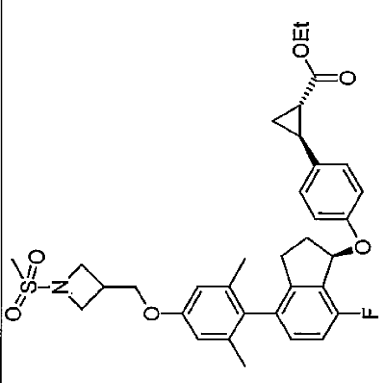
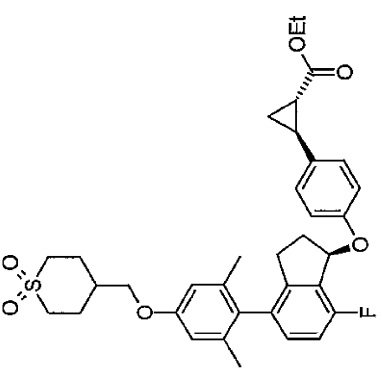
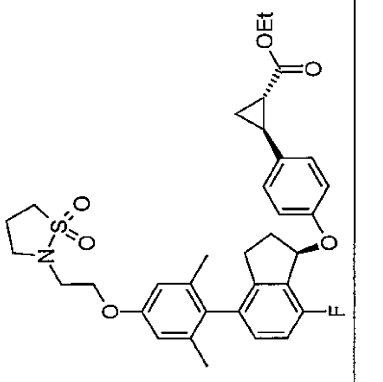
10

20

30

40

【表 19 - 4】

56		(1S, 2S)-2-(4-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(1-メタンサルホニル-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)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル	中間体24 (184mg) および中間体3 4 (119mg)	145 mg	LC (LC方法3) : $t_R=1.54$ 分; 質量スペクトル (E S+) : $m/z=608 [M+H]^+$ 。
57		(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-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 (134mg) および中間体3 5 (87mg)	117 mg	LC (LC方法4) : $t_R=8.47$ 分; 質量スペクトル (E S+) : $m/z=607 [M+H]^+$ 。
58		(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-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 (163mg) および中間体3 6 (135mg)	55 mg	LC (LC方法3) : $t_R=1.53$ 分; 質量スペクトル (E S+) : $m/z=608 [M+H]^+$ 。

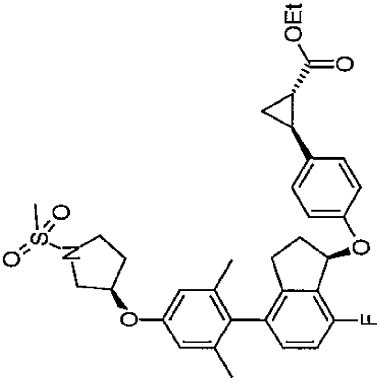
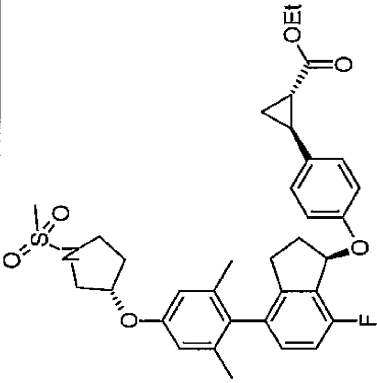
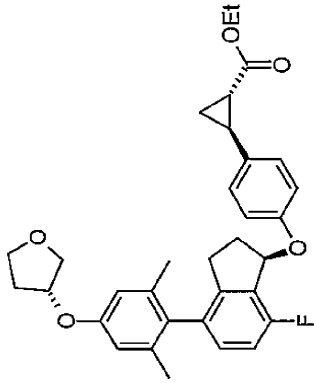
10

20

30

40

【表 19 - 5】

59		(1S, 2S)-2-[4-[(R)-7-フルオロ-4-[4-[(R)-1-メタンシルホニル-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-[4-[(S)-1-メタンシルホニル-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		(1S, 2S)-2-[4-[(R)-2,6-ジメチル-4-[(R)-7-フルオロ-4-[4-[(R)-1-メタンシルホニル-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エチルエステル	中間体24 (200mg) および中間体3 9 (136mg)	76 mg	LC (LC方法2) : $t_R=0.90$ 分; 質量スペクトル (E S+) : $m/z=548 [M+NH_4]^+$ 。

10

20

30

40

【表 19 - 6】

62		(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]-インダネ-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 (200mg) および中間体4 0 (104mg)	90 mg	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		(1S, 2S)-2-(4-[(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]-インダネ-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 (200mg) および中間体4 1 (124mg)	130 mg	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		(1S, 2S)-2-(4-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(S)-3-メタンシルホニル-2-メチル-プロポキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダネ-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 (108mg) および中間体4 2 (93mg)	75 mg	LC (LC方法4) : $t_R=8.79$ 分; 質量スペクトル (E S+) : $m/z=595 [M+H]^+$ 。

10

20

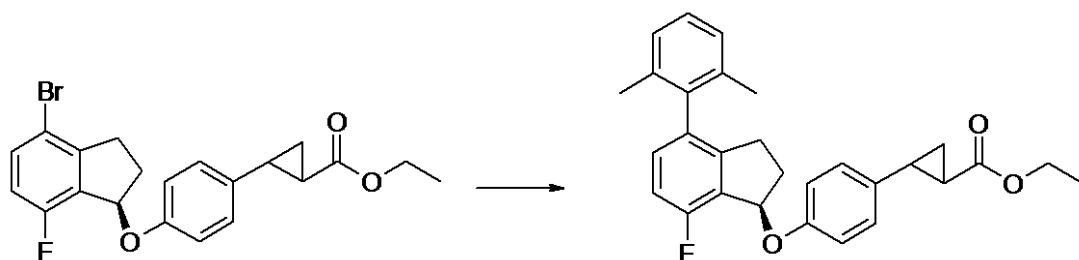
30

40

65		(1S, 2S)-2-(4-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(R)-3-メタンズルホニル-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-(4-[(R)-4-[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-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(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-(4-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(4-メタンズルホルブトキシ)-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] ⁺ 。 。

中間体 69

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】



10

【 0 1 8 0 】

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 +) : $m/z = 445$ [$M + H$] $^+$ 。

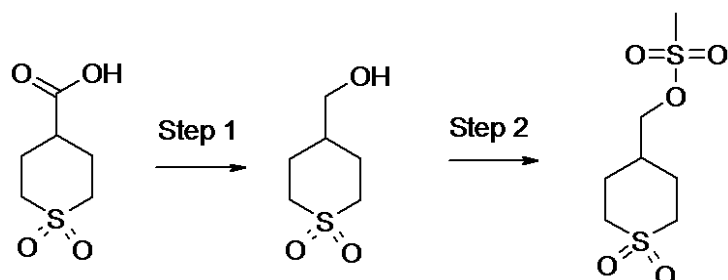
20

【 0 1 8 1 】

中間体 70

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】



30

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 時間撹拌した後、混合物を終夜室温で撹拌し、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。

40

【 0 1 8 2 】

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

塩化メタンスルホン (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 で撹拌する。30分後、反応混合物を周囲温度に温める。2時間撹拌した後、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

50

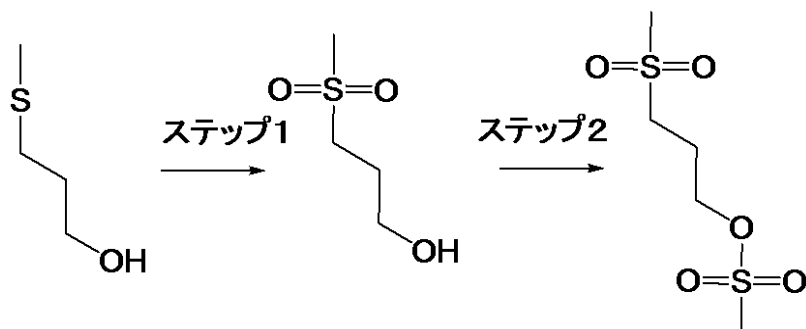
/ 酢酸エチル 70 / 30 溶液と研和し、得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させる（収量：2.3 g）。

【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】



10

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、米国特許出願公開第 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

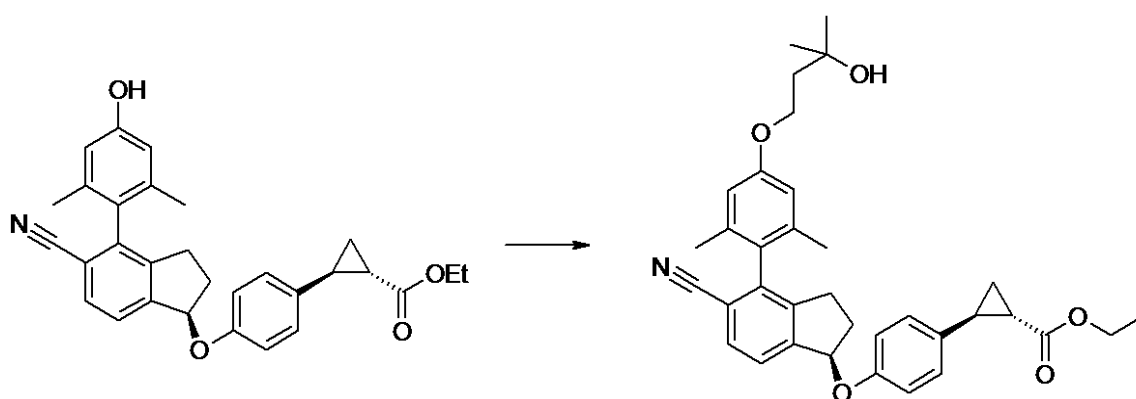
標題化合物を、Journal of Medicinal Chemistry, 1995, vol. 38, # 11 p. 2009-2017 に記録されている手順と類似の手順に従って、3 - (メチルスルホニル) - 1 - プロパノール（600 mg、4.34 mmol）から出発して調製する（収量：210 mg）。

【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 - 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エチルエステル

【化 59】



30

40

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 CsCO_3 （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 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+）： $m/z = 572$ [$M + \text{NH}_4$] $^+$ 。

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】

表5:

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-[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-フ 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+): $m/z=631 [M+NH_4]^+$ 。
74		(1S, 2S)-2-(4-((R)-5-シア ノ-4-[4-(3-メタンシルホニ 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	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+): $m/z=605 [M+NH_4]^+$ 。

