

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-507531

(P2004-507531A)

(43) 公表日 平成16年3月11日(2004.3.11)

(51) Int.Cl.⁷

C07C 229/48

A61K 31/47

C07C 59/64

C07C 59/66

C07C 59/86

F I

C07C 229/48

A61K 31/47

C07C 59/64

C07C 59/66

C07C 59/86

テーマコード (参考)

4C031

4C034

4C062

4C086

4C206

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 451 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-523479 (P2002-523479)
 (86) (22) 出願日 平成13年8月14日 (2001.8.14)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年2月28日 (2003.2.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/025443
 (87) 国際公開番号 W02002/018361
 (87) 国際公開日 平成14年3月7日 (2002.3.7)
 (31) 優先権主張番号 09/651, 235
 (32) 優先日 平成12年8月29日 (2000.8.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 09/651, 004
 (32) 優先日 平成12年8月29日 (2000.8.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 09/651, 003
 (32) 優先日 平成12年8月29日 (2000.8.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

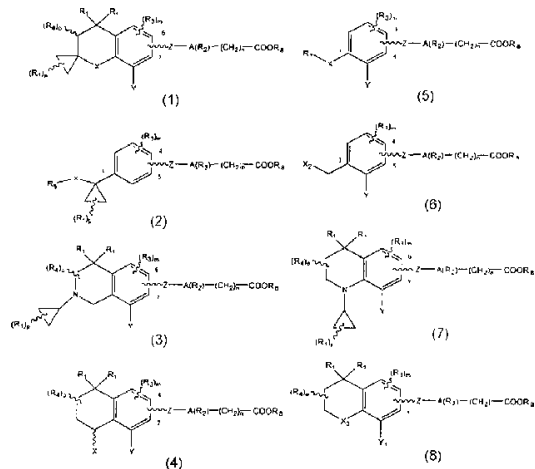
(71) 出願人 591018268
 アラーガン、インコーポレイテッド
 ALLERGAN, INCORPORATED
 アメリカ合衆国92612カリフォルニア
 州アーヴィン、デュボン・ドライブ252
 5番
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100086405
 弁理士 河宮 治
 (74) 代理人 100083356
 弁理士 柴田 康夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シトクロムP450RAI阻害剤としての活性を有する化合物

(57) 【要約】

式1～8〔式中の記号は明細書中に定義する通り。〕で示される化合物は、シトクロムP450RAI (レチノイン酸誘導性) 酵素の阻害剤であり、レチノイドによる処置に応答する疾患を処置するために使用される。

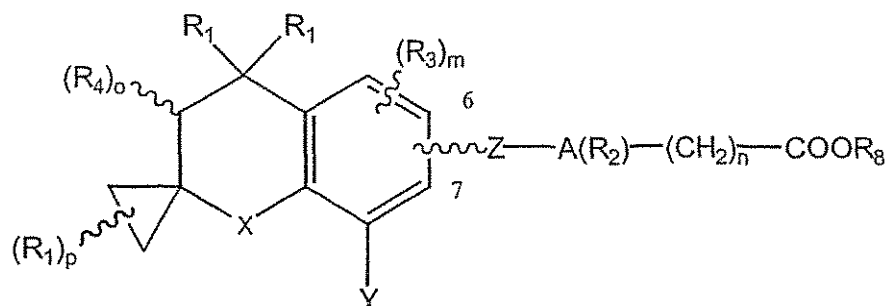


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の式で示される化合物：

【化 1】



10

[式中、

Aは、フェニルまたはナフチル基、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルから成る群から選択されるヘテロアリールであり、該フェニルおよびヘテロアリール基は、1個または2個のR₂基で任意に置換されていてもよく；

Xは、O、SまたはNRであり、Rは、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、またはベンジルであり；

Yは、H、炭素原子1～10個を有するアルキル、ベンジル、低級アルキルもしくはハロゲン置換ベンジル、炭素原子1～10個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、低級アルキル置換した炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、Cl、BrまたはIであり；

Zは、 $-C \equiv C-$ 、

$-(CR_1=CR_1)_n$ 、[n'は1～5の整数である]

$-CO-NR_1-$ 、

NR_1-CO- 、

$-CO-O-$ 、

$-O-CO-$ 、

$-CS-NR_1-$ 、

NR_1-CS- 、

$-CO-S-$ 、

$-S-CO-$ 、

$-N=N-$ であり；

R₁は、独立に、H、または炭素原子1～6個を有するアルキルであり；

pは、0～4の整数であり；

R₂は、独立に、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、CF₃、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、または炭素原子1～6個を有するアルキルチオであり；

R₃は、独立に、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、OH、SH、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、炭素原子1～6個を有するアルキルチオ、またはベンジルであり；

mは、0～2の整数であり；

R₄は、独立に、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、またはF；炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、またはハロゲンであり；

oは、0～2の整数であり；

nは、0～4の整数であり；

R₈は、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、 $-CH_2O(C_{1-6}-アルキル)-$ 、

50

または医薬的に許容される塩基の陽イオンである】。

【請求項 2】

A が、フェニル、ナフチル、ピリジル、チエニルまたはフリルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

n が、0、1 または 2 である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

Z が、 $-C \equiv C-$ 、 $-CO-NR_1-$ 、 $-CO-O-$ 、または
 $-(CR_1=CR_1)_n$ 、[n' は 1 である] である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

Z 基が、二環成分の 6 位に結合している請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

X が O である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

Y が、H、炭素原子 1～3 個を有する低級アルキル、またはシクロプロピルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

A がフェニルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

Z が、 $-C \equiv C-$ 、または $-CO-O-$ である請求項 8 に記載の化合物。

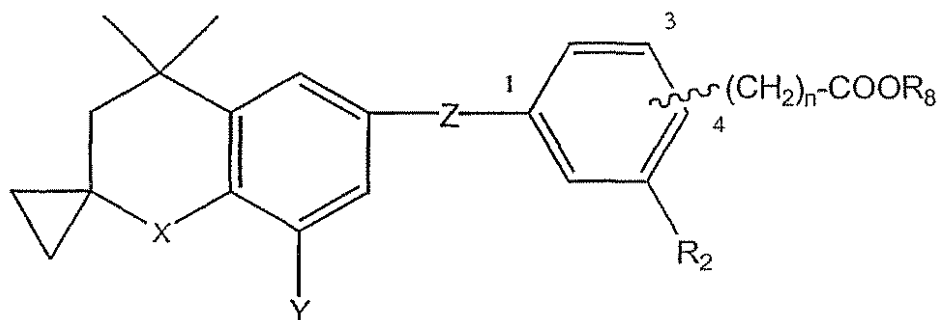
【請求項 10】

Y が H またはシクロプロピルである請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

下記の式で示される化合物：

【化 2】



[式中、

X は、O または CH_3N であり；

Y は、H またはシクロプロピルであり；

Z は、 $-C \equiv C-$ または $-CO-O-$ であり；

R_2 は、H または F であり；

n は、0 または 1 であり；

R_8 は、H、炭素原子 1～6 個を有するアルキル、または医薬的に許容される塩基の陽イオンである】。

【請求項 12】

X が O である請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

Y が H であり、Z が $-C \equiv C-$ である請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

$-(CH_2)_nCOOR_8$ 基が、フェニル環の 4 位に存在する請求項 13 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 15】

安息香酸、4-[(3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-、ベンゼン酢酸、4-[(3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-、および2-フルオロ-安息香酸、4-[(3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-、または該化合物の、医薬的に許容される塩基との塩または $C_1 \sim 6$ アルキルエステルから成る群から選択される請求項14に記載の化合物。

【請求項 16】

Yがシクロプロピルであり、Zが $-C \equiv C-$ である請求項12に記載の化合物。

10

【請求項 17】

$-(CH_2)_nCOOR_8$ 基が、フェニル環の4位に存在する請求項16に記載の化合物。

【請求項 18】

ベンゼン酢酸、4-[(8-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-、4-[(8-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-2-フルオロ-ベンゼン酢酸、安息香酸、4-[(8-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-、および4-[(8-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-2-フルオロ-安息香酸、または該化合物の、医薬的に許容される塩基との塩または $C_1 \sim 6$ アルキルエステルから成る群から選択される請求項17に記載の化合物。

20

【請求項 19】

Yがシクロプロピルであり、Zが $-CO-O-$ である請求項12に記載の化合物。

【請求項 20】

$-(CH_2)_nCOOR_8$ 基が、フェニル環の4位に存在する請求項19に記載の化合物。

【請求項 21】

スピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]-6-カルボン酸、8-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-, 4-(カルボキシメチル)フェニルエステル、または該化合物の、医薬的に許容される塩基との塩または $C_1 \sim 6$ アルキルエステルである請求項20に記載の化合物。

30

【請求項 22】

$-(CH_2)_nCOOR_8$ 基が、フェニル環の3位に存在する請求項19に記載の化合物。

【請求項 23】

スピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]-6-カルボン酸、8-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-, 3-(カルボキシメチル)フェニルエステル、または該化合物の、医薬的に許容される塩基との塩または $C_1 \sim 6$ アルキルエステルである請求項22に記載の化合物。

40

【請求項 24】

Xが CH_3N であり、YがHであり、Zが $-C \equiv C-$ である請求項11に記載の化合物。

【請求項 25】

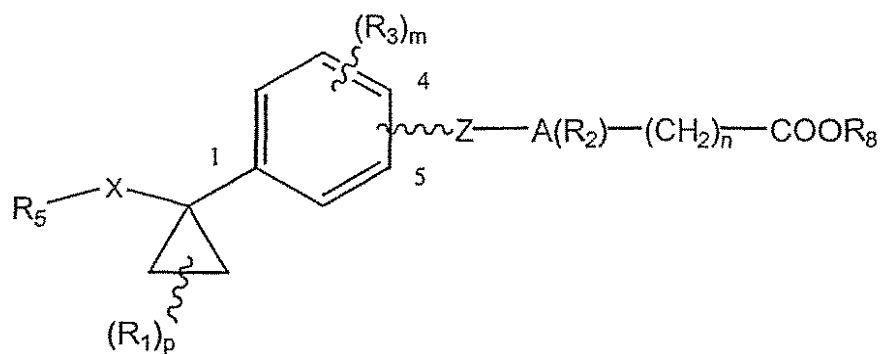
安息香酸、4-[(1,4,4-トリメチルスピロ[2H-1-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-、または該化合物の、医薬的に許容される塩基との塩または $C_1 \sim 6$ アルキルエステルである請求項22に記載の化合物。

【請求項 26】

50

下記の式で示される化合物：

【化 3】



10

〔式中、

Aは、フェニルまたはナフチル基、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルから成る群から選択されるヘテロアリールであり、該フェニルおよびヘテロアリール基は、1個または2個のR₂基で任意に置換されていてもよく；

Xは、O、SまたはNRであり、Rは、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、またはベンジルであり；

20

Zは、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、

$-(\text{C}=\text{C})_n-$ 、〔n'は1～5の整数である〕

$-\text{CO}-\text{NR}_1-$ 、

$\text{NR}_1-\text{CO}-$ 、

$-\text{CO}-\text{O}-$ 、

$-\text{O}-\text{CO}-$ 、

$-\text{CS}-\text{NR}_1-$ 、

$\text{NR}_1-\text{CS}-$ 、

$-\text{CO}-\text{S}-$ 、

$-\text{S}-\text{CO}-$ 、

$-\text{N}=\text{N}-$ であり；

30

R₁は、独立に、H、または炭素原子1～6個を有するアルキルであり；

pは、0～4の整数であり；

R₂は、独立に、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、または炭素原子1～6個を有するアルキルチオであり；

R₃は、独立に、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、OH、SH、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、炭素原子1～6個を有するアルキルチオ、またはベンジルであり；

mは、0～4の整数であり；

40

R₅は、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、ベンジル、または低級アルキルもしくはハロゲン置換ベンジルであり；

nは、0～4の整数であり；

R₈は、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1\sim6}\text{-アルキル})-$ 、または医薬的に許容される塩基の陽イオンである〕。

【請求項 27】

Aが、フェニル、ナフチル、ピリジル、チエニルまたはフリルである請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

nが、0、1または2である請求項 26 に記載の化合物。

50

【請求項 29】

Z が、 $-C \equiv C-$ 、 $-CO-NR_1-$ 、 $-CO-O-$ 、または $-(CR_1=CR_1)_n$ 、 $[n'$ は 1 である] である請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 30】

Z 基が、フェニル環の 4 位に結合している請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 31】

X が O である請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 32】

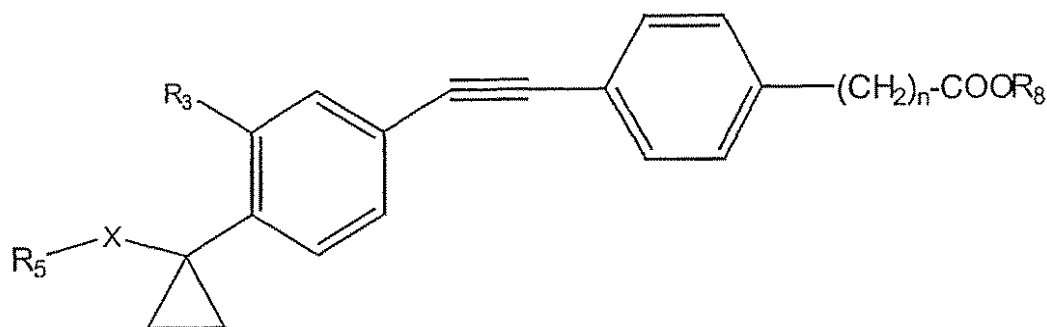
X が NR である請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 33】

下記の式で示される化合物：

10

【化 4】



20

[式中、

X は、O または NR であり、R は、H、n-プロピルまたはベンジルであり；

R₃ は、H、または炭素原子 1～6 個を有する低級アルキルであり；

R₅ は、ベンジル、または炭素原子 1～6 個を有する低級アルキルであり；

n は、0 または 1 であり；

R₈ は、H、炭素原子 1～6 個を有するアルキル、または医薬的に許容される塩基の陽イオンである]。

【請求項 34】

X が NR である請求項 33 に記載の化合物。

30

【請求項 35】

R が n-プロピルであり、R₅ が n-プロピルである請求項 34 に記載の化合物。

【請求項 36】

4-[4-(1-ジプロピルアミノ-シクロプロピル)-フェニルエチニル]-安息香酸、または該化合物の、医薬的に許容される塩基との塩または C₁～₆ アルキルエステルである請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 37】

R が H であり、R₅ が n-プロピルまたはベンジルである請求項 34 に記載の化合物。

【請求項 38】

4-[4-(1-プロピルアミノ-シクロプロピル)-フェニルエチニル]-安息香酸、および 4-[4-(1-ベンジルアミノ-シクロプロピル)-フェニルエチニル]-安息香酸、または該化合物の、医薬的に許容される塩基との塩または C₁～₆ アルキルエステルから成る群から選択される請求項 37 に記載の化合物。

40

【請求項 39】

R がベンジルまたはメチルであり、R₅ がベンジルである請求項 34 に記載の化合物。

【請求項 40】

4-[4-(1-ジベンジルアミノ-シクロプロピル)-フェニルエチニル]-安息香酸、および 4-[4-(1-ベンジルメチルアミノ-シクロプロピル)-フェニルエチニル]-安息香酸、または該化合物の、医薬的に許容される塩基との塩または C₁～₆ アルキルエステルから成る群から選択される請求項 39 に記載の化合物。

50

【請求項 4 1】

X が O である請求項 3 3 に記載の化合物。

【請求項 4 2】

R₅ がベンジルであり、n が 0 である請求項 4 1 に記載の化合物。

【請求項 4 3】

4 - [4 - (1 - ベンジルオキシシクロプロピル) - フェニルエチニル] - 安息香酸、4 - [4 - (1 - ベンジルオキシシクロプロピル) - 3 - メチル - フェニルエチニル] - 安息香酸、および 4 - [4 - (1 - ベンジルオキシシクロプロピル) - 3 - エチル - フェニルエチニル] - 安息香酸、または該化合物の、医薬的に許容される塩基との塩または C₁ ~ 6 アルキルエステルから成る群から選択される請求項 4 2 に記載の化合物。

10

【請求項 4 4】

R₅ がベンジルであり、n が 1 である請求項 4 1 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

{4 - [4 - (1 - ベンジルオキシシクロプロピル) - フェニルエチニル] - フェニル} - 酢酸、{4 - [4 - (1 - ベンジルオキシシクロプロピル) - 3 - メチル - フェニルエチニル] - フェニル} - 酢酸、および {4 - [4 - (1 - ベンジルオキシシクロプロピル) - 3 - エチル - フェニルエチニル] - フェニル} - 酢酸、または該化合物の、医薬的に許容される塩基との塩または C₁ ~ 6 アルキルエステルから成る群から選択される請求項 4 4 に記載の化合物。

【請求項 4 6】

R₅ が、メチル、エチル、イソプロピルまたは (CH₃)₃ - CH₂ - であり、n が 0 である請求項 4 1 に記載の化合物。

20

【請求項 4 7】

4 - [4 - (1 - メトキシシクロプロピル) - フェニルエチニル] - 安息香酸、4 - [4 - (1 - イソプロポキシシクロプロピル) - フェニルエチニル] - 安息香酸、4 - [4 - (1 - イソプロポキシシクロプロピル) - 3 - メチル - フェニルエチニル] - 安息香酸、4 - [4 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピルオキシ) - シクロプロピル] - 3 - メチル - フェニルエチニル] - 安息香酸、および 4 - [4 - (1 - (エトキシシクロプロピル) - 3 - tert - ブチル - フェニルエチニル] - 安息香酸、または該化合物の、医薬的に許容される塩基との塩または C₁ ~ 6 アルキルエステルから成る群から選択される請求項 4 6 に記載の化合物。

30

【請求項 4 8】

R₅ が、メチル、エチル、イソプロピル、または (CH₃)₃ - CH₂ - であり、n が 1 である請求項 4 1 に記載の化合物。

【請求項 4 9】

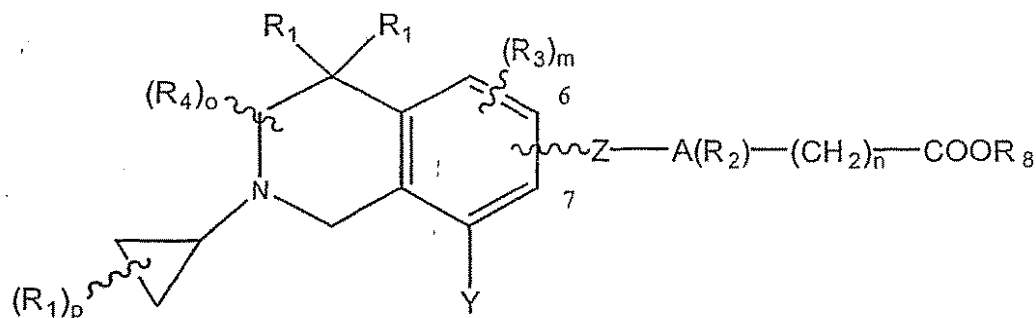
{4 - [4 - (1 - メトキシシクロプロピル) - フェニルエチニル] - フェニル} - 酢酸、{4 - [4 - (1 - イソプロポキシシクロプロピル) - フェニルエチニル] - フェニル} - 酢酸、{4 - [4 - (1 - イソプロポキシシクロプロピル) - 3 - メチル - フェニルエチニル] - フェニル} - 酢酸、{4 - [4 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピルオキシ) - シクロプロピル] - 3 - メチル - フェニルエチニル] - フェニル} - 酢酸、{4 - [4 - (1 - ベンジルオキシシクロプロピル) - 3 - エチル - フェニルエチニル] - フェニル} - 酢酸、{4 - [4 - (1 - イソプロポキシシクロプロピル) - 3 - エチル - フェニルエチニル] - フェニル} - 酢酸、および {4 - [4 - (1 - エトキシシクロプロピル) - 3 - tert - ブチル - フェニルエチニル] - フェニル} - 酢酸、または該化合物の、医薬的に許容される塩基との塩または C₁ ~ 6 アルキルエステルから成る群から選択される請求項 4 8 に記載の化合物。

40

【請求項 5 0】

下記の式で示される化合物：

【化 5】



10

〔式中、

Aは、フェニルまたはナフチル基、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルから成る群から選択されるヘテロアリールであり、該フェニルおよびヘテロアリール基は、1個または2個の R_2 基で任意に置換されていてもよく；

Yは、H、炭素原子1～10個を有するアルキル、ベンジル、低級アルキルもしくはハロゲン置換ベンジル、炭素原子1～10個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、低級アルキル置換した炭素原子1～6個を有するシクロアルキル、Cl、BrまたはIであり；

20

Zは、 $-C \equiv C-$ 、

$-(CR_1 = CR_1)_n$ 、〔 n' は1～5の整数である〕

$-CO-NR_1-$ 、

NR_1-CO- 、

$-CO-O-$ 、

$-O-CO-$ 、

$-CS-NR_1-$ 、

NR_1-CS- 、

$-CO-S-$ 、

$-S-CO-$ 、

$-N=N-$ であり；

30

R_1 は、独立に、H、または炭素原子1～6個を有するアルキルであり；

pは、0～5の整数であり；

R_2 は、独立に、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、または炭素原子1～6個を有するアルキルチオであり；

R_3 は、独立に、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、OH、SH、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、炭素原子1～6個を有するアルキルチオ、またはベンジルであり；

mは、0～2の整数であり；

40

R_4 は、独立に、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、またはF；炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、またはハロゲンであり；

oは、0～4の整数であり；

nは、0～4の整数であり；

R_8 は、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、 $-CH_2O(C_{1-6}-アルキル)$ 、または医薬的に許容される塩基の陽イオンである〕。

【請求項 5 1】

Aが、フェニル、ナフチル、ピリジル、チエニルまたはフリルである請求項 5 0 に記載の化合物。

【請求項 5 2】

50

n が、0、1 または 2 である請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 53】

Z が、 $-C \equiv C-$ 、 $-CO-NR_1-$ 、 $-CO-O-$ 、または $-(CR_1=CR_1)_n$ 、
[n' は 1 である] である請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 54】

Z 基が、二環成分の 6 位に結合している請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 55】

Y が、H、炭素原子 1～3 個を有する低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキル置換シクロアルキル、またはハロゲンである請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 56】

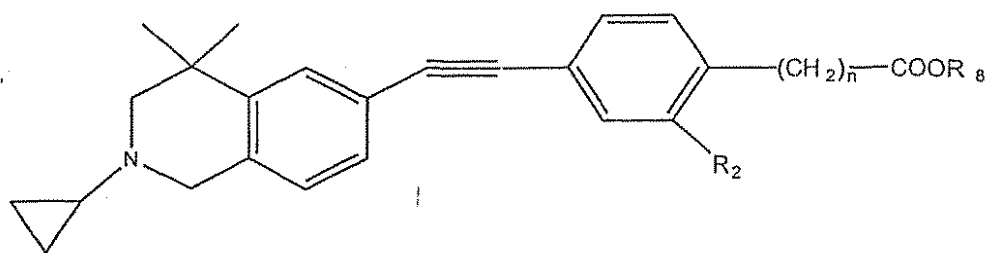
A がフェニルである請求項 50 に記載の化合物。

10

【請求項 57】

下記の式で示される化合物：

【化 6】



20

[式中、

R_2 は、H または ハロゲン であり；

n は、0 または 1 であり；

R_8 は、H、炭素原子 1～6 個を有するアルキル、または医薬的に許容される塩基の陽イオンである]。

【請求項 58】

n が 1 であり、 R_2 が F である請求項 57 に記載の化合物。

【請求項 59】

[4-(2-シクロプロピル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル-エチニル)-2-フルオロフェニル]-酢酸、または医薬的に許容される塩基との塩である請求項 58 に記載の化合物。

30

【請求項 60】

n が 1 であり、 R_2 が H である請求項 57 に記載の化合物。

【請求項 61】

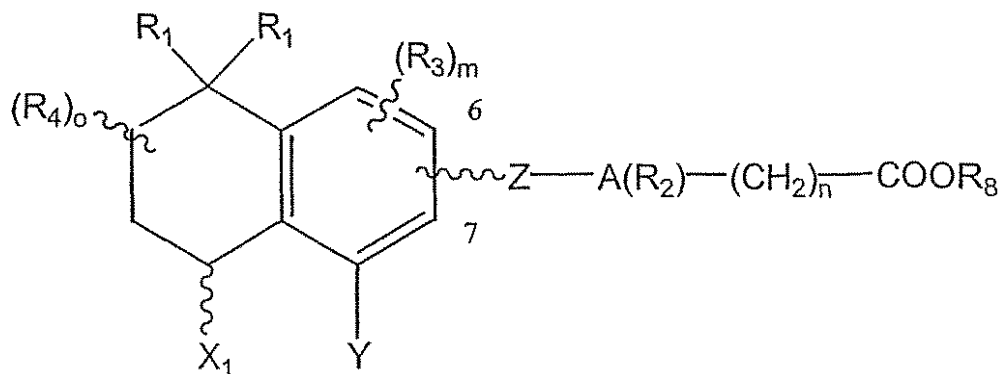
[4-(2-シクロプロピル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル-エチニル)-フェニル]-酢酸、または医薬的に許容される塩基との塩である請求項 60 に記載の化合物。

【請求項 62】

下記の式で示される化合物：

40

【化 7】



10

〔式中、

Aは、フェニルまたはナフチル基、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルから成る群から選択されるヘテロアリアルであり、該フェニルおよびヘテロアリアル基は、1個または2個の R_2 基で任意に置換されていてもよく；

X_1 は、1-イミダゾリル、または低級アルキルもしくはハロゲン置換1-イミダゾリル、OR、SR、NRR₆であり、Rは、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、またはベンジルであり；

20

Yは、H、炭素原子1～10個を有するアルキル、ベンジル、低級アルキルもしくはハロゲン置換ベンジル、炭素原子1～10個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、低級アルキル置換した炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、Cl、BrまたはIであり；

Zは、 $-C \equiv C-$ 、

$-(CR_1=CR_1)_n$ 、〔 n' は1～5の整数である〕

$-CO-NR_1-$ 、

NR_1-CO- 、

$-CO-O-$ 、

$-O-CO-$ 、

$-CS-NR_1-$ 、

NR_1-CS- 、

$-CO-S-$ 、

$-S-CO-$ 、

$-N=N-$ であり；

R_1 は、独立に、H、または炭素原子1～6個を有するアルキルであり；

R_2 は、独立に、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、または炭素原子1～6個を有するアルキルチオであり；

R_3 は、独立に、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、OH、SH、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、炭素原子1～6個を有するアルキルチオ、またはベンジルであり；

40

mは、0～2の整数であり；

R_4 は、独立に、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、またはF；炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、またはハロゲンであり；

oは、0～4の整数であり；

R_6 は、H、低級アルキル、炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、低級アルキル置換した炭素原子3～6個を有するシクロアルキルであり；

nは、0～4の整数であり；

R_8 は、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、 $-CH_2O(C_{1\sim6}-アルキル)-$ 、

50

または医薬的に許容される塩基の陽イオンであり；

但し、YがHであり、Aがフェニルであり、 X_1 がOHであるとき、nは1～4であるものとする】。

【請求項63】

Aが、フェニル、ナフチル、ピリジル、チエニルまたはフリルである請求項62に記載の化合物。

【請求項64】

nが、0、1または2である請求項62に記載の化合物。

【請求項65】

Zが、 $-C \equiv C-$ 、 $-CO-NR_1-$ 、 $-CO-O-$ 、または $-(CR_1=CR_1)_n$ 、
[n'は1である]である請求項62に記載の化合物。 10

【請求項66】

Z基が、二環成分の6位に結合している請求項62に記載の化合物。

【請求項67】

X_1 が、1-イミダゾリル、ハロゲンまたは $C_{1\sim6}$ 置換1-イミダゾリル、または NR_6 であり、 R_6 が、好ましくは、シクロプロピル、または炭素原子1～6個を有する分岐鎖アルキルである請求項62に記載の化合物。

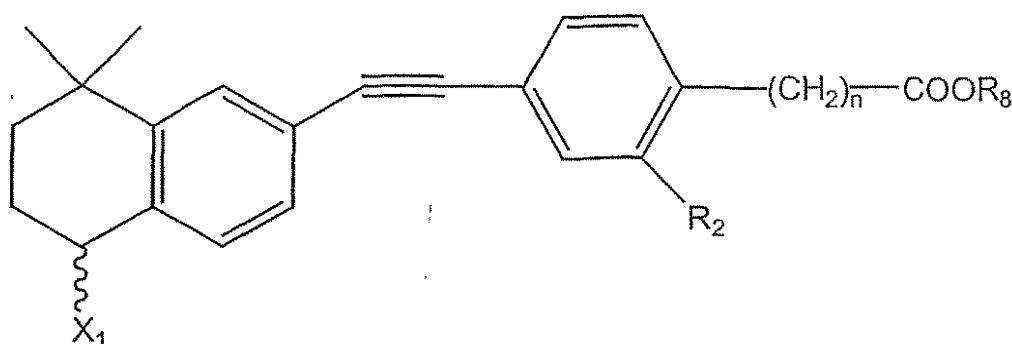
【請求項68】

Yが、H、炭素原子1～3個を有する低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキル置換シクロアルキル、またはハロゲンである請求項62に記載の化合物。 20

【請求項69】

下記の式で示される化合物：

【化8】



30

[式中、

X_1 は、1-イミダゾリル、またはジアルキル-Nまたはアルキル、シクロプロピル-Nであり、該アルキル基は炭素原子1～6個を有し；

R_2 は、Hまたはハロゲンであり；

nは、0または1であり；

R_8 は、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、または医薬的に許容される塩基の陽イオンである】。 40

【請求項70】

X_1 がメチル、シクロプロピル-Nであり、nが0である請求項69に記載の化合物。

【請求項71】

4-[(5-シクロプロピル-メチル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル]-安息香酸、および4-[5-(シクロプロピル-メチル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル]-2-フルオロ安息香酸、または該化合物の、医薬的に許容される塩基との塩または $C_{1\sim6}$ アルキルエステルから成る群から選択される請求項70に記載の化合物。

50

【請求項 72】

X_1 がメチル、シクロプロピル-Nであり、 n が 1 である請求項 69 に記載の化合物。

【請求項 73】

4-[(5-シクロプロピル-メチル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル]-フェニル]-酢酸、および[4-(5-(シクロプロピル-メチル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-2-フルオロ-フェニル]-酢酸、または該化合物の、医薬的に許容される塩基との塩または $C_1 \sim 6$ アルキルエステルから成る群から選択される請求項 72 に記載の化合物。

【請求項 74】

X_1 がメチル、イソプロピル-Nである請求項 69 に記載の化合物。

【請求項 75】

4-[5-(イソプロピル-メチル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル]-安息香酸、または該化合物の、医薬的に許容される塩基との塩または $C_1 \sim 6$ アルキルエステルである請求項 74 に記載の化合物。

【請求項 76】

X_1 が 1-イミダゾリルであり、 n が 0 である請求項 69 に記載の化合物。

【請求項 77】

[4-(5-イミダゾル-1-イル-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-安息香酸、または該化合物の、医薬的に許容される塩基との塩または $C_1 \sim 6$ アルキルエステルである請求項 76 に記載の化合物。

【請求項 78】

X_1 が 1-イミダゾリルであり、 n が 1 である請求項 69 に記載の化合物。

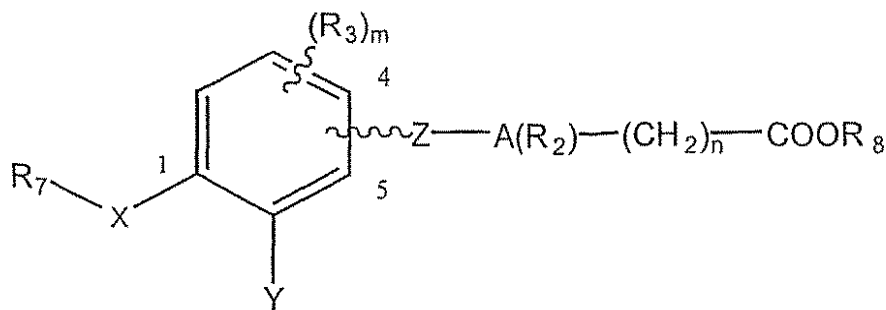
【請求項 79】

[4-(5-イミダゾル-1-イル-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-フェニル]-酢酸、または該化合物の、医薬的に許容される塩基との塩または $C_1 \sim 6$ アルキルエステルである請求項 78 に記載の化合物。

【請求項 80】

下記の式で示される化合物：

【化 9】



【式中、

A は、フェニルまたはナフチル基、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルから成る群から選択されるヘテロアリールであり、該フェニルおよびヘテロアリール基は、1 個または 2 個の R_2 基で任意に置換されていてもよく；

X は、 O 、 S または NR であり、 R は、 H 、炭素原子 1～6 個を有するアルキル、 $C_1 \sim 6$ -トリアルキルシリル、またはベンジルであり；

Y は、 H 、炭素原子 1～10 個を有するアルキル、ベンジル、低級アルキルもしくはハロ

10

20

30

40

50

ゲン置換ベンジル、炭素原子 1 ～ 10 個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子 3 ～ 6 個を有するシクロアルキル、低級アルキル置換した炭素原子 3 ～ 6 個を有するシクロアルキル、C l、B r または I であり；

Z は、 $-C \equiv C-$ 、

$-(C R_1 = C R_1)_n$ 、[n' は 1 ～ 5 の整数である]

$-CO-NR_1-$ 、

NR_1-CO- 、

$-CO-O-$ 、

$-O-CO-$ 、

$-CS-NR_1-$ 、

NR_1-CS- 、

$-CO-S-$ 、

$-S-CO-$ 、

$-N=N-$ であり；

R₁ は、独立に、H、または炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキルであり；

R₂ は、独立に、H、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキル、F、C l、B r、I、炭素原子 1 ～ 6 個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルコキシ、または炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキルチオであり；

R₃ は、独立に、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキル、F、C l、B r、I、炭素原子 1 ～ 6 個を有するフルオロ置換アルキル、OH、SH、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルコキシ、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキルチオ、またはベンジルであり；

m は、0 ～ 3 の整数であり；

R₇ は、H、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキル、炭素原子 3 ～ 6 個を有するシクロアルキル、または低級アルキル置換した炭素原子 1 ～ 6 個を有するシクロアルキルであり；

n は、1 ～ 4 の整数であり；

R₈ は、H、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキル、 $-CH_2O(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、または医薬的に許容される塩基の陽イオンである]。

【請求項 8 1】

A が、フェニル、ナフチル、ピリジル、チエニルまたはフリルである請求項 8 0 に記載の化合物。

【請求項 8 2】

n が、0、1 または 2 である請求項 8 0 に記載の化合物。

【請求項 8 3】

Z が、 $-C \equiv C-$ 、 $-CO-NR_1-$ 、 $-CO-O-$ 、または $-(C R_1 = C R_1)_n$ 、[n' は 1 である] である請求項 8 0 に記載の化合物。

【請求項 8 4】

Z 基が、フェニル成分の 4 位に結合している請求項 8 0 に記載の化合物。

【請求項 8 5】

X が O である請求項 8 0 に記載の化合物。

【請求項 8 6】

Y が、H、炭素原子 1 ～ 3 個を有する低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキル置換シクロアルキル、またはハロゲンである請求項 8 0 に記載の化合物。

【請求項 8 7】

A がフェニルである請求項 8 0 に記載の化合物。

【請求項 8 8】

n が 1 である請求項 8 0 に記載の化合物。

【請求項 8 9】

下記の式で示される化合物：

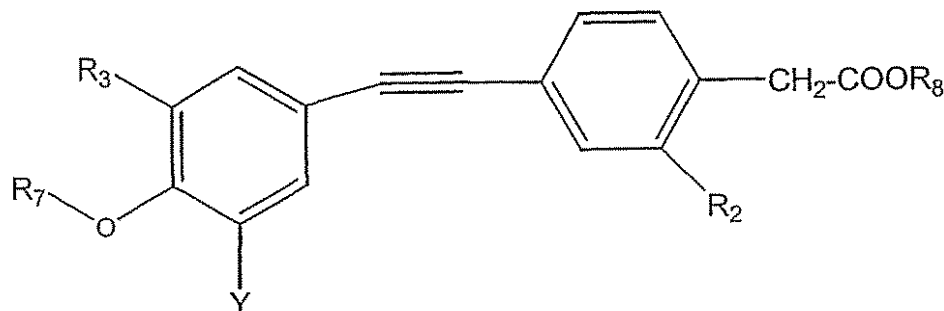
10

20

30

40

【化 1 0】



10

〔式中、

Y は、炭素原子 3 ～ 6 個を有する分岐鎖アルキルであり；

R₂ は、H または F であり；R₃ は、炭素原子 3 ～ 6 個を有する分岐鎖アルキルであり；R₇ は、炭素原子 1 ～ 6 個を有する低級アルキルであり；R₈ は、H、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキル、 $-CH_2O(C_{1\sim 6}\text{アルキル})$ 、または医薬的に許容される塩基の陽イオンである〕。

【請求項 9 0】

Y が *tert*-ブチルである請求項 8 9 に記載の化合物。

【請求項 9 1】

20

R₃ が *tert*-ブチルである請求項 9 0 に記載の化合物。

【請求項 9 2】

R₇ がメチルである請求項 9 1 に記載の化合物。

【請求項 9 3】

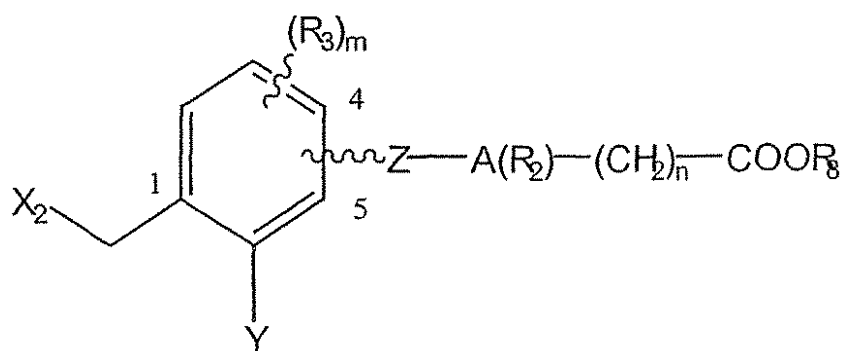
〔4- (3, 5-ジ-*tert*-ブチル-4-メトキシフェニルエチニル)-フェニル〕-酢酸、および〔4- (3, 5-ジ-*tert*-ブチル-4-メトキシフェニルエチニル)-2-フルオロフェニル〕-酢酸、または該化合物と医薬的に許容される塩基との塩から成る群から選択される請求項 9 2 に記載の化合物。

【請求項 9 4】

下記の式で示される化合物：

30

【化 1 1】



40

〔式中、

A は、フェニルまたはナフチル基、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルから成る群から選択されるヘテロアリールであり、該フェニルおよびヘテロアリール基は、1 個または 2 個の R₂ 基で任意に置換されていてもよく；

X₂ は、1-イミダゾリル、低級アルキルもしくはハロゲン置換 1-イミダゾリル、OR₇、SR₇ または NR₇ であり、R は、H、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキル、またはベンジルであり；

50

Yは、H、炭素原子1～10個を有するアルキル、ベンジル、低級アルキルもしくはハロゲン置換ベンジル、炭素原子1～10個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、低級アルキル置換した炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、Cl、BrまたはIであり；

Zは、 $-C \equiv C-$ 、

$-(CR_1 = CR_1)_n$ 、[n'は1～5の整数である]

$-CO-NR_1-$ 、

NR_1-CO- 、

$-CO-O-$ 、

$-O-CO-$ 、

$-CS-NR_1-$ 、

NR_1-CS- 、

$-CO-S-$ 、

$-S-CO-$ 、

$-N=N-$ であり；

R₁は、独立に、H、または炭素原子1～6個を有するアルキルであり；

R₂は、独立に、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、または炭素原子1～6個を有するアルキルチオであり；

R₃は、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、OH、SH、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、炭素原子1～6個を有するアルキルチオ、またはベンジルであり；

mは、0～3の整数であり；

R₇は、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、低級アルキル置換した炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、またはC_{1～6}-トリアルキルシリルであり；

nは、0～4の整数であり；

R₈は、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、 $-CH_2O(C_{1～6}-アルキル)$ 、または医薬的に許容される塩基の陽イオンである]。

【請求項95】

Aが、フェニル、ナフチル、ピリジル、チエニルまたはフリルである請求項94に記載の化合物。

【請求項96】

nが、0、1または2である請求項94に記載の化合物。

【請求項97】

Zが、 $-C \equiv C-$ 、 $-CO-NR_1-$ 、 $-CO-O-$ 、または $-(CR_1 = CR_1)_n$ 、[n'は1である]である請求項94に記載の化合物。

【請求項98】

Z基が、フェニル成分の4位に結合している請求項94に記載の化合物。

【請求項99】

X₂が1-イミダゾリル、低級アルキルまたはハロゲン置換1-イミダゾリルである請求項94に記載の化合物。

【請求項100】

Yが、H、炭素原子1～3個を有する低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキル置換シクロアルキル、またはハロゲンである請求項94に記載の化合物。

【請求項101】

Aがフェニルである請求項94に記載の化合物。

【請求項102】

nが1である請求項94に記載の化合物。

【請求項103】

10

20

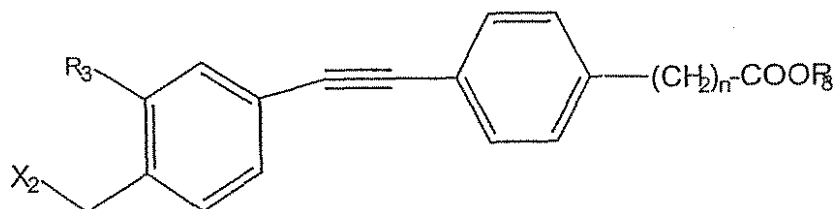
30

40

50

下記の式で示される化合物：

【化 1 2】



〔式中、

10

R_3 は、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキルであり；

X_2 は、1-イミダゾリル、 OR_7 、または NR_7R_7 であり、 R は、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキル、またはシクロプロピルであり、 R_7 は、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキル、シクロプロピル、または低級アルキル置換シクロプロピルであり；

n は、0 または 1 であり；

R_8 は、H、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキル、または医薬的に許容される塩基の陽イオンである〕。

【請求項 104】

X_2 が 1-イミダゾリルである請求項 103 に記載の化合物。

20

【請求項 105】

n が 0 である請求項 104 に記載の化合物。

【請求項 106】

4-（4-イミダゾル-1-イル-メチル-3-メチル-フェニルエチニル）-安息香酸、および〔4-（4-イミダゾル-1-イル-メチル-3-イソプロピル-フェニルエチニル）-フェニル〕-安息香酸、または該化合物と医薬的に許容される塩基との塩、もしくは該化合物の $C_1 \sim 6$ アルキルエステルから成る群から選択される請求項 105 に記載の化合物。

【請求項 107】

n が 1 である請求項 104 に記載の化合物。

30

【請求項 108】

〔4-（4-イミダゾル-1-イル-メチル-3-メチル-フェニルエチニル）-フェニル〕-酢酸、および〔4-（4-イミダゾル-1-イル-メチル-3-イソプロピル-フェニルエチニル）-フェニル〕-酢酸、または該化合物と医薬的に許容される塩基との塩、もしくは該化合物の $C_1 \sim 6$ アルキルエステルから成る群から選択される請求項 107 に記載の化合物。

【請求項 109】

X_2 がエチル、シクロプロピル-N-である請求項 103 に記載の化合物。

【請求項 110】

n が 0 である請求項 109 に記載の化合物。

40

【請求項 111】

4-〔4-〔（シクロプロピル-エチル-アミノ）-メチル〕-3-メチル-フェニルエチニル〕-安息香酸、および 4-〔4-〔（シクロプロピル-エチル-アミノ）-メチル〕-3-イソプロピル-フェニルエチニル〕-安息香酸、または該化合物と医薬的に許容される塩基との塩、もしくは該化合物の $C_1 \sim 6$ アルキルエステルから成る群から選択される請求項 110 に記載の化合物。

【請求項 112】

n が 1 である請求項 109 に記載の化合物。

【請求項 113】

（4-〔4-〔（シクロプロピル-エチル-アミノ）-メチル〕-3-メチル-フェニルエチニル〕-フェニル）-酢酸、または該化合物と医薬的に許容される塩基との塩、もし

50

くは該化合物の $C_1 \sim 6$ アルキルエステルである請求項 112 に記載の化合物。

【請求項 114】

X_2 が (1-メチル) シクロプロピル-オキシである請求項 103 に記載の化合物。

【請求項 115】

n が 1 である請求項 114 に記載の化合物。

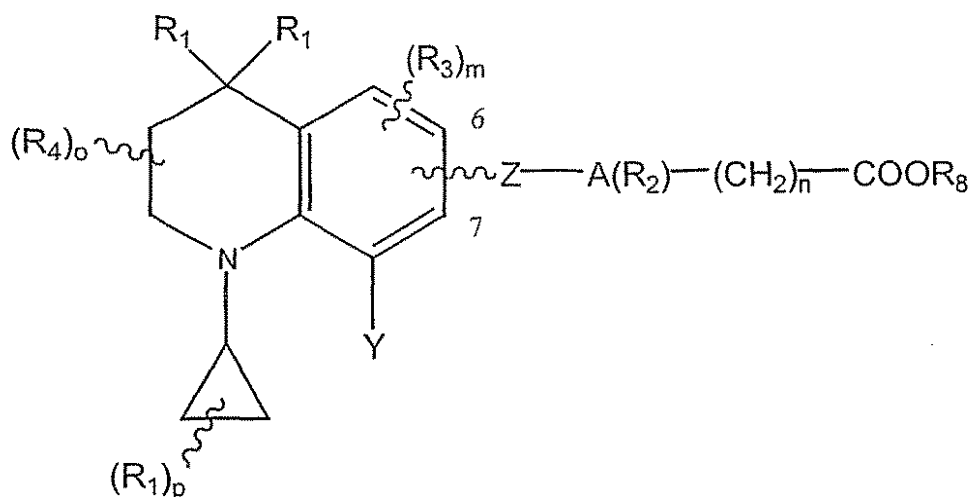
【請求項 116】

{4-[3-イソプロピル-4-(1-メチル-シクロプロポキシメチル)-フェニルエチニル]-フェニル}-酢酸、または該化合物と医薬的に許容される塩基との塩、もしくは該化合物の $C_1 \sim 6$ アルキルエステルである請求項 115 に記載の化合物。

【請求項 117】

下記の式で示される化合物：

【化 13】



10

20

30

40

50

[式中、

A は、フェニルまたはナフチル基、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルから成る群から選択されるヘテロアリアルであり、該フェニルおよびヘテロアリアル基は、1 個または 2 個の R_2 基で任意に置換されていてもよく；

Y は、H、炭素原子 1～10 個を有するアルキル、ベンジル、低級アルキルもしくはハロゲン置換ベンジル、炭素原子 1～10 個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子 3～6 個を有するシクロアルキル、低級アルキル置換した炭素原子 3～6 個を有するシクロアルキル、F、Cl、Br または I であり；

Z は、 $-C \equiv C-$ 、

$-(CR_1 = CR_1)_n$ 、[n' は 1～5 の整数である]

$-CO-NR_1-$ 、

NR_1-CO- 、

$-CO-O-$ 、

$-O-CO-$ 、

$-CS-NR_1-$ 、

NR_1-CS- 、

$-CO-S-$ 、

$-S-CO-$ 、

$-N=N-$ であり；

R_1 は、独立に、H、または炭素原子 1～6 個を有するアルキルであり；

p は、0～5 の整数であり；

R_2 は、独立に、H、炭素原子 1～6 個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、 CF_3

、炭素原子 1 ～ 6 個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルコキシ、または炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキルチオであり；

R_3 は、独立に、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、 CF_3 、炭素原子 1 ～ 6 個を有するフルオロ置換アルキル、OH、SH、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルコキシ、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキルチオ、またはベンジルであり；

m は、0 ～ 2 の整数であり；

R_4 は、独立に、H、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキル、または F；炭素原子 1 ～ 6 個を有するフルオロ置換アルキル、またはハロゲンであり；

o は、0 ～ 4 の整数であり；

n は、0 ～ 4 の整数であり；

R_8 は、H、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキル、 $-CH_2O(C_1 \sim 6 \text{ - アルキル})$ 、または医薬的に許容される塩基の陽イオンである】。

10

【請求項 118】

A が、フェニル、ナフチル、ピリジル、チエニルまたはフリルである請求項 117 に記載の化合物。

【請求項 119】

n が、0、1 または 2 である請求項 117 に記載の化合物。

【請求項 120】

Z が、 $-C \equiv C-$ 、 $-CO-NR_1-$ 、 $-CO-O-$ 、または $-(CR_1 = CR_1)_n$ 、 $[n'$ は 1 である] である請求項 117 に記載の化合物。

20

【請求項 121】

Z 基が、二環成分の 6 位に結合している請求項 117 に記載の化合物。

【請求項 122】

Y が、H、炭素原子 1 ～ 3 個を有する低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキル置換シクロアルキル、またはハロゲンである請求項 117 に記載の化合物。

【請求項 123】

A がフェニルである請求項 117 に記載の化合物。

【請求項 124】

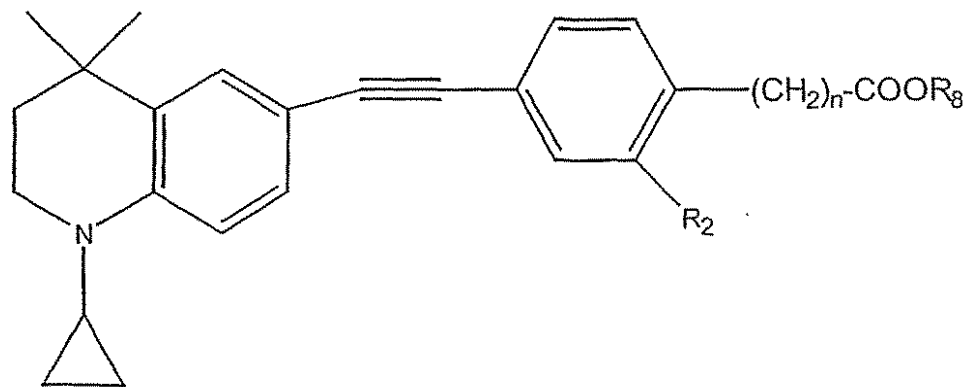
n が 1 である請求項 117 に記載の化合物。

【請求項 125】

下記の式で示される化合物：

30

【化 14】



40

[式中、

R_2 は、水素、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキル、またはハロゲンであり；

n は、0 または 1 であり；

R_8 は、H、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキル、または医薬的に許容される塩基の陽イオンである】。

【請求項 126】

50

n が 0 である請求項 1 2 5 に記載の化合物。

【請求項 1 2 7】

4 - (1 - シクロプロピル - 4, 4 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル - エチニル) - 安息香酸、または該化合物と医薬的に許容される塩基との塩、もしくは該化合物の $C_1 \sim 6$ アルキルエステルである請求項 1 2 6 に記載の化合物。

【請求項 1 2 8】

n が 1 である請求項 1 2 5 に記載の化合物。

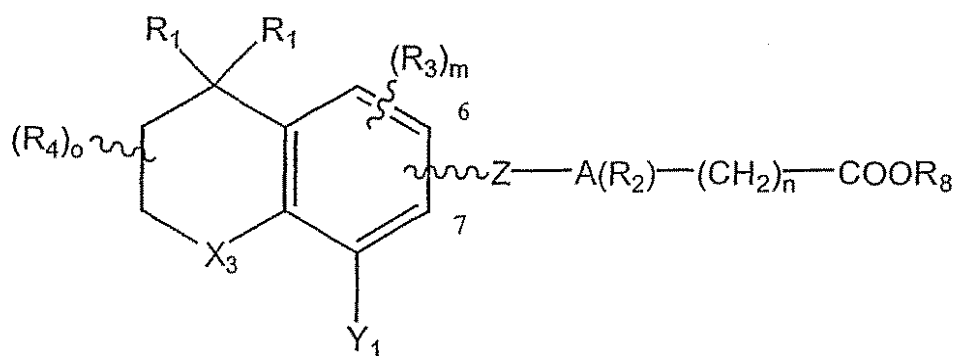
【請求項 1 2 9】

[4 - (1 - シクロプロピル - 4, 4 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル - エチニル) フェニル] 酢酸メチルエステルである請求項 1 2 8 に記載の化合物。 10

【請求項 1 3 0】

下記の式で示される化合物：

【化 1 5】



20

[式中、

A は、フェニルまたはナフチル基、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルから成る群から選択されるヘテロアリールであり、該フェニルおよびヘテロアリール基は、1 個または 2 個の R_2 基で任意に置換されていてもよく；

X_3 は、S、または O、 $C(R_1)_2$ 、または CO であり；

30

Y_1 は、H、炭素原子 1 ~ 3 個を有する低級アルキル、炭素原子 3 ~ 6 個を有するシクロアルキル、ベンジル、低級アルキル置換した炭素原子 3 ~ 6 個を有するシクロアルキルであり；

Z は、 $-C \equiv C-$ 、

$-(CR_1=CR_1)_n$ 、[n' は 1 ~ 5 の整数である]

$-CO-NR_1-$ 、

NR_1-CO- 、

$-CO-O-$ 、

$-O-CO-$ 、

$-CS-NR_1-$ 、

NR_1-CS- 、

$-CO-S-$ 、

$-S-CO-$ 、

$-N=N-$ であり；

R_1 は、独立に、H、または炭素原子 1 ~ 6 個を有するアルキルであり；

R_2 は、独立に、H、炭素原子 1 ~ 6 個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、 CF_3 、炭素原子 1 ~ 6 個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子 1 ~ 6 個を有するアルコキシ、または炭素原子 1 ~ 6 個を有するアルキルチオであり；

R_3 は、独立に、炭素原子 1 ~ 6 個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、 CF_3 、炭素原子 1 ~ 6 個を有するフルオロ置換アルキル、OH、SH、炭素原子 1 ~ 6 個を有する 50

40

アルコキシ、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキルチオ、またはベンジルであり；

m は、0 ～ 2 の整数であり；

R₄ は、独立に、H、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキル、または F；炭素原子 1 ～ 6 個を有するフルオロ置換アルキル、またはハロゲンであり；

o は、0 ～ 4 の整数であり；

n は、0 ～ 4 の整数であり；

R₈ は、H、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキル、 $-CH_2O(C_{1\sim 6}\text{-アルキル})$ 、または医薬的に許容される塩基の陽イオンであり；

該化合物は下記から成る群から選択される少なくとも 1 つの条件を満たすものとする；

Y₁ はシクロアルキルである；

Y₁ がシクロアルキルでないとき、X₃ は O または S であり、n は 1 である；

Y₁ がシクロアルキルでないとき、X₃ は CO であり、n は 1 である；

Y₁ がシクロアルキルでないとき、X₃ は CO であり、A は少なくとも 1 個の F 基で置換されている」。

10

【請求項 131】

A が、フェニル、ナフチル、ピリジル、チエニルまたはフリルである請求項 130 に記載の化合物。

【請求項 132】

n が、0、1 または 2 である請求項 130 に記載の化合物。

【請求項 133】

Z が、 $-C \equiv C-$ 、 $-CO-NR_1-$ 、 $-CO-O-$ 、または $-(CR_1=CR_1)_n$ 、[n' は 1 である] である請求項 130 に記載の化合物。

20

【請求項 134】

Z 基が、二環成分の 6 位に結合している請求項 130 に記載の化合物。

【請求項 135】

Y₁ が、H、炭素原子 1 ～ 3 個を有する低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキル置換シクロアルキルである請求項 130 に記載の化合物。

【請求項 136】

A がフェニルである請求項 130 に記載の化合物。

【請求項 137】

n が 1 である請求項 130 に記載の化合物。

30

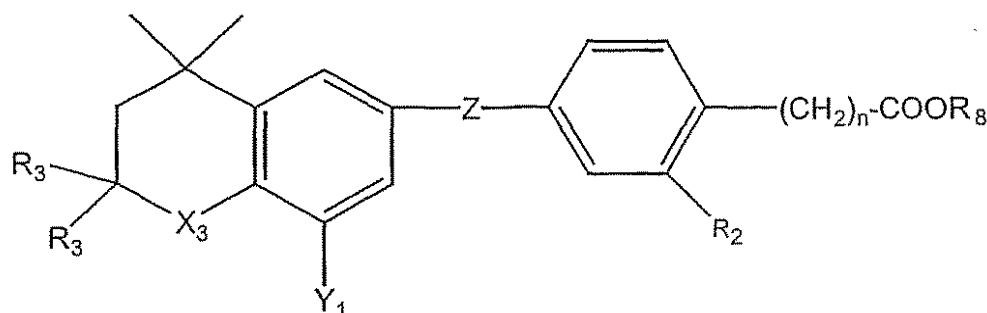
【請求項 138】

X₃ が O または CO である請求項 130 に記載の化合物。

【請求項 139】

下記の式で示される化合物：

【化 16】



40

[式中、

R₂ は、H または F であり；

R₃ は、H、または炭素原子 1 ～ 6 個を有する低級アルキルであり；

X₃ は、O または CO であり；

Y₁ は、H、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキル、またはシクロプロピルであり；

50

Z は、 $-C \equiv C-$ 、または $-CO-O-$ であり；

n は、0 または 1 であり；

R₈ は、H、炭素原子 1～6 個を有するアルキル、または医薬的に許容される塩基の陽イオンであり；

該化合物は下記から成る群から選択される少なくとも 1 つの条件を満たすものとする；

Y₁ はシクロプロピルである；

Y₁ がシクロプロピルでないとき、X₃ は O であり、n は 1 である；

Y₁ がシクロプロピルでないとき、X₃ は CO であり、n は 1 である；

Y₁ がシクロプロピルでないとき、X₃ は CO であり、A は少なくとも 1 個の F 基で置換されている]。

10

【請求項 140】

Z が $-C \equiv C-$ である請求項 139 に記載の化合物。

【請求項 141】

X₃ が CO であり、Y₁ が H であり、n が 0 である請求項 140 に記載の化合物。

【請求項 142】

2-フルオロ-4-(8, 8-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル-エチニル)-安息香酸、または該化合物と医薬的に許容される塩基との塩、もしくは該化合物の C₁～6 アルキルエステルである請求項 141 に記載の化合物。

【請求項 143】

X₃ が CO であり、Y₁ が H であり、n が 1 である請求項 140 に記載の化合物。

20

【請求項 144】

4-[(8, 8-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル-エチニル)-フェニル]-酢酸、および [2-フルオロ-4-(8, 8-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル-エチニル)-フェニル]-酢酸、または該化合物と医薬的に許容される塩基との塩、もしくは該化合物の C₁～6 アルキルエステルから成る群から選択される請求項 143 に記載の化合物。

【請求項 145】

X₃ が O であり、Y₁ が H であり、n が 0 である請求項 140 に記載の化合物。

【請求項 146】

2-フルオロ-4-(2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)-安息香酸、または該化合物と医薬的に許容される塩基との塩、もしくは該化合物の C₁～6 アルキルエステルである請求項 145 に記載の化合物。

30

【請求項 147】

X₃ が O であり、Y₁ が H またはエチルであり、n が 1 である請求項 140 に記載の化合物。

【請求項 148】

[4-(2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)フェニル]酢酸、[2-フルオロ-4-(2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)フェニル]酢酸、および [4-(8-エチル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)フェニル]酢酸、または該化合物と医薬的に許容される塩基との塩、もしくは該化合物の C₁～6 アルキルエステルから成る群から選択される請求項 147 に記載の化合物。

40

【請求項 149】

X₃ が O であり、Y₁ がシクロプロピルであり、n が 0 である請求項 140 に記載の化合物。

【請求項 150】

4-(8-シクロプロピル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)-安息香酸、または該化合物と医薬的に許容される塩基との塩、もしくは該化合物の C₁～6 アルキルエステルである請求項 149 に記載の化合物。

50

【請求項 151】

X₃ が O であり、Y₁ がシクロプロピルであり、n が 1 である請求項 140 に記載の化合物。

【請求項 152】

[4-(8-シクロプロピル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)フェニル]酢酸、および[4-(8-シクロプロピル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)-2-フルオロフェニル]酢酸、または該化合物と医薬的に許容される塩基との塩、もしくは該化合物の C₁ ~ C₆ アルキルエステルから成る群から選択される請求項 151 に記載の化合物。

【請求項 153】

Z が -CO-O- であり、X₃ が CO であり、n が 1 である請求項 139 に記載の化合物。

10

【請求項 154】

8, 8-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸 4-(カルボキシメチル)フェニルエステル、または該化合物と医薬的に許容される塩基との塩、もしくは該化合物の C₁ ~ C₆ アルキルエステルである請求項 153 に記載の化合物。

【請求項 155】

Z が -CO-O- であり、X₃ が O であり、n が 1 である請求項 139 に記載の化合物。

【請求項 156】

2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-カルボン酸 4-(カルボキシメチル)フェニルエステル、または該化合物と医薬的に許容される塩基との塩、もしくは該化合物の C₁ ~ C₆ アルキルエステルである請求項 155 に記載の化合物。

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は酵素シトクロム P450RAI を阻害する新規化合物に関する。より具体的には、本発明は、酵素シトクロム P450RAI を阻害する化合物であって、その多くがフェニル酢酸またはヘテロアリール酢酸の誘導体である化合物に関する。酵素シトクロム P450RAI に対して阻害作用を持ついくつかの本発明化合物は、シクロプロピルアリール、シクロプロピルヘテロアリール、シクロプロピルアミノアリール、または(1-イミダゾリル)メチルアリール構造を持つ。

30

【0002】

(背景技術)

レチノイド様活性を有する化合物は当分野でよく知られており、米国および他の多くの特許、並びに科学文献に記載されている。当分野では一般に、レチノイド様活性は、ヒトを包含する哺乳動物を処置するため、多くの疾病および病態の徴候および症状を治療または軽減するために有用であることが知られ、認識されている。換言すれば、レチノイド様化合物を活性成分として含有する医薬組成物は、細胞増殖および分化の調整剤として、特に、皮膚関連疾患、例えば化学性角化症、ヒ素角化症、炎症性および非炎症性アクネ、乾癬、魚鱗癬および他の角化および皮膚の過剰増殖性疾患、湿疹、アトピー性皮膚炎、ダリエー病、扁平苔癬の処置剤として、グルココルチコイド傷害(ステロイド萎縮)の予防および治療剤として、局所用殺菌剤として、皮膚の抗色素沈着剤として、並びに皮膚の老化および光傷害の処置および回復剤として有用であることが、当分野で一般に認識されている。レチノイド化合物はまた、癌および前癌状態、例えば前悪性および悪性過剰増殖性疾患、例えば乳、皮膚、前立腺、頸、子宮、結腸、膀胱、食道、胃、肺、喉頭、口腔、血液およびリンパ系の癌、化生、異形成、新形成、粘膜の白斑および乳頭腫の予防および治療、並びにカポジ肉腫の処置にも有用である。更に、レチノイド化合物は、眼疾患、例えば増殖性硝子体網膜症(PVR)、網膜剥離、ドライアイおよび他の角膜異常(ただし、それらに限定されない)の処置剤として、並びに種々の心臓血管疾患、例えば脂質代謝に関連

40

50

する疾患（例えば異常脂血症）（ただし、これに限定されない）の治療および予防、血管形成後再狭窄の予防、および循環組織プラスミノゲン活性剤（TPA）レベル向上剤としても使用し得る。

【0003】

レチノイド化合物の他の用途は、次のものを包含する： ヒト乳頭腫ウイルス（HPV）に関連する症状および疾患（イボおよび性器イボを包含する）、種々の炎症性疾患、例えば肺線維症、回腸炎、大腸炎およびクローン（K r o h n）病、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病および発作、下垂体機能異常（成長ホルモン分泌低下を包含する）の予防および治療、アポトーシスの調節（アポトーシス誘導、およびT細胞活性化アポトーシス抑制を包含する）、毛髪成長の回復〔当化合物と、M i n o x i d i l（商標）のような他の剤との組み合わせ処置を包含する〕、免疫系に関連する疾患の処置（当化合物の、免疫抑制剤および免疫刺激剤としての使用を包含する）、臓器移植拒絶の処置、並びに創傷治癒の促進〔ケロース（c h e l o s i s）の調節を包含する〕。また、比較的最近になって、レチノイド化合物はI I型インスリン非依存性糖尿病（N I D D M）の処置に有用であることもわかった。

10

【0004】

レチノイド様活性を持ついくつかの化合物は、アメリカ合衆国およびその他の国で、レチノイドによる処置に反応するいくつかの疾患を処置するための薬剤として当該規制当局の承認を得て実際に市販されている。レチノイン酸（RA）そのものは天然物であって、多数のヒトおよび哺乳動物組織で生合成され、それらの組織中に存在し、ヒトを含む哺乳動物における遺伝子発現、組織分化および他の重要な生物学的プロセスの調節に重要な役割を果たすことが知られている。比較的最近になって、ヒトを含む哺乳動物における天然レチノイン酸の異化経路には、酵素シトクロムP 4 5 0 R A I（r e t i n o i c a c i d i n d u c i b l e＝レチノイン酸誘導性）によって触媒されるRAのヒドロキシル化ステップが含まれることが見いだされた。

20

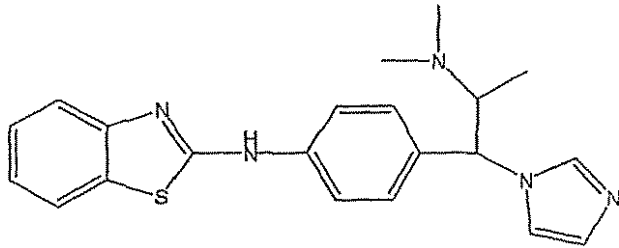
【0005】

当技術分野では既にいくつかのC P 4 5 0 R A I阻害剤が合成されまたは発見されており、最も重要なものとして、例えばケトコナゾール、リアロゾール（l i a r o z o l e）およびR 1 1 6 0 1 0などが挙げられる。これら先行技術化合物の化学構造を以下に示す。先行技術では、ヒトを含む哺乳動物にある種のC P 4 5 0 R A I阻害剤を投与すると内因性RAレベルの有意な増加が起こること、そしてC P 4 5 0 R A I阻害剤、例えばリアロゾールによる処置は、レチノイドによる処置と類似する効果、例えば乾癬の改善をもたらすことが指摘されている。

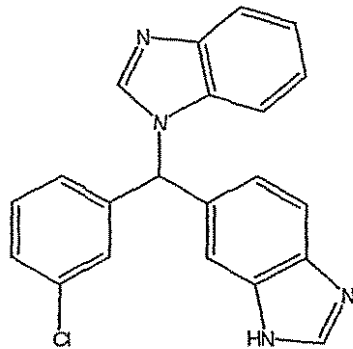
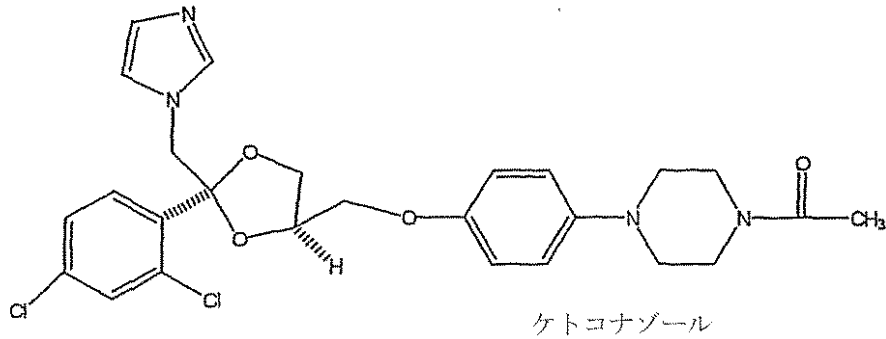
30

【0006】

【化17】



R116010



リアロゾール

10

20

30

【0007】

以下の刊行物には、上に要約した自然に起こるRAの異化におけるCP450RAIの役割、CP450RAIの阻害剤、ならびにCP450RAI活性の阻害が内因性RAレベルの増加および潜在的な治療上の利益をもたらすことを証明するインビトロおよびインビボ実験、またはそれらに関連する内容が記載されている：

【0008】

Kuijpers, et al., "The effects of oral liarozole on epidermal proliferation and differentiation in severe plaque psoriasis are comparable with those of acitretin", British Journal of Dermatology, (1998) **139**: pp 380-389.

Kang, et al., "Liarozole Inhibits Human Epidermal Retinoid Acid 4-Hydroxylase Activity and Differentially Augments Human Skin Responses to Retinoic Acid and Retinol *In Vivo*", The Journal of Investigative Dermatology, (August 1996) **Vol. 107**, No. 2: pp 183-187.

10

VanWauwe, et al., "Liarozole, an Inhibitor of Retinoic Acid Metabolism, Exerts Retinoid-Mimetic Effects *in Vivo*", The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, (1992) **Vol. 261**, No 2: pp 773-779.

De Porre, et al., "Second Generation Retinoic Acid Metabolism Blocking Agent (Ramba) R116010: Dose Finding in Healthy Male Volunteers", University of Leuven, Belgium, pp 30.

20

[0 0 0 9]

Wauwe, et al., "Ketoconazole Inhibits the *in Vitro* and *in Vivo* Metabolism of All-Trans-Retinoic Acid", The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, (1988) **Vol. 245**, No. 2: pp 718-722.

White, et al., "cDNA Cloning of Human Retinoic Acid-metabolizing Enzyme (hP450RAI) Identifies a Novel Family of Cytochromes P450 (CYP26)*", The Journal of Biological Chemistry, (1997) **Vol. 272**, No. 30, Issue of July 25 pp 18538-18541.

30

Hanzlik, et al., "Cyclopropylamines as Suicide Substrates for Cytochromes P450RAI", Journal of Medicinal Chemistry (1979), **Vol. 22**, No. 7, pp 759-761.

[0 0 1 0]

Ortiz de Montellano, "Topics in Biology - The Inactivation of Cytochrome P450RAI", Annual Reports in Medicinal Chemistry, (1984), Chapter 20, pp 201-210.

Hanzlik, et al. "Suicidal Inactivation of Cytochrome P450RAI by Cyclopropylamines> Evidence for Cation-Radical Intermediates", J. Am. Chem. Soc., (1982), Vol. 104, No. 107, pp. 2048-2052.

10

【0011】

(発明の開示)

本発明は、CP450RAIの阻害剤として作用し、よってレチノイドによる処置に反応する疾患および状態、および／またはヒトを含む健康な哺乳動物において天然レチノイン酸によって制御される疾患および状態の処置または予防に治療上の利益を与える可能性があるいくつかの新しい化合物を提供する。これらの化合物の作用様式は、天然RAを異化する酵素CP450RAIを阻害することによって、内因性RAレベルを望ましい治療上の利益が得られるレベルにまで上昇させることであると理解されている。本発明化合物の化学構造は、本願明細書の「概要」の項に記載する式1～8によって示される。これらの化学構造によれば、以下の技術は、該新規構造の背景技術として関心が持たれる。

20

【0012】

米国特許第5,965,606号、同第5,025,388号、同第5,773,594号、同第5,675,024号、同第5,663,347号、同第5,045,551号、同第5,023,341号、同第5,264,578号、同第5,089,509号、同第5,616,712号、同第5,134,159号、同第5,346,895号、同第5,346,915号、同第5,149,705号、同第5,399,561号、同第4,980,369号、同第5,015,658号、同第5,130,335号、同第4,740,519号、同第4,826,984号、同第5,037,825号、同第5,466,861号、WO85/00806、EP0130795、DE3316932、DE3708060、Dawsonら「Chemistry and Biology of Synthetic Retinoids」(CRC Press, Inc. 刊、1990)324～356頁は、式1の化合物との関連で関心が持たれる。

30

【0013】

米国特許第5,965,606号、同第5,534,641号、同第5,663,357号、同第5,013,744号、同第5,326,898号、同第5,202,471号、同第5,391,753号、同第5,434,173号、同第5,498,795号、同第4,992,468号、同第4,723,028号、同第4,855,320号、同第5,563,292号、WO85/04652、WO91/16051、WO92/06948、EP0170105、EP0286364、EP0514269、EP0617020、EP0619116、DE3524199、ダウエントJP6072866、Dawsonら「Chemistry and Biology of Synthetic Retinoids」(CRC Press, Inc. 刊、1990)324～356頁は、式2の化合物との関連で関心が持たれる。

40

Dawsonら「Chemistry and Biology of Synthetic Retinoids」(CRC Press, Inc. 刊、1990)324～356頁は、式3の化合物との関連で関心が持たれる。

【0014】

米国特許第5,965,606号、同第5,773,594号、同第5,675,024

50

号、同第5, 663, 347号、同第5, 023, 341号、同第5, 264, 578号、同第5, 089, 509号、同第5, 149, 705号、同第5, 130, 335号、同第4, 740, 519号、同第4, 826, 969号、同第4, 833, 240号、同第5, 037, 825号、同第5, 466, 861号、同第5, 559, 248号、WO 85/00806、WO 92/06948、WO 95/04036、WO 96/05165、EP 0098591、EP 0170105、EP 0176034、EP 0253302、EP 0303915、EP 0514269、EP 0617020、EP 0619116、EP 0661259、DE 3316932、DE 3602473、DE 3715955、英国出願GB 2190378、Eyröllesら、J. Med. Chem., (1994), 37, 1508-1517、Graupnerら、Biochem. and Biophysical Research Communications, (1991), 1554-1561、Kagechikaら、J. Med. Chem., (1988), 31, 2182-2192、Dawsonら「Chemistry and Biology of Synthetic Retinoids」(CRC Press, Inc. 刊、1990) 324~356頁は、式4の化合物との関連で関心が持たれる。 10

【0015】

米国特許第5, 965, 606号、同第6, 025, 388号、同第5, 534, 641号、同第5, 663, 357号、同第5, 013, 744号、同第5, 326, 898号、同第5, 202, 471号、同第5, 391, 753号、同第5, 434, 173号、同第5, 498, 795号、同第4, 992, 468号、同第5, 723, 028号、同第4, 855, 320号、同第5, 563, 292号、WO 85/04652、WO 91/16051、WO 92/06948、EP 0170105、EP 0286364、EP 0514269、EP 0617020、EP 0619116、DE 3524199、ダウエントJP 6072866、Dawsonら「Chemistry and Biology of Synthetic Retinoids」(CRC Press, Inc. 刊、1990) 324~356頁は、式5の化合物との関連で関心が持たれる。 20

【0016】

米国特許第5, 965, 606号、同第6, 025, 388号、同第5, 534, 641号、同第5, 663, 357号、同第5, 013, 744号、同第5, 326, 898号、同第5, 202, 471号、同第5, 391, 753号、同第5, 434, 173号、同第5, 498, 795号、同第4, 992, 468号、同第5, 723, 028号、同第4, 855, 320号、同第5, 563, 292号、WO 85/04652、WO 91/16051、WO 92/06948、EP 0170105、EP 0286364、EP 0514269、EP 0617020、EP 0619116、DE 3524199、ダウエントJP 6072866、Dawsonら「Chemistry and Biology of Synthetic Retinoids」(CRC Press, Inc. 刊、1990) 324~356頁は、式6の化合物との関連で関心が持たれる。 30

【0017】

米国特許第6, 048, 873号、同第5, 663, 347号、同第5, 045, 551号、同第5, 023, 341号、同第5, 739, 338号、同第5, 264, 578号、同第5, 089, 509号、同第5, 616, 712号、同第5, 399, 561号、同第4, 826, 984号、同第5, 037, 825号、EP 0130795、DE 3316932、Dawsonら「Chemistry and Biology of Synthetic Retinoids」(CRC Press, Inc. 刊、1990) 324~356頁は、式7の化合物との関連で関心が持たれる。 40

【0018】

米国特許第5, 965, 606号、同第5, 998, 471号、同第5, 773, 594号、同第5, 675, 024号、同第5, 663, 347号、同第5, 045, 551号、同第5, 023, 341号、同第5, 264, 578号、同第5, 134, 159号、同第5, 346, 895号、同第5, 346, 915号、同第5, 149, 705号、同 50

第5, 399, 561号、同第4, 980, 369号、同第5, 130, 335号、同第4, 326, 055号、同第4, 539, 154号、同第4, 740, 519号、同第4, 826, 969号、同第4, 826, 984号、同第4, 833, 240号、同第5, 037, 825号、同第5, 466, 861号、同第5, 559, 248号、WO85/00806、WO92/06948、WO95/04036、WO96/05165、EP0098591、EP0130795、EP0176034、EP0253302、EP0303915、EP0514269、EP0617020、EP0619116、EP0661259、DE3316932、DE3602473、DE3708060、DE3715955、英国出願GB2190378、Eyröllesら、J. Med. Chem., (1994), 37:1508-1517、Graupnerら、Biochem. and Biophysical Research Communications, (1991) 1554-1561、Kagechikaら、J. Med. Chem., (1988), 31, 2182-2192、Dawsonら「Chemistry and Biology of Synthetic Retinoids」(CRC Press, Inc. 刊、1990) 324~356頁は、式8の化合物との関連で関心が持たれる。

10

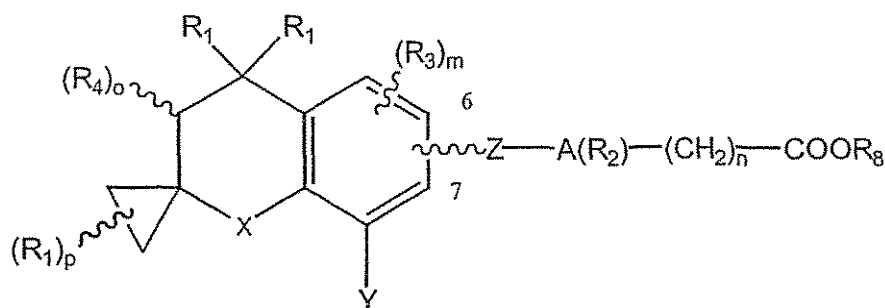
【0019】

概要

本発明は、式1で示される化合物に関する：

【化18】

20



30

式1

【0020】

[式中、

Aは、フェニルまたはナフチル基、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルから成る群から選択されるヘテロアリールであり、該フェニルおよびヘテロアリール基は、1個または2個のR₂基で任意に置換されていてもよく；

Xは、O、SまたはNRであり、Rは、H、炭素原子1~6個を有するアルキル、またはベンジルであり；

Yは、H、炭素原子1~10個を有するアルキル、ベンジル、低級アルキルもしくはハロゲン置換ベンジル、炭素原子1~10個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子3~6個を有するシクロアルキル、低級アルキル置換した炭素原子3~6個を有するシクロアルキル、Cl、BrまたはIであり；

40

Zは、-C≡C-

- (C(R₁)=C(R₁))_n、[n'は1~5の整数である]

-CO-NR₁-

NR₁-CO-

-CO-O-

-O-CO-

-CS-NR₁-

50

$\text{NR}_1 - \text{CS} -$ 、
 $-\text{CO} - \text{S} -$ 、
 $-\text{S} - \text{CO} -$ 、
 $-\text{N} = \text{N} -$ であり；

【0021】

R_1 は、独立に、H、または炭素原子1～6個を有するアルキルであり；

p は、0～4の整数であり；

R_2 は、独立に、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、 CF_3 、
 炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子1～6個を有するアルコキ
 シ、または炭素原子1～6個を有するアルキルチオであり；

10

R_3 は、独立に、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、炭素原子1
 ～6個を有するフルオロ置換アルキル、OH、SH、炭素原子1～6個を有するアルコキ
 シ、炭素原子1～6個を有するアルキルチオ、またはベンジルであり；

m は、0～2の整数であり；

R_4 は、独立に、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、またはF；炭素原子1～6個
 を有するフルオロ置換アルキル、またはハロゲンであり；

o は、0～2の整数であり；

n は、0～4の整数であり；

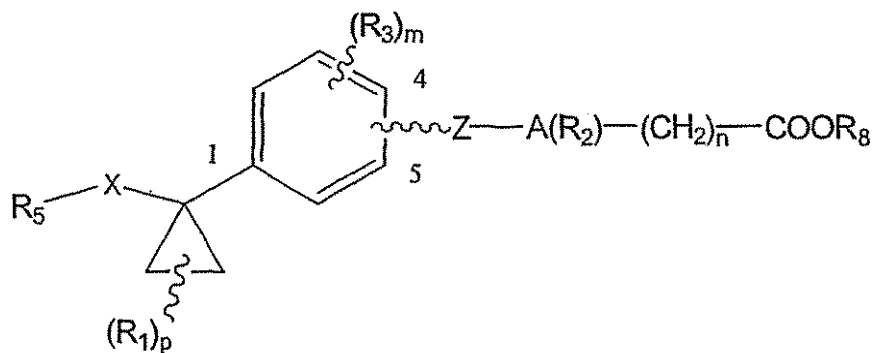
R_8 は、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1 \sim 6\text{-アルキル})$ 、
 または医薬的に許容される塩基の陽イオンである。

20

【0022】

本発明は、式2で示される化合物にも関する：

【化19】



30

式2

【0023】

[式中、

A は、フェニルまたはナフチル基、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、
 ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリル
 から成る群から選択されるヘテロアリールであり、該フェニルおよびヘテロアリール基は、
 1個または2個の R_2 基で任意に置換されていてもよく；

40

X は、O、SまたはNRであり、Rは、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、または
 ベンジルであり；

Z は、 $-\text{C} \equiv \text{C} -$ 、

$-(\text{CR}_1 = \text{CR}_1)_n$ 、[n' は1～5の整数である]

$-\text{CO} - \text{NR}_1 -$ 、

$\text{NR}_1 - \text{CO} -$ 、

$-\text{CO} - \text{O} -$ 、

$-\text{O} - \text{CO} -$ 、

$-\text{CS} - \text{NR}_1 -$ 、

$\text{NR}_1 - \text{CS} -$ 、

50

—C O—S—、
—S—C O—、
—N=N—であり；

【0024】

R_1 は、独立に、H、または炭素原子1～6個を有するアルキルであり；

p は、0～4の整数であり；

R_2 は、独立に、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、または炭素原子1～6個を有するアルキルチオであり；

R_3 は、独立に、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、OH、SH、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、炭素原子1～6個を有するアルキルチオ、またはベンジルであり；

m は、0～4の整数であり；

R_5 は、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、ベンジル、または低級アルキルもしくはハロゲン置換ベンジルであり；

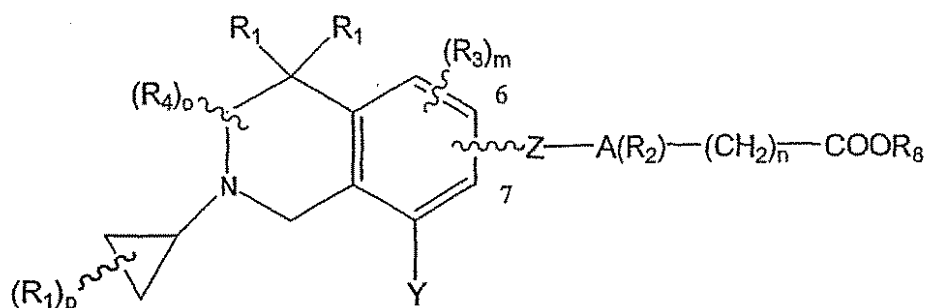
n は、0～4の整数であり；

R_8 は、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、—CH₂O(C₁～6-アルキル)、または医薬的に許容される塩基の陽イオンである】。

【0025】

本発明は、式3で示される化合物にも関する：

【化20】



式3

【0026】

[式中、

Aは、フェニルまたはナフチル基、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルから成る群から選択されるヘテロアリールであり、該フェニルおよびヘテロアリール基は、1個または2個の R_2 基で任意に置換されていてもよく；

Yは、H、炭素原子1～10個を有するアルキル、ベンジル、低級アルキルもしくはハロゲン置換ベンジル、炭素原子1～10個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、低級アルキル置換した炭素原子1～6個を有するシクロアルキル、Cl、BrまたはIであり；

Zは、—C≡C—、

—(CR₁=CR₁)_n、[n'は1～5の整数である]

—CO—NR₁—、

NR₁—CO—、

—CO—O—、

—O—CO—、

—CS—NR₁—、

NR₁—CS—、

30

40

50

—C O—S—、
 —S—C O—、
 —N=N—であり；

【0027】

R_1 は、独立に、H、または炭素原子1～6個を有するアルキルであり；

p は、0～5の整数であり；

R_2 は、独立に、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、または炭素原子1～6個を有するアルキルチオであり；

R_3 は、独立に、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、OH、SH、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、炭素原子1～6個を有するアルキルチオ、またはベンジルであり；

m は、0～2の整数であり；

R_4 は、独立に、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、またはF；炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、またはハロゲンであり；

o は、0～4の整数であり；

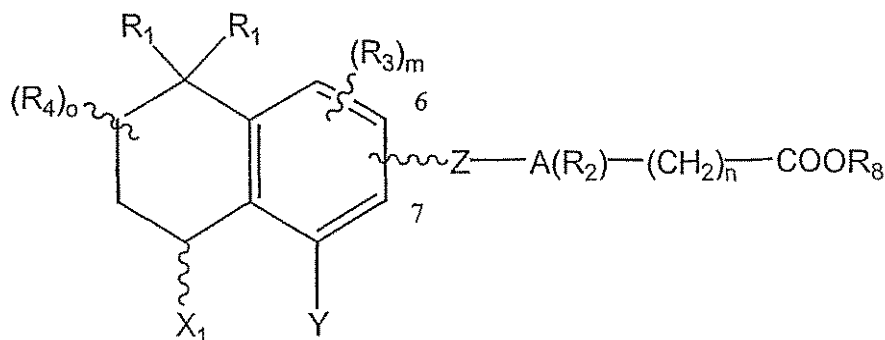
n は、0～4の整数であり；

R_8 は、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、—CH₂O—(C₁～6—アルキル)、または医薬的に許容される塩基の陽イオンである]。

【0028】

本発明は、式4で示される化合物にも関する：

【化21】



式4

【0029】

[式中、

Aは、フェニルまたはナフチル基、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルから成る群から選択されるヘテロアリールであり、該フェニルおよびヘテロアリール基は、1個または2個の R_2 基で任意に置換されていてもよく；

X_1 は、1-イミダゾリル、または低級アルキルもしくはハロゲン置換1-イミダゾリル、OR、SR、NRR₆であり、Rは、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、またはベンジルであり；

Yは、H、炭素原子1～10個を有するアルキル、ベンジル、低級アルキルもしくはハロゲン置換ベンジル、炭素原子1～10個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、低級アルキル置換した炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、Cl、BrまたはIであり；

Zは、—C≡C—、

—(CR₁=CR₁)_n、[n'は1～5の整数である]

—CO—NR₁—、

NR₁—CO—、

10

20

30

40

50

$-\text{CO}-\text{O}-$ 、
 $-\text{O}-\text{CO}-$ 、
 $-\text{CS}-\text{NR}_1-$ 、
 $\text{NR}_1-\text{CS}-$ 、
 $-\text{CO}-\text{S}-$ 、
 $-\text{S}-\text{CO}-$ 、
 $-\text{N}=\text{N}-$ であり；

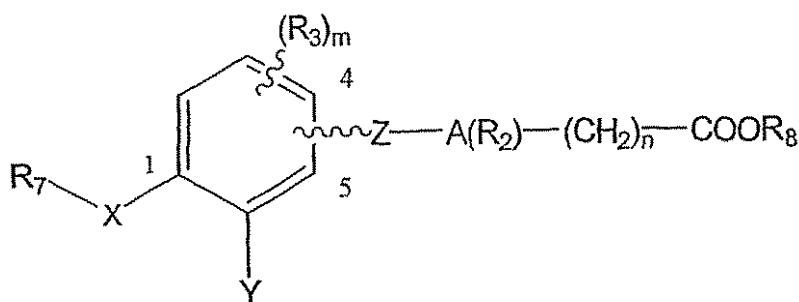
【0030】

R_1 は、独立に、H、または炭素原子1～6個を有するアルキルであり；
 R_2 は、独立に、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、または炭素原子1～6個を有するアルキルチオであり；
 R_3 は、独立に、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、OH、SH、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、炭素原子1～6個を有するアルキルチオ、またはベンジルであり；
 m は、0～2の整数であり；
 R_4 は、独立に、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、またはF；炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、またはハロゲンであり；
 o は、0～4の整数であり；
 R_6 は、H、低級アルキル、炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、低級アルキル置換した炭素原子3～6個を有するシクロアルキルであり；
 n は、0～4の整数であり；
 R_8 は、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1\sim 6\text{-アルキル})$ 、または医薬的に許容される塩基の陽イオンであり；
 但し、YがHであり、Aがフェニルであり、 X_1 がOHであるとき、 n は1～4であるものとする。

【0031】

本発明は、式5で示される化合物にも関する：

【化22】



式5

【0032】

[式中、
 A は、フェニルまたはナフチル基、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルから成る群から選択されるヘテロアリールであり、該フェニルおよびヘテロアリール基は、1個または2個の R_2 基で任意に置換されていてもよく；
 X は、O、SまたはNRであり、 R は、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ -トリアルキルシリル、またはベンジルであり；
 Y は、H、炭素原子1～10個を有するアルキル、ベンジル、低級アルキルもしくはハロゲン置換ベンジル、炭素原子1～10個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、低級アルキル置換した炭素原子3～6個を有するシクロアル

キル、C l、B rまたはIであり；

Zは、 $-C \equiv C-$ 、

$-(CR_1=CR_1)_n$ 、[n'は1～5の整数である]

$-CO-NR_1-$ 、

NR_1-CO- 、

$-CO-O-$ 、

$-O-CO-$ 、

$-CS-NR_1-$ 、

NR_1-CS- 、

$-CO-S-$ 、

$-S-CO-$ 、

$-N=N-$ であり；

【0033】

R_1 は、独立に、H、または炭素原子1～6個を有するアルキルであり；

R_2 は、独立に、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、C l、B r、I、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、または炭素原子1～6個を有するアルキルチオであり；

R_3 は、独立に、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、C l、B r、I、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、OH、SH、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、炭素原子1～6個を有するアルキルチオ、またはベンジルであり；

mは、0～3の整数であり；

R_7 は、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、または低級アルキル置換した炭素原子1～6個を有するシクロアルキルであり；

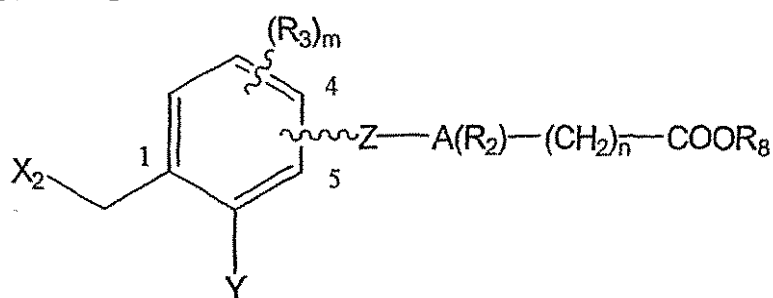
nは、1～4の整数であり；

R_8 は、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、 $-CH_2O(C_1 \sim 6 \text{ -アルキル})$ 、または医薬的に許容される塩基の陽イオンである]。

【0034】

本発明は、式6で示される化合物にも関する：

【化23】



式6

【0035】

[式中、

Aは、フェニルまたはナフチル基、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルから成る群から選択されるヘテロアリールであり、該フェニルおよびヘテロアリール基は、1個または2個の R_2 基で任意に置換されていてもよく；

X_2 は、1-イミダゾリル、低級アルキルもしくはハロゲン置換1-イミダゾリル、 OR_7 、 SR_7 または NR_7R_7 であり、Rは、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、またはベンジルであり；

Yは、H、炭素原子1～10個を有するアルキル、ベンジル、低級アルキルもしくはハロゲン置換ベンジル、炭素原子1～10個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子3～6

10

20

30

40

50

個を有するシクロアルキル、低級アルキル置換した炭素原子 3 ～ 6 個を有するシクロアルキル、C l、B r または I であり；

Z は、 $-C \equiv C-$ 、

$-(C R_1 = C R_1)_n$ 、[n' は 1 ～ 5 の整数である]

$-CO-NR_1-$ 、

NR_1-CO- 、

$-CO-O-$ 、

$-O-CO-$ 、

$-CS-NR_1-$ 、

NR_1-CS- 、

$-CO-S-$ 、

$-S-CO-$ 、

$-N=N-$ であり；

【0036】

R_1 は、独立に、H、または炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキルであり；

R_2 は、独立に、H、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキル、F、C l、B r、I、炭素原子 1 ～ 6 個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルコキシ、または炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキルチオであり；

R_3 は、独立に、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキル、F、C l、B r、I、炭素原子 1 ～ 6 個を有するフルオロ置換アルキル、OH、SH、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルコキシ、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキルチオ、またはベンジルであり；

m は、0 ～ 3 の整数であり；

R_7 は、H、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキル、炭素原子 3 ～ 6 個を有するシクロアルキル、低級アルキル置換した炭素原子 3 ～ 6 個を有するシクロアルキル、または $C_{1 \sim 6}$ -トリアルキルシリルであり；

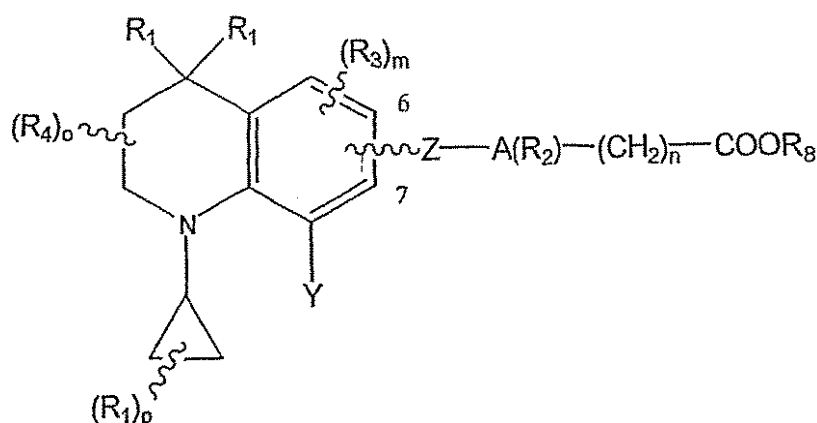
n は、0 ～ 4 の整数であり；

R_8 は、H、炭素原子 1 ～ 6 個を有するアルキル、 $-CH_2O(C_{1 \sim 6}-アルキル)$ 、または医薬的に許容される塩基の陽イオンである]。

【0037】

本発明は、式 7 で示される化合物にも関する：

【化 2 4】



式 7

【0038】

[式中、

A は、フェニルまたはナフチル基、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルから成る群から選択されるヘテロアリールであり、該フェニルおよびヘテロアリール基は、1 個または 2 個の R_2 基で任意に置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

Yは、H、炭素原子1～10個を有するアルキル、ベンジル、低級アルキルもしくはハロゲン置換ベンジル、炭素原子1～10個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、低級アルキル置換した炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、F、Cl、BrまたはIであり；

Zは、 $-C \equiv C-$ 、

$-(CR_1=CR_1)_n$ 、[n'は1～5の整数である]

$-CO-NR_1-$ 、

NR_1-CO- 、

$-CO-O-$ 、

$-O-CO-$ 、

$-CS-NR_1-$ 、

NR_1-CS- 、

$-CO-S-$ 、

$-S-CO-$ 、

$-N=N-$ であり；

【0039】

R₁は、独立に、H、または炭素原子1～6個を有するアルキルであり；

pは、0～5の整数であり；

R₂は、独立に、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、CF₃、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、または炭素原子1～6個を有するアルキルチオであり；

R₃は、独立に、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、CF₃、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、OH、SH、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、炭素原子1～6個を有するアルキルチオ、またはベンジルであり；

mは、0～2の整数であり；

R₄は、独立に、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、またはF；炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、またはハロゲンであり；

oは、0～4の整数であり；

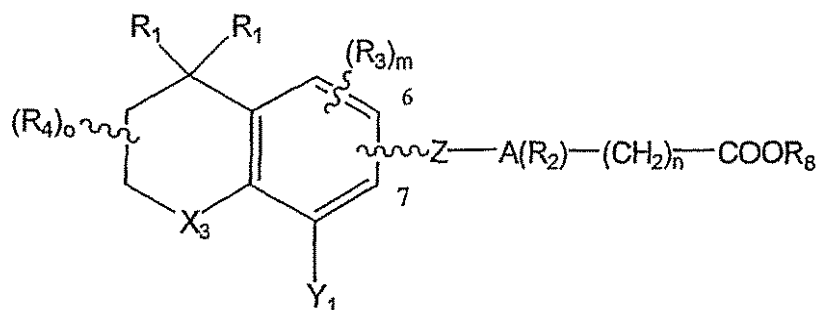
nは、0～4の整数であり；

R₈は、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、 $-CH_2O(C_1 \sim 6 \text{ -アルキル})$ 、または医薬的に許容される塩基の陽イオンである]。

【0040】

本発明は、式8で示される化合物にも関する：

【化25】



式8

【0041】

[式中、

Aは、フェニルまたはナフチル基、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルから成る群から選択されるヘテロアリールであり、該フェニルおよびヘテロアリール基は、1個または2個のR₂基で任意に置換されていてもよく；

X_3 は、S、またはO、 $C(R_1)_2$ 、またはCOであり；

Y_1 は、H、炭素原子1～6個を有する低級アルキル、炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、ベンジル、低級アルキル置換した炭素原子3～6個を有するシクロアルキルであり；

Zは、 $-C \equiv C-$ 、

$-(CR_1=CR_1)_n$ 、[n' は1～5の整数である]

$-CO-NR_1-$ 、

NR_1-CO- 、

$-CO-O-$ 、

$-O-CO-$ 、

$-CS-NR_1-$ 、

NR_1-CS- 、

$-CO-S-$ 、

$-S-CO-$ 、

$-N=N-$ であり；

【0042】

R_1 は、独立に、H、または炭素原子1～6個を有するアルキルであり；

R_2 は、独立に、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、 CF_3 、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、または炭素原子1～6個を有するアルキルチオであり；

R_3 は、独立に、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、 CF_3 、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、OH、SH、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、炭素原子1～6個を有するアルキルチオ、またはベンジルであり；

mは、0～2の整数であり；

R_4 は、独立に、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、またはF；炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、またはハロゲンであり；

oは、0～4の整数であり；

nは、0～4の整数であり；

R_8 は、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、 $-CH_2O(C_1 \sim 6\text{-アルキル})$ 、または医薬的に許容される塩基の陽イオンであり；

該化合物は下記の群から選択される少なくとも1つの条件を満たすものとする；

Y_1 はシクロアルキルである；

Y_1 がシクロアルキルでないとき、 X_3 はOまたはSであり、nは1である；

Y_1 がシクロアルキルでないとき、 X_3 はCOであり、nは1である；

Y_1 がシクロアルキルでないとき、 X_3 はCOであり、Aは少なくとも1個のF基で置換されている】。

【0043】

第2の側面として、本発明は、ヒトを含む哺乳動物における疾患および状態を予防または治療するための式1～式8の化合物の使用に関し、ここに前記疾患または状態は、レチノイド化合物の投与によって、またはその哺乳類生物の天然レチノイン酸によって、予防、治療もしくは改善されるか、またはその発生が遅延されるものである。本化合物はレチノイン酸の分解の阻害剤として作用するので、本発明は式1～式8の化合物とレチノイン酸または他のレチノイドとの併用にも関係する。

【0044】

ここで、レチノイドは、皮膚関連疾患、例えば化学性角化症、ヒ素角化症、炎症性および非炎症性アクネ、乾癬、魚鱗癬および他の角化および皮膚の過剰増殖性疾患、湿疹、アトピー性皮膚炎、ダリエー病、扁平苔癬を処置するため、グルココルチコイド傷害（ステロイド萎縮）を予防および治療するため、局所殺菌のため、皮膚の抗色素沈着のため、並びに皮膚の老化および光傷害を処置および回復するため（これらの例に限定されない）に有用である。レチノイドはまた、代謝疾患、例えばII型インスリン非依存性糖尿病（NI

10

20

30

40

50

DDM)の予防および治療、癌および前癌状態、例えば前悪性および悪性過剰増殖性疾患、例えば乳、皮膚、前立腺、頸、子宮、結腸、膀胱、食道、胃、肺、喉頭、口腔、血液およびリンパ系の癌、化生、異形成、新形成、粘膜の白斑および乳頭腫の予防および治療、並びにカポジ肉腫の処置にも有用である。更に、レチノイドは、眼疾患、例えば増殖性硝子体網膜症(PVR)、網膜剥離、ドライアイおよび他の角膜異常(ただし、それらに限定されない)の処置剤として、並びに種々の心臓血管疾患、例えば脂質代謝に関連する疾患(例えば異常脂血症)(ただし、これに限定されない)の治療および予防、血管形成後再狭窄の予防、および循環組織プラスミノゲン活性剤(TPA)レベル向上剤としても使用し得る。

【0045】

レチノイドの他の用途は、次のものを包含する： ヒト乳頭腫ウイルス(HPV)に関連する症状および疾患(イボおよび性器イボを包含する)、種々の炎症性疾患、例えば肺線維症、回腸炎、大腸炎およびクローン病、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病および発作、下垂体機能異常(成長ホルモン分泌低下を包含する)の予防および治療、アポトーシスの調節(アポトーシス誘導、およびT細胞活性化アポトーシス抑制を包含する)、毛髪成長の回復[当化合物と、Minoxidil(商標)のような他の剤との組み合わせ処置を包含する]、免疫系に関連する疾患の処置(当化合物の、免疫抑制剤および免疫刺激剤としての使用を包含する)、臓器移植拒絶の処置、並びに創傷治療の促進(ケローシスの調節を包含する)。

【0046】

また本発明は、医薬的に許容できる賦形剤と混合された1または複数の式1～式8の化合物を含む医薬製剤であって、上でレチノイドによる処置が可能であると述べた状態またはその生物が本来持っているレチノイン酸によって制御される状態またはその生物が本来持っているレチノイン酸に反応する状態を処置または改善するために、ヒトを含む哺乳動物へ投与するのに適した製剤にも関係する。これらの製剤は、レチノイドを含む薬剤の効果またはその生物が本来持っているレチノイン酸の効果を増進または延長するために、レチノイドと併せて投与することもできる。

【0047】

生物学的活性、投与方法

P450RAI-1細胞に基づく阻害剤アッセイ

P450RAI-1細胞に基づくアッセイの模式図を図1に示す。P450RAI-1安定トランスフェクトHeLa細胞は、100ミリモル組織培養皿で、10%ウシ胎仔血清(FBS)および100μg/mlハイグロマイシンを含む改変イーグル培地(MEM)中に維持する。指数増殖期の細胞を、トリプシンと共にインキュベートすることによって収集する。次に、細胞を1×リン酸緩衝食塩水(PBS)で洗浄し、一連の濃度の試験化合物の存在下または不在下で、10%FBSおよび0.05μCi [³H]-RAを含む0.2mlのMEM中、5×10⁵細胞の密度で、48穴プレートに播種する。化合物は100%DMSOに希釈した後、10、1または0.1μMの最終濃度で、三つ一組のウェルに添加する。また、RA代謝阻害の陽性対照として、細胞を100、10および1μMのケトコナゾールと共にインキュベートする。細胞を37℃で3時間インキュベートする。次に、Blighら(1959)Canadian Journal of Biochemistry 37, 911-917の方法を使用し、クロロホルムの代わりに塩化メチレンを使って、レチノイドを抽出した。刊行物Blighら(1959)Canadian Journal of Biochemistry 37, 911-917は参照により本明細書に組み込まれるものとする。βシンチレーションカウンターを使って水溶性放射能を定量する。IC₅₀値は、全トランス型RA代謝を50%阻害するのに必要な阻害剤の濃度を表し、対数変換したデータから手作業で導かれる。いくつかの好ましい本発明化合物について、このアッセイで得られるIC₅₀値を下記第1表に示す。

【0048】

レチノイド様またはレチノイド拮抗剤および逆作動剤様生物学的活性のアッセイ

以下記載するアッセイにおいては、化合物が種々のレチノイド受容体サブタイプに結合し、および／またはそれを活性化する作用を調べる。それらアッセイにおいて、ある化合物がある受容体サブタイプに結合し、該サブタイプを介してリポーター遺伝子の転写を活性化するならば、その化合物は該受容体サブタイプの作動剤であると考えられる。逆に、下記同時トランスフェクションアッセイにおいて、ある化合物がある受容体に K_d 値約 $1 \mu M$ 未満で結合するにもかかわらず、該受容体が調節するリポーター遺伝子の顕著な転写活性化を起こさない場合は、その化合物は該受容体サブタイプの拮抗剤であると考えられる。下記アッセイにおいて、化合物が $RAR\alpha$ 、 $RAR\beta$ 、 $RAR\gamma$ 、 $RXR\alpha$ 、 $RXR\beta$ および $RXR\gamma$ 受容体に結合する能力、並びにそれら受容体サブタイプを介してリポーター遺伝子の転写を活性化する能力の程度を試験し得る。

10

【0049】

特定のアッセイに関して述べると、キメラ受容体トランス活性化アッセイは、 $RAR\alpha$ 、 $RAR\beta$ および $RAR\gamma$ 受容体サブタイプにおける作動剤様活性を試験するもので、Feigner P. L. および Holm M. (1989) Focus、112の研究に基づくものであるが、これは米国特許5455265に詳細に記載されている。該特許明細書を引用により本発明の一部とする。このアッセイにおいて、いくつかの好ましい本発明化合物を用いて得られた結果の値を下記第1表に示す。そのデータによると、化合物は該して、 RAR レチノイン酸受容体の作動剤ではなく（または弱い作動剤に過ぎず）、また、 RAR レチノイド受容体に結合しないか、またはいくつかの場合に弱く結合したに過ぎない。

20

【0050】

ホロ受容体トランス活性化アッセイおよびリガンド結合アッセイは、それぞれ複数のレチノイド受容体サブタイプにおける本発明化合物の拮抗剤／作動剤様活性、または本発明化合物の結合能を調べるものであるが、1993年6月24日公開のPCT出願WO93/11755（特に第30～33頁および第37～41頁）に記載されている。該明細書も引用により本発明の一部とする。ホロ受容体トランス活性化の詳細な実験手順は、Heymanら、Cell、68、397-406（1992）；Allegrittoら、J. Biol. Chem. 268、26625-26633；およびMangelsdorffら、The Retinoids: Biology, Chemistry and Medicine、第319-349頁、ニューヨークのRaven Press Ltd.に記載されている。それらを特に引用により本発明の一部とする。該アッセイの結果は、キメラ受容体トランス活性化アッセイの結果と同様、 EC_{50} 値で示す。リガンド結合アッセイの結果は K_d 値で示す（Chengら、Biochemical Pharmacology、第22巻、第3099～3108頁参照。これを特に引用により本発明の一部とする。）。

30

【0051】

いくつかの好ましい本発明化合物についてリガンド結合アッセイの結果を第1表に記載する。 $RXR\alpha$ 、 $RXR\beta$ および $RXR\gamma$ 受容体について試験したホロ受容体トランス活性化アッセイでは、本発明の化合物は概して活性を全く持たないことから、本発明の化合物は RXR 作動剤として作用しないことが証明される。

40

【0052】**【表1】**

第1表

化合物 番号	一般式	表 番号 ¹	RAR 効力 EC ₅₀ /()/K _d nM			P450RAI 阻害データ
			α	β	γ	無傷H e L a IC ₅₀ μM
110	2	3	NA 2058	74 (44) 409	262 (42) >10K	>10
112	2	3	NA 5853	335 (37) 704	NA 685	>10
3	4	5	280 (28) 145	4.8 (54) 0.8	9.8 (52) 158	3
114	2	3	NA >10K	NA >10K	NA >10K	>10
108	2	3	6.6 (15) 21K	283 (36) 547	141 (10) 13K	>10
116	2	3	NA 3269	WA 732	NA 886	>10
77	2	3	NA 2207	WA 225	NA 16	>10
78	2	3	NA >10K	NA >10K	NA >10K	>10
40	1	2	33 (207) 69	1.2 (126) 1.3	6.8 (140) 363	1.7
42	1	2	NA 15K	NA 3636	NA >10K	0.19

10

20

30

40

【 0 0 5 3 】

【 表 2 】

第 1 表 (続 き)

28	8	9	NA 21K	NA 4272	NA >10K	0.34
70	2	3	NA >10K	NA >10K	NA >10K	>10
69	2	3	313 (10) 469	12 (50) 133	52.6 (31) 501	>10
73	2	3	WA 486	22.5 (39) 26	91 (24) 351	>10
74	2	3	NA 11K	NA 14K	NA >10K	3.5
30	8	9				0.28
			14	2.2	84	
44	1	2	49 (138) 37	1.7 (100) 1.9	7.5 (116) 392	0.27
82	2	3	NA >10K	NA >10K	NA >10K	>10
81	2	3	NA 4210	490 (80) 846	183 (67) 1058	>10
89	2	3	268 (20) 3407	26 (50) 980	12 (46) 475	>10
90	2	3	NA >10K	NA >10K	NA >10K	0.95
94	2	3	NA >10K	NA >10K	NA >10K	>10

10

20

30

40

【 0 0 5 4 】

【 表 3 】

第 1 表 (続 き)

93	2	3	4821 (114) 3450	20 (39) 554	10 (55) 358	>10
5	8	9	NA 9148	11 (36) 2815	NA >10K	0.55
8	4	5	NA 10K	363 (96) 3781	NA 25K	0.4
86	2	3	NA >10K	NA >10K	NA >10K	1.4
85	2	3	976 (60) 1861	3.5 (77) 240	2.5 (65) 302	>10
98	2	3	NA	NA	NA	0.8
13	4	5	NA	3.2 (6.6)	116 (9)	3.1
10	8	9	57 (146)	0.3 (86)	6 (94)	0.7
36	8	9	13K	4896	492	0.033
38	8	9	10K	5317	2884	0.025
34	8	9	61.5	15	2.5	0.13
119	6	7	>10K	>10K	>10K	0.4

10

20

30

40

【 0 0 5 5 】

【 表 4 】

第 1 表 (続 き)

121	6	7				0.18
			>10K	>100K	>100K	
46	8	9				2.2
			>10K	>10K	>10K	
20	8	9				>10
18	4	5				1.1
32	8	9				0.18
			27K	4225	13K	
139	4	5				0.05
22	3	4				1.6
24	3	4				3
137	4	5				0.1
26	4	5				10
127	6	7				0.4
126	6	7				0.09
48	1	2				0.03
50	1	2				0.014
52	1	2				0.05
54	1	2				0.022

10

20

30

40

【 0 0 5 6 】

【 表 5 】

第 1 表 (続 き)

62	7	8				>10
56	8	9				0.13
134	6	7				5
58	1	2				0.18
60	1	2				1.6
143						0.8
145						0.2

10

¹ 「表番号」は、後に示す表の番号であり、該表中では当該化合物が、式9～16の対応する特定の式に関して特定されている。

20

【0057】

局所皮膚刺激試験

周知のとおり、局所レチノイド全トランス型レチノイン酸（ATRA）ならびに13-シスRAおよびエトレチネートなどの経口レチノイドは、ヒトにかなりの皮膚刺激を誘発することがわかっている。この刺激はRAR核受容体活性化の直接的結果である。レチノイド局所刺激の解析は、再現性の高いインビボレチノイド効力評価方法でもある。SKH1-hrBRマウスすなわちヘアレスマウスは、レチノイドが誘発する皮膚剥離（flaking）および擦過傷（abrasion）を肉眼で容易に採点することができるので、局所刺激の便利な動物モデルになる（Standevenら「Specific antagonist of retinoid toxicity in mice」Toxicol. Appl. Pharmacol., 138:169-175, (1996)、Thacherら「Receptor specificity of retinoid-induced hyperplasia. Effect of RXR-selective agonists and correlation with topical irritation」J. Pharm. Exp. Ther., 282:528-534, (1997)）。以下に証明するように、本発明のP450RAI阻害剤の局所適用もATRAの内因性レベルの増加を引き起こし、それがヘアレスマウスの皮膚にATRA誘発刺激をもたらす。いくつかの本発明のP450RAI阻害剤化合物がヘアレスマウスの皮膚に及ぼすレチノイド類似作用を下記のデータ表に示す。

30

【0058】

方法

5～7週齢の雌ヘアレスマウス（Crl:SKH1-hrBR）をCharles River Breeding Labs（マサチューセッツ州ウィルミントン）から入手した。実験の開始時点で動物は約6週齢だった。飼料（Purina Rodent Chow 5001）および逆浸透水を自由に摂取させた。投与期間中は常にマウスを個別に飼育した。一部の実験では、利用可能なストックから所定の体重範囲（例えば21～25g）内に入るマウスを選択し、体重を無作為化変数として、種々の処置群に無作為に割り当てた。

40

【0059】

マウスの背中に適用するために被験化合物をアセトンに溶解した。

50

体重 1 g あたりの試験化合物の送達量を一定とするように、毎日調節した 4.0 ml / kg (0.07 ~ 0.12 ml) の量でマウスの背中を局所処置した。投与量を nmol / 25 g で表す。

別段の表示がないかぎり、マウスは第 1 日から第 5 日まで毎日 1 回レチノイドで処置し第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7 および第 8 日に観察した。

【0060】

マウスの体重を毎日測定し、剥離および擦過傷を評価するためにそれぞれの半定量的尺度を使って背部皮膚を毎日採点した。これらの剥離スコアおよび擦過傷スコアを、体重変化（変化があった場合）と組み合わせて、皮膚毒性スコア（ブラックジャックスコア）を算出した。

10

【0061】

皮膚毒性スコア

目視採点尺度を使って局所刺激を毎日評価した。採点尺度は以下のとおりである。

【表 6】

剥離	擦過傷
0=なし	0=なし
1=わずか (小剥片、被覆範囲<50%)	1=わずか (淡いピンク色をした 1 または 2 つの擦過傷)
2=軽度 (小剥片、被覆範囲 50%)	2=軽度 (ピンク色をした数個の擦過傷)
3=中度 (小剥片、被覆範囲>50%および 大剥片、被覆範囲<25%)	3=中度 (赤色をした 1 または 2 つの深い 擦過傷、被覆範囲<25%)
4=重度 (小剥片、被覆範囲>50%および 大剥片、被覆範囲 25~50%)	4=重度 (赤色をした多数の深い擦過傷、 被覆範囲>25%)
5=極めて重度 (大剥片、被覆範囲>50%)	

20

30

【0062】

局所毒性スコア

剥離および擦過傷に関する結果を体重に関する結果と組み合わせて、以下に述べるように、一つの半定量的な局所または皮膚「毒性スコア」を計算した。この毒性スコア（理論最大値が 21 であることから「ブラックジャックスコア」とも呼ばれる）は、最高重篤度、皮膚剥離および擦過傷の発生時、実験初日と最終日の間の体重変化の程度を考慮したものである。以下に毒性スコアの 7 つの数値要素を挙げ、それらの値を組み合わせて毒性スコアを計算する方法を説明する。

40

【0063】

1. 剥離－最高重篤度：

観察期間中の最高剥離スコア。

2. 剥離－スコア 2 またはそれより悪い状態が発生した日：

0－> 8 日

1－第 8 日

50

2－第6または第7日

3－第4または第5日

4－第2または第3日

3．剥離－平均重篤度：

剥離重篤度スコアを合計し、観察日数で割る。

【0064】

4．擦過傷－最高重篤度：

観察期間の最高擦過傷スコア。

5．擦過傷－スコア2またはそれより悪い状態が発生した日：

上記(2)と同じ尺度

6．擦過傷－平均重篤度：

擦過傷重篤度スコアを合計し、観察日数で割る。

7．全身的毒性（体重減少）

0－<1 g

1－1～2 g

2－2～4 g

3－4～6 g

4－>6 gまたは死亡。

【0065】

合成剥離スコアの計算

剥離発生スコア(2)および平均重篤度スコア(3)を合計し、2で割る。その商を最高重篤度スコア(1)に加える。群の各個体について合成剥離スコアを計算し、平均し、最も近い整数に丸める。値は0から9まで変動しうる。

【0066】

合成擦過傷スコアの計算

擦過傷発生スコア(5)および平均重篤度スコア(6)を合計し、2で割る。その商を最高重篤度スコア(4)に加える。群の各個体について合成擦過傷スコアを計算し、平均し、最も近い整数に丸める。値は0から8まで変動しうる。

【0067】

毒性スコアの計算

合成剥離スコア、合成擦過傷スコアおよび全身的毒性スコアを合計して、「毒性スコア」を得る。群の各個体について毒性スコアを計算し、平均し、最も近い整数に丸める。値は0から21まで変動し得、下記の第1A表には、群の値の平均±SDとして表す。

【0068】

体重変化率の計算

最終計量時(第8日、第11日または第12日)の体重を初期体重から引いた。その差を初期体重で割り、100%を掛けて、最も近い整数に丸めた。各個体について値を計算した。各群について平均および標準偏差を示す。

【表7】

第1A表

10

20

30

40

	皮膚毒性スコア (ブラックジャックスコア)		
化合物番号	100 ナノモル	300 ナノモル	1000 ナノモル
5	0		6±3
15	1±1		5±2
36	1±1		11±0
38	1±1		10±1
8	5±2	8±3	12±1
22	0±0	0±0	1±1
137	1±1	1±1	5±2
48	1±1	3±1	7±2
50	1±0	3±2	8±2
58	0±0	0±0	0±0
131	1±1	0±1	1±1
127	0±0	0±0	0±0
18	0±0	5±2	10±2

10

20

【0069】

投与様式

本発明の化合物は、処置する症状、部位特異的処置の必要性、薬物投与量などの多くの条件を考慮して、全身的に、または局所的に投与し得る。

皮膚疾患の処置においては、通例、薬剤を局所的に投与することが好ましいが、重篤な嚢胞性アクネまたは乾癬の処置のような場合には、経口投与を行ってもよい。局所投与用の通常の剤形、例えば溶液、懸濁液、ゲル、軟膏などのいずれを使用してもよい。このような局所投与用製剤の調製は、薬剤の分野における文献、例えば、Remington's Pharmaceutical Science、第17版(Mack Publishing Company、イーストン、ペンシルベニア)に詳細に説明されている。本発明の化合物を局所投与するには、粉末またはスプレー(とりわけエアロゾル形のもの)として投与することもできる。本発明の薬剤を全身的に投与する場合には、経口投与に適した、散剤、丸薬、錠剤など、またはシロップ剤もしくはエリクシル剤の形態に調製することができる。静脈内または腹腔内投与を行うには、化合物を、注射によって投与し得る溶液または懸濁液に調製し得る。坐剤の形、または皮下デポ徐放性製剤もしくは筋肉内注射剤の形に調製することが有用である場合もある。

30

【0070】

皮膚乾燥を処置し；遮光し；他の手段により皮膚疾患を処置し；感染を防止し、刺激や炎症を緩和する、などの副次的な目的で、前記のような局所投与用製剤に他の薬物を加えることができる。

40

【0071】

レチノイン酸様化合物によって処置しうるか、または天然レチノイン酸によって制御されることがわかっている皮膚疾患または他の症状を、本発明の化合物1種またはそれ以上の処置有効量を投与することによって処置することができる。処置濃度は、特定の症状を軽減するか、または病状の進行を遅延させる濃度であり得る。場合によっては、本発明の化合物は、特定の症状の発現を防止するために予防的に使用し得る可能性もある。

【0072】

50

有効な治療または予防濃度は症状によって様々であり、処置しようとする症状の重さ、および処置に対する患者の感受性によっても異なり得る。従って、一つの濃度が常に有効なのではなく、処置する疾病に応じて濃度を変化することが必要であり得る。そのような濃度は、ルーチン試験によって決定し得る。しかし、例えばアクネまたは同様の皮膚疾患の処置においては、 $0.01 \sim 1.0 \text{ mg/ml}$ 製剤の濃度の製剤が局所適用に有効であると考えられる。全身的に投与する場合は、 $0.01 \sim 5 \text{ mg/kg}$ 体重/日の量が、本発明化合物が有用である多くの疾患の処置において処置効果をもたらし得る。場合により、本発明の CP450RAI 阻害化合物を含有する医薬製剤をレチノイド含有製剤と併せて投与し得る。

【0073】

10

一般的な態様および合成方法
定義

アルキルとは、直鎖アルキルおよび分枝鎖アルキルとして知られる全ての基を包含する。特記しない限り、低級アルキルは、上記の広範なアルキル基のうち、直鎖低級アルキルの場合は炭素数 1～6 のものを意味し、低級の分枝鎖アルキル基の場合は炭素数 3～6 のものを意味する。

【0074】

薬学的に許容し得る塩は、塩を形成し得る官能基（例えば酸官能基）を有する、本発明のいずれの化合物に対しても形成し得る。薬学的に許容し得る塩は、親化合物の活性を保持しており、被投与体および環境に対して有害または不都合な作用を及ぼさない塩である。

20

【0075】

薬学的に許容し得る塩は、有機または無機塩基から誘導し得る。このような塩は、一価または多価イオンから生成し得る。特に好ましいものは、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムのような無機イオンである。有機塩は、例えばモノー、ジーおよびトリアルキルアミンまたはエタノールアミンのようなアミンから得られ、特にアンモニウム塩である。カフェイン、トロメタミンなどの分子から塩を生成することもできる。酸付加塩を形成し得るほど十分に塩基性の窒素が存在する場合は、いずれの無機もしくは有機酸またはアルキル化剤（例えばヨウ化メチル）と酸付加塩を形成してもよい。塩酸、硫酸またはリン酸のような無機酸との塩が好ましい。多くの単純な有機酸、例えば一塩基性、二塩基性または三塩基性酸のいずれかを使用することもできる。

30

【0076】

いくつかの本発明化合物は、トランスおよびシス（EおよびZ）異性体を有し得る。二重結合または環に対する置換基の配置が、各化合物の名称において、および/または構造式において特定されない場合、本発明はトランス異性体もシス異性体も包含する。

【0077】

本発明化合物は 1 個またはそれ以上のキラル中心を有し得、それ故、エナンチオマーおよびジアステレオマーの形態で存在し得る。本発明の範囲は、すべての異性体、並びにシスおよびトランス異性体混合物、ジアステレオマー混合物、およびエナンチオマー（光学異性体）のラセミ混合物のいずれをも包含することを意図する。波線で示す結合は、該結合をする炭素原子が適当な可能な配置のいずれをも取りうることを意味する。

40

【0078】

一般的合成法

本発明の化合物は、前記の一般式 1～8 で示される。示されているように、これらの各式において、Z で示されるリンカーまたは結合基は、 $A(R_2) - (CH_2)_n - COOR_8$ で示される芳香族またはヘテロ芳香族成分、およびこれらの式によれば置換フェニル、置換テトラヒドロナフタレン、置換クロマン、チオクロマン、テトラヒドロキノリンまたはテトラヒドロイソキノリン成分である別の環状成分を共有結合により結び付けている。一般的に、 $X_4 - A(R_2) - (CH_2)_n - COOR_8$ のような化合物は市販されているか、または化学文献によるか、もしくは当業者の技術の範囲の既知の化学法の改変によって製造しうる。

50

【0079】

基 X_4 は反応性基を表し、該基は $X_4-A(R_2)-(CH_2)_n-COOR_8$ 化合物を、置換フェニル、置換テトラヒドロナフタレン、置換クロマン、チオクロマン、テトラヒドロキノリンまたはテトラヒドロイソキノリン成分の誘導体にカップリングし、カップリングの結果として、リンカーまたは結合成分 Z を形成するのに好適である。多くの場合、基 X_4 は、ハロゲンまたはトリフルオロメタンスルホニルオキシのような脱離基、またはWittigまたはHorner-Emmons反応を行うことができる基である。ある場合には、基 X_4 は、置換フェニル、置換テトラヒドロナフタレン、置換クロマン、チオクロマン、テトラヒドロキノリンまたはテトラヒドロイソキノリン成分に結合した脱離基（例えば、ハロゲンまたはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基）とのカップリング反応を受けることができるエチニル基である。基 X_4 は、置換フェニル、置換テトラヒドロナフタレン、置換クロマン、チオクロマン、テトラヒドロキノリンまたはテトラヒドロイソキノリン成分の活性化カルボキシル誘導体と反応させた場合に、エステル(COO)またはアミド($CONH$)リンカーをそれぞれ形成する OH または NH_2 基を表すこともできる。式 $X_4-A(R_2)-(CH_2)_n-COOR_8$ の化合物の例を、下記の実施例に示す。

10

【0080】

X_4 基がハロゲンである他の例は、エチル4-ヨードベンゾエート、エチル6-ヨードニコチネート、エチル5-ヨードフラン-3-カルボキシレート、エチル5-ヨードチオフエン-3-カルボキシレート、エチル5-ヨードフラン-2-カルボキシレート、エチル5-ヨードチオフエン-2-カルボキシレート、ならびにピリダジン、ピラジンおよび他のヘテロアリールカルボン酸エステルの類似ハロゲン化誘導体である。前記の化合物のハロゲンが OH または NH_2 でそれぞれ置換されている類似のアリールおよびヘテロアリールヒドロキシル化合物およびアミンも、式 $X_4-A(R_2)-(CH_2)_n-COOR_8$ の試薬の更なる例である。これらの例において、 X_4 は、それぞれ OH または NH_2 である。

20

【0081】

さらに、本発明の化合物を製造する一般的合成法によれば、共有結合した X_5 基を有する置換フェニル、置換テトラヒドロナフタレン、置換クロマン、チオクロマン、テトラヒドロキノリンまたはテトラヒドロイソキノリン成分の誘導体を先ず合成する。 X_5 基は試薬 $X_4-A(R_2)-(CH_2)_n-COOR_8$ の X_4 基と反応して、式1~8において Z で示されるリンカーを形成する。 X_5 基は、触媒カップリング反応に参加しうる基（例えば、 X_4 が脱離基である場合のエチニル基）、または脱離基（例えば、 X_4 がエチニル基である場合のハロゲンまたはトリフルオロメタンスルホニルオキシ）、または活性化カルボン酸官能基（ X_4 が OH または NH_2 である場合）である。 X_4 基が活性化カルボン酸官能基である場合に、 X_5 基は、 OH 、 SH または NH_2 基であることもできる。 X_5 官能基を有する置換フェニル、置換テトラヒドロナフタレン、置換クロマン、チオクロマン、テトラヒドロキノリンまたはテトラヒドロイソキノリン中間体の特定の例は下記に示され、化学科学および特許文献にも記載されている。一般に、置換テトラヒドロナフタレン、置換クロマン、チオクロマンまたはテトラヒドロキノリン中間体を、置換アリールまたはヘテロアリール基、例えば $X_4-A(R_2)-(CH_2)_n-COOR_8$ に共有結合させて、 Z で示されるリンカーを含む化合物を形成する試薬および反応について、米国特許第5648503号、第5723666号および第5952345号を参照することができ、各特許に開示されている内容は本発明の開示の一部を構成するものとする。

