

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4762551号  
(P4762551)

(45) 発行日 平成23年8月31日(2011.8.31)

(24) 登録日 平成23年6月17日(2011.6.17)

(51) Int. Cl.

F I

<b>C07C 59/90</b>	<b>(2006.01)</b>	C07C 59/90	CSP
<b>A61K 31/192</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/192	
<b>A61K 31/197</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/197	
<b>A61K 31/198</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/198	
<b>A61K 31/216</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/216	

請求項の数 6 (全 87 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-565980 (P2004-565980)
(86) (22) 出願日	平成15年12月16日(2003.12.16)
(65) 公表番号	特表2006-513242 (P2006-513242A)
(43) 公表日	平成18年4月20日(2006.4.20)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/014296
(87) 国際公開番号	W02004/063148
(87) 国際公開日	平成16年7月29日(2004.7.29)
審査請求日	平成18年12月18日(2006.12.18)
(31) 優先権主張番号	0300318
(32) 優先日	平成15年1月13日(2003.1.13)
(33) 優先権主張国	フランス (FR)

(73) 特許権者	591032596
	メルク パテント ゲゼルシャフト ミツ ト ベシュレンクテル ハフツング Merck Patent Gesell schaft mit beschrae nkter Haftung ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ ルムシュタット フランクフルター シュ トラーセ 250 Frankfurter Str. 25 O, D-64293 Darmstadt , Federal Republic o f Germany

(74) 代理人	100123788
	弁理士 宮崎 昭夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インデノンカルボン酸誘導体ならびに糖尿病および脂質代謝異常を治療および予防するためのそれらの使用

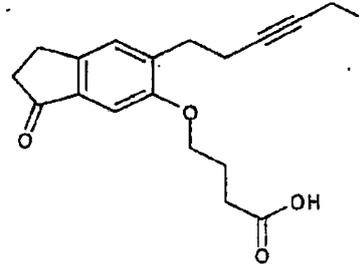
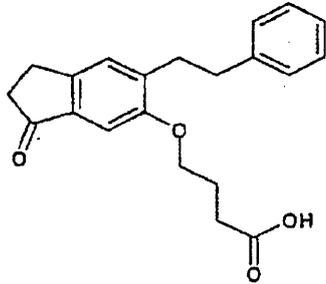
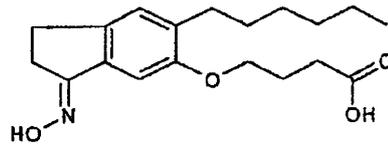
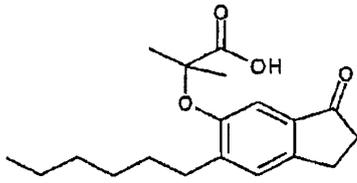
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

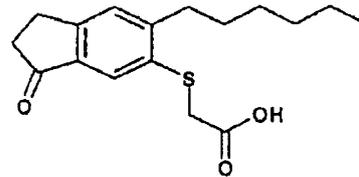
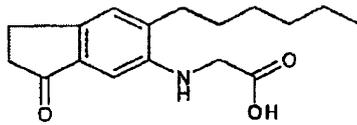
以下の化合物：

4 - ( 6 - ヘキシル - 3 - オキシインダン - 5 - イルオキシ ) 酪酸

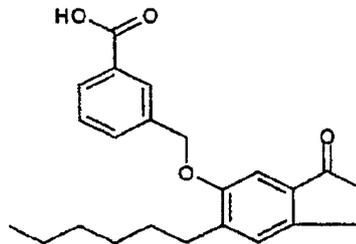
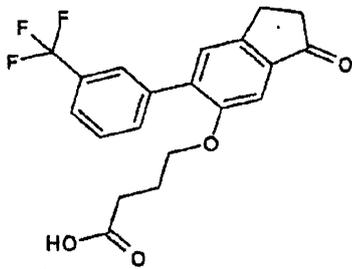
## 【化1】



10



20



30

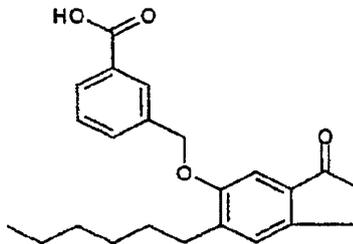
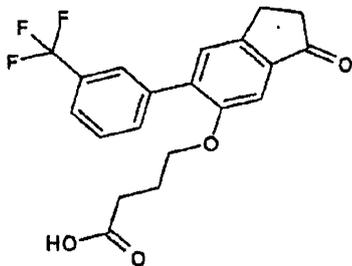
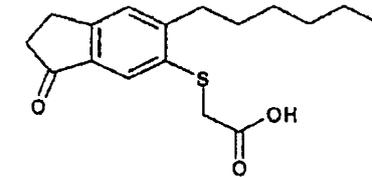
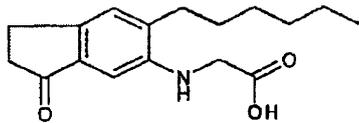
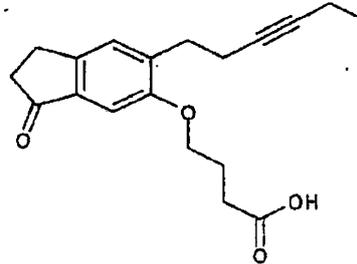
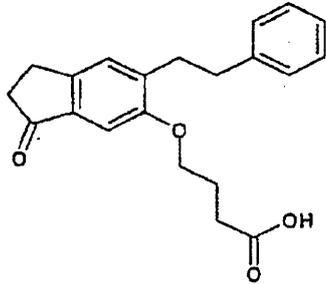
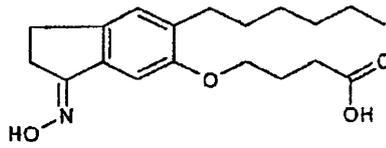
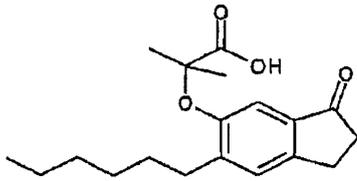
から選択された1種の化合物、あるいは、その薬剤として許容される塩、溶媒和物または立体異性体。

## 【請求項2】

以下の化合物：

4 - ( 6 - ヘキシル - 3 - オキシインダン - 5 - イルオキシ ) 酪酸

## 【化2】



10

20

30

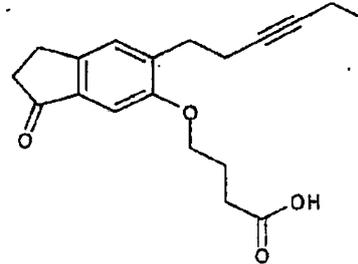
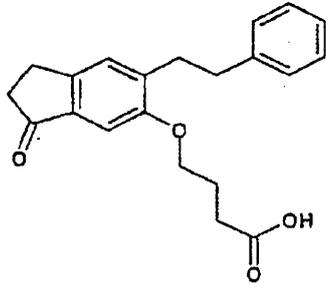
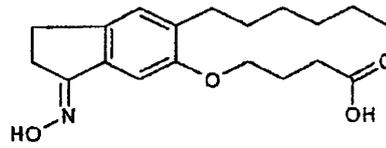
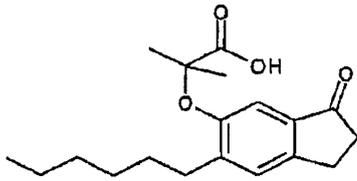
並びに、薬剤として許容されるそれらの塩、溶媒和物および立体異性体、更にはあらゆる割合のそれらの混合物から選択された少なくとも1種を、少なくとも1種の薬剤として許容されるビヒクルと併せて含む薬剤組成物。

## 【請求項3】

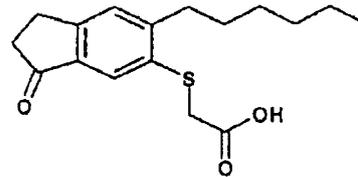
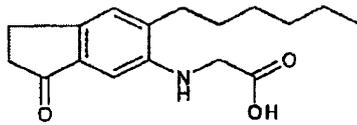
以下の化合物：

4 - ( 6 - ヘキシル - 3 - オキシインダン - 5 - イルオキシ ) 酪酸

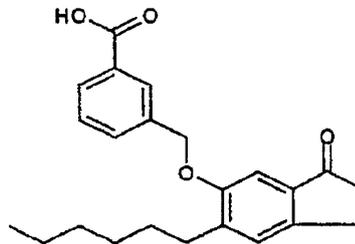
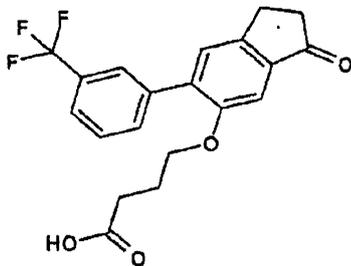
## 【化3】



10



20



30

並びに、薬剤として許容されるそれらの塩、溶媒和物および立体異性体、更にはあらゆる割合のそれらの混合物から選択された少なくとも1種を含む薬剤。

## 【請求項4】

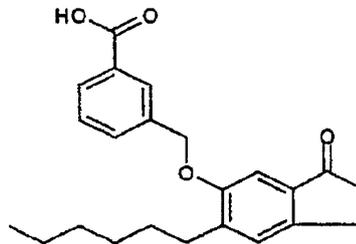
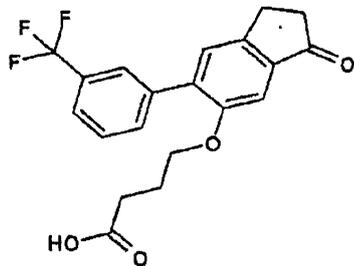
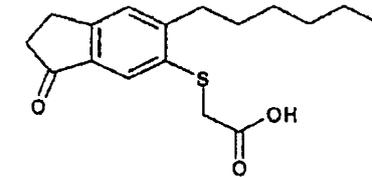
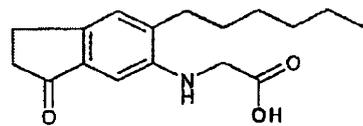
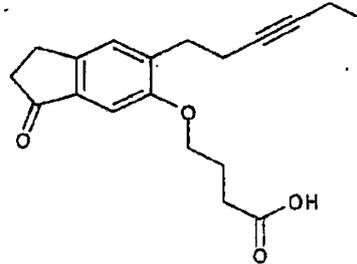
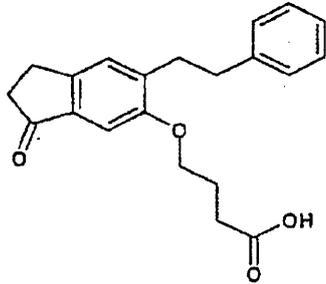
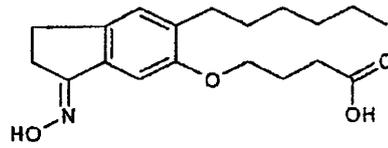
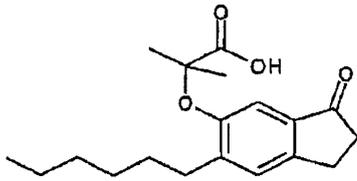
賦形剤および補助剤の少なくとも1種を含む請求項3に記載の薬剤。

## 【請求項5】

脂血症および血糖症を調節する役割におけるPPARおよびPPARイソ型の活性不全によって媒介される疾患または状態を罹患している個体を治療する薬剤を調製するための、以下の化合物：

4 - (6 - ヘキシル - 3 - オキシインダン - 5 - イルオキシ) 酪酸

## 【化4】



10

20

30

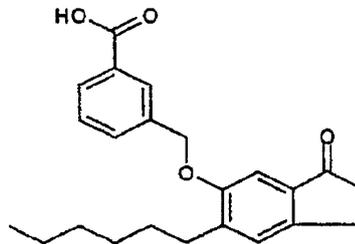
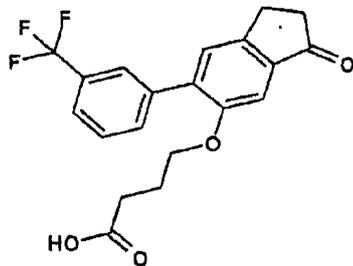
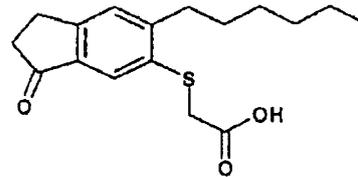
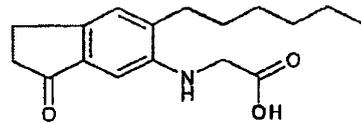
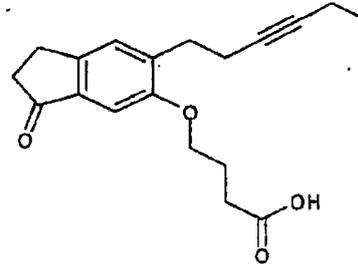
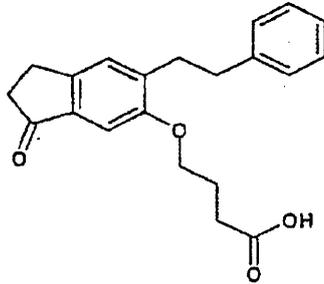
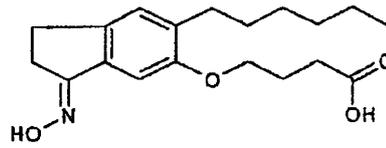
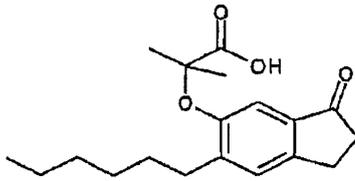
並びに、薬剤として許容されるそれらの塩、溶媒和物および立体異性体、更にはあらゆる割合のそれらの混合物から選択された少なくとも1種の前記治療のための有効成分としての使用。

## 【請求項6】

脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、および糖尿病を予防または治療する薬剤を調製するための、以下の化合物：

4 - ( 6 - ヘキシル - 3 - オキシインダン - 5 - イルオキシ ) 酪酸

## 【化5】



10

20

30

並びに、薬剤として許容されるそれらの塩、溶媒和物および立体異性体、更にはあらゆる割合のそれらの混合物から選択された少なくとも1種の前記治療のための有効成分としての使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、および糖尿病の治療に用いることができるカルボン酸誘導体、それらを含む薬剤組成物、ならびにこれらの化合物を調製する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明はまた、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、および糖尿病を治療する薬剤を製造するためのこれらの化合物の使用に関する。

【0003】

ほとんどの国で、心臓血管疾患は、依然として主要な疾患の1つであり、主たる死亡原因である。男性では約3分の1が、60歳前に大きな心臓血管疾患を発症し、女性はより低いリスクを示す(1:10の比)。年齢が進むにつれて(65歳を過ぎると、女性も男性と同様に心臓血管疾患に罹患しやすくなる)、この疾患はさらに高い率で増加する。冠動脈疾患、発作、再狭窄、および末梢血管疾患などの血管疾患は、依然として世界的に死亡および障害の主たる原因である。

40

50

## 【0004】

食事と生活習慣によって心臓血管疾患の発症は促進され得るが、脂質代謝異常をもたらす遺伝的素因は、心臓血管障害および死の重要な要因である。

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

アテローム性動脈硬化症の発症は主として、血漿中のリポタンパク質レベルの異常を意味する脂質代謝異常に関連すると考えられる。この機能障害は、冠動脈疾患、糖尿病、および肥満において特に顕著である。

## 【0006】

アテローム性動脈硬化症の発症を説明するための考え方は、主としてコレステロールの代謝およびトリグリセリドの代謝に向けられてきた。

## 【0007】

しかしながら、Randleら(Lancet、1963、785~789)の研究以降、トリグリセリドおよびコレステロールに関する脂質の代謝とグルコースの酸化との平衡の調節を説明する、グルコース脂肪酸サイクルまたはRandleサイクルという新規な考えが提案されてきた。この考えに従って、本発明者等は、脂質代謝およびグルコース代謝に同時に作用する新規な化合物を見出すことを目的とする新規なプログラムを開発した。

## 【0008】

フィブレートは、「ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体」を介する作用機序を有するよく知られている治療薬である。これらの受容体は、肝臓における脂質代謝の主要な調節因子である(PPAR イソ型)。この10年間、チアゾリジンジオンは、ヒトおよび動物の強力な血糖降下剤であるとされてきた。チアゾリジンジオンは、PPARの別のイソ形態、PPARの強力な選択的活性化因子であることが報告されている(Lehmannら、J. Biol. Chem. 1995、270、12953~12956)。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0009】

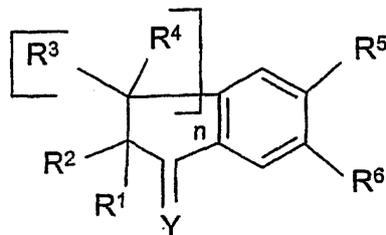
本発明者等は、PPAR およびPPAR イソ型の強力な活性化因子である新規な種類の化合物を見出した。この活性の結果として、これらの化合物は、実質的な脂質低下および血糖降下効果を有する。

## 【0010】

本発明の化合物は、式Iを有し、

## 【0011】

## 【化1】



## 【0012】

式中、

nは、1、2、および3から選択された整数であり、

Yは、O；R<sup>9</sup>がHまたは飽和炭化水素ベース脂肪族基を表すN-OR<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>が同一でも異なってもよく、Hまたは飽和炭化水素ベース脂肪族基を表すCR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>を表し；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、同一でも異なってもよく、Hまたは飽和脂肪族炭化水素ベース鎖を表すか、あるいはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は合わせて、場合によって置換された飽和脂肪族炭化水素

10

20

30

40

50

ベース鎖を形成し；

基 $R^3$ および $R^4$ は、同一でも異なってもよく、 $R^1$ および $R^2$ に関して上述した任意の意味を持つか、あるいは

$R^1$ および $C R^1 R^2$ に 位の炭素が有する基 $R^4$ は、何も表さず、二重結合が、 $C R^1 R^2$ 炭素を 位の $C R^3 R^4$ 炭素と結合するか、あるいは基 $R^1$ および $R^2$ の1つは、基 $R^3$ および $R^4$ の1つと共に、アルキレンまたはアルケニレンなどの場合によって置換された飽和または不飽和脂肪族炭化水素ベース鎖を形成し；

基 $R^5$ および $R^6$ の1つは $W$ を表し、他方は $Z$ を表し、 $Z$ は、場合によって置換された飽和または不飽和脂肪族炭化水素ベース基、場合によって置換された飽和、不飽和、および/または芳香族炭素環または複素環基、 $alk$ がアルキレン鎖を表し、 $Cy$ が場合によって置換された飽和、不飽和、および/または芳香族複素環または炭素環基を表す基 -  $alk - Cy$  から選択され；

$W$ は、 $-XL - CO_2 R^7$ 、 $-X - L - Tet$ を表し、式中、 $X$ および $L$ は、下に定義するとおりであり、 $Tet$ は、場合によって置換されたテトラゾールを表し；

$R^7$ は、 $H$ 、飽和または不飽和脂肪族炭化水素ベース基、場合によって置換された飽和、不飽和、および/または芳香族炭素環基、あるいは場合によって置換された飽和、不飽和、および/または芳香族複素環基を表し；

$X$ は、 $O$ 、 $R^8$ が $H$ 、飽和脂肪族炭化水素ベース基、 $R'$ が $R^7$ に関して上述した $H$ を除く任意の意味を持つ基 -  $CO - R'$  または  $-SO_2 - R'$ 、あるいは場合によって置換された芳香族炭素環基を表す $NR^8$ ；

$m$ が0、1、および2から選択される $S(O)_m$ を表し；

$L$ は、場合によって置換されている、および/または場合によって置換されたアリーレンによって場合によって中断されている飽和または不飽和脂肪族炭化水素ベース鎖を表す化合物；ならびに薬剤として許容されるそれらの誘導体、塩、溶媒和物、および立体異性体、およびあらゆる割合のそれらの混合物である。

【0013】

式Iの化合物の誘導体のなかで特に意図されるものは塩である。

【0014】

塩の例には、薬剤として許容される有機または無機塩基、あるいは薬剤として許容される有機または無機酸と共に形成された薬剤として許容される塩が含まれる。

【0015】

挙げることのできる有機または無機塩基との塩の例には、金属、特にアルカリ金属、アルカリ土類金属、および遷移金属（ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、またはアルミニウムなど）、あるいは塩基、たとえばアンモニア、または第2もしくは第3アミン（ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、ピペラジン、またはモルホリンなど）、あるいは塩基性アミノ酸、あるいはオサミン（メグルミンなど）、あるいはアミノアルコール（3-アミノブタノール、および2-アミノエタノールなど）と共に形成された塩が含まれる。

【0016】

有機または無機酸との塩の例には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸二水素塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、およびp-トルエンスルホン酸塩が含まれる。

【0017】

本発明はまた、ピクリン酸、シュウ酸、または光学活性酸、たとえば酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、またはカンファースルホン酸などの式Iの化合物の適切な分離または結晶化を可能にする塩を含む。しかしながら、好ましい塩のサブグループは、薬剤として許容される酸または塩基との式Iの化合物の塩からなる。

【0018】

式Iはまた、式Iの化合物のすべての型の幾何異性体および立体異性体を含む。

【0019】

10

20

30

40

50

したがって、本発明はまた、これらの化合物の光学活性形態（立体異性体）、エナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオアイソマー、水和物、および溶媒和物を対象とする。このように、「溶媒和物」という用語は、相互誘引力の結果として形成された、不活性溶媒分子との化合物の付加物を含むものとして定義される。そのような溶媒和物は、たとえば一水和物、二水和物、またはアルコールであることができる。

【0020】

「薬剤として許容される誘導体」という用語には、たとえば本発明の化合物の塩、および「プロドラッグ」とも称される化合物が含まれる。「プロドラッグ誘導体」という用語は、体内で急速に開裂して本発明による活性化合物を形成する、たとえばアルキルまたはアシル、糖またはオリゴペプチド基で修飾された式Iの化合物であると定義される。それらにはさらに、本発明による化合物の生分解性ポリマー誘導体が含まれる。

10

【0021】

本発明はまた、本発明による式Iの化合物の混合物、たとえば1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100、または1:1000などの比率である2種のジアステレオアイソマーの混合物に関する。それらは、好ましくは立体異性体化合物の混合物である。

【0022】

「脂肪族炭化水素ベース基」という用語は、好ましくは1から14個の炭素原子、優先的には1から10個、より好ましくは1から6個の炭素原子、たとえば1から4個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖を有する炭化水素ベース基を意味する。

20

【0023】

飽和炭化水素ベース脂肪族基の例は、アルキル基、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、2-メチルブチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、1-メチルペンチル、3-メチルペンチル、1,1-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、1-メチル-1-エチルプロピル、ヘプチル、1-メチルヘキシル、1-プロピルブチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘキシル、5,5-ジメチルヘキシル、ノニル、デシル、1-メチルノニル、3,7-ジメチルオクチル、および7,7-ジメチルオクチルなどのアルキル基である。

30

【0024】

炭化水素ベース脂肪族基が不飽和である場合、1つまたは2つの不飽和を含むことができる。この不飽和は、エチレン型またはアセチレン型のいずれかである。この不飽和鎖は、少なくとも2つの炭素原子を含む。

【0025】

アルケニルおよびアルキニル基は、不飽和脂肪族炭化水素ベース基の例である。

【0026】

アルケニル型の不飽和脂肪族炭化水素ベース基の例には、アリル、ビニル、および  $\text{H} = \text{C}(\text{H}) - \text{C}(\text{H}_3)$  が含まれる。

【0027】

アルキニル基の例には、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{C} \equiv \text{C} - \text{R}$  が含まれ、*n* は、0から10の整数であり、*R* は、 $-(\text{CH}_2)_m - \text{CH}_3$  を表し、式中、*m* は、0から10の整数であるか、あるいは*R* は、*H* を表す。

40

【0028】

「飽和または不飽和脂肪族炭化水素ベース鎖」という表現は、水素原子を結合で置換することによって、上に定義した飽和または不飽和脂肪族炭化水素ベース基から誘導された2価の基を意味する。

【0029】

飽和脂肪族炭化水素ベース鎖は、二重結合を含まない場合、「アルキレン」と呼ばれる。

50

## 【0030】

不飽和脂肪族炭化水素ベース鎖は、1つまたは複数のエチレン型の不飽和を含む場合、「アルケニレン」と呼ばれる。

## 【0031】

本発明において、「飽和、不飽和、および/または芳香環（炭素環または複素環）基」という表現は、同じ基が飽和部分および/または不飽和部分および/または芳香族部分を含むことができることを意味する。

## 【0032】

炭素環および複素環基には、単環および多環基が含まれ、これらの基は、好ましくは単環、2環、または3環を意味する。多環基の場合、これらの基は、対になって縮合した（たとえばオルト縮合またはペリ縮合）、すなわち共通して少なくとも2つの炭素原子を含む単環からなることが理解されるべきである。各単環は、好ましくは3から8員、より好ましくは5から7員である。

10

## 【0033】

複素環基は、場合によって酸化型である（SおよびNの場合）、O、N、およびSから一般に選択されたヘテロ原子を含む。

## 【0034】

多環を構成する各単環は、好ましくは1から4個のヘテロ原子、より好ましくは1から3個のヘテロ原子を含む。

## 【0035】

芳香族単環式複素環基の例には、5から7員単環式ヘテロアール、たとえばピリジン、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、チアゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、フラザン、ピリダジン、ピラジン、チアジン、オキサゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、トリアゾール、およびチアジアゾールなどが含まれる。

20

## 【0036】

不飽和単環式複素環基の例には、上述の芳香族および飽和単環式複素環の不飽和誘導体が含まれる。

## 【0037】

不飽和7員複素環の例には、トリチアトリアゼピンおよびトリチアジアゼピンが含まれる。飽和5から7員単環式複素環の例には、特にテトラヒドロフラン、ジオキソラン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ジオキサン、モルホリン、ジチアン、チオモルホリン、ペラジン、トリチアン、オキセピン、およびアゼピンが含まれる。

30

## 【0038】

各単環が5から7員である芳香族2環式複素環基の例には、インドリジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾピラン、ベンゾチオフェン、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチオフラザン、プリン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、ナフチリジン、ピラゾロトリアジン（ピラゾール-1,3,4-トリアジンなど）、ピラゾロピリミジン、およびプテリジンが含まれる。

## 【0039】

これらの基の飽和および不飽和誘導体は、それぞれ飽和および不飽和2環式複素環基の例である。

40

## 【0040】

芳香族3環式複素環基の例には、たとえばアクリジンまたはカルバゾールなどの5から7員単環からなるものが含まれる。これらの基の飽和および不飽和誘導体は、それぞれ飽和および不飽和3環式複素環基の例である。

## 【0041】

芳香族炭素環基は、好ましくはC<sub>6</sub>~C<sub>18</sub>である。

## 【0042】

これらの基のなかで特に挙げることができるものは、フェニル、ナフチル、アントリル

50

、およびフェナントリル基である。

【0043】

アリーレン基は、水素原子を結合で置換することによって、対応する $C_6 \sim C_{18}$ アリーレン基から誘導された2価の基を意味する。フェニレンは、好ましいアリーレン基である。

【0044】

飽和炭素環基は、特にシクロアルキル基、好ましくは $C_3 \sim C_{18}$ 、より好ましくは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基であり、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル、またはノルボルニルなどである。

10

【0045】

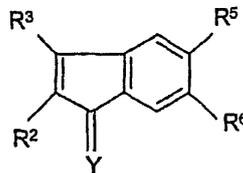
不飽和炭素環基は、1つまたは複数、好ましくは1から3個のエチレン性二重結合を含み、一般に6から18個、より好ましくは6から10個の炭素原子からなる。これらの例は、シクロアルケニル基、特にシクロヘキセニル基である。

【0046】

本発明のいくつかの化合物は、炭素 $CR^1R^2$ と $CR^1R^2$ に位炭素 $CR^3R^4$ との間に二重結合を有する。したがって、 $n = 1$ である場合、当該化合物は、以下の式を有する。

【0047】

【化2】



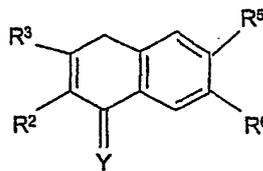
20

【0048】

$n = 2$ である場合、当該化合物は、以下の式を有する。

【0049】

【化3】



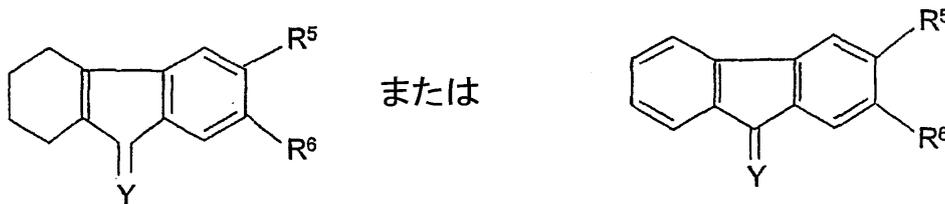
30

【0050】

$R^1$ または $R^2$ が、 $R^3$ または $R^4$ と共に飽和炭化水素ベース鎖を形成する場合、基 $R^1$ （または $R^2$ ）および $R^3$ （または $R^4$ ）は、2つの隣接炭素上にあることが好ましい。結果として生じる化合物は、たとえば以下の式を有する。