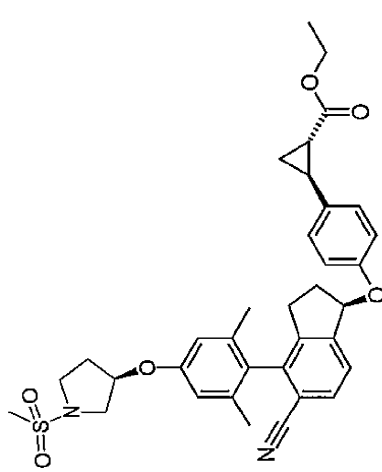
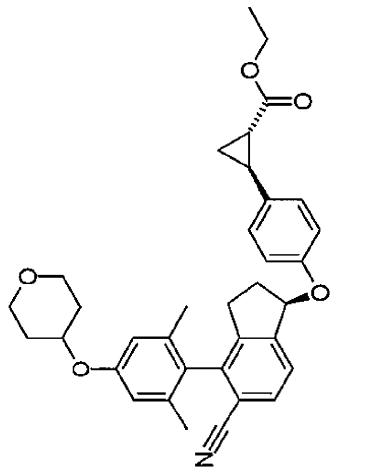
10

20

30

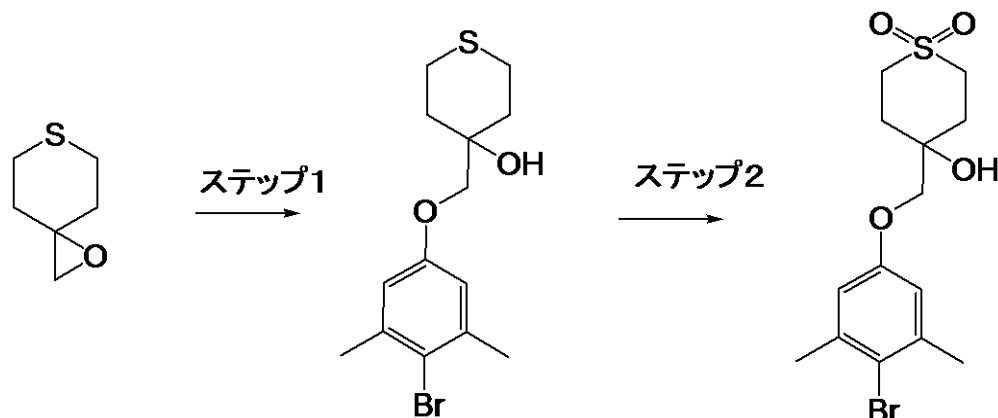
40

【表 20 - 2】

75		(1S, 2S)-2-(4-[(R)-5-シアノ-4-[4-((R)-1-メタンシルホニル-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-[2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-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 (欧州 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 77

4 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フェノキシメチル) - 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサ
 ヒドロ - 1 - チオピラン - 4 - オール
 【化 60】



10

ステップ 1 : 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 - 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
 50 mg、含量 80%、4.61 mmol)、4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチルフェノール
 (2.32 g、11.52 mmol) および炭酸セシウム (3.0 g、9.22 mmol)
) を、乾燥 N , N - ジメチルホルムアミド (20 mL) に懸濁させ、室温で 10 分間攪拌
 した後、100 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 50 ~ 100 % EtOAc)、標題化合物を得る (820 mg
)。

20

GC (MIL _ 03 _ 001) : $t_R = 13.54$ 分、質量スペクトル (ES +) : $m/z = 330$ 、 332 [M]⁺。

【 0187 】

ステップ 2 : 4 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フェノキシメチル) - 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 - フェノキシメチル) - テトラヒドロ - チオピラ
 ン - 4 - オール (819 mg) をテトラヒドロフラン (2 mL) に懸濁させ、水 (2 mL)
) 中オキソ (登録商標) (4.33 g、7.05 mmol) 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 20
 ~ 100 % EtOAc)、標題化合物を得る (収量 : 850 mg)。

GC (MIL _ 03 _ 004) : $t_R = 9.35$ 分、質量スペクトル (ES +) : $m/z = 362$ 、 364 [M]⁺。

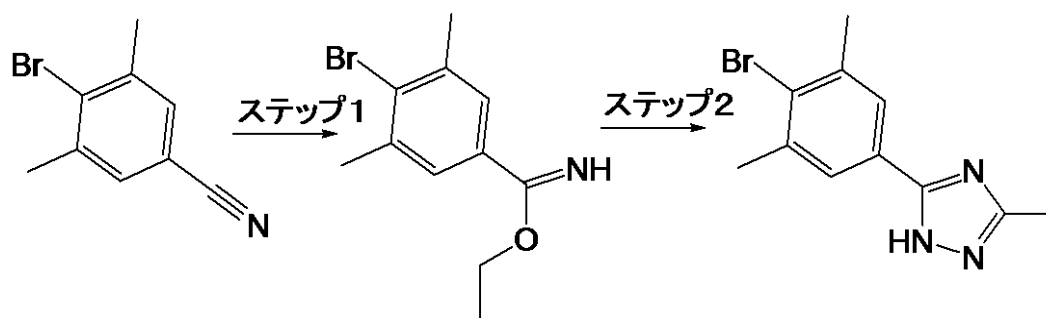
【 0188 】

中間体 78

40

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 - プロパン - 2 - オール

【化 6 1】



10

ステップ 1 :

4 - プロモ - 3 , 5 - ジメチルベンゾニトリル (5 . 0 g) を、ジオキサン中 H C l (4 M、17 . 3 m L) に溶解させ、E t O H (5 m L) を添加する。16 時間撹拌した後、揮発物を真空中で蒸発させ、粗製残渣 (6 . 5 g) を次のステップでそのまま使用する。

【 0 1 8 9 】

ステップ 2 :

酢酸ヒドラジド (h y d a z i d e) (3 . 7 g) を、撹拌したステップ 1 の生成物 (6 . 5 g) のトリエチルアミン (3 . 6 g) およびジオキサン (15 m L) 溶液に添加する。24 時間後、溶媒を真空中で除去し、水 (20 m L) を添加し、混合物を E t O A c で抽出する。有機層を乾燥させ (N a₂S O₄)、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 . 70 g)。

20

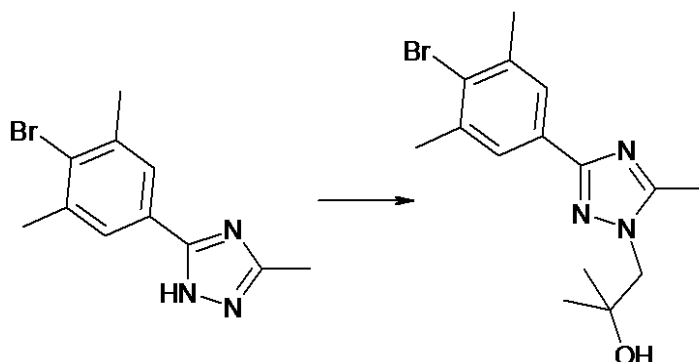
L C (L C 方法 1) : t_R = 0 . 98 分 ; 質量スペクトル (E S +) : m / z = 266 / 268 [M + H]⁺。

【 0 1 9 0 】

中間体 79

1 - [3 - (4 - プロモ - 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 - プロパン - 2 - オール

【化 6 2】



30

40

密閉容器に入れた N , N - ジメチルホルムアミド (5 m L) 中、中間体 78 (0 . 35 g)、イソブチレンオキシド (0 . 13 m L) および炭酸セシウム (0 . 81 g) の混合物を、120 ° で 16 時間撹拌する。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 . 16 g)。

L C (L C 方法 1) : t_R = 1 . 12 分 ; 質量スペクトル (E S +) : m / z = 338 / 340 [M + H]⁺。

【 0 1 9 1 】

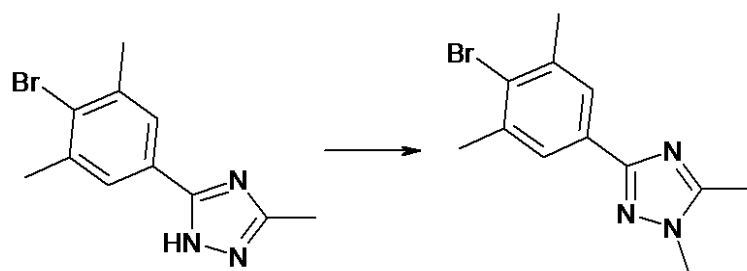
中間体 80

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

50

, 4] トリアゾール

【化 6 3】



10

アセトン (1 5 m L) 中、中間体 7 8 (0 . 3 5 g)、ヨードメタン (0 . 1 4 m L) および水酸化カリウム (8 5 %、0 . 0 8 7 g) の混合物を、1 6 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 1 0 0 : 0 ~ 6 0 : 4 0)、標題化合物を得る (0 . 2 7 g)。

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

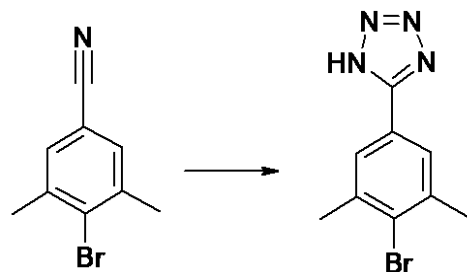
【 0 1 9 2 】

中間体 8 1

3 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - 1 H - テトラゾール

20

【化 6 4】



【 0 1 9 3 】

30

4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチルベンゾニトリル (3 . 0 g、1 4 . 3 m m o l)、ナトリウムアジド (2 . 3 2 g、3 5 . 7 m m o l) および塩化アンモニウム (2 . 3 g、4 2 . 8 4 m m o l) を、乾燥 N , N - ジメチルホルムアミドに懸濁させ、1 4 0 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 . 7 4 g)。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 . 3 9 g、全収量 3 . 1 3 g)。

L C (M I L _ 0 7 _ 0 0 2) : $t_R = 0 . 8 3$ 分 ; 質量スペクトル (E S +) : $m / z = 2 5 3 / 2 5 5 [M + H] ^ +$ 。

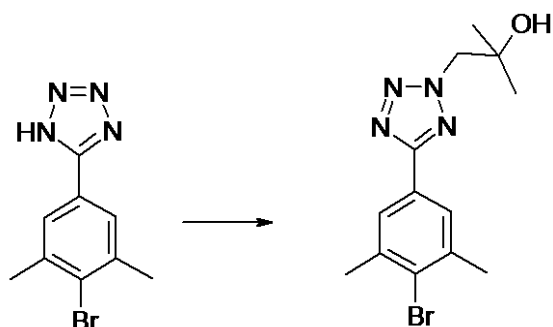
【 0 1 9 4 】

40

中間体 8 2

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 6 5】



10

中間体 8 1 (4 0 0 m g 、 1 . 5 8 m m o l) 、 炭酸セシウム (1 0 3 m g 、 0 . 3 2 m m o l) およびイソブチレンオキシド (2 m L) を、マイクロ波バイアルに入れ、マイクロ波照射の下で 1 0 0 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 ~ 3 0 % E t O A c) 、 標題化合物を得る (収量 2 3 5 m g) 。

^1H NMR (500 MHz, d_6 dmsO) 1.20 (s, 6H), 2.46 (s, 6H), 4.63 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 7.86 (s, 2H) .