30

40

【0082】

下記の実施例に示すように、 $A(R_2)-(CH_2)_n-COOR_8$ 成分を結合させ、リンカー Z を形成する前かまたは後に、本発明の新規化合物の置換フェニル、テトラヒドロナフタレン、クロマン、チオクロマン、テトラヒドロキノリンまたはテトラヒドロイソキノリン成分を、本発明の範囲に含まれる特定置換基（例えばシクロアルキル置換基）を含むように誘導体化する。本発明の化合物の $-(CH_2)_n-COOR_8$ 成分を修飾し

50

て、さらに他の本発明化合物を得ることができる。そのような修飾の例は、 R_8 基がアルキルまたは $-CH_2O(C_1 \sim 6 \text{ -アルキル})$ 基である化合物の鹼化である。他の修飾は、 R_8 基がHまた陽イオンである場合のカルボン酸官能基のエステル化である。そのような鹼化およびエステル化反応は、当分野においてよく知られており、当業者の技術の範囲である。本発明の化合物（または、中間体 $X_4 - A(R_2) - (CH_2)_n - COOR_8$ 、またはこれらの中間体の先駆物質）のさらに他の修飾は、 $(CH_2)_n$ 基の同族体化である。これは、例えば、よく知られている *Arndt-Eistert* 同族体化法、または他の既知の同族体化法によって行うことができる。

【0083】

特定実施態様

式1～8における記号Aについて、本発明の好ましい化合物は、Aがフェニル、ナフチル、ピリジル、チエニルまたはフリルである化合物である。より好ましい化合物は、Aがフェニルである化合物である。A（フェニル）およびA（ピリジル）基上の置換基に関する限り、フェニル基が1, 4（パラ）置換であり、ピリジン環が2, 5置換である化合物が好ましい（「ピリジン」命名法における2, 5位の置換は、「ニコチン酸」命名法における6位の置換に対応する）。現在の好ましい本発明化合物において、A基上に R_2 置換基が存在しないか、または R_2 置換基は、好ましくは、 $-(CH_2)_n - COOR_8$ 基を有する炭素に隣接する（オルト）芳香族炭素上に位置するのが好ましいフルオロ基である。

【0084】

$-(CH_2)_n - COOR_8$ に関する限り、nが0、1または2、より好ましくはnが1である化合物が好ましい。式5および8に限っては、nが1または2である化合物が好ましく、nが1であるのが最も好ましい。 R_8 基に関して、H、炭素原子1～3個を有する低級アルキル、および $-CH_2O(C_1 \sim 6 \text{ -アルキル})$ 基が好ましく、 R_8 がHである場合、遊離酸の医薬的に許容される塩も好ましい。低級アルキルおよび $-CH_2O(C_1 \sim 6 \text{ -アルキル})$ 基の中で、それぞれエチルおよび OCH_2CH_3 が現在最も好ましい。

【0085】

全ての本発明化合物におけるリンカー基Zは、好ましくは、エチニル（ $-C \equiv C-$ ）、エステル（ $CO-O$ ）、エテニル、（ $-CR_1 = CR_1-$ ）またはアミド（ $CONR_1$ ）である。それらのうち、エチニル（ $-C \equiv C-$ ）およびエステル（ $CO-O$ ）リンカーが最も好ましい。さらに、好ましい本発明化合物において、リンカーZは、式1において6位、式2において4位、式3において6位、式4において6位、式5において4位、式6において4位、式7において6位、式8において6位に結合している。これらの位置は式1～8においてアラビア数値で示されている。

【0086】

式1、3、4、7および8における非芳香環に置換している R_1 基は、好ましくはアルキル、より好ましくは炭素原子1～3個を有するアルキル、最も好ましくはメチルである。式1、2、3および7においてシクロプロパン環に置換している R_1 基は、好ましくは不存在である（pが0である）か、または炭素原子1～3個を有するアルキル、より好ましくはメチルである。

【0087】

式1および5において、X基は好ましくはOであり、式2において、X基は好ましくはOまたはNRである。

式4における X_1 基は好ましくは1-イミダゾリル、置換1-イミダゾリル、またはNR₆であり、 R_6 は好ましくはシクロプロピルまたは分岐鎖アルキルである。式6における X_2 基は、好ましくは1-イミダゾリルまたは置換1-イミダゾリルである。

式8における X_3 基は、好ましくはOまたはC=Oである。

【0088】

Y基は、好ましくは、H、炭素原子1～3個を有する低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキル置換シクロアルキル、またはハロゲンである。これらの中で、H、Clおよびシクロプロピルが最も好ましい。

10

20

30

40

50

式 8 の Y_1 基は、好ましくは H、炭素原子 1 ～ 3 個を有する低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキル置換シクロアルキルである。これらの中で、H、エチルおよびシクロプロピルが現在最も好ましい。

【0089】

最も好ましい本発明化合物を、式 9 ～ 16 に関して第 2 ～ 9 表に示す。第 2 ～ 9 表に特に示されている化合物はカルボン酸であるが、これらの表に示されている酸の $C_1 \sim C_3$ アルキルエステル、メトキシメチル (OC_2H_5) エステルおよび医薬的に許容される塩も極めて好ましいと理解すべきである。

【0090】

より特定の式 9 について第 2 表に示されている好ましい化合物は、式 1 の範囲内であることも明らかである。 10

同様に、より特定の式 10 について第 3 表に示されている好ましい化合物は、式 2 の範囲内であり；

より特定の式 11 について第 4 表に示されている好ましい化合物は、式 3 の範囲内であり；

より特定の式 12 について第 5 表に示されている好ましい化合物は、式 4 の範囲内であり；

より特定の式 13 について第 6 表に示されている好ましい化合物は、式 5 の範囲内であり；

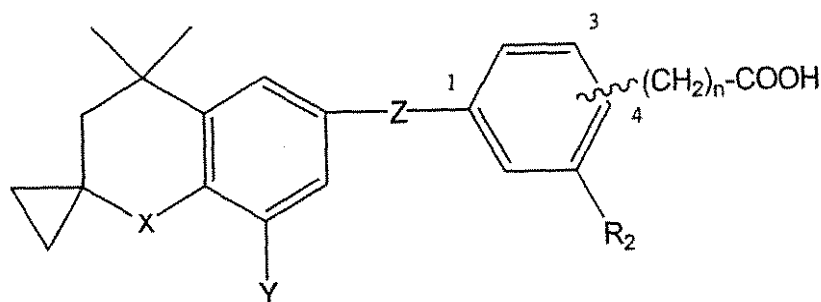
より特定の式 14 について第 7 表に示されている好ましい化合物は、式 6 の範囲内であり 20

より特定の式 15 について第 8 表に示されている好ましい化合物は、式 7 の範囲内であり；

より特定の式 16 について第 9 表に示されている好ましい化合物は、式 8 の範囲内である。

【0091】

【化 26】



30

式 9

【表 8】

第 2 表

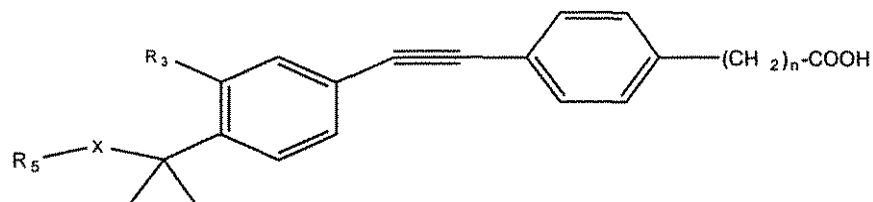
化合物 番号	X	Y	Z	R ₂	n	(CH ₂) _n COO H の位置
40	O	H	—C≡C—	H	0	4
42	O	H	—C≡C—	H	1	4
44	O	H	—C≡C—	F	0	4
48	O	シクロプロピル	—C≡C—	H	1	4
50	O	シクロプロピル	—C≡C—	F	1	4
52	O	シクロプロピル	—C≡C—	H	0	4
54	O	シクロプロピル	—C≡C—	F	0	4
58	O	シクロプロピル	—CO—O—	H	1	4
60	O	シクロプロピル	—CO—O—	H	1	3
66	CH ₃ N	H	—C≡C—	H	0	4

10

20

【 0 0 9 2 】

【 化 2 7 】



式 1 0

30

【 表 9 】

第 3 表

化合物番号	R ₅	X	R ₃	n
110	n-プロピル	(n-プロピル)N	H	0
112	ベンジル	NH	H	0
114	ベンジル	(n-ベンジル)N	H	0
108	n-プロピル	NH	H	0
116	ベンジル	メチル N	H	0
77	ベンジル	O	H	0
78	ベンジル	O	H	1
70	メチル	O	H	1
69	メチル	O	H	0
73	イソプロピル	O	H	0
74	イソプロピル	O	H	1
82	ベンジル	O	メチル	1
81	ベンジル	O	メチル	0
89	(CH ₃) ₃ C-CH ₂ -	O	メチル	0
90	(CH ₃) ₃ C-CH ₂ -	O	メチル	1
94	ベンジル	O	エチル	1
93	ベンジル	O	エチル	0
86	イソプロピル	O	メチル	1
85	イソプロピル	O	メチル	0
105	エチル	O	t-ブチル	0
106	エチル	O	t-ブチル	1
98	イソプロピル	O	エチル	1

10

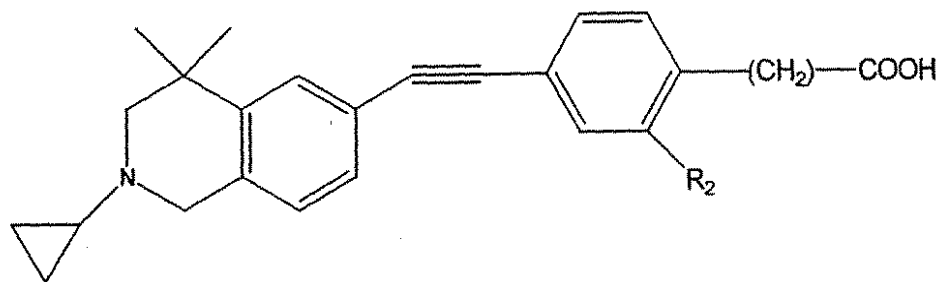
20

30

40

【 0 0 9 3 】

【 化 2 8 】



式 1 1

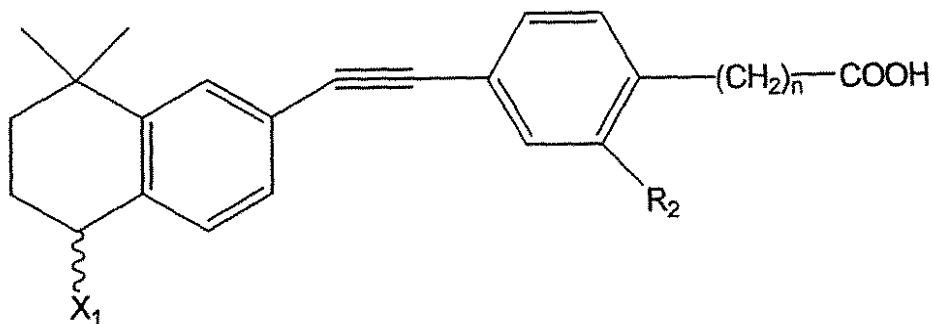
【 表 1 0 】

第 4 表

化合物番号	R ₂
22	F
24	H

【0094】

【化29】



10

式12

【表11】

第5表

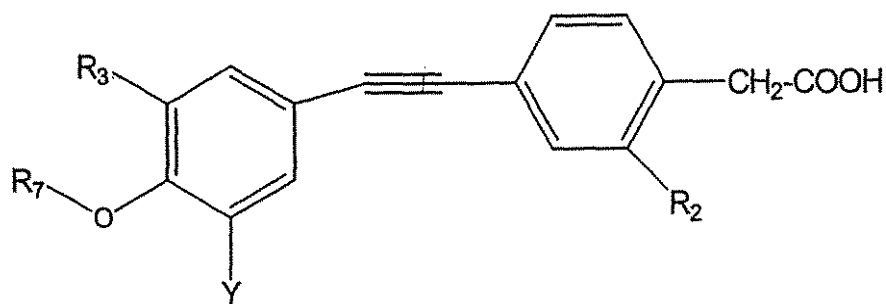
化合物番号	X ₁	R ₂	n
3	メチル, シクロプロピル-N	H	0
8	メチル, シクロプロピル-N	H	1
13	メチル, シクロプロピル-N	F	0
18	メチル, シクロプロピル-N	F	1
139	1-イミダゾリル	H	0
137	1-イミダゾリル	H	1
26	メチル, イソプロピル-N	H	0

20

30

【0095】

【化30】



40

式13

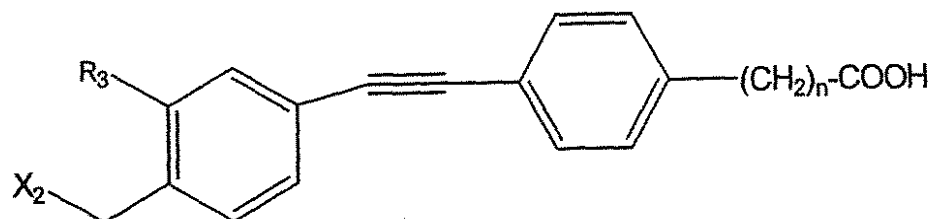
【表12】

第6表

化合物番号	R ₂	R ₇	Y	R ₈
143	H	メチル	t-ブチル	t-ブチル
145	F	メチル	t-ブチル	t-ブチル

【0096】

【化31】



10

式14

【表13】

第7表

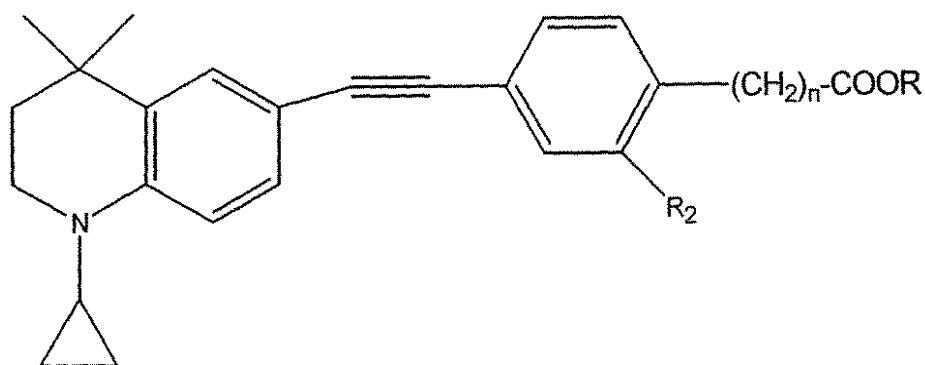
化合物番号	X ₂	R ₃	n
119	1-イミダゾリル	メチル	0
121	1-イミダゾリル	メチル	1
127	1-イミダゾリル	イソプロピル	1
126	1-イミダゾリル	イソプロピル	0
134	エチル, シクロプロピル-N	イソプロピル	0
130	エチル, シクロプロピル-N	メチル	0
131	エチル, シクロプロピル-N	メチル	1
141	(1-メチル)シクロプロピルオキシ	イソプロピル	1

20

30

【0097】

【化32】



40

式15

【表14】

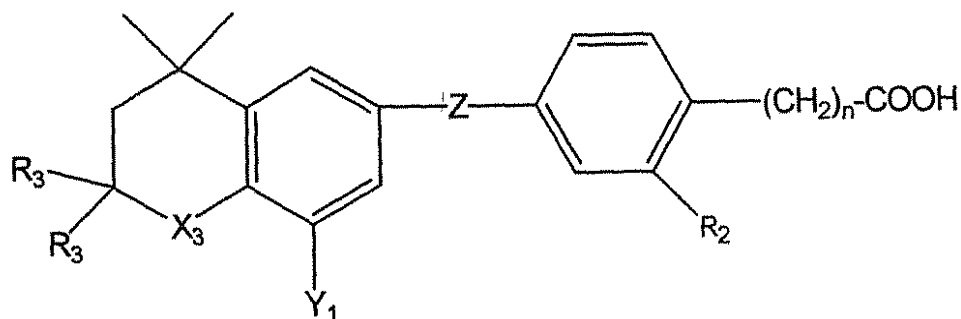
第8表

50

化合物番号	R	R ₂	n
62	H	H	0
63	Me	H	1

【0098】

【化33】



10

式16

【表15】

第9表

20

化合物番号	X ₃	Y ₁	R ₃	Z	R ₂	n
28	O	H	メチル	—C≡C—	H	1
30	O	H	メチル	—C≡C—	F	0
5	CO	H	H	—C≡C—	H	1
10	CO	H	H	—C≡C—	F	0
36	O	シクロプロピル	メチル	—C≡C—	H	1
38	O	シクロプロピル	メチル	—C≡C—	F	1
46	O	H	メチル	—CO—O—	H	1
20	CO	H	H	—CO—O—	H	1
32	O	H	メチル	—C≡C—	F	1
56	O	エチル	メチル	—C≡C—	H	1
34	O	シクロプロピル	メチル	—C≡C—	H	0
15	CO	H	H	—C≡C—	F	1

30

40

【0099】

本発明化合物は、前記の一般的合成法を使用することによって、および本明細書の開示に照らし、かつ当分野における一般的知識を考慮して当業者に明らかな、下記の特定の合成経路の改変法によって、合成しうる。下記の特定の反応式は、本発明の例示的かつ好ましい化合物の合成を示す。これらの反応式に示される特定かつ例示的合成経路はそれぞれ、一般式1～8の1つまたは2つの範囲に含まれるにすぎない特定の本発明化合物を説明しうるが、それらに使用されている合成工程および方法は、当業者の技術の範囲で調整することができ、本明細書に例として特に記載されていない本発明化合物を合成するために、

50

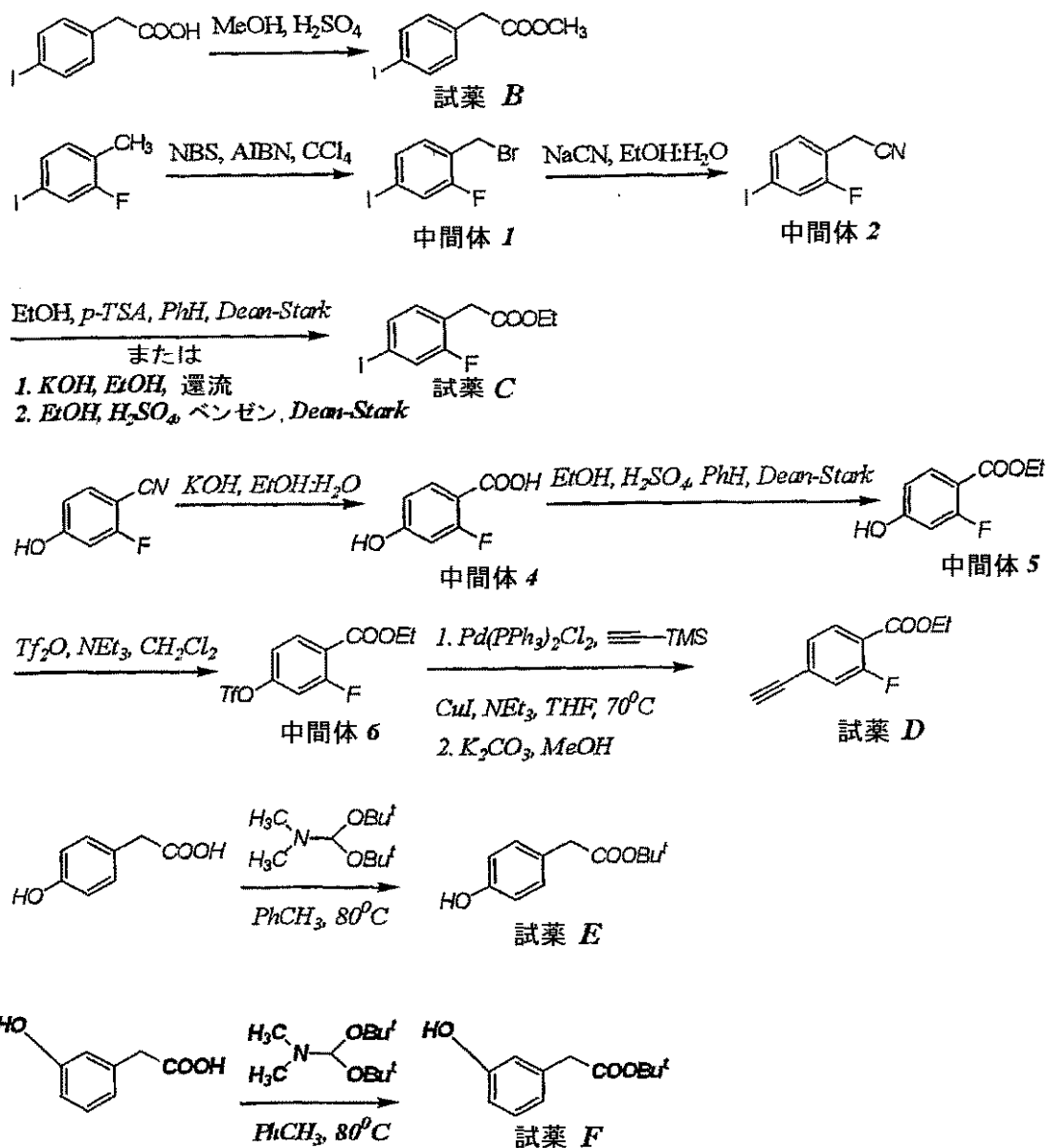
そのような調整を行って使用しうる。

【0100】

反応式1は、一般式 $X_4 - A(R_2) - (CH_2)_n - COOR_8$ [Aは二または三置換フェニル成分を表す] で示されるいくつかの中間体または試薬の現在の好ましい合成経路を示している。これらの中間体は、本発明化合物の合成に使用される。

【0101】

【化34】



反応式1

【0102】

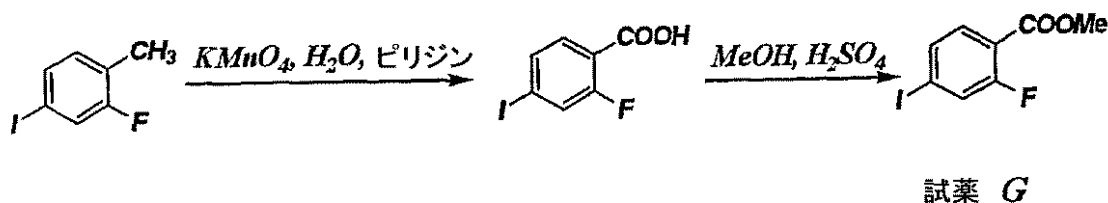
【化35】

10

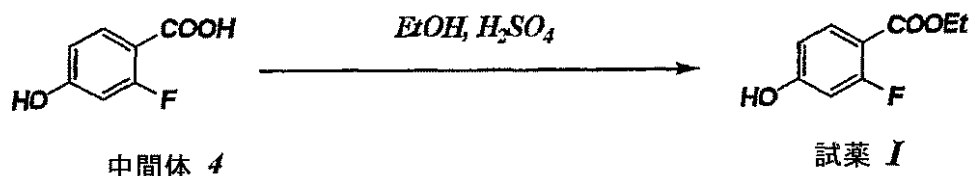
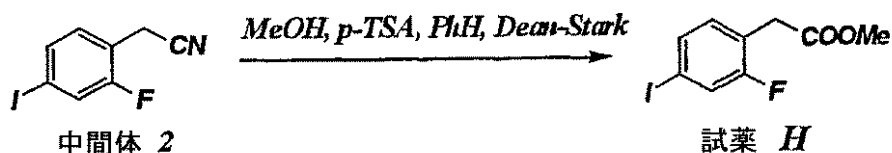
20

30

40



10



20

反応式1(続き)

【0103】

反応式2は、式8〔 X_3 はC=O基を表し、Zはエチニル成分または-COO-（エステル）官能基を表し、Aは置換フェニル成分である〕の範囲内の本発明の例示的かつ好ましいテトラヒドロナフタレノン化合物を得る現在の好ましい合成経路を示している。

30

【0104】

反応式3は、式4〔 X_1 はジアルキル置換窒素を表し、Zはエチニル成分であり、Aは置換フェニル成分である〕の範囲内の本発明の例示的かつ好ましいテトラヒドロナフタレン化合物を得る現在の好ましい合成経路を示している。

【0105】

反応式4は、式3〔Yは水素を表し、Zはエチニル成分であり、Aは置換フェニル成分である〕の範囲内の本発明の例示的かつ好ましいイソキノリン化合物を得る現在の好ましい合成経路を示している。

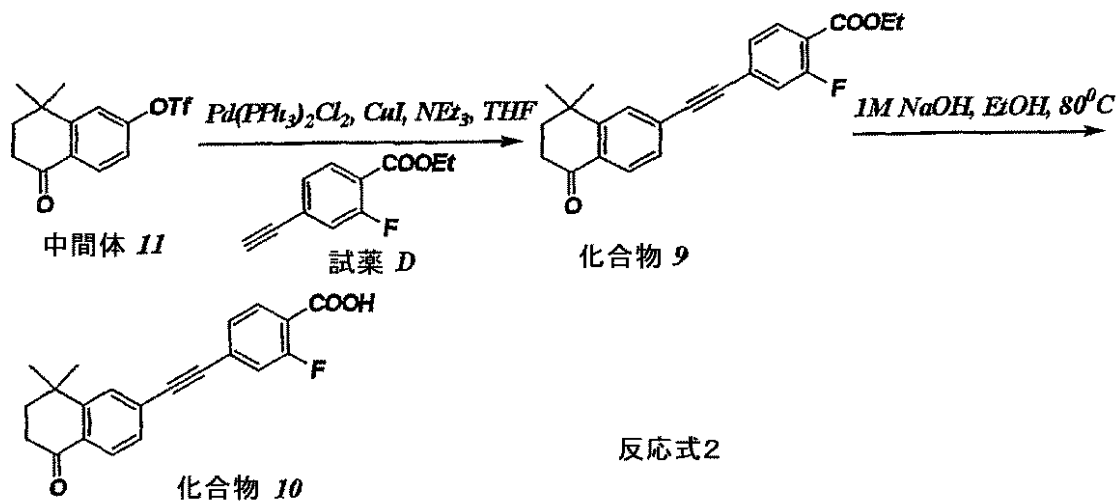
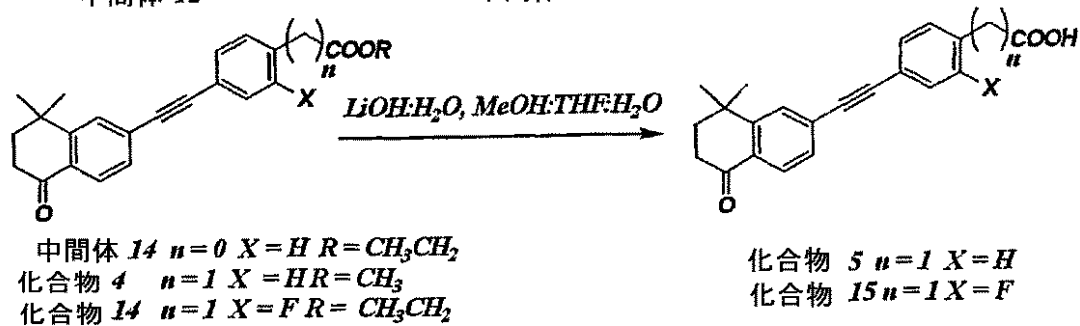
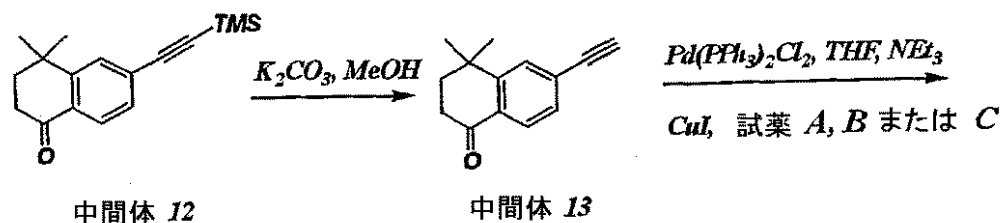
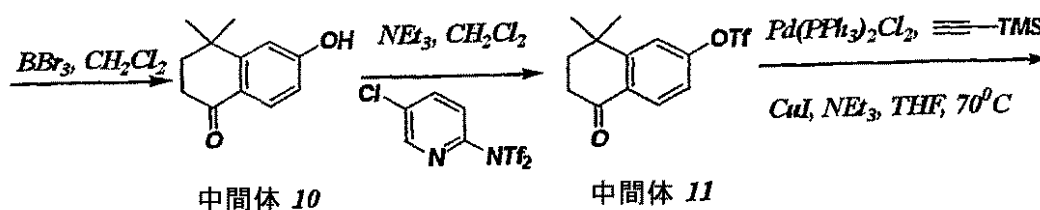
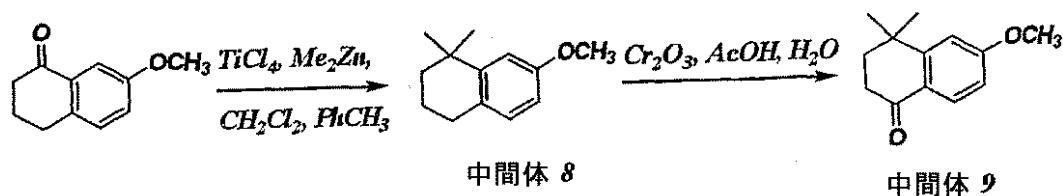
【0106】

反応式5は、式8〔 Y_1 は水素を表し、Zはエチニル成分またはエステル(COO)官能基であり、Aは置換フェニル成分である〕の範囲内の本発明の例示的かつ好ましいクロマン化合物を得る現在の好ましい合成経路を示している。

40

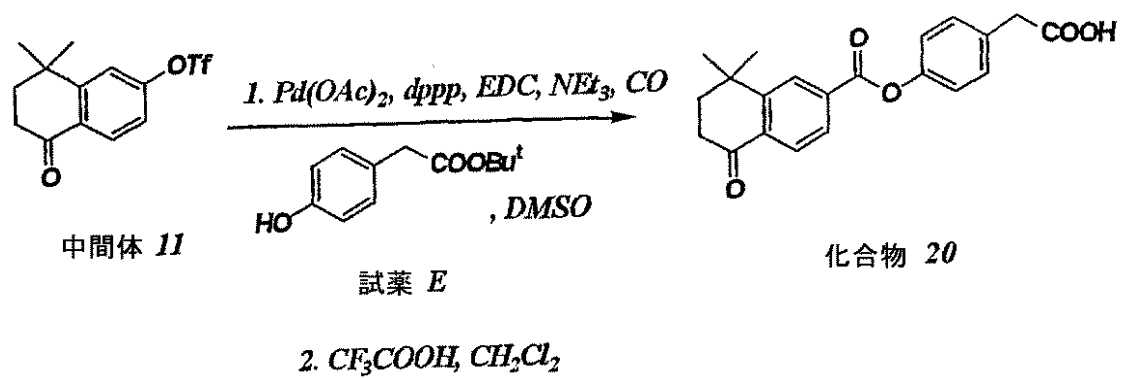
【0107】

【化36】



【 0 1 0 8 】

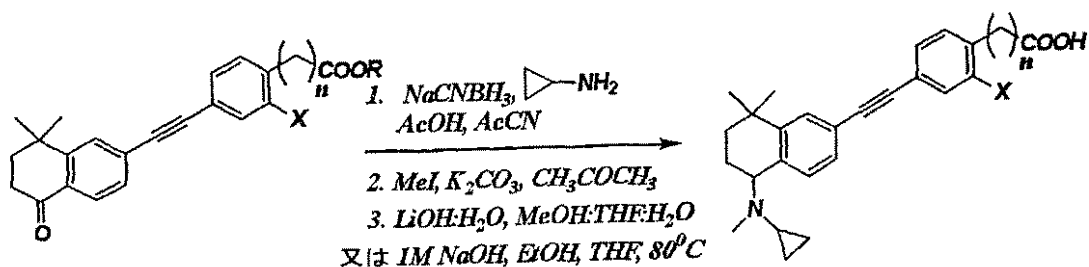
【 化 3 7 】



反応式2(続き)

【 0 1 0 9 】

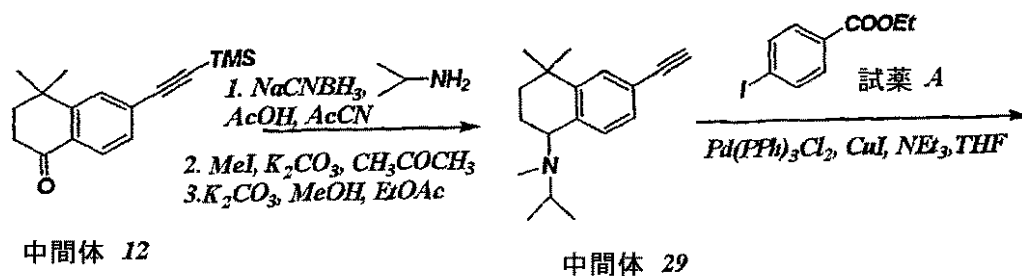
【 化 3 8 】



中間体 14 $n=0$ $X=\text{H}$ $R=\text{CH}_3\text{CH}_2$
 化合物 4 $n=1$ $X=\text{H}$ $R=\text{CH}_3$
 化合物 9 $n=0$ $X=\text{F}$ $R=\text{CH}_3\text{CH}_2$
 化合物 14 $n=1$ $X=\text{F}$ $R=\text{CH}_3\text{CH}_2$

化合物 3 $n=0$ $X=\text{H}$
 化合物 8 $n=1$ $X=\text{H}$
 化合物 13 $n=0$ $X=\text{F}$
 化合物 18 $n=1$ $X=\text{F}$

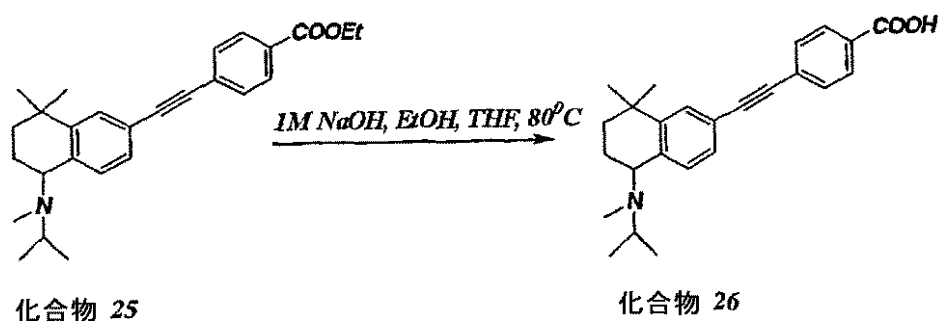
10



中間体 12

中間体 29

20



化合物 25

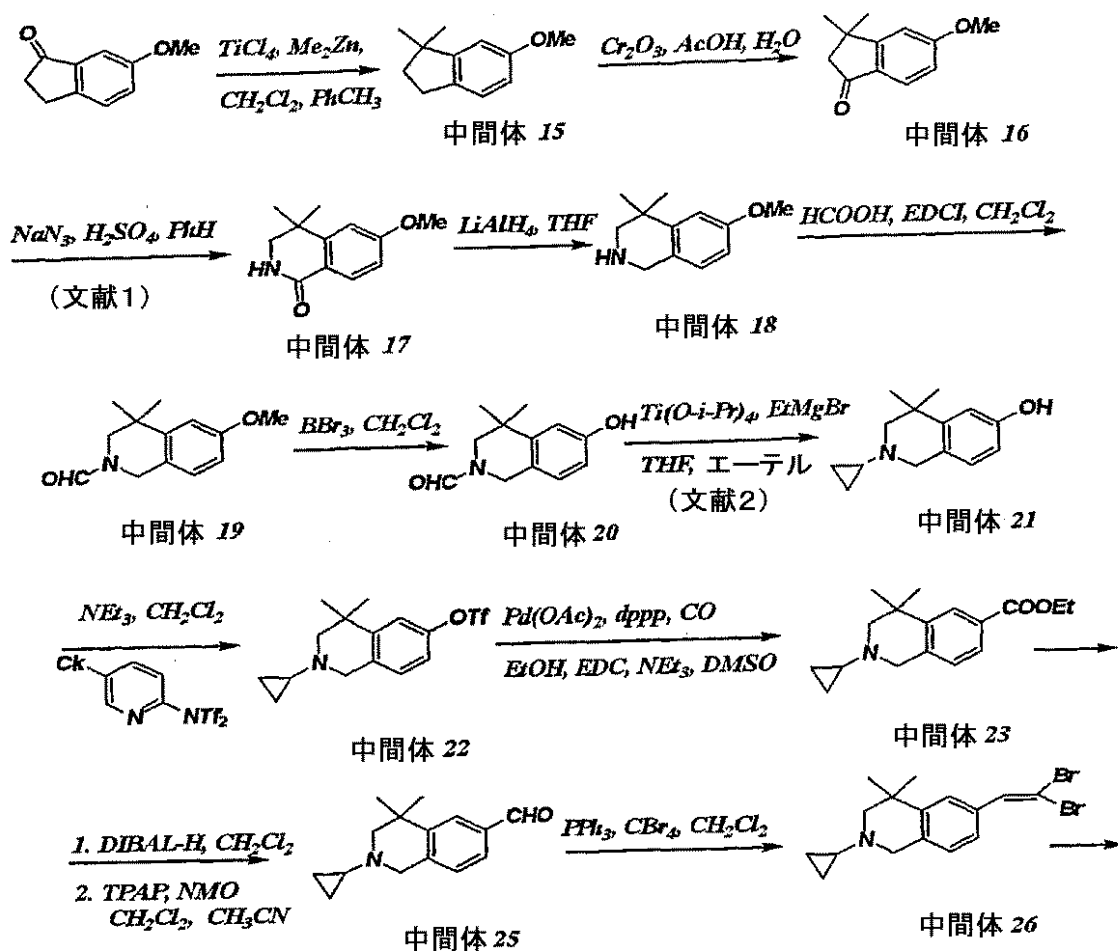
化合物 26

30

反応式3

【0 1 1 0】

【化 3 9】



TPAP = テトラ-n-プロピルアンモニウムペルルテネート
 NMO = N-メチルモルホリン N-オキシド

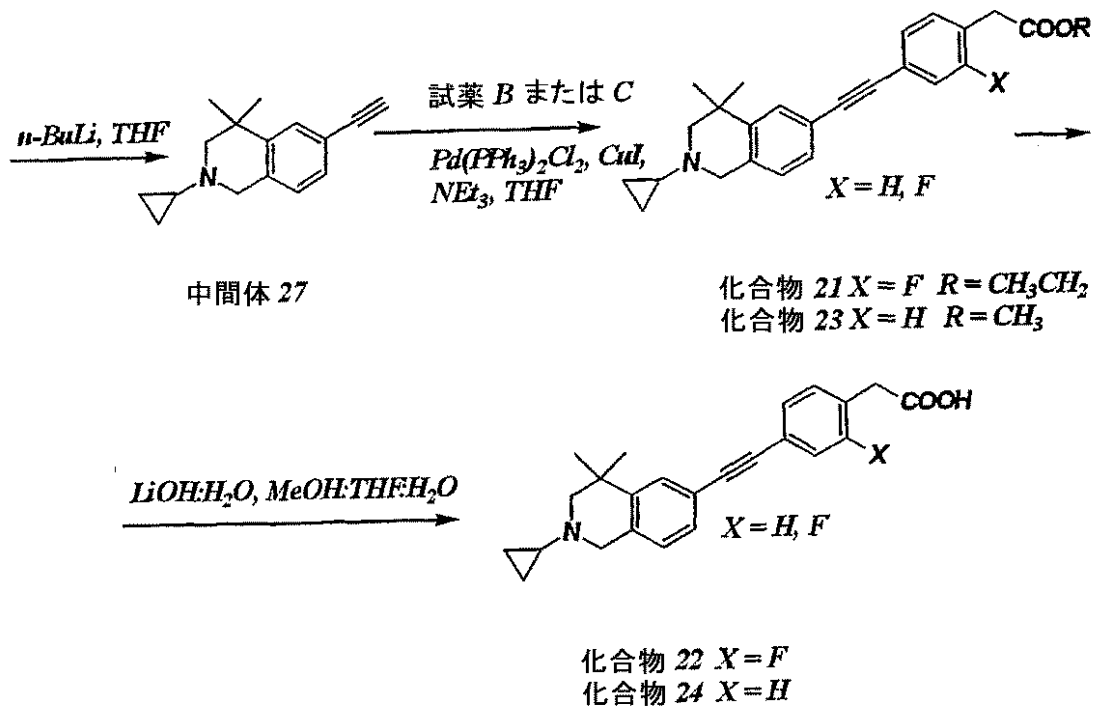
(文献1) Tomita et al. *J. Chem. Soc. (c)*, 1969, 183-188

(文献2) Chaplinski et al. *Angew. Chem. Int. Edn. Engl.*, 1996, 35, 413-414

反応式4

【0 1 1 1】

【化 4 0】



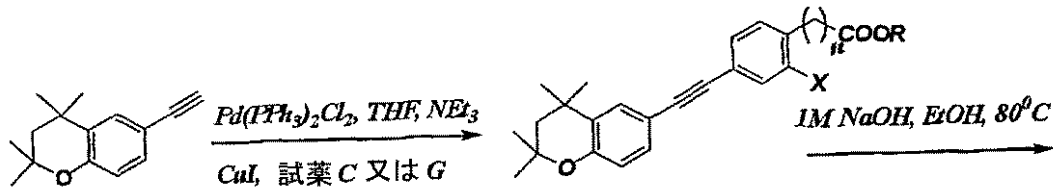
10

反応式4 (続き)

20

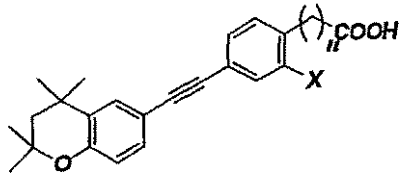
【 0 1 1 2 】

【 化 4 1 】

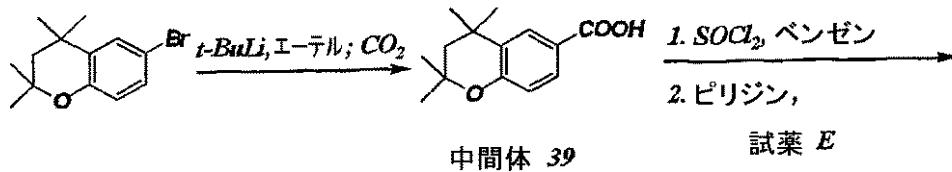


米国特許第 5,045,551 号および第 5,616,597 号

化合物 29 $X = F$ $n = 0$ $R = CH_3$
 化合物 31 $X = F$ $n = 1$ $R = CH_2CH_2$



化合物 30 $X = F$ $n = 0$
 化合物 32 $X = F$ $n = 1$



中間体 39

試薬 E



化合物 45

化合物 46

反応式5

【0113】

反応式6は、式8〔 Y_1 はシクロプロピル基を表し、Zはエチニル成分であり、Aは置換フェニル成分である〕の範囲内の本発明の他の例示的かつ好ましいクロマン化合物を得る現在の好ましい合成経路を示している。

【0114】

反応式7は、式1〔Xは酸素(O)を表し、Yは水素を表し、Zはエチニル成分であり、Aは置換フェニル成分である〕の範囲内の本発明の例示的かつ好ましいクロマン化合物を得る現在の好ましい合成経路を示している。

【0115】

反応式8は、式1〔Xは酸素(O)を表し、Yはシクロプロピル基を表し、Zはエチニル成分であり、Aは置換フェニル成分である〕の範囲内の本発明の他の例示的かつ好ましいクロマン化合物を得る現在の好ましい合成経路を示している。

【0116】

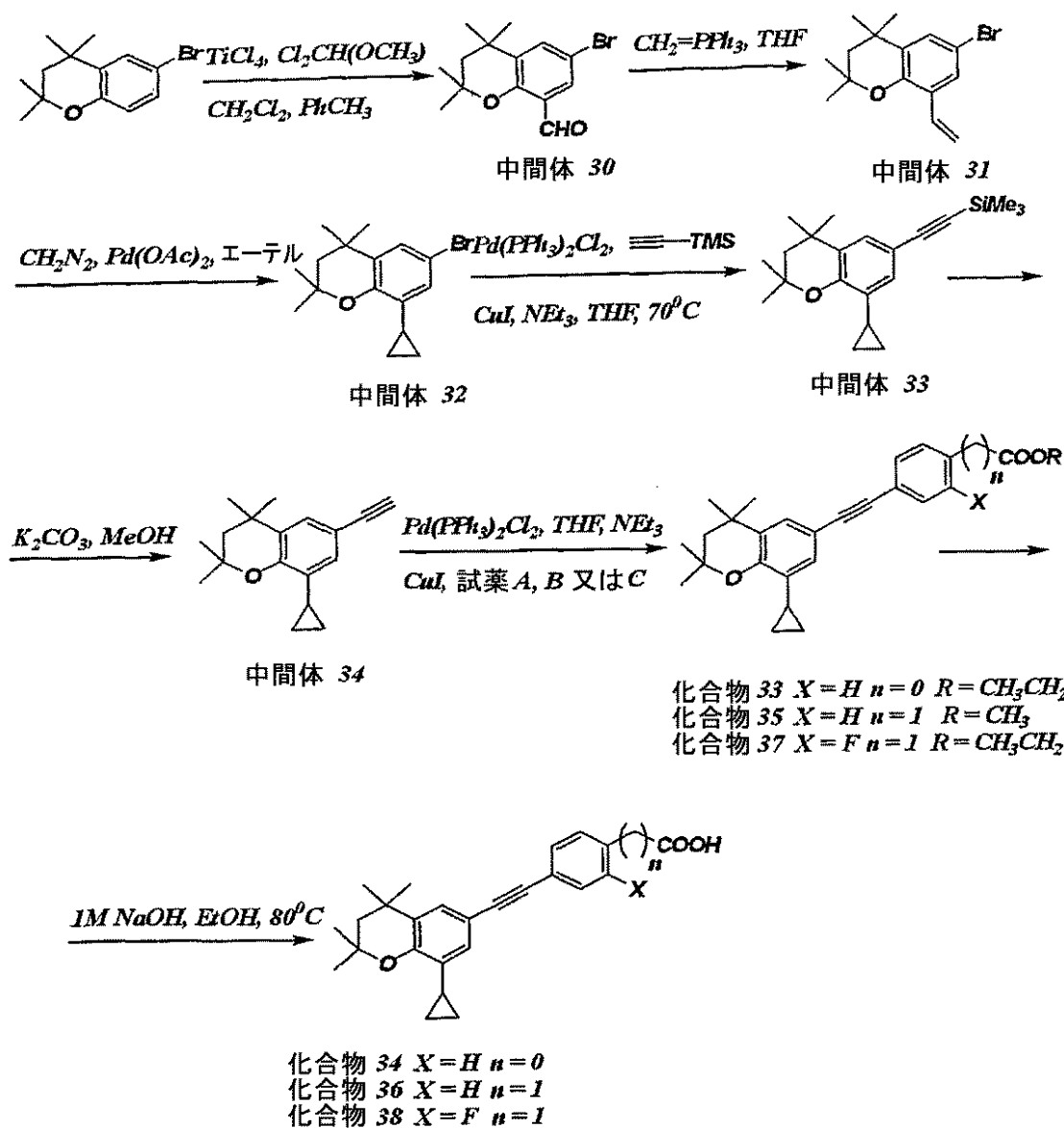
【化42】

10

20

30

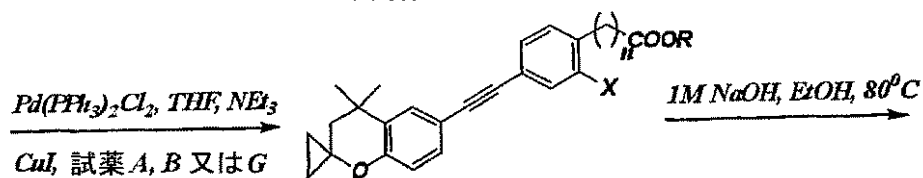
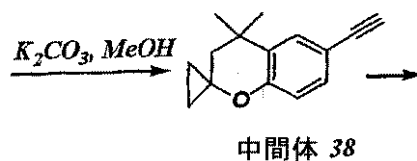
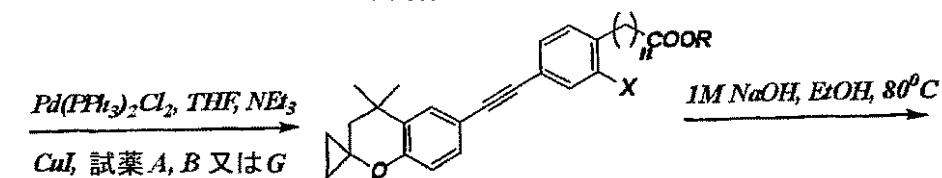
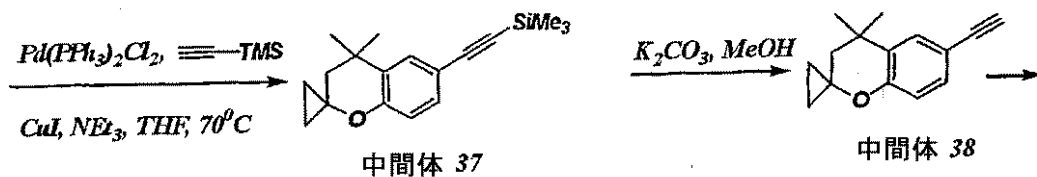
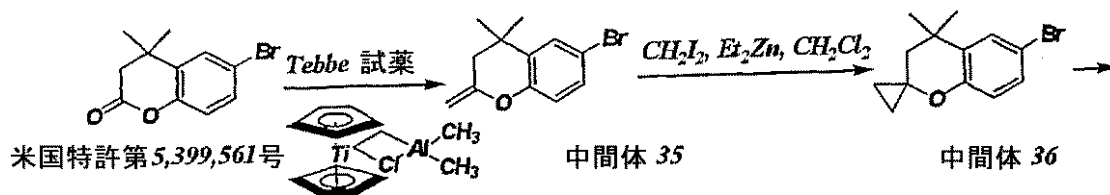
40



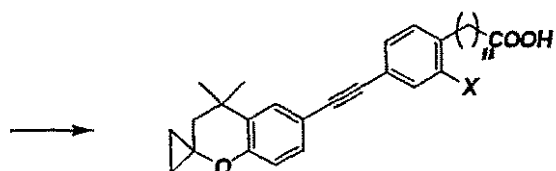
反応式 6

【 0 1 1 7 】

【 化 4 3 】



化合物 39 $X=H$ $n=0$ $R=CH_3CH_2$
 化合物 41 $X=H$ $n=1$ $R=CH_3$
 化合物 43 $X=F$ $n=0$ $R=CH_3$

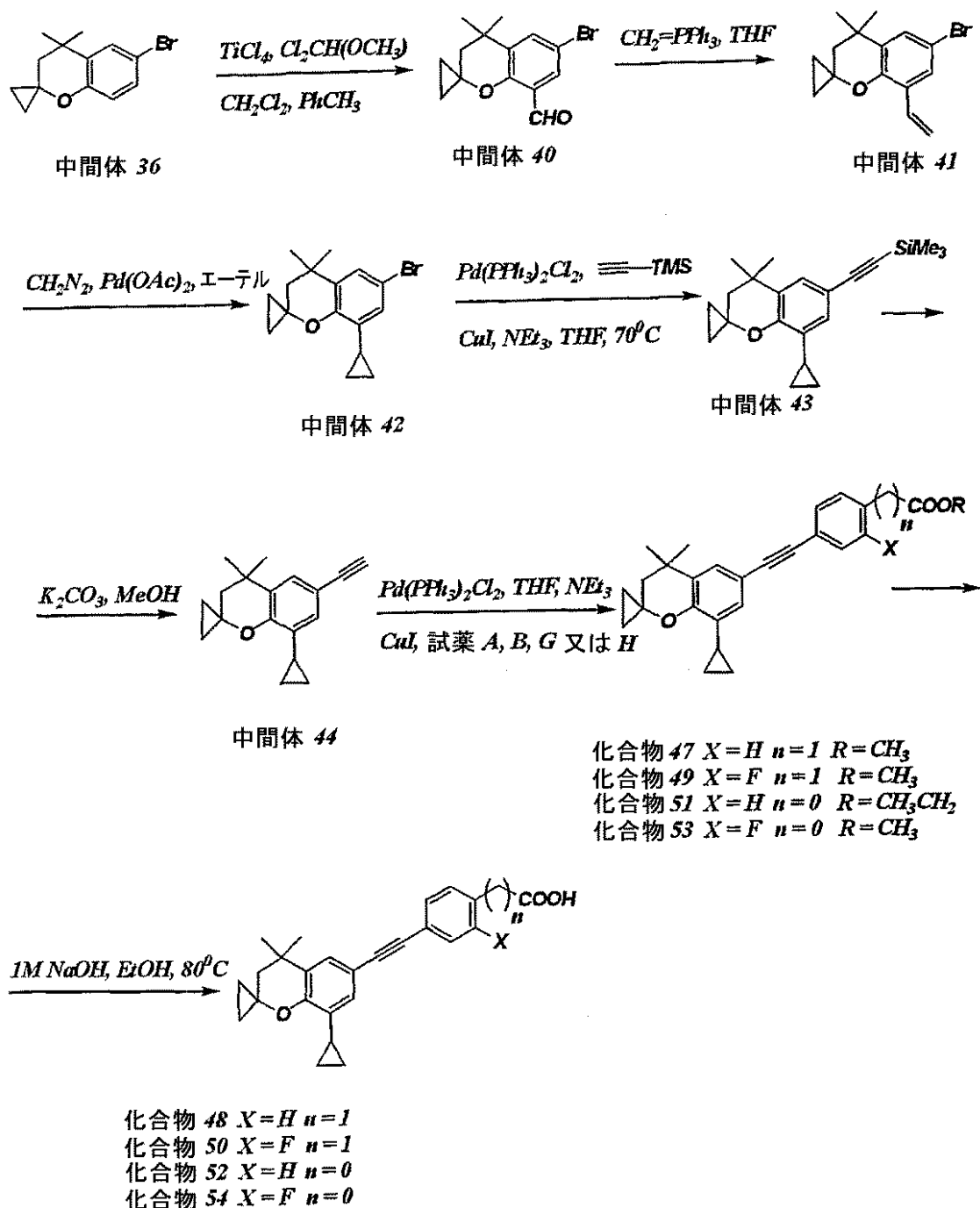


化合物 40 $X=H$ $n=0$
 化合物 42 $X=H$ $n=1$
 化合物 44 $X=F$ $n=0$

反応式 7

【 0 1 1 8 】

【 化 4 4 】



反応式 8

【0119】

反応式 9 は、式 1 [X はアルキル置換窒素 (アルキル-N) を表し、Y は水素を表し、Z はエチニル成分であり、A は置換フェニル成分である] の範囲内の本発明の例示的かつ好ましいテトラヒドロキノリン化合物を得る現在の好ましい合成経路を示している。

【0120】

反応式 10 および 11 は、式 2 [X は酸素 (O) を表し、R₅ はアルキルまたはベンジルであり、Z はエチニル成分であり、A は置換フェニル成分である] の範囲内の本発明の例示的かつ好ましいフェニル化合物を得る現在の好ましい合成経路を示している。

【0121】

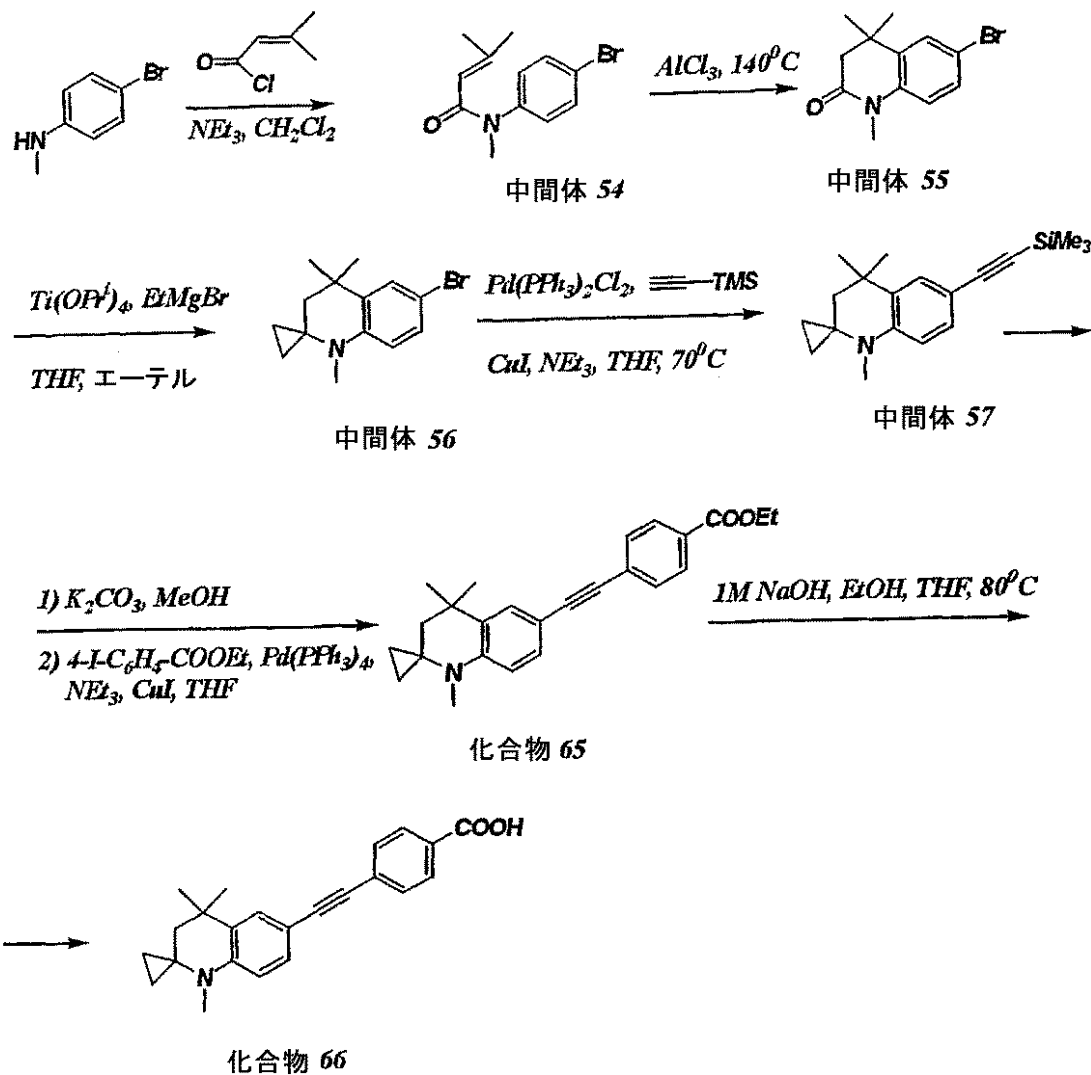
反応式 12 は、式 2 [R₅-X はアルキル、ジアルキル、ベンジルまたはジベンジル置換窒素を表し、Z はエチニル成分であり、A は置換フェニル成分である] の範囲内の本発明の例示的かつ好ましいフェニル化合物を得る現在の好ましい合成経路を示している。

【0122】

反応式13および14は、式6 [X₂は(1-イミダゾリル)成分を表し、Zはエチニル成分であり、Aは置換フェニル成分である] の範囲内の本発明の例示的かつ好ましいフェニル化合物を得る現在の好ましい合成経路を示している。

【0123】

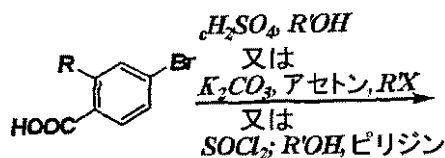
【化45】



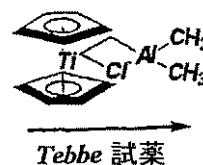
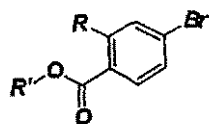
反応式 9

【0124】

【化46】

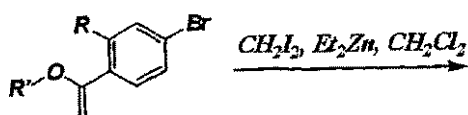


$R = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}$

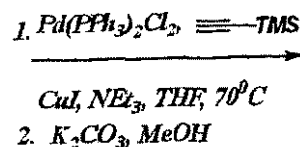
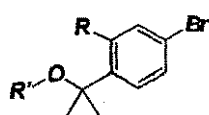


中間体 62 $R = \text{H}$ $R' = \text{イソプロピル}$
 中間体 67 $R = \text{H}$ $R' = \text{ベンジル}$
 中間体 72 $R = \text{Me}$ $R' = \text{ベンジル}$
 中間体 77 $R = \text{Me}$ $R' = \text{イソプロピル}$
 中間体 82 $R = \text{Me}$ $R' = \text{ネオペンチル}$
 中間体 86 $R = \text{Et}$ $R' = \text{ベンジル}$
 中間体 91 $R = \text{Et}$ $R' = \text{イソプロピル}$

10



中間体 58 $R = \text{H}$ $R' = \text{Me}$
 中間体 63 $R = \text{H}$ $R' = \text{イソプロピル}$
 中間体 68 $R = \text{H}$ $R' = \text{ベンジル}$
 中間体 73 $R = \text{Me}$ $R' = \text{ベンジル}$
 中間体 78 $R = \text{Me}$ $R' = \text{イソプロピル}$
 中間体 83 $R = \text{Me}$ $R' = \text{ネオペンチル}$
 中間体 87 $R = \text{Et}$ $R' = \text{ベンジル}$
 中間体 92 $R = \text{Et}$ $R' = \text{イソプロピル}$



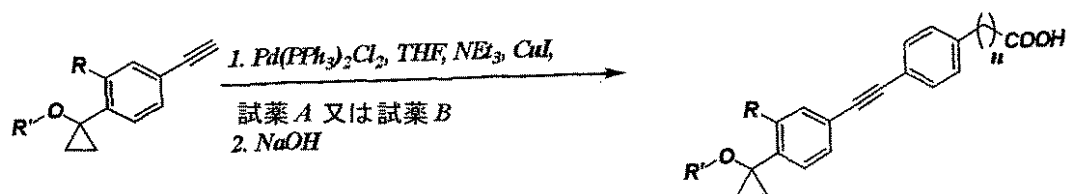
中間体 59 $R = \text{H}$ $R' = \text{Me}$
 中間体 64 $R = \text{H}$ $R' = \text{イソプロピル}$
 中間体 69 $R = \text{H}$ $R' = \text{ベンジル}$
 中間体 74 $R = \text{Me}$ $R' = \text{ベンジル}$
 中間体 79 $R = \text{Me}$ $R' = \text{イソプロピル}$
 中間体 84 $R = \text{Me}$ $R' = \text{ネオペンチル}$
 中間体 88 $R = \text{Et}$ $R' = \text{ベンジル}$
 中間体 93 $R = \text{Et}$ $R' = \text{イソプロピル}$

20

反応式 10

【 0 1 2 5 】

【 化 4 7 】



中間体 61 $R=H$ $R'=Me$
 中間体 66 $R=H$ $R'=\text{イソプロピル}$
 中間体 71 $R=H$ $R'=\text{ベンジル}$
 中間体 76 $R=Me$ $R'=\text{ベンジル}$
 中間体 81 $R=Me$ $R'=\text{イソプロピル}$
 中間体 85 $R=Me$ $R'=\text{ネオペンチル}$
 中間体 90 $R=Et$ $R'=\text{ベンジル}$
 中間体 95 $R=Et$ $R'=\text{イソプロピル}$

化合物 69 $n=0$ $R=H$ $R'=\text{メチル}$
 化合物 70 $n=1$ $R=H$ $R'=\text{メチル}$
 化合物 73 $n=0$ $R=H$ $R'=\text{イソプロピル}$
 化合物 74 $n=1$ $R=H$ $R'=\text{イソプロピル}$
 化合物 77 $n=0$ $R=H$ $R'=\text{ベンジル}$
 化合物 78 $n=1$ $R=H$ $R'=\text{ベンジル}$
 化合物 81 $n=0$ $R=Me$ $R'=\text{ベンジル}$
 化合物 82 $n=1$ $R=Me$ $R'=\text{ベンジル}$
 化合物 85 $n=0$ $R=Me$ $R'=\text{イソプロピル}$
 化合物 86 $n=1$ $R=Me$ $R'=\text{イソプロピル}$
 化合物 89 $n=0$ $R=Me$ $R'=\text{ネオペンチル}$
 化合物 90 $n=1$ $R=Me$ $R'=\text{ネオペンチル}$
 化合物 93 $n=0$ $R=Et$ $R'=\text{ベンジル}$
 化合物 94 $n=1$ $R=Et$ $R'=\text{ベンジル}$
 化合物 97 $n=0$ $R=Et$ $R'=\text{イソプロピル}$
 化合物 98 $n=1$ $R=Et$ $R'=\text{イソプロピル}$

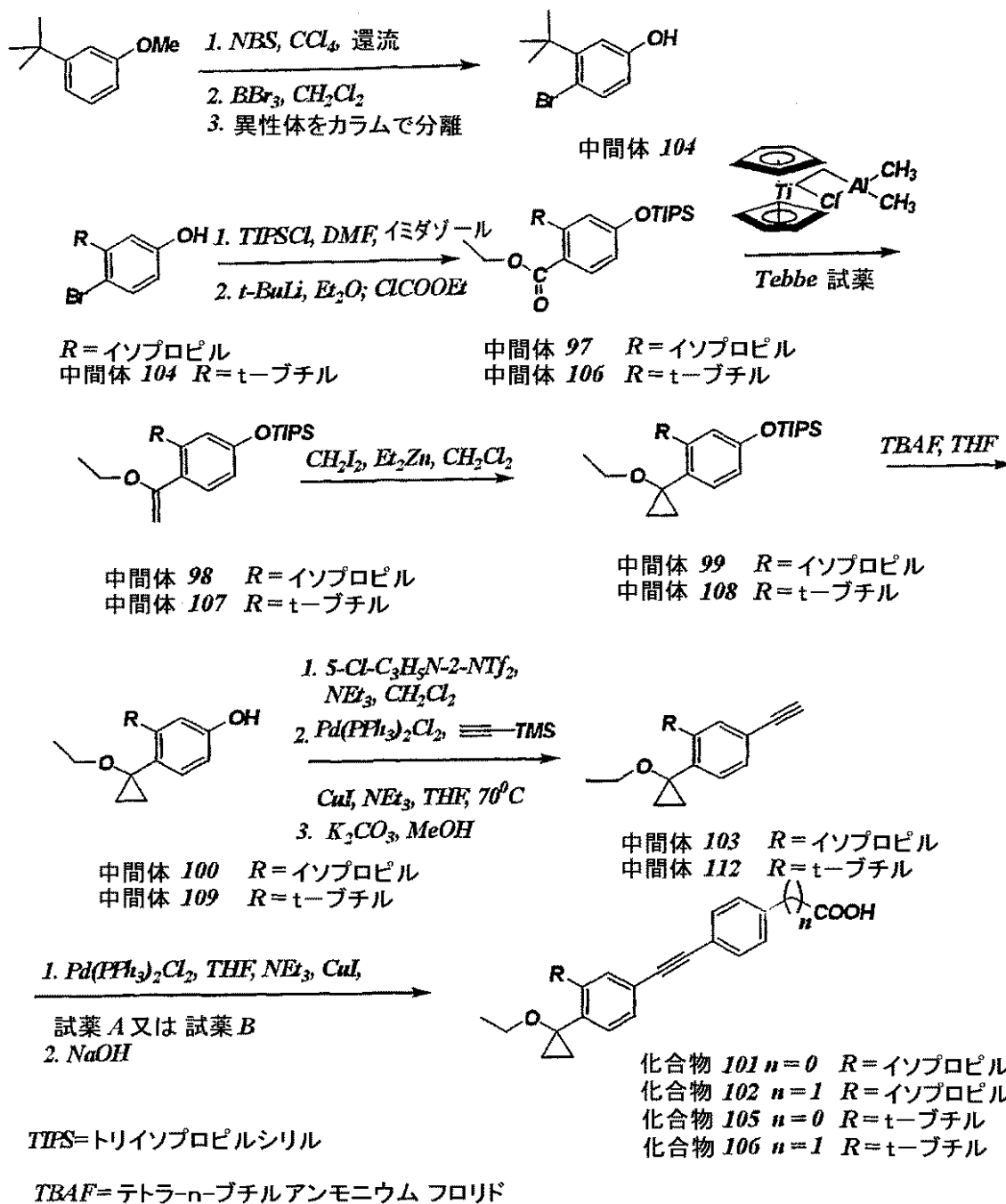
10

20

反応式 10 (続き)

【 0 1 2 6 】

【 化 4 8 】



10

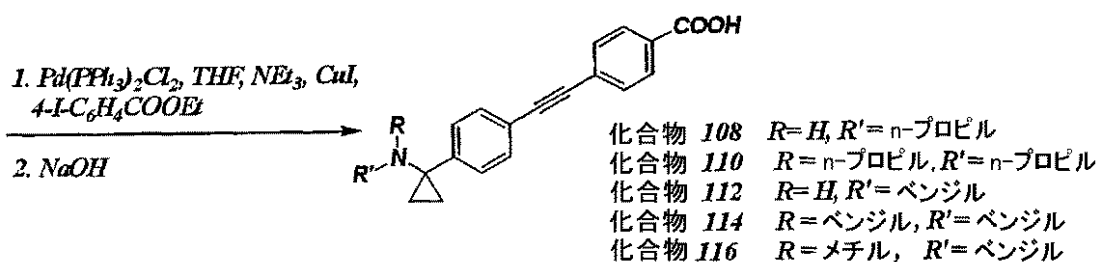
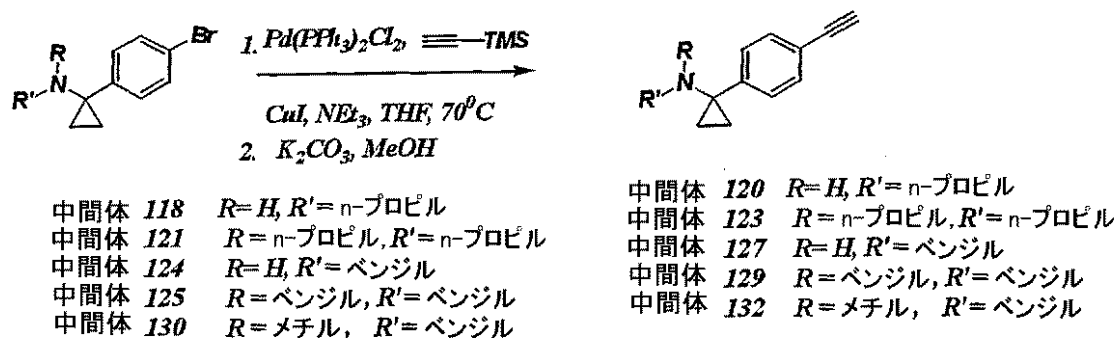
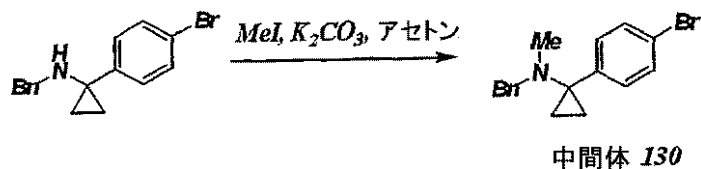
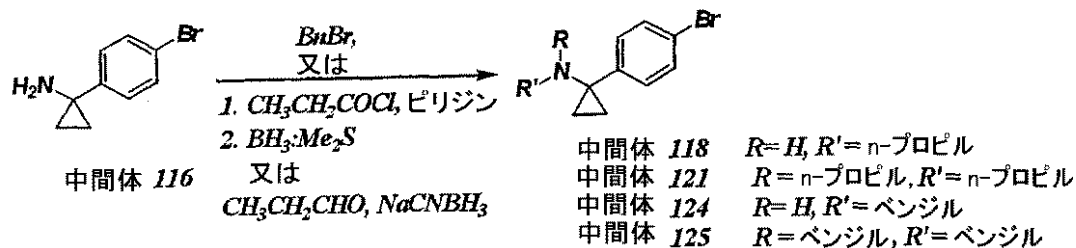
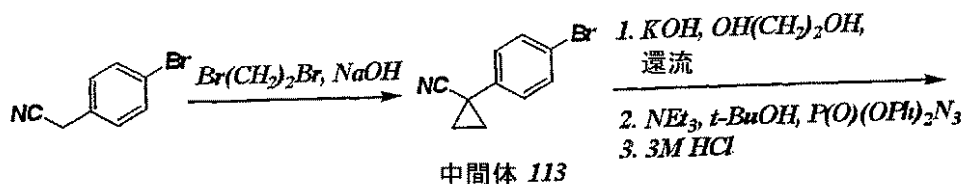
20

30

40

【 0 1 2 7 】

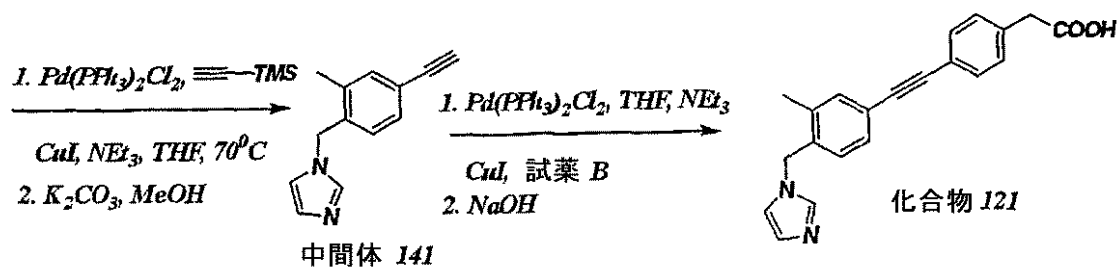
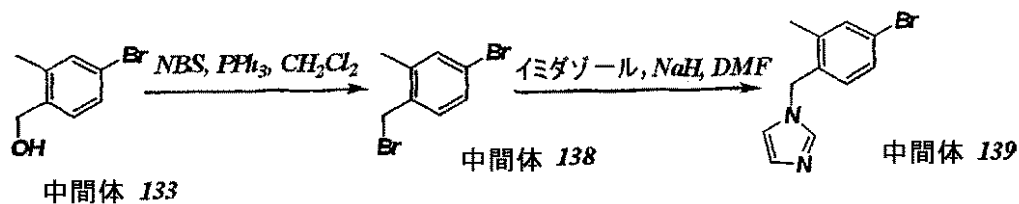
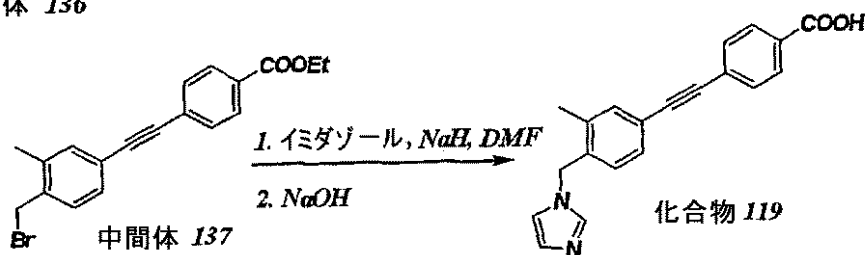
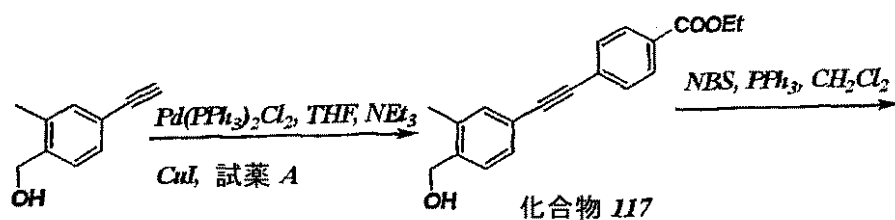
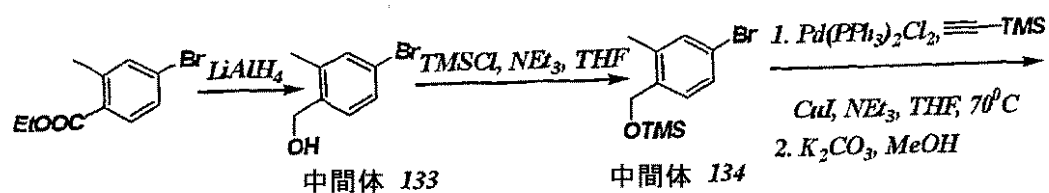
【 化 4 9 】



反応式 12

【 0 1 2 8 】

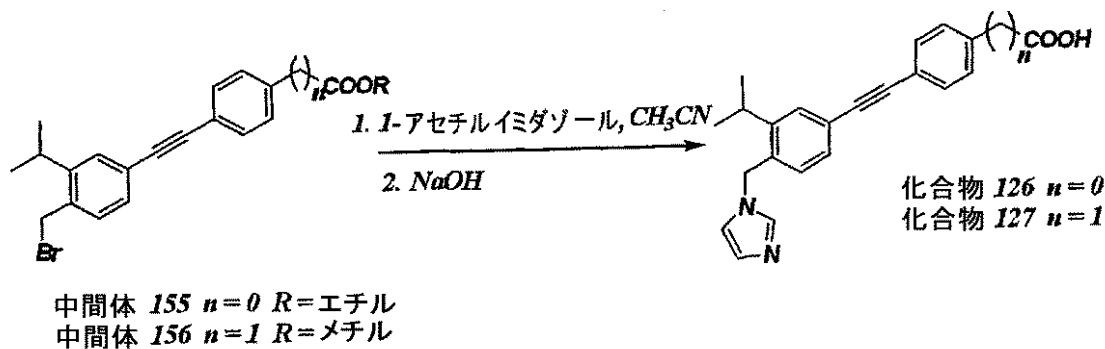
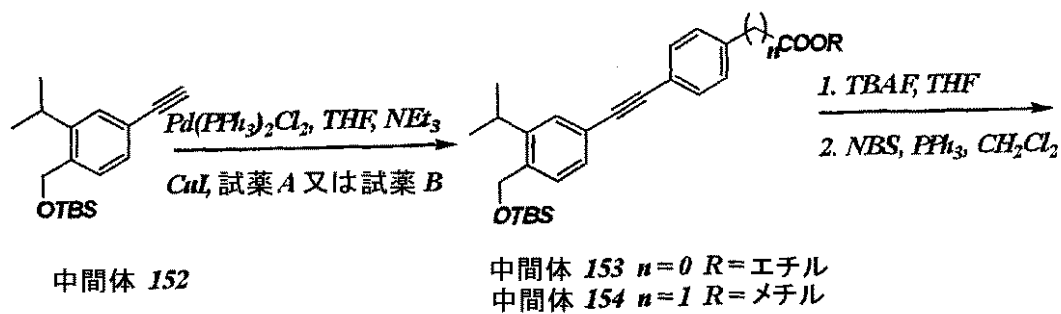
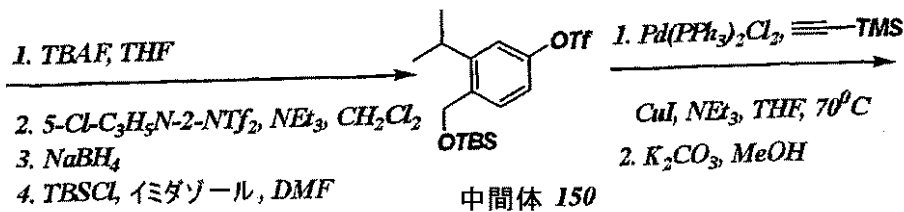
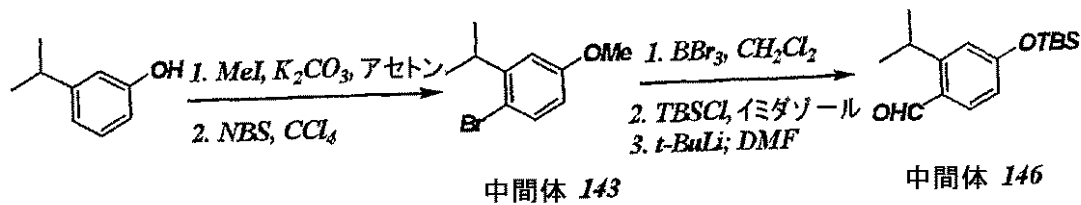
【 化 5 0 】



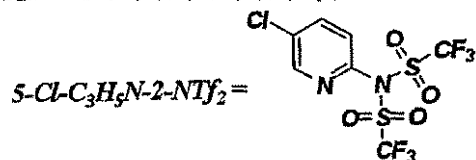
反応式 13

【 0 1 2 9 】

【 化 5 1 】



TBS=t-ブチルジメチルシリル



反応式 14

【0130】

反応式 15 は、式 6 [X₂ はアルキルおよびシクロプロピル置換窒素 (X₂ = (アルキル、シクロアルキル)N) を表し、Y は水素を表し、Z はエチニル成分であり、A は置換フェニル成分である] の範囲内の本発明の例示的かつ好ましいフェニル化合物を得る現在の好ましい合成経路を示している。

【0131】

反応式 16 は、式 4 [X₁ は (1-イミダゾリル) 成分を表し、Y は水素を表し、Z はエチニル成分であり、A は置換フェニル成分である] の範囲内の本発明の例示的かつ好ましいテトラヒドロナフタレン化合物を得る現在の好ましい合成経路を示している。

【0132】

反応式 17 は、式 6 [X₂ は 1-メチル-シクロプロポキシ成分を表し、Y は水素を表し

10

20

30

40

50

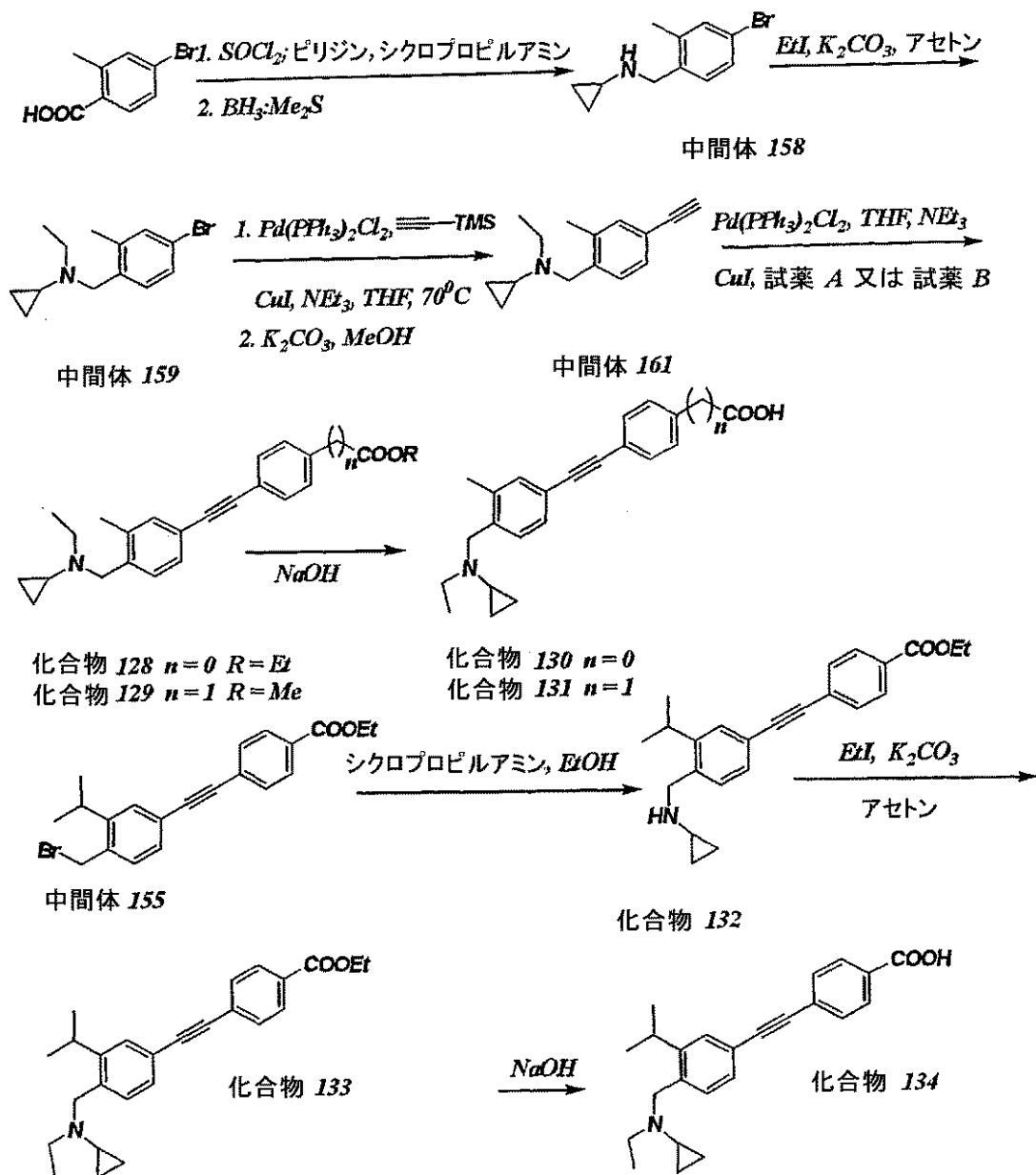
、Zはエチニル成分であり、Aは置換フェニル成分である]の範囲内の本発明の例示的かつ好ましいフェニル化合物を得る現在の好ましい合成経路を示している。

【0133】

反応式18は、式5 [Xは酸素(O)を表し、Yはtert-ブチル基を表し、Zはエチニル成分であり、Aは置換フェニル成分である]の範囲内の本発明の例示的かつ好ましいフェニル化合物を得る現在の好ましい合成経路を示している。

【0134】

【化52】



10

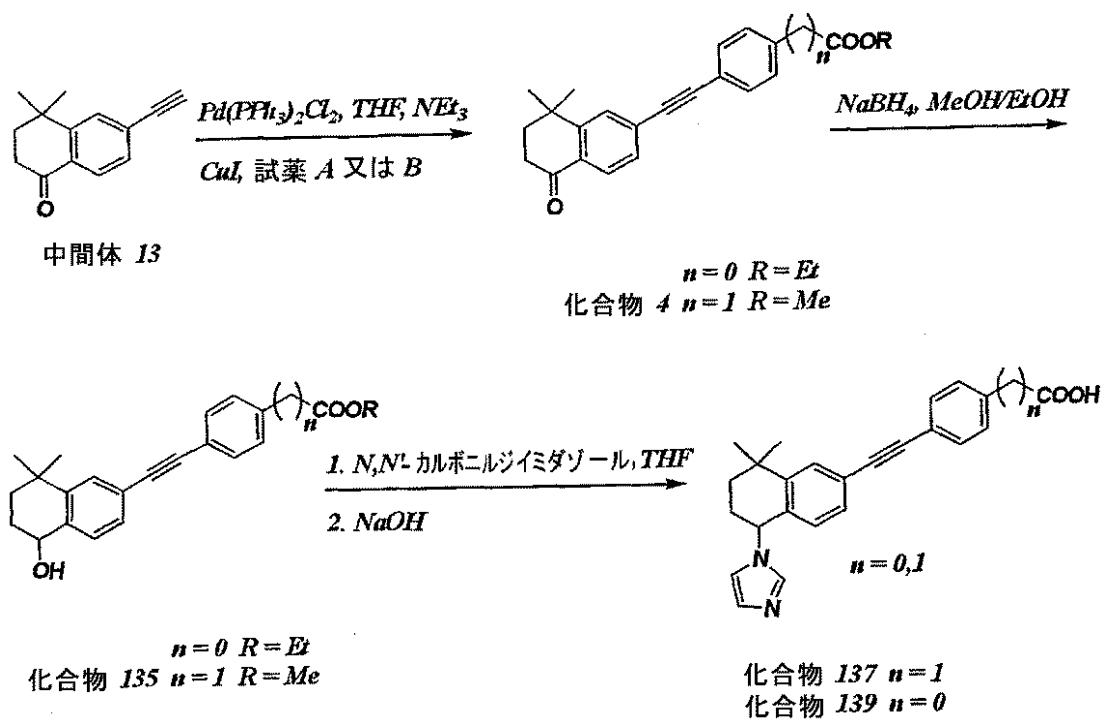
20

30

40

【0135】

【化53】



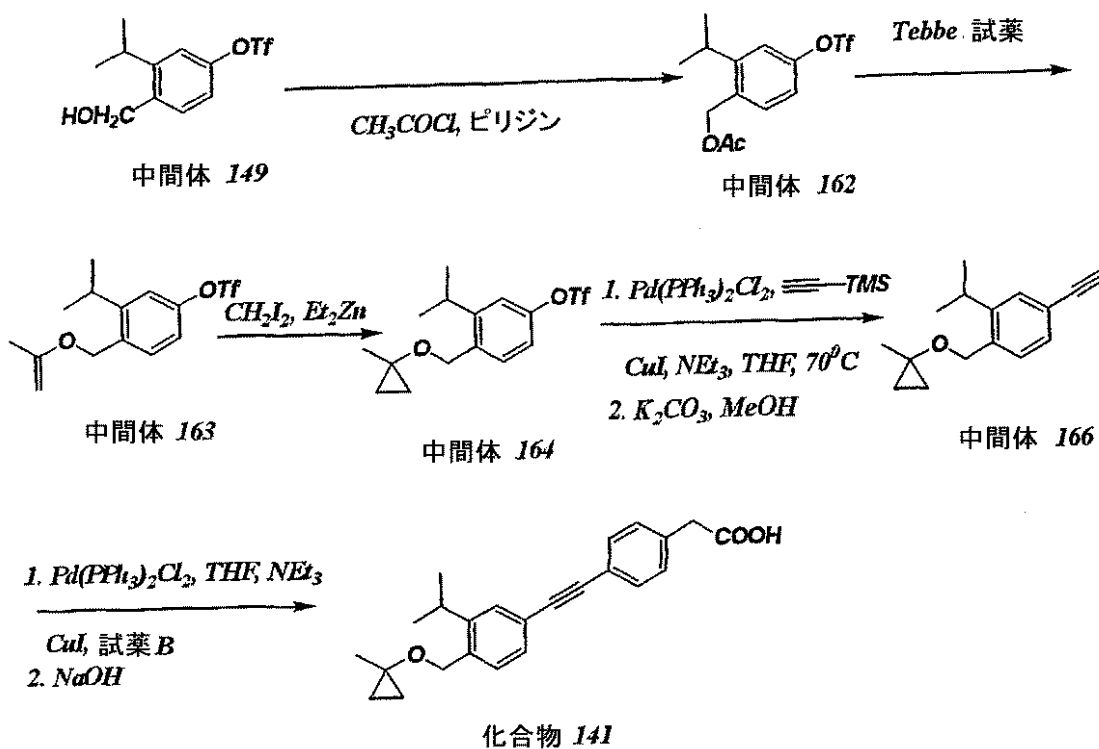
10

20

反応式 16

【0136】

【化54】



30

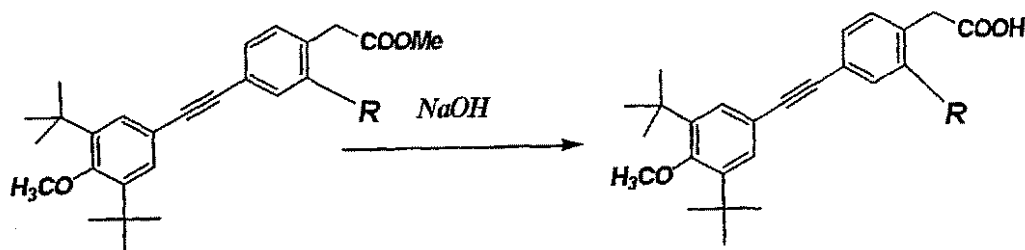
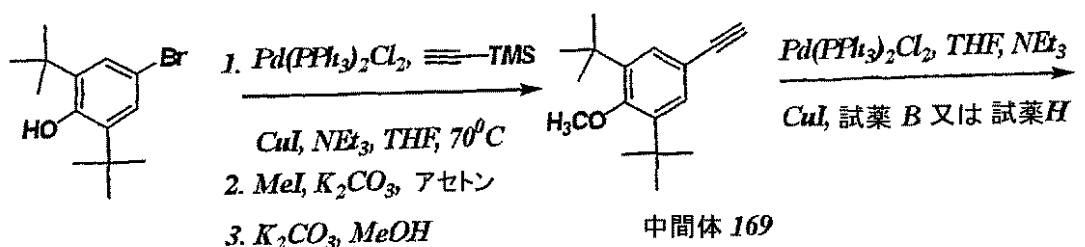
40

反応式 17

【0137】

【化55】

50



化合物 142 $R=H$
 化合物 144 $R=F$

化合物 143 $R=H$
 化合物 145 $R=F$

反応式 18

【0138】

(実施例)

4-ヒドロキシフェニル酢酸 t-ブチルエステル (試薬 E)

無水トルエン (5 mL) 中の 4-ヒドロキシフェニル酢酸 (0.152 g、1 mmol) の攪拌した懸濁液を 80°C に加熱し、溶液が均質になった際に N, N-ジメチルホルムアミド-ジ-t-ブチルアセタール (1 mL、4.17 mmol) を添加した。0.5 時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、揮発性物質を真空蒸留によって除去した。残渣を水で希釈し、ジエチルエーテル (x2) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、油状物を得、ヘキサン中 16% の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400 メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を固形物として得た (0.11 g、56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.44 (s, 9H), 3.45 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.69 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.06 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H)。

【0139】

3-ヒドロキシフェニル酢酸 t-ブチルエステル (試薬 F)

無水トルエン (20 mL) 中の 3-ヒドロキシフェニル酢酸 (1.52 g、10 mmol) の攪拌した懸濁液を 80°C に加熱し、溶液が均質になった際に N, N-ジメチルホルムアミド-ジ-t-ブチルアセタール (9.6 mL、40 mmol) を添加した。0.5 時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、揮発性物質を真空蒸留によって除去した。残渣を水で希釈し、ジエチルエーテル (x2) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、油状物を得、ヘキサン中 16% の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400 メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を固形物として得た (1.17 g、56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.47 (s, 9H), 3.49 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.70-6.79 (m, 2H), 6.81 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H)。

【0140】

メチル 2-フルオロ-4-ヨードベンゾエート (試薬 G)

ピリジン (2 mL) および水 (20 mL) 中の、2-フルオロ-4-ヨードトルエン (5 g、26.6 mmol) の溶液を、過マンガン酸カリウム (16.6 g、105 mmol) で処理し、150℃で一晩加熱した。次に、反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液をヘキサンで抽出した。水性相を10%の塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発した。残渣をメタノール 20 mL に溶解し、濃硫酸 (1 mL) で処理し、一晩環流した。揮発性物質を真空蒸留によって除去し、残渣をジエチルエーテルに溶解し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、油状物を得た。ヘキサン中10%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を油状物として得た (0.26 g、5%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (m, 4H), 3.93 (s, 3H)。

【0141】エチル 2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾエート (試薬 I)

エタノール (65 mL) およびベンゼン (90 mL) 中の、2-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸 (中間体 4、3 g、19.2 mmol) の溶液を、濃硫酸 (1.5 mL) で処理し、Dean-Stark ウォータートラップを使用して一晩にわたって加熱還流した。揮発性物質を真空蒸留によって除去し、残渣を水およびジエチルエーテルで希釈した。相を分離し、有機相を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (x1)、水 (x1) およびブライン (x1) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、標記化合物を油状物として得た (3.07 g、86%)。

¹H-NMR (300 MHz, CD₃COCD₃): δ 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.66 (dd, J = 2.6, 10.9 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.91 (s, 1H)。

【0142】エチル 2-フルオロ-4-トリフルオロメチルスルホニルオキシベンゾエート (中間体 6)

ジクロロメタン 8 mL 中の、エチル 2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾエート (中間体 5、0.368 g、2 mmol) および 2.6-ジ-tert-ブチル-4-メチル-ピリジン (0.81 g、8 mmol) の攪拌し冷却した (氷浴) 溶液を、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.1 g、4 mmol) で処理した。反応混合物を周囲温度に温め、一晩攪拌した。反応混合物を、ヘキサン中5~10%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た (0.53 g、85%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.12-7.20 (m, 2H), 8.08 (t, J = 8.3 Hz, 1H)。

【0143】エチル 2-フルオロ-4-トリメチルシリニルエチニルベンゾエート (中間体 7)

トリエチルアミン (12 mL) および無水テトラヒドロフラン (30 mL) 中の、エチル 2-フルオロ-4-トリフルオロメチルスルホニルオキシベンゾエート (中間体 6、1.82 g、6 mmol) の溶液を、沃化銅 (I) (0.12 g、0.6 mmol) で処理し、アルゴンでスパージした。ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I) (0.43 g、0.6 mmol)、次に、(トリメチルシリル) アセチレン (3.6 mL、24 mmol) を添加し、得られた反応混合物を70℃で一晩加熱した。次に、周囲温度に冷却し、ジエチルエーテルで希釈し、セライト層で濾過した。濾液を真空蒸発して、油状物を得、ヘキサン中5%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物

をオレンジ色油状物として得た (1.5 g、定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.011 (s, 9H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.13 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 6.93–7.02 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.61 (t, $J=7.9$ Hz, 1H)。

【0144】

エチル 4-エチニル-2-フルオロベンゾエート (試薬 D)

エタノール (16 mL) 中のエチル 2-フルオロ-4-トリメチルシリニルエチニルベンゾエート (中間体 7、1.5 g、6 mmol) の溶液を、炭酸カリウム (1.485 g、10.74 mmol) で処理し、室温で一晩攪拌した。次に、反応混合物を水で希釈し、ジエチルエーテル (x 2) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、オレンジ色油状物を得た。ヘキサン中 5% の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230–400 メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た (1 g、86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.39 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 3.26 (s, 1H), 4.39 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.22–7.33 (m, 2H), 7.88 (t, $J=7.7$ Hz, 1H)。

【0145】

メチル 4-ヨードフェニルアセテート (試薬 B)

メタノール中の 4-ヨードフェニル酢酸 (5 g、19 mmol) の溶液を濃硫酸 (0.5 mL) で処理し、一晩還流した。揮発性物質を真空蒸留によって除去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、油状物を得、ヘキサン中 5% の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230–400 メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を透明油状物として得た (5 g、95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.63 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.01 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 3.67 (s, 3H), 3.55 (s, 2H)。

【0146】

2-フルオロ-4-ヨードフェニルアセトニトリル (中間体 2)

エタノール (55 mL) および水 (10 mL) 中の、2-フルオロ-4-ヨードベンジブロミド (中間体 1、2.56 g、8.15 mmol) の溶液を、シアン化ナトリウム (2.15 g、43.86 mmol) で処理し、0.5 時間還流した。揮発性物質を真空蒸留によって除去し、残渣を水で希釈し、ジエチルエーテル (x 2) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (x 1) およびブライン (x 1) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、標記化合物を薄黄色固形物として得た (2.05 g、96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.71 (s, 3H), 7.16 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J=1.7, 9.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=1.5, 8.2$ Hz, 1H)。

【0147】

2-フルオロ-4-ヨードフェニル酢酸 (中間体 3)

エタノール (50 mL) および水 (15 mL) 中の、2-フルオロ-4-ヨードフェニルアセトニトリル (中間体 2、2.05 g、7.83 mmol) の溶液を、水酸化カリウム (3.4 g、60.7 mmol) で処理し、4 時間還流した。揮発性物質を真空蒸留によって除去し、残渣を水で希釈し、冷たい希塩酸に注ぎ、沈殿した固形物を濾過した。固形物をジエチルエーテルに溶解し、有機溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、標記化合物を薄黄色固形物として得た (1.75 g、79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.64 (s, 2H), 6.98 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.25–7.46 (m, 2H), 9.60–10.40 (br s, 1H)。

10

20

30

40

50

【0148】

エチル 2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアセテート (試薬 C)

エタノール (50 mL) およびベンゼン (100 mL) 中の、2-フルオロ-4-ヨード-フェニル酢酸 (中間体 3、1.75 g、6.22 mmol) の溶液を、濃硫酸 (1.4 mL) で処理し、Dean-Stark ウォータートラップを使用して一晩にわたって加熱還流した。揮発性物質を真空蒸留によって除去し、残渣を水およびジエチルエーテルで希釈した。相を分離し、有機相を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (x1)、水 (x1) およびブライン (x1) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、油状物を得、ヘキサン中 5%~10% の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400 メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を薄黄色固形物として得た (1.4 g、73%)。 10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 3.60 (s, 2H), 4.16 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 6.99 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.39–7.44 (m, 2H)。

【0149】

メチル 2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアセテート (試薬 H)

メタノール (50 mL) およびベンゼン (50 mL) 中の、2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアセトニトリル (中間体 2、3 g、11.45 mmol) の溶液を、p-トルエンスルホン酸 (2.5 g、13.15 mmol) で処理し、Dean-Stark ウォータートラップを使用して一晩にわたって加熱還流した。揮発性物質を真空蒸留によって除去し、残渣を水およびジエチルエーテルで希釈した。相を分離し、有機相を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (x1)、水 (x1) およびブライン (x1) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、油状物を得、ヘキサン中 6% の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400 メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を無色油状物として得た (2.7 g、80%)。 20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.62 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 6.99 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.39–7.45 (m, 2H)。

【0150】

一般手順 A:

7-メトキシ-1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (中間体 8) 30

無水ジクロロメタン中の四塩化チタンの攪拌し冷却した (-40°C) 溶液 (1 M、20 mL) を、アルゴン下に、トルエン中のジメチル亜鉛の溶液 (2 M、40 mL) で処理した。0.5 時間後、無水ジクロロメタン (5 mL) 中の 7-メトキシ-1-テトラロン (1.76 g、10 mmol) の溶液を、カニューレで反応混合物に添加し、得られた溶液を、周囲温度に温め、一晩攪拌した。次に、反応混合物を -40°C に冷却し、メタノール (11 mL) で慎重に反応を停止した。それをジクロロメタンおよび塩化アンモニウム飽和水溶液で希釈した。相を分離し、水性相をジクロロメタン (x2 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、標記化合物を油状物として得た (1.75 g、92%)。 40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.33 (s, 6H), 1.67–1.71 (m, 2H), 1.79–1.90 (m, 2H), 2.75 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.72 (dd, $J=2.6, 8.3$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.3$ Hz, 1H)。

【0151】

一般手順 B:

6-メトキシ-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オン (中間体 9)

氷酢酸 7.5 mL 中の 7-メトキシ-1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (中間体 8、1.65 g、8.7 mmol) の溶液を、 0°C に冷却し、酢酸 8 50

m L および水 7 m L 中の三酸化クロム (2 g、20 mmol) の溶液で処理した。次に、反応混合物を周囲温度に温め、一晚攪拌した。それを水で希釈し、ジエチルエーテル (x 2) で抽出した。合わせた有機相を水 (x 1)、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (x 1) およびブライン (x 1) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、標記化合物を黄色油状物として得た (1.64 g、93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.34 (s, 6H), 1.96 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.77 (dd, $J=2.6$, 8.7 Hz, 1H), 6.83 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.7$ Hz, 1H)。

【0152】

10

6-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン (中間体10)

6-メトキシ-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン (中間体9、0.8、3 mmol) の攪拌し冷却した (-78°C) 溶液を、アルゴン下に、1 M の三臭化硼素溶液 (10 mL) で処理した。反応混合物を周囲温度に温め、一晚攪拌した。反応混合物を -78°C に冷却し、反応を停止し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で希釈し、水性相をジクロロメタン (x 2) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、油状物を得た。ヘキサン中 30% の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400 メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を黄色粘性油状物として得た (0.3 g、52%)。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.33 (s, 6H), 1.97 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 6.81 (dd, $J=2.3$, 8.5 Hz, 1H), 6.94 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 9.35 (s, 1H)。

【0153】

一般手順 C:

4,4-ジメチル-6-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン (中間体11)

無水ジクロロメタン (10 mL) 中の 6-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン (中間体10、0.3 g、1.6 mmol) の攪拌し冷却した (0°C) 溶液を、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (0.36 g、3.27 mmol)、次に 2-[N,N'-ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アミノ]-5-クロロピリジン (0.79 g、2 mmol) で処理した。周囲温度で 0.75 時間攪拌した後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水 (x 1) で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、油状物を得た。ヘキサン中 8~10% の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400 メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を灰色がかった白色の固形物として得た (0.462 g、90%)。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.36 (s, 6H), 2.01 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 7.15 (dd, $J=2.5$, 8.7 Hz, 1H), 7.28 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.7$ Hz, 1H)。

40

【0154】

一般手順 D:

4,4-ジメチル-6-トリメチルシラニル-エチニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン (中間体12)

トリエチルアミン (3 mL) および無水テトラヒドロフラン (8 mL) 中の、4,4-ジメチル-6-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン (中間体11、0.46 g、1.43 mmol) の溶液を、沃化銅 (I

50

)(0.1 g、0.53 mmol)で処理し、アルゴンで5分間スパージした。次に、トリメチルシリルアセチレン(0.85 mL、6 mmol)、次に、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.25 g、0.36 mmol)を添加した。得られた反応混合物を70℃で17時間加熱した。次に、周囲温度に冷却し、ジエチルエーテルで希釈し、セライト層で濾過した。濾液を真空蒸発して、油状物を得、ヘキサン中5%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た(0.28 g、72%)。

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 0.26 (s, 9H), 1.36 (s, 6H), 1.99 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.69 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.35 (dd, J=17.8, 8.2 Hz, 1H), 7.49 (非分離d, 1H), 7.93 (d, J=8.1 Hz, 1H)。

【0155】

一般手順E:

6-エチニル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン
(中間体13)

メタノール(10 mL)中の4,4-ジメチル-6-トリメチルシリルエチニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン(中間体12、0.28 g、1.03 mmol)の溶液を、炭酸カリウム(0.74 g、5.35 mmol)で処理し、周囲温度で4時間攪拌した。揮発性物質を真空蒸留によって除去し、残渣を水で希釈し、ジエチルエーテル(x2)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、静置すると凝固する油状物として標記化合物を得た(0.19 g、89%)。

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (s, 6H), 1.96 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.67 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.25 (s, 1H), 7.33 (dd, J=1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.1 Hz, 1H)。

【0156】

一般手順F:

4-(8,8-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-安息香酸エチルエステル(中間体14)

トリエチルアミン(7 mL)および無水テトラヒドロフラン(3 mL)中の6-エチニル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン(中間体13、0.23 g、1.1 mmol)およびエチル4-ヨードベンゾエート(試薬A、0.36 g、1.3 mmol)の溶液を、沃化銅(I)(0.114 g、0.6 mmol)で処理し、アルゴンで5分間スパージした。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.23 g、0.33 mmol)を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。それをジエチルエーテルで希釈し、セライト層で濾過した。濾液を真空蒸発して、褐色油状物を得、ヘキサン中6~7%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を薄褐色固形物として得た(0.29 g、72%)。

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 1.3 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.37 (s, 6H), 1.80 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.69 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.35 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.40 (dd, J=1.5, 8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.5 Hz, 2H)。

【0157】

一般手順G:

4-(5-シクロプロピルアミノ-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-

ナフタレン-2-イル-エチニル)-安息香酸エチルエステル(化合物1、一般式4)
ジクロロメタン(3 mL)およびアセトニトリル(2 mL)中の、4-(8,8-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-安息香酸エチルエステル(中間体14、0.14 g、0.4 mmol)の溶液を、シクロプロピルアミン(1 mL、14.45 mmol)で処理した。5分後、酢酸(1 mL)、次に、ナトリウムシアノボロハイドライド(0.13 g、2 mmol)を添加した。反応を周囲温度で一晩攪拌した。次に、水および炭酸ナトリウム飽和水溶液で希釈し、ジクロロメタン(x2)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、油状物を得た。ヘキサン中20%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を薄黄色固形物として得た(0.1 g、62%)。 10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.30-0.60 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.55-1.61 (m, 1H), 1.83-2.05 (m, 3H), 2.25 (五重線, $J=3.0$ Hz, 1H), 3.80 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J=8.5$ Hz, 2H)。

【0158】

一般手順H:

4-[(5-シクロプロピル-メチル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル]-安息香酸エチルエステル(化合物2、一般式4) 20

アセトン(2 mL)中の4-(5-シクロプロピルアミノ-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-安息香酸エチルエステル(化合物1、0.064 g、0.16 mmol)の溶液を、炭酸カリウム(0.6 g、4.34 mmol)および沃化メチル(1 mL、16 mmol)で処理し、周囲温度で一晩攪拌した。揮発性物質を真空蒸留によって除去し、残渣を水で希釈し、ジクロロメタン(x2)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、標記化合物を得た(0.065 g、99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.28-0.49 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.33 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.58-1.73 (m, 2H), 1.83-1.89 (m, 2H), 2.02-2.08 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 3.88 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.46 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J=8.3$ Hz, 2H)。 30

【0159】

一般手順I:

4-[(5-シクロプロピル-メチル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル]-安息香酸(化合物3、一般式4) 40

エタノール(1 mL)およびテトラヒドロフラン(1 mL)中の、4-[(5-シクロプロピル-メチル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル]-安息香酸エチルエステル(化合物2、0.065 g、0.158 mmol)の溶液を、1Mの水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)で処理し、80℃で1時間加熱した。揮発性物質を真空蒸留によって除去し、残渣を塩化アンモニウム飽和水溶液で希釈し、酢酸エチル(x2)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、固形物を得、ジクロロメタンで洗浄し、乾燥して、標記化合物を白色固形物として得た(0.029 g、38%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3COCD_3): δ 0.35-0.51 (m, 4H), 1.26 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.60-1.82 (m, 2H), 50

1. 88-2. 02 (m, 2H), 2. 02-2. 15 (m, 1H), 2. 10 (s, 3H), 3. 93 (t, J=8. 0 Hz, 1H), 7. 26 (dd, J=1. 5, 8. 2 Hz, 1H), 7. 51 (d, J=1. 5 Hz, 1H), 7. 52 (d, J=8. 2 Hz, 1H), 7. 62 (d, J=8. 5 Hz, 2H), 8. 02 (d, J=8. 2 Hz, 2H)。

【0160】

4-[(8, 8-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-フェニル]-酢酸メチルエステル(化合物4、一般式8)

一般手順Fによって、6-エチニル-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オン(中間体13、0. 312 g、1. 5 mmol)、4-ヨードフェニル酢酸メチルエステル(試薬B、0. 50 g、1. 8 mmol)、トリエチルアミン(7 mL)、無水テトラヒドロフラン(3 mL)、沃化銅(I)(0. 04 g、0. 2 mmol)およびジクロロピス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0. 15 g、0. 213 mmol)を使用し、次に、ヘキサン中16~20%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を薄黄色固形物として得た(0. 42 g、76%)。
¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 1. 42 (s, 6H), 2. 40 (t, J=6. 7 Hz, 2H), 2. 74 (t, J=6. 7 Hz, 2H), 3. 66 (s, 2H), 3. 71 (s, 3H), 7. 29 (d, J=8. 2 Hz, 2H), 7. 43 (dd, J=1. 5, 7. 9 Hz, 1H), 7. 52 (d, J=8. 2 Hz, 2H), 7. 57 (d, J=1. 5 Hz, 1H), 8. 00 (d, J=8. 2 Hz, 1H)。

【0161】

一般手順J:

4-[(8, 8-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-フェニル]-酢酸(化合物5、一般式8)

メタノール(2 mL)、テトラヒドロフラン(3. 5 mL)および水(1. 5 mL)の混合物中の、4-[(8, 8-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-フェニル]-酢酸メチルエステル(化合物4、0. 1 g、0. 28 mmol)の溶液を、水酸化リチウム一水化物(0. 11 g、2. 62 mmol)で処理し、得られた反応混合物を周囲温度で3時間攪拌した。揮発性物質を真空蒸留によって除去し、残渣を水および希塩酸で希釈し、酢酸エチル(x3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、標記化合物を薄黄色固形物として得た(0. 088 g、92%)。

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 1. 41 (s, 6H), 2. 02 (t, J=6. 7 Hz, 2H), 2. 74 (t, J=6. 8 Hz, 2H), 3. 68 (s, 2H), 7. 28 (d, J=8. 2 Hz, 2H), 7. 42 (dd, J=1. 5, 8. 2 Hz, 1H), 7. 52 (d, J=8. 2 Hz, 2H), 7. 56 (d, J=1. 5 Hz, 1H), 7. 99 (d, J=8. 2 Hz, 1H)。

【0162】

4-[(5-シクロプロピル-アミノ)-8, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-フェニル]-酢酸メチルエステル(化合物6、一般式4)

一般手順Gによって、4-[(8, 8-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-フェニル]-酢酸メチルエステル(化合物4、0. 2 g、0. 54 mmol)、ジクロロメタン(4 mL)、アセトニトリル(2 mL)、シクロプロピルアミン(1 mL、14. 45 mmol)、酢酸(1 mL)およびナトリウムシアノボロハイドライド(0. 16 g、2. 54 mmol)を使用し、次に、ヘキサン中30%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を薄黄色油状物として得た(0. 22 g、99%)。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.38–0.60 (m, 4H), 1.26 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.50–1.59 (m, 1H), 1.79–2.10 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.79 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H), 7.20–7.32 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H)。

【0163】

4-[(5-(シクロプロピル-メチル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-フェニル]-酢酸メチルエステル (化合物7、一般式4)

一般手順Hによって、4-[(5-シクロプロピル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-フェニル]-酢酸メチルエステル (化合物6、0.15 g、0.37 mmol)、アセトン (5 mL)、炭酸カリウム (1.1 g、7.95 mmol) および沃化メチル (1 mL、16 mmol) を使用し、下記のワークアップを行った。揮発性物質を真空蒸留によって除去し、残渣を水で希釈し、ジクロロメタン (x2) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、標記化合物を得た (0.148 g、97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.38–0.58 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.68–1.81 (m, 2H), 1.85–1.98 (m, 2H), 2.08–2.15 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.94 (t, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 7.44–7.51 (m, 4H)。

【0164】

4-[(5-(シクロプロピル-メチル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-フェニル]-酢酸 (化合物8、一般式4)

一般手順Jによって、4-[(5-(シクロプロピル-メチル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-フェニル]-酢酸メチルエステル (化合物7、0.148 g、0.357 mmol)、メタノール (2 mL)、テトラヒドロフラン (4 mL)、水 (1 mL) および水酸化リチウム-水化物 (0.25 g、5.95 mmol) を使用し、次に、ヘキサン中30～75%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230～400メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を白色固形物として得た (0.08 g、56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.52–0.54 (m, 2H), 0.68–0.70 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.63–1.80 (m, 2H), 1.95–2.17 (m, 2H), 2.19–2.24 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 4.18 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.24 (dd, $J=1.5, 8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 7.43 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 10.37 (br s, 1H)。

【0165】

2-フルオロ-4-[(8,8-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)安息香酸エチルエステル (化合物9、一般式8)

トリエチルアミン (2 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) 中の、4,4-ジメチル-6-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン (中間体11、0.3 g、0.9 mmol)、沃化銅 (I) (0.057 g、0.3 mmol) およびエチル2-フルオロ-4-エチニル-ベンゾエート (試薬D、0.44 g、2.27 mmol) の溶液を、アルゴンで5分間スパージし、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (0.135 g、0.192 mmol)

で処理し、室温で一晩攪拌し、次に、2時間還流した。次に、それを周囲温度に冷却し、ジエチルエーテルで希釈し、セライト層で濾過した。濾液を真空蒸発して、油状物を得、ヘキサン中10～15%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230～400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を黄色固形物として得た(0.22g、67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.38 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.39 (s, 6H), 2.01 (t, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H), 2.71 (t, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H), 4.34 (q, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 7.28 (dd, $J=0.9, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J=0.9, 8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (dd, $J=1.5, 8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=0.9\text{ Hz}$), 7.90 (t, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H)。

【0166】

2-フルオロ-4-(8,8-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-安息香酸(化合物10、一般式8)

エタノール(4mL)、メタノール(2mL)およびテトラヒドロフラン(2mL)中の、2-フルオロ-4-(8,8-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-安息香酸エチルエステル(化合物9、0.1g、0.274mmol)の溶液を、1Mの水酸化ナトリウム水溶液で処理し、70℃で1時間加熱した。揮発性物質を真空蒸留によって除去し、残渣を水および希塩酸で希釈し、酢酸エチル(x2)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、固形物を得、温かいアセトニトリル水溶液から再結晶して、標記化合物を得た(0.025g、27%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.43 (s, 6H), 2.05 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 2.76 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 7.26-7.47 (m, 3H), 7.60 (d, $J=1.1\text{ Hz}$, 1H), 7.99-8.05 (m, 2H)。

【0167】

4-[5-(シクロプロピル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル]-2-フルオロ-安息香酸エチルエステル(化合物11、一般式4)

一般手順Gによって、2-フルオロ-4-(8,8-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-安息香酸エチルエステル(化合物9、0.132g、0.3mmol)、ジクロロメタン(4mL)、アセトニトリル(2mL)、シクロプロピルアミン(1mL、14.45mmol)、酢酸(1mL)およびナトリウムシアノボロハイドライド(0.18g、2.86mmol)を使用し、次に、ヘキサン中16～20%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230～400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を薄黄色油状物として得た(0.1g、82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 0.36-0.54 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.40 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.54-1.61 (m, 2H), 1.82-2.05 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 3.79 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 4.39 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 7.26-7.50 (m, 4H), 7.87 (s, 1H), 7.92 (t, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H)。

【0168】

4-[5-(シクロプロピル-メチル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル]-2-フルオロ-安息香酸エチルエステル(化合物12、一般式4)

一般手順Hによって、4-[5-(シクロプロピル-メチル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル]-2-フルオロ

－安息香酸エチルエステル（化合物 11、0.1 g、0.246 mmol）、アセトン（4 mL）、炭酸カリウム（0.917 g、6.63 mmol）および沃化メチル（0.8 mL、11 mmol）を使用し、下記のワークアップを行った。揮発性物質を真空蒸留によって除去し、残渣を水で希釈し、ジクロロメタン（x2）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、油状物を得た。ヘキサン中 8～10%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル（230～400メッシュ）上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を薄黄色油状物として得た（0.102 g、98%）。

¹H-NMR（300 MHz, CDCl₃）： δ 0.39－0.62（m, 4H）, 1.29（s, 3H）, 1.34（s, 3H）, 1.42（t, J=6.9 Hz, 3H）, 1.65－1.82（m, 2H）, 1.85－2.02（m, 2H）, 2.02－2.10（m, 1H）, 2.15（s, 3H）, 3.97（t, J=7.7 Hz, 1H）, 4.42（q, J=7.0 Hz, 2H）, 7.28－7.36（m, 3H）, 7.59（s, 1H）, 7.55（d, J=7.9 Hz, 2H）, 7.92（t, J=7.5 Hz, 1H）。 10

【0169】

4－〔5－（シクロプロピル－メチル－アミノ）－8, 8－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－ナフタレン－2－イル－エチニル〕－2－フルオロ安息香酸（化合物 13、一般式 4）

一般手順 I によって、4－〔（5－シクロプロピル－メチル－アミノ）－8, 8－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－ナフタレン－2－イル－エチニル〕－2－フルオロ安息香酸エチルエステル（化合物 12、0.102 g、0.23 mmol）、エタノール（4 mL）および 1Mの水酸化ナトリウム水溶液（2 mL）を使用し、次に、ヘキサン中 30%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル（230～400メッシュ）上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を灰色がかった白色の固形物として得た（0.015 g、16%）。 20

¹H-NMR（300 MHz, CDCl₃）： δ 0.54－0.65（m, 4H）, 1.29（s, 3H）, 1.32（s, 3H）, 1.68－1.83（m, 2H）, 1.97－2.05（m, 2H）, 2.18－2.25（m, 1H）, 2.25（s, 3H）, 4.13（t, J=6.7 Hz, 1H）, 7.26－7.30（m, 2H）, 7.34（dd, J=1.5, 7.9 Hz, 1H）, 7.48（d, J=1.8 Hz, 1H）, 7.60（d, J=8.5 Hz, 1H）, 7.95（t, J=7.9 Hz, 1H）。 30

【0170】

〔2－フルオロ－4－（8, 8－ジメチル－5－オキソ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－ナフタレン－2－イル－エチニル）－フェニル〕－酢酸エチルエステル（化合物 14、一般式 8）

一般手順 F によって、6－エチニル－4, 4－ジメチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロナフタレン－1－オン（中間体 13、0.298 g、1.43 mmol）、2－フルオロ－4－ヨードフェニル酢酸エチルエステル（試薬 C、0.44 g、1.43 mmol）、トリエチルアミン（中間体 13、3 mL）、無水テトラヒドロフラン（7 mL）、沃化銅（I）（0.04 g、0.2 mmol）およびジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（0.15 g、0.213 mmol）を使用し、次に、ヘキサン中 14～16%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル（230～400メッシュ）上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を油状物として得た（0.43 g、77%）。 40

¹H-NMR（300 MHz, CDCl₃）： δ 1.26（t, J=7.2 Hz, 3H）, 1.41（s, 6H）, 2.04（t, J=6.7 Hz, 2H）, 2.74（t, J=6.7 Hz, 2H）, 3.68（s, 2H）, 4.18（q, J=7.1 Hz, 2H）, 7.23－7.57（m, 4H）, 7.59（d, J=1.5 Hz, 1H）, 7.99（d, J=7.9 Hz, 1H）。 50

【0171】

[2-フルオロ-4-(8,8-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-フェニル]-酢酸(化合物15、一般式8)

一般手順Jによって、[2-フルオロ-4-(8,8-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-フェニル]-酢酸メチルエステル(化合物14、0.18g、0.48mmol)、メタノール(4mL)、テトラヒドロフラン(8mL)、水(2mL)および水酸化リチウム一水化物(0.2g、4.76mmol)を使用し、次に、ヘキサン中50~100%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を濁った白色の固形物として得た(0.068g、41%)。 10

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.41(s, 6H), 2.03(t, J=6.7Hz, 2H), 2.74(t, J=6.8Hz, 2H), 3.73(s, 2H), 7.24-7.32(m, 3H), 7.42(dd, J=1.5, 7.9Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.99(d, J=7.9Hz, 1H), 9.40-10.00(br s, 1H)。

【0172】

[4-(5-(シクロプロピル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-2-フルオロ-フェニル]酢酸エチルエステル(化合物16、一般式4)

一般手順Gによって、[2-フルオロ-4-(8,8-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-フェニル]-酢酸エチルエステル(化合物14、0.258g、0.68mmol)、ジクロロメタン(4mL)、アセトニトリル(2mL)、シクロプロピルアミン(1mL、14.45mmol)、酢酸(1mL)およびナトリウムシアノボロハイドライド(0.266g、4.23mmol)を使用し、次に、ヘキサン中16~20~25%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を薄黄色油状物として得た(0.21g、73%)。 20

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.35-0.54(m, 4H), 1.25(t, J=7.1Hz, 3H), 1.26(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.53-1.64(m, 1H), 1.82-2.05(m, 3H), 2.21-2.28(m, 1H), 3.65(s, 2H), 3.78(t, J=5.0Hz, 1H), 4.17(q, J=7.1Hz, 2H), 7.19-7.41(m, 5H), 7.47(d, J=1.5Hz, 1H)。 30

【0173】

[4-(5-(シクロプロピル-メチル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-2-フルオロ-フェニル]-酢酸エチルエステル(化合物17、一般式8)

一般手順Hによって、[4-(5-(シクロプロピル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-2-フルオロ-フェニル]-酢酸エチルエステル(化合物16、0.21g、0.5mmol)、アセトン(5mL)、炭酸カリウム(1.13g、8.17mmol)および沃化メチル(0.5mL、8mmol)を使用し、下記のワークアップを行った。揮発性物質を真空蒸留によって除去し、残渣を水で希釈し、ジクロロメタン(x2)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、油状物を得た。ヘキサン中8%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た(0.15g、69%)。 40

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.39-0.53(m, 4H), 1.27(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.66-1.81(m, 2H), 1.89-2.05(m, 2H), 2.08-2.13(m, 1H), 2.13(s, 3H), 3.62(s, 2H), 3.94(t, J=8.0Hz, 1H), 4.16(q, J=7 50

. 1 H z, 2 H), 7. 2 0-7. 2 9 (m, 4 H), 7. 4 4 (d, J = 1. 5 H z, 1 H), 7. 5 1 (d, J = 8. 2 H z, 1 H)。

【0174】

[4-(5-(シクロプロピル-メチル-アミノ)-8, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-2-フルオロ-フェニル]-酢酸
(化合物18、一般式4)

一般手順Jによって、[4-(5-(シクロプロピル-メチル-アミノ)-8, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-2-フルオロ-フェニル]-酢酸エチルエステル(化合物17、0. 025 g、0. 059 mmol)、メタノール(1 mL)、テトラヒドロフラン(1 mL)、水(0. 5 mL)および水酸化リチウム-水化物(0. 060 g、1. 43 mmol)を使用して、標記化合物を白色固形物として得た(0. 023 g、95%)。

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 0. 52-0. 54 (m, 2 H), 0. 68-0. 70 (m, 2 H), 1. 27 (s, 3 H), 1. 29 (s, 3 H), 1. 63-1. 80 (m, 2 H), 1. 95-2. 17 (m, 2 H), 2. 19-2. 24 (m, 1 H), 2. 24 (s, 3 H), 3. 60 (s, 2 H), 4. 18 (t, J = 7. 7 H z, 1 H), 7. 19-7. 28 (m, 4 H), 7. 45 (d, J = 1. 5 H z, 1 H), 7. 49 (d, J = 8. 2 H z, 1 H), 8. 80-9. 20 (br s, 1 H)。