【0051】

【化4】



40

【0052】

Lが、場合によって置換されたアリーレンによって中断された、場合によって置換された飽和または不飽和脂肪族炭化水素ベース鎖である場合、Lは、

• - a a - A A -

50

・ - A A - a a -

・ - a a<sub>1</sub> - A A - a a<sub>2</sub> -、または

・ - A A<sub>1</sub> - a a - A A<sub>2</sub> - を表すことができ、

式中、a a、a a<sub>1</sub>、および a a<sub>2</sub>は、独立して、場合によって置換された飽和または不飽和炭化水素ベース鎖を表し、A A、A A<sub>1</sub>、および A A<sub>2</sub>は、独立して、場合によって置換されたアリーレンを表す。

【0053】

好ましくは、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、および R<sup>4</sup>は、Hまたはアルキル、たとえばメチルを表す。

【0054】

有利には、nは、1または2を表す。

【0055】

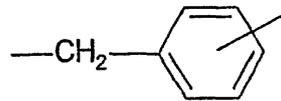
R<sub>7</sub>の好ましい意味は、Hおよびアルキル、好ましくはエチルまたはメチルである。

【0056】

好ましくは、Lは、アルキレン、アルケニレン、または - a l k<sup>0</sup> - A r<sup>0</sup> - を表し、式中、a l k<sup>0</sup>は、アルキレンを表し、A r<sup>0</sup>は、フェニレン、たとえば以下の式などを表す。

【0057】

【化5】

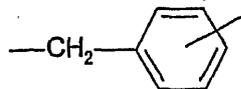


【0058】

本発明の化合物の好ましいサブグループは、Lが、プロピレンまたはメチレンなどのC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキレン、- a a<sub>3</sub> - が何も表さないか、あるいはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキレン基を表す - a a<sub>3</sub> - C ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> -、- a a<sub>4</sub> - が - a a<sub>3</sub> - に関して定義されたとおりである - a a<sub>4</sub> - C ( C H<sub>3</sub> ) ( C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ) -、

【0059】

【化6】



【0060】

または、- C H = C H - C H<sub>2</sub> - を表す化合物からなる。

【0061】

有利には、Zは、1つまたは複数の基Tで場合によって置換されたアルキル、1つまたは複数の基Tで場合によって置換されたアルケニル、1つまたは複数の基Tで場合によって置換されたアルキニル、1つまたは複数の基Tで場合によって置換されたフェニル、1つまたは複数の基Tで場合によって置換されたシクロアルキル、1つまたは複数の基Tで場合によって置換された単環または2環式ヘテロアリール、a l k<sup>1</sup>がアルキレン、好ましくは - C H<sub>2</sub> - を表し、C y<sup>1</sup>が、1つまたは複数の基Tで場合によって置換されたフェニルを表すか、あるいはC y<sup>1</sup>が、1つまたは複数の基Tで場合によって置換されたシクロアルキルを表す - a l k<sup>1</sup> - C y<sup>1</sup> - を表し、Tは、シアノ、場合によってハロゲン化されたアルキル、たとえばペルハロアルキルなど、場合によってハロゲン化されたアルコキシ、またはハロゲン原子を表す。

【0062】

化合物の好ましいサブグループは、Zが、シアノで場合によって置換されたアルキル、場合によってハロゲン化されたアルキル(トリフルオロメチルなど)または場合によってハロゲン化されたアルコキシで場合によって置換されたフェニル、フェニルが1つまたは

10

20

30

40

50

複数のハロゲン原子、アルキル、またはアルコキシで置換されているフェニルアルキル、場合によってハロゲン化された単環または2環式ヘテロアリール(トリフルオロメチルなど)または場合によってハロゲン化されたアルコキシ、アルキニル、あるいはシクロアルキルアルキルを表す、上で定義した化合物からなる。

## 【0063】

特に好ましい様式において、Zは、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル； $C_2 \sim C_{13}$ シアノアルキル；1つまたは複数のハロゲン、場合によってハロゲン化されたアルキル、またはアルコキシで置換されたフェニル；1つまたは複数のハロゲン、場合によってハロゲン化されたアルキル、またはアルコキシで置換されたヘテロアリール；1つまたは複数のハロゲン、アルキル、またはアルコキシで場合によって置換されたベンジルまたはフェネチル；ノルボルニル；mが、0から3の整数であり、 $P^0$ が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルを表す  $-(CH_2)_m - C$   $C - P^0$ ；シクロヘキシルメチルを表す。

10

## 【0064】

好ましい化合物の別のサブグループは、 $n = 1$ であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ は、水素原子を表し、Yは、Oを表し、 $R^5$ は、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキル、( $C_2 \sim C_{10}$ )アルキニル、 $alk^1$ が( $C_1 \sim C_3$ )アルキレンを表し、 $Cy^1$ が1つまたは複数の基Tで場合によって置換されたフェニルを表し、Tは上に定義したとおりである  $alk^1 - Cy^1$ を表し、 $R^6$ は、Wを表し、Xは、OまたはNHを表し、Lは、( $C_1 \sim C_3$ )アルキレンを表す、式Iの化合物からなるグループである。

20

## 【0065】

これらの化合物のなかで、以下のものが特に好ましい。

Xは、NHを表し、 $R^5$ は、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキルを表す化合物、

Xは、Oを表し、 $R^5$ は、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキル、( $C_2 \sim C_{10}$ )アルキニル、または $alk^1$ が( $C_1 \sim C_3$ )アルキレンを表し、 $Cy^1$ がフェニルを表す  $alk^1 - Cy^1$ を表す化合物。

## 【0066】

下記の表は、nおよびYの値によって、本発明の12の好ましいサブグループを記載する。

## 【0067】

## 【表1】

30

表α

N \ Y	1	2	3
0	1	2	3
-N-OH	4	5	6
-N-O-アルキル	7	8	9
$CR^{10}R^{11}$	10	11	12

## 【0068】

下記の表はさらに、Xおよび $R^7$ の値によって、式IにおいてWが  $-X - L - CO_2R$   $^7$ を表す場合の本発明の好ましいサブグループ13から40を定義する。

40

## 【0069】

【表 2】

表  $\beta$ 

$R^7$ \ X	O	NH	N-アル キル	NCR'	NSO <sub>2</sub> R'	N-炭素環基	-S(O) <sub>m</sub>
H	13	14	15	16	17	18	19
炭化水素ベース 脂肪族	20	21	22	23	24	25	26
炭素環	27	28	29	30	31	32	33
複素環	34	35	36	37	38	39	40

10

【0070】

表  $\beta$  は、Xの値によって、Wが - X - L - T e t である式 I の化合物の好ましいサブグループ 41 から 47 を記載する。

【0071】

【表 3】

表  $\gamma$ 

X	O	NH	N-アル キル	NCOR'	NSO <sub>2</sub> R'	N-炭素環基	S(O) <sub>m</sub>
好ましい サブグループ	41	42	43	44	45	46	47

20

【0072】

下記のマトリックス はさらに、上に定義したサブグループ 1 から 47 から誘導された好ましいサブグループを定義する。より詳細には、それぞれが本発明の好ましいサブグループを表すマトリックスの要素は、対の形式で定義され、対の各メンバーはサブグループの起源を示し、それによって n、Y、および W を定義する。

【0073】

【表 4】

表  $\delta$ 

$\delta$	(1,13)	(1,14)	...	(1, i)	...	(1,47)
	(2,13)	(2,14)	...	(2, i)	...	(2,47)
	(3,13)	(3,14)	...	(3, i)	...	(3,47)
	(4,13)	(4,14)	...	(4, i)	...	(4,47)
	(5,13)	(5,14)	...	(5, i)	...	(5,47)
	(6,13)	(6,14)	...	(6, i)	...	(6,47)
	(7,13)	(7,14)	...	(7, i)	...	(7,47)
	(8,13)	(8,14)	...	(8, i)	...	(8,47)
	(9,13)	(9,14)	...	(9, i)	...	(9,47)
	(10,13)	(10,14)	...	(10, i)	...	(10,47)
	(11,13)	(11,14)	...	(11, i)	...	(11,47)
	(12,13)	(12,14)	...	(12, i)	...	(12,47)

40

50

## 【0074】

マトリックス中、 $i$ は、表 および で定義したサブグループ13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、46、および47の1つを表す。

## 【0075】

下記のマトリックス はまた、マトリックス で定義したサブグループ(1, 13)2 (12, 47)から誘導され、Zの意味によっても特徴づけられるさらなるサブグループを記載する。これらのサブグループは、3項式(1, i, k)によって指定され、(1, i)は、サブグループ(1, i, k)が誘導されるサブグループを定義し、(1, i)は、マトリックス のサブグループであり、a、b、またはcを表すkは、サブグループ(1, i, k)においてZが有する意味を定義し、

- ・ aは、飽和または不飽和脂肪族炭化水素ベース基を表し、
- ・ bは、場合によって置換された飽和、不飽和、および/または芳香族炭素環または複素環基を表し、
- ・ cは、a 1 kおよびC yが上に定義したとおりであるa 1 k - C yを表すことが理解される。

## 【0076】

【表5】

表ε

ε	$\begin{pmatrix} 1,13,a \\ 1,13,b \\ 1,13,c \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1,14,a \\ 1,14,b \\ 1,14,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 1,i,a \\ 1,i,b \\ 1,i,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 1,47,a \\ 1,47,b \\ 1,47,c \end{pmatrix}$	
	$\begin{pmatrix} 2,13,a \\ 2,13,b \\ 2,13,c \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 2,14,a \\ 2,14,b \\ 2,14,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 2,i,a \\ 2,i,b \\ 2,i,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 2,47,a \\ 2,47,b \\ 2,47,c \end{pmatrix}$	10
	$\begin{pmatrix} 3,13,a \\ 3,13,b \\ 3,13,c \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 3,14,a \\ 3,14,b \\ 3,14,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 3,i,a \\ 3,i,b \\ 3,i,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 3,47,a \\ 3,47,b \\ 3,47,c \end{pmatrix}$	
	$\begin{pmatrix} 4,13,a \\ 4,13,b \\ 4,13,c \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 4,14,a \\ 4,14,b \\ 4,14,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 4,i,a \\ 4,i,b \\ 4,i,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 4,47,a \\ 4,47,b \\ 4,47,c \end{pmatrix}$	
	$\begin{pmatrix} 5,13,a \\ 5,13,b \\ 5,13,c \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 5,14,a \\ 5,14,b \\ 5,14,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 5,i,a \\ 5,i,b \\ 5,i,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 5,47,a \\ 5,47,b \\ 5,47,c \end{pmatrix}$	20
	$\begin{pmatrix} 6,13,a \\ 6,13,b \\ 6,13,c \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 6,14,a \\ 6,14,b \\ 6,14,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 6,i,a \\ 6,i,b \\ 6,i,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 6,47,a \\ 6,47,b \\ 6,47,c \end{pmatrix}$	
	$\begin{pmatrix} 7,13,a \\ 7,13,b \\ 7,13,c \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 7,14,a \\ 7,14,b \\ 7,14,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 7,i,a \\ 7,i,b \\ 7,i,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 7,47,a \\ 7,47,b \\ 7,47,c \end{pmatrix}$	
	$\begin{pmatrix} 8,13,a \\ 8,13,b \\ 8,13,c \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 8,14,a \\ 8,14,b \\ 8,14,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 8,i,a \\ 8,i,b \\ 8,i,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 8,47,a \\ 8,47,b \\ 8,47,c \end{pmatrix}$	30
	$\begin{pmatrix} 9,13,a \\ 9,13,b \\ 9,13,c \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 9,14,a \\ 9,14,b \\ 9,14,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 9,i,a \\ 9,i,b \\ 9,i,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 9,47,a \\ 9,47,b \\ 9,47,c \end{pmatrix}$	
	$\begin{pmatrix} 10,13,a \\ 10,13,b \\ 10,13,c \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 10,14,a \\ 10,14,b \\ 10,14,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 10,i,a \\ 10,i,b \\ 10,i,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 10,47,a \\ 10,47,b \\ 10,47,c \end{pmatrix}$	40
	$\begin{pmatrix} 11,13,a \\ 11,13,b \\ 11,13,c \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 11,14,a \\ 11,14,b \\ 11,14,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 11,i,a \\ 11,i,b \\ 11,i,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 11,47,a \\ 11,47,b \\ 11,47,c \end{pmatrix}$	
	$\begin{pmatrix} 12,13,a \\ 12,13,b \\ 12,13,c \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 12,14,a \\ 12,14,b \\ 12,14,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 12,i,a \\ 12,i,b \\ 12,i,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 12,47,a \\ 12,47,b \\ 12,47,c \end{pmatrix}$	

【0077】

マトリックス中、iは、上に定義したとおりであることが理解される。

## 【0078】

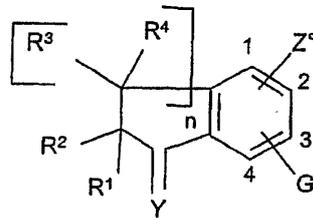
マトリックスの好ましいサブグループのなかで、 $R^5 = W$ である化合物と $R^6 = W$ である化合物とが区別される。

## 【0079】

式Iの化合物は、塩基の存在下、式IIの化合物

## 【0080】

## 【化7】



10

II

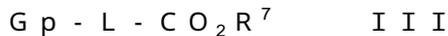
## 【0081】

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $n$ 、および $Y$ は、式Iに関して上に定義したとおりであり、 $G$ は、 $-XH$ を表し、 $X$ は、 $S$ または $O$ 、 $NHCOCF_3$ または $NHR^8$ であり、 $R^8$ は、式Iに関して上に定義したとおりであり、 $Z^0$ は、 $Z$ の前駆体である基であるか、あるいは $Z^0$ は、 $Z$ を表し、 $Z$ は、式Iに関して上に定義したとおりであり、 $Z^0$ および $G$ は、フェニル核の2および3位にある、

20

と、式IIIの化合物



式中、 $R^7$ および $L$ は、式Iに関して上に定義したとおりであり、 $Gp$ は、脱離基を表すとの反応を含む方法を行うことによって、調製することができる。

「 $Z^0$ および $G$ はフェニル核の2または3位にある」という表現は、 $Z^0$ または $G$ のいずれかが2位にあり、他方が3位にあることを意味する。より一般的には、2つの置換基が2および3位にある場合、置換基の1つが2位にあり、他方が3位にあることを意味する。

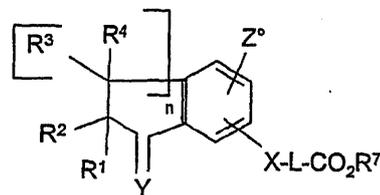
## 【0082】

IIとIIIとの反応によって、式IVの化合物が形成される。

30

## 【0083】

## 【化8】



IV

## 【0084】

$Gp$ は、たとえば、ハロゲン原子、好ましくは臭素、場合によってハロゲン化されたアルキルスルホニルオキシ基、またはアルキルによって場合によって置換されたアールルスルホニルオキシ基（メシルオキシ、 $CF_3 - SO_2 - O -$ 、または $p$ -トリルスルホニルオキシなど）を表すことができる。

40

## 【0085】

式IIにおいて、 $Z^0$ が、 $Z$ の前駆体を表す場合、好ましくは、 $I$ または $Br$ などのハロゲン原子、あるいは $-OSO_2CF_3$ 基である。

## 【0086】

塩基の例には、 $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $KHCO_3$ 、 $NaHCO_3$ 、または $Cs_2CO_3$ などの無機塩基、あるいはアルカリ金属アルコキシド、たとえばナトリウムもしくはカリウムエトキシド、またはナトリウムもしくはカリウムメトキシドなどの有機塩基が含まれる

50

【0087】

化学量論量の塩基（化合物 I I I の量に対して）が、一般に充分である。

【0088】

$R^7$  が水素原子以外である場合、塩基と化合物 I I I とのモル比は、好ましくは 1 から 5、より好ましくは 1 から 3、たとえば 1 から 2 の範囲である。

$R^7$  が水素原子である場合、この方法は、過剰の塩基の存在下で行うことができる。

【0089】

反応溶媒は、好ましくは、アセトン、または低級  $C_1 \sim C_4$  アルカノール、たとえばエタノール、またはジメチルホルムアミドなどの、極性、水混和性溶媒である。

10

【0090】

反応温度は、好ましくは、35 から 150、たとえば 40 から 100 に維持される。

【0091】

式 I I I の化合物と式 I I の化合物とのモル比は、1 から 20 当量、好ましくは 1 から 5 当量の範囲である。

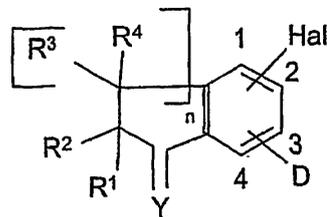
【0092】

Z が Cy を表し、Cy はアリールまたはヘテロアリール基を意味する式 I の化合物は、パラジウム 0 錯体、および無機または有機塩基の存在下、式 I V a の化合物

【0093】

20

【化9】



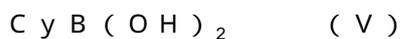
IVa

【0094】

式中、D は、 $-NHCOCF_3$  または  $-X-L-CO_2R^7$  を表し、L、 $R^7$ 、Y、X、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および n は、式 I に関して定義したとおりであり、Hal は、Br または I などのハロゲン原子を表し、 $-Hal$  および D は、フェニル核の 2 または 3 位にある、

30

を、式 (V) の化合物



式中、基 Cy は、1 つまたは複数の置換基、たとえば 1 つまたは複数の上に定義した置換基 T を場合によって有する、

のアリールボロン酸またはヘテロアリールボロン酸と反応させることによって得ることができる。

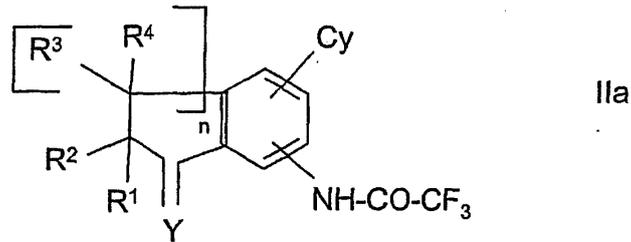
【0095】

40

D が、 $-NHCOCF_3$  を表す場合、この反応から直接得られる生成物は、式 I I a を有し、

【0096】

## 【化10】



## 【0097】

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $n$ 、および基  $Cy$  は、上に定義したとおりであり、たとえば  
上述の工程を行うことによって、式 I の化合物に変換されなければならない。

10

## 【0098】

用いられるパラジウム 0 錯体は、より詳細には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)  
)パラジウムである。

## 【0099】

挙げられる無機塩基の例には、 $Na_2CO_3$ 、 $K_2CO_3$ 、 $NaHCO_3$ 、 $KHCO_3$ 、 $NaOH$ 、  
および  $KOH$  が含まれる。

## 【0100】

挙げることのできる有機塩基の例には、アルカリ金属アルコキシド、たとえばナトリウム  
メトキシドまたはエトキシドなどが含まれる。

20

## 【0101】

この反応は、好ましくは、トルエン、キシレン、またはベンゼンなどの芳香族炭化水素  
、ヘプタンまたはヘキサンなどの脂肪族炭化水素、ハロゲン化芳香族炭化水素、エタノール  
またはメタノールなどの  $C_1 \sim C_4$  低級アルコール、テトラヒドロフランなどの環状エー  
テル、あるいはジメチルホルムアミドなどのアミド中で行われる。

## 【0102】

反応温度は、有利には、80 から 150 、たとえば 90 から 120 に維持される。

## 【0103】

本発明の好ましい一実施形態によれば、化合物 V と化合物 I V a とのモル比は、1 から  
20、好ましくは 1 から 15 である。

30

## 【0104】

触媒量のパラジウム 0 錯体で、通常充分である。例として、化合物 I V a とパラジウム  
錯体とのモル比は、10 から 1000 の範囲である。

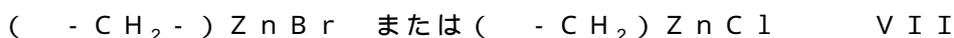
## 【0105】

塩基は、出発化合物 I V a の量に対して、1 から 5 当量、好ましくは 2 から 4 当量の割合  
で反応媒体に存在する。

## 【0106】

$Z$  が  $-CH_2-$  を表し、式中、 $\square$  は、アルキル、アルケニル、アルキニル、または  $Cy^1$   
 $Cy^1$  が式 I において  $Cy$  に関して上に定義したとおりである  $Cy^1$ 、あるいは  $alk^2$  がアル  
キレンを表し、 $Cy^1$  が上に定義したとおりである  $-alk^2-Cy^1$  を表す式 I の化合物は、  
ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウムなどのパラジウム錯体の存在  
下、上に定義した式 I V a の化合物を、式 V I I

40



式中、 $\square$  は、上に定義したとおりである、

の化合物と反応させることによって得ることができる。

## 【0107】

この反応は、有利には、極性非プロトン性溶媒、たとえばジメチルホルムアミド中  
で行われる。

好ましくは、化合物 V I I と化合物 I V a とのモル比は、1 から 5、好ましくは 1 から 4  
の範囲である。

50

反応温度は、好ましくは、15から50である。

反応溶媒は、好ましくは、極性非プロトン性溶媒、たとえばジメチルホルムアミド(DMF)、ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテル、またはジメトキシエタンなどのエーテル、あるいはそれらの混合物であり、DMF/THF混合物が好ましい。

パラジウム錯体は、触媒量、好ましくは、用いられる化合物VIIの量に対して0.01から0.1当量の割合で用いられる。

【0108】

YがN-OHを表す式Iの化合物は、ヒドロキシルアミンの作用によって、YがOを表す式Iの対応する化合物から調製することができる。

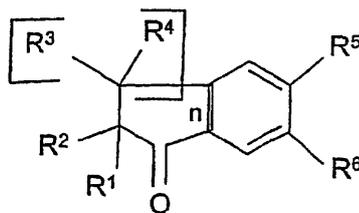
10

【0109】

通常、アルカリ金属塩の存在下、式VIIの化合物

【0110】

【化11】



VIII

20

【0111】

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、およびnは、式Iに関して上に定義したとおりである、

をヒドロキシルアミン塩と反応させる。

反応温度は、好ましくは、50から120、たとえば70から90である。

挙げることのできるヒドロキシルアミン塩は、塩酸塩または臭化水素酸塩である。

挙げることのできるアルカリ金属塩は、酢酸ナトリウムである。

通常、ヒドロキシルアミン塩と式VIIの化合物とのモル比は、1から3、より好ましくは1から2の範囲である。

30

酢酸ナトリウムの量は、好ましくは、用いられる化合物VIIの量に対して、1から5モル当量、より好ましくは2から3モル当量の範囲である。

用いることのできる溶媒は、たとえばエタノールなどの $C_1 \sim C_4$ 低級アルカノールである。

【0112】

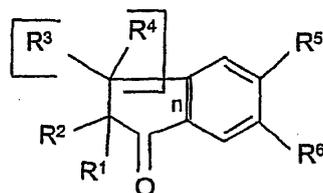
Yが $CR^{10}R^{11}$ を表し、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は上に定義したとおりである式Iの化合物は、YがOを表す式Iの対応する化合物から調製することができる。

【0113】

これを行うために、塩基の存在下、式VIIの化合物、

【0114】

【化12】



VIII

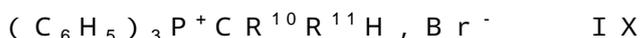
40

【0115】

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、n、 $R^5$ 、および $R^6$ は、上に定義したとおりである、

を式IXの化合物

50



式中、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は上に定義したとおりである、と反応させる。

好ましい一実施形態によれば、塩基は、 $NaH$ などのアルカリ金属水素化物である。

【0116】

この反応は、有利には、たとえばテトラヒドロフラン、ジオキサン、またはジエチルエーテルなどのエーテル、ジメチルスルホキシド、あるいはアセトアミドまたはジメチルホルムアミドなどのアミドなどの極性非プロトン性溶媒中で行われる。好ましくは、溶媒は、テトラヒドロフランとジメチルスルホキシドの混合物である。

反応温度は、 $-10$ から $+15$ 、たとえば $0$ から $10$ の範囲である。

化合物 $IX$ と化合物 $VIII$ とのモル比は、好ましくは $1$ から $5$ 、たとえば $1$ から $3$ 、好ましくは $1$ から $2$ の範囲である。

【0117】

$R^7$ が $H$ を表す式 $I$ の化合物は、 $R^7$ がアルキルを表す式 $I$ の対応する化合物から容易に得られる。

この反応は、 $NaOH$ または $KOH$ などの強無機塩基を用いて、 $R^7$ がアルキル、好ましくはメチルまたはエチルを表す式 $I$ の化合物を鹼化することによって行うことができる。この反応は、好ましくは、水との混合物として水混和性溶媒、たとえばメタノールまたはエタノールなどの $C_1 \sim C_4$ 低級アルカノール中で行われる。

塩基は、好ましくは、用いられる式 $I$ のエステルの量に対して、 $1$ から $5$ 当量の割合で用いられる。

【0118】

$R^1$ および/または $R^2$ がアルキルを表す式 $I$ の化合物を調製するために、知られている方法で、 $R^1$ および $R^2$ が $H$ を表す式 $I$ の対応する化合物をアルキル化剤と反応させることができる。

【0119】

用いることのできるアルキル化剤の例は、ヨウ化メチルなどのヨウ化アルキルであり、同時に水素化ナトリウムなどの水素化物の存在下で作用する。

溶媒は、好ましくは、ジメチルホルムアミドなどの極性非プロトン性溶媒である。

例示として、ヨウ化アルキルと、 $R^1$ および $R^2$ が水素原子である式 $I$ の出発化合物とのモル比は、 $1$ から $10$ 、好ましくは $3$ から $8$ の範囲である。

必要な塩基の量は、好ましくは、式 $I$ の出発化合物に対して、 $1$ から $5$ 当量の範囲である。

この塩基は、有利には、水素化ナトリウムなどのアルカリ金属水素化物である。

この反応は、通常、 $0^\circ$ から $100$ 、たとえば $20$ から $60$ の温度で行われる。

【0120】

このアルキル化ステップは、式 $I$ の化合物の合成中の中間体化合物から開始される類似の方法で行うことができる。

【0121】

$Z$ が飽和脂肪族炭化水素ベース基を表す式 $I$ の化合物は、水素雰囲気、パラジウム - 活性炭などの触媒の存在下、単純な触媒水素化によって、 $Z$ が不飽和脂肪族炭化水素ベース基を表す式 $I$ の対応する化合物から得ることができる。

【0122】

例として、 $Z$ が $3$ 重結合または $2$ 重結合を含む脂肪族炭化水素ベース基である式 $I$ の化合物は、触媒水素化によって、 $Z$ が飽和炭化水素ベース基である式 $I$ の対応する化合物に変換することができる。

【0123】

典型的な反応条件は、

- ・  $H_2$ 圧力は $1.5$ から $5$ バール
- ・ 触媒は $5$ から $10\%$ パラジウム - 活性炭

10

20

30

40

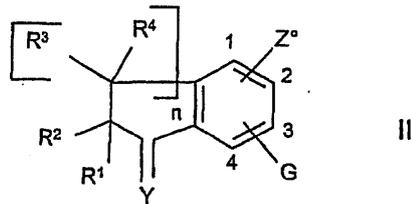
50

- ・ 溶媒は  $C_1 \sim C_4$  低級アルカノール、たとえばエタノールなど
- ・ 反応温度は 15 から 60 である。

式 I I の化合物

【 0 1 2 4 】

【 化 1 3 】



10

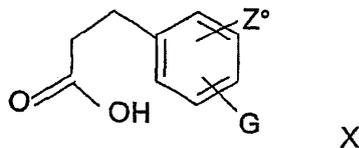
【 0 1 2 5 】

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $Z^0$ 、 $n$ 、および  $G$  は、上に定義したとおりであり、 $Y$  は  $O$  を表し、 $n$  は 1 を表す、

$n$  は、酸の存在下、40 から 180、または 50 から 150、好ましくは 70 から 130 の温度で、式  $X$

【 0 1 2 6 】

【 化 1 4 】



20

【 0 1 2 7 】

式中、 $Z^0$  および  $G$  は上に定義したとおりである、

$n$  の対応する化合物を環化することによって調製することができる。

【 0 1 2 8 】

適切な酸は、ポリリン酸である。

ポリリン酸と化合物  $X$  とのモル量は、好ましくは、4 から 50 当量の範囲である。

【 0 1 2 9 】

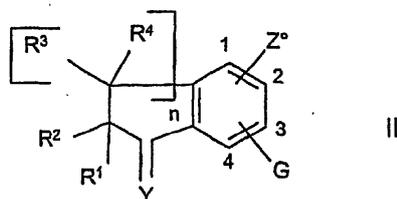
この反応は、有利には、場合によってハロゲン化された脂肪族炭化水素、たとえばヘキサン、ヘプタン、ジクロロメタン、テトラクロロメタン、またはクロロホルムなど、あるいは場合によってハロゲン化された芳香族炭化水素、たとえばトルエン、ベンゼン、キシレン、またはクロロベンゼンなどの溶媒中で行われる。

【 0 1 3 0 】

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および  $Z^0$  は、上に定義したとおりであり、 $G$  は、メトキシを表し、 $Y$  は、 $O$  を表し、 $n$  は、1 を表す式 I I の化合物は、化合物  $X$  の環化に関して上に記載したものと同一条件下、 $G$  が  $-O-CH_3$  を表す式  $X$  の化合物を環化することによって調製できる。