【 0 1 9 5 】

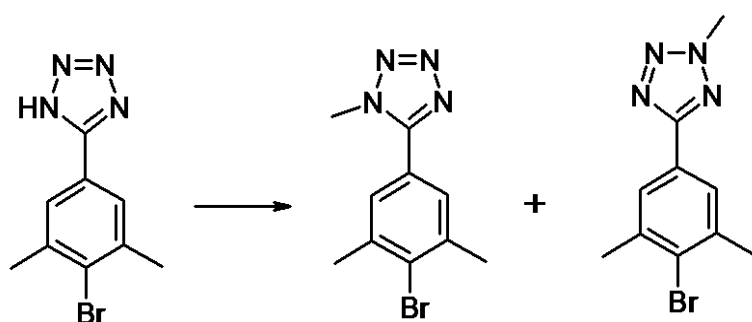
中間体 8 3 および 8 4

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 6 6】



30

中間体 8 1 (1 . 7 g 、 6 . 7 2 m m o l) 、 水酸化カリウム (9 4 2 m g 、 1 6 . 7 9 m m o l) およびヨードメタン (0 . 4 2 m L 、 6 . 7 2 m m o l) 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 ~ 2 0 % E t O A c) 、 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 3 5 0 m g) 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 1 g) 。

40

【 0 1 9 6 】

中間体 8 3 :

^1H NMR (400 MHz, d_6 dmsO) 2.47 (s, 6H), 4.17 (s, 3H), 7.67 (s, 2H) .

中間体 8 4 :

^1H NMR (400 MHz, d_6 dmsO) 2.46 (s, 6H), 4.42 (s, 3H), 7.86 (s, 2H) .

【 0 1 9 7 】

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】

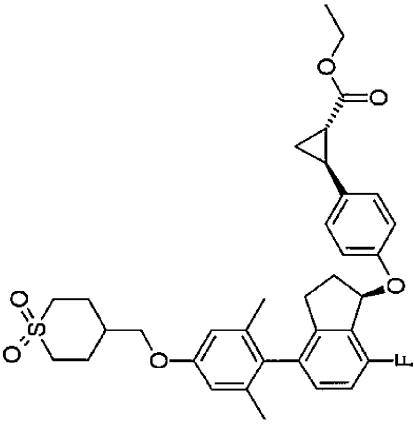
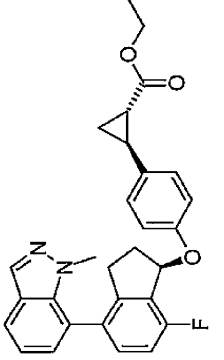
中間体	構造	名称	出発中間体	収量	分析
85		(1S, 2S)-2-(4-[(R)-4-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-7-フルオロ-インダエン-1-イルオキシ]-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル	中間体24 (200mg) および中間体27 (156mg)	172 mg	LC (LC方法1) : $t_R=1.46$ 分; 質量スペクトル (ES+) : m/z=623 $[M+H]^+$ 。
86		(1S, 2S)-2-[4-[(R)-7-フルオロ-4-(1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-インダエン-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7-プロモ-1-メチル-1H-インダゾール (65mg)	74 mg	LC (LC方法1) : $t_R=1.57$ 分; 質量スペクトル (ES+) : m/z=471 $[M+H]^+$ 。

表6:

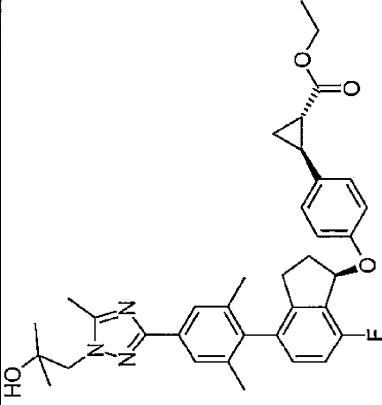
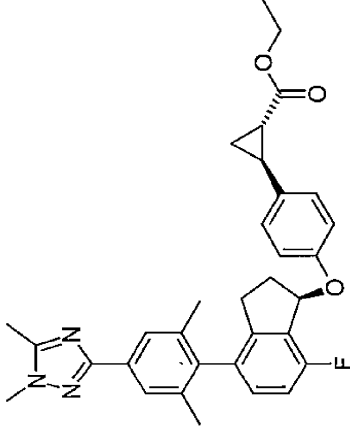
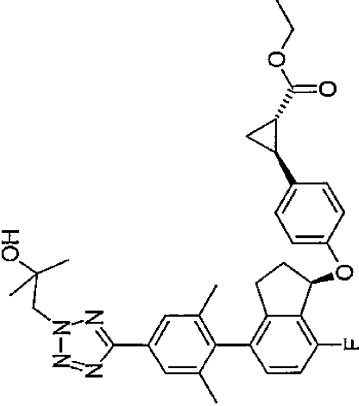
10

20

30

40

【 表 2 1 - 2 】

87		(1S, 2S)-2-[4-((R)-7-フルオロ-4-[4-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-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-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 (200mg))および中間体7 9 (165mg)	300mg (推定含量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		(1S, 2S)-2-(4-[(R)-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-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エチルエステル	中間体24 (200mg))および中間体8 0 (144mg)	130mg (推定含量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		(1S, 2S)-2-[4-((R)-7-フルオロ-4-[4-[2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-2H-チトラゾール-5-イル]-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 (130mg))および中間体8 2 (235mg)	95 mg	LC (LC方法2): $t_R=0.75$ 分; 質量スペクトル (ES+): $m/z=585 [M+H]^+$ 。

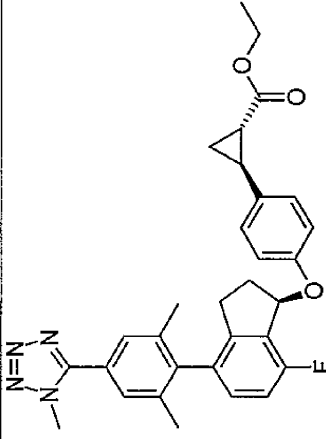
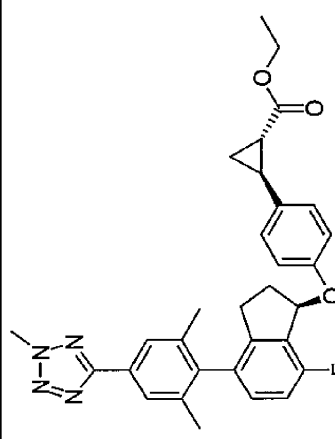
10

20

30

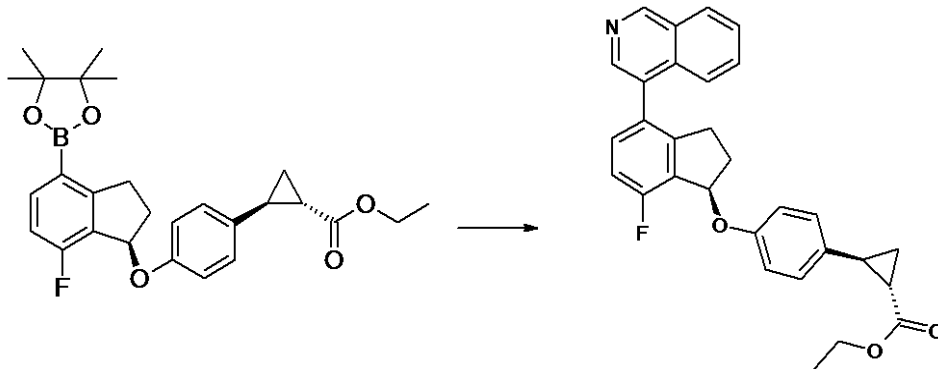
40

【表 2 1 - 3】

90		(1S, 2S)-2-(4-[(R)-4-[2, 6-ジメチル-4-(1-メチル-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-7-フルオロ-インダネン-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 (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-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-7-フルオロ-インダネン-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 (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] ⁺ 。

中間体 9 2

(1S, 2S) - エチル 2 - (4 - ((1R) - 7 - フルオロ - 4 - (イソキノリン - 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
【化 6 7】



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) - インデン - 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 2 4、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 - プロモイソキノリン (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 ° で 7 時間加熱し、アルゴン下で 70 ° 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)。

20

LC (LC 方法 1 4) : $t_R = 0.67$ 分 ; 質量スペクトル (ES+) : $m/z = 468.4 [M+H]^+$ 。

【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。

30

【表 2 2 - 1】

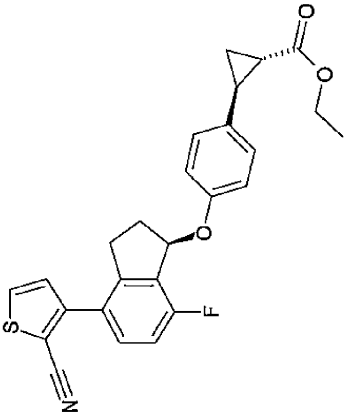
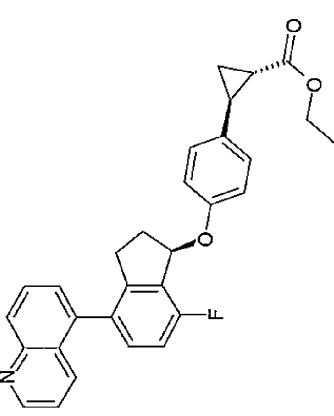
中間体	構造	名称	出発中間体	収量	分析
93		(1S, 2S)-エチル 2-(4-((1R)-4-(2-シアノチオフェン-3-イル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-フェニル)シクロプロポパルボキシレート	中間体24 (35mg) および3-ブロモ pチオフェン-2- カルボニトリル (21.2mg)	14.6 mg	LC (LC方法14) : $t_R=0.91$ 分 ; 質量スペクトル (ES+) : m/z=448.3 [M+H] ⁺ 。
94		(1S, 2S)-エチル 2-(4-((1R)-7-フルオロ-4-(キノリン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)フェニル)シクロプロポパルボキシレート	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:

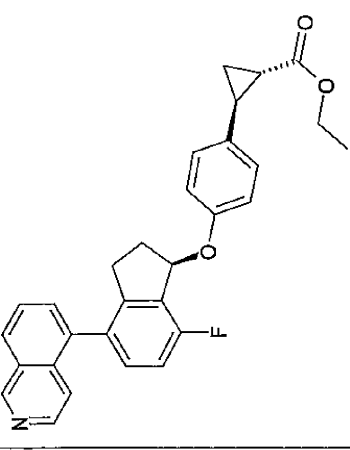
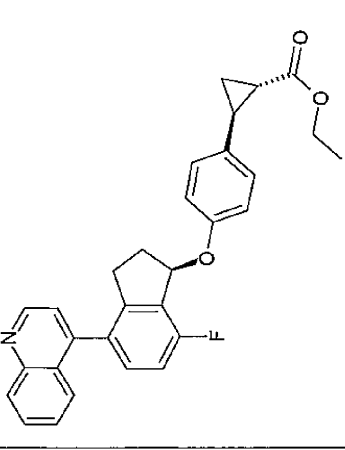
10

20

30

40

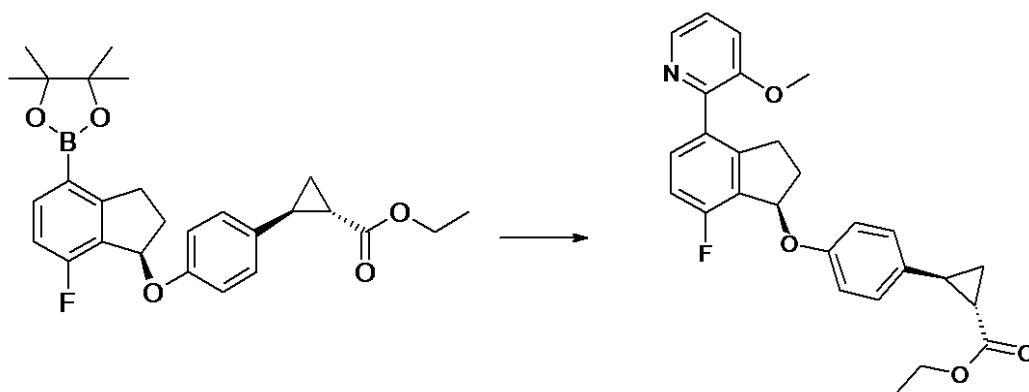
【表 2 2 - 2】

95		(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	中間体24 (35mg) および5-ブromo キノリン (23.4m g)	21.5 mg	LC (LC方法15) : $t_R=1.13$ 分 ; 質量スペクトル (ES+) : m /z=468.4 [M+H] ⁺ 。
96		(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	中間体24 (35mg) および4-ブromo キノリン (23.4m g)	4.5 mg	LC (LC方法15) : $t_R=1.12$ 分 ; 質量スペクトル (ES+) : m /z=468.4 [M+H] ⁺ 。

中間体 97

(1*S*, 2*S*) - エチル 2 - (4 - ((1*R*) - 7 - フルオロ - 4 - (3 - メトキシピリジン - 2 - 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 68】



10

(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、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

20

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 12 . 0 mg)。
LC (LC 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。

30

【表 2 3 - 1】

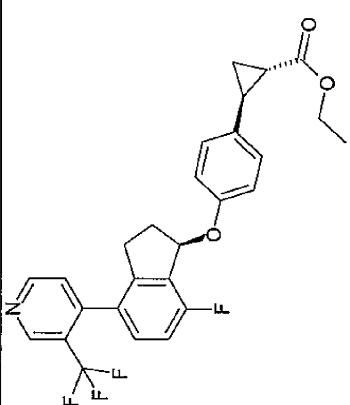
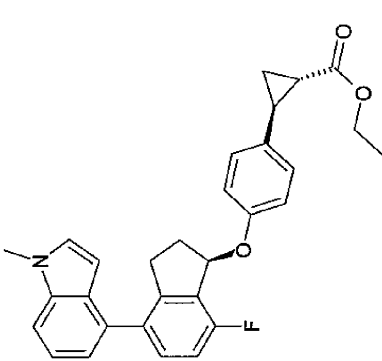
中間体	構造	名称	出発中間体	収量	分析
98		(1S, 2S)-エチル 2-(4-((1R)-7-フルオロ-4-(3-(トリフルオロメチル)-ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパンカルボキシレート	中間体24 (46.6mg) および4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)ピリジン (33.9mg)	16.0 mg	LC (LC方法13) : $t_R=1.1$ 分; 質量スペクトル (ES+) : m/z=486.0 [M+H] ⁺ 。
99		(1S, 2S)-エチル 2-(4-((1R)-7-フルオロ-4-(1-メチル-1H-インドル-4-イル)-2,3-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) および4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)ピリジン (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:

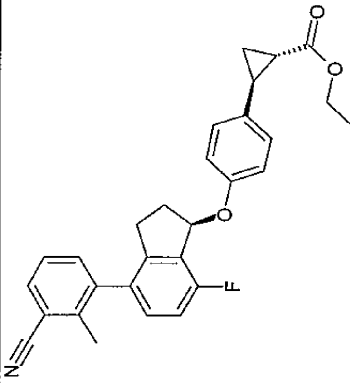
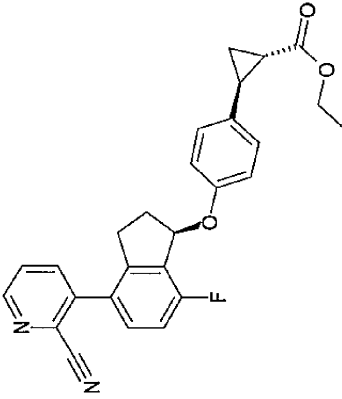
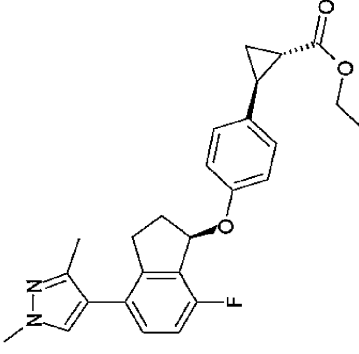
10

20

30

40

【表 23 - 2】

100		(1S, 2S)-エチル 2-(4-((1R)-4-(3-シアノ-2-メチルフェニル)-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) および3-ブロモ-2-メチルベニゾニトリル (29.4mg)	18.7 mg	LC (LC方法13) : $t_R=1.16$ 分 ; 質量スペクトル (ES+) : m/z=456.0 [M+H] ⁺ 。
101		(1S, 2S)-エチル 2-(4-((1R)-4-(2-シアノピリジン-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 (46.6mg) および3-ブロモ-2-シアノピリジン (29.4mg)	28.4 mg	LC (LC方法13) : $t_R=1.06$ 分 ; 質量スペクトル (ES+) : m/z=443.0 [M+H] ⁺ 。
102		(1S, 2S)-エチル 2-(4-((1R)-4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-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) および4-ブロモ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール (26.3mg)	16.6 mg	LC (LC方法13) : $t_R=1.06$ 分 ; 質量スペクトル (ES+) : m/z=435.2 [M+H] ⁺ 。

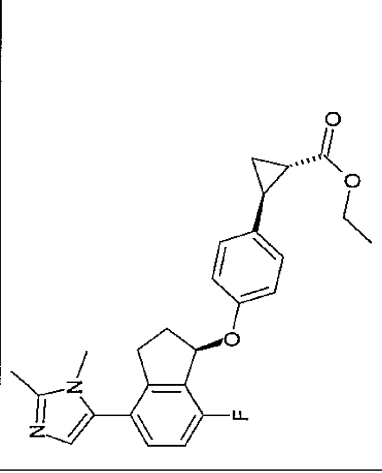
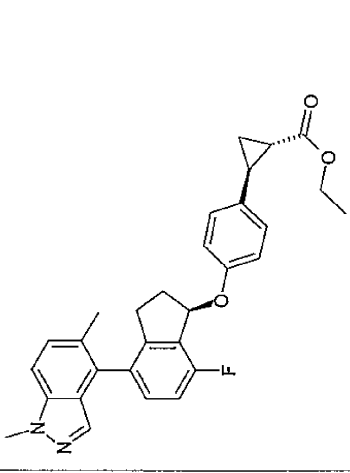
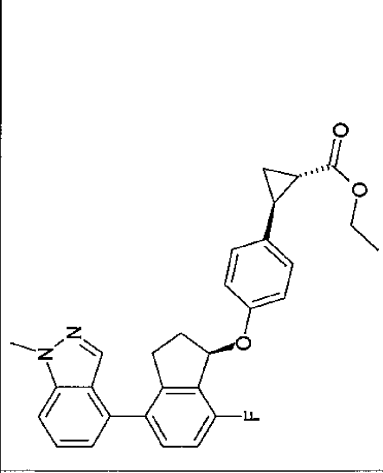
10

20

30

40

【 表 2 3 - 3 】

103		(1S, 2S)-エチル 2-(4-((1R)-4-(1,2-ジメチル-1H-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romo-1,2-ジメチル-1H-インダゾール (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-(4-((1R)-4-(1,5-ジメチル-1H-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romo-1,5-ジメチル-1H-インダゾール (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-(4-((1R)-7-フルオロ-4-(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romo-1-メチル-1H-インダゾール (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] ⁺ 。