【0175】

一般手順K:

8, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-1-オン-2-カルボン酸4-(tert-ブトキシカルボニルメチル)フェニルエステル(化合物19、一般式8)

ジメチルスルホキシド(1 mL)、1, 2-ジクロロエタン(1. 5 mL)およびトリエチルアミン(1 mL)の混合物中の、4, 4-ジメチル-6-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オン(中間体11、0. 14 g、0. 434 mmol)、t-ブチル4-ヒドロキシフェニルアセテート(試薬E、0. 14 g、0. 673 mmol)、酢酸パラジウム(0. 054 g、0. 24 mmol)および1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(0. 082 g、0. 2 mmol)の溶液を、一酸化炭素雰囲気下に70℃で一晩加熱した。揮発性物質を真空蒸留によって除去し、残渣を水で希釈し、ジエチルエーテル(x3)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、油状物を得、ヘキサン中15%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た(0. 11 g、53%)。

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 1. 44 (s, 3 H), 1. 44 (s, 9 H), 1. 46 (s, 3 H), 2. 07 (t, J = 6. 9 H z, 2 H), 2. 76 (t, J = 6. 8 H z, 2 H), 3. 55 (s, 2 H), 7. 17 (d, J = 8. 5 H z, 2 H), 7. 35 (d, J = 8. 5 H z, 2 H), 8. 05-8. 13 (m, 2 H), 8. 25 (d, J = 1. 5 H z, 1 H)。

【0176】

8, 8-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-カルボン酸4-(カルボキシメチル)フェニルエステル(化合物20、一般式8)

ジクロロメタン(2 mL)中の8, 8-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-カルボン酸4-(tert-ブトキシカルボニルメチル)フェニルエステル(化合物19、0. 11 g、0. 229 mmol)の溶液を、トリフルオロ酢酸(0. 85 mL)で処理し、周囲温度で2. 5時間攪拌した。揮発性物質を真空蒸留によって除去し、残渣を水で希釈し、酢酸エチル(x3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、固形物を得、酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマト

グラフィーにかけて、標記化合物を得た (0.024 g、25%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.46 (s, 6H), 2.08 (t, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H), 2.80 (t, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H), 3.70 (s, 2H), 7.20 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 8.08 (dd, $J=1.4, 8.2\text{ Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H)。

【0177】

5-メトキシ-3, 3-ジメチル-インダン (中間体15)

一般手順Aによって、四塩化チタン (5.5 mL、50 mmol)、無水ジクロロメタン (80 mL)、トルエン中のジメチル亜鉛の2 M溶液 (50 mL)、およびジクロロメタン (10 mL) 中の6-メトキシ-インダン-1-オン (4.05 g、25 mmol) の溶液を使用して、標記化合物を油状物として得た (3.13 g、71%)。 10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.37 (s, 6H), 2.04 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 2.94 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.82 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J=2.1, 7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H)。

【0178】

5-メトキシ-3, 3-ジメチル-インダン-1-オン (中間体16)

一般手順Bによって、氷酢酸20 mL中の5-メトキシ-3, 3-ジメチル-インダン (中間体15、3.13 g、17.78 mmol)、および酢酸20 mLおよび水20 mL中の三酸化クロム (3.91 g、39.1 mmol) の溶液を使用して、標記化合物を粘性黄色油状物として得た (3.3 g、97%)。 20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.37 (s, 6H), 2.54 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.86-6.87 (m, 2H), 7.60 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H)。

【0179】

6-メトキシ-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-1-オン (中間体17)

ベンゼン (50 mL) 中の5-メトキシ-3, 3-ジメチル-インダン-1-オン (中間体16、3.3 g、17.4 mmol) の溶液を、濃硫酸 (10 mL) で処理し、60 °C に加熱した。アジ化ナトリウム (1.95 g、30 mmol) を少しずつ添加し、添加を終了した後に、反応混合物をさらに4時間加熱した。次に、冷却し、水で希釈し、クロロホルム (x3) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、標記化合物を褐色固形物として得た (3.5 g、定量的重量)。 30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.31 (s, 6H), 3.28 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.78 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 1H), 6.82 (dd, $J=2.6\text{ Hz}, 8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.02 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H)。

【0180】

6-メトキシ-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン (中間体18) 40

無水テトラヒドロフラン100 mL中の6-メトキシ-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-1-オン (中間体17、3.5 g、17 mmol) の溶液を、水素化アルミニウムリチウム (1.3 g、34.25 mmol) で少しずつ処理し、得られた懸濁液をアルゴン下に3時間還流した。次に、反応混合物を氷浴で冷却し、硫酸ナトリウム飽和水溶液で慎重に反応を停止し、得られたスラリーを濾過し、フィルターケーキを酢酸エチルで十分に洗浄した。濾液および洗液を真空蒸発して、褐色油状物を得、クロロホルムに溶解し、溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、標記化合物を得た (3.2 g、~100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.27 (s, 6H), 2.22 (s 50

, 1 H), 2.84 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.95 (s, 2 H), 6.68 (dd, J = 2.4 Hz, 8.3 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 1 H)。

【0181】

6-メトキシ-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボアルデヒド (中間体19)

無水ジクロロメタン (40 mL) 中の 6-メトキシ-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (中間体18、3.2 g、16.7 mmol) の溶液を、蟻酸 (1 mL、26.5 mmol)、次に 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (3.9 g、20.34 mmol) で処理し、得られた溶液を周囲温度で一晩攪拌した。次に、クロロホルムで希釈し、水 (x1) およびブライン (x1) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、標記化合物を薄褐色粘性油状物 (3.26 g、90%) として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.28 (s, 6 H), 3.32 (s, 0.7 H), 3.54 (s, 0.3 H), 3.79 (s, 3 H), 4.54 (s, 0.3 H), 4.66 (s, 0.7 H), 6.71 (dd, J = 2.6 Hz, 8.2 Hz, 1 H), 6.85-6.97 (m, 1 H), 7.02-7.27 (m, 1 H), 8.15 (s, 0.7 H), 8.34 (s, 0.3 H), 8.40-8.80 (br s, 1 H)。

【0182】

6-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボアルデヒド (中間体20)

無水ジクロロメタン (15 mL) 中の、6-メトキシ-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボアルデヒド (中間体19、3.26 g、15 mmol) の攪拌し冷却した (-78°C) 溶液を、ジクロロメタン中の 1 M の三臭化硼素溶液 (50 mL) で処理し、周囲温度で 3 時間攪拌した。次に、再び 78°C に冷却し、炭酸ナトリウム飽和水溶液で注意深く反応を停止し、水で希釈し、水性相を酢酸エチル (x2) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、標記化合物を固体泡状物として得た (3 g、99%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (s, 6 H), 3.31 (s, 0.7 H), 3.54 (s, 0.3 H), 4.51 (s, 0.3 H), 4.64 (s, 0.7 H), 6.70-6.75 (m, 1 H), 6.84-6.90 (m, 2 H), 7.50-7.80 (br s, 1 H), 8.12 (s, 0.7 H), 8.32 (s, 0.3 H)。

【0183】

2-シクロプロピル-6-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (中間体21)

無水テトラヒドロフラン (40 mL) 中の、6-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボアルデヒド (中間体20、2.3 g、11.21 mmol) の攪拌し冷却した (0°C) 溶液を、アルゴン下に、チタンテトライソプロポキシド (8.28 mL、28 mmol)、次に、ジエチルエーテル中のエチルマグネシウムブロミドの 3 M 溶液 (18.7 mL) で処理し、次に、反応混合物を 55°C で一晩加熱した。次に、氷浴で冷却し、塩化アンモニウム飽和水溶液で反応を停止し、ジエチルエーテル (x2) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、黄色油状固形物を得た。ヘキサン中 10~20% の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400 メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を薄黄色固形物として得た (1.55 g、63%)。

¹H-NMR (300 MHz, CD₃COCD₃): δ 0.016-0.16 (m, 4 H), 0.847 (s, 6 H), 1.37 (m, 1 H), 2.20 (s, 2 H), 3.25 (s, 2 H), 6.22 (dd, J = 2.4, 8.2 Hz, 1 H), 6.41 (d, J

= 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H)。

【0184】

2-シクロプロピル-4,4-ジメチル-6-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (中間体22)

一般手順Cによって、無水ジクロロメタン (30 mL) 中の2-シクロプロピル-6-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (中間体21、1.5 g、6.9 mmol)、トリエチルアミン (1.5 mL、10.39 mmol) および [N, N'-ビス (トリフルオロメチルスルホニル) アミノ]-5-クロロピリジン (2.75 g、7 mmol) を使用し、次に、ヘキサン中8%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を油状物として得た (2.23 g、92%)。 10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.42-0.54 (m, 4H), 1.25 (s, 6H), 1.76 (m, 1H), 2.62 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 6.98 (dd, J = 2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H)。

【0185】

エチル2-シクロプロピル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキシレート (中間体23)

一般手順Kによって、2-シクロプロピル-4,4-ジメチル-6-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (中間体22、1.6 g、4.6 mmol)、酢酸パラジウム (0.127 g、0.56 mmol)、1,3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (0.160 g、0.39 mmol)、ジメチルスルホキシド (2 mL)、1,2-ジクロロエタン (5 mL)、トリエチルアミン (2 mL)、エタノール (5 mL) および一酸化炭素雰囲気を使用し、次に、ヘキサン中10%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を油状物として得た (1 g、79%)。 20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.44-0.54 (m, 4H), 1.27 (s, 6H), 1.38 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.73 (m, 1H), 2.62 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H)。 30

【0186】

2-シクロプロピル-6-ヒドロキシメチル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (中間体24)

無水ジクロロメタン (20 mL) 中のエチル2-シクロプロピル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキシレート (中間体23、1 g、3.66 mmol) の攪拌し冷却した (-78°C) 溶液を、アルゴン下に、ジクロロメタン中のジ-イソブチルアルミニウムハイドライドの1M溶液 (10 mL) で処理し、反応混合物を1時間で-20°Cに温めた。次に、塩化アンモニウム飽和水溶液で反応を停止し、ジクロロメタンで希釈し、セライト層で濾過した。相を分離し、水性相をジクロロメタン (x1) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、標記化合物を粘性油状物として得た (0.74 g、87%)。 40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.45-0.53 (m, 4H), 1.25 (s, 6H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.61 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 4.61 (d, J = 5 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 1.5, 7.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H)。

【0187】

2-シクロプロピル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 50

6-カルボアルデヒド（中間体25）

ジクロロメタン（10 mL）およびアセトニトリル（2.5 mL）中の、2-シクロプロピル-6-ヒドロキシメチル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン（中間体24、0.74 g、3.2 mmol）の溶液を、4 Å分子篩粉末（1.06 g）、テトラ-n-プロピルアンモニウムペルルテネート（0.050 g、0.14 mmol）およびN-メチルモルホリンN-オキシド（1.1 g、9.8 mmol）で順に処理した。周囲温度で0.5時間攪拌した後、ヘキサン5 mLで希釈し、ヘキサン中10%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル（230~400メッシュ）上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を油状物として得た（0.27 g、37%）。

¹H-NMR（300 MHz, CDCl₃）： δ 0.44-0.56（m, 4H）, 1.30（s, 6H）, 1.79（m, 1H）, 2.66（s, 2H）, 3.82（s, 2H）, 7.17（d, J=7.9 Hz, 1H）, 7.60（dd, J=1.6, 7.9 Hz, 1H）, 7.82（d, J=1.8 Hz, 1H）, 9.95（s, 1H）。

【0188】6-（2,2-ジブロモビニル）-2-シクロプロピル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン（中間体26）

無水ジクロロメタン中のトリフェニルホスフィン（0.53 g、2 mmol）の攪拌し冷却した（氷浴）溶液を、アルゴン下に、四臭化炭素（0.35 g、1 mmol）で処理した。0.5時間後、ジクロロメタン（2 mL）中の2-シクロプロピル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキシアレヒド（中間体25、0.13 g、0.57 mmol）の溶液を、カニューレで反応混合物に添加した。0℃~10℃で1.5時間後、反応混合物を、ヘキサン中3~5%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル（230~400メッシュ）上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を粘性薄黄色油状物として得た（0.18 g、82%）。

¹H-NMR（300 MHz, CDCl₃）： δ 0.49-0.57（m, 4H）, 1.31（s, 6H）, 1.80（m, 1H）, 2.67（s, 2H）, 3.77（s, 2H）, 7.04（d, J=7.9 Hz, 1H）, 7.29（dd, J=1.7, 7.9 Hz, 1H）, 7.49（s, 1H）, 7.50（d, J=1.7 Hz, 1H）。

【0189】2-シクロプロピル-6-エチニル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン（中間体27）

テトラヒドロフラン（2 mL）中の6-（2,2-ジブロモビニル）-2-シクロプロピル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキシアレヒド（中間体26、0.18 g、0.47 mmol）の攪拌し冷却した（-78℃）溶液を、アルゴン下に、n-ブチルリチウムの1.6 M溶液（0.6 mL、0.96 mmol）で処理した。反応混合物を1.5時間で-20℃に温め、塩化アンモニウム飽和水溶液で反応を停止し、ジエチルエーテル（x2）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、標記化合物を油状物として得た（0.1 g、94%）。

¹H-NMR（300 MHz, CDCl₃）： δ 0.47-0.55（m, 4H）, 1.28（s, 6H）, 1.77（m, 1H）, 2.63（s, 2H）, 3.05（s, 1H）, 3.67（s, 2H）, 6.98（d, J=7.6 Hz, 1H）, 7.26（dd, J=1.5, 7.9 Hz, 1H）, 7.46（d, J=1.5 Hz, 1H）。

【0190】[4-（2-シクロプロピル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル-エチニル）-2-フルオロフェニル]-酢酸エチルエステル（化合物21、一般式3）

一般手順Fによって、2-シクロプロピル-6-エチニル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン（中間体27、0.13 g、0.571 mmol）

10

20

30

40

50

、2-フルオロ-4-ヨードフェニル酢酸エチルエステル（試薬C、0.16g、0.52mmol）、トリエチルアミン（0.8mL）、無水テトラヒドロフラン（2mL）、沃化銅（I）（0.051g、0.27mmol）およびジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（0.1g、0.14mmol）を使用し、次に、ヘキサン中10%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル（230～400メッシュ）上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物（0.1g）を油状物として得た。該油状物を、ヘキサン中10%の酢酸エチルを移動相として使用するpartisil-10シリカカラムでの分取順相HPLCによってさらに精製した（0.055g、24%）。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz, CDCl_3 ）： δ 0.42–0.51（m, 4H）, 1.26（t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H）, 1.27（s, 6H）, 1.75（m, 1H）, 2.61（s, 2H）, 3.66（s, 2H）, 3.74（s, 2H）, 4.18（q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H）, 6.97（d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H）, 7.20–7.29（m, 4H）, 7.45（d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H）。

【0191】

[4-(2-シクロプロピル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル-エチニル)-2-フルオロフェニル]-酢酸（化合物22、一般式3）

一般手順Jによって、[4-(2-シクロプロピル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル-エチニル)-2-フルオロフェニル]-酢酸エチルエステル（化合物21、0.055g、0.135mmol）、メタノール（2mL）、テトラヒドロフラン（4mL）、水（1mL）および水酸化リチウム一水化物（0.117g、2.97mmol）を使用して、標記化合物を薄黄色固体泡状物として得た（0.040g、78%）。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz, CDCl_3 ）： δ 0.52–0.65（m, 4H）, 1.27（s, 6H）, 1.84（m, 1H）, 2.71（s, 2H）, 3.61（s, 2H）, 3.85（s, 2H）, 6.98（d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H）, 7.06（t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H）, 7.17–7.25（m, 3H）, 7.43（d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H）, 8.60–9.00（br s, 1H）。

【0192】

[4-(2-シクロプロピル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル-エチニル)-フェニル]-酢酸メチルエステル（化合物23、一般式3）

一般手順Fによって、2-シクロプロピル-4,4-ジメチル-6-エチニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン（中間体27、0.13g、0.571mmol）、4-ヨードフェニル酢酸メチルエステル（試薬B、0.16g、0.58mmol）、トリエチルアミン（0.5mL）、無水テトラヒドロフラン（2mL）、沃化銅（I）（0.04g、0.21mmol）およびジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（0.12g、0.17mmol）を使用し、次に、ヘキサン中10%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル（230～400メッシュ）上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物（0.05g）を油状物として得た。該油状物を、ヘキサン中10%の酢酸エチルを移動相として使用するpartisil-10シリカカラム上での分取順相HPLCによってさらに精製した（0.01g、6%）。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz, CDCl_3 ）： δ 0.42–0.58（m, 4H）, 1.29（m, 6H）, 1.79（m, 1H）, 2.64（s, 2H）, 3.67（s, 3H）, 3.72（s, 2H）, 3.77（s, 2H）, 7.09（d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H）, 7.28（dd, $J=1.5, 7.9\text{Hz}$, 1H）, 7.36（d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H）, 7.50（d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H）, 7.51（d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H）。

【0193】

[4-(2-シクロプロピル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル-エチニル)-フェニル]-酢酸(化合物24、一般式3)

一般手順Jによって、[4-(2-シクロプロピル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル-エチニル)-フェニル]-酢酸メチルエステル(化合物23、0.01g、0.027mmol)、メタノール(1mL)、テトラヒドロフラン(1mL)、水(5mL)および水酸化リチウム一水化物(0.042g、1mmol)を使用して、標記化合物を薄黄色固体泡状物として得た(0.0065g、68%)。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.35-0.52(m, 4H), 1.24(s, 6H), 1.74(m, 1H), 2.59(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.71(s, 2H), 7.03(d, J=8.2Hz, 1H), 7.22(dd, J=1.4, 7.9Hz, 1H), 7.33(d, J=8.2Hz, 2H), 7.46(d, J=8.2Hz, 2H), 7.47(s, 1H)。

【0194】

1-(イソプロピル-メチル-アミノ)-6-トリメチルシラニルエチニル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(中間体28)

一般手順Gによって、4,4-ジメチル-6-トリメチルシラニルエチニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-オン(中間体12、0.2g、0.78mmol)の溶液、ジクロロメタン(4mL)、アセトニトリル(2mL)、酢酸(1mL)、イソプロピルアミン(1mL、11.74mmol)およびナトリウムシアノボロハイドライド(0.19g、3.02mmol)の溶液を使用し、15日間の反応およびワークアップ後に、中間体(0.14g、60%、0.47mmol)を得、これを一般手順Hによってアセトン(2mL)、炭酸カリウム(0.6g、4.34mmol)および沃化メチル(0.5mL、8mmol)と一緒に使用した。ワークアップ後の粗生成物を、ヘキササン中15%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を薄黄色油状物として得た(0.14g、95%)。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.001(s, 9H), 0.85(d, J=6.4Hz, 6H), 0.98(s, 3H), 1.03(s, 3H), 1.32-1.60(m, 4H), 1.81(s, 3H), 2.64(七重線, J=6.4Hz, 1H), 3.65(dd, J=6.1, 9.4Hz, 1H), 6.97(dd, J=1.7, 7.9Hz, 1H), 7.13(d, J=1.7Hz, 1H), 7.82(d, J=7.9Hz, 1H)。

【0195】

6-エチニル-1-(イソプロピル-メチル-アミノ)-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(中間体29)

一般手順Eによって、1-(メチル-イソプロピルアミノ)-4,4-ジメチル-6-トリメチルシラニルエチニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(中間体28、0.14g、0.45mmol)、メタノール(5mL)、炭酸カリウム(0.61g、4.41mmol)および酢酸エチルを使用して、標記化合物を油状物として得た(0.092g、80%)。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.11(d, J=6.4Hz, 6H), 1.23(s, 3H), 1.28(s, 3H), 1.51-1.87(m, 4H), 2.09(s, 3H), 2.90(七重線, J=6.4Hz, 1H), 3.00(s, 1H), 3.91(dd, J=5.8, 10.0Hz, 1H), 7.25(dd, J=1.7, 8.2Hz, 1H), 7.41(d, J=1.7Hz, 1H), 7.70(d, J=8.2Hz, 1H)。

【0196】

4-[5-(イソプロピル-メチル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル-エチニル]-安息香酸エチルエステル(化合物

10

20

30

40

50

25、一般式4)

一般手順Fによって、6-エチニル-1-(イソプロピル-メチル-アミノ)-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン(中間体29、0.092g、0.36mmol)、エチル4-ヨードベンゾエート(試薬A、0.12g、0.48mmol)、トリエチルアミン(1mL)、テトラヒドロフラン(2mL)、沃化銅(I)(0.028g、0.14mmol)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.075g、0.11mmol)を使用し、次に、ヘキサン中10~15%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た(0.04g、27%)。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 1.12 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 6H), 1.27 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.40 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.62-1.89 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.92 (七重線, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 3.94 (dd, $J=6.1, 9.7\text{ Hz}$, 1H), 4.38 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 7.31 (dd, $J=1.4, 8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 7.75 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H)。

【0197】

4-[5-(イソプロピル-メチル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル]-安息香酸(化合物26、一般式4)

20

一般手順Iによって、4-[5-(イソプロピル-メチル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル]-安息香酸エチルエステル(化合物25、0.04g、0.01mmol)、エタノール(2mL)、テトラヒドロフラン(1mL)および水酸化ナトリウムの1M水溶液(1mL)を使用し、次に、ジエチルエーテル/ヘキサンから再結晶して、標記化合物を灰色がかった白色の固形物として得た(0.010g、27%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 1.30 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 6H), 1.31 (s, 9H), 1.67-1.98 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 3.19 (七重線, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 4.36 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J=1.4, 8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=1.4\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 7.81 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H)。

30

【0198】

[4-(2,2,4,4-テトラメチル-クロマン-6-イル-エチニル)フェニル]酢酸メチルエステル(化合物27、一般式8)

一般手順Fによって、6-エチニル-2,2,4,4-テトラメチルクロマン(本発明の開示の一部を構成する米国特許第5045551号および第5616597号に合成が開示されている)(0.060g、0.28mmol)、メチル4-ヨードフェニルアセテート(試薬B、0.078g、0.28mmol)、トリエチルアミン(4mL)、テトラヒドロフラン(4mL)、沃化銅(I)(0.030g、0.16mmol)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.11g、0.16mmol)を使用し、次に、ヘキサン中5~10%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た(0.047g、46%)。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.48-7.45 (m, 3H), 7.25-7.23 (m, 3H), 6.75 (d, 1H, $J=8.2\text{ Hz}$), 3.70 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 1.84 (s, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.35 (s, 6H)。

【0199】

50

一般手順 L :

[4-(2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)フェニル]酢酸(化合物28、一般式8)

メタノール5 mL中の[4-(2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)フェニル]酢酸メチルエステル(化合物27、0.047 g、0.13 mmol)の溶液を、1 Mの水酸化ナトリウム溶液(2 mL)で処理し、55℃で2時間加熱した。揮発性物質を真空蒸留によって除去し、残渣を10%の塩酸で酸性化し、酢酸エチル(x2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(x1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し真空蒸発して、残渣を得、アセトニトリル中10%の水を移動相として使用する分取逆相HPLCによって精製して、標記化合物を得た(0.034 g、82%) 10

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 7.49-7.45(m, 3H), 7.26-7.22(m, 3H), 6.75(d, 1H, J=8.2 Hz), 3.65(s, 2H), 1.84(s, 2H), 1.36(s, 6H), 1.35(s, 6H)。

【0200】

2-フルオロ-4-(2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)-安息香酸メチルエステル(化合物29、一般式8)

一般手順Fによって、6-エチニル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン(0.11 g、0.51 mmol)、メチル2-フルオロ-4-ヨードベンゾエート(試薬G、0.14 g、0.51 mmol)、トリエチルアミン(5 mL)、テトラヒドロフラン(10 mL)、沃化銅(I)(0.030 g、0.16 mmol)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.110 g、0.16 mmol)を使用し、次に、ヘキサン中5~10%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た(0.14 g、79%)。 20

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 7.82(t, 1H, J=7.9 Hz), 7.39(d, 1H, J=1.8 Hz), 7.25-7.16(m, 3H), 6.69(d, 1H, J=8.2 Hz), 3.85(s, 3H), 1.77(s, 2H), 1.29(s, 6H), 1.28(s, 6H)。

【0201】

2-フルオロ-4-(2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)-安息香酸(化合物30、一般式8)

一般手順Lによって、2-フルオロ-4-(2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)-安息香酸メチルエステル(化合物29、0.14 g、0.4 mmol)、メタノール5 mLおよび1 Mの水酸化ナトリウム溶液(2 mL)を使用し、次に、酢酸エチルから再結晶して、標記化合物を得た(0.083 g、58%)。

¹H-NMR(300 MHz, CD₃COCD₃): δ 8.00(t, 1H, J=7.8 Hz), 7.63(d, 1H, J=2.1 Hz), 7.45(dd, 1H, J=1.5, 7.9 Hz), 7.38(dd, 1H, J=1.5, 11.4 Hz), 7.32(dd, 1H, J=2.1, 8.2 Hz), 6.81(d, 1H, J=8.5 Hz), 1.92(s, 2H), 1.41(s, 6H), 1.38(s, 6H)。 40

【0202】

[2-フルオロ-4-(2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)フェニル]酢酸エチルエステル(化合物31、一般式8)

一般手順Fによって、6-エチニル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン(0.204 g、0.95 mmol)、エチル2-フルオロ-4-ヨードフェニルアセテート(試薬C、0.263 g、0.86 mmol)、トリエチルアミン、テトラヒドロフラン、沃化銅(I)(0.025 g、0.13 mmol)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.075 g、0.11 mmol)を使用し、次に、ヘキサン中5~10%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ) 50

ュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た (0.21 g、62%)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.25–7.21 (m, 4H), 6.69 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 4.16 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.65 (s, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.35 (s, 6H), 1.24 (t, 3H, J = 7.2 Hz)。

【0203】

[2-フルオロ-4-(2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)フェニル]酢酸 (化合物32、一般式8)

一般手順Lによって、[2-フルオロ-4-(2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)フェニル]酢酸エチルエステル (化合物31、0.21 g、0.58 mmol)、メタノール5 mLおよび1 Mの水酸化ナトリウム溶液 (2 mL) を使用し、次に、ヘキサン中50%の酢酸エチルを使用するシリカゲル (230~400メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を固形物として得た (0.184 g、93%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 11.40 (br s, 1H), 7.48 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.46–7.16 (m, 4H), 6.76 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 3.69 (s, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.34 (s, 12H)。

【0204】

3-メチルブター-2-エン酸4-ブロモフェニルエステル

無水テトラヒドロフラン (200 mL) 中の水素化ナトリウム (2.4 g、100 mmol) の攪拌し冷却した (氷浴) 懸濁液に、4-ブロモフェノール (17.3 g、100 mmol)、次に3, 3-ジメチルアクリロイルクロリド (11.14 mL、100 mmol) を添加した。周囲温度で4時間後、反応混合物をブラインに注ぎ、ジエチルエーテル (x2) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、油状物を得、ヘキサン中2%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た (15 g、59%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.00 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 5.89 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

【0205】

6-ブロモ-4, 4-ジメチルクロマン-2-オン

無水ジクロロメタン (200 mL) 中の3-メチルブター-2-エン酸4-ブロモフェニルエステル (7 g、27.6 mmol) の溶液を、冷却し (氷浴)、塩化アルミニウム (6.6 g、49.6 mmol) で処理し、反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で鎮め、ジエチルエーテル (x2) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (x1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、油状物を得、ヘキサン中2.5%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た (4.2 g、57%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.36 (s, 6H), 2.62 (s, 2H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H)。

【0206】

4-ブロモ-2-(3-ヒドロキシ-1, 1, 3-トリメチルブチル)-フェノール

無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中の6-ブロモ-4, 4-ジメチルクロマン-2-オン (1 g、3.92 mmol) の溶液を、臭化エチルマグネシウムの3 M溶液 (2.6 mL) で処理し、周囲温度で2時間攪拌した。反応混合物を冷たい希塩酸に注ぎ、酢酸

エチル (x 2) で抽出した。合わした有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、残渣を得、ヘキサン中 10% の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400 メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を薄黄色固形物として得た (1.1 g、100%)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.14 (s, 6H), 1.44 (s, 6H), 2.20 (s, 2H), 6.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.4 Hz, 1H)。

【0207】

6-ブロモ-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン

ベンゼン (20 mL) 中の、4-ブロモ-2-(3-ヒドロキシ-1, 1, 3-トリメチルブチル)-フェノール (1.1 g、3.92 mmol) および p-トルエンスルホン酸 (0.744 g、3.92 mmol) の溶液を、一晚還流した。反応混合物を周囲温度に冷却し、シリカゲルで濾過し、ヘキサン中 10% の酢酸エチルで洗浄した。濾液および洗液を真空蒸発して、油状物を得、ヘキサン中 5% の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400 メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を薄黄色油状物として得た (0.84 g、80%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.34 (s, 6H), 1.35 (s, 6H), 1.82 (s, 2H), 6.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=2.7, 8.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.6 Hz, 1H)。

ここに開示したこの化合物の合成は、米国特許第 5045551 号に開示されている 6-ブロモ-2, 2, 4, 4-テトラメチルチオクロマンの合成に非常に類似している。

【0208】

2, 2, 4, 4-テトラメチル-6-(2-トリメチルシリル)エチニルクロマン

一般手順 D によって、6-ブロモ-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン (0.5 g、1.87 mmol)、トリエチルアミン (5 mL)、無水テトラヒドロフラン (15 mL)、沃化銅 (I) (0.107 g、0.156 mmol)、トリメチルシリルアセチレン (1.84 g、18.7 mmol) およびジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (0.39 g、0.56 mmol) を使用して、標記化合物を褐色油状物として得た (0.61 g、100%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.23 (dd, 1H, J=7.9, 2.1 Hz), 6.73 (d, 1H, J=8.2 Hz), 1.83 (s, 2H), 1.36 (s, 12H), 0.28 (s, 9H)。

【0209】

6-エチニル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン

一般手順 E によって、2, 2, 4, 4-テトラメチル-6-(2-トリメチルシリル)エチニルクロマン (0.61 g、1.87 mmol)、炭酸カリウム (1.9 g、13.74 mmol) およびメタノールを使用して、標記化合物を得た (0.4 g、90%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.24 (dd, 1H, J=7.9, 2.1 Hz), 6.76 (d, 1H, J=8.2 Hz), 3.01 (s, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.36 (s, 6H)。

この化合物の代替合成法は、米国特許第 5045551 号および第 5616597 号に記載されている。

【0210】

一般手順 M:

6-ブロモ-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-8-カルボアルデヒド (中間体 30)

無水ジクロロメタン (5 mL) 中の 6-ブロモ-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン (0.5 g、1.865 mmol) の攪拌し冷却した (氷浴) 溶液を、ジクロロメタン中の四塩化チタン 1 M 溶液 (1.86 mL、1.86 mmol)、次に α, α-ジクロロメ

チルエーテル (0.214 g、1.865 mmol) で処理した。反応混合物を4時間にわたって周囲温度に温めた。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、ブライン (x1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、残渣を得、ヘキサン中5%の酢酸エチルを使用するシリカゲル (230~400メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を黄色固形物として得た (0.52 g、94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 10.38 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 7.57 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 1.88 (s, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.36 (s, 6H)。

【0211】

一般手順N:

6-ブロモ-8-ビニル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン (中間体31)

メチリデントリフェニルホスホランの溶液 (メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (7 g、20 mmol) およびヘキサン中のn-ブチルリチウム1.6 M溶液 (11.8 mL、19 mmol) から調製) を、6-ブロモ-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-8-カルボアルデヒド (中間体30、0.52 g、1.75 mmol) に添加した。1時間後、反応混合物をヘキサンで希釈し、ブライン (x1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、透明油状物を得、ヘキサン中2%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を透明油状物として得た (0.37 g、72%)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.46 (d, 1H, $J=2.5$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J=2.5$ Hz), 7.03 (dd, 1H, $J=11.3, 17.9$ Hz), 5.75 (dd, 1H, $J=1.4, 17.9$ Hz), 5.30 (dd, 1H, $J=1.4, 11.3$ Hz), 1.85 (s, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.37 (s, 6H)。

【0212】

一般手順O:

6-ブロモ-8-シクロプロピル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン (中間体32)

ジエチルエーテル中の6-ブロモ-8-ビニル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン (中間体31、0.37 g、1.26 mmol) の攪拌し冷却した (-30°C) 溶液を、ジエチルエーテル中のジアゾメタンの溶液および触媒量の酢酸パラジウム (II) (~30 mg) で処理した。反応混合物を周囲温度に温め、ヘキサン中2%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を透明薄黄色油状物として得た (0.376 g、97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.17 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 6.73 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.83 (s, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.33 (s, 6H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.64-0.59 (m, 2H)。

【0213】

8-シクロプロピル-6-トリメチルシラニルエチニル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン (中間体33)

一般手順Dによって、6-ブロモ-8-シクロプロピル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン (中間体32、0.376 g、1.22 mmol)、(トリメチルシリル) アセチレン (4 mL、28 mmol)、トリエチルアミン (3 mL)、無水テトラヒドロフラン (5 mL)、沃化銅 (I) (0.025 g、0.13 mmol) およびジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (0.075 g、0.11 mmol) を使用して、標記化合物を油状物として得た (0.173 g、43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.36 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 6.90 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 2.31–2.22 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.46 (s, 6H), 1.05–0.88 (m, 2H), 0.78–0.72 (m, 2H), 0.37 (s, 9H).

【0214】

8-シクロプロピル-6-エチニル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン (中間体 34)

一般手順 E によって、8-シクロプロピル-6-トリメチルシラニルエチニル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン (中間体 33、0.17 g、0.68 mmol)、メタノールおよび炭酸カリウム (0.2 g、1.47 mmol) を使用して、標記化合物を油状物として得た (0.064 g、47%)。 10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.38 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 6.92 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 3.08 (s, 1H), 2.32–2.23 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.46 (s, 6H), 1.05–0.99 (m, 2H), 0.77–0.72 (m, 2H).

【0215】

4-(8-シクロプロピル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)-安息香酸エチルエステル (化合物 33、一般式 8)

一般手順 F によって、8-シクロプロピル-6-エチニル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン (中間体 34、0.1 g、0.38 mmol)、エチル 4-ヨードベンゾエート (試薬 A、0.1 g、0.34 mmol)、トリエチルアミン (5 mL)、テトラヒドロフラン (10 mL)、沃化銅 (I) (0.025 g、0.13 mmol) およびジクロロピス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (0.075 g、0.11 mmol) を使用し、次に、ヘキサン中 5~10% の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400 メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た (0.135 g、89%)。 20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.00 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.30 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 6.84 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 4.38 (q, 2H, $J = 6.9$ Hz), 2.22–2.12 (m, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.40 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.38 (s, 6H), 1.36 (s, 6H), 0.92–0.88 (m, 2H), 0.67–0.62 (m, 2H)。 30

【0216】

4-(8-シクロプロピル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)-安息香酸 (化合物 34、一般式 8)

一般手順 L によって、4-(8-シクロプロピル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)-安息香酸エチルエステル (化合物 33、0.135 g、0.34 mmol)、メタノール 5 mL および 1 M の水酸化ナトリウム溶液 (2 mL) を使用し、次に、アセトニトリル中 10% の水を移動相として使用する分取逆相 HPLC にかけて、標記化合物を固形物として得た (0.093 g、73%)。 40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 11.26 (br s, 1H), 8.08 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.31 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 6.85 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 2.22–2.13 (m, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.36 (s, 6H), 0.95–0.87 (m, 2H), 0.68–0.63 (m, 2H)。

【0217】

[4-(8-シクロプロピル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)フェニル]酢酸メチルエステル (化合物 35、一般式 8)

一般手順 F によって、8-シクロプロピル-6-エチニル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン (中間体 34、0.096 g、0.38 mmol)、メチル 4-ヨードフェニ 50

ルアセテート（試薬B、0.094 g、0.34 mmol）、トリエチルアミン（3 mL）、テトラヒドロフラン（3 mL）、沃化銅（I）（0.025 g、0.13 mmol）およびジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（0.075 g、0.11 mmol）を使用して、標記化合物を得た（0.137 g、90%）。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ）： δ 7.47（d, 2H, $J=7.9\text{ Hz}$ ）, 7.29（d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$ ）, 7.24（d, 2H, $J=7.9\text{ Hz}$ ）, 6.82（d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$ ）, 3.70（s, 3H）, 3.63（s, 2H）, 2.22–2.13（m, 1H）, 1.85（s, 2H）, 1.38（s, 6H）, 1.36（s, 6H）, 0.94–0.86（m, 2H）, 0.68–0.63（m, 2H）。

10

【0218】

[4-(8-シクロプロピル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)フェニル]酢酸（化合物36、一般式8）

一般手順Lによって、[4-(8-シクロプロピル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)フェニル]酢酸メチルエステル（化合物35、0.137 g、0.30 mmol）、メタノール5 mLおよび1 Mの水酸化ナトリウム溶液（2 mL）を使用し、次に、アセトニトリル中10%の水を移動相として使用する分取逆相HPLCにかけて、標記化合物を固形物として得た（0.11 g、80%）。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ）： δ 11.56（br s, 1H）, 7.47（d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$ ）, 7.28（d, 1H, $J=1.9\text{ Hz}$ ）, 7.23（d, 2H, $J=8.5\text{ Hz}$ ）, 6.82（d, 1H, $J=1.9\text{ Hz}$ ）, 3.62（s, 2H）, 2.21–2.12（m, 1H）, 1.83（s, 2H）, 1.36（s, 6H）, 1.34（s, 6H）, 0.93–0.82（m, 2H）, 0.72–0.62（m, 2H）。

20

【0219】

[4-(8-シクロプロピル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)-2-フルオロフェニル]酢酸エチルエステル（化合物37、一般式8）

一般手順Fによって、8-シクロプロピル-6-エチニル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン（中間体34、0.096 g、0.38 mmol）、エチル2-フルオロ-4-ヨードフェニルアセテート（試薬C、0.104 g、0.34 mmol）、トリエチルアミン（3 mL）、テトラヒドロフラン（3 mL）、沃化銅（I）（0.020 g、0.1 mmol）およびジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（0.060 g、0.85 mmol）を使用して、標記化合物を得た（0.14 g、85%）。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ）： δ 7.31（d, 1H, $J=1.9\text{ Hz}$ ）, 7.29–7.21（m, 3H）, 6.85（d, 1H, $J=1.9\text{ Hz}$ ）, 4.20（q, 2H, $J=7.1\text{ Hz}$ ）, 3.68（s, 2H）, 2.24–2.14（m, 1H）, 1.87（s, 2H）, 1.40（s, 6H）, 1.38（s, 6H）, 1.28（t, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$ ）, 0.96–0.85（m, 2H）, 0.70–0.64（m, 2H）。

30

【0220】

[4-(8-シクロプロピル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)-2-フルオロフェニル]酢酸（化合物38、一般式8）

一般手順Lによって、[4-(8-シクロプロピル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)-2-フルオロフェニル]酢酸エチルエステル（化合物37、0.14 g、0.323 mmol）、メタノール5 mLおよび1 Mの水酸化ナトリウム溶液（2 mL）を使用し、次に、アセトニトリル中10%の水を移動相として使用する逆相HPLCにかけて、標記化合物を固形物として得た（0.110 g、80%）。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ）： δ 7.28（d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$ ）, 7.27–7.17（m, 3H）, 6.82（d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$ ）, 3.70（s, 2H）, 2.21–2.11（m, 1H）, 1.84（s, 2H）, 1.37（

40

50

s, 6H), 1.35 (s, 6H), 0.94-0.87 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H)。

【0221】

一般手順P:

6-ブロモ-4, 4-ジメチル-2-メチレンクロマン (中間体35)

無水テトラヒドロフラン (8 mL) 中の 6-ブロモ-4, 4-ジメチルクロマン-2-オン (本発明の開示の一部を構成する米国特許第 5399561 号によって得られる) (1 g、3.92 mmol) の攪拌し冷却した (氷浴) 溶液を、トルエン中の μ -クロロ- μ -メチレン- [ビス (シクロペンタジエニル) チタン] ジメチルアルミニウム (Tebbe 試薬) 0.5 M 溶液 (8.23 mL、4.12 mmol) で処理した。10 分後、反

10

応混合物を、1 M の水酸化ナトリウム 50 mL を含有する氷/水混合物に注ぎ、ヘキサンで抽出した。ヘキサン抽出物をブライン (x1) で洗浄し、セライト層で濾過し、真空蒸発して、油状物を得、ヘキサンを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400 メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を透明油状物として得た (0.74 g、74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 7.23 (dd, 1H, $J=2.3, 8.5$ Hz), 6.77 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 4.61 (d, 1H, $J=0.73$ Hz), 4.17 (d, 1H, $J=0.73$ Hz), 2.33 (s, 2H), 1.27 (s, 6H)。

【0222】

一般手順Q:

6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチルスピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン] (中間体36)

ヘキサン中のジエチル亜鉛の溶液 (1 M、7.1 mL) を、ジヨードメタン (1.89 g、7.1 mmol) で処理した。5 分後、ヘキサン 3 mL 中の 6-ブロモ-4, 4-ジメチル-2-メチレンクロマン (中間体 35、0.44 g、1.77 mmol) の溶液を添加し、溶液を 1 時間還流した。次に、反応混合物を周囲温度に冷却し、ヘキサンで希釈し、ブライン (x1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、残渣を得、ヘキサンを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400 メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た (0.44 g、93%)。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.47 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 7.23 (dd, 1H, $J=2.3, 8.5$ Hz), 6.70 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 1.96 (s, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.09-1.05 (m, 2H), 0.74-0.70 (m, 2H)。

【0223】

3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-6-(トリメチルシリル) エチニルスピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン] (中間体37)

一般手順Dによって、6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチルスピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン] (中間体 36、0.44 g、1.65 mmol)、トリエチルアミン (4 mL)、無水テトラヒドロフラン (5 mL)、沃化銅 (I) (0.95 g、0.5 mmol)、トリメチルシリルアセチレン (1.62 g、16.5 mmol) およびジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (0.4 g、0.56 mmol) を使用して、標記化合物を褐色油状物として得た (0.4 g、86%)。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.44 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.18 (dd, 1H, $J=2.1, 8.5$ Hz), 6.65 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 1.87 (s, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.65-0.61 (m, 2H), 0.26 (s, 9H)。

【0224】

50

6-エチニル-3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン] (中間体38)

一般手順Eによって、3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-6-(トリメチルシラニル)エチニルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン] (中間体37、0.4g、1.42mmol)、炭酸カリウム(0.98g、7.1mmol)およびメタノールを使用して、標記化合物を黄色油状物として得た(0.3g、100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.44 (d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 7.18 (dd, 1H, $J=2.1, 8.5\text{Hz}$), 6.65 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 2.97 (s, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.00-0.95 (m, 2H), 0.64-0.59 (m, 2H)。

10

【0225】

安息香酸, 4-[(3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-エチルエステル (化合物39、一般式1)

一般手順Fによって、6-エチニル-3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン] (中間体38、0.06g、0.28mmol)、エチル4-ヨードベンゾエート (試薬A、0.086g、0.31mmol)、トリエチルアミン(4mL)、テトラヒドロフラン(4mL)、沃化銅(I)(0.032g、0.17mmol)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.118g、0.17mmol)を使用し、次に、ヘキサン中5~10%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た(0.07g、70%)。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.01 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.56 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.49 (d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 7.24 (dd, 1H, $J=2.1, 8.5\text{Hz}$), 6.70 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 4.38 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.89 (s, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.40 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 1.02-0.98 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H)。

【0226】

30

安息香酸, 4-[(3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]- (化合物40、一般式1)

一般手順Lによって、安息香酸, 4-[(3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-エチルエステル (化合物39、0.07g、0.196mmol)、エタノール5mLおよび1Mの水酸化ナトリウム溶液(2mL)を使用し、次に、アセトニトリル中10%の水を移動相として使用する分取逆相HPLCにかけて、標記化合物を固形物として得た(0.034g、52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3COCD_3): δ 8.05 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.60 (d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 7.28 (dd, 1H, $J=2.1, 8.5\text{Hz}$), 6.73 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 1.95 (s, 2H), 1.43 (s, 6H), 0.96-0.92 (m, 2H), 0.74-0.71 (m, 2H)。

40

【0227】

ベンゼン酢酸, 4-[(3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-メチルエステル (化合物41、一般式1)

一般手順Fによって、6-エチニル-3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン] (中間体38、0.060g、0.28mmol)、メチル4-ヨードフェニルアセテート (試薬B、0.078g、0.28

50

mmol)、トリエチルアミン(4 mL)、テトラヒドロフラン(4 mL)、沃化銅(I)(0.032 g、0.17 mmol)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.118 g、0.17 mmol)を使用し、次に、ヘキサン中5%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た(0.084 g、84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.48–7.45 (m, 3H), 7.26–7.20 (m, 3H), 6.67 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 3.70 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.01–0.97 (m, 2H), 0.67–0.61 (m, 2H) 10

。

【0228】

ベンゼン酢酸, 4-[(3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]- (化合物42、一般式1)

メタノール5 mL中のベンゼン酢酸, 4-[(3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-メチルエステル(化合物41、0.084 g、0.24 mmol)の溶液を、1 Mの水酸化ナトリウム溶液(2 mL)で処理し、55℃で2時間加熱した。揮発性物質を真空蒸留によって除去し、残渣を10%の塩酸で酸性化し、酢酸エチル(x2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(x1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、残渣を得、アセトニトリル中10%の水を移動相として使用する分取逆相HPLCによって精製して、標記化合物を得た(0.080 g、100%)。 20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3COCD_3): δ 7.49–7.46 (m, 3H), 7.25 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 7.22 (dd, 1H, $J=2.1, 8.5$ Hz), 6.68 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 3.66 (s, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.01–0.97 (m, 2H), 0.67–0.61 (m, 2H)。

【0229】

2-フルオロ-安息香酸, 4-[(3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]- メチルエステル(化合物43、一般式1) 30

一般手順Fによって、6-エチニル-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン] (中間体38、0.050 g、0.23 mmol)、メチル2-フルオロ-4-ヨード-ベンゾエート(試薬G、0.069 g、0.24 mmol)、トリエチルアミン(5 mL)、テトラヒドロフラン(5 mL)、沃化銅(I)(0.013 g、0.07 mmol)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.049 g、0.07 mmol)を使用し、次に、ヘキサン中5~10%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た(0.080 g、100%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.63 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 7.32 (dd, 1H, $J=1.5, 8.2$ Hz), 7.26 (dd, 1H, $J=1.5, 11.4$ Hz), 7.24 (dd, 1H, $J=2.1, 8.5$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 1.97 (s, 2H), 1.44 (s, 6H), 0.98–0.94 (m, 2H), 0.76–0.71 (m, 2H)。 40

【0230】

2-フルオロ-安息香酸, 4-[(3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]- (化合物44、一般式1)

一般手順 L によって、2-フルオロ安息香酸，4-[(3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-メチルエステル（化合物 43、0.08 g、0.23 mmol）、メタノール 5 mL および 2 M の水酸化ナトリウム溶液（1 mL）を使用し、次に、酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル（230~400メッシュ）上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た（0.020 g、25%）。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, CD_3COCD_3 ）： δ 7.99 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.63 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.44 (dd, 1H, $J=1.5$, 7.9 Hz), 7.37 (dd, 1H, $J=1.5$, 11.4 Hz), 7.31 (dd, 1H, $J=2.1$, 8.5 Hz), 6.75 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 1.97 (s, 2H), 1.44 (s, 6H), 0.98-0.94 (m, 2H), 0.76-0.71 (m, 2H)。

【0231】

一般手順 R：

2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-カルボン酸（中間体 39）

無水テトラヒドロフラン 15 mL 中の 6-ブロモ-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン（1.2 g、4.47 mmol）の攪拌し冷却した（-78℃）溶液を、ペンタン中の *tert*-ブチルリチウムの 1.7 M 溶液（5.27 mL、8.9 mmol）で処理した。-78℃で10分後、二酸化炭素（ドライアイスから発生）を反応混合物中に泡立たせた。反応混合物を周囲温度に温めた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、残渣を得、酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル（230~400メッシュ）上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を白色固形物として得た（1.1 g、92%）。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ）： δ 12.17 (br s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.85 (dd, 1H, $J=2.1$, 8.5 Hz), 6.83 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 1.87 (s, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.37 (s, 6H)。

【0232】

2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-カルボン酸 4-(*tert*-ブトキシカルボニルメチル)フェニルエステル（化合物 45、一般式 8）

塩化チオニル（10 mL）中の 2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-カルボン酸（0.1 g、0.43 mmol）の溶液を、2時間還流した。塩化チオニルを減圧蒸発し、残渣をジクロロメタン 5 mL に溶解し、トリエチルアミン（5 mL）、次に *tert*-ブチル 4-ヒドロキシフェニルアセテート（試薬 E、0.088 g、0.427 mmol）で処理した。0.5時間後、反応混合物を、ヘキサン中 5~10% の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル（230~400メッシュ）上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た（0.1 g、55%）。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ）： δ 8.15 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.93 (dd, 1H, $J=2.1$, 8.5 Hz), 7.33 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.16 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 6.88 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 3.54 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.41 (s, 6H), 1.40 (s, 6H)。

【0233】

2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-カルボン酸 4-(カルボキシメチル)フェニルエステル（化合物 46、一般式 8）

2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-カルボン酸 4-(*tert*-ブトキシカルボニルメチル)フェニルエステル（化合物 45、0.1 g、0.23 mmol）の溶液を、トリフルオロ酢酸 5 mL で処理し、周囲温度で1時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧蒸留によって除去し、残渣を、アセトニトリル中 10% の水を移動相として使用する分取逆相 HPLC にかけて、標記化合物を白色固形物として得た（0.045 g、50%）

）。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.13 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.92 (dd, 1H, $J=2.3, 8.5$ Hz), 7.35 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.17 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 6.87 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 3.68 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.39 (s, 6H)。

【0234】

6-ブロモ-8-カルボアルデヒド-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチルスピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン] (中間体40)

一般手順Mによって、6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチルスピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン] (中間体36、2.3 g、8.65 mmol)、無水ジクロロメタン (25 mL)、ジクロロメタン中の四塩化チタンの1 M溶液 (8.65 mL、8.65 mmol)、および α , α -ジクロロメチルエーテル (1.09 g、9.52 mmol) を使用し、次に、ヘキサン中10%の酢酸エチルを溶離剤として使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を黄色固形物として得た (2.06 g、81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 10.20 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 1.92 (s, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.09-1.04 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 2H)。

【0235】

6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-8-ビニルスピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン] (中間体41)

一般手順Nによって、メチリデントリフェニルホスホランの溶液 (メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (7 g、20 mmol) およびヘキサン中の n -ブチルリチウムの1.6 M溶液 (11.8 mL、19 mmol) から調製)、6-ブロモ-8-カルボニル-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチルスピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン] (中間体40、2.06 g、7 mmol) を使用し、次に、ヘキサン中1~2%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を透明油状物として得た (1.36 g、66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.36 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 6.80 (dd, 1H, $J=11.1, 17.9$ Hz), 5.63 (dd, 1H, $J=1.2, 17.9$ Hz), 5.19 (dd, 1H, $J=1.2, 11.1$ Hz), 1.84 (s, 2H), 1.35 (s, 6H), 0.97 (t, 2H, $J=6.3$ Hz), 0.62 (d, 1H, $J=5.3$ Hz), 0.60 (d, 1H, $J=6.2$ Hz)。

【0236】

6-ブロモ-8-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチルスピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン] (中間体42)

一般手順Oによって、6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-8-ビニルスピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン] (中間体41、1.36 g、4.6 mmol)、ジエチルエーテル中のジアゾメタンの溶液および酢酸パラジウム (II) (~30 mg) を使用し、次に、ヘキサンを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を透明油状物として得た (1.38 g、100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.19 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.87 (s, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.00-0.95 (m, 2H), 0.90-0.82 (m, 2H), 0.65-0.54 (m, 4H)。

【0237】

8-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-6-(トリメチルシラニル)エチニルスピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン] (中間体43)

一般手順Dによって、6-ブロモ-8-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチルスピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン] (中間体42、0.74g、2.4mmol)、(トリメチルシリル)アセチレン (4mL、28mmol)、トリエチルアミン (8mL)、無水テトラヒドロフラン、沃化銅 (I) (0.050g、0.26mmol) およびジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (0.15g、0.22mmol) を使用し、次に、ヘキサン中1~2%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を油状物として得た (0.62g、80%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.28 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.77 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.05-0.98 (m, 2H), 0.95-0.83 (m, 2H), 0.69-0.59 (m, 4H), 0.27 (s, 9H)。

【0238】

8-シクロプロピル-6-エチニル-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチルスピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン] (中間体44)

一般手順Eによって、8-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-6-(トリメチルシラニル)エチニルスピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン] (中間体43、0.62g、1.9mmol)、メタノールおよび炭酸カリウム (0.5g、3.6mmol) を使用し、次に、ヘキサン中1~2%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を油状物として得た (0.5g、100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.30 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.80 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 2.97 (s, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.20-0.90 (m, 2H), 0.90-0.84 (m, 2H), 0.75-0.58 (m, 4H)。

【0239】

ベンゼン酢酸, 4-[(8-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチルスピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-メチルエステル (化合物47、一般式1)

一般手順Fによって、8-シクロプロピル-6-エチニル-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチルスピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン] (中間体44、0.11g、0.43mmol)、メチル4-ヨードフェニルアセテート (試薬B、0.114g、0.41mmol)、トリエチルアミン (5mL)、テトラヒドロフラン (3mL)、沃化銅 (I) (0.025g、0.13mmol) およびジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (0.075g、0.11mmol) を使用して、標記化合物を透明油状物として得た (0.096g、56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.46 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.31 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 7.24 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.81 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.03-0.99 (m, 2H), 0.90-0.83 (m, 2H), 0.68-0.59 (m, 4H)。

【0240】

ベンゼン酢酸, 4-[(8-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチルスピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]- (

化合物 48、一般式 1)

一般手順 L によって、ベンゼン酢酸、4-[(8-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-メチルエステル(化合物 47、0.96 g、0.24 mmol)、メタノール 5 mL、1 M の水酸化ナトリウム溶液(2 mL)を使用し、次に、ジクロロメタン中 15% のメタノールを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400 メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を固形物として得た(0.084 g、91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 10.27 (br s, 1H), 7.46 (d, 2H, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.30 (d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.23 (d, 2H, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.80 (d, 1H, $J=1.5\text{ Hz}$), 3.63 (s, 2H), 2.07-1.94 (m, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.03-0.98 (m, 2H), 0.89-0.82 (m, 2H), 0.73-0.59 (m, 4H)。

【0241】

4-[(8-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-2-フルオロ-ベンゼン酢酸メチルエステル(化合物 49、一般式 1)

一般手順 F によって、8-シクロプロピル-6-エチニル-3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン](中間体 44、0.125 g、0.5 mmol)、メチル 2-フルオロ-4-ヨードフェニルアセテート(試薬 H、0.14 g、0.5 mmol)、トリエチルアミン(3 mL)、テトラヒドロフラン(3 mL)、沃化銅(I)(0.020 g、0.1 mmol)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.060 g、0.085 mmol)を使用し、次に、ヘキサン中 10% の酢酸エチルを移動相として使用する分取順相 HPLC にかけて、標記化合物を得た(0.096 g、46%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.30 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.26-7.18 (m, 3H), 6.80 (d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.18-0.99 (m, 2H), 0.90-0.83 (m, 2H), 0.68-0.59 (m, 4H)。

【0242】

4-[(8-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-2-フルオロ-ベンゼン酢酸(化合物 50、一般式 1)

一般手順 L によって、4-[(8-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-2-フルオロ-ベンゼン酢酸メチルエステル(化合物 49、0.096 g、0.23 mmol)、メタノール 5 mL および 1 M の水酸化ナトリウム溶液(2 mL)を使用し、次に、ジクロロメタン中 15% のメタノールを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400 メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を固形物として得た(0.093 g、100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.50 (br s, 1H), 7.27 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.24-7.15 (m, 3H), 6.77 (d, 1H, $J=1.5\text{ Hz}$), 3.67 (s, 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.87 (s, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.01-0.96 (m, 2H), 0.87-0.80 (m, 2H), 0.65-0.56 (m, 4H)。

【0243】

安息香酸、4-[(8-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-エチ

10

20

30

40

50

ルエステル（化合物 5 1、一般式 1）

一般手順 F によって、8-シクロプロピル-6-エチニル-3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]（中間体 4 4、0.05 g、0.2 mmol）、エチル 4-ヨード-ベンゾエート（試薬 A、0.055 g、0.2 mmol）、トリエチルアミン（3 mL）、テトラヒドロフラン（3 mL）、沃化銅（I）（0.020 g、0.1 mmol）およびジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（0.060 g、0.085 mmol）を使用して、標記化合物を得た（0.06 g、75%）。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.00 (d, 2H, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.55 (d, 2H, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.33 (d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.83 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 4.38 (q, 2H, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.40 (t, 3H, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.05-0.95 (m, 2H), 0.91-0.84 (m, 2H), 0.69-0.61 (m, 4H)。

【0244】

安息香酸，4-[(8-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-(化合物 5 2、一般式 1)

一般手順 L によって、安息香酸，4-[(8-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-(化合物 5 1、0.06 g、0.15 mmol)、メタノール 5 mL および 1 M の水酸化ナトリウム溶液（2 mL）を使用し、次に、アセトニトリル中 10% の水を移動相として使用する分取逆相 HPLC にかけて、標記化合物を固形物として得た（0.040 g、72%）。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.08 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.60 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.34 (d, 1H, $J=1.9\text{ Hz}$), 6.84 (d, 1H, $J=1.9\text{ Hz}$), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.05-0.95 (m, 2H), 0.92-0.83 (m, 2H), 0.75-0.60 (m, 4H)。

【0245】

4-[(8-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-2-フルオロ-安息香酸メチルエステル（化合物 5 3、一般式 1）

一般手順 F によって、8-シクロプロピル-6-エチニル-3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]（中間体 4 4、0.03 g、0.11 mmol）、メチル 2-フルオロ-4-ヨード-ベンゾエート（試薬 G、0.025 g、0.09 mmol）、トリエチルアミン（3 mL）、テトラヒドロフラン（3 mL）、沃化銅（I）（0.020 g、0.1 mmol）およびジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（0.06 g、0.085 mmol）を使用し、次に、ヘキサン中 10% の酢酸エチルを移動相として使用する分取順相 HPLC にかけて、標記化合物を白色固形物として得た（0.019 g、40%）。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.97 (t, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.34 (d, 1H, $J=1.9\text{ Hz}$), 7.32-7.25 (m, 2H), 6.83 (d, 1H, $J=1.9\text{ Hz}$), 3.95 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.06-1.02 (m, 2H), 0.91-0.86 (m, 2H), 0.71-0.61 (m, 4H)。

【0246】

4-[(8-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-2-フルオロ-安息香酸（化合物 5 4、一般式 1）

10

20

30

40

50

一般手順 L によって、4-[(8-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチルスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-2-フルオロ安息香酸メチルエステル(化合物 53、0.019 g、0.047 mmol)、メタノール 5 mL、1 M の水酸化ナトリウム溶液(2 mL)を使用し、次に、アセトニトリル中 10% の水を移動相として使用する分取逆相 HPLC にかけて、標記化合物を固形物として得た(0.01 g、56%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.36-7.28 (m, 3H), 6.83 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 2.18-1.95 (m, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.06-1.01 (m, 2H), 0.96-0.83 (m, 2H), 0.76-0.60 (m, 4H)。

【0247】

8-アセチル-6-ブロモ-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン(中間体 45)

無水ジクロロメタン(20 mL)中の塩化アルミニウム(0.99 g、7.46 mmol)の攪拌し冷却した(氷浴)懸濁液を、塩化アセチル(0.58 g、7.46 mmol)で処理した。5分後、ジクロロメタン中の6-ブロモ-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン(1 g、3.73 mmol)の溶液を添加した。反応を周囲温度に温め、2時間攪拌した。次に、反応混合物を、10%の塩酸を含有する氷に注ぎ、ジエチルエーテル(x2)で抽出した。合わせた有機相を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、残渣を得、ヘキサン中5%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を薄黄色油状物として得た(0.95 g、83%)。該油状物を特性決定せずそのまま次の段階に使用した。

【0248】

6-ブロモ-8-エチル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン(中間体 46)

トリフルオロ酢酸(10 mL)中の8-アセチル-6-ブロモ-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン(中間体 45、0.95 g、3.1 mmol)の攪拌し冷却した(氷浴)溶液を、トリエチルシラン(10 mL)で処理し、得られた反応混合物を周囲温度に温め、一晚攪拌した。揮発性物質を真空蒸留によって除去し、残渣を水で希釈し、ヘキサン(x2)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、油状物を得、ヘキサンを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を、少量のトリエチルシランが夾雑した透明油状物として得た(0.51 g、56%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 2.58 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 1.81 (s, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.33 (s, 6H), 1.17 (t, 3H, J = 7.6 Hz)。

【0249】

8-エチル-6-トリメチルシラニルエチニル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン(中間体 47)

一般手順 D によって、6-ブロモ-8-エチル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン(中間体 46、0.5 g、1.61 mmol)、(トリメチルシリル)アセチレン(1.57 g、16.1 mmol)、トリエチルアミン(8 mL)、無水テトラヒドロフラン(10 mL)、沃化銅(I)(0.025 g、0.13 mmol)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.075 g、0.11 mmol)を使用し、次に、ヘキサン中5%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を油状物として得た(0.137 g、27%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.27 (t, 1H, J = 2.1 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 2.55 (q, 2H, J = 7.6 Hz),

10

20

30

40

50

1. 81 (s, 2H), 1. 33 (s, 6H), 1. 32 (s, 6H), 1. 15 (t, 3H, J = 7. 6 Hz), 0. 24 (s, 9H)。

【0250】

8-エチル-6-エチニル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン (中間体48)

一般手順Eによって、8-エチル-6-トリメチルシラニルエチニル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン (中間体47、0. 137 g、0. 44 mmol)、メタノールおよび炭酸カリウム (0. 1 g、0. 72 mmol) を使用し、次に、ヘキサン中5%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を油状物として得た (0. 066 g、62%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7. 33 (d, 1H, J = 2. 2 Hz), 7. 15 (d, 1H, J = 1. 6 Hz), 2. 99 (s, 1H), 2. 59 (q, 2H, J = 7. 6 Hz), 1. 84 (s, 2H), 1. 37 (s, 6H), 1. 35 (s, 6H), 1. 19 (t, 3H, J = 7. 6 Hz)。

【0251】

[4-(8-エチル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)フェニル] 酢酸メチルエステル (化合物55、一般式8)

一般手順Fによって、8-エチル-6-エチニル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン (中間体48、0. 033 g、0. 136 mmol)、メチル4-ヨードフェニルアセテート (試薬B、0. 034 g、0. 12 mmol)、トリエチルアミン (2 mL)、テトラヒドロフラン (2 mL)、沃化銅 (I) (0. 025 g、0. 13 mmol) およびジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (0. 075 g、0. 11 mmol) を使用して、標記化合物を得た (0. 035 g、73%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7. 49 (d, 2H, J = 7. 9 Hz), 7. 35 (d, 1H, J = 1. 8 Hz), 7. 26 (d, 2H, J = 7. 9 Hz), 7. 18 (d, 1H, J = 1. 9 Hz), 3. 72 (s, 3H), 3. 65 (s, 2H), 2. 61 (q, 2H, J = 7. 5 Hz), 1. 85 (s, 2H), 1. 38 (s, 12H), 1. 21 (t, 3H, J = 7. 5 Hz)。

【0252】

[4-(8-エチル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)フェニル] 酢酸 (化合物56、一般式8)

一般手順Lによって、[4-(8-エチル-2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル-エチニル)フェニル] 酢酸メチルエステル (化合物55、0. 035 g、0. 1 mmol)、メタノール5 mL および1 Mの水酸化ナトリウム溶液 (1 mL) を使用し、次に、アセトニトリル中10%の水を移動相として使用する分取逆相HPLCにかけて、標記化合物を固形物として得た (0. 11 g、25%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7. 48 (d, 2H, J = 8. 0 Hz), 7. 33 (d, 1H, J = 1. 9 Hz), 7. 25 (d, 2H, J = 8. 0 Hz), 7. 15 (d, 1H, J = 1. 9 Hz), 3. 65 (s, 2H), 2. 59 (q, 2H, J = 7. 5 Hz), 1. 83 (s, 2H), 1. 35 (s, 12H), 1. 18 (t, 3H, J = 7. 4 Hz)。

【0253】

スピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン]-6-カルボン酸, 8-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチル- (中間体49)

一般手順Rによって、6-ブロモ-8-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチルスピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン] (中間体42、0. 45 g、1. 48 mmol)、無水テトラヒドロフラン (5 mL)、ペンタン中のtert-ブチルリチウムの1. 7 M溶液 (1. 74 mL、2. 96 mmol)、およびドライアイスから発生する二酸化炭素を使用し、次に、ヘキサン中50%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマ

10

20

30

40

50

トグラフィーにかけて、標記化合物を白色固形物として得た (0.34 g、85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 12.43 (br s, 1H), 7.94 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.42 (d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 2.06–1.96 (m, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.12–0.97 (m, 2H), 0.95–0.81 (m, 2H), 0.77–0.60 (m, 4H)。

【0254】

スピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン] -6-カルボン酸, 8-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-, 4-(tert-ブトキシカルボニルメチル) フェニルエステル (化合物57、一般式1)

10

無水ジクロロメタン (5 mL) 中のスピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン] -6-カルボン酸, 8-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチル- (中間体49、0.06 g、0.22 mmol) の溶液を、tert-ブチル 4-ヒドロキシフェニルアセテート (試薬E、0.05 g、0.22 mmol)、次に1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (0.11 g、0.22 mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (0.028 g、0.22 mmol) で処理した。得られた溶液を周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物をヘキサン中7%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を、静置すると凝固する透明油状物として得た (0.048 g、48%)。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.41 (d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.24 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.05 (d, 2H, $J=8.5\text{ Hz}$), 3.46 (s, 2H), 1.97–1.90 (m, 1H), 1.87 (s, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.36 (s, 6H), 1.04–0.90 (m, 2H), 0.87–0.75 (m, 2H), 0.65–0.56 (m, 4H)。

【0255】

スピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン] -6-カルボン酸, 8-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-, 4-(カルボキシメチル) フェニルエステル (化合物58、一般式1)

30

スピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン] -6-カルボン酸, 8-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-, 4-(tert-ブトキシカルボニルメチル) フェニルエステル (化合物57、0.048 g、0.105 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 2 mL で処理し、周囲温度で2時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧蒸留によって除去し、残渣を、アセトニトリル中10%の水を移動相として使用する分取逆相HPLCにかけて、標記化合物を白色固形物として得た (0.029 g、55%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.99 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.48 (d, 1H, $J=1.9\text{ Hz}$), 7.34 (d, 2H, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.16 (d, 2H, $J=8.5\text{ Hz}$), 3.67 (s, 2H), 2.07–1.97 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.09–1.04 (m, 2H), 0.93–0.85 (m, 2H), 0.79–0.64 (m, 4H)。

40

【0256】

スピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン] -6-カルボン酸, 8-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-, 3-(tert-ブトキシカルボニルメチル) フェニルエステル (化合物59、一般式1)

無水ジクロロメタン (5 mL) 中のスピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン] -6-カルボン酸, 8-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチル- (中間体49、0.05 g、0.18 mmol) の溶液を、tert-ブチル 3-ヒドロキシフェニルアセテート (試薬F、0.04 g、0.18 mmol)、次に1-(3

50

ージメチルアミノプロピル)ー3ーエチルカルボジイミドヒドロクロリド(0.029 g、0.1 mmol)および4ージメチルアミノピリジン(0.022 g、0.18 mmol)で処理した。得られた溶液を周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を、ヘキサン中7%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を、静置すると凝固する透明油状物として得た(0.020 g、23%)。

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 7.98(d, 1H, J=1.9 Hz), 7.48(d, 1H, J=2.2 Hz), 7.38(t, 1H, J=7.7 Hz), 7.19-7.11(m, 3H), 3.68(s, 2H), 2.05-1.94(m, 1H), 1.95(s, 2H), 1.44(s, 15H), 1.09-1.04(m, 2H), 0.96-0.82(m, 2H), 0.73-0.64(m, 4H)。

【0257】

スピロ[2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン]ー6-カルボン酸, 8-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-, 3-(カルボキシメチル)フェニルエステル(化合物60、一般式1)

スピロ[2H-1-ベンゾピラン-2, 1'-シクロプロパン]ー6-カルボン酸, 8-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-, 3-(tert-ブトキシカルボニルメチル)フェニルエステル(化合物59、0.020 g、0.04 mmol)の溶液を、トリフルオロ酢酸2 mLで処理し、周囲温度で2時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧蒸留によって除去し、残渣を、アセトニトリル中10%の水を移動相として使用する分取逆相HPLCにかけて、標記化合物を白色固形物として得た(0.0125 g、62%)。

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 7.99(d, 1H, J=2.1 Hz), 7.49(d, 1H, J=2.1 Hz), 7.36(t, 1H, J=7.8 Hz), 7.18-7.08(m, 3H), 3.56(s, 2H), 2.06-1.95(m, 1H), 1.95(s, 2H), 1.45(s, 6H), 1.09-1.05(m, 2H), 0.96-0.84(m, 2H), 0.74-0.65(m, 4H)。

【0258】

6-ブロモ-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-カルボアルデヒド(中間体50)

蟻酸10 mL中の6-ブロモ-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(本発明の開示の一部を構成する米国特許第5089509号によって得られる)(1.8 g、7.5 mmol)の溶液を、3時間還流した。次に、反応混合物を周囲温度に冷却し、炭酸水素ナトリウムの氷冷飽和水溶液に注ぎ、ジエチルエーテル(x2)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、残渣を得、ヘキサン中15~25%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を薄黄色固形物として得た(1.8 g、90%)。

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 8.71(s, 1H), 7.45(d, 1H, J=2.2 Hz), 7.28(dd, 1H, J=2.2, 8.5 Hz), 6.98(d, 1H, J=8.5 Hz), 3.78(t, 2H, J=6.3 Hz), 1.74(t, 2H, J=6.3 Hz), 1.28(s, 6H)。

【0259】

6-ブロモ-1-シクロプロピル-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(中間体51)

無水テトラヒドロフラン(20 mL)中の6-ブロモ-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-カルボアルデヒド(中間体50、21.8、6.7 mmol)の攪拌し冷却した(0℃)溶液を、アルゴン下に、チタンテトライソープロポキシド(2.15 mL、7.39 mmol)、次にジエチルエーテル中の臭化エチルマグネシウムの3 M溶液(5.6 mL、16.8 mmol)で処理し、次に、反応混合物を

10

20

30

40

50

50℃で一晩加熱した。次に、氷浴で冷却し、塩化アンモニウム飽和水溶液で反応を停止し、ジエチルエーテル (x2) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、セライトで濾過し、真空蒸発して、残渣を得、ヘキサン中5%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を油状物として得た (1.2 g、64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.24 (d, 1H, $J=2.5$ Hz), 7.12 (dd, 1H, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 3.20 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.68 (t, 2H, $J=5.9$ Hz), 1.24 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.83-0.77 (m, 2H), 0.60-0.55 (m, 2H)。

10

【0260】

1-シクロプロピル-6-トリメチルシラニルエチニル-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (中間体52)

一般手順Dによって、6-ブromo-1-シクロプロピル-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (中間体51、0.8 g、2.86 mmol)、(トリメチルシリル) アセチレン (5 mL、35 mmol)、トリエチルアミン (10 mL)、無水テトラヒドロフラン、沃化銅 (I) (0.080 g、0.42 mmol) およびジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (0.240 g、0.34 mmol) を使用して、標記化合物を油状物として得た (0.67 g、79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.33 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 7.22 (dd, 1H, $J=2.1, 8.5$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 3.27 (t, 2H, $J=5.9$ Hz), 2.37-2.31 (m, 1H), 1.70 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 1.28 (s, 6H), 0.89-0.82 (m, 2H), 0.66-0.60 (m, 2H), 0.28 (s, 9H)。

20

【0261】

1-シクロプロピル-6-エチニル-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (中間体53)

一般手順Eによって、1-シクロプロピル-6-トリメチルシラニルエチニル-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (中間体52、0.40 g、1.34 mmol)、メタノールおよび炭酸カリウム (0.2 g、1.47 mmol) を使用し、次に、ヘキサン中2%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を油状物として得た (0.17 g、56%)。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.38 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.27 (dd, 1H, $J=2.1, 8.5$ Hz), 7.11 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 3.30 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 3.02 (s, 1H), 2.40-2.34 (m, 1H), 1.74 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 1.30 (s, 6H), 0.93-0.85 (m, 2H), 0.70-0.63 (m, 2H)。

【0262】

4-(1-シクロプロピル-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル-エチニル)-安息香酸エチルエステル (化合物61、一般式7)

40

一般手順Fによって、1-シクロプロピル-6-エチニル-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (中間体53、0.11 g、0.43 mmol)、エチル4-ヨードベンゾエート (試薬A、0.11 g、0.9 mmol)、トリエチルアミン (3 mL)、テトラヒドロフラン (3 mL)、沃化銅 (I) (0.02 g、0.1 mmol) およびジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (0.060 g、0.085 mmol) を使用し、次に、ヘキサン中5~10%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た (0.05 g、31%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.99 (d, 2H, $J=8.2$ Hz)

50

), 7.54 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.26 (dd, 1H, J = 2.1, 8.5 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.37 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.28 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.40-2.33 (m, 1H), 1.71 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 1.40 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.27 (s, 6H), 0.94-0.82 (m, 2H), 0.65-0.60 (m, 2H)。

【0263】

4-(1-シクロプロピル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル-エチニル)安息香酸(化合物62、一般式7)

一般手順Lによって、4-(1-シクロプロピル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル-エチニル)-安息香酸エチルエステル(化合物61、0.05g、0.13mmol)、エタノール5mLおよび5Mの水酸化ナトリウム溶液(2mL)を使用し、次に、温かい酢酸エチルから再結晶して、標記化合物を固形物として得た(0.030g、64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 7.92 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.57 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.23 (dd, 1H, J = 1.9, 8.5 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.25 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 2.41-2.34 (m, 1H), 1.64 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 1.21 (s, 6H), 0.87-0.81 (m, 2H), 0.59-0.54 (m, 2H)。

【0264】

[4-(1-シクロプロピル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル-エチニル)フェニル]酢酸メチルエステル(化合物63、一般式7)

一般手順Fによって、1-シクロプロピル-6-エチニル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(中間体53、0.05g、0.22mmol)、メチル4-ヨードフェニルアセテート(試薬B、0.055g、0.2mmol)、トリエチルアミン(5mL)、テトラヒドロフラン、沃化銅(I)(0.025g、0.13mmol)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.75g、0.11mmol)を使用し、次に、ヘキサン中10%酢酸エチルを移動相として使用する分取順相HPLCにかけて、標記化合物を得た(0.089g、100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.47 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.35-7.22 (m, 2H), 7.10 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 3.70 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.27 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.37-2.31 (m, 1H), 1.71 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 1.27 (s, 6H), 0.89-0.81 (m, 2H), 0.65-0.60 (m, 2H)。

【0265】

[4-(1-シクロプロピル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル-エチニル)-2-フルオロフェニル]酢酸エチルエステル(化合物64、一般式7)

一般手順Fによって、1-シクロプロピル-6-エチニル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(中間体53、0.11g、0.49mmol)、エチル2-フルオロ-4-ヨードフェニルアセテート(試薬C、0.11g、0.9mmol)、トリエチルアミン(3mL)、テトラヒドロフラン(3mL)、沃化銅(I)(0.06g、0.32mmol)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.25g、0.36mmol)を使用し、次に、ヘキサン中10%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た(0.1g、51%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.34 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.09 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.1

7 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.65 (s, 2H), 3.27 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.38-2.31 (m, 1H), 1.69 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 1.27 (s, 6H), 1.25 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 0.88-0.81 (m, 2H), 0.65-0.59 (m, 2H)。

【0266】

N-(4-ブロモフェニル)-N-メチル-3-メチル-2-ブテンアミド (中間体54)

3, 3-ジメチルアクリロイルクロリド (3 mL、27 mmol) を、ジクロロメタン 150 mL 中の 4-ブロモ-N-メチルアニリン (4.55 g、25 mmol) の溶液に添加し、5 分後にトリエチルアミン (5 mL、33 mmol) を添加した。周囲温度で 2.5 時間後、反応混合物を水で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空蒸発して、標記化合物を定量的収量で褐色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.71 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 5.47 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H)。

【0267】

6-ブロモ-1, 4, 4-トリメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (中間体55)

N-(4-ブロモフェニル)-N-メチル-3-メチル-2-ブテンアミド (中間体54、6.42 g、24 mmol) を 130 °C に加熱し、塩化アルミニウム (5 g、37.4 mmol) を 0.5 時間で少しずつ添加した。反応混合物を同温度で 1 時間攪拌し、次に、室温に冷却した。氷、次に氷水 (~200 mL) を、固形物に慎重に添加した。次に、反応混合物をエーテル (x2) およびジクロロメタン (x1) で抽出し、合わせた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、真空蒸発して、褐色固形物を得た。固形物をヘキサン/ジクロロメタンで処理し、濾過して、生成物 1.7 g を得た。母液を蒸発し、シリカゲル (230~400 メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物 2.9 g を固形物として得た (合計 72%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.29 (s, 6H), 2.49 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

【0268】

6-ブロモ-1, 4, 4-トリメチルスピロ [2H-1-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2, 1'-シクロプロパン] (中間体56)

エーテル中の臭化エチルマグネシウムの攪拌し冷却した (-78 °C) 3 M 溶液 (8.1 mL、24.45 mmol) を、無水テトラヒドロフラン (20 mL)、次に、テトラヒドロフラン (10 mL) 中のチタンテトライソプロポキシド (3.15 mL、10.2 mmol) の溶液で処理した。6-ブロモ-1, 4, 4-トリメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (中間体55、2.6 g、9.7 mmol) の溶液を、反応混合物にカニューレで添加し、溶液を一晩で室温に温めた。次に、氷浴で冷却し、塩化アンモニウム飽和水溶液で反応を停止し、セライトで濾過し、水性相をジエチルエーテル (x2) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発して、オレンジ色油状物を得た。ヘキサン中 2~4% の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400 メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、純度 ~70% の油状物としての標記化合物 (1.7 g、63%) を得、出発物質 0.5 g を回収した。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.58 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 0.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.70 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H)。

【0269】

10

20

30

40

50

1, 4, 4-トリメチル-6-(トリメチルシラニル)エチルスピロ[2H-1-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2, 1'-シクロプロパン] (中間体57)

一般手順Dによって、6-ブロモ-1, 4, 4-トリメチルスピロ[2H-1-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2, 1'-シクロプロパン] (中間体56、0.56g、2mmol)、(トリメチルシリル)アセチレン(1.13mL、8mmol)、トリエチルアミン(4mL)、無水テトラヒドロフラン(5mL)、沃化銅(I)(0.08g、0.4mmol)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.28g、0.4mmol)を使用し、次に、ヘキサン-ヘキサン中2%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を油状物として得た(0.42g、70%)。 10

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.023 (s, 9H), 0.33 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 0.71 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 1.10 (s, 6H), 1.45 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 6.31 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.96 (dd, $J=2.1, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H)。

【0270】

安息香酸, 4-[(1, 4, 4-トリメチルスピロ[2H-1-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2, 1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-エチルエステル (化合物65、一般式1) 20

一般手順Eによって、1, 4, 4-トリメチル-6-(トリメチルシラニル)エチルスピロ[2H-1-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2, 1'-シクロプロパン] (中間体57、0.416g、1.4mmol)、メタノール(10mL)、酢酸エチル(2mL)および炭酸カリウム(1.08g、mmol)の溶液を使用して、シリル脱保護アセチレン中間体を得、次の段階に直接使用した(0.25g、79%)。一般手順Fによって、前記で得たアセチレン中間体の一部(0.11g、0.5mmol)、エチル4-ヨードベンゾエート(試薬A、0.112g、0.4mmol)、トリエチルアミン(1mL)、テトラヒドロフラン(2.5mL)、沃化銅(I)(0.050g、0.26mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.096g、0.17mmol)を使用し、次に、ヘキサン中8%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー、およびヘキサン中10%の酢酸エチルを移動相として使用するPartisil-10シリカカラムでの分取HPLCにかけて、標記化合物を黄色油状物として得た(0.048g、26%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.60 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 0.99 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.42 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.73 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 4.40 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 6.61 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J=2.1, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 8.01 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H)。

【0271】

安息香酸, 4-[(1, 4, 4-トリメチルスピロ[2H-1-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2, 1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]- (化合物66、一般式1) 40

一般手順Iによって、安息香酸, 4-[(1, 4, 4-トリメチルスピロ[2H-1-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2, 1'-シクロプロパン]-6-イル)エチニル]-エチルエステル(化合物65、0.03g、0.08mmol)、エタノール(2mL)、テトラヒドロフラン(2mL)および1Mの水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を使用して、標記化合物を黄色固形物として得た(0.020g、67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3COCD_3): δ 0.60 (t, $J=5.8\text{Hz}$ 50

, 2 H), 1.03 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 1.34 (s, 6 H), 1.74 (s, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 6.60 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 2 H)。

【0272】

エステル化法

方法 A

カルボン酸を、所望のアルコールおよび濃硫酸の溶液 (20 : 1 v / v) と合わせ、得られた混合物または溶液 (0.75 ~ 1.0 M) を一晩にわたって加熱還流した。溶液を室温に冷却し、Et₂O で希釈し、H₂O、NaHCO₃ 飽和水溶液および NaCl 飽和水溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。乾燥溶液を減圧濃縮して、次の反応に直接使用するのに十分な純度の所望カルボン酸エステルを得た。

10

【0273】

方法 B

アセトン中のカルボン酸の溶液 (0.67 ~ 1.0 M) に、1.1 当量の所望のアルキルハロゲン化物および 1.0 当量の固体炭酸カリウムを添加した。得られた混合物を 2 時間にわたって加熱還流し、次に、室温で一晩攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。シリカゲルを固相として使用するカラムクロマトグラフィーによって、残渣から生成物を分離した。

【0274】

方法 C

IR 分光分析による反応アリコートの分析がアリールカルボン酸カルボニル帯 (1705 ~ 1680 cm⁻¹) の不存在を示すまで、塩化チオニル中のカルボン酸の溶液 (1 M) を加熱還流した。溶液を室温に冷却し、減圧濃縮して、粗塩化アシルを得た。

塩化アシルを CH₂Cl₂ に溶解し、得られた溶液 (0.5 ~ 0.75 M) を 1.1 当量の所望アルコールおよび 2.0 当量のピリジンで処理した。室温で一晩攪拌した後、溶液を Et₂O で希釈し、H₂O、10% の HCl 水溶液、NaHCO₃ 飽和水溶液および NaCl 飽和水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。乾燥溶液を減圧濃縮し、次に、カラムクロマトグラフィーにかけて、所望のエステルを得た。

20

【0275】

一般手順 1 (エノールエーテルの製造)

無水 THF 中のアリールエステルの溶液 (0.35 M) を 0℃ に冷却し、1.0 当量の Tebbe 試薬 (トルエン中の 0.5 M の [μ-クロロ-μ-メチレン [ビス (シクロペンタジエニル) チタン] -ジメチルアルミニウム]) で処理した。30 分後、溶液を室温に温め、30 分間攪拌し、0.1 N の NaOH 溶液に 0℃ で注意深く添加した。この混合物をヘキサンで処理し、セライトのパッドで濾過して固形物を除去した。固形物をヘキサンで洗浄し、濾液をセライトの第二パッドに通して、新たに形成した固形物を除去した。有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、減圧濃縮した。溶離剤に 1 ~ 2% の Et₃N を添加してカラムクロマトグラフィーにかけることによって、所望のエノールエーテルを残渣から分離した (注: カラムへの生成物の長時間暴露は、加水分解および対応するメチルケトンの生成を起こしうる)。

30

40

【0276】

一般手順 2 (エノールエーテルのシクロプロパン化)

無水 Et₂O 中のエノールエーテルの溶液 (0.3 M) に、2.0 当量の Et₂Zn (ヘキサン中の溶液として) および 2.0 当量の CH₂I₂ を添加した。全ての出発エノールエーテルが消費されたことを反応アリコートの分析 (TLC または ¹H NMR による) が示すまで、得られた溶液を加熱還流した (注: 同量の Et₂Zn および CH₂I₂ を、反応を完了させるために追加することができる)。室温に冷却した後、NH₄Cl 飽和水溶液を添加することによって反応を注意深く停止させた。得られた混合物を Et₂O で抽出し、合わせた有機相を H₂O および NaCl 飽和水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥

50

し、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィーによって生成物を残渣から分離した。

【0277】

1-ブロモ-4-(1-メトキシビニル)-ベンゼン (中間体58)

一般手順1によって、メチル4-ブロモ-ベンゾエート (600.0 mg、2.78 mmol) および5.6 mLのTebbé試薬 (794.0 mg、2.78 mmol) を使用し、カラムクロマトグラフィー (100%ヘキサン) にかけて、標記化合物420.0 mg (70%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.48–7.45 (4H, m), 4.64 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 4.23 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 3.73 (3H, s)

。

10

【0278】

1-ブロモ-4-(1-メトキシシクロプロピル)-ベンゼン (中間体59)

一般手順2によって、Et₂O (4.0 mL) 中の、1-ブロモ-4-(1-メトキシビニル)-ベンゼン (中間体58、410.0 mg、1.92 mmol)、Et₂Zn (711.3 mg、5.76 mmol) およびCH₂I₂ (1.54 g、5.76 mmol) を使用し、クロマトグラフィー (0~3% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物300.0 mg (69%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.46 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 3.21 (3H, s), 1.19 (2H, m), 0.94 (2H, m)。

20

【0279】

[4-(1-メトキシシクロプロピル)-フェニルエチニル]-トリメチルシラン (中間体60)

一般手順Dによって、トリエチルアミン (4 mL) および無水テトラヒドロフラン (4 mL) 中の1-ブロモ-4-(1-メトキシシクロプロピル)-ベンゼン (中間体59、300.0 mg、1.32 mmol) を、沃化銅 (I) (93.0 mg、0.13 mmol) で処理し、次に、アルゴンで5分間スパージした。次に、トリメチルシリルアセチレン (1.39 g、14.2 mmol)、次にジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (93.0 mg、0.13 mmol) を添加した。得られた反応混合物を60時間70℃に加熱した。クロマトグラフィー (0~3% EtOAc/ヘキサン) によって標記化合物 (286.0 mg、90%) を分離した。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.35 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.14 (3H, s), 1.14 (2H, m), 0.88 (2H, m), 0.17 (9H, s)。

【0280】

1-エチニル-4-(1-メトキシシクロプロピル)-ベンゼン (中間体61)

一般手順Eによって、メタノール (10 mL) 中の [4-(1-メトキシシクロプロピル)-フェニルエチニル]-トリメチルシラン (中間体60、285.0 mg、1.18 mmol) を、炭酸カリウム (100.0 mg、0.72 mmol) で処理し、周囲温度で一晩攪拌した。粗アルキン (220 mg、100%) を次の反応に直接使用した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.46 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.06 (1H, s), 1.22 (2H, m), 0.98 (2H, m)。

【0281】

エチル4-[4-(1-メトキシシクロプロピル)-フェニルエチニル]-ベンゾエート (化合物67、一般式2)

一般手順Fによって、トリエチルアミン (6 mL) 中の1-エチニル-4-(1-メトキシシクロプロピル)-ベンゼン (中間体61、100.0 mg、0.47 mmol) およびエチル4-ヨードベンゾエート (試薬A、141.0 mg、0.51 mmol) を、沃化銅 (I) (30.0 mg、0.16 mmol) で処理し、5分間にわたってアルゴンで

50

スパージした。ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（I I）（109 mg、0.16 mmol）を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー（2～5% EtOAc／ヘキサン）にかけて、標記化合物135.0 mg（90%）をオレンジ色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ ： 8.02（2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$ ），7.58（2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$ ），7.52（2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$ ），7.28（2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$ ），4.39（2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$ ），3.25（3H, s），1.40（3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$ ），1.23（2H, m），1.00（2H, m）。

【0282】

メチル〔4-〔4-（1-メトキシシクロプロピル）-フェニルエチニル〕-フェニル〕-アセテート（化合物68、一般式2）

一般手順Fによって、トリエチルアミン（6 mL）中の1-エチニル-4-（1-メトキシシクロプロピル）-ベンゼン（中間体61、120.0 mg、0.56 mmol）およびメチル（4-ヨードフェニル）-アセテート（試薬B、154.0 mg、0.56 mmol）を、沃化銅（I）（35.0 mg、0.19 mmol）で処理し、5分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（I I）（130 mg、0.19 mmol）を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー（2～8% EtOAc／ヘキサン）にかけて、標記化合物（140.0 mg、78%）をオレンジ色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ ： 7.50（4H, d, $J=8.1\text{ Hz}$ ），7.28（4H, d, $J=8.1\text{ Hz}$ ），3.76（3H, s），3.64（2H, s），3.25（3H, s），1.22（2H, m），0.99（2H, m）。

【0283】

4-〔4-（1-メトキシシクロプロピル）-フェニルエチニル〕-安息香酸（化合物69、一般式2）

一般手順Iによって、エタノール（3 mL）およびテトラヒドロフラン（3 mL）中の、エチル4-〔4-（1-メトキシシクロプロピル）-フェニルエチニル〕-ベンゾエート（化合物67、110.0 mg、0.34 mmol）の溶液を、NaOH（160.0 mg、4.0 mmol、2 N水溶液2.0 mL）で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行って、標記化合物85.0 mg（86%）をオレンジ色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ ： 8.05（2H），7.66（2H），7.56（2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$ ），7.35（2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$ ），3.22（3H, s），1.21（2H, m），1.01（2H, m）。

【0284】

〔4-〔4-（1-メトキシシクロプロピル）-フェニルエチニル〕-フェニル〕-酢酸（化合物70、一般式2）

一般手順Iによって、エタノール（3 mL）およびテトラヒドロフラン（3 mL）中の、メチル〔4-〔4-（1-メトキシシクロプロピル）-フェニルエチニル〕-フェニル〕-アセテート（化合物68、100.0 mg、0.31 mmol）の溶液を、NaOH（160.0 mg、4.0 mmol、2 N水溶液2.0 mL）で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行って、標記化合物80.0 mg（84%）をオレンジ色固形物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ ： 7.49（4H），7.27（4H），3.66（2H, s），3.25（3H, s），1.22（2H, m），0.99（2H, m）。

【0285】

イソプロピル4-ブロモベンゾエート（中間体62）

一般的エステル化法Aによって、4-ブロモ安息香酸（1.50 g、7.46 mmol）をイソプロピルアルコールと合わせて、標記化合物1.76 g（97%）を無色油状物として得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.90 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 5.24 (1H, 七重線, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.37 (6H, d, $J=6.2\text{ Hz}$)。

【0286】

1-ブロモ-4-(1-イソプロポキシビニル)-ベンゼン (中間体63)

一般手順1によって、イソプロピル4-ブロモベンゾエート (中間体62、780.0mg、3.20mmol) および6.4mLのTebbe試薬 (910.7mg、3.20mmol) を使用し、カラムクロマトグラフィー (100%ヘキサン) にかけて、標記化合物328.0mg (43%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.46 (4H, m), 4.66 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 4.40 (1H, 七重線, $J=6.2\text{ Hz}$), 4.21 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 1.34 (6H, d, $J=6.2\text{ Hz}$)。 10

【0287】

1-ブロモ-4-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-ベンゼン (中間体64)

一般手順2によって、 Et_2O (4.0mL) 中の、1-ブロモ-4-(1-イソプロポキシビニル)-ベンゼン (中間体63、328.0mg、1.36mmol)、 Et_2Zn (335.9mg、2.72mmol) および CH_2I_2 (728.0mg、2.72mmol) を使用し、クロマトグラフィー (3% EtOAc / ヘキサン) にかけて、標記化合物240.0mg (70%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.43 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 3.70 (1H, 七重線, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.18 (2H, m), 1.06 (6H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 0.91 (2H, m)。 20

【0288】

[4-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-フェニルエチニル]-トリメチルシラン (中間体65)

一般手順Dによって、トリエチルアミン (8mL) 中の1-ブロモ-4-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-ベンゼン (中間体64、240.0mg、0.94mmol) を、沃化銅(I) (18.0mg、0.094mmol) で処理し、5分間にわたってアルゴンでスパージした。次に、トリメチルシリルアセチレン (0.70g、7.1mmol)、次にジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (66.0mg、0.094mmol) を添加した。得られた反応混合物を5日間70℃に加熱した。クロマトグラフィー (0~3% EtOAc / ヘキサン) によって標記化合物 (250.0mg、98%) をオレンジ色油状物として分離した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.41 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 3.70 (1H, 七重線, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.18 (2H, m), 1.05 (6H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 0.93 (2H, m), 0.94 (9H, s)。 30

【0289】

1-エチニル-4-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-ベンゼン (中間体66)

一般手順Eによって、メタノール (10mL) 中の [4-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-フェニルエチニル]-トリメチルシラン (中間体65、260.0mg、0.96mmol) を、炭酸カリウム (100.0mg、0.72mmol) で処理し、周囲温度で一晩攪拌した。粗アルキン (220mg、100%) を次の反応に直接使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.45 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.35 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 3.72 (1H, 七重線, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.06 (1H, s), 1.20 (2H, m), 1.07 (6H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 0.95 (2H, m)。 40

【0290】

エチル4-[4-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-フェニルエチニル]-ベンゾエート (化合物71、一般式2)

一般手順 F によって、トリエチルアミン (8 mL) 中の、1-エチニル-4-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-ベンゼン (中間体 66、114.0 mg、0.57 mmol) およびエチル 4-ヨードベンゾエート (試薬 A、731.0 mg、0.63 mmol) を、沃化銅 (I) (36.0 mg、0.19 mmol) で処理し、5 分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (133 mg、0.19 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー (2~4% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物 151.0 mg (76%) をオレンジ色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.02 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.50 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.39 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 4.39 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 3.74 (1H, 七重線, $J=6.2$ Hz), 1.40 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.22 (2H, m), 1.08 (6H, d, $J=6.2$ Hz), 0.97 (2H, m)。

【0291】

メチル {4-[4-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-フェニルエチニル]-フェニル}-アセテート (化合物 72、一般式 2)

一般手順 F によって、トリエチルアミン (6 mL) 中の、1-エチニル-4-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-ベンゼン (中間体 66、95.0 mg、0.45 mmol) およびメチル (4-ヨードフェニル)-アセテート (試薬 B、131.0 mg、0.45 mmol) を、沃化銅 (I) (30.0 mg、0.16 mmol) で処理し、5 分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (111 mg、0.16 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー (2~8% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物 110.0 mg (70%) をオレンジ色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.20 (4H), 7.08 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 6.97 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 3.45 (1H, 七重線, $J=6.2$ Hz), 3.41 (3H, s), 3.35 (2H, s), 0.91 (2H, m), 0.79 (6H, d, $J=6.2$ Hz), 0.68 (2H, m)。

【0292】

4-[4-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-フェニルエチニル]-安息香酸 (化合物 73、一般式 2)

一般手順 I によって、エタノール (3 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) 中の、エチル 4-[4-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-フェニルエチニル]-ベンゾエート (化合物 71、110.0 mg、0.32 mmol) の溶液を、NaOH (120.0 mg、3.0 mmol、1 N 水溶液 3.0 mL) で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行って、標記化合物 89.0 mg (88%) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.06 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.66 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.55 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.46 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 3.73 (1H, 七重線, $J=6.2$ Hz), 1.18 (2H, m), 1.04 (6H, d, $J=6.2$ Hz), 0.99 (2H, m)。

【0293】

{4-[4-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-フェニルエチニル]-フェニル}-酢酸 (化合物 74、一般式 2)

一般手順 I によって、エタノール (3 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) 中の、メチル {4-[4-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-フェニルエチニル]-フェニル}-アセテート (化合物 72、80.0 mg、0.23 mmol) の溶液を、NaOH (80.0 mg、2.0 mmol、1 N 水溶液 2.0 mL) で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行って、標記化合物 48.0 mg (56%) を固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.20 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.19 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.09 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.98 (2H

, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 3.46 (1H, 七重線, $J = 6.2 \text{ Hz}$), 3.37 (2H, s), 0.92 (2H, m), 0.79 (6H, d, $J = 6.2 \text{ Hz}$), 0.67 (2H, m)。

【0294】

ベンジル 4-ブロモベンゾエート (中間体 67)

一般的エステル化法 B によって、4-ブロモ安息香酸 (2.01 g、10.0 mmol)、臭化ベンジル (1.89 g、11.1 mmol) および K_2CO_3 (1.40 g、10.0 mmol) を使用し、カラムクロマトグラフィー (3~10% EtOAc / ヘキサン) にかけて、標記化合物 2.33 g (80%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.52 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.43-7.31 (5H), 5.33 (2H, s)。 10

【0295】

1-ブロモ-4-(1-ベンジルオキシビニル)-ベンゼン (中間体 68)

一般手順 1 によって、ベンジル 4-ブロモベンゾエート (中間体 67、920.0 mg、3.16 mmol) および 6.3 mL の Tebbe 試薬 (897.0 mg、3.16 mmol) を使用し、カラムクロマトグラフィー (100% ヘキサン) にかけて、標記化合物 640.0 mg (70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.55-7.35 (9H), 4.95 (2H, s), 4.73 (1H, d, $J = 2.9 \text{ Hz}$), 4.34 (1H, d, $J = 2.9 \text{ Hz}$)。 20

【0296】

1-ブロモ-4-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-ベンゼン (中間体 69)

一般手順 2 によって、 Et_2O (2.0 mL) 中の、1-ブロモ-4-(1-ベンジルオキシビニル)-ベンゼン (中間体 68、280.0 mg、0.97 mmol)、 Et_2Zn (247.0 mg、2.0 mmol) および CH_2I_2 (536.0 mg、2.0 mmol) を使用し、クロマトグラフィー (2~5% EtOAc / ヘキサン) にかけて、標記化合物 159.0 mg (53%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49-7.24 (9H), 4.41 (2H, s), 1.29 (2H, m), 1.00 (2H, m)。

【0297】

[4-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-フェニルエチニル]-トリメチルシラン (中間体 70) 30

一般手順 D によって、トリエチルアミン (5 mL) 中の 1-ブロモ-4-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-ベンゼン (中間体 69、160.0 mg、0.53 mmol) を、沃化銅 (I) (10.0 mg、0.05 mmol) で処理し、次に、5 分間にわたってアルゴンでスパージした。次に、トリメチルシリルアセチレン (0.70 g、7.1 mmol)、次にジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (37.0 mg、0.05 mmol) を添加した。得られた反応混合物を 5 日間にわたって 70 °C に加熱した。クロマトグラフィー (0~3% EtOAc / ヘキサン) によって標記化合物 (150.0 mg、83%) を薄黄色油状物として分離した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.21 (3H, m), 7.09-7.01 (6H, m), 4.18 (2H, s), 1.07 (2H, m), 0.79 (2H, m), 0.02 (9H, s)。 40

【0298】

1-エチニル-4-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-ベンゼン (中間体 71)

一般手順 E によって、メタノール (6 mL) 中の [4-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-フェニルエチニル]-トリメチルシラン (中間体 70、150.0 mg、0.47 mmol) を、炭酸カリウム (100.0 mg、0.72 mmol) で処理し、周囲温度で一晩攪拌した。粗アルキン (115 mg、100%) を次の反応に直接使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.67-7.50 (2H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.34-7.26 (7H, m), 4.43 (2H, s), 3.07 (1H, s), 1. 50

3.2 (2H, m), 1.04 (2H, m)。

【0299】

エチル 4-[4-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-フェニルエチニル]-ベンゾエート (化合物 75、一般式 2)

一般手順 F によって、トリエチルアミン (4 mL) 中の、1-エチニル-4-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-ベンゼン (中間体 71、60.0 mg、0.24 mmol) およびエチル 4-ヨードベンゾエート (試薬 A、72.0 mg、0.26 mmol) を、沃化銅 (I) (17.0 mg、0.09 mmol) で処理し、5 分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (61 mg、0.09 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー (2~4% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物 85.0 mg (91%) をオレンジ色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.03 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.62-7.54 (4H, m), 7.39-7.26 (7H, m), 4.47 (2H, s), 4.40 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.42 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.36 (2H, m), 1.07 (2H, m)。

【0300】

メチル {4-[4-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-フェニルエチニル]-フェニル}-アセテート (化合物 76、一般式 2)

一般手順 F によって、トリエチルアミン (5 mL) 中の、1-エチニル-4-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-ベンゼン (中間体 71、60.0 mg、0.20 mmol) およびメチル (4-ヨードフェニル)-アセテート (試薬 B、66.0 mg、0.24 mmol) を、沃化銅 (I) (15.0 mg、0.08 mmol) で処理し、5 分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (56 mg、0.08 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー (2~7% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物 64.0 mg (81%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.52-7.47 (4H, m), 7.37-7.25 (9H, m), 4.44 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.64 (2H, s), 1.32 (2H, m), 1.06 (2H, m)。

【0301】

4-[4-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-フェニルエチニル]-安息香酸 (化合物 77、一般式 2)

一般手順 I によって、エタノール (3 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) 中の、エチル 4-[4-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-フェニルエチニル]-ベンゾエート (化合物 75、78.0 mg、0.20 mmol) の溶液を、NaOH (80.0 mg、2.0 mmol、1 N 水溶液 2.0 mL) で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行って、標記化合物 65.0 mg (89%) を固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.97 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.67 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.41-7.28 (7H, m), 4.44 (2H, s), 1.33 (2H, m), 1.12 (2H, m)。

【0302】

{4-[4-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-フェニルエチニル]-フェニル}-酢酸 (化合物 78、一般式 2)

一般手順 I によって、エタノール (3 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) 中の、メチル {4-[4-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-フェニルエチニル]-フェニル}-アセテート (化合物 76、45.0 mg、0.11 mmol) の溶液を、NaOH (80.0 mg、2.0 mmol、1 N 水溶液 2.0 mL) で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行って、標記化合物 35.0 mg (81%) を薄黄色固形物として

得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49 (4H, m), 7.37–7.25 (9H, m), 4.44 (2H, s), 3.66 (2H, s), 1.32 (2H, m), 1.05 (2H, m)。

【0303】

ベンジル 4-ブロモ-2-メチルベンゾエート (中間体 72)

一般的エステル化法 C によって、2-メチル-4-ブロモ安息香酸 (2.15 g、10.0 mmol) を、 SOCl_2 (10 mL) を使用して 3 時間還流した。得られた溶液を減圧濃縮し、粗塩化アシルをベンジルアルコール (1.08 g、10.0 mmol) およびピリジン (1.6 mL、20.0 mmol) と合わし、ワークアップを行い、カラムクロマトグラフィー (2~5% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物 (2.4 g、80%) を無色油状物として得た。 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.81 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.41–7.33 (7H, m), 5.32 (2H, s), 2.57 (3H, s)。

【0304】

4-ブロモ-1-(1-ベンジルオキシビニル)-2-メチルベンゼン (中間体 73)

一般手順 1 によって、ベンジル 4-ブロモ-2-メチルベンゾエート (中間体 72、840.0 mg、2.77 mmol) および 5.4 mL の Tebbe 試薬 (788.0 mg、2.77 mmol) を使用し、カラムクロマトグラフィー (100% ヘキサン) にかけて、標記化合物 640.0 mg (76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38–7.19 (8H, m), 4.88 (2H, s), 4.45 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 4.25 (2H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 2.35 (3H, s)。 20

【0305】

4-ブロモ-1-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-2-メチルベンゼン (中間体 74)

一般手順 2 によって、 Et_2O (4 mL) 中の、4-ブロモ-1-(1-ベンジルオキシビニル)-2-メチルベンゼン (中間体 73、400.0 mg、1.32 mmol)、 Et_2Zn (325.0 mg、2.63 mmol)、および CH_2I_2 (704.0 mg、2.63 mmol) を使用し、クロマトグラフィー (2~5% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物 380.0 mg (90%) を無色油状物として得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.42–7.20 (8H, m), 4.31 (2H, s), 2.58 (3H, s), 1.25 (2H, m), 0.94 (2H, m)。

【0306】

[4-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-3-メチルフェニルエチニル]-トリメチルシラン (中間体 75)

一般手順 D によって、トリエチルアミン (8 mL) 中の 4-ブロモ-1-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-2-メチルベンゼン (中間体 74、320.0 mg、1.00 mmol) を、沃化銅 (I) (19.0 mg、0.1 mmol) で処理し、次に、5 分間にわたってアルゴンでスパージした。次に、トリメチルシリルアセチレン (0.70 g、7.1 mmol)、次にジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (70.0 mg、0.05 mmol) を添加した。得られた反応混合物を 5 日間にわたって 70°C に加熱した。クロマトグラフィー (0~2% EtOAc/ヘキサン) によって標記化合物 (300.0 mg、89%) を分離した。 40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.34–7.13 (8H, m), 4.24 (2H, s), 2.52 (3H, s), 1.20 (2H, m), 0.88 (2H, m), 0.25 (9H, s)。

【0307】

4-エチニル-1-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-2-メチルベンゼン (中間体 76)

一般手順 E によって、メタノール (6 mL) 中の [4-(1-ベンジルオキシシクロプロ 50

ピル) - 3 - メチル - フェニルエチニル] - トリメチルシラン (中間体 75、300.0 mg、0.95 mmol) を、炭酸カリウム (120.0 mg、0.87 mmol) で処理し、周囲温度で一晩攪拌した。粗アルキン (185 mg、79%) を次の反応に直接使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.37–7.16 (8H, m), 4.27 (2H, s), 3.07 (1H, s), 2.55 (3H, s), 1.21 (2H, m), 0.92 (2H, m)。

【0308】

エチル 4 - [4 - (1 - ベンジルオキシシクロプロピル) - 3 - メチル - フェニルエチニル] - ベンゾエート (化合物 79、一般式 2)

10

一般手順 F によって、トリエチルアミン (6 mL) 中の、1 - エチニル - 4 - (1 - ベンジルオキシシクロプロピル) - 3 - メチル - ベンゼン (中間体 76、90.0 mg、0.34 mmol) およびエチル 4 - ヨードベンゾエート (試薬 A、95.0 mg、0.34 mmol) を、沃化銅 (I) (23.0 mg、0.12 mmol) で処理し、5 分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (80 mg、0.11 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー (2~4% EtOAc / ヘキサン) にかけて、標記化合物 68.0 mg (54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.03 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.33–7.16 (8H, m), 4.39 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.29 (2H, s), 2.57 (3H, s), 1.40 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.22 (2H, m), 0.93 (2H, m)。

20

【0309】

メチル {4 - [4 - (1 - ベンジルオキシシクロプロピル) - 3 - メチル - フェニルエチニル] - フェニル} - アセテート (化合物 80、一般式 2)

一般手順 F によって、トリエチルアミン (5 mL) 中の、1 - エチニル - 4 - (1 - ベンジルオキシシクロプロピル) - 3 - メチル - ベンゼン (中間体 76、90.0 mg、0.34 mmol) およびメチル (4 - ヨードフェニル) - アセテート (試薬 B、95.0 mg、0.34 mmol) を、沃化銅 (I) (22.0 mg、0.11 mmol) で処理し、5 分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (80 mg、0.11 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー (2~4% EtOAc / ヘキサン) にかけて、標記化合物 90.0 mg (71%) を薄黄色油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.32–7.16 (10H, m), 4.28 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.64 (2H, s), 2.56 (3H, s), 1.22 (2H, m), 0.92 (2H, m)。

【0310】

4 - [4 - (1 - ベンジルオキシシクロプロピル) - 3 - メチル - フェニルエチニル] - 安息香酸 (化合物 81、一般式 2)

一般手順 I によって、エタノール (3 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) 中の、エチル 4 - [4 - (1 - ベンジルオキシシクロプロピル) - 3 - メチル - フェニルエチニル] - ベンゾエート (化合物 79、68.0 mg、0.17 mmol) の溶液を、NaOH (360.0 mg、9.0 mmol、3 N 水溶液 3.0 mL) で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行って、標記化合物 48.0 mg (76%) を固形物として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.10 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.44–7.16 (8H, m), 4.29 (2H, m), 2.58 (3H, s), 1.24 (2H, m), 0.94 (2H, m)。

【0311】

{4 - [4 - (1 - ベンジルオキシシクロプロピル) - 3 - メチル - フェニルエチニル] -

50

ーフェニル}ー酢酸（化合物 82、一般式 2）

一般手順 I によって、エタノール（3 mL）およびテトラヒドロフラン（3 mL）中の、メチル〔4-〔4-（1-ベンジルオキシシクロプロピル）-3-メチルーフェニルエチニル〕ーフェニル〕ーアセテート（化合物 80、75.0 mg、0.18 mmol）の溶液を、NaOH（120.0 mg、3.0 mmol、1 N 水溶液 3.0 mL）で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行って、標記化合物 30.0 mg（40%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.51 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.42 (1H, s), 7.33–7.17 (9H, m), 4.36 (2H, s), 3.67 (3H, s), 2.57 (3H, s), 1.23 (2H, m), 0.94 (2H, m)。

10

【0312】

イソプロピル 3-メチルー 4-ブロモベンゾエート（中間体 77）

一般的エステル化法 A によって、4-ブロモ-2-メチル安息香酸（1.6 g、7.4 mmol）をイソプロピルアルコールと合わせて、標記化合物 1.5 g（79%）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.76 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=1.4, 8.2\text{ Hz}$), 5.23 (1H, 七重線, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.57 (3H, s), 1.37 (6H, d, $J=6.2\text{ Hz}$)。

【0313】

20

4-ブロモ-1-（1-イソプロポキシビニル）-2-メチルーベンゼン（中間体 78）

一般手順 1 によって、イソプロピル 2-メチルー 4-ブロモベンゾエート（中間体 77、800.0 mg、3.11 mmol）および 6.2 mL の Tebbe 試薬（885.2 mg、3.11 mmol）を使用し、カラムクロマトグラフィー（100% ヘキサン）にかけて、標記化合物 595.0 mg（75%）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.31–7.25 (2H, m), 7.16 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 4.34 (1H, 七重線, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.31 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 4.18 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 2.33 (3H, s), 1.31 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$)。

【0314】

30

4-ブロモ-1-（1-イソプロポキシシクロプロピル）-2-メチルーベンゼン（中間体 79）

一般手順 2 によって、 Et_2O （3.0 mL）中の、4-ブロモ-1-（1-イソプロポキシビニル）-2-メチルーベンゼン（中間体 78、389.0 mg、1.53 mmol）、 Et_2Zn （376.6 mg、3.05 mmol）、および CH_2I_2 （817.0 mg、3.05 mmol）を使用し、クロマトグラフィー（3% EtOAc / ヘキサン）にかけて、標記化合物 340.0 mg（84%）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.33 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=2.3, 8.2\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 3.57 (1H, 七重線, $J=6.1\text{ Hz}$), 2.49 (3H, s), 1.00 (2H, m), 0.97 (6H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 0.82 (2H, m)。

40

【0315】

〔4-（1-イソプロポキシシクロプロピル）-3-メチルーフェニルエチニル〕ートリメチルシラン（中間体 80）

一般手順 D によって、トリエチルアミン（8 mL）中の 4-ブロモ-1-（1-イソプロポキシシクロプロピル）-2-メチルーベンゼン（中間体 79、250.0 mg、0.95 mmol）を、沃化銅（I）（19.0 mg、0.10 mmol）で処理し、次に、5 分間にわたってアルゴンでスパージした。次に、トリメチルシリルアセチレン（0.70 g、7.1 mmol）、次にジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（70.0 mg、0.1 mmol）を添加した。得られた反応混合物を 5 日間にわたっ

50

て70℃で加熱した。クロマトグラフィー（0～3% EtOAc／ヘキサン）にかけて、標記化合物（250.0mg、91%）を分離した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.32–7.17 (3H, m), 3.56 (1H, 七重線, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.48 (3H, s), 1.00 (2H, m), 0.95 (6H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 0.83 (2H, m), 0.24 (9H, s)。

【0316】

4-エチル-1-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-2-メチル-ベンゼン（中間体81）

一般手順Eによって、メタノール（10mL）中の[4-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-3-メチル-フェニルエチニル]-トリメチルシラン（中間体80、250.0mg、0.87mmol）を、炭酸カリウム（100.0mg、0.72mmol）で処理し、周囲温度で一晩攪拌した。粗アルキン（180mg、98%）を次の反応に直接使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.32 (1H, s), 7.23 (2H, m), 3.57 (1H, 七重線, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.05 (1H, s), 2.50 (3H, s), 1.11 (2H, m), 0.96 (6H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 0.83 (2H, m)。

【0317】

エチル 4-[4-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-3-メチル-フェニルエチニル]-ベンゾエート（化合物83、一般式2）

一般手順Fによって、トリエチルアミン（5mL）中の、4-エチル-1-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-3-メチル-ベンゼン（中間体81、80.0mg、0.13mmol）およびエチル 4-ヨードベンゾエート（試薬A、100.0mg、0.36mmol）を、沃化銅（I）（25.0mg、0.13mmol）で処理し、5分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（91mg、0.13mmol）を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー（2～4% EtOAc／ヘキサン）にかけて、標記化合物75.0mg（56%）をオレンジ色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.39 (1H, s), 7.29–7.20 (2H, m), 4.39 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.60 (1H, 七重線, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.40 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.13 (2H, m), 0.97 (6H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 0.87 (2H, m)。

【0318】

メチル {4-[4-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-3-メチル-フェニルエチニル]-フェニル}-アセテート（化合物84、一般式2）

一般手順Fによって、トリエチルアミン（6mL）中の、1-エチル-4-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-3-メチル-ベンゼン（中間体81、100.0mg、0.47mmol）およびメチル (4-ヨードフェニル)-アセテート（試薬B、129.0mg、0.45mmol）を、沃化銅（I）（30.0mg、0.16mmol）で処理し、5分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（110mg、0.16mmol）を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー（2～4% EtOAc／ヘキサン）にかけて、標記化合物120.0mg（71%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.48 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.36 (1H, s), 7.29–7.22 (4H, m), 3.70 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.60 (1H, 七重線, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.52 (3H, s), 1.09 (2H, m), 0.97 (6H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 0.86 (2H, m)。

【0319】

4-[4-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-3-メチル-フェニルエチニル]-

安息香酸（化合物 8 5、一般式 2）

一般手順 I によって、エタノール（2 mL）およびテトラヒドロフラン（2 mL）中の、エチル 4-〔4-（1-イソプロポキシシクロプロピル）-3-メチルフェニルエチニル〕-ベンゾエート（化合物 8 3、60.0 mg、0.17 mmol）の溶液を、NaOH（80.0 mg、2.0 mmol、1 N 水溶液 2.0 mL）で処理し、室温で一晩撹拌した。ワークアップを行って、標記化合物 38.0 mg（69%）を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ d_6 -アセトン） δ ： 8.06（2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$ ），7.66（2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$ ），7.42（1H, s），7.35（2H, m），3.59（1H, 七重線, $J=6.2\text{ Hz}$ ），2.52（3H, s），1.07（2H, m），0.93（6H, d, $J=6.2\text{ Hz}$ ），0.88（2H, m）。 10

【0320】{4-〔4-（1-イソプロポキシシクロプロピル）-3-メチルフェニルエチニル〕-フェニル}-酢酸（化合物 8 6、一般式 2）

一般手順 I によって、エタノール（3 mL）およびテトラヒドロフラン（3 mL）中の、メチル {4-〔4-（1-イソプロポキシシクロプロピル）-3-メチルフェニルエチニル〕-フェニル}-アセテート（化合物 8 4、100.0 mg、0.28 mmol）の溶液を、NaOH（120.0 mg、3.0 mmol、1 N 水溶液 3.0 mL）で処理し、室温で一晩撹拌した。ワークアップを行って、標記化合物 60.0 mg（62%）を無色固形物として得た。 20

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ ： 7.48（2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$ ），7.36（1H, s），7.25（4H, m），3.65（2H, s），3.60（1H, 七重線, $J=6.2\text{ Hz}$ ），2.51（3H, s），1.12（2H, m），0.97（6H, d, $J=6.2\text{ Hz}$ ），0.86（2H, m）。

【0321】2, 2-ジメチルプロピル 2-メチル-4-ブロモベンゾエート（中間体 8 2）

一般的エステル化法 C によって、2-メチル-4-ブロモ安息香酸（1.82 g、8.47 mmol）を、 SOCl_2 （10 mL）を使用して 3 時間還流した。得られた溶液を減圧濃縮し、粗塩化アシルを、2, 2-ジメチルプロパノール（0.75 g、8.47 mmol）およびピリジン（1.4 mL、16.9 mmol）と合わし、ワークアップを行い、カラムクロマトグラフィー（2~5% EtOAc/ヘキサン）にかけて、標記化合物（1.64 g、68%）を無色油状物として得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ ： 7.81（1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$ ），7.42（1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$ ），7.39（1H, dd, $J=2.0, 8.2\text{ Hz}$ ），3.99（2H, s），2.60（3H, s），1.03（9H, s）。

【0322】4-ブロモ-1-〔1-（2, 2-ジメチルプロピルオキシ）-ビニル〕-2-メチルベンゼン（中間体 8 3）

一般手順 1 によって、2, 2-ジメチルプロピル 2-メチル-4-ブロモベンゾエート（中間体 8 2、820.0 mg、2.87 mmol）および 5.8 mL の Tebbe 試薬（817.0 mg、2.87 mmol）を使用し、カラムクロマトグラフィー（100% ヘキサン）にかけて、標記化合物 800.0 mg（98%）を無色油状物として得た。 40

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ ： 7.32（1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$ ），7.28（1H, dd, $J=2.0, 8.2\text{ Hz}$ ），7.18（1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$ ），4.27（1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$ ），4.10（1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$ ），3.43（2H, s），2.33（3H, s），0.98（9H, s）。

【0323】4-ブロモ-1-〔1-（2, 2-ジメチルプロピルオキシ）-シクロプロピル〕-2-メチルベンゼン（中間体 8 4）

一般手順 2 によって、 Et_2O （3.0 mL）中の、4-ブロモ-1-〔1-（2, 2- 50

ジメチルプロピルオキシ)－シクロプロピル]－2－メチルーベンゼン(中間体83、400.0mg、1.43mmol)、Et₂Zn(353.2mg、2.86mmol)およびCH₂I₂(760.0mg、2.86mmol)を使用し、クロマトグラフィー(3%EtOAc/ヘキサン)にかけて、標記化合物370.0mg(87%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCI₃)δ: 7.36(1H, s), 7.27(1H, d, J=8.5Hz), 7.09(1H, d, J=7.9Hz), 2.86(2H, s), 2.52(3H, s), 1.08(2H, m), 0.83(2H, m), 0.80(9H, s)。

【0324】

[4-[1-[1-(2,2-ジメチルプロピルオキシ)－シクロプロピル]－3-メチルーフェニルエチニル]]－トリメチルシラン(中間体84a) 10

一般手順Dによって、トリエチルアミン(8mL)中の4-ブロモ-1-[1-(2,2-ジメチルプロピルオキシ)－シクロプロピル]－2-メチルーベンゼン(中間体84、255.0mg、0.86mmol)を、沃化銅(I)(17.0mg、0.09mmol)で処理し、5分間にわたってアルゴンでスパージした。次に、トリメチルシリルアセチレン(0.70g、7.1mmol)、次にジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(63.0mg、0.09mmol)を添加した。得られた反応混合物を、5日間にわたって70℃に加熱した。クロマトグラフィー(1~2%EtOAc/ヘキサン)にかけて、標記化合物(220.0mg、81%)を分離した。

¹H-NMR(CDCI₃)δ: 7.30(1H, s), 7.21(1H, d, J=7.6Hz), 7.12(1H, d, J=8.6Hz), 2.80(2H, s), 2.47(3H, s), 1.05(2H, m), 0.82(2H, m), 0.75(9H, s), 0.24(9H, s)。

【0325】

4-エチニル-1-[1-(2,2-ジメチルプロピルオキシ)－シクロプロピル]－2-メチルーベンゼン(中間体85)

一般手順Eによって、メタノール(10mL)中の[4-[1-[1-(2,2-ジメチルプロピルオキシ)－シクロプロピル]]－3-メチルーフェニルエチニル]－トリメチルシラン(中間体84a、220.0mg、0.83mmol)を、炭酸カリウム(80.0mg、0.58mmol)で処理し、周囲温度で一晩攪拌した。粗アルキン(155mg、76%)を次の反応に直接使用した。

¹H-NMR(CDCI₃)δ: 7.32(1H, s), 7.24(1H, d, J=7.1Hz), 7.15(1H, d, J=7.1Hz), 3.04(1H, s), 2.83(2H, s), 2.49(3H, s), 1.06(2H, m), 0.83(2H, m), 0.76(9H, s)。

【0326】

エチル4-[4-[1-(2,2-ジメチルプロピルオキシ)－シクロプロピル]－3-メチルーフェニルエチニル]－ベンゾエート(化合物87、一般式2)

一般手順Fによって、トリエチルアミン(5mL)中の、4-エチニル-1-[1-(2,2-ジメチルプロピルオキシ)－シクロプロピル]－3-メチルーベンゼン(中間体85、75.0mg、0.31mmol)およびエチル4-ヨードベンゾエート(試薬A、86.0mg、0.31mmol)を、沃化銅(I)(21.0mg、0.11mmol)で処理し、5分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(78mg、0.11mmol)を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。クロマトグラフィー(2~4%EtOAc/ヘキサン)にかけて、標記化合物60.0mg(50%)をオレンジ色固形物として得た。

¹H-NMR(CDCI₃)δ: 8.02(2H, d, J=8.4Hz), 7.56(2H, d, J=8.4Hz), 7.38(1H, s), 7.30(1H, dd, J=1.1, 8.0Hz), 7.20(1H, d, J=8.0Hz), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 2.84(2H, s), 2.52(3H, s), 1.40(3H, t, J 50

= 7.1 Hz), 1.07 (2H, m), 0.84 (2H, m), 0.77 (9H, s)。

【0327】

メチル {4-[4-[1-(2,2-ジメチルプロピルオキシ)-シクロプロピル]-3-メチルフェニルエチニル]-フェニル}-アセテート (化合物88、一般式2)

一般手順Fによって、トリエチルアミン (6 mL) 中の、4-エチニル-1-[1-(2,2-ジメチルプロピルオキシ)-シクロプロピル]-3-メチルベンゼン (中間体85、75.0 mg、0.31 mmol) およびメチル (4-ヨードフェニル)-アセテート (試薬B、86.0 mg、0.31 mmol) を、沃化銅 (I) (21.0 mg、0.11 mmol) で処理し、5分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (78 mg、0.11 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー (2~4% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物100.0 mg (83%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.48 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.36-7.24 (4H, m), 7.18 (1H, d, J=7.9 Hz), 3.70 (3H, s), 3.63 (2H, s), 2.84 (2H, s), 2.51 (3H, s), 1.07 (2H, m), 0.83 (2H, m), 0.77 (9H, s)。

【0328】

4-[4-[1-(2,2-ジメチルプロピルオキシ)-シクロプロピル]-3-メチルフェニルエチニル]-安息香酸 (化合物89、一般式2)

一般手順Iによって、エタノール (3 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) 中の、エチル 4-[4-[1-(2,2-ジメチルプロピルオキシ)-シクロプロピル]-3-メチルフェニルエチニル]-ベンゾエート (化合物87、60.0 mg、0.15 mmol) の溶液を、NaOH (120.0 mg、3.0 mmol、1 N水溶液 3.0 mL) で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行って、標記化合物24.0 mg (43%) を無色固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.06 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.65 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.42 (1H, s), 7.33 (2H, m), 2.89 (2H, s), 2.53 (3H, s), 1.07 (2H, m), 0.90 (2H, m), 0.77 (9H, s)。

【0329】

{4-[4-[1-(2,2-ジメチルプロピルオキシ)-シクロプロピル]-3-メチルフェニルエチニル]-フェニル}-酢酸 (化合物90、一般式2)

一般手順Iによって、エタノール (3 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) 中の、メチル {4-[4-[1-(2,2-ジメチルプロピルオキシ)-シクロプロピル]-3-メチルフェニルエチニル]-フェニル}-アセテート (化合物88、95.0 mg、0.24 mmol) の溶液を、NaOH (120.0 mg、3.0 mmol、1 N水溶液 3.0 mL) で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行って、標記化合物49.0 mg (53%) を無色固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.49 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.36 (1H, s), 7.27 (3H, m), 7.18 (1H, d, J=7.9 Hz), 3.66 (2H, s), 2.84 (2H, s), 2.51 (3H, s), 1.07 (2H, m), 0.83 (2H, m), 0.77 (9H, s)。

【0330】

ベンジル 4-ブロモ-2-エチルベンゾエート (中間体86)

一般的エステル化法Bによって、4-ブロモ-2-エチル安息香酸 (0.98 g、4.25 mmol)、臭化ベンジル (0.80 g、4.68 mmol)、およびK₂CO₃ (0.64 g、4.68 mmol) を使用し、カラムクロマトグラフィー (0~3% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物1.0 g (74%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.76 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.41-

7.33 (7H, m), 5.32 (2H, s), 2.95 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 1.20 (3H, t, $J = 7.6$ Hz)。

【0331】

4-ブロモ-1-(1-ベンジルオキシビニル)-2-エチルベンゼン (中間体87)

一般手順1によって、ベンジル4-ブロモ-2-エチルベンゾエート (中間体86、1.20 g、3.78 mmol) および7.6 mLのTebbé試薬 (1.08 g、3.78 mmol) を使用し、カラムクロマトグラフィー (100%ヘキサン) にかけて、標記化合物800.0 mg (66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.37-7.17 (8H, m), 4.88 (2H, s), 4.43 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 4.25 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 2.71 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 1.18 (3H, t, $J = 7.6$ Hz)。 10

【0332】

4-ブロモ-1-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-2-エチルベンゼン (中間体88)