【 0 1 3 1 】

【 化 1 5 】



40

【 0 1 3 2 】

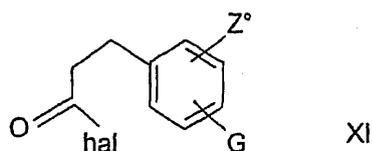
式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $n$ 、 $Z^0$ 、および  $G$  は、上に定義したとおりであり、 $Y$  は、 $O$  を表し、 $n = 1$  である式 I I の化合物は、 $AlCl_3$  などのルイス酸、または無機酸の

50

存在下、式 X I

【 0 1 3 3 】

【 化 1 6 】



【 0 1 3 4 】

10

式中、hal は、ハロゲン原子であり、 $Z^0$ およびGは、上に定義したとおりである、  
の対応する化合物を環化することによって得ることができる。

【 0 1 3 5 】

この反応は、通常、15 から100 の温度で行われる。  
好ましくは、 $AlCl_3$ と式X Iの化合物とのモル比は、1から5、より好ましくは2から4の範囲である。

溶媒は、好ましくは、ジクロロメタンなどのハロゲン化脂肪族炭化水素である。

【 0 1 3 6 】

式X Iの化合物は、 $SOCl_2$ の作用によって、式Xの対応する酸から単純に調製することができる。この反応は、通常、40から80 の温度で行われる。

20

【 0 1 3 7 】

好ましい一実施形態によれば、溶媒は、上に定義したハロゲン化脂肪族炭化水素である。

【 0 1 3 8 】

この同じ環化反応は、Gが $-OCH_3$ を表す式X Iの化合物を用いて行うことができる。この場合、Gが $-OCH_3$ を表す式I Iの対応する化合物が生じる。

【 0 1 3 9 】

式Xの化合物は、市販され入手可能であるか、あるいは市販され入手可能な製品を用いて、通常の方法を実行することにより単純に調製される。

【 0 1 4 0 】

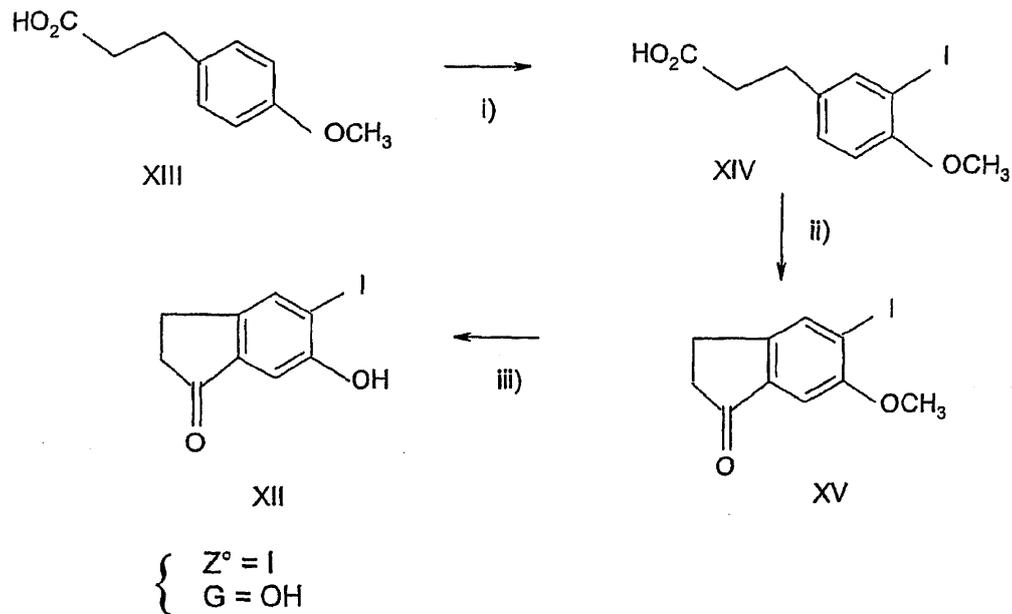
30

2位の $Z^0$ がIを表し、3位のGが $-OH$ を表す一般式I Iの化合物X I Iは、反応スキーム1を行うことによって、式X I I Iの対応する化合物から得ることができる。

【 0 1 4 1 】

【化17】

## 反応スキーム 1



10

20

【0142】

ステップ i) において、式 XIII の化合物を、酢酸媒体中  $ICl$  と反応させる。好ましくは、 $ICl$  の量は、1 から 3 当量、好ましくは 1 から 2 当量の範囲である。反応温度は、50 から 120、たとえば 80 から 100 である。

【0143】

ステップ ii) において、式 XIV の化合物の環化を、式 X の化合物の場合に記載したものと同様の方法を行うことによって実行する。この場合、40 から 180 の温度で行うことが可能である。

【0144】

ステップ iii) において、式 XV の化合物を、40 から 180、好ましくは 60 から 140 の温度で、 $AlCl_3$  などのルイス酸で処理する。有利には、 $AlCl_3$  は、媒体中に存在する化合物 XV の量に対して、1 から 10 当量、たとえば 1 から 5 当量の割合で用いられる。反応溶媒は、好ましくは、トルエン、ベンゼン、またはキシレンなどの芳香族溶媒である。

30

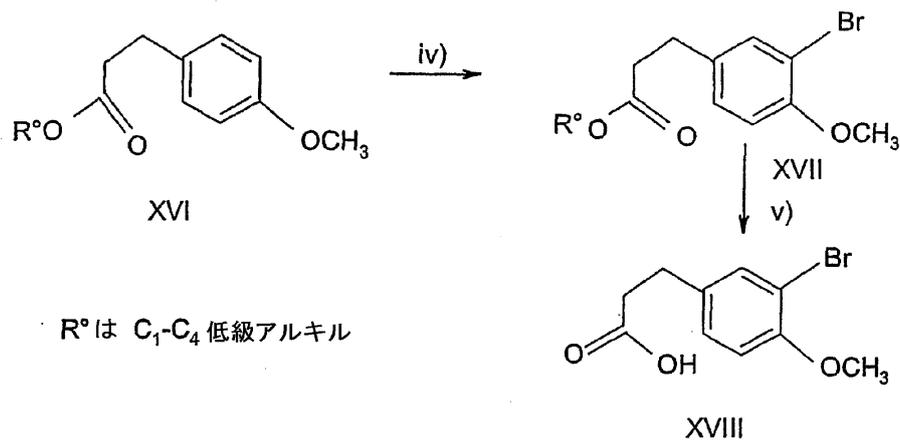
【0145】

3 位の G が  $-OCH_3$  を表す式 X の化合物は、反応スキーム 2 のステップを含む方法を行うことによって得ることができる。

【0146】

【化18】

## 反応スキーム 2



10

【0147】

ステップ iv) において、臭素を、式 XVI の化合物と反応させる。

反応溶媒は、好ましくは、テトラクロロメタン、クロロホルム、およびジクロロメタンから選択されたハロゲン化脂肪族炭化水素である。

反応温度は、好ましくは、15 から 35 である。

臭素と式 XVI の化合物とのモル比は、通常、1 から 1.5 の範囲である。

20

【0148】

ステップ v) において、式 XVII の得られた化合物を、たとえば KOH または NaOH の作用により、たとえば水と C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 低級アルカノールの混合物中、通常の方法で鹸化する。

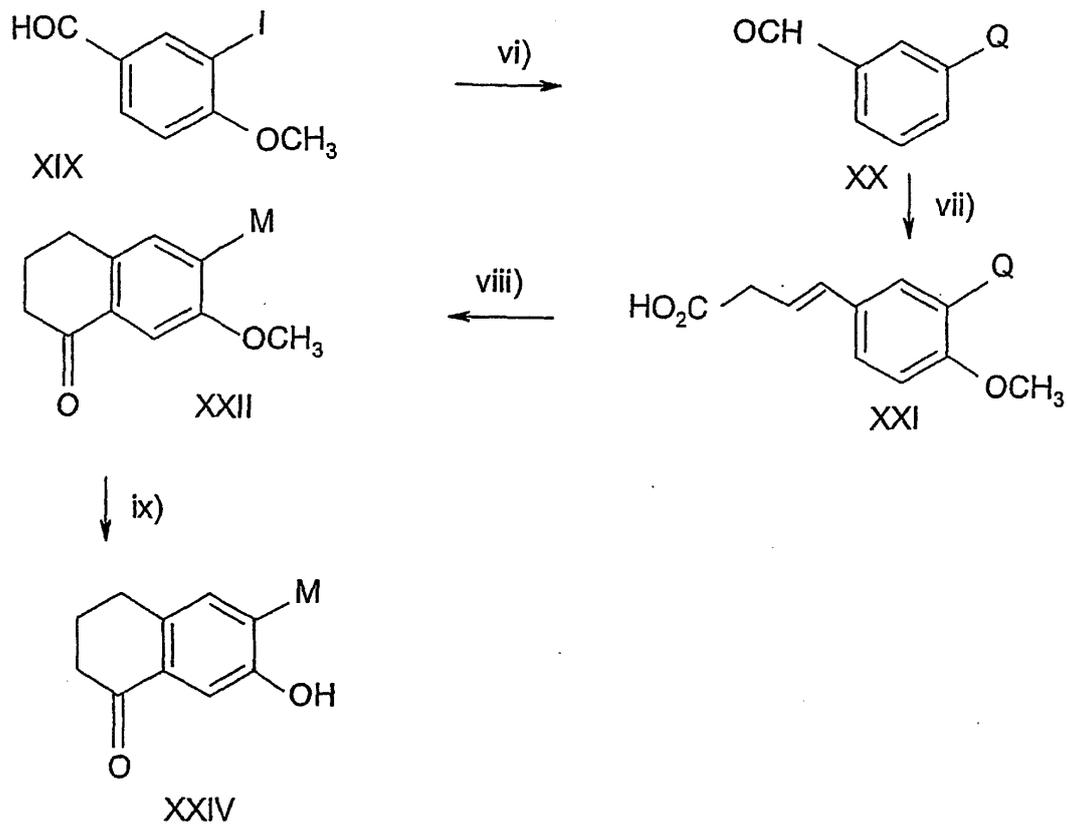
【0149】

G が -OH を表し、n が 2 を表し、Y が O を表し、Z<sup>0</sup> が 1-アルキルを表す式 II の化合物は、反応スキーム 3 に例示した方法を行うことによって得ることができ、

【0150】

【化19】

## 反応スキーム 3



10

20

【0151】

式中、Qは、1-アルキニルを表し、Mは、アルキルを表す。

【0152】

ステップvi)において、パラジウム錯体、ヨウ化銅、および塩基の存在下、1-アルキンを式XIXの化合物と反応させる。

30

有利に用いられるパラジウム錯体の例は、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ である。

この反応は、好ましくは、溶媒、好ましくはテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、またはジメトキシエタンなどのエーテル中で行われる。

1-アルキンと式XIXの化合物とのモル比は、1から3、より好ましくは1から2の範囲である。

有利には、CuIの量は、式XIXの化合物の量に対して、0.05から2当量の範囲である。

【0153】

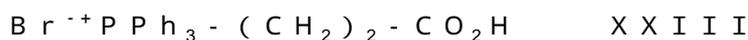
用いることのできる塩基は、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)、および1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、または $\text{K}_2\text{CO}_3$ などの無機塩基である。

40

【0154】

ステップvii)において、式XXの化合物を、水素化物の存在下、下式の臭化ホスホニウムと反応させる。

【0155】



一般的な実施条件は、ウィティヒ反応の技法において推奨されているものである。

この反応は、有利には、エーテル/ジメチルスルホキシド混合物中で行われる。用いられ

50

る好ましいエーテルは、テトラヒドロフランである。

挙げることのできる水素化物の例は、水素化ナトリウムである。

臭化物  $XXIII$  と化合物  $XX$  とのモル比は、通常、1 から 5、たとえば 1 から 3 である。

【0156】

ステップ  $vii$ ) において、化合物  $XXI$  の水素化を、上に記載したものと同一条件下で行い、その後、スルホン酸の作用により環化する。

【0157】

ステップ  $ix$ ) において、式  $XXII$  の化合物を、トルエンなどの芳香族溶媒中、反応スキーム 1 のステップ  $iii$ ) に関して上に記載したものと同一条件下、 $AlCl_3$  で処理する。

10

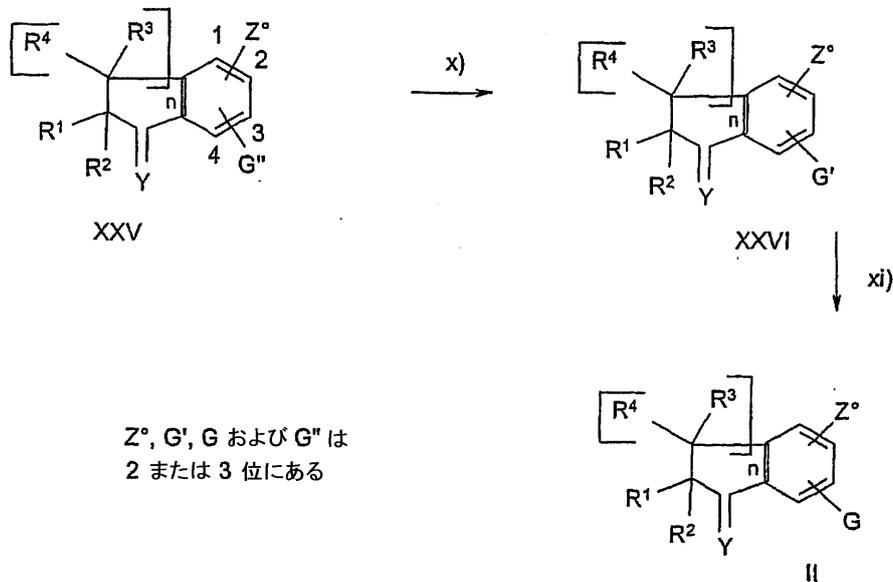
【0158】

$G$  が  $-SH$  を表す式  $II$  の化合物は、反応スキーム 4 に例示する方法を行うことによって調製でき、

【0159】

【化20】

### 反応スキーム 4



20

30

【0160】

式中、 $G''$  は、 $OH$  を表し、 $G'$  は、 $-O-SO_2-CF_3$  を表す。

【0161】

式  $XXV$  の化合物を、塩基の存在下、1 から 5 当量、好ましくは 1 から 3 当量の無水トリフティック酸で処理する。

40

有利に用いられるこの反応の溶媒はピリジンであり、これも塩基として作用する。

【0162】

ステップ  $xi$ ) において、トリイソプロピルシランチオールなどのシランチオールを、水素化ナトリウムなどの水素化物、および  $Pd(PPh_3)_4$  などのパラジウム 0 錯体の存在下、式  $XXVI$  の化合物と反応させる。

テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、またはジメトキシエタンなどのエーテルが溶媒として有利に用いられる。

水素化物およびトリイソプロピルシランチオールを  $-10$  から  $+10$  の温度で接触させ、化合物  $XXVI$  を添加した後、この反応媒体を  $50$  から  $150$ 、好ましくは  $70$  から  $100$  の温度にする。

50

化合物 XXVI、水素化物、およびシランチオールの量は、有利には、化学量論的量である。

【0163】

得られた化合物を、通常の方法で、好ましくはジオキサンまたはテトラヒドロフランなどのエーテル中、フッ化テトラブチルアンモニウムで処理し、この反応によってチオール官能基を脱保護する。

【0164】

XがSOまたはSO<sub>2</sub>を表す式Iの化合物は、XがSを表す式Iの対応する化合物の酸化によって得られる。

酸化剤は、たとえばメタクロロ過安息香酸であり、反応媒体中、1から5、好ましくは1から3当量の割合で用いる。

溶媒は、好ましくは、四塩化炭素、ジクロロメタン、またはクロロホルムなどのハロゲン化脂肪族炭化水素である。

この反応は、有利には、-10 から +10 の温度で行う。

【0165】

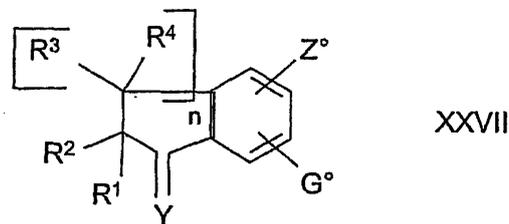
変形として、この酸化反応は、式Iの化合物の合成中の反応中間体を用いて行うことができる。

【0166】

Gが-NH-CO-CF<sub>3</sub>を表す式IIの化合物は、

【0167】

【化21】



XXVII

【0168】

式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Y、Z<sup>0</sup>、およびnは、上に定義したとおりであり、G<sup>0</sup>は、-NO<sub>2</sub>を表す、式XXVIIの対応する化合物から、

a) 式XXVIIの化合物を、塩化アンモニウムの存在下、鉄(0)と反応させるステップ、および

b) 次いで、生じた化合物を、酢酸媒体中、無水トリフルオロ酢酸と反応させるステップを含む方法を行うことによって調製できる。

【0169】

ステップa)において、この方法は、好ましくは過剰の鉄(0)の存在下で行う。鉄と化合物XXVIIとのモル比は、特に2から10当量、より好ましくは3から7当量の範囲である。

塩化アンモニウムの量に関しては、好ましくは、式XXVIIの化合物の量に対して、0.1から1当量の範囲である。

反応温度は、有利には、40から120、たとえば50から90である。

溶媒は、好ましくは、水とC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>低級アルコールの混合物からなる。

例として、水とエタノールの混合物が選択される。

【0170】

ステップb)において、この工程は、溶媒として酢酸中で行われる。無水トリフルオロ酢酸とステップa)後に得られたアミンとのモル比は、有利には、1から1.5当量の範囲である。

反応温度は、有利には、-10 から +10、たとえば-5から0の範囲である。

【0171】

10

20

30

40

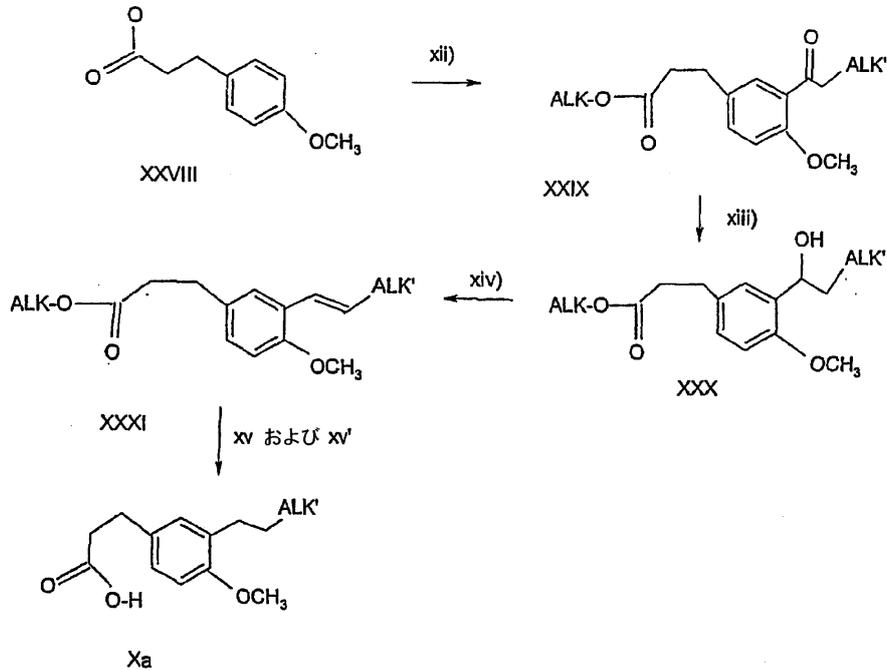
50

Gが-O-CH<sub>3</sub>を表し、Z<sup>0</sup>がアルキルを表す式Xaの化合物は、反応スキーム5に例示した方法を行うことによって得ることができる。

【0172】

【化22】

### 反応スキーム 5



【0173】

式中、ALKおよびALK'は、独立して、低級アルキル、たとえばC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルを表す。

【0174】

ステップxii)において、式XXVIIの化合物を、塩化アルミニウムなどのルイス酸の存在下、式XXXIIの酸塩化物



と反応させる。

【0175】

この工程は、好ましくは、化合物XXVIIに対して、1から5当量のルイス酸の存在下で行う。

溶媒は、好ましくは、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化脂肪族炭化水素から選択される。

反応温度は、25から100の範囲である。

式XXXIIの酸塩化物と式XXVIIの化合物とのモル比は、通常、1から5、たとえば1から3の範囲である。

【0176】

ステップxiii)において、通常の方法で、適切な水素化物の作用により、得られた化合物XXXの還元を行う。例として、水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素アルカリ金属が用いられ、この工程は、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコール中で行われる。

水素化ホウ素と式XXXのケトンは、好ましくは、化学量論的量で用いられる。

【0177】

ステップxiv)において、化合物XXXを、トルエンなどの芳香族炭化水素中、p-トルエンスルホン酸などの脱水剤の作用によって脱水する。p-トルエンスルホン酸は、0.01から1当量の割合で用いられる。

【0178】

10

20

30

40

50

次いで、ステップx v)において、パラジウム - 活性炭の存在下、水素の作用により、二重結合の水素化を行う。この反応は、好ましくは、上述の反応条件下で行う。

【0179】

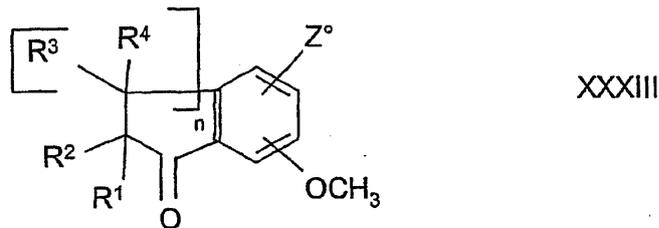
次いで、生じた化合物を、ステップx v')において、通常の方法で鹸化する。これを行うために、好ましくは $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $NaHCO_3$ 、 $KHCO_3$ 、 $KOH$ 、および $NaOH$ から選択された無機塩基を用い、前ステップで得られたエステルと反応させ、この反応は、好ましくは、低級アルコール（好ましくは $C_1 \sim C_4$ アルコール）と水との混合物、たとえばエタノール/水、またはメタノール/水の混合物中で行う。塩基の量は、好ましくは、エステルの初期量に対して、1から5当量の範囲である。

【0180】

Gが-XHを表し、XはOである式IIの化合物は、式XXXIII

【0181】

【化23】



10

20

【0182】

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $n$ 、および $Z^0$ は、上に定義したとおりである、

の対応する化合物から、それらの化合物を塩化アルミニウムなどの強ルイス酸と反応させることによって調製することができる。

【0183】

この反応は、たとえば極性非プロトン性溶媒、たとえばベンゼンまたはトルエンなどの芳香族炭化水素中で行われる。

$AlCl_3$ と式XXXIIIの化合物とのモル比は、好ましくは、1から5、優先的に2から3の範囲である。

この反応は、有利には、50 から120、たとえば90 から110 の温度で行われる。

30

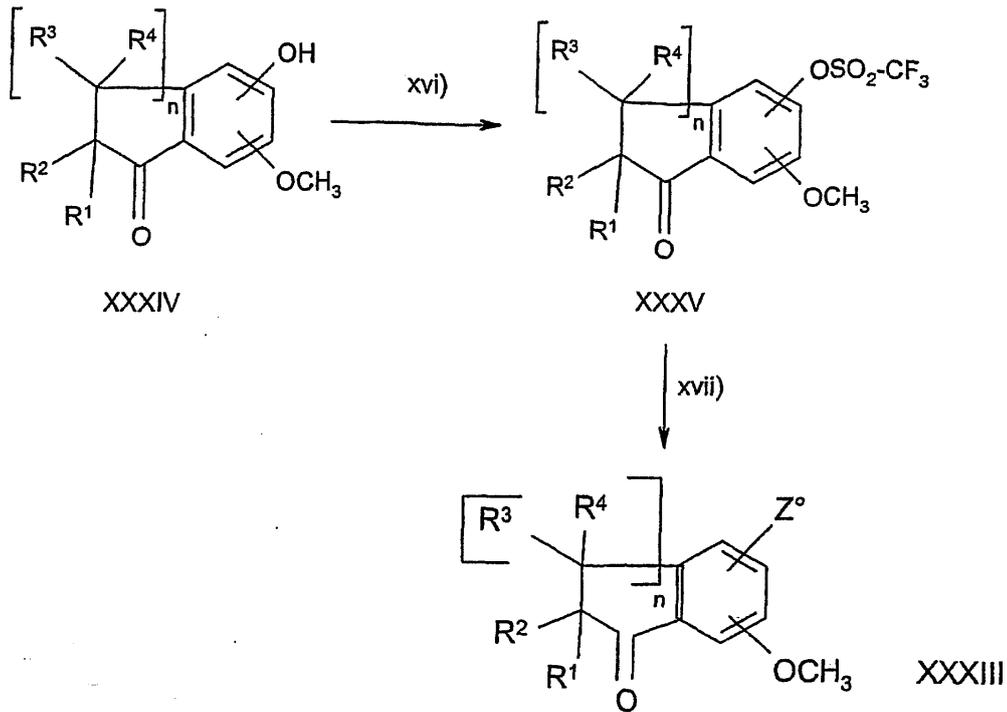
【0184】

式XXXIIIの化合物は、下記の反応スキームを実行することにより、容易に調製できる。

【0185】

【化24】

## 反応スキーム 6



10

20

【0186】

ステップxvi)において、式XXXIVの化合物を、無水トリフリック酸と反応させる。この反応は、有利には、極性非プロトン性溶媒中、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)、および1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンから選択された塩基などの塩基の存在下で行われる。選択された塩基がピリジンである場合、有利には、溶媒として用いることができる。

30

無水トリフリック酸と式XXXIVの化合物とのモル比は、有利には、1から2当量の範囲である。

この反応は、好ましくは、-10 から +15、たとえば -5 から +5 の温度で行われる。

【0187】

ステップxvii)において、前ステップで得られた化合物XXXVを、パラジウム錯体の存在下、式XXXVIの化合物



式中、Z<sup>0</sup>は、上に定義したとおりである、

と反応させる。挙げることのできるパラジウム錯体は、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムである。

40

【0188】

この反応は、好ましくは、ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ジメチルアセトアミド、ホルムアミド、またはヘキサメチルホスホリルアミドなどの極性非プロトン性溶媒中で行われる。通常、化合物XXXVIと化合物XXXVとのモル比は、1から3当量、好ましくは1から2当量が用いられる。反応温度は、好ましくは、15 から 50、より好ましくは20 から 40 に維持される。

【0189】

この反応に用いることのできる溶媒は、好ましくは、エーテルまたはジメチルホルムアミドなどの極性非プロトン性溶媒である。挙げることのできるエーテルには、ジオキサン

50

またはテトラヒドロフランなどの環状エーテル、あるいはジエチルエーテル、ジ-tert-ブチルエーテル、ジグリムなどのグリムなどの線状エーテルが含まれる。溶媒は、好ましくはテトラヒドロフランである。

【0190】

上に記載したいくつかの中間体化合物は新規である。

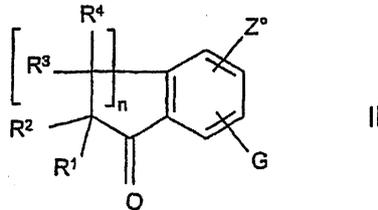
【0191】

本発明は、これらの新規な中間体化合物に関する。本発明の好ましい中間体化合物のなかで、以下のサブグループが区別される。

1) 式 I I の化合物であって、

【0192】

【化25】



【0193】

式中、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立して水素原子、およびメチルなどのC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基から選択され、Z<sup>0</sup>は、I、Br、またはC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル基を表し、Gは、-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-NH-CO-CH<sub>3</sub>、-NH-CO-CF<sub>3</sub>を表す化合物

2) 2,2-ジメチル-5-n-ヘキシル-6-ヒドロキシインダン-1-オン、

5-n-ヘキシル-6-ヒドロキシインダン-1-オン、

5-n-ヘキシル-6-メルカプトインダン-1-オン、

5-ヨード-6-メトキシインダン-1-オン、

5-プロモ-6-アミノインダン-1-オン、

5-プロモ-6-ヒドロキシインダン-1-オン、

2,2-ジメチル-5-n-ヘキシル-6-メトキシインダン-1-オン、および

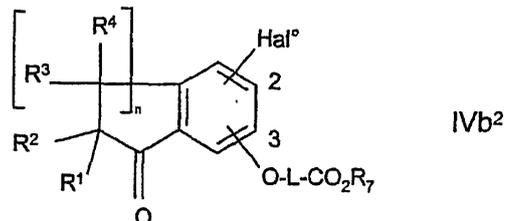
5-プロモ-6-トリフルオロメチルカルボニルアミノインダン-1-オン

から選択された式 I I の化合物

3) 式 I V b<sup>2</sup> の化合物であって、

【0194】

【化26】



【0195】

式中、

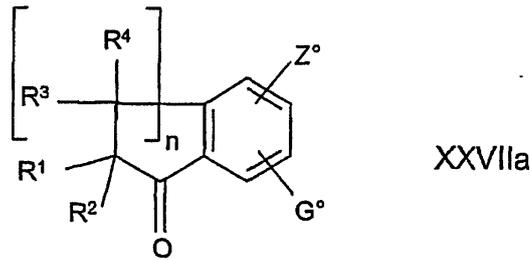
R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立して水素原子、および-CH<sub>3</sub>などのC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基から選択され、Hal<sup>0</sup>は、ヨウ素原子などのハロゲン原子を表し、LおよびR<sup>7</sup>は、上に定義したとおりであり、Hal<sup>0</sup>および-O-L-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>は2または3位にあることが理解される化合物

4) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、水素原子であり、Hal<sup>0</sup>は、臭素またはヨウ素原子を表し、2位にあり、-O-L-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>は、3位にある式 I V b<sup>2</sup> の化合物

5) 式 XXVII a の化合物であって、

【0196】

【化27】



10

【0197】

式中、

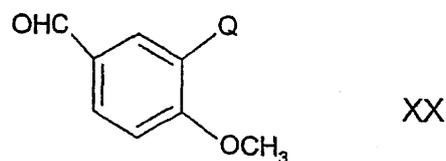
R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、水素原子、-CH<sub>3</sub>などの(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基を表し、Z<sup>0</sup>は、式Iに関して上に定義したとおりであり、G<sup>0</sup>は、NO<sub>2</sub>を表す化合物

6) 5-プロモ-6-ニトロインダン-1-オン

7) 式XXの化合物であって、

【0198】

【化28】



20

【0199】

式中、Qは、C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>1-アルキニル、好ましくは1-ヘキシニルを表す化合物

8) 5-メトキシ-6-トリフルオロメチルスルホニルオキシインダン-1-オン、5-メトキシ-6-プロモインダン-1-オン、および5-ヒドロキシ-6-プロモインダン-1-オンから選択された、式Iの化合物の調製における中間体化合物。

【0200】

本発明の他の態様によれば、本発明は、少なくとも1種の薬剤として許容される賦形剤と併せて、少なくとも1種の式Iの化合物を含む薬剤組成物に関する。

【0201】

これらの組成物は、即時放出または制御放出性の錠剤、ゲルカプセル剤、または顆粒剤の形態で経口的に、注射可能溶液の形態で静脈内に、あるいは液剤、クリーム、またはゲルの形態で経皮的に投与することができる。

【0202】

この化合物は、好ましくは、投与単位当たり約1から100mg、特に約10から200mgの用量で投与される。日用量は、好ましくは、体重1kg当たり10から200mgの範囲内である。しかしながら、各患者の特定の用量は、用いられる特定の化合物の有効性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与の時間および様式、排出レベル、他の薬剤との併用、ならびに治療の対象となる特定の疾患の急性度を特に含む多様な要因によって決まる。経口投与が好ましい。

40

【0203】

経口投与用の固体組成物は、充填剤、および適切である場合、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、着色剤、または香味剤を活性成分に添加し、その混合物を錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、粉剤、またはカプセル剤に形成することによって調製される。

【0204】

充填剤の例には、ラクトース、コーンスターチ、スクロース、グルコース、ソルビトール、結晶性セルロース、および二酸化ケイ素が含まれ、結合剤の例には、ポリ(ビニルア

50

ルコール)、ポリ(ビニルエーテル)、エチルセルロース、メチルセルロース、クエン酸カルシウム、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、アカシア、トラガカントゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、およびペクチンが含まれる。潤滑剤の例には、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、および硬化植物油が含まれる。着色剤は、薬剤における使用が認められた任意の着色剤であることができる。香味剤の例には、ココア粉末、薬草のミント、芳香性粉末、オイル形態のミント、ボルネオール、およびシナモン粉末が含まれる。

【0205】

言うまでもなく、この錠剤または顆粒剤は、砂糖、ゼラチンなどで適切に被覆することができる。

10

【0206】

活性成分として本発明の化合物を含む注射可能な形態は、適切な場合には、前記化合物をpH調節剤、緩衝剤、懸濁化剤、可溶化剤、安定化剤、等張剤、および/または保存剤と混合し、その混合物を標準的な方法に従って、静脈内、皮下、または筋肉内注射用の形態に変換することによって調製される。適切な場合には、得られた注射可能形態を、標準的な方法によって凍結乾燥することができる。

【0207】

懸濁化剤の例には、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アカシア、粉末トラガカントゴム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、およびポリエトキシ化モノラウリン酸ソルピタンが含まれる。

20

【0208】

可溶化剤の例には、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチンアミド、ポリエトキシ化モノラウリン酸ソルピタン、およびヒマシ油脂肪酸のエチルエステルが含まれる。

【0209】

さらに、安定化剤には、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、およびエーテルが含まれ、保存剤には、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェニル、クレゾール、およびクロロクレゾールが含まれる。

【0210】

本発明はさらに、少なくとも1種の式Iの化合物、および/または薬剤として許容されるそれらの誘導體、溶媒和物、および立体異性体、およびあらゆる割合のそれらの混合物、ならびに場合によって1種または複数の賦形剤および/または補助剤を含む薬剤を対象とする。

30

【0211】

本発明の化合物は、PPAR およびPPAR イソ型の強力な活性化因子である。この活性の結果として、それらの化合物は、実質的な脂質低下および血糖降下効果を有する。

【0212】

したがって、本発明はさらに、脂血症および血糖症を調節する役割におけるPPAR およびPPAR イソ型の活性不全によって媒介される疾患または状態を罹患している個体を治療する薬剤を調製するための、式Iの化合物、および/または薬剤として許容されるそれらの誘導體、溶媒和物、および立体異性体、ならびにあらゆる割合のそれらの混合物の使用を対象とする。

40

【0213】

特に、本発明は、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、および糖尿病を予防または治療する薬剤を調製するための、式Iの化合物、および/または薬剤として許容されるそれらの誘導體、溶媒和物、および立体異性体、ならびにあらゆる割合のそれらの混合物の使用を対象とする。

【0214】

50

PPAR活性化の測定は、Lehmannらによって記載された技法に従って行った(1995、J. Biol. Chem.、270、12953~12956)。

【0215】

CV-1細胞(サル腎臓細胞)を、Gal4応答エレメントを含有するプロモーターの制御下に置かれたルシフェラーゼ遺伝子の発現を可能にする「レポーター」プラスミド、およびキメラタンパク質の発現ベクターPPAR-Gal4またはPPAR-Gal4を用いてコトランスフェクトする。

【0216】

細胞を96ウェルマイクロプレートに播き、レポータープラスミド(pG5-tk-pGL3)およびキメラタンパク質の発現ベクター(PPAR-Gal4またはPPAR-Gal4)を含む市販の試薬を用いてコトランスフェクトする。4時間インキュベートした後、全培地(10%ウシ胎児血清を含む)をウェルに添加する。24時間後、培地を除去し、試験生成物を含む全培地(最終50μM)と交換する。生成物を細胞に18時間接触させる。次いで、細胞を溶解し、照度計を用いてルシフェラーゼ活性を測定する。その後、PPAR活性化係数を、この生成物によって誘導されたレポーター遺伝子発現の活性化を用いて(いずれの生成物も受容していないコントロール細胞に対して)算出できる。

【0217】

例として、濃度50μMの実施例1の化合物は、係数18でキメラタンパク質PPAR-Gal4を活性化し、係数39でキメラタンパク質PPAR-Gal4を活性化する。PPARまたはリガンドの結合ドメインの不在下では(Gal4を単独で発現するベクター)、この生成物の存在下で測定されるルシフェラーゼ活性はゼロである。

【0218】

下記の実施例によって、本発明を以下に例示する。  
下記の実施例においてプロトンスペクトルを記録するために用いたNMR機器の周波数は、300MHzである。

sは1重線、dは2重線、tは3重線、qは4重線、sept.は7重線、mは多重線を表す。

m.p.は融点を表す。

実施例

【0219】

実施例1

ステップa: 3-(3-ヘキサノイル-4-メトキシフェニル)プロパン酸エチル  
塩化ヘキサノイル98ml(0.7mol)を、3-(4-メトキシフェニル)プロパン酸エチル70g(0.336mol)のジクロロメタン280ml溶液に滴加する。次いで、塩化アルミニウム89g(0.67mol)を少量ずつ加え、混合物を50℃で1時間加熱する。混合物を冷水に注ぎ、エーテルで抽出する。有機相を重炭酸ナトリウム溶液で洗浄する。乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、溶媒を蒸発した後、黄色の液体を得て、その後、蒸留する。Bp<sub>0.4mmHg</sub> = 160℃ (74g, 72%)

<sup>1</sup>H NMR - CHCl<sub>3</sub> - (ppm): 0.88(3H, m); 1.21(3H, m); 1.30(4H, m); 1.64(2H, m); 2.57(2H, m); 2.92(4H, m); 3.85(3H, s); 4.10(2H, m); 6.85(1H, m); 7.27(1H, m); 7.45(1H, m)。

【0220】

ステップb: 3-[3-(1-ヒドロキシヘキシル)-4-メトキシフェニル]プロパン酸エチル

3-(3-ヘキサノイル-4-メトキシフェニル)プロパン酸エチル61g(0.2mol)に、エタノール500mlの溶液として、NaBH<sub>4</sub>(7.6g, 0.2mol)を少量ずつ添加する。混合物を80℃で1時間加熱する。室温で16時間後、混合物を真空下で濃縮し、飽和塩化ナトリウム溶液に注ぐ。生じた混合物をエーテルで抽出し、有機

10

20

30

40

50

相を硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒の蒸発によって、収率94%で58gの生成物を得る。

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CHCl}_3$  - (ppm) : 0.87 (3H, m) ; 1.22 (3H, m) ; 1.28 (4H, m) ; 1.69 (1H, m) ; 1.73 (3H, m) ; 2.56 (3H, m) ; 2.87 (2H, m) ; 3.81 (3H, s) ; 4.11 (2H, m) ; 4.80 (1H, 広幅m) ; 6.78 (1H, m) ; 7.03 (1H, m) ; 7.11 (1H, m)。

【0221】

ステップc : 3 - (3 - ヘキシル - 1 - エニル - 4 - メトキシフェニル) プロパン酸エチル

3 - [3 - (1 - ヒドロキシヘキシル) - 4 - メトキシフェニル] プロパン酸エチル 58g (0.188mol)、およびp - トルエンスルホン酸 2.8g (14.7mmol) のトルエン 500ml 溶液を3時間加熱する。水 - トルエン共沸混合物を、Dean - Stark装置を用いて除去する。冷却後、有機相を水で洗浄し、静置して相を分離し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) する。真空下で溶媒を蒸発して、54.6g (100%) のオレンジ色の油を得る。

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CHCl}_3$  - (ppm) : 0.92 (3H, m) ; 1.23 (3H, m) ; 1.40 (4H, m) ; 2.22 (2H, m) ; 2.58 (2H, m) ; 2.87 (2H, m) ; 3.81 (3H, s) ; 4.12 (2H, m) ; 6.02 ~ 6.37 (1H, m) ; 6.58 ~ 6.83 (2H, m) ; 7.00 (1H, m) ; 7.11 ~ 7.30 (1H, m)。

【0222】

ステップd : 3 - (3 - ヘキシル - 4 - メトキシフェニル) プロパン酸エチル

3 - (3 - ヘキシル - 1 - エニル - 4 - メトキシフェニル) プロパン酸エチル 54.6g (0.188mol) を、加圧下 (200バール)、エタノール 150ml 中、パラジウム - 活性炭 0.8g を用いて水素化する。触媒を濾過し、溶媒を蒸発した後、45.7g の生成物を回収する (83%)。

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CHCl}_3$  - (ppm) : 0.88 (3H, m) ; 1.24 (3H, m) ; 1.31 (6H, m) ; 1.55 (2H, m) ; 2.57 (4H, m) ; 2.87 (2H, m) ; 3.78 (3H, s) ; 4.12 (2H, m) ; 6.74 (1H, m) ; 6.88 ~ 7.04 (2H, m)

ステップe : 3 - (3 - ヘキシル - 4 - メトキシフェニル) プロパン酸

ステップd) で得られた化合物 45.7g (0.156mol)、エタノール 300ml、水酸化カリウム 13g (0.232mol)、および水 150ml の混合物を、溶媒の還流点で75分間加熱する。溶媒を蒸発し、残渣を水に溶解し、エーテルで抽出する。水相を酸性化し、その後、エーテルで抽出する。溶媒を濃縮して、結晶化する黄色の油を得る (36g、87%)。

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CHCl}_3$  - (ppm) : 0.88 (3H, m) ; 1.30 (6H, m) ; 1.54 (2H, m) ; 2.56 (2H, m) ; 2.63 (2H, m) ; 2.87 (2H, m) ; 3.79 (3H, s) ; 6.75 (1H, m) ; 6.91 ~ 7.04 (2H, m)。

【0223】

ステップf : 5 - ヘキシル - 6 - メトキシインダン - 1 - オン

キシレン 100ml に溶解した 3 - (3 - ヘキシル - 4 - メトキシフェニル) プロパン酸 18.5g (69.9mmol) を、80 に加熱したポリリン酸 100g およびキシレン 100ml の混合物に添加する。次いで、この混合物を 135 で1時間30分加熱する。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機相を重炭酸ナトリウムで洗浄する。有機相の溶媒を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、蒸発し、残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製する (9g、52%)。

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CHCl}_3$  - (ppm) : 0.88 (3H, m) ; 1.31 (6H, m)

; 1.57 (2H, m); 2.66 (4H, m); 3.03 (2H, m); 3.84 (3H, s); 7.13 (1H, s); 7.21 (1H, s)。

【0224】

ステップg: 5-ヘキシル-6-ヒドロキシインダン-1-オン

5-ヘキシル-6-メトキシインダン-1-オン5.6g (22.7mmol)、塩化アルミニウム9.4g、およびトルエン125mlを15分間還流する。この混合物を水に注入し、エーテルで抽出する。有機相を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、溶媒を蒸発する。残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製する(4.5g、85%)。

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CHCl}_3$  - (ppm): 0.88 (3H, m); 1.32 (6H, m); 1.65 (2H, m); 2.67 (4H, m); 3.03 (2H, m); 5.54 (1H, s); 7.15 (1H, s); 7.21 (1H, s)。

10

【0225】

ステップh: 4-(6-ヘキシル-3-オキソインダン-5-イルオキシ)酪酸エチル  
エタノール15mlに溶解した4-ブromo酪酸エチル3.6mlを、エタノール45ml中のナトリウムエトキシド(1.6g、0.0233mol)および5-ヘキシル-6-ヒドロキシインダン-1-オン(4.5g、0.0194mol)の混合物に添加する。反応媒体を、還流で5時間加熱する。この混合物を水に注入し、エーテルで抽出する。有機相を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、溶媒を蒸発する(5.9g、60%)。

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CHCl}_3$  - (ppm): 0.88 (3H, m); 1.25 (3H, m); 1.31 (6H, m); 1.59 (2H, m); 2.13 (2H, m); 2.51 (2H, m); 2.67 (4H, m); 3.02 (2H, m); 4.01 (2H, m); 4.14 (2H, m); 7.10 (1H, s); 7.21 (1H, s)。

20

【0226】

ステップi: 4-(6-ヘキシル-3-オキソインダン-5-イルオキシ)酪酸

エタノール70ml、水酸化カリウム2.7g (0.048mol)、4-(6-ヘキシル-3-オキソインダン-5-イルオキシ)酪酸エチル5.9g (0.017mol)、および水35mlを、溶媒の還流点で90分間加熱する。溶媒を蒸発し、残渣を水に加え、エーテルで抽出する。水相を酸性化し、その後、エーテルで抽出する。溶媒を濃縮して、3.6gの生成物を得て、それをフラッシュクロマトグラフィ(80/20 クロロヘキサン/酢酸エチル)で精製する。粗生成物1.5g。ヘキサンから再結晶して、1.3g、m.p. 88、24%を得る。

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{DMSO}$  - (ppm): 0.84 (3H, m); 1.27 (6H, m); 1.53 (2H, m); 1.95 (2H, m); 2.40 (2H, m); 2.60 (4H, m); 2.97 (2H, m); 4.02 (2H, m); 7.02 (1H, s); 7.33 (1H, s); 12.13 (1H, 広幅s)。

30

【0227】

実施例2

4-[3-メチレン-6-ヘキシルインダン-5-イルオキシ]酪酸エチル

臭化メチルトリフェニルホスフェート5.4g (15.3mmol)を、カリウムtert-ブトキシド1.75g (14.9mmol)のテトラヒドロフラン20ml懸濁液に添加する。この反応媒体を25で1時間攪拌し、その後、0に冷却する。4-(6-ヘキシル-3-オキソインダン-5-イルオキシ)酪酸エチル4.5g (12.9mmol)溶液を添加する。この混合物を25で16時間攪拌し、水に注入し、エーテルで抽出する。有機相を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、減圧下で濃縮する(油)。フラッシュクロマトグラフィ(80/20 ヘプタン/酢酸エチル)によって精製し、オレンジ色の油を得る(3.5g、79%)。

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{DMSO}$  - (ppm): 0.84 (3H, m); 1.16 (3H, m); 1.27 (6H, m); 1.48 (2H, m); 1.98 (2H, m); 2.45 (4H, m); 2.71 (2H, m); 2.78 (2H, m); 3.99 (2H, m); 4.06 (2H, m); 4.93 (1H, m); 5.42 (1H, m); 7.01 (1H, s)

40

50

); 7.04 (1H, s)。

【0228】

実施例12

4-(3-メチレン-6-ヘキシルインダン-5-イルオキシ)酪酸

エタノール20ml、水酸化カリウム0.975mg(155mmol)、4-(3-メチレン-6-ヘキシルインダン-5-イルオキシ)酪酸エチル1.2g(35mmol)、および水10mlの混合物を、溶媒の還流点で5時間加熱する。エタノールを蒸発し、残渣を水に溶解し、不純物をエーテルで抽出する。水相を酸性化し、その後、エーテルで抽出する。溶媒を濃縮して、1.1gの生成物を得て、それをフラッシュクロマトグラフィ(50/50ヘプタン/酢酸エチル)によって精製して、固体、m.p.90を得る(0.8g、72%)。

$^1\text{H}$  NMR - DMSO - (ppm): 0.87 (3H, m); 1.31 (6H, m); 1.57 (2H, m); 2.12 (2H, m); 2.16 (2H, m); 2.63 (4H, m); 3.22 (2H, m); 4.07 (2H, m); 6.14 (1H, m); 6.80 (1H, m); 7.19 (1H, s); 7.26 (1H, s)。

【0229】

実施例18

ステップa: 5-ヘキシル-6-メトキシ-2,2-ジメチルインダン-1-オン

ジメチルホルムアミド20mlに溶解した5-ヘキシル-6-メトキシインダン-1-オン5g(0.02mol)を、水素化ナトリウム1.8g(0.04mol)のジメチルホルムアミド20ml懸濁液に25℃で滴加する。混合物をこの温度で15分間攪拌し、次いで、温度を30℃未満に維持しながら、ヨウ化メチル11.4g(0.1mol)を添加する。この反応媒体を25℃で16時間攪拌する。さらに0.9g(0.0375mol)の水素化ナトリウムを添加し、15分後、ヨウ化メチル11.4g(0.1mol)を添加し、混合物を25℃で2時間攪拌する。その後、混合物を50℃で1時間加熱する。それを水に注入し、エーテルで抽出する。有機相を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、その後、減圧下で蒸発する。得られたオレンジ色の油をフラッシュクロマトグラフィで精製する(ジクロロメタン、3.54g、65%)。

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CHCl}_3$  - (ppm): 0.97 (3H, m); 1.30 (6H, s); 1.41 (6H, m); 1.67 (2H, m); 2.74 (2H, m); 2.98 (2H, s); 3.93 (3H, s); 7.22 (1H, s); 7.34 (1H, s)。

【0230】

ステップb: 5-ヘキシル-6-ヒドロキシ-2,2-ジメチルインダン-1-オン

5-ヘキシル-6-メトキシ-2,2-ジメチルインダン-1-オン1.93g(7mmol)、塩化アルミニウム2.84g(21mmol)、およびトルエン40mlを、還流で15分間加熱する。この混合物を水に注入し、エーテルで抽出する。有機相を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、溶媒を蒸発する。残渣をフラッシュクロマトグラフィによって精製する(ジクロロメタン、2.8g、90%)。

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CHCl}_3$  - (ppm): 0.88 (3H, m); 1.21 (6H, s); 1.33 (6H, m); 1.64 (2H, m); 2.67 (2H, m); 2.88 (2H, s); 5.73 (1H, 広幅s); 7.16 (1H, s); 7.19 (1H, s)。

ステップc: 4-(6-ヘキシル-2,2-ジメチル-3-オキソインダン-5-イルオキシ)酪酸エチル

5-ヘキシル-6-ヒドロキシ-2,2-ジメチルインダン-1-オン1.3g(5mmol)、アセトン40ml、および炭酸セシウム2.5g(7.5mmol)の混合物を、56℃で30分間加熱する。4-プロモ酪酸エチル1.46g(7.5mmol)を滴加し、次いで、混合物を還流で7時間加熱する。

【0231】

得られた混合物を1Nの塩酸溶液に注ぎ、エーテルで抽出する。有機相を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、溶媒を蒸発する。茶色の油(2g、100%)。

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CHCl}_3$  - (ppm) : 0.88 (3H, m) ; 1.20 (6H, s) ; 1.25 (3H, m) ; 1.32 (6H, m) ; 1.58 (2H, m) ; 2.13 (2H, m) ; 2.51 (2H, m) ; 2.64 (2H, m) ; 2.87 (2H, s) ; 4.02 (2H, m) ; 4.14 (2H, m) ; 7.09 (1H, s) ; 7.15 (1H, s) )。

## 【0232】

## 実施例19

4 - (6 - ヘキシル - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキシインダン - 5 - イルオキシ) 酪酸エタノール 60 ml、水酸化カリウム 0.4 g (7.2 mmol)、4 - (6 - ヘキシル - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキシインダン - 5 - イルオキシ) 酪酸エチル 1.8 g (4.8 mmol)、および水 20 ml の混合物を、溶媒の還流点で 2 時間加熱する。溶媒を蒸発し、残渣を水に加え、エーテルで抽出する。水相を酸性化し、その後、エーテルで抽出する。溶媒を濃縮して、1.46 g の生成物を得て、それをフラッシュクロマトグラフィ (95 / 5 ジクロロメタン / メタノール) で精製する。1.18 g、m.p. 82、71%。

10

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CHCl}_3$  - (ppm) : 0.88 (3H, m) ; 1.21 (6H, s) ; 1.31 (6H, m) ; 1.58 (2H, m) ; 2.15 (2H, m) ; 2.59 (2H, m) ; 2.64 (2H, m) ; 2.88 (2H, s) ; 4.04 (2H, m) ; 7.11 (1H, s) ; 7.16 (1H, s)。

N. B : 酸H認めず。

20

## 【0233】

## 実施例24

4 - [6 - ヘキシル - 3 - (ヒドロキシイミノ) - 5 - インダニルオキシ] 酪酸 85% エタノール 3 ml 中の 4 - (6 - ヘキシル - 3 - オキシ - 5 - インダニルオキシ) 酪酸 50 mg (0.157 mmol)、ヒドロキシシルアミン塩酸塩 13 mg (0.188 mmol)、および酢酸ナトリウム 32 mg (0.393 mmol) の混合物を還流で 1 時間加熱する。冷却後、混合物を、氷冷水 50 ml に注入する。形成した固体を濾過により単離し、水で洗浄、乾燥して、予期された生成物 26.3 mg (50%) を得る。

## 【0234】

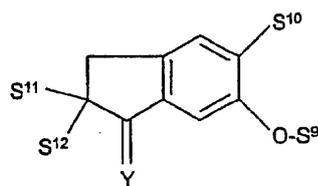
下記の表 A および B の化合物を、前記実施例に示した同じ型の手順に従って調製した。

30

## 【0235】

【表 6】

表A-1



実施例 m.p./°C	Y	S <sup>10</sup>	S <sup>9</sup>	S <sup>11</sup>	S <sup>12</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)
1	O	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	H	H	(CDCl <sub>3</sub> )=0.87(3H, m); 1.31 (2H, m); 2.15(2H, m); 2.50-2.64(6H, m); 3.02(2H, m); 4.04(2H, m); 7.06-7.24(2H, 2s)-(OH 見られず)
2	CH <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOEt	H	H	(DMSO-d <sub>6</sub> )=0.84(3H, m); 1.16(3H, m); 1.27(6H, m); 1.48(2H, m); 1.98(2H, m); 2.48 (2H, m); 2.63-2.89(4H, m); 3.86-4.19(4H, m); 4.93(1H, m); 5.42(1H, s); 7.01(1H, s); 7.04(1H, s)
3	O	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>		H	H	(CDCl <sub>3</sub> )=0.87(3H, m); 1.26-1.45(6H, m); 1.48-1.74(2H, m+2H, s); 2.55-2.85(4H, m); 3.04(2H, m); 3.92(3H, s); 5.15(2H, m); 7.18(1H, s); 7.26 (1H, s); 7.51(2H, m); 8.06(2H, m).

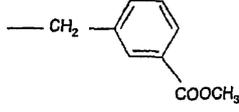
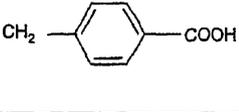
【 0 2 3 6 】

10

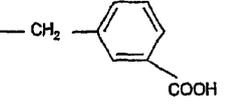
20

【表 7】

表A-2

4	O	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>		H	H	(CDCl <sub>3</sub> )=0.85(3H, m); 1.12-1.46(6H, m); 1.47-1.78(2H, m+2H.s); 2.55-2.84(4H, m); 3.04(2H, m); 3.92(3H, s); 5.12(2H, m); 7.19(1H, s); 7.26(1H, s); 7.39-7.71(2H, m); 7.89-8.22(2H, m).
5	O	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOEt	H	H	(CDCl <sub>3</sub> )=0.88(3H, m); 1.15-1.44(3H, m+4H, m); 1.62(6H, s); 2.65(4H, m); 3.01(2H, m); 4.24(2H, m); 6.90(1H, s); 7.22(1H, s).
6	O	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOEt	H	H	(CDCl <sub>3</sub> )=0.88(3H, m); 1.19-1.81(3H, m+6H, s+16H, m); 2.67(4H, m); 3.02(2H, m); 4.17(2H, m); 7.17(1H, s); 7.21(1H, s).
7, 194)	O	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>		H	H	(CDCl <sub>3</sub> )=0.87(3H, m); 1.14-1.90(8H, m); 2.55-2.91(4H, m); 3.05(2H, m); 5.18(2H, s); 7.18(1H, s); 7.27(1H, s); 7.54(2H, m); 8.11(2H, m).
8, (90)	O	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	H	H	(CDCl <sub>3</sub> )=0.88(3H, m); 1.32(6H, m); 1.48-1.82(2H, m + 6H, s); 2.67(4H, m); 3.03(2H, m); 7.07(1H, s); 7.24(1H, s).

10

9, (190)	O	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COO <sup>-</sup> Na <sup>+</sup>	H	H	(DMSO-d <sub>6</sub> )=0.88(3H, m); 1.31(6H, m); 1.57(2H, m); 1.99(2H, m); 2.44(2H, m); 2.64(4H, m); 3.02(2H, m); 4.06(2H, m); 7.07(1H, s), 7.37(1H, s)
10	O	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	H	H	(CDCl <sub>3</sub> )=0.88(3H, m); 1.09-1.91(6H, s + 14H, m); 2.67(4H, m); 3.02(2H, m); 3.98(2H, m); 7.10(1H, s); 7.20(1H, s).
11	O	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOEt	H	H	(CDCl <sub>3</sub> )=0.88(3H, m); 1.11-1.46(3H, m+6H, s+6H, m); 1.47-1.72(4H, m); 2.09(2H, m); 2.66(4H, m); 3.02(2H, m); 4.11(2H, m); 7.09(1H, s); 7.20(1H, s).
12, (90)	CH <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	H	H	(CDCl <sub>3</sub> )=0.87(3H, m); 1.31(6H, m); 1.57(2H, m); 2.13(4H, m); 2.63(4H, m); 3.22(2H, m); 4.07(2H, m); 6.80(1H, s); 7.19(1H, s).
13, (178 - 180)	O	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>		H	H	(DMSO-d <sub>6</sub> )=0.80(3H, m); 1.24(6H, m); 1.57(2H, m); 2.55-2.84(4H, m); 2.98(2H, m); 5.26(2H, s); 7.10-8.17(6H, アロマティック, m).
14	O	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-CH=CH-CH <sub>2</sub> -COOEt	H	H	(CDCl <sub>3</sub> )=0.88(3H, m); 1.26(3H, m); 1.32(6H, m); 1.60(2H, m); 2.70(4H, m); 3.05(2H, m); 3.28(2H, m); 4.16(2H, m); 5.10(1H, m); 6.52(1H, m); 7.15-7.37(2H, 2s).
15, (100)						(CDCl <sub>3</sub> )=0.88(3H, m); 1.15-1.47(6H, s+4H, m); 1.61(2H, m); 2.13(4H, m); 2.67(4H, m); 3.02(2H, m); 4.06(2H,

20

30

40

【 0 2 3 7 】

【表 8】

表A-3

(98, 100)	O	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	H	H	m); 7.12(1H, s); 7.20(1H, s).
16	O	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-CH=CH-CH <sub>2</sub> -COOH	H	H	(CDCl <sub>3</sub> )=0.87(3H, m); 1.15-1.48(6H, m); 1.60(2H, m); 2.58-2.81(4H, m); 3.06(2H, m); 3.34(2H, m); 5.08(1H, m); 6.55(1H, m); 7.16-7.39(2H, 2s).