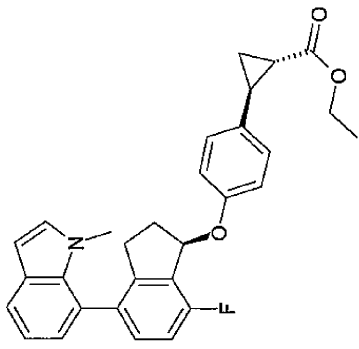
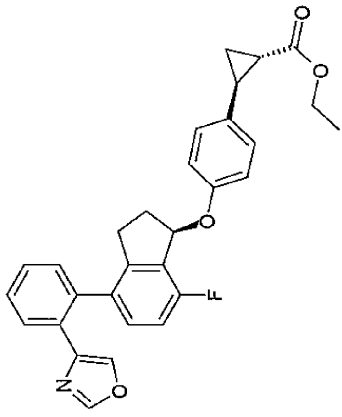
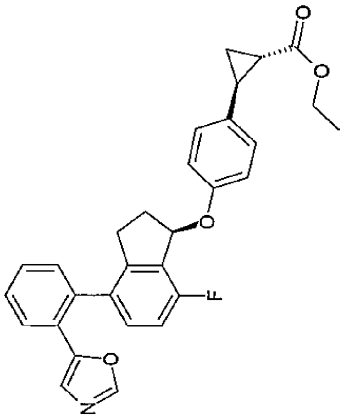
10

20

30

40

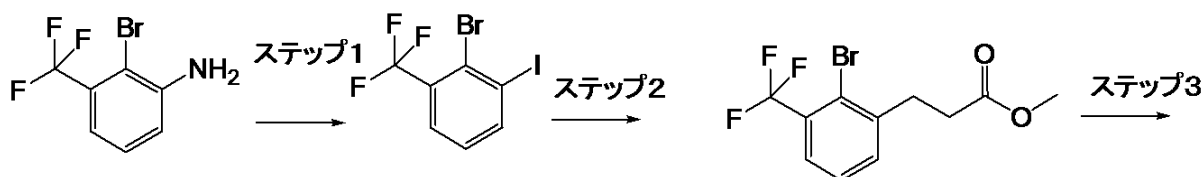
【表 2 3 - 4】

106		(1S, 2S)-エチル 2-(4-((1R)-7-フルオロ-4-(1-メチル-1H-インドル-7-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 7-ブロモ-1-メチル-1H-インドル (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		(1S, 2S)-エチル 2-(4-((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-(2-ブロモフェニル)-オキサゾール (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		(1S, 2S)-エチル 2-(4-((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-(2-ブロモフェニル)-1,3-オキサゾール (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] ⁺ 。

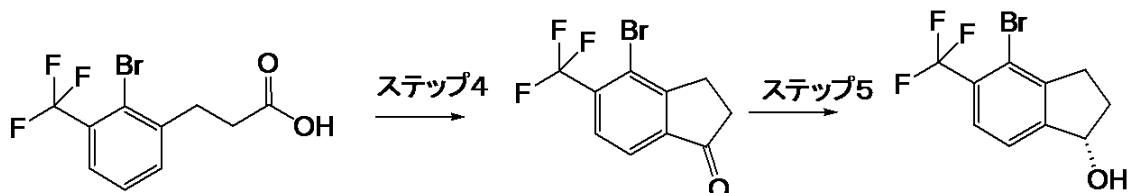
(S) - 4 - ブロモ - 5 - トリフルオロメチル - インダン - 1 - オール

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 6 9】



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% H_2SO_4 (26.7 mL、13.7 mmol) を添加し、混合物を 30 分間攪拌する。 NaNO_2 (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 Na_2SO_3 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 N, 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 1 M 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、真空中で濃縮し、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

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+) : $m/z = 279$

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 (3.0 g、10.1 mmol) を、アルゴン下でトリフルオロメタンスルホン酸 (30 mL) に懸濁させ、85 °C 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]⁺.

10

【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 (3.16 mL、22.5 mmol) をジクロロメタン (40 mL) に溶解させ、0 °C に冷却し、次にギ酸 (1.0 mL、26.46 mmol) 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 (2.1 g、7.53 mmol) 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 - トルエンシルホニル) アミド) - (メシチレン) ルテニウム (II) 錯体 (220 mg、0.35 mmol) 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2.0 g)。

20

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

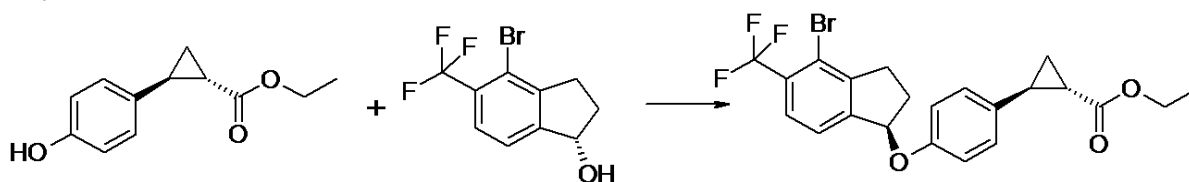
【0206】

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】

30



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 (242 mg) および中間体109 (300 mg) から調製する (収量290 mg)。

LC (LC方法2) : t_R = 0.90分; 質量スペクトル (ES+) : m/z = 469 / 471 [M + H]⁺.

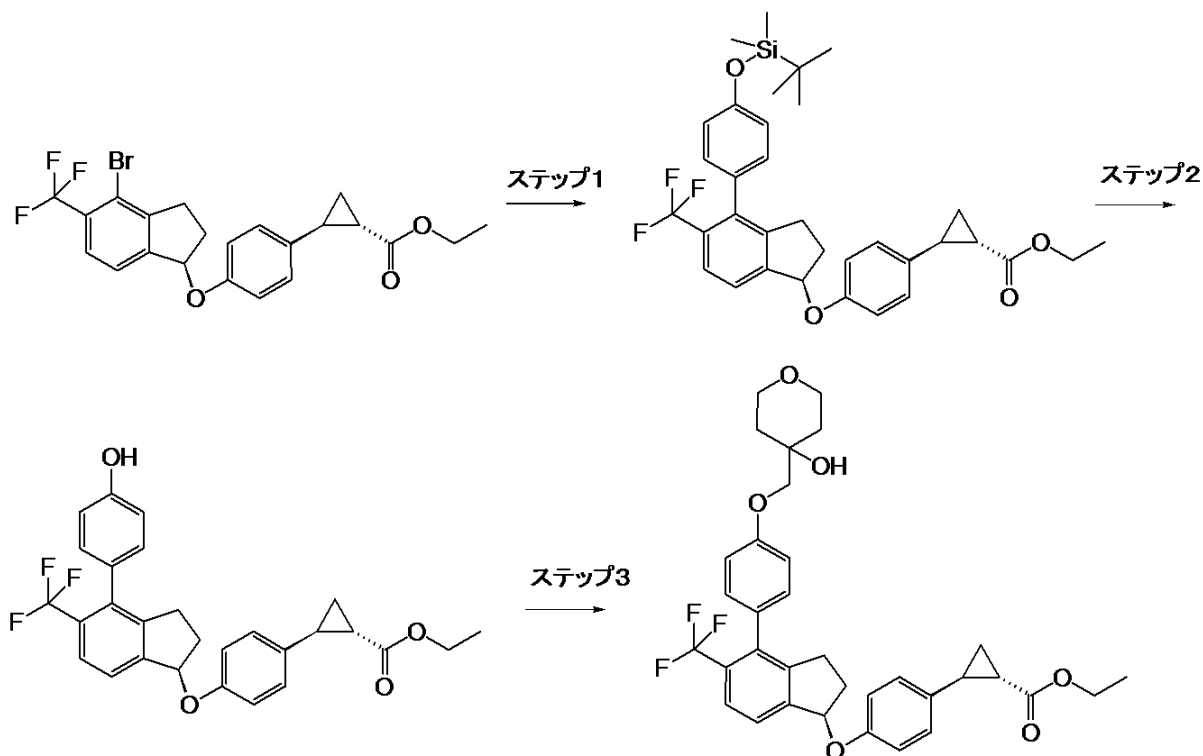
【0207】

40

中間体111

(1S, 2S) - 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

【化 7 1】



【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)、トリシクロヘキシルホスフィン (10 mg、0.03 mmol) および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (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 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1 M、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。

【0211】

ステップ3：(1S, 2S) - 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50mg)。
LC (LC方法11) : $t_R = 4.52$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z = 597$ [M + H]⁺。

10

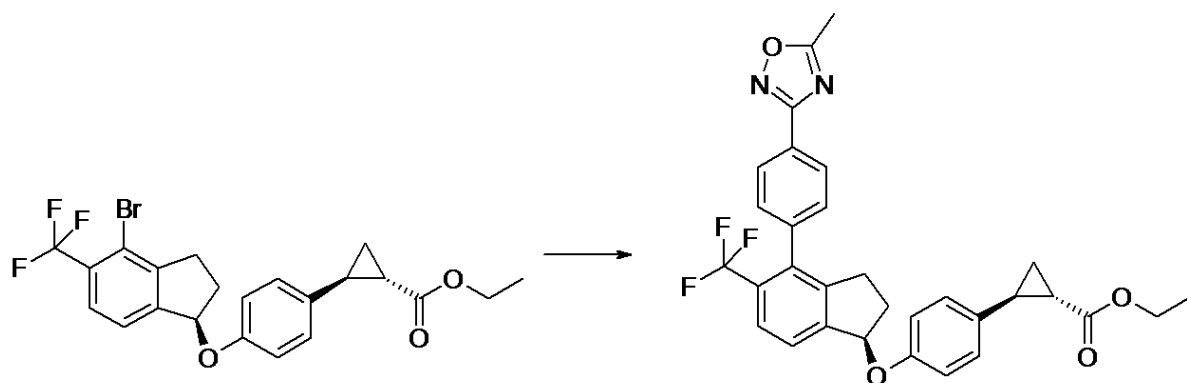
【0212】

中間体112

(1S, 2S) - 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

20

【化72】



30

中間体110 (90mg、0.19mmol) 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 (71mg、0.25mmol) で処理して、標題化合物を得る (50mg)。

LC (LC方法2) : $t_R = 0.86$ 分; 質量スペクトル (ES+) : $m/z = 549$ [M + H]⁺。

40

【0213】

例の合成

方法A:

エステル中間体を、テトラヒドロフラン (5mL) およびメタノール (5mL) の混合物に溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液 (1M、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、1M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:

50

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。混合物を終夜撹拌し、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。

【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、水酸化リチウム一水和物（1 ~ 3 当量）を添加する。混合物を終夜撹拌し、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。