一般手順2によって、 Et_2O (4 mL) 中の、4-ブロモ-1-(1-ベンジルオキシビニル)-2-エチルベンゼン (中間体87、330.0 mg、1.04 mmol)、 Et_2Zn (257.0 mg、2.08 mmol) および CH_2I_2 (557.0 mg、2.08 mmol) を使用し、クロマトグラフィー (2~5% EtOAc /ヘキサン) にかけて、標記化合物241.0 mg (70%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.43-7.15 (8H, m), 4.27 (2H, s), 3.00 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 1.29-1.21 (5H, m), 0.90 (2H, m)。 20

【0333】

[4-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-3-エチルフェニルエチニル]-トリメチルシラン (中間体89)

一般手順Dによって、トリエチルアミン (8 mL) 中の4-ブロモ-1-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-2-エチルベンゼン (中間体88、220.0 mg、0.66 mmol) を、沃化銅 (I) (14.0 mg、0.07 mmol) で処理し、次に、5分間にわたってアルゴンでスパージした。次に、トリメチルシリルアセチレン (0.70 g、7.1 mmol)、次にジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (50.0 mg、0.07 mmol) を添加した。得られた反応混合物を、5日間にわたって70°Cに加熱した。クロマトグラフィー (0~2% EtOAc /ヘキサン) にかけて、標記化合物を分離した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.41-7.13 (8H, m), 4.24 (2H, s), 2.98 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 1.25 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.20 (2H, m), 0.90 (2H, m), 0.26 (9H, s)。 30

【0334】

4-エチニル-1-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-2-エチルベンゼン (中間体90)

一般手順Eによって、メタノール (6 mL) 中の [4-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-3-エチルフェニルエチニル]-トリメチルシラン (中間体89、240 mg、0.69 mmol) を、炭酸カリウム (10.0 mg、0.72 mmol) で処理し、周囲温度で一晩攪拌した。粗アルキン (190 mg、99%) を次の反応に直接使用した。 40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.43-7.15 (8H, m), 4.27 (2H, s), 3.08 (1H, s), 3.01 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.22 (2H, m), 0.92 (2H, m)。

【0335】

エチル4-[4-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-3-エチルフェニルエチニル]-ベンゾエート (化合物91、一般式2)

一般手順 F によって、トリエチルアミン (5 mL) 中の、1-エチニル-4-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-3-エチル-ベンゼン (中間体 90、90.0 mg、0.33 mmol) およびエチル 4-ヨードベンゾエート (試薬 A、100.0 mg、0.36 mmol) を、沃化銅 (I) (21.0 mg、0.11 mmol) で処理し、5 分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (77 mg、0.11 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー (2~4% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物 100.0 mg (72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.03 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.49 (1H, s), 7.36-7.16 (7H, m), 4.38 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.28 (2H, s), 3.04 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.40 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.29 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.23 (2H, m), 0.94 (2H, m)。

【0336】

メチル {4-[4-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-3-エチル-フェニルエチニル]-フェニル}-アセテート (化合物 92、一般式 2)

一般手順 F によって、トリエチルアミン (5 mL) 中の、1-エチニル-4-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-3-エチル-ベンゼン (中間体 90、107.0 mg、0.39 mmol) およびメチル (4-ヨードフェニル)-アセテート (試薬 B、110.0 mg、0.39 mmol) を、沃化銅 (I) (25.0 mg、0.13 mmol) で処理し、5 分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (91 mg、0.13 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー (2~4% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物 130.0 mg (79%) を薄黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49 (3H, m), 7.32-7.16 (9H, m), 4.28 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.03 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.32-1.23 (5H, m), 0.94 (2H, m)。

【0337】

4-[4-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-3-エチル-フェニルエチニル]-安息香酸 (化合物 93、一般式 2)

一般手順 I によって、エタノール (3 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) 中の、エチル 4-[4-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-3-エチル-フェニルエチニル]-ベンゾエート (化合物 91、100.0 mg、0.24 mmol) の溶液を、NaOH (120.0 mg、3.0 mmol、1 N 水溶液 3.0 mL) で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行い、HPLC (Partisil 10-pac、10% $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) によって精製して、標記化合物を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.10 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.64 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.35-7.16 (7H, m), 4.29 (2H, s), 3.04 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.30 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.25 (2H, m), 0.95 (2H, m)。

【0338】

{4-[4-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-3-エチル-フェニルエチニル]-フェニル}-酢酸 (化合物 94、一般式 2)

一般手順 I によって、エタノール (3 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) 中の、メチル {4-[4-(1-ベンジルオキシシクロプロピル)-3-エチル-フェニルエチニル]-フェニル}-アセテート (化合物 92、130.0 mg、0.31 mmol) の溶液を、NaOH (120.0 mg、3.0 mmol、1 N 水溶液 3.0 mL) で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行い、HPLC (Partisil 10-pac、10% $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) によって精製して、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49 (3H, m), 7.31–7.16 (9H, m), 4.28 (2H, s), 3.66 (2H, s), 3.02 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.29 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.23 (2H, m), 0.94 (2H, m)。

【0339】

イソプロピル 2-エチル-4-ブロモベンゾエート (中間体 91)

一般的エステル化法 A によって、4-ブロモ-2-エチル安息香酸 (2.25 g、9.9 mmol) をイソプロピルアルコールと合わせ、カラムクロマトグラフィー (2% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.69 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.41 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 5.23 (1H, 七重線, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.95 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.37 (6H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.23 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)。 10

【0340】

4-ブロモ-1-(1-イソプロポキシビニル)-2-エチルベンゼン (中間体 92)

一般手順 1 によって、イソプロピル 2-エチル-4-ブロモベンゾエート (中間体 91、1.21 g、4.46 mmol) および 8.9 mL の Tebbe 試薬 (1.27 g、4.46 mmol) を使用し、カラムクロマトグラフィー (100% ヘキサン) にかけて、標記化合物 570.0 mg (75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.36 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{ Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 4.39 (1H, 七重線, $J=6.2\text{ Hz}$), 4.31 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 4.26 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 2.73 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.35 (6H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.24 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)。 20

【0341】

4-ブロモ-1-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-2-エチルベンゼン (中間体 93)

一般手順 2 によって、 Et_2O (7.0 mL) 中の、4-ブロモ-1-(1-イソプロポキシビニル)-2-エチルベンゼン (中間体 92、570.0 mg、2.11 mmol)、 Et_2Zn (521.0 mg、4.22 mmol) および CH_2I_2 (1.13 g、4.22 mmol) を使用し、クロマトグラフィー (3% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物 500.0 mg (85%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.39 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=2.1, 8.1\text{ Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 3.59 (1H, 七重線, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.97 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.27 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.11 (2H, m), 0.97 (6H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 0.83 (2H, m)。 30

【0342】

[4-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-3-エチルフェニルエチニル]-トリメチルシラン (中間体 94)

一般手順 D によって、トリエチルアミン (8 mL) 中の 4-ブロモ-1-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-2-エチルベンゼン (中間体 93、300.0 mg、1.07 mmol) を、沃化銅 (I) (20.0 mg、0.11 mmol) で処理し、次に、5 分間にわたってアルゴンでスパージした。次に、トリメチルシリルアセチレン (0.70 g、7.1 mmol)、次にジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (75.0 mg、0.11 mmol) を添加した。得られた反応混合物を、5 日間にわたって 70°C に加熱した。クロマトグラフィー (0~2% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物 (320.0 mg、99%) をオレンジ色油状物として分離した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.37–7.21 (3H, m), 3.56 (1H, 七重線, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.96 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.27 (3H, 40

t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 1.10 (2H, m), 0.94 (6H, d, $J = 6.2 \text{ Hz}$), 0.84 (2H, m), 0.25 (9H, s)。

【0343】

4-エチニル-1-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-2-エチル-ベンゼン (中間体95)

一般手順Eによって、メタノール (10 mL) 中の [4-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-3-エチル-フェニルエチニル]-トリメチルシラン (中間体94、330.0 mg、1.10 mmol) を、炭酸カリウム (150.0 mg、1.10 mmol) で処理し、周囲温度で一晩攪拌した。粗アルキン (238 mg、95%) を次の反応に直接使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.40-7.22 (3H, m), 3.59 (1H, 七重線, $J = 6.2 \text{ Hz}$), 3.07 (1H, t), 2.97 (2H, q, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 1.28 (3H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 1.12 (2H, m), 0.96 (6H, d, $J = 6.2 \text{ Hz}$), 0.85 (2H, m)。

【0344】

エチル 4-[4-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-3-エチル-フェニルエチニル]-ベンゾエート (化合物95、一般式2)

一般手順Fによって、トリエチルアミン (5 mL) 中の、4-エチニル-1-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-2-エチル-ベンゼン (中間体95、108.0 mg、0.47 mmol) およびエチル 4-ヨードベンゾエート (試薬A、130.0 mg、0.47 mmol) を、沃化銅 (I) (30.0 mg、0.16 mmol) で処理し、5分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (110 mg、0.16 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー (2~4% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物 125.0 mg (71%) を油状物として分離した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02 (2H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.59 (2H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.46 (1H, s), 7.33-7.26 (2H, m), 4.39 (2H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 3.62 (1H, 七重線, $J = 6.2 \text{ Hz}$), 3.01 (2H, q, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 1.41 (3H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 1.31 (3H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 1.14 (2H, m), 0.97 (6H, d, $J = 6.2 \text{ Hz}$), 0.88 (2H, m)。

【0345】

メチル {4-[4-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-3-エチル-フェニルエチニル]-フェニル}-アセテート (化合物96、一般式2)

一般手順Fによって、トリエチルアミン (5 mL) 中の、1-エチニル-4-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-3-エチル-ベンゼン (中間体95、130.0 mg、0.57 mmol) およびメチル (4-ヨードフェニル)-アセテート (試薬B、157.0 mg、0.57 mmol) を、沃化銅 (I) (36.0 mg、0.19 mmol) で処理し、5分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (133 mg、0.19 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー (2~5% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物 150.0 mg (70%) をオレンジ色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.50-7.44 (3H, m), 7.27 (4H, m), 3.70 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.62 (1H, 七重線, $J = 6.2 \text{ Hz}$), 3.00 (2H, q, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 1.30 (3H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 1.13 (2H, m), 0.97 (6H, d, $J = 6.2 \text{ Hz}$), 0.87 (2H, m)。

【0346】

4-[4-(1-イソプロポキシシクロプロピル)-3-エチル-フェニルエチニル]-安息香酸 (化合物97、一般式2)

10

20

30

40

50

一般手順 I によって、エタノール (3 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) 中の、エチル 4- [4- (1-イソプロポキシシクロプロピル) -3-エチルフェニルエチニル] -ベンゾエート (化合物 95、110.0 mg、0.29 mmol) の溶液を、NaOH (120.0 mg、3.0 mmol、1 N 水溶液 3.0 mL) で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行い、HPLC (Partisil 10-pac、10% H₂O/CH₃CN) によって分離して、標記化合物を無色固形物として得た。

¹H-NMR (d₆-アセトン) δ: 8.06 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.49 (1H, s), 7.40-7.34 (2H, m), 3.61 (1H, 七重線, J=6.2 Hz), 3.01 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.29 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.08 (2H, m), 0.93 (6H, d, J=6.2 Hz), 0.88 (2H, m)。

【0347】

{4- [4- (1-イソプロポキシシクロプロピル) -3-エチルフェニルエチニル] -フェニル} -酢酸 (化合物 98、一般式 2)

一般手順 I によって、エタノール (3 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) 中の、メチル {4- [4- (1-イソプロポキシシクロプロピル) -3-エチルフェニルエチニル] -フェニル} -アセテート (化合物 96、156.0 mg、0.41 mmol) の溶液を、NaOH (120.0 mg、3.0 mmol、1 N 水溶液 3.0 mL) で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行い、HPLC (Partisil 10-pac、10% H₂O/CH₃CN) によって分離して、標記化合物 85.0 mg (57%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.54-7.48 (3H, m), 7.34-7.27 (4H, m), 3.68 (2H, s), 3.66 (1H, 七重線, J=6.2 Hz), 3.03 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.33 (2H, t, J=7.6 Hz), 1.17 (2H, m), 1.01 (6H, d, J=6.2 Hz), 0.90 (2H, m)。

【0348】

(4-ブロモ-3-イソプロピルフェノキシ) -トリイソプロピルシラン (中間体 96)

DMF (10 mL) 中の 4-ブロモ-3-イソプロピルフェノール (880.0 mg、4.09 mmol) およびイミダゾール (417.0 mg、6.13 mmol) の溶液に、クロロトリイソプロピルシラン (946.0 mg、4.90 mmol) を添加した。室温で一晩攪拌した後、溶液を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機相を H₂O および NaCl 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー (1~2% EtOAc/ヘキサン) によって標記化合物 1.30 g (92%) を無色油状物として分離した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.34 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.81 (1H, d, J=2.9 Hz), 6.59 (1H, dd, J=2.9, 8.5 Hz), 3.31 (1H, 七重線, J=7.0 Hz), 1.33-1.21 (3H, m), 1.24 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.13 (18H, d, J=7.0 Hz)。

【0349】

エチル 2-イソプロピル-4-トリイソプロピルシラニルオキシベンゾエート (中間体 97)

-78℃ に冷却した Et₂O (15 mL) 中の (4-ブロモ-3-イソプロピルフェノキシ) -トリイソプロピルシラン (中間体 96、1.3 g、3.8 mmol) の溶液に、ペンタン中の tert-ブチルリチウム 4.9 mL (532.0 mg、8.3 mmol、1.7 M) を添加した。30 分間攪拌した後、エチルクロロホルメート (832.0 mg、7.8 mmol) を添加した。得られた溶液を室温に温め、NH₄Cl 飽和水溶液を添加して反応を停止した。混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機相を乾燥し (MgSO₄)、減圧濃縮し、残渣をクロマトグラフィー (4% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物 1.09 g (85%) を無色油状物として得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.72 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 6.69 (1H, dd, $J=2.3, 8.5\text{ Hz}$), 3.88 (1H, 七重線, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.30 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.36 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.31–1.17 (9H, m), 1.09 (18H)。

【0350】

[4-(1-エトキシビニル)-3-イソプロピルフェノキシ]-トリイソプロピルシラン (中間体98)

一般手順1によって、エチル2-イソプロピル-4-トリイソプロピルシラニルオキシベンゾエート (中間体97、450.0mg、1.34mmol) および2.0mLのTebbé試薬 (398.0mg、1.40mmol) を使用し、カラムクロマトグラフィー (100%ヘキサン) にかけて、標記化合物を得た。 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.11 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J=2.3, 8.2\text{ Hz}$), 4.23 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 4.10 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 3.86 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.16 (1H, 七重線, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.35 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.28–1.19 (3H, m), 1.19 (6H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.11 (18H)。

【0351】

[4-(1-エトキシシクロプロピル)-3-イソプロピルフェノキシ]-トリイソプロピルシラン (中間体99) 20

一般手順2によって、 Et_2O (5.0mL) 中の [4-(1-エトキシビニル)-3-イソプロピルフェノキシ]-トリイソプロピルシラン (中間体98、300.0mg、0.83mmol)、 Et_2Zn (325.0mg、2.63mmol) および CH_2I_2 (704.0mg、2.63mmol) を使用し、クロマトグラフィー (0.5~2.5% EtOAc /ヘキサン) にかけて、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.06 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 6.59 (1H, dd, $J=2.6, 8.2\text{ Hz}$), 3.76 (1H, 七重線, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.25 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.30–1.20 (3H, m), 1.19 (6H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.15 (2H, m), 1.10 (18H), 1.02 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.82 (2H, m)。 30

【0352】

4-(1-エトキシシクロプロピル)-3-イソプロピルフェノール (中間体100)

THF (3mL) 中の [4-(1-エトキシシクロプロピル)-3-イソプロピルフェノキシ]-トリイソプロピルシラン (中間体99、360.0mg、0.96mmol) の溶液に、0℃で、フッ化テトラブチルアンモニウム (625.0mg、2.39mmol、 THF 中の1M溶液2.4mL) を添加した。溶液を0℃で30分間攪拌し、次に、 H_2O を添加して反応を停止した。混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機相を H_2O および NaCl 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、減圧濃縮した。残渣を 40
カラムクロマトグラフィー (4~10% EtOAc /ヘキサン) にかけて、標記化合物 (180mg、86%) を無色固形物として分離した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.13 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 6.57 (1H, dd, $J=2.6, 8.2\text{ Hz}$), 5.48 (1H, s), 3.79 (1H, 七重線, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.32 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.21 (6H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.12 (2H, m), 1.05 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.84 (2H, m)。

【0353】

4-(1-エトキシシクロプロピル)-3-イソプロピルフェニル1,1,1-トリフルオロメタンスルホネート (中間体101)

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の 4-(1-エトキシシクロプロピル)-3-イソプロピルフェノール (中間体 100、172.0 mg、0.78 mmol) の溶液を 0℃ に冷却し、その溶液に 2-[N,N-ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アミノ]-5-クロロピリジン (321.0 mg、0.82 mmol) および トリエチルアミン (240.0 mg、2.4 mmol) を添加した。得られた溶液を室温に温め、一晩攪拌した。H₂O を添加して反応を停止し、混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機相を 10% の HCl 水溶液、NaHCO₃ 飽和水溶液、H₂O および NaCl 飽和水溶液で洗浄した。溶液を乾燥し (MgSO₄)、減圧濃縮した。標記化合物をカラムクロマトグラフィー (2~4% EtOAc/ヘキサン) にかけて、無色油状物として分離した (240.0 mg、87%)。

10

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.31 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.00 (1H, dd, J=2.6, 8.6 Hz), 3.78 (1H, 七重線, J=7.0 Hz), 2.38 (2H, q, J=7.0 Hz), 1.24 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.15 (2H, m), 1.04 (3H, t, J=7.0 Hz), 0.86 (2H, m)。

【0354】

[4-(1-エトキシシクロプロピル)-3-イソプロピルフェニルエチニル]-トリメチルシラン (中間体 102)

一般手順 D によって、トリエチルアミン (2 mL) および DMF (6 mL) 中の、4-(1-エトキシシクロプロピル)-3-イソプロピルフェニル 1,1,1-トリフルオロメタンスルホネート (中間体 101、240.0 mg、0.68 mmol) を 5 分間にわたってアルゴンでスパージした。次に、トリメチルシリルアセチレン (0.70 g、7.1 mmol)、次にジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (38.0 mg、0.05 mmol) を添加した。得られた反応混合物を 5 日間にわたって 95℃ に加熱した。クロマトグラフィー (0~2% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物 200.0 mg (99%) をオレンジ色油状物として分離した。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.43 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.25 (1H, dd, J=1.7, 7.9 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.9 Hz), 3.80 (1H, 七重線, J=6.8 Hz), 3.26 (2H, q, J=7.0 Hz), 1.24 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.24-1.10 (2H, m), 1.03 (3H, t, J=7.0 Hz), 0.87 (2H, s), 0.26 (9H, s)。

30

【0355】

1-(1-エトキシシクロプロピル)-4-エチニル-2-イソプロピルベンゼン (中間体 103)

一般手順 E によって、メタノール (10 mL) 中の [4-(1-エトキシシクロプロピル)-3-イソプロピルフェニルエチニル]-トリメチルシラン (中間体 102、210.0 mg、0.70 mmol) を、炭酸カリウム (100.0 mg、0.72 mmol) で処理し、周囲温度で一晩攪拌した。粗アルキンを次の反応に直接使用した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.47 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.23 (1H, dd, J=1.7, 7.6 Hz), 7.19 (1H, d, J=7.6 Hz), 3.80 (1H, 七重線, J=7.0 Hz), 3.27 (1H, q, J=7.0 Hz), 3.07 (1H, s), 1.23 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.13 (2H, m), 1.03 (3H, t, J=7.0 Hz), 0.85 (2H, m)。

40

【0356】

エチル 4-[4-(1-エトキシシクロプロピル)-3-イソプロピルフェニルエチニル]-ベンゾエート (化合物 99、一般式 2)

一般手順 F によって、トリエチルアミン (5 mL) 中の、1-(1-エトキシシクロプロピル)-4-エチニル-2-イソプロピルベンゼン (中間体 103、50.0 mg、0.22 mmol) および エチル 4-ヨードベンゾエート (試薬 A、60.0 mg、0.22 mmol) を、沃化銅 (I) (14.0 mg、0.07 mmol) で処理し、5 分間にわ

50

たってアルゴンでスパージした。ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（51 mg、0.07 mmol）を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー（1～2% EtOAc／ヘキサン）にかけて、標記化合物 28.0 mg（34%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ ： 8.01（2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$ ），7.59（2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$ ），7.51（1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$ ），7.28（1H, dd, $J=1.7, 7.9\text{ Hz}$ ），7.21（1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$ ），4.38（2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$ ），3.83（1H, 七重線, $J=6.7\text{ Hz}$ ），3.29（2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$ ），1.40（3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$ ），1.26（6H, d, $J=6.7\text{ Hz}$ ），1.14（2H, m），1.04（3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$ ），0.87（2H, m）。 10

【0357】

メチル〔4-〔4-（1-エトキシシクロプロピル）-3-イソプロピル-フェニルエチニル〕-フェニル〕-アセテート（化合物100、一般式2）

一般手順Fによって、トリエチルアミン（8 mL）中の、1-（1-エトキシシクロプロピル）-4-エチニル-2-イソプロピルベンゼン（中間体103、120.0 mg、0.52 mmol）およびメチル（4-ヨードフェニル）-アセテート（試薬B、150.0 mg、0.52 mmol）を、沃化銅（I）（32.0 mg、0.17 mmol）で処理し、5分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（121 mg、0.17 mmol）を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー（2～5% EtOAc／ヘキサン）にかけて、標記化合物 140.0 mg（71%）を薄黄色油状物として得た。 20

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ ： 7.53（3H, m），7.31-7.23（4H, m），3.86（1H, 七重線, $J=6.7\text{ Hz}$ ），3.73（3H, s），3.67（2H, s），3.33（2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$ ），1.30（6H, d, $J=6.7\text{ Hz}$ ），1.15（2H, m），1.08（3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$ ），0.90（2H, m）。

【0358】

4-〔4-（1-エトキシシクロプロピル）-3-イソプロピル-フェニルエチニル〕-安息香酸（化合物101、一般式2）

一般手順Iによって、エタノール（2 mL）およびテトラヒドロフラン（2 mL）中の、エチル 4-〔4-（1-エトキシシクロプロピル）-3-イソプロピル-フェニルエチニル〕-ベンゾエート（化合物99、28.0 mg、0.07 mmol）の溶液を、NaOH（80.0 mg、2.0 mmol、1 N水溶液 2.0 mL）で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行って、標記化合物 24 mg（92%）を薄黄色固形物として得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ （ d_6 -アセトン） δ ： 8.06（2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$ ），7.66（2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$ ），7.58（1H, s），7.33（2H, m），3.87（1H, m），2.27（2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$ ），1.26（6H, d, $J=6.7\text{ Hz}$ ），1.09（2H, m），0.99（3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$ ），0.88（2H, m）。 40

【0359】

〔4-〔4-（1-エトキシシクロプロピル）-3-イソプロピル-フェニルエチニル〕-フェニル〕-酢酸（化合物102、一般式2）

一般手順Iによって、エタノール（5 mL）およびテトラヒドロフラン（5 mL）中の、メチル〔4-〔4-（1-エトキシシクロプロピル）-3-イソプロピル-フェニルエチニル〕-フェニル〕-アセテート（化合物100、130.0 mg、0.35 mmol）の溶液を、NaOH（120.0 mg、3.0 mmol、1 N水溶液 3.0 mL）で処理し、50℃で4時間攪拌した。ワークアップを行い、HPLC（Partisil 10-pac、10% H_2O ／ CH_3CN ）によって分離して、標記化合物 88.0 mg（7 50

0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.50 (3H, m), 7.28–7.19 (4H, m), 3.82 (1H, m), 3.65 (2H, s), 3.29 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.25 (6H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.14 (2H, m), 1.04 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.86 (2H, m)。

【0360】

4-ブロモ-3-tert-ブチルフェノール (中間体104)

CCl_4 (20 mL) 中の 3-tert-ブチルメトキシベンゼン (1.00 g、6.09 mmol)、分子篩およびシリカゲルの混合物に、N-ブロモスクシンイミド (1.19 g、6.70 mmol) を添加した。この混合物を 55℃ で 48 時間攪拌した。得られた混合物を室温に冷却し、濾過して固形物を除去し、濾液を EtOAc で希釈した。この溶液を H_2O 、HCl の 10% 水溶液、 H_2O 、NaHCO₃ 飽和水溶液および NaCl 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー (2.5% EtOAc/ヘキサン) にかけて、1-ブロモ-2-tert-ブチルメトキシベンゼンおよび 1-ブロモ-2-メトキシ-4-tert-ブチルベンゼンの 3:1 の混合物 1.15 g (78%) を無色油状物として得た。

CH_2Cl_2 (10 mL) 中の異性メトキシ化合物の溶液を 0℃ に冷却し、 CH_2Cl_2 中の BBr₃ (4.63 g、18.5 mmol) の溶液 (18.5 mL) で処理した。10 分後、溶液を室温に温め、1 時間攪拌し、次に、 H_2O で反応を停止した。混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機相を NaCl 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー (2.5~5% EtOAc/ヘキサン) によって、標記化合物 1.17 g (59%) を分離した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.39 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 6.54 (1H, dd, $J=2.9, 8.5\text{ Hz}$), 1.46 (9H, s)。

【0361】

(4-ブロモ-3-tert-ブチルフェノキシ)-トリイソプロピルシラン (中間体105)

DMF (10 mL) 中の、4-ブロモ-3-tert-ブチルフェノール (中間体104、1.17 g、5.10 mmol) およびイミダゾール (520.0 mg、7.65 mmol) の溶液に、クロロトリイソプロピルシラン (1.18 mg、6.10 mmol) を添加した。室温で一晩攪拌した後、溶液を H_2O で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機相を H_2O および NaCl 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー (0~1.5% EtOAc/ヘキサン) によって、標記化合物 1.80 g (92%) を無色油状物として分離した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 6.56 (1H, dd, $J=2.9, 8.5\text{ Hz}$), 1.47 (9H, s), 1.29–1.24 (3H, m), 1.09 (18H, d, $J=6.7\text{ Hz}$)。

【0362】

エチル 2-tert-ブチル-4-トリイソプロピルシラニルオキシベンゾエート (中間体106)

−78℃ に冷却した Et_2O (15 mL) 中の (4-ブロモ-3-tert-ブチルフェノキシ)-トリイソプロピルシラン (中間体105、1.00 g、2.60 mmol) の溶液に、ペンタン中 1.7M の tert-ブチルリチウム 3.6 mL (395.0 mg、6.2 mmol) を添加した。30 分間攪拌した後、エチルクロロホルメート (607.6 mg、5.6 mmol) を添加した。得られた溶液を室温に温め、NH₄Cl 飽和水溶液を添加して反応を停止した。混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機相を乾燥し (MgSO₄)、減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (2~5% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物 1.23 g (88%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.24 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 6.69 (1H, dd, $J=2.6, 8.2\text{ Hz}$), 4.33 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.39 (9H, s), 1.37 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.29–1.21 (3H, m), 1.10 (18H, d, $J=6.7\text{ Hz}$)。

【0363】

[4-(1-エトキシビニル)-3-tert-ブチルフェノキシ]-トリイソプロピルシラン (中間体107)

一般手順1によって、エチル2-tert-ブチル-4-トリイソプロピルシラニルオキシベンゾエート (中間体106、1.30g、3.44mmol) および7.2mLのTebbe試薬 (1.03g、3.61mmol) を反応させた。反応の完了には、室温で7日間を要した。通常のワークアップを行い、カラムクロマトグラフィー (1~2% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物1.29g (78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.05 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J=2.6, 8.2\text{ Hz}$), 4.20 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 4.08 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 3.83 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.37 (9H, s), 1.36 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.27–1.20 (3H, m), 1.10 (18H, d, $J=6.7\text{ Hz}$)。

【0364】

[4-(1-エトキシシクロプロピル)-3-tert-ブチルフェノキシ]-トリイソプロピルシラン (中間体108)

一般手順2によって、 Et_2O (5.0mL) 中の、[4-(1-エトキシビニル)-3-tert-ブチルフェノキシ]-トリイソプロピルシラン (中間体107、320.0mg、0.85mmol)、 Et_2Zn (325.0mg、2.63mmol) および CH_2I_2 (704.0mg、2.63mmol) を使用し、クロマトグラフィー (1~2.5% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物257.0mg (66%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.24 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 6.60 (1H, dd, $J=2.6, 8.5\text{ Hz}$), 3.24 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.50 (9H, s), 1.29–1.21 (3H, m), 1.11 (18H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.04 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)。

【0365】

4-(1-エトキシシクロプロピル)-3-tert-ブチルフェノール (中間体109)

THF (3mL) 中の [4-(1-エトキシシクロプロピル)-3-tert-ブチルフェノキシ]-トリイソプロピルシラン (中間体108、600.0mg、1.54mmol) の溶液に、0℃で、フッ化テトラブチルアンモニウム (802.8.0mg、3.07mmol、THF中の1M溶液3.1mL) を添加した。溶液を0℃で30分間攪拌し、次に、 H_2O を添加して反応を停止した。混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機相を H_2O およびNaCl飽和水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (4~10% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物 (400mg、88%) を無色固形物として分離した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.29 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 6.57 (1H, dd, $J=2.6, 8.2\text{ Hz}$), 3.29 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.59 (9H, s), 1.08–1.04 (7H, m)。

【0366】

4-(1-エトキシシクロプロピル)-3-tert-ブチルフェニル1,1,1-トリ

リフルオロメタンスルホネート（中間体 110）

CH₂Cl₂（10 mL）中の 4-（1-エトキシシクロプロピル）-3-tert-ブチルフェノール（中間体 109、400.0 mg、1.71 mmol）の溶液を、0℃に冷却し、その溶液に 2-[N,N-ビス（トリフルオロメチルスルホニル）アミノ]-5-クロロピリジン（705.0 mg、1.79 mmol）およびトリエチルアミン（522.0 mg、5.1 mmol）を添加した。得られた溶液を室温に温め、一晩攪拌した。H₂O を添加して反応を停止し、混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機相を HCl の 10% 水溶液、NaHCO₃ 飽和水溶液、H₂O および NaCl 飽和水溶液で洗浄した。溶液を乾燥し（MgSO₄）、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー（2~4% EtOAc / ヘキサン）によって、標記化合物 542.0 mg（87%）を無色油状物として分離した。 10

¹H-NMR（CDCl₃）δ： 7.48（1H, d, J=8.5 Hz），7.39（1H, d, J=2.6 Hz），7.01（1H, dd, J=2.6, 8.5 Hz），3.26（2H, q, J=7.1 Hz），1.52（9H, s），1.12（2H, bs），1.08-1.04（5H, m）。

【0367】

[4-（1-エトキシシクロプロピル）-3-tert-ブチルフェニルエチニル]-トリメチルシラン（中間体 111）

一般手順 D によって、トリエチルアミン（4 mL）および DMF（6 mL）中の、4-（1-エトキシシクロプロピル）-3-tert-ブチルフェニル 1, 1, 1-トリフルオロメタンスルホネート（中間体 110、260.0 mg、0.71 mmol）を、5 分間にわたってアルゴンでスパージした。次に、トリメチルシリルアセチレン（0.70 g、7.1 mmol）、次にジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（40.0 mg、0.06 mmol）を添加した。得られた反応混合物を 18 時間にわたって 95℃ に加熱した。クロマトグラフィー（0~2% EtOAc / ヘキサン）にかけて、標記化合物 215.0 mg（96%）をオレンジ色油状物として得た。 20

¹H-NMR（CDCl₃）δ： 7.63（1H, d, J=1.7 Hz），7.32（1H, d, J=7.9 Hz），7.19（1H, dd, J=1.7, 7.9 Hz），3.24（2H, q, J=7.1 Hz），1.51（9H, s），1.10（2H, bs），1.06-1.01（5H, m），0.25（9H, s）。 30

【0368】

1-（1-エトキシシクロプロピル）-4-エチニル-2-tert-ブチルベンゼン（中間体 112）

一般手順 E によって、メタノール（10 mL）中の [4-（1-エトキシシクロプロピル）-3-tert-ブチルフェニルエチニル]-トリメチルシラン（中間体 111、215.0 mg、0.69 mmol）を、炭酸カリウム（80.0 mg、0.58 mmol）で処理し、周囲温度で一晩攪拌した。粗アルキン 169 mg を次の反応に直接使用した。

¹H-NMR（CDCl₃）δ： 7.68（1H, d, J=1.8 Hz），7.36（1H, d, J=7.9 Hz），7.23（1H, dd, J=1.8, 7.9 Hz），3.26（2H, q, J=7.1 Hz），3.06（1H, s），1.51（9H, s），1.11（2H, bs），1.07-1.02（5H, m）。 40

【0369】

エチル 4-[4-（1-エトキシシクロプロピル）-3-tert-ブチルフェニルエチニル]-ベンゾエート（化合物 103、一般式 2）

一般手順 F によって、トリエチルアミン（5 mL）中の、1-（1-エトキシシクロプロピル）-4-エチニル-2-tert-ブチルベンゼン（中間体 112、70.0 mg、0.30 mmol）およびエチル 4-ヨードベンゾエート（試薬 A、85.0 mg、0.30 mmol）を、沃化銅（I）（19.0 mg、0.01 mmol）で処理し、5 分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウ 50

ム (I I) (70 mg、0.01 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー (1~2% EtOAc / ヘキサン) にかけて、標記化合物 70.0 mg (73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J=1.7, 7.9\text{ Hz}$), 4.39 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.28 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.55 (9H, s), 1.40 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.12 (2H, bs), 1.08-1.04 (5H, m)。

【0370】

10

メチル {4-[4-(1-エトキシシクロプロピル)-3-tert-ブチルフェニルエチニル]-フェニル}-アセテート (化合物104、一般式2)

一般手順 F によって、トリエチルアミン (8 mL) 中の、1-(1-エトキシシクロプロピル)-4-エチニル-2-tert-ブチルベンゼン (中間体112、95.0 mg、0.39 mmol) およびメチル (4-ヨードフェニル)-アセテート (試薬B、108.0 mg、0.39 mmol) を、沃化銅 (I) (25.0 mg、0.13 mmol) で処理し、5分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) (91 mg、0.13 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー (2~5% EtOAc / ヘキサン) にかけて、標記化合物 100.0 mg (72%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.70 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.27 (3H, m), 3.70 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.28 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.54 (9H, s), 1.12 (2H, bs), 1.08-1.03 (5H, m)。

【0371】

4-[4-(1-エトキシシクロプロピル)-3-tert-ブチルフェニルエチニル]-安息香酸 (化合物105、一般式2)

一般手順 I によって、エタノール (3 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) 中の、エチル 4-[4-(1-エトキシシクロプロピル)-3-tert-ブチルフェニルエチニル]-ベンゾエート (化合物103、70.0 mg、0.18 mmol) の溶液を、NaOH (240.0 mg、6.0 mmol、2 N 水溶液 3.0 mL) で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行って、標記化合物 40 mg (62%) を薄黄色固形物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -アセトン) δ : 8.06 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.67 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J=1.8, 7.9\text{ Hz}$), 3.28 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.54 (9H, s), 1.13 (2H, bs), 1.10 (2H, m), 1.02 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)。

【0372】

40

{4-[4-(1-エトキシシクロプロピル)-3-tert-ブチルフェニルエチニル]-フェニル}-酢酸 (化合物106、一般式2)

一般手順 I によって、エタノール (4 mL) およびテトラヒドロフラン (4 mL) 中の、メチル {4-[4-(1-エトキシシクロプロピル)-3-tert-ブチルフェニルエチニル]-フェニル}-アセテート (化合物104、100.0 mg、0.26 mmol) の溶液を、NaOH (240.0 mg、6.0 mmol、2 N 水溶液 3.0 mL) で処理し、50℃で4時間攪拌した。ワークアップを行い、HPLC (Partisil 10-pac、10% H_2O / CH_3CN) によって分離して、標記化合物 70.0 mg (73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.73 (1H, d, $J=1.3\text{ Hz}$), 7.53 (

50

2 H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.41 (1 H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.28 (3 H, m), 3.69 (2 H, s), 3.31 (2 H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 1.56 (9 H, s), 1.15 (2 H, bs), 1.11–1.05 (5 H, m)。

【0373】

1-(4-ブロモフェニル)-シクロプロパンカルボニトリル (中間体113)

50%のNaOH水溶液(40.0 g、wt/wt)に、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド(1.0 g、4.4 mmol)、4-ブロモベンゾニトリル(19.6 g、0.10 mol)および1,2-ジブロモエタン(56.4 g、0.30 mol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、 H_2O (100 mL)で希釈した。この混合物をEtOAcで抽出し、合わせた抽出物を NaHS_2O_3 飽和水溶液、 H_2O およびNaCl飽和水溶液で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、減圧濃縮した。バルブーバルブ蒸留によって、標記化合物18.8 g(85%)を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.48 (2 H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.17 (2 H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 1.75 (2 H, dd, $J = 5.2, 7.6 \text{ Hz}$), 1.39 (2 H, dd, $J = 5.2, 7.6 \text{ Hz}$)。

【0374】

1-(4-ブロモフェニル)-シクロプロパンカルボン酸 (中間体114)

H_2O (10 mL)中のKOH(6.06 g、0.11 mol)の溶液に、エチレングリコール40 mLおよび1-(4-ブロモフェニル)-シクロプロパンカルボニトリル(中間体113、10.0 g、0.45 mol)を添加した。この溶液を、4時間にわたって135~140℃に加熱し、室温に冷却し、次に、氷100 mLおよびHClの10%水溶液の混合物に注いだ。得られた混合物を5℃で一晩置き、固形物を濾過によって集め、 H_2O で洗浄した。無色固形物を減圧乾燥して、標記化合物10.6 g(97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.43 (2 H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.21 (2 H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 1.68 (2 H, dd, $J = 4.0, 7.1 \text{ Hz}$), 1.24 (2 H, dd, $J = 4.0, 7.1 \text{ Hz}$)。

【0375】

tert-ブチル[1-(4-ブロモフェニル)-シクロプロピル]-カルバメート (中間体115)

tert-BuOH(Na° から蒸留)(40 mL)中の、1-(4-ブロモフェニル)-シクロプロパンカルボン酸(中間体114、2.32 g、9.62 mmol)、アジ化ジフェニルホスホリル(2.65 g、9.62 mmol)、トリエチルアミン(973.0 mg、9.62 mmol)の溶液を、17時間にわたって加熱還流した。溶液を減圧濃縮し、残渣をEtOAcに溶解し、HClの5%水溶液、 H_2O 、 NaHCO_3 飽和水溶液およびNaCl飽和水溶液で洗浄し、乾燥した(MgSO_4)。乾燥溶液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(5~10% EtOAc/ヘキサン)にかけて、標記化合物2.01(67%)を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.39 (2 H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.08 (2 H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 5.35 (1 H, bs), 1.43 (9 H, s), 1.26 (2 H, m), 1.17 (2 H, m)。

【0376】

1-(4-ブロモフェニル)-シクロプロピルアミン (中間体116)

MeOH(20 mL)およびTHF(20 mL)中の、tert-ブチル[1-(4-ブロモフェニル)-シクロプロピル]-カルバメート(中間体115、1.08 g、3.40 mmol)の溶液に、HClの3M水溶液20 mLを添加した。溶液を3時間にわたって35℃に温め、25℃で17時間攪拌した。NaOHの3M水溶液を使用して、溶液のpHを12に調節することによって反応を停止した。混合物を Et_2O で抽出し、合わせた有機相を H_2O およびNaCl飽和水溶液で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、減圧濃縮した。標記化合物613 mg(85%)をさらに精製せずに使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.43 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 1.89 (2H, bs), 1.07 (2H, m), 0.95 (2H, m)。

【0377】

N-[1-(4-ブロモフェニル)-シクロプロピル]-プロピオンアミド (中間体117)

CH_2Cl_2 (4 mL) 中の 1-(4-ブロモフェニル)-シクロプロピルアミン (中間体116、84 mg、0.4 mmol) の溶液に、室温で、塩化プロピオンル (43.0 mg、0.47 mmol) およびピリジン (56.0 mg、0.71 mmol) を添加した。室温で17時間攪拌した後、 H_2O を添加して反応を停止し、 EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を、 HCl の10%水溶液、 NaHCO_3 飽和水溶液および NaCl 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー (20~50% EtOAc /ヘキサン) によって、標記化合物 85.0 mg (67%) を無色固形物として分離した。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.48 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.09 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.40 (1H, s), 2.19 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.18-1.24 (4H, m), 1.12 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)。

【0378】

[1-(4-ブロモフェニル)-シクロプロピル]-プロピルアミン (中間体118)

THF (5 mL) 中の N-[1-(4-ブロモフェニル)-シクロプロピル]-プロピオンアミド (中間体117、85.0 mg、0.32 mmol) の溶液に、0℃で、 $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (48.0 mg、0.63 mmol、 THF 中の 2 M 溶液 0.31 mL) を添加した。溶液を17時間にわたって55℃に加熱し、室温に冷却し、 NaHCO_3 飽和水溶液を添加し、得られた混合物を2時間攪拌した。この混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機相を H_2O および NaCl 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、減圧濃縮した。標記化合物をカラムクロマトグラフィー (10~30% EtOAc /ヘキサン) によって分離した。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.42 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 2.46 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.40 (2H, m), 0.98 (2H, m), 0.86 (5H, m)。

30

【0379】

プロピル-[1-(4-トリメチルシリルエチニル)-フェニル]-シクロプロピルアミン (中間体119)

一般手順Dによって、トリエチルアミン (8 mL) 中の [1-(4-ブロモフェニル)-シクロプロピル]-プロピルアミン (中間体118、100.0 mg、0.39 mmol) を、沃化銅 (I) (13.0 mg、0.06 mmol) で処理し、次に、5分間にわたってアルゴンでスパージした。次に、トリメチルシリルアセチレン (0.70 g、7.1 mmol)、次にジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (48.0 mg、0.06 mmol) を添加した。得られた反応混合物を5日間にわたって70℃に加熱した。クロマトグラフィー (0~10% EtOAc /ヘキサン) にかけて、標記化合物 (80.0 mg、75%) をオレンジ色油状物として分離した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.41 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 2.45 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.39 (2H, m), 0.98 (2H, m), 0.87 (2H, m), 0.84 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.24 (9H, s)。

【0380】

[1-(4-エチニル)-フェニル]-シクロプロピル]-プロピルアミン (中間体120)

一般手順Eによって、メタノール (8 mL) 中のプロピル-[1-(4-トリメチルシリルエチニル)-フェニル]-シクロプロピルアミン (中間体119、80.0 mg、0.30 mmol) を炭酸カリウム (80.0 mg、0.59 mmol) で処理し、周囲温

50

度で一晩攪拌した。粗アルキン（58 mg、100%）を次の反応に直接使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.44 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 3.05 (1H, s), 2.46 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.41 (2H, m), 1.00 (2H, m), 0.90 (2H, m), 0.86 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)。

【0381】

エチル 4-〔4-（1-プロピルアミノ-シクロプロピル）-フェニルエチニル〕-ベンゾエート（化合物107、一般式2）

一般手順Fによって、トリエチルアミン（68 mL）中の、〔1-（4-エチニルフェニル）-シクロプロピル〕-プロピルアミン（中間体120、38.0 mg、0.19 mmol）およびエチル 4-ヨードベンゾエート（試薬A、58.0 mg、0.21 mmol）を、沃化銅（I）（8.0 mg、0.04 mmol）で処理し、5分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（27 mg、0.04 mmol）を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー（5～15% EtOAc／ヘキサン）にかけて、標記化合物40.0 mg（61%）をオレンジ色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.01 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 4.39 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.49 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.46 (2H, m), 1.41 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.01 (2H, m), 0.89 (2H, m), 0.87 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)。

【0382】

4-〔4-（1-プロピルアミノ-シクロプロピル）-フェニルエチニル〕-安息香酸（化合物108、一般式2）

一般手順Iによって、エタノール（3 mL）およびテトラヒドロフラン（3 mL）中の、エチル 4-〔4-（1-プロピルアミノ-シクロプロピル）-フェニルエチニル〕-ベンゾエート（化合物107、40.0 mg、0.12 mmol）の溶液を、NaOH（160.0 mg、4.0 mmol、2 N水溶液2.0 mL）で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行って、標記化合物25.0 mg（69%）を固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 7.97 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.65 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.36 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 2.39 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.37 (2H, m), 1.00 (2H, m), 0.93 (2H, m), 0.84 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)。

【0383】

〔1-（4-ブロモフェニル）-シクロプロピル〕-ジプロピルアミン（中間体121）

$\text{CH}_3\text{CN}/\text{HOAc}$ （5 mL、9:1、v/v）およびTHF（3 mL）中の、1-（4-ブロモフェニル）-シクロプロピルアミン（中間体116）の溶液に、0℃で、プロピオンアルデヒド（277.0 mg、4.95 mmol）および NaCNBH_3 （153.0 mg、2.47 mmol）を添加した。反応を室温に温め、5時間後に H_2O で反応を停止した。NaOH水溶液を使用して溶液のpHを8～9に調節し、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物を H_2O およびNaCl飽和水溶液で洗浄し、乾燥し（ MgSO_4 ）、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー（2～5% EtOAc／ヘキサン）によって、標記化合物190.0 mg（56%）を分離した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.42 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 2.39 (4H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.62–1.40 (4H, m), 0.96 (2H, m), 0.86 (6H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.80 (2H, m)。

【0384】

ジプロピル－[1－(4－トリメチルシラニルエチニル－フェニル)－シクロプロピル]－アミン(中間体122)

一般手順Dによって、トリエチルアミン(5 mL)中の、[1－(4－ブロモフェニル)－シクロプロピル]－ジプロピルアミン(中間体121、150.0 mg、0.50 mmol)を、沃化銅(I)(10.0 mg、0.05 mmol)で処理し、次に、5分間にわたってアルゴンでスパージした。次に、トリメチルシリルアセチレン(0.70 g、7.1 mmol)、次にジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(35.0 mg、0.05 mmol)を添加した。得られた反応混合物を5日間にわたって70℃に加熱した。クロマトグラフィー(0～3% EtOAc／ヘキサン)にかけて、標記化合物を分離した。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.35 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 2.39 (4H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.55–1.42 (4H, m), 0.96 (2H, m), 0.88–0.79 (8H, m), 0.25 (9H, s)。

【0385】

[1－(4－エチニルフェニル)－シクロプロピル]－ジプロピルアミン(中間体123)

一般手順Eによって、メタノール(5 mL)中のジプロピル－[1－(4－トリメチルシラニルエチニル－フェニル)－シクロプロピル]－アミン(中間体122、45.0 mg、0.14 mmol)を、炭酸カリウム(50.0 mg、0.37 mmol)で処理し、

20

周囲温度で一晩攪拌した。粗アルキン(34 mg、100%)を次の反応に直接使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.42 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 2.40 (4H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.53–1.40 (4H, m), 0.96 (2H, m), 0.90–0.79 (8H, m)。

【0386】

エチル4－[4－(1－ジプロピルアミノ－シクロプロピル)－フェニルエチニル]－ベンゾエート(化合物109、一般式2)

一般手順Fによって、トリエチルアミン(6 mL)中の、[1－(4－エチニルフェニル)－シクロプロピル]－ジプロピルアミン(中間体123、34.0 mg、0.16 mmol)およびエチル4－ヨードベンゾエート(試薬A、59.0 mg、0.21 mmol)を、沃化銅(I)(13.0 mg、0.07 mmol)で処理し、5分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(49 mg、0.07 mmol)を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー(2～4% EtOAc／ヘキサン)にかけて、標記化合物を黄色油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.03 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 4.39 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.43 (4H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.52–1.42 (4H, m), 1.41 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 0.99 (2H, m), 0.88–0.83 (8H, m)。

40

【0387】

4－[4－(1－ジプロピルアミノ－シクロプロピル)－フェニルエチニル]－安息香酸(化合物110、一般式2)

一般手順Iによって、エタノール(3 mL)およびテトラヒドロフラン(3 mL)中の、エチル4－[4－(1－ジプロピルアミノ－シクロプロピル)－フェニルエチニル]－ベンゾエート(化合物109、51.0 mg、0.13 mmol)の溶液を、NaOH(80.0 mg、2.0 mmol、1 N水溶液2.0 mL)で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行って、標記化合物32.0 mg(70%)を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 7.98 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.6

50

7 (6 H, m), 3.05–2.89 (4 H, m), 1.98 (2 H, m), 1.72 (4 H, m), 1.23 (2 H, m), 0.88 (6 H, t, $J = 7.3$ Hz)。

【0388】

ベンジルー [1 – (4 – ブロモフェニル) – シクロプロピル] – アミン (中間体 124)
 およびジベンジルー [1 – (4 – ブロモフェニル) – シクロプロピル] – アミン (中間体 125)

DMF (4 mL) 中の、1 – (4 – ブロモフェニル) – シクロプロピルアミン (中間体 116、244.0 mg、1.15 mmol) および臭化ベンジル (255.0 mg、1.50 mmol) の溶液を、85℃で6時間攪拌し、室温に冷却し、一晚攪拌した。溶液を H_2O で希釈し、NaOH水溶を使用してpHを8～9に調節した。溶液をEtOAcで抽出し、合わせた有機相を H_2O およびNaCl飽和水溶液で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー (5～10% EtOAc / ヘキサン) にかけて、

N – ベンジルアミン 110 mg (32%) :

^1H – NMR ($CDCl_3$) δ : 7.48 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.30 – 7.23 (7 H, m), 3.68 (2 H, s), 1.07 (2 H, m), 0.93 (2 H, m) ; および

N, N – ジベンジルアミン 100 mg (22%) :

^1H – NMR ($CDCl_3$) δ : 7.55 (2 H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.40 – 7.19 (12 H, m), 3.61 (4 H, s), 0.87 (2 H, m), 0.71 (2 H, m)

を得た。

【0389】

ベンジルー [1 – (4 – トリメチルシリルエチニルフェニル) – シクロプロピル] – アミン (中間体 126)

一般手順Dによって、トリエチルアミン (8 mL) 中のベンジルー [1 – (4 – ブロモフェニル) – シクロプロピル] – アミン (中間体 124、110.0 mg、0.36 mmol) を、沃化銅 (I) (10.0 mg、0.05 mmol) で処理し、次に、5分間にわたってアルゴンでスパージした。次に、トリメチルシリルアセチレン (0.70 g、7.1 mmol)、次にジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (38.0 mg、0.05 mmol) を添加した。得られた反応混合物を5日間にわたって70℃に加熱した。クロマトグラフィー (1～10% EtOAc / ヘキサン) によって標記化合物 85 mg (74%) を分離した。

^1H – NMR ($CDCl_3$) δ : 7.46 (2 H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.31 – 7.22 (7 H, m), 3.67 (2 H, s), 1.06 (2 H, m), 0.94 (2 H, m), 0.26 (9 H, s)。

【0390】

ベンジルー [1 – (4 – エチニルフェニル) – シクロプロピル] – アミン (中間体 127)

一般手順Eによって、メタノール (5 mL) 中のベンジルー [1 – (4 – トリメチルシリルエチニルフェニル) – シクロプロピル] – アミン (中間体 126、85.0 mg、0.27 mmol) を、炭酸カリウム 50.0 mg、0.37 mmol) で処理し、周囲温度で一晚攪拌した。粗アルキン (65 mg、100%) を次の反応に直接使用した。

^1H – NMR ($CDCl_3$) δ : 7.49 (2 H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.32 (2 H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.23 (5 H, m), 3.68 (2 H, s), 3.08 (1 H, s), 1.07 (2 H, m), 0.95 (2 H, m)。

【0391】

エチル 4 – [4 – (1 – ベンジルアミノ – シクロプロピル) – フェニルエチニル] – ベンゾエート (化合物 111、一般式 2)

一般手順Fによって、トリエチルアミン (8 mL) 中の、ベンジルー [1 – (4 – エチニル

ルフェニル)－シクロプロピル]－アミン(中間体127、65.0mg、0.27mmol)およびエチル4－ヨードベンゾエート(試薬A、68.0mg、0.27mmol)を、沃化銅(I)(16.0mg、0.08mmol)で処理し、5分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(58mg、0.08mmol)を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー(2～5% EtOAc/ヘキサン)にかけて、標記化合物90mg(90%)をオレンジ色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.05 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.32–7.22 (5H, m), 4.40 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.72 (2H, s), 1.42 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.01 (2H, m), 0.99 (2H, m)。 10

【0392】

4－[4－(1－ベンジルアミノ－シクロプロピル)－フェニルエチニル]－安息香酸(化合物112、一般式2)

一般手順Iによって、エタノール(4mL)およびテトラヒドロフラン(4mL)中の、エチル4－[4－(1－ベンジルアミノ－シクロプロピル)－フェニルエチニル]－ベンゾエート(化合物111、75.0mg、0.19mmol)の溶液を、NaOH(80.0mg、2.0mmol、1N水溶液2.0mL)で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行って、標記化合物35.0mg(50%)を無色固形物として得た。 20

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.93 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.61–7.51 (6H, m), 7.32–7.23 (5H, m), 3.98 (2H, s), 1.33 (2H, m), 1.19 (2H, m)。

【0393】

ジベンジル－[1－(4－トリメチルシラニルエチニル－フェニル)－シクロプロピル]－アミン(中間体128)

一般手順Dによって、トリエチルアミン(8mL)中のジベンジル－[1－(4－ブロモフェニル)－シクロプロピル]－アミン(中間体125、45.0mg、0.11mmol)を、沃化銅(I)(10.0mg、0.05mmol)で処理し、次に、5分間にわたってアルゴンでスパージした。次に、トリメチルシリルアセチレン(0.35g、3.6mmol)、次にジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(35.0mg、0.05mmol)を添加した。得られた反応混合物を5日間にわたって70℃に加熱した。クロマトグラフィー(ヘキサン)にかけて、標記化合物40mg(88%)を分離した。 30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.52 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.36–7.24 (12H, m), 3.60 (4H, s), 0.87 (2H, s), 0.67 (2H, m), 0.29 (9H, s)。

【0394】

ジベンジル－[1－(4－エチニルフェニル)－シクロプロピル]－アミン(中間体129)

一般手順Eによって、メタノール(5mL)中の、ジベンジル－[1－(4－トリメチルシラニルエチニル－フェニル)－シクロプロピル]－アミン(中間体128、100.0mg、0.26mmol)を、炭酸カリウム(60.0mg、0.44mmol)で処理し、周囲温度で一晩攪拌した。粗アルキン(80mg、99%)を次の段階に直接使用した。 40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.53 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.36 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.28–7.25 (10H, m), 3.62 (4H, s), 3.11 (1H, s), 0.88 (2H, m), 0.68 (2H, m)。

【0395】

エチル4－[4－(1－ジベンジルアミノ－シクロプロピル)－フェニルエチニル]－ベ 50

ンゾエート（化合物 113、一般式 2）

一般手順 F によって、トリエチルアミン（5 mL）中の、ジベンジルー [1-（4-エチニルフェニル）-シクロプロピル]-アミン（中間体 129、40.0 mg、0.12 mmol）およびエチル 4-ヨードベンゾエート（試薬 A、60.0 mg、0.22 mmol）を、沃化銅（I）（8.0 mg、0.04 mmol）で処理し、5 分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロピス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（27 mg、0.04 mmol）を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー（2～5% EtOAc／ヘキサン）にかけて、標記化合物を油状物として得た。¹H-NMR（CDCl₃）δ： 8.04（2H, d, J=8.5 Hz），7.79（4H, m），7.42（2H, d, J=7.9 Hz），7.29-7.17（10 H, m），4.40（2H, q, J=7.1 Hz），3.63（4H, s），1.42（3H, t, J=7.1 Hz），0.88（2H, m），0.73（2H, m）。 10

【0396】4- [4-（1-ジベンジルアミノ-シクロプロピル）-フェニルエチニル]-安息香酸（化合物 114、一般式 2）

一般手順 I によって、エタノール（2 mL）およびテトラヒドロフラン（2 mL）中の、エチル 4- [4-（1-ジベンジルアミノ-シクロプロピル）-フェニルエチニル]-ベンゾエート（化合物 113、48.0 mg、0.10 mmol）の溶液を、NaOH（80.0 mg、2.0 mmol、1 N 水溶液 2.0 mL）で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行って、標記化合物 42.0 mg（93%）を無色固形物として得た。 20
¹H-NMR（d₆-DMSO）δ： 7.98（2H, d, J=8.2 Hz），7.67（2H, d, J=8.2 Hz），7.64（2H, d, J=7.9 Hz），7.47（2H, d, J=7.9 Hz），7.28-7.20（10H, m），3.57（4H, s），0.84（2H, m），0.69（2H, m）。

【0397】ベンジルー [1-（4-ブロモフェニル）-シクロプロピル]-メチルアミン（中間体 130）

アセトン 5 mL 中のベンジルー [1-（4-ブロモフェニル）-シクロプロピル]-アミン（中間体 124、100.0 mg、0.33 mmol）の溶液に、K₂CO₃（91 mg、0.66 mmol）およびヨードメタン（2.28 g、16.1 mmol）を添加した。得られた混合物を 25℃で 20 時間攪拌し、Et₂O で希釈し、H₂O および NaCl 飽和水溶液で洗浄した。溶液を乾燥し（MgSO₄）、減圧濃縮して、標記化合物 90 mg（86%）を得た。 30
¹H-NMR（CDCl₃）δ： 7.47（2H, d, J=8.5 Hz），7.29-7.18（7H, m），3.53（2H, s），2.07（3H, s），1.07（2H, m），0.86（2H, m）。

【0398】ベンジルー [1-（4-トリメチルシリルエチニル-フェニル）-シクロプロピル]-メチルアミン（中間体 131）

一般手順 D によって、トリエチルアミン（8 mL）中のベンジルー [1-（4-ブロモフェニル）-シクロプロピル]-メチルアミン（中間体 130、90.0 mg、0.28 mmol）を、沃化銅（I）（6.0 mg、0.03 mmol）で処理し、次に、5 分間にわたってアルゴンでスパージした。次に、トリメチルシリルアセチレン（0.70 g、7.1 mmol）、次にジクロロピス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（20.0 mg、0.03 mmol）を添加した。反応混合物を 5 日間にわたって 70℃に加熱した。クロマトグラフィー（0～2% EtOAc／ヘキサン）によって、標記化合物 80 mg（84%）を分離した。 40
¹H-NMR（CDCl₃）δ： 7.46（2H, d, J=8.2 Hz），7.32-7.18（7H, m），3.52（2H, s），2.06（3H, s），1.06（2H, m），0.87（2H, m），0.26（9H, s）。 50

【0399】

ベンジルー [1- (4-エチニルフェニル) -シクロプロピル] -メチルアミン (中間体 132)

一般手順 E によって、メタノール (5 mL) 中のベンジルー [1- (4-トリメチルシリルエチニルフェニル) -シクロプロピル] -メチルアミン (中間体 131、80.0 mg、0.24 mmol) を、炭酸カリウム (80.0 mg、0.59 mmol) で処理し、周囲温度で一晩攪拌した。粗アルキン (60 mg、99%) を次の反応に直接使用した。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.49 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.33-7.21 (7H, m), 3.55 (2H, s), 3.08 (1H, s), 2.08 (3H, s), 1.07 (2H, m), 0.89 (2H, m)。

10

【0400】

エチル 4- {4- [1- (ベンジル-メチルアミノ) -シクロプロピル] -フェニルエチニル} -ベンゾエート (化合物 115、一般式 2)

一般手順 F によって、トリエチルアミン (5 mL) 中の、ベンジルー [1- (4-エチニルフェニル) -シクロプロピル] -メチルアミン (中間体 132、70.0 mg、0.28 mmol) およびエチル 4-ヨードベンゾエート (試薬 A、77.0 mg、0.28 mmol) を、沃化銅 (I) (18.0 mg、0.10 mmol) で処理し、5 分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (65 mg、0.10 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー (2~5% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物 86 mg (75%) を油状物として得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.03 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.25 (5H, m), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.57 (2H, s), 2.10 (3H, s), 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.10 (2H, m), 0.92 (2H, m)。

【0401】

4- [4- (1-ベンジルメチルアミノ-シクロプロピル) -フェニルエチニル] -安息香酸 (化合物 116、一般式 2)

一般手順 I によって、エタノール (3 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) 中の、エチル 4- {4- [1- (ベンジル-メチルアミノ) -シクロプロピル] -フェニルエチニル} -ベンゾエート (化合物 115、65.0 mg、0.16 mmol) の溶液を、NaOH (80.0 mg、2.0 mmol、1 N 水溶液 2.0 mL) で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行って、標記化合物 45.0 mg (75%) を固形物として得た。

30

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 7.96 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.29-7.18 (5H, m), 3.52 (2H, s), 2.00 (3H, s), 1.02 (2H, m), 0.87 (2H, m)。

【0402】

40

(4-ブロモ-2-メチルフェニル) -メタノール (中間体 133)

Et₂O (10 mL) 中のメチル 4-ブロモ-2-メチル-ベンゾエート (1.05 g、4.58 mmol) の溶液を 0 °C に冷却し、LiAlH₄ (177.0 mg、4.58 mmol) で処理し、3 時間攪拌し、次に、H₂O を使用して注意深く反応を停止した。混合物を Et₂O で抽出し、合わせた有機相を H₂O および NaCl 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー (10~30% EtOAc/ヘキサン) によって、標記化合物 830.0 mg (90%) を無色油状物として分離した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.30 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.57 (2H, d, J = 5.5 Hz), 2.27 (3H, s), 2.13

50

(1 H, t, J = 5.5 Hz)。

【0403】

(4-ブロモ-2-メチル-ベンジルオキシ)-トリメチルシラン (中間体134)

THF (10 mL) 中の (4-ブロモ-2-メチル-フェニル)-メタノール (中間体133、500.0 mg、2.48 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (374.0 mg、3.70 mmol) およびクロロトリメチルシラン (297.0 mg、2.70 mmol) を添加した。得られた溶液を25℃で17時間攪拌し、次に、H₂Oで処理し、Et₂Oで抽出した。合わせた有機相をH₂O、HClの10%水溶液、NaHCO₃飽和水溶液およびNaCl飽和水溶液で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧濃縮した。標記化合物550.0 mg (81%) をカラムクロマトグラフィー (5% EtOAc/ヘキサン) によって無色油状物として分離した。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.35-7.28 (3H, m), 4.64 (2H, s), 2.29 (3H, s), 0.20 (9H, s)。

【0404】

2-メチル-4-トリメチルシラニルエチニル-1-トリメチルシラニルオキシメチル-ベンゼン (中間体135)

一般手順Dによって、トリエチルアミン (8 mL) 中の (4-ブロモ-2-メチル-ベンジルオキシ)-トリメチルシラン (中間体134、550.0 mg、2.01 mmol) を、沃化銅 (I) (38.0 mg、0.20 mmol) で処理し、次に、5分間にわたってアルゴンでスパージした。次に、トリメチルシリルアセチレン (1.05 g、10.6 mmol)、次にジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (142.0 mg、0.20 mmol) を添加した。得られた反応混合物を5日間にわたって70℃に加熱した。クロマトグラフィー (0~2% EtOAc/ヘキサン) によって、標記化合物 (380.0 mg、65%) をオレンジ色油状物として分離した。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.31 (3H, m), 4.64 (2H, s), 2.24 (3H, s), 0.24 (9H, s), 0.15 (9H, s)。

【0405】

(4-エチニル-2-メチル-フェニル)-メタノール (中間体136)

一般手順Eによって、メタノール (10 mL) 中の 2-メチル-4-トリメチルシラニルエチニル-1-トリメチルシラニルオキシメチル-ベンゼン (中間体135、380.0 mg、1.30 mmol) を、炭酸カリウム (180.0 mg、1.3 mmol) で処理し、周囲温度で一晩攪拌した。粗アルキンをカラムクロマトグラフィー (5~20% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、標記化合物100.0 mg (34%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.06 (3H, m), 4.42 (2H, d, J = 5.2 Hz), 2.81 (1H, s), 2.05 (3H, s), 1.59 (1H, t, J = 5.2 Hz)。

【0406】

エチル4-(4-ヒドロキシメチル-3-メチル-フェニルエチニル)-ベンゾエート (化合物117、一般式6)

一般手順Fによって、トリエチルアミン (4 mL) 中の、(4-エチニル-2-メチル-フェニル)-メタノール (中間体136、100.0 mg、0.44 mmol) およびエチル4-ヨードベンゾエート (試薬A、125.0 mg、0.45 mmol) を、沃化銅 (I) (29 mg、0.15 mmol) で処理し、5分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (102 mg、0.15 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー (20~40% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物130.0 mg (99%) をオレンジ色固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.98 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.36 (3H, m), 4.65 (2H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.40 (1H, s), 2.30 (3H, s), 1.3

9 (3 H, t, J = 7.1 Hz)。

【0407】

エチル 4- (4-ブロモメチル-3-メチル-フェニルエチニル) -ベンゾエート (中間体 137)

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の、エチル 4- (4-ヒドロキシメチル-3-メチル-フェニルエチニル) -ベンゾエート (化合物 117、130.0 mg、0.44 mmol) およびトリフェニルホスフィン (150.0 mg、0.57 mmol) の溶液を、0℃に冷却し、N-ブロモスクシンイミド (101.0 mg、0.57 mmol) を 5 回に分けて 20 分間で添加した。溶液を 25℃に温め、17 時間攪拌した。NaHCO₃ の希釈水溶液を添加して反応混合物を鎮めた。得られた混合物を Et₂O で抽出し、合わせた有機相を H₂O および NaCl 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、減圧濃縮した。標記化合物 120.0 mg (76%) をカラムクロマトグラフィー (2~5% EtOAc/ヘキサン) によって無色固形物として分離した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.01 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.32 (3 H, m), 4.48 (2 H, s), 4.38 (1 H, q, J = 7.1 Hz), 2.40 (3 H, s), 1.39 (3 H, t, J = 7.1 Hz)。

【0408】

エチル 4- (4-イミダゾール-1-イル-メチル-3-メチル-フェニルエチニル) -ベンゾエート (化合物 118、一般式 6)

DMF (2 mL) 中のイミダゾール (30.0 mg、0.44 mmol) の溶液を、NaH (11.0 mg、0.44 mmol) で処理し、90℃に加熱した。1 時間後、DMF (2 mL) 中のエチル 4- (4-ブロモメチル-3-メチル-フェニルエチニル) -ベンゾエート (中間体 137、120.0 mg、0.34 mmol) の溶液を添加し、90℃で 1 時間攪拌した。溶液を室温に冷却し、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー (20~100% EtOAc/ヘキサン) によって、標記化合物 90.0 mg (71%) を無色固形物として分離した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.02 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 7.51 (1 H, s), 7.40 (1 H, s), 7.36 (1 H, dd, J = 1.2, 7.9 Hz), 7.10 (1 H, s), 6.93 (1 H, d, J = 7.9 Hz), 6.88 (1 H, t, J = 1.7 Hz), 5.12 (2 H, s), 4.38 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 2.27 (3 H, s), 1.40 (3 H, t, J = 7.1 Hz)。

【0409】

4- (4-イミダゾール-1-イル-メチル-3-メチル-フェニルエチニル) -安息香酸 (化合物 119、一般式 6)

一般手順 I によって、エタノール (3 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) 中の、エチル 4- (4-イミダゾール-1-イル-メチル-3-メチル-フェニルエチニル) -ベンゾエート (化合物 118、82.0 mg、0.24 mmol) の溶液を、NaOH (120.0 mg、3.0 mmol、1 N 水溶液 3.0 mL) で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行って、標記化合物 51.0 mg (68%) を固形物として得た。

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 9.20 (1 H, s), 7.97 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.73 (2 H, m), 7.65 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.52 (1 H, s), 7.46 (1 H, d, J = 7.9 Hz), 7.13 (1 H, d, J = 7.9 Hz), 5.50 (2 H, s), 2.32 (3 H, s)。

【0410】

4-ブロモ-1-ブロモメチル-2-メチル-ベンゼン (中間体 138)

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の、(4-ブロモ-2-メチル-フェニル) -メタノール (中間体 133、319.0 mg、1.58 mmol) およびトリフェニルホスフィン (466.0 mg、1.74 mmol) の溶液を、0℃に冷却し、N-ブロモスクシンイミド (

309.0 mg、1.74 mmol) を5回に分けて20分間で添加した。溶液を25℃に温め、17時間攪拌した。NaHCO₃ の希釈水溶液を添加して、反応を停止した。得られた混合物をEt₂Oで抽出し、合わせた有機相をH₂OおよびNaCl飽和水溶液で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー(2~3% EtOAc/ヘキサン)によって、標記化合物350.0 mg(84%)を無色油状物として分離した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.32(1H, d, J=2.0 Hz), 7.29(1H, dd, J=2.0, 7.9 Hz), 7.15(1H, d, J=7.9 Hz), 4.43(2H, s), 2.37(3H, s)。

【0411】

1-(4-ブromo-2-メチル-ベンジル)-1H-イミダゾール(中間体139)

DMF(3 mL)中のイミダゾール(58.0 mg、0.86 mmol)の溶液を、NaH(20.0 mg、0.86 mmol)で処理し、90℃に加熱した。1時間後、DMF(3 mL)中の4-ブromo-1-ブromoメチル-2-メチル-ベンゼン(中間体138、190.0 mg、0.72 mmol)の溶液を添加し、90℃で1時間攪拌を続けた。溶液を室温に冷却し、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー(5% MeOH/EtOAc)によって、標記化合物160.0 mg(88%)を無色固形物として分離した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.46(1H, s), 7.34(1H, dd, J=1.8 Hz), 7.30(1H, dd, J=1.8, 8.2 Hz), 7.08(1H, t, J=1.2 Hz), 6.83(1H, t, J=1.2 Hz), 6.80(1H, d, J=8.2 Hz), 5.03(2H, s), 2.23(3H, s)。

【0412】

1-(2-メチル-4-トリメチルシリルエチニル-ベンジル)-1H-イミダゾール(中間体140)

一般手順Dによって、トリエチルアミン(8 mL)中の1-(4-ブromo-2-メチル-ベンジル)-1H-イミダゾール(中間体139、160.0 mg、0.64 mmol)を、沃化銅(I)(12.0 mg、0.07 mmol)で処理し、次に、5分間にわたってアルゴンでスパージした。次に、トリメチルシリルアセチレン(0.70 g、0.71 mmol)、次にジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(45.0 mg、0.07 mmol)を添加した。得られた反応混合物を5日間にわたって70℃に加熱した。クロマトグラフィー(5% MeOH/EtOAc)によって、標記化合物(140.0 mg、82%)をオレンジ色油状物として分離した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.35(1H, s), 7.38(1H, s), 7.34(1H, d, J=8.0 Hz), 7.15(1H, s), 6.94(1H, s), 6.91(1H, d, J=8.0 Hz), 5.14(2H, s), 2.29(3H, s), 0.31(9H, s)。

【0413】

1-(4-エチニル-2-メチル-ベンジル)-1H-イミダゾール(中間体141)

一般手順Eによって、メタノール(5 mL)中の1-(2-メチル-4-トリメチルシリルエチニル-ベンジル)-1H-イミダゾール(中間体140、140.0 mg、0.53 mmol)を、炭酸カリウム(100.0 mg、0.72 mmol)で処理し、周囲温度で一晩攪拌した。粗アルキン(105 mg、100%)を次の反応に直接使用した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.49(1H, s), 7.35(1H, s), 7.31(1H, dd, J=1.7, 7.9 Hz), 7.10(1H, s), 6.69(1H, d, J=7.9 Hz), 6.85(1H, t, J=1.2 Hz), 5.14(2H, s), 3.08(1H, s), 2.26(3H, s)。

【0414】

メチル[4-(4-イミダゾール-1-イル-メチル-3-メチル-フェニルエチニル)-フェニル]-アセテート(化合物120、一般式6)

一般手順Fによって、トリエチルアミン(5 mL)中の、1-(4-エチニル-2-メチル

10

20

30

40

50

ルーベンジル) - 1H-イミダゾール (中間体 141、101.0 mg、0.53 mmol) およびメチル (4-ヨードフェニル) - アセテート (試薬 B、145.0 mg、0.53 mmol) を、沃化銅 (I) (34.0 mg、0.18 mmol) で処理し、5 分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (124 mg、0.18 mmol) を添加し、反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー (5% MeOH/EtOAc) にかけて、標記化合物 45.0 mg (25%) をオレンジ色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.47 (3H, m), 7.35 (3H, m), 7.27 (3H, m), 6.91 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.11 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.64 (2H, s), 2.26 (3H, s)。

10

【0415】

[4-(4-イミダゾール-1-イル-メチル-3-メチル-フェニルエチニル)-フェニル]-酢酸 (化合物 121、一般式 6)

一般手順 I によって、エタノール (2 mL) およびテトラヒドロフラン (2 mL) 中の、メチル [4-(4-イミダゾール-1-イル-メチル-3-メチル-フェニルエチニル)-フェニル]-アセテート (化合物 120、45.0 mg、0.13 mmol) の溶液を、NaOH (80.0 mg、2.0 mmol、1 N 水溶液 2.0 mL) で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行って、標記化合物 30.0 mg (70%) を薄オレンジ色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d₄-MeOH) δ : 8.97 (1H, s), 7.60 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.47 (3H, m), 7.41 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 5.51 (2H, s), 3.64 (2H, s), 2.33 (3H, s)。

20

【0416】

1-イソプロピル-3-メトキシ-ベンゼン (中間体 142)

アセトン 50 mL 中の 3-イソプロピル-フェノール (5.00 g、36.2 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (7.50 g、54.3 mmol) およびヨードメタン (10.3 g、72.5 mmol) を添加した。得られた溶液を 50 °C に加熱し、18 時間攪拌し、室温に冷却し、減圧濃縮した。残留油状物を Et₂O に溶解し、H₂O、NaHCO₃ 飽和水溶液および NaCl 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、減圧濃縮した。粗メチルエーテルをさらに精製せずに使用した。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.22 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.84-6.72 (3H, m), 3.81 (3H, s), 2.88 (1H, 七重線, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.25 (6H, d, $J=7.0\text{ Hz}$)。

【0417】

1-ブロモ-2-イソプロピル-4-メトキシ-ベンゼン (中間体 143)

CCl₄ (150 mL) 中の、1-イソプロピル-3-メトキシ-ベンゼン (中間体 142、3.50 g、23.3 mmol)、分子篩およびシリカゲルの混合物を、N-ブロモスクシンイミド (4.98 g、28.0 mmol) で、35 °C において 18 時間処理した。追加の N-ブロモスクシンイミド (830.0 mg、4.46 mmol) を添加し、6 時間攪拌を続けた。混合物を室温に冷却し、H₂O を添加し、混合物を濾過して、固形物を除去した。混合物を Et₂O で抽出し、合わせた有機相を HCl の 10% 水溶液、H₂O、NaHCO₃ 飽和水溶液および NaCl 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー (2.5% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物 4.34 g (81%) を薄黄色油状物として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=2.6, 8.8\text{ Hz}$), 3.79 (3H, s), 3.31 (1H, 七重線, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.23 (6H, d, $J=6.7\text{ Hz}$)。

【0418】

50

4-ブロモ-3-イソプロピル-フェノール (中間体 144)

CH₂Cl₂ (50 mL) 中の 1-ブロモ-2-イソプロピル-4-メトキシベンゼン (中間体 143、2.20 g、9.60 mmol) の溶液に、-78℃で、BBr₃ (4.81 g、19.2 mmol、CH₂Cl₂ 中の 1M 溶液 19.2 mL) を添加した。-78℃で 3 時間攪拌した後、溶液を 3 時間にわたって 0℃に温め、次に 25℃で 1 時間温め、H₂O で反応を停止した。混合物を Et₂O で希釈し、H₂O および NaCl 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー (2.5~10% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.38 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.79 (1H, d, J=2.9 Hz), 6.57 (1H, dd, J=2.9, 8.5 Hz), 3.31 (1H, 七重線, J=7.0 Hz), 1.22 (6H, d, J=7.0 Hz)。

【0419】

(4-ブロモ-3-イソプロピル-フェノキシ)-tert-ブチルジメチルシラン (中間体 145)

DMF (10 mL) 中の、4-ブロモ-3-イソプロピル-フェノール (中間体 144、1.13 g、5.25 mmol)、クロロ-tert-ブチルジメチルシラン (0.95 g、6.30 mmol) およびイミダゾール (428.0 mg、6.3 mmol) の溶液を、25℃で 3 時間攪拌した。溶液を H₂O で希釈し、Et₂O で抽出し、合わせた有機相を H₂O、NaCl 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー (1~2% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物 1.50 g (87%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.32 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.73 (1H, d, J=3.0 Hz), 6.52 (1H, dd, J=3.0, 8.8 Hz), 3.26 (1H, 七重線, J=6.7 Hz), 1.19 (6H, d, J=6.7 Hz), 0.96 (9H, s), 0.17 (6H, s)。

【0420】

4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-イソプロピル-ベンズアルデヒド (中間体 146)

Et₂O (25 mL) 中の (4-ブロモ-3-イソプロピル-フェノキシ)-tert-ブチルジメチルシラン (中間体 145、1.03 g、3.13 mmol) の溶液を、-78℃に冷却し、tert-ブチルリチウム (401.0 mg、6.26 mmol、ペンタン中の 1.7M 溶液 3.7 mL) で処理した。30 分後、DMF (913.0 mg、12.5 mmol) を使用して反応を停止し、室温に温めた。溶液を H₂O で希釈し、Et₂O で抽出し、合わせた有機相を H₂O および NaCl 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー (2% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物 480.0 mg (55%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.19 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.85 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.77 (1H, dd, J=2.3, 8.5 Hz), 3.97 (1H, 七重線, J=6.7 Hz), 1.27 (6H, d, J=6.7 Hz), 1.00 (9H, s), 0.25 (6H, s)。

【0421】

4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-ベンズアルデヒド (中間体 147)

THF (6 mL) 中の 4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-イソプロピル-ベンズアルデヒド (中間体 146、880.0 mg、3.17 mmol) の溶液に、0℃で、フッ化テトラブチルアンモニウム (1.66 g、6.33 mmol、THF 中の 1M 溶液 6.3 mL) を添加した。薄黄色溶液を 30 分間攪拌し、氷冷 H₂O を添加して反応を停止した。混合物を Et₂O で抽出し、合わせた有機相を H₂O および NaCl 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー (20% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物 500.0 mg (96%) を無色固形物として得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.15 (1H, s),

7. 79 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6. 95 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6. 86 (1H, dd, $J = 2.3, 8.5$ Hz), 3. 96 (1H, 七重線, $J = 6.7$ Hz), 1. 29 (6H, d, $J = 6.7$ Hz)。

【0422】

4-ホルミル-3-イソプロピル-フェニル1, 1, 1-トリフルオロメタンスルホネート (中間体148)

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-ベンズアルデヒド (中間体147、300. 0 mg、1. 83 mmol) の溶液を0℃に冷却し、その溶液に2-[N, N-ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アミノ]-5-クロロピリジン (754. 0 mg、1. 92 mmol) およびトリエチルアミン (592. 0 mg、5. 85 mmol) を添加した。得られた溶液を室温に温め、4. 5時間攪拌した。H₂Oを添加して反応を停止し、混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機相をHClの10%水溶液、NaHCO₃飽和水溶液、H₂OおよびNaCl飽和水溶液で洗浄した。溶液を乾燥し(MgSO₄)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー(5~10% EtOAc/ヘキサン)によって、標記化合物470. 0 mg (87%) を無色油状物として分離した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10. 37 (1H, s), 7. 94 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7. 33 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7. 26 (1H, dd, $J = 2.3, 8.5$ Hz), 4. 00 (1H, 七重線, $J = 6.7$ Hz), 1. 33 (6H, d, $J = 6.7$ Hz)。

【0423】

4-ヒドロキシメチル-3-イソプロピル-フェニル1, 1, 1-トリフルオロメタンスルホネート (中間体149)

MeOH (7 mL) 中の4-ホルミル-3-イソプロピル-フェニル1, 1, 1-トリフルオロメタンスルホネート (中間体148、540. 0 mg、1. 82 mmol) の溶液に、0℃で、NaBH₄ (72. 0 mg、1. 91 mmol) を添加した。0℃で2時間攪拌した後、H₂Oを使用して反応を注意深く停止し、Et₂Oで抽出した。合わせた有機相をH₂OおよびNaCl飽和水溶液で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー(5~10% EtOAc/ヘキサン)によって、標記化合物355. 0 mg (90%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7. 45 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7. 17 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7. 08 (1H, dd, $J = 2.7, 8.5$ Hz), 4. 74 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 3. 21 (1H, 七重線, $J = 7.0$ Hz), 2. 12 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 1. 24 (6H, d, $J = 7.0$ Hz)。

【0424】

4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-3-イソプロピル-フェニル1, 1, 1-トリフルオロメタンスルホネート (中間体150)

DMF (6 mL) 中の、4-ヒドロキシメチル-3-イソプロピル-フェニル1, 1, 1-トリフルオロメタンスルホネート (中間体149、760. 0 mg、2. 55 mmol)、クロト-tert-ブチル-ジメチルシラン (470. 0 mg、3. 18 mmol) およびイミダゾール (225. 0 mg、3. 25 mmol) の溶液を、25℃で17時間攪拌した。溶液をH₂Oで希釈し、Et₂Oで抽出し、合わせた有機相をHClの10%水溶液、NaHCO₃飽和水溶液、H₂O、およびNaCl飽和水溶液で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー(2~5% EtOAc/ヘキサン)によって、標記化合物970. 0 mg (92%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7. 49 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7. 10 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7. 06 (1H, dd, $J = 2.3, 8.5$ Hz), 4. 75 (2H, s), 3. 10 (1H, 七重線, $J = 6.7$ Hz), 1. 21 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 0. 93 (9H, s), 0. 10 (6H, s)。

【0425】

10

20

30

40

50

1-tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル-2-イソプロピル-4-トリメチルシラニルエチニルベンゼン (中間体151)

トリエチルアミン (2 mL) および DMF (6 mL) 中の、4-tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル-3-イソプロピルフェニル 1, 1, 1-トリフルオロメタンスルホネート (中間体150、970.0 mg、2.35 mmol) の溶液を、15分間にわたってアルゴンでスパージした。次に、トリエチルシリルアセチレン (1.00 g、10.6 mmol)、次にジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (66.0 mg、0.09 mmol) を添加した。得られた反応混合物を20時間にわたって95℃に加熱した。溶液を室温に冷却し、減圧濃縮した。クロマトグラフィー (0~25% EtOAc/ヘキサン) によって、標記化合物 (200.0 mg、78%) をオレンジ色油状物として分離した。 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.37-7.25 (3H, m), 4.75 (2H, s), 3.08 (1H, 七重線, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.21 (6H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.92 (9H, s), 0.25 (9H, s), 0.09 (6H, s)。

【0426】

tert-ブチル-(4-エチニル-2-イソプロピルベンジルオキシ)-ジメチルシラン (中間体152)

一般手順Eによって、メタノール (25 mL) 中の1-tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル-2-イソプロピル-4-トリメチルシラニルエチニルベンゼン (中間体151、850.0 mg、2.36 mmol) を炭酸カリウム (250.0 mg、1.81 mmol) で処理し、周囲温度で一晩攪拌した。粗アルキン (650 mg、95%) を次の反応に直接使用した。 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.41-7.25 (3H, m), 4.77 (2H, s), 3.07 (1H, 七重線, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.05 (1H, s), 1.22 (6H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.94 (9H, s), 0.11 (6H, s)。

【0427】

エチル 4-[4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-3-イソプロピルフェニルエチニル]-ベンゾエート (中間体153)

一般手順Fによって、トリエチルアミン (8 mL) 中の、tert-ブチル-(4-エチニル-2-イソプロピルベンジルオキシ)-ジメチルシラン (中間体152、300.0 mg、1.04 mmol) およびエチル 4-ヨードベンゾエート (試薬A、287.0 mg、1.04 mmol) を、沃化銅 (I) (50.0 mg、0.26 mmol) で処理し、5分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (182 mg、0.26 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー (2~4% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物 310.0 mg (68%) をオレンジ色固形物として得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.03 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.48-7.37 (3H, m), 4.80 (2H, s), 4.39 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.14 (1H, 七重線, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.40 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.27 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.96 (9H, s), 0.12 (6H, s)。 40

【0428】

メチル{4-[4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-3-イソプロピルフェニルエチニル]-フェニル}-アセテート (中間体154)

一般手順Fによって、トリエチルアミン (8 mL) 中の、tert-ブチル-(4-エチニル-2-イソプロピルベンジルオキシ)-ジメチルシラン (中間体152、355.0 mg、1.26 mmol) およびメチル (4-ヨードフェニル)-アセテート (試薬B、349.0 mg、1.26 mmol) を、沃化銅 (I) (60.0 mg、0.32 mmol) で処理し、5分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (222 mg、0.32 mmol) を添加し、反応 50

混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー（2～5% EtOAc／ヘキサン）にかけて、標記化合物 288.0 mg（66%）をオレンジ色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.43–7.35 (3H, m), 7.25 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 4.77 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.11 (1H, 七重線, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.25 (dH, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 0.94 (9H, s), 0.10 (6H, s)。

【0429】

エチル [4- (4-ヒドロキシメチル-3-イソプロピル-フェニルエチニル) -ベンゾエート (化合物 122、一般式 6)]

10

THF (4 mL) 中のエチル 4- [4- (tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル) -3-イソプロピル-フェニルエチニル] -ベンゾエート (中間体 153、310.0 mg、0.71 mmol) の溶液に、0℃で、フッ化テトラブチルアンモニウム (371.0 mg、1.42 mmol、THF 中の 1M 溶液 1.4 mL) を添加した。薄黄色溶液を 10 分間攪拌し、氷冷 H_2O を添加して反応を停止した。混合物を Et_2O で抽出し、合わせた有機相を H_2O および NaCl 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー (20～30% EtOAc／ヘキサン) にかけて、標記化合物 200.0 mg (87%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.98 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.48 (1H, s), 7.35 (2H, m), 4.71 (2H, s), 4.35 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.19 (1H, 七重線, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.51 (1H, s), 1.39 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.25 (6H, d, $J=7.0\text{ Hz}$)。

20

【0430】

メチル [4- (4-ヒドロキシメチル-3-イソプロピル-フェニルエチニル) -フェニル] -アセテート (化合物 123、一般式 6)

THF (5 mL) 中のメチル {4- [4- (tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル) -3-イソプロピル-フェニルエチニル] -フェニル} -アセテート (中間体 154、288.0 mg、0.66 mmol) の溶液に、0℃で、フッ化テトラブチルアンモニウム (471.0 mg、1.80 mmol、THF 中の 1M 溶液 1.8 mL) を添加した。薄黄色溶液を 15 分間攪拌し、氷冷 H_2O を添加して反応を停止した。混合物を Et_2O で抽出し、合わせた有機相を H_2O および NaCl 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー (5～10% EtOAc／ヘキサン) にかけて、標記化合物 180.0 mg (85%) を無色固形物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.48 (3H, m), 7.32 (2H, m), 7.24 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 4.69 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.18 (1H, 七重線, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.21 (1H, s), 1.25 (6H, d, $J=7.0\text{ Hz}$)。

【0431】

エチル [4- (4-ブロモメチル-3-イソプロピル-フェニルエチニル) -ベンゾエート (中間体 155)]

40

CH_2Cl_2 (5 mL) 中の、エチル [4- (4-ヒドロキシメチル-3-イソプロピル-フェニルエチニル) -ベンゾエート (化合物 122、200.0 mg、0.62 mmol) およびトリフェニルホスフィン (211.0 mg、0.81 mmol) の溶液を、0℃に冷却し、N-ブロモスクシンイミド (144.0 mg、0.81 mmol) を 5 回に分けて 20 分間で添加した。溶液を 25℃に温め、17 時間攪拌した。 NaHCO_3 希釈水溶液を添加して反応を停止した。得られた混合物を Et_2O で抽出し、合わせた有機相を H_2O および NaCl 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー (5% EtOAc／ヘキサン) によって、標記化合物 220.0 mg (93%) を、薄黄色固形物として分離した。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.03 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.48 (1H, s), 7.31 (2H, m), 4.55 (2H, s), 4.39 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.29 (1H, 七重線, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.40 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.30 (6H, d, $J=7.0\text{ Hz}$)。

【0432】

メチル [4-(4-ブロモメチル-3-イソプロピル-フェニルエチニル)-フェニル]-アセテート (中間体156)

CH_2Cl_2 (5 mL) 中の、メチル [4-(4-ヒドロキシメチル-3-イソプロピル-フェニルエチニル)-フェニル]-アセテート (化合物123、180.0 mg、0.56 mmol) およびトリフェニルホスフィン (190.0 mg、0.73 mmol) の溶液を、 0°C に冷却し、 N -ブロモスクシンイミド (130.0 mg、0.73 mmol) を5回に分けて20分間で添加した。溶液を 25°C に温め、17時間攪拌した。 NaHCO_3 希釈水溶液を添加して反応を停止した。得られた混合物を Et_2O で抽出し、合わせた有機相を H_2O および NaCl 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー (5~10% EtOAc / ヘキサン) によって、標記化合物212.0 mg (98%) を、薄黄色油状物として分離した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.48 (3H, m), 7.28 (4H, m), 4.55 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.28 (1H, 七重線, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.30 (6H, d, $J=7.0\text{ Hz}$)。

【0433】

エチル [4-(4-イミダゾール-1-イル-メチル-3-イソプロピル-フェニルエチニル)-フェニル]-ベンゾエート (化合物124、一般式6)

CH_3CN (5 mL) 中の、エチル [4-(4-ブロモメチル-3-イソプロピル-フェニルエチニル)-ベンゾエート (中間体155、120.0 mg、0.31 mmol) および1-アセチルイミダゾール (36.0 mg、0.33 mmol) の溶液を、 65°C で4時間、次に 55°C で16時間加熱した。溶液を室温に冷却し、 H_2O で希釈し、 Na_2CO_3 を添加して塩基性にし、 EtOAc で抽出した。合わせた有機相を H_2O および NaCl 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー (5% MeOH / EtOAc 中の1% Et_3N) にかけて、標記化合物75.0 mg (65%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.03 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.49 (1H, s), 7.35 (1H, dd, $J=1.5, 7.9\text{ Hz}$), 7.09 (1H, bs), 6.98 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.85 (1H, bs), 5.19 (2H, s), 4.39 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.08 (1H, 七重線, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.40 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.20 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$)。

【0434】

メチル [4-(4-イミダゾール-1-イル-メチル-3-イソプロピル-フェニルエチニル)-フェニル]-アセテート (化合物125、一般式6)

CH_3CN (5 mL) 中の、メチル [4-(4-ブロモメチル-3-イソプロピル-フェニルエチニル)-フェニル]-アセテート (中間体156、72.0 mg、0.19 mmol) および1-アセチルイミダゾール (22.0 mg、0.20 mmol) の溶液を、 65°C で8時間、次に 55°C で16時間加熱した。溶液を室温に冷却し、 H_2O で希釈し、 Na_2CO_3 を添加して塩基性にし、 EtOAc で抽出した。合わせた有機相を H_2O および NaCl 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー (5% MeOH / EtOAc 中の0.5% Et_3N) にかけて、標記化合物40.0 mg (58%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49 (4H, m), 7.33 (1H, dd, $J=1.5, 7.9\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.08 (1H, t,

$J = 1.2 \text{ Hz}$), $6.95 (1\text{H}, \text{d}, J = 7.9 \text{ Hz})$, $6.84 (1\text{H}, \text{t}, J = 1.2 \text{ Hz})$, $5.17 (2\text{H}, \text{s})$, $3.70 (3\text{H}, \text{s})$, $3.64 (2\text{H}, \text{s})$, $3.06 (1\text{H}, \text{七重線}, J = 6.8 \text{ Hz})$, $1.20 (6\text{H}, \text{d}, J = 6.8 \text{ Hz})$ 。

【0435】

[4-(4-イミダゾル-1-イル-メチル-3-イソプロピル-フェニルエチニル)-フェニル]-安息香酸 (化合物126、一般式6)

一般手順 I によって、エタノール (4 mL) およびテトラヒドロフラン (1 mL) 中の、エチル [4-(4-イミダゾル-1-イル-メチル-3-イソプロピル-フェニルエチニル)-フェニル]-ベンゾエート (化合物124、75.0 mg、0.20 mmol) の溶液を、NaOH (120.0 mg、3.0 mmol、1 N 水溶液 3.0 mL) で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行って、標記化合物 68.0 mg (88%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR} (\text{d}_4\text{-MeOH}) \delta$: $9.01 (1\text{H}, \text{s})$, $8.01 (2\text{H}, \text{d}, J = 8.2 \text{ Hz})$, $7.63\text{--}7.57 (5\text{H}, \text{m})$, $7.44 (1\text{H}, \text{d}, J = 7.9 \text{ Hz})$, $7.29 (1\text{H}, \text{d}, J = 7.9 \text{ Hz})$, $5.59 (2\text{H}, \text{s})$, $3.17 (1\text{H}, \text{七重線}, J = 6.8 \text{ Hz})$, $1.20 (6\text{H}, \text{d}, J = 6.8 \text{ Hz})$ 。

【0436】

[4-(4-イミダゾル-1-イル-メチル-3-イソプロピル-フェニルエチニル)-フェニル]-酢酸 (化合物127、一般式6)

一般手順 I によって、エタノール (4 mL) およびテトラヒドロフラン (1 mL) 中の、メチル [4-(4-イミダゾル-1-イル-メチル-3-イソプロピル-フェニルエチニル)-フェニル]-アセテート (化合物125、40.0 mg、0.11 mmol) の溶液を、NaOH (120.0 mg、3.0 mmol、1 N 水溶液 3.0 mL) で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行って、標記化合物 22.0 mg (52%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR} (\text{d}_4\text{-MeOH}) \delta$: $9.02 (1\text{H}, \text{bs})$, $7.62 (1\text{H}, \text{t}, J = 1.4 \text{ Hz})$, $7.58 (2\text{H}, \text{m})$, $7.49 (2\text{H}, \text{d}, J = 8.2 \text{ Hz})$, $7.43 (1\text{H}, \text{dd}, J = 1.5, 7.9 \text{ Hz})$, $7.31 (3\text{H}, \text{m})$, $5.58 (2\text{H}, \text{s})$, $3.68 (2\text{H}, \text{s})$, $3.16 (1\text{H}, \text{七重線}, J = 6.7 \text{ Hz})$, $1.18 (6\text{H}, \text{d}, J = 6.7 \text{ Hz})$ 。

【0437】

4-ブロモ-N-シクロプロピル-2-メチル-ベンズアミド (中間体157)

4-ブロモ-2-メチル安息香酸および SOCl_2 の溶液を、3時間還流し、室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (30 mL) に溶解し、シクロプロピルアミン (810.0 mg、14.3 mmol) およびピリジン (2.05 g、26.0 mmol) と合わせた。溶液を18時間攪拌し、次に、EtOAcで希釈し、HClの5%水溶液、 NaHCO_3 飽和溶液およびNaCl飽和水溶液で洗浄した。溶液を乾燥し (MgSO_4)、減圧濃縮して、標記化合物を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \delta$: $7.34 (1\text{H}, \text{d}, J = 2.3 \text{ Hz})$, $7.28 (1\text{H}, \text{dd}, J = 2.3, 8.1 \text{ Hz})$, $7.13 (1\text{H}, \text{d}, J = 8.2 \text{ Hz})$, $6.10 (1\text{H}, \text{bs})$, $2.85 (1\text{H}, \text{m})$, $2.37 (3\text{H}, \text{s})$, $0.85 (2\text{H}, \text{m})$, $0.59 (2\text{H}, \text{m})$ 。

【0438】

(4-ブロモ-2-メチル-ベンジル)-シクロプロピル-アミン (中間体158)

THF (12 mL) 中の4-ブロモ-N-シクロプロピル-2-メチル-ベンズアミド (中間体157、1.81 g、7.12 mmol) の溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (1.08 g、14.24 mmol) を添加した。溶液を6時間にわたって60℃に加熱し、室温に冷却し、 Na_2CO_3 飽和水溶液 (30 mL) で注意深く処理し、17時間攪拌した。この混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機相を H_2O 、NaCl飽和水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー (10~15% Et 30

OA c /ヘキサン) によって、標記化合物を分離した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.26 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 3.76 (2H, s), 2.31 (3H, s), 2.14 (1H, m), 0.44 (2H, m), 0.36 (2H, m)。

【0439】

(4-ブロモ-2-メチル-ベンジル)-シクロプロピル-エチル-アミン (中間体 159)

アセトン 10 mL 中の、(4-ブロモ-2-メチル-ベンジル)-シクロプロピル-アミン (中間体 158、600.0 mg、2.49 mmol)、沃化エチル (1.56 g、10.0 mmol) および K_2CO_3 (690.0 mg、5.00 mmol) の混合物を、60℃で18時間加熱した。混合物を室温に冷却し、 H_2O で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機相を H_2O およびNaCl飽和水溶液で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー(2.5% EtOAc /ヘキサン)によって、標記化合物を分離した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.23 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.62 (2H, s), 2.56 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.29 (3H, s), 1.75 (1H, m), 1.04 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.39 (2H, m), 0.30 (2H, m)。

【0440】

シクロプロピル-エチル-(2-メチル-4-トリメチルシラニルエチニル-ベンジル)-アミン (中間体 160)

一般手順Dによって、トリエチルアミン (8 mL) 中の(4-ブロモ-2-メチル-ベンジル)-シクロプロピル-エチル-アミン (中間体 159、620.0 mg、2.31 mmol) を、沃化銅(I) (44.0 mg、0.23 mmol) で処理し、15分間にわたってアルゴンでスパージした。次に、トリメチルシリルアセチレン (1.04 g、10.6 mmol)、次にジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (162.0 mg、0.23 mmol) を添加した。得られた反応混合物を5日間にわたって70℃に加熱した。クロマトグラフィー(1~4% EtOAc /ヘキサン)にかけて、標記化合物 (650.0 mg、98%) を分離した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.32 (1H, s), 7.20 (2H, m), 3.65 (2H, s), 2.55 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.28 (3H, s), 1.74 (1H, m), 1.03 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.36 (2H, m), 0.27 (2H, m), 0.24 (9H, s)。

【0441】

シクロプロピル-エチル-(4-エチニル-2-メチル-ベンジル)-アミン (中間体 161)

一般手順Eによって、メタノール (10 mL) 中のシクロプロピル-エチル-(2-メチル-4-トリメチルシラニルエチニル-ベンジル)-アミン (中間体 160、650.0 mg、2.30 mmol) を、炭酸カリウム (100.0 mg、0.72 mmol) で処理し、周囲温度で一晩攪拌した。粗アルキン (495 mg、99%) を次の反応に直接使用した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.32 (1H, s), 7.21 (2H, m), 3.66 (2H, s), 3.01 (1H, s), 2.56 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.29 (3H, s), 1.76 (1H, m), 1.04 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.40 (2H, m), 0.29 (2H, m)。

【0442】

エチル 4-{4-[(シクロプロピル-エチル-アミノ)-メチル]-3-メチル-フェニルエチニル}-ベンゾエート (化合物 128、一般式6)

一般手順Fによって、トリエチルアミン (5 mL) 中の、シクロプロピル-エチル-(4-エチニル-2-メチル-ベンジル)-アミン (中間体 161、190.0 mg、0.89 mmol) およびエチル 4-ヨードベンゾエート (試薬A、245.0 mg、0.89

10

20

30

40

50

mmol)を、沃化銅(I) (56.0mg、0.30mmol)で処理し、15分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (208mg、0.30mmol)を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー(3~5% EtOAc/ヘキサン)にかけて、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.01 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.31-7.24 (3H, m), 4.38 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.68 (2H, s), 2.58 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.32 (3H, s), 1.77 (1H, m), 1.39 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.05 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.39 (2H, m), 0.31 (2H, m) 10

【0443】

メチル(4-{4-[(シクロプロピル-エチル-アミノ)-メチル]-3-メチル-フェニルエチニル}-フェニル)-アセテート(化合物129、一般式6)

一般手順Fによって、トリエチルアミン(8mL)中の、シクロプロピル-エチル-(4-エチニル-2-メチル-ベンジル)-アミン(中間体161、300.0mg、1.41mmol)およびメチル(4-ヨードフェニル)-アセテート(試薬B、388.0mg、1.41mmol)を、沃化銅(I) (67.0mg、0.35mmol)で処理し、15分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (246mg、0.35mmol)を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー(5~7% EtOAc/ヘキサン)にかけて、標記化合物270.0mg (53%)を薄黄色油状物として得た。 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.47 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.30-7.22 (5H, m), 3.70 (3H, s), 3.68 (2H, s), 3.63 (2H, s), 2.58 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.32 (3H, s), 1.77 (1H, m), 1.05 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.39 (2H, m), 0.30 (2H, m)。

【0444】

4-{4-[(シクロプロピル-エチル-アミノ)-メチル]-3-メチル-フェニルエチニル}-安息香酸(化合物130、一般式6)

一般手順Iによって、エタノール(5mL)およびテトラヒドロフラン(5mL)中の、エチル4-{4-[(シクロプロピル-エチル-アミノ)-メチル]-3-メチル-フェニルエチニル}-ベンゾエート(化合物128、130.0mg、0.36mmol)の溶液を、NaOH (360.0mg、9.0mmol、3N水溶液3.0mL)で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行って、標記化合物115.0mg (96%)を無色固形物として得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -アセトン) δ : 8.05 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.64 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.32 (3H, m), 3.73 (2H, s), 2.59 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.35 (3H, s), 1.83 (1H, m), 1.05 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.38 (2H, m), 0.27 (2H, m)。 40

【0445】

(4-{4-[(シクロプロピル-エチル-アミノ)-メチル]-3-メチル-フェニルエチニル}-フェニル)-酢酸(化合物131、一般式6)

一般手順Iによって、エタノール(5mL)およびテトラヒドロフラン(5mL)中の、メチル(4-{4-[(シクロプロピル-エチル-アミノ)-メチル]-3-メチル-フェニルエチニル}-フェニル)-アセテート(化合物129、140.0mg、0.39mmol)の溶液を、NaOH (360.0mg、9.0mmol、3N水溶液3.0mL)で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行い、HPLC (Partisil-10pac、10% $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$)にかけて、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.45 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.25 (50

5 H, m), 4.16 (2 H, m), 3.82 (2 H, s), 3.56 (2 H, s), 2.75 (2 H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.30 (3 H, s), 1.86 (1 H, m), 1.14 (3 H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.54 (2 H, m), 0.46 (2 H, m)

【0446】

エチル {4- (4-シクロプロピルアミノメチル-3-イソプロピル-フェニルエチニル) -ベンゾエート (化合物132、一般式6)}

EtOH (5 mL) 中の、エチル [4- (4-ブロモメチル-3-イソプロピル-フェニルエチニル) -ベンゾエート (中間体155、110.0 mg、0.29 mmol) およびシクロプロピルアミン (420.0 mg、7.4 mmol) の溶液を、25℃で6時間 10
 攪拌し、次に、減圧濃縮した。残渣をEtOAcに溶解し、NaHCO₃ 飽和水溶液、H₂O およびNaCl 飽和水溶液で洗浄した。溶液を乾燥し (MgSO₄)、減圧濃縮して、標記化合物103 mg (99%) をオレンジ色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.01 (2 H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.59 (2 H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.47 (1 H, s), 7.30 (2 H, m), 4.38 (2 H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.89 (2 H, s), 3.26 (1 H, 七重線, $J = 7.0$ Hz), 2.17 (1 H, m), 1.40 (3 H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.26 (6 H, d, $J = 7.0$ Hz), 0.45 (2 H, m), 0.39 (2 H, m)。

【0447】

エチル 4- {4- [(シクロプロピル-エチル-アミノ)-メチル] -3-イソプロピル-フェニルエチニル} -ベンゾエート (化合物133、一般式6) 20

アセトン (6 mL) 中の、エチル {4- (4-シクロプロピルアミノメチル-3-イソプロピル-フェニルエチニル) -ベンゾエート (化合物132、103.0 mg、0.29 mmol) の溶液に、沃化エチル (67.0 mg、0.43 mmol) およびK₂CO₃ (79.0 mg、0.57 mmol) を添加した。混合物を60℃で6時間攪拌し、室温に冷却し、H₂O を添加して反応を停止した。混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機相をH₂O およびNaCl 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー (4~5% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物68.0 mg (59%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.01 (2 H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.58 (2 H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.44 (1 H, s), 7.28 (2 H, m), 4.39 (2 H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.73 (2 H, s), 3.55 (1 H, 七重線, $J = 6.6$ Hz), 2.57 (2 H, q, $J = 7.3$ Hz), 1.75 (1 H, m), 1.40 (3 H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.22 (6 H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.05 (3 H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.37 (2 H, m), 0.28 (2 H, m)。

【0448】

4- {4- [(シクロプロピル-エチル-アミノ)-メチル] -3-イソプロピル-フェニルエチニル} -安息香酸 (化合物134、一般式6)

一般手順Iによって、エタノール (3 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) 中の、エチル 4- {4- [(シクロプロピル-エチル-アミノ)-メチル] -3-イソプロピル-フェニルエチニル} -ベンゾエート (化合物133、68.0 mg、0.17 mmol) の溶液を、NaOH (600.0 mg、15.0 mmol、5 N水溶液3.0 mL) で処理し、室温で一晩、次に55℃で9時間攪拌した。ワークアップを行い、次に、固体残留物を熱いCH₃CNから結晶化して、標記化合物45.0 mg (72%) を薄黄色固 40
 形物として得た。

¹H-NMR (d₆-アセトン) δ: 8.05 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.66 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.49 (1 H, s), 7.32 (2 H, m), 3.78 (2 H, s), 3.44 (1 H, 七重線, $J = 6.7$ Hz), 2.59 (2 H, q, $J = 7.3$ Hz), 1.80 (1 H, m), 1.21 (6 H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.05 (3 H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.40 (2 H, m), 0.26 (2 H, m)。

【0449】

メチル〔4-(8, 8-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-フェニル〕-アセテート(化合物4、一般式8)

一般手順Fによって、トリエチルアミン(8 mL)中の、6-エチニル-4, 4-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オン(中間体13、190.0 mg、0.96 mmol)およびメチル(4-ヨードフェニル)-アセテート(試薬B、245.0 mg、0.96 mmol)を、沃化銅(I)(46 mg、0.24 mmol)で処理し、15分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(168 mg、0.24 mmol)を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー(10~20% EtOAc/ヘキサン)にかけて、標記化合物250.0 mg(75%)を薄黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.99 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=1.5, 7.9\text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 3.70 (3H, s), 3.65 (2H, s), 2.73 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.04 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.41 (6H, s)。

【0450】

メチル〔4-(5-ヒドロキシ-8, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-フェニル〕-アセテート(化合物135、一般式4)

MeOH(5 mL)中の、メチル〔4-(8, 8-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-フェニル〕-アセテート(化合物4)の溶液に、0℃で、NaBH₄(18.0 mg、0.48 mmol)を添加した。反応を0℃で2時間攪拌し、次に、H₂Oを添加して反応を停止した。溶液をEt₂Oで希釈し、H₂OおよびNaCl飽和水溶液で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を減圧除去した。カラムクロマトグラフィー(20~40% EtOAc/ヘキサン)にかけて、標記化合物140.0 mg(87%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.49 (3H, m), 7.39 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=1.5, 7.9\text{ Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 4.58 (1H, bs), 3.68 (3H, s), 3.62 (2H, s), 2.05 (1H, m), 1.79 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.26 (3H, s)。

【0451】

メチル〔4-(5-イミダゾル-1-イル-8, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-フェニル〕-アセテート(化合物136、一般式4)

THF(5 mL)中の、メチル〔4-(5-ヒドロキシ-8, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-フェニル〕-アセテート(化合物135、140.0 mg、0.40 mmol)およびカルボニルジイミダゾール(136.0 mg、0.84 mmol)の溶液を、48時間にわたって65℃に加熱した。溶液を室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣をEt₂Oに溶解し、NaOHの5%水溶液、H₂OおよびNaCl飽和水溶液で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー(5% MeOH/CH₂Cl₂)にかけて、標記化合物50.0 mg(31%)を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.57 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.52-7.45 (3H, m), 7.27 (3H, m), 7.08 (1H, s), 6.81 (2H, m), 5.30 (1H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 3.71 (3H, s), 3.65 (2H, s), 2.20 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.40 (3H, s), 1.36 (3H, s)。

【0452】

〔4-(5-イミダゾル-1-イル-8, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ

ーナフタレンー2ーイルーエチニル)ーフェニル]ー酢酸(化合物137、一般式4)

一般手順Iによって、エタノール(4 mL)中のメチル[4-(5-イミダゾル-1-イル-8, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)ーフェニル]ーアセテート(化合物136、50.0 mg、0.13 mmol)の溶液を、NaOH(120.0 mg、3.0 mmol、1 N水溶液3.0 mL)で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行って、標記化合物40.0 mg(83%)を薄オレンジ色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ : 8.93 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.47 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.31 (3H, m), 6.95 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 5.83 (1H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 3.68 (1H, s), 3.63 (1H, s), 2.38 (1H, m), 2.26 (1H, m), 1.76 (2H, m), 1.45 (3H, s), 1.36 (3H, s)。

【0453】

エチル[4-(5-イミダゾル-1-イル-8, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)ーベンゾエート(化合物138、一般式4)]

THF(5 mL)中の、エチル[4-(5-ヒドロキシ-8, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)ーベンゾエート(180.0 mg、0.52 mmol)およびカルボニルジイミダゾール(176.0 mg、1.08 mmol)の溶液を、21時間にわたって65℃に加熱した。溶液を室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣をEt₂Oに溶解し、NaOHの55水溶液、H₂OおよびNaCl飽和水溶液で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー(5% MeOH/CH₂Cl₂)にかけて、標記化合物50.0 mg(24%)を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.03 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.59 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.29 (1H, dd, $J=1.5, 8.3\text{ Hz}$), 7.09 (1H, s), 6.82 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.81 (1H, s), 5.31 (1H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 4.39 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.20 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.40 (9H, m)。

【0454】

[4-(5-イミダゾル-1-イル-8, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)ー安息香酸(化合物139、一般式4)]

一般手順Iによって、エタノール(3 mL)およびテトラヒドロフラン(1 mL)中の、エチル[4-(5-イミダゾル-1-イル-8, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)ーベンゾエート(化合物138、50.0 mg、0.13 mmol)の溶液を、NaOH(120.0 mg、3.0 mmol、1 N水溶液3.0 mL)で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行って、標記化合物40.0 mg(87%)を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ : 8.92 (1H, s), 8.04 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.62 (3H, m), 7.57 (1H, t, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=1.5, 7.9\text{ Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 5.83 (1H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 2.33 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.47 (3H, s), 1.39 (3H, s)。

【0455】

2-イソプロピル-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシベンジルアセテート(中間体162)

CH₂Cl₂(5 mL)中の、4-ヒドロキシメチル-3-イソプロピルフェニル1, 1, 1-トリフルオロメタンスルホネート(中間体149、190.0 mg、0.64 mmol)の溶液に、塩化アセチル(75.0 mg、0.96 mmol)およびピリジン(1

0.1.0 mg、1.38 mmol) を添加した。25℃で3時間攪拌した後、H₂Oを添加して反応を停止し、得られた混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機相をH₂OおよびNaCl飽和水溶液で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧濃縮した。残留油状物をカラムクロマトグラフィー(5~10% EtOAc/ヘキサン)にかけて、標記化合物182 mg (84%) を無色油状物として分離した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.43 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.19 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.09 (1H, dd, J=2.7, 8.5 Hz), 5.17 (2H, s), 3.18 (1H, 七重線, J=6.7 Hz), 2.10 (3H, s), 1.26 (6H, d, J=6.7 Hz)。

【0456】

10

4-イソプロペニルオキシメチル-3-イソプロピルフェニル1,1,1-トリフルオロメタンスルホネート (中間体163)

一般手順1によって、2-イソプロピル-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシベンジルアセテート (中間体162、182.0 mg、0.54 mmol) および1.1 mLのTebbe試薬 (159.0 mg、0.56 mmol) を使用し、カラムクロマトグラフィー(2~5% EtOAc/ヘキサン)にかけて、標記化合物130.0 mg (72%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.43 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J=2.6, 8.5 Hz), 4.75 (2H, s), 3.98 (2H, s), 3.12 (1H, 七重線, J=6.7 Hz), 1.88 (3H, s), 1.25 (6H, d, J=6.7 Hz)。

20

【0457】

3-イソプロピル-4-(1-メチルシクロプロポキシメチル)フェニル1,1,1-トリフルオロメタンスルホネート (中間体164)

一般手順2によって、Et₂O (3.0 mL) 中の、4-イソプロペニルオキシメチル-3-イソプロピルフェニル1,1,1-トリフルオロメタンスルホネート (中間体163、130.0 mg、0.39 mmol)、Et₂Zn (272.0 mg、2.2 mmol) およびCH₂I₂ (702.0 mg、2.6 mmol) を使用し、カラムクロマトグラフィー(4~5% EtOAc/ヘキサン)にかけて、標記化合物120.0 mg (89%) を無色油状物として得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.39 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.13 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.05 (1H, dd, J=2.7, 8.5 Hz), 4.54 (2H, s), 3.16 (1H, 七重線, J=6.7 Hz), 1.47 (3H, s), 1.24 (6H, d, J=6.7 Hz), 0.86 (2H, m), 0.48 (2H, m)。

【0458】

[3-イソプロピル-4-(1-メチルシクロプロポキシメチル)フェニルエチニル] -トリメチルシラン (中間体165)

一般手順Dによって、トリエチルアミン (2 mL) および無水DMF (5 mL) 中の、3-イソプロピル-4-(1-メチルシクロプロポキシメチル)フェニル1,1,1-トリフルオロメタンスルホネート (中間体164、120.0 mg、0.34 mmol) を、5分間にわたってアルゴンでスパージした。次に、トリメチルシリルアセチレン (700.0 mg、0.71 mmol)、次にジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (24.0 mg、0.03 mmol) を添加した。得られた反応混合物を60時間にわたって95℃に加熱した。クロマトグラフィー(0~1% EtOAc/ヘキサン)にかけて、標記化合物110.0 mg (99%) を分離した。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.36 (1H, s), 7.24 (2H, bs), 4.53 (2H, s), 3.11 (1H, 七重線, J=6.7 Hz), 1.45 (3H, s), 1.22 (6H, d, J=6.7 Hz), 0.85 (2H, m), 0.44 (2H, m), 0.25 (9H, s)。

50

【0459】

4-エチニル-2-イソプロピル-1-(1-メチル-シクロプロポキシメチル)-ベンゼン (中間体166)

一般手順Eによって、メタノール (6 mL) 中の、[3-イソプロピル-4-(1-メチル-シクロプロポキシメチル)-フェニルエチニル]-トリメチルシラン (中間体165、110.0 mg、0.37 mmol) を、炭酸カリウム (80.0 mg、0.58 mmol) で処理し、周囲温度で一晩攪拌した。粗アルキン (84 mg、100%) を次の反応に直接使用した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.55 (1H, s), 7.41 (2H, m), 4.68 (2H, s), 3.26 (1H, 七重線, J=6.8 Hz), 3.18 (1H, s), 1.60 (3H, s), 1.37 (6H, d, J=6.8 Hz), 0.99 (2H, m), 0.59 (2H, m)。 10

【0460】

メチル{4-[3-イソプロピル-4-(1-メチル-シクロプロポキシメチル)-フェニルエチニル]-フェニル}-アセテート (化合物140、一般式6)

一般手順Fによって、トリエチルアミン (8 mL) 中の、4-エチニル-2-イソプロピル-1-(1-メチル-シクロプロポキシメチル)-ベンゼン (中間体166、78.0 mg、0.34 mmol) およびメチル(4-ヨードフェニル)-アセテート (試薬B、94.0 mg、0.34 mmol) を、沃化銅 (I) (22.0 mg、0.11 mmol) で処理し、5分間にわたってアルゴンでスパージした。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (79 mg、0.11 mmol) を添加し、反応混合物を室温で3.5時間攪拌した。カラムクロマトグラフィー (2~5% EtOAc/ヘキサン) にかけて、標記化合物77.0 mg (60%) を黄色油状物として得た。 20

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.49 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.43 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.33-7.24 (4H, m), 4.55 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.14 (1H, 七重線, J=6.8 Hz), 1.47 (3H, s), 1.25 (6H, d, J=6.8 Hz), 0.86 (2H, m), 0.46 (2H, m)。

【0461】

{4-[3-イソプロピル-4-(1-メチル-シクロプロポキシメチル)-フェニルエチニル]-フェニル}-酢酸 (化合物141、一般式6) 30

一般手順Iによって、エタノール (3 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) 中の、メチル{4-[3-イソプロピル-4-(1-メチル-シクロプロポキシメチル)-フェニルエチニル]-フェニル}-アセテート (化合物140、70.0 mg、0.19 mmol) の溶液を、NaOH (240.0 mg、6.0 mmol、3N水溶液2.0 mL) で処理し、室温で一晩攪拌した。ワークアップを行い、HPLC (Partisil 10-pac、10% H₂O/CH₃CN) によって精製して、標記化合物を無色固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.50 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.43 (1H, s), 7.33-7.24 (4H, m), 4.55 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.14 (1H, 七重線, J=6.7 Hz), 1.47 (3H, s), 1.25 (6H, d, J=6.7 Hz), 0.87 (2H, m), 0.46 (2H, m)。 40

【0462】

2,6-ジ-tert-ブチル-4-トリメチルシリルエチニルフェノール (中間体167)

一般手順Dによって、4-ブロモ-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール (1.43 g、5 mmol)、トリエチルアミン (15 mL)、無水テトラヒドロフラン (15 mL)、沃化銅 (0.06 g、0.31 mmol)、トリメチルシリルアセチレン (4.9 g、50 mmol) およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (0.18 g、0.26 mmol) を使用し、次に、ヘキサンを溶離剤として使用するシリカゲル 50

(230～400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た(1.35g、90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.29 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 1.42 (s, 18H), 0.24 (s, 9H)。

【0463】

(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニルエチニル)-トリメチルシラン(中間体168)

アセトン(5mL)中の2, 6-ジ-tert-ブチル-4-トリメチルシラニルエチニルフェノール(中間体167、0.302g、1mmol)の溶液を、炭酸カリウム(0.138g、1mmol)および沃化メチル(0.142g、1mmol)で処理し、室温で一晩攪拌した。揮発性物質を真空蒸留によって除去し、残渣を、酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230～400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を白色固形物として得た(0.28g、90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.41 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.49 (s, 18H), 0.30 (s, 9H)。

【0464】

1, 3-ジ-tert-ブチル-5-エチニル-2-メトキシベンゼン(中間体169)

一般手順Eによって、(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニルエチニル)-トリメチルシラン(中間体168、0.28g、0.9mmol)、炭酸カリウム(0.98g、7.1mmol)およびメタノール(10mL)を使用し、次に、ヘキサンを溶離剤として使用するシリカゲル(230～400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た(0.23g、100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.46 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.05 (s, 1H), 1.49 (s, 18H)。

【0465】

[4-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニルエチニル)-フェニル]-酢酸メチルエステル(化合物142、一般式5)

一般手順Fによって、1, 3-ジ-tert-ブチル-5-エチニル-2-メトキシベンゼン(中間体169、0.094g、0.36mmol)、メチル4-ヨードフェニルアセテート(試薬B、0.09g、0.32mmol)、トリエチルアミン(5mL)、無水テトラヒドロフラン(5mL)、沃化銅(I)(0.02g、0.1mmol)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.06g、0.085mmol)を使用し、次に、ヘキサン中10%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル(230～400メッシュ)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を油状物として得た(0.114g、81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.52 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.46 (s, 2H), 7.28 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 1.47 (s, 18H)。

【0466】

[4-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニルエチニル)-フェニル]-酢酸(化合物143、一般式5)

一般手順Iによって、[4-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニルエチニル)-フェニル]-酢酸メチルエステル(化合物142、0.114g、0.29mmol)、水酸化ナトリウムの5M水溶液(2mL)およびエタノール(4mL)を使用し、次に、アセトニトリル中10%の水を移動相として使用する分取逆相HPLCにかけて、標記化合物を白色固形物として得た(0.097g、88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.55 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.48 (s, 2H), 7.30 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 3.74 (s, 3

10

20

30

40

50

H), 3.69 (s, 2H), 1.49 (s, 18H)。

【0467】

[4-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニルエチル)-2-フル
オロフェニル]-酢酸メチルエステル (化合物144、一般式5)

一般手順Fによって、1,3-ジ-tert-ブチル-5-エチル-2-メトキシベンゼン (中間体169、0.087g、0.33mmol)、メチル2-フルオロ-4-ヨードフェニルアセテート (試薬H、0.088g、0.30mmol)、トリエチルアミン (5mL)、無水テトラヒドロフラン (10mL)、沃化銅 (I) (0.02g、0.1mmol) およびジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (0.06g、0.085mmol) を使用し、次に、ヘキサン中10%の酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲル (230~400メッシュ) 上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た (0.122g、89%)。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.46 (s, 2H), 7.33-7.24 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 1.48 (s, 18H)。

【0468】

[4-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニルエチル)-2-フル
オロフェニル]-酢酸 (化合物145、一般式5)

一般手順Iによって、[4-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニルエチル)-2-フルオロフェニル]-酢酸メチルエステル (化合物144、0.122g、0.29mmol)、水酸化ナトリウムの5M水溶液 (1mL) およびエタノール (4mL) を使用し、次にアセトニトリル中10%の水を移動相として使用する分取逆相HPLCにかけて、標記化合物を白色固形物として得た (0.077g、65%)。

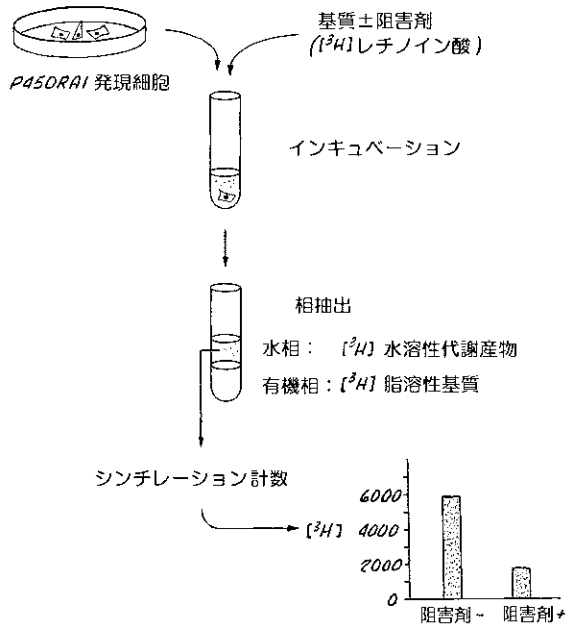
20

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.42 (s, 2H), 7.29-7.19 (m, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.43 (s, 18H)。

【図面の簡単な説明】

【図1】シトクロムP450RAI酵素を阻害する本発明化合物の能力を評価するために使用される、P450RAI細胞を用いるアッセイの模式図。

【図 1】



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 March 2002 (07.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/18361 A2(51) International Patent Classification: C07D 311/74,
335/06, 215/06, C07C 229/46, 65/19, C07D 217/04, C07C
57/28, C07D 521/00, C07C 59/82, A61K 31/47, 31/32,
31/192, A61P 29/00, 31/12CA 92122 (US), HUANG, Dehua; 9505 Gold Coast
Drive, Apt. C 14, San Diego, CA 92126 (US); WANG,
Liming; 24 Del Ventura, Irvine, CA 92606 (US); CLAN-
DRARATNA, Roshantha, A.; 25241 Buckskin, Laguna
Hills, CA 92653 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/25443

(22) International Filing Date: 14 August 2001 (14.08.2001)

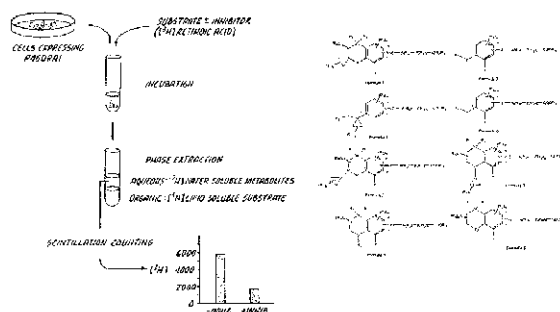
(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/651,235 29 August 2000 (29.08.2000) US
09/651,004 29 August 2000 (29.08.2000) US
09/651,003 29 August 2000 (29.08.2000) US
09/651,564 29 August 2000 (29.08.2000) US
09/651,234 29 August 2000 (29.08.2000) US
09/651,234 29 August 2000 (29.08.2000) US
09/651,001 29 August 2000 (29.08.2000) US
09/651,566 29 August 2000 (29.08.2000) US(74) Agents: FISHER, Carlos, A. et al.; c/o Allergan Sales,
Inc., 2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GU, GM,
KH, LS, MW, MY, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW); Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR); OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).(71) Applicant: ALLERGAN SALES, INC. [US/US], 2525
Dupont Drive, Irvine, CA 92612 (US).(72) Inventors: VASUDEVAN, Jayasree; 1220 S. Fifth Star
Way, Anaheim, CA 92808 (US); JOHNSON, Alan, T.;
8520 Costa Verde Boulevard, Suite 3415, San Diego,Published:
without international search report and to be republished
upon receipt of that report

[Continued on next page]

(54) Title: COMPOUNDS HAVING ACTIVITY AS INHIBITORS OF CYTOCHROME P450A1



(57) Abstract: Compounds having the Formulas 1 through 8, wherein the symbols have the meaning defined in the specification are inhibitors of the cytochrome P450A1 (retinoic acid inducible) enzyme, and are used for treating diseases responsive to treatment by retinoids.

WO 02/18361 A2



For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/18361

PCT/US01/25443

COMPOUNDS HAVING ACTIVITY AS INHIBITORS OF
CYTOCHROME P450RAI

BACKGROUND OF THE INVENTION

1. Field of the Invention

The present invention is directed to novel compounds which inhibit the enzyme cytochrome P450RAI. More particularly, the present invention is directed to compounds many of which are derivatives of phenylacetic or heteroarylacetic acid, and which inhibit the enzyme cytochrome P450RAI. Several compounds of the invention that have an inhibitory effect on the enzyme cytochrome P450RAI include a cyclopropyl aryl, cyclopropyl-heteroaryl, cyclopropylaminoaryl, or (1-imidazolyl) methylaryl structure.