【 0 2 3 8 】

10

【表 9】

表A-4

17	O	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOEt	H	H	(CDCl <sub>3</sub> )=0.87(3H, m); 1.21(3H, m); 1.32(6H, s); 1.10-1.42(6H, m); 1.55(2H, m); 2.50-2.78(4H, m); 3.02(2H, m); 3.98(2H, s); 4.13(2H, m); 7.11(1H, s); 7.20(1H, s).
18	O	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOEt	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	(CDCl <sub>3</sub> )=0.88(3H, m); 1.10-1.43(3H, m + 6H, s + 4H, m); 1.60(2H, m); 2.16(2H, m); 2.39-2.77(4H, m); 2.64(2H, m); 2.87(2H, s); 4.02(2H, m); 4.14(2H, m); 7.09(1H, s); 7.15(1H, s).
19, (90)	O	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CDCl <sub>3</sub> )=0.88(3H, m); 1.10-1.44(6H, s + 6H, m); 1.58(2H, m); 2.62(4H, m); 2.88(2H, s); 4.04(2H, m); 7.11(1H, s); 7.16(1H, s).
20	O	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	H	H	(CDCl <sub>3</sub> )=0.88(3H, m); 1.28(4H, m); 1.37(6H, s); 1.54(4H, m); 2.65(4H, m); 3.03(2H, m); 4.00(2H, s); 7.12(1H, s); 7.21(1H, s).
21	O	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOEt	H	H	(CDCl <sub>3</sub> )=0.87(3H, m); 1.06-1.43(3H, m + 6H, s + 6H, m); 1.43-1.88(6H, m); 2.65(4H, m); 3.02(2H, m); 3.94(2H, m); 4.12(2H, m); 7.08(1H, s); 7.20(1H, s).
22, (80)	O	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	H	H	(CDCl <sub>3</sub> )=0.88(3H, m); 1.25(6H, s); 1.31(4H, m); 1.43-1.91(8H, m); 2.67(4H, m); 3.02(2H, m); 3.97(2H, m); 7.09(1H, s); 7.20(1H, s).
23	O	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -C(CH <sub>3</sub> )(Et)-COOEt	H	H	(CDCl <sub>3</sub> )=0.60-0.96(6H, m); 0.96-1.97(21H, m); 2.64(4H, m); 3.02(2H, m); 3.72-4.20(4H, m); 7.09(1H, s); 7.20(1H, s).

20

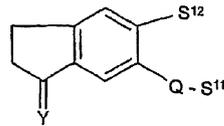
30

【 0 2 3 9 】

40

【表 10】

表B



実施例	Y	Q	S <sup>11</sup>	S <sup>12</sup>	m.p. (°C)	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)
24	N   OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	148	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 0.84 (3 H, m); 1.27 (6 H, m); 1.49 (2 H, m); 1.94 (2 H, m); 2.40 (2 H, m); 2.53 (2 H, m); 2.74 (2 H, m); 2.86 (2 H, m); 3.97 (2 H, m); 6.96 (1 H, s); 7.08 (1 H, s); 10.64 (1 H, ブロード s); 12.11 (1 H, ブロード s)
25	N   OH	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH		-	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.78 (2 H, m); 2.27 (2 H, m); 2.70 (2 H, m); 2.73 (2 H, m); 3.06 (2 H, m); 3.74 (2 H, s); 3.79 (3 H, s); 4.86 (1 H, ブロード m); 6.64 (1 H, s); 6.73 (1 H, s); 6.86 (1 H, m); 7.02 (2 H, m); 7.21 (1 H, m); 10.51 (1 H, ブロード s); 12.07 (1 H, ブロード s).

## 【0240】

## 実施例 30

ステップ a : 3 - ( 3 - ヨード - 4 - メトキシフェニル ) プロピオン酸

3 - ( 4 - メトキシフェニル ) プロピオン酸 ( 18 g、0.1 mol )、ICl ( 30 g、0.18 mol )、および酢酸 ( 200 ml ) の混合物を、+90 で4時間加熱する。

## 【0241】

濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解し、10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>溶液 ( 200 ml )、次いで1Nの水酸化ナトリウムで洗浄する。相を静置して分離した水相をpH1に酸性化し、その後、酢酸エチルで抽出する。

## 【0242】

乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 後、溶媒を蒸発して、ベージュ色の粉末を得る ( 27.5 g、90% )。

<sup>1</sup>H NMR - CDCl<sub>3</sub> - ( ppm ) : 2.63 ( t , 2 H ) ; 2.85 ( t , 2 H ) ; 3.84 ( s , 3 H ) ; 6.74 ( d , 1 H ) ; 7.14 ( dd , 1 H ) ; 7.62 ( d , 1 H )。

## 【0243】

ステップ b : 5 - ヨード - 6 - メトキシインダン - 1 - オン

ポリリン酸 ( 160 g、1.63 mol ) を +80 に予め加熱し、その後、3 - ( 3 - ヨード - 4 - メトキシフェニル ) プロピオン酸 ( 10 g、32.6 mmol ) を4回に分けて添加する。この反応物を +80 で40分間攪拌する。次いで、氷および水の混合物 ( 600 g ) を添加し、生じた混合物を酢酸エチルで3回抽出する。合わせた有機相を、水、1Nの水酸化ナトリウム、および塩水で連続して洗浄し、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) する。Et<sub>2</sub>O / ペンタン ( 30 ml / 15 ml ) の混合物に蒸発残渣 ( 7.0 g ) を粉砕して、茶色の粉末 ( 3.6 g ) を得る。

## 【0244】

5 g および 11.7 g 量の 3 - ( 3 - ヨード - 4 - メトキシフェニル ) プロピオン酸に関してこのプロトコルを 2 回繰り返して、それぞれ 1.2 g および 3.7 g の予期された生成物を得る。

【 0 2 4 5 】

エーテル / ペンタン ( 15 ml / 4 ml ) の混合物に全量 ( 8.5 g ) を再び粉碎して、純粋な予期された生成物を得る ( 7.7 g )。対応する母液を濃縮し、クロマトグラフィで精製する。エーテル中ですりつぶし、第 2 の生成物を得る ( 1.1 g )。

融点 = 140

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CDCl}_3$  - ( ppm ) : 2.65 ~ 2.72 ( m , 2 H ) ; 3.01 ~ 3.09 ( m , 2 H ) ; 3.0 ( s , 3 H ) ; 7.09 ( s , 1 H ) ; 7.96 ( s , 1 H )。

10

【 0 2 4 6 】

ステップ c : 6 - ヒドロキシ - 5 - ヨードインダン - 1 - オン

$\text{AlCl}_3$  ( 10.66 g , 80.0 mmol ) を、トルエン ( 130 ml ) 中の 5 - ヨード - 6 - メトキシインダン - 1 - オン ( 7.68 g , 26.66 mmol ) 混合物に添加する。

【 0 2 4 7 】

+ 80 で 15 分間加熱した後、粗生成物を冷却し、氷冷水に注入する。得られた沈殿物を吸引によって濾過し、水で洗浄し、乾燥する ( 6.36 g , 収率 87% )。

融点 = 260

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{DMSO-d}^6$  - ( ppm ) : 2.53 ~ 2.60 ( m , 2 H ) ; 2.91 ~ 2.98 ( m , 2 H ) ; 6.99 ( s , 1 H ) ; 7.96 ( s , 1 H ) ; 10.65 ( s , OH )。

20

【 0 2 4 8 】

ステップ d : 4 - ( 6 - ヨード - 3 - オキシインダン - 5 - イルオキシ ) ブタン酸エチル

アセトン ( 60 ml ) 中の 6 - ヒドロキシ - 5 - ヨードインダン - 1 - オン ( 6.36 g , 23.2 mmol )、炭酸セシウム ( 15.12 g , 46.4 mmol )、および 4 - プロモ酪酸エチル ( 9.05 g , 46.4 mmol ) の混合物を、還流で 1 時間 15 分加熱する。

30

【 0 2 4 9 】

この反応物を氷冷した 0.5 N の塩酸に注入する。抽出 ( EtOAc ) 後、水で洗浄し、次いで乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  )、蒸発残渣をシリカのクロマトグラフィにかけ、5.28 g の予期された生成物を得る ( 収率 59% )。

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{DMSO-d}^6$  - ( ppm ) : 1.17 ( t , 3 H ) ; 1.99 ( m , 2 H ) ; 2.52 ( t , 2 H ) ; 2.57 ~ 2.65 ( m , 2 H ) ; 2.95 ~ 3.03 ( m , 2 H ) ; 4.06 ( q , 2 H ) ; 4.10 ( t , 2 H ) ; 7.04 ( s , 1 H ) ; 8.07 ( s , 1 H )。

【 0 2 5 0 】

ステップ e : 4 - [ 6 - ( シクロヘキシルメチル ) - 3 - オキシインダン - 5 - イルオキシ ] 酪酸

0.5 N の臭化 ( シクロヘキシルメチル ) 亜鉛 ( 1.42 ml , 0.708 mmol ) の THF 溶液を、DMF ( 3 ml ) 中の 4 - ( 6 - ヨード - 3 - オキシインダン - 5 - イルオキシ ) ブタン酸エチル ( 250 mg , 0.644 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 ( 23 mg ) の混合物に室温で添加する。

【 0 2 5 1 】

この混合物を、室温、窒素下で 1 時間攪拌し、その後、氷冷水に注入する。エーテルで抽出した後、水で洗浄、乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) し、蒸発残渣 ( 290 mg ) をシリカのクロマトグラフィ ( 80 / 20 ヘプタン / EtOAc ) で精製する。

138 g の予期された生成物を得る ( 収率 60% )。

50

## 【 0 2 5 2 】

上記生成物をメタノール(2.5 ml)に溶解し、室温で3時間30分、1 Nの水酸化ナトリウム(0.77 ml)で処理する。この反応媒体を水で希釈し、その後、酢酸エチルで抽出する。1 Nの塩酸を添加して、水相をpH 1に酸性化し、その後、エチルエーテルで抽出する。エーテル相を濃縮し、残渣をヘプタン/ジイソプロピルエーテルの50/50混合物に分散する(収率71%)。

融点 = 130

$^1\text{H}$  NMR - DMSO  $d^6$  - (ppm) : 0.77 ~ 1.24 (5H, m) ; 1.37 ~ 1.73 (6H, m) ; 1.95 (2H, m) 2.40 (2H, m) ; 2.52 (2H, m) ; 2.58 (2H, m) ; 2.97 (2H, m) ; 4.01 (2H, m) ; 7.02 (1H, s) ; 7.27 (1H, s) ; 12.12 (1H, s)。

10

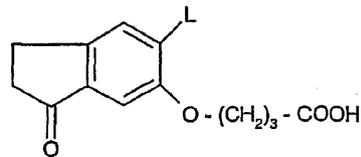
## 【 0 2 5 3 】

下記の表Cの化合物を、実施例30の調製のステップd)で得られた生成物、または下に例示する実施例66の調製のステップf)で得られた生成物から、実施例30と同じ手順に従って調製する。

## 【 0 2 5 4 】

【表 1 1】

表C



実施例	L	m.p. (°C)	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)
26	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	(CDCl <sub>3</sub> ): 1.98-2.31 (2H, m); 2.44-2.78 (4H, m); 2.80-3.18 (6H, m); 3.96-4.22 (2H, m); 6.87-7.75 (7H, m)
27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	84	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 0.91 (6H, d, J = 6.41 Hz); 1.34-1.47 (2H, m); 1.56 (1H, sept., J = 6.41 Hz); 1.96 (2H, m); 2.29-2.45 (2H, m); 2.54-2.69 (4H, m); 2.87-3.06 (2H, m); 4.02 (2H, m); 7.02 (1H, s); 7.33 (1H, s); 12.12 (1H, s).
28		130	(DMSO - d <sub>6</sub> ): 1.92(2H,m); 2.23 (2H, m); 2.57 (2H, m); 2.92 (2H, m); 3.76 (3H, s); 3.92 (2H, s); 4.02 (2H, m); 6.61-7.40 (6H, m); 12.10 (1H, s)
29		130	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.92 (2H, m); 2.31 (2H, m); 2.58 (2H, m); 2.96 (2H, m); 3.86-4.08 (2H, s + 2H, m); 6.80-7.56 (6H, m); 12.11 (1H, s)
30		130	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 0.77-1.24 (5H, m); 1.37-1.73 (6H, m); 1.95 (2H, m); 2.40 (2H, m); 2.52 (2H, m); 2.58 (2H, m); 2.97 (2H, m); 4.01(2H, m); 7.02 (1H, s); 7.27 (1H, s); 12.12 (1H, s).
31		100	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.27 (6H, s); 1.35-1.68 (6H, m); 1.97 (2H, m); 2.41 (2H, m); 2.53-2.76 (4H, m); 2.97 (2H, m); 4.02 (2H, m); 7.03 (1H, s); 7.35 (1H, s); 12.13 (1H, s)
32	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CN	150	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.46-1.75 (4H, m); 1.97 (2H, m); 2.40 (2H, m); 2.51 (2H, m); 2.54-2.78 (4H, m); 2.98 (2H, m); 4.02 (2H, m); 7.04 (1H, s); 7.35 (1H, s); 12.12 (1H, s)
33	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C≡CEt	120	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.00 (3 H, m); 1.85 - 2.17 (4 H, m); 2.40 (4 H, m); 2.60 (2 H, m); 2.78 (2 H, m); 2.97 (2 H, m); 4.03 (2 H, m); 7.04 (1 H, s); 7.38 (1 H, s); 12.14 (1 H, フロード s).
34	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C≡C-CH <sub>3</sub>	135	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.70 (3 H, s); 1.96 (2 H, m); 2.40 (4 H, m); 2.60 (2 H, m); 2.78 (2 H, m); 2.98 (2 H, m); 4.03 (2 H, m); 7.04 (1 H, s); 7.37 (1 H, s); 12.15 (1 H, フロード s).

## 【 0 2 5 5】

## 実施例 3 7

ステップ a : 5 - プロモ - 6 - ニトロインダン - 1 - オン

発煙硝酸 ( 1 6 6 m l ) を - 1 5 ° に冷却し、5 - プロモインダン - 1 - オン ( 2 5 g 、 0 . 1 1 8 m o l ) を少しずつ添加する。 - 1 0 から - 1 5 で 4 時間 3 0 分攪拌した後、反応物を氷冷水 ( 1 6 0 0 m l ) に注入する。

## 【 0 2 5 6】

沈殿物を吸引によって濾過し、水で洗浄、ジクロロメタンに加え、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥する。蒸発残渣 ( 2 5 . 8 g ) をエタノールから再結晶して精製する ( 1 5 . 3 g 、 収率 5 1 % ) 。

融点 = 1 3 0

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CDCl}_3$  - (ppm) : 2.75 ~ 2.82 (m, 2H) ; 3.18 ~ 3.25 (m, 2H) ; 7.89 (s, 1H) ; 8.10 (s, 1H)。

## 【0257】

ステップb : 5 - ヘキサ - 1 - イニル - 6 - ニトロインダン - 1 - オン

1 - ヘキシソ (7.3 g、89.5 mmol) を、室温、窒素下、反応混合物の温度が 40 を超えない速度で、THF (72 ml) 中の 5 - プロモ - 6 - ニトロインダン - 1 - オン (15.3 g、59.7 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムII (0.83 g、1.19 mmol)、CuI (1.14 g、5.97 mmol)、およびトリエチルアミン (14.8 ml) の混合物に添加する。35 から 40 で 1 時間攪拌した後、触媒 (0.83 g) および CuI (1.14 g) を添加し、混合物を 35 から 40 でさらに 1 時間 30 分攪拌する。

10

この混合物をエーテルに注入し、不溶物を濾過し、濾液を濃縮、蒸発残渣をアルミナのクロマトグラフィで精製する (8.2 g、収率 53%)。

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CDCl}_3$  - (ppm) : 0.93 (t, 3H) ; 1.39 ~ 1.70 (m, 4H) ; 2.44 ~ 2.52 (m, 2H) ; 2.72 ~ 2.80 (m, 2H) ; 3.13 ~ 3.21 (m, 2H) ; 7.64 (s, 1H) ; 8.24 (s, 1H)。

## 【0258】

ステップc : 6 - アミノ - 5 - ヘキサ - 1 - イニルインダン - 1 - オン

エタノール (97 ml) および水 (32 ml) 中の 5 - ヘキサ - 1 - イニル - 6 - ニトロインダン - 1 - オン (8.2 g、31.8 mmol)、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0.84 g)、および Fe (8.88 g、0.159 mol) の混合物を、還流で 45 分間加熱する。濃縮乾燥した後、残渣をエーテルに溶解し、不溶物を濾過する。濾液を水で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮する。ヘプタンに分散して、固体を得る (6.2 g、収率 86%)。

20

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CDCl}_3$  - (ppm) : 0.95 (t, 3H) ; 1.41 ~ 1.68 (m, 4H) ; 2.50 (t, 2H) ; 2.59 ~ 2.67 (m, 2H) ; 2.92 ~ 3.00 (m, 2H) ; 4.25 (広幅 s, 2H) ; 6.99 (s, 1H) ; 7.33 (s, 1H)。

## 【0259】

ステップd : 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (6 - ヘキサ - 1 - イニル - 3 - オキシインダン - 5 - イル) アセトアミド

30

無水トリフルオロ酢酸 (6.88 g、32.7 mmol) を、0 から 5 に冷却したトリフルオロ酢酸 (37 ml) 中の 6 - アミノ - 5 - ヘキサ - 1 - イニルインダン - 1 - オン (6.2 g、27.3 mmol) の混合物に滴加する。この反応物を 0 から 5 で 1 時間 30 分攪拌し、その後、氷冷水に注入する。沈殿物を吸引により濾過し、水で洗浄、その後、エーテルに溶解し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) する。蒸発残渣をヘプタンに分散して、固体を得る (6.74 g、収率 76%)。

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CDCl}_3$  - (ppm) : 0.96 (t, 3H) ; 1.40 ~ 1.71 (m, 4H) ; 2.55 (t, 2H) ; 2.67 ~ 2.76 (m, 2H) ; 3.04 ~ 3.13 (m, 2H) ; 7.53 (s, 1H) ; 8.64 (s, 1H) ; 8.82 (広幅 s, NH)。

40

## 【0260】

ステップe : (6 - ヘキサ - 1 - イニル - 3 - オキシインダン - 5 - イルアミノ) 酢酸アセトン (84 ml) 中の 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (6 - ヘキサ - 1 - イニル - 3 - オキシインダン - 5 - イル) アセトアミド (2.8 g、8.66 mmol)、プロモ酢酸メチル (5.3 g、34.64 mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4.7 g、34.64 mmol)、および KI (1.44 g、8.66 mmol) の混合物を、還流で 3 時間加熱する。濃縮乾燥した後、残渣をエチルエーテルに溶解し、不溶物を濾過する。濃縮乾燥した濾液を、シリカのクロマトグラフィで精製する。薄茶色の油を得て、室温で結晶する (2.5 g、収率 73%)。

50

融点 = 80

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CDCl}_3$  - (ppm) : 0.93 (t, 3H) ; 1.34 ~ 1.65 (m, 4H) ; 2.43 (t, 2H) ; 2.69 ~ 2.77 (m, 2H) ; 3.09 ~ 3.17 (m, 2H) ; 3.75 (s, 3H) ; 3.80 (d, 1H) ; 5.00 (d, 1H) ; 7.58 (s, 1H) ; 7.87 (s, 1H)。

【0261】

上記固体 (2.5 g、6.32 mmol) のメタノール (92 ml) 溶液を、室温で一晩、NaOH (0.76 g、18.96 mmol) の水溶液 (46 ml) で処理する。この媒体を濃縮乾燥し、残渣を水に溶解する。

【0262】

希塩酸で pH 4.4 (pHメータ) に酸性化した後、形成した沈殿物を濾過し、その後、ジクロロメタンに溶解する。この有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、その後、濃縮乾燥する。得られた固体を、ジイソプロピルエーテルに分散する (1.65 g、92%)。

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{DMSO}-d_6$  - (ppm) : 0.91 (t, 3H) ; 1.37 ~ 1.64 (m, 4H) ; 2.51 ~ 2.60 (m, 4H) ; 2.85 ~ 2.95 (m, 2H) ; 3.92 (s, 2H) ; 5.66 (広幅 s, NH) ; 6.54 (s, 1H) ; 7.37 (s, 1H)。

【0263】

実施例 36

(6-ヘキシル-3-オキシインダン-5-イルアミノ) 酢酸

実施例 48 の誘導体 (0.26 g、0.91 mmol) のエタノール (50 ml) 溶液を、10% Pd/C (26 mg) の存在下、 $\text{H}_2$  (3 バール) で処理する。触媒を濾過し、溶媒を蒸発した後、得られた固体をジイソプロピルエーテルから結晶する (0.15 g、収率 57%)。

融点 = 144

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CDCl}_3$  - (ppm) : 0.89 (t, 3H) ; 1.23 ~ 1.47 (m, 6H) ; 1.58 ~ 1.72 (m, 2H) ; 2.58 (t, 2H) ; 2.62 ~ 2.70 (m, 2H) ; 2.96 ~ 3.05 (m, 2H) ; 4.04 (s, 2H) ; 5.99 (広幅 s, NH) ; 6.82 (s, 1H) ; 7.18 (s, 1H)。

【0264】

実施例 39

[(6-ヘキス-1-イニル-3-オキシインダン-5-イル)メチルアミノ] 酢酸

アセトン (45 ml) 中の実施例 48 の誘導体 (1.37 g、4.8 mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.61 g、19.2 mmol)、および  $\text{CH}_3\text{I}$  (10.9 g、76.8 mmol) の混合物を、還流で 5 時間加熱する。 $\text{CH}_3\text{I}$  (10.9 g) を添加し、混合物を、一晩、50 で攪拌する。 $\text{CH}_3\text{I}$  (10.9 g) を添加し、混合物を、還流でさらに 4 時間 30 分加熱する。 $\text{CH}_3\text{I}$  (10.9 g)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.3 g)、および DMF (10 ml) を添加し、混合物を、室温でさらに 3 日間攪拌する。次いで、反応媒体を濃縮乾燥し、残渣をエチルエーテルに溶解し、不溶物を濾過する。濾液を濃縮乾燥し、シリカのクロマトグラフィで精製する。薄茶色の油を得る (0.94 g、収率 62%)。

【0265】

上で得た油 (0.94 g、3 mmol) のメタノール (43 ml) 溶液を、一晩、NaOH (0.36 g、9 mmol) の水溶液 (21 ml) で処理する。これを濃縮乾燥し、残渣を水に溶解する。希塩酸で pH 4.4 (pHメータ) に酸性化した後、媒体をエーテルで抽出する。エーテル相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮する。蒸発残渣を、ジイソプロピルエーテルに分散する (0.5 g、55%)。

融点 = 160

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CDCl}_3$  - (ppm) : 0.93 (3H, m) ; 1.32 ~ 1.71 (4H, m) ; 2.46 (2H, m) ; 2.69 (2H, m) ; 2.91 (3H, s) ; 3.03 (2H, m) ; 3.99 (2H, s) ; 7.37 (1H, s) ; 7.49 (1H,

10

20

30

40

50

s)。

【0266】

実施例40

[(6-ヘキシル-3-オキシインダン-5イル)メチルアミノ]酢酸

実施例50の誘導体(0.27g、0.91mmol)のエタノール(50ml)溶液を、10%Pd/C(27mg)の存在下、H<sub>2</sub>(3バル)で処理する。触媒を濾過し、溶媒を蒸発した後、得られた固体を数回、沸騰ペンタンに溶解する。ペンタンを蒸発して、薄黄色の固体として予期された生成物を得る(80mg、収率30%)。

融点 = 70 。

<sup>1</sup>H NMR - CDCl<sub>3</sub> - (ppm) : 0.88 (3H, m) ; 1.31 (6H, m) ; 1.64 (2H, m) ; 2.54 ~ 2.87 (4H, m + 3H, s) ; 3.06 (2H, m) ; 3.70 (2H, s) ; 7.32 (1H, s) ; 7.53 (1H, s)。

10

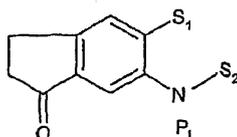
【0267】

下記の表Dの誘導体を、実施例38、39、41、および42の誘導体の調製に関する手順に従って調製する。

【0268】

【表 1 2】

表D



実施例	S <sup>1</sup>	P <sub>1</sub>	S <sup>2</sup>	m.p. (°C)	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)
35	- C≡C - (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - CH <sub>3</sub>	H	- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - COOH	-	(CDCl <sub>3</sub> ): 0.91 (3H, m); 1.32-1.67 (4H, m) 1.88 (2H, m); 2.21-2.50 (2H, m); 2.74 (2H, m); 3.14 (2H, m); 3.38 (1H, m); 4.19 (1H, m); 7.37-7.76 (2H, 2s).
36	- C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - COOH	110	(CDCl <sub>3</sub> ): 0.88 (3H, m); 1.15-1.48 (6H, m); 1.61 (2H, m); 2.00 (2H, m); 2.33-2.58 (4H, m); 2.65 (2H, m); 2.99 (2H, m); 3.25 (2H, m); 5.42 (2H, ブロード s); 6.90 (1H, s); 7.13 (1H, s)
37	- C≡C - C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	- CH <sub>2</sub> - COOH	80	(CDCl <sub>3</sub> ): 0.96 (3H, m); 1.33-1.75 (4H, m); 2.52 (2H, m); 2.67 (2H, m); 2.98 (2H, m); 4.04 (2H, s); 4.27 (2H, ブロード s); 6.76 (1H, s); 7.37 (1H, s).
38	- C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	- CH <sub>2</sub> - COOH	144	(CDCl <sub>3</sub> ): 0.89 (3H, m); 1.11-1.51 (6H, m); 1.66 (2H, m); 2.43-2.79 (4H, m); 3.00 (2H, m); 4.04 (2H, s); 5.98 (2H, ブロード s); 6.82 (1H, s); 7.18 (1H, s)
39	- C≡C - C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> - COOH	160	(CDCl <sub>3</sub> ): 0.93 (3H, m); 1.32-1.71 (4H, m); 2.46 (2H, m); 2.69 (2H, m); 2.91 (3H, s); 3.03 (2H, m); 3.99 (2H, s); 7.37 (1H, s); 7.49 (1H, s)
40	- C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> - COOH	70	(CDCl <sub>3</sub> ): 0.88 (3H, m); 1.31 (6H, m); 1.64 (2H, m); 2.54-2.87 (4H, m + 3H, s); 3.06 (2H, m); 3.70 (2H, s); 7.32 (1H, s); 7.53 (1H, s).
41	- C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	- CH <sub>3</sub>	- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - COOH	-	(CDCl <sub>3</sub> ): 0.88 (3H, m); 1.11-1.46 (6H, m); 1.61 (2H, m); 1.82 (2H, m); 2.39 (2H, m); 2.51-2.79 (3H, s + 4H, m); 2.92 (2H, m); 3.05 (2H, m); 7.30 (1H, s); 7.48 (1H, s).