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、水酸化リチウム一水和物（1 ~ 3 当量）を添加する。混合物を終夜撹拌し、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。

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一水和物（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 CH_2Cl_2 と HCl 水溶液（1 M）に分け、有機相を収集し、濃縮し、Porapak Rxn 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 $i\text{PrOH}$ （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。混合物を終夜撹拌し、飽和クエン酸水溶液で酸性にし、 Et_2O 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 ~ 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）中水酸化リチウム一水和物（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 時間撹拌する。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（１ｍＬ）およびメタノール（１ｍＬ）の混合物に溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液（１Ｍ、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】

表 9:

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-7-フルオロ-1-イオロ-2-メチルフェニル]-trans-シクロプロパンカルボキシ酸	14 (127 mg)	A	60 mg	LC(LC方法4): $t_R=6.81$ 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-イオロ-2-メチルフェニル]-trans-シクロプロパンカルボキシ酸	15 (40 mg)	A	24 mg	LC(LC方法4): $t_R=7.11$ 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-イオロ-2-メチルフェニル]-trans-シクロプロパンカルボキシ酸	16 (124 mg)	A	64 mg	LC(LC方法4): $t_R=6.91$ 分; 質量スペクトル (ES-): $m/z=361$ [M-H] ⁻ 。

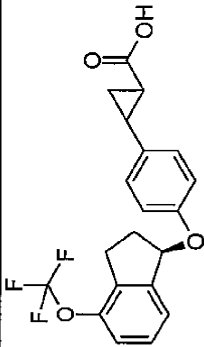
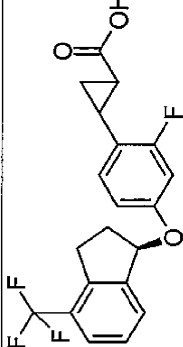
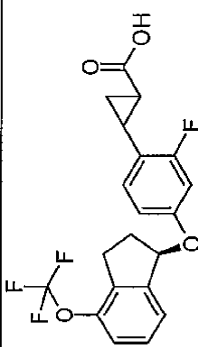
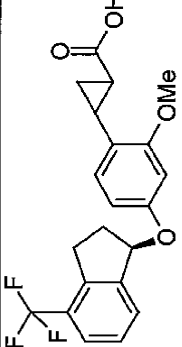
10

20

30

40

【表 2 4 - 2】

4		2-[4-((R)-4-トリフルオロメトキシ-インダナン-1-イルオキシ)-2-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): $t_R=7.14$ 分;質量スペクトル(ES-): $m/z=377$ [M-H] ⁻ 。
5		2-[4-((R)-4-トリフルオロメチル-インダナン-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	18 (31 mg)	B	22 mg	LC(LC方法4): $t_R=7.21$ 分;質量スペクトル(ES+): $m/z=381$ [M+H] ⁺ 。
6		2-[4-((R)-4-トリフルオロメトキシ-インダナン-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	19 (50 mg)	C	48 mg	LC(LC方法4): $t_R=6.77$ 分;質量スペクトル(ES-): $m/z=395$ [M-H] ⁻ 。
7		2-[4-((R)-4-トリフルオロメチル-インダナン-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	20 (50 mg)	D	37 mg	LC(LC方法4): $t_R=7.20$ 分;質量スペクトル(ES-): $m/z=391$ [M-H] ⁻ 。

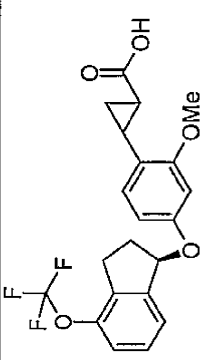
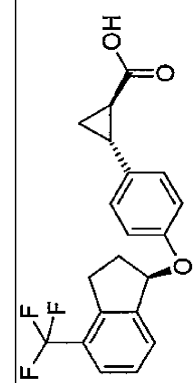
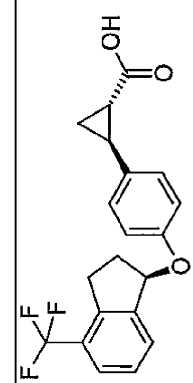
10

20

30

40

【表 2 4 - 3】

8		2-[4-((R)-4-(4-トリフルオロメトキシ)-2-メトキシフェニル]-trans-シクロプロパンカルボン酸	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-(4-トリフルオロメチル-インダニル)-1-イルオキシ)-フェニル]-シク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 e. e . 100%
10		(1S, 2S)-2-[4-((R)-4-(4-トリフルオロメチル-インダニル)-1-イルオキシ)-フェニル]-シク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 e. e . 100%

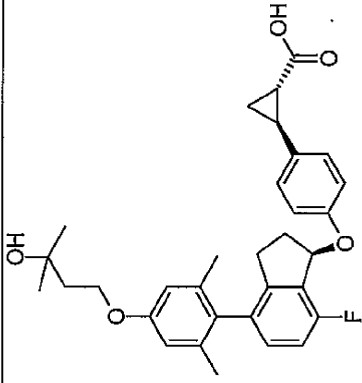
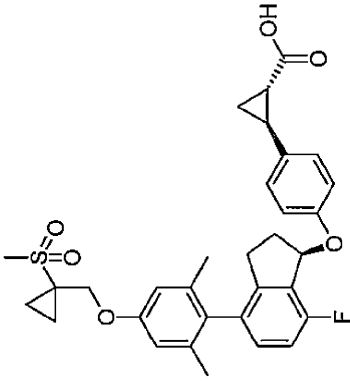
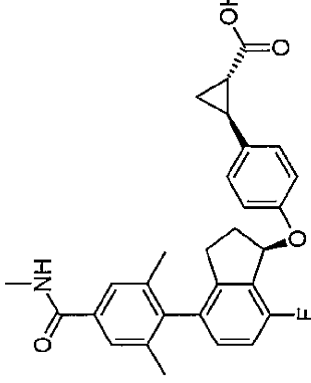
10

20

30

40

【表 2 4 - 6】

17		(1S, 2S)-2-(4-[(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]-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	53 (30 mg)	D	25 mg	LC(LC方法4): $t_R=7.41$ 分; 質量スペクトル (ES ⁻): m/z = 517 [M-H] ⁻ 。
18		(1S, 2S)-2-(4-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(1-メタンスルホニル-シクロプロピルピルメトキシ)-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	54 (80 mg)	C	71 mg	LC(LC方法4): $t_R=7.18$ 分; 質量スペクトル (ES ⁻): m/z = 563 [M-H] ⁻ 。
19		(1S, 2S)-2-(4-[(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-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	55 (40 mg)	D	25 mg	LC(LC方法4): $t_R=6.23$ 分; 質量スペクトル (ES ⁺): m/z = 474 [M+H] ⁺ 。

10

20

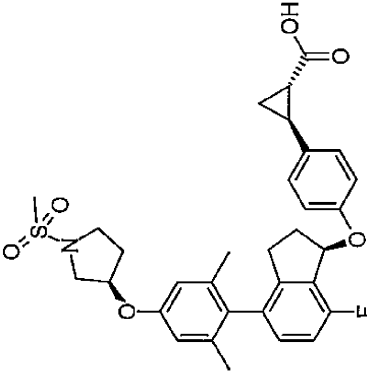
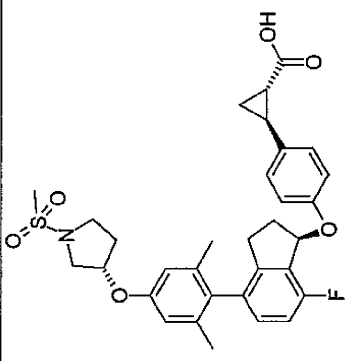
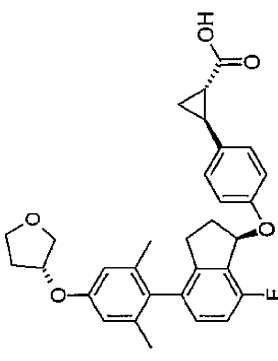
30

40

20		(1S, 2S)-2-(4-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(1-メタンスルホニル-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)-シクロプロパンカルボン酸	56 (131 mg)	C	50 mg	LC(LC方法4): $t_R=7.13$ 分; 質量スペクトル (ES ⁺): m/z = 580 [M+H] ⁺ 。
21		(1S, 2S)-2-(4-[(R)-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-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	57 (114 mg)	C	76 mg	LC(LC方法4): $t_R=7.28$ 分; 質量スペクトル (ES ⁻): m/z = 577 [M-H] ⁻ 。
22		(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-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	58 (56 mg)	C	31 mg	LC(LC方法4): $t_R=7.18$ 分; 質量スペクトル (ES ⁻): m/z = 578 [M-H] ⁻ 。

40

【表 2 4 - 8】

23		(1S, 2S)-2-(4-((R)-7-フル オロ-4-[4-((R)-1-メタンス ルホニル-ピロリジン-3-イ ルオキシ)-2, 6-ジメチル-フ 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	59 (34 mg)	C	22 mg	LC(LC方法4): $t_R=7$.14分;質量スぺ クトル (ES+): m/z =580 $[M+H]^+$ 。
24		(1S, 2S)-2-(4-((R)-7-フル オロ-4-[4-((S)-1-メタンス ルホニル-ピロリジン-3-イ ルオキシ)-2, 6-ジメチル-フ 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	60 (66 mg)	C	62 mg	LC(LC方法4): $t_R=7$.32分;質量スぺ クトル (ES-): m/z =578 $[M-H]^-$ 。
25		(1S, 2S)-2-[4-((R)-4-[2, 6- ジメチル-4-[(R)-3-イ ドロ-フラン-3-イル]オキシ]-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	61 (76 mg)	E	64 mg	LC(LC方法4): $t_R=7$.65分;質量スぺ クトル (ES-): m/z =501 $[M-H]^-$ 。

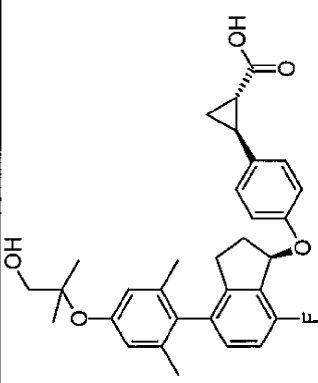
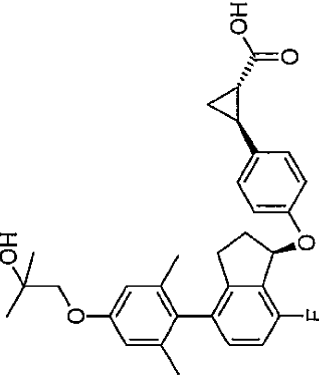
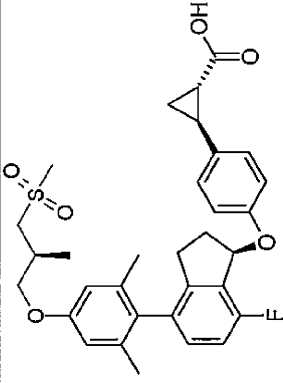
10