BACKGROUND ART

Compounds which have retinoid-like activity are well known in the art, and are described in numerous United States and other patents and in scientific publications. It is generally known and accepted in the art that retinoid-like activity is useful for treating animals of the mammalian species, including humans, for curing or alleviating the symptoms and conditions of numerous diseases and conditions. In other words, it is generally accepted in the art that pharmaceutical compositions having a retinoid-like compound or compounds as the active ingredient are useful as regulators of cell proliferation and differentiation, and particularly as agents for treating skin-related diseases, including, actinic keratoses, arsenic keratoses, inflammatory and non-inflammatory acne, psoriasis, ichthyoses and other keratinization and hyperproliferative disorders of the skin, eczema, atopic dermatitis, Darriers disease, lichen planus, prevention and reversal of glucocorticoid damage (steroid atrophy), as a topical anti-microbial, as skin anti-pigmentation agents and to treat and reverse the effects of age and photo damage to the skin. Retinoid compounds are also useful for the prevention and treatment of cancerous and precancerous conditions,

1 including, premalignant and malignant hyperproliferative diseases such as
2 cancers of the breast, skin, prostate, cervix, uterus, colon, bladder,
3 esophagus, stomach, lung, larynx, oral cavity, blood and lymphatic system,
4 metaplasias, dysplasias, neoplasias, leukoplakias and papillomas of the
5 mucous membranes and in the treatment of Kaposi's sarcoma. In addition,
6 retinoid compounds can be used as agents to treat diseases of the eye,
7 including, without limitation, proliferative vitreoretinopathy (PVR), retinal
8 detachment, dry eye and other corneopathies, as well as in the treatment and
9 prevention of various cardiovascular diseases, including, without limitation,
10 diseases associated with lipid metabolism such as dyslipidemias, prevention
11 of post-angioplasty restenosis and as an agent to increase the level of
12 circulating tissue plasminogen activator (TPA). Other uses for retinoid
13 compounds include the prevention and treatment of conditions and diseases
14 associated with human papilloma virus (HPV), including warts and genital
15 warts, various inflammatory diseases such as pulmonary fibrosis, ileitis,
16 colitis and Crohn's disease, neurodegenerative diseases such as Alzheimer's
17 disease, Parkinson's disease and stroke, improper pituitary function,
18 including insufficient production of growth hormone, modulation of
19 apoptosis, including both the induction of apoptosis and inhibition of T-Cell
20 activated apoptosis, restoration of hair growth, including combination
21 therapies with the present compounds and other agents such as Minoxidil[®],
22 diseases associated with the immune system, including use of the present
23 compounds as immunosuppressants and immunostimulants, modulation of
24 organ transplant rejection and facilitation of wound healing, including
25 modulation of chelosis. Retinoid compounds have relatively recently been
26 also discovered to be useful for treating type II non-insulin dependent
27 diabetes mellitus (NIDDM).
28 Several compounds having retinoid-like activity are actually

WO 02/18361

PCT/US01/25443

3

1 marketed under appropriate regulatory approvals in the United States of
2 America and elsewhere as medicaments for the treatment of several diseases
3 responsive to treatment with retinoids. Retinoic acid (RA) itself is a natural
4 product, biosynthesized and present in a multitude of human and
5 mammalian tissues and is known to play an important role in the regulation
6 of gene expression, tissue differentiation and other important biological
7 processes in mammals including humans. Relatively recently it has been
8 discovered that a catabolic pathway in mammals, including humans, of
9 natural retinoic acid includes a step of hydroxylation of RA catalyzed by the
10 enzyme Cytochrome P450RAI (retinoic acid inducible).

11 Several inhibitors of CP450RAI have been synthesized or discovered
12 in the prior art, among the most important ones ketoconazole, liarozole and
13 RI 16010 are mentioned. The chemical structures of these prior art
14 compounds are provided below. It has also been noted in the prior art, that
15 administration to mammals, including humans, of certain inhibitors of CP-
16 450RAI results in significant increase in endogenous RA levels, and
17 further that treatment with CP450RAI inhibitors, for example with liarozole,
18 gives rise to effects similar to treatment by retinoids, for example
19 amelioration of psoriasis.

20

21

22

23

24

25

WO 02/18361

PCT/US01/25443

4

1

2

3

4

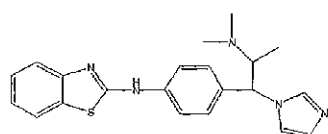
5

6

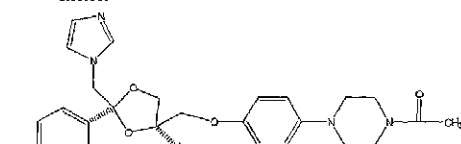
7

8

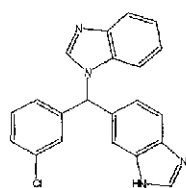
9



R116010



KETOCONAZOLE



IARAZOLE

- 1 The following publications describe or relate to the above-
2 summarized role of CP450RAI in the natural catabolism of RA, to inhibitors
3 of CP-450RAI and to *in vitro* and *in vivo* experiments which demonstrate
4 that inhibition of CP450RAI activity results in a increases endogenous RA
5 levels and potential therapeutic benefits:
6 *Kuipers, et al.*, "The effects of oral liarazole on epidermal proliferation and
7 differentiation in severe plaque psoriasis are comparable with those of
8 acitretin", British Journal of Dermatology, (1998) **139**: pp 380-389.
9 *Kang, et al.*, "Liarazole Inhibits Human Epidermal Retinoic Acid 4-
10 Hydroxylase Activity and Differentially Augments Human Skin Responses
11 to Retinoic Acid and Retinol *In Vivo*", The Journal of Investigative
12 Dermatology, (August 1996) Vol. 107, No. 2: pp 183-187.
13 *VanWauwe, et al.*, "Liarazole, an Inhibitor of Retinoic Acid Metabolism,
14 Exerts Retinoid-Mimetic Effects *in Vivo*", The Journal of Pharmacology and
15 Experimental Therapeutics, (1992) Vol. 261, No 2: pp 773-779.
16 *De Porre, et al.*, "Second Generation Retinoic Acid Metabolism Blocking
17 Agent (Ramba) R116010: Dose Finding in Healthy Male Volunteers",
18 University of Leuven, Belgium, pp 30.
19 *Wauwe, et al.*, "Ketoconazole Inhibits the *in Vitro* and *in Vivo* Metabolism of
20 All-*Trans*-Retinoic Acid", The Journal of Pharmacology and Experimental
21 Therapeutics, (1988) Vol. 245, No. 2: pp 718-722.
22 *White, et al.*, "cDNA Cloning of Human Retinoic Acid-metabolizing
23 Enzyme (hP450RAI) Identifies a Novel Family of Cytochromes P450
24 (CYP26)*", The Journal of Biological Chemistry, (1997) Vol. 272, No. 30,
25 Issue of July 25 pp 18538-18541.
26 *Hanzlik, et al.*, "Cyclopropylamines as Suicide Substrates for Cytochromes
27 P450RAI", Journal of Medicinal Chemistry (1979), Vol. 22, No. 7, pp 759-

WO 02/18361

PCT/US01/25443

6

1 761.

2 *Ortiz de Montellano*, "Topics in Biology - The Inactivation of Cytochrome
3 P450RAI", *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, (1984), Chapter 20, pp
4 201-210.

5 *Hanzlik, et al.* "Suicidal Inactivation of Cytochrome P450RAI by
6 Cyclopropylamines> Evidence for Cation-Radical Intermediates", *J. Am.*
7 *Chem. Soc.*, (1982), Vol. 104, No. 107, pp. 2048-2052.

8 The present invention provides several new chemical compounds
9 which act as inhibitors of CP450RAI, and as such potentially provide
10 therapeutic benefit in the treatment or prevention of the diseases and
11 conditions which respond to treatment by retinoids and or which in healthy
12 mammals, including humans, are controlled by natural retinoic acid. The
13 perceived mode of action of these compounds is that by inhibiting the
14 enzyme CP450RAI that catabolyzes natural RA, endogenous RA level is
15 elevated to a level where desired therapeutic benefits are attained. The
16 chemical structures of the compounds of the invention are summarized by
17 **Formulas 1 through 8** which are provided in the Summary Section of this
18 application for patent. Based on these chemical structures the following art
19 is of interest as background to the novel structures.

20 U.S. Patent Nos. 5,965,606; 6,025,388; 5,773,594; 5,675,024;
21 5,663,347; 5,045,551; 5,023,341; 5,264,578; 5,089,509; 5,616,712;
22 5,134,159; 5,346,895; 5,346,915; 5,149,705; 5,399,561; 4,980,369;
23 5,015,658; 5,130,335; 4,740,519; 4,826,984; 5,037,825; 5,466,861;
24 WO 85/00806; EP 0 130,795; DE 3316932; DE 3708060; *Dawson, et al.*
25 "Chemistry and Biology of Synthetic Retinoids", published by *CRC Press,*
26 *Inc.*, (1990), pages 324-356; are of interest to compounds of **Formula 1**.
27 U.S. Patent Nos. 5,965,606; 5,534,641; 5,663,357; 5,013,744;
28 5,326,898; 5,202,471; 5,391,753; 5,434,173; 5,498,795; 4,992,468;

WO 02/18361

PCT/US01/25443

7

- 1 4,723,028; 4,855,320; 5,563,292; WO 85/04652; WO 91/16051;
2 WO 92/06948; EP 0 170 105; EP 0 286 364; EP 0 514 269; EP 0 617 020;
3 EP 0 619 116; DE 3524199; Derwent JP6072866; *Dawson, et al.*
4 "Chemistry and Biology of Synthetic Retinoids", published by CRC Press,
5 Inc., 1990, pages 324-356; are of interest to compounds of **Formula 2.**
6 *Dawson, et al.* "Chemistry and Biology of Synthetic Retinoids",
7 published by CRC Press, Inc., (1990), pages 324-356; is of interest to
8 compounds of **Formula 3.**
9 U.S. Patent Nos. 5,965,606; 5,773,594; 5,675,024; 5,663,347;
10 5,023,341; 5,264,578; 5,089,509; 5,149,705; 5,130,335; 4,740,519;
11 4,826,969; 4,833,240; 5,037, 825; 5,466,861; 5,559,248; WO 85/00806;
12 WO 92/06948; WO 95/04036; WO 96/05165; EP 0 098 591; EP 0 170 105;
13 EP 0 176 034; EP 0 253,302; EP 0 303 915; EP 0 514 269; EP 0 617 020;
14 EP 0 619 116; EP 0 661 259; DE 3316932; DE 3602473; DE 3715955; UK
15 application GB 2190378; *Eyrolles et al.*, J. Med. Chem., (1994), **37**, 1508-
16 1517; *Graupner et al.* Biochem. and Biophysical Research
17 Communications, (1991), 1554-1561; *Kagechika, et al.*, J. Med. Chem.,
18 (1988), **31**, 2182-2192; *Dawson, et al.* "Chemistry and Biology of Synthetic
19 Retinoids", published by CRC Press, Inc., (1990), pages 324-356; are of
20 interest to compounds of **Formula 4.**
21 U.S. Patent Nos. 5,965,606; 6,025,388; 5,534,641; 5,663,357;
22 5,013,744; 5,326,898; 5,202,471; 5,391,753; 5,434,173; 5,498,795;
23 4,992,468; 5,723,028; 4,855,320; 5,563,292; WO 85/04652; WO 91/16051;
24 WO 92/06948; EP 0 170 105; EP 0 286 364; EP 0 514 269; EP 0 617 020;
25 EP 0 619 116; DE 3524199; Derwent JP6072866; *Dawson, et al.*
26 "Chemistry and Biology of Synthetic Retinoids", published by CRC Press,
27 Inc., (1990), pages 324-356; are of interest to compounds of **Formula 5.**
28 U.S. Patent Nos. 5,965,606; 6,025,388; 5,534,641; 5,663,357;

WO 02/18361

PCT/US01/25443

8

- 1 5,013,744; 5,326,898; 5,202,471; 5,391,753; 5,434,173; 5,498,795;
2 4,992,468; 5,723,028; 4,855,320; 5,563,292; WO 85/04652; WO 91/16051;
3 WO 92/06948; EP 0 170 105; EP 0 286 364; EP 0 514 269; EP 0 617 020;
4 EP 0 619 116; DE 3524199; Derwert JP6072866; Dawson, *et al.*
5 "Chemistry and Biology of Synthetic Retinoids", published by CRC Press,
6 Inc., (1990), pages 324-356; is of interest to compounds of Formula 6.
7 U.S. Patent Nos. 6,048,873; 5,663,347; 5,045,551; 5,023,341;
8 5,739,338; 5,264,578; 5,089,509; 5,616,712; 5,399,561; 4,826,984;
9 5,037,825; EP 0 130 795; DE 3316932; Dawson, *et al.* "Chemistry and
10 Biology of Synthetic Retinoids", published by CRC Press, Inc., (1990),
11 pages 324-356; are of interest to compounds of Formula 7.
12 U.S. Patent Nos. 5,965,606; 5,998,471; 5,773,594; 5,675,024;
13 5,663,347; 5,045,551; 5,023,341; 5,264,578; 5,134,159; 5,346,895;
14 5,346,915; 5,149,705; 5,399,561; 4,980,369; 5,130,335; 4,326,055;
15 4,539,154; 4,740,519; 4,826,969; 4,826,984; 4,833,240; 5,037,825;
16 5,466,861; 5,559,248; WO 85/00806; WO 92/06948; WO 95/04036;
17 WO 96/05165; EP 0 098 591; EP 0 130 795; EP 0 176 034; EP 0 253 302;
18 EP 0 303 915; EP 0 514 269; EP 0 617 020; EP 0 619 116; EP 0 661 259;
19 DE 3316932; DE 3602473; DE 3708060; DE 3715955; U.K. application
20 GB 2190378; Eyrolles *et al.*, *J. Med. Chem.*, (1994), 37 1508, 1517;
21 Graupner *et al.*, *Biochem. and Biophysical Research Communications*,
22 (1991) 1554-1561; Kagechika, *et al.*, *J. Med. Chem.*, (1988), 31, 2182-
23 2192; Dawson, *et al.* "Chemistry and Biology of Synthetic Retinoids",
24 published by CRC Press, Inc., (1990), pages 324-356; are of interest to
25 compounds of Formula 8.

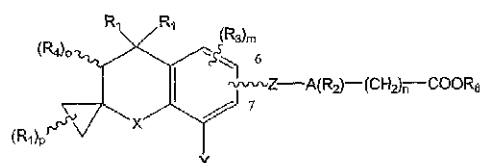
WO 02/18361

PCT/US01/25443

9

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds of **Formula 1**



Formula 1

wherein A is a phenyl or naphthyl group, or heteroaryl selected from a group consisting of pyridyl, thienyl, furyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl and pyrazolyl, said phenyl and heteroaryl groups being optionally substituted with one or two R_2 groups;

X is O, S or NR where R is H, alkyl of 1 to 6 carbons or benzyl;

Y is H, alkyl of 1 to 10 carbons, benzyl, lower alkyl or halogen substituted benzyl, fluoro-substituted alkyl of 1 to 10 carbons, cycloalkyl of 3 to 6 carbons, lower alkyl substituted cycloalkyl of 3 to 6 carbons, Cl, Br, or I;

Z is $-C=C-$,

$-(CR_1=CR_1)_{n'}$, where n' is an integer having the value 1 - 5,

$-CO-NR_1-$,

NR_1-CO- ,

$-CO-O-$,

$-O-CO-$,

$-CS-NR_1-$,

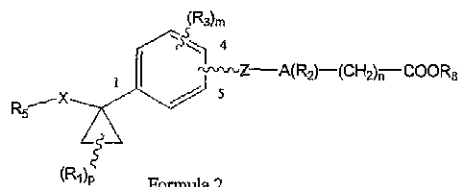
WO 02/18361

PCT/US01/25443

10

- 1 $\text{NR}_1\text{-CS-}$,
 2 -CO-S- ,
 3 -S-CO- ,
 4 -N=N- ;
 5 R_1 is independently H or alkyl of 1 to 6 carbons;
 6 p is an integer having the values of 0 to 4;
 7 R_2 is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, CF_3 ,
 8 fluoro substituted alkyl of 1 to 6 carbons, alkoxy of 1 to 6 carbons, or
 9 alkylthio of 1 to 6 carbons;
 10 R_3 is independently alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, fluoro
 11 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, OH, SH, alkoxy of 1 to 6 carbons,
 12 alkylthio of 1 to 6 carbons or benzyl;
 13 m is an integer having the values 0 to 2;
 14 R_4 is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, or F; fluorosubstituted
 15 alkyl of 1 to 6 carbons, or halogen;
 16 n is an integer having the values of 0 to 2;
 17 u is an integer having the values of 0 to 4, and
 18 R_8 is H, alkyl of 1 to 6 carbons, $\text{-CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})$, or a cation of a
 19 pharmaceutically acceptable base.

20 The present invention also relates to compounds of Formula 2



WO 02/18361

PCT/US01/25443

11

1 wherein A is a phenyl or naphthyl group, or heteroaryl selected from
 2 a group consisting of pyridyl, thienyl, furyl, pyridazinyl, pyrimidinyl,
 3 pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl and pyrazolyl, said phenyl and
 4 heteroaryl groups being optionally substituted with one or two R_1 groups;
 5 X is O, S or NR where R is H, alkyl of 1 to 6 carbons or benzyl;
 6 Z is $-C\equiv C-$,
 7 $-(CR_1=CR_1)_{n'}$, where n' is an integer having the value 1 - 5,
 8 $-CO-NR_1-$,
 9 NR_1-CO- ,
 10 $-CO-O-$,
 11 $-O-CO-$,
 12 $-CS-NR_1-$,
 13 NR_1-CS- ,
 14 $-CO-S-$,
 15 $-S-CO-$,
 16 $-N=N-$;
 17 R_1 is independently H or alkyl of 1 to 6 carbons;
 18 p is an integer having the values of 0 to 4;
 19 R_2 is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, fluoro
 20 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, alkoxy of 1 to 6 carbons, or alkylthio of 1
 21 to 6 carbons;
 22 R_3 is independently alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, fluoro
 23 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, OH, SH, alkoxy of 1 to 6 carbons,
 24 alkylthio of 1 to 6 carbons or benzyl;
 25 m is an integer having the values 0 to 4;
 26 R_4 is H, alkyl of 1 to 6 carbons, fluorosubstituted alkyl of 1 to 6
 27 carbons, benzyl, or lower alkyl or halogen substituted benzyl;

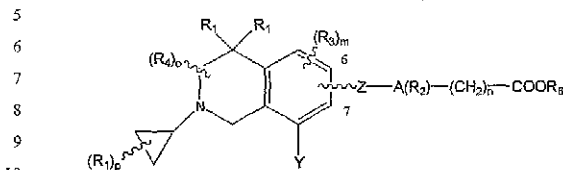
WO 02/18361

PCT/US01/25443

12

1 n is an integer having the values of 0 to 4, and
 2 R_8 is H, alkyl of 1 to 6 carbons, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})$, or a cation of a
 3 pharmaceutically acceptable base.

4 The present invention relates to compounds of Formula 3



11 Formula 3

12
 13 wherein A is a phenyl or naphthyl group, or heteroaryl selected from
 14 a group consisting of pyridyl, thienyl, furyl, pyridazinyl, pyrimidinyl,
 15 pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl and pyrazolyl, said phenyl and
 16 heteroaryl groups being optionally substituted with one or two R_2 groups;

17 Y is H, alkyl of 1 to 10 carbons, benzyl, lower alkyl or halogen
 18 substituted benzyl, fluoro-substituted alkyl of 1 to 10 carbons, cycloalkyl of
 19 3 to 6 carbons, lower alkyl substituted cycloalkyl of 1 to 6 carbons, Cl, Br,
 20 or I;

21 Z is $-\text{C}=\text{C}-$,
 22 $-(\text{CR}_1=\text{CR}_1)_{n'}$, where n' is an integer having the value 1 - 5,
 23 $-\text{CO}-\text{NR}_1-$,
 24 $\text{NR}_1-\text{CO}-$,
 25 $-\text{CO}-\text{O}-$,
 26 $-\text{O}-\text{CO}-$,
 27 $-\text{CS}-\text{NR}_1-$,

WO 02/18361

PCT/US01/25443

13

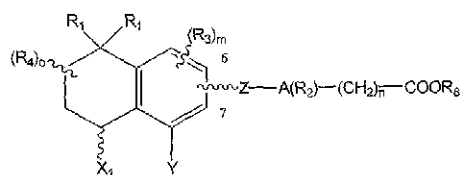
- 1 NR₁-CS-,
 2 -CO-S-,
 3 -S-CO-,
 4 -N=N-,
 5 R₁ is independently H or alkyl of 1 to 6 carbons;
 6 p is an integer having the values of 0 to 5;
 7 R₂ is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, fluoro
 8 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, alkoxy of 1 to 6 carbons, or alkylthio of 1
 9 to 6 carbons;
 10 R₃ is independently alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, fluoro
 11 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, OH, SH, alkoxy of 1 to 6 carbons,
 12 alkylthio of 1 to 6 carbons or benzyl;
 13 m is an integer having the values 0 to 2;
 14 R₄ is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, or F; fluorosubstituted
 15 alkyl of 1 to 6 carbons, or halogen;
 16 o is an integer having the values of 0 to 4;
 17 n is an integer having the values of 0 to 4, and
 18 R₈ is H, alkyl of 1 to 6 carbons, -CH₂O(C₁₋₆-alkyl), or a cation of a
 19 pharmaceutically acceptable base.

WO 02/18361

PCT/US01/25443

14

The present invention also relates to compounds of Formula 4



Formula 4

wherein A is a phenyl or naphthyl group, or heteroaryl selected from a group consisting of pyridyl, thienyl, furyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl and pyrazolyl, said phenyl and heteroaryl groups being optionally substituted with one or two R₂ groups;

X₁ is 1-imidazolyl, or lower alkyl or halogen substituted 1-imidazolyl, OR, SR, NRR₆ where R is H, alkyl of 1 to 6 carbons or benzyl;

Y is H, alkyl of 1 to 10 carbons, benzyl, lower alkyl or halogen substituted benzyl, fluoro-substituted alkyl of 1 to 10 carbons, cycloalkyl of 3 to 6 carbons, lower alkyl substituted cycloalkyl of 3 to 6 carbons, Cl, Br, or I;

Z is -C≡C-,

-(CR₁=CR₁)_n, where n' is an integer having the value 1 - 5,

-CO-NR₁-,

NR₁-CO-,

-CO-O-,

-O-CO-,

-CS-NR₁-,

WO 02/18361

PCT/US01/25443

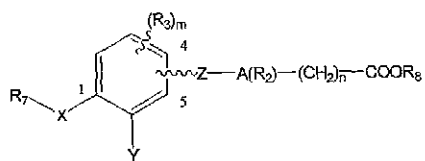
15

- 1 NR₁-CS-,
 2 -CO-S-,
 3 -S-CO-,
 4 -N=N-;
 5 R₁ is independently H or alkyl of 1 to 6 carbons;
 6 R₂ is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, fluoro
 7 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, alkoxy of 1 to 6 carbons, or alkylthio of 1
 8 to 6 carbons;
 9 R₃ is independently alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, fluoro
 10 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, OH, SH, alkoxy of 1 to 6 carbons,
 11 alkylthio of 1 to 6 carbons or benzyl;
 12 m is an integer having the values 0 to 2;
 13 R₄ is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, or F; fluorosubstituted
 14 alkyl of 1 to 6 carbons, or halogen;
 15 o is an integer having the values of 0 to 4;
 16 R₆ is H, lower alkyl, cycloalkyl of 3 to 6 carbons, lower alkyl
 17 substituted cycloalkyl of 3 to 6 carbons;
 18 n is an integer having the values of 0 to 4, and
 19 R₈ is H, alkyl of 1 to 6 carbons, -CH₂O(C₁₋₆-alkyl), or a cation of a
 20 pharmaceutically acceptable base, with the proviso that when Y is H, A is
 21 phenyl and X₁ is OH then n is 1 to 4.
 22 The present invention also relates to compounds of **Formula 5**

WO 02/18361

PCT/US01/25443

16



Formula 5

wherein A is a phenyl or naphthyl group, or heteroaryl selected from a group consisting of pyridyl, thienyl, furyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl and pyrazolyl, said phenyl and heteroaryl groups being optionally substituted with one or two R_2 groups;

X is O, S or NR where R is H, alkyl of 1 to 6 carbons, C_{1-6} -trialkylsilyl or benzyl;

Y is H, alkyl of 1 to 10 carbons, benzyl, lower alkyl or halogen substituted benzyl, fluoro-substituted alkyl of 1 to 10 carbons, cycloalkyl of 3 to 6 carbons, lower alkyl substituted cycloalkyl of 3 to 6 carbons, Cl, Br, or I;

Z is $-C=C-$,
 $-(CR_1=CR_1)_{n'}$, where n' is an integer having the value 1 ~ 5,
 $-CO-NR_1-$,
 NR_1-CO- ,
 $-CO-O-$,
 $-O-CO-$,
 $-CS-NR_1-$,
 NR_1-CS- ,
 $-CO-S-$,
 $-S-CO-$,
 $-N=N-$;

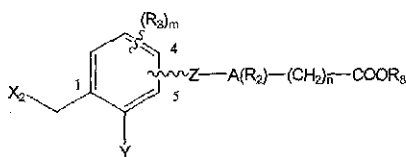
WO 02/18361

PCT/US01/25443

17

- 1 R_1 is independently H or alkyl of 1 to 6 carbons;
 2 R_2 is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, fluoro
 3 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, alkoxy of 1 to 6 carbons, or alkylthio of 1
 4 to 6 carbons;
 5 R_3 is independently alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, fluoro
 6 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, OH, SH, alkoxy of 1 to 6 carbons,
 7 alkylthio of 1 to 6 carbons or benzyl;
 8 m is an integer having the values 0 to 3;
 9 R_7 is H, alkyl of 1 to 6 carbons, cycloalkyl of 3 to 6 carbons or lower
 10 alkyl substituted cycloalkyl of 1 to 6 carbons;
 11 n is an integer having the values of 1 to 4, and
 12 R_8 is H, alkyl of 1 to 6 carbons, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})$, or a cation of a
 13 pharmaceutically acceptable base.

14 The present invention also relates to compounds of Formula 6



Formula 6

- 22 wherein A is a phenyl or naphthyl group, or heteroaryl selected from
 23 a group consisting of pyridyl, thienyl, furyl, pyridazinyl, pyrimidinyl,
 24 pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl and pyrazolyl, said phenyl and
 25 heteroaryl groups being optionally substituted with one or two R_3 groups;
 26 X_2 is 1-imidazolyl, lower alkyl or halogen substituted 1-imidazolyl,
 27 OR_7 , SR_7 , or NRR_7 , where R is H, alkyl of 1 to 6 carbons or benzyl;

WO 02/18361

PCT/US01/25443

18

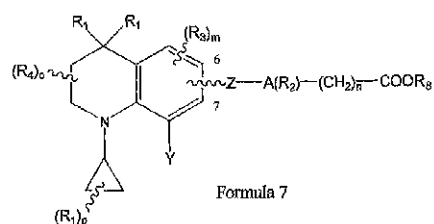
- 1 **Y** is H, alkyl of 1 to 10 carbons, benzyl, lower alkyl or halogen
 2 substituted benzyl, fluoro-substituted alkyl of 1 to 10 carbons, cycloalkyl of
 3 3 to 6 carbons, lower alkyl substituted cycloalkyl of 3 to 6 carbons, Cl, Br,
 4 or I;
 5 **Z** is $-C=C-$,
 6 $-(CR_2=CR_1)_{n'}$, where n' is an integer having the value 1 ~ 5,
 7 $-CO-NR_1-$,
 8 NR_1-CO- ,
 9 $-CO-O-$,
 10 $-O-CO-$,
 11 $-CS-NR_1-$,
 12 NR_1-CS- ,
 13 $-CO-S-$,
 14 $-S-CO-$,
 15 $-N=N-$;
 16 **R₁** is independently H or alkyl of 1 to 6 carbons;
 17 **R₂** is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, fluoro
 18 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, alkoxy of 1 to 6 carbons, or alkylthio of 1
 19 to 6 carbons;
 20 **R₃** is independently alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, fluoro
 21 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, OH, SH, alkoxy of 1 to 6 carbons,
 22 alkylthio of 1 to 6 carbons or benzyl;
 23 **m** is an integer having the values 0 to 3;
 24 **R₇** is H, alkyl of 1 to 6 carbons, cycloalkyl of 3 to 6 carbons, lower
 25 alkyl substituted cycloalkyl of 3 to 6 carbons or C₁₋₆-trialkylsilyl.
 26 **n** is an integer having the values of 0 to 4, and
 27 **R₈** is H, alkyl of 1 to 6 carbons, $-CH_2O(C_{1-6}\text{-alkyl})$, or a cation of a
 28 pharmaceutically acceptable base.

WO 02/18361

PCT/US01/25443

19

The present invention also relates to compounds of Formula 7



wherein A is a phenyl or naphthyl group, or heteroaryl selected from a group consisting of pyridyl, thienyl, furyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl and pyrazolyl, said phenyl and heteroaryl groups being optionally substituted with one or two R_z groups;

Y is H, alkyl of 1 to 10 carbons, benzyl, lower alkyl or halogen substituted benzyl, fluoro-substituted alkyl of 1 to 10 carbons, cycloalkyl of 3 to 6 carbons, lower alkyl substituted cycloalkyl of 3 to 6 carbons, F, Cl, Br, or I;

Z is $-C=C-$,

$-(CR_1=CR_1)_{n'}$, where n' is an integer having the value 1 - 5,

$-CO-NR_1-$,

NR_1-CO- ,

$-CO-O-$,

$-O-CO-$,

$-CS-NR_1-$,

NR_1-CS- ,

$-CO-S-$,

$-S-CO-$,

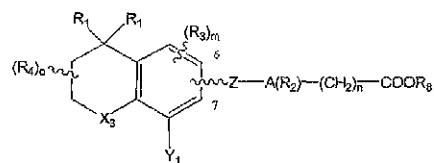
WO 02/18361

PCT/US01/25443

20

- 1 -N=N-;
- 2 R_1 is independently H or alkyl of 1 to 6 carbons;
- 3 p is an integer having the values of 0 to 5;
- 4 R_2 is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, CF_3 ,
- 5 fluoro substituted alkyl of 1 to 6 carbons, alkoxy of 1 to 6 carbons, or
- 6 alkylthio of 1 to 6 carbons;
- 7 R_3 is independently alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, CF_3 , fluoro
- 8 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, OH, SH, alkoxy of 1 to 6 carbons,
- 9 alkylthio of 1 to 6 carbons or benzyl;
- 10 m is an integer having the values 0 to 2;
- 11 R_4 is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, or F; fluorosubstituted
- 12 alkyl of 1 to 6 carbons, or halogen;
- 13 o is an integer having the values of 0 to 4;
- 14 n is an integer having the values of 0 to 4, and
- 15 R_8 is H, alkyl of 1 to 6 carbons, $-CH_2O(C_{1-6}\text{-alkyl})$, or a cation of a
- 16 pharmaceutically acceptable base.

17 The present invention also relates to compounds of Formula 8



Formula 8

- 25 wherein A is a phenyl or naphthyl group, or heteroaryl selected from
- 26 a group consisting of pyridyl, thienyl, furyl, pyridazinyl, pyrimidinyl,
- 27 pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl and pyrazolyl, said phenyl and

WO 02/18361

PCT/US01/25443

21

- 1 heteroaryl groups being optionally substituted with one or two R_2 groups;
- 2 X_3 is S, or O, $C(R_1)_2$, or CO;
- 3 Y_1 is H, lower alkyl of 1 to 6 carbons, cycloalkyl of 3 to 6 carbons,
- 4 benzyl, lower alkyl substituted cycloalkyl of 3 to 6 carbons;
- 5 Z is $-C\equiv C-$,
- 6 $-(CR_1-CR_1)_{n'}$, where n' is an integer having the value 1 - 5,
- 7 $-CO-NR_1-$,
- 8 NR_1-CO- ,
- 9 $-CO-O-$,
- 10 $-O-CO-$,
- 11 $-CS-NR_1-$,
- 12 NR_1-CS- ,
- 13 $-CO-S-$,
- 14 $-S-CO-$,
- 15 $-N=N-$;
- 16 R_1 is independently H or alkyl of 1 to 6 carbons;
- 17 R_2 is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, CF_3 ,
- 18 fluoro substituted alkyl of 1 to 6 carbons, alkoxy of 1 to 6 carbons, or
- 19 alkylthio of 1 to 6 carbons;
- 20 R_3 is independently alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, CF_3 , fluoro
- 21 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, OH, SH, alkoxy of 1 to 6 carbons,
- 22 alkylthio of 1 to 6 carbons or benzyl,
- 23 m is an integer having the values 0 to 2;
- 24 R_4 is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, or F; fluorosubstituted
- 25 alkyl of 1 to 6 carbons, or halogen;
- 26 o is an integer having the values of 0 to 4;
- 27 n is an integer having the values of 0 to 4, and
- 28 R_8 is H, alkyl of 1 to 6 carbons, $-CH_2O(C_{1-6}\text{-alkyl})$, or a cation of a

WO 02/18361

PCT/US01/25443

22

1 pharmaceutically acceptable base, the compound meeting at least one of the
2 provisos selected from the group consisting of:

3 Y_1 is cycloalkyl,
4 when Y_1 is not cycloalkyl then X_3 is O or S and n is 1,
5 when Y_1 is not cycloalkyl then X_3 is CO, and n is 1,
6 when Y_1 is not cycloalkyl then X_3 is CO and the moiety A is
7 substituted with at least one F group.

8 In a second aspect, this invention relates to the use of the compounds
9 of **Formula 1** through **Formula 8** for the prevention or treatment of
10 diseases and conditions in mammals, including humans, which diseases or
11 conditions are prevented, treated, ameliorated, or the onset of which is
12 delayed by administration of retinoid compounds or by the mammalian
13 organism's naturally occurring retinoic acid. Because the compounds act as
14 inhibitors of the breakdown of retinoic acid, the invention also relates to the
15 use of the compounds of **Formula 1** through **Formula 8** in conjunction
16 with retinoic acid or other retinoids. In this regard it is noted that retinoids
17 are useful for the treatment of skin-related diseases, including, without
18 limitation, actinic keratoses, arsenic keratoses, inflammatory and
19 non-inflammatory acne, psoriasis, ichthyoses and other keratinization and
20 hyperproliferative disorders of the skin, eczema, atopic dermatitis, Darriers
21 disease, lichen planus, prevention and reversal of glucocorticoid damage
22 (steroid atrophy), as a topical anti-microbial, as skin anti-pigmentation
23 agents and to treat and reverse the effects of age and photo damage to the
24 skin. The retinoids are also useful for the prevention and treatment of
25 metabolic diseases such as type II non-insulin dependent diabetes mellitus
26 (NIDDM) and for prevention and treatment of cancerous and precancerous
27 conditions, including, premalignant and malignant hyperproliferative
28 diseases such as cancers of the breast, skin, prostate, cervix, uterus, colon,

1 bladder, esophagus, stomach, lung, larynx, oral cavity, blood and lymphatic
2 system, metaplasias, dysplasias, neoplasias, leukoplakias and papillomas of
3 the mucous membranes and in the treatment of Kaposi's sarcoma. Retinoids
4 can also be used as agents to treat diseases of the eye, including, without
5 limitation, proliferative vitreoretinopathy (PVR), retinal detachment, dry eye
6 and other corneopathies, as well as in the treatment and prevention of
7 various cardiovascular diseases, including, without limitation, diseases
8 associated with lipid metabolism such as dyslipidemias, prevention of
9 post-angioplasty restenosis and as an agent to increase the level of
10 circulating tissue plasminogen activator (TPA). Other uses for retinoids
11 include the prevention and treatment of conditions and diseases associated
12 with human papilloma virus (HPV), including warts and genital warts,
13 various inflammatory diseases such as pulmonary fibrosis, ileitis, colitis and
14 Kohn's disease, neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease,
15 Parkinson's disease and stroke, improper pituitary function, including
16 insufficient production of growth hormone, modulation of apoptosis,
17 including both the induction of apoptosis and inhibition of T-Cell activated
18 apoptosis, restoration of hair growth, including combination therapies with
19 the present compounds and other agents such as Minoxidil[®], diseases
20 associated with the immune system, including use of the present compounds
21 as immunosuppressants and immunostimulants, modulation of organ
22 transplant rejection and facilitation of wound healing, including modulation
23 of chelosis.

24 This invention also relates to a pharmaceutical formulation
25 comprising one or more compounds of **Formula 1** through **Formula 8** in
26 admixture with a pharmaceutically acceptable excipient, said formulation
27 being adapted for administration to a mammal, including a human being, to
28 treat or alleviate the conditions which were described above as treatable by

1 retinoids, or which are controlled by or responsive to the organism's native
2 retinoic acid. These formulations can also be co-administered with retinoids
3 to enhance or prolong the effects of medications containing retinoids or of
4 the organism's native retinoic acid.

5 BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWING FIGURE

6 Figure 1 is a schematic representation of the P450RAI cell based
7 assay utilized to evaluate the ability of the compounds of the invention to
8 inhibit the Cytochrome P450RAI enzyme.

9 BIOLOGICAL ACTIVITY, MODES OF ADMINISTRATION

10 P450RAI-1 Cell-Based Inhibitor Assay:

11 **Figure 1** shows a schematic diagram of the P450RAI-1 cell based
12 assay. P450RAI-1 stably transfected HeLa cells are maintained in 100
13 millimolar tissue culture dishes in Modified Eagle's Medium (MEM)
14 containing 10 % Fetal Bovine Serum (FBS) and 100 µg/ml hygromycin.
15 Exponentially growing cells are harvested by incubating in trypsin. Cells are
16 then washed with 1X Phosphate Buffered Saline (PBS) and plated in a 48-
17 well plate at 5×10^5 cells in 0.2 ml MEM medium containing 10 % FBS and
18 0.05 µCi [^{3} H]-RA in the presence or absence of increasing concentrations of
19 the test compounds. The compounds are diluted in 100% DMSO and then
20 added in triplicate wells at either 10, 1 or 0.1 µM final concentration. As a
21 positive control for RA metabolism inhibition, cells are also incubated with
22 ketoconazole at 100, 10 and 1 µM. Cells are incubated for 3 hours at 37°C.
23 The retinoids are then extracted using the procedure of *Bligh et al.* (1959)
24 *Canadian Journal of Biochemistry* 37, 911-917, modified by using
25 methylenechloride instead of chloroform. The publication *Bligh et al.*
26 (1959) *Canadian Journal of Biochemistry* 37, 911-917 is specifically
27 incorporated herein by reference. The water soluble radioactivity is

1 quantified using a β -scintillation counter. IC_{50} values represent the
2 concentration of inhibitor required to inhibit *all-trans*-RA metabolism by 50
3 percent and are derived manually from log-transformed data. The IC_{50}
4 values obtained in this assay for several preferred compounds of the
5 invention are disclosed in Table 1 below.

6 Assays of Retinoid-like or Retinoid Antagonist and Inverse Agonist-
7 like Biological Activity

8 Assays described below measure the ability of a compound to bind
9 to, and/or activate various retinoid receptor subtypes. When in these assays
10 a compound binds to a given receptor subtype and activates the transcription
11 of a reporter gene through that subtype, then the compound is considered an
12 **agonist** of that receptor subtype. Conversely, a compound is considered an
13 **antagonist** of a given receptor subtype if in the below described
14 co-transfection assays the compound does not cause significant
15 transcriptional activation of the receptor regulated reporter gene, but
16 nevertheless binds to the receptor with a K_d value of less than approximately
17 1 micromolar. In the below described assays the ability of the compounds to
18 bind to RAR_{α} , RAR_{β} , RAR_{γ} , RXR_{α} , RXR_{β} and RXR_{γ} receptors, and the
19 ability or inability of the compounds to activate transcription of a reporter
20 gene through these receptor subtypes can be tested.

21 As far as specific assays are concerned, a **chimeric receptor**
22 **transactivation assay** which tests for agonist-like activity in the RAR_{α} ,
23 RAR_{β} , and RAR_{γ} receptor subtypes, and which is based on work published
24 by Feigner P. L. and Holm M. (1989) Focus, 112 is described in detail in
25 United States Patent No. 5,455,265. The specification of United States
26 Patent No. 5,455,265 is hereby expressly incorporated by reference. The
27 numeric results obtained with several preferred compounds of this

1 invention in this assay are shown below in Table 1. These data demonstrate
2 that generally speaking the compounds are not agonists (or only weak
3 agonists) of RAR retinoic receptors, and also that they do not bind, or in
4 some cases bind only weakly to RAR retinoid receptors.

5 A holoreceptor transactivation assay and a ligand binding assay
6 which measure the antagonist/agonist like activity of the compounds of the
7 invention, or their ability to bind to the several retinoid receptor subtypes,
8 respectively, are described in published PCT Application No. WO
9 WO93/11755 (particularly on pages 30 - 33 and 37 - 41) published on June
10 24, 1993, the specification of which is also incorporated herein by reference.
11 A detailed experimental procedure for holoreceptor transactivations has
12 been described by Heyman *et al.* Cell 68, 397 - 406, (1992); Allegretto *et*
13 *al.* J. Biol. Chem. 268, 26625 - 26633, and Mangelsdorf *et al.* The
14 Retinoids: Biology, Chemistry and Medicine, pp 319 - 349, Raven Press
15 Ltd., New York, which are expressly incorporated herein by reference. The
16 results obtained in this assay are expressed in EC₅₀ numbers, as they are
17 also in the chimeric receptor transactivation assay. The results of ligand
18 binding assay are expressed in K_d numbers. (See Cheng *et al.* Biochemical
19 Pharmacology Vol. 22 pp 3099-3108, expressly incorporated herein by
20 reference.)

21 The results of the ligand binding assay for several preferred
22 compounds of the invention are included in Table 1. In the holoreceptor
23 transactivation assay, tested for RXR α , RXR β , and RXR γ receptors, the
24 compounds of the present invention are, generally speaking, entirely devoid
25 of activity, demonstrating that the compounds of the invention do not act as
26 RXR agonists.

WO 02/18361

PCT/US01/25443

27

TABLE 1

Compound #	General Formula	Table # ¹	RAR EC ₅₀ /(EFFICACY)/K _d μM			P450RAI INHIBITION DATA
			α	β	γ	INTACT HELA IC ₅₀ μM
110	2	3	NA 2058	74 (44) 409	262 (42) >10K	>10
112	2	3	NA 5853	335 (37) 704	NA 685	>10
3	4	5	280 (28) 145	4.8 (54) 0.8	9.8 (52) 158	3
114	2	3	NA >10K	NA >10K	NA >10K	>10
108	2	3	6.6 (15) 21K	283 (36) 547	141 (10) 13K	>10
116	2	3	NA 3269	W/A 732	NA 886	>10
77	2	3	NA 2207	WA 225	NA 16	>10
78	2	3	NA >10K	NA >10K	NA >10K	>10
40	1	2	33 (207) 69	1.2 (126) 1.3	6.8 (140) 363	1.7
42	1	2	NA 15K	NA 3636	NA >10K	0.19

WO 02/18361

PCT/US01/25443

28

1	28	8	9	NA 21K	NA 4272	NA >10K	0.34
2	70	2	3	NA >10K	NA >10K	NA >10K	>10
3	69	2	3	313 (10) 469	12 (50) 133	52.6 (31) 501	>10
4	73	2	3	WA 486	22.5 (39) 26	91 (24) 351	>10
5	74	2	3	NA 11K	NA 14K	NA >10K	3.5
6	30	8	9	14	2.2	84	0.28
7	44	1	2	49 (138) 37	1.7 (100) 1.9	7.5 (116) 392	0.27
8	82	2	3	NA >10K	NA >10K	NA >10K	>10
9	81	2	3	NA 4210	490 (80) 846	183 (67) 1058	>10
10	89	2	3	268 (20) 3407	26 (50) 980	12 (46) 475	>10
11	90	2	3	NA >10K	NA >10K	NA >10K	0.95
12	94	2	3	NA >10K	NA >10K	NA >10K	>10

WO 02/18361

PCT/US01/25443

29

1	93	2	3	4821 (114) 3450	20 (39) 554	10 (55) 358	>10
2	5	8	9	NA 9148	11 (36) 2815	NA >10K	0.55
3	8	4	5	NA 10K	363 (96) 3781	NA 25K	0.4
4	86	2	3	NA >10K	NA >10K	NA >10K	1.4
5	85	2	3	976 (60) 1861	3.5 (77) 240	2.5 (65) 302	>10
6	98	2	3	NA	NA	NA	0.8
7	13	4	5	NA	3.2 (6.6)	116 (9)	3.1
8	10	8	9	57 (146)	0.3 (86)	6 (94)	0.7
9	36	8	9	13K	4896	492	0.033
10	38	8	9	10K	5317	2884	0.025
11	34	8	9	61.5	15	2.5	0.13
12	119	6	7	>10K	>10K	>10K	0.4

WO 02/18361

PCT/US01/25443

30

1	121	6	7				0.18
				>10K	>100K	>100K	
2	46	8	9				2.2
				>10K	>10K	>10K	
3	20	8	9				>10
4	18	4	5				1.1
5	32	8	9				0.18
				27K	4225	13K	
6	139	4	5				0.05
7	22	3	4				1.6
8	24	3	4				3
9	137	4	5				0.1
10	26	4	5				10
11	127	6	7				0.4
12	126	6	7				0.09
13	48	1	2				0.03
14	50	1	2				0.014
15	52	1	2				0.05
16	54	1	2				0.022

WO 02/18361

PCT/US01/25443

31

1	62	7	8				>10
2	56	8	9				0.13
3	134	6	7				5
4	58	1	2				0.18
5	60	1	2				1.6
6	143						0.8
7	145						0.2

8
9 The "Table #" refers to the Table provided below where the compound is
10 identified with reference to a corresponding specific formula of Formulas 9
11 through 16.

TOPICAL SKIN IRRITATION TESTS

As is known the topical retinoid all-trans-retinoic acid (ATRA) and oral retinoids such as 13-cis RA and etretinate are known to induce substantial skin irritation in humans. This irritation is a direct result of activation of the RAR nuclear receptors. Analysis of retinoid topical irritation is also a highly reproducible method of determining *in vivo* retinoid potency. The SKH1-*h*BR or hairless mouse provides a convenient animal model of topical irritation, since retinoid-induced skin flaking and abrasion can be readily scored by eye (Standeven *et al.*, "Specific antagonist of retinoid toxicity in mice." *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **138**:169-175, (1996); Thacher, *et al.*, "Receptor specificity of retinoid-induced hyperplasia. Effect of RXR-selective agonists and correlation with topical irritation". *J. Pharm. Exp. Ther.*, **282**:528-534, (1997)). As is demonstrated below the topical application of P450RAI inhibitors of the present invention also causes an increase in the endogenous levels of ATRA that results in ATRA-induced irritation in skin of hairless mice. The attached data table discloses the retinoid-mimetic effects of some P450RAI inhibitor compounds of the present invention on the skin of hairless mice.

Methods

Female hairless mice (CrI:SKH1-*h*BR), 5-7 weeks old, were obtained from Charles River Breeding Labs (Wilmington, MA). Animals were about 6 weeks old at the start of the experiments. Food (Purina Rodent Chow 5001) and reverse osmosis water were provided *ad libitum*. Mice were housed individually throughout the dosing period. In some experiments, mice that fit within a defined weight range, e.g., 21-25g, were selected from the available stock and then randomly assigned to the various treatment groups, using body weight as the randomization variable.

The compounds to be tested were dissolved in acetone for application

1 to the backs of the mice.

2 Mice were treated topically on the back in a volume of 4.0 ml/kg
3 (0.07-0.12ml) adjusted daily so as to deliver a fixed dose of test compound
4 per g body weight. Doses are disclosed as nmol/25g.

5 Unless indicated otherwise, mice were treated with retinoids once
6 daily on days 1 through 5 and observed on days 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8.

7 The mice were weighed daily and the dorsal skin was graded daily
8 using separate semi-quantitative scales to determine flaking and abrasion.
9 These flaking and abrasion scores were combined with weight change (if
10 any) to create a cutaneous toxicity score (Blackjack score).

11 Cutaneous Toxicity Score

12 A visual grading scale was used for characterizing topical irritation
13 on a daily basis. The grading scale used is as follows:

14	Flaking	Abrasions
15	0 = none	0 = none
16	1 = slight (small flakes, <50% coverage)	1 = slight (one or two abrasions with a light pink color)
17		
18	2 = mild (small flakes, 50% coverage)	2 = mild (several abrasions with a pink color)
19		
20	3 = moderate (small flakes, >50% coverage & large flakes, <25% coverage)	3 = moderate (one or two deep abrasions with red color, <25% coverage)
21		
22		
23	4 = severe (small flakes, >50% coverage & large flakes, 25-50% coverage)	4 = severe (multiple deep abrasions with red color, >25% coverage)
24		
25		
26	5 = very severe (large flakes, >50% coverage)	
27		
28		

1 Topical Toxicity Score

2 The flaking and abrasion observations were combined with body
3 weight observations to calculate a single, semiquantitative topical or
4 cutaneous "toxicity score" as detailed below. The toxicity score (also
5 known as "blackjack score" since the theoretical maximum is 21) takes into
6 account the maximal severity, and the time of onset of skin flaking and
7 abrasions and the extent of weight between the first and last days of the
8 experiment. Below are listed the seven numerical components of the
9 toxicity score and an explanation of how those values are combined to
10 calculate the toxicity score.

- 11 1. Flaking-Maximal Severity:
12 Highest flaking score attained during observation period.
- 13 2. Flaking-Day of Onset of grade 2 or worse:
14 0 - > 8 days
15 1 - day 8
16 2 - day 6 or 7
17 3 - day 4 or 5
18 4 - day 2 or 3
- 19 3. Flaking-Average Severity:
20 Flaking severity scores are summed and divided by the number
21 of observation days.
- 22 4. Abrasion-Maximal Severity:
23 Highest abrasion score attained during observation period.
- 24 5. Abrasion-Day of Onset of grade 2 or worse:
25 Same scale as (2) above.
- 26 6. Abrasion-Average Severity:
27 Abrasion severity scores are summed and divided by the
28 number of observation days.

WO 02/18361

PCT/US01/25443

35

1 7. Systemic Toxicity (weight loss):

2 0 - <1g

3 1 - 1 to 2g

4 2 - 2 to 4g

5 3 - 4 to 6g

6 4 - >6g or dead

7 Calculation of Composite Flaking Score

8 Flaking onset score (2) and average severity score (3) are summed
9 and divided by two. The quotient is added to the maximal severity score (1).

10 Composite flaking scores are calculated for each individual animal in a
11 group, averaged, and rounded to the nearest integer. Values can range from
12 0-9.

13 Calculation of Composite Abrasion Score

14 Abrasion onset score (5) and average severity score (6) are summed
15 and divided by two. The quotient is added to the maximal severity score (4).

16 Composite abrasion scores are calculated for each individual animal in a
17 group, averaged and rounded to the nearest integer. Values can range from
18 0-8.

19 Calculation of Toxicity Score

20 Composite flaking score, composite abrasion score, and systemic
21 toxicity score are summed to give the "toxicity score." Toxicity scores are
22 calculated for each individual animal in a group, averaged, and rounded to
23 the nearest integer. Values can range from 0-21 and are expressed in Table
24 1A below as the mean $\pm$ SD of the values for a group.

25 Calculation of Percentage Change in Body Weight

26 The body weight at the time of the last weighing (day 8, 11, or 12)
27 was subtracted from the initial body weight. The difference was divided by
28 the initial body weight, multiplied by 100%, and rounded to the nearest

WO 02/18361

PCT/US01/25443

36

integer. Values were calculated for each individual animal and the mean and standard deviation for each group are shown.

TABLE 1A

Compound No.	Cutaneous Toxicity Score (Blackjack Score)		
	100 nmole	300 nmole	1000 nmole
5	0		6±3
15	1 ± 1		5 ± 2
36	1 ± 1		11 ± 0
38	1 ± 1		10 ± 1
8	5 ± 2	8 ± 3	12 ± 1
22	0 ± 0	0 ± 0	1 ± 1
137	1 ± 1	1 ± 1	5 ± 2
48	1 ± 1	3 ± 1	7 ± 2
50	1 ± 0	3 ± 2	8 ± 2
58	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
131	1 ± 1	0 ± 1	1 ± 1
127	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
18	0 ± 0	5 ± 2	10 ± 2

Modes of Administration

The compounds of this invention may be administered systemically or topically, depending on such considerations as the condition to be treated, need for site-specific treatment, quantity of drug to be administered, and numerous other considerations. Thus, in the treatment of dermatoses, it will

1 generally be preferred to administer the drug topically, though in certain
2 cases such as treatment of severe cystic acne or psoriasis, oral administration
3 may also be used. Any common topical formulation such as a solution,
4 suspension, gel, ointment, or salve and the like may be used. Preparation of
5 such topical formulations are well described in the art of pharmaceutical
6 formulations as exemplified, for example, by Remington's Pharmaceutical
7 Science, Edition 17, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania. For
8 topical application, these compounds could also be administered as a
9 powder or spray, particularly in aerosol form. If the drug is to be
10 administered systemically, it may be conected as a powder, pill, tablet or the
11 like or as a syrup or elixir suitable for oral administration. For intravenous
12 or intraperitoneal administration, the compound will be prepared as a
13 solution or suspension capable of being administered by injection. In
14 certain cases, it may be useful to formulate these compounds by injection.
15 In certain cases, it may be useful to formulate these compounds in
16 suppository form or as extended release formulation for deposit under the
17 skin or intramuscular injection.

18 Other medicaments can be added to such topical formulation for such
19 secondary purposes as treating skin dryness; providing protection against
20 light; other medications for treating dermatoses; medicaments for preventing
21 infection, reducing irritation, inflammation and the like.

22 Treatment of dermatoses or any other indications known or
23 discovered to be susceptible to treatment by retinoic acid-like compounds,
24 or to control by naturally occurring retinoic acid will be effected by
25 administration of the therapeutically effective dose of one or more
26 compounds of the instant invention. A therapeutic concentration will be
27 that concentration which effects reduction of the particular condition, or
28 retards its expansion. In certain instances, the compound potentially may be

1 used in prophylactic manner to prevent onset of a particular condition.
2 A useful therapeutic or prophylactic concentration will vary from
3 condition to condition and in certain instances may vary with the severity of
4 the condition being treated and the patient's susceptibility to treatment.
5 Accordingly, no single concentration will be uniformly useful, but will
6 require modification depending on the particularities of the disease being
7 treated. Such concentrations can be arrived at through routine
8 experimentation. However, it is anticipated that in the treatment of, for
9 example, acne, or similar dermatoses, that a formulation containing between
10 0.01 and 1.0 milligrams per milliliter of formulation will constitute a
11 therapeutically effective concentration for total application. If administered
12 systemically, an amount between 0.01 and 5 mg per kg of body weight per
13 day would be expected to effect a therapeutic result in the treatment of many
14 diseases for which these compounds are useful.

15 In some applications pharmaceutical formulations containing the CP-
16 450RAI inhibitory compounds of the invention may be co-administered
17 with formulations containing retinoids.

18 GENERAL EMBODIMENTS AND SYNTHETIC METHODOLOGY

19 Definitions

20 The term alkyl refers to and covers any and all groups which are
21 known as normal alkyl and branched-chain alkyl. Unless specified
22 otherwise, lower alkyl means the above-defined broad definition of alkyl
23 groups having 1 to 6 carbons in case of normal lower alkyl, and 3 to 6
24 carbons for lower branch chained alkyl groups. A pharmaceutically
25 acceptable salt may be prepared for any compound in this invention having a
26 functionality capable of forming a salt, for example an acid functionality. A
27 pharmaceutically acceptable salt is any salt which retains the activity of the
28 parent compound and does not impart any deleterious or untoward effect on

1 the subject to which it is administered and in the context in which it is
2 administered.

3 Pharmaceutically acceptable salts may be derived from organic or
4 inorganic bases. The salt may be a mono or polyvalent ion. Of particular
5 interest are the inorganic ions, sodium, potassium, calcium, and magnesium.
6 Organic salts may be made with amines, particularly ammonium salts such
7 as mono-, di- and trialkyl amines or ethanol amines. Salts may also be
8 formed with caffeine, tromethamine and similar molecules. Where there is a
9 nitrogen sufficiently basic as to be capable of forming acid addition salts,
10 such may be formed with any inorganic or organic acids or alkylating agent
11 such as methyl iodide. Preferred salts are those formed with inorganic acids
12 such as hydrochloric acid, sulfuric acid or phosphoric acid. Any of a
13 number of simple organic acids such as mono-, di- or tri- acid may also be
14 used.

15 Some compounds of the present invention may have *trans* and *cis* (E
16 and Z) isomers. Unless specific orientation of substituents relative to a
17 double bond or a ring is indicated in the name of the respective compound,
18 and/or by specifically showing in the structural formula the orientation of
19 the substituents relative to the double bond or ring the invention covers
20 *trans* as well as *cis* isomers.

21 Some of the compounds of the present invention may contain one or
22 more chiral centers and therefore may exist in enantiomeric and
23 diastereomeric forms. The scope of the present invention is intended to
24 cover all isomers *per se*, as well as mixtures of *cis* and *trans* isomers,
25 mixtures of diastereomers and racemic mixtures of enantiomers (optical
26 isomers) as well. A bond drawn with a wavy line indicates that the carbon
27 to which the bond is attached can be in any of the applicable possible
28 configurations.

1 General Synthetic Methodology

2 The compounds of the invention are encompassed by the general
3 **Formulas 1** through **8** provided above. As it can be seen, in each of these
4 formulas a linker or tethering group designated **Z** covalently connects an
5 aromatic or heteroaromatic moiety designated $A(R_2)-CH_2)_n-COOR_8$ and
6 another cyclic moiety which in accordance with these formulas is a
7 substituted phenyl, substituted tetrahydronaphthalene, substituted chroman,
8 thiochroman, tetrahydroquinoline or tetrahydroisoquinoline moiety.
9 Generally speaking a compound such as $X_4-A(R_2)-CH_2)_n-COOR_8$ is
10 commercially available, or can be made in accordance with the chemical
11 literature, or with such modification of known chemical processes which are
12 within the skill of the practicing organic chemist. The group X_4 represents a
13 reactive group, which is suitable for coupling the $X_4-A(R_2)-CH_2)_n-COOR_8$
14 compound to a derivative of the substituted phenyl, substituted
15 tetrahydronaphthalene, substituted chroman, thiochroman,
16 tetrahydroquinoline or tetrahydroisoquinoline moiety so that as a result of
17 the coupling the linker or tether moiety **Z** is formed. In many instances the
18 group X_4 is a leaving group such as halogen, or
19 trifluoromethanesulfonyloxy, or a group capable of participating in a *Wittig*
20 or *Horner Emmons* reaction. In some instances the group X_4 is an ethynyl
21 group capable of undergoing a coupling reaction with a leaving group (such
22 as a halogen or a trifluoromethanesulfonyloxy group) attached to the
23 substituted phenyl, substituted tetrahydronaphthalene, substituted chroman,
24 thiochroman, tetrahydroquinoline or tetrahydroisoquinoline moiety. The
25 group X_4 can also represent an OH or an NH_2 group that forms an ester
26 (COO) or amide (CONH) linker, respectively, when reacted with an
27 activated carboxyl derivative of the substituted phenyl, substituted
28 tetrahydronaphthalene, substituted chroman, thiochroman,

1 tetrahydroquinoline or tetrahydroisoquinoline moiety. Examples for the
2 compounds of formula $X_4-A(R_2)-CH_2)_n-COOR_8$ are provided in the
3 specific examples below. Further examples where the X_4 group is halogen
4 are ethyl 4-iodobenzoate, ethyl 6-iodonicotinate, ethyl 5-iodofuran-3-
5 carboxylate, ethyl 5-iodothiophen-3-carboxylate, ethyl 5-iodofuran-2-
6 carboxylate, ethyl 5-iodothiophen-2-carboxylate, and analogous halogenated
7 derivatives of the respective pyridazine, pyrazine and other heteroaryl
8 carboxylic acid esters. The analogous aryl and heteroaryl hydroxyl
9 compounds and amines, wherein the halogen of the above-listed compounds
10 is replaced by OH or NH_2 respectively, also serve as additional examples for
11 the reagents of the formula $X_4-A(R_2)-CH_2)_n-COOR_8$. In these examples
12 X_4 is OH or NH_2 , respectively.

13 Still further in accordance with the general synthetic methodology to
14 provide the compounds of the present invention, a derivative of the
15 substituted phenyl, substituted tetrahydronaphthalene, substituted chroman,
16 thiochroman, tetrahydroquinoline or tetrahydroisoquinoline moiety is
17 synthesized first, having a covalently attached X_5 group. The X_5 group
18 reacts with the X_4 group of the reagent $X_4-A(R_2)-CH_2)_n-COOR_8$ to form
19 the linker designated Z in Formulas 1 through 8. The X_5 group is one that
20 is capable of participating in a catalyzed coupling reaction, (such as an
21 ethynyl group when X_4 is a leaving group), or a leaving group (such as
22 halogen or trifluoromethanesulfonyloxy when X_4 is an ethynyl group), or
23 an activated carboxylic acid function (when X_4 is OH or NH_2). The X_5
24 group can also be an OH, SH or NH_2 group when the X_4 group is an
25 activated carboxylic acid function. Specific examples for substituted
26 phenyl, substituted tetrahydronaphthalene, substituted chroman,
27 thiochroman, tetrahydroquinoline or tetrahydroisoquinoline intermediates
28 having an X_5 functionality are provided below, and are also available in the

1 chemical scientific and patent literature. Generally speaking, for reagents
2 and reactions covalently joining a substituted tetrahydronaphthalene,
3 substituted chroman, thiochroman, or tetrahydroquinoline intermediate with
4 a substituted aryl or heteroaryl group, such as $X_4-A(R_2)-(CH_2)_n-COOR_8$, to
5 form a compound including the linker designated **Z**, reference is made to
6 United States Patent Nos. 5,648,503; 5,723,666 and 5,952,345 the
7 specification of each of which are expressly incorporated herein by
8 reference.

9 The substituted phenyl, tetrahydronaphthalene, chroman,
10 thiochroman, tetrahydroquinoline or tetrahydroisoquinoline moiety of the
11 novel compounds of the invention are derivatized in a manner to include the
12 specific substituents (such as for example the cycloalkyl substituents)
13 encompassed within the scope of the invention, either before or after the -
14 $A(R_2)-(CH_2)_n-COOR_8$ moiety has been attached and the linker **Z** has
15 formed, as illustrated by the below described specific examples.
16 The $-(CH_2)_n-COOR_8$ moiety of the compounds of the invention can be
17 modified in order to obtain still further compounds of the invention. One
18 such modification is saponification of compounds where the R_8 group is an
19 alkyl or $-CH_2O(C_{1-6}\text{-alkyl})$ group. Another modification is esterification of
20 the carboxylic acid function when the R_8 group is H or a cation. Such
21 saponification and esterification reactions are well known in the art and
22 within the skill of the practicing organic chemist. Still another modification
23 of the compounds of the invention (or of the intermediates $X_4-A(R_2)-$
24 $CH_2)_n-COOR_8$, or of precursors to these intermediates) is the
25 homologation of the $(CH_2)_n$ group. The latter can be accomplished, for
26 example, by the well known *Arndt-Eistert* method of homologation, or other
27 known methods of homologation.
28

SPECIFIC EMBODIMENTS

1
2 With reference to the symbol **A** in **Formulas 1** through **8**, the
3 preferred compounds of the invention are those where **A** is phenyl, naphthyl,
4 pyridyl, thienyl or furyl. Even more preferred are compounds where **A** is
5 phenyl. As far as substitutions on the **A** (phenyl) and **A** (pyridyl) groups
6 are concerned, compounds are preferred where the phenyl group is 1,4
7 (*para*) substituted and where the pyridine ring is 2,5 substituted.
8 (Substitution in the 2,5 positions in the "pyridine" nomenclature corresponds
9 to substitution in the 6-position in the "nicotinic acid" nomenclature.) In the
10 presently preferred compounds of the invention either there is no **R₂**
11 substituent on the **A** group, or the **R₂** substituent is preferably a fluoro
12 group that is preferably located on the aromatic carbon adjacent (*ortho*) to
13 the carbon bearing the $-(CH_2)_n-COOR_8$ group.
14 As far as the $-(CH_2)_n-COOR_8$ is concerned compounds are preferred
15 where **n** is 0, 1 or 2, and even more preferred where **n** is 1. In **Formulas 5**
16 and **8** only compounds where **n** is 1 or 2 are preferred, with **n**=1 being most
17 preferred. For the **R₈** group H, lower alkyl of 1 to 3 carbons, and $-CH_2O(C_{1-}$
18 α -alkyl) groups are preferred, as well as the pharmaceutically acceptable
19 salts of the free acids when **R₈** is H. Among the lower alkyl and $-CH_2O(C_{1-}$
20 α -alkyl) groups ethyl and OCH_2CH_3 , respectively, are presently most
21 preferred.
22 The linker group **Z** in all the compounds of the invention is
23 preferably ethynyl
24 $(-C\equiv C-)$, ester $(CO-O)$, ethenyl, $(-CR_1=CR_1-)$ or amide $(CONR_1)$.
25 Among these the ethynyl $(-C\equiv C-)$ and ester $(CO-O)$ linkers are most
26 preferred. Moreover, in the preferred compounds of the invention the linker
27 **Z** is attached to the 6 position in **Formula 1**, to the 4 position in **Formula 2**,

1 to the 6 position in **Formula 3**, to the 6 position in **Formula 4**, to the 4
2 position in **Formula 5**, to the 4 position in **Formula 6**, to the 6 position in
3 **Formula 7**, and to the 6 position in **Formula 8**. These positions are
4 indicated by arabic numerals in **Formulas 1** through **8**.

5 The R_1 group substituting the non-aromatic rings in **Formulas 1, 3,**
6 **4, 7 and 8** is preferably alkyl, more preferably alkyl of 1 to 3 carbons, and
7 most preferably methyl. The R_1 group substituting the cyclopropane ring in
8 **Formulas 1, 2, 3 and 7** is preferably non-existent (p is 0), or is alkyl of 1 to
9 3 carbons, even more preferably methyl.

10 The X group in **Formulas 1 and 5** is preferably O, and in **Formula 2**
11 X is preferably O or NR.

12 The X_1 group in **Formula 4** is preferably 1-imidazolyl, substituted 1-
13 imidazolyl, or NRR_6 , where R_6 is preferably cyclopropyl or branched-chain
14 alkyl. The X_2 group in **Formula 6** is preferably 1-imidazolyl or substituted
15 1-imidazolyl.

16 The X_3 group in **Formula 8** is preferably O or C=O.

17 The Y group is preferably H, lower alkyl of 1 to 3 carbons,
18 cycloalkyl, lower alkyl substituted cycloalkyl, or halogen. Among these, H,
19 Cl, and cyclopropyl are most preferred.

20 The Y_t group of **Formula 8** is preferably H, lower alkyl of 1 to 3
21 carbons, cycloalkyl, or lower alkyl substituted cycloalkyl. Among these H,
22 ethyl and cyclopropyl are presently most preferred.

23 The most preferred compounds of the invention are disclosed in
24 **Tables 2** through **9** with reference to **Formulas 9** through **16**. The
25 compounds specifically shown in **Tables 2** through **9** are carboxylic acids,
26 but it should be understood that the C_{1-3} alkyl esters, methoxymethyl
27 (OCH_2CH_3) esters and pharmaceutically acceptable salts of the acids shown

WO 02/18361

PCT/US01/25443

45

1 in these tables are also highly preferred.

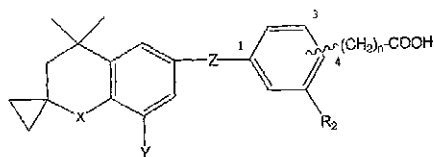
2 It should also be apparent that the preferred compounds shown in
3 Table 2 with reference to the more specific Formula 9 are within the scope
4 of Formula 1.

5 Similarly, the preferred compounds shown in Table 3 with reference
6 to the more specific Formula 10 are within the scope of Formula 2;
7 the preferred compounds shown in Table 4 with reference to the
8 more specific Formula 11 are within the scope of Formula 3;
9 the preferred compounds shown in Table 5 with reference to the
10 more specific Formula 12 are within the scope of Formula 4;
11 the preferred compounds shown in Table 6 with reference to the
12 more specific Formula 13 are within the scope of Formula 5;
13 the preferred compounds shown in Table 7 with reference to the
14 more specific Formula 14 are within the scope of Formula 6;
15 the preferred compounds shown in Table 8 with reference to the
16 more specific Formula 15 are within the scope of Formula 7, and
17 the preferred compounds shown in Table 9 with reference to the
18 more specific Formula 16 are within the scope of Formula 8.

WO 02/18361

PCT/US01/25443

46



Formula 9

TABLE 2

Compound No.	X	Y	Z	R ₂	n	Position of (CH ₂) _n COOH
40	O	H	-C≡C-	H	0	4
42	O	H	-C≡C-	H	1	4
44	O	H	-C≡C-	F	0	4
48	O	cyclopropyl	-C≡C-	H	1	4
50	O	cyclopropyl	-C≡C-	F	1	4
52	O	cyclopropyl	-C≡C-	H	0	4
54	O	cyclopropyl	-C≡C-	F	0	4
58	O	cyclopropyl	-CO-O-	H	1	4
60	O	cyclopropyl	-CO-O-	H	1	3
66	CH ₂ N	H	-C≡C-	H	0	4

WO 02/18361

PCT/US01/25443

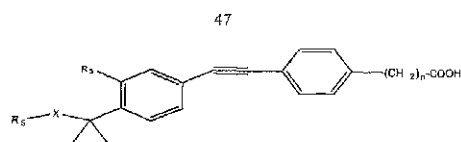


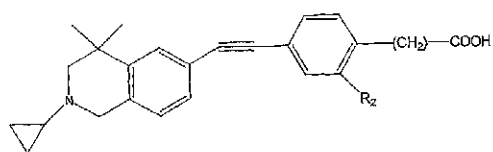
TABLE 3

Compound No.	R ₅	X	R ₆	n
110	n-propyl	(n-propyl)N	H	0
112	benzyl	NH	H	0
114	benzyl	(n-benzyl)N	H	0
108	n-propyl	NH	H	0
116	benzyl	methylN	H	0
77	benzyl	O	H	0
78	benzyl	O	H	1
70	methyl	O	H	1
69	methyl	O	H	0
73	isopropyl	O	H	0
74	isopropyl	O	H	1
82	benzyl	O	methyl	1
81	benzyl	O	methyl	0
89	(CH ₂) ₅ C-CH ₂ -	O	methyl	0
90	(CH ₂) ₅ C-CH ₂ -	O	methyl	1
94	benzyl	O	ethyl	1
93	benzyl	O	ethyl	0
86	isopropyl	O	methyl	1
85	isopropyl	O	methyl	0
105	ethyl	O	<i>i</i> -butyl	0
106	ethyl	O	<i>i</i> -butyl	1
98	isopropyl	O	ethyl	1

WO 02/18361

PCT/US01/25443

48



Formula 11

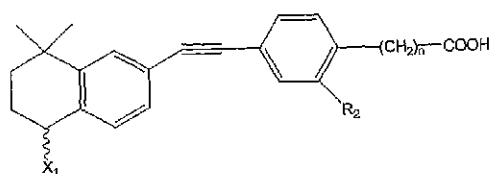
TABLE 4

Compound No.	R ₂
22	F
24	H

WO 02/18361

PCT/US01/25443

49



Formula 12

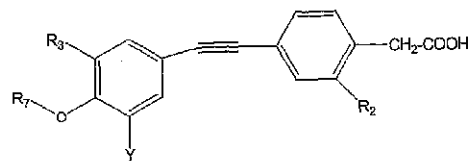
TABLE 5

Compound No.	X_1	R_2	n
3	methyl,cyclopropyl-N	H	0
8	methyl,cyclopropyl-N	H	1
13	methyl,cyclopropyl-N	F	0
18	methyl,cyclopropyl-N	F	1
139	1-imidazolyl	H	0
137	1-imidazolyl	H	1
26	methyl,isopropyl-N	H	0

WO 02/18361

PCT/US01/25443

50



Formula 13

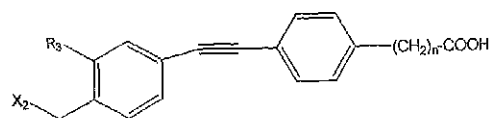
TABLE 6

Compound No.	R_2	R_7	Y	R_3
143	H	methyl	<i>i</i> -butyl	<i>i</i> -butyl
145	F	methyl	<i>i</i> -butyl	<i>i</i> -butyl

WO 02/18361

PCT/US01/25443

51



Formula 14

TABLE 7

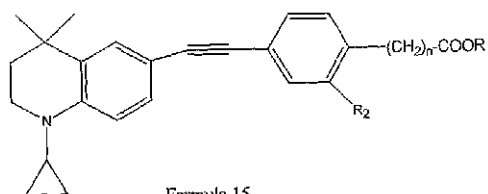
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28

Compound No.	X_2	R_3	n
119	1-imidazolyl	methyl	0
121	1-imidazolyl	methyl	1
127	1-imidazolyl	iso-propyl	1
126	1-imidazolyl	iso-propyl	0
134	ethyl,cyclopropyl-N	iso-propyl	0
130	ethyl,cyclopropyl-N	methyl	0
131	ethyl,cyclopropyl-N	methyl	1
141	(1-methyl)cyclopropyl-oxy	iso-propyl	1

WO 02/18361

PCT/US01/25443

52

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

Formula 15

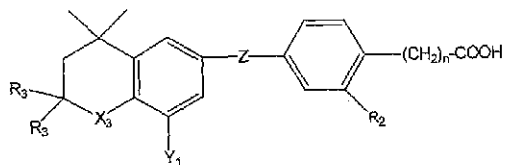
TABLE 8

Compound No.	R	R_2	n
62	H	H	0
63	Me	H	1

WO 02/18361

PCT/US01/25443

53



Formula 16

TABLE 9

19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

Compound No.	X ₃	Y ₁	R ₃	Z	R ₂	n
28	O	H	methyl	-C=C-	H	1
30	O	H	methyl	-C=C-	F	0
5	CO	H	H	-C=C-	H	1
10	CO	H	H	-C=C-	F	0
36	O	cyclopropyl	methyl	-C=C-	H	1
38	O	cyclopropyl	methyl	-C=C-	F	1
46	O	H	methyl	-CO-O-	H	1
20	CO	H	H	-CO-O-	H	1
32	O	H	methyl	-C=C-	F	1
56	O	ethyl	methyl	-C=C-	H	1
34	O	cyclopropyl	methyl	-C=C-	H	0
15	CO	H	H	-C=C-	F	1

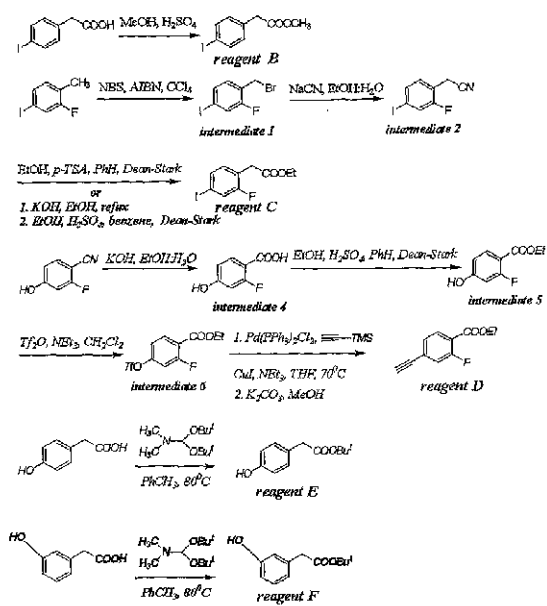
1 The compounds of the invention can be synthesized by applying the
2 general synthetic methodology described above, and by such modifications
3 of the hereinafter described specific synthetic routes which will become
4 readily apparent to the practicing synthetic organic chemist in light of this
5 disclosure and in view of general knowledge available in the art. The
6 hereinafter disclosed specific reaction schemes are directed to the synthesis
7 of exemplary and preferred compounds of the invention. Whereas each of
8 the specific and exemplary synthetic routes shown in these schemes may
9 describe specific compounds of the invention only within the scope of one
10 or two of the general **Formulas 1** through **8**, the synthetic processes and
11 methods used therein are adaptable within the skill of the practicing organic
12 chemist and can be used with such adaptation for the synthesis of
13 compounds of the invention which are not specifically described herein as
14 examples.

15 **Reaction Scheme 1** discloses a presently preferred synthetic route to
16 certain intermediates or reagents having the general formula $X_A-A(R_2)-$
17 $CH_2)_n-COOR_b$, where the symbol **A** represents a di-, or tri-substituted
18 phenyl moiety. These intermediates are utilized in the synthesis of the
19 compounds of the invention.

WO 02/18361

PCT/US01/25443

55

1
2
3

REACTION SCHEME 1

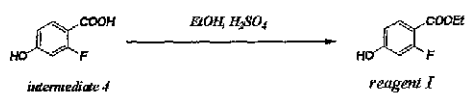
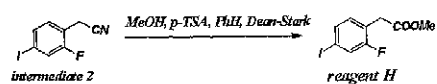
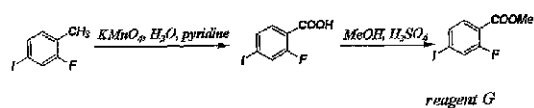
4
5
6

WO 02/18361

PCT/US01/25443

56

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28



REACTION SCHEME 1 CONTINUED

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

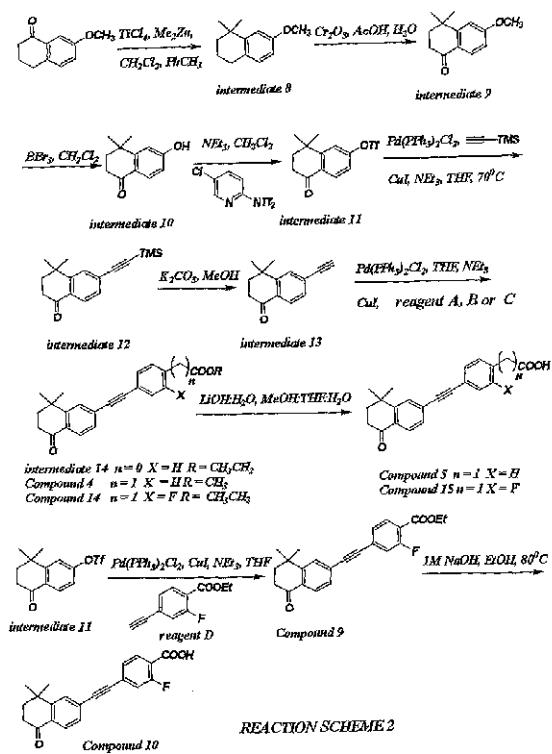
21

Reaction Scheme 2 discloses presently preferred synthetic routes to obtain exemplary and preferred tetrahydronaphthalenone compounds of the invention within the scope of **Formula 8** where the the symbol **X₃** represents a C=O group, **Z** represents an ethynyl moiety or a -COO- (ester) function, and **A** is a substituted phenyl moiety.

Reaction Scheme 3 discloses presently preferred synthetic routes to obtain exemplary and preferred tetrahydronaphthalene compounds of the invention within the scope of **Formula 4** where **X₁** represents a dialkyl substituted nitrogen, **Z** is an ethynyl moiety and **A** is a substituted phenyl moiety.

Reaction Scheme 4 discloses presently preferred synthetic routes to obtain exemplary and preferred isoquinoline compounds of the invention within the scope of **Formula 3** where the symbol **Y** represents hydrogen, **Z** is an ethynyl moiety and **A** is a substituted phenyl moiety.

Reaction Scheme 5 discloses presently preferred synthetic routes to obtain exemplary and preferred chroman compounds of the invention within the scope of **Formula 8** where the symbol **Y₁** represents hydrogen, **Z** is an ethynyl moiety or an ester (COO) function, and **A** is a substituted phenyl moiety.

1
2

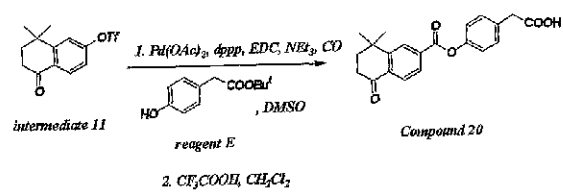
REACTION SCHEME 2

WO 02/18361

PCT/US01/25443

59

1



REACTION SCHEME 2 CONTINUED

2

3

4

5

6

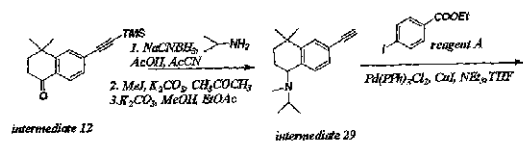
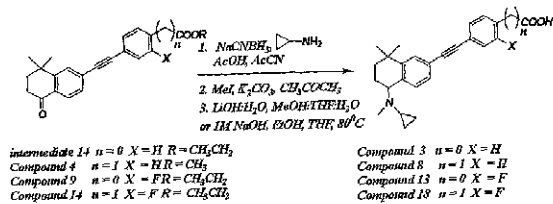
WO 02/18361

PCT/US01/25443

60

1

2



REACTION SCHEME 3

3

4

5

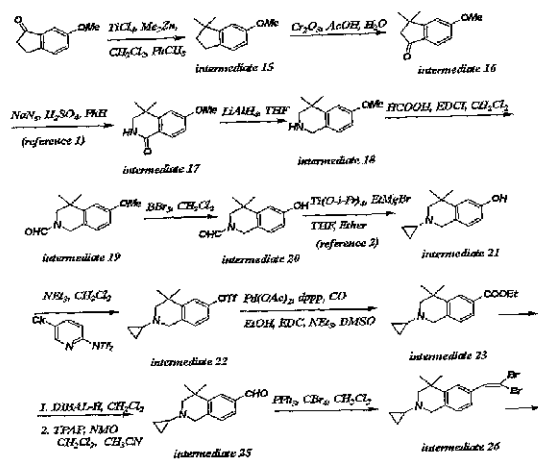
6

WO 02/18361

PCT/US01/25443

61

1



TPAP = tetra-n-propyl ammonium perruthenate
 NMO = N-methylmorpholine N-oxide

reference 1 Tamita et al. J. Chem. Soc. (c), 1969, 183-188
 reference 2 Chaplinski et al. Angew. Chem. Int. Edn. Engl., 1996, 35, 413-414

REACTION SCHEME 4

2

3

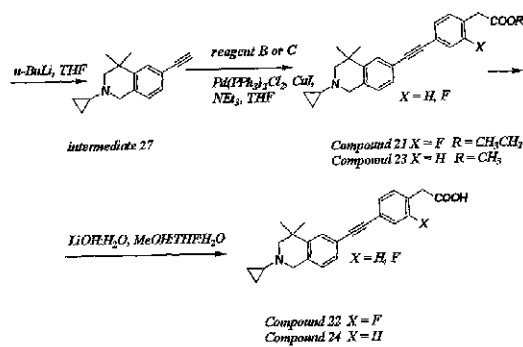
4

5

WO 02/18361

PCT/US01/25443

62



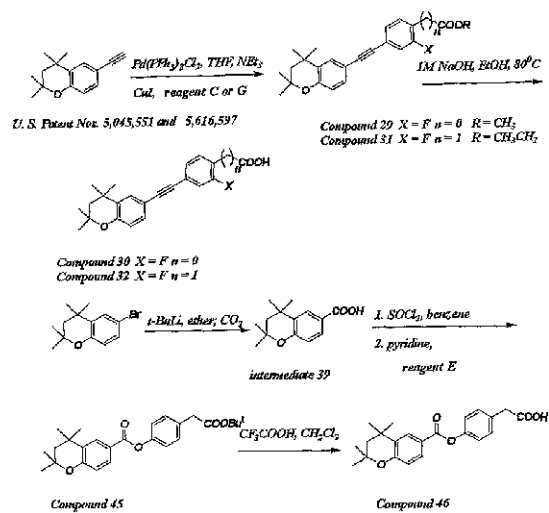
REACTION SCHEME 4 CONTINUED

WO 02/18361

PCT/US01/25443

63

1



REACTION SCHEME 5

2

3

4

5

6

1 **Reaction Scheme 6** discloses presently preferred synthetic routes to
2 obtain other exemplary and preferred chroman compounds of the invention
3 within the scope of **Formula 8** where the symbol **X₁** represents a
4 cyclopropyl group, **Z** is an ethynyl moiety and **A** is a substituted phenyl
5 moiety.

6 **Reaction Scheme 7** discloses presently preferred synthetic routes to
7 obtain exemplary and preferred chroman compounds of the invention within
8 the scope of **Formula 1** where the symbol **X** represents oxygen (O), **Y**
9 represents hydrogen, **Z** is an ethynyl moiety and **A** is a substituted phenyl
10 moiety.

11 **Reaction Scheme 8** discloses presently preferred synthetic routes to
12 obtain other exemplary and preferred chroman compounds of the invention
13 within the scope of **Formula 1** where the symbol **X** represents oxygen (O),
14 **Y** represents a cyclopropyl group, **Z** is an ethynyl moiety and **A** is a
15 substituted phenyl moiety.

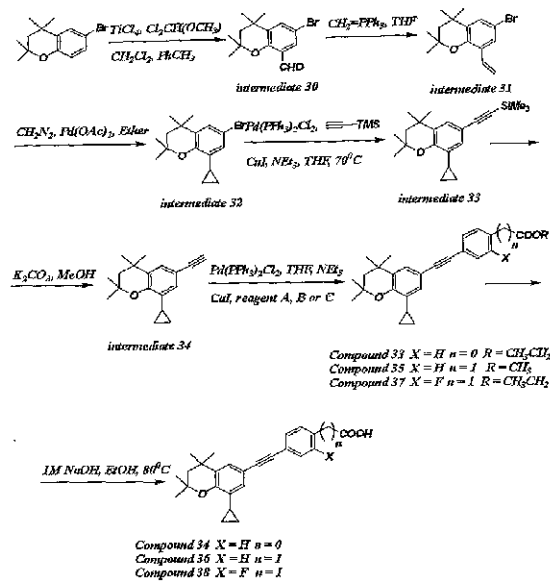
WO 02/18361

PCT/US01/25443

65

1

2



REACTION SCHEME 6

3

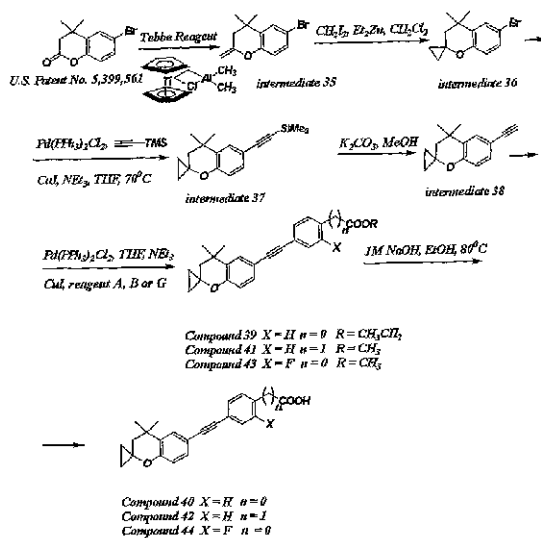
4

WO 02/18361

PCT/US01/25443

66

1



REACTION SCHEME 7

2

3

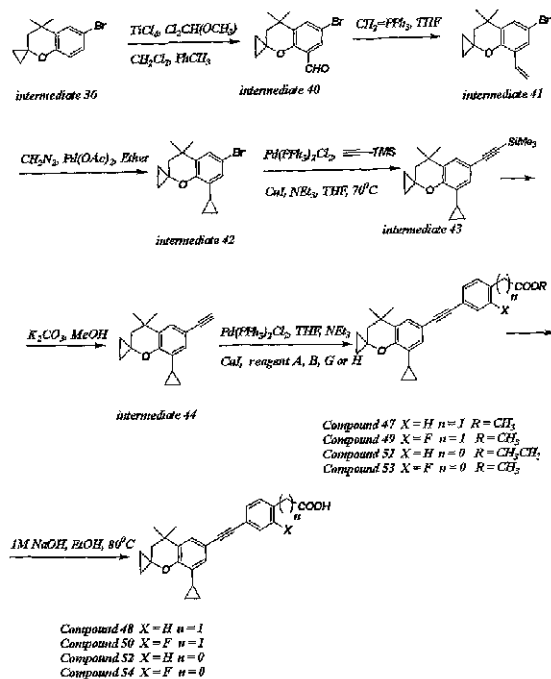
4

5

WO 02/18361

PCT/US01/25443

67

1
2
3
4
5

REACTION SCHEME 8

1 **Reaction Scheme 9** discloses presently preferred synthetic routes to
2 obtain exemplary and preferred tetrahydroquinoline compounds of the
3 invention within the scope of **Formula 1** where the symbol **X** represents an
4 alkyl substituted nitrogen (alkyl-N), **Y** represents hydrogen, **Z** is an ethynyl
5 moiety and **A** is a substituted phenyl moiety.

6 **Reaction Schemes 10 and 11** disclose presently preferred synthetic
7 routes to obtain exemplary and preferred phenyl compounds of the invention
8 within the scope of **Formula 2** where the symbol **X** represents oxygen (O),
9 **R₅** is alkyl or benzyl, **Z** is an ethynyl moiety and **A** is a substituted phenyl
10 moiety.

11 **Reaction Scheme 12** discloses presently preferred synthetic routes to
12 obtain exemplary and preferred phenyl compounds of the invention within
13 the scope of **Formula 2** where the symbol **R₅-X** represents an alkyl, dialkyl,
14 benzyl or dibenzyl substituted nitrogen, **Z** is an ethynyl moiety and **A** is a
15 substituted phenyl moiety.

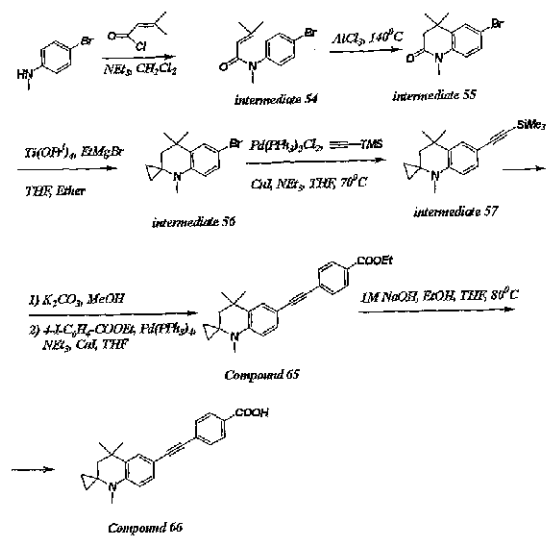
16 **Reaction Schemes 13 and 14** disclose presently preferred synthetic
17 routes to obtain exemplary and preferred phenyl compounds of the invention
18 within the scope of **Formula 6** where the symbol **X₂** represents a (1-
19 imidazolyl) moiety, **Z** is an ethynyl moiety and **A** is a substituted phenyl
20 moiety.

WO 02/18361

PCT/US01/25443

69

1



REACTION SCHEME 9

2

3

4

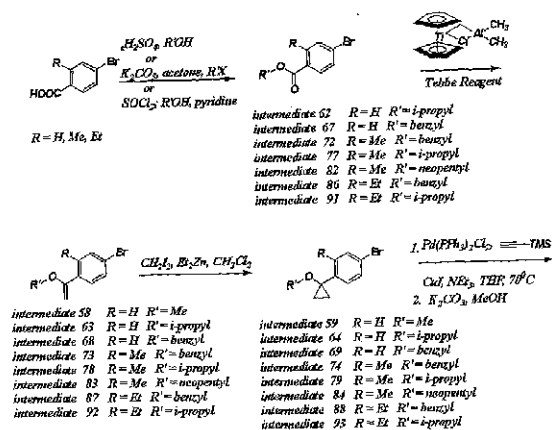
5

6

WO 02/18361

PCT/US01/25443

70

1
2

REACTION SCHEME 10

3
4
5
6
7
8
9

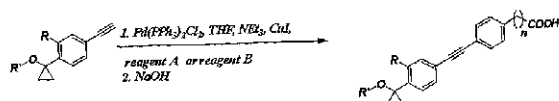
WO 02/18361

PCT/US01/25443

71

1

2



intermediate 61 R = H R' = Me
 intermediate 66 R = H R' = i-propyl
 intermediate 71 R = H R' = benzyl
 intermediate 76 R = Me R' = benzyl
 intermediate 81 R = Me R' = i-propyl
 intermediate 85 R = Me R' = neopentyl
 intermediate 90 R = Et R' = benzyl
 intermediate 95 R = Et R' = i-propyl

Compound 69 n = 0 R = H R' = methyl
 Compound 70 n = 1 R = H R' = methyl
 Compound 73 n = 0 R = H R' = i-propyl
 Compound 74 n = 1 R = H R' = i-propyl
 Compound 77 n = 0 R = H R' = benzyl
 Compound 78 n = 1 R = H R' = benzyl
 Compound 81 n = 0 R = Me R' = benzyl
 Compound 82 n = 1 R = Me R' = benzyl
 Compound 85 n = 0 R = Me R' = i-propyl
 Compound 86 n = 1 R = Me R' = i-propyl
 Compound 89 n = 0 R = Me R' = neopentyl
 Compound 90 n = 1 R = Me R' = neopentyl
 Compound 93 n = 0 R = Et R' = benzyl
 Compound 94 n = 1 R = Et R' = benzyl
 Compound 97 n = 0 R = Et R' = i-propyl
 Compound 98 n = 1 R = Et R' = i-propyl

REACTION SCHEME 10 CONTINUED

3

4

5

6

7

8

9

10

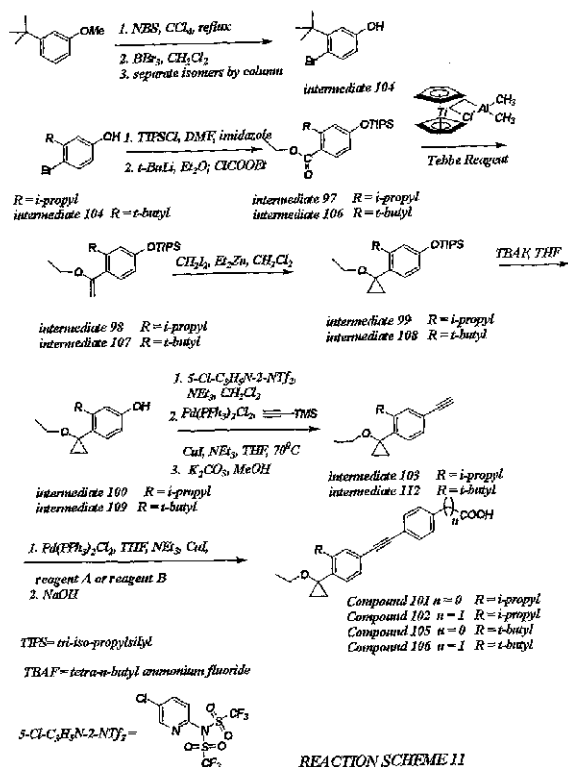
WO 02/18361

PCT/US01/25443

72

1

2

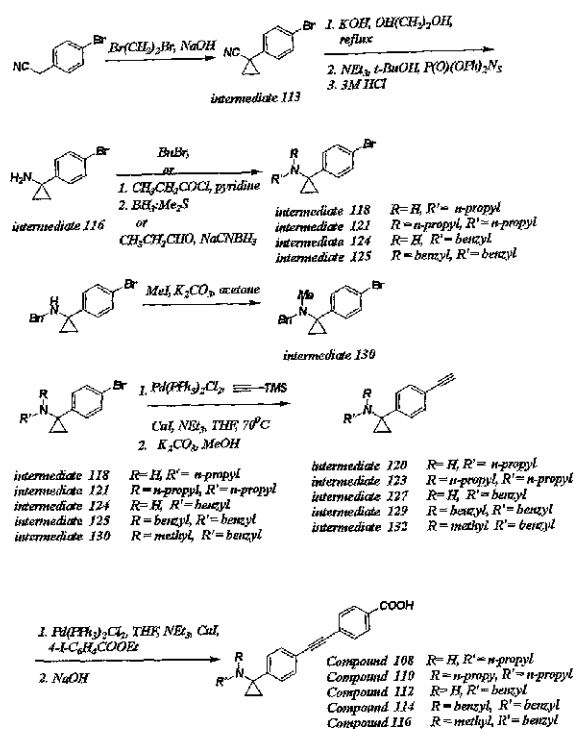


WO 02/18361

PCT/US01/25443

73

1



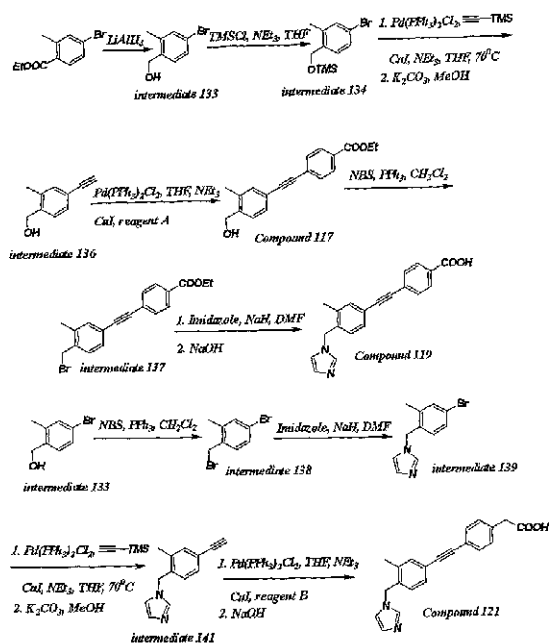
REACTION SCHEME 12

2

WO 02/18361

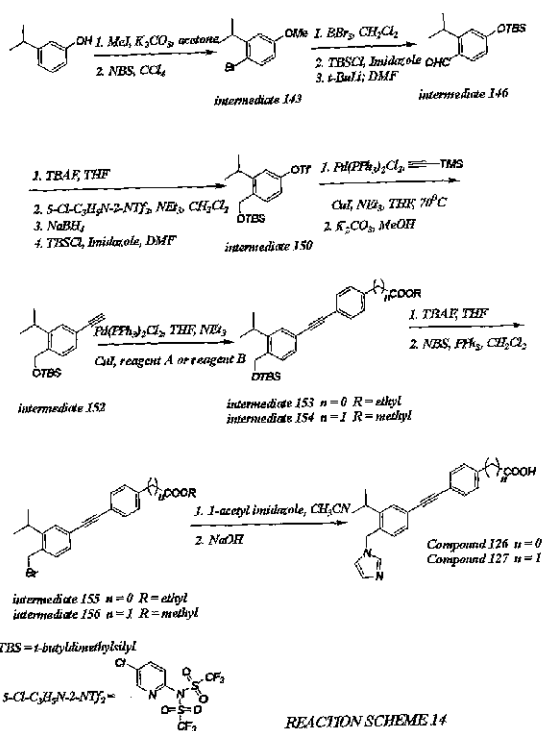
PCT/US01/25443

74

1
2

REACTION SCHEME 13

3
4



1 **Reaction Scheme 15** disclose presently preferred synthetic routes to
2 obtain exemplary and preferred phenyl compounds of the invention within
3 the scope of **Formula 6** where X_2 represents an alkyl and cyclopropyl
4 substituted nitrogen ($X_2 = \{\text{alkyl, cycloalkyl}\}N$), Y represents hydrogen, Z
5 is an ethynyl moiety and A is a substituted phenyl moiety.

6 **Reaction Scheme 16** discloses presently preferred synthetic routes to
7 obtain exemplary and preferred tetrahydronaphthalene compounds of the
8 invention within the scope of **Formula 4** where the symbol X_1 represents a
9 (1-imidazolyl) moiety, Y represents hydrogen, Z is an ethynyl moiety and A
10 is a substituted phenyl moiety.

11 **Reaction Scheme 17** discloses presently preferred synthetic routes to
12 obtain exemplary and preferred phenyl compounds of the invention within
13 the scope of **Formula 6** where the symbol X_2 represents a 1-methyl-
14 cyclopropoxy moiety, Y represents hydrogen, Z is an ethynyl moiety and A
15 is a substituted phenyl moiety.

16 **Reaction Scheme 18** discloses presently preferred synthetic routes to
17 obtain exemplary and preferred phenyl compounds of the invention within
18 the scope of **Formula 5** where the symbol X represents oxygen (O), Y
19 represents a *tertiary*-butyl group, Z is an ethynyl moiety and A is a
20 substituted phenyl moiety.

21

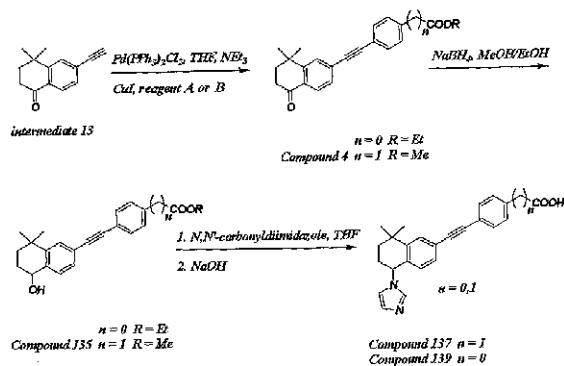


REACTION SCHEME 15

WO 02/18361

PCT/US01/25443

78

1
2
3
4
5
6
7

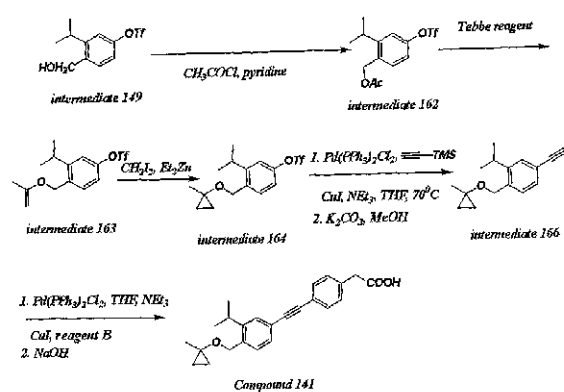
REACTION SCHEME 16

8
9
10

WO 02/18361

PCT/US01/25443

79

1
2
3

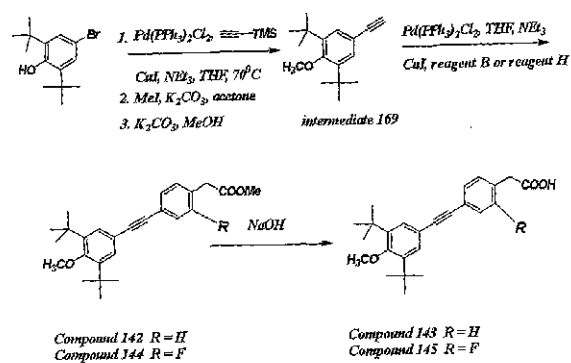
REACTION SCHEME 17

4
5
6
7
8
9
10

WO 02/18361

PCT/US01/25443

80

1
2

REACTION SCHEME 18

3
4

SPECIFIC EXAMPLES

1

2 4-Hydroxy phenyl acetic acid-*t*-butyl ester (Reagent E)

3 A stirred suspension of 4-hydroxy-phenyl acetic acid (0.152g,
4 1mmol) in anhydrous toluene (5mL) was heated at 80°C and N,N-dimethyl
5 formamide-di-*t*-butyl acetal (1mL, 4.17mmol) was added when the solution
6 became homogenous. After 0.5h, the reaction mixture was cooled to
7 ambient temperature and the volatiles were distilled off in *vacuo*. The
8 residue was diluted with water and extracted with diethyl ether (x2). The
9 combined organic extract was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered
10 and evaporated in *vacuo* to afford an oil which was subjected to flash
11 column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 16% ethyl
12 acetate in hexane as the eluent to afford the title compound as a solid (0.11g,
13 56%).

14 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.44(s, 9H), 3.45(s, 2H), 6.55(s, 1H), 6.69(d,
15 *J* = 8.8Hz, 2H), 7.06(d, *J* = 8.5Hz, 2H).

16 3-Hydroxy phenyl acetic acid-*t*-butyl ester (Reagent F)

17 A stirred suspension of 3-hydroxy-phenyl acetic acid (1.52g,
18 10mmol) in anhydrous toluene (20mL) was heated at 80°C and N,N-
19 dimethyl formamide-di-*t*-butyl acetal (9.6mL, 40mmol) was added when the
20 solution became homogenous. After 0.5h, the reaction mixture was cooled
21 to ambient temperature and the volatiles were distilled off in *vacuo*. The
22 residue was diluted with water and extracted with diethyl ether (x2). The
23 combined organic extract was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered
24 and evaporated in *vacuo* to afford an oil which was subjected to flash
25 column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 16% ethyl
26 acetate in hexane as the eluent to afford the title compound as a solid (1.17g,
27 56%).

1 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.47(s, 9H), 3.49(s, 2H), 6.30(s, 1H), 6.70-
2 6.79 (m, 2H), 6.81(d, *J* = 7.6Hz, 1H), 7.16(t, *J* = 7.7Hz, 1H).

3 Methyl-2-fluoro-4-iodo benzoate (Reagent G)

4 A solution of 2-fluoro-4-iodo toluene (5g, 26.6mmol) in pyridine
5 (2mL) and water (20mL) was treated with potassium permanganate (16.6g,
6 105mmol) and heated at 150°C overnight. The reaction mixture was then
7 cooled to room temperature and filtered and the filtrate was extracted with
8 hexane. The aqueous phase was acidified with 10% hydrochloric acid and
9 extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over anhydrous
10 sodium sulfate, filtered and evaporated in *vacuo*. The residue was dissolved
11 in 20mL of methanol, treated with concentrated sulfuric acid (1mL) and
12 refluxed overnight. The volatiles were distilled off in *vacuo* and the residue
13 was dissolved in diethyl ether, washed with brine, dried over anhydrous
14 sodium sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to an oil. Flash column
15 chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 10% ethyl acetate in
16 hexane as the eluent afforded the title compound as an oil (0.26g, 5%).
17 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (m, 4H), 3.93 (s, 3H).

18 Ethyl-2-fluoro-4-hydroxy benzoate (Reagent I)

19 A solution of 2-fluoro-4-hydroxy benzoic acid (Intermediate 4, 3g,
20 19.2mmol) in ethanol (65mL) and benzene (90mL) was treated with
21 concentrated sulfuric acid (1.5mL) and heated at reflux overnight using a
22 Dean-Stark water trap. The volatiles were distilled off in *vacuo* and the
23 residue was diluted with water and diethyl ether. The phases were separated
24 and the organic phase was washed with saturated aqueous sodium
25 bicarbonate (x1), water (x1) and brine (x1), dried over anhydrous
26 magnesium sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to afford the title
27 compound as a solid (3.07g, 86%).

1 ¹H-NMR (300 MHz, CD₃COCD₃): δ 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.32 (q, *J* =
2 7.1 Hz, 2H), 6.66 (dd, *J* = 2.6, 10.9 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 2.3, 8.5 Hz, 1H),
3 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.91 (s, 1H).

4 Ethyl-2-fluoro-4-trifluoromethylsulfonyloxy-benzoate (Intermediate 6)

5 A stirred, cooled (ice bath) solution of ethyl-2-fluoro-4-hydroxy-
6 benzoate (Intermediate 5, 0.368 g, 2 mmol) and 2,6-di-*tert*-butyl-4-methyl-
7 pyridine (0.81 g, 8 mmol) in 8 mL of dichloromethane was treated with
8 trifluoromethanesulfonic anhydride (0.1 g, 4 mmol). The reaction mixture
9 was allowed to warm to ambient temperature and stirred overnight. The
10 reaction mixture was subjected to flash column chromatography over silica
11 gel (230-400 mesh) using 5-10% ethyl acetate in hexane as the eluent to
12 afford the title compound (0.53 g, 85%).

13 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 4.42 (q, *J* = 7.1 Hz,
14 2H), 7.12-7.20 (m, 2H), 8.08 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H).

15 Ethyl-2-fluoro-4-trimethylsilyl-ethynyl-benzoate (Intermediate 7)

16 A solution of ethyl-2-fluoro-4-trifluoromethylsulfonyloxy-benzoate
17 (Intermediate 6, 1.82 g, 6 mmol) in triethyl amine (12 mL) and anhydrous
18 tetrahydrofuran (30 mL) was treated with copper(I)iodide (0.12 g, 0.6 mmol)
19 and sparged with argon. Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II)
20 (0.43 g, 0.6 mmol) was added followed by (trimethylsilyl)acetylene (3.6 mL,
21 24 mmol) and the resulting reaction mixture was heated at 70°C overnight. It
22 was then cooled to ambient temperature, diluted with diethyl ether and
23 filtered over a bed of celite. The filtrate was evaporated in *vacuo* to an oil
24 which was subjected to flash column chromatography over silica gel (230-
25 400 mesh) using 5% ethyl acetate in hexane as the eluent to afford the title
26 compound as an orange oil (1.5 g, quantitative).

27 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.011 (s, 9H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.13 (q,

1 $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 6.93-7.02(m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.61(t, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H).

2 Ethyl-4-ethynyl-2-fluoro benzoate (Reagent D)

3 A solution of ethyl-2-fluoro-4-trimethylsilylethynyl-benzoate
4 (Intermediate 7, 1.5g, 6mmol) in ethanol (16mL) was treated with
5 potassium carbonate (1.485g, 10.74mmol) and stirred overnight at room
6 temperature. The reaction mixture was then diluted with water and extracted
7 with diethyl ether (x2). The combined organic phase was dried over
8 anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to afford an
9 orange oil. Flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh)
10 using 5% ethyl acetate in hexane as the eluent afforded the title compound
11 (1g, 86%).

12 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.39 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 3.26 (s, 1H), 4.39 (q,
13 $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 7.22-7.33 (m, 2H), 7.88(t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H).

14 Methyl-4-iodo-phenyl acetate (Reagent B)

15 A solution of 4-iodo phenyl acetic acid (5g, 19mmol) in methanol was
16 treated with concentrated sulfuric acid (0.5mL) and refluxed overnight. The
17 volatiles were distilled off in *vacuo* and the residue was dissolved in ethyl
18 acetate, washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and
19 evaporated in *vacuo* to an oil which was subjected to flash column
20 chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 5% ethyl acetate in
21 hexane as the eluent to afford the title compound as a clear oil (5g, 95%).
22 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.63 (d, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.01 (d, 2H, $J =$
23 8.0Hz), 3.67 (s, 3H), 3.55 (s, 2H).

24 2-Fluoro-4-iodo-phenyl acetonitrile (Intermediate 2)

25 A solution of 2-fluoro-4-iodo-benzyl bromide (Intermediate 1,
26 2.56g, 8.15mmol) in ethanol (55mL) and water (10mL) was treated with
27 sodium cyanide (2.15g, 43.86mmol) and refluxed for 0.5h. The volatiles

1 were distilled off in *vacuo* and the residue was diluted with water and
2 extracted with diethyl ether (x2). The combined organic extract was washed
3 with water (x1) and brine (x1), dried over anhydrous magnesium sulfate,
4 filtered and evaporated in *vacuo* to afford the title compound as a pale
5 yellow solid (2.05g, 96%).

6 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.71(s, 3H), 7.16(t, *J* = 8.2Hz, 1H), 7.45(dd,
7 *J* = 1.7, 9.1Hz, 1H), 7.51(dd, *J* = 1.5, 8.2Hz, 1H).

8 2-Fluoro-4-iodo-phenyl acetic acid (Intermediate 3)

9 A solution of 2-fluoro-4-iodo-phenyl acetonitrile (Intermediate 2,
10 2.05g, 7.83mmol) in ethanol (50mL) and water (15mL) was treated with
11 potassium hydroxide (3.4g, 60.7mmol) and refluxed for 4h. The volatiles
12 were distilled off in *vacuo* and the residue was diluted with water and poured
13 into cold, dilute hydrochloric acid and the precipitated solid was filtered.
14 The solid was dissolved in diethyl ether, and the organic solution was dried
15 over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to
16 afford the title compound a pale yellow solid (1.75g, 79%).

17 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.64 (s, 2H), 6.98(t, *J* = 7.9Hz, 1H), 7.25-
18 7.46 (m, 2H), 9.60-10.40(br s, 1H).

19 Ethyl-2-fluoro-4-iodo-phenyl acetate (Reagent C)

20 A solution of 2-fluoro-iodo-phenyl acetic acid (Intermediate 3,
21 1.75g, 6.22mmol) in ethanol (50mL) and benzene (100mL) was treated with
22 concentrated sulfuric acid (1.4mL) and heated at reflux overnight using a
23 Dean-Stark water trap. The volatiles were distilled off in *vacuo* and the
24 residue was diluted with water and diethyl ether. The phases were separated
25 and the organic phase was washed with saturated aqueous sodium
26 bicarbonate (x1), water (x1) and brine (x1), dried over anhydrous
27 magnesium sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to afford an oil which

WO 02/18361

PCT/US01/25443

36

1 was subjected to flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 5%-10% ethyl acetate in hexane as the eluent to afford the title compound as a pale yellow solid (1.4g, 73%).

4 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (t, *J* = 7.1Hz, 3H), 3.60 (s, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.1Hz, 2H), 6.99(t, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.39-7.44(m, 2H).

6 Methyl-2-fluoro-4-iodo-phenyl acetate (Reagent H)

7 A solution of 2-fluoro-4-iodo-phenyl acetonitrile (Intermediate 2, 3g, 11.45mmol) in methanol (50mL) and benzene (50mL) was treated with 9 *p*-toluene sulfonic acid (2.5g, 13.15mmol) and heated at reflux overnight 10 using a Dean-Stark water trap. The volatiles were distilled off in *vacuo* and 11 the residue was diluted with water and diethyl ether. The phases were 12 separated and the organic phase was washed with saturated aqueous sodium 13 bicarbonate (x1), water (x1) and brine (x1), dried over anhydrous 14 magnesium sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to afford an oil which 15 was subjected to flash column chromatography over silica gel (230-400 16 mesh) using 6% ethyl acetate in hexane as the eluent to afford the title 17 compound as a colorless oil (2.7g, 80%).

18 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.62 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 6.99(t, *J* = 7.9Hz, 1H), 7.39-7.45(m, 2H).

20 GENERAL PROCEDURE A: 7-Methoxy-1,1-dimethyl-1,2,3,4-
21 tetrahydronaphthalene (Intermediate 8)

22 A stirred, cooled (-40°C) solution of titanium tetrachloride in 23 anhydrous dichloromethane (1M, 20mL) under argon, was treated with a 24 solution of dimethyl zinc (2M, 40mL) in toluene. After 0.5h, a solution of 7- 25 methoxy-1-tetralone (1.76g, 10mmol) in anhydrous dichloromethane (5mL) 26 was cannulated into the reaction mixture and the resulting solution was 27 allowed to warm to ambient temperature and stirred overnight. The reaction

WO 02/18361

PCT/US01/25443

87

1 mixture was then cooled to -40°C and cautiously quenched with methanol
2 (11 mL). It was diluted with dichloromethane and saturated aqueous
3 ammonium chloride solution. The phases were separated and the aqueous
4 phase was extracted with dichloromethane (x2 mL). The combined organic
5 phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated in
6 *vacuo* to the title compound (1.75g, 92%) as an oil.
7 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.33(s, 6H), 1.67-1.71(m, 2H), 1.79-1.90(m,
8 2H), 2.75(t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 6.72(dd, *J* = 2.6, 8.3 Hz, 1H),
9 6.93(d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.02(d, *J* = 8.3 Hz, 1H).
10 GENERAL PROCEDURE B: 6-Methoxy-4,4-dimethyl-1,2,3,4-
11 tetrahydronaphthalene-1-one (Intermediate 9)
12 A solution of 7-methoxy-1,1-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene
13 (**Intermediate 8**, 1.65g, 8.7 mmol) in 7.5 mL of glacial acetic acid was
14 cooled to 0°C and treated with a solution of chromium trioxide (2g, 20 mmol)
15 in 8 mL of acetic acid and 7 mL of water. The reaction mixture was then
16 allowed to warm to ambient temperature and stirred overnight. It was
17 diluted with water and extracted with diethyl ether (x2). The combined
18 organic phase was washed with water (x1), saturated aqueous sodium
19 bicarbonate (x1) and brine (x1), dried over anhydrous magnesium sulfate,
20 filtered and evaporated in *vacuo* to afford the title compound (1.64g, 93%) as
21 a yellow oil.
22 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.34(s, 6H), 1.96(t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.64(t, *J*
23 = 7.1 Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 6.77(dd, *J* = 2.6, 8.7 Hz, 1H), 6.83(d, *J* = 2.5 Hz,
24 1H), 7.98(d, *J* = 8.7 Hz, 1H).
25 6-Hydroxy-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-one
26 (**Intermediate 10**)

1 A stirred, cooled (-78°C) solution of 6-methoxy-4,4-dimethyl-1,2,3,4-
2 tetrahydronaphthalene-1-one (**Intermediate 9**, 0.8, 3mmol) under argon was
3 treated with a 1M solution of boron tribromide (10mL). The reaction
4 mixture was allowed to warm to ambient temperature and stirred overnight.
5 The reaction mixture was cooled to -78°C, quenched and diluted with
6 saturated aqueous sodium bicarbonate solution and the aqueous phase was
7 extracted with dichloromethane (x2). The combined organic phase was
8 dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to an
9 oil. Flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using
10 30% ethyl acetate in hexane as the eluent afforded the title compound (0.3g,
11 52%) as a yellow viscous oil.
12 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.33(s, 6H), 1.97(t, *J* = 6.8Hz, 2H), 2.71(t, *J*
13 = 6.7Hz, 2H), 6.81(dd, *J* = 2.3, 8.5Hz, 1H), 6.94(d, *J* = 2.3Hz, 1H), 7.98(d,
14 *J* = 8.7Hz, 1H), 9.35(s, 1H).

15 GENERAL PROCEDURE C: 4,4-Dimethyl-6-(trifluoromethylsulfonyloxy)-
16 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-one (**Intermediate 11**)

17 A stirred, cooled (0°C) solution of 6-hydroxy-4,4-dimethyl-1,2,3,4-
18 tetrahydronaphthalene-1-one (**Intermediate 10**, 0.3g, 1.6mmol) in anhydrous
19 dichloromethane (10mL) was treated with 4-(dimethylamino)pyridine
20 (0.36g, 3.27mmol) followed by 2-[N,N'-bis(trifluoromethylsulfonyl)amino]-
21 5-chloropyridine (0.79g, 2mmol). After stirring at ambient temperature for
22 0.75h, the reaction mixture was diluted with dichloromethane and washed
23 with water (x1). The organic phase was dried over anhydrous sodium
24 sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to an oil. Flash column
25 chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 8-10% ethyl acetate in
26 hexane as the eluent afforded the title compound (0.462g, 90%) as an off-
27 white solid.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.36(s, 6H), 2.01(t, *J* = 6.8Hz, 2H), 2.70(t, *J* = 6.7Hz, 2H), 7.15(dd, *J* = 2.5, 8.7Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 2.4Hz, 1H), 8.06(d, *J* = 8.7Hz, 1H).

GENERAL PROCEDURE D: 4,4-Dimethyl-6-trimethylsilyl-ethynyl-

1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-one (**Intermediate 12**)

A solution of 4,4-dimethyl-6-trifluoromethylsulfonyloxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-one (**Intermediate 11**, 0.46g, 1.43mmol) in triethylamine (3mL) and anhydrous tetrahydrofuran (8mL) was treated with copper(I)iodide (0.1g, 0.53mmol) and sparged with argon for 5 minutes. Trimethylsilyl acetylene (0.85mL, 6mmol) was then added followed by dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.25g, 0.36mmol). The resulting reaction mixture was heated at 70°C for 17h. It was then cooled to ambient temperature, diluted with diethyl ether and filtered over a bed of celite. The filtrate was evaporated *vacuo* to an oil which was subjected to flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 5% ethyl acetate in hexane as the eluent to afford the title compound (0.28g, 72%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.26(s, 9H), 1.36(s, 6H), 1.99(t, *J* = 6.8Hz, 2H), 2.69(t, *J* = 6.7Hz, 2H), 7.35(dd, *J* = 1.7, 8.2Hz, 1H), 7.49 (unresolved d, 1H), 7.93(d, *J* = 8.1Hz, 1H).

GENERAL PROCEDURE E: 6-Ethynyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-

tetrahydronaphthalene-1-one (**Intermediate 13**)

A solution of 4,4-dimethyl-6-trimethylsilyl-ethynyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-one (**Intermediate 12**, 0.28g, 1.03mmol) in methanol (10mL) was treated with potassium carbonate (0.74g, 5.35mmol) and stirred at ambient temperature for 4h. The volatiles were distilled off in *vacuo* and the residue was diluted with water and extracted with diethyl ether (x2). The combined organic extract was dried over anhydrous magnesium

sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to afford the title compound (0.19g, 89%) as an oil that solidified on standing.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.33(s, 6H), 1.96(t, *J* = 6.8Hz, 2H), 2.67(t, *J* = 6.8Hz, 2H), 3.25(s, 1H), 7.33(dd, *J* = 1.5, 8.1Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.5Hz, 1H), 7.13(d, *J* = 8.1Hz, 1H).

GENERAL PROCEDURE F: 4-(8,8-Dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-yl-ethynyl)-benzoic acid ethyl ester (Intermediate 14)

A solution of 6-ethynyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-one (**Intermediate 13**, 0.23g, 1.1mmol) and ethyl-4-iodobenzoate (**Reagent A**, 0.36g, 1.3mmol) in triethyl amine (7mL) and anhydrous tetrahydrofuran (3mL) was treated with copper(I)iodide (0.114g, 0.6mmol) and sparged with argon for 5 minutes.

Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.23g, 0.33mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. It was diluted with diethyl ether and filtered over a bed of celite. The filtrate was evaporated in *vacuo* to a brown oil that was subjected to flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 6-7% ethyl acetate in hexane as the eluent to afford the title compound (0.29g, 72%) as a pale brown solid.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.3(t, *J* = 7.1Hz, 3H), 1.37(s, 6H), 1.80 (t, *J* = 6.8Hz, 2H), 2.69(t, *J* = 6.8Hz, 2H), 4.35(q, *J* = 7.1Hz, 2H), 7.40(dd, *J* = 1.5, 8.2Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.6Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.3Hz, 2H), 7.96(d, *J* = 8.2Hz, 1H), 7.99(d, *J* = 8.5Hz, 2H).

GENERAL PROCEDURE G: 4-(5-Cyclopropylamino-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-yl-ethynyl)-benzoic acid ethyl ester (Compound 1, General Formula 4)

1 A solution of 4-(8,8-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-
2 2-ylethynyl)-benzoic acid ethyl ester (**Intermediate 14**, 0.14g, 0.4mmol) in
3 3mL of dichloromethane and 2mL of acetonitrile was treated with
4 cyclopropyl amine(1mL, 14.45mmol). After 5 minutes, acetic acid (1mL)
5 was added followed by sodium cyanoborohydride (0.13g, 2mmol). The
6 reaction was stirred overnight at ambient temperature. It was then diluted
7 with water and saturated aqueous sodium carbonate solution and extracted
8 with dichloromethane (x2). The combined organic extract was dried over
9 anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to an oil. Flash
10 column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 20% ethyl
11 acetate in hexane as the eluent afforded the title compound (0.1g, 62%) as a
12 pale yellow solid.

13 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.30-0.60(m, 4H), 1.28(s, 3H), 1.35 (s, 3H),
14 1.30(t, *J* = 7.1Hz, 3H), 1.55-1.61(m, 1H), 1.83-2.05(m, 3H), 2.25 (quintet, *J*
15 = 3.0 Hz, 1H), 3.80 (t, *J* = 4.9Hz, 1H), 4.39(q, *J* = 7.1Hz, 2H), 7.27-7.36(m,
16 2H), 7.52 (s, 1H), 7.55(d, *J* = 8.3Hz, 2H), 8.03(d, *J* = 8.5Hz, 2H).

17 GENERAL PROCEDURE H 4-[(5-Cyclopropyl-methyl-amino)-8,8-
18 dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ylethynyl]-benzoic acid ethyl
19 ester (**Compound 2**, General Formula 4)

20 A solution of 4-(5-cyclopropylamino-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-
21 naphthalene-2-ylethynyl)-benzoic acid ethyl ester (**Compound 1**, 0.064g,
22 0.16mmol) in acetone (2mL) was treated with potassium carbonate (0.6g,
23 4.34mmol) and methyl iodide (1mL, 16mmol) and stirred overnight at
24 ambient temperature. The volatiles were distilled off in *vacuo* and the
25 residue was diluted with water and extracted with dichloromethane (x2).
26 The combined organic extract was dried over anhydrous sodium sulfate,
27 filtered and evaporated in *vacuo* to afford the title compound (0.065g, 99%).

WO 02/18361

PCT/US01/25443

92

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.28-0.49 (m, 4H), 1.21(s, 3H), 1.26 (s, 3H),
1.33 (t, *J* = 7.1Hz, 3H), 1.58-1.73 (m, 2H), 1.83-1.89 (m, 2H), 2.02-2.08 (m,
1H), 2.06 (s, 3H), 3.88 (t, *J* = 8.1Hz, 1H), 4.32(q, *J* = 7.1Hz, 2H), 7.20(d, *J*
= 7.8Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.52(d, *J* = 8.4Hz, 2H),
8.03(d, *J* = 8.3Hz, 2H).