【 0 2 6 9 】

実施例 4 2

ステップ a : 6 - ヘキシル - 3 - オキソインダン - 5 - イル 1 , 1 , 1 - トリフルオロメタンスルホネート

ピリジン ( 1 0 m l ) 中の 5 - ヘキシル - 6 - ヒドロキシインダン - 1 - オン ( 4 . 5 g 、 1 9 . 4 m m o l ) 混合物を 1 0 に冷却し、その後、無水トリフルオロメタンスルホン酸 ( 6 . 0 1 g 、 2 1 . 3 m m o l ) をゆっくり添加する。室温で 1 時間攪拌した後、粗反応生成物を、 3 2 % H C l ( 1 5 m l ) および水の混合物に注入する。エーテルで抽出した後、得られた有機相を水で洗浄し、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、濃縮する。蒸発残渣 ( 7 . 0 8 g ) を、フラッシュクロマトグラフィ ( 1 0 / 9 0 酢酸エチル / ヘプタン ) で精製する。 6 . 5 7 g の予期された生成物を得る ( 収率 9 3 % ) 。

<sup>1</sup>H NMR - C D C l <sub>3</sub> - ( p p m ) : 0 . 8 8 ( t , 3 H ) ; 1 . 2 3 ~ 1 . 4 5 ( m , 6 H ) ; 1 . 5 7 ~ 1 . 7 2 ( m , 2 H ) ; 2 . 7 1 ~ 2 . 8 0 ( m , 4 H ) ; 3 . 1 0 ~ 3 . 1 8 ( m , 2 H ) ; 7 . 4 3 ( s , 1 H ) ; 7 . 5 9 ( s , 1 H ) 。

【 0 2 7 0 】

10

20

30

40

50

ステップ b : 5 - ヘキシル - 6 - メルカプトインダン - 1 - オン

NaH (ワセリン中 60%、0.72 g、18.0 mmol) の THF (28 ml) 懸濁液を 0 に冷却し、その後、トリイソプロピルシランチオール (3.42 g、18.0 mmol) の THF (28 ml) 溶液を添加する。0 で 30 分間攪拌した後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (1.6 g) を添加し、続いて、上記トリフレート (6.54 g、18.0 mmol) のベンゼン (57 ml) 溶液を添加する。次いで、この反応混合物を、還流で 2 時間 30 分加熱する。それを冷却し、氷に注ぎ、エーテルで抽出する。有機相を水で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) する。蒸発による粗生成物 (10.0 g) をシリカのフラッシュクロマトグラフィ (5/95 酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、5.17 g の予期されたシリル生成物を得る (収率 71%)。

10

<sup>1</sup>H NMR - CDCl<sub>3</sub> - (ppm) : 0.88 (t, 3H) ; 1.05 (d, 18H) ; 1.19 ~ 1.45 (m, 9H) ; 1.56 ~ 1.69 (m, 2H) ; 2.62 ~ 2.69 (m, 2H) ; 2.91 ~ 2.99 (m, 2H) ; 3.01 ~ 3.08 (m, 2H) ; 7.27 (s, 1H) ; 7.79 (s, 1H)。

【0271】

上記シリル誘導体 (5.17 g、12.8 mmol) の THF (25 ml) 溶液を 0 に冷却し、その後、1 M のフッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (18 ml、18 mmol) を添加する。0 で 5 分間攪拌した後、粗反応生成物を 11% 塩酸および氷の混合物に注入し、エーテルで抽出する。有機相を水で洗浄し、その後、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) する。蒸発残渣 (6.3 g) をヘプタンに分散し、その後、吸引により濾過する。1.9 g の予期された生成物を得る (収率 60%)。

20

融点 = 100

<sup>1</sup>H NMR - CDCl<sub>3</sub> - (ppm) : 0.89 (t, 3H) ; 1.26 ~ 1.46 (m, 6H) ; 1.56 ~ 1.69 (m, 2H) ; 2.62 ~ 2.74 (m, 4H) ; 3.02 ~ 3.08 (m, 2H) ; 3.39 (s, 5H) ; 7.25 (s, 1H) ; 7.64 (s, 1H)。

【0272】

ステップ c : 4 - (6 - ヘキシル - 3 - オキソインダン - 5 - イルスルファニル) 酪酸エチル

アセトン (4 ml) 中の上記チオール (0.3 g、1.2 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.41 g、1.26 mmol)、および 4 - ブロモ酪酸エチル (0.259 g、1.33 mmol) の混合物を 55 で 2 時間加熱する。粗反応生成物をエーテルで希釈し、水で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) する。蒸発残渣をシリカのフラッシュクロマトグラフィ (95/5 ヘプタン/酢酸エチル) で精製する。0.37 g の予期された生成物を得る (収率 85%)。

30

<sup>1</sup>H NMR - CDCl<sub>3</sub> - (ppm) : 0.88 (m, 3H) ; 1.24 (t, 3H) ; 1.25 ~ 1.45 (m, 6H) ; 1.61 (m, 2H) ; 1.97 (m, 2H) ; 2.46 (t, 2H) ; 2.66 (m, 2H) ; 2.75 (m, 2H) ; 2.99 (t, 2H) ; 3.06 (m, 2H) ; 4.13 (q, 2H) ; 7.26 (s, 1H) ; 7.60 (s, 1H)。

40

【0273】

ステップ d : 4 - (6 - ヘキシル - 3 - オキソインダン - 5 - イルスルファニル) 酪酸  
ステップ c の生成物 (50 mg、0.137 mmol)、KOH (12 mg、0.214 mmol)、水 (0.5 ml)、およびメタノール (1 ml) の混合物を、室温で一晩攪拌する。この粗反応生成物を水で希釈し、その後、1 N の HCl で酸性化する。沈殿物を吸引によって濾過し、減圧下で乾燥 (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) する。35 mg の予期された生成物を得る (収率 76%)。

<sup>1</sup>H NMR - CDCl<sub>3</sub> - (ppm) : 0.88 (3H, m) ; 1.19 ~ 1.47 (6H, m) ; 1.61 (2H, m) ; 1.98 (2H, m) ; 2.53 (2H, m) ; 2.68 (2H, m) ; 2.76 (2H, m) ; 2.91 ~ 3.15 (4H, m) ; 7.2

50

5 (1H, s); 7.61 (1H, s)。

【0274】

#### 実施例43

4-(6-ヘキシル-3-オキソインダン-5-スルホニル)酪酸

実施例51の生成物(0.1g、0.276mmol)のジクロロメタン(1ml)溶液を0℃に冷却し、その後、m-クロロ過安息香酸(0.149g、70%純粋、0.60mmol)を添加する。反応混合物を0℃で30分間、次いで、室温で2時間30分攪拌する。不溶物を濾過する。濾液を重炭酸ナトリウム水溶液、次いで、水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)する。0.104g(収率95%)のスルホニル生成物を、油の形態で得る。

<sup>1</sup>H NMR - CDCl<sub>3</sub> - (ppm): 0.88 (m, 3H); 1.22 (t, 3H); 1.27 ~ 1.38 (m, 4H); 1.44 (m, 2H); 1.70 (m, 2H); 1.99 (m, 2H); 2.44 (t, 2H); 2.74 (m, 2H); 3.05 (m, 2H); 3.15 ~ 3.27 (m, 4H); 4.09 (q, 2H); 7.49 (s, 1H); 8.39 (s, 1H)。

【0275】

上記スルホン、KOH(20mg、0.356mmol)、メタノール(2ml)、および水(1ml)からなる混合物で18時間処理する。水で希釈した後、この媒体をエチルエーテルで抽出する。水相をpH1に酸性化し、その後、エチルエーテルで抽出する。乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)した後、蒸発残渣をシリカのクロマトグラフィ(1/1ヘプタン/酢酸エチル)にかける。得られた油(32mg)をペンタンに分散する。所望の生成物を、固体の形態で得る(21mg、収率24%)。

融点 = 100

<sup>1</sup>H NMR - DMSO - d<sup>6</sup> - (ppm): 0.86 (3H, m); 1.19 ~ 1.47 (6H, m); 1.52 ~ 1.80 (4H, m); 2.33 (2H, m); 2.69 (2H, m); 3.01 (2H, m); 3.17 (2H, m); 3.37 (2H, m); 7.75 (1H, s); 8.03 (1H, s); 12.18 (1H, 広幅s)。

【0276】

下記の表Eの誘導体を、ステップcの生成物から出発して、実施例42の誘導体の調製に用いたものと同じ手順を用いて調製する。

【0277】

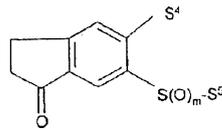
10

20

30

【表 13】

表 E



実施例	m	S <sup>4</sup>	S <sup>5</sup>	m.p. (°C)	NMR
42	0	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	100	(CDCl <sub>3</sub> ): 0.88 (3H, m); 1.19-1.47 (6H, m); 1.61 (2H, m); 1.98 (2H, m); 2.53 (2H, m); 2.68 (2H, m); 2.76 (2H, m); 2.91-3.15 (4H, m); 7.25 (1H, s); 7.61 (1H, s)
43	2	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	100	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 0.86 (3H, m); 1.19-1.47 (6H, m); 1.52-1.80 (4H, m); 2.33 (2H, m); 2.69 (2H, m); 3.01 (2H, m); 3.17 (2H, m); 3.37 (2H, m); 7.75 (1H, s); 8.03(1H, s); 12.18 (1H, ブロード).
44	0	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-CH <sub>2</sub> -COOH	110	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 0.86 (3H, m); 1.18-1.44 (6H, m); 1.57 (2H, m); 2.69 (2H, m); 2.73 (2H, m); 3.01 (2H, m); 3.84 (2H, s); 7.41 (1H, s); 7.50 (1H, s); 12.80 (1H, ブロード).
45	0	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>		150	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 0.83 (3H, m); 1.15-1.37 (6H, m); 2.53-2.76 (2H, m); 2.58 (2H, m); 2.66 (2H, m); 3.00 (2H, m); 4.33 (2H, s); 7.32-7.46 (2H, m); 7.49-7.60 (2H, m); 7.77 (1H, m); 7.92 (1H, m); 12.95 (1H, ブロード).
46	0	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>		135	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 0.84 (3H, m); 1.11-1.36 (6H, m); 1.47 (2H, m); 2.58 (2H, m); 2.65 (2H, m); 3.00 (2H, m); 4.33 (2H, s); 7.33-7.48 (3H, m); 7.55 (1H, s); 7.84 (2H, m); 12.89 (1H, ブロード).
47	0	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>		70	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 0.86 (3H, m); 1.05 (6H, s); 1.16-1.66 (14H, m); 2.68 (2H, m); 2.70 (2H, m); 2.97 (4H, m); 7.39 (1H, s); 7.45 (1H, s); 12.03 (1H, ブロード).

10

20

30

## 【0278】

## 実施例 48

ステップ a : 3 - ヘキサ - 1 - イニル - 4 - メトキシベンズアルデヒド

THF (25 ml) 中の 3 - ヨード - 4 - メトキシベンズアルデヒド (5.2 g、20 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.29 g)、CuI (0.38 g、2 mmol)、およびトリエチルアミン (5 ml) の混合物を +10 に冷却し、その後、1 - ヘキシシン (3.5 ml、30.5 mmol) を添加する。冷却浴を除去し、反応混合物の温度を +30 にゆっくり上げ、その後、ゆっくり下げる。添加終了の 3 時間後、粗反応生成物を濃縮乾燥し、得られた残渣をシリカのフラッシュクロマトグラフィ (15 / 85 酢酸エチル / ヘプタン) で精製する。4.1 g (収率 95%) の予期された生成物を得る。

40

<sup>1</sup>H NMR - CDCl<sub>3</sub> - (ppm) : 0.94 (t, 3H) ; 1.41 ~ 1.67 (m, 4H) ; 2.47 (t, 2H) ; 3.94 (s, 3H) ; 6.96 (d, 1H) ; 7.77 (dd, 1H) ; 7.89 (d, 1H) ; 9.83 (s, 1H)。

## 【0279】

ステップ b : 4 - (3 - ヘキサ - 1 - イニル - 4 - メトキシフェニル) ブト - 3 - エン酸

ステップ a の生成物 (6.6 g、30.46 mmol)、臭化カルボキシエチルトリフ

50

エニルホスホニウム (15.2 g、33.6 mmol)、THF (30 ml)、および DMSO (50 ml) の混合物を +5 に冷却し、その後、NaH (ワセリン中 60%、2.92 g、73.0 mmol) を 2 回に分けて添加する。反応混合物を室温で一晩攪拌し、+5 に冷却、その後、水 200 ml を加えて加水分解する。1 N の水酸化ナトリウムを添加して、水相を塩基性化し、エーテルで抽出、35% の塩酸を添加して pH 1 に酸性化し、その後、エーテルで抽出する。生じたエーテル相を水で洗浄、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濃縮する。得られた残渣をシリカのフラッシュクロマトグラフィ (50/50 酢酸エチル/ヘプタン) にかき、予期された生成物 (5.15 g、収率 62%) を得る。

融点 = 102

<sup>1</sup>H NMR - CDCl<sub>3</sub> - (ppm) : 0.94 (t, 3H) ; 1.41 ~ 1.67 (m, 4H) ; 2.46 (t, 2H) ; 3.26 (d, 2H) ; 3.86 (s, 3H) ; 6.14 (dt, 1H) ; 6.40 (d, 1H) ; 6.78 (d, 1H) ; 7.22 (dd, 1H) ; 7.41 (d, 1H)。

10

【0280】

ステップ c : 6 - ヘキシル - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ナフタレン - 1 - オン

エタノール (120 ml) 中のステップ b の生成物 (4.5 g、16.52 mmol) および 10% Pd/C (0.45 g) の混合物を、H<sub>2</sub> (3 バール) で処理する。Hyflow で濾過した後、濾液を濃縮乾燥する (4.58 g)。

<sup>1</sup>H NMR - CDCl<sub>3</sub> - (ppm) : 0.88 (t, 3H) ; 1.23 ~ 1.42 (m, 6H) ; 1.48 ~ 1.62 (m, 2H) ; 1.86 ~ 1.99 (m, 2H) ; 2.36 (t, 2H) ; 2.56 (t, 2H) ; 2.59 (t, 2H) ; 3.79 (s, 3H) ; 6.75 (d, 1H) ; 6.94 (s, 1H) ; 6.95 (d, 1H)。

20

【0281】

上記の油をメタンスルホン酸 (60 ml) に溶解し、室温で一晩攪拌する。氷冷水 (120 ml) で加水分解した後、水相をジクロロメタンで抽出する。有機相を水で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濃縮する (4.3 g)。

<sup>1</sup>H NMR - CDCl<sub>3</sub> - (ppm) : 0.87 (t, 3H) ; 1.21 ~ 1.39 (m, 6H) ; 1.49 ~ 1.62 (m, 2H) ; 2.04 ~ 2.15 (m, 2H) ; 2.56 ~ 2.64 (m, 4H) ; 2.86 (t, 2H) ; 3.84 (s, 3H) ; 6.99 (s, 1H) ; 7.44 (s, H)。

30

ステップ d : 6 - ヘキシル - 7 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ナフタレン - 1 - オン

トルエン (86 ml) 中のステップ c で得られた生成物 (4.3 g、16.45 mmol) および AlCl<sub>3</sub> (5.48 g、41.1 mmol) の混合物を、還流で 30 分間加熱する。この混合物を +5 に冷却し、その後、氷冷水 (200 ml) で加水分解する。相を静置することによって分離した水相を、エチルエーテルで 2 回抽出する。合わせた有機相を、水で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、その後、濃縮する。得られた固体残渣 (4.22 g) を、シクロヘキサンから再結晶する。3.95 g の予期された生成物を得る。

融点 = 125

40

<sup>1</sup>H NMR - CDCl<sub>3</sub> - (ppm) : 0.86 (t, 3H) ; 1.22 ~ 1.44 (m, 6H) ; 1.56 ~ 1.69 (m, 2H) ; 2.04 ~ 2.15 (m, 2H) ; 2.63 (t, 2H) ; 2.65 (t, 2H) ; 2.85 (t, 2H) ; 6.99 (s, 1H) ; 7.74 (s, 1H)。

【0282】

ステップ e : 4 - (3 - ヘキシル - 8 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルオキシ) 酪酸

アセトン (2 ml) 中のステップ d の生成物 (100 mg、0.406 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (120 mg、0.88 mmol)、KI (触媒)、および 4 - クロロ酪酸メチル (140 mg、1.02 mmol) の混合物を、還流で 8 時間加熱する。次いで、1 N の

50

水酸化ナトリウム (2 ml) を添加し、混合物を 60 で 2 時間加熱する。反応混合物を水に注入し、pH 1 に酸性化し、その後、エチルエーテルで抽出する。有機相を水で洗浄し、濃縮する。得られた残渣をシクロヘキサンから再結晶し、予期された生成物を得る (40 mg)。

融点 = 81

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CDCl}_3$  - (ppm) : 0.87 (3H, m) ; 1.12 ~ 1.43 (6H, m) ; 1.53 (2H, m) ; 2.09 (2H, m) ; 2.37 ~ 2.68 (4H, m) ; 2.85 (2H, m) ; 3.23 (2H, m) ; 3.59 (2H, m) ; 4.03 (2H, m) ; 6.99 (1H, s) ; 7.40 (1H, s)。

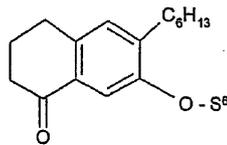
【0283】

下記の表 F の誘導体を、実施例 48 の調製手順に従って調製する。

【0284】

【表 14】

表 F



実施例	S <sup>6</sup>	m.p. (°C)	NMR (300 MHz)
48	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	81	(CDCl <sub>3</sub> ): 0.87 (3H, m); 1.12-1.43 (6H, m); 1.53 (2H, m); 2.09 (2H, m); 2.37-2.68 (4H, m); 2.85 (2H, m); 3.23 (2H, m); 3.59 (2H, m); 4.03 (2H, m); 6.99 (1H, s); 7.40 (1H, s).
49	-CH <sub>2</sub> -COOH	174	(CDCl <sub>3</sub> ): 0.87 (3H, m); 1.14-1.45 (6H, m); 1.62 (2H, m); 2.09 (2H, m); 2.59 (2H, m); 2.68 (2H, m); 2.86 (2H, m); 4.67 (2H, s); 7.02 (1H, s); 7.33 (1H, s)
50		150	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 0.80 (3H, m); 1.08-1.44 (6H, m); 1.55 (2H, m); 1.99 (2H, m); 2.53 (2H, m); 2.62 (2H, m); 2.83 (2H, m); 5.21 (2H, s); 7.14 (1H, s); 7.41 (1H, s); 7.52 (1H, m); 7.68 (1H, m); 7.89 (1H, m); 8.06 (1H, m); 12.99 (1H, ブロード s).

【0285】

実施例 52

ステップ a : N - ( 6 - プロモ - 3 - オキソインダン - 5 - イル ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド

エタノール (90 ml) および水 (30 ml) 中の 6 - ニトロ - 5 - プロモ - 1 - インダノン (15.0 g, 58.6 mmol)、鉄 (16.36 g, 292.9 mmol)、および NH<sub>4</sub>Cl (1.56 g, 29.3 mmol) の混合物を、還流で 1 時間加熱する。反応混合物を熱のまま濾過し、不溶物を沸騰エタノールで完全に洗浄する。濃縮して乾燥した後、残渣をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) する。濃縮後に、予期された生成物を得る (9.3 g、収率 70%)。

融点 = 220

$^1\text{H}$  NMR - DMSO d<sub>6</sub> - (ppm) : 2.54 (m, 2H) ; 2.92 (m, 2H) ; 5.49 (s, NH<sub>2</sub>) ; 6.98 (s, 1H) ; 7.62 (s, 1H)。

【0286】

上記アミン (9.3 g, 41.1 mmol) のトリフルオロ酢酸 (62 ml) 溶液を -5 に冷却し、その後、無水トリフルオロ酢酸 (10.35 g, 49.3 mmol) を滴加する。反応混合物を、-5 から 0 で 1 時間 30 分、次いで、室温で 1 時間攪拌し、その後、氷冷水 (800 ml) に注入する。沈殿物を吸引によって濾過し、水で洗浄し、ジクロロメタンに溶解し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) する。濃縮後、9 g (収率 68%) の予期さ

れた生成物を得る。

$^1\text{H NMR} - \text{CDCl}_3 - (\text{ppm}) : 2.74 (\text{m}, 2\text{H}) ; 3.14 (\text{m}, 2\text{H}) ; 7.79 (\text{s}, 1\text{H}) ; 8.57 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

【0287】

ステップb : 4 - [ 6 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 3 - オキシインダン - 5 - イルアミノ ] 酪酸

塩化4 - フルオロベンジル亜鉛をTHF中の0.5M溶液(7.5ml、3.75mmol)として、DMF(5ml)中のステップaの生成物(0.365g、1.13mmol)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(40mg)の混合物に滴加する。室温で15時間攪拌した後、反応混合物を氷冷水(100ml)に注入する。沈殿物を吸引により濾過し、水で洗浄、その後、塩化メチレンに溶解する。不溶物を濾過する。濾液を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、その後、濃縮する。シリカのフラッシュクロマトグラフィ(2/1 ヘプタン/酢酸エチル)によって、予期されたカップリング生成物を得る(0.35g、収率88%)。

$^1\text{H NMR} - \text{CDCl}_3 - (\text{ppm}) : 2.73 (\text{m}, 2\text{H}) ; 3.14 (\text{m}, 2\text{H}) ; 4.02 (\text{s}, 2\text{H}) ; 6.98 \sim 7.15 (\text{m}, 4\text{H}) ; 7.40 (\text{s}, 1\text{H}) ; 7.64 (\text{広幅s}, \text{NH}) ; 8.07 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

【0288】

上記カップリング生成物(0.35g、1.0mmol)を、還流で5時間、アセトン(9.6ml)中の4 - ブロモ酪酸エチル(0.39g、2.0mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (4.0mmol、0.54g)、およびKI(0.16g、1mmol)の混合物で処理する。

【0289】

4 - ブロモ酪酸エチル(0.39g)およびKI(0.16g)を添加し、反応物を還流でさらに4時間攪拌し、その後、濃縮して乾燥する。得られた残渣をエチルエーテルに溶解し、不溶物を濾過する。濃縮した濾液を、シリカのクロマトグラフィ(2/1 ヘプタン/酢酸エチル)で精製する。0.17gの予期された生成物を得る(収率36%)。

$^1\text{H NMR} - \text{CDCl}_3 - (\text{ppm}) : 1.22 (\text{t}, 3\text{H}) ; 1.92 (\text{m}, 2\text{H}) ; 2.31 (\text{m}, 2\text{H}) ; 2.72 (\text{m}, 2\text{H}) ; 2.92 (\text{m}, 1\text{H}) ; 3.09 (\text{m}, 2\text{H}) ; 3.86 (\text{d}, 1\text{H}) ; 3.96 (\text{d}, 1\text{H}) ; 4.09 (\text{q}, 2\text{H}) ; 4.23 (\text{m}, 1\text{H}) ; 6.97 \sim 7.13 (\text{m}, 4\text{H}) ; 7.18 (\text{s}, 1\text{H}) ; 7.55 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

【0290】

得られたエステル(0.17g、0.365mmol)を、室温で18時間、メタノール(7.3ml)および水(3.6ml)中のNaOH(44mg、0.11mol)の混合物で処理する。溶媒を蒸発し、残渣を水に溶解する。1Nの塩酸でpH3.8(pHメータ)に酸性化した後、エチルエーテルで抽出し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、得られた蒸発残渣(110mg)をシリカのフラッシュクロマトグラフィ(95/5 ジクロロメタン/メタノール)で精製する。黄色の固体を得る(90mg、72%)。

融点 = 144 ~ 145

$^1\text{H NMR} - \text{CDCl}_3 - (\text{ppm}) : 1.84 (\text{m}, 2\text{H}) ; 2.29 (\text{t}, 2\text{H}) ; 2.62 \sim 2.69 (\text{m}, 2\text{H}) ; 2.96 \sim 3.02 (\text{m}, 2\text{H}) ; 3.15 (\text{t}, 2\text{H}) ; 3.86 (\text{s}, 2\text{H}) ; 5.08 (\text{広幅s}, \text{NH} \text{および} \text{CO}_2\text{H}) ; 6.90 \sim 7.03 (\text{m}, 3\text{H}) ; 7.05 \sim 7.15 (\text{m}, 3\text{H})$ 。

【0291】

実施例54

4 - [ 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - オキシインダン - 5 - イルアミノ ] 酪酸

実施例63のステップaで得られた生成物(0.5g、1.55mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(46mg)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (0.33g、3.11mmol)、水(1.2ml)、トルエン(6.8ml)、およびp - フルオロフェ

ニルボロン酸 (0.24 g、1.72 mmol) の混合物を、還流で3時間加熱する。触媒 (46 mg)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (66 mg)、および p-フルオロフェニルボロン酸 (48 mg) を添加し、反応物を還流でさらに1時間攪拌する。エチルエーテルを添加した後、有機相を水で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィ (1/1 ヘプタン/酢酸エチル) によってガラス質の固体 (0.59 g) を得て、それをヘプタン/酢酸エチルの2/1混合物に分散し、0.37 g (収率71%) の所望のカップリング生成物を得る。

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CDCl}_3$  - (ppm) : 2.73 ~ 2.80 (m, 2H) ; 3.13 ~ 3.20 (m, 2H) ; 7.22 ~ 7.27 (m, 2H) ; 7.31 ~ 7.38 (m, 2H) ; 7.42 (s, 1H) ; 7.84 (広幅 s, NH) ; 8.53 (s, 1H)。

10

## 【0292】

上記カップリング生成物 (0.37 g、1.1 mmol) を、還流で5時間、アセトン (10.6 ml) 中の4-プロモ酪酸エチル (0.43 g、2.2 mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.6 g、4.4 mmol)、および KI (0.18 g、1.1 mmol) の混合物で処理する。プロモエステル (0.43 g) および KI (0.18 g) を添加し、反応物を還流でさらに4時間攪拌し、その後、濃縮して乾燥する。得られた残渣をエチルエーテルに溶解し、不溶物を濾過する。濃縮した濾液を、シリカのクロマトグラフィ (3/1 ヘプタン/酢酸エチル) で精製する。0.28 g の予期された生成物を得る (収率56%)

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CDCl}_3$  - (ppm) : 1.19 (t, 3H) ; 1.63 ~ 1.79 (m, 2H) ; 2.06 ~ 2.31 (m, 2H) ; 2.56 (m, 1H) ; 2.74 ~ 2.83 (m, 2H) ; 3.18 ~ 3.25 (m, 2H) ; 3.80 (m, 1H) ; 4.04 (q, 2H) ; 7.09 ~ 7.18 (m, 2H) ; 7.25 ~ 7.31 (m, 2H) ; 7.52 (s, 1H) ; 7.59 (s, 1H)。

20

## 【0293】

その後、得られたエステル (0.28 g、0.62 mmol) を、室温で18時間、メタノール (12.4 ml) および水 (6.2 ml) 中の水酸化ナトリウム (74 mg、1.85 mmol) の混合物で処理する。溶媒を蒸発し、残渣を水に溶解する。1Nの塩酸で pH 4.2 に酸性化した後、エチルエーテルで抽出し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、得られた蒸発残渣 (180 mg) をシリカのフラッシュクロマトグラフィ (95/5 ジクロロメタン/メタノール) で精製する。黄色の固体を得る (150 mg、75%)。

30

融点 = 148 ~ 150

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CDCl}_3$  - (ppm) : 1.89 (m, 2H) ; 2.40 (t, 2H) ; 2.65 ~ 2.72 (m, 2H) ; 3.00 ~ 3.06 (m, 2H) ; 3.18 (t, 2H) ; 6.96 (s, 1H) ; 7.10 ~ 7.18 (m, 3H) ; 7.31 ~ 7.39 (m, 2H)。

## 【0294】

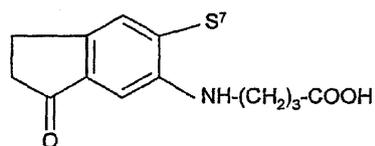
下記の表Gの誘導体を、実施例52および実施例54の誘導体の調製手順に従って調製する。

## 【0295】

40

【表 15】

表G



実施例	S <sup>7</sup>	m.p. (°C)	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)
51		149- 151	(CDCl <sub>3</sub> ): 1.72-2.04 (2H, m); 2.27-2.57 (2H, m); 2.57-2.82 (2H, m); 2.90-3.10 (2H, m); 3.10-3.36 (2H, m); 4.49-6.48 (2H, ブロード s); 6.99 (1H, s); 7.14 (1H, s); 7.35-7.61 (2H, m); 7.61-7.86 (2H, m).
52		144- 145	(CDCl <sub>3</sub> ): 1.84 (m, 2H); 2.29 (t, 2H); 2.62-2.69 (m, 2H); 2.96-3.02 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.86 (s, 2H); 5.08 (ブロード s, NHおよび CO <sub>2</sub> H); 6.90-7.03 (m, 3H); 7.05-7.15 (m, 3H).

10

【 0 2 9 6 】

20

【表 16】

表G-2

53		165-167	(CDCl <sub>3</sub> ): 1.74-1.99(2H, m); 2.21-2.40 (2H, m); 2.51-2.73 (2H, m); 2.88-3.07 (2H, m); 3.09-3.24 (2H, m); 3.73-3.87 (2H, m); 3.88 (3H, s); 6.80-6.94 (3H, m); 6.96-7.06 (1H, m); 7.11-7.23 (2H, m).
54		148-150	(CDCl <sub>3</sub> ): 1.89 (m, 2H); 2.40 (t, 2H); 2.65-2.72 (m, 2H); 3.00-3.06 (m, 2H); 3.18 (t, 2H); 6.96 (s, 1H); 7.10-7.18 (m, 3H); 7.31-7.39 (m, 2H).
55		132	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.76 (2H, m); 2.21 (2H, m); 2.48 (2 H, m); 2.89 (2 H, m); 3.08 (2 H, m); 3.92 (2 H, s); 5.27 (1 H, フロード m); 6.66 (1 H, s); 7.08 (2 H, m); 7.32 (2 H, m); 12.06 (1 H, フロード s).
56		168	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.75 (2 H, m); 2.22 (2H, m); 2.52 (2 H, m); 2.90 (2H, m); 3.08 (2 H, m); 3.96 (2 H, s); 5.26 (1 H, フロード m); 6.67 (1 H, s); 6.82-7.24 (4 H, m); 12.02 (1 H, フロード s).
57		158	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.99 (2H, m); 2.41 (2H, m); 2.49 (3 H, s); 2.84 (2 H, m); 3.18 (2 H, m); 3.31 (2 H, m); 4.05 (2 H, s); 7.09 (1 H, s); 7.15-7.38 (4 H, m); 7.43 (1 H, s) NB: 2 H, 交換可能 非常に幅広 3.0から5.0
58		160	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.76 (2 H, m); 2.24 (2 H, m); 2.51 (2 H, m); 2.86 (2 H, m); 3.07 (2 H, m); 3.71 (3 H, s); 3.83 (2 H, s); 5.11 (1 H, フロード m); 6.65 (1 H, s); 6.86 (2 H, m); 6.99 (1 H, s); 7.15 (2 H, m); 12.08 (1 H, 非常に幅広 s).
59		146	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.29 (3 H, m); 1.76 (2 H, m); 2.24 (2 H, m); 2.51 (2 H, m); 2.86 (2 H, m); 3.07 (2 H, m); 3.83 (2 H, s); 3.97 (2 H, m); 5.11 (1 H, フロード m); 6.65 (1 H, s); 6.84 (2 H, m); 6.99 (1 H, s); 7.12 (2 H, m); 12.09 (1 H, 非常に幅広 s).
60		158	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 0.93-1.71 (8 H, m); 1.80 (2H, m); 1.99 (1 H, m); 2.31 (3 H, m); 2.44 (2 H, m); 2.69 (1 H, m); 2.92 (2 H, m); 3.10 (2 H, m); 4.93 (1 H, フロード m); 6.61 (1 H, s); 7.21 (1 H, s); 12.04 (1 H, フロード s).
61		-	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.65 (2 H, m); 2.05 (3 H, s); 2.18 (2 H, m); 2.59 (2 H, m); 2.95 (2 H, m); 3.07 (2 H, m); 4.21 (1 H, フロード m); 6.78 (1 H, s); 7.06 (1 H, s); 7.11 (1 H, m); 7.21-7.45 (3 H, m); 12.05 (1 H, 非常に幅広 s).