20

30

40

【表 2 4 - 9】

26		(1S, 2S)-2-(4-[(R)-7-フル オロ-4-[4-(2-ヒドロキシ-1 -ジメチル-フェニル)-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	62 (90 mg)	C	81 mg	LC(LC方法4): $t_R=7$.17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-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	63 (130 mg)	C	91 mg	LC(LC方法4): $t_R=7$.38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-(S)-3-メタンス ルホニル-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	64 (71 mg)	F	25 mg	LC(LC方法4): $t_R=7$.37分; 質量スペ クトル (ES ⁻): m/z =565 [M-H] ⁻ 。

10

20

30

40

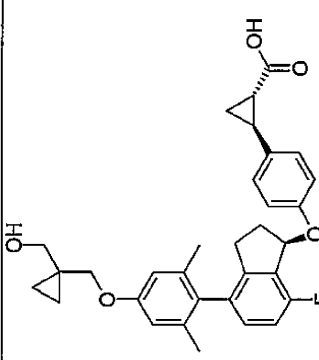
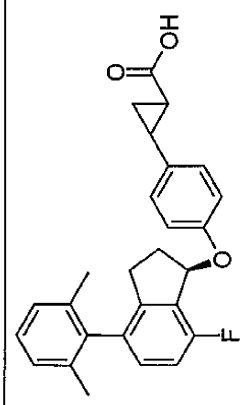
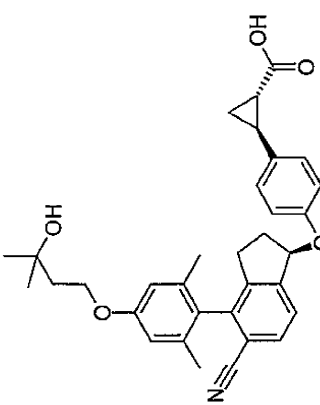
10

20

30

40

【表 2 4 - 1 1】

32		(1S, 2S)-2-(4-((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]-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	68 (65 mg)	C	26 mg	LC(LC方法4): $t_R=7.14$ 分; 質量スペクトル (ES+): $m/z=567 [M+H]^+$ 。
33		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}-trans-シクロプロパンカルボン酸	69 (80 mg)	D	25 mg	LC(LC方法4): $t_R=7.87$ 分; 質量スペクトル (ES-): $m/z=415 [M-H]^-$ 。
34		1S, 2S)-2-(4-((R)-5-シアノ-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	72 (45 mg)	F	30 mg	LC(LC方法4): $t_R=7.02$ 分; 質量スペクトル (ES-): $m/z=524 [M-H]^-$ 。

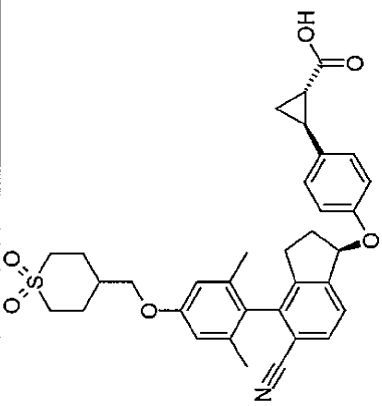
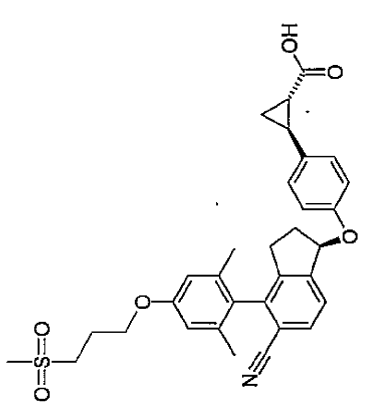
10

20

30

40

【表 2 4 - 1 2】

35		1S, 2S)-2-(4-((R)-5-シアノ-4-[4-(1,1-ジオキソ-4-イサヒドロ-チオピラン-4-イルメトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダール-1-イルオキシ)-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸	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] ⁻ 。
36		(1S, 2S)-2-(4-((R)-5-シアノ-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]-インダール-1-イルオキシ)-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸	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] ⁺ ; 254nmにおいて純度約90%

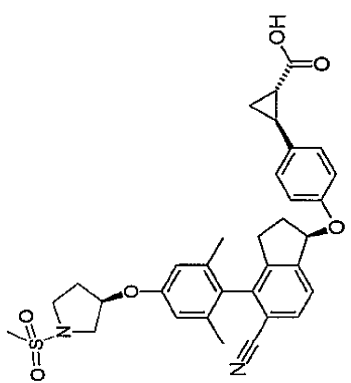
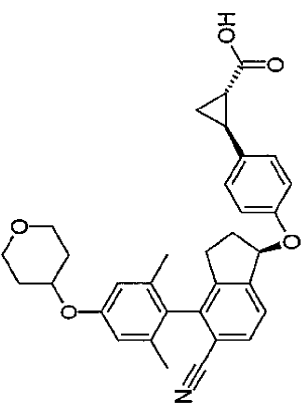
10

20

30

40

【表 2 4 - 1 3】

37		<p>1<i>S</i>, 2<i>S</i>)-2-(4-[(<i>R</i>)-5-シアノ-4-[4-(<i>R</i>)-1-メタンスルホニル-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</p>	75 (45 mg)	F	20 mg	<p>LC (LC方法7) : $t_R=1$ 2.50分; 質量スペクトル (ES⁺) : $m/z=587$ [M+H]⁺。</p>
38		<p>(1<i>S</i>, 2<i>S</i>)-2-(4-[(<i>R</i>)-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)-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</p>	76 (45 mg)	F	5 mg	<p>LC (LC方法12) : $t_R=$ 3.50分; 質量スペクトル (ES⁺) : $m/z=524$ [M+H]⁺。</p>

10

20

30

40

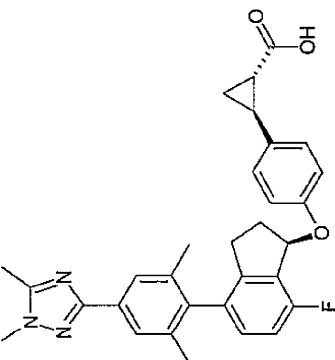
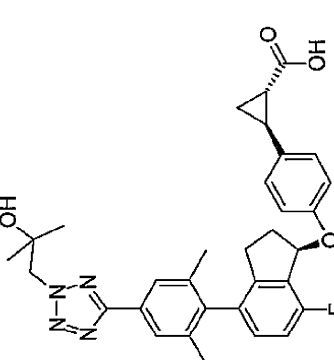
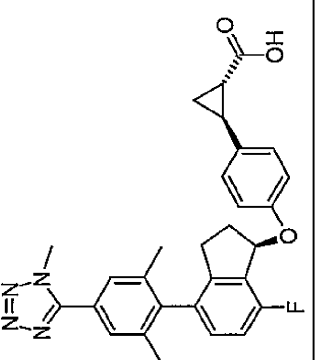
10

20

30

40

【表 2 4 - 1 5】

42		(1S, 2S)-2-(4-((R)-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-フェニル]-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ)-フェニル)-シクロプロポパンカルボン酸	88 (130 mg)	G	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)-7-フルオロ-4-[4-[2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-2H-テトラゾール-5-イル]-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルオキシ)-フェニル]-シクロプロポパンカルボン酸	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-[2,6-ジメチル-4-(1-メチル-テトラゾール-5-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)-シクロプロポパンカルボン酸	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] ⁺ 。

10

20

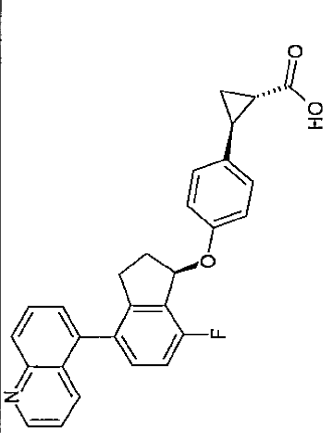
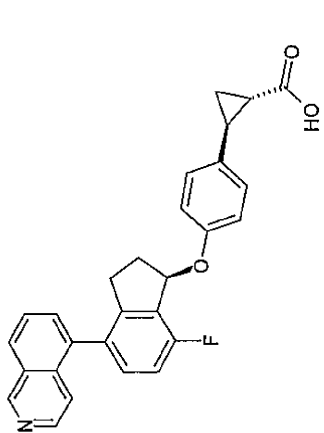
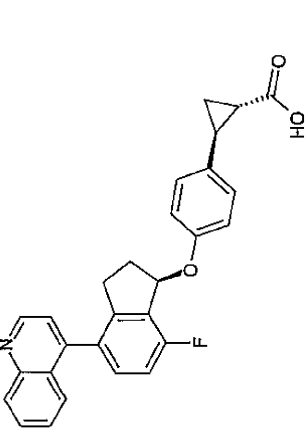
30

40

【表 2 4 - 1 6】

45		(1S, 2S)-2-(4-((R)-4-[2, 6-ジメチル-4-(2-メチル-テトラゾール-5-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	91 (80 mg)	B	22 mg	LC (LC方法12) : $t_R =$ 3.65分; 質量スペクトル (ES+) : m/z =499 [M+H] ⁺ 。
46		(1S, 2S)-2-(4-((1R)-7-フルオロ-4-(イソキノリン-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	92 (17.8 mg)	H	10.9 mg	LC (LC方法13) : $t_R =$ 0.77分; 質量スペクトル (ES+) : m/z =440 [M+H] ⁺ 。
47		(1S, 2S)-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ン酸	93 (14.6 mg)	H	4.0 mg	LC (LC方法13) : $t_R =$ 0.77分; 質量スペクトル (ES+) : m/z =440 [M+H] ⁺ 。