GENERAL PROCEDURE I: 4-[(5-Cyclopropyl-methyl-amino)-8,8-
dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-yl-ethynyl]-benzoic acid
(Compound 3, General Formula 4) A solution of 4-[(5-cyclopropyl-
methyl-amino)-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ylethynyl]-
benzoic acid ethyl ester (Compound 2, 0.065g, 0.158mmol) in ethanol
(1mL) and tetrahydrofuran (1mL) was treated with 1M aqueous sodium
hydroxide solution (1mL) and heated at 80°C for 1h. The volatiles were
distilled off in *vacuo* and the residue was diluted with saturated aqueous
ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate (x2). The
combined organic extract was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered
and evaporated in *vacuo* to afford a solid that was washed with
dichloromethane and dried to afford the title compound (0.029g, 38%) as a
white solid.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂COCD₃): δ 0.35-0.51(m, 4H), 1.26(s, 3H), 1.29 (s,
3H), 1.60-1.82(m, 2H), 1.88-2.02(m, 2H), 2.02-2.15 (m, 1H), 2.10 (s, 3H),
3.93 (t, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.26(dd, *J* = 1.5, 8.2Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.5Hz,
1H), 7.52(d, *J* = 8.2Hz, 1H), 7.62(d, *J* = 8.5Hz, 2H), 8.02(d, *J* = 8.2Hz, 2H).
4-[(8,8-Dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-yl-ethynyl)-
phenyl]-acetic acid methyl ester (Compound 4, General Formula 8)

Following general procedure F and using 6-ethynyl-4,4-dimethyl-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-one (Intermediate 13, 0.312g, 1.5mmol),
4-iodo phenyl acetic acid methyl ester (Reagent B, 0.50g, 1.8mmol), triethyl

1 amine (7mL), anhydrous tetrahydrofuran (3mL), copper(I)iodide (0.04g,
2 0.2mmol) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.15g,
3 0.213mmol) followed by flash column chromatography over silica gel (230-
4 400 mesh) using 16-20% ethyl acetate in hexane as the eluent, the title
5 compound was obtained as a pale yellow solid (0.42g, 76%).
6 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.42(s, 6H), 2.04(t, *J* = 6.7Hz, 2H), 2.74(t, *J*
7 = 6.7Hz, 2H), 3.66(s, 2H), 3.71(s, 3H), 7.29 (d, *J* = 8.2Hz, 2H), 7.43(dd, *J* =
8 1.5, 7.9Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.2Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 1.5Hz, 1H), 8.00(d, *J*
9 = 8.2Hz, 1H).
10 GENERAL PROCEDURE J: 4-[(8,8-Dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-
11 naphthalene-2-yl-ethynyl)-phenyl]-acetic acid (Compound 5, General
12 Formula 8)
13 A solution of 4-[(8,8-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-
14 2-ylethynyl)-phenyl]-acetic acid methyl ester (Compound 4, 0.1g,
15 0.28mmol) in a mixture of methanol (2mL), tetrahydrofuran (3.5mL) and
16 water (1.5mL) was treated with lithium hydroxide monohydrate (0.11g,
17 2.62mmol) and the resulting reaction mixture was stirred at ambient
18 temperature for 3h. The volatiles were distilled off in *vacuo* and the residue
19 was diluted with water and dilute hydrochloric acid and extracted with ethyl
20 acetate (x3). The combined organic phase was dried over anhydrous sodium
21 sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to afford the title compound as a
22 pale yellow solid (0.088g, 92%).
23 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.41(s, 6H), 2.02(t, *J* = 6.7Hz, 2H), 2.74(t, *J*
24 = 6.8Hz, 2H), 3.68(s, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.2Hz, 2H), 7.42(dd, *J* = 1.5, 8.2Hz,
25 1H), 7.52 (d, *J* = 8.2Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 1.5Hz, 1H), 7.99(d, *J* = 8.2Hz,
26 1H).

1 4-[(5-(Cyclopropyl-amino)-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-
2 yl-ethynyl)-phenyl]-acetic acid methyl ester (Compound 6, General

3 Formula 4)

4 Following general procedure G and using 4-[(8,8-dimethyl-5-oxo-
5 5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-yl-ethynyl)-phenyl]-acetic acid methyl ester
6 (**Compound 4**, 0.2g, 0.54mmol), dichloromethane (4mL), acetonitrile(2mL),
7 cyclopropyl amine(1mL, 14.45mmol), acetic acid (1mL)and sodium
8 cyanoborohydride (0.16g, 2.54mmol) followed by flash column
9 chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 30% ethyl acetate in
10 hexane as the eluent the title compound was obtained as a pale yellow oil
11 (0.22g, 99%).

12 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.38-0.60 (m, 4H), 1.26(s, 3H), 1.33(s, 3H),
13 1.50-1.59(m, 1H), 1.79-2.10 (m, 3H), 2.25(m, 1H), 3.63(s, 2H), 3.69(s, 3H),
14 3.79(t, *J* = 4.8Hz, 1H), 7.20-7.32 (m, 4H), 7.47(s, 1H), 7.58(d, *J* = 8.2Hz,
15 2H).

16 4-[(5-(Cyclopropyl-methyl-amino)-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-
17 naphthalene-2-yl-ethynyl)-phenyl]-acetic acid methyl ester (Compound 7,

18 General Formula 4)

19 Following general procedure H and using 4-[(5-(cyclopropyl-amino)-
20 8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ylethynyl)-phenyl]-acetic
21 acid methyl ester (**Compound 6**, 0.15g, 0.37mmol), acetone (5mL),
22 potassium carbonate (1.1g, 7.95mmol) and methyl iodide (1mL, 16mmol),
23 the following work-up was used. The volatiles were distilled off in *vacuo*
24 and the residue was diluted with water and extracted with dichloromethane
25 (x2). The combined organic extract was dried over anhydrous sodium
26 sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to afford the title compound
27 (0.148g, 97%).

WO 02/18361

PCT/US01/25443

95

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.38-0.58(m, 4H), 1.27(s, 3H), 1.31 (s, 3H),
1.68-1.81(m, 2H), 1.85-1.98(m, 2H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 3.62(s,
2H), 3.69(s, 3H), 3.94 (t, *J* = 7.9Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 8.2Hz, 1H), 7.24 (d, *J*
= 8.2Hz, 2H), 7.44-7.51(m, 4H).

4-[(5-(Cyclopropyl-methyl-amino)-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-
naphthalene-2-yl-ethynyl)-phenyl]-acetic acid (Compound 8, General
Formula 4)

Following general procedure J and using 4-[(5-(cyclopropyl-methyl-
amino)-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2ylethynyl)-phenyl]-
acetic acid methyl ester (Compound 7, 0.148g, 0.357mmol), methanol
(2mL), tetrahydrofuran (4mL), water (1mL) and lithium hydroxide
monohydrate (0.25g, 5.95mmol) followed by flash column chromatography
over silica gel (230-400 mesh) using 30-75% ethyl acetate in hexane as the
eluent, the title compound was obtained as a white solid (0.08g, 56%).
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.52-0.54(m, 2H), 0.68-0.70(m, 2H), 1.27(s,
3H), 1.29(s, 3H), 1.63-1.80(m, 2H), 1.95-2.17(m, 2H), 2.19-2.24(m, 1H),
2.24(s, 3H), 3.60(s, 2H), 4.18(t, *J* = 7.7Hz, 1H), 7.24(dd, *J* = 1.5, 8.2Hz,
1H), 7.26 (d, *J* = 8.2Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.2Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 7.47(d, *J*
= 8.2Hz, 2H), 10.37(br s, 1H).

2-Fluoro-4-[(8,8-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl-
ethynyl)]benzoic acid ethyl ester (Compound 9, General Formula 8)

A solution of 4,4-dimethyl-6-trifluoromethylsulfonyloxy-1,2,3,4-
tetrahydronaphthalene-1-one (Intermediate 11, 0.3g, 0.9mmol),
copper(I)iodide (0.057g, 0.3mmol) and ethyl-2-fluoro-4-ethynyl-benzoate
(Reagent D, 0.44g, 2.27mmol) in triethyl amine (2mL) and tetrahydrofuran
(3mL) was sparged with argon for 5 minutes and treated with
dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.135g, 0.192mmol) and

WO 02/18361

PCT/US01/25443

96

1 stirred at room temperature overnight and then refluxed for 2h. It was then
2 cooled to ambient temperature, diluted with diethyl ether and filtered over a
3 bed of celite. The filtrate was evaporated in *vacuo* to an oil which was
4 subjected to flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh)
5 using 10-15% ethyl acetate in hexane as the eluent to afford the title
6 compound as a yellow solid (0.22g, 67%).

7 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.38 (t, *J* = 7.0Hz, 3H), 1.39(s, 6H), 2.01(t, *J*
8 = 6.7Hz, 2H), 2.71(t, *J* = 6.7Hz, 2H), 4.37(q, *J* = 7Hz, 2H), 7.28(dd, *J* = 0.9,
9 10Hz, 1H), 7.34(dd, *J* = 0.9, 8.2Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 1.5, 8.2Hz, 1H),
10 7.57(d, *J* = 0.9Hz), 7.90(t, *J* = 7.9Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.9Hz, 1H).

11 2-Fluoro-4-(8,8-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-ethynyl)-
12 benzoic acid (Compound 10, General Formula 8)

13 A solution of 2-fluoro-4-(8,8-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-
14 naphthalen-2-ylethynyl)benzoic acid ethyl ester (Compound 9, 0.1g,
15 0.274mmol) in ethanol(4mL), methanol (2mL) and tetrahydrofuran (2mL)
16 was treated with 1M aqueous sodium hydroxide solution and heated at 70°C
17 for 1h. The volatiles were distilled off in *vacuo* and the residue was diluted
18 with water and dilute hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate (x2).
19 The combined organic extract was dried over anhydrous sodium sulfate,
20 filtered and evaporated in *vacuo* to afford a solid that was recrystallized from
21 hot aqueous acetonitrile to afford the title compound (0.025g, 27%).

22 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.43(s, 6H), 2.05(t, *J* = 6.9Hz, 2H), 2.76(t, *J*
23 = 6.9Hz, 2H), 7.26-7.47(m, 3H), 7.60(d, *J* = 1.1Hz, 1H), 7.99-8.05(m, 2H).

24 4-[5-(Cyclopropyl-amino)-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-
25 yl)-ethynyl]-2-fluoro-benzoic acid ethyl ester (Compound 11, General
26 Formula 4)

27 Following general procedure G and using 2-fluoro-4-(8,8-dimethyl-5-
28 oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylethynyl)-benzoic acid ethyl ester

1 (Compound 9, 0.132g, 0.3mmol), dichloromethane (4mL),
2 acetonitrile(2mL), cyclopropyl amine(1mL, 14.45mmol), acetic acid
3 (1mL)and sodium cyanoborohydride (0.18g, 2.86mmol) followed by flash
4 column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 16-20% ethyl
5 acetate in hexane as the eluent, the title compound was obtained as a pale
6 yellow oil (0.1g, 82%).
7 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.36-0.54 (m, 4H), 1.27(s, 3H), 1.33(s, 3H),
8 1.40(t, *J* = 7.0Hz, 3H), 1.54-1.61(m, 2H), 1.82-2.05 (m, 2H), 2.26(m, 1H),
9 3.79 (t, *J* = 4.9Hz, 1H), 4.39(q, *J* = 7.1Hz, 2H), 7.26-7.50(m, 4H), 7.87(s,
10 1H), 7.92 (t, *J* = 7.9Hz, 1H).
11 4-[5-(Cyclopropyl-methyl-amino)-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-
12 naphthalene-2-yl-ethynyl]-2-fluoro benzoic acid ethyl ester (Compound 12,
13 **General Formula 4)**
14 Following general procedure H and using 4-[5-(cyclopropyl-methyl-
15 amino)-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ylethynyl]-2-fluoro-
16 benzoic acid ethyl ester (Compound 11, 0.1g, 0.246mmol), acetone (4mL),
17 potassium carbonate (0.917g, 6.63mmol) and methyl iodide (0.8mL,
18 11mmol), the following work-up was used. The volatiles were distilled off
19 in *vacuo* and the residue was diluted with water and extracted with
20 dichloromethane (x2). The combined organic extract was dried over
21 anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to an oil. Flash
22 column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 8-10% ethyl
23 acetate in hexane as the eluent afforded the title compound as a pale yellow
24 oil (0.102g, 98%).
25 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.39-0.62 (m, 4H), 1.29(s, 3H), 1.34(s, 3H),
26 1.42(t, *J* = 6.9Hz, 3H), 1.65-1.82(m, 2H), 1.85-2.02 (m, 2H), 2.02-2.10(m,

WO 02/18361

PCT/US01/25443

98

1 1H), 2.15(s, 3H), 3.97(t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 4.42(q, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 7.28-7.36
2 (m, 3H), 7.59(s, 1H), 7.55(d, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H), 7.92 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H).
3 4-[5-(Cyclopropyl-methyl-amino)-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-
4 naphthalene-2-yl-ethynyl]-2-fluoro benzoic acid (Compound 13, General
5 Formula 4)
6 Following general procedure I and using 4-[(5-cyclopropyl-methyl-
7 amino)-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ylethynyl]-2-fluoro-
8 benzoic acid ethyl ester (Compound 12, 0.102g, 0.23mmol), ethanol (4mL)
9 and 1M aqueous sodium hydroxide solution (2mL) followed by flash
10 column chromatography over silica gel (230-400 mesh) 30% ethyl acetate in
11 hexane as the eluent, the title compound was obtained as an off-white
12 solid(0.015g, 16%).
13 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.54-0.65 (m, 4H), 1.29 (s, 3H), 1.32 (s, 3H),
14 1.68-1.83 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.18-2.25 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 4.13
15 (t, $J = 6.7\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.34 (dd, $J = 1.5, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d,
16 $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.95 (t, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H).
17 [2-Fluoro-4-(8,8-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-yl)-
18 ethynyl]-phenyl]acetic acid ethyl ester (Compound 14, General Formula
19 8)
20 Following general procedure F and using 6-ethynyl-4,4-dimethyl-
21 1,2,3,4-tetrahydro-naphthalene-1-one (Intermediate 13, 0.298g, 1.43mmol),
22 2-fluoro-4-iodo phenyl acetic acid ethyl ester (Reagent C, 0.44g,
23 1.43mmol), triethyl amine (Intermediate 13, 3mL), anhydrous
24 tetrahydrofuran (7mL), copper(I)iodide (0.04g, 0.2mmol) and
25 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.15g, 0.213mmol) followed
26 by flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 14-

1 16% ethyl acetate in hexane as the eluent, the title compound was obtained
2 as an oil (0.43g, 77%).
3 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.26(t, J = 7.2Hz, 3H), 1.41(s, 6H), 2.04(t, J
4 = 6.7Hz, 2H), 2.74(t, J = 6.7Hz, 2H), 3.68(s, 2H), 4.18(q, J = 7.1Hz, 2H),
5 7.23-7.57(m, 4H), 7.59(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.99(d, J = 7.9Hz, 1H).
6 [2-Fluoro-4-(8,8-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-yl)-
7 ethynyl]phenyl]-acetic acid (Compound 15, General Formula 8)
8 Following general procedure J and using [2-fluoro-4-(8,8-dimethyl-5-
9 oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ylethynyl)phenyl]acetic acid methyl
10 ester (Compound 14, 0.18g, 0.48mmol), methanol (4mL), tetrahydrofuran
11 (8mL), water (2mL) and lithium hydroxide monohydrate (0.2g, 4.76mmol)
12 followed by flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh)
13 using 50- 100% ethyl acetate in hexane as the eluent, the title compound was
14 obtained as a dirty white solid (0.068g, 41%).
15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.41(s, 6H), 2.03(t, J = 6.7Hz, 2H), 2.74(t, J
16 = 6.8Hz, 2H), 3.73(s, 2H), 7.24-7.32(m, 3H), 7.42(dd, J = 1.5, 7.9Hz, 1H),
17 7.56(s, 1H), 7.99(d, J = 7.9Hz, 1H), 9.40-10.00(br s, 1H).
18 [4-(5-(Cyclopropyl-amino)-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-
19 yl-ethynyl)-2-fluoro-phenyl] acetic acid ethyl ester (Compound 16,
20 General Formula 4)
21 Following general procedure G and using [2-fluoro-4-(8,8-dimethyl-
22 5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ylethynyl) phenyl]acetic acid ethyl
23 ester (Compound 14, 0.258g, 0.68mmol), dichloromethane (4mL),
24 acetonitrile(2mL), cyclopropyl amine(1mL, 14.45mmol), acetic acid
25 (1mL)and sodium cyanoborohydride (0.266g, 4.23mmol) followed by flash
26 column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 16-20-25%

WO 02/18361

PCT/US01/25443

100

ethyl acetate in hexane as the eluent, the title compound was obtained as a
pale yellow oil (0.21g, 73%).
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.35-0.54 (m, 4H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H),
1.26 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.53-1.64 (m, 1H), 1.82-2.05 (m, 3H), 2.21-2.28 (m,
1H), 3.65 (s, 2H), 3.78 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.19-7.41
(m, 5H), 7.47 (d, J = 1.5 Hz, 1H).
[4-(5-(Cyclopropyl-methyl-amino)-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-
naphthalene-2-yl)-ethynyl]-2-fluoro-phenyl]-acetic acid ethyl ester
(Compound 17, General Formula 8)
Following general procedure H and using [4-(5-(cyclopropyl-amino)-
8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ylethynyl)-2-fluoro-
phenyl]acetic acid ethyl ester (Compound 16, 0.21g, 0.5mmol), acetone
(5mL), potassium carbonate (1.13g, 8.17mmol) and methyl iodide (0.5mL,
8mmol), the following work-up was used. The volatiles were distilled off in
vacuo and the residue was diluted with water and extracted with
dichloromethane (x2). The combined organic extract was dried over
anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to afford an oil.
Flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 8% ethyl
acetate in hexane as the eluent afforded the title compound (0.15g, 69%).
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.39-0.53 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.31 (s, 3H),
1.66-1.81 (m, 2H), 1.89-2.05 (m, 2H), 2.08-2.13 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 3.62 (s,
2H), 3.94 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.20-7.29 (m, 4H),
7.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H).
[4-(5-(Cyclopropyl-methyl-amino)-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-
naphthalene-2-yl)-ethynyl]-2-fluoro-phenyl]-acetic acid (Compound 18,
General Formula 4)
Following general procedure J and using [4-(5-(cyclopropyl-methyl-
amino)-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ylethynyl)-2-fluoro-

1 phenyl]-acetic acid ethyl ester (**Compound 17**, 0.025g, 0.059mmol),
2 methanol (1mL), tetrahydrofuran (1mL), water (0.5mL) and lithium
3 hydroxide monohydrate (0.060g, 1.43mmol), the title compound was
4 obtained as a white solid (0.023g, 95%).
5 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.52-0.54(m, 2H), 0.68-0.70(m, 2H), 1.27(s,
6 3H), 1.29(s, 3H), 1.63-1.80(m, 2H), 1.95-2.17(m, 2H), 2.19-2.24(m, 1H),
7 2.24(s, 3H), 3.60(s, 2H), 4.18(t, *J* = 7.7Hz, 1H), 7.19-7.28(m, 4H), 7.45 (d, *J*
8 = 1.5Hz, 1H), 7.49(d, *J* = 8.2Hz, 1H), 8.80-9.20(br s, 1H).
9 GENERAL PROCEDURE K: 8,8-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-
10 1-one-2-carboxylic acid-4-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)phenyl ester
11 **Compound 19, General Formula 8)**
12 A solution of 4,4-dimethyl-6-trifluoromethylsulfonyloxy-1,2,3,4-
13 tetrahydronaphthalene-1-one (**Intermediate 11**, 0.14g, 0.434mmol), *t*-butyl-
14 4-hydroxy-phenyl acetate (**Reagent E**, 0.14g, 0.673mmol), palladium acetate
15 (0.054g, 0.24mmol) and 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (0.082g,
16 0.2mmol) in a mixture of dimethylsulfoxide (1mL), 1,2-dichloroethane
17 (1.5mL) and triethyl amine (1mL) was heated at 70°C under an atmosphere
18 of carbon monoxide overnight. The volatiles were distilled off in *vacuo* and
19 the residue was diluted with water and extracted with diethyl ether (x3). The
20 combined organic extract was dried over anhydrous magnesium sulfate,
21 filtered and evaporated in *vacuo* to an oil which was subjected to flash
22 column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 15% ethyl
23 acetate in hexane as the eluent to afford the title compound (0.11g, 53%).
24 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.44(s, 3H), 1.44(s, 9H), 1.46 (s, 3H), 2.07(t,
25 *J* = 6.9Hz, 2H), 2.76(t, *J* = 6.8Hz, 2H), 3.55(s, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.5Hz, 2H),
26 7.35(d, *J* = 8.5Hz, 2H), 8.05-8.13(m, 2H), 8.25 (d, *J* = 1.5Hz, 1H).

1 8,8-Dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-carboxylic acid-4-
2 (carboxymethyl)phenyl ester (Compound 20, General Formula 8)

3 A solution of 8,8-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-
4 carboxylic acid 4-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)phenyl ester (Compound 19,
5 0.11g, 0.229mmol) in dichloromethane (2mL) was treated with
6 trifluoroacetic acid (0.85mL) and stirred at ambient temperature for 2.5h.
7 The volatiles were distilled off in *vacuo* and the residue was diluted with
8 water and extracted with ethyl acetate (x3). The combined organic phase
9 was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to
10 afford a solid which was subjected to flash column chromatography over
11 silica gel (230-400 mesh) using ethyl acetate as the eluent to afford the title
12 compound (0.024g, 25%).

13 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.46 (s, 6H), 2.08(t, *J* = 6.7Hz, 2H), 2.80(t, *J*
14 = 6.7Hz, 2H), 3.70(s, 2H), 7.20(d, *J* = 8.5Hz, 2H), 7.37(d, *J* = 8.5Hz, 2H),
15 8.08(dd, *J* = 1.4, 8.2Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.2Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.2Hz,
16 1H). 5-Methoxy-3,3-dimethyl-indane (Intermediate 15)

17 Following general procedure A and using titanium tetrachloride
18 (5.5mL, 50mmol), anhydrous dichloromethane (80mL), 2M solution
19 dimethyl zinc (50mL) in toluene and a solution of 6-methoxy-indane-1-one
20 (4.05g, 25mmol) in dichloromethane (10mL) the title compound was
21 obtained as an oil (3.13g, 71%).

22 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.37 (s, 6H), 2.04(t, *J* = 7.2Hz, 2H), 2.94(t, *J*
23 = 7.2Hz, 2H), 3.89(s, 3H), 6.82(d, *J* = 2.1Hz, 1H), 7.28(dd, *J* = 2.1, 7.0Hz,
24 1H), 7.35 (d, *J* = 7.0Hz, 1H).

25 5-Methoxy-3,3-dimethyl-indane-1-one (Intermediate 16)

26 Following general procedure B and using 5-methoxy-3,3-dimethyl
27 indane (Intermediate 15, 3.13g, 17.78mmol) in 20mL of glacial acetic acid

WO 02/18361

PCT/US01/25443

103

1 and a solution of chromium trioxide (3.91g, 39.1mmol) in 20mL of acetic
2 acid and 20mL of water the title compound was obtained as a viscous yellow
3 oil (3.3g, 97%).

4 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.37 (s, 6H), 2.54 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.86-
5 6.87 (m, 2H), 7.60 (d, J = 7.0Hz, 1H).

6 6-Methoxy-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-1-one

7 (Intermediate 17)

8 A solution of 5-methoxy-3,3-dimethyl-indane-1-one (Intermediate
9 16, 3.3g, 17.4mmol) in benzene (50mL) was treated with concentrated
10 sulfuric acid (10mL) and heated to 60°C. Sodium azide (1.95g, 30mmol)
11 was added in small portions and after the addition was complete, the reaction
12 mixture was heated further for 4h. It was then cooled, diluted with water and
13 extracted with chloroform (x3). The combined organic phase was dried over
14 anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to afford the
15 title compound as a brown solid (3.5g, quantitative by weight).

16 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.31 (s, 6H), 3.28 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.78
17 (d, J = 2.6Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 2.6Hz, 8.5Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.02 (d, J =
18 8.2Hz, 1H).

19 6-Methoxy-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline (Intermediate 18)

20 A solution of 6-methoxy-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-
21 isoquinoline-1-one (Intermediate 17, 3.5g, 17mmol) in 100mL of
22 anhydrous tetrahydrofuran was treated with lithium aluminum hydride (1.3g,
23 34.25mmol) in small portions and the resulting suspension was refluxed for
24 3 hours under argon. The reaction mixture was then cooled in an ice bath
25 and cautiously quenched with saturated aqueous sodium sulfate solution and
26 the resulting slurry was filtered and the filter-cake washed well with ethyl
27 acetate. The filtrate and washings were evaporated in *vacuo* to a brown oil

1 which was dissolved in chloroform, the solution was dried over anhydrous
2 magnesium sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to afford the title
3 compound (3.2g, ~100%).
4 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.27 (s, 6H), 2.22 (s, 1H), 2.84 (s, 2H), 3.79
5 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 6.68(dd, *J* = 2.4Hz, 8.3Hz, 1H), 6.86(d, *J* = 2.4Hz, 1H),
6 6.91 (d, *J* = 8.3Hz, 1H).
7 6-Methoxy-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-2-carbaldehyde
8 **(Intermediate 19)**
9 A solution of 6-methoxy-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline
10 **(Intermediate 18)**, 3.2g, 16.7mmol in anhydrous dichloromethane (40mL)
11 was treated with formic acid (1mL, 26.5mmol) followed 1-(3-
12 dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (3.9g, 20.34mmol)
13 and the resulting solution was stirred at ambient temperature overnight. It
14 was then diluted with chloroform and washed with water (x1) and brine (x1),
15 dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to
16 afford the title compound as pale brown viscous oil (3.26g, 90%).
17 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.28 (s, 6H), 3.32 (s, 0.7H), 3.54 (s, 0.3H),
18 3.79(s, 3H), 4.54 (s, 0.3H), 4.66(s, 0.7H), 6.71(dd, *J* = 2.6Hz, 8.2Hz, 1H),
19 6.85-6.97(m, 1H), 7.02-7.27(m, 1H), 8.15(s, 0.7H), 8.34(s, 0.3H), 8.40-8.80
20 (br s, 1H).
21 6-Hydroxy-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-2-carbaldehyde
22 **(Intermediate 20)** A stirred, cooled (-78°C) solution of 6-methoxy-4,4-
23 dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-2-carbaldehyde **(Intermediate 19)**,
24 3.26g, 15mmol in anhydrous dichloromethane (15mL) was treated with 1M
25 solution of boron tribromide in dichloromethane (50mL) stirred at ambient
26 temperature for 3h. It was then cooled again to 78°C and quenched carefully
27 with saturated aqueous sodium carbonate solution, diluted with water and the
28 aqueous phase was extracted with ethyl acetate (x2). The combined organic

1 extract was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated in
2 *vacuo* to afford the title compound as a solid foam (3g, 99%).
3 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (s, 6H), 3.31 (s, 0.7H), 3.54 (s, 0.3H),
4 4.51 (s, 0.3H), 4.64 (s, 0.7H), 6.70-6.75(m, 1H), 6.84-6.90(m, 2H), 7.50-
5 7.80(br s, 1H), 8.12(s, 0.7H), 8.32(s, 0.3H).
6 2-Cyclopropyl-6-hydroxy-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline
7 **(Intermediate 21)**
8 A stirred, cooled (0°C) solution of 6-hydroxy-4,4-dimethyl-1,2,3,4-
9 tetrahydro-isoquinoline-2-carbaldehyde (**Intermediate 20**, 2.3g, 11.21mmol)
10 in anhydrous tetrahydrofuran (40mL) under argon was treated with titanium
11 tetra-*iso*-propoxide (8.28mL, 28mmol) followed by 3M solution of ethyl
12 magnesium bromide in diethyl ether (18.7mL) and the reaction mixture was
13 then heated at 55°C overnight. It was then cooled in an ice-bath, quenched
14 with saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted with
15 diethyl ether (x2). The combined organic phase was dried over anhydrous
16 sodium sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to afford a yellow oily solid.
17 Flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 10-20%
18 ethyl acetate in hexane as the eluent afforded the title compound as a pale
19 yellow solid (1.55g, 63%).
20 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂COCD₃): δ 0.016-0.16(m, 4H), 0.847 (s, 6H), 1.37
21 (m, 1H), 2.20(s, 2H), 3.25 (s, 2H), 6.22(dd, *J* = 2.4, 8.2Hz, 1H), 6.41(d, *J* =
22 2.6Hz, 1H), 6.47(d, *J* = 8.2Hz, 1H), 7.62(s, 1H).
23 2-Cyclopropyl-4,4-dimethyl-6-(trifluoromethylsulfonyloxy)-1,2,3,4-
24 tetrahydro-isoquinoline **(Intermediate 22)**
25 Following general procedure C and using 2-cyclopropyl-6-hydroxy-
26 4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline (**Intermediate 21**, 1.5g,
27 6.9mmol) in anhydrous dichloromethane (30mL), triethyl amine (1.5mL,
28 10.39mmol) and [N,N'-bis(trifluoromethylsulfonyl)amino]-5-chloropyridine

1 (2.75g, 7mmol) followed by flash column chromatography over silica gel
2 (230-400 mesh) using 8% ethyl acetate in hexane as the eluent the title
3 compound was obtained (2.23g, 92%) as oil. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ
4 0.42-0.54(m, 4H), 1.25(s, 6H), 1.76(m, 1H), 2.62(s, 2H), 3.74(s, 2H),
5 6.98(dd, *J* = 2.3, 8.4Hz, 1H), 7.16(d, *J* = 8.2Hz, 1H), 7.14(d, *J* = 2.3Hz,
6 1H).

7 Ethyl-2-cyclopropyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-6-
8 carboxylate (Intermediate 23)

9 Following general procedure K and using 2-cyclopropyl-4,4-
10 dimethyl-6-trifluoromethylsulfonyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline
11 (Intermediate 22, 1.6g, 4.6mmol), palladium acetate (0.127g, 0.56mmol),
12 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (0.160g, 0.39mmol), dimethylsulfoxide
13 (2mL), 1,2-dichloroethane (5mL), triethyl amine (2mL), ethanol (5mL) and
14 an atmosphere of carbon monoxide followed by flash column
15 chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 10% ethyl acetate in
16 hexane as the eluent the title compound was obtained as an oil (1g, 79%).
17 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.44-0.54(m, 4H), 1.27(s, 6H), 1.38 (t, *J* =
18 7Hz, 3H), 1.73(m, 1H), 2.62(s, 2H), 3.76(s, 2H), 4.35 (q, *J* = 7.1Hz, 2H),
19 7.04(d, *J* = 7.9Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 1.7, 7.9Hz, 1H), 7.97(d, *J* = 1.8Hz,
20 1H).

21 2-Cyclopropyl-6-hydroxymethyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
22 (Intermediate 24)

23 A stirred cooled (-78°C) solution of ethyl-2-cyclopropyl-4,4-dimethyl-
24 1,2,3,4-tetrahydro isoquinoline-6-carboxylate (Intermediate 23, 1g,
25 3.66mmol) in anhydrous dichloromethane (20mL) under argon was treated
26 with a 1M solution of di-*iso*-butyl aluminum hydride in dichloromethane
27 (10mL) and the reaction mixture was warmed to -20°C over 1h. It was then
28 quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution and diluted

WO 02/18361

PCT/US01/25443

107

1 with dichloromethane and filtered over a bed of celite. The phases were
2 separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (x1).
3 The combined organic extract was dried over anhydrous sodium sulfate,
4 filtered and evaporated in *vacuo* to afford the title compound as a viscous oil
5 (0.74g, 87%).

6 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.45-0.53(m, 4H), 1.25(s, 6H), 1.72-1.82(m,
7 2H), 2.61(s, 2H), 3.73(s, 2H), 4.61 (d, *J* = 5Hz, 2H), 6.98(d, *J* = 7.9Hz, 1H),
8 7.07 (dd, *J* = 1.5, 7.6Hz, 1H), 7.27(s, 1H).

9 2-Cyclopropyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-6-carbaldehyde
10 (Intermediate 25)

11 A solution of 2-cyclopropyl-6-hydroxymethyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-
12 tetrahydroisoquinoline (**Intermediate 24**, 0.74g, 3.2mmol) in
13 dichloromethane (10mL) and acetonitrile (2.5mL) was treated sequentially
14 with 4A⁰ molecular sieves powder (1.06g), tetra-*n*-propyl ammonium
15 perruthenate (0.050g, 0.14mmol) and N-methyl morpholine N-oxide (1.1g,
16 9.8mmol). After stirring at ambient temperature for 0.5h, it was diluted with
17 5mL of hexane and subjected to flash column chromatography over silica gel
18 (230-400 mesh) using 10% ethyl acetate in hexane as the eluent to afford
19 the title compound as an oil (0.27g, 37%).

20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.44-0.56(m, 4H), 1.30(s, 6H), 1.79(m, 1H),
21 2.66(s, 2H), 3.82(s, 2H), 7.17(d, *J* = 7.9Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 1.6, 7.9Hz,
22 1H), 7.82(d, *J* = 1.8Hz, 1H), 9.95 (s, 1H).

23 6-(2,2-Dibromo-vinyl)-2-cyclopropyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-
24 tetrahydroisoquinoline (Intermediate 26)

25 A stirred, cooled (ice-bath) solution of triphenyl phosphine (0.53g,
26 2mmol) in anhydrous dichloromethane was treated with carbon tetrabromide
27 (0.35g, 1mmol) under argon. After 0.5h, a solution of 2-cyclopropyl-4,4-
28 dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-6-carboxaldehyde (**Intermediate**

WO 02/18361

PCT/US01/25443

108

1 **25**, 0.13g, 0.57mmol) in dichloromethane (2mL) was cannulated into the
2 reaction mixture. After 1.5h between 0°C and 10°C, the reaction mixture
3 was subjected to flash column chromatography over silica gel (230-400
4 mesh) using 3-5% ethyl acetate in hexane as the eluent to afford the title
5 compound as a viscous, pale yellow oil (0.18g, 82%).

6 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.49-0.57(m, 4H), 1.31(s, 6H), 1.80(m, 1H),
7 2.67(s, 2H), 3.77(s, 2H), 7.04(d, *J* = 7.9Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 1.7, 7.9Hz,
8 1H), 7.49 (s, 1H), 7.50(d, *J* = 1.7Hz, 1H).

9 2-Cyclopropyl-6-ethynyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
10 **(Intermediate 27)**

11 A stirred, cooled (-78°C) solution of 6-(2,2-dibromo-vinyl)-2-
12 cyclopropyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-6-carboxaldehyde
13 **(Intermediate 26**, 0.18g, 0.47mmol) in tetrahydrofuran (2mL) was treated
14 with 1.6M solution of *n*-butyl lithium (0.6mL, 0.96mmol) under argon. The
15 reaction mixture was allowed to warm to -20°C over 1.5h, quenched with
16 saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted with diethyl
17 ether (x2). The combined organic phase was dried over anhydrous
18 magnesium sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to afford the title
19 compound as an oil (0.1g, 94%).

20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.47-0.55(m, 4H), 1.28(s, 6H), 1.77(m, 1H),
21 2.63(s, 2H), 3.05(s, 1H), 3.67(s, 2H), 6.98(d, *J* = 7.6Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* =
22 1.5, 7.9Hz, 1H), 7.46(d, *J* = 1.5Hz, 1H).

23 [4-(2-Cyclopropyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl-ethynyl)-
24 2-fluoro-phenyl]-acetic acid ethyl ester **(Compound 21, General Formula**
25 **3)**

26 Following general procedure F and using 2-cyclopropyl-6-ethynyl-
27 4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline(**Intermediate 27**, 0.13g,

WO 02/18361

PCT/US01/25443

109

1 0.571mmol), 2-fluoro-4-iodo phenyl acetic acid ethyl ester (**Reagent C**,
2 0.16g, 0.52mmol), triethyl amine (0.8mL), anhydrous tetrahydrofuran (2mL),
3 copper(I)iodide (0.051g, 0.27mmol) and
4 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.1g, 0.14mmol) followed by
5 flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 10%
6 ethyl acetate in hexane as the eluent, 0.1g of the title compound was obtained
7 as an oil. It was further purified by preparative normal phase HPLC on a
8 partisil-10 silica column using 10% ethyl acetate in hexane as the mobile
9 phase (0.055g, 24%).
10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.42-0.51(m, 4H), 1.26(t, *J* = 7.3Hz, 3H),
11 1.27(s, 6H), 1.75(m, 1H), 2.61(s, 2H), 3.66(s, 2H), 3.74(s, 2H), 4.18(q, *J* =
12 7.3Hz, 2H), 6.97(d, *J* = 7.9Hz, 1H), 7.20-7.29(m, 4H), 7.45(d, *J* = 1.5Hz,
13 1H).
14 [4-(2-Cyclopropyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl-ethynyl)-
15 2-fluoro-phenyl]-acetic acid (Compound 22, General Formula 3)
16 Following general procedure J and using [4-(2-cyclopropyl-4,4-
17 dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-ylethynyl)-2-fluoro-phenyl]-acetic
18 acid ethyl ester (**Compound 21**, 0.055g, 0.135mmol), methanol (2mL),
19 tetrahydrofuran (4mL), water (1mL) and lithium hydroxide monohydrate
20 (0.117g, 2.97mmol) the title compound was obtained as a pale yellow solid
21 foam (0.040g, 78%).
22 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.52-0.65(m, 4H), 1.27(s, 6H), 1.84(m, 1H),
23 2.71(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.85(s, 2H), 6.98(d, *J* = 7.9Hz, 1H), 7.06(t, *J* =
24 7.6Hz, 1H), 7.17-7.25(m, 3H), 7.43(d, *J* = 1.2Hz, 1H), 8.60-9.00(br s, 1H).
25 [4-(2-Cyclopropyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl-ethynyl)-
26 phenyl]-acetic acid methyl ester (Compound 23, General Formula 3)

WO 02/18361

PCT/US01/25443

110

1 Following general procedure F and using 2-cyclopropyl-4,4-dimethyl-
2 6-ethynyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline(**Intermediate 27**, 0.13g,
3 0.571mmol), 4-iodo phenyl acetic acid methyl ester (**Reagent B**, 0.16g,
4 0.58mmol), triethyl amine (0.5mL), anhydrous tetrahydrofuran (2mL),
5 copper(I)iodide (0.04g, 0.21mmol) and
6 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.12g, 0.17mmol) followed by
7 flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 10%
8 ethyl acetate in hexane as the eluent, 0.05g of the title compound was
9 obtained as an oil. It was further purified by preparative normal phase
10 HPLC on a partisil-10 silica column using 10% ethyl acetate in hexane as the
11 mobile phase (0.01g, 6%).
12 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.42-0.58(m, 4H), 1.29(m, 6H), 1.79(m, 1H),
13 2.64(s, 2H), 3.67(s, 3H), 3.72(s, 2H), 3.77(s, 2H), 7.09 (d, J = 7.9Hz, 1H),
14 7.28(dd, J = 1.5, 7.9Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.9Hz, 2H), 7.50 (d, J = 1.6Hz,
15 1H), 7.51(d, J = 7.9Hz, 2H).

16 [4-(2-Cyclopropyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl-ethynyl)-
17 phenyl]-acetic acid (**Compound 24**, **General Formula 3**)

18 Following general procedure J and using [4-(2-cyclopropyl-4,4-
19 dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6ylethynyl)-phenyl]-acetic acid
20 methyl ester (**Compound 23**, 0.01g, 0.027mmol), methanol (1mL),
21 tetrahydrofuran (1mL), water (0.5mL) and lithium hydroxide monohydrate
22 (0.042g, 1mmol) the title compound was obtained as a pale yellow solid
23 foam (0.0065g, 68%).
24 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.35-0.52(m, 4H), 1.24(s, 6H), 1.74(m, 1H),
25 2.59(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.71(s, 2H), 7.03 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.22(dd, J =
26 1.4, 7.9Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.47(s,
27 1H).

WO 02/18361

PCT/US01/25443

iii

1 1-(*iso*-propyl-methyl-amino)-6-trimethylsilanylethynyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-
 2 tetrahydro-naphthalene (Intermediate 28)

3 Following general procedure G and using a solution of 4,4-dimethyl-
 4 6-trimethylsilanylethynyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalene 2-one
 5 (**Intermediate 12**, 0.2g, 0.78mmol), dichloromethane (4mL), acetonitrile
 6 (2mL), acetic acid (1mL), isopropyl amine (1mL, 11.74mmol) and sodium
 7 cyanoborohydride (0.19g, 3.02mmol), after 15days of reaction time and work
 8 up afforded an intermediate (0.14g, 60%, 0.47mmol) which was used
 9 following general procedure H along with acetone (2mL), potassium
 10 carbonate (0.6g, 4.34mmol) and methyl iodide (0.5mL, 8mmol). The crude
 11 product after work up was subjected to flash column chromatography over
 12 silica gel (230-400 mesh) using 15% ethyl acetate in hexane as the eluent to
 13 afford the title compound as a pale yellow oil (0.14g, 95%).

14 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.001(s, 9H), 0.85 (d, *J* = 6.4Hz, 6H), 0.98
 15 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.32-1.60 (m, 4H), 1.81(s, 3H), 2.64(heptet, *J* = 6.4Hz,
 16 1H), 3.65 (dd, *J* = 6.1, 9.4Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 1.7, 7.9Hz, 1H), 7.13 (d, *J*
 17 = 1.7Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.9Hz, 1H).

18 6-Ethynyl-1-(*iso*-propyl-methyl-amino)-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-
 19 naphthalene (Intermediate 29)

20 Following general procedure E and using 1-(methyl-*iso*-
 21 propylamino)-4,4-dimethyl-6-trimethylsilanylethynyl-1,2,3,4-tetrahydro-
 22 naphthalene (**Intermediate 28**, 0.14g, 0.45mmol), methanol (5mL),
 23 potassium carbonate (0.61g, 4.41mmol) and ethyl acetate the title compound
 24 (0.092g, 80%) was obtained as an oil.

25 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.11(d, *J* = 6.4Hz, 6H), 1.23(s, 3H), 1.28(s,
 26 3H), 1.51-1.87 (m, 4H), 2.09(s, 3H), 2.90 (heptet, *J* = 6.4Hz, 1H), 3.00(s,
 27 1H), 3.91 (dd, *J* = 5.8, 10.0Hz, 1H), 7.25(dd, *J* = 1.7, 8.2Hz, 1H), 7.41 (d, *J*
 28 = 1.7Hz, 1H), 7.70(d, *J* = 8.2Hz, 1H).

1 4-[5-(*iso*-propyl-methyl-amino)-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-
2 naphthalene-2-yl-ethynyl]-benzoic acid ethyl ester (Compound 25,

3 **General Formula 4)**

4 Following general procedure F and 6-ethynyl-1-(*iso*-propyl-methyl-
5 amino)-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalene (**Intermediate 29**,
6 0.092g, 0.36mmol), ethyl-4-iodo benzoate (**Reagent A**, 0.12g, 0.48mmol),
7 triethyl amine (1mL), tetrahydrofuran (2mL), copper(I)iodide (0.028g,
8 0.14mmol) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.075g,
9 0.11mmol) followed by flash column chromatography over silica gel (230-
10 400 mesh) using 10-15% ethyl acetate in hexane as the eluent the title
11 compound was obtained (0.04g, 27%).

12 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.12 (d, *J* = 6.5Hz, 6H), 1.27 (s, 3H), 1.31 (s,
13 3H), 1.40 (t, *J* = 7.0Hz, 3H), 1.62-1.89 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.92 (heptet, *J*
14 = 6.4Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 6.1, 9.7Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.1Hz, 2H), 7.31 (dd,
15 *J* = 1.4, 8.2Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.7Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.2Hz, 2H),
16 7.75 (d, *J* = 8.2Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.2Hz, 2H).

17 4-[5-(*iso*-propyl-methyl-amino)-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-
18 naphthalene-2-yl-ethynyl]-benzoic acid (Compound 26, General Formula
19 **4)**

20 Following general procedure I and using 4-[5-(*iso*-propyl-methyl-
21 amino)-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ylethynyl]-benzoic
22 acid ethyl ester (**Compound 25**, 0.04g, 0.01mmol), ethanol (2mL),
23 tetrahydrofuran (1mL) and 1M aqueous sodium hydroxide solution (1mL)
24 followed by recrystallization from diethylether-hexane, the title compound
25 was obtained as an off-white solid (0.010g, 27%).

26 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (d, *J* = 6.0Hz, 6H), 1.31 (s, 9H), 1.67-
27 1.98 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 3.19 (heptet, *J* = 6.4Hz, 1H), 4.36 (t, *J* = 7.6Hz,

WO 02/18361

PCT/US01/25443

113

1 1H), 7.28(dd, $J = 1.4, 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J =$
2 8.2Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H).
3 [4-(2,2,4,4-Tetramethyl-chroman-6-yl-ethynyl) phenyl] acetic acid methyl
4 ester (Compound 27, General Formula 8)
5 Following general procedure F and using 6-ethynyl-2,2,4,4-
6 tetramethylchroman (synthesis described in U.S. Patent Nos. 5,045,551 and
7 5,616,597 incorporated herein by reference) (0.060g, 0.28mmol), methyl-4-
8 iodo phenyl acetate (**Reagent B**, 0.078g, 0.28mmol), triethyl amine (4mL),
9 tetrahydrofuran (4mL), copper(I)iodide (0.030g, 0.16mmol) and
10 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.11g, 0.16mmol) followed by
11 flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 5-10 %
12 ethyl acetate in hexane as the eluent the title compound was obtained
13 (0.047g, 46%).
14 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.48-7.45 (m, 3H), 7.25-7.23 (m, 3H), 6.75
15 (d, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$), 3.70 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 1.84 (s, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.35
16 (s, 6H).
17 GENERAL PROCEDURE I: [4-(2,2,4,4-Tetramethyl-chroman-6-yl-
18 ethynyl) phenyl] acetic acid (Compound 28, General Formula 8)
19 A solution of [4-(2,2,4,4-tetramethyl-chroman-6-yl-ethynyl) phenyl]
20 acetic acid methyl ester (**Compound 27**, 0.047g, 0.13mmol) in 5mL of
21 methanol was treated with 1M sodium hydroxide solution (2mL) and heated
22 at 55°C for 2h. The volatiles were distilled off in *vacuo* and the residue was
23 acidified with 10% hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate (x2).
24 The combined organic phase was washed with brine (x1), dried over
25 anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to a residue
26 which was purified by preparative reverse phase HPLC using 10% water in
27 acetonitrile as the mobile phase to afford the title compound (0.034g, 82%).

WO 02/18361

PCT/US01/25443

114

- 1 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.49-7.45 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 3H), 6.75
2 (d, 1H, *J* = 8.2Hz), 3.65 (s, 2H), 1.84 (s, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.35 (s, 6H).
3 2-Fluoro-4-(2,2,4,4-tetramethyl-chroman-6-yl-ethynyl)-benzoic acid methyl
4 ester (Compound 29, General Formula 8)
5 Following general procedure F and using 6-ethynyl-2,2,4,4-
6 tetramethylchroman (0.11g, 0.51mmol), methyl-2-fluoro-4-iodo-benzoate
7 (Reagent G, 0.14g, 0.51mmol), triethyl amine (5mL),
8 tetrahydrofuran(10mL), copper(I)iodide(0.030g, 0.16mmol) and
9 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.110g, 0.16mmol) followed
10 by flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 5-10
11 % ethyl acetate in hexane as the eluent, the title compound was obtained
12 (0.14g, 79%).
13 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (t, 1H, *J* = 7.9Hz), 7.39 (d, 1H, *J* =
14 1.8Hz), 7.25-7.16 (m, 3H), 6.69 (d, 1H, *J* = 8.2Hz), 3.85 (s, 3H), 1.77 (s,
15 2H), 1.29 (s, 6H), 1.28 (s, 6H).
16 2-Fluoro-4-(2,2,4,4-tetramethyl-chroman-6-yl-ethynyl)-benzoic acid
17 (Compound 30, General Formula 8)
18 Following general procedure L and using 2-fluoro-4-(2,2,4,4-
19 tetramethyl-chroman-6-yl-ethynyl)-benzoic acid methyl ester (Compound
20 29, 0.14g, 0.4mmol), 5mL of methanol and 1M sodium hydroxide solution
21 (2mL) followed by recrystallization from ethyl acetate, the title compound
22 was obtained (0.083g, 58%).
23 ¹H NMR (300 MHz, CD₃COCD₃): δ 8.00 (t, 1H, *J* = 7.8Hz), 7.63 (d, 1H, *J* =
24 2.1Hz), 7.45 (dd, 1H, *J* = 1.5, 7.9Hz), 7.38 (dd, 1H, *J* = 1.5, 11.4Hz), 7.32
25 (dd, 1H, *J* = 2.1, 8.2Hz), 6.81 (d, 1H, *J* = 8.5Hz), 1.92 (s, 2H), 1.41 (s, 6H),
26 1.38 (s, 6H).

WO 02/18361

PCT/US01/25443

115

1 [2-Fluoro-4-(2,2,4,4-tetramethyl-chroman-6-yl-ethynyl) phenyl] acetic acid
2 ethyl ester (Compound 31, General Formula 8)

3 Following general procedure F and using 6-ethynyl-2,2,4,4-
4 tetramethylchroman (0.204g, 0.95mmol), ethyl-2-fluoro-4-iodo phenyl
5 acetate (**Reagent C**, 0.263g, 0.86mmol), triethyl amine, tetrahydrofuran,
6 copper(I)iodide (0.025g, 0.13mmol) and
7 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.075g, 0.11mmol) followed
8 by flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 5-10
9 % ethyl acetate in hexane as the eluent, the title compound was obtained
10 (0.21g, 62%).

11 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (d, 1H, *J* = 2.1Hz), 7.25-7.21 (m, 4H),
12 6.69 (d, 1H, *J* = 8.5Hz), 4.16 (q, 2H, *J* = 7.1Hz), 3.65 (s, 2H), 1.82 (s, 2H),
13 1.35 (s, 6H), 1.35 (s, 6H), 1.24 (t, 3H, *J* = 7.2Hz).

14 [2-Fluoro-4-(2,2,4,4-tetramethyl-chroman-6-yl-ethynyl) phenyl] acetic acid
15 (Compound 32, General Formula 8)

16 Following general procedure L and using [2-fluoro-4-(2,2,4,4-
17 tetramethyl-chroman-6-ylethynyl) phenyl] acetic acid ethyl ester
18 (**Compound 31**, 0.21g, 0.58mmol), 5mL of methanol and 1M sodium
19 hydroxide solution (2mL) followed by flash column chromatography over
20 silica gel (230-400 mesh) using 50% ethyl acetate in hexane, the title
21 compound was obtained as a solid (0.184g, 93%).

22 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 11.40 (br s, 1H), 7.48 (d, 1H, *J* = 1.8Hz),
23 7.46-7.16 (m, 4H), 6.76 (d, 1H, *J* = 8.2Hz), 3.69 (s, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.34
24 (s, 12H).

25 3-Methyl-but-2-enoic acid 4-bromo-phenyl ester:

26 To a stirred, cooled (ice bath) suspension of sodium hydride (2.4g,
27 100mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (200mL), 4-bromo phenol (17.3g,
28 100mmol) was added followed by 3,3,-dimethyl acryloyl chloride (11.14mL,

WO 02/18361

PCT/US01/25443

116

1 100mmol). After 4 hours at ambient temperature, the reaction mixture was
2 poured into brine and extracted with diethyl ether (x2). The combined
3 organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and
4 evaporated in *vacuo* to afford an oil which was subjected to flash column
5 chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 2% ethyl acetate in
6 hexane as the eluent to afford the title compound (15g, 59%).
7 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.00(s, 3H), 2.23(s, 3H), 5.89(s, 1H), 7.00(d,
8 *J* = 8.8Hz, 2H), 7.49(d, *J* = 8.8Hz, 2H).

9 6-Bromo-4,4-dimethyl-chroman-2-one:

10 A solution of 3-methyl-but-2-enoic acid 4-bromo-phenyl ester (7g,
11 27.6mmol) in anhydrous dichloromethane (200mL) was cooled (ice bath)
12 and treated with aluminum chloride (6.6g, 49.6mmol) and the reaction
13 mixture was stirred overnight at ambient temperature. The reaction mixture
14 was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and
15 extracted with diethyl ether (x2). The combined organic extract was washed
16 with brine (x1), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and
17 evaporated in *vacuo* to afford an oil which was purified by flash column
18 chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 2.5% ethyl acetate in
19 hexane as the eluent to afford the title compound (4.2g, 57%).
20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.36(s, 6H), 2.62(s, 2H), 6.95(d, *J* = 8.5Hz,
21 1H), 7.37(dd, *J* = 2.4, 8.5Hz, 1H), 7.43(d, *J* = 2.3Hz, 1H).

22 4-Bromo-2-(3-hydroxy-1,1,3-trimethyl-butyl)-phenol:

23 A solution of 6-bromo-4,4-dimethyl-chroman-2-one (1g, 3.92mmol)
24 in anhydrous tetrahydrofuran (20mL) was treated with 3M solution of ethyl
25 magnesium bromide (2.6mL) and stirred at ambient temperature for 2 hours.
26 The reaction mixture was poured into cold dilute hydrochloric acid and
27 extracted with ethyl acetate (x2). The combined organic extract was dried

WO 02/18361

PCT/US01/25443

117

1 over anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to afford a
2 residue which was subjected to flash column chromatography over silica gel
3 (230-400 mesh) using 10% ethyl acetate in hexane as the eluent to afford the
4 title compound as a pale yellow solid (1.1g, 100%).

5 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.14(s, 6H), 1.44(s, 6H), 2.20(s, 2H), 6.49(d,
6 *J* = 8.4Hz, 1H), 7.15(dd, *J* = 2.4, 8.5Hz, 1H), 7.37(d, *J* = 2.4Hz, 1H).

7 6-Bromo-2,2,4,4-tetramethyl-chroman:

8 A solution of 4-bromo-2-(3-hydroxy-1,1,3-trimethyl-butyl)-phenol
9 (1.1g, 3.92mmol) and *p*-toluene sulfonic acid (0.744g, 3.92mmol) in benzene
10 (20mL) was refluxed overnight. The reaction mixture cooled to ambient
11 temperature, filtered on silica gel and washed with 10% ethyl acetate in
12 hexane. The filtrate and washings were evaporated in *vacuo* to an oil which
13 was subjected to flash column chromatography over silica gel (230-400
14 mesh) using 5% ethyl acetate in hexane as the eluent to afford the title
15 compound as a pale yellow oil (0.84g, 80%).

16 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.34(s, 6H), 1.35(s, 6H), 1.82(s, 2H), 6.68(d,
17 *J* = 8.4Hz, 1H), 7.16(dd, *J* = 2.7, 8.7Hz, 1H), 7.37(d, *J* = 2.6Hz, 1H).

18 The synthesis of this compound, as described here, is in close analogy
19 to the synthesis of 6-bromo-2,2,4,4-tetramethylthiochroman, as described in
20 United States Patent No. 5,045,551

21 2,2,4,4-tetramethyl-6-(2-(trimethylsilyl)ethyl)vinyl chroman:

22 Following general procedure D and using 6-bromo-2,2,4,4-
23 tetramethyl chroman (0.5g, 1.87mmol), triethyl amine (5mL), anhydrous
24 tetrahydrofuran (15mL), copper(I)iodide (0.107g, 0.156mmol), trimethylsilyl
25 acetylene (1.84g, 18.7mmol) and
26 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.39g, 0.56mmol) the title
27 compound was obtained as a brown oil (0.61g, 100%).

WO 02/18361

PCT/US01/25443

118

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.43 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.23 (dd, 1H, *J* = 7.9, 2.1 Hz), 6.73 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 1.83 (s, 2H), 1.36 (s, 12H), 0.28 (s, 9H).

6-Ethynyl-2,2,4,4-tetramethyl chroman:

Following general procedure E and using 2,2,4,4-tetramethyl-6-(2-trimethylsilyl)ethynyl chroman (0.61 g, 1.87 mmol), potassium carbonate (1.9 g, 13.74 mmol) and methanol the title compound was obtained (0.4 g, 90%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.24 (dd, 1H, *J* = 7.9, 2.1 Hz), 6.76 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 3.01 (s, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.36 (s, 6H).

An alternative synthesis for this compound is described in United States Patent Nos. 5,045,551 and 5,616,597

GENERAL PROCEDURE M: 6-Bromo-2,2,4,4-tetramethyl-chroman-8-carbaldehyde (Intermediate 30)

A stirred, cooled (ice bath) solution of 6-bromo-2,2,4,4-tetramethyl chroman, (0.5 g, 1.865 mmol) in anhydrous dichloromethane (5 mL) was treated with a 1M solution (1.86 mL, 1.86 mmol) of titanium tetrachloride in dichloromethane followed by α,α-dichloro methyl ether (0.214 g, 1.865 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature for 4h. The reaction mixture was diluted with diethyl ether, washed with brine (x1) and dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to a residue which was subjected to flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 5% ethyl acetate in hexane to afford the title compound as a yellow solid (0.52 g, 94%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.38 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 7.57 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 1.88 (s, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.36 (s, 6H).

1 GENERAL PROCEDURE N: 6-Bromo-8-vinyl-2,2,4,4-tetramethyl-
2 chroman (Intermediate 31)

3 A solution of methyldene triphenyl phosphorane [generated from
4 methyl triphenylphosphonium bromide (7g, 20mmol) and (11.8mL, 19mmol)
5 of a 1.6M solution of *n*-butyl lithium in hexanes] was added 6-bromo-
6 2,2,4,4-tetramethyl chroman-8-carbaldehyde (**Intermediate 30**, 0.52g,
7 1.75mmol). After 1h the reaction mixture was diluted with hexane, washed
8 with brine (x1), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated
9 in *vacuo* to a clear oil which was subjected to flash column chromatography
10 over silica gel (230-400 mesh) using 2% ethyl acetate in hexane as the eluent
11 to afford the title compound as a clear oil (0.37g, 72%).

12 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (d, 1H, *J* = 2.5Hz), 7.33 (d, 1H, *J* =
13 2.5Hz), 7.03 (dd, 1H, *J* = 11.3, 17.9Hz), 5.75 (dd, 1H, *J* = 1.4, 17.9Hz), 5.30
14 (dd, 1H, *J* = 1.4, 11.3Hz), 1.85 (s, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.37 (s, 6H).

15 GENERAL PROCEDURE O: 6-Bromo-8-cyclopropyl-2,2,4,4-tetramethyl
16 chroman (Intermediate 32)

17 A stirred, cooled (-30°C) solution of 6-bromo-8-vinyl-2,2,4,4-
18 tetramethyl chroman (**Intermediate 31**, 0.37g, 1.26mmol) in diethyl ether
19 was treated with a solution of diazomethane in diethyl ether and catalytic
20 amount of palladium (II)acetate (~30mg). The reaction mixture was allowed
21 to warm to ambient temperature and subjected to flash column
22 chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 2% ethyl acetate in
23 hexane as the eluent to afford the title compound as a clear, pale yellow oil
24 (0.376g, 97%).

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.17 (d, 1H, *J* = 2.3Hz), 6.73 (d, 1H, *J* =
26 2.6Hz), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.83 (s, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.33 (s, 6H), 0.94-0.88
27 (m, 2H), 0.64-0.59 (m, 2H).

1 8-Cyclopropyl-6-trimethylsilyl-ethynyl-2,2,4,4-tetramethyl chroman
2 **(Intermediate 33)**

3 Following general procedure D and using 6-bromo-8-cyclopropyl-
4 2,2,4,4-tetramethyl chroman (**Intermediate 32**, 0.376g, 1.22mmol),
5 (trimethylsilyl)acetylene (4mL, 28mmol), triethyl amine (3mL), anhydrous
6 tetrahydrofuran (5mL), copper(I)iodide (0.025g, 0.13mmol) and
7 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.075g, 0.11mmol), the title
8 compound was obtained as an oil (0.173g, 43%).

9 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (d, 1H, J = 2.2Hz), 6.90 (d, 1H, J =
10 1.9Hz), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.46 (s, 6H), 1.05-0.88
11 (m, 2H), 0.78-0.72 (m, 2H), 0.37 (s, 9H).

12 8-Cyclopropyl-6-ethynyl-2,2,4,4-tetramethyl chroman (**Intermediate 34**)

13 Following general procedure B and using 8-cyclopropyl-6-
14 trimethylsilyl-ethynyl-2,2,4,4-tetramethyl chroman (**Intermediate 33**,
15 0.17g, 0.68mmol), methanol and potassium carbonate (0.2g, 1.47mmol) the
16 title compound was obtained as an oil (0.064g, 47%).

17 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (d, 1H, J = 1.9Hz), 6.92 (d, 1H, J =
18 1.9Hz), 3.08 (s, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.46 (s,
19 6H), 1.05-0.99 (m, 2H), 0.77-0.72 (m, 2H).

20 4-(8-Cyclopropyl-2,2,4,4-tetramethyl-chroman-6-yl-ethynyl)-benzoic acid
21 ethyl ester (**Compound 33, General Formula 8**)

22 Following general procedure F and using 8-cyclopropyl-6-ethynyl-
23 2,2,4,4-tetramethylchroman (**Intermediate 34**, 0.1g, 0.38mmol), ethyl-4-
24 iodo-benzoate (**Reagent A**, 0.1g, 0.34mmol), triethyl amine (5mL),
25 tetrahydrofuran (10mL), copper(I)iodide (0.025g, 0.13mmol) and
26 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.075g, 0.11mmol) followed
27 by flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 5-10

WO 02/18361

PCT/US01/25443

121

1 % ethyl acetate in hexane as the eluent, the title compound was obtained
2 (0.135g, 89%).
3 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (d, 2H, *J* = 8.2Hz), 7.55 (d, 2H, *J* =
4 8.2Hz), 7.30 (d, 1H, *J* = 1.8Hz), 6.84 (d, 1H, *J* = 2.0Hz), 4.38 (q, 2H, *J* =
5 6.9Hz), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.40 (t, 3H, *J* = 6.9Hz), 1.38 (s, 6H),
6 1.36 (s, 6H), 0.92-0.88 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H).

7 4-(8-Cyclopropyl-2,2,4,4-tetramethyl-chroman-6-yl-ethynyl)-benzoic acid
8 **(Compound 34, General Formula 8)**

9 Following general procedure L and using 4-(8-cyclopropyl-2,2,4,4-
10 tetramethyl-chroman-6-yl-ethynyl)-benzoic acid ethyl ester (**Compound 33**,
11 0.135g, 0.34mmol), 5mL of methanol and 1M sodium hydroxide solution
12 (2mL) followed by preparative reverse phase HPLC using 10% water in
13 acetonitrile as the mobile phase, the title compound was obtained as a solid
14 (0.093g, 73%).
15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 11.26 (br s, 1H), 8.08 (d, 2H, *J* = 8.2Hz),
16 7.59 (d, 2H, *J* = 8.2Hz), 7.31 (d, 1H, *J* = 1.8Hz), 6.85 (d, 1H, *J* = 2.1Hz),
17 2.22-2.13 (m, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.36 (s, 6H), 0.95-0.87 (m,
18 2H), 0.68-0.63 (m, 2H).

19 [4-(8-Cyclopropyl-2,2,4,4-tetramethyl-chroman-6-yl-ethynyl) phenyl] acetic
20 acid methyl ester (**Compound 35, General Formula 8**)

21 Following general procedure F and using 8-cyclopropyl-6-ethynyl-
22 2,2,4,4-tetramethylchroman (**Intermediate 34**, 0.096g, 0.38mmol), methyl-
23 4-iodo phenyl acetate (**Reagent B**, 0.094g, 0.34mmol), triethyl amine (3mL),
24 tetrahydrofuran (3mL), copper(I)iodide (0.025g, 0.13mmol) and
25 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.075g, 0.11mmol) the title
26 compound was obtained (0.137g, 90%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.47
27 (d, 2H, *J* = 7.9Hz), 7.29 (d, 1H, *J* = 1.8Hz), 7.24 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 6.82 (d,

WO 02/18361

PCT/US01/25443

122

1 1H, $J = 2.1\text{Hz}$), 3.70 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.85 (s, 2H),
2 1.38 (s, 6H), 1.36 (s, 6H), 0.94-0.86 (m, 2H), 0.68-0.63 (m, 2H).
3 [4-(8-Cyclopropyl-2,2,4,4-tetramethyl-chroman-6-yl-ethynyl) phenyl] acetic
4 acid (Compound 36, General Formula 8)
5 Following general procedure L and using [4-(8-cyclopropyl-2,2,4,4-
6 tetramethyl-chroman-6-ylethynyl) phenyl] acetic acid methyl ester
7 (Compound 35, 0.137g, 0.30mmol), 5mL of methanol and 1M sodium
8 hydroxide solution (2mL) followed by preparative reverse phase HPLC
9 using 10% water in acetonitrile as the mobile phase, the title compound was
10 obtained as a solid (0.11g, 80%).
11 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 11.56 (br s, 1H), 7.47 (d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$),
12 7.28 (d, 1H, $J = 1.9\text{Hz}$), 7.23 (d, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$), 6.82 (d, 1H, $J = 1.9\text{Hz}$),
13 3.62 (s, 2H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.83 (s, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.34 (s, 6H), 0.93-
14 0.82 (m, 2H), 0.72-0.62 (m, 2H).
15 [4-(8-Cyclopropyl-2,2,4,4-tetramethyl-chroman-6-yl-ethynyl)-2-
16 fluorophenyl] acetic acid ethyl ester (Compound 37, General Formula 8)
17 Following general procedure F and using 8-cyclopropyl-6-ethynyl-
18 2,2,4,4-tetramethylchroman (Intermediate 34, 0.096g, 0.38mmol), ethyl-2-
19 fluoro-4-iodo phenyl acetate (Reagent C, 0.104g, 0.34mmol), triethyl amine
20 (3mL), tetrahydrofuran (3mL), copper(I)iodide (0.020g, 0.1mmol) and
21 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.060g, 0.085mmol) the title
22 compound was obtained (0.14g, 85%).
23 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.31 (d, 1H, $J = 1.9\text{Hz}$), 7.29-7.21 (m, 3H),
24 6.85 (d, 1H, $J = 1.9\text{Hz}$), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.68 (s, 2H), 2.24-2.14 (m,
25 1H), 1.87 (s, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.38 (s, 6H), 1.28 (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$), 0.96-
26 0.85 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H).

1 [4-(8-Cyclopropyl-2,2,4,4-tetramethyl-chroman-6-yl-ethynyl)-2-
2 fluorophenyl] acetic acid (Compound 38, General Formula 8)

3 Following general procedure L and using [4-(8-cyclopropyl-2,2,4,4-
4 tetramethyl-chroman-6-yl-ethynyl)-2-fluorophenyl] acetic acid ethyl ester
5 (**Compound 37**, 0.14g, 0.323mmol), 5mL of methanol and 1M sodium
6 hydroxide solution (2mL) followed by reverse phase HPLC using 10% water
7 in acetonitrile as the mobile phase, the title compound was obtained as a
8 solid (0.110g, 80%).

9 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (d, 1H, J = 2.1Hz), 7.27-7.17 (m, 3H),
10 6.82 (d, 1H, J = 1.8Hz), 3.70 (s, 2H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.84 (s, 2H), 1.37
11 (s, 6H), 1.35 (s, 6H), 0.94-0.87 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H).

12 GENERAL PROCEDURE P: 6-Bromo-4,4-dimethyl-2-methylene chroman
13 (Intermediate 35)

14 A stirred, cooled (ice bath) solution of 6-bromo-4,4-dimethyl-
15 chroman-2-one available in accordance with U.S. Patent No. 5,399,561
16 incorporated herein by reference (1g, 3.92mmol) in 8mL of anhydrous
17 tetrahydrofuran was treated with a 0.5 M solution of μ -chloro- μ -methylene-
18 [bis(cyclopentadienyl)titanium]dimethylaluminum (Tebbe reagent) in
19 toluene (8.23mL, 4.12mmol). After 10 minutes, the reaction mixture was
20 poured into ice-water mixture containing 50mL of 1M sodium hydroxide and
21 extracted with hexane. The hexane extract was washed with brine (x1),
22 filtered over a bed of celite and evaporated *in vacuo* to an oil which was
23 subjected to flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh)
24 using hexane as the eluent to afford the title compound (0.74g, 74%) as a
25 clear oil.

WO 02/18361

PCT/US01/25443

124

¹ H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 7.23 (dd, 1H, *J* = 2.3, 8.5 Hz), 6.77 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 4.61 (d, 1H, *J* = 0.73 Hz), 4.17 (d, 1H, *J* = 0.73 Hz), 2.33 (s, 2H), 1.27 (s, 6H).

GENERAL PROCEDURE Q: 6-Bromo-3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane] (**Intermediate 36**)

A solution of diethyl zinc in hexane (1M, 7.1 mL) was treated with diiodomethane (1.89g, 7.1 mmol). After 5 minutes, a solution of 6-bromo-4,4-dimethyl-2-methylene chroman (**Intermediate 35**, 0.44g, 1.77 mmol) in 3 mL of hexane was added and the solution was refluxed for 1h. The reaction mixture was then cooled to ambient temperature, diluted with hexane, washed with brine (x1), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to a residue which was subjected to flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using hexane as the eluent to obtain the title compound (0.44g, 93%).

¹ H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 7.23 (dd, 1H, *J* = 2.3, 8.5 Hz), 6.70 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 1.96 (s, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.09-1.05 (m, 2H), 0.74-0.70 (m, 2H).

3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-6-(trimethylsilyl)ethynylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane] (**Intermediate 37**)

Following general procedure D and using 6-bromo-3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane] (**Intermediate 36**, 0.44g, 1.65 mmol), triethyl amine (4 mL), anhydrous tetrahydrofuran (5 mL), copper(I)iodide (0.95g, 0.5 mmol), trimethylsilyl acetylene (1.62g, 16.5 mmol) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.4g, 0.56 mmol), the title compound was obtained as a brown oil (0.4g, 86%).

WO 02/18361

PCT/US01/25443

125

1 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.18 (dd, 1H, *J* =
 2 2.1, 8.5 Hz), 6.65 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 1.87 (s, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.01-0.97 (m,
 3 2H), 0.65-0.61 (m, 2H), 0.26 (s, 9H).
 4 6-Ethynyl-3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-
 5 cyclopropane] (Intermediate 38)
 6 Following general procedure E and using 3,4-dihydro-4,4-dimethyl-
 7 6-(trimethylsilyl)ethynylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]
 8 (Intermediate 37, 0.4g, 1.42mmol), potassium carbonate (0.98g, 7.1mmol)
 9 and methanol, the title compound was obtained as a yellow oil (0.3g, 100%).
 10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.18 (dd, 1H, *J* =
 11 2.1, 8.5 Hz), 6.65 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 2.97 (s, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.37 (s, 6H),
 12 1.00-0.95 (m, 2H), 0.64-0.59 (m, 2H).
 13 Benzoic acid, 4-[(3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-
 14 cyclopropane]-6-yl)ethynyl]-ethyl ester (Compound 39, General Formula
 15 1)
 16 Following general procedure F and using 6-ethynyl-3,4-dihydro-4,4-
 17 dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane] (Intermediate 38,
 18 0.06g, 0.28mmol), ethyl 4-iodo-benzoate (Reagent A, 0.086g, 0.31mmol),
 19 triethyl amine (4mL), tetrahydrofuran (4mL), copper(I)iodide (0.032g,
 20 0.17mmol) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.118g,
 21 0.17mmol) followed by flash column chromatography over silica gel (230-
 22 400 mesh) using 5-10 % ethyl acetate in hexane as the eluent, the title
 23 compound was obtained (0.07g, 70%).
 24 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.56 (d, 2H, *J* =
 25 8.5 Hz), 7.49 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.24 (dd, 1H, *J* = 2.1, 8.5 Hz), 6.70 (d, 1H, *J* =
 26 8.5 Hz), 4.38 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 1.89 (s, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.40 (t, 3H, *J* =
 27 7.0 Hz), 1.02-0.98 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H).

1 Benzoic acid, 4-[(3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-
2 cyclopropane]-6-yl)ethynyl]- (Compound 40, General Formula 1)
3 Following general procedure L and using benzoic acid, 4-[(3,4-dihydro-4,4-
4 dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]-6-yl)ethynyl]-ethyl ester
5 (Compound 39, 0.07g, 0.196mmol), 5mL of ethanol and 1M sodium
6 hydroxide solution (2mL) followed by preparative reverse phase HPLC
7 using 10% water in acetonitrile as the mobile phase, the title compound was
8 obtained as a solid (0.034g, 52%).
9 ¹H NMR (300 MHz, CD₃COCD₃): δ 8.05 (d, 2H, J = 8.2Hz), 7.64 (d, 2H, J =
10 8.2Hz), 7.60 (d, 1H, J = 2.1Hz), 7.28 (dd, 1H, J = 2.1, 8.5Hz), 6.73 (d, 1H, J
11 = 8.5Hz), 1.95 (s, 2H), 1.43 (s, 6H), 0.96-0.92 (m, 2H), 0.74-0.71 (m, 2H).
12 Benzeneacetic acid, 4-[(3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-
13 2,1'-cyclopropane]-6-yl)ethynyl]-methyl ester (Compound 41, General
14 Formula 1)
15 Following general procedure F and using 6-ethynyl-3,4-dihydro-4,4-
16 dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane] (Intermediate 38, ,
17 0.060g, 0.28mmol), methyl-4-iodo phenyl acetate (Reagent B, 0.078g,
18 0.28mmol), triethyl amine (4mL), tetrahydrofuran (4mL), copper(I)iodide
19 (0.032g, 0.17mmol) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II)
20 (0.118g, 0.17mmol) followed by flash column chromatography over silica
21 gel (230-400 mesh) using 5 % ethyl acetate in hexane as the eluent, the title
22 compound was obtained (0.084g, 84%).
23 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.48-7.45 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 3H), 6.67
24 (d, 1H, J = 8.5Hz), 3.70 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.40
25 (s, 3H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.67-0.61 (m, 2H).
26 Benzeneacetic acid, 4-[(3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-
27 2,1'-cyclopropane]-6-yl)ethynyl]- (Compound 42, Formula 1)

WO 02/18361

PCT/US01/25443

127

1 A solution of benzenecetic acid, 4-[(3,4-dihydro-4,4-
2 dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]-6-yl)ethynyl]-methyl
3 ester (**Compound 41**, 0.084g, 0.24mmol) in 5mL of methanol was treated
4 with 1M sodium hydroxide solution (2mL) and heated at 55°C for 2h. The
5 volatiles were distilled off in *vacuo* and the residue was acidified with 10%
6 hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate (x2). The combined
7 organic phase was washed with brine (x1), dried over anhydrous sodium
8 sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to a residue which was purified by
9 preparative reverse phase HPLC using 10% water in acetonitrile as the
10 mobile phase to afford the title compound (0.080g, 100%).
11 ¹H NMR (300 MHz, CD₃COCD₃): δ 7.49-7.46 (m, 3H), 7.25 (d, 2H, *J* =
12 8.2Hz), 7.22 (dd, 1H, *J* = 2.1, 8.5Hz), 6.68 (d, 1H, *J* = 8.5Hz), 3.66 (s, 2H),
13 1.88 (s, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.67-0.61 (m, 2H).
14 2-Fluoro-benzoic acid, 4-[(3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-
15 2,1'-cyclopropane]-6-yl)ethynyl]-methyl ester (**Compound 43, General**
16 **Formula 1**)
17 Following general procedure F and 6-ethynyl-3,4-dihydro-4,4-
18 dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane] (**Intermediate 38**,
19 0.050g, 0.23mmol), methyl-2-fluoro-4-iodo-benzoate (**Reagent G**, 0.069g,
20 0.24mmol), triethyl amine (5mL), tetrahydrofuran (5mL),
21 copper(I)iodide (0.013g, 0.07mmol) and
22 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.049g, 0.07mmol) followed
23 by flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 5-10
24 % ethyl acetate in hexane as the eluent, the title compound was obtained
25 (0.080g, 100%).
26 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (t, 1H, *J* = 7.9Hz), 7.63 (d, 1H, *J* =
27 1.8Hz), 7.32 (dd, 1H, *J* = 1.5, 8.2Hz), 7.26 (dd, 1H, *J* = 1.5, 11.4Hz), 7.24

- 1 (dd, 1H, $J = 2.1, 8.5\text{Hz}$), 6.71 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$), 1.97 (s, 2H), 1.44 (s, 6H),
2 0.98-0.94 (m, 2H), 0.76-0.71 (m, 2H).
3 2-Fluoro-benzoic acid, 4-[(3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-
4 2,1'-cyclopropane]-6-yl)ethynyl]- (Compound 44, General Formula 1)
5 Following general procedure L and using 2-fluoro-benzoic acid, 4-
6 [(3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]-6-
7 yl)ethynyl]-methyl ester (Compound 43, 0.08g, 0.23mmol), 5mL of
8 methanol and 2M sodium hydroxide solution (1mL) followed by flash
9 column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using ethyl acetate
10 as the eluent, the title compound was obtained (0.020g, 25%).
11 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3COCD_3): δ 7.99 (t, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.63 (d, 1H, $J =$
12 2.1Hz), 7.44 (dd, 1H, $J = 1.5, 7.9\text{Hz}$), 7.37 (dd, 1H, $J = 1.5, 11.4\text{Hz}$), 7.31
13 (dd, 1H, $J = 2.1, 8.5\text{Hz}$), 6.75 (d, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$), 1.97 (s, 2H), 1.44 (s, 6H),
14 0.98-0.94 (m, 2H), 0.76-0.71 (m, 2H).
15 GENERAL PROCEDURE R: 2,2,4,4-Tetramethyl-chroman-6-carboxylic
16 acid (Intermediate 39)
17 A stirred, cooled (-78°C) solution of 6-bromo-2,2,4,4-tetramethyl
18 chroman (1.2g, 4.47mmol) in 15mL of anhydrous tetrahydrofuran was
19 treated with a 1.7M solution of *tert*-butyl lithium solution in pentane (
20 5.27mL, 8.9mmol). After 10 minutes at -78°C , carbon dioxide (generated
21 from dry ice) was bubbled into the reaction mixture. The reaction mixture
22 was allowed to warm to ambient temperature. The reaction mixture was
23 diluted with ethyl acetate, washed with brine, dried over anhydrous sodium
24 sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to a residue which was subjected to
25 flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using ethyl
26 acetate as the eluent to afford the title compound as a white solid (1.1g,
27 92%).

¹ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12.17 (br s, 1H), 8.09 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz),
² 7.85 (dd, 1H, *J* = 2.1, 8.5 Hz), 6.83 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 1.87 (s, 2H), 1.39 (s,
³ 6H), 1.37 (s, 6H).

⁴ 2,2,4,4-Tetramethyl-chroman-6-carboxylic acid 4-(*tert*-
⁵ butoxycarbonylmethyl)phenyl ester (Compound 45, General Formula 8)

⁶ A solution of 2,2,4,4-tetramethyl chroman-6-carboxylic acid (0.1g,
⁷ 0.43mmol) in thionyl chloride (10mL) was refluxed for 2h. The thionyl
⁸ chloride was evaporated under reduced pressure and the residue was
⁹ dissolved in 5mL of dichloromethane and treated with triethyl amine (5mL)
¹⁰ followed by *tert*-butyl-4-hydroxy phenyl acetate (Reagent E, 0.088g,
¹¹ 0.427mmol). After 0.5h, the reaction mixture was subjected to flash column
¹² chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 5-10% ethyl acetate in
¹³ hexane as the eluent to afford the title compound (0.1g, 55%).

¹⁴ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.93 (dd, 1H, *J* =
¹⁵ 2.1, 8.5 Hz), 7.33 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.88 (d, 1H, *J* =
¹⁶ 8.5 Hz), 3.54 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.41 (s, 6H), 1.40 (s, 6H).

¹⁷ 2,2,4,4-Tetramethyl-chroman-6-carboxylic acid 4-(carboxymethyl)phenyl
¹⁸ ester (Compound 46, General Formula 8)

¹⁹ A solution of 2,2,4,4-tetramethyl-chroman-6-carboxylic acid 4-(*tert*-
²⁰ butoxycarbonylmethyl)phenyl ester (Compound 45, 0.1g, 0.23mmol) was
²¹ treated with 5mL of trifluoroacetic acid and stirred at ambient temperature
²² for 1h. The trifluoroacetic acid was distilled off under reduced pressure and
²³ the residue was subjected to preparative reverse phase HPLC using 10%
²⁴ water in acetonitrile as the mobile phase to afford the title compound as a
²⁵ white solid (0.045g, 50%).

WO 02/18361

PCT/US01/25443

130

- 1 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.92 (dd, 1H, *J* =
2 2.3, 8.5 Hz), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.17 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 6.87 (d, 1H, *J* =
3 8.5 Hz), 3.68 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.39 (s, 6H).
4 6-Bromo-8-carbaldehyde-3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-
5 2,1'-cyclopropane] (Intermediate 40)
6 Following general procedure M and using 6-bromo-3,4-dihydro-4,4-
7 dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane] (Intermediate 36, 2.3 g,
8 8.65 mmol), anhydrous dichloromethane (25 mL), 1M solution (8.65 mL,
9 8.65 mmol) of titanium tetrachloride in dichloromethane and α,α-dichloro
10 methyl ether (1.09 g, 9.52 mmol) followed by flash column chromatography
11 using 10% ethyl acetate in hexane as the eluent, the title compound was
12 obtained as a yellow solid (2.06 g, 81%).
13 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.20 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 7.58
14 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 1.92 (s, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.09-1.04 (m, 2H), 0.73-0.69
15 (m, 2H).
16 6-Bromo-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-8-vinylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-
17 cyclopropane] (Intermediate 41)
18 Following general procedure N and using A solution of methylenediphenyl
19 triphenyl phosphorane [generated from methyl triphenylphosphonium
20 bromide (7 g, 20 mmol) and 1.6M solution of *n*-butyl lithium in hexanes
21 (11.8 mL, 19 mmol)] , 6-bromo-8-carbonyl-3,4-dihydro-4,4-
22 dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane] (Intermediate 40,
23 2.06 g, 7 mmol) followed by flash column chromatography over silica gel
24 (230-400 mesh) using 1-2% ethyl acetate in hexane as the eluent, the title
25 compound was obtained as a clear oil (1.36 g, 66%).
26 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 7.28 (d, 1H, *J* =
27 2.6 Hz), 6.80 (dd, 1H, *J* = 11.1, 17.9 Hz), 5.63 (dd, 1H, *J* = 1.2, 17.9 Hz), 5.19

WO 02/18361

PCT/US01/25443

131

1 (dd, 1H, $J = 1.2, 11.1\text{Hz}$), 1.84 (s, 2H), 1.35 (s, 6H), 0.97 (t, 2H, $J = 6.3\text{Hz}$),
2 0.62 (d, 1H, $J = 5.3\text{Hz}$), 0.60 (d, 1H, $J = 6.2\text{Hz}$).

3 6-Bromo-8-cyclopropyl-3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-
4 2,1'-cyclopropane] (Intermediate 42)

5 Following general procedure O and using A 6-bromo-3,4-dihydro-
6 4,4-dimethyl-8-vinylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]
7 (Intermediate 41, 1.36g, 4.6mmol), a solution of diazomethane in diethyl
8 ether and palladium (II)acetate (~30mg) followed by flash column
9 chromatography over silica gel (230-400 mesh) using hexane as the eluent,
10 the title compound was obtained as a clear oil (1.38g, 100%).

11 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.19 (d, 1H, $J = 2.2\text{Hz}$), 6.71 (d, 1H, $J =$
12 2.2Hz), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.87 (s, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.00-0.95 (m, 2H),
13 0.90-0.82 (m, 2H), 0.65-0.54 (m, 4H).

14 8-Cyclopropyl-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-6-
15 (trimethylsilyl)ethynylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]
16 (Intermediate 43)

17 Following general procedure D and 6-bromo-8-cyclopropyl-3,4-
18 dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]
19 (Intermediate 42, 0.74g, 2.4mmol), (trimethylsilyl)acetylene (4mL,
20 28mmol), triethyl amine (8mL), anhydrous tetrahydrofuran, copper(I)iodide
21 (0.050g, 0.26mmol) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II)
22 (0.15g, 0.22mmol), followed by flash column chromatography over silica gel
23 (230-400 mesh) using 1-2% ethyl acetate in hexane as the eluent, the title
24 compound was obtained as an oil (0.62g, 80%).

25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.28 (d, 1H, $J = 1.9\text{Hz}$), 6.77 (d, 1H, $J =$
26 1.9Hz), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.05-0.98 (m, 2H),
27 0.95-0.83 (m, 2H), 0.69-0.59 (m, 4H), 0.27 (s, 9H).

1 8-Cyclopropyl-6-ethynyl-3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-
2 2,1'-cyclopropane] (**Intermediate 44**)

3 Following general procedure E, and 8-cyclopropyl-3,4-dihydro-4,4-
4 dimethyl-6-(trimethylsilyl)ethynylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-
5 cyclopropane] (**Intermediate 43**, 0.62g, 1.9mmol), methanol and potassium
6 carbonate (0.5g, 3.6mmol) followed by flash column chromatography over
7 silica gel (230-400 mesh) using 1-2% ethyl acetate in hexane as the eluent,
8 the title compound was obtained as an oil (0.5g, 100%).

9 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (d, 1H, *J* = 1.8Hz), 6.80 (d, 1H, *J* =
10 2.0Hz), 2.97 (s, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.20-0.90
11 (m, 2H), 0.90-0.84 (m, 2H), 0.75-0.58 (m, 4H).

12 Benzeneacetic acid, 4-[(8-cyclopropyl-3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-
13 benzopyran-2,1'-cyclopropane]-6-yl)ethynyl]-methyl ester (**Compound 47**,
14 **General Formula 1**)

15 Following general procedure F and using 8-cyclopropyl-6-ethynyl-
16 3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]
17 (**Intermediate 44**, 0.11g, 0.43mmol), methyl-4-iodo phenyl acetate
18 (**Reagent B**, 0.114g, 0.41mmol), triethyl amine (5mL), tetrahydrofuran
19 (3mL), copper(I)iodide (0.025g, 0.13mmol) and
20 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.075g, 0.11mmol), the title
21 compound was obtained as a clear oil (0.096g, 56%).

22 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (d, 2H, *J* = 8.0Hz), 7.31 (d, 1H, *J* =
23 1.9Hz), 7.24 (d, 2H, *J* = 8.2Hz), 6.81 (d, 1H, *J* = 1.9Hz), 3.69 (s, 3H), 3.62
24 (s, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.03-0.99 (m, 2H),
25 0.90-0.83 (m, 2H), 0.68-0.59 (m, 4H).

WO 02/18361

PCT/US01/25443

133

1 Benzeneacetic acid, 4-[(8-cyclopropyl-3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-
2 benzopyran-2,1'-cyclopropane]-6-yl)ethynyl]- (Compound 48, General
3 Formula 1)

4 Following general procedure L and using benzeneacetic acid, 4-[(8-
5 cyclopropyl-3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-
6 cyclopropane]-6-yl)ethynyl]-methyl ester (Compound 47, 0.96g, 0.24mmol),
7 5mL of methanol and 1M sodium hydroxide solution (2mL) followed by
8 flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 15%
9 methanol in dichloromethane as the eluent, the title compound was obtained
10 as a solid (0.084g, 91%).

11 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.27 (br s, 1H), 7.46 (d, 2H, J = 8.2Hz),
12 7.30 (d, 1H, J = 1.8Hz), 7.23 (d, 2H, J = 8.2Hz), 6.80 (d, 1H, J = 1.5Hz),
13 3.63 (s, 2H), 2.07-1.94 (m, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.03-0.98 (m,
14 2H), 0.89-0.82 (m, 2H), 0.73-0.59 (m, 4H).

15 4-[(8-Cyclopropyl-3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-
16 cyclopropane]-6-yl)ethynyl]-2-fluoro-benzeneacetic acid methyl ester
17 (Compound 49, General Formula 1)

18 Following general procedure F and using 8-cyclopropyl-6-ethynyl-
19 3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]
20 (Intermediate 44, 0.125g, 0.5mmol), methyl-2-fluoro-4-iodo phenyl acetate
21 (Reagent H, 0.14g, 0.5mmol), triethyl amine (3mL), tetrahydrofuran (3mL),
22 copper(I)iodide (0.020g, 0.1mmol) and
23 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.060g, 0.085mmol) followed
24 by preparative normal phase HPLC using 10% ethyl acetate in hexane as the
25 mobile phase, the title compound was obtained (0.096g, 46%).

26 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (d, 1H, J = 2.1Hz), 7.26-7.18 (m, 3H),
27 6.80 (d, 1H, J = 1.8Hz), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.90

WO 02/18361

PCT/US01/25443

134

1 (s, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.18-0.99 (m, 2H), 0.90-0.83 (m, 2H), 0.68-0.59 (m,
2 4H).
3 4-[(8-Cyclopropyl)-3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-
4 cyclopropane]-6-yl)ethynyl]-2-fluoro-benzeneacetic acid (Compound 50,
5 **General Formula 1**)
6 Following general procedure L and using 4-[(8-cyclopropyl)-3,4-
7 dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]-6-
8 yl)ethynyl]-2-fluoro-benzeneacetic acid methyl ester (Compound 49,
9 0.096g, 0.23mmol), 5mL of methanol and 1M sodium hydroxide solution
10 (2mL) followed by flash column chromatography over silica gel (230-400
11 mesh) using 15% methanol in dichloromethane as the eluent, the title
12 compound was obtained as a solid (0.093g, 100%).
13 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.50 (br s, 1H), 7.27 (d, 1H, *J* = 2.1Hz), 7.24-
14 7.15 (m, 3H), 6.77 (d, 1H, *J* = 1.5Hz), 3.67 (s, 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.87
15 (s, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.01-0.96 (m, 2H), 0.87-0.80 (m, 2H), 0.65-0.56 (m,
16 4H).
17 Benzoic acid, 4-[(8-cyclopropyl)-3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-
18 benzopyran-2,1'-cyclopropane]-6-yl)ethynyl]-ethyl ester (Compound 51,
19 **General Formula 1**)
20 Following general procedure F and using 8-cyclopropyl-6-ethynyl-
21 3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]
22 (Intermediate 44, 0.05g, 0.2mmol), ethyl-4-iodo-benzoate (Reagent A,
23 0.055g, 0.2mmol), triethyl amine (3mL), tetrahydrofuran(3mL),
24 copper(I)iodide(0.020g, 0.1mmol) and
25 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.060g, 0.085mmol), the title
26 compound was obtained (0.06g, 75%).

WO 02/18361

PCT/US01/25443

135

1 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.55 (d, 2H, *J* =
 2 8.2 Hz), 7.33 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 6.83 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 4.38 (q, 2H, *J* =
 3 7.1 Hz), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.40 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz),
 4 1.05-0.95 (m, 2H), 0.91-0.84 (m, 2H), 0.69-0.61 (m, 4H).

5 Benzoic acid, 4-[(8-cyclopropyl-3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-
 6 benzopyran-2,1'-cyclopropane]-6-yl)ethynyl]- (Compound 52, General
 7 Formula 1)

8 Following general procedure L and using benzoic acid, 4-[(8-
 9 cyclopropyl-3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-
 10 cyclopropane]-6-yl)ethynyl]-ethyl ester (Compound 51, 0.06g, 0.15mmol),
 11 5mL of methanol and 1M sodium hydroxide solution (2mL) followed by
 12 preparative reverse phase HPLC using 10% water in acetonitrile as the
 13 mobile phase, the title compound was obtained as a solid (0.040g, 72%).
 14 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.60 (d, 2H, *J* =
 15 8.8 Hz), 7.34 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 6.84 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 2.05-1.96 (m, 1H),
 16 1.92 (s, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.05-0.95 (m, 2H), 0.92-0.83 (m, 2H), 0.75-0.60
 17 (m, 4H).

18 4-[(8-Cyclopropyl-3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-
 19 cyclopropane]-6-yl)ethynyl]-2-fluoro-benzoic acid methyl ester (Compound
 20 53, General Formula 1)

21 Following general procedure F and using 8-cyclopropyl-6-ethynyl-
 22 3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]
 23 (Intermediate 44, 0.03g, 0.11mmol), methyl-2-fluoro-4-iodo-benzoate
 24 (Reagent G, 0.025g, 0.09mmol), triethyl amine (3mL),
 25 tetrahydrofuran (3mL), copper(I)iodide (0.020g, 0.11mmol) and
 26 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.06g, 0.085mmol) followed
 27 by preparative normal phase HPLC using 10% ethyl acetate in hexane as the

WO 02/18361

PCT/US01/25443

136

1 mobile phase, the title compound was obtained as a white solid (0.019g,
2 40%).
3 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (t, 1H, *J* = 7.8Hz), 7.34 (d, 1H, *J* =
4 1.9Hz), 7.32-7.25 (m, 2H), 6.83 (d, 1H, *J* = 1.9Hz), 3.95 (s, 3H), 2.06-1.96
5 (m, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.06-1.02 (m, 2H), 0.91-0.86 (m, 2H),
6 0.71-0.61 (m, 4H).

7 4-[(8-Cyclopropyl-3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-
8 cyclopropane]-6-yl)ethynyl]-2-fluoro-benzoic acid (Compound 54,

9 **General Formula 1)**

10 Following general procedure L and using 4-[(8-cyclopropyl-3,4-
11 dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]-6-
12 yl)ethynyl]-2-fluoro-benzoic acid methyl ester (Compound 53, 0.019g,
13 0.047mmol), 5mL of methanol and 1M sodium hydroxide solution (2mL)
14 followed by preparative reverse phase HPLC using 10% water in acetonitrile
15 as the mobile phase, the title compound was obtained as a solid (0.01g,
16 56%).

17 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (t, 1H, *J* = 8.0Hz), 7.36-7.28 (m, 3H),
18 6.83 (d, 1H, *J* = 1.9Hz), 2.18-1.95 (m, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.06-
19 1.01 (m, 2H), 0.96-0.83 (m, 2H), 0.76-0.60 (m, 4H).

20 8-Acetyl-6-bromo-2,2,4,4-tetramethyl chroman (Intermediate 45)

21 A stirred, cooled (ice bath) suspension of aluminum chloride (0.99g,
22 7.46mmol) in anhydrous dichloromethane (20 mL) was treated with acetyl
23 chloride (0.58g, 7.46mmol). After 5 minutes, a solution of 6-bromo-2,2,4,4-
24 tetramethyl chroman (1g, 3.73mmol) in dichloromethane was added. The
25 reaction was allowed to warm to ambient temperature and stirred for 2h.
26 The reaction mixture was then poured into ice containing 10% hydrochloric
27 acid and extracted with diethyl ether (x2). The combined organic phase was
28 washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, dried over

1 anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to a residue
2 which was subjected to flash column chromatography over silica gel (230-
3 400 mesh) using 5% ethyl acetate in hexane as the eluent to afford the title
4 compound as a pale yellow oil (0.95g, 83%). It was used as such for the next
5 step without any characterization.

6 6-Bromo-8-ethyl-2,2,4,4-tetramethyl chroman (Intermediate 46)

7 A stirred, cooled (ice bath) solution of 8-acetyl-6-bromo-2,2,4,4-
8 tetramethyl chroman (Intermediate 45, 0.95g, 3.1mmol) in trifluoroacetic
9 acid (10mL) was treated with triethylsilane (10mL) and the resulting reaction
10 mixture was allowed to warm to ambient temperature and stirred overnight.
11 The volatiles were distilled off in *vacuo* and the residue was diluted with
12 water and extracted with hexane (x2). The combined organic phase was
13 dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to an
14 oil which was subjected to flash column chromatography over silica gel
15 (230-400 mesh) using hexane as the eluent to afford the title compound as a
16 clear oil, contaminated with a small amount of triethylsilane (0.51g, 56%).
17 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (d, 1H, J = 2.3Hz), 7.08 (d, 1H, J =
18 2.3Hz), 2.58 (q, 2H, J = 7.6Hz), 1.81 (s, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.33 (s, 6H), 1.17
19 (t, 3H, J = 7.6Hz).

20 8-Ethyl-6-trimethylsilyl-ethynyl-2,2,4,4-tetramethyl chroman

21 (Intermediate 47)

22 Following general procedure D and using 6-bromo-8-ethyl-2,2,4,4-
23 tetramethyl chroman (Intermediate 46, 0.5g, 1.61mmol),
24 (trimethylsilyl)acetylene (1.57g, 16.1mmol), triethyl amine (8mL), anhydrous
25 tetrahydrofuran (10mL), copper(I)iodide (0.025g, 0.13mmol) and
26 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.075g, 0.11mmol), followed
27 by flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 5%

WO 02/18361

PCT/US01/25443

138

ethyl acetate in hexane as the eluent, the title compound was obtained as an oil (0.137g, 27%).
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.27 (d, 1H, *J* = 2.1Hz), 7.10 (d, 1H, *J* = 2.1Hz), 2.55 (q, 2H, *J* = 7.6Hz), 1.81 (s, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.15 (t, 3H, *J* = 7.6Hz), 0.24 (s, 9H).

8-Ethyl-6-ethynyl-2,2,4,4-tetramethyl chroman (Intermediate 48)

Following general procedure E and using 8-ethyl-6-trimethylsilyl-ethynyl-2,2,4,4-tetramethyl chroman (Intermediate 47, 0.137g, 0.44mmol), methanol and potassium carbonate (0.1g, 0.72mmol) followed by flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 5% ethyl acetate in hexane as the eluent, the title compound was obtained as an oil (0.066g, 62%).
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (d, 1H, *J* = 2.2Hz), 7.15 (d, 1H, *J* = 1.6Hz), 2.99 (s, 1H), 2.59 (q, 2H, *J* = 7.6Hz), 1.84 (s, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.35 (s, 6H), 1.19 (t, 3H, *J* = 7.6Hz).

[4-(8-Ethyl-2,2,4,4-tetramethyl-chroman-6-yl-ethynyl) phenyl] acetic acid methyl ester (Compound 55, General Formula 8)

Following general procedure F and using 8-ethyl-6-ethynyl-2,2,4,4-tetramethylchroman (Intermediate 48, 0.033g, 0.136mmol), methyl-4-iodophenyl acetate (Reagent B, 0.034g, 0.12mmol), triethyl amine (2mL), tetrahydrofuran (2mL), copper(I)iodide (0.025g, 0.13mmol) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.075g, 0.11mmol) the title compound was obtained (0.035g, 73%).
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (d, 2H, *J* = 7.9Hz), 7.35 (d, 1H, *J* = 1.8Hz), 7.26 (d, 2H, *J* = 7.9Hz), 7.18 (d, 1H, *J* = 1.9Hz), 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.61 (q, 2H, *J* = 7.5Hz), 1.85 (s, 2H), 1.38 (s, 12H), 1.21 (t, 3H, *J* = 7.5Hz).

1 [4-(8-Ethyl-2,2,4,4-tetramethyl-chroman-6-yl-ethynyl) phenyl] acetic acid

2 **(Compound 56, General Formula 8)**

3 Following general procedure L and using [4-(8-ethyl-2,2,4,4-
4 tetramethyl-chroman-6-ylethynyl) phenyl] acetic acid methyl ester
5 **(Compound 55, 0.035g, 0.1mmol)**, 5mL of methanol and 1M sodium
6 hydroxide solution (1mL) followed by preparative reverse phase HPLC
7 using 10% water in acetonitrile as the mobile phase, the title compound was
8 obtained as a solid (0.11g, 25%).

9 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (d, 2H, J = 8.0Hz), 7.33 (d, 1H, J =
10 1.9Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.0Hz), 7.15 (d, 1H, J = 1.9Hz), 3.65 (s, 2H), 2.59
11 (q, 2H, J = 7.5Hz), 1.83 (s, 2H), 1.35 (s, 12H), 1.18 (t, 3H, J = 7.4Hz).

12 Spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]-6-carboxylic acid, 8-

13 cyclopropyl-3,4-dihydro-4,4-dimethyl- (Intermediate 49)

14 Following general procedure R and using 6-bromo-8-cyclopropyl-3,4-
15 dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]
16 **(Intermediate 42, 0.45g, 1.48mmol)**, anhydrous tetrahydrofuran (5mL),
17 1.7M solution of *tert*-butyl lithium solution in pentane (1.74mL, 2.96mmol)
18 and carbon dioxide generated from dry ice, followed by flash column
19 chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 50% ethyl acetate in
20 hexane as the eluent, the title compound was obtained as a white solid
21 (0.34g, 85%).

22 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12.43 (br s, 1H), 7.94 (d, 1H, J = 2.1Hz),
23 7.42 (d, 1H, J = 1.8Hz), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.12-
24 0.97 (m, 2H), 0.95-0.81 (m, 2H), 0.77-0.60 (m, 4H).

25 Spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]-6-carboxylic acid, 8-

26 cyclopropyl-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-, 4-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)phenyl

27 ester (Compound 57, General Formula 1)

1 A solution of spiro[2*H*-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]-6-
2 carboxylic acid, 8-cyclopropyl-3,4-dihydro-4,4-dimethyl- (**Intermediate 49**,
3 0.06g, 0.22mmol) in anhydrous dichloromethane (5mL) was treated with
4 *tert*-butyl-4-hydroxy phenyl acetate (**Reagent E**, 0.05g, 0.22mmol) followed
5 by 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.11g,
6 0.22mmol) and 4-dimethylaminopyridine (0.028g, 0.22mmol). The resulting
7 solution was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture
8 was subjected to flash column chromatography over silica gel (230-400
9 mesh) using 7% ethyl acetate in hexane as the eluent to afford the title
10 compound as a clear oil that solidified on standing (0.048g, 48%).
11 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.91 (d, 1H, *J* = 2.1Hz), 7.41 (d, 1H, *J* =
12 1.8Hz), 7.24 (d, 2H, *J* = 8.8Hz), 7.05 (d, 2H, *J* = 8.5Hz), 3.46 (s, 2H), 1.97-
13 1.90 (m, 1H), 1.87 (s, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.36 (s, 6H), 1.04-0.90 (m, 2H),
14 0.87-0.75 (m, 2H), 0.65-0.56 (m, 4H).

15 Spiro[2*H*-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]-6-carboxylic acid, 8-
16 cyclopropyl-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-, 4-(carboxymethyl)phenyl ester
17 (**Compound 58**, **General Formula 1**)

18 A solution of spiro[2*H*-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]-6-
19 carboxylic acid, 8-cyclopropyl-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-, 4-(*tert*-
20 butoxycarbonylmethyl)phenyl ester (**Compound 57**, 0.048g, 0.105mmol)
21 was treated with 2mL of trifluoroacetic acid and stirred at ambient
22 temperature for 2h. The trifluoroacetic acid was distilled off under reduced
23 pressure and the residue was subjected to preparative reverse phase HPLC
24 using 10% water in acetonitrile as the mobile phase to afford the title
25 compound as a white solid (0.029g, 55%).
26 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (d, 1H, *J* = 2.2Hz), 7.48 (d, 1H, *J* =
27 1.9Hz), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.5Hz), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.5Hz), 3.67 (s, 2H), 2.07-

1 1.97 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.09-1.04 (m, 2H), 0.93-0.85 (m,
2 2H), 0.79-0.64 (m, 4H).
3 Spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]-6-carboxylic acid, 8-
4 cyclopropyl-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-, 3-(tert-butoxycarbonylmethyl)phenyl
5 ester (Compound 59, General Formula 1)
6 A solution of spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]-6-
7 carboxylic acid, 8-cyclopropyl-3,4-dihydro-4,4-dimethyl- (Intermediate 49,
8 0.05g, 0.18mmol) in anhydrous dichloromethane (5mL) was treated with
9 tert-butyl-3-hydroxy phenyl acetate (Reagent F, 0.04g, 0.18mmol) followed
10 by 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.029g,
11 0.1mmol) and 4-dimethylaminopyridine (0.022g, 0.18mmol). The resulting
12 solution was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture
13 was subjected to flash column chromatography over silica gel (230-400
14 mesh) using 7% ethyl acetate in hexane as the eluent to afford the title
15 compound as a clear oil that solidified on standing (0.020g, 23%).
16 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (d, 1H, J = 1.9Hz), 7.48 (d, 1H, J =
17 2.2Hz), 7.38 (t, 1H, J = 7.7Hz), 7.19-7.11 (m, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.05-1.94
18 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.09-1.04 (m, 2H), 0.96-0.82 (m, 2H),
19 0.73-0.64 (m, 4H).
20 Spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]-6-carboxylic acid, 8-
21 cyclopropyl-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-, 3-(carboxymethyl)phenyl ester
22 (Compound 60, General Formula 1)
23 A solution of spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]-6-
24 carboxylic acid, 8-cyclopropyl-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-, 3-(tert-
25 butoxycarbonylmethyl)phenyl ester (Compound 59, 0.020g, 0.04mmol) was
26 treated with 2mL of trifluoroacetic acid and stirred at ambient temperature
27 for 2h. The trifluoroacetic acid was distilled off under reduced pressure and
28 the residue was subjected to preparative reverse phase HPLC using 10%

1 water in acetonitrile as the mobile phase to afford the title compound as a
2 white solid (0.0125g, 62%).
3 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (d, 1H, *J* = 2.1Hz), 7.49 (d, 1H, *J* =
4 2.1Hz), 7.36 (t, 1H, *J* = 7.8Hz), 7.18-7.08 (m, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.06-1.95
5 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.09-1.05 (m, 2H), 0.96-0.84 (m, 2H),
6 0.74-0.65 (m, 4H).
7 6-Bromo-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-1-carbaldehyde
8 **(Intermediate 50)**
9 A solution of 6-bromo-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,
10 available in accordance with United States Patent No. 5,089,509, the
11 specification of which is incorporated herein by reference (1.8g, 7.5mmol) in
12 10mL of formic acid was refluxed for 3h. The reaction mixture was then
13 cooled to ambient temperature and poured into ice-cold saturated aqueous
14 sodium bicarbonate solution and extracted with diethyl ether (x2). The
15 combined organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered
16 and evaporated *in vacuo* to a residue which was subjected to flash column
17 chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 15-25% ethyl acetate
18 in hexane as the eluent to afford the title compound as a pale yellow solid
19 (1.8g, 90%).
20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.71 (s, 1H), 7.45 (d, 1H, *J* = 2.2Hz), 7.28
21 (dd, 1H, *J* = 2.2, 8.5Hz), 6.98 (d, 1H, *J* = 8.5Hz), 3.78 (t, 2H, *J* = 6.3Hz),
22 1.74 (t, 2H, *J* = 6.3Hz), 1.28 (s, 6H).
23 6-Bromo-1-cyclopropyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline
24 **(Intermediate 51)**
25 A stirred, cooled (0°C) solution of 6-bromo-4,4-dimethyl-1,2,3,4-
26 tetrahydroquinoline-1-carbaldehyde (**Intermediate 50**, 21.8, 6.7mmol) in
27 anhydrous tetrahydrofuran (20mL) under argon was treated with titanium
28 tetra-*iso*-propoxide (2.15mL, 7.39mmol) followed by 3M solution of ethyl

WO 02/18361

PCT/US01/25443

143

1 magnesium bromide in diethyl ether (5.6mL, 16.8mmol) and the reaction
2 mixture was then heated at 50°C overnight. It was then cooled in an ice-
3 bath, quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution and
4 extracted with diethyl ether (x2). The combined organic phase was dried
5 over anhydrous sodium sulfate, filtered over celite and evaporated in *vacuo*
6 to residue which was subjected to flash column chromatography over silica
7 gel (230-400 mesh) using 5% ethyl acetate in hexane as the eluent to afford
8 the title compound as an oil (1.2g, 64%).

9 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.24 (d, 1H, *J* = 2.5Hz), 7.12 (dd, 1H, *J* =
10 2.2, 8.8Hz), 7.01 (d, 1H, *J* = 8.8Hz), 3.20 (t, 2H, *J* = 6.0Hz), 2.27-2.20 (m,
11 1H), 1.68 (t, 2H, *J* = 5.9Hz), 1.24 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.83-0.77 (m, 2H),
12 0.60-0.55 (m, 2H).

13 1-Cyclopropyl-6-trimethylsilyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-
14 quinoline (Intermediate 52)

15 Following general procedure D and using 6-bromo-1-cyclopropyl-4,4-
16 dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro quinoline (**Intermediate 51**, 0.8g, 2.86mmol),
17 (trimethylsilyl)acetylene (5mL, 35mmol), triethyl amine (10mL), anhydrous
18 tetrahydrofuran, copper(I)iodide (0.080g, 0.42mmol) and
19 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.240g, 0.34mmol), the title
20 compound was obtained as an oil (0.67g, 79%).

21 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (d, 1H, *J* = 1.8Hz), 7.22 (dd, 1H, *J* =
22 2.1, 8.5Hz), 7.06 (d, 1H, *J* = 8.5Hz), 3.27 (t, 2H, *J* = 5.9Hz), 2.37-2.31 (m,
23 1H), 1.70 (t, 2H, *J* = 6.0Hz), 1.28 (s, 6H), 0.89-0.82 (m, 2H), 0.66-0.60 (m,
24 2H), 0.28 (s, 9H).

25 1-Cyclopropyl-6-ethynyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline:
26 (Intermediate 53)

27 Following general procedure E and using 1-cyclopropyl-6-
28 trimethylsilyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

1 (Intermediate 52, 0.40g, 1.34mmol), methanol and potassium carbonate
2 (0.2g, 1.47mmol) followed by flash column chromatography over silica gel
3 (230-400 mesh) using 2% ethyl acetate in hexane as the eluent, the title
4 compound was obtained as an oil (0.17g, 56%).
5 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (d, 1H, *J* = 2.1Hz), 7.27 (dd, 1H, *J* =
6 2.1, 8.5Hz), 7.11 (d, 1H, *J* = 8.5Hz), 3.30 (t, 2H, *J* = 6.0Hz), 3.02 (s, 1H),
7 2.40-2.34 (m, 1H), 1.74 (t, 2H, *J* = 6.0Hz), 1.30 (s, 6H), 0.93-0.85 (m, 2H),
8 0.70-0.63 (m, 2H).
9 4-(1-cyclopropyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl-ethynyl)-
10 benzoic acid ethyl ester (Compound 61, General Formula 7)
11 Following general procedure F and using 1-cyclopropyl-6-ethynyl-
12 4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro quinoline (Intermediate 53, 0.11g,
13 0.43mmol), ethyl 4-iodo-benzoate (Reagent A, 0.11g, 0.9mmol), triethyl
14 amine (3mL), tetrahydrofuran (3mL), copper(I)iodide (0.02g, 0.1mmol) and
15 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.060g, 0.085mmol) followed
16 by flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 5-
17 10% ethyl acetate in hexane as the eluent, the title compound was obtained
18 (0.05g, 31%).
19 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (d, 2H, *J* = 8.2Hz), 7.54 (d, 2H, *J* =
20 8.2Hz), 7.37 (d, 1H, *J* = 2.1Hz), 7.26 (dd, 1H, *J* = 2.1, 8.5Hz), 7.10 (d, 1H, *J* =
21 8.8Hz), 4.37 (q, 2H, *J* = 7.1Hz), 3.28 (t, 2H, *J* = 6.0Hz), 2.40-2.33 (m,
22 1H), 1.71 (t, 2H, *J* = 5.8Hz), 1.40 (t, 3H, *J* = 7.0Hz), 1.27 (s, 6H), 0.94-0.82
23 (m, 2H), 0.65-0.60 (m, 2H).
24 4-(1-cyclopropyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl-ethynyl)-
25 benzoic acid (Compound 62, General Formula 7)
26 Following general procedure L and using 4-(1-cyclopropyl-4,4-
27 dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ylethynyl)-benzoic acid ethyl ester

WO 02/18361

PCT/US01/25443

145

- 1 (Compound 61, 0.05g, 0.13mmol), 5mL of ethanol and 5M sodium
2 hydroxide solution (2mL) followed by recrystallization from hot ethyl
3 acetate, the title compound was obtained as a solid (0.030g, 64%).
4 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.92 (d, 2H, J = 8.2Hz), 7.57 (d, 2H, J =
5 8.2Hz), 7.33 (d, 1H, J = 1.9Hz), 7.23 (dd, 1H, J = 1.9, 8.5Hz), 7.06 (d, 1H, J
6 = 8.8Hz), 3.25 (t, 2H, J = 5.8Hz), 2.41-2.34 (m, 1H), 1.64 (t, 2H, J = 5.6Hz),
7 1.21 (s, 6H), 0.87-0.81 (m, 2H), 0.59-0.54 (m, 2H).
8 [4-(1-Cyclopropyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-
9 ethynyl]phenyl] acetic acid methyl ester (Compound 63, General Formula
10 7)
11 Following general procedure F and using 1-cyclopropyl-6-ethynyl-
12 4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro quinoline (Intermediate 53, 0.05g,
13 0.22mmol), methyl-4-iodo-phenyl acetate (Reagent B, 0.055g, 0.2mmol),
14 triethyl amine (5mL), tetrahydrofuran, copper(I)iodide(0.025g, 0.13mmol)
15 and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.75g, 0.11mmol)
16 followed preparative normal phase HPLC using 10 % ethyl acetate in hexane
17 as the mobile phase, the title compound was obtained (0.089g, 100%).
18 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (d, 2H, J = 8.8Hz), 7.45 (d, 1H, J =
19 1.8Hz), 7.35-7.22 (m, 2H), 7.10 (d, 2H, J = 8.8Hz), 3.70 (s, 3H), 3.63 (s,
20 2H), 3.27 (t, 2H, J = 6.0Hz), 2.37-2.31 (m, 1H), 1.71 (t, 2H, J = 6.0Hz), 1.27
21 (s, 6H), 0.89-0.81 (m, 2H), 0.65-0.60 (m, 2H).
22 [4-(1-Cyclopropyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-ethynyl]-2-
23 fluoro-phenyl] acetic acid ethyl ester (Compound 64, General Formula 7)
24 Following general procedure F and using 1-cyclopropyl-6-ethynyl-
25 4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro quinoline (Intermediate 53, 0.11g,
26 0.49mmol), ethyl-2-fluoro-4-iodo-phenyl acetate (Reagent C, 0.11g,
27 0.9mmol), triethyl amine (3mL), tetrahydrofuran(3mL),

WO 02/18361

PCT/US01/25443

146

1 copper(I)iodide(0.06g, 0.32mmol) and
2 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.25g, 0.36mmol) followed by
3 flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 10 %
4 ethyl acetate in hexane as the eluent, the title compound was obtained (0.1g,
5 51%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (d, 1H, *J* = 2.1Hz), 7.25-7.17 (m,
6 3H), 7.09 (d, 2H, *J* = 8.8Hz), 4.17 (q, 2H, *J* = 7.1Hz), 3.65 (s, 2H), 3.37 (t,
7 2H, *J* = 6.0Hz), 2.38-2.31 (m, 1H), 1.69 (t, 2H, *J* = 6.0Hz), 1.27 (s, 6H), 1.25
8 (t, 3H, *J* = 7.1Hz), 0.88-0.81 (m, 2H), 0.65-0.59 (m, 2H).
9 N-(4-Bromophenyl)-N-methyl-3-methyl-2-butenamide (Intermediate 54)
10 3,3-Dimethylacryloyl chloride (3mL, 27mmol) was added to a
11 solution of 4-bromo-N-methyl-aniline (4.55g, 25mmol) in 150mL of
12 dichloromethane followed after 5 minutes by triethyl amine (5mL, 33mmol).
13 After 2.5h at ambient temperature, the reaction mixture was washed with
14 water and the organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate and
15 evaporated in vacuo to afford the title product as a brown oil in quantitative
16 yield.
17 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.71 (s, 3H), 2.11(s, 3H), 3.28(s, 3H), 5.47(s,
18 1H), 7.05(d, *J* = 8.5Hz, 2H), 7.50(d, *J* = 8.2Hz, 2H).
19 6-Bromo-1,4,4-trimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Intermediate
20 55)
21 N-(4-bromophenyl)-N-methyl-3-methyl-2-butenamide
22 (Intermediate 54, 6.42g, 24mmol) was heated to 130°C and aluminum
23 chloride (5g, 37.4mmol) was added in portions over 0.5h. The reaction
24 mixture was stirred for 1 hour at the same temperature and then cooled to
25 room temperature. Ice was added cautiously to the solid, followed by
26 ~200mL of iced water. The reaction mixture was then extracted with ether
27 (x2) and dichloromethane (x1) and the combined organic phase was dried
28 over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo to yield a brown

1 solid. The solid was treated with hexane-dichloromethane and filtered to
2 afford 1.7g of product. The mother liquor was evaporated and purified by
3 flash column chromatography on silica gel (230-400 mesh) to afford 2.9g of
4 the title compound as a solid (total 72%).

5 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.29(s, 6H), 2.49(s, 2H), 3.36(s, 3H), 6.87(d,
6 J = 8.2Hz, 1H), 7.36(dd, J = 2.0, 8.5Hz, 1H), 7.39(d, J = 2.0Hz, 1H).

7 6-Bromo-1,4,4-trimethylspiro[2H-1'-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,1'-
8 cyclopropane] (Intermediate 56)

9 A stirred, cooled (-78°C) 3M solution of ethyl magnesium bromide in
10 ether (8.1mL, 24.25mmol) under argon was treated with anhydrous
11 tetrahydrofuran (20mL) followed by a solution of titanium tetra-*iso*-
12 propoxide (3.15mL, 10.2mmol) in tetrahydrofuran (10mL). A solution of 6-
13 bromo-1,4,4-trimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Intermediate 55,
14 2.6g, 9.7mmol) was cannulated into the reaction mixture and the solution
15 was allowed to warm to room temperature overnight. It was then cooled in
16 an ice-bath, quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution,
17 filtered over celite and the aqueous phase was extracted with diethyl ether
18 (x2). The combined organic phase was dried over anhydrous magnesium
19 sulfate, filtered and evaporated in *vacuo* to afford an orange oil. Flash
20 column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 2-4% ethyl
21 acetate in hexane as the eluent afforded the title compound as an oil which
22 was ~70% pure (1.7g, 63%) and 0.5g of recovered starting material.

23 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.58(t, J = 6.0Hz, 2H), 0.91(t, J = 6.0Hz,
24 2H), 1.35 (s, 6H), 1.70(s, 2H), 2.68 (s, 3H), 6.59 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.16(dd,
25 J = 2.3, 8.8Hz, 1H), 7.33(d, J = 2.3Hz, 1H).

26 1,4,4-Trimethyl-6-(trimethylsilyl)ethynylspiro[2H-1'-1,2,3,4-
27 tetrahydroquinoline-2,1'-cyclopropane] (Intermediate 57)

1 Following general procedure D and using 6-bromo-1,4,4-
2 trimethylspiro[2H-1-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,1'-cyclopropane]
3 (**Intermediate 56**, 0.56g, 2mmol), (trimethylsilyl)acetylene (1.13mL,
4 8mmol), triethyl amine (4mL), anhydrous tetrahydrofuran (5mL),
5 copper(I)iodide (0.08g, 0.4mmol) and
6 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.28g, 0.4mmol), followed by
7 flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using hexane-
8 2% ethyl acetate in hexane as the eluent, the title compound was obtained as
9 an oil (0.42g, 70%).
10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.023(s, 9H), 0.33(t, *J* = 6.1Hz, 2H), 0.71(t, *J*
11 = 6.1Hz, 2H), 1.10(s, 6H), 1.45(s, 2H), 2.41 (s, 3H), 6.31(d, *J* = 8.5Hz, 1H),
12 6.96 (dd, *J* = 2.1, 8.5Hz, 1H), 7.10(d, *J* = 2.1Hz, 1H).
13 Benzoic acid, 4-[(1,4,4-trimethylspiro[2H-1-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-
14 2,1'-cyclopropane]-6-yl)ethynyl]-ethyl ester (**Compound 65, General**
15 **Formula 1**)
16 Following general procedure E and using a solution of 1,4,4-
17 trimethyl-6-(trimethylsilyl)ethynylspiro[2H-1-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-
18 2,1'-cyclopropane] (**Intermediate 57**, 0.416g, 1.4mmol), methanol (10mL),
19 ethyl acetate (2mL) and potassium carbonate (1.08g, mmol) a silyl
20 deprotected acetylenic intermediate was obtained which was used directly
21 for the next step (0.25g, 79%). Following general procedure F and using part
22 of the acetylenic intermediate obtained as above (0.11g, 0.5mmol), ethyl-4-
23 iodo benzoate (**Reagent A**, 0.112g, 0.4mmol), triethyl amine (1mL),
24 tetrahydrofuran (2.5mL), copper(I)iodide (0.050g, 0.26mmol) and
25 tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.096g, 0.17mmol) followed by
26 flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 8% ethyl
27 acetate in hexane as the eluent and preparative HPLC on Partisil 10 silica

1 column using 10% ethyl acetate in hexane as the mobile phase, the title
2 compound was obtained as a yellow oil (0.048g, 26%).
3 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.60 (t, *J* = 6.1Hz, 2H), 0.99 (t, *J* = 6.1Hz,
4 2H), 1.37 (s, 6H), 1.42 (t, *J* = 7.0Hz, 3H), 1.73 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 4.40 (q, *J*
5 = 7.0Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 2.1, 8.5Hz, 1H), 7.42 (d,
6 *J* = 2.1Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.2Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.2Hz, 2H).

7 Benzoic acid, 4-[(1,4,4-trimethylspiro[2H-1-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-
8 2,1'-cyclopropane]-6-yl)ethynyl]- (Compound 66, General Formula 1)

9 Following general procedure 1 and using benzoic acid, 4-[(1,4,4-
10 trimethylspiro[2H-1-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,1'-cyclopropane]-6-
11 yl)ethynyl]-ethyl ester (Compound 65, 0.03g, 0.08mmol), ethanol (2mL),
12 tetrahydrofuran (2mL) and 1M aqueous sodium hydroxide solution (1mL),
13 the title compound was obtained as a yellow solid (0.020g, 67%).
14 ¹H-NMR (300 MHz, CD₃COCD₃): δ 0.60 (t, *J* = 5.8Hz, 2H), 1.03 (t, *J* =
15 5.8Hz, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.74 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 6.60 (d, *J* = 8.5Hz, 1H),
16 7.23 (dd, *J* = 2.0, 8.4Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.0Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.2Hz,
17 2H), 8.01 (d, *J* = 8.2Hz, 2H).

18 Esterification Methods:

19 Method A:

20 The carboxylic acid was combined with a solution of the desired
21 alcohol and concentrated sulfuric acid (20 to 1 v/v) and the resulting
22 mixture or solution (0.75 to 1.0 M) heated to reflux overnight. The solution
23 was cooled to room temperature, diluted with Et₂O, and washed with H₂O,
24 saturated aqueous NaHCO₃, and saturated aqueous NaCl before being dried
25 over MgSO₄. Concentration of the dry solution under reduced pressure
26 afforded the desired carboxylic ester of sufficient purity to be used directly
27 in the next reaction.
28

1 **Method B:**

2 To a solution (0.67 to 1.0M) of the carboxylic acid in acetone was
3 added 1.1 equivalents of the desired alkyl halide and 1.0 equivalents of solid
4 potassium carbonate. The resulting mixture was heated to reflux for 2h and
5 then allowed to stir at room temperature overnight. The mixture was filtered
6 and the filtrate concentrated under reduced pressure. The product was
7 isolated from the residue by column chromatography using silica gel as the
8 solid phase.

9 **Method C:**

10 A solution (1M) of the carboxylic acid in thionyl chloride was heated
11 at reflux until analysis of a reaction aliquot by IR spectroscopy showed the
12 absence of the aryl carboxylic acid carbonyl band (1705 ~ 1680 cm^{-1}). The
13 solution was cooled to room temperature and concentrated under reduced
14 pressure to give the crude acyl chloride.

15 The acyl chloride was dissolved in CH_2Cl_2 and the resulting solution
16 (0.5 to 0.75M) treated with 1.1 equivalents the desired alcohol and 2.0
17 equivalents of pyridine. After stirring overnight at room temperature the
18 solution was diluted with Et_2O and washed with H_2O , 10% aqueous HCl ,
19 saturated aqueous NaHCO_3 , and saturated aqueous NaCl before being dried
20 over Na_2SO_4 . Concentration of the dry solution under reduced pressure
21 followed by column chromatography afforded the desired ester.

22 **GENERAL PROCEDURE 1 (preparation of Enol ethers):**

23 A solution (0.35 M) of the aryl ester in anhydrous THF was cooled to
24 0 °C and treated with 1.0 equivalents of Tebbe's Reagent ($[\mu\text{-chloro-}\mu\text{-}$
25 $\text{methylenebis(cyclopentadienyl)titanium}]\text{-dimethylaluminum}]$ 0.5 M in
26 toluene). After 30 minutes the solution was warmed to room temperature
27 and stirred for 30 minutes before being carefully added to a 0.1 N NaOH
28 solution at 0 °C. This mixture was treated with hexanes and the solids

1 removed by filtration through a pad of Celite. The solids were washed with
2 hexanes and the filtrate passed through a second pad of Celite to remove any
3 newly formed solids. The organic layer was dried (Na_2SO_4) and
4 concentrated under reduced pressure. The desired enol ether was isolated
5 from the residue by column chromatography using 1-2% of Et_3N added to
6 the eluant. (note: prolonged exposure of the product to the column can
7 result in hydrolysis and formation of the corresponding methyl ketone.)

8 GENERAL PROCEDURE 2 (cyclopropanation of the enol ethers):

9 To a solution (0.3 M) of the enol ether in anhydrous Et_2O was added
10 2.0 equivalent of Et_2Zn (as a solution in hexanes) and 2.0 equivalents of
11 CH_2I_2 . The resulting solution was heated to reflux until analysis of a
12 reaction aliquot (by T.L.C or ^1H NMR) indicated that all of the starting enol
13 ether had been consumed. (note: Additional equal amounts of Et_2Zn and
14 CH_2I_2 can be added to drive the reaction to completion.) Upon cooling to
15 room temperature the reaction was carefully quenched by the addition of
16 saturated aqueous NH_4Cl . The resulting mixture is extracted with Et_2O and
17 the combined organic layers washed with H_2O and saturated aqueous NaCl
18 before being dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure.
19 The product is isolated from the residue by column chromatography.

20 1-Bromo-4-(1-methoxyvinyl)-benzene: (Intermediate 58)

21 Using General Procedure 1; methyl 4-bromo-benzoate (600.0 mg,
22 2.78 mmols), and 5.6 mL of Tebbe's Reagent (794.0 mg, 2.78 mmols)
23 afforded 420.0 mg (70%) of the title compound as a colorless oil after
24 column chromatography (100% hexanes).

25 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.48 - 7.45 (4H, m), 4.64 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 4.23 (1H,
26 d, $J = 2.9$ Hz), 3.73 (3H, s).