【 0 2 9 7 】

10

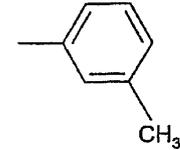
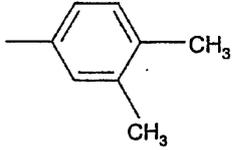
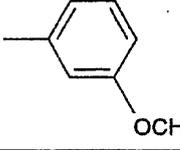
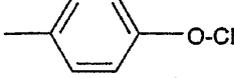
20

30

40

【表 17】

表G-3

62		-	(DMSO-d6): 1.70 (2 H, m); 2.23 (2 H, m); 2.36 (3 H, s); 2.60 (2 H, m); 2.95 (2 H, m); 3.07 (2 H, m); 4.66 (1 H, ブロード m); 6.77 (1 H, s); 7.15 (1 H, s); 7.16-7.27 (3 H, m); 7.37 (1 H, m); 12.07 (1 H, 非常に幅広 s).
63		-	(DMSO-d6): 1.70 (2 H, m); 2.24 (2 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.58 (2 H, m); 2.93 (2 H, m); 3.09 (2 H, m); 4.64 (1 H, ブロード m); 6.75 (1 H, s); 7.13 (1 H, s); 7.14-7.33 (3 H, m); 12.05 (1 H, 非常に幅広 s).
64		-	(DMSO-d6): 1.71 (2 H, m); 2.24 (2 H, m); 2.58 (2 H, m); 2.95 (2 H, m); 3.07 (2 H, m); 3.79 (3 H, s); 4.75 (1 H, ブロード m); 6.77 (1 H, s); 6.98 (1 H, m); 7.18 (1 H, s); 7.40 (1 H, m); 7.47-7.73 (2 H, m); 12.05 (1 H, 非常に幅広 s).
65		-	(DMSO-d6): 1.71 (2 H, m); 2.23 (2 H, m); 2.58 (2 H, m); 2.95 (2 H, m); 3.06 (2 H, m); 3.80 (3 H, s); 4.67 (1 H, ブロード m); 6.75 (1 H, s); 7.05 (2 H, m); 7.13 (1 H, s); 7.35 (2 H, m); 12.08 (1 H, 非常に幅広 s).

10

20

【0298】

実施例 66

ステップ a : 3 - ( 3 - プロモ - 4 - メトキシフェニル ) プロパン酸エチル

臭素 87.5 g を、25 で 3 時間かけて、3 - ( 4 - メトキシフェニル ) プロパン酸エチル ( 113.9 g、0.545 mol ) のクロロホルム 900 ml 溶液に滴加する。この混合物を水に注入し、相を静置して有機相を分離し、10% ヒドロ亜硫酸ナトリウム溶液で洗浄する。乾燥し、溶媒を蒸発した後、黄色の油を回収する ( 154 g、98% )

30

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CHCl}_3$  - ( ppm ) : 1.22 ( 3 H, m ) ; 2.56 ( 2 H, m ) ; 2.85 ( 2 H, m ) ; 3.85 ( 3 H, s ) ; 4.11 ( 2 H, m ) ; 6.81 ( 1 H, m ) ; 7.09 ( 1 H, m ) ; 7.38 ( 1 H, m ) 。

【0299】

ステップ b : 3 - ( 3 - プロモ - 4 - メトキシフェニル ) プロパン酸

3 - ( 3 - プロモ - 4 - メトキシフェニル ) プロパン酸エチル 154 g ( 0.535 mol ) を、水酸化カリウム 45 g ( 0.8 mol )、メタノール 600 ml、および水 300 ml と混合する。この混合物を還流で 3 時間加熱し、その後、メタノールを蒸発する。得られた溶液をエーテルで洗浄し、水相を酸性化し、エーテルで抽出する。有機相を乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) し、溶媒を蒸発する。白色固体 ( 132.7 g、96% ) 。

40

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CHCl}_3$  - ( ppm ) : 2.64 ( 2 H, m ) ; 2.87 ( 2 H, m ) ; 3.86 ( 3 H, s ) ; 6.82 ( 1 H, m ) ; 7.10 ( 1 H, m ) ; 7.39 ( 1 H, m ) ; 11.17 ( 1 H, 非常に広幅 s ) 。

【0300】

ステップ c : 塩化 3 - ( 3 - プロモ - 4 - メトキシフェニル ) プロパノイル

塩化チオニル 102.4 g ( 0.86 mol ) の溶液を、3 - ( 3 - プロモ - 4 - メトキシフェニル ) プロパン酸 51.8 g ( 0.2 mol ) のクロロホルム 700 ml 溶液に添加する。この混合物を還流で 4 時間加熱し、その後、溶媒を蒸発する。53 g を得る。

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CHCl}_3$  - ( ppm ) : 2.92 ( 2 H, m ) ; 3.16 ( 2 H, m ) ; 3.87 ( 3 H, s ) ; 6.83 ( 1 H, m ) ; 7.10 ( 1 H, m ) ; 7.37 ( 1

50

H, m)。

【0301】

ステップd: 5 - ブロモ - 6 - メトキシインダン - 1 - オン

塩化3 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル)プロパノイル48 g (0.18 mol) を、ジクロロメタン500 mlに溶解する。塩化アルミニウム72 g (0.54 mol) を少量ずつ添加する。反応媒体を2時間攪拌し、その後、水に注入し、静置して相を分離する。有機相を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、溶媒を蒸発する (39.8 g)。生成物をエタノール中ですりつぶし、濾過し、乾燥する (25 g、63%)。

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CHCl}_3$  - (ppm): 2.69 (2H, m); 3.05 (2H, m); 3.91 (3H, s); 7.17 (1H, s); 7.68 (1H, s)。

10

【0302】

ステップe: 5 - ブロモ - 6 - ヒドロキシインダン - 1 - オン

塩化アルミニウム46.7 g (0.35 mol) を、5 - ブロモ - 6 - メトキシインダン - 1 - オン28.3 g (0.117 mol) のトルエン500 ml溶液に滴加する。反応混合物を還流で15分間加熱し、その後、水に注入し、静置して相を分離する (わずかに可溶性の生成物)。

【0303】

懸濁固体を濾過し、溶媒を蒸発する。固体残渣を、フラッシュクロマトグラフィ (98 / 2  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH) で精製し、22 gの固体を得る (83%) m.p. = 210。

20

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CHCl}_3$  - (ppm): 2.69 (2H, m); 3.06 (2H, m); 5.73 (1H, s); 7.33 (1H, s); 7.63 (1H, s)。

【0304】

ステップf: 4 - (6 - ブロモ - 3 - オキシインダン - 5 - イルオキシ) 酪酸エチル

5 - ブロモ - 6 - ヒドロキシインダン - 1 - オン4.2 g (0.0185 mol)、アセトン150 ml、および炭酸セシウム9 g (0.0276 mol) を、56 で30分間加熱する。4 - ブロモ酪酸エチル5.4 g (0.227 mol) を滴加し、その後、混合物を還流で7時間加熱する。

【0305】

生じた混合物を1Nの塩酸溶液に注入し、エーテルで抽出する。有機相を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、溶媒を蒸発する。残渣をヘキサン中ですりつぶす。固体、m.p. = 95 (5 g、79%)。

30

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CHCl}_3$  - (ppm): 1.25 (3H, m); 2.17 (2H, m); 2.57 (2H, m); 2.70 (2H, m); 4.09 (2H, m); 4.14 (2H, m); 7.16 (1H, s); 7.69 (1H, s)。

【0306】

ステップg: 4 - [3 - オキシ - 6 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)インダン - 5 - イルオキシ] 酪酸エチル

4 - (6 - ブロモ - 3 - オキシインダン - 5 - イルオキシ) 酪酸エチル1.2 g (3.5 mmol)、トルエン25 ml、重炭酸ナトリウム溶液 (1 l 当たり 2 mol) 3.9 ml、エタノール5 ml、4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸0.8 g (4.2 mmol)、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) 77 mg (0.007 mmol) の混合物を、還流で2時間加熱する。この混合物を、水30 ml、アンモニア水8 ml、および炭酸ナトリウム溶液 (1 l 当たり 2 mol) 10 ml の混合物に注入する。生じた混合物をエーテルで抽出し、乾燥し、蒸発した後、フラッシュクロマトグラフィ (98 / 2 ジクロロメタン / メタノール) で精製した1.4 gの生成物を回収する (1.22 g、84%)。

40

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CHCl}_3$  - (ppm): 1.23 (3H, m); 2.04 (2H, m); 2.36 (2H, m); 2.74 (2H, m); 3.11 (2H, m); 4.04 (2H, m); 4.10 (2H, m); 7.28 (1H, s); 7.39 (1H, s); 7.

50

5.6 ~ 7.85 (4H, m)。

【0307】

ステップh: 4-[3-オキソ-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)インダン-5-イルオキシ]酪酸

4-[3-オキソ-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)インダン-5-イルオキシ]酪酸エチル 1.2 g (3 mmol) を、水酸化カリウム 250 mg (45 mmol)、メタノール 40 ml、および水 10 ml と混合する。この混合物を還流で 2 時間加熱し、その後、メタノールを蒸発する。得られた溶液をエーテルで洗浄し、水相を酸性化し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、溶媒を蒸発する。黄色の固体 (0.95 g)。この化合物をフラッシュクロマトグラフィ (98/2 ジクロロメタン/メタノール) で精製 (0.56 g, 50%)。

$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CHCl}_3$  - (ppm): 2.05 (2H, m); 2.42 (2H, m); 2.75 (2H, m); 3.11 (2H, m); 4.06 (2H, m); 7.28 (1H, s); 7.39 (1H, s); 7.55 ~ 7.77 (4H, m)

N. B.: 酸H認められず。

【0308】

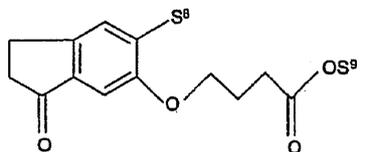
実施例 67 から 69

実施例 66 のステップ f) の中間体として得られた化合物から調製したさらなる実施例 67 から 69 を、下記の表 H に記載する。

【0309】

【表 18】

表H



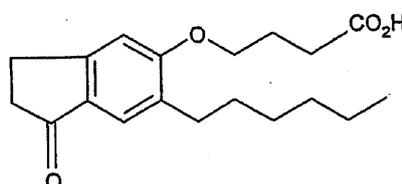
実施例	S <sup>8</sup>	S <sup>9</sup>	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz)
67	4-fluorophenyl	H	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.76-2.04 (2H, m); 2.21-2.35 (2H, m); 2.59-2.73 (2H, m); 2.94-3.12 (2H, m); 3.95-4.16 (2H, m); 7.15-7.33 (3H, m); 7.45-7.64 (3H, m); 12.13 (1H, ブロード s).
68	4-trifluoromethylphenyl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CDCl <sub>3</sub> ): 0.99-1.23 (3H, m); 1.80-2.02 (2H, m); 2.13-2.32 (2H, m); 2.50-2.71 (2H, m); 2.86-3.09 (2H, m); 3.78-4.11 (4H, m); 7.07-7.21 (2H, m); 7.42-7.68 (4H, m).
69	3,4-dichlorophenyl	H	(CDCl <sub>3</sub> ): 1.95-2.17 (2H, m); 2.37-2.58 (2H, m); 2.67-2.86 (2H, m); 3.05-3.22 (2H, m); 3.95-4.18 (2H, m); 7.27-7.30 (1H, m); 7.32-7.40 (2H, m); 7.45-7.52 (1H, m); 7.60-7.64 (1H, m).

【0310】

実施例 70

【0311】

【化 29】



【0312】

## ステップ a :

6 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 1 - インダノン ( 1 . 5 g , 8 . 4 2 m m o l ) のピリジン ( 4 m l ) 懸濁液を 0 に冷却し、続いて、無水トリフルオロメタンスルホン酸 ( 1 . 6 m l , 9 . 5 1 m m o l , 1 . 1 当量 ) を添加する。この混合物を 1 時間攪拌し、その後、氷冷した 2 N の塩酸に注入する。水相を酢酸エチルで 3 回抽出する。合わせた有機相を、塩水で洗浄し、乾燥、濃縮する。

## 【 0 3 1 3 】

フラッシュクロマトグラフィ ( 3 0 % E t O A c / ヘプタン ) によって、ベージュ色の粉末として、予期された生成物を得る ( 1 . 3 4 g , 収率 5 1 % ) 。

$^1\text{H NMR} - \text{CDCl}_3 -$  ( ppm ) : 2 . 6 3 ~ 2 . 7 9 ( 2 H , m ) ; 3 . 0 4 ~ 3 . 2 2 ( 2 H , m ) ; 4 . 0 0 ( 3 H , s ) ; 7 . 0 6 ( 1 H , s ) ; 7 . 5 8 ( 1 H , s ) 。

10

## 【 0 3 1 4 】

## ステップ b :

臭化ヘキシル亜鉛をテトラヒドロフラン中の 0 . 5 N 溶液 ( 1 4 m l , 7 m m o l , 1 . 6 3 当量 ) として、DMF ( 2 0 m l ) 中のステップ a で得られた生成物 ( 1 . 3 4 g , 4 . 3 2 m m o l ) 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 ( 1 1 0 m g ) の混合物に、窒素下、室温で迅速に添加する。

## 【 0 3 1 5 】

この反応は、わずかに発熱性であり、反応混合物の温度は 3 7 に上昇する。3 5 分間攪拌した後、混合物を、1 N の塩酸 ( 1 0 m l ) およびエーテルを含む氷冷水 ( 1 0 0 m l ) に注入する。

20

不溶物を濾過し、水相をエーテルで 2 回抽出する。合わせた有機相を水で洗浄し、乾燥、濃縮する。

フラッシュクロマトグラフィ ( 2 0 % E t O A c / ヘプタン ) によって、ベージュ色の粉末の形態で、予期された生成物を得る ( 0 . 2 g , 収率 1 9 % ) 。

$^1\text{H NMR} - \text{CDCl}_3 -$  ( ppm ) : 0 . 7 6 ~ 0 . 9 8 ( 3 H , m ) ; 1 . 1 5 ~ 1 . 4 1 ( 4 H , m ) ; 1 . 4 5 ~ 1 . 7 1 ( 4 H , m ) ; 2 . 4 9 ~ 2 . 7 4 ( 4 H , m ) ; 2 . 9 8 ~ 3 . 1 7 ( 2 H , m ) ; 3 . 8 9 ( 3 H , s ) ; 6 . 8 3 ( 1 H , s ) ; 7 . 5 2 ( 1 H , s ) 。

30

## 【 0 3 1 6 】

## ステップ c :

トルエン ( 5 m l ) 中のステップ b で得られた生成物 ( 0 . 2 g , 0 . 8 1 m m o l ) および  $\text{AlCl}_3$  ( 0 . 2 7 g , 2 . 0 m m o l , 2 . 5 当量 ) の混合物を、浴中、1 0 0 で 2 時間加熱する。この混合物を、濃塩酸およびジエチルエーテルを含む氷冷水に注入する。有機相をジエチルエーテルでさらに 2 回抽出する。合わせた有機相を水で洗浄し、乾燥、濃縮する。ベージュ色の粉末を得る ( 0 . 1 4 g ) 。

$^1\text{H NMR} - \text{CDCl}_3 -$  ( ppm ) : 0 . 7 6 ~ 0 . 9 6 ( 3 H , m ) ; 1 . 1 6 ~ 1 . 4 5 ( 4 H , m ) ; 1 . 4 8 ~ 1 . 7 1 ( 4 H , m ) ; 2 . 5 4 ~ 2 . 7 2 ( 4 H , m ) ; 2 . 9 6 ~ 3 . 1 3 ( 2 H , m ) ; 6 . 7 4 ~ 6 . 8 9 ( 1 H , 広幅 s ) ; 6 . 8 2 ( 1 H , s ) ; 7 . 5 5 ( 1 H , s ) 。

40

## 【 0 3 1 7 】

## ステップ d : 4 - ( 6 - ヘキシル - 1 - オキシインダン - 5 - イルオキシ ) 酪酸

アセトン ( 2 m l ) 中のステップ c で得られた生成物 ( 0 . 1 4 g , 0 . 6 0 m m o l ) 、 4 - プロモ酪酸エチル ( 0 . 1 8 g , 0 . 9 2 m m o l , 1 . 5 当量 ) 、 および炭酸セシウム ( 0 . 3 0 g , 0 . 9 2 m m o l , 1 . 5 当量 ) の混合物を、還流で 7 時間加熱する。その後、混合物を水およびジエチルエーテルに注入する。水相をジエチルエーテルで 2 回抽出する。合わせた有機相を水で洗浄し、乾燥、濃縮する。

## 【 0 3 1 8 】

フラッシュクロマトグラフィ ( 3 0 % E t O A c / ヘプタン ) によって、茶色の油の形

50

態で生成物を得る ( 5 0 m g 、 収率 2 4 % ) 。

【 0 3 1 9 】

この生成物をメタノール ( 2 m l ) に溶解し、1 N の水酸化ナトリウム ( 0 . 4 m l ) で1時間処理する。混合物を氷冷した1 N の塩酸およびジエチルエーテルに注入する。水性相をジエチルエーテルで2回抽出する。合わせた有機相を水で洗浄し、乾燥する。蒸発残渣をシクロヘキサンから再結晶する。無色の明るい結晶の形態で、予期された生成物を得る ( 1 6 . 7 m g ) 。

融点 = 1 2 2 。

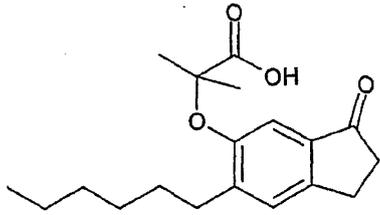
$^1\text{H}$  NMR -  $\text{CDCl}_3$  - ( p p m ) : 0 . 7 6 ~ 0 . 9 7 ( 3 H , m ) ; 1 . 1 1 ~ 1 . 9 2 ( 8 H , m ) ; 2 . 0 6 ~ 2 . 2 9 ( 2 H , m ) ; 2 . 4 8 ~ 2 . 7 3 ( 6 H , m ) ; 2 . 9 2 ~ 3 . 1 2 ( 2 H , m ) ; 3 . 9 6 ~ 4 . 2 4 ( 2 H , m ) ; 6 . 8 1 ( 1 H , s ) ; 7 . 5 2 ( 1 H , s ) 。

【 0 3 2 0 】

これらの化合物のなかで以下が特に好ましい。

【 0 3 2 1 】

【化 3 0】

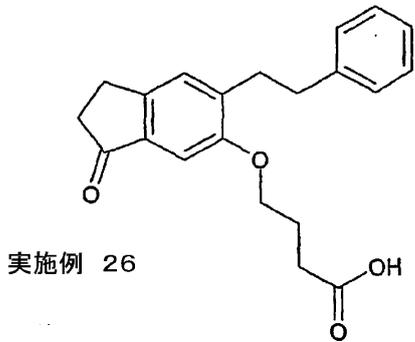


実施例 8

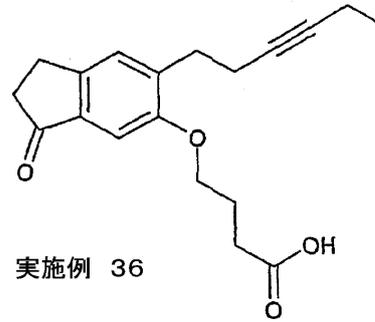


実施例 24

10

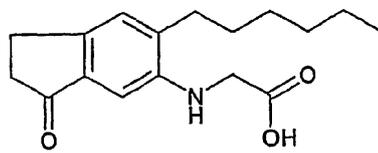


実施例 26

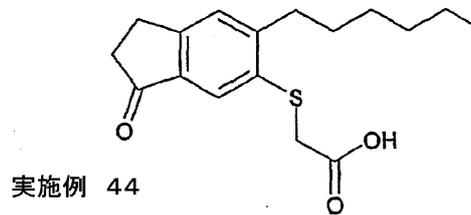


実施例 36

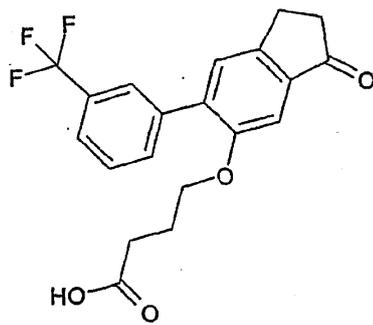
20



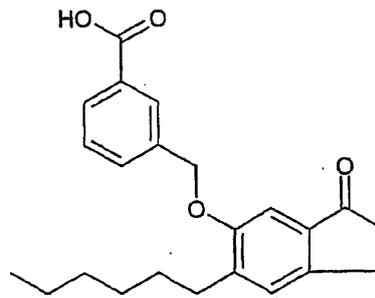
実施例 38



実施例 44



実施例 55



実施例 13

30

【 0 3 2 2】

化合物 7 1 ~ 1 7 6 を、前記実施例に示した同じ型の手順に従って調製した。

ES - = [ M - H ]

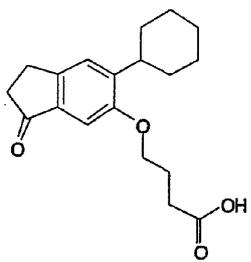
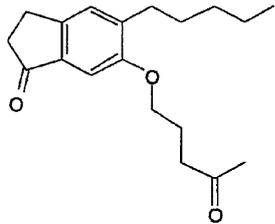
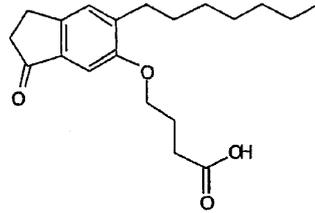
ES + = [ M + H ]

【 0 3 2 3】

40

【表 19】

表 I - 1

No.	構造	MW	マス	NMR
71		316.40		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) □ ppm: 1.3 (m, 6 H), 1.8 (m, 4 H), 2.2 (dd, J=13.0, 6.2 Hz, 2 H), 2.6 (m, 4 H), 3.0 (m, 3 H), 4.0 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 7.1 (s, 1 H) 7.3 (s, 1 H)
72		302.41		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) □ ppm: 0.8 (t, J=6.5 Hz, 3 H), 1.2 (m, 4 H), 1.4 (m, 2 H), 1.9 (m, 2 H), 2.4 (m, 6 H), 2.9 (m, 2 H), 3.9 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 6.9 (s, 1 H), 7.2 (s, 1 H) 12.0 (s, 1 H)
73		332.44	ES+ 333.3 ES- 331.3	

10

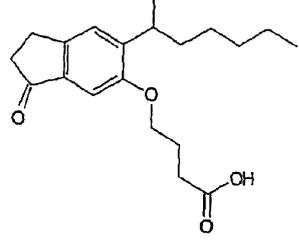
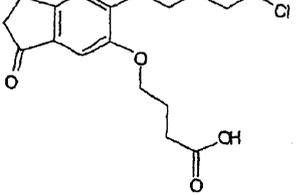
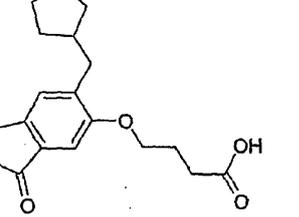
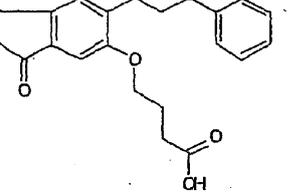
20

30

【 0 3 2 4 】

【表 20】

表 I - 2

74		332.44	ES+ 333.3 ES- 331.3	
75		338.83	ES+ 339.2/341.2 ES- 337.2/339.2	
76		316.40	ES+ 317.3 ES- 315.3	
77		352.43		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) □ ppm: 1.3 (m, 8 H), 1.7 (m, 2 H), 2.0 (m, 2 H), 2.5 (m, 5 H), 3.0 (m, 2 H), 3.3 (m, 4 H), 4.0 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 7.0 (s, 1 H), 7.3 (s, 1 H), 12.1 (s, 1 H)

10

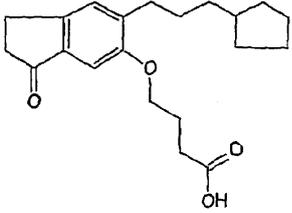
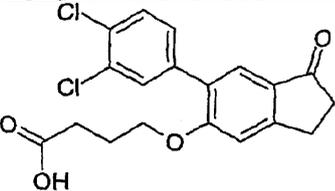
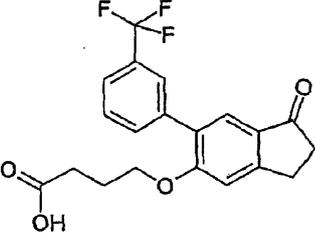
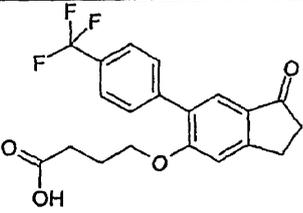
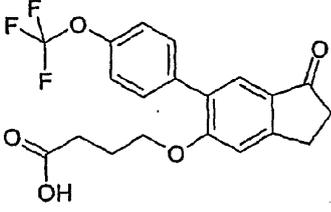
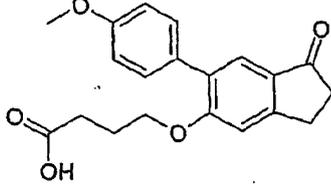
20

30

【 0 3 2 5 】

【表 2 1】

表 I - 3

78		344.45		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) □ ppm: 1.9 (m, 2 H), 2.1 (m, 2 H), 2.6 (m, 8 H), 3.0 (m, 2 H), 4.0 (m, 2 H), 7.2 (m, 7 H)
79		379.24	ES+ 379.3 / 381.3	
80		378.35	ES+ 379.2	
81		378.35	ES+ 379.2	
82		394.34	ES+ 395.3	
83		340.37	ES+ 341.3	

10

20

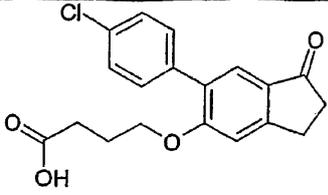
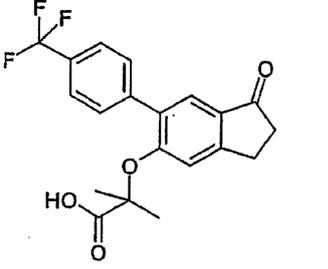
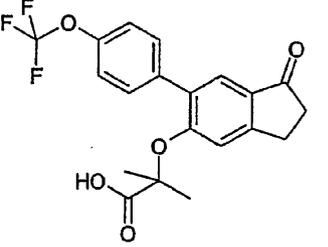
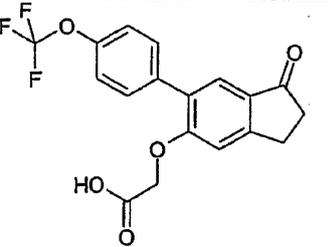
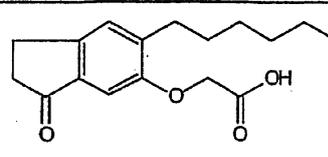
30

40

【 0 3 2 6 】

【表 2 2】

表 I - 4

84		344.79	ES+ 345.2/ 347.2 ES- 343.2/ 345.2	
85		378.35	ES+ 379.3	
86		394.34	ES- 393.3	
87		366.29	ES- 365.3	
88		290.36		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) □ ppm: 0.9 (t, J=6.6 Hz, 3 H), 1.3 (m, 6 H), 1.6 (m, 2 H), 2.7 (m, 4 H), 3.0 (m, 2 H), 4.8 (s, 2 H), 7.1 (s, 1 H), 7.3 (s, 1 H)