【表 2 4 - 1 7】

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	14.0 mg	LC(LC方法14): t_R = 0.56分; 質量スペ クトル (ES+): m/z =440 [M+H] ⁺ 。
49		(1S, 2S)-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ン 酸	95 (9.7 mg)	I	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-((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ン酸	96 (4.5 mg)	I	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] ⁺ 。

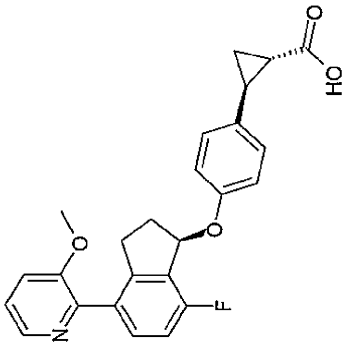
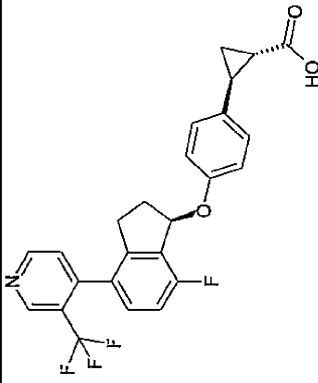
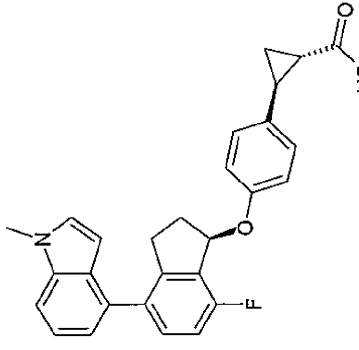
10

20

30

40

【表 2 4 - 1 8】

51		(1S, 2S)-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-1 H-インデン-1-イルオキシ) フェニル)シクロプロパンカ ルボン酸	97 (12.9 mg)	I	5.0 mg	LC(LC方法13): t_R = 0.73分;質量スペ クトル(ES+):m/z =420[M+H] ⁺ 。
52		(1S, 2S)-2-(4-((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)フェニル)シク ロプロパンカルボン酸	98 (16.0 mg)	I	11.3 mg	LC(LC方法13): t_R = 1.02分;質量スペ クトル(ES+):m/z =458[M+H] ⁺ 。
53		(1S, 2S)-2-(4-((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)フェニル)シクロプロパ ンカルボン酸	99 (6.7 mg)	I	3.9 mg	LC(LC方法13): t_R = 1.07分;質量スペ クトル(ES+):m/z =442[M+H] ⁺ 。

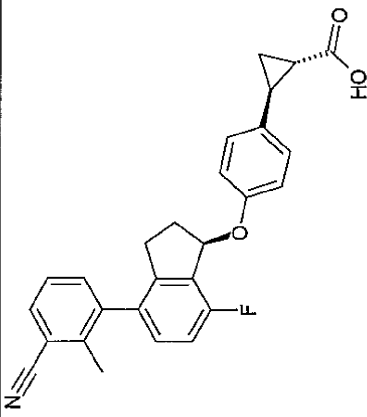
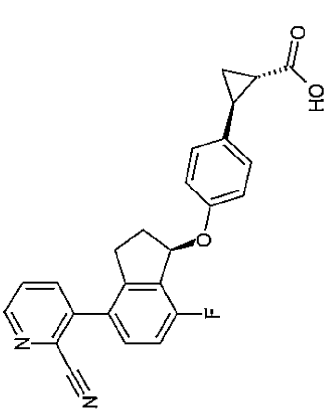
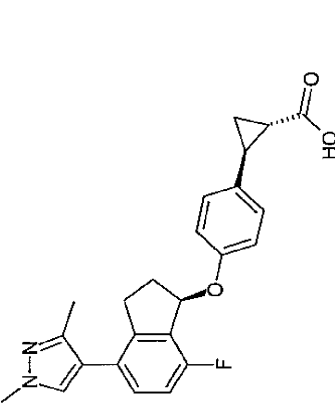
10

20

30

40

【表 24 - 19】

54		(1S, 2S)-2-(4-((1R)-4-(3-シアノ-2-メチルフェニル)-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ン酸	100 (18.7 mg)	I	15.5 mg	LC(LC方法13): t _R =1.02分;質量スペクトル(ES-):m/z=426.0[M-H] ⁻ 。
55		(1S, 2S)-2-(4-((1R)-4-(2-シアノピリジン-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ン酸	101 (28.4 mg)	I	16.8 mg	LC(LC方法13): t _R =0.90分;質量スペクトル(ES-):m/z=413.0[M-H] ⁻ 。
56		(1S, 2S)-2-(4-((1R)-4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-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ン酸	102 (16.6 mg)	I	12.9 mg	LC(LC方法13): t _R =0.90分;質量スペクトル(ES+):m/z=407[M+H] ⁺ 。

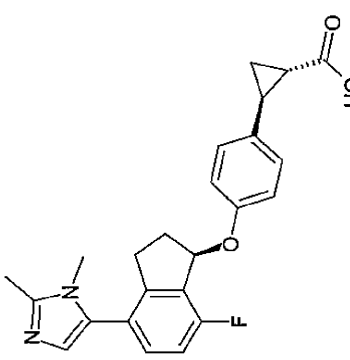
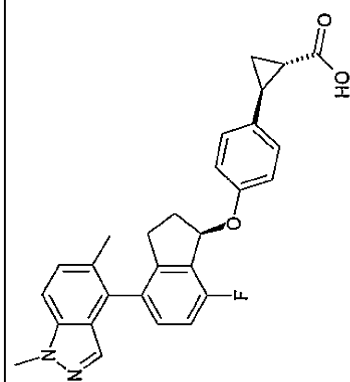
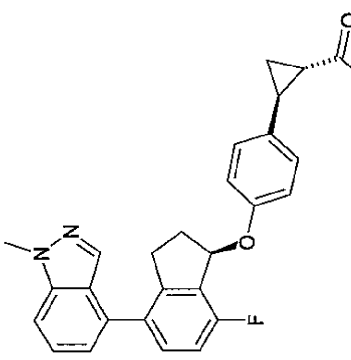
10

20

30

40

【表 24 - 20】

57		(1S, 2S)-2-(4-(4-((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ン酸	103 (9.1 mg)	I	5.3 mg	LC(LC方法13): t_R = 0.69分; 質量スペクトル (ES+): m/z =407 [M+H] ⁺ 。
58		(1S, 2S)-2-(4-(4-((1R)-4-(1,5-ジメチル-1H-インダゾール-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ン酸	104 (17.3 mg)	I	9.0 mg	LC(LC方法13): t_R = 1.0分; 質量スペクトル (ES+): m/z =457 [M+H] ⁺ 。
59		(1S, 2S)-2-(4-(4-((1R)-7-フルオロ-4-(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ン酸	105 (24.1 mg)	I	16.9 mg	LC(LC方法13): t_R = 1.05分; 質量スペクトル (ES+): m/z =465 [M+Na] ⁺ 。

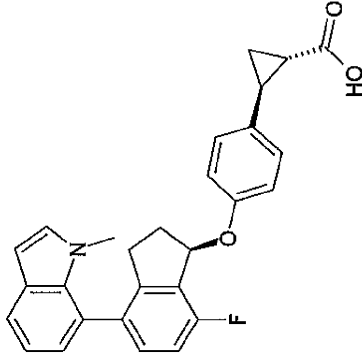
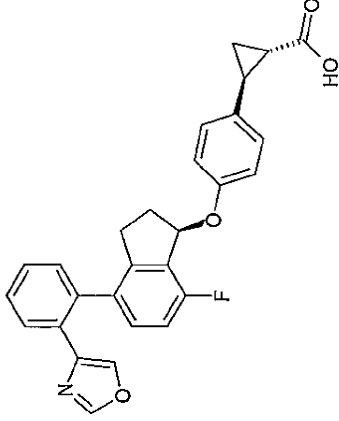
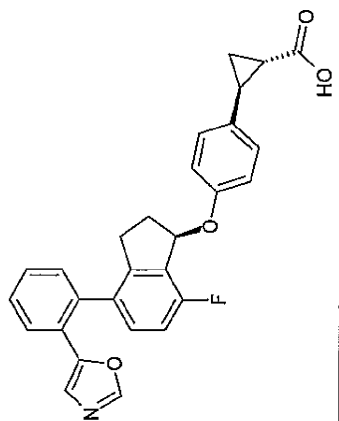
10

20

30

40

【表 2 4 - 2 1】

60		(1S, 2S)-2-(4-((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-インデン-1-イルオキ シ)フェニル)シクロプロポ ンカルボン酸	106 (28.6 mg)	I	21.4 m g	LC(LC方法13): t_R = 1.07分;質量スぺ クトル (ES+):m/z =442 [M+H] ⁺ 。
61		(1S, 2S)-2-(4-((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-インデン-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	13.8 m g	LC(LC方法13): t_R = 1.01分;質量スぺ クトル (ES+):m/z =456 [M+H] ⁺ 。
62		(1S, 2S)-2-(4-((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-インデン-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	16.5 m g	LC(LC方法13): t_R = 1.15分;質量スぺ クトル (ES+):m/z =456 [M+H] ⁺ 。

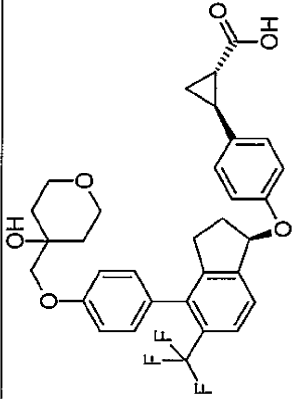
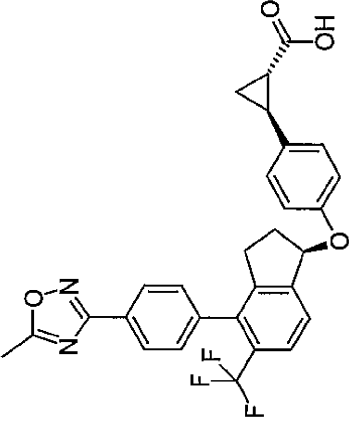
10

20

30

40

【表 2 4 - 2 2】

63		(1S, 2S)-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	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		(1S, 2S)-2-(4-{(R)-4-[4-(5-メチル-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	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 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム 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 パテント内

(72)発明者 フラッティニ サラ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム 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 パテント内

(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 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム 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 パテント内

(72)発明者 ペーターズ シュテファン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム 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)