27 1-Bromo-4-(1-methoxycyclopropyl)-benzene (Intermediate 59)

28 Using General Procedure 2; 1-bromo-4-(1-methoxyvinyl)-benzene

WO 02/18361

PCT/US01/25443

152

1 (Intermediate 58, 410.0 mg, 1.92 mmols), Et_2Zn (711.3 mg, 5.76 mmols),
2 and CH_2I_2 (1.54 g, 5.76 mmols) in 4.0 mL Et_2O afforded 300.0 mg (69%) of
3 the title compound as a colorless oil after chromatography (0-3% EtOAc -
4 hexanes).

5 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.46 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.21
6 (3H, s), 1.19 (2H, m), 0.94 (2H, m).

7 4-(1-Methoxycyclopropyl)-phenylethynyl-trimethylsilane (Intermediate
8 60)

9 Using General Procedure D; 1-bromo-4-(1-methoxycyclopropyl)-
10 benzene (Intermediate 59, 300.0 mg, 1.32 mmol) in triethylamine (4 mL)
11 and anhydrous tetrahydrofuran (4 mL) was treated with copper(I)iodide
12 (93.0 mg, 0.13 mmol) and then sparged with argon for 5 minutes.
13 Trimethylsilyl acetylene (1.39 g, 14.2 mmols) was then added followed by
14 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (93.0 mg, 0.13 mmol). The
15 resulting reaction mixture was heated to 70 °C for 60h. The title compound
16 (286.0 mg, 90%) was isolated by chromatography (0 - 3% EtOAc -
17 hexanes).

18 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.35 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.14
19 (3H, s), 1.14 (2H, m), 0.88 (2H, m), 0.17 (9H, s).

20 1-Ethynyl-4-(1-methoxycyclopropyl)-benzene (Intermediate 61)

21 Using General Procedure E; [4-(1-methoxycyclopropyl)-
22 phenylethynyl]-trimethylsilane (Intermediate 60, 285.0 mg, 1.18 mmols) in
23 methanol (10 mL) was treated with potassium carbonate (100.0 mg, 0.72
24 mmol) and stirred overnight at ambient temperature. The crude alkyne (220
25 mg, 100%) was used directly in the next reaction.

26 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.46 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.23
27 (3H, s), 3.06 (1H, s), 1.22 (2H, m), 0.98 (2H, m).

1 Ethyl 4-[4-(1-methoxycyclopropyl)-phenylethynyl]-benzoate (Compound
2 **67, General Formula 2**)

3 Using General Procedure F; 1-ethynyl-4-(1-methoxycyclopropyl)-
4 benzene (**Intermediate 61**, 100.0 mg, 0.47 mmol) and ethyl-4-iodo
5 benzoate (**Reagent A**, 141.0 mg, 0.51 mmol) in triethyl amine (6 mL) was
6 treated with copper(I)iodide (30.0 mg, 0.16 mmol) and sparged with argon
7 for 5 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (109 mg, 0.16
8 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room
9 temperature. Column chromatography (2-5% EtOAc - hexanes) afforded
10 135.0 mg (90%) of the title compound as an orange solid.

11 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.02 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.52
12 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.25
13 (3H, s), 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.23 (2H, m), 1.00 (2H, m).

14 Methyl {4-[4-(1-methoxycyclopropyl)-phenylethynyl]-phenyl}-acetate
15 (**Compound 68, General Formula 2**)

16 Using General Procedure F; 1-ethynyl-4-(1-methoxycyclopropyl)-
17 benzene (**Intermediate 61**, 120.0 mg, 0.56 mmol) and methyl-4-
18 iodophenyl)-acetate (**Reagent B**, 154.0 mg, 0.56 mmol) in triethyl amine (6
19 mL) was treated with copper(I)iodide (35.0 mg, 0.19 mmol) and sparged
20 with argon for 5 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II)
21 (130 mg, 0.19 mmol) was added and the reaction mixture was stirred
22 overnight at room temperature. Column chromatography (2-8% EtOAc -
23 hexanes) afforded 140.0 mg (78%) of the title compound as an orange solid.
24 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.50 (4H, d, J = 8.1 Hz), 7.28 (4H, d, J = 8.1 Hz), 3.76
25 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.25 (3H, s), 1.22 (2H, m), 0.99 (2H, m).

26 4-[4-(1-Methoxycyclopropyl)-phenylethynyl]-benzoic acid (**Compound 69**,
27 **General Formula 2**)

1 Using General Procedure I; a solution of ethyl 4-[4-(1-
2 methoxycyclopropyl)-phenylethynyl]-benzoate (**Compound 67**, 110.0 mg,
3 0.34 mmol) in ethanol (3 mL) and tetrahydrofuran (3 mL) was treated with
4 NaOH (160.0 mg, 4.0 mmols, 2.0 mL of a 2N aqueous solution) and stirred
5 overnight at room temperature. Work-up afforded 85.0 mg (86%) of the
6 title compound as an orange solid.

7 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.05 (2H), 7.66 (2H), 7.56 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.35
8 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.22 (3H, s), 1.21 (2H, m), 1.01 (2H, m).

9 4-[4-(1-Methoxycyclopropyl)-phenylethynyl]-phenyl]-acetic acid
10 (**Compound 70, General Formula 2**)

11 Using General Procedure I; a solution of methyl {4-[4-(1-
12 methoxycyclopropyl)-phenylethynyl]-phenyl}-acetate (**Compound 68**,
13 100.0 mg, 0.31 mmol) in ethanol (3 mL) and tetrahydrofuran (3 mL) was
14 treated with NaOH (160.0 mg, 4.0 mmols, 2.0 mL of a 2N aqueous solution)
15 and stirred overnight at room temperature. Work-up afforded 80.0 mg
16 (84%) of the title compound as an orange solid.

17 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.49 (4H), 7.27 (4H), 3.66 (2H, s), 3.25 (3H, s), 1.22
18 (2H, m), 0.99 (2H, m).

19 Isopropyl 4-bromobenzoate (**Intermediate 62**)

20 Using General Esterification Procedure A; 4-bromobenzoic acid
21 (1.50 g, 7.46 mmols) was combined with isopropyl alcohol to give 1.76 g
22 (97%) of the title compound as a colorless oil.

23 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.90 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.5
24 Hz), 5.24 (1H, septet, J = 6.2 Hz), 1.37 (6H, d, J = 6.2 Hz).

25 1-Bromo-4-(1-isopropoxyvinyl)-benzene (**Intermediate 63**)

26 Using General Procedure I; isopropyl 4-bromobenzoate
27 (**Intermediate 62**, 780.0 mg, 3.20 mmols) and 6.4 mL of Tebbe's Reagent

WO 02/18361

PCT/US01/25443

155

1 (910.7 mg, 3.20 mmols) afforded 328.0 mg (43%) of the title compound as a
2 colorless oil after column chromatography (100% hexanes).

3 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.46 (4H, m), 4.66 (1H, d, J = 2.6 Hz), 4.40 (1H, septet,
4 J = 6.2 Hz), 4.21 (1H, d, J = 2.6 Hz), 1.34 (6H, d, J = 6.2 Hz).

5 1-Bromo-4-(1-isopropoxycyclopropyl)-benzene (Intermediate 64)

6 Using General Procedure 2; 1-bromo-4-(1-isopropoxyvinyl)-benzene
7 (Intermediate 63, 328.0 mg, 1.36 mmols), Et₂Zn (335.9 mg, 2.72 mmols),
8 and CH₂I₂ (728.0 mg, 2.72 mmols) in 4.0 mL Et₂O afforded 240.0 mg (70%)
9 of the title compound as a colorless oil after chromatography (3% EtOAc -
10 hexanes).

11 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.43 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.70
12 (1H, septet, J = 6.2 Hz), 1.18 (2H, m), 1.06 (6H, d, J = 6.2 Hz), 0.91 (2H,
13 m).

14 [4-(1-Isopropoxycyclopropyl)-phenylethynyl]-trimethylsilane

15 (Intermediate 65)

16 Using General Procedure D; 1-bromo-4-(1-isopropoxycyclopropyl)-
17 benzene (Intermediate 64, 240.0 mg, 0.94 mmol) in triethylamine (8 mL)
18 was treated with copper(I)iodide (18.0 mg, 0.094 mmol) and then sparged
19 with argon for 5 minutes. Trimethylsilyl acetylene (0.70 g, 7.1 mmols) was
20 then added followed by dichlorobis-(triphenylphosphine)palladium(II) (66.0
21 mg, 0.094 mmol). The resulting reaction mixture was heated to 70 °C for 5
22 days. The title compound (250.0 mg, 98%) was isolated by chromatography
23 (0 - 3% EtOAc - hexanes) as an orange oil.

24 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.41 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.9 Hz), 3.70
25 (1H, septet, J = 6.2 Hz), 1.18 (2H, m), 1.05 (6H, d, J = 6.2 Hz), 0.93 (2H,
26 m), 0.94 (9H, s).

27 1-Ethynyl-4-(1-isopropoxycyclopropyl)-benzene (Intermediate 66)

1 Using General Procedure E, {4-(1-isopropoxycyclopropyl)-
2 phenylethynyl}-trimethylsilane (**Intermediate 65**, 260.0 mg, 0.96 mmol) in
3 methanol (10 mL) was treated with potassium carbonate (100.0 mg, 0.72
4 mmol) and stirred overnight at ambient temperature. The crude alkyne (220
5 mg, 100%) was used directly in the next reaction.
6 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.45 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.8 Hz), 3.72
7 (1H, septet, J = 6.2 Hz), 3.06 (1H, s), 1.20 (2H, m), 1.07 (6H, d, J = 6.2 Hz),
8 0.95 (2H, m).

9 Ethyl 4-[4-(1-isopropoxycyclopropyl)-phenylethynyl]-benzoate
10 (**Compound 71, General Formula 2**)

11 Using General Procedure F, 1-ethynyl-4-(1-isopropoxycyclopropyl)-
12 benzene (**Intermediate 66**, 114.0 mg, 0.57 mmol) and ethyl-4-iodo
13 benzoate (**Reagent A**, 731.0 mg, 0.63 mmol) in triethylamine (8 mL) was
14 treated with copper(I)iodide (36.0 mg, 0.19 mmol) and sparged with argon
15 for 5 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (133 mg, 0.19
16 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room
17 temperature. Column chromatography (2-4% EtOAc - hexanes) afforded
18 151.0 mg (76%) of the title compound as an orange solid.
19 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.02 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.58 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.50
20 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 7.8 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.74
21 (1H, septet, J = 6.2 Hz), 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.22 (2H, m), 1.08 (6H, d,
22 J = 6.2 Hz), 0.97 (2H, m).

23 Methyl {4-[4-(1-isopropoxycyclopropyl)-phenylethynyl]-phenyl}-acetate
24 (**Compound 72, General Formula 2**)

25 Using General Procedure F, 1-ethynyl-4-(1-isopropoxycyclopropyl)-
26 benzene (**Intermediate 66**, 95.0 mg, 0.45 mmol) and methyl-(4-
27 iodophenyl)-acetate (**Reagent B**, 131.0 mg, 0.45 mmol) in triethylamine (6

WO 02/18361

PCT/US01/25443

157

1 mL) was treated with copper(I)iodide (30.0 mg, 0.16 mmol) and sparged
2 with argon for 5 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II)
3 (111 mg, 0.16 mmol) was added and the reaction mixture was stirred
4 overnight at room temperature. Column chromatography (2-8% EtOAc -
5 hexanes) afforded 110.0 mg (70%) of the title compound as an orange oil.
6 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.20 (4H), 7.08 (2H, d, J = 7.0 Hz), 6.97 (2H, d, J = 7.9
7 Hz), 3.45 (1H, septet, J = 6.2 Hz), 3.41 (3H, s), 3.35 (2H, s), 0.91 (2H, m),
8 0.79 (6H, d, J = 6.2 Hz), 0.68 (2H, m).

9 4-[4-(1-Isopropoxycyclopropyl)-phenylethynyl]-benzoic acid (Compound
10 **73, General Formula 2)**

11 Using General Procedure I, a solution of ethyl 4-[4-(1-
12 isopropoxycyclopropyl)-phenylethynyl]-benzoate (**Compound 71**, 110.0
13 mg, 0.32 mmol) in ethanol (3 mL) and tetrahydrofuran (3 mL) was treated
14 with NaOH (120.0 mg, 3.0 mmols, 3.0 mL of a 1N aqueous solution) and
15 stirred overnight at room temperature. Work-up afforded 89.0 mg (88%) of
16 the title compound as a yellow solid.
17 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.06 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.55
18 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.73 (1H, septet, J = 6.2 Hz),
19 1.18 (2H, m), 1.04 (6H, d, J = 6.2 Hz), 0.99 (2H, m).

20 4-[4-(1-Isopropoxycyclopropyl)-phenylethynyl]-phenyl)-acetic acid
21 (**Compound 74, General Formula 2)**

22 Using General Procedure I, a solution of methyl 4-[4-(1-
23 isopropoxycyclopropyl)-phenylethynyl]-phenyl)-acetate (**Compound 72**,
24 80.0 mg, 0.23 mmol) in ethanol (3 mL) and tetrahydrofuran (3 mL) was
25 treated with NaOH (80.0 mg, 2.0 mmols, 2.0 mL of a 1N aqueous solution)
26 and stirred overnight at room temperature. Work-up afforded 48.0 mg
27 (56%) of the title compound as a solid.

WO 02/18361

PCT/US01/25443

158

- 1 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.20 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.09
2 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.46 (1H, septet, J = 6.2 Hz),
3 3.37 (2H, s), 0.92 (2H, m), 0.79 (6H, d, J = 6.2 Hz), 0.67 (2H, m).
- 4 Benzyl 4-bromobenzoate (Intermediate 67)
- 5 Using General Esterification Method B; 4-bromobenzoic acid (2.01
6 g, 10.0 mmols), benzyl bromide (1.89 g, 11.1 mmols), and K₂CO₃ (1.40 g,
7 10.0 mmols) afforded 2.33 g (80%) of the title compound as a colorless
8 solid after column chromatography (3-10% EtOAc - hexanes).
- 9 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.43
10 - 7.31 (5H), 5.33 (2H, s).
- 11 1-Bromo-4-(1-benzyloxyvinyl)-benzene (Intermediate 68)
- 12 Using General Procedure 1; benzyl 4-bromobenzoate (Intermediate
13 67, 920.0 mg, 3.16 mmols) and 6.3 mL of Tebbe's Reagent (897.0 mg, 3.16
14 mmols) afforded 640.0 mg (70%) of the title compound after column
15 chromatography (100% hexanes).
- 16 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.55 - 7.35 (9H), 4.95 (2H, s), 4.73 (1H, d, J = 2.9 Hz),
17 4.34 (1H, d, J = 2.9 Hz).
- 18 1-Bromo-4-(1-benzyloxycyclopropyl)-benzene (Intermediate 69)
- 19 Using General Procedure 2; 1-bromo-4-(1-benzyloxyvinyl)-benzene
20 (Intermediate 68, 280.0 mg, 0.97 mmol), Et₂Zn (247.0 mg, 2.0 mmols),
21 and CCl₄ (536.0 mg, 2.0 mmols) in 2.0 mL Et₂O afforded 159.0 mg (53%)
22 of the title compound as a colorless solid after chromatography (2-5%
23 EtOAc - hexanes).
- 24 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.49 - 7.24 (9H), 4.41 (2H, s), 1.29 (2H, m), 1.00 (2H,
25 m).
- 26 [4-(1-Benzyloxycyclopropyl)-phenylethynyl]-trimethylsilane (Intermediate
27 70)

1 Using General Procedure D; 1-bromo-4-(1-benzyloxycyclopropyl)-
2 benzene (**Intermediate 69**, 160.0 mg, 0.53 mmol) in triethylamine (5 mL)
3 was treated with copper(I)iodide (10.0 mg, 0.05 mmol) and then sparged
4 with argon for 5 minutes. Trimethylsilylacetylene (0.70 g, 7.1 mmols) was
5 then added followed by dichlorobis-(triphenylphosphine)palladium(II) (37.0
6 mg, 0.05 mmol). The resulting reaction mixture was heated to 70 °C for 5d.
7 The title compound (150.0 mg, 83%) was isolated by chromatography (0 -
8 3% EtOAc - hexanes) as a pale-yellow oil.
9 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.21 (3H, m), 7.09 - 7.01 (6H, m), 4.18 (2H, s), 1.07
10 (2H, m), 0.79 (2H, m), 0.02 (9H, s).
11 1-Ethynyl-4-(1-benzyloxycyclopropyl)-benzene (**Intermediate 71**)
12 Using General Procedure E; [4-(1-benzyloxycyclopropyl)-
13 phenylethynyl]-trimethylsilane (**Intermediate 70**, 150.0 mg, 0.47 mmols) in
14 methanol (6 mL) was treated with potassium carbonate (100.0 mg, 0.72
15 mmol) and stirred overnight at ambient temperature. The crude alkyne (115
16 mg, 100%) was used directly in the next reaction.
17 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.67 - 7.50 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.34 - 7.26 (7H, m),
18 4.43 (2H, s), 3.07 (1H, s), 1.32 (2H, m), 1.04 (2H, m).
19 Ethyl 4-[4-(1-benzyloxycyclopropyl)-phenylethynyl]-benzoate (**Compound**
20 **75, General Formula 2)**
21 Using General Procedure F; 1-ethynyl-4-(1-benzyloxycyclopropyl)-
22 benzene (**Intermediate 71**, 60.0 mg, 0.24 mmol) and ethyl-4-iodo benzoate
23 (**Reagent A**, 72.0 mg, 0.26 mmol) in triethylamine (4 mL) was treated with
24 copper(I)iodide (17.0 mg, 0.09 mmol) and sparged with argon for 5 minutes.
25 Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (61 mg, 0.09 mmol) was
26 added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature.
27 Column chromatography (2-4% EtOAc - hexanes) afforded 85.0 mg (91%)

WO 02/18361

PCT/US01/25443

160

- 1 of the title compound as an orange oil.
- 2 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.03 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.62-7.54 (4H, m), 7.39-7.26
- 3 (7H, m), 4.47 (2H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.36
- 4 (2H, m), 1.07 (2H, m).
- 5 Methyl 4-[4-(1-benzyloxycyclopropyl)-phenylethynyl]-phenyl]-acetate
- 6 **(Compound 76, General Formula 2)**
- 7 Using General Procedure F, 1-ethynyl-4-(1-benzyloxycyclopropyl)-
- 8 benzene (**Intermediate 71**, 60.0 mg, 0.20 mmol) and methyl-(4-
- 9 iodophenyl)-acetate (**Reagent B**, 66.0 mg, 0.24 mmol) in triethylamine (5
- 10 mL) was treated with copper(I)iodide (15.0 mg, 0.08 mmol) and sparged
- 11 with argon for 5 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (56
- 12 mg, 0.08 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at
- 13 room temperature. Column chromatography (2-7% EtOAc - hexanes)
- 14 afforded 64.0 mg (81%) of the title compound as a yellow oil.
- 15 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.52-7.47 (4H, m), 7.37-7.25 (9H, m), 4.44 (2H, s),
- 16 3.70 (3H, s), 3.64 (2H, s), 1.32 (2H, m), 1.06 (2H, m).
- 17 4-[4-(1-Benzyloxycyclopropyl)-phenylethynyl]-benzoic acid (**Compound**
- 18 **77, General Formula 2)**
- 19 Using General Procedure I, a solution of ethyl 4-[4-(1-
- 20 benzyloxycyclopropyl)-phenylethynyl]-benzoate (**Compound 75**, 78.0 mg,
- 21 0.20 mmol) in ethanol (3 mL) and tetrahydrofuran (3 mL) was treated with
- 22 NaOH (80.0 mg, 2.0 mmols, 2.0 mL of a 1N aqueous solution) and stirred
- 23 overnight at room temperature. Work-up afforded 65.0 mg (89%) of the
- 24 title compound as a solid.
- 25 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.97 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.58
- 26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.41-7.28 (7H, m), 4.44 (2H, s), 1.33 (2H, m), 1.12 (2H,
- 27 m).

1 {4-[4-(1-benzyloxycyclopropyl)-phenylethynyl]-phenyl}-acetic acid

2 **(Compound 78, General Formula 2)**

3 Using General Procedure I; a solution of methyl {4-[4-(1-
4 benzyloxycyclopropyl)-phenylethynyl]-phenyl}-acetate (**Compound 76**,
5 45.0 mg, 0.11 mmol) in ethanol (3 mL) and tetrahydrofuran (3 mL) was
6 treated with NaOH (80.0 mg, 2.0 mmols, 2.0 mL of a 1N aqueous solution)
7 and stirred overnight at room temperature. Work-up afforded 35.0 mg
8 (81%) of the title compound as a pale-yellow solid.

9 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.49 (4H, m), 7.37-7.25 (9H, m), 4.44 (2H, s), 3.66
10 (2H, s), 1.32 (2H, m), 1.05 (2H, m).

11 Benzyl 4-bromo-2-methylbenzoate (Intermediate 72)

12 Using General Esterification Method C; 2-methyl-4-bromo-benzoic
13 acid (2.15 g, 10.0 mmols) was refluxed for 3h with 10 mL SOCl₂. The
14 resulting solution concentrated under reduced pressure and the crude acyl
15 chloride was combined with benzyl alcohol (1.08 g, 10.0 mmols) and
16 pyridine (1.6 mL, 20.0 mmols) to give the title compound (2.4 g, 80%) after
17 work-up and column chromatography (2-5% EtOAc - hexanes) as a
18 colorless oil.

19 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.81 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.41-7.33 (7H, m), 5.32 (2H,
20 s), 2.57 (3H, s).

21 4-Bromo-1-(1-benzyloxyvinyl)-2-methylbenzene (Intermediate 73)

22 Using General Procedure I; benzyl 4-bromo-2-methylbenzoate
23 (**Intermediate 72**, 840.0 mg, 2.77 mmols) and 5.4 mL of Tebbe's Reagent
24 (788.0 mg, 2.77 mmols) afforded 640.0 mg (76%) of the title compound
25 after column chromatography (100% hexanes).

26 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.38-7.19 (8H, m), 4.88 (2H, s), 4.45 (1H, d, *J* = 2.6
27 Hz), 4.25 (2H, d, *J* = 2.6 Hz), 2.35 (3H, s).

1 4-Bromo-1-(1-benzyloxycyclopropyl)-2-methyl-benzene (Intermediate 74)

2 Using General Procedure 2; 4-bromo-1-(1-benzyloxyvinyl)-2-methyl-
3 benzene (**Intermediate 73**, 400.0 mg, 1.32 mmols), Et_2Zn (325.0 mg, 2.63
4 mmols), and CH_2I_2 (704.0 mg, 2.63 mmols) in 4 mL Et_2O afforded 380.0 mg
5 (90%) of the title compound as a colorless oil after chromatography (2-5%
6 EtOAc - hexanes).

7 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.42-7.20 (8H, m), 4.31 (2H, s), 2.58 (3H, s), 1.25 (2H,
8 m), 0.94 (2H, m).

9 [4-(1-Benzyloxycyclopropyl)-3-methyl-phenylethynyl]-trimethylsilane
10 (**Intermediate 75**)

11 Using General Procedure D; 4-bromo-1-(1-benzyloxycyclopropyl)-2-
12 methyl-benzene (**Intermediate 74**, 320.0 mg, 1.00 mmol) in triethylamine
13 (8 mL) was treated with copper(I)iodide (19.0 mg, 0.1 mmol) and then
14 sparged with argon for 5 minutes. Trimethylsilylacetylene (0.70 g, 7.1
15 mmols) was then added followed by dichlorobis-
16 (triphenylphosphine)palladium(II) (70.0 mg, 0.05 mmol). The resulting
17 reaction mixture was heated to 70 °C for 5d. The title compound (300.0 mg,
18 89%) was isolated by chromatography (0 - 2% EtOAc - hexanes).
19 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.34-7.13 (8H, m), 4.24 (2H, s), 2.52 (3H, s), 1.20
20 (2H, m), 0.88 (2H, m), 0.25 (9H, s).

21 4-Ethynyl-1-(1-benzyloxycyclopropyl)-2-methyl-benzene (Intermediate
22 **76)**

23 Using General Procedure E; [4-(1-benzyloxycyclopropyl)-3-methyl-
24 phenylethynyl]-trimethylsilane (**Intermediate 75**, 300.0 mg, 0.95 mmols) in
25 methanol (6 mL) was treated with potassium carbonate (120.0 mg, 0.87
26 mmol) and stirred overnight at ambient temperature. The crude alkyne (185
27 mg, 79%) was used directly in the next reaction.

- 1 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.37-7.16 (8H, m), 4.27 (2H, s), 3.07 (1H, s), 2.55
2 (3H, s), 1.21 (2H, m), 0.92 (2H, m).
3 Ethyl 4-[4-(1-benzyloxycyclopropyl)-3-methyl-phenylethynyl]-benzoate
4 **(Compound 79, General Formula 2)**
5 Using General Procedure F; 1-ethynyl-4-(1-benzyloxycyclopropyl)-3-
6 methyl-benzene (**Intermediate 76**, 90.0 mg, 0.34 mmol) and ethyl-4-iodo
7 benzoate (**Reagent A**, 95.0 mg, 0.34 mmol) in triethylamine (6 mL) was
8 treated with copper(I)iodide (23.0 mg, 0.12 mmol) and sparged with argon
9 for 5 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (80 mg, 0.11
10 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room
11 temperature. Column chromatography (2-4% EtOAc - hexanes) afforded
12 58.0 mg (54%) of the title compound.
13 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.03 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.2 Hz),
14 7.33-7.16 (8H, m), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.29 (2H, s), 2.57 (3H, s), 1.40
15 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.22 (2H, m), 0.93 (2H, m).
16 Methyl 4-[4-(1-benzyloxycyclopropyl)-3-methyl-phenylethynyl]-phenyl]-
17 acetate **(Compound 80, General Formula 2)**
18 Using General Procedure F; 1-ethynyl-4-(1-benzyloxycyclopropyl)-3-
19 methyl-benzene (**Intermediate 76**, 90.0 mg, 0.34 mmol) and methyl-(4-
20 iodophenyl)-acetate (**Reagent B**, 95.0 mg, 0.34 mmol) in triethylamine (5
21 mL) was treated with copper(I)iodide (22.0 mg, 0.11 mmol) and sparged
22 with argon for 5 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (80
23 mg, 0.11 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at
24 room temperature. Column chromatography (2-4% EtOAc - hexanes)
25 afforded 90.0 mg (71%) of the title compound as a pale-yellow oil.
26 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.49 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.32-7.16 (10H, m), 4.28
27 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.64 (2H, s), 2.56 (3H, s), 1.22 (2H, m), 0.92 (2H, m).

1 4-[4-(1-Benzylloxycyclopropyl)-3-methyl-phenylethynyl]-benzoic acid

2 **(Compound 81, General Formula 2)**

3 Using General Procedure I; a solution of ethyl 4-[4-(1-
4 benzyloxycyclopropyl)-3-methyl-phenylethynyl]-benzoate (**Compound 79**,
5 68.0 mg, 0.17 mmol) in ethanol (3 mL) and tetrahydrofuran (3 mL) was
6 treated with NaOH (360.0 mg, 9.0 mmols, 3.0 mL of a 3N aqueous solution)
7 and stirred overnight at room temperature. Work-up afforded 48.0 mg
8 (76%) of the title compound as a solid.

9 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.10 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.44-
10 7.16 (8H, m), 4.29 (2H, m), 2.58 (3H, s), 1.24 (2H, m), 0.94 (2H, m).

11 4-[4-(1-Benzylloxycyclopropyl)-3-methyl-phenylethynyl]-phenyl}-acetic

12 acid (Compound 82, General Formula 2)

13 Using General Procedure I; a solution of methyl {4-[4-(1-
14 benzyloxycyclopropyl)-3-methyl-phenylethynyl]-phenyl}-acetate
15 (**Compound 80**, 75.0 mg, 0.18 mmol) in ethanol (3 mL) and
16 tetrahydrofuran (3 mL) was treated with NaOH (120.0 mg, 3.0 mmols, 3.0
17 mL of a 1N aqueous solution) and stirred overnight at room temperature.
18 Work-up afforded 30.0 mg (40%) of the title compound.

19 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.51 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.42 (1H, s), 7.33-7.17 (9H,
20 m), 4.36 (2H, s), 3.67 (2H, s), 2.57 (3H, s), 1.23 (2H, m), 0.94 (2H, m).

21 Isopropyl 3-methyl-4-bromobenzoate (Intermediate 77)

22 Using General Esterification Procedure A; 4-bromo-2-methylbenzoic
23 acid (1.6 g, 7.4 mmols) was combined with isopropyl alcohol to give 1.5 g
24 (79%) of the title compound as a colorless oil.

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.76 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.37
26 (1H, dd, J = 1.4, 8.2 Hz), 5.23 (1H, septet, J = 6.2 Hz), 2.57 (3H, s), 1.37
27 (6H, d, J = 6.2 Hz).

1 4-Bromo-1-(1-isopropoxyvinyl)-2-methyl-benzene (Intermediate 78)

2 Using General Procedure 1; isopropyl 2-methyl-4-bromobenzoate
3 (**Intermediate 77**, 800.0 mg, 3.11 mmols) and 6.2 mL of Tebbe's Reagent
4 (885.2 mg, 3.11 mmols) afforded 595.0 mg (75%) of the title compound as a
5 colorless oil after column chromatography (100% hexanes).
6 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.31-7.25 (2H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.34 (1H,
7 septet, J = 6.0 Hz), 4.31 (1H, d, J = 2.1 Hz), 4.18 (1H, d, J = 2.1 Hz), 2.33
8 (3H, s), 1.31 (6H, d, J = 6.0 Hz).

9 4-Bromo-1-(1-isopropoxycyclopropyl)-2-methyl-benzene (Intermediate
10 79)

11 Using General Procedure 2; 4-bromo-1-(1-isopropoxyvinyl)-2-
12 methyl-benzene (**Intermediate 78**, 389.0 mg, 1.53 mmols), Et₂Zn (376.6
13 mg, 3.05 mmols), and CH₂I₂ (817.0 mg, 3.05 mmols) in 3.0 mL Et₂O
14 afforded 340.0 mg (84%) of the title compound as a colorless oil after
15 chromatography (3% EtOAc - hexanes).
16 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.33 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 2.3, 8.2 Hz),
17 7.13 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.57 (1H, septet, J = 6.1 Hz), 2.49 (3H, s), 1.00
18 (2H, m), 0.97 (6H, d, J = 6.1 Hz), 0.82 (2H, m).

19 [4-(1-Isopropoxycyclopropyl)-3-methyl-phenylethynyl]-trimethylsilane
20 (Intermediate 80)

21 Using General Procedure D; 4-bromo-1-(1-isopropoxycyclopropyl)-
22 2-methyl-benzene (**Intermediate 79**, 250.0 mg, 0.95 mmol) in triethylamine
23 (8 mL) was treated with copper(I)iodide (19.0 mg, 0.10 mmol) and then
24 sparged with argon for 5 minutes. Trimethylsilylacetylene (0.70 g, 7.1
25 mmols) was then added followed by dichlorobis-
26 (triphenylphosphine)palladium(II) (70.0 mg, 0.1 mmol). The resulting
27 reaction mixture was heated to 70 °C for 5d. The title compound (250.0 mg,

WO 02/18361

PCT/US01/25443

166

91%) was isolated by chromatography (0 - 3% EtOAc - hexanes).
¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.32-7.17 (3H, m), 3.56 (1H, septet, J = 6.2 Hz), 2.48 (3H, s), 1.00 (2H, m), 0.95 (6H, d, J = 6.2 Hz), 0.83 (2H, m), 0.24 (9H, s).
4-Ethynyl-1-(1-isopropoxycyclopropyl)-2-methyl-benzene (Intermediate 81)
Using General Procedure E; [4-(1-isopropoxycyclopropyl)-3-methyl-phenylethynyl]-trimethylsilane (**Intermediate 80**, 250.0 mg, 0.87 mmol) in methanol (10 mL) was treated with potassium carbonate (100.0 mg, 0.72 mmol) and stirred overnight at ambient temperature. The crude alkyne (180 mg, 98%) was used directly in the next reaction.
¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.32 (1H, s), 7.23 (2H, m), 3.57 (1H, septet, J = 6.2 Hz), 3.05 (1H, s), 2.50 (3H, s), 1.11 (2H, m), 0.96 (6H, d, J = 6.2 Hz), 0.83 (2H, m).
Ethyl 4-[4-(1-isopropoxycyclopropyl)-3-methyl-phenylethynyl]-benzoate (Compound 83, General Formula 2)
Using General Procedure F; 4-ethynyl-1-(1-isopropoxycyclopropyl)-3-methyl-benzene (**Intermediate 81**, 80.0 mg, 0.13 mmol) and ethyl-4-iodobenzoate (**Reagent A**, 100.0 mg, 0.36 mmol) in triethylamine (5 mL) was treated with copper(I)iodide (25.0 mg, 0.13 mmol) and sparged with argon for 5 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)-palladium(II) (91 mg, 0.13 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. Column chromatography (2-4% EtOAc - hexanes) afforded 75.0 mg (56%) of the title compound as an orange solid.
¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.02 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.39 (1H, s), 7.29-7.20 (2H, m), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.60 (1H, septet, J = 6.2 Hz), 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.13 (2H, m), 0.97 (6H, d, J = 6.2 Hz), 0.87 (2H, m).

1 Methyl {4-[4-(1-isopropoxycyclopropyl)-3-methyl-phenylethynyl]-phenyl}-
2 acetate (Compound 84, General Formula 2)

3 Using General Procedure F; 1-ethynyl-4-(1-isopropoxycyclopropyl)-
4 3-methyl-benzene (**Intermediate 81**, 100.0 mg, 0.47 mmol) and methyl-(4-
5 iodophenyl)-acetate (**Reagent B**, 129.0 mg, 0.45 mmol) in triethylamine (6
6 mL) was treated with copper(I)iodide (30.0 mg, 0.16 mmol) and sparged
7 with argon for 5 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II)
8 (110 mg, 0.16 mmol) was added and the reaction mixture was stirred
9 overnight at room temperature. Column chromatography (2-4% EtOAc -

10 hexanes) afforded 120.0 mg (71%) of the title compound.
11 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.48 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.36 (1H, s), 7.29-7.22 (4H,
12 m), 3.70 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.60 (1H, septet, J = 6.2 Hz), 2.52 (3H, s),
13 1.09 (2H, m), 0.97 (6H, d, J = 6.2 Hz), 0.86 (2H, m).

14 4-[4-(1-isopropoxycyclopropyl)-3-methyl-phenylethynyl]-benzoic acid
15 (Compound 85, General Formula 2)

16 Using General Procedure I; a solution of ethyl 4-[4-(1-
17 isopropoxycyclopropyl)-3-methyl-phenylethynyl]-benzoate (**Compound 83**,
18 60.0 mg, 0.17 mmol) in ethanol (2 mL) and tetrahydrofuran (2 mL) was
19 treated with NaOH (80.0 mg, 2.0 mmols, 2.0 mL of a 1N aqueous solution)
20 and stirred overnight at room temperature. Work-up afforded 38.0 mg
21 (69%) of the title compound as a colorless solid.

22 ¹H NMR (d₆-acetone) δ: 8.06 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.5 Hz),
23 7.42 (1H, s), 7.35 (2H, m), 3.59 (1H, septet, J = 6.2 Hz), 2.52 (3H, s), 1.07
24 (2H, m), 0.93 (6H, d, J = 6.2 Hz), 0.88 (2H, m).

25 {4-[4-(1-isopropoxycyclopropyl)-3-methyl-phenylethynyl]-phenyl}-acetic
26 acid (Compound 86, General Formula 2)

27 Using General Procedure I; a solution of methyl {4-[4-(1-

WO 02/18361

PCT/US01/25443

168

1 isopropoxycyclopropyl-3-methyl-phenylethynyl-phenyl}-acetate
2 (**Compound 84**, 100.0 mg, 0.28 mmol) in ethanol (3 mL) and
3 tetrahydrofuran (3 mL) was treated with NaOH (120.0 mg, 3.0 mmols, 3.0
4 mL of a 1N aqueous solution) and stirred overnight at room temperature.
5 Work-up afforded 60.0 mg (62%) of the title compound as a colorless solid.
6 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.48 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.36 (1H, s), 7.25 (4H, m),
7 3.65 (2H, s), 3.60 (1H, septet, J = 6.2 Hz), 2.51 (3H, s), 1.12 (2H, m), 0.97
8 (6H, d, J = 6.2 Hz), 0.86 (2H, m).
9 2,2-Dimethylpropyl 2-methyl-4-bromobenzoate (Intermediate 82)
10 Using General Esterification Method C; 2-methyl-4-bromo-benzoic
11 acid (1.82 g, 8.47 mmols) was refluxed for 3h with 10 mL SOCl₂. The
12 resulting solution was concentrated under reduced pressure and the crude
13 acyl chloride combined with 2,2-dimethylpropanol (0.75 g, 8.47 mmols) and
14 pyridine (1.4 mL, 16.9 mmols) to give the title compound (1.64 g, 68%)
15 after work-up and column chromatography (2-5% EtOAc - hexanes) as a
16 colorless oil.
17 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.81 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.39
18 (1H, dd, J = 2.0, 8.2 Hz), 3.99 (2H, s), 2.60 (3H, s), 1.03 (9H, s).
19 4-Bromo-1-[1-(2,2-dimethylpropyloxy)-vinyl]-2-methyl-benzene
20 (**Intermediate 83**)
21 Using General Procedure 1; 2,2-dimethylpropyl 2-methyl-4-
22 bromobenzoate (**Intermediate 82**, 820.0 mg, 2.87 mmols) and 5.8 mL of
23 Tebbe's Reagent (817.0 mg, 2.87 mmols) afforded 800.0 mg (98%) of the
24 title compound as a colorless oil after column chromatography (100%
25 hexanes). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.28 (1H, dd, J =
26 2.0, 8.2 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.27 (1H, d, J = 2.1 Hz), 4.10 (1H, d,
27 J = 2.1 Hz), 3.43 (2H, s), 2.33 (3H, s), 0.98 (9H, s).

1 4-Bromo-1-[1-(2,2-dimethylpropyloxy)-cyclopropyl]-2-methyl-benzene

2 (Intermediate 84)

3 Using General Procedure 2; 4-bromo-1-[1-(2,2-dimethylpropyloxy)-
4 cyclopropyl]-2-methyl-benzene (**Intermediate 83**, 400.0 mg, 1.43 mmols),
5 Et_2Zn (353.2 mg, 2.86 mmols), and CH_2I_2 (760.0 mg, 2.86 mmols) in 3.0
6 mL Et_2O afforded 370.0 mg (87%) of the title compound as a colorless oil
7 after chromatography (3% EtOAc - hexanes).

8 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.36 (1H, s), 7.27 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.09 (1H, d, $J =$
9 7.9 Hz), 2.86 (2H, s), 2.52 (3H, s), 1.08 (2H, m), 0.83 (2H, m), 0.80 (9H, s).

10 [4-[1-[1-(2,2-Dimethylpropyloxy)-cyclopropyl]-3-methyl-phenylethynyl]]-

11 trimethylsilane (Intermediate 84a)

12 Using General Procedure D; 4-bromo-1-[1-(2,2-dimethylpropyloxy)-
13 cyclopropyl]-2-methyl-benzene (**Intermediate 84**, 255.0 mg, 0.86 mmol) in
14 triethylamine (8 mL) was treated with copper(I)iodide (17.0 mg, 0.09 mmol)
15 and then sparged with argon for 5 minutes. Trimethylsilylacetylene (0.70 g,
16 7.1 mmols) was then added followed by dichlorobis-
17 (triphenylphosphine)palladium(II) (63.0 mg, 0.09 mmol). The resulting
18 reaction mixture was heated to 70 °C for 5d. The title compound (220.0 mg,
19 81%) was isolated by chromatography (1-2% EtOAc - hexanes).

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.30 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.12 (1H, d, $J =$
21 8.6 Hz), 2.80 (2H, s), 2.47 (3H, s), 1.05 (2H, m), 0.82 (2H, m), 0.75 (9H, s),
22 0.24 (9H, s).

23 4-Ethynyl-1-[1-(2,2-dimethylpropyloxy)-cyclopropyl]-2-methyl-benzene

24 (Intermediate 85)

25 Using General Procedure E; [4-[1-[1-(2,2-dimethylpropyloxy)-
26 cyclopropyl]]-3-methyl-phenylethynyl]-trimethylsilane (**Intermediate 84a**,
27 220.0 mg, 0.83 mmol) in methanol (10 mL) was treated with potassium

WO 02/18361

PCT/US01/25443

170

1 carbonate (80.0 mg, 0.58 mmol) and stirred overnight at ambient
2 temperature. The crude alkyne (155 mg, 76%) was used directly in the next
3 reaction.
4 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.32 (1H, s), 7.24 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.15 (1H, d, J =
5 7.1 Hz), 3.04 (1H, s), 2.83 (2H, s), 2.49 (3H, s), 1.06 (2H, m), 0.83 (2H, m),
6 0.76 (9H, s).
7 Ethyl 4-[4-[1-(2,2-dimethylpropyloxy)-cyclopropyl]-3-methyl-
8 phenylethynyl]-benzoate (Compound 87, General Formula 2)
9 Using General Procedure F; 4-ethynyl-1-[1-(2,2-dimethylpropyloxy)-
10 cyclopropyl]-3-methyl-benzene (**Intermediate 85**, 75.0 mg, 0.31 mmol) and
11 ethyl-4-iodo benzoate (**Reagent A**, 86.0 mg, 0.31 mmol) in triethylamine (5
12 mL) was treated with copper(I)iodide (21.0 mg, 0.11 mmol) and sparged
13 with argon for 5 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)-palladium(II)
14 (78 mg, 0.11 mmol) was added and the reaction mixture was stirred
15 overnight at room temperature. Column chromatography (2-4% EtOAc -
16 hexanes) afforded 60.0 mg (50%) of the title compound as an orange solid.
17 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.02 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.38
18 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J = 1.1, 8.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.38 (2H, q,
19 J = 7.1 Hz), 2.84 (2H, s), 2.52 (3H, s), 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.07 (2H, m),
20 0.84 (2H, m), 0.77 (9H, s).
21 Methyl 4-[4-[1-(2,2-dimethylpropyloxy)-cyclopropyl]-3-methyl-
22 phenylethynyl]-phenyl]-acetate (Compound 88, General Formula 2)
23 Using General Procedure F; 4-ethynyl-1-[1-(2,2-dimethylpropyloxy)-
24 cyclopropyl]-3-methyl-benzene (**Intermediate 85**, 75.0 mg, 0.31 mmol) and
25 methyl-(4-iodophenyl)-acetate (**Reagent B**, 86.0 mg, 0.31 mmol) in
26 triethylamine (6 mL) was treated with copper(I)iodide (21.0 mg, 0.11 mmol)
27 and sparged with argon for 5 minutes.

WO 02/18361

PCT/US01/25443

171

- 1 Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (78 mg, 0.11 mmol) was
2 added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature.
3 Column chromatography (2-4% EtOAc - hexanes) afforded 100.0 mg (83%)
4 of the title compound.
5 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.48 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.36-7.24 (4H, m), 7.18 (1H,
6 d, J = 7.9 Hz), 3.70 (3H, s), 3.63 (2H, s), 2.84 (2H, s), 2.51 (3H, s), 1.07
7 (2H, m), 0.83 (2H, m), 0.77 (9H, s).
8 4-[4-[1-(2,2-Dimethylpropyloxy)-cyclopropyl]-3-methyl-phenylethynyl]-
9 benzoic acid (Compound 89, General Formula 2)
10 Using General Procedure I, a solution of ethyl 4-[4-[1-(2,2-
11 dimethylpropyloxy)-cyclopropyl]-3-methyl-phenylethynyl]-benzoate
12 (Compound 87, 60.0 mg, 0.15 mmol) in ethanol (3 mL) and
13 tetrahydrofuran (3 mL) was treated with NaOH (120.0 mg, 3.0 mmols, 3.0
14 mL of a 1N aqueous solution) and stirred overnight at room temperature.
15 Work-up afforded 24.0 mg (43%) of the title compound as a colorless solid.
16 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.06 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.65 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.42
17 (1H, s), 7.33 (2H, m), 2.89 (2H, s), 2.53 (3H, s), 1.07 (2H, m), 0.90 (2H, m),
18 0.77 (9H, s).
19 {4-[4-[1-(2,2-Dimethylpropyloxy)-cyclopropyl]-3-methyl-phenylethynyl]-
20 phenyl}-acetic acid (Compound 90, General Formula 2)
21 Using General Procedure I, a solution of methyl {4-[4-[1-(2,2-
22 dimethylpropyloxy)-cyclopropyl]-3-methyl-phenylethynyl]-phenyl}-acetate
23 (Compound 88, 95.0 mg, 0.24 mmol) in ethanol (3 mL) and
24 tetrahydrofuran (3 mL) was treated with NaOH (120.0 mg, 3.0 mmols, 3.0
25 mL of a 1N aqueous solution) and stirred overnight at room temperature.
26 Work-up afforded 49.0 mg (53%) of the title compound as a colorless solid.
27 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.49 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.36 (1H, s), 7.27 (3H, m),

1 7.18 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.66 (2H, s), 2.84 (2H, s), 2.51 (3H, s), 1.07 (2H,
2 m), 0.83 (2H, m), 0.77 (9H, s).

3 Benzyl 4-bromo-2-ethyl-benzoate (Intermediate 86)

4 Using General Esterification Method B; 4-bromo-2-ethyl-benzoic
5 acid (0.98 g, 4.25 mmols), benzyl bromide (0.80 g, 4.68 mmols), and K₂CO₃
6 (0.64 g, 4.68 mmols) afforded 1.0 g (74%) of the title compound after
7 column chromatography (0-3% EtOAc - hexanes).
8 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41-7.33 (7H, m), 5.32 (2H,
9 s), 2.95 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.6 Hz).

10 4-Bromo-1-(1-benzyloxyvinyl)-2-ethyl-benzene (Intermediate 87)

11 Using General Procedure 1; benzyl 4-bromo-2-ethylbenzoate
12 (Intermediate 86, 1.20 g, 3.78 mmols) and 7.6 mL of Tebbe's Reagent
13 (1.08 g, 3.78 mmols) afforded 800.0 mg (66%) of the title compound after
14 column chromatography (100% hexanes).
15 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.37-7.17 (8H, m), 4.88 (2H, s), 4.43 (1H, d, J = 2.1
16 Hz), 4.25 (1H, d, J = 2.1 Hz), 2.71 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.18 (3H, t, J = 7.6
17 Hz).

18 4-Bromo-1-(1-benzyloxycyclopropyl)-2-ethyl-benzene (Intermediate 88)

19 Using General Procedure 2; 4-bromo-1-(1-benzyloxyvinyl)-2-ethyl-
20 benzene (Intermediate 87, 330.0 mg, 1.04 mmols), Et₂Zn (257.0 mg, 2.08
21 mmols), and CH₂I₂ (557.0 mg, 2.08 mmols) in 4 mL Et₂O afforded 241.0 mg
22 (70%) of the title compound as a colorless oil after chromatography (2-5%
23 EtOAc - hexanes).
24 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.43-7.15 (8H, m), 4.27 (2H, s), 3.00 (2H, q, J = 7.6
25 Hz), 1.29-1.21 (5H, m), 0.90 (2H, m).

26 [4-(1-Benzyloxycyclopropyl)-3-ethyl-phenylethynyl]-trimethylsilane

27 (Intermediate 89)

1 Using General Procedure D; 4-bromo-1-(1-benzyloxycyclopropyl)-2-
2 ethyl-benzene (**Intermediate 88**, 220.0 mg, 0.66 mmol) in triethylamine (8
3 mL) was treated with copper(I)iodide (14.0 mg, 0.07 mmol) and then
4 sparged with argon for 5 minutes. Trimethylsilylacetylene (0.70 g, 7.1
5 mmols) was then added followed by dichlorobis-
6 (triphenylphosphine)palladium(II) (50.0 mg, 0.07 mmol). The resulting
7 reaction mixture was heated to 70 °C for 5d. The title compound was
8 isolated by chromatography (0 - 2% EtOAc - hexanes).

9 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.41-7.13 (8H, m), 4.24 (2H, s), 2.98 (2H, q, J = 7.6
10 Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.20 (2H, m), 0.90 (2H, m), 0.26 (9H, s).

11 4-Ethynyl-1-(1-benzyloxycyclopropyl)-2-ethyl-benzene (**Intermediate 90**)

12 Using General Procedure E; [4-(1-benzyloxycyclopropyl)-3-ethyl-
13 phenylethynyl]-trimethylsilane (**Intermediate 89**, 240 mg, 0.69 mmol) in
14 methanol (6 mL) was treated with potassium carbonate (10.0 mg, 0.72
15 mmol) and stirred overnight at ambient temperature. The crude alkyne (190
16 mg, 99%) was used directly in the next reaction. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.43-
17 7.15 (8H, m), 4.27 (2H, s), 3.08 (1H, s), 3.01 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.26 (3H,
18 t, J = 7.6 Hz), 1.22 (2H, m), 0.92 (2H, m).

19 Ethyl 4-[4-(1-benzyloxycyclopropyl)-3-ethyl-phenylethynyl]-benzoate
20 (**Compound 91**, General Formula 2)

21 Using General Procedure F; 1-ethynyl-4-(1-benzyloxycyclopropyl)-3-
22 ethyl-benzene (**Intermediate 90**, 90.0 mg, 0.33 mmol) and ethyl 4-iodo
23 benzoate (**Reagent A**, 100.0 mg, 0.36 mmol) in triethylamine (5 mL) was
24 treated with copper(I)iodide (21.0 mg, 0.11 mmol) and sparged with argon
25 for 5 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (77 mg, 0.11
26 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room
27 temperature. Column chromatography (2-4% EtOAc - hexanes) afforded

WO 02/18361

PCT/US01/25443

174

- 1 100.0 mg (72%) of the title compound.
- 2 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.03 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.59 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.49
- 3 (1H, s), 7.36-7.16 (7H, m), 4.38 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.28 (2H, s), 3.04 (2H,
- 4 q, J = 7.6 Hz), 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.23 (2H,
- 5 m), 0.94 (2H, m).
- 6 Methyl 4-[4-(1-benzyloxycyclopropyl)-3-ethyl-phenylethynyl]-phenyl-
- 7 acetate (Compound 92, General Formula 2)
- 8 Using General Procedure F; 1-ethynyl-4-(1-benzyloxycyclopropyl)-3-
- 9 ethyl-benzene (**Intermediate 90**, 107.0 mg, 0.39 mmol) and methyl-(4-
- 10 iodophenyl)-acetate (**Reagent B**, 110.0 mg, 0.39 mmol) in triethylamine (5
- 11 mL) was treated with copper(I)iodide (25.0 mg, 0.13 mmol) and sparged
- 12 with argon for 5 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (91
- 13 mg, 0.13 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at
- 14 room temperature. Column chromatography (2-4% EtOAc - hexanes)
- 15 afforded 130.0 mg (79%) of the title compound as a pale-yellow oil.
- 16 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.49 (3H, m), 7.32-7.16 (9H, m), 4.28 (2H, s), 3.71
- 17 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.03 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.32-1.23 (5H, m), 0.94 (2H,
- 18 m).
- 19 4-[4-(1-Benzyloxycyclopropyl)-3-ethyl-phenylethynyl]-benzoic acid
- 20 (Compound 93, General Formula 2)
- 21 Using General Procedure I; a solution of ethyl 4-[4-(1-
- 22 benzyloxycyclopropyl)-3-ethyl-phenylethynyl]-benzoate (**Compound 91**,
- 23 100.0 mg, 0.24 mmol) in ethanol (3 mL) and tetrahydrofuran (3 mL) was
- 24 treated with NaOH (120.0 mg, 3.0 mmols, 3.0 mL of a 1N aqueous solution)
- 25 and stirred overnight at room temperature. Work-up and purification by
- 26 HPLC (Partisil 10-pac, 10% H₂O/CH₃CN) afforded the title compound as a
- 27 colorless solid.

WO 02/18361

PCT/US01/25443

175

¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.50 (1H, s), 7.35-7.16 (7H, m), 4.29 (2H, s), 3.04 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.25 (2H, m), 0.95 (2H, m).

4-[4-(1-Benzyloxycyclopropyl)-3-ethyl-phenylethynyl]-phenyl]-acetic acid
(Compound 94, General Formula 2)

Using General Procedure I, a solution of methyl {4-[4-(1-benzyloxycyclopropyl)-3-ethyl-phenylethynyl]-phenyl}-acetate (Compound 92, 130.0 mg, 0.31 mmol) in ethanol (3 mL) and tetrahydrofuran (3 mL) was treated with NaOH (120.0 mg, 3.0 mmols, 3.0 mL of a 1N aqueous solution) and stirred overnight at room temperature. Work-up and purification by HPLC (Partisil 10-pac, 10% H₂O/CH₃CN) afforded the title compound.
¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.49 (3H, m), 7.31-7.16 (9H, m), 4.28 (2H, s), 3.66 (2H, s), 3.02 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.23 (2H, m), 0.94 (2H, m).

Isopropyl 2-ethyl-4-bromobenzoate (Intermediate 91)

Using General Esterification Procedure A, 4-bromo-2-ethyl-benzoic acid (2.25 g, 9.9 mmols) was combined with isopropyl alcohol to give the title compound as a colorless oil after column chromatography (2% EtOAc-hexanes).

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.23 (1H, septet, J = 6.2 Hz), 2.95 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.37 (6H, d, J = 6.2 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.6 Hz).

4-Bromo-1-(1-isopropoxyvinyl)-2-ethyl-benzene (Intermediate 92)

Using General Procedure I, isopropyl 2-ethyl-4-bromobenzoate (Intermediate 91, 1.21 g, 4.46 mmols) and 8.9 mL of Tebbe's Reagent (1.27 g, 4.46 mmols) afforded 570.0 mg (75%) of the title compound after column chromatography (100% hexanes).

WO 02/18361

PCT/US01/25443

176

1 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.36 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz),
2 7.17 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.39 (1H, septet, J = 6.2 Hz), 4.31 (1H, d, J = 2.1
3 Hz), 4.26 (1H, d, J = 2.1 Hz), 2.73 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.35 (6H, d, J = 6.2
4 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.6 Hz).

5 4-Bromo-1-(1-isopropoxycyclopropyl)-2-ethyl-benzene (Intermediate 93)

6 Using General Procedure 2; 4-bromo-1-(1-isopropoxyvinyl)-2-ethyl-
7 benzene (**Intermediate 92**, 570.0 mg, 2.11 mmols), Et₂Zn (521.0 mg, 4.22
8 mmols), and CH₂I₂ (1.13 g, 4.22 mmols) in 7.0 mL Et₂O afforded 500.0 mg
9 (85%) of the title compound as a colorless oil after chromatography (3%
10 EtOAc - hexanes).

11 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.39 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.1, 8.1 Hz),
12 7.15 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.59 (1H, septet, J = 6.2 Hz), 2.97 (2H, q, J = 7.6
13 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.11 (2H, m), 0.97 (6H, d, J = 6.2 Hz), 0.83
14 (2H, m).

15 [4-(1-Isopropoxycyclopropyl)-3-ethyl-phenylethynyl]-trimethylsilane

16 (**Intermediate 94**)

17 Using General Procedure D; 4-bromo-1-(1-isopropoxycyclopropyl)-
18 2-ethyl-benzene (**Intermediate 93**, 300.0 mg, 1.07 mmol) in triethylamine
19 (8 mL) was treated with copper(I)iodide (20.0 mg, 0.11 mmol) and then
20 sparged with argon for 5 minutes. Trimethylsilylacetylene (0.70 g, 7.1
21 mmols) was then added followed by dichlorobis-
22 (triphenylphosphine)palladium(II) (75.0 mg, 0.11 mmol). The resulting
23 reaction mixture was heated to 70 °C for 5d. The title compound (320.0 mg,
24 99%) was isolated by chromatography (0 - 2% EtOAc - hexanes) as an
25 orange oil.

26 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.37-7.21 (3H, m), 3.56 (1H, septet, J = 6.2 Hz), 2.96
27 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.10 (2H, m), 0.94 (6H, d, J =

WO 02/18361

PCT/US01/25443

177

- 1 6.2 Hz), 0.84 (2H, m), 0.25 (9H, s).
2 4-Ethynyl-1-(1-isopropoxycyclopropyl)-2-ethyl-benzene (Intermediate 95)
3 Using General Procedure E; [4-(1-isopropoxycyclopropyl)-3-ethyl-
4 phenylethynyl]-trimethylsilane (**Intermediate 94**, 330.0 mg, 1.10 mmols) in
5 methanol (10 mL) was treated with potassium carbonate (150.0 mg, 1.10
6 mmol) and stirred overnight at ambient temperature. The crude alkyne (238
7 mg, 95%) was used directly in the next reaction.
8 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.40-7.22 (3H, m), 3.59 (1H, septet, J = 6.2 Hz), 3.07
9 (1H, s), 2.97 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.12 (2H, m), 0.96
10 (6H, d, J = 6.2 Hz), 0.85 (2H, m).
11 Ethyl 4-[4-(1-isopropoxycyclopropyl)-3-ethyl-phenylethynyl]-benzoate
12 (**Compound 95, General Formula 2**)
13 Using General Procedure F; 4-ethynyl-1-(1-isopropoxycyclopropyl)-
14 3-ethyl-benzene (**Intermediate 95**, 108.0 mg, 0.47 mmol) and ethyl-4-iodo
15 benzoate (**Reagent A**, 130.0 mg, 0.47 mmol) in triethylamine (5 mL) was
16 treated with copper(I)iodide (30.0 mg, 0.16 mmol) and sparged with argon
17 for 5 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)-palladium(II) (110 mg, 0.16
18 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room
19 temperature. Column chromatography (2-4% EtOAc - hexanes) afforded
20 125.0 mg (71%) of the title compound as an oil.
21 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.02 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.46
22 (1H, s), 7.33-7.26 (2H, m), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.62 (1H, septet, J = 6.2
23 Hz), 3.01 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.1
24 Hz), 1.14 (2H, m), 0.97 (6H, d, J = 6.2 Hz), 0.88 (2H, m).
25 Methyl 4-[4-(1-isopropoxycyclopropyl)-3-ethyl-phenylethynyl]-phenyl]-
26 acetate (Compound 96, General Formula 2)
27 Using General Procedure F; 1-ethynyl-4-(1-isopropoxycyclopropyl)-

WO 02/18361

PCT/US01/25443

178

1 3-ethyl-benzene (**Intermediate 95**, 130.0 mg, 0.57 mmol) and methyl-(4-
2 iodophenyl)-acetate (**Reagent B**, 157.0 mg, 0.57 mmol) in triethylamine (5
3 mL) was treated with copper(I)iodide (36.0 mg, 0.19 mmol) and sparged
4 with argon for 5 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II)
5 (133 mg, 0.19 mmol) was added and the reaction mixture was stirred
6 overnight at room temperature. Column chromatography (2-5% EtOAc -
7 hexanes) afforded 150.0 mg (70%) of the title compound as an orange oil.
8 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.50-7.44 (3H, m), 7.27 (4H, m), 3.70 (3H, s), 3.64
9 (2H, s), 3.62 (1H, septet, J = 6.2 Hz), 3.00 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.30 (3H, t, J
10 = 7.6 Hz), 1.13 (2H, m), 0.97 (6H, d, J = 6.2 Hz), 0.87 (2H, m).
11 4-[4-(1-isopropoxycyclopropyl)-3-ethyl-phenylethynyl]-benzoic acid
12 (**Compound 97, General Formula 2**)
13 Using General Procedure I, a solution of ethyl 4-[4-(1-
14 isopropoxycyclopropyl)-3-ethyl-phenylethynyl]-benzoate (**Compound 95**,
15 110.0 mg, 0.29 mmol) in ethanol (3 mL) and tetrahydrofuran (3 mL) was
16 treated with NaOH (120.0 mg, 3.0 mmols, 3.0 mL of a 1N aqueous solution)
17 and stirred overnight at room temperature. Work-up and isolation by HPLC
18 (partisil 10-pac, 10% H₂O/CH₃CN) afforded the title compound as a
19 colorless solid.
20 ¹H NMR (d₆-acetone) δ: 8.06 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.2 Hz),
21 7.49 (1H, s), 7.40-7.34 (2H, m), 3.61 (1H, septet, J = 6.2 Hz), 3.01 (2H, q, J
22 = 7.6 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.08 (2H, m), 0.93 (6H, d, J = 6.2 Hz),
23 0.88 (2H, m).
24 {4-[4-(1-isopropoxycyclopropyl)-3-ethyl-phenylethynyl]-phenyl}-acetic
25 acid (**Compound 98, General Formula 2**)
26 Using General Procedure I, a solution of methyl {4-[4-(1-
27 isopropoxycyclopropyl)-3-ethyl-phenylethynyl]-phenyl}-acetate

WO 02/18361

PCT/US01/25443

179

- 1 (Compound 96, 156.0 mg, 0.41 mmol) in ethanol (3 mL) and
2 tetrahydrofuran (3 mL) was treated with NaOH (120.0 mg, 3.0 mmols, 3.0
3 mL of a 1N aqueous solution) and stirred overnight at room temperature.
4 Work-up and isolation by HPLC (partisil 10-pac, 10% H₂O/CH₃CN)
5 afforded 85.0 mg (57%) of the title compound.
6 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.54-7.48 (3H, m), 7.34-7.27 (4H, m), 3.68 (2H, s),
7 3.66 (1H, septet, J = 6.2 Hz), 3.03 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.33 (2H, t, J = 7.6
8 Hz), 1.17 (2H, m), 1.01 (6H, d, J = 6.2 Hz), 0.90 (2H, m).
9 (4-Bromo-3-isopropyl-phenoxy)-triisopropyl-silane (Intermediate 96)
10 To a solution of 4-bromo-3-isopropylphenol (880.0 mg, 4.09 mmols)
11 and imidazole (417.0 mg, 6.13 mmols) in 10 mL DMF was added chloro-
12 triisopropylsilane (946.0 mg, 4.90 mmols). After stirring overnight at room
13 temperature the solution was diluted with H₂O and extracted with EtOAc.
14 The combined organic layers were washed with H₂O and saturated aqueous
15 NaCl before being dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure.
16 The title compound, 1.30 g (92%), was isolated by column chromatography
17 (1-2% EtOAc-hexanes) as a colorless oil.
18 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.34 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.81 (1H, d, J = 2.9 Hz), 6.59
19 (1H, dd, J = 2.9, 8.5 Hz), 3.31 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 1.33-1.21 (3H, m),
20 1.24 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.13 (18H, d, J = 7.0 Hz).
21 Ethyl 2-isopropyl-4-triisopropylsilyloxy-benzoate (Intermediate 97)
22 To a solution of (4-bromo-3-isopropyl-phenoxy)-triisopropyl-silane
23 (Intermediate 96, 1.3 g, 3.8 mmols) in 15 mL Et₂O cooled to -78 °C was
24 added 4.9 mL of *tert*-butyllithium in pentane (532.0 mg, 8.3 mmols; 1.7 M).
25 After stirring for 30 minutes ethyl chloroformate (832.0 mg, 7.8 mmols) was
26 added. The resulting solution was warmed to room temperature and
27 quenched by the addition of saturated aqueous NH₄Cl. The mixture was

WO 02/18361

PCT/US01/25443

180

1 extracted with EtOAc and the combined organic layers dried (MgSO₄)
2 concentrated under reduced pressure and the residue chromatographed (4%
3 EtOAc-hexanes) to give 1.09 g (85%) of the title compound as a colorless
4 oil.
5 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.72 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.87 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.69
6 (1H, dd, J = 2.3, 8.5 Hz), 3.88 (1H, septet, J = 7.1 Hz), 4.30 (2H, q, J = 7.1
7 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.31-1.17 (9H, m), 1.09 (18H).
8 4-(1-Ethoxyvinyl)-3-isopropyl-phenoxy]-trisopropyl-silane (Intermediate
9 98)
10 Using General Procedure 1; ethyl 2-isopropyl-4-
11 trisopropylsilyloxy-benzoate (**Intermediate 97**, 450.0 mg, 1.34 mmols)
12 and 2.0 mL of Tebbe's Reagent (398.0 mg, 1.40 mmols) afforded the title
13 compound after column chromatography (100% hexanes).
14 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.78 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.63
15 (1H, dd, J = 2.3, 8.2 Hz), 4.23 (1H, d, J = 1.7 Hz), 4.10 (1H, d, J = 1.7 Hz),
16 3.86 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.16 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.1
17 Hz), 1.28-1.19 (3H, m), 1.19 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.11 (18H).
18 4-(1-Ethoxycyclopropyl)-3-isopropyl-phenoxy]-trisopropyl-silane
19 (Intermediate 99)
20 Using General Procedure 2; [4-(1-ethoxyvinyl)-3-isopropyl-
21 phenoxy]-trisopropyl-silane (**Intermediate 98**, 300.0 mg, 0.83 mmols),
22 Et₃Zn (325.0 mg, 2.63 mmols), and CH₂I₂ (704.0 mg, 2.63 mmols) in 5.0
23 mL Et₂O afforded 270.0 mg (86%) of the title compound as a colorless oil
24 after chromatography (0.5-2.5% EtOAc - hexanes).
25 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.06 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.81 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.59
26 (1H, dd, J = 2.6, 8.2 Hz), 3.76 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 3.25 (2H, q, J = 7.0
27 Hz), 1.30-1.20 (3H, m), 1.19 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.15 (2H, m), 1.10 (18H),

1 1.02 (2H, t, J = 7.0 Hz), 0.82 (2H, m).

2 4-(1-Ethoxycyclopropyl)-3-isopropyl-phenol (Intermediate 100)

3 To a solution of [4-(1-ethoxycyclopropyl)-3-isopropyl-phenoxy]-
4 triisopropyl-silane (**Intermediate 99**, 360.0 mg, 0.96 mmol) in 3 mL THF at
5 0 °C was added tetrabutylammonium fluoride (625.0 mg, 2.39 mmols, 2.4
6 mL of a 1 M solution in THF). The solution was stirred at 0 °C for 30
7 minutes and then quenched by the addition of H₂O. The mixture was
8 extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with
9 H₂O and saturated aqueous NaCl before being dried (MgSO₄) and
10 concentrated under reduced pressure. The title compound (180 mg, 86%)
11 was isolated from the residue by column chromatography (4-10% EtOAc-
12 hexanes) as a colorless solid.

13 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.13 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.79 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.57
14 (1H, dd, J = 2.6, 8.2 Hz), 5.48 (1H, s), 3.79 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 3.32
15 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.21 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.12 (2H, m), 1.05 (3H, t, J =
16 7.0 Hz), 0.84 (2H, m).

17 4-(1-Ethoxycyclopropyl)-3-isopropyl-phenyl 1,1,1-trifluoromethanesulfonate
18 (**Intermediate 101**)

19 A solution of 4-(1-ethoxycyclopropyl)-3-isopropyl-phenol
20 (**Intermediate 100**, 172.0 mg, 0.78 mmol) in 5 mL of CH₂Cl₂ was cooled to
21 0 °C and to it was added 2-[N,N-bis(trifluoromethylsulfonyl)amino]-5-
22 chloropyridine (321.0 mg, 0.82 mmol) and triethylamine (240.0 mg, 2.4
23 mmols). The resulting solution was warmed to room temperature and stirred
24 overnight. The reaction was quenched by the addition of H₂O and the
25 mixture extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed
26 with 10% aqueous HCl, saturated aqueous NaHCO₃, H₂O, and saturated
27 aqueous NaCl. The solution was dried (MgSO₄) and concentrated under

WO 02/18361

PCT/US01/25443

182

1 reduced pressure. The title compound was isolated by column
2 chromatography (2-4% EtOAc-hexanes) as a colorless oil, 240.0 mg, 87%.
3 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.00
4 (1H, dd, J = 2.6, 8.6 Hz), 3.87 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 2.38 (2H, q, J = 7.0
5 Hz), 1.24 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.15 (2H, m), 1.04 (3H, t, J = 7.0 Hz), 0.86
6 (2H, m).
7 4-(1-Ethoxycyclopropyl)-3-isopropyl-phenylethynyl-trimethylsilane
8 **(Intermediate 102)**
9 Using General Procedure D; 4-(1-ethoxycyclopropyl)-3-isopropyl-
10 phenyl 1,1,1-trifluoromethanesulfonate (**Intermediate 101**, 240.0 mg, 0.68
11 mmol) in triethylamine (2 mL) and DMF (6 mL) was sparged with argon for
12 5 minutes. Trimethylsilylacetylene (0.70 g, 7.1 mmols) was then added
13 followed by dichlorobis-(triphenylphosphine)palladium(II) (38.0 mg, 0.05
14 mmol). The resulting reaction mixture was heated to 95 °C for 5d. The title
15 compound, 200.0 mg (99%), was isolated by chromatography (0 - 2%
16 EtOAc - hexanes) as an orange oil.
17 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.43 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 1.7, 7.9 Hz),
18 7.16 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.80 (1H, septet, J = 6.8 Hz), 3.26 (2H, q, J = 7.0
19 Hz), 1.24 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.24-1.10 (2H, m), 1.03 (3H, t, J = 7.0 Hz),
20 0.87 (2H, s), 0.26 (9H, s).
21 1-(1-Ethoxycyclopropyl)-4-ethynyl-2-isopropylbenzene (**Intermediate 103**)
22 Using General Procedure E; [4-(1-ethoxycyclopropyl)-3-isopropyl-
23 phenylethynyl]-trimethylsilane (**Intermediate 102**, 210.0 mg, 0.70 mmol) in
24 methanol (10 mL) was treated with potassium carbonate (100.0 mg, 0.72
25 mmol) and stirred overnight at ambient temperature. The crude alkyne was
26 used directly in the next reaction.
27 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.47 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 1.7, 7.6 Hz),

1 7.19 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.80 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 3.27 (1H, q, $J = 7.0$
2 Hz), 3.07 (1H, s), 1.23 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.13 (2H, m), 1.03 (3H, t, $J = 7.0$
3 Hz), 0.85 (2H, m).

4 Ethyl 4-[4-(1-ethoxycyclopropyl)-3-isopropyl-phenylethynyl]-benzoate
5 **(Compound 99, General Formula 2)**

6 Using General Procedure F; 1-(1-ethoxycyclopropyl)-4-ethynyl-2-
7 isopropylbenzene (**Intermediate 103**, 50.0 mg, 0.22 mmol) and ethyl-4-iodo-
8 benzoate (**Reagent A**, 60.0 mg, 0.22 mmol) in triethylamine (5 mL) was
9 treated with copper(I)iodide (14.0 mg, 0.07 mmol) and sparged with argon
10 for 5 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)-palladium(II) (51 mg, 0.07
11 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room
12 temperature. Column chromatography (1-2% EtOAc - hexanes) afforded
13 28.0 mg (34%) of the title compound.

14 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.01 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.51
15 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 1.7, 7.9$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 7.9$ Hz),
16 4.38 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.83 (1H, septet, $J = 6.7$ Hz), 3.29 (2H, q, $J = 7.0$
17 Hz), 1.40 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.26 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.14 (2H, m), 1.04
18 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.87 (2H, m).

19 Methyl 4-[4-(1-ethoxycyclopropyl)-3-isopropyl-phenylethynyl]-phenyl-
20 acetate **(Compound 100, General Formula 2)**

21 Using General Procedure F; 1-(1-ethoxycyclopropyl)-4-ethynyl-2-
22 isopropylbenzene (**Intermediate 103**, 120.0 mg, 0.52 mmol) and methyl-(4-
23 iodophenyl)-acetate (**Reagent B**, 150.0 mg, 0.52 mmol) in triethylamine (8
24 mL) was treated with copper(I)iodide (32.0 mg, 0.17 mmol) and sparged
25 with argon for 5 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II)
26 (121 mg, 0.17 mmol) was added and the reaction mixture was stirred
27 overnight at room temperature. Column chromatography (2-5% EtOAc -
28 hexanes) afforded 140.0 mg (71%) of the title compound as a pale-yellow

WO 02/18361

PCT/US01/25443

184

oil.
¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.53 (3H, m), 7.31-7.23 (4H, m), 3.86 (1H, septet, J = 6.7 Hz), 3.73 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.33 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.30 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.15 (2H, m), 1.08 (3H, t, J = 7.0 Hz), 0.90 (2H, m).
4-[4-(1-Ethoxycyclopropyl)-3-isopropyl-phenylethynyl]-benzoic acid
(Compound 101, General Formula 2)
Using General Procedure I; A solution of ethyl 4-[4-(1-ethoxycyclopropyl)-3-isopropyl-phenylethynyl]-benzoate (Compound 99, 28.0 mg, 0.07 mmol) in ethanol (2 mL) and tetrahydrofuran (2 mL) was treated with NaOH (80.0 mg, 2.0 mmols, 2.0 mL of a 1N aqueous solution) and stirred overnight at room temperature. Work-up afforded 24 mg (92%) of the title compound as a pale-yellow solid.
¹H NMR (d₆-acetone) δ: 8.06 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.58 (1H, s), 7.33 (2H, m), 3.87 (1H, m), 2.27 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.26 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.09 (2H, m), 0.99 (3H, t, J = 7.0 Hz), 0.88 (2H, m).
{4-[4-(1-Ethoxycyclopropyl)-3-isopropyl-phenylethynyl]-phenyl}-acetic acid (Compound 102, General Formula 2)
Using General Procedure I; a solution of methyl {4-[4-(1-ethoxycyclopropyl)-3-isopropyl-phenylethynyl]-phenyl}-acetate (Compound 100, 130.0 mg, 0.35 mmol) in ethanol (5 mL) and tetrahydrofuran (5 mL) was treated with NaOH (120.0 mg, 3.0 mmols, 3.0 mL of a 1N aqueous solution) and stirred at 50 °C for 4h. Work-up and isolation by HPLC (Partisil 10-pac, 10% H₂O/CH₃CN) afforded 88.0 mg (70%) of the title compound.
¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.50 (3H, m), 7.28-7.19 (4H, m), 3.82 (1H, m), 3.65 (2H, s), 3.29 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.14 (2H, m), 1.04 (3H, t, J = 7.0 Hz), 0.86 (2H, m).

1 4-Bromo-3-*tert*-butylphenol (Intermediate 104)

2 To a mixture of 3-*tert*-butyl-methoxy benzene (1.00 g, 6.09 mmols)
3 in CCl_4 (20 mL), molecular sieves, and silica gel was added *N*-
4 bromosuccinimide (1.19 g, 6.70 mmols). This mixture was stirred at 55 °C
5 for 48h. The resulting mixture was cooled to room temperature, filtered to
6 remove the solids, and the filtrate diluted with EtOAc. This solution was
7 washed with H_2O , 10% aqueous HCl, H_2O , saturated aqueous NaHCO_3 and
8 saturated aqueous NaCl before being dried (MgSO_4) and concentrated under
9 reduced pressure. Column chromatography (2.5% EtOAc-hexanes)
10 afforded 1.15 g (78%) of a 3 to 1 mixture of 1-bromo-2-*tert*-butyl methoxy
11 benzene and 1-bromo-2-methoxy-4-*tert*-butyl benzene as a colorless oil.

12 A solution of the isomeric methoxy compounds in 10 mL of CH_2Cl_2
13 was cooled to 0 °C and treated with a solution (18.5 mL) of BBr_3 in CH_2Cl_2
14 (4.63 g, 18.5 mmols). After 10 minutes the solution was warmed to room
15 temperature, stirred for 1h, and then quenched with H_2O . The mixture was
16 extracted with EtOAc and the combined organic layers washed with
17 saturated aqueous NaCl, dried (MgSO_4), and concentrated under reduced
18 pressure. The title compound was isolated, 1.17 g (59%), by column
19 chromatography (2.5-5% EtOAc-hexanes).

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.39 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 6.54
21 (1H, dd, $J = 2.9, 8.5$ Hz), 1.46 (9H, s).

22 (4-Bromo-3-*tert*-butyl-phenoxy)-triisopropyl-silane (Intermediate 105)

23 To a solution of 4-bromo-3-*tert*-butylphenol (Intermediate 104, 1.17
24 g, 5.10 mmols) and imidazole (520.0 mg, 7.65 mmols) in 10 mL DMF was
25 added chloro-triisopropylsilane (1.18 g, 6.10 mmols). After stirring
26 overnight at room temperature the solution was diluted with H_2O and
27 extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with H_2O

WO 02/18361

PCT/US01/25443

186

1 and saturated aqueous NaCl before being dried (MgSO_4) and concentrated
2 under reduced pressure. The title compound, 1.80 g (92%), was isolated by
3 column chromatography (0-1.5% EtOAc-hexanes) as a colorless oil.

4 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.38 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 6.56
5 (1H, dd, $J = 2.9, 8.5$ Hz), 1.47 (9H, s), 1.29-1.24 (3H, m), 1.09 (18H, d, $J =$
6 6.7 Hz).

7 Ethyl 2-*tert*-butyl-4-triisopropylsilyloxy-benzoate (Intermediate 106)

8 To a solution of (4-bromo-3-*tert*-butyl-phenoxy)-triisopropyl-silane
9 (**Intermediate 105**, 1.00 g, 2.60 mmols) in 15 mL Et_2O cooled to -78°C

10 was added 3.6 mL of *tert*-butyllithium, 1.7 M in pentane (395.0 mg, 6.2
11 mmols). After stirring for 30 minutes ethyl chloroformate (607.6 mg, 5.6
12 mmols) was added. The resulting solution was warmed to room temperature
13 and quenched by the addition of saturated aqueous NH_4Cl . The mixture was
14 extracted with EtOAc and the combined organic layers dried (MgSO_4)
15 concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed (2-
16 5% EtOAc-hexanes) to give 1.23 g (88%) of the title compound as a
17 colorless oil.

18 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.24 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.69
19 (1H, dd, $J = 2.6, 8.2$ Hz), 4.33 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 1.39 (9H, s), 1.37 (3H, t,
20 $J = 7.1$ Hz), 1.29-1.21 (3H, m), 1.10 (18H, d, $J = 6.7$ Hz).

21 [4-(1-Ethoxyvinyl)-3-*tert*-butyl-phenoxy]-triisopropyl-silane (Intermediate
22 **107)**

23 Using General Procedure 1; ethyl 2-*tert*-butyl-4-
24 triisopropylsilyloxy-benzoate (**Intermediate 106**, 1.30 g, 3.44 mmols)
25 and 7.2 mL of Tebbe's Reagent (1.03 g, 3.61 mmols) were reacted. The
26 reaction required 7 days at room temperature to go to completion. The
27 standard work-up afforded 1.29 g (78%) of the title compound after column

WO 02/18361

PCT/US01/25443

187

- 1 chromatography (1-2% EtOAc-hexanes).
2 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.05 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.63
3 (1H, dd, J = 2.6, 8.2 Hz), 4.20 (1H, d, J = 1.7 Hz), 4.08 (1H, d, J = 1.7 Hz),
4 3.83 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.37 (9H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.27-1.20
5 (3H, m), 1.10 (18H, d, J = 6.7 Hz).
6 [4-(1-Ethoxycyclopropyl)-3-*tert*-butyl-phenoxy]-triisopropyl-silane
7 (**Intermediate 108**)
8 Using General Procedure 2; [4-(1-ethoxycyclopropyl)-3-*tert*-butyl-
9 phenoxy]-triisopropyl-silane (**Intermediate 107**, 320.0 mg, 0.85 mmols),
10 Et₂Zn (325.0 mg, 2.63 mmols), and CH₂I₂ (704.0 mg, 2.63 mmols) in 5.0
11 mL Et₂O afforded 257.0 mg (66%) of the title compound as a colorless oil
12 after chromatography (1-2.5% EtOAc - hexanes).
13 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.24 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.06 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.60
14 (1H, dd, J = 2.6, 8.5 Hz), 3.24 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.50 (9H, s), 1.29-1.21
15 (3H, m), 1.11 (18H, d, J = 6.7 Hz), 1.04 (3H, t, J = 7.1 Hz).
16 4-(1-Ethoxycyclopropyl)-3-*tert*-butyl-phenol (**Intermediate 109**)
17 To a solution of [4-(1-ethoxycyclopropyl)-3-*tert*-butyl-phenoxy]-
18 triisopropyl-silane (**Intermediate 108**, 600.0 mg, 1.54 mmol) in 3 mL THF
19 at 0 °C was added tetrabutylammonium fluoride (802.8.0 mg, 3.07 mmols;
20 3.1 mL of a 1 M solution in THF). The solution was stirred at 0 °C for 30
21 minutes and then quenched by the addition of H₂O. The mixture was
22 extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with
23 H₂O and saturated aqueous NaCl before being dried (MgSO₄) and
24 concentrated under reduced pressure. The title compound (400 mg, 88%)
25 was isolated from the residue by column chromatography (4-10% EtOAc-
26 hexanes) as a colorless solid.
27 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.29 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.01 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.57

WO 02/18361

PCT/US01/25443

188

1 (1H, dd, J = 2.6, 8.2 Hz), 3.29 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.59 (9H, s), 1.08-1.04
2 (7H, m).
3 4-(1-Ethoxycyclopropyl)-3-tert-butyl-phenyl 1,1,1-trifluoromethanesulfonate
4 **(Intermediate 110)**
5 A solution of 4-(1-ethoxycyclopropyl)-3-tert-butyl-phenol
6 **(Intermediate 109)**, 400.0 mg, 1.71 mmol in 10 mL of CH₂Cl₂ was cooled
7 to 0 °C and to it was added 2-[N,N-bis(trifluoromethylsulfonyl)amino]-5-
8 chloropyridine (705.0 mg, 1.79 mmol) and triethylamine (522.0 mg, 5.1
9 mmols). The resulting solution was warmed to room temperature and stirred
10 overnight. The reaction was quenched by the addition of H₂O and the
11 mixture extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed
12 with 10% aqueous HCl, saturated aqueous NaHCO₃, H₂O, and saturated
13 aqueous NaCl. The solution was dried (MgSO₄) and concentrated under
14 reduced pressure. The title compound was isolated by column
15 chromatography (2-4% EtOAc-hexanes) as a colorless oil, 542.0 mg (87%).
16 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.01
17 (1H, dd, J = 2.6, 8.5 Hz), 3.26 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.52 (9H, s), 1.12 (2H,
18 bs), 1.08-1.04 (5H, m).
19 4-(1-Ethoxycyclopropyl)-3-tert-butyl-phenylchlorovinyl-trimethylsilane
20 **(Intermediate 111)**
21 Using General Procedure D; 4-(1-ethoxycyclopropyl)-3-tert-butyl-
22 phenyl 1,1,1-trifluoromethanesulfonate **(Intermediate 110)**, 260.0 mg, 0.71
23 mmol in triethylamine (4 mL) and DMF (6 mL) was sparged with argon for
24 5 minutes. Trimethylsilylacetylene (0.70 g, 7.1 mmols) was then added
25 followed by dichlorobis-(triphenylphosphine)palladium(II) (40.0 mg, 0.06
26 mmol). The resulting reaction mixture was heated to 95 °C for 18 hours.
27 The title compound, 215.0 mg (96%), was isolated by chromatography (0 -

WO 02/18361

PCT/US01/25443

189

1 2% EtOAc - hexanes) as an orange oil.
2 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.63 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.19
3 (1H, dd, J = 1.7, 7.9 Hz), 3.24 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.51 (9H, s), 1.10 (2H,
4 bs), 1.06-1.01 (5H, m), 0.25 (9H, s).
5 1-(1-Ethoxycyclopropyl)-4-ethynyl-2-tert-butylbenzene (Intermediate 112)
6 Using General Procedure E; [4-(1-ethoxycyclopropyl)-3-tert-butyl-
7 phenylethynyl]-trimethylsilane (**Intermediate 111**, 215.0 mg, 0.69 mmol) in
8 methanol (10 mL) was treated with potassium carbonate (80.0 mg, 0.58
9 mmol) and stirred overnight at ambient temperature. The crude alkyne, 169
10 mg, was used directly in the next reaction.
11 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.68 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.23
12 (1H, dd, J = 1.8, 7.9 Hz), 3.26 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.06 (1H, s), 1.51 (9H, s),
13 1.11 (2H, bs), 1.07-1.02 (5H, m).
14 Ethyl 4-[4-(1-ethoxycyclopropyl)-3-tert-butyl-phenylethynyl]-benzoate
15 (**Compound 103, General Formula 2**)
16 Using General Procedure F; 1-(1-ethoxycyclopropyl)-4-ethynyl-2-
17 tert-butylbenzene (**Intermediate 112**, 70.0 mg, 0.30 mmol) and ethyl 4-iodo-
18 benzoate (**Reagent A**, 85.0 mg, 0.30 mmol) in triethylamine (5 mL) was
19 treated with copper(I)iodide (19.0 mg, 0.01 mmol) and sparged with argon
20 for 5 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)-palladium(II) (70 mg, 0.01
21 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room
22 temperature. Column chromatography (1-2% EtOAc - hexanes) afforded
23 70.0 mg (73%) of the title compound.
24 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.02 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.59
25 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 1.7, 7.9 Hz),
26 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.28 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.55 (9H, s), 1.40 (3H, t,
27 J = 7.1 Hz), 1.12 (2H, bs), 1.08-1.04 (5H, m).

1 Methyl 4-[4-(1-ethoxycyclopropyl)-3-*tert*-butyl-phenylethynyl]-phenyl]-
2 acetate (Compound 104, General Formula 2)

3 Using General Procedure F; 1-(1-ethoxycyclopropyl)-4-ethynyl-2-
4 *tert*-butylbenzene (**Intermediate 112**, 95.0 mg, 0.39 mmol) and methyl-(4-
5 iodophenyl)-acetate (**Reagent B**, 108.0 mg, 0.39 mmol) in triethylamine (8
6 mL) was treated with copper(I)iodide (25.0 mg, 0.13 mmol) and sparged
7 with argon for 5 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (91
8 mg, 0.13 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at
9 room temperature. Column chromatography (2-5% EtOAc - hexanes)
10 afforded 100.0 mg (72%) of the title compound.

11 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.70 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.50 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.38
12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.27 (3H, m), 3.70 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.28 (2H, q, J =
13 7.1 Hz), 1.54 (9H, s), 1.12 (2H, bs), 1.08-1.03 (5H, m).

14 4-[4-(1-Ethoxycyclopropyl)-3-*tert*-butyl-phenylethynyl]-benzoic acid
15 (Compound 105, General Formula 2)

16 Using General Procedure I; a solution of ethyl 4-[4-(1-
17 ethoxycyclopropyl)-3-*tert*-butyl-phenylethynyl]-benzoate (**Compound 103**,
18 70.0 mg, 0.18 mmol) in ethanol (3 mL) and tetrahydrofuran (3 mL) was
19 treated with NaOH (240.0 mg, 6.0 mmols, 3.0 mL of a 2N aqueous solution)
20 and stirred overnight at room temperature. Work-up afforded 40 mg (62%)
21 the title compound as a pale-yellow solid.

22 ¹H NMR (d₆-acetone) δ: 8.06 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.76 (1H, d, J = 1.8 Hz),
23 7.67 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 1.8, 7.9
24 Hz), 3.28 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.54 (9H, s), 1.13 (2H, bs), 1.10 (2H, m), 1.02
25 (3H, t, J = 7.3 Hz).

26 4-[4-(1-Ethoxycyclopropyl)-3-*tert*-butyl-phenylethynyl]-phenyl]-acetic
27 acid (Compound 106, General Formula 2)

1 Using General Procedure I; a solution of methyl {4-[4-(1-
2 ethoxycyclopropyl)-3-*tert*-butyl-phenylethynyl]-phenyl}-acetate
3 (**Compound 104**, 100.0 mg, 0.26 mmol) in ethanol (4 mL) and
4 tetrahydrofuran (4 mL) was treated with NaOH (240.0 mg, 6.0 mmols, 3.0
5 mL of a 2N aqueous solution) and stirred at 50 °C for 4h. Work-up and
6 isolation by HPLC (Partisil 10-pac, 10% H₂O/CH₃CN) afforded 70.0 mg
7 (73%) of the title compound.
8 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.73 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.53 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.41
9 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.28 (3H, m), 3.69 (2H, s), 3.31 (2H, q, J = 7.1 Hz),
10 1.56 (9H, s), 1.15 (2H, bs), 1.11-1.05 (5H, m).
11 1-(4-Bromophenyl)-cyclopropanecarbonitrile (Intermediate 113)
12 To a 50% aqueous NaOH solution (40.0 g, wt/wt) was added benzyl
13 triethylammonium chloride (1.0 g, 4.4 mmols), 4-bromobenzonitrile (19.6 g,
14 0.10 mol), and 1,2-dibromoethane (56.4 g, 0.30 mol). The mixture was
15 stirred overnight at room temperature and then diluted with 100 mL of H₂O.
16 This mixture was extracted with EtOAc and the combined extracts were
17 washed with saturated aqueous NaHSO₃, H₂O, and saturated aqueous NaCl
18 before being dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure.
19 Bulb-to-bulb distillation afforded 18.8 g (85%) of the title compound as a
20 colorless solid.
21 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.48 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.6 Hz), 1.75
22 (2H, dd, J = 5.2, 7.6 Hz), 1.39 (2H, dd, J = 5.2, 7.6 Hz).
23 1-(4-Bromophenyl)-cyclopropanecarboxylic acid (Intermediate 114)
24 To a solution of KOH (6.06 g, 0.11 mol) in 10 mL of H₂O was added
25 40 mL of ethylene glycol and 1-(4-bromophenyl)-cyclopropanecarbonitrile
26 (**Intermediate 113**, 10.0 g, 0.45 mol). This solution was heated to 135-140
27 °C for 4h, cooled to room temperature, and then poured into a mixture of

1 100 mL ice and 10% aqueous HCl. The resulting mixture was allowed to
2 stand overnight at 5 °C, the solid was collected by filtration and washed
3 with H₂O. The colorless solid was dried under reduced pressure to give
4 10.6 g (97%) of the title compound.

5 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.43 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.5 Hz), 1.68
6 (2H, dd, J = 4.0, 7.1 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 4.0, 7.1 Hz).

7 *Tert*-butyl [1-(4-bromophenyl)-cyclopropyl]-carbamate (Intermediate 115)

8 A solution of 1-(4-bromophenyl)-cyclopropanecarboxylic acid
9 (**Intermediate 114**, 2.32 g, 9.62 mmols), diphenylphosphoryl azide (2.65 g,
10 9.62 mmols), triethylamine (973.0 mg, 9.62 mmols) in 40 mL *tert*-BuOH
11 (distilled from Na⁺) was heated to reflux for 17h. The solution was
12 concentrated under reduced pressure and the residue dissolved in EtOAc
13 and washed with 5% aqueous HCl, H₂O, saturated aqueous NaHCO₃, and
14 saturated aqueous NaCl before being dried over MgSO₄. Concentration of
15 the dry solution under reduced pressure and column chromatography (5-
16 10% EtOAc - hexanes) afforded 2.01 g (67%) of the title compound as a
17 colorless solid.

18 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.39 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.3 Hz), 5.35
19 (1H, bs), 1.43 (9H, s), 1.26 (2H, m), 1.17 (2H, m).

20 *1*-(4-Bromophenyl)-cyclopropylamine (Intermediate 116)

21 To a solution of *tert*-butyl [1-(4-bromophenyl)-cyclopropyl]-
22 carbamate (**Intermediate 115**, 1.08 g, 3.40 mmols) in 20 mL MeOH and 20
23 mL THF was added 20 mL of 3M aqueous HCl. The solution was warmed
24 to 35 °C for 3 hours and then stirred for 17h at 25 °C. The reaction was
25 quenched by adjusting the pH of the solution to 12 with 3M aqueous NaOH.
26 The mixture was extracted with Et₂O and the combined organic layers were
27 washed with H₂O and saturated aqueous NaCl before being dried (MgSO₄)

1 and concentrated under reduced pressure. The title compound 613 mg
2 (85%) was used without further purification.
3 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.43 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.3 Hz), 1.89
4 (2H, bs), 1.07 (2H, m), 0.95 (2H, m).
5 N-[1-(4-bromophenyl)-cyclopropyl]-propionamide (Intermediate 117)
6 To a solution of 1-(4-bromophenyl)-cyclopropylamine (Intermediate
7 116, 84 mg, 0.4 mmol) in 4 mL CH₂Cl₂ at room temperature was added
8 propionyl chloride (43.0 mg, 0.47 mmol) and pyridine (56.0 mg, 0.71
9 mmol). After stirring 17 hours at room temperature the reaction was
10 quenched by the addition of H₂O and extracted with EtOAc. The combined
11 extracts were washed with 10% aqueous HCl, saturated aqueous NaHCO₃,
12 and saturated aqueous NaCl before being dried (MgSO₄) and concentrated
13 under reduced pressure. The title compound 85.0 mg (67%), was isolated
14 by column chromatography (20-50% EtOAc-hexanes) as a colorless solid.
15 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.48 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.40
16 (1H, s), 2.19 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.18-1.24 (4H, m), 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz).
17 [1-(4-Bromophenyl)-cyclopropyl]-propylamine (Intermediate 118)
18 To a solution of N-[1-(4-bromophenyl)-cyclopropyl]-propionamide
19 (Intermediate 117, 85.0 mg, 0.32 mmol) in THF (5 mL) at 0 °C was added
20 BH₃-Me₂S (48.0 mg, 0.63 mmol; 0.31 mL of a 2M solution in THF). The
21 solution was heated to 55 °C for 17 hours, cooled to room temperature,
22 saturated aqueous NaHCO₃ was added and the resulting mixture was stirred
23 for 2 hours. This mixture was extracted with EtOAc and the combined
24 organic layers were washed with H₂O and saturated aqueous NaCl before
25 being dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The title
26 compound was isolated by column chromatography (10-30% EtOAc-
27 hexanes).

- 1 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.42 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.5 Hz), 2.46
2 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.40 (2H, m), 0.98 (2H, m), 0.86 (5H, m).
- 3 Propyl-[1-(4-trimethylsilyl-ethynyl-phenyl)-cyclopropyl]-amine
4 (Intermediate 119)
- 5 Using General Procedure D; [1-(4-bromophenyl)-cyclopropyl]-
6 propylamine (**Intermediate 118**, 100.0 mg, 0.39 mmol) in triethylamine (8
7 mL) was treated with copper(I)iodide (13.0 mg, 0.06 mmol) and then
8 sparged with argon for 5 minutes. Trimethylsilyl acetylene (0.70 g, 7.1
9 mmols) was then added followed by
10 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (48.0 mg, 0.06 mmol). The
11 resulting reaction mixture was heated to 70 °C for 5 days. The title
12 compound (80.0 mg, 75%) was isolated by chromatography (0 - 10% EtOAc
13 - hexanes) as an orange oil.
- 14 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.41 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.5 Hz), 2.45
15 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.39 (2H, m), 0.98 (2H, m), 0.87 (2H, m), 0.84 (3H, t, J
16 = 7.3 Hz), 0.24 (9H, s).
- 17 [1-(4-Ethynylphenyl)-cyclopropyl]-propylamine (Intermediate 120)
- 18 Using General Procedure E; propyl-[1-(4-trimethylsilyl-ethynyl-
19 phenyl)-cyclopropyl]-amine (**Intermediate 119**, 80.0 mg, 0.30 mmols) in
20 methanol (8 mL) was treated with potassium carbonate (80.0 mg, 0.59
21 mmol) and stirred overnight at ambient temperature. The crude alkyne (58
22 mg, 100%) was used directly in the next reaction.
- 23 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.44 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.05
24 (1H, s), 2.46 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.41 (2H, m), 1.00 (2H, m), 0.90 (2H, m),
25 0.86 (3H, t, J = 7.3 Hz).
- 26 Ethyl 4-[4-(1-propylamino-cyclopropyl)-phenylethynyl]-benzoate
27 (Compound 107, General Formula 2)

1 Using General Procedure F; [1-(4-ethynylphenyl)-cyclopropyl]-
2 propylamine (**Intermediate 120**, 38.0 mg, 0.19 mmol) and ethyl-4-iodo
3 benzoate (**Reagent A**, 58.0 mg, 0.21 mmol) in triethyl amine (6 mL) was
4 treated with copper(I)iodide (8.0 mg, 0.04 mmol) and sparged with argon
5 for 5 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (27 mg, 0.04
6 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room
7 temperature. Column chromatography (5-15% EtOAc - hexanes) afforded
8 40.0 mg (61%) of the title compound as an orange oil.
9 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.01 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.49
10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.49
11 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.46 (2H, m), 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.01 (2H, m), 0.89
12 (2H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz).
13 4-[4-(1-Propylamino-cyclopropyl)-phenylethynyl]-benzoic acid
14 (**Compound 108, General Formula 2**)
15 Using General Procedure I; a solution of ethyl 4-[4-(1-propylamino-
16 cyclopropyl)-phenylethynyl]-benzoate (**Compound 107**, 40.0 mg, 0.12
17 mmol) in ethanol (3 mL) and tetrahydrofuran (3 mL) was treated with
18 NaOH (160.0 mg, 4.0 mmols, 2.0 mL of a 2N aqueous solution) and stirred
19 overnight at room temperature. Work-up afforded 25.0 mg (69%) of the
20 title compound as a solid.
21 ¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 7.97 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.5 Hz),
22 7.50 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.5 Hz), 2.39 (2H, t, J = 7.3 Hz),
23 1.37 (2H, m), 1.00 (2H, m), 0.93 (2H, m), 0.84 (3H, t, J = 7.3 Hz).
24 [1-(4-Bromophenyl)-cyclopropyl]-dipropylamine (**Intermediate 121**)
25 To a solution of 1-(4-bromophenyl)-cyclopropylamine (**Intermediate**
26 **116**) in CH₃CN / HOAc (5 mL, 9:1, v/v) and THF 3 mL at 0 °C was added
27 propionaldehyde (277.0 mg, 4.95 mmols) and NaCNBH₃ (153.0 mg, 2.47

mmols). The reaction was warmed to room temperature and after 5 hours quenched with H₂O. The pH of the solution was adjusted to 8-9 using aqueous NaOH and extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with H₂O and saturated aqueous NaCl, dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The title compound, 190.0 mg (56%), was isolated by column chromatography (2-5% EtOAc-hexanes).
¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.42 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.3 Hz), 2.39 (4H, t, J = 7.3 Hz), 1.62-1.40 (4H, m), 0.96 (2H, m), 0.86 (6H, t, J = 7.3 Hz), 0.80 (2H, m).

Dipropyl-[1-(4-trimethylsilyl-ethynyl-phenyl)-cyclopropyl]-amine (Intermediate 122)

Using General Procedure D; [1-(4-bromophenyl)-cyclopropyl]-dipropylamine (**Intermediate 121**, 150.0 mg, 0.50 mmol) in triethylamine (5 mL) was treated with copper(I)iodide (10.0 mg, 0.05 mmol) and then sparged with argon for 5 minutes. Trimethylsilyl acetylene (0.70 g, 7.1 mmols) was then added followed by dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (35.0 mg, 0.05 mmol). The resulting reaction mixture was heated to 70 °C for 5d. The title compound was isolated by chromatography (0 - 3% EtOAc - hexanes).
¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.35 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.3 Hz), 2.39 (4H, t, J = 7.3 Hz), 1.55-1.42 (4H, m), 0.96 (2H, m), 0.88-0.79 (8H, m), 0.25 (9H, s).

[1-(4-Ethynylphenyl)-cyclopropyl]-dipropylamine (Intermediate 123)

Using General Procedure E; dipropyl-[1-(4-trimethylsilyl-ethynyl-phenyl)-cyclopropyl]-amine (**Intermediate 122**, 45.0 mg, 0.14 mmols) in methanol (5 mL) was treated with potassium carbonate (50.0 mg, 0.37 mmol) and stirred overnight at ambient temperature. The crude alkyne (34

1 mg, 100%) was used directly in the next reaction.

2 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.42 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.3 Hz),

3 2.40 (4H, t, J = 7.3 Hz), 1.53-1.40 (4H, m), 0.96 (2H, m), 0.90-0.79 (8H, m).

4 Ethyl 4-[4-(1-dipropylamino-cyclopropyl)-phenylethynyl]-benzoate

5 **(Compound 109, General Formula 2)**

6 Using General Procedure F; [1-(4-ethynylphenyl)-cyclopropyl]-

7 dipropylamine (**Intermediate 123**, 34.0 mg, 0.16 mmol) and ethyl 4-iodo

8 benzoate (**Reagent A**, 59.0 mg, 0.21 mmol) in triethyl amine (6 mL) was

9 treated with copper(I)iodide (13.0 mg, 0.07 mmol) and sparged with argon

10 for 5 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (49 mg, 0.07

11 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room

12 temperature. Column chromatography (2-4% EtOAc - hexanes) afforded

13 the title compound as a yellow oil.

14 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.03 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.49

15 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.43

16 (4H, t, J = 7.3 Hz), 1.52-1.42 (4H, m), 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.99 (2H,

17 m), 0.88-0.83 (8H, m).

18 4-[4-(1-Dipropylamino-cyclopropyl)-phenylethynyl]-benzoic acid

19 **(Compound 110, General Formula 2)**

20 Using General Procedure I; a solution of ethyl 4-[4-(1-

21 dipropylamino-cyclopropyl)-phenylethynyl]-benzoate (**Compound 109**,

22 51.0 mg, 0.13 mmol) in ethanol (3 mL) and tetrahydrofuran (3 mL) was

23 treated with NaOH (80.0 mg, 2.0 mmols, 2.0 mL of a 1N aqueous solution)

24 and stirred overnight at room temperature. Work-up afforded 32.0 mg

25 (70%) of the title compound as a colorless solid.

26 ¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 7.98 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (6H, m), 3.05-2.89

27 (4H, m), 1.98 (2H, m), 1.72 (4H, m), 1.23 (2H, m), 0.88 (6H, t, J = 7.3 Hz).

1 Benzyl-[1-(4-bromophenyl)-cyclopropyl]-amine (Intermediate 124) and
2 Dibenzyl-[1-(4-bromophenyl)-cyclopropyl]-amine (Intermediate 125)

3 A solution of 1-(4-bromophenyl)-cyclopropylamine (Intermediate
4 116, 244.0 mg, 1.15 mmols) and benzyl bromide (255.0 mg, 1.50 mmols) in
5 4 mL DMF was stirred at 85 °C for 6 hours, cooled to room temperature and
6 stirred overnight. The solution was diluted with H₂O and the pH adjusted to
7 8-9 with aqueous NaOH. The solution was extracted with EtOAc and the
8 combined organic layers were washed with H₂O and saturated aqueous
9 NaCl, dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. Column
10 chromatography (5-10% EtOAc-Hexanes) afforded 110 mg (32%) of the *N*-
11 benzyl amine.

12 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.48 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.30-7.23 (7H, m), 3.68 (2H,
13 s), 1.07 (2H, m), 0.93 (2H, m); and 100 mg (22%) of the *N,N*-dibenzyl
14 amine, ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.55 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.40-7.19 (12H, m),
15 3.61 (4H, s), 0.87 (2H, m), 0.71 (2H, m).

16 Benzyl-[1-(4-trimethylsilylphenylethynyl)-phenyl]-cyclopropyl]-amine
17 (Intermediate 126)

18 Using General Procedure D; benzyl-[1-(4-bromophenyl)-
19 cyclopropyl]-amine (Intermediate 124, 110.0 mg, 0.36 mmol) in
20 triethylamine (8 mL) was treated with copper(I)iodide (10.0 mg, 0.05 mmol)
21 and then sparged with argon for 5 minutes. Trimethylsilyl acetylene (0.70 g,
22 7.1 mmols) was then added followed by
23 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (38.0 mg, 0.05 mmol). The
24 resulting reaction mixture was heated to 70 °C for 5d. The title compound
25 85 mg (74%) was isolated by chromatography (1 - 10% EtOAc - hexanes).
26 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.46 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.31-7.22 (7H, m), 3.67 (2H,
27 s), 1.06 (2H, m), 0.94 (2H, m), 0.26 (9H, s).

1 Benzyl-[1-(4-ethynylphenyl)-cyclopropyl]-amine (Intermediate 127)

2 Using General Procedure E; benzyl-[1-(4-trimethylsilyl-ethynyl-phenyl)-cyclopropyl]-amine (**Intermediate 126**, 85.0 mg, 0.27 mmol) in
3 methanol (5 mL) was treated with potassium carbonate (50.0 mg, 0.37
4 mmol) and stirred overnight at ambient temperature. The crude alkyne (65
5 mg, 100%) was used directly in the next reaction.

6 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.49 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.32 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.23
7 (5H, m), 3.68 (2H, s), 3.08 (1H, s), 1.07 (2H, m), 0.95 (2H, m).

8 Ethyl 4-[4-(1-benzylamino-cyclopropyl)-phenylethynyl]-benzoate

9 (**Compound 111, General Formula 2**)

10 Using General Procedure F; benzyl-[1-(4-ethynylphenyl)-
11 cyclopropyl]-amine (**Intermediate 127**, 65.0 mg, 0.27 mmol) and ethyl-4-
12 iodo benzoate (**Reagent A**, 68.0 mg, 0.27 mmol) in triethyl amine (8 mL)
13 was treated with copper(I)iodide (16.0 mg, 0.08 mmol) and sparged with
14 argon for 5 minutes. Dichlorobis (triphenylphosphine)palladium(II) (58 mg,
15 0.08 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at
16 room temperature. Column chromatography (2-5% EtOAc - hexanes)
17 afforded 90 mg (90%) of the title compound as an orange solid.

18 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.05 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.55
19 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.32-7.22 (5H, m), 4.40 (2H, q,
20 J = 7.1 Hz), 3.72 (2H, s), 1.42 (2H, t, J = 7.1 Hz), 1.01 (2H, m), 0.99 (2H,
21 m).

22 4-[4-(1-Benzylamino-cyclopropyl)-phenylethynyl]-benzoic acid

23 (**Compound 112, General Formula 2**)

24 Using General Procedure I; a solution of ethyl 4-[4-(1-benzylamino-
25 cyclopropyl)-phenylethynyl]-benzoate (**Compound 111**, 75.0 mg, 0.19
26 mmol) in ethanol (4 mL) and tetrahydrofuran (4 mL) was treated with
27

WO 02/18361

PCT/US01/25443

200

- 1 NaOH (80.0 mg, 2.0 mmols, 2.0 mL of a 1N aqueous solution) and stirred
2 overnight at room temperature. Work-up afforded 35.0 mg (50%) of the
3 title compound as a colorless solid.
4 ¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.93 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.61-7.51 (6H, m), 7.32-7.23
5 (5H, m), 3.98 (2H, s), 1.33 (2H, m), 1.19 (2H, m).
6 Dibenzyl-[1-(4-trimethylsilyl-ethynyl-phenyl)-cyclopropyl]-amine
7 **(Intermediate 128)**
8 Using General Procedure D; dibenzyl-[1-(4-bromophenyl)-
9 cyclopropyl]-amine (**Intermediate 125**, 45.0 mg, 0.11 mmol) in
10 triethylamine (8 mL) was treated with copper(I)iodide (10.0 mg, 0.05 mmol)
11 and then sparged with argon for 5 minutes. Trimethylsilyl acetylene (0.35 g,
12 3.6 mmols) was then added followed by
13 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (35.0 mg, 0.05 mmol). The
14 resulting reaction mixture was heated to 70 °C for 5d. The title compound
15 40 mg (88%) was isolated by chromatography (hexanes).
16 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.52 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.36-7.24 (12H, m), 3.60 (4H,
17 s), 0.87 (2H, m), 0.67 (2H, m), 0.29 (9H, s).
18 Dibenzyl-[1-(4-ethynyl-phenyl)-cyclopropyl]-amine (Intermediate 129)
19 Using General Procedure E; dibenzyl-[1-(4-trimethylsilyl-ethynyl-
20 phenyl)-cyclopropyl]-amine (**Intermediate 128**, 100.0 mg, 0.26 mmol) in
21 methanol (5 mL) was treated with potassium carbonate (60.0 mg, 0.44
22 mmol) and stirred overnight at ambient temperature. The crude alkyne (80
23 mg, 99%) was used directly in the next reaction.
24 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.53 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.36 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.28-
25 7.25 (10H, m), 3.62 (4H, s), 3.11 (1H, s), 0.88 (2H, m), 0.68 (2H, m).
26 Ethyl 4-[4-(1-dibenzylamino-cyclopropyl)-phenyl-ethynyl]-benzoate
27 **(Compound 113, General Formula 2)**

- 1 Using General Procedure F; dibenzyl-[1-(4-ethynylphenyl)-
2 cyclopropyl]-amine (**Intermediate 129**, 40.0 mg, 0.12 mmol) and ethyl-4-
3 iodo benzoate (**Reagent A**, 60.0 mg, 0.22 mmol) in triethylamine (5 mL)
4 was treated with copper(I)iodide (8.0 mg, 0.04 mmol) and sparged with
5 argon for 5 minutes. Dichlorobis (triphenylphosphine)palladium(II) (27 mg,
6 0.04 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at
7 room temperature. Column chromatography (2-5% EtOAc - hexanes)
8 afforded the title compound as an oil.
9 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.04 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.79 (4H, m), 7.42 (2H, d, J =
10 7.9 Hz), 7.29-7.17 (10H, m), 4.40 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.63 (4H, s), 1.42
11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.88 (2H, m), 0.73 (2H, m).
12 4-[4-(1-Dibenzylamino-cyclopropyl)-phenylethynyl]-benzoic acid
13 (**Compound 114, Formula 2**)
14 Using General Procedure I; a solution of ethyl 4-[4-(1-
15 dibenzylamino-cyclopropyl)-phenylethynyl]-benzoate (**Compound 113**,
16 48.0 mg, 0.10 mmol) in ethanol (2 mL) and tetrahydrofuran (2 mL) was
17 treated with NaOH (80.0 mg, 2.0 mmols, 2.0 mL of a 1N aqueous solution)
18 and stirred overnight at room temperature. Work-up afforded 42.0 mg
19 (93%) of the title compound as a colorless solid.
20 ¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 7.98 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.2 Hz),
21 7.64 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.47 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.28-7.20 (10H, m), 3.57
22 (4H, s), 0.84 (2H, m), 0.69 (2H, m).
23 Benzyl-[1-(4-bromophenyl)-cyclopropyl]-methylamine (**Intermediate 130**)
24 To a solution of benzyl-[1-(4-bromophenyl)-cyclopropyl]-amine
25 (**Intermediate 124**, 100.0 mg, 0.33 mmol) in 5 mL of acetone was added
26 K₂CO₃ (91 mg, 0.66 mmol) and iodomethane (2.28 g, 16.1 mmols). The
27 resulting mixture was stirred at 25 °C for 20 hours, diluted with Et₂O, and

WO 02/18361

PCT/US01/25443

202

1 washed with H₂O and saturated aqueous NaCl. The solution was dried
2 (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure to give 90 mg (86%) of
3 the title compound.
4 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.47 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.29-7.18 (7H, m), 3.53 (2H,
5 s), 2.07 (3H, s), 1.07 (2H, m), 0.86 (2H, m).
6 Benzyl-[1-(4-trimethylsilyl-ethynyl-phenyl)-cyclopropyl]-methanamine
7 **(Intermediate 131)**
8 Using General Procedure D; benzyl-[1-(4-bromophenyl)-
9 cyclopropyl]-methanamine (**Intermediate 130**, 90.0 mg, 0.28 mmol) in
10 triethylamine (8 mL) was treated with copper(I)iodide (6.0 mg, 0.03 mmol)
11 and then sparged with argon for 5 minutes. Trimethylsilyl acetylene (0.70 g,
12 7.1 mmols) was then added followed by
13 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (20.0 mg, 0.03 mmol). The
14 resulting reaction mixture was heated to 70 °C for 5 days. The title
15 compound 80 mg (84%) was isolated by chromatography (0-2% EtOAc-
16 hexanes).
17 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.46 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.32-7.18 (7H, m), 3.52 (2H,
18 s), 2.06 (3H, s), 1.06 (2H, m), 0.87 (2H, m), 0.26 (9H, s).
19 Benzyl-[1-(4-ethynylphenyl)-cyclopropyl]-methanamine (**Intermediate**
20 **132**)
21 Using General Procedure E; benzyl-[1-(4-trimethylsilyl-ethynyl-
22 phenyl)-cyclopropyl]-methanamine (**Intermediate 131**, 80.0 mg, 0.24 mmol)
23 in methanol (5 mL) was treated with potassium carbonate (80.0 mg, 0.59
24 mmol) and stirred overnight at ambient temperature. The crude alkyne (60
25 mg, 99%) was used directly in the next reaction.
26 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.49 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.33-7.21 (7H, m), 3.55 (2H,
27 s), 3.08 (1H, s), 2.08 (3H, s), 1.07 (2H, m), 0.89 (2H, m).

- 1 Ethyl 4-{4-[1-(benzyl-methylamino)-cyclopropyl]-phenylethynyl}-benzoate
2 **(Compound 115, General Formula 2)**
3 Using General Procedure F; benzyl-[1-(4-ethynylphenyl)-
4 cyclopropyl]-methylamine (**Intermediate 132**, 70.0 mg, 0.28 mmol) and
5 ethyl-4-iodo benzoate (**Reagent A**, 77.0 mg, 0.28 mmol) in triethylamine (5
6 mL) was treated with copper(I)iodide (18.0 mg, 0.10 mmol) and sparged
7 with argon for 5 minutes. Dichlorobis (triphenylphosphine)palladium(II)
8 (65 mg, 0.10 mmol) was added and the reaction mixture was stirred
9 overnight at room temperature. Column chromatography (2-5% EtOAc -
10 hexanes) afforded 86 mg (75%) of the title compound as an oil.
11 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.03 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.53
12 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.25 (5H, m), 4.39 (2H, q, J =
13 7.1 Hz), 3.57 (2H, s), 2.10 (3H, s), 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.10 (2H, m),
14 0.92 (2H, m).
15 4-[4-(1-Benzylmethylamino-cyclopropyl)-phenylethynyl]-benzoic acid
16 **(Compound 116, General Formula 2)**
17 Using General Procedure I; a solution of ethyl 4-{4-[1-(benzyl-
18 methylamino)-cyclopropyl]-phenylethynyl}-benzoate (**Compound 115**, 65.0
19 mg, 0.16 mmol) in ethanol (3 mL) and tetrahydrofuran (3 mL) was treated
20 with NaOH (80.0 mg, 2.0 mmols, 2.0 mL of a 1N aqueous solution) and
21 stirred overnight at room temperature. Work-up afforded 45.0 mg (75%) of
22 the title compound as a solid.
23 ¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 7.96 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.3 Hz),
24 7.58 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.29-7.18 (5H, m), 3.52
25 (2H, s), 2.00 (3H, s), 1.02 (2H, m), 0.87 (2H, m).
26 [4-Bromo-2-methyl-phenyl]-methanol (**Intermediate 133**)
27 A solution of methyl 4-bromo-2-methyl-benzoate (1.05 g, 4.58

1 mmols) in 10 mL of Et₂O was cooled to 0 °C and treated with LiAlH₄,
2 (177.0 mg, 4.58 mmols), stirred for 3 hours, and then carefully quenched
3 with H₂O. The mixture was extracted with Et₂O and the combined organic
4 layers were washed with H₂O and saturated aqueous NaCl, dried (MgSO₄),
5 and concentrated under reduced pressure. The title compound, 830.0 mg
6 (90%), was isolated by column chromatography (10-30% EtOAc-hexanes)
7 as a colorless oil.

8 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.30 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.57 (2H, d, J =
9 5.5 Hz), 2.27 (3H, s), 2.13 (1H, t, J = 5.5 Hz).

10 (4-Bromo-2-methyl-benzyloxy)-trimethylsilane (Intermediate 134)

11 To a solution of (4-bromo-2-methyl-phenyl)-methanol (**Intermediate**
12 **133**, 500.0 mg, 2.48 mmols), in 10 mL THF was added triethylamine (374.0
13 mg, 3.70 mmols) and chlorotrimethylsilane (297.0 mg, 2.70 mmols). The
14 resulting solution was stirred for 17 hours at 25 °C and then treated with
15 H₂O and extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed
16 with H₂O, 10% aqueous HCl, saturated NaHCO₃, and saturated NaCl before
17 being dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The title
18 compound, 550.0 mg (81%), was isolated by column chromatography (5%
19 EtOAc-hexanes) as a colorless oil.

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.35-7.28 (3H, m), 4.64 (2H, s), 2.29 (3H, s), 0.20 (9H,
21 s).

22 2-Methyl-4-trimethylsilyl-ethynyl-1-trimethylsilyloxymethyl-benzene

23 (Intermediate 135)

24 Using General Procedure D; (4-bromo-2-methyl-benzyloxy)-
25 trimethylsilane (**Intermediate 134**, 550.0 mg, 2.01 mmol) in triethylamine
26 (8 mL) was treated with copper(I)iodide (38.0 mg, 0.20 mmol) and then
27 sparged with argon for 5 minutes. Trimethylsilyl acetylene (1.05 g, 10.6

mmols) was then added followed by
dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (142.0 mg, 0.20 mmol). The
resulting reaction mixture was heated to 70 °C for 5 days. The title
compound (380.0 mg, 65%) was isolated by chromatography (0 - 2% EtOAc
- hexanes) as an orange oil.
¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.31 (3H, m), 4.64 (2H, s), 2.24 (3H, s), 0.24 (9H, s),
0.15 (9H, s).
(4-Ethynyl-2-methyl-phenyl)-methanol (Intermediate 136)
Using General Procedure E; 2-methyl-4-trimethylsilanylethynyl-1-
trimethylsilylananyloxymethyl-benzene (**Intermediate 135**, 380.0 mg, 1.30
mmols) in methanol (10 mL) was treated with potassium carbonate (180.0
mg, 1.3 mmol) and stirred overnight at ambient temperature. The crude
alkyne was purified by column chromatography (5-20% EtOAc-hexanes) to
give 100.0 mg (34%) of the title compound.
¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.06 (3H, m), 4.42 (2H, d, J = 5.2 Hz), 2.81 (1H, s),
2.05 (3H, s), 1.59 (1H, t, J = 5.2 Hz).
Ethyl 4-(4-hydroxyethyl-3-methyl-phenylethynyl)-benzoate (Compound
117, General Formula 6)
Using General Procedure F; (4-ethynyl-2-methyl-phenyl)-methanol
(**Intermediate 136**, 100.0 mg, 0.44 mmol) and ethyl-4-iodo benzoate
(**Reagent A**, 125.0 mg, 0.45 mmol) in triethyl amine (4 mL) was treated
with copper(I)iodide (29 mg, 0.15 mmol) and sparged with argon for 5
minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (102 mg, 0.15
mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room
temperature. Column chromatography (20-40% EtOAc - hexanes) afforded
130.0 mg (99%) of the title compound as an orange solid.
¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.98 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.36

1 (3H, m), 4.65 (2H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.40 (1H, s), 2.30 (3H, s),
2 1.39 (3H, t, J = 7.1 Hz).

3 Ethyl 4-(4-bromomethyl-3-methyl-phenylethynyl)-benzoate (**Intermediate**
4 **137**)

5 A solution of ethyl 4-(4-hydroxymethyl-3-methyl-phenylethynyl)-
6 benzoate (**Compound 117**, 130.0 mg, 0.44 mmol) and triphenylphosphine
7 (150.0 mg, 0.57 mmol) in 5 mL CH₂Cl₂ was cooled to 0 °C and *N*-
8 bromosuccinimide (101.0 mg, 0.57 mmol) was added in 5 portions over 20
9 minutes. The solution was warmed to 25 °C and stirred for 17 hours. The
10 reaction was quenched by the addition of dilute aqueous NaHCO₃. The
11 resulting mixture was extracted with Et₂O and the combined organic layers
12 were washed with H₂O and saturated aqueous NaCl before being dried
13 (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The title compound,
14 120.0 mg (76%), was isolated by column chromatography (2-5% EtOAc-
15 hexanes) as a colorless solid.

16 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.01 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.32
17 (3H, m), 4.48 (2H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.40 (3H, s), 1.39 (3H, t, J =
18 7.1 Hz).

19 Ethyl 4-(4-imidazol-1-yl-methyl-3-methyl-phenylethynyl)-benzoate
20 (**Compound 118**, **General Formula 6**)

21 A solution of imidazole (30.0 mg, 0.44 mmol) in 2 mL DMF was
22 treated with NaH (11.0 mg, 0.44 mmol) and heated to 90 °C. After 1 h a
23 solution of ethyl 4-(4-bromomethyl-3-methyl-phenylethynyl)-benzoate
24 (**Intermediate 137**, 120.0 mg, 0.34 mmol) in 2 mL DMF was added and
25 stirring at 90 °C continued for 1 hour. The solution was cooled to room
26 temperature and concentrated under reduced pressure. The title compound,
27 90.0 mg (71%) was isolated by column chromatography (20-100% EtOAc-

WO 02/18361

PCT/US01/25443

207

1 hexanes) as a colorless solid.

2 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.02 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.51

3 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 1.2, 7.9 Hz), 7.10 (1H, s), 6.93 (1H,

4 d, J = 7.9 Hz), 6.88 (1H, t, J = 1.7 Hz), 5.12 (2H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1

5 Hz), 2.27 (3H, s), 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz).

6 4-(4-imidazol-1-yl-methyl-3-methyl-phenylethynyl)-benzoic acid

7 **(Compound 119, General Formula 6)**

8 Using General Procedure I; a solution of ethyl 4-(4-imidazol-1-

9 ylmethyl-3-methyl-phenylethynyl)-benzoate (**Compound 118**, 82.0 mg,

10 0.24 mmol) in ethanol (3 mL) and tetrahydrofuran (3 mL) was treated with

11 NaOH (120.0 mg, 3.0 mmols, 3.0 mL of a 1N aqueous solution) and stirred

12 overnight at room temperature. Work-up afforded 51.0 mg (68%) of the

13 title compound as a solid.

14 ¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 9.20 (1H, s), 7.97 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.73 (2H, m),

15 7.65 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.52 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.13 (1H, d,

16 J = 7.9 Hz), 5.50 (2H, s), 2.32 (3H, s).

17 4-Bromo-1-bromomethyl-2-methyl-benzene (Intermediate 138)

18 A solution of (4-bromo-2-methyl-phenyl)-methanol (**Intermediate**

19 **133**, 319.0 mg, 1.58 mmol) and triphenylphosphine (466.0 mg, 1.74 mmol)

20 in 5 mL CH₂Cl₂ was cooled to 0 °C and *N*-bromosuccinimide (309.0 mg,

21 1.74 mmol) was added in 5 portions over 20 minutes. The solution was

22 warmed to 25 °C and stirred for 17 hours. The reaction was quenched by

23 the addition of dilute aqueous NaHCO₃. The resulting mixture was

24 extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with H₂O

25 and saturated aqueous NaCl before being dried (Na₂SO₄) and concentrated

26 under reduced pressure. The title compound, 350.0 mg (84%), was isolated

27 by column chromatography (2-3% EtOAc-hexanes) as a colorless oil.

WO 02/18361

PCT/US01/25443

208

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 2.0, 7.9 Hz),
7.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.43 (2H, s), 2.37 (3H, s).

1-(4-Bromo-2-methyl-benzyl)-1H-imidazole (Intermediate 139)

A solution of imidazole (58.0 mg, 0.86 mmol) in 3 mL DMF was
treated with NaH (20.0 mg, 0.86 mmol) and heated to 90 °C. After 1h a
solution of 4-bromo-1-bromomethyl-2-methyl-benzene (Intermediate 138,
190.0 mg, 0.72 mmol) in 3 mL DMF was added and stirring at 90 °C
continued for 1hour. The solution was cooled to room temperature and
concentrated under reduced pressure. The title compound, 160.0 mg (88%)
was isolated by column chromatography (5% MeOH-EtOAc) as a colorless
solid.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.46 (1H, s), 7.34 (1H, dd, J = 1.8 Hz), 7.30 (1H, dd, J
= 1.8, 8.2 Hz), 7.08 (1H, t, J = 1.2 Hz), 6.83 (1H, t, J = 1.2 Hz), 6.80 (1H, d,
J = 8.2 Hz), 5.03 (2H, s), 2.23 (3H, s).

1-(2-Methyl-4-trimethylsilyl-ethynyl-benzyl)-1H-imidazole (Intermediate
140)

Using General Procedure D; 1-(4-bromo-2-methyl-benzyl)-1H-
imidazole (Intermediate 139, 160.0 mg, 0.64 mmol) in triethylamine (8
mL) was treated with copper(I)iodide (12.0 mg, 0.07 mmol) and then
sparged with argon for 5 minutes. Trimethylsilyl acetylene (0.70 g, 0.71
mmols) was then added followed by
dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (45.0 mg, 0.07 mmol). The
resulting reaction mixture was heated to 70 °C for 5 days. The title
compound (140.0 mg, 82%) was isolated by chromatography (5% MeOH-
EtOAc) as an orange oil.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.53 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz),
7.15 (1H, s), 6.94 (1H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.14 (2H, s), 2.29 (3H,

1 s), 0.31 (9H, s).

2 1-(4-Ethynyl-2-methyl-benzyl)-1H-imidazole (Intermediate 141)

3 Using General Procedure E; 1-(2-methyl-4-trimethylsilyl-ethynyl-

4 benzyl)-1H-imidazole (**Intermediate 140**, 140.0 mg, 0.53 mmols) in

5 methanol (5 mL) was treated with potassium carbonate (100.0 mg, 0.72

6 mmol) and stirred overnight at ambient temperature. The crude alkyne (105

7 mg, 100%) was used directly in the next reaction.

8 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.49 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J = 1.7, 7.9

9 Hz), 7.10 (1H, s), 6.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.85 (1H, t, J = 1.2 Hz), 5.14

10 (2H, s), 3.08 (1H, s), 2.26 (3H, s).