10

20

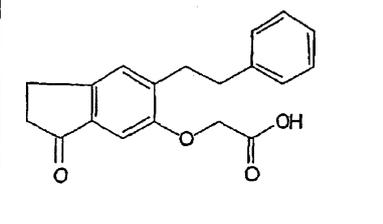
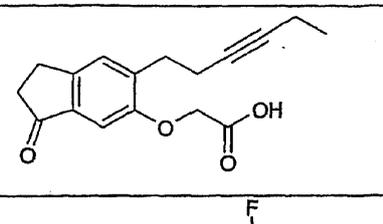
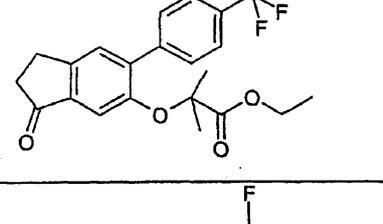
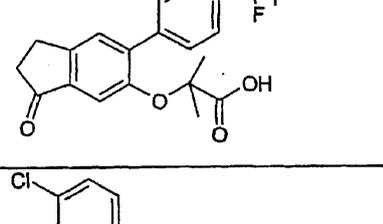
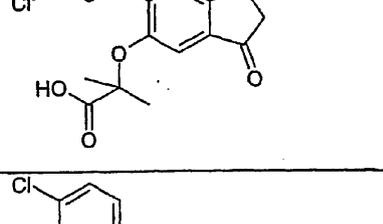
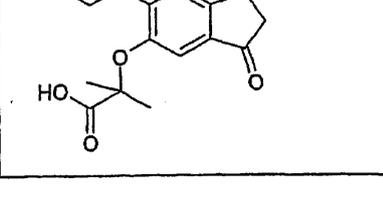
30

40

【 0 3 2 7 】

【表 2 3】

表 I - 5

89		310.35		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) □ ppm: 2.6 (m, 2 H), 2.9 (m, 6 H), 4.7 (d, J=6.3 Hz, 2 H), 7.1 (m, 7 H)
90		286.33	ES+ 287.3 ES- 285.3	
91		406.40	ES+ 407.2	
92		378.35	ES- 377.2	
93		379.24	ES- 377.1 / 379.1 / 381.1	
94		344.79	ES- 343.3 / 345.3	

10

20

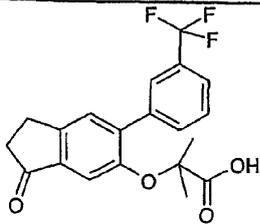
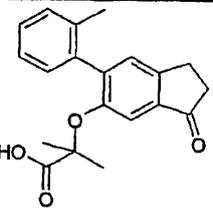
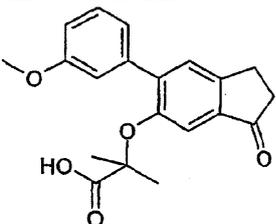
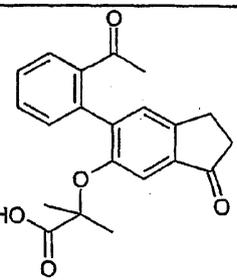
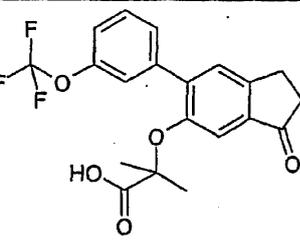
30

40

【 0 3 2 8 】

【表 2 4】

表 I - 6

95		378.35	ES- 377.2	
96		324.38	ES+ 325.2 ES- 323.2	
97		340.37	ES- 339.2	
98		352.39	ES+ 353.2 ES- 351.2	
99		394.34	ES- 393.2	

10

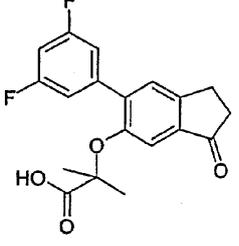
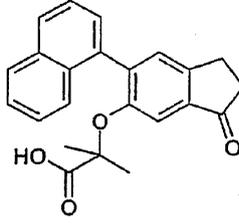
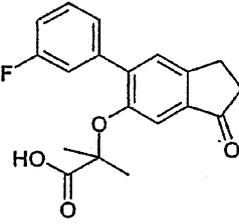
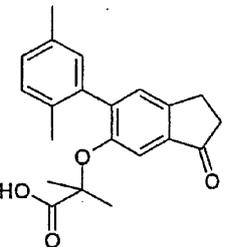
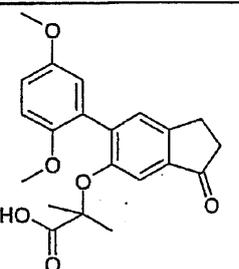
20

30

【 0 3 2 9 】

【表 2 5】

表 I - 7

100		346.33	ES+ 347.2 ES- 345.2	
101		360.41	ES+ 361.2 ES- 359.2	
102		328.34	ES+ 329.2 ES- 327.2	
103		338.40	ES+ 339.2 ES- 337.2	
104		370.40	ES+ 371.2 ES- 369.2	

10

20

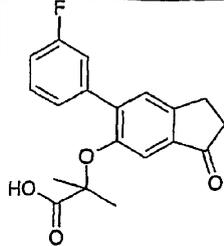
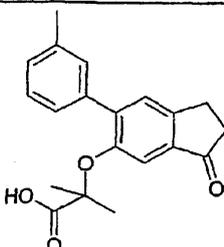
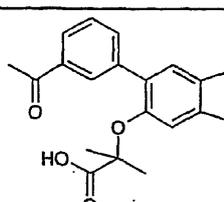
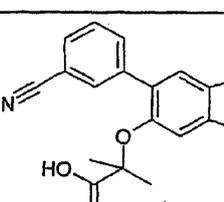
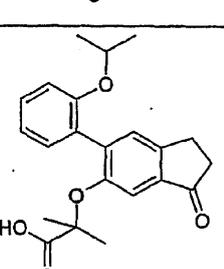
30

【 0 3 3 0 】

40

【表 2 6】

表 I - 8

105		328.34	ES+ 329.2 ES- 327.2	
106		324.38	ES+ 325.2 ES- 323.2	
107		352.39	ES- 351.2	
108		335.36	ES- 334.2	
109		346.33	ES- 345.2	

【 0 3 3 1 】

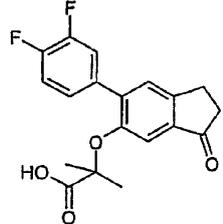
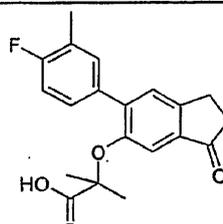
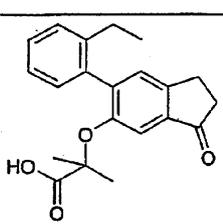
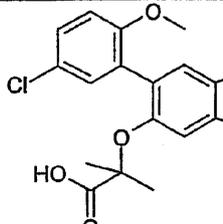
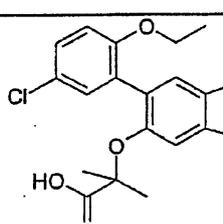
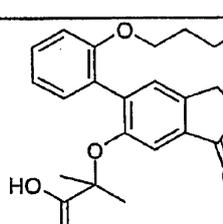
10

20

30

【表 27】

表 I - 9

110		346.33	ES- 345.2	
111		342.37	ES- 341.2	
112		338.40	ES+ 339.2 ES- 337.2	
113		374.82	ES- 373.1 / 375.1	
114		388.85	ES- 387.2 / 389.2	
115		382.46	ES+ 383.2 ES- 381.2	

10

20

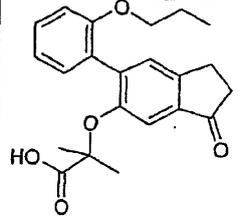
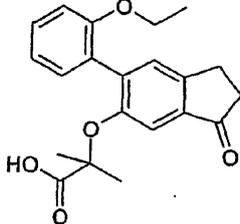
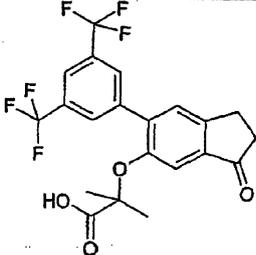
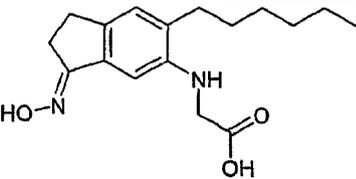
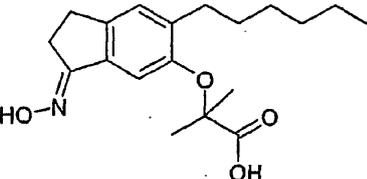
30

40

【 0 3 3 2 】

【表 2 8】

表 I - 10

116		368.43	ES+ 369.2 ES- 367.2	
117		354.40	ES+ 355.2 ES- 353.2	
118		446.34	ES- 445.2	
119		304.39	ES+ 305.3 ES- 303.3	
120		333.43	ES+ 334.3 ES- 332.3	

10

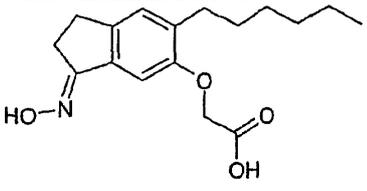
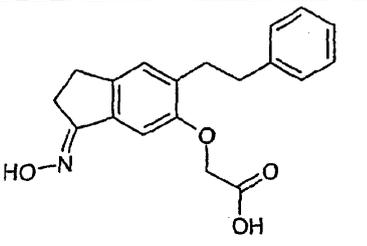
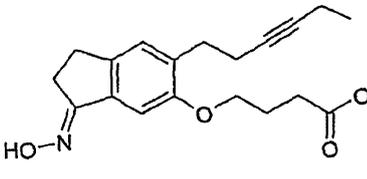
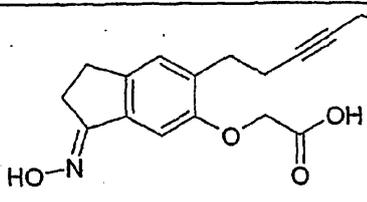
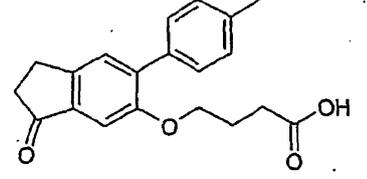
20

30

【 0 3 3 3 】

【表 29】

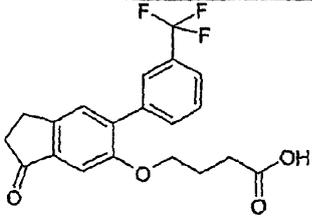
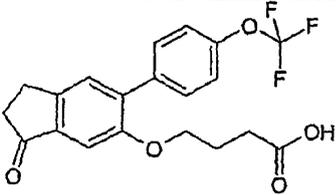
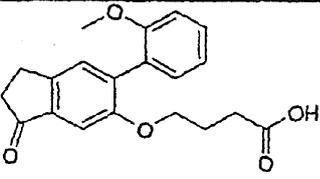
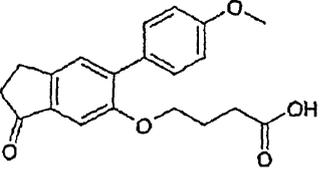
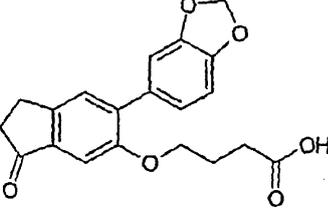
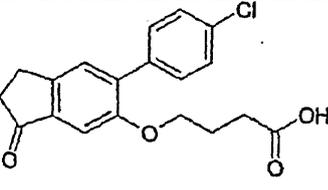
表 I-11

121		305.37		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) □ ppm: 0.9 (t, J=6.6 Hz, 3 H), 1.3 (m, 6 H), 1.6 (m, 2 H), 2.7 (m, 2 H), 3.0 (m, 4 H), 4.8 (s, 2 H), 7.0 (s, 1 H), 7.1 (s, 1 H), 7.3 (s, 1 H)	10
122		325.36		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) □ ppm: 2.9 (m, 8 H), 4.8 (s, 2 H), 7.0 (s, 1 H), 7.3 (m, 7 H), 10.8 (s, 1 H)	20
123		329.40		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) □ ppm: 1.0 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 2.0 (m, 4 H), 2.4 (m, 4 H), 2.8 (m, 6 H), 4.0 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 7.0 (s, 1 H), 7.1 (s, 1 H), 10.7 (s, 2 H)	30
124		301.34	ES+ 302.3 ES- 300.3		
125		324.38	ES+ 325.2 ES- 323.2		40

【 0 3 3 4 】

【表 30】

表 I - 12

126		378.35	ES+ 379.3 ES- 377.3	
127		394.34	ES+ 395.3	
128		340.37	ES+ 341.3 ES- 339.3	
129		340.37	ES+ 341.3	
130		354.36	ES+ 355.3	
131		344.79	ES- 343.3 / 345.3	

10

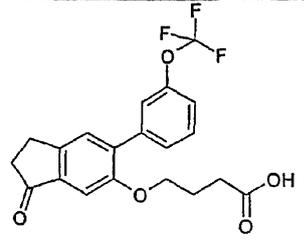
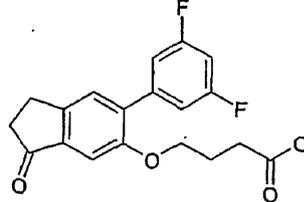
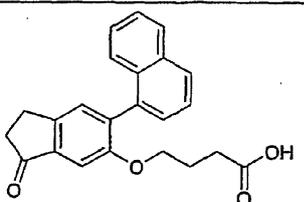
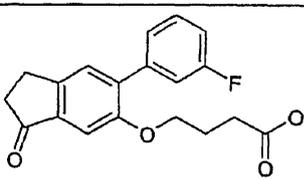
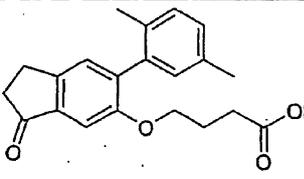
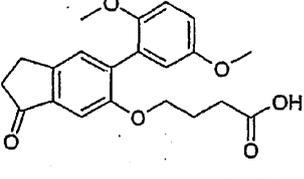
20

30

【 0 3 3 5 】

【表 3 1】

表 I - 13

132		394.34	ES+ 395.2 ES- 393.2	
133		346.33	ES- 345.2	
134		360.41	ES- 359.2	
135		328.34	ES- 327.2	
136		338.40	ES+ 339.2 ES- 337.2	
137		370.40	ES+ 371.2 ES- 369.2	

10

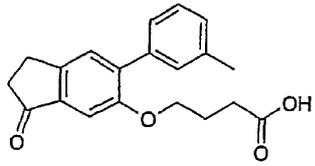
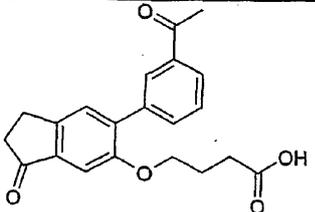
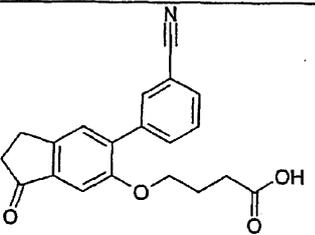
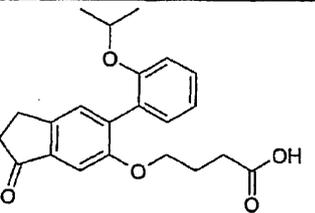
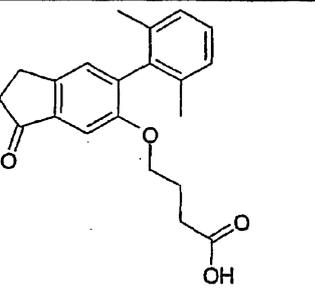
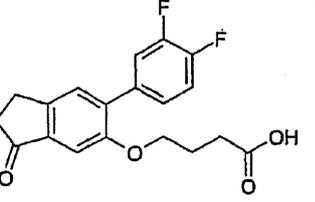
20

30

【 0 3 3 6 】

【表 3 2】

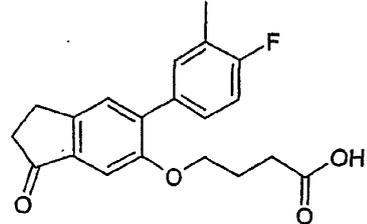
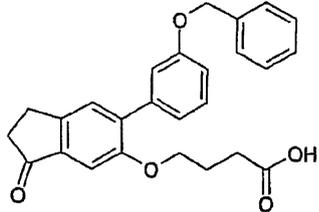
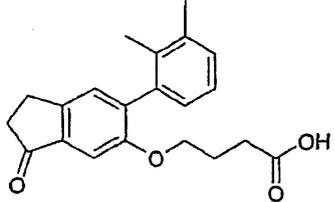
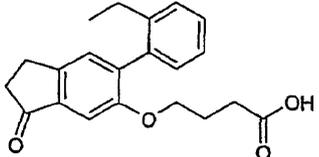
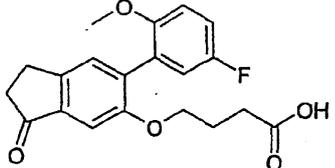
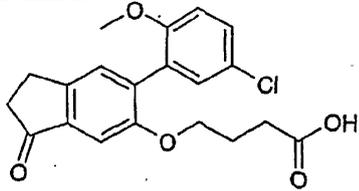
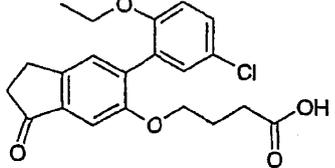
表 I - 14

138		324.38	ES+ 325.2 ES- 323.2	
139		352.39	ES- 351.2	10
140		335.36	ES+ 336.2 ES- 334.2	20
141		368.43	ES+ 369.2 ES- 367.2	
142		338.40	ES+ 339.2	30
143		346.33	ES- 345.2	40

【 0 3 3 7 】

【表 3 3】

表 I - 15

144		342.37	ES+ 343.2 ES- 341.2	
145		416.47	ES- 415.2	
146		338.40	ES+ 339.2 ES- 337.2	
147		338.40	ES+ 339.2 ES- 337.2	
148		358.36	ES+ 359.2 ES- 357.2	
149		374.82	ES- 373.1 / 375.1	
150		388.85	ES- 387.2 / 389.2	

10

20

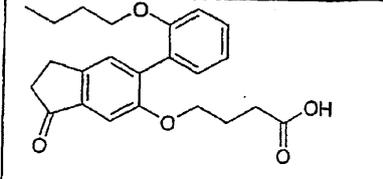
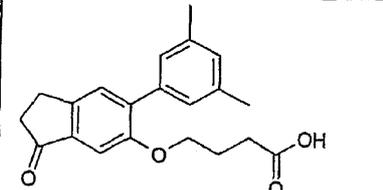
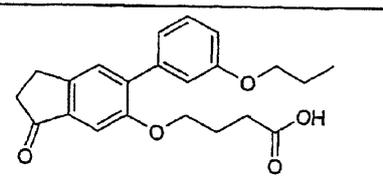
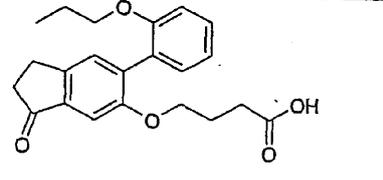
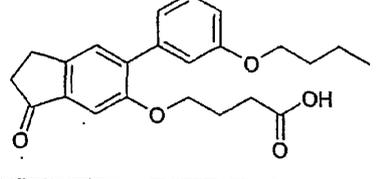
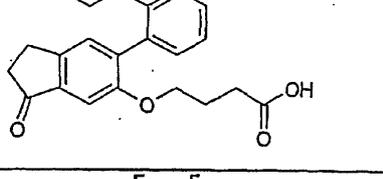
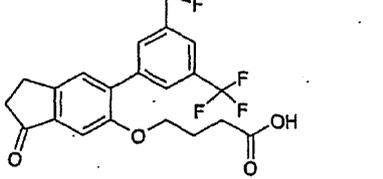
30

40

【 0 3 3 8】

【表 3 4】

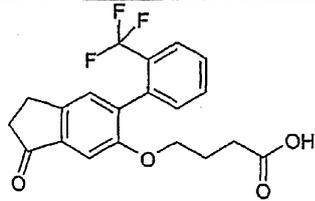
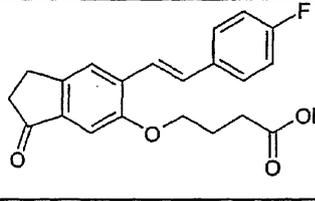
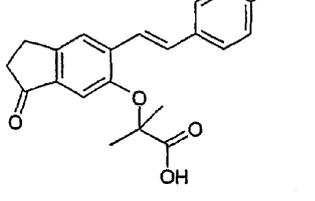
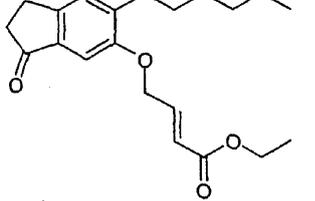
表 I - 16

151		382.46	ES+ 383.2 ES- 381.2	
152		338.40	ES+ 339.2 ES- 337.2	10
153		368.43	ES- 367.2	
154		368.43	ES+ 369.2 ES- 367.2	20
155		382.46	ES- 381.2	
156		354.40	ES+ 355.2 ES- 353.2	30
157		446.34	ES- 445.2	40

【 0 3 3 9 】

【表 3 5】

表 I - 17

158		378.35	ES+ 379.2 ES- 377.2	
159		354.38	ES- 353.2	
160		354.38	ES- 353.2	
161		344.45		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) □ ppm: 0.9 (m, 3 H), 1.3 (m, 7 H), 1.6 (m, 2 H), 2.7 (m, 4 H), 3.0 (m, 2 H), 4.2 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.7 (m, 2 H), 6.2 (d, J=15.8 Hz, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.1 (m, 2 H), 7.2 (s, 1 H)

10

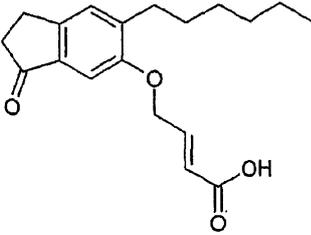
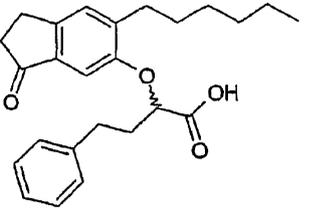
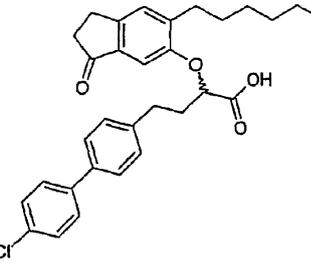
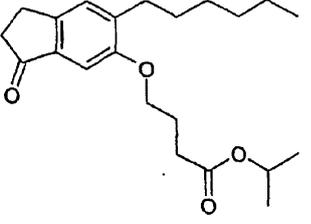
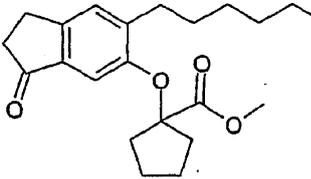
20

30

【 0 3 4 0 】

【表 3 6】

表 I - 18

162		316.40		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) □ ppm: 0.9 (m, 3 H), 1.5 (m, 9 H), 2.7 (m, 4 H), 3.0 (m, 2 H), 4.8 (m, 2 H), 6.2 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 7.2 (m, 3 H)
163		394.51	ES+ 395.3 ES- 393.3	
164		505.05	ES- 503.2 / 505.2	
165		360.49	ES+ 361.3	
166		358.48	ES+ 359.3	

10

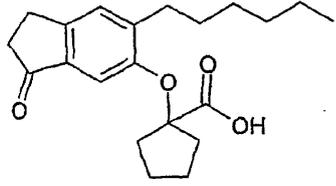
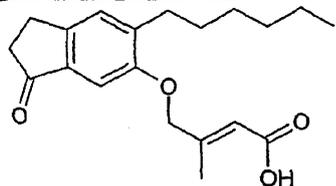
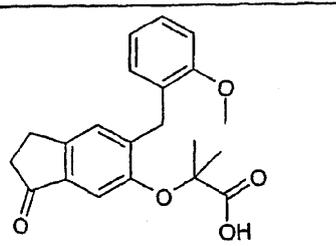
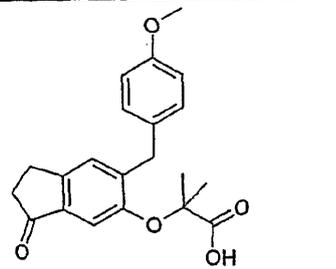
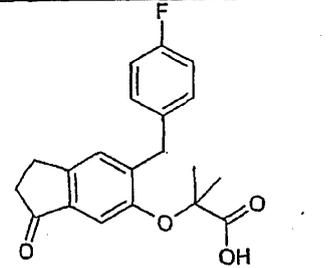
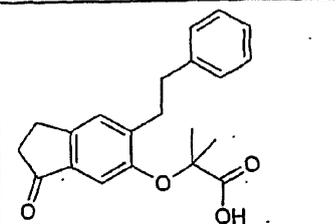
20

30

【 0 3 4 1 】

【表 3 7】

表 I - 19

167		344.45	ES+ 345.2	
168		330.42	ES+ 331.2	10
169		354.40	ES+ 355.2 ES- 353.2	20
170		354.40	ES- 353.2	
171		343.37	ES+ 343.2 ES- 341.2	30
172		338.40	ES+ 339.2 ES- 337.2	40

【 0 3 4 2 】

【表 3 8】

表 I - 20

173		338.40	ES+ 339.2 ES- 337.2	
174		332.44	ES+ 333.3 ES- 331.3	
175		356.39	ES+ 357.3 ES- 355.2	
176		344.45	ES+ 345.3 ES- 343.3	

10

20

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/235	(2006.01)	A 6 1 K 31/235
A 6 1 K 31/277	(2006.01)	A 6 1 K 31/277
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
C 0 7 C 65/40	(2006.01)	C 0 7 C 65/40
C 0 7 C 229/42	(2006.01)	C 0 7 C 229/42
C 0 7 C 251/44	(2006.01)	C 0 7 C 251/44
C 0 7 C 323/62	(2006.01)	C 0 7 C 323/62

- (74)代理人 100106138  
弁理士 石橋 政幸
- (74)代理人 100120628  
弁理士 岩田 慎一
- (74)代理人 100127454  
弁理士 緒方 雅昭
- (72)発明者 アドシュ、 ナタリー  
フランス国 エフ - 6 9 7 4 0 ジェナ アレ デ アネモヌ 1 7
- (72)発明者 ブリュネ、 ミシェル  
フランス国 エフ - 6 9 7 8 0 ツシュー アレ デ ブリュエ 1 7
- (72)発明者 ロシュ、 デイディエ  
フランス国 エフ - 6 9 0 0 8 リヨン ル アントワーヌ リュミエール 1 7
- (72)発明者 ゼイエ、 ジアン - ジャク  
フランス国 エフ - 6 9 0 0 8 リヨン ル ローラン カルル 2 5
- (72)発明者 イヴェン、 ステファヌ  
フランス国 エフ - 6 9 1 1 0 サンテ フォワ レ リヨン ル グレボン アヴェニュー ヴァ  
リュウ 4 7
- (72)発明者 ギュヤール - ダングレモン、 ヴァレリ  
フランス国 エフ - 0 1 8 0 0 サン モーリス ド グルダン ルート ド ラ シャリエール  
3
- (72)発明者 コンタール、 フランシス  
フランス国 エフ - 6 9 0 0 3 リヨン ル ロジェ プレシアン 2 9
- (72)発明者 ゲリエ、 ダニエル  
フランス国 エフ - 6 9 2 3 0 サン ジェニ ラヴァル ルート ド シャルリ 3 5 セ
- (72)発明者 フェルラン、 ジェラルド  
フランス国 エフ - 6 9 0 0 5 リヨン ル デ アクデュク 6 2
- (72)発明者 ボノム、 イヴ  
フランス国 エフ - 6 9 2 6 0 シャルボニエール レ ベン アヴェニュー ド ラ ペ 2 1  
ル ビュクレ

審査官 水島 英一郎

- (56)参考文献 米国特許第 0 5 7 8 0 4 6 5 ( U S , A )  
米国特許第 0 5 9 2 2 7 7 1 ( U S , A )  
米国特許第 0 5 1 2 8 3 6 2 ( U S , A )  
国際公開第 2 0 0 1 / 0 7 0 6 6 8 ( W O , A 1 )  
米国特許第 0 3 6 6 8 2 4 1 ( U S , A )

特開昭53 - 012421 (JP, A)

特表平08 - 504408 (JP, A)

Brown, Frederick J., Hydroxyacetophenone-derived antagonists of the peptidoleukotrienes, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1989年, 32(4), 807-826

Merchant, Jaysukhlal R.; Kamath, Meera S.; Dike, Suneel Y., Synthesis of some indan-1-ones, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999)*, 1977年, (19), 2089-2092

Johnson, Michael P.; Frescas, Stewart P.; Oberlender, Robert; Nichols, David E., Synthesis and pharmacological examination of 1-(3-methoxy-4-methylphenyl)-2-aminopropane and 5-methoxy-6-methyl-2-aminoindan: similarities to 3,4-(methylenedioxy)methamphetamine (MDMA), *Journal of Medicinal Chemistry*, 1991年, 34(5), 1662-1668

Litvinova, L. A., Synthesis and antiviral activity of 2,7-bis(alkoxycarbonylmethoxy)-9-fluorenes, *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*, 1989年, 23(6), 702-704

Hiroya, Kou; Hashimura, Kazuya; Ogasawara, Kunio, An alternative route to a benzofuran natural product dehydrotremetone, *Heterocycles*, 1994年, 38(11), 2463-2472

Adak, M.; Lahiri, S. C., Studies on hypocholesterolemic activity of some simple and substituted indan-1-acetic acids, *Indian Drugs*, 1995年, 32(11), 561-563

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)