11 Methyl [4-(4-imidazol-1-yl-methyl-3-methyl-phenylethynyl)-phenyl]-acetate

12 (**Compound 120, General Formula 6**)

13 Using General Procedure F; 1-(4-ethynyl-2-methyl-benzyl)-1H-

14 imidazole (**Intermediate 141**, 101.0 mg, 0.53 mmol) and methyl-(4-

15 iodophenyl)-acetate (**Reagent B**, 145.0 mg, 0.53 mmol) in triethylamine (5

16 mL) was treated with copper(I)iodide (34.0 mg, 0.18 mmol) and sparged

17 with argon for 5 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II)

18 (124 mg, 0.18 mmol) was added and the reaction mixture was stirred

19 overnight at room temperature. Column chromatography (5% MeOH-

20 EtOAc) afforded 45.0 mg (25%) of the title compound as an orange oil.

21 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.47 (3H, m), 7.35 (3H, m), 7.27 (3H, m), 6.91 (1H, d,

22 J = 7.3 Hz), 5.11 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.64 (2H, s), 2.26 (3H, s).

23 [4-(4-imidazol-1-yl-methyl-3-methyl-phenylethynyl)-phenyl]-acetic acid

24 (**Compound 121, General Formula 6**)

25 Using General Procedure I; a solution of methyl [4-(4-imidazol-1-

26 ylmethyl-3-methyl-phenylethynyl)-phenyl]-acetate (**Compound 120**, 45.0

27 mg, 0.13 mmol) in ethanol (2 mL) and tetrahydrofuran (2 mL) was treated

- 1 with NaOH (80.0 mg, 2.0 mmols, 2.0 mL of a 1N aqueous solution) and
2 stirred overnight at room temperature. Work-up afforded 30.0 mg (70%) of
3 the title compound as a pale-orange solid.
4 ¹H NMR (d₃-MeOH) δ: 8.97 (1H, s), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (3H, m),
5 7.41 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.30 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 7.9 Hz),
6 5.51 (2H, s), 3.64 (2H, s), 2.33 (3H, s).
7 1-Isopropyl-3-methoxy-benzene (Intermediate 142)
8 To a solution of 3-isopropyl-phenol (5.00 g, 36.2 mmols) in 50 mL of
9 acetone was added K₂CO₃ (7.50 g, 54.3 mmols) and iodomethane (10.3 g,
10 72.5 mmols). The resulting solution was heated to 50 °C and stirred for 18
11 hours, cooled to room temperature, and concentrated under reduced
12 pressure. The residual oil was dissolved in Et₂O and washed with H₂O,
13 saturated aqueous NaHCO₃, and saturated aqueous NaCl before being dried
14 (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude methyl ether
15 was used without further purification.
16 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.22 (1H, t, J = 8.1 Hz), 6.84-6.72 (3H, m), 3.81 (3H,
17 s), 2.88 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 1.25 (6H, d, J = 7.0 Hz).
18 1-Bromo-2-isopropyl-4-methoxy-benzene (Intermediate 143)
19 A mixture of 1-isopropyl-3-methoxy-benzene (Intermediate 142,
20 3.50 g, 23.3 mmols), molecular sieves, and silica gel in 150 mL CCl₄ was
21 treated with *N*-bromosuccinimide (4.98 g, 28.0 mmols) at 35 °C for 18
22 hours. An additional portion of *N*-bromosuccinimide (830.0 mg, 4.46
23 mmols) was added and stirring continued for 6 hours. The mixture was
24 cooled to room temperature, H₂O was added, and the mixture was filtered to
25 remove the solids. The mixture was extracted with Et₂O and the combined
26 organic layers were washed with 10% aqueous HCl, H₂O, saturated aqueous
27 NaHCO₃, and saturated NaCl before being dried (MgSO₄) and concentrated

1 under reduced pressure. Column chromatography (2.5% EtOAc-hexanes)
2 afforded 4.34 g (81%) of the title compound as a pale-yellow oil.
3 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.41 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.82 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.61
4 (1H, dd, J = 2.6, 8.8 Hz), 3.79 (3H, s), 3.31 (1H, septet, J = 6.7 Hz), 1.23
5 (6H, d, J = 6.7 Hz).
6 4-Bromo-3-isopropyl-phenol (Intermediate 144)
7 To a solution of 1-bromo-2-isopropyl-4-methoxy-benzene
8 (**Intermediate 143**, 2.20 g, 9.60 mmols) in 50 mL CH₂Cl₂ at -78 °C was
9 added BBr₃ (4.81 g, 19.2 mmols; 19.2 mL of a 1M solution in CH₂Cl₂).
10 After stirring for 3 hours at -78 °C the solution was warmed to 0 °C for 3
11 hours and then at 25 °C for 1 hour before being quenched with H₂O. The
12 mixture was diluted with Et₂O and washed with H₂O and saturated aqueous
13 NaCl, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. Column
14 chromatography (2.5-10% EtOAc-hexanes) afforded the title compound as a
15 colorless oil.
16 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.38 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.79 (1H, d, J = 2.9 Hz), 6.57
17 (1H, dd, J = 2.9, 8.5 Hz), 3.31 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 1.22 (6H, d, J = 7.0
18 Hz).
19 (4-Bromo-3-isopropyl-phenoxy)-tert-butyl-dimethyl-silane (Intermediate
20 **145)**
21 A solution of 4-bromo-3-isopropyl-phenol (**Intermediate 144**, 1.13
22 g, 5.25 mmols), chloro-*tert*-butyl-dimethylsilane (0.95 g, 6.30 mmols), and
23 imidazole (428.0 mg, 6.3 mmols) in 10 mL DMF was stirred at 25 °C for 3
24 hours. The solution was diluted with H₂O and extracted with Et₂O and the
25 combined organic layers were washed with H₂O, saturated aqueous NaCl,
26 and dried (MgSO₄) before being concentrated under reduced pressure.
27 Column chromatography (1-2% EtOAc-hexanes) afforded 1.50 g (87%) of

WO 02/18361

PCT/US01/25443

212

1 the title compound as a colorless oil.
2 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.73 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.52
3 (1H, dd, J = 3.0, 8.8 Hz), 3.26 (1H, septet, J = 6.7 Hz), 1.19 (6H, d, J = 6.7
4 Hz), 0.96 (9H, s), 0.17 (6H, s).

5 4-(*Tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-isopropyl-benzaldehyde

6 (**Intermediate 146**)

7 A solution of (4-bromo-3-isopropyl-phenoxy)-*tert*-butyl-dimethyl-
8 silane (**Intermediate 145**, 1.03 g, 3.13 mmols) in 25 mL Et₂O was cooled to
9 -78 °C and treated with *tert*-butyllithium (401.0 mg, 6.26 mmols; 3.7 mL of
10 a 1.7M solution in pentane). After 30 minutes the reaction was quenched
11 with DMF (913.0 mg, 12.5 mmols) and warmed to room temperature. The
12 solution was diluted with H₂O, extracted with Et₂O and the combined
13 organic layers washed with H₂O and saturated aqueous NaCl before being
14 dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. Column
15 chromatography (2% EtOAc-hexanes) afforded 480.0 mg (55%) of the title
16 compound as a colorless oil.

17 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 10.19 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.85 (1H, d, J =
18 2.3 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 2.3, 8.5 Hz), 3.97 (1H, septet, J = 6.7 Hz), 1.27
19 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.00 (9H, s), 0.25 (6H, s).

20 4-Hydroxy-2-isopropyl-benzaldehyde (**Intermediate 147**)

21 To a solution of 4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-isopropyl-
22 benzaldehyde (**Intermediate 146**, 880.0 mg, 3.17 mmols) in 6 mL THF at 0
23 °C was added tetrabutylammonium fluoride (1.66 g, 6.33 mmols; 6.3 mL of
24 a 1M solution in THF). The pale-yellow solution was stirred for 30 minutes
25 and quenched by the addition of ice cold H₂O. The mixture was extracted
26 with Et₂O and the combined organic layers were washed with H₂O and
27 saturated aqueous NaCl before being dried (Na₂SO₄) and concentrated under

WO 02/18361

PCT/US01/25443

213

1 reduced pressure. Column chromatography (20% EtOAc-hexanes) afforded
2 500.0 mg (96%) of the title compound as a colorless solid.
3 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 10.15 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.95 (1H, d, J =
4 2.3 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 2.3, 8.5 Hz), 3.96 (1H, septet, J = 6.7 Hz), 1.29
5 (6H, d, J = 6.7 Hz).
6 4-Formyl-3-isopropyl-phenyl 1,1,1-trifluoro-methanesulfonate
7 **(Intermediate 148)**
8 A solution of 4-hydroxy-2-isopropyl-benzaldehyde (**Intermediate**
9 **147**, 300.0 mg, 1.83 mmol) in 10 mL of CH₂Cl₂ was cooled to 0 °C and to it
10 was added 2-[N,N-bis(trifluoromethylsulfonyl)amino]-5-chloropyridine
11 (754.0 mg, 1.92 mmol) and triethylamine (592.0 mg, 5.85 mmols). The
12 resulting solution was warmed to room temperature and stirred for 4.5
13 hours. The reaction was quenched by the addition of H₂O and the mixture
14 extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with
15 10% aqueous HCl, saturated aqueous NaHCO₃, H₂O, and saturated aqueous
16 NaCl. The solution was dried (MgSO₄) and concentrated under reduced
17 pressure. The title compound was isolated by column chromatography (5-
18 10% EtOAc-hexanes) as a colorless oil, 470.0 mg (87%).
19 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 10.37 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.33 (1H, d, J =
20 2.3 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 2.3, 8.5 Hz), 4.00 (1H, septet, J = 6.7 Hz), 1.33
21 (6H, d, J = 6.7 Hz).
22 4-Hydroxymethyl-3-isopropyl-phenyl 1,1,1-trifluoro-methanesulfonate
23 **(Intermediate 149)**
24 To a solution of 4-formyl-3-isopropyl-phenyl 1,1,1-trifluoro-
25 methanesulfonate (**Intermediate 148**, 540.0 mg, 1.82 mmols) in 7 mL
26 MeOH at 0 °C was added NaBH₄ (72.0 mg, 1.91 mmols). After stirring 2
27 hours at 0 °C the reaction was carefully quenched with H₂O and extracted

WO 02/18361

PCT/US01/25443

214

1 with Et₂O. The combined organic layers were washed with H₂O and
2 saturated aqueous NaCl, dried (MgSO₄), and concentrated under reduced
3 pressure. The title compound was isolated by column chromatography (5-
4 10% EtOAc-hexanes) as a colorless oil, 355.0 mg (90%).
5 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.17 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.08
6 (1H, dd, J = 2.7, 8.5 Hz), 4.74 (2H, d, J = 5.3 Hz), 3.21 (1H, septet, J = 7.0
7 Hz), 2.12 (1H, t, J = 5.3 Hz), 1.24 (6H, d, J = 7.0 Hz).

8 4-(*Tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-3-isopropyl-phenyl 1,1,1-
9 trifluoro-methanesulfonate (Intermediate 150)

10 A solution of 4-hydroxymethyl-3-isopropyl-phenyl 1,1,1-trifluoro-
11 methanesulfonate (**Intermediate 149**, 760.0 mg, 2.55 mmols), chloro-*tert*-
12 butyl-dimethylsilane (470.0 mg, 3.18 mmols), and imidazole (225.0 mg,
13 3.25 mmols) in 6 mL DMF was stirred at 25 °C for 17 hours. The solution
14 was diluted with H₂O and extracted with Et₂O and the combined organic
15 layers were washed with 10% aqueous HCl, saturated aqueous NaHCO₃,
16 H₂O, and saturated aqueous NaCl, and dried (MgSO₄) before being
17 concentrated under reduced pressure. Column chromatography (2-5%
18 EtOAc-hexanes) afforded 970.0 mg (92%) of the title compound as a
19 colorless oil.

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.49 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.06
21 (1H, dd, J = 2.3, 8.5 Hz), 4.75 (2H, s), 3.10 (1H, septet, J = 6.7 Hz), 1.21
22 (6H, d, J = 6.7 Hz), 0.93 (9H, s), 0.10 (6H, s).

23 1-(*Tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2-isopropyl-4-

24 trimethylsilanylethynyl-benzene (Intermediate 151)

25 To a solution of 4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-3-
26 isopropyl-phenyl 1,1,1-trifluoro-methanesulfonate (**Intermediate 150**, 970.0
27 mg, 2.35 mmols) in triethylamine (2 mL) and 6 mL DMF was sparged with

WO 02/18361

PCT/US01/25443

215

1 argon for 15 minutes. Trimethylsilyl acetylene (1.00 g, 10.6 mmols) was
2 then added followed by dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (66.0
3 mg, 0.09 mmol). The resulting reaction mixture was heated to 95 °C for 20
4 hours. The solution was cooled to room temperature and concentrated under
5 reduced pressure. The title compound (200.0 mg, 78%) was isolated by
6 chromatography (0-25% EtOAc-hexanes) as an orange oil.

7 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.37-7.25 (3H, m), 4.75 (2H, s), 3.08 (1H, septet, J =
8 7.0 Hz), 1.21 (6H, d, J = 7.0 Hz), 0.92 (9H, s), 0.25 (9H, s), 0.09 (6H, s).

9 *Tert*-butyl-(4-ethynyl-2-isopropyl-benzyloxy)-dimethyl-silane

10 (Intermediate 152)

11 Using General Procedure E; 1-(*tert*-butyl-dimethyl-
12 silanyloxymethyl)-2-isopropyl-4-trimethylsilanylethynyl-benzene
13 (Intermediate 151, 850.0 mg, 2.36 mmols) in methanol (25 mL) was
14 treated with potassium carbonate (250.0 mg, 1.81 mmols) and stirred
15 overnight at ambient temperature. The crude alkyne (650 mg, 95%) was
16 used directly in the next reaction.

17 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.41-7.25 (3H, m), 4.77 (2H, s), 3.07 (1H, septet, J =
18 7.0 Hz), 3.05 (1H, s), 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 0.94 (9H, s), 0.11 (6H, s).

19 Ethyl 4-[4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-3-isopropyl-

20 phenylethynyl]-benzoate (Intermediate 153)

21 Using General procedure F; *tert*-butyl-(4-ethynyl-2-isopropyl-
22 benzyloxy)-dimethyl-silane (Intermediate 152, 300.0 mg, 1.04 mmols) and
23 ethyl-4-iodo benzoate (Reagent A, 287.0 mg, 1.04 mmols) in triethylamine
24 (8mL) was treated with copper(I)iodide (50.0 mg, 0.26 mmol) and sparged
25 with argon for 5 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II)
26 (182 mg, 0.26 mmol) was added and the reaction mixture was stirred
27 overnight at room temperature. Column chromatography (2-4% EtOAc -

WO 02/18361

PCT/US01/25443

216

1 hexanes) afforded 310.0 mg (68%) of the title compound as an orange solid.
2
3 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.03 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.48-
4 7.37 (3H, m), 4.80 (2H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.14 (1H, septet, J = 6.8
5 Hz), 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.8 Hz), 0.96 (9H, s), 0.12
6 (6H, s).

7 Methyl 4-[4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-3-isopropyl-
8 phenylethynyl]-phenyl]-acetate (Intermediate 154)

9 Using General Procedure F; *tert*-butyl-(4-ethynyl-2-isopropyl-
10 benzyloxy)-dimethyl-silane (**Intermediate 152**, 355.0 mg, 1.26 mmols) and
11 methyl-(4-iodophenyl)-acetate (**Reagent B**, 349.0 mg, 1.26 mmols) in
12 triethylamine (8 mL) was treated with copper(I)iodide (60.0 mg, 0.32 mmol)
13 and sparged with argon for 5 minutes.
14 Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (222 mg, 0.32 mmol) was
15 added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature.
16 Column chromatography (2-5% EtOAc-hexanes) afforded 288.0 mg (66%)
17 of the title compound as an orange oil.

18 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.49 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.43-7.35 (3H, m), 7.25 (2H,
19 d, J = 8.5 Hz), 4.77 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.11 (1H, septet, J =
20 6.7 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.7 Hz), 0.94 (9H, s), 0.10 (6H, s).

21 Ethyl 4-(4-hydroxymethyl-3-isopropyl-phenylethynyl)-benzoate
22 (Compound 122, General Formula 6)

23 To a solution of ethyl 4-[4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-3-
24 isopropyl-phenylethynyl]-benzoate (**Intermediate 153**, 310.0 mg, 0.71
25 mmol) in 4 mL THF at 0 °C was added tetrabutylammonium fluoride (371.0
26 mg, 1.42 mmols; 1.4 mL of a 1M solution in THF). The pale-yellow
27 solution was stirred for 10 minutes and quenched by the addition of ice cold

WO 02/18361

PCT/US01/25443

217

1 H₂O. The mixture was extracted with Et₂O and the combined organic layers
2 were washed with H₂O and saturated aqueous NaCl before being dried
3 (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. Column
4 chromatography (20-30% EtOAc-hexanes) afforded 200.0 mg (87%) of the
5 title compound as a colorless solid.
6 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.98 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.48
7 (1H, s), 7.35 (2H, m), 4.71 (2H, s), 4.35 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.19 (1H,
8 septet, J = 7.0 Hz), 2.51 (1H, s), 1.39 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.25 (6H, d, J = 7.0
9 Hz).

10 Methyl [4-(4-hydroxymethyl-3-isopropyl-phenylethynyl)-phenyl]-acetate
11 **(Compound 123, General Formula 6)**

12 To a solution of methyl {4-[4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-
13 3-isopropyl-phenylethynyl]-phenyl}-acetate (**Intermediate 154**, 288.0 mg,
14 0.66 mmol) in 5 mL THF at 0 °C was added tetrabutylammonium fluoride
15 (471.0 mg, 1.80 mmols; 1.8 mL of a 1M solution in THF). The pale-yellow
16 solution was stirred for 15 minutes and quenched by the addition of ice cold
17 H₂O. The mixture was extracted with Et₂O and the combined organic layers
18 were washed with H₂O and saturated aqueous NaCl before being dried
19 (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. Column
20 chromatography (5-10% EtOAc-hexanes) afforded 180.0 mg (85%) of the
21 title compound as a colorless solid.
22 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.48 (3H, m), 7.32 (2H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz),
23 4.69 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.18 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 2.21
24 (1H, s), 1.25 (6H, d, J = 7.0 Hz).

25 Ethyl [4-(4-bromomethyl-3-isopropyl-phenylethynyl)-benzoate
26 **(Intermediate 155)**

27 A solution of ethyl [4-(4-hydroxymethyl-3-isopropyl-phenylethynyl)-

WO 02/18361

PCT/US01/25443

218

1 benzoate (**Compound 122**, 200.0 mg, 0.62 mmol) and triphenylphosphine
2 (211.0 mg, 0.81 mmol) in 5 mL CH_2Cl_2 was cooled to 0 °C and *N*-
3 bromosuccinimide (144.0 mg, 0.81 mmol) was added in 5 portions over 20
4 minutes. The solution was warmed to 25 °C and stirred for 17 hours. The
5 reaction was quenched by the addition of dilute aqueous NaHCO_3 . The
6 resulting mixture was extracted with Et_2O and the combined organic layers
7 were washed with H_2O and saturated aqueous NaCl before being dried
8 (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure. The title compound,
9 220.0 mg (93%), was isolated by column chromatography (5% EtOAc -
10 hexanes) as a pale-yellow solid.
11 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.03 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.48
12 (1H, s), 7.31 (2H, m), 4.55 (2H, s), 4.39 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.29 (1H, septet,
13 $J = 7.0$ Hz), 1.40 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.30 (6H, d, $J = 7.0$ Hz).
14 Methyl [4-(4-bromomethyl-3-isopropyl-phenylethynyl)-phenyl]-acetate
15 (**Intermediate 156**)
16 A solution of methyl [4-(4-hydroxymethyl-3-isopropyl-
17 phenylethynyl)-phenyl]-acetate (**Compound 123**, 180.0 mg, 0.56 mmol) and
18 triphenylphosphine (190.0 mg, 0.73 mmol) in 5 mL CH_2Cl_2 was cooled to 0
19 °C and *N*-bromosuccinimide (130.0 mg, 0.73 mmol) was added in 5 portions
20 over 20 minutes. The solution was warmed to 25 °C and stirred for 17
21 hours. The reaction was quenched by the addition of dilute aqueous
22 NaHCO_3 . The resulting mixture was extracted with Et_2O and the combined
23 organic layers were washed with H_2O and saturated aqueous NaCl before
24 being dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure. The title
25 compound, 212.0 mg (98%), was isolated by column chromatography (5-
26 10% EtOAc -hexanes) as a pale-yellow oil.
27 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.48 (3H, m), 7.28 (4H, m), 4.55 (2H, s), 3.69 (3H, s),

- 1 3.63 (2H, s), 3.28 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 1.30 (6H, d, $J = 7.0$ Hz).
- 2 Ethyl [4-(4-imidazol-1-yl-methyl-3-isopropyl-phenylethynyl)-phenyl]-
3 benzoate (**Compound 124, General Formula 6**)
- 4 A solution of ethyl [4-(4-bromomethyl-3-isopropyl-phenylethynyl)-
5 benzoate (**Intermediate 155**, 120.0 mg, 0.31 mmol) and 1-acetylimidazole
6 (36.0 mg, 0.33 mmol) in 5 mL CH_3CN was heated at 65 °C for 4 hours and
7 then at 55 °C for 16 hours. The solution was cooled to room temperature,
8 diluted with H_2O and made basic by addition of Na_2CO_3 , and extracted with
9 EtOAc. The combined organic layers were washed with H_2O and saturated
10 aqueous NaCl, dried (MgSO_4), and concentrated under reduced pressure.
11 Column chromatography (1% Et_3N in 5% MeOH-EtOAc) afforded 75.0 mg
12 (65%) of the title compound as a colorless solid.
- 13 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.03 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.53
14 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.49 (1H, s), 7.35 (1H, dd, $J = 1.5, 7.9$ Hz), 7.09 (1H,
15 bs), 6.98 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.85 (1H, bs), 5.19 (2H, s), 4.39 (2H, q, $J = 7.1$
16 Hz), 3.08 (1H, septet, $J = 6.8$ Hz), 1.40 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.20 (6H, d, $J =$
17 6.8 Hz).
- 18 Methyl [4-(4-imidazol-1-yl-methyl-3-isopropyl-phenylethynyl)-phenyl]-
19 acetate (**Compound 125, General Formula 6**)
- 20 A solution of methyl [4-(4-bromomethyl-3-isopropyl-phenylethynyl)-
21 phenyl]-acetate (**Intermediate 156**, 72.0 mg, 0.19 mmol) and 1-
22 acetylimidazole (22.0 mg, 0.20 mmol) in 5 mL CH_3CN was heated at 65 °C
23 for 8h and then at 55 °C for 16 hours. The solution was cooled to room
24 temperature, diluted with H_2O and made basic by addition of Na_2CO_3 , and
25 extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with H_2O
26 and saturated aqueous NaCl, dried (MgSO_4), and concentrated under
27 reduced pressure. Column chromatography (0.5% Et_3N in 5% MeOH-

WO 02/18361

PCT/US01/25443

220

1 EtOAc) afforded 40.0 mg (58%) of the title compound as a colorless solid.
2 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.49 (4H, m), 7.33 (1H, dd, J = 1.5, 7.9 Hz), 7.28 (2H,
3 d, J = 8.5 Hz), 7.08 (1H, t, J = 1.2 Hz), 6.95 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.84 (1H, t,
4 J = 1.2 Hz), 5.17 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.06 (1H, septet, J = 6.8
5 Hz), 1.20 (6H, d, J = 6.8 Hz).

6 [4-(4-imidazol-1-yl-methyl-3-isopropyl-phenylethynyl)-phenyl]-benzoic
7 acid (Compound 126, General Formula 6)

8 Using General Procedure I; a solution of ethyl [4-(4-imidazol-1-
9 ylmethyl-3-isopropyl-phenylethynyl)-phenyl]-benzoate (Compound 124,
10 75.0 mg, 0.20 mmol) in ethanol (4 mL) and tetrahydrofuran (1 mL) was
11 treated with NaOH (120.0 mg, 3.0 mmols, 3.0 mL of a 1N aqueous solution)
12 and stirred overnight at room temperature. Work-up afforded 68.0 mg
13 (88%) of the title compound as a colorless solid.

14 ¹H NMR (d₄-MeOH) δ: 9.01 (1H, s), 8.01 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63-7.57
15 (5H, m), 7.44 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.59 (2H, s),
16 3.17 (1H, septet, J = 6.8 Hz), 1.20 (6H, d, J = 6.8 Hz).

17 [4-(4-imidazol-1-yl-methyl-3-isopropyl-phenylethynyl)-phenyl]-acetic acid
18 (Compound 127, General Formula 6)

19 Using General Procedure I; a solution of methyl [4-(4-imidazol-1-
20 ylmethyl-3-isopropyl-phenylethynyl)-phenyl]-acetate (Compound 125, 40.0
21 mg, 0.11 mmol) in ethanol (4 mL) and tetrahydrofuran (1 mL) was treated
22 with NaOH (120.0 mg, 3.0 mmols, 3.0 mL of a 1N aqueous solution) and
23 stirred overnight at room temperature. Work-up afforded 22.0 mg (52%) of
24 the title compound as a colorless solid.

25 ¹H NMR (d₄-MeOH) δ: 9.02 (1H, bs), 7.62 (1H, t, J = 1.4 Hz), 7.58 (2H, m),
26 7.49 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 1.5, 7.9 Hz), 7.31 (3H, m), 5.58
27 (2H, s), 3.68 (2H, s), 3.16 (1H, septet, J = 6.7 Hz), 1.18 (6H, d, J = 6.7 Hz).

WO 02/18361

PCT/US01/25443

221

1 4-Bromo-N-cyclopropyl-2-methyl-benzamide (Intermediate 157)

2 A solution of 4-bromo-2-methylbenzoic acid and SOCl_2 was refluxed
3 for 3 hours, cooled to room temperature and concentrated under reduced
4 pressure. The residue was dissolved in 30 mL CH_2Cl_2 and combined with
5 cyclopropyl amine (810.0 mg, 14.3 mmols) and pyridine (2.05 g, 26.0
6 mmols). The solution was stirred for 18 hours and then diluted with EtOAc
7 before being washed with 5% aqueous HCl, saturated NaHCO_3 , and
8 saturated aqueous NaCl. The solution was dried (MgSO_4) and concentrated
9 under reduced pressure leaving the title compound as a colorless solid.
10 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.34 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 2.3, 8.2$ Hz),
11 7.13 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.10 (1H, bs), 2.85 (1H, m), 2.37 (3H, s), 0.85 (2H,
12 m), 0.59 (2H, m).

13 (4-Bromo-2-methyl-benzyl)-cyclopropyl-amine (Intermediate 158)

14 To a solution of 4-bromo-N-cyclopropyl-2-methyl-benzamide
15 (Intermediate 157, 1.81 g, 7.12 mmols) in THF (12 mL) was added
16 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (1.08 g, 14.24 mmols). The solution was heated to 60 °C for 6
17 hours, cooled to room temperature and carefully treated with saturated
18 aqueous Na_2CO_3 (30 mL) and stirred for 17 hours. This mixture was
19 extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with
20 H_2O , saturated aqueous NaCl before being dried (MgSO_4) and concentrated
21 under reduced pressure. The title compound was isolated by column
22 chromatography (10-15% EtOAc-hexanes).
23 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.26 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 3.76 (2H, s),
24 2.31 (3H, s), 2.14 (1H, m), 0.44 (2H, m), 0.36 (2H, m).

25 (4-Bromo-2-methyl-benzyl)-cyclopropyl-ethyl-amine (Intermediate 159)

26 A mixture of (4-bromo-2-methyl-benzyl)-cyclopropyl-amine
27 (Intermediate 158, 600.0 mg, 2.49 mmols), ethyl iodide (1.56 g, 10.0

WO 02/18361

PCT/US01/25443

222

1 mmols), and K_2CO_3 (690.0 mg, 5.00 mmols) in 10 mL acetone was heated at
2 60 °C for 18 hours. The mixture was cooled to room temperature, diluted
3 with H_2O , and extracted with EtOAc. The combined organic layers were
4 washed with H_2O and saturated aqueous NaCl before being dried ($MgSO_4$)
5 and concentrated under reduced pressure. The title compound was isolated
6 by column chromatography (2.5% EtOAc-hexanes).
7 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.23 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.62 (2H, s),
8 2.56 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.29 (3H, s), 1.75 (1H, m), 1.04 (3H, t, J = 7.3 Hz),
9 0.39 (2H, m), 0.30 (2H, m).

10 Cyclopropyl-ethyl-(2-methyl-4-trimethylsilyl-ethynyl-benzyl)-amine
11 **(Intermediate 160)**

12 Using General Procedure D; (4-bromo-2-methyl-benzyl)-
13 cyclopropyl-ethyl-amine (**Intermediate 159**, 620.0 mg, 2.31 mmols) in
14 triethylamine (8 mL) was treated with copper(I)iodide (44.0 mg, 0.23 mmol)
15 and then sparged with argon for 15 minutes. Trimethylsilylacetylene (1.04
16 g, 10.6 mmols) was then added followed by dichlorobis-
17 (triphenylphosphine)palladium(II) (162.0 mg, 0.23 mmol). The resulting
18 reaction mixture was heated to 70 °C for 5 days. The title compound (650.0
19 mg, 98%) was isolated by chromatography (1-4% EtOAc - hexanes).
20 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.32 (1H, s), 7.20 (2H, m), 3.65 (2H, s), 2.55 (2H, q, J
21 = 7.3 Hz), 2.28 (3H, s), 1.74 (1H, m), 1.03 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.36 (2H, m),
22 0.27 (2H, m), 0.24 (9H, s).

23 Cyclopropyl-ethyl-(4-ethynyl-2-methyl-benzyl)-amine (**Intermediate 161**)

24 Using General Procedure E; cyclopropyl-ethyl-(2-methyl-4-
25 trimethylsilyl-ethynyl-benzyl)-amine (**Intermediate 160**, 650.0 mg, 2.30
26 mmols) in methanol (10mL) was treated with potassium carbonate (100.0
27 mg, 0.72 mmol) and stirred overnight at ambient temperature. The crude

WO 02/18361

PCT/US01/25443

223

1 alkyne (495 mg, 99%) was used directly in the next reaction.

2 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.32 (1H, s), 7.21 (2H, m), 3.66 (2H, s), 3.01 (1H, s),

3 2.56 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.29 (3H, s), 1.76 (1H, m), 1.04 (3H, t, J = 7.3 Hz),

4 0.40 (2H, m), 0.29 (2H, m).

5 Ethyl 4-{4-[(cyclopropyl-ethyl-amino)-methyl]-3-methyl-phenylethynyl}-

6 benzoate (**Compound 128, General Formula 6**)

7 Using General Procedure F; cyclopropyl-ethyl-(4-ethynyl-2-methyl-

8 benzyl)-amine (**Intermediate 161**, 190.0 mg, 0.89 mmol) and ethyl-4-iodo

9 benzoate (**Reagent A**, 245.0 mg, 0.89 mmol) in triethylamine (5 mL) was

10 treated with copper(I)iodide (56.0 mg, 0.30 mmol) and sparged with argon

11 for 15 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)-palladium(II) (208 mg,

12 0.30 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at

13 room temperature. Column chromatography (3-5% EtOAc - hexanes)

14 afforded the title compound.

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.01 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.31-

16 7.24 (3H, m), 4.38 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.68 (2H, s), 2.58 (2H, q, J = 7.3

17 Hz), 2.32 (3H, s), 1.77 (1H, m), 1.39 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.05 (3H, t, J = 7.3

18 Hz), 0.39 (2H, m), 0.31 (2H, m).

19 Methyl 4-{4-[(cyclopropyl-ethyl-amino)-methyl]-3-methyl-phenylethynyl}-

20 phenyl)-acetate (**Compound 129, General Formula 6**)

21 Using General Procedure F; cyclopropyl-ethyl-(4-ethynyl-2-methyl-

22 benzyl)-amine (**Intermediate 161**, 300.0 mg, 1.41 mmols) and methyl-(4-

23 iodophenyl)-acetate (**Reagent B**, 388.0 mg, 1.41 mmols) in triethylamine (8

24 mL) was treated with copper(I)iodide (67.0 mg, 0.35 mmol) and sparged

25 with argon for 15 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II)

26 (246 mg, 0.35 mmol) was added and the reaction mixture was stirred

27 overnight at room temperature. Column chromatography (5-7% EtOAc -

WO 02/18361

PCT/US01/25443

224

1 hexanes) afforded 270.0 mg (53%) of the title compound as a pale-yellow
2 oil.
3 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.47 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.30-7.22 (5H, m), 3.70 (3H,
4 s), 3.68 (2H, s), 3.63 (2H, s), 2.58 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.32 (3H, s), 1.77
5 (1H, m), 1.05 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.39 (2H, m), 0.30 (2H, m).
6 4-{4-[(Cyclopropyl-ethyl-amino)-methyl]-3-methyl-phenylethynyl}-benzoic
7 acid: (Compound 130, General Formula 6)
8 Using General Procedure I; a solution of ethyl 4-{4-[(cyclopropyl-
9 ethyl-amino)-methyl]-3-methyl-phenylethynyl}-benzoate (Compound 128,
10 130.0 mg, 0.36 mmol) in ethanol (5 mL) and tetrahydrofuran (5 mL) was
11 treated with NaOH (360.0 mg, 9.0 mmols, 3.0 mL of a 3N aqueous solution)
12 and stirred overnight at room temperature. Work-up afforded 115.0 mg
13 (96%) of the title compound as a colorless solid.
14 ¹H NMR (d₆-acetone) δ: 8.05 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.2 Hz),
15 7.32 (3H, m), 3.73 (2H, s), 2.59 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.35 (3H, s), 1.83 (1H,
16 m), 1.05 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.38 (2H, m), 0.27 (2H, m).
17 4-{4-[(Cyclopropyl-ethyl-amino)-methyl]-3-methyl-phenylethynyl}-
18 phenyl)-acetic acid (Compound 131, General Formula 6)
19 Using General Procedure I; a solution of methyl 4-{4-[(cyclopropyl-
20 ethyl-amino)-methyl]-3-methyl-phenylethynyl}-phenyl)-acetate (Compound
21 129, 140.0 mg, 0.39 mmol) in ethanol (5 mL) and tetrahydrofuran (5 mL)
22 was treated with NaOH (360.0 mg, 9.0 mmols, 3.0 mL of a 3N aqueous
23 solution) and stirred overnight at room temperature. Work-up followed by
24 HPLC (Partisil-10 pac 10% H₂O-CH₃CN) afforded the title compound.
25 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.45 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.25 (5H, m), 4.16 (2H, m),
26 3.82 (2H, s), 3.56 (2H, s), 2.75 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.30 (3H, s), 1.86 (1H,
27 m), 1.14 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.54 (2H, m), 0.46 (2H, m).

1 Ethyl {4-(4-cyclopropylaminomethyl)-3-isopropyl-phenylethynyl}-benzoate
2 (Compound 132, General Formula 6)

3 A solution of ethyl {4-(4-bromomethyl)-3-isopropyl-phenylethynyl}-
4 benzoate (**Intermediate 155**, 110.0 mg, 0.29 mmol) and cyclopropylamine
5 (420.0 mg, 7.4 mmols) in EtOH (5 mL) was stirred at 25 °C for 6 hours and
6 then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in
7 EtOAc and washed with saturated aqueous NaHCO₃, H₂O and saturated
8 aqueous NaCl. The solution was dried (MgSO₄) and concentrated under
9 reduced pressure to give 103 mg (99%) of the title compound as an orange
10 oil.

11 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.01 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.47
12 (1H, s), 7.30 (2H, m), 4.38 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.89 (2H, s), 3.26 (1H,
13 septet, J = 7.0 Hz), 2.17 (1H, m), 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.26 (6H, d, J =
14 7.0 Hz), 0.45 (2H, m), 0.39 (2H, m).

15 Ethyl 4-{4-[(cyclopropyl-ethyl-amino)-methyl]-3-isopropyl-phenylethynyl}-
16 benzoate (Compound 133, General Formula 6)

17 To a solution of ethyl {4-(4-cyclopropylaminomethyl)-3-isopropyl-
18 phenylethynyl}-benzoate (**Compound 132**, 103.0 mg, 0.29 mmol) in 6 mL
19 of acetone was added ethyl iodide (67.0 mg, 0.43 mmol) and K₂CO₃ (79.0
20 mg, 0.57 mmol). The mixture was stirred at 60 °C for 6 hours, cooled to
21 room temperature and quenched by the addition of H₂O. The mixture was
22 extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with
23 H₂O and saturated aqueous NaCl before being dried (MgSO₄) and
24 concentrated under reduced pressure. Column chromatography (4-5%
25 EtOAc - hexanes) afforded 68.0 mg (59%) of the title compound.

26 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.01 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.44
27 (1H, s), 7.28 (2H, m), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.73 (2H, s), 3.55 (1H,

WO 02/18361

PCT/US01/25443

226

1 septet, $J = 6.6$ Hz), 2.57 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 1.75 (1H, m), 1.40 (3H, t, $J =$
2 7.1 Hz), 1.22 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.05 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.37 (2H, m), 0.28
3 (2H, m).
4 4-{4-[(Cyclopropyl-ethyl-amino)-methyl]-3-isopropyl-phenylethynyl}-
5 benzoic acid (Compound 134, General Formula 6)
6 Using General Procedure J; a solution of ethyl 4-{4-[(cyclopropyl-
7 ethyl-amino)-methyl]-3-isopropyl-phenylethynyl}-benzoate (**Compound**
8 **133**, 68.0 mg, 0.17 mmol) in ethanol (3 mL) and tetrahydrofuran (3 mL) was
9 treated with NaOH (600.0 mg, 15.0 mmols, 3.0 mL of a 5N aqueous
10 solution) and stirred overnight at room temperature and then at 55 °C for 9
11 hours. Work-up followed by crystallization of the solid residue from hot
12 CH₂CN afforded 45.0 mg (72%) of the title compound as a pale-yellow
13 solid.
14 ¹H NMR (d₆-acetone) δ: 8.05 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.1$ Hz),
15 7.49 (1H, s), 7.32 (2H, m), 3.78 (2H, s), 3.44 (1H, septet, $J = 6.7$ Hz), 2.59
16 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 1.80 (1H, m), 1.21 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.05 (3H, t, $J =$
17 7.3 Hz), 0.40 (2H, m), 0.26 (2H, m).
18 Methyl [4-(8,8-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl-ethynyl)-
19 phenyl]-acetate (Compound 4, General Formula 8)
20 Using General Procedure F; 6-ethynyl-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2H-
21 naphthalen-1-one (**Intermediate 13**, 190.0 mg, 0.96 mmol) and methyl-(4-
22 iodophenyl)-acetate (**Reagent B**, 245.0 mg, 0.96 mmol) in triethyl amine (8
23 mL) was treated with copper(I)iodide (46 mg, 0.24 mmol) and sparged with
24 argon for 15 minutes. Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (168
25 mg, 0.24 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at
26 room temperature. Column chromatography (10-20% EtOAc - hexanes)
27 afforded 250.0 mg (75%) of the title compound as a pale-yellow solid.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 1.5, 7.9 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.70 (3H, s), 3.65 (2H, s), 2.73 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.04 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.41 (6H, s).

Methyl [4-(5-hydroxy-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl-ethynyl)-phenyl]-acetate (Compound 135, General Formula 4)

To a solution of methyl [4-(8,8-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl-ethynyl)-phenyl]-acetate (Compound 4) in 5 mL MeOH at 0 °C was added NaBH₄ (18.0 mg, 0.48 mmol). The reaction was stirred at 0 °C for 2 hours and then quenched by the addition of H₂O. The solution was diluted with Et₂O and washed with H₂O and saturated aqueous NaCl before being dried (MgSO₄) and the solvents were removed under reduced pressure. Column chromatography (20-40% EtOAc-hexanes) afforded 140.0 mg (87%) of the title compound as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.49 (3H, m), 7.39 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 1.5, 7.9 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.58 (1H, bs), 3.68 (3H, s), 3.62 (2H, s), 2.05 (1H, m), 1.79 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.26 (3H, s).

Methyl [4-(5-imidazol-1-yl-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylethynyl)-phenyl]-acetate (Compound 136, General Formula 4)

A solution of methyl [4-(5-hydroxy-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylethynyl)-phenyl]-acetate (Compound 135, 140.0 mg, 0.40 mmol) and carbonyldiimidazole (136.0 mg, 0.84 mmol) in 5 mL THF was heated to 65 °C for 48 hours. The solution was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in Et₂O and washed with 5% aqueous NaOH, H₂O, and saturated aqueous NaCl before being dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. Column chromatography (5% MeOH-CH₂Cl₂) afforded 50.0 mg (31%) of

WO 02/18361

PCT/US01/25443

228

1 the title compound as a colorless solid.

2 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.57 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.52-7.45 (3H, m), 7.27 (3H,

3 m), 7.08 (1H, s), 6.81 (2H, m), 5.30 (1H, t, J = 5.8 Hz), 3.71 (3H, s), 3.65

4 (2H, s), 2.20 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.40 (3H, s), 1.36 (3H, s).

5 [4-(5-imidazol-1-yl-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl-

6 ethynyl)-phenyl]-acetic acid (Compound 137, General Formula 4)

7 Using General Procedure I, a solution of methyl [4-(5-imidazol-1-yl-

8 8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl-ethynyl)-phenyl]-acetate

9 (Compound 136, 50.0 mg, 0.13 mmol) in ethanol (4 mL) was treated with

10 NaOH (120.0 mg, 3.0 mmols, 3.0 mL of a 1N aqueous solution) and stirred

11 overnight at room temperature. Work-up afforded 40.0 mg (83%) of the title

12 compound as a pale-orange solid.

13 ¹H NMR (d₄-MeOH) δ: 8.93 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.54 (1H, s),

14 7.47 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (3H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.83 (1H, t, J

15 = 5.8 Hz), 3.68 (1H, s), 3.63 (1H, s), 2.38 (1H, m), 2.26 (1H, m), 1.76 (2H,

16 m), 1.45 (3H, s), 1.36 (3H, s).

17 Ethyl [4-(5-imidazol-1-yl-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl-

18 ethynyl)-benzoate (Compound 138, General Formula 4)

19 A solution of ethyl [4-(5-hydroxy-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-

20 naphthalen-2-yl-ethynyl)-benzoate (180.0 mg, 0.52 mmol) and

21 carbonyldiimidazole (176.0 mg, 1.08 mmol) in 5 mL THF was heated to 65

22 °C for 21 hours. The solution was cooled to room temperature and

23 concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in Et₂O and

24 washed with 5% aqueous NaOH, H₂O, and saturated aqueous NaCl before

25 being dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. Column

26 chromatography (5% MeOH-CH₂Cl₂) afforded 50.0 mg (24%) of the title

27 compound as a colorless solid.

WO 02/18361

PCT/US01/25443

229

1 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.03 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.59 (3H, m), 7.46 (1H, s),
2 7.29 (1H, dd, J = 1.5, 8.3 Hz), 7.09 (1H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.81
3 (1H, s), 5.31 (1H, t, J = 5.8 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.20 (2H, m), 1.75
4 (2H, m), 1.40 (9H, m).
5 [4-(5-Imidazol-1-yl-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl-
6 ethynyl)-benzoic acid (Compound 139, General Formula 4)
7 Using General Procedure I, a solution of ethyl [4-(5-imidazol-1-yl-
8 8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl-ethynyl)-benzoate
9 (Compound 138, 50.0 mg, 0.13 mmol) in ethanol (3 mL) and
10 tetrahydrofuran (1 mL) was treated with NaOH (120.0 mg, 3.0 mmols, 3.0
11 mL of a 1N aqueous solution) and stirred overnight at room temperature.
12 Work-up afforded 40.0 mg (87%) of the title compound as a colorless solid.
13 ¹H NMR (d₄-MeOH) δ: 8.92 (1H, s), 8.04 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.74 (1H, d, J
14 = 1.5 Hz), 7.62 (3H, m), 7.57 (1H, t, J = 1.5 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 1.5, 7.9
15 Hz), 6.97 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.83 (1H, t, J = 5.8 Hz), 2.33 (2H, m), 1.78
16 (2H, m), 1.47 (3H, s), 1.39 (3H, s).
17 2-Isopropyl-4-trifluoromethanesulfonyloxy-benzyl acetate (Intermediate
18 162)
19 To a solution of 4-hydroxymethyl-3-isopropylphenyl 1,1,1-
20 trifluoromethanesulfonate (Intermediate 149, 190.0 mg, 0.64 mmol) in 5
21 mL CH₂Cl₂ was added acetyl chloride (75.0 mg, 0.96 mmol) and
22 pyridine (101.0 mg, 1.38 mmols). After stirring for 3 hours at 25 °C the
23 reaction was quenched by the addition of H₂O and the resulting mixture
24 extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with H₂O
25 and saturated aqueous NaCl, dried (MgSO₄) and concentrated under reduced
26 pressure. The title compound, 182 mg (84%), was isolated from the residual
27 oil by column chromatography (5 - 10% EtOAc-hexanes) as a colorless oil.

WO 02/18361

PCT/US01/25443

230

- 1 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.43 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.09
2 (1H, dd, J = 2.7, 8.5 Hz), 5.17 (2H, s), 3.18 (1H, septet, J = 6.7 Hz), 2.10
3 (3H, s), 1.26 (6H, d, J = 6.7 Hz).
- 4 4-Isopropenyloxymethyl-3-isopropyl-phenyl 1,1,1-
5 trifluoromethanesulfonate (Intermediate 163)
- 6 Using General Procedure 1; 2-isopropyl-4-
7 trifluoromethanesulfonyloxy-benzyl acetate (Intermediate 162, 182.0 mg,
8 0.54 mmols), and 1.1 mL of Tebbe's Reagent (159.0 mg, 0.56 mmols)
9 afforded 130.0 mg (72%) of the title compound as a colorless oil after
10 column chromatography (2-5% EtOAc-hexanes).
- 11 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.43 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.09
12 (1H, dd, J = 2.6, 8.5 Hz), 4.75 (2H, s), 3.98 (2H, s), 3.12 (1H, septet, J = 6.7
13 Hz), 1.88 (3H, s), 1.25 (6H, d, J = Hz).
- 14 3-Isopropyl-4-(1-methyl-cyclopropoxymethyl)-phenyl 1,1,1-
15 trifluoromethanesulfonate (Intermediate 164)
- 16 Using General Procedure 2; 4-isopropenyloxymethyl-3-
17 isopropylphenyl 1,1,1-trifluoromethanesulfonate (Intermediate 163, 130.0
18 mg, 0.39 mmol), Et₂Zn (272.0 mg, 2.2 mmols), and CH₂I₂ (702.0 mg, 2.6
19 mmols) in 3.0 mL Et₂O afforded 120.0 mg (89%) of the title compound as a
20 colorless oil after column chromatography (4-5% EtOAc - hexanes).
- 21 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.39 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.05
22 (1H, dd, J = 2.7, 8.5 Hz), 4.54 (2H, s), 3.16 (1H, septet, J = 6.7 Hz), 1.47
23 (3H, s), 1.24 (6H, d, J = 6.7 Hz), 0.86 (2H, m), 0.48 (2H, m).
- 24 [3-Isopropyl-4-(1-methyl-cyclopropoxymethyl)-phenylethynyl]-
25 trimethylsilane (Intermediate 165)
- 26 Using General Procedure D; 3-isopropyl-4-(1-methyl-
27 cyclopropoxymethyl)-phenyl 1,1,1-trifluoromethanesulfonate (Intermediate

WO 02/18361

PCT/US01/25443

231

1 164, 120.0 mg, 0.34 mmol) in triethylamine (2 mL) and anhydrous DMF (5
2 mL) was sparged with argon for 5 minutes. Trimethylsilyl acetylene (700.0
3 mg, 0.71 mmol) was then added followed by
4 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (24.0 mg, 0.03 mmol). The
5 resulting reaction mixture was heated to 95 °C for 60 hours. The title
6 compound 110.0 mg, (99%) was isolated by chromatography (0-1% EtOAc
7 - hexanes).
8 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.36 (1H, s), 7.24 (2H, bs), 4.53 (2H, s), 3.11 (1H,
9 septet, J = 6.7 Hz), 1.45 (3H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.7 Hz), 0.85 (2H, m), 0.44
10 (2H, m), 0.25 (9H, s).
11 4-Ethynyl-2-isopropyl-1-(1-methyl-cyclopropoxymethyl)-benzene
12 **(Intermediate 166)**
13 Using General Procedure E; [3-isopropyl-4-(1-methyl-
14 cyclopropoxymethyl)-phenylethynyl]-trimethylsilane (**Intermediate 165**,
15 110.0 mg, 0.37 mmol) in methanol (6 mL) was treated with potassium
16 carbonate (80.0 mg, 0.58 mmol) and stirred overnight at ambient
17 temperature. The crude alkyne (84 mg, 100%) was used directly in the next
18 reaction.
19 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.55 (1H, s), 7.41 (2H, m), 4.68 (2H, s), 3.26 (1H,
20 septet, J = 6.8 Hz), 3.18 (1H, s), 1.60 (3H, s), 1.37 (6H, d, J = 6.8 Hz), 0.99
21 (2H, m), 0.59 (2H, m).
22 Methyl (4-[3-isopropyl-4-(1-methyl-cyclopropoxymethyl)-phenylethynyl]-
23 phenyl)-acetate (**Compound 140, General Formula 6**)
24 Using General Procedure F; 4-ethynyl-2-isopropyl-1-(1-methyl-
25 cyclopropoxymethyl)-benzene (**Intermediate 166**, 78.0 mg, 0.34 mmol) and
26 methyl-(4-iodophenyl)-acetate (**Reagent B**, 94.0 mg, 0.34 mmol) in
27 triethylamine (8 mL) was treated with copper(I)iodide (22.0 mg, 0.11 mmol)

WO 02/18361

PCT/US01/25443

232

1 and sparged with argon for 5 minutes.
2 Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (79 mg, 0.11 mmol) was
3 added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3.5
4 hours. Column chromatography (2-5% EtOAc - hexanes) afforded 77.0 mg
5 (60%) of the title compound as a yellow oil.
6 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.49 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.33-
7 7.24 (4H, m), 4.55 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.14 (1H, septet, J =
8 6.8 Hz), 1.47 (3H, s), 1.25 (6H, d, J = 6.8 Hz), 0.86 (2H, m), 0.46 (2H, m).
9 4-[3-isopropyl-4-(1-methyl-cyclopropoxymethyl)-phenylethynyl]-phenyl}-
10 acetic acid (Compound 141, Formula 6)
11 Using General Procedure I, a solution methyl {4-[3-isopropyl-4-(1-
12 methyl-cyclopropoxymethyl)-phenylethynyl]-phenyl}-acetate (Compound
13 140, 70.0 mg, 0.19 mmol) in ethanol (3 mL) and tetrahydrofuran (3 mL) was
14 treated with NaOH (240.0 mg, 6.0 mmols, 2.0 mL of a 3N aqueous solution)
15 and stirred overnight at room temperature. Work-up and purification by
16 HPLC (Partisil 10-pac, 10% H₂O/CH₃CN) afforded of the title compound as
17 a colorless solid.
18 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.50 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.43 (1H, s), 7.33-7.24 (4H,
19 m), 4.55 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.14 (1H, septet, J = 6.7 Hz), 1.47 (3H, s),
20 1.25 (6H, d, J = 6.7 Hz), 0.87 (2H, m), 0.46 (2H, m).
21 2,6-Di-*tert*-butyl-4-trimethylsilylphenylethynyl-phenol: (Intermediate 167)
22 Following General Procedure D and using 4-bromo-2,6-di-*t*-butyl-
23 phenol (1.43g, 5mmol), triethyl amine (15mL), anhydrous tetrahydrofuran
24 (15mL), copper(I)iodide (0.06g, 0.31mmol), trimethylsilyl acetylene (4.9g,
25 50mmol) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.18g,
26 0.26mmol) followed by flash column chromatography over silica gel (230-
27 400 mesh) using hexane as eluent, the title compound was obtained (1.35g,

WO 02/18361

PCT/US01/25443

233

1 90%).

2 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.29 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 1.42 (s, 18H), 0.24

3 (s, 9H).

4 (3,5-Di-*tert*-butyl-4-methoxy-phenylethynyl)-trimethyl-silane:5 **(Intermediate 168)**6 A solution 2,6-di-*tert*-butyl-4-trimethylsilanylethynyl-phenol7 **(Intermediate 167, 0.302g, 1mmol)** in acetone (5mL) was treated with

8 potassium carbonate (0.138g, 1mmol) and methyl iodide (0.142g, 1mmol)

9 and stirred overnight at room temperature. The volatiles were distilled off *in*10 *vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography on

11 silica gel (230-400 mesh) using ethyl acetate as the eluent to afford the title

12 compound as a white solid (0.28g, 90%).

13 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.49 (s, 18H), 0.30

14 (s, 9H).

15 1,3-Di-*tert*-butyl-5-ethynyl-2-methoxy-benzene: (Intermediate 169)16 Following General Procedure E and (3,5-di-*tert*-butyl-4-methoxy-17 phenylethynyl)-trimethyl-silane **(Intermediate 168, 0.28g, 0.9mmol)**,

18 potassium carbonate (0.98g, 7.1mmol) and methanol (10mL) followed by

19 flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using hexane

20 as the eluent, the title compound was obtained (0.23g, 100%).

21 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.05 (s, 1H), 1.49

22 (s, 18H).

23 [4-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-methoxy-phenylethynyl)-phenyl]-acetic acid methyl24 ester: (Compound 142, General Formula 5)25 Following General Procedure F and using 1,3-di-*tert*-butyl-5-ethynyl-26 2-methoxy-benzene **(Intermediate 169, 0.094g, 0.36mmol)**, methyl-4-iodo27 phenyl acetate **(Reagent B, 0.09g, 0.32mmol)**, triethyl amine (5mL),

234

1 anhydrous tetrahydrofuran (5mL), copper(I)iodide (0.02g, 0.1mmol) and
2 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.06g, 0.085mmol) followed
3 by flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh) using 10 %
4 ethyl acetate in hexane as the eluent, the title compound (0.114g, 81%) was
5 obtained as an oil.
6 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (d, 2H, *J* = 8.0Hz), 7.46 (s, 2H), 7.28 (d,
7 2H, *J* = 8.2Hz), 3.72 (s, 3H), 3.71(s, 3H), 3.66 (s, 2H), 1.47 (s, 18H).
8 [4-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-methoxy-phenylethynyl)-phenyl]-acetic acid:
9 **(Compound 143, General Formula 5)**
10 Following General Procedure I and using [4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-
11 methoxy-phenylethynyl)-phenyl]-acetic acid methyl ester (**Compound 142**,
12 0.114g, 0.29mmol), 5M aqueous sodium hydroxide solution (2mL) and
13 ethanol (4mL), followed by preparative reverse phase HPLC using 10%
14 water in acetonitrile as the mobile phase, the title compound was obtained as
15 a white solid (0.097g, 88%).
16 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.55(d, 2H, *J* = 8.0Hz), 7.48 (s, 2H), 7.30 (d,
17 2H, *J* = 8.2Hz), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 1.49 (s, 18H).
18 [4-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-methoxy-phenylethynyl)-2-fluoro-phenyl]-acetic acid
19 methyl ester: (Compound 144, General Formula 5)
20 Following General Procedure F and using 1,3-di-*tert*-butyl-5-ethynyl-
21 2-methoxy-benzene (**Intermediate 169**, 0.087g, 0.33mmol), methyl-2-
22 fluoro-4-iodo phenyl acetate (**Reagent H**, 0.088g, 0.30mmol), triethyl amine
23 (5mL), anhydrous tetrahydrofuran (10mL), copper(I)iodide (0.02g, 0.1mmol)
24 and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.06g, 0.085mmol)
25 followed by flash column chromatography over silica gel (230-400 mesh)
26 using 10 % ethyl acetate in hexane as the eluent, the title compound (0.122g,
27 89%) was obtained.

WO 02/18361

PCT/US01/25443

235

- 1 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (s, 2H), 7.33-7.24 (m, 3H), 3.75 (s, 3H),
2 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 1.48 (s, 18H).
3 [4-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-methoxy-phenylethynyl)-2-fluoro-phenyl]-acetic
4 acid: (Compound 145, General Formula 5)
5 Following General Procedure I and using [4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-
6 methoxy-phenylethynyl)-2-fluoro-phenyl]-acetic acid methyl ester
7 (**Compound 144**, 0.122g, 0.29mmol), 5M aqueous sodium hydroxide
8 solution (1mL) and ethanol (4mL), followed preparative reverse phase
9 HPLC using 10% water in acetonitrile as the mobile phase, the title
10 compound was obtained as a white solid (0.077g, 65%).
11 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (s, 2H), 7.29-7.19 (m, 3H), 3.71 (s, 2H),
12 3.69 (s, 3H), 1.43 (s, 18H).

WO 02/18361

PCT/US01/25443

236

1 WHAT IS CLAIMED IS:

2 1. A compound of the formula

3

4

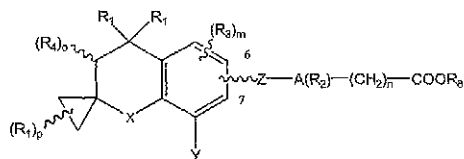
5

6

7

8

9



10 wherein A is a phenyl or naphthyl group, or heteroaryl selected from

11 a group consisting of pyridyl, thienyl, furyl, pyridazinyl, pyrimidinyl,

12 pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl and pyrazolyl, said phenyl and

13 heteroaryl groups being optionally substituted with one or two R2 groups;

14 X is O, S or NR where R is H, alkyl of 1 to 6 carbons or benzyl;

15 Y is H, alkyl of 1 to 10 carbons, benzyl, lower alkyl or halogen

16 substituted benzyl, fluoro-substituted alkyl of 1 to 10 carbons, cycloalkyl of

17 3 to 6 carbons, lower alkyl substituted cycloalkyl of 3 to 6 carbons, Cl, Br,

18 or I;

19 Z is -C=C-,

20 -(CR1=CR1')n, where n' is an integer having the value 1 - 5,

21 -CO-NR1-,

22 NR1-CO-;

23 -CO-O-,

24 -O-CO-,

25 -CS-NR1-,

26 NR1-CS-,

27 -CO-S-,

WO 02/18361

PCT/US01/25443

237

- 1 -S-CO-,
 2 -N=N-;
 3 R₁ is independently H or alkyl of 1 to 6 carbons;
 4 p is an integer having the values of 0 to 4;
 5 R₂ is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, CF₃,
 6 fluoro substituted alkyl of 1 to 6 carbons, alkoxy of 1 to 6 carbons, or
 7 alkylthio of 1 to 6 carbons;
 8 R₃ is independently alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, fluoro
 9 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, OH, SH, alkoxy of 1 to 6 carbons,
 10 alkylthio of 1 to 6 carbons or benzyl;
 11 m is an integer having the values 0 to 2,
 12 R₄ is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, or F; fluorosubstituted
 13 alkyl of 1 to 6 carbons, or halogen;
 14 o is an integer having the values of 0 to 2;
 15 n is an integer having the values of 0 to 4, and
 16 R₈ is H, alkyl of 1 to 6 carbons, -CH₂O(C₁₋₆-alkyl), or a cation of a
 17 pharmaceutically acceptable base.
 18 2. A compound in accordance with Claim 1 where A is phenyl,
 19 naphthyl, pyridyl, thienyl or furyl.
 20 3. A compound in accordance with Claim 1 where n is 0, 1 or 2.
 21 4. A compound in accordance with Claim 1 where Z is -C≡C-, -CO-
 22 NR₁-,
 23 -CO-O-, or -(CR₁=CR₁)_n, where n' is 1.
 24 5. A compound in accordance with Claim 1 where the Z group is
 25 attached to the 6-position of the bicyclic moiety.
 26 6. A compound in accordance with Claim 1 where X is O.
 27 7. A compound in accordance with Claim 1 where Y is H, lower

WO 02/18361

PCT/US01/25443

238

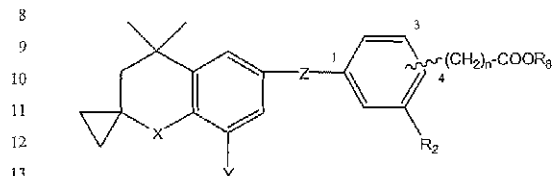
1 alkyl of 1 to 3 carbons or cyclopropyl.

2 8. A compound in accordance with Claim 1 where A is phenyl.

3 9. A compound in accordance with Claim 8 where Z is $-C\equiv C-$, or $-$
4 $CO-O-$.

5 10. A compound in accordance with Claim 9 where Y is H or
6 cyclopropyl.

7 11. A compound of the formula



15 where X is O or CH_2N ;

16 Y is H or cyclopropyl;

17 Z is $-C\equiv C-$ or $-CO-O-$;

18 R_2 is H or F;

19 n is 0 or 1, and

20 R_8 is H, alkyl of 1 to 6 carbons, or a cation of a pharmaceutically
21 acceptable base.

22 12. A compound in accordance with Claim 11 where X is O.

23 13. A compound in accordance with Claim 12 where Y is H and Z is
24 $-C\equiv C-$.

25 14. A compound in accordance with Claim 13 where the $-$
26 $(CH_2)_nCOOR_8$ group is in the 4 position of the phenyl ring.

27 15. A compound in accordance with Claim 14, which is selected
28 from the group consisting of:

- 1 benzoic acid, 4-[(3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-
2 2,1'-cyclopropane]-6-yl)ethynyl]-, benzeneacetic acid, 4-[(3,4-dihydro-4,4-
3 dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]-6-yl)ethynyl]- and 2-
4 fluoro-benzoic acid, 4-[(3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-
5 2,1'-cyclopropane]-6-yl)ethynyl]- or a salt with a pharmaceutically
6 acceptable base or a C₁₋₆ alkyl ester of said compound.
- 7 **16.** A compound in accordance with Claim 12 where Y is
8 cyclopropyl and Z is -C≡C-.
- 9 **17.** A compound in accordance with Claim 16 where the -
10 (CH₂)_nCOOR₈ group is in the 4 position of the phenyl ring.
- 11 **18.** A compound in accordance with Claim 17, which is selected
12 from the group consisting of:
13 benzeneacetic acid, 4-[(8-cyclopropyl-3,4-dihydro-4,4-
14 dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]-6-yl)ethynyl]-, 4-[(8-
15 cyclopropyl-3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-
16 cyclopropane]-6-yl)ethynyl]-2-fluoro-benzeneacetic acid, benzoic acid, 4-
17 [(8-cyclopropyl-3,4-dihydro-4,4-dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-
18 cyclopropane]-6-yl)ethynyl]- and 4-[(8-cyclopropyl-3,4-dihydro-4,4-
19 dimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclopropane]-6-yl)ethynyl]-2-fluoro-
20 benzoic acid or a salt with a pharmaceutically acceptable base or a C₁₋₆ alkyl
21 ester of said compound.
- 22 **19.** A compound in accordance with Claim 12 where Y is
23 cyclopropyl and Z is -CO-O-.
- 24 **20.** A compound in accordance with Claim 19 where the -
25 (CH₂)_nCOOR₈ group is in the 4 position of the phenyl ring.
- 26 **21.** A compound in accordance with Claim 20 which is spiro[2H-1-
27 benzopyran-2,1'-cyclopropane]-6-carboxylic acid, 8-cyclopropyl-3,4-
28 dihydro-4,4-dimethyl-, 4-(carboxymethyl)phenyl ester or a salt with a

WO 02/18361

PCT/US01/25443

240

1 pharmaceutically acceptable base or a C₁₋₆ alkyl ester of said compound.

2 22. A compound in accordance with Claim 19 where the -

3 (CH₂)_nCOOR₈ group is in the 3 position of the phenyl ring.

4 23. A compound in accordance with Claim 22 which is spiro[2H-1-

5 benzopyran-2,1'-cyclopropane]-6-carboxylic acid, 8-cyclopropyl-3,4-

6 dihydro-4,4-dimethyl-, 3-(carboxymethyl)phenyl ester or a salt with a

7 pharmaceutically acceptable base or a C₁₋₆ alkyl ester of said compound.

8 24. A compound in accordance with Claim 11 where X is CH₃N, Y

9 is H and Z is -C=C-.

10 25. A compound in accordance with Claim 22 which is benzoic acid,

11 4-[(1,4,4-trimethylspiro[2H-1-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,1'-

12 cyclopropane]-6-yl)ethynyl]- or a salt with a pharmaceutically acceptable

13 base or a C₁₋₆ alkyl ester of said compound.

14 26. A compound of the formula

15

16

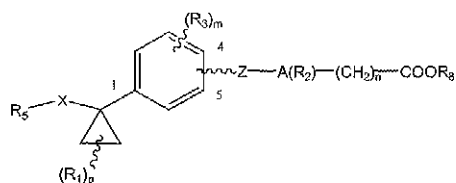
17

18

19

20

21



22 wherein A is a phenyl or naphthyl group, or heteroaryl selected from

23 a group consisting of pyridyl, thienyl, furyl, pyridazinyl, pyrimidinyl,

24 pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl and pyrazolyl, said phenyl and

25 heteroaryl groups being optionally substituted with one or two R₂ groups;

26

WO 02/18361

PCT/US01/25443

241

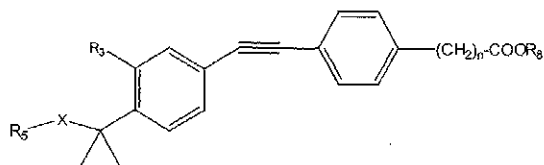
- 1 X is O, S or NR where R is H, alkyl of 1 to 6 carbons or benzyl;
 2 Z is -C=C-,
 3 $-(CR_1=CR_2)_n$, where n' is an integer having the value 1 - 5,
 4 -CO-NR₁-,
 5 NR₁-CO-,
 6 -CO-O-,
 7 -O-CO-,
 8 -CS-NR₁-,
 9 NR₁-CS-,
 10 -CO-S-,
 11 -S-CO-,
 12 -N=N-;
 13 R₁ is independently H or alkyl of 1 to 6 carbons;
 14 p is an integer having the values of 0 to 4;
 15 R₂ is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, fluoro
 16 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, alkoxy of 1 to 6 carbons, or alkylthio of 1
 17 to 6 carbons;
 18 R₃ is independently alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, fluoro
 19 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, OH, SH, alkoxy of 1 to 6 carbons,
 20 alkylthio of 1 to 6 carbons or benzyl;
 21 m is an integer having the values 0 to 4;
 22 R₄ is H, alkyl of 1 to 6 carbons, fluorosubstituted alkyl of 1 to 6
 23 carbons, benzyl, or lower alkyl or halogen substituted benzyl;
 24 n is an integer having the values of 0 to 4, and
 25 R₆ is H, alkyl of 1 to 6 carbons, -CH₂O(C₁₋₆-alkyl), or a cation of a
 26 pharmaceutically acceptable base.
 27 27. A compound in accordance with Claim 26 where A is phenyl,
 28 naphthyl, pyridyl, thienyl or furyl.

WO 02/18361

PCT/US01/25443

242

- 1 **28.** A compound in accordance with Claim 26 where n is 0, 1 or 2.
 2 **29.** A compound in accordance with Claim 26 where Z is $-\text{C}\equiv\text{C}-$,
 3 CO-NR_1- , $-\text{CO-O}-$, or $-(\text{CR}_1=\text{CR}_1)_n$, where n' is 1.
 4 **30.** A compound in accordance with Claim 26 where the Z group is
 5 attached to the 4-position of the phenyl moiety.
 6 **31.** A compound in accordance with Claim 26 where X is O.
 7 **32.** A compound in accordance with Claim 26 where X is NR.
 8 **33.** A compound of the formula



- 9 where X is O, NR where R is H, n -propyl or benzyl;
 10 **R_3** is H or lower alkyl of 1 to 6 carbons;
 11 **R_5** is benzyl or lower alkyl of 1 to 6 carbons;
 12 n is 0 or 1, and
 13 **R_8** is H, alkyl of 1 to 6 carbons, or a cation of a pharmaceutically
 14 acceptable base.
 15 **34.** A compound in accordance with Claim 33 where X is NR.
 16 **35.** A compound in accordance with Claim 34 where R is n -propyl
 17 and R_5 is n -propyl.
 18 **36.** A compound in accordance with Claim 35 which is 4-[4-(1-
 19 dipropylamino-cyclopropyl)-phenylethynyl]-benzoic acid or a salt with a
 20 pharmaceutically acceptable base or a C_{1-6} alkyl ester of said compound.
 21 **37.** A compound in accordance with Claim 34 where R is H and R_5

- 1 is *n*-propyl or benzyl.
- 2 38. A compound in accordance with Claim 37 which is selected from
- 3 the group consisting of 4-[4-(1-propylamino-cyclopropyl)-phenylethynyl]-
- 4 benzoic acid and 4-[4-(1-benzylamino-cyclopropyl)-phenylethynyl]-benzoic
- 5 acid or a salt with a pharmaceutically acceptable base or a C₁₋₆ alkyl ester of
- 6 said compound.
- 7 39. A compound in accordance with Claim 34 where R is benzyl or
- 8 methyl and R₅ is benzyl.
- 9 40. A compound in accordance with Claim 39 which is selected from
- 10 the group consisting of 4-[4-(1-dibenzylamino-cyclopropyl)-
- 11 phenylethynyl]-benzoic acid and 4-[4-(1-benzylmethylamino-cyclopropyl)-
- 12 phenylethynyl]-benzoic acid or a salt with a pharmaceutically acceptable
- 13 base or a C₁₋₆ alkyl ester of said compound.
- 14 41. A compound in accordance with Claim 33 where X is O.
- 15 42. A compound in accordance with Claim 41 where R₅ is benzyl
- 16 and *n* is 0.
- 17 43. A compound in accordance with Claim 42 which is selected from
- 18 the group consisting of 4-[4-(1-benzylloxycyclopropyl)-phenylethynyl]-
- 19 benzoic acid, 4-[4-(1-benzylloxycyclopropyl)-3-methyl-phenylethynyl]-
- 20 benzoic acid and 4-[4-(1-benzylloxycyclopropyl)-3-ethyl-phenylethynyl]-
- 21 benzoic acid or a salt with a pharmaceutically acceptable base or a C₁₋₆
- 22 alkyl ester of said compound.
- 23 44. A compound in accordance with Claim 41 where R₅ is benzyl
- 24 and *n* is 1.
- 25 45. A compound in accordance with Claim 44 which is selected from
- 26 the group consisting of {4-[4-(1-benzylloxycyclopropyl)-phenylethynyl]-
- 27 phenyl}-acetic acid, {4-[4-(1-benzylloxycyclopropyl)-3-methyl-
- 28 phenylethynyl]-phenyl}-acetic acid and {4-[4-(1-benzylloxycyclopropyl)-3-

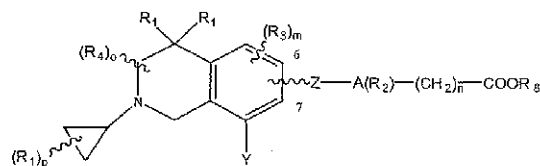
- 1 ethyl-phenylethynyl]-phenyl}-acetic acid or a salt with a pharmaceutically
2 acceptable base or a C₁₋₆ alkyl ester of said compound.
- 3 **46.** A compound in accordance with Claim 41 where R₅ is methyl,
4 ethyl, *iso*-propyl, or (CH₃)₃-CH₂- and n is 0.
- 5 **47.** A compound in accordance with Claim 46 which is selected from
6 the group consisting of 4-[4-(1-methoxycyclopropyl)-phenylethynyl]-
7 benzoic acid, 4-[4-(1-isopropoxycyclopropyl)-phenylethynyl]-benzoic acid,
8 4-[4-(1-isopropoxycyclopropyl)-3-methyl-phenylethynyl]-benzoic acid, 4-
9 [4-[1-(2,2-dimethylpropyloxy)-cyclopropyl]-3-methyl-phenylethynyl]-
10 benzoic acid and 4-[4-(1-ethoxycyclopropyl)-3-*tert*-butyl-phenylethynyl]-
11 benzoic acid or a salt with a pharmaceutically acceptable base or a C₁₋₆ alkyl
12 ester of said compound.
- 13 **48.** A compound in accordance with Claim 41 where R₅ is methyl,
14 ethyl, *iso*-propyl, or (CH₃)₃-CH₂- and n is 1.
- 15 **49.** A compound in accordance with Claim 48 which is selected from
16 the group consisting of {4-[4-(1-methoxycyclopropyl)-phenylethynyl]-
17 phenyl}-acetic acid, {4-[4-(1-isopropoxycyclopropyl)-phenylethynyl]-
18 phenyl}-acetic acid, {4-[4-(1-isopropoxycyclopropyl)-3-methyl-
19 phenylethynyl]-phenyl}-acetic acid, {4-[4-[1-(2,2-dimethylpropyloxy)-
20 cyclopropyl]-3-methyl-phenylethynyl]-phenyl}-acetic acid, {4-[4-(1-
21 benzyloxycyclopropyl)-3-ethyl-phenylethynyl]-phenyl}-acetic acid, {4-[4-
22 (1-isopropoxycyclopropyl)-3-ethyl-phenylethynyl]-phenyl}-acetic acid and
23 {4-[4-(1-ethoxycyclopropyl)-3-*tert*-butyl-phenylethynyl]-phenyl}-acetic acid
24 or a salt with a pharmaceutically acceptable base or a C₁₋₆ alkyl ester of said
25 compound.
26
27
28

WO 02/18361

PCT/US01/25443

245

1 50. A compound of the formula



2 wherein A is a phenyl or naphthyl group, or heteroaryl selected from
 3 a group consisting of pyridyl, thienyl, furyl, pyridazinyl, pyrimidinyl,
 4 pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl and pyrazolyl, said phenyl and
 5 heteroaryl groups being optionally substituted with one or two R_2 groups;

6 Y is H, alkyl of 1 to 10 carbons, benzyl, lower alkyl or halogen
 7 substituted benzyl, fluoro-substituted alkyl of 1 to 10 carbons, cycloalkyl of
 8 3 to 6 carbons, lower alkyl substituted cycloalkyl of 1 to 6 carbons, Cl, Br,
 9 or I;

10 Z is $-C=C-$,

11 $-(CR_1=CR_1')_n$, where n' is an integer having the value 1 - 5,

12 $-CO-NR_1-$,

13 NR_1-CO- ,

14 $-CO-O-$,

15 $-O-CO-$,

16 $-CS-NR_1-$,

17 NR_1-CS- ,

18 $-CO-S-$,

19 $-S-CO-$,

20 $-N=N-$;

WO 02/18361

PCT/US01/25443

246

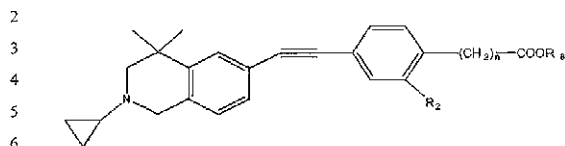
- 1 R_1 is independently H or alkyl of 1 to 6 carbons;
 2 p is an integer having the values of 0 to 5;
 3 R_2 is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, fluoro
 4 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, alkoxy of 1 to 6 carbons, or alkylthio of 1
 5 to 6 carbons;
 6 R_3 is independently alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, fluoro
 7 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, OH, SH, alkoxy of 1 to 6 carbons,
 8 alkylthio of 1 to 6 carbons or benzyl;
 9 m is an integer having the values 0 to 2;
 10 R_4 is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, or F; fluorosubstituted
 11 alkyl of 1 to 6 carbons, or halogen;
 12 o is an integer having the values of 0 to 4;
 13 n is an integer having the values of 0 to 4, and
 14 R_5 is H, alkyl of 1 to 6 carbons, $-CH_2O(C_{1-6}\text{-alkyl})$, or a cation of a
 15 pharmaceutically acceptable base.
 16 51. A compound in accordance with Claim 50 where A is phenyl,
 17 naphthyl, pyridyl, thienyl or furyl.
 18 52. A compound in accordance with Claim 50 where n is 0, 1 or 2.
 19 53. A compound in accordance with Claim 50 where Z is $-C=C-$, $-$
 20 $CO-NR_1-$,
 21 $-CO-O-$, or $-(CR_1=CR_1)_n$, where n is 1.
 22 54. A compound in accordance with Claim 50 where the Z group is
 23 attached to the 6-position of the bicyclic moiety.
 24 55. A compound in accordance with Claim 50 where Y is H, lower
 25 alkyl of 1 to 3 carbons, cycloalkyl, lower alkyl substituted cycloalkyl, or
 26 halogen.
 27 56. A compound in accordance with Claim 50 where A is phenyl.

WO 02/18361

PCT/US01/25443

247

1 57. A compound of the formula



7 where R_2 is H or halogen;

8 n is 0 or 1 and

9 R_8 is H, alkyl of 1 to 6 carbons, or a cation of a pharmaceutically
10 acceptable base.

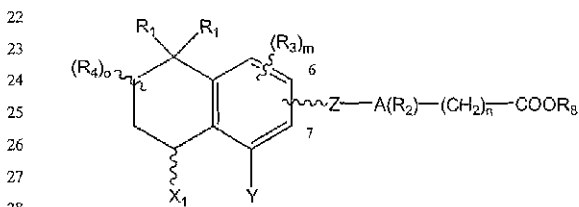
11 58. A compound in accordance with Claim 57 where n is 1 and R_2 is
12 F.

13 59. A compound in accordance with Claim 58 which is [4-(2-
14 cyclopropyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl-ethynyl)-2-
15 fluoro-phenyl]-acetic acid or a salt with a pharmaceutically acceptable base.

16 60. A compound in accordance with Claim 57 where n is 1 and R_2 is
17 H.

18 61. A compound in accordance with Claim 60 which is [4-(2-
19 cyclopropyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl-ethynyl)-
20 phenyl]-acetic acid or a salt with a pharmaceutically acceptable base.

21 62. A compound of the formula



WO 02/18361

PCT/US01/25443

248

- 1 wherein A is a phenyl or naphthyl group, or heteroaryl selected from
 2 a group consisting of pyridyl, thienyl, furyl, pyridazinyl, pyrimidinyl,
 3 pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl and pyrazolyl, said phenyl and
 4 heteroaryl groups being optionally substituted with one or two R_2 groups;
 5 X_1 is 1-imidazolyl, or lower alkyl or halogen substituted 1-
 6 imidazolyl, OR , SR , NRR_6 , where R is H, alkyl of 1 to 6 carbons or benzyl;
 7 Y is H, alkyl of 1 to 10 carbons, benzyl, lower alkyl or halogen
 8 substituted benzyl, fluoro-substituted alkyl of 1 to 10 carbons, cycloalkyl of
 9 3 to 6 carbons, lower alkyl substituted cycloalkyl of 3 to 6 carbons, Cl, Br,
 10 or I;
 11 Z is $-C=C-$,
 12 $-(CR_1=CR_1)_{n'}$, where n' is an integer having the value 1 - 5,
 13 $-CO-NR_1-$,
 14 NR_1-CO- ,
 15 $-CO-O-$,
 16 $-O-CO-$,
 17 $-CS-NR_1-$,
 18 NR_1-CS- ,
 19 $-CO-S-$,
 20 $-S-CO-$,
 21 $-N=N-$;
 22 R_1 is independently H or alkyl of 1 to 6 carbons;
 23 R_2 is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, fluoro
 24 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, alkoxy of 1 to 6 carbons, or alkylthio of 1
 25 to 6 carbons;
 26 R_3 is independently alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, fluoro
 27 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, OH, SH, alkoxy of 1 to 6 carbons,

WO 02/18361

PCT/US01/25443

249

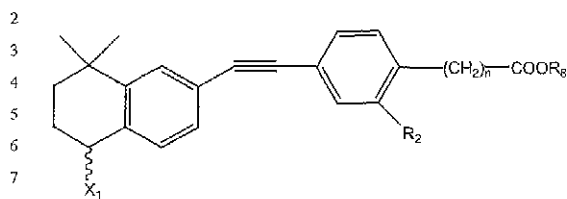
- 1 alkylthio of 1 to 6 carbons or benzyl;
 2 **m** is an integer having the values 0 to 2;
 3 **R₄** is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, or F; fluorosubstituted
 4 alkyl of 1 to 6 carbons, or halogen;
 5 **o** is an integer having the values of 0 to 4;
 6 **R₆** is H, lower alkyl, cycloalkyl of 3 to 6 carbons, lower alkyl
 7 substituted cycloalkyl of 3 to 6 carbons;
 8 **n** is an integer having the values of 0 to 4, and
 9 **R₈** is H, alkyl of 1 to 6 carbons, -CH₂O(C₁₋₆-alkyl), or a cation of a
 10 pharmaceutically acceptable base, with the proviso that when **Y** is H, **A** is
 11 phenyl and **X₁** is OH then **n** is 1 to 4.
 12 **63.** A compound in accordance with Claim 62 where **A** is phenyl,
 13 naphthyl, pyridyl, thienyl or furyl.
 14 **64.** A compound in accordance with Claim 62 where **n** is 0, 1 or 2.
 15 **65.** A compound in accordance with Claim 62 where **Z** is -C≡C-,
 16 CO-NR₁-,
 17 -CO-O-, or -(CR₁=CR₁)_n, where **n'** is 1.
 18 **66.** A compound in accordance with Claim 62 where the **Z** group is
 19 attached to the 6-position of the bicyclic moiety.
 20 **67.** A compound in accordance with Claim 62 where **X₁** is 1-
 21 imidazolyl, halogen or C₁₋₆ substituted 1-imidazolyl, or NRR₆, where **R₆** is
 22 preferably cyclopropyl or branched-chain alkyl of 1 to 6 carbons.
 23 **68.** A compound in accordance with Claim 62 where **Y** is H, lower
 24 alkyl of 1 to 3 carbons, cycloalkyl, lower alkyl substituted cycloalkyl, or
 25 halogen.
 26

WO 02/18361

PCT/US01/25443

250

1 69. A compound of the formula



9 wherein X_1 is 1-imidazolyl, or dialkyl-N or alkyl,cyclopropyl-N

10 where the alkyl group has 1 to 6 carbons;

11 R_2 is H or halogen;

12 n is 0 or 1, and

13 R_8 is H, alkyl of 1 to 6 carbons, or a cation of a pharmaceutically

14 acceptable base.

15 70. A compound in accordance with Claim 69 where X_1 is

16 methyl,cyclopropyl-N and n is 0.

17 71. A compound in accordance with Claim 70 which is selected from

18 the group consisting of 4-[(5-cyclopropyl-methyl-amino)-8,8-dimethyl-

19 5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-yl-ethynyl]-benzoic acid and 4-[5-

20 (cyclopropyl-methyl-amino)-8,8-dimethyl- 5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-

21 2-yl-ethynyl]-2-fluoro benzoic acid or a salt with a pharmaceutically

22 acceptable base or a C_{1-6} alkyl ester of said compound.

23 72. A compound in accordance with Claim 69 where X_1 is

24 methyl,cyclopropyl-N and n is 1.

25 73. A compound in accordance with Claim 72 which is selected from

26 the group consisting of 4-[(5-(cyclopropyl-methyl-amino)-8,8-dimethyl-

27 5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-yl-ethynyl)-phenyl]-acetic acid and [4-(5-

WO 02/18361

PCT/US01/25443

251

1 (cyclopropyl-methyl-amino)-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-
 2 yl-ethynyl)-2-fluoro-phenyl]-acetic acid or a salt with a pharmaceutically
 3 acceptable base or a C₁₋₆ alkyl ester of said compound.

4 74. A compound in accordance with Claim 69 where X₁ is
 5 methyl, *iso*-propyl-N.

6 75. A compound in accordance with Claim 74 which is 4-[5-(*iso*-
 7 propyl-methyl-amino)-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-yl-
 8 ethynyl]-benzoic acid or a salt with a pharmaceutically acceptable base or a
 9 C₁₋₆ alkyl ester of said compound.

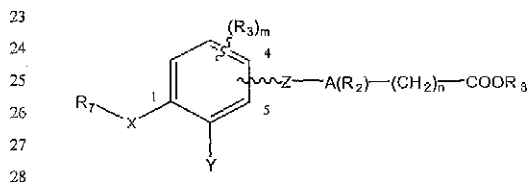
10 76. A compound in accordance with Claim 69 where X₁ is 1-
 11 imidazolyl and n is 0.

12 77. A compound in accordance with Claim 76 which is [4-(5-
 13 imidazol-1-yl-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl-ethynyl)-
 14 benzoic acid or a salt with a pharmaceutically acceptable base or a C₁₋₆ alkyl
 15 ester of said compound.

16 78. A compound in accordance with Claim 69 where X₁ is 1-
 17 imidazolyl and n is 1.

18 79. A compound in accordance with Claim 78 which is [4-(5-
 19 imidazol-1-yl-8,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl-ethynyl)-
 20 phenyl]-acetic acid or a salt with a pharmaceutically acceptable base or a C₁₋₆
 21 alkyl ester of said compound.

22 80. A compound of the formula



WO 02/18361

PCT/US01/25443

252

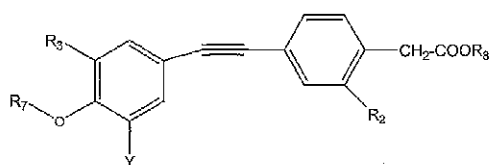
- 1 wherein A is a phenyl or naphthyl group, or heteroaryl selected from
 2 a group consisting of pyridyl, thienyl, furyl, pyridazinyl, pyrimidinyl,
 3 pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl and pyrazolyl, said phenyl and
 4 heteroaryl groups being optionally substituted with one or two R_2 groups;
 5 X is O, S or NR where R is H, alkyl of 1 to 6 carbons, C_{1-6} -
 6 trialkylsilyl or benzyl; Y is H, alkyl of 1 to 10 carbons, benzyl, lower alkyl
 7 or halogen substituted benzyl, fluoro-substituted alkyl of 1 to 10 carbons,
 8 cycloalkyl of 3 to 6 carbons, lower alkyl substituted cycloalkyl of 3 to 6
 9 carbons, Cl, Br, or I;
 10 Z is -C=C-,
 11 $-(CR_1=CR_1)_{n'}$, where n' is an integer having the value 1 - 5,
 12 -CO-NR₁-,
 13 NR₁-CO-,
 14 -CO-O-,
 15 -O-CO-,
 16 -CS-NR₁-,
 17 NR₁-CS-,
 18 -CO-S-,
 19 -S-CO-,
 20 -N=N-;
 21 R₁ is independently H or alkyl of 1 to 6 carbons;
 22 R₂ is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, fluoro
 23 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, alkoxy of 1 to 6 carbons, or alkylthio of 1
 24 to 6 carbons;
 25 R₃ is independently alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, fluoro
 26 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, OH, SH, alkoxy of 1 to 6 carbons,
 27 alkylthio of 1 to 6 carbons or benzyl;

WO 02/18361

PCT/US01/25443

253

- 1 m is an integer having the values 0 to 3;
 2 R_7 is H, alkyl of 1 to 6 carbons, cycloalkyl of 3 to 6 carbons or lower
 3 alkyl substituted cycloalkyl of 1 to 6 carbons;
 4 n is an integer having the values of 1 to 4, and
 5 R_8 is H, alkyl of 1 to 6 carbons, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})$, or a cation of a
 6 pharmaceutically acceptable base.
 7 81. A compound in accordance with Claim 80 where A is phenyl,
 8 naphthyl, pyridyl, thienyl or furyl.
 9 82. A compound in accordance with Claim 80 where n is 0, 1 or 2.
 10 83. A compound in accordance with Claim 80 where Z is $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{CO}-\text{NR}_1-$,
 11 $-\text{CO}-\text{O}-$, or $-(\text{CR}_1=\text{CR}_1)_{n'}$ where n' is 1.
 12 84. A compound in accordance with Claim 80 where the Z group is
 13 attached to the 4-position of the phenyl moiety.
 14 85. A compound in accordance with Claim 80 where X is O.
 15 86. A compound in accordance with Claim 80 where Y is H, lower
 16 alkyl of 1 to 3 carbons, cycloalkyl, lower alkyl substituted cycloalkyl, or
 17 halogen.
 18 87. A compound in accordance with Claim 80 where A is phenyl.
 19 88. A compound in accordance with Claim 80 where n is 1.
 20 89. A compound of the formula

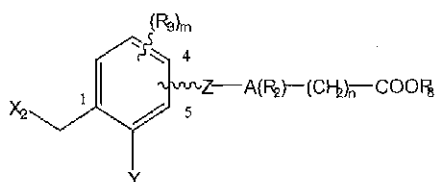


WO 02/18361

PCT/US01/25443

254

- 1 wherein Y is branched-chain alkyl of 3 to 6 carbons;
 2 R_2 is H or F;
 3 R_3 is branched-chain alkyl of 3 to 6 carbons;
 4 R_7 is lower alkyl of 1 to 6 carbons, and
 5 R_8 is H, alkyl of 1 to 6 carbons, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})$, or a cation of a
 6 pharmaceutically acceptable base.
 7 90. A compound in accordance with Claim 89 where Y is *t*-butyl.
 8 91. A compound in accordance with Claim 90 where R_3 is *t*-butyl.
 9 92. A compound in accordance with Claim 91 where R_7 is methyl.
 10 93. A compound in accordance with Claim 92 which is selected from
 11 the group consisting of [4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-methoxy-phenylethynyl)-
 12 phenyl]-acetic acid and [4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-methoxy-phenylethynyl)-2-
 13 fluoro-phenyl]-acetic acid or a salt of said compound with a
 14 pharmaceutically acceptable base.
 15 94. A compound of the formula



- 23 wherein A is a phenyl or naphthyl group, or heteroaryl selected from
 24 a group consisting of pyridyl, thienyl, furyl, pyridazinyl, pyrimidinyl,
 25 pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl and pyrazolyl, said phenyl and
 26 heteroaryl groups being optionally substituted with one or two R_2 groups;
 27 X_2 is 1-imidazolyl, lower alkyl or halogen substituted 1-imidazolyl,

WO 02/18361

PCT/US01/25443

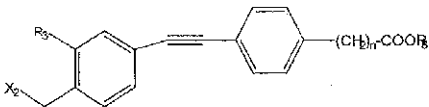
255

- 1 OR_7 , SR_7 or NRR_7 where R is H, alkyl of 1 to 6 carbons or benzyl;
- 2 Y is H, alkyl of 1 to 10 carbons, benzyl, lower alkyl or halogen
- 3 substituted benzyl, fluoro-substituted alkyl of 1 to 10 carbons, cycloalkyl of
- 4 3 to 6 carbons, lower alkyl substituted cycloalkyl of 3 to 6 carbons, Cl, Br,
- 5 or I;
- 6 Z is $-C\equiv C-$,
- 7 $-(CR_1=CR_1)_n$, where n is an integer having the value 1 - 5,
- 8 $-CO-NR_1-$,
- 9 NR_1-CO- ,
- 10 $-CO-O-$,
- 11 $-O-CO-$,
- 12 $-CS-NR_1-$,
- 13 NR_1-CS- ,
- 14 $-CO-S-$,
- 15 $-S-CO-$,
- 16 $-N=N-$;
- 17 R_1 is independently H or alkyl of 1 to 6 carbons;
- 18 R_2 is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, fluoro
- 19 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, alkoxy of 1 to 6 carbons, or alkylthio of 1
- 20 to 6 carbons;
- 21 R_3 is alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, fluoro substituted alkyl of 1
- 22 to 6 carbons, OH, SH, alkoxy of 1 to 6 carbons, alkylthio of 1 to 6 carbons
- 23 or benzyl;
- 24 m is an integer having the values 0 to 3;
- 25 R_7 is H, alkyl of 1 to 6 carbons, cycloalkyl of 3 to 6 carbons, lower
- 26 alkyl substituted cycloalkyl of 3 to 6 carbons or C_{1-6} -trialkylsilyl.
- 27 n is an integer having the values of 0 to 4, and
- 28 R_8 is H, alkyl of 1 to 6 carbons, $-CH_2O(C_{1-6}\text{-alkyl})$, or a cation of a

WO 02/18361

PCT/US01/25443

256

- 1 pharmaceutically acceptable base.
- 2 **95.** A compound in accordance with Claim 94 where A is phenyl,
- 3 naphthyl, pyridyl, thienyl or furyl.
- 4 **96.** A compound in accordance with Claim 94 where n is 0, 1 or 2.
- 5 **97.** A compound in accordance with Claim 94 where Z is $-\text{C}\equiv\text{C}-$, -
- 6 $\text{CO}-\text{NR}_1-$,
- 7 $-\text{CO}-\text{O}-$, or $-(\text{CR}_1=\text{CR}_1)_n$, where n' is 1.
- 8 **98.** A compound in accordance with Claim 94 where the Z group is
- 9 attached to the 4-position of the phenyl moiety.
- 10 **99.** A compound in accordance with Claim 94 where X_2 is 1-
- 11 imidazolyl, lower alkyl or halogen substituted 1-imidazolyl.
- 12 **100.** A compound in accordance with Claim 94 where Y is H, lower
- 13 alkyl of 1 to 3 carbons, cycloalkyl, lower alkyl substituted cycloalkyl, or
- 14 halogen.
- 15 **101.** A compound in accordance with Claim 94 where A is phenyl.
- 16 **102.** A compound in accordance with Claim 94 where n is 1.
- 17 **103.** A compound of the formula
- 18
- 19 
- 20
- 21
- 22
- 23 wherein R_3 is alkyl of 1 to 6 carbons;
- 24 X_2 is 1-imidazolyl, OR_7 , or NRR_7 where R is alkyl of 1 to 6 carbons
- 25 or cyclopropyl, and R_7 is alkyl of 1 to 6 carbons, cyclopropyl or lower alkyl
- 26 substituted cyclopropyl;
- 27 n is 0 or 1, and

- 1 R_8 is H, alkyl of 1 to 6 carbons, or a cation of a pharmaceutically
2 acceptable base.
- 3 **104.** A compound in accordance with Claim 103 wherein X_2 is 1-
4 imidazolyl.
- 5 **105.** A compound in accordance with Claim 104 wherein n is 0.
- 6 **106.** A compound in accordance with Claim 105 which is selected
7 from the group consisting of 4-(4-imidazol-1-yl-methyl-3-methyl-
8 phenylethynyl)-benzoic acid and [4-(4-imidazol-1-yl-methyl-3-isopropyl-
9 phenylethynyl)-phenyl]-benzoic acid or a salt of said compound with a
10 pharmaceutically acceptable base or a C_{1-6} alkyl ester of said compound.
- 11 **107.** A compound in accordance with Claim 104 wherein n is 1.
- 12 **108.** A compound in accordance with Claim 107 which is selected
13 from the group consisting of [4-(4-imidazol-1-yl-methyl-3-methyl-
14 phenylethynyl)-phenyl]-acetic acid and [4-(4-imidazol-1-yl-methyl-3-
15 isopropyl-phenylethynyl)-phenyl]-acetic acid or a salt of said compound
16 with a pharmaceutically acceptable base or a C_{1-6} alkyl ester of said
17 compound.
- 18 **109.** A compound in accordance with Claim 103 where X_2 is
19 ethyl, cyclopropyl-N-.
- 20 **110.** A compound in accordance with Claim 109 wherein n is 0.
- 21 **111.** A compound in accordance with Claim 110 which is selected
22 from the group consisting of 4-{4-[(cyclopropyl-ethyl-amino)-methyl]-3-
23 methyl-phenylethynyl}-benzoic and 4-{4-[(cyclopropyl-ethyl-amino)-
24 methyl]-3-isopropyl-phenylethynyl}-benzoic acid or a salt of said
25 compound with a pharmaceutically acceptable base or a C_{1-6} alkyl ester of
26 said compound.
- 27 **112.** A compound in accordance with Claim 109 wherein n is 1.
- 28 **113.** A compound in accordance with Claim 112 which is 4-{4-

WO 02/18361

PCT/US01/25443

258

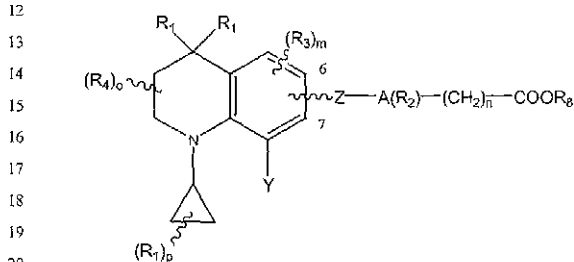
1 [(cyclopropyl-ethyl-amino)-methyl]-3-methyl-phenylethynyl-phenyl)-acetic
 2 acid or a salt of said compound with a pharmaceutically acceptable base or a
 3 C₁₋₆ alkyl ester of said compound.

4 114. A compound in accordance with Claim 103 where X₂ is (1-
 5 methyl)cyclopropyl-oxy.

6 115. A compound in accordance with Claim 114 wherein n is 1.

7 116. A compound in accordance with Claim 115 which is {4-[3-
 8 isopropyl-4-(1-methyl-cyclopropoxymethyl)-phenylethynyl]-phenyl}-acetic
 9 acid or a salt of said compound with a pharmaceutically acceptable base or a
 10 C₁₋₆ alkyl ester of said compound.

11 117. A compound of the formula



22 wherein A is a phenyl or naphthyl group, or heteroaryl selected from
 23 a group consisting of pyridyl, thienyl, furyl, pyridazinyl, pyrimidinyl,
 24 pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl and pyrazolyl, said phenyl and
 25 heteroaryl groups being optionally substituted with one or two R₂ groups;

26 Y is H, alkyl of 1 to 10 carbons, benzyl, lower alkyl or halogen
 27 substituted benzyl, fluoro-substituted alkyl of 1 to 10 carbons, cycloalkyl of

WO 02/18361

PCT/US01/25443

259

- 1 3 to 6 carbons, lower alkyl substituted cycloalkyl of 3 to 6 carbons, F, Cl,
- 2 Br, or I;
- 3 **Z** is -C=C-,
- 4 -(CR₁=CR₁)_n, where n' is an integer having the value 1 - 5,
- 5 -CO-NR₁-,
- 6 NR₁-CO-,
- 7 -CO-O-,
- 8 -O-CO-,
- 9 -CS-NR₁-,
- 10 NR₁-CS-,
- 11 -CO-S-,
- 12 -S-CO-,
- 13 -N=N-;
- 14 **R₁** is independently H or alkyl of 1 to 6 carbons;
- 15 **p** is an integer having the values of 0 to 5;
- 16 **R₂** is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, CF₃,
- 17 fluoro substituted alkyl of 1 to 6 carbons, alkoxy of 1 to 6 carbons, or
- 18 alkylthio of 1 to 6 carbons;
- 19 **R₃** is independently alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, CF₃, fluoro
- 20 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, OH, SH, alkoxy of 1 to 6 carbons,
- 21 alkylthio of 1 to 6 carbons or benzyl;
- 22 **m** is an integer having the values 0 to 2;
- 23 **R₄** is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, or F; fluorosubstituted
- 24 alkyl of 1 to 6 carbons, or halogen;
- 25 **o** is an integer having the values of 0 to 4;
- 26 **n** is an integer having the values of 0 to 4, and
- 27 **R₈** is H, alkyl of 1 to 6 carbons, -CH₂O(C₁₋₆-alkyl), or a cation of a
- 28 pharmaceutically acceptable base.

WO 02/18361

PCT/US01/25443

260

118. A compound in accordance with Claim 117 where A is phenyl, naphthyl, pyridyl, thienyl or furyl.

119. A compound in accordance with Claim 117 where n is 0, 1 or 2.

120. A compound in accordance with Claim 117 where Z is $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{CO}-\text{NR}_1-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, or $-(\text{CR}_1=\text{CR}_1)_n-$ where n' is 1.

121. A compound in accordance with Claim 117 where the Z group is attached to the 6-position of the bicyclic moiety.

122. A compound in accordance with Claim 117 where Y is H, lower alkyl of 1 to 3 carbons, cycloalkyl, lower alkyl substituted cycloalkyl, or halogen.

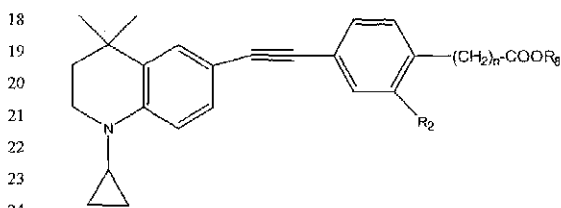
123. A compound in accordance with Claim 117 where A is phenyl.

124. A compound in accordance with Claim 117 where n is 1.

125. A compound of the formula

16

17



25 wherein R_2 is hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbons, or halogen

26 n is 0 or 1, and

27 R_6 is H, alkyl of 1 to 6 carbons, or a cation of a pharmaceutically
28 acceptable base.

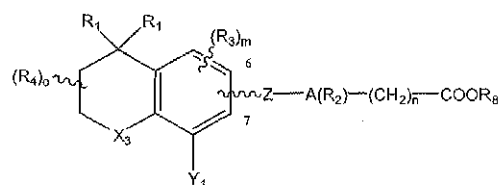
WO 02/18361

PCT/US01/25443

261

126. A compound in accordance with Claim 125 wherein n is 0.
 127. A compound in accordance with Claim 126 which is 4-(1-cyclopropyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl-ethynyl)-benzoic acid or a salt of said compound with a pharmaceutically acceptable base or a C₁₋₆ alkyl ester of said compound.
 128. A compound in accordance with Claim 125 wherein n is 1.
 129. A compound in accordance with Claim 128 which is [4-(1-cyclopropyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl-ethynyl)phenyl] acetic acid methyl ester.

130. A compound of the formula



- wherein A is a phenyl or naphthyl group, or heteroaryl selected from a group consisting of pyridyl, thienyl, furyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl and pyrazolyl, said phenyl and heteroaryl groups being optionally substituted with one or two R₃ groups;
 X₃ is S, or O, C(R₁)₂, or CO;
 Y₁ is H, lower alkyl of 1 to 3 carbons, cycloalkyl of 3 to 6 carbons, benzyl, lower alkyl substituted cycloalkyl of 3 to 6 carbons;
 Z is -C=C-,
 -(CR₁=CR₁)_n, where n' is an integer having the value 1 - 5,
 -CO-NR₁-

WO 02/18361

PCT/US01/25443

262

- 1 NR₁-CO-,
- 2 -CO-O-,
- 3 -O-CO-,
- 4 -CS-NR₁-,
- 5 NR₁-CS-,
- 6 -CO-S-,
- 7 -S-CO-,
- 8 -N=N-;
- 9 R₁ is independently H or alkyl of 1 to 6 carbons;
- 10 R₂ is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, CF₃,
- 11 fluoro substituted alkyl of 1 to 6 carbons, alkoxy of 1 to 6 carbons, or
- 12 alkylthio of 1 to 6 carbons;
- 13 R₃ is independently alkyl of 1 to 6 carbons, F, Cl, Br, I, CF₃, fluoro
- 14 substituted alkyl of 1 to 6 carbons, OH, SH, alkoxy of 1 to 6 carbons,
- 15 alkylthio of 1 to 6 carbons or benzyl;
- 16 m is an integer having the values 0 to 2;
- 17 R₄ is independently H, alkyl of 1 to 6 carbons, or F; fluorosubstituted
- 18 alkyl of 1 to 6 carbons, or halogen;
- 19 o is an integer having the values of 0 to 4;
- 20 n is an integer having the values of 0 to 4, and
- 21 R₈ is H, alkyl of 1 to 6 carbons, -CH₂O(C₁₋₆-alkyl), or a cation of a
- 22 pharmaceutically acceptable base, the compound meeting at least one of the
- 23 provisos selected from the group consisting of:
- 24 Y₁ is cycloalkyl,
- 25 when Y₁ is not cycloalkyl then X₃ is O or S and n is 1,
- 26 when Y₁ is not cycloalkyl then X₃ is CO, and n is 1,
- 27 when Y₁ is not cycloalkyl then X₃ is CO and the moiety A is
- 28 substituted with at least one F group.

WO 02/18361

PCT/US01/25443

263

1 131. A compound in accordance with Claim 130 where A is phenyl,
 2 naphthyl, pyridyl, thienyl or furyl.

3 132. A compound in accordance with Claim 130 where n is 0, 1 or
 4 2.

5 133. A compound in accordance with Claim 130 where Z is $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{CO}-\text{NR}_1-$,
 6 $-\text{CO}-\text{O}-$, or $-(\text{CR}_1=\text{CR}_1)_n$, where n' is 1.

7 134. A compound in accordance with Claim 130 where the Z group
 8 is attached to the 6-position of the bicyclic moiety.

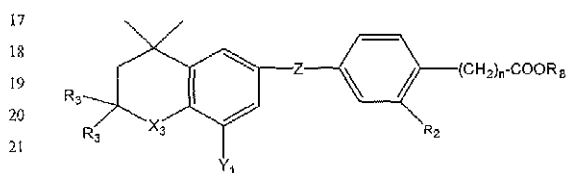
9 135. A compound in accordance with Claim 130 where Y_1 is H,
 10 lower alkyl of 1 to 3 carbons, cycloalkyl, lower alkyl substituted cycloalkyl.

11 136. A compound in accordance with Claim 130 where A is phenyl.

12 137. A compound in accordance with Claim 130 where n is 1.

13 138. A compound in accordance with Claim 130 where X_3 is O or
 14 CO.

15 139. A compound of the formula



24 wherein R_2 is H or F;

25 R_3 is H or lower alkyl of 1 to 6 carbons;

26 X_3 is O or CO;

27 Y_1 is H, alkyl of 1 to 6 carbons, or cyclopropyl;

WO 02/18361

PCT/US01/25443

264

- 1 **Z** is -C≡C- or -CO-O-;
- 2 **n** is 0 or 1, and
- 3 **R₈** is H, alkyl of 1 to 6 carbons, or a cation of a pharmaceutically
- 4 acceptable base, the compound meeting at least one of the provisos selected
- 5 from the group consisting of:
- 6 **Y₁** is cyclopropyl,
- 7 when **Y₁** is not cyclopropyl then **X₃** is O and **n** is 1,
- 8 when **Y₁** is not cyclopropyl then **X₃** is CO, and **n** is 1,
- 9 when **Y₁** is not cyclopropyl then **X₃** is CO and the moiety **A** is
- 10 substituted with at least one F group.
- 11 **140.** A compound in accordance with Claim 139 wherein **Z** is -C≡C-
- 12 .
- 13 **141.** A compound in accordance with Claim 140 wherein **X₃** is CO,
- 14 **Y₁** is H and **n** is 0.
- 15 **142.** A compound in accordance with Claim 141 which is 2-fluoro-
- 16 4-(8,8-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl-ethynyl)-benzoic
- 17 acid or a salt of said compound with a pharmaceutically acceptable base or a
- 18 C₁₋₆ alkyl ester of said compound.
- 19 **143.** A compound in accordance with Claim 140 wherein **X₃** is CO,
- 20 **Y₁** is H and **n** is 1.
- 21 **144.** A compound in accordance with Claim 143 which is selected
- 22 from the group consisting of 4-[(8,8-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-
- 23 naphthalene-2-yl-ethynyl)-phenyl]-acetic acid and [2-fluoro-4-(8,8-
- 24 dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-yl-ethynyl)phenyl]-acetic
- 25 acid or a salt of said compound with a pharmaceutically acceptable base or a
- 26 C₁₋₆ alkyl ester of said compound.
- 27 **145.** A compound in accordance with Claim 140 wherein **X₃** is O,

- 1 Y_1 is H and n is 0.
- 2 **146.** A compound in accordance with Claim 145 which is 2-fluoro-
- 3 4-(2,2,4,4-tetramethyl-chroman-6-yl-ethynyl)-benzoic acid or a salt of said
- 4 compound with a pharmaceutically acceptable base or a C_{1-6} alkyl ester of
- 5 said compound.
- 6 **147.** A compound in accordance with Claim 140 wherein X_3 is O,
- 7 Y_1 is H or ethyl and n is 1.
- 8 **148.** A compound in accordance with Claim 147 which is selected
- 9 from the group consisting of [4-(2,2,4,4-tetramethyl-chroman-6-yl-ethynyl)
- 10 phenyl] acetic acid, [2-fluoro-4-(2,2,4,4-tetramethyl-chroman-6-yl-ethynyl)
- 11 phenyl] acetic acid and [4-(8-ethyl-2,2,4,4-tetramethyl-chroman-6-yl-
- 12 ethynyl) phenyl] acetic acid or a salt of said compound with a
- 13 pharmaceutically acceptable base or a C_{1-6} alkyl ester of said compound.
- 14 **149.** A compound in accordance with Claim 140 wherein X_3 is O,
- 15 Y_1 is cyclopropyl and n is 0.
- 16 **150.** A compound in accordance with Claim 149 which is 4-(8-
- 17 cyclopropyl-2,2,4,4-tetramethyl-chroman-6-yl-ethynyl)-benzoic acid or a
- 18 salt of said compound with a pharmaceutically acceptable base or a C_{1-6}
- 19 alkyl ester of said compound.
- 20 **151.** A compound in accordance with Claim 140 wherein X_3 is O,
- 21 Y_1 is cyclopropyl and n is 1.
- 22 **152.** A compound in accordance with Claim 151 which is selected
- 23 from the group consisting of [4-(8-cyclopropyl-2,2,4,4-tetramethyl-
- 24 chroman-6-yl-ethynyl) phenyl] acetic acid and [4-(8-cyclopropyl-2,2,4,4-
- 25 tetramethyl-chroman-6-yl-ethynyl)-2-fluorophenyl] acetic acid or a salt of
- 26 said compound with a pharmaceutically acceptable base or a C_{1-6} alkyl ester
- 27 of said compound.
- 28 **153.** A compound in accordance with Claim 139 where Z is $-\text{CO}-\text{O}-$,

WO 02/18361

PCT/US01/25443

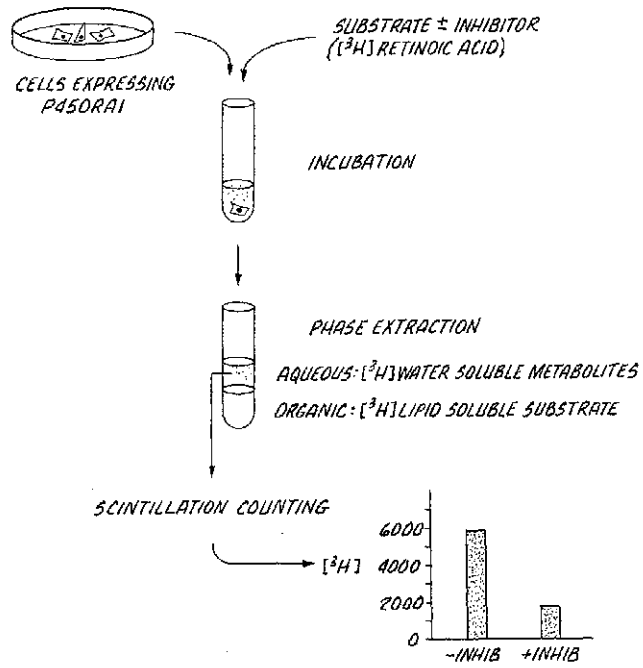
266

- 1 X_3 is CO and n is 1.
- 2 154. A compound in accordance with Claim 153 which is 8,8-
- 3 dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-carboxylic acid-4-
- 4 (carboxymethyl)phenyl ester or a salt of said compound with a
- 5 pharmaceutically acceptable base or a C₁₋₆ alkyl ester of said compound.
- 6 155. A compound in accordance with Claim 139 where Z is -CO-O-,
- 7 X_3 is O and n is 1.
- 8 156. A compound in accordance with Claim 155 which is 2,2,4,4-
- 9 tetramethyl-chroman-6-carboxylic acid 4-(carboxymethyl)phenyl ester or a
- 10 salt of said compound with a pharmaceutically acceptable base or a C₁₋₆
- 11 alkyl ester of said compound.

WO 02/18361

1/1

PCT/US01/25443



【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 March 2002 (07.03.2002)

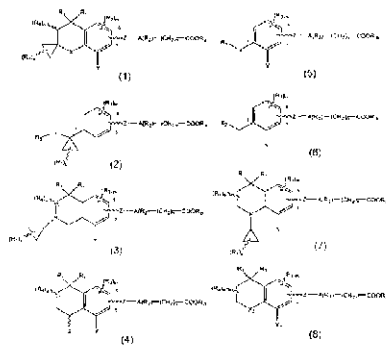
PCT

(10) International Publication Number
WO 02/018361 A3

- (51) International Patent Classification: C07D 311/74, 335/06, 215/06, C07C 229/46, 65/19, C07D 217/04, C07C 57/08, C07D 521/00, C07C 39/82, A61K 31/47, 31/352, 31/192, A61P 29/00, 31/12
- (71) Applicant: ALLERGEN, INC. [US/US]; 2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/25443
- (22) International Filing Date: 14 August 2001 (14.08.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
09/651,235 29 August 2000 (29.08.2000) US
09/651,061 29 August 2000 (29.08.2000) US
09/651,003 29 August 2000 (29.08.2000) US
09/651,554 29 August 2000 (29.08.2000) US
09/651,231 29 August 2000 (29.08.2000) US
09/651,231 29 August 2000 (29.08.2000) US
09/651,001 29 August 2000 (29.08.2000) US
- (72) Inventors: VASUDEVAN, Jayasree; 1220 S. Night Star Way, Anaheim, CA 92808 (US); JOHNSON, Alan, T.; 8520 Costa Verde Boulevard, Suite 3415, San Diego, CA 92122 (US); HUANG, Dehua; 9565 Gold Coast Drive, Apt. C-14, San Diego, CA 92176 (US); WANG, Liming; 24 Del Ventura, Irvine, CA 92605 (US); CHAN, DRARATNA, Roshantha, A.; 25241 Buckskin, Laguna Hills, CA 92653 (US).
- (74) Agents: FISHER, Carlos, A. et al.; c/o Allergen, Inc., 2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612 (US).
- (81) Designated States (national): AB, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CC, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LA,

[Continued on next page]

(54) Title: COMPOUNDS HAVING ACTIVITY AS INHIBITORS OF CYCLOOXYGENASE P-450CYP



WO 02/018361 A3



LA, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TL, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

Published:
— with international search report

(84) Designated States (optional): ARIPPO patent (GI, GM, KP, LS, MW, MY, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW); Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR); OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CO, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(88) Date of publication of the international search report:
21 July 2002

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT 01/25443
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D311/74 C07D335/06 C07D215/06 C07C229/46 C07C65/19 C07D217/04 C07C57/38 C07D521/00 C07C59/82 A61K31/47 A61K31/352 A61K31/192 A61P29/00 A61P31/12		
According to international Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 089 509 A (CHANDRARATNA) 18 February 1992 (1992-02-18) column 4, line 1 - line 31; claims; examples	117-129
Y	US 5 739 338 A (BEARD ET. AL.) 14 April 1998 (1998-04-14) column 4, line 44 - column 5, line 20; claims; examples	117-129
Y	US 5 023 341 A (CHANDRARATNA) 11 June 1991 (1991-06-11) column 1, line 41 - line 53; claims; examples	1-25, 50-61
	-/-	
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (to be specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but after the priority date(s)		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, each combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 6 June 2002		Date of mailing of the international search report 10.05.03
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 esp nl Fax: (+31-70) 340-3316		Authorized officer Helps, I

Form PCT/IS/210 (patent sheet) July 1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/... 01/25443

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 134 159 A (CHANDRARATNA) 28 July 1992 (1992-07-28) column 5, line 32 - line 55; claims; examples ---	1-25, 50-61
Y	US 5 965 696 A (TENG ET. AL.) 12 October 1999 (1999-10-12) column 1, line 15 - line 57; claims; examples ---	1-25, 50-61, 117-129
Y	US 5 015 658 A (CHANDRARATNA) 14 May 1991 (1991-05-14) claims; examples ---	1-25, 50-61, 117-129
Y	US 5 045 551 A (CHANDRARATNA) 3 September 1991 (1991-09-03) claims; examples ---	1-25, 50-61, 117-129
X	EP 0 130 795 A (PFIZER INC.) 9 January 1985 (1985-01-09) claims; example 2 ---	130-138
X	US 5 202 471 A (CHANDRARATNA) 13 April 1993 (1993-04-13) column 23, compounds 2, 9, 11 and 59 ---	80-84, 86, 87
X	US 5 498 795 A (SONG ET. AL.) 12 March 1996 (1996-03-12) column 24, compounds 18 and 19 ---	80-87
X	US 5 489 584 A (VULIGONDA ET. AL.) 6 February 1996 (1996-02-06) column 21, compound 56 and column 22, compound 57 ---	62-68
X	WO 96 20930 A (ALLERGAN) 11 July 1996 (1996-07-11) tables 1,5 ---	62-66, 68

*Form PCT/ISA/210 (Recommendations) (May 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	Int. application No. CT/US 01/25443
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. ☐ Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
2. ☐ Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:	
3. ☐ Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
The International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:	
see additional sheet	
As a result of the prior review under R. 40.2(e) PCT, all additional fees are to be refunded.	
1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. ☐ As no searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest	
☒ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.	
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.	

International Application No. PCT/US 01/25443

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-25, 50-61, 117-129

Bicyclic compounds having a cyclopropyl substituent.

2. Claims: 26-49, 80-116

Monocyclic compounds having a cyclopropyl substituent.

3. Claims: 62-79, 130-156

Other substituted bicyclic compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
on patent family membersInternational Application No.
PCT/ 01/25443

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5089509 A	18-02-1992	US 5348972 A	20-09-1994
		US 5380877 A	10-01-1995
		US 6090826 A	18-07-2000
		US 5468879 A	21-11-1995
		US 5354752 A	11-10-1994
		US 5602130 A	11-02-1997
		US 5677451 A	14-10-1997
		US 5663347 A	02-09-1997
		US 6344463 B1	05-02-2002
		US 5234926 A	10-08-1993
		US 5750693 A	12-05-1998
		US 5264578 A	23-11-1993
US 5739338 A	14-04-1998	AU 729997 B2	22-02-2001
		AU 5101198 A	29-05-1998
		EP 0937045 A1	25-08-1999
		JP 2001504458 T	03-04-2001
		WO 9819999 A1	14-05-1998
US 5023341 A	11-05-1991	AT 127463 T	15-09-1995
		AU 638275 B2	24-06-1993
		AU 6261590 A	28-03-1991
		CA 2023811 A1	20-03-1991
		CN 1050385 A ,B	03-04-1991
		DE 69022152 D1	12-10-1995
		DE 69022152 T2	09-05-1996
		EG 19293 A	30-11-1994
		EP 0419132 A2	27-03-1991
		ES 2076325 T3	01-11-1995
		HK 1008399 A1	07-05-1999
		HU 54654 A2	28-03-1991
		HU 219464 B	28-04-2001
		IE 903373 A1	10-04-1991
		IL 95475 A	27-11-1995
		JP 3055794 B2	26-06-2000
		JP 3167174 A	19-07-1991
		KR 151395 B1	15-10-1998
		NZ 235017 A	25-11-1992
		PT 95363 A ,B	22-05-1991
		RU 2015969 C1	15-07-1994
		US 5053523 A	01-10-1991
		US 5248777 A	28-09-1993
		US 5717094 A	10-02-1998
		ZA 9006840 A	26-06-1991
US 5134159 A	28-07-1992	AT 153334 T	15-06-1997
		AU 649124 B2	12-05-1994
		AU 1762792 A	02-11-1992
		DE 69219885 D1	26-06-1997
		DE 69219885 T2	11-09-1997
		EP 06580738 A1	02-02-1994
		ES 2102502 T3	01-08-1997
		IE 920948 A1	07-10-1992
		JP 3174327 B2	11-06-2001
		JP 6506683 T	28-07-1994
		WO 9217426 A2	15-10-1992
		US 5348975 A	20-09-1994
		US 5324744 A	28-06-1994

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT

01/25443

Patent document cited in search report	Publication date	Parent family member(s)	Publication date
US 5965606 A	12-10-1999	AU 710483 B2	23-09-1999
		AU 1345097 A	28-07-1997
		BR 9612318 A	28-12-1999
		CA 2241758 A1	10-07-1997
		CN 1211180 A	17-03-1999
		CZ 9802069 A3	14-04-1999
		EP 9869782 A2	14-10-1998
		HU 9001643 A2	28-05-2001
		JP 2000502707 T	07-03-2000
		NZ 326155 A	25-08-2000
		FL 327627 A1	21-12-1998
		RU 2191009 C2	20-10-2002
		WO 9724116 A2	19-07-1997
		US 6534544 B1	18-03-2003
		US 2002085615 A1	04-07-2002
		US 2002077360 A1	20-06-2002
US 5015658 A	14-05-1991	US 4895868 A	23-01-1990
		AT 128976 T	15-10-1995
		AU 619865 B2	06-02-1992
		AU 3715189 A	04-01-1990
		CA 1334424 A1	14-02-1995
		CN 1042147 A ,B	16-05-1990
		DE 68924529 D1	16-11-1995
		DE 68924529 T2	15-05-1996
		DK 325389 A	30-12-1989
		EP 0405028 A1	02-01-1991
		ES 2078238 T3	16-12-1995
		FI 893187 A	30-12-1989
		HU 51267 A2	28-04-1990
		IL 90758 A	24-06-1994
		JP 2076874 A	16-03-1990
		KR 129091 B1	09-04-1998
		NO 892696 A ,B,	02-01-1990
		NZ 229721 A	21-12-1990
		PT 90996 A ,B	29-12-1989
		ZA 8904899 A	28-03-1990
US 5045551 A	03-09-1991	AT 130297 T	15-12-1995
		AU 627355 B2	20-08-1992
		AU 6259190 A	26-03-1991
		CA 2023812 A1	20-03-1991
		DE 69023588 D1	21-12-1995
		DE 69023588 T2	13-06-1996
		EP 0419130 A2	27-03-1991
		ES 2079446 T3	16-01-1996
		IE 903371 A1	10-04-1991
		JP 3120274 A	22-05-1991
		US 5407937 A	18-04-1995
		US 5399561 A	21-03-1995
		US 5534516 A	09-07-1996
		US 5599819 A	04-02-1997
		US 5616597 A	01-04-1997
US 5183827 A		US 5677323 A	02-02-1993
		US 5677323 A	14-10-1997
		US 5272156 A	21-12-1993
EP 130795 A	09-01-1985	AT 38835 T	15-12-1988

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1997)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT 01/25443

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 130795 A		DE 3475305 D1	29-12-1988
		DK 326784 A	06-01-1985
		EP 0130795 A2	09-01-1985
		GR 81647 A1	11-12-1984
		JP 1691531 C	27-08-1992
		JP 3053302 B	14-08-1991
		JP 60036461 A	25-02-1985
		US 4808597 A	28-02-1989
US 5202471	A 13-04-1993	US 5349105 A	20-09-1994
US 5498795	A 12-03-1996	AU 4416096 A	24-07-1996
		WO 9620937 A1	11-07-1996
US 5489584	A 06-02-1996	AU 698527 B2	29-10-1998
		AU 4520496 A	24-07-1996
		CA 2208844 A1	11-07-1996
		EP 0800517 A1	15-10-1997
		JP 2002504066 T	05-02-2002
		WO 9620930 A1	11-07-1996
WO 9620930	A 11-07-1996	US 5543534 A	06-08-1996
		US 5618943 A	08-04-1997
		US 5514825 A	07-05-1996
		US 5599967 A	04-02-1997
		US 5489584 A	06-02-1996
		US 5618931 A	08-04-1997
		US 5648514 A	15-07-1997
		AU 698527 B2	29-10-1998
		AU 4520496 A	24-07-1996
		CA 2208844 A1	11-07-1996
		EP 0800517 A1	15-10-1997
		JP 2002504066 T	05-02-2002
		TW 438757 B	07-06-2001
		WO 9620930 A1	11-07-1996
		US 5723620 A	03-03-1998
		US 5654469 A	05-08-1997
		US 5591858 A	07-01-1997
		US 5648503 A	15-07-1997
		US 5605915 A	25-02-1997
		US 5998471 A	07-12-1999
		US 6355806 B1	12-03-2002
		US 5808063 A	15-09-1998

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 59/88	C 0 7 C 59/88	4 H 0 0 6
C 0 7 C 65/21	C 0 7 C 65/21	C
C 0 7 C 65/38	C 0 7 C 65/38	
C 0 7 C 69/773	C 0 7 C 69/773	
C 0 7 D 215/14	C 0 7 D 215/14	
C 0 7 D 217/04	C 0 7 D 217/04	
C 0 7 D 221/20	C 0 7 D 221/20	
C 0 7 D 233/60	C 0 7 D 233/60	1 0 1
C 0 7 D 311/70	C 0 7 D 233/60	1 0 4
C 0 7 D 311/96	C 0 7 D 311/70	
// A 6 1 K 31/192	C 0 7 D 311/96	
A 6 1 K 31/195	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 K 31/196	A 6 1 K 31/195	
A 6 1 K 31/216	A 6 1 K 31/196	
A 6 1 K 31/235	A 6 1 K 31/216	
A 6 1 K 31/24	A 6 1 K 31/235	
A 6 1 K 31/352	A 6 1 K 31/24	
A 6 1 K 31/353	A 6 1 K 31/352	
A 6 1 K 31/4164	A 6 1 K 31/353	
A 6 1 K 31/4174	A 6 1 K 31/4164	
A 6 1 K 31/472	A 6 1 K 31/4174	
A 6 1 K 31/4747	A 6 1 K 31/472	
A 6 1 K 31/55	A 6 1 K 31/4747	
A 6 1 P 3/00	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 31/12	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 37/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 37/00	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

- (31)優先権主張番号 09/651,564
(32)優先日 平成12年8月29日(2000.8.29)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 09/651,234
(32)優先日 平成12年8月29日(2000.8.29)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 09/651,001
(32)優先日 平成12年8月29日(2000.8.29)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 09/651,566
(32)優先日 平成12年8月29日(2000.8.29)
(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ジャヤスリー・バスデバン
アメリカ合衆国 9 2 8 0 8 カリフォルニア州アナハイム、サウス・ナイト・スター・ウェイ 1 2 2 0 番

(72)発明者 アラン・ティ・ジョンソン
アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州サンディエゴ、コスタ・ベルデ・ブルバード 8 5 2 0 番、スウィート 3 4 1 5

(72)発明者 デファ・ファン
アメリカ合衆国 9 2 1 2 6 カリフォルニア州サンディエゴ、ゴールド・コースト・ドライブ 9 5 6 5 番、アパートメント・シー 1 4

(72)発明者 リミン・ワン
アメリカ合衆国 9 2 6 0 6 カリフォルニア州アーヴィン、デル・ベントゥラ 2 4 番

(72)発明者 ロシャンタ・エイ・チャンドラトナ
アメリカ合衆国 9 2 6 5 3 カリフォルニア州ラグナ・ヒルズ、バックスキン 2 5 2 4 1 番

F ターム(参考) 4C031 BA08

4C034 AB20

4C062 FF13 HH01 KK01

4C086 AA03 BA08 BC27 BC28 BC30 BC38 MA01 MA04 NA14 ZA33

ZA36 ZA89 ZB07 ZB11 ZB26 ZB33 ZC20 ZC21

4C206 AA03 DA17 DB15 DB21 DB43 FA01 FA44 KA04 MA01 MA04

NA14 ZA33 ZA36 ZA89 ZB07 ZB11 ZB26 ZB33 ZC20 ZC21

4H006 AA01 AB20 BJ20 BJ50 BM30 BM71 BN20 BP20 BR70 BS10

BS30 BU42