

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4476624号  
(P4476624)

(45) 発行日 平成22年6月9日 (2010.6.9)

(24) 登録日 平成22年3月19日 (2010.3.19)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 307/80 (2006.01)

C O 7 D 307/80

A 6 1 K 31/343 (2006.01)

A 6 1 K 31/343

A 6 1 K 31/41 (2006.01)

A 6 1 K 31/41

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/02

請求項の数 49 (全 65 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-507076 (P2003-507076)  
 (86) (22) 出願日 平成14年6月18日 (2002.6.18)  
 (65) 公表番号 特表2004-534824 (P2004-534824A)  
 (43) 公表日 平成16年11月18日 (2004.11.18)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/019231  
 (87) 国際公開番号 W02003/000671  
 (87) 国際公開日 平成15年1月3日 (2003.1.3)  
 審査請求日 平成17年5月16日 (2005.5.16)  
 (31) 優先権主張番号 60/299,702  
 (32) 優先日 平成13年6月20日 (2001.6.20)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591011502  
 ワイス エルエルシー  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 マ  
 ジソン, ファイブ ジラルダ ファームズ  
 (番地なし)  
 (74) 代理人 100081422  
 弁理士 田中 光雄  
 (74) 代理人 100106518  
 弁理士 松谷 道子  
 (74) 代理人 100116311  
 弁理士 元山 忠行  
 (74) 代理人 100122301  
 弁理士 富田 憲史

最終頁に続く

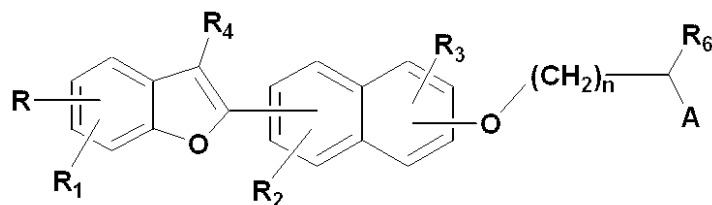
(54) 【発明の名称】 プラスミノゲンアクチベーターインヒビター1 (P A 1-1) のインヒビターとしてのナフチル  
 ベンゾフラン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式1:

【化1】



1

(式中、

R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>は独立に、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ハロ、アリール、置換アリールまたは1-6個の炭素原子のペルフルオロアルキルから選択される；

R<sub>4</sub>は、水素、1-6個の炭素原子のアルキル、1-6個の炭素原子の分枝アルキル、アリール、置換アリール、-CH<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、-CH(OH)R<sub>5</sub>または-C(OR<sub>5</sub>)；

R<sub>5</sub>は、水素、1-8個の炭素原子のアルキル、1-8個の炭素原子の分枝アルキル、ペルフルオロアルキル、アリール、置換アリール、アルケニル、アラルキル、アルケニル

- アリール、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または  $-(CH_2)_m - C_3 - C_6$ シクロアルキル ( $m$ は0～6の整数である)；

$R_6$  は、水素または アルキルアリールから選択される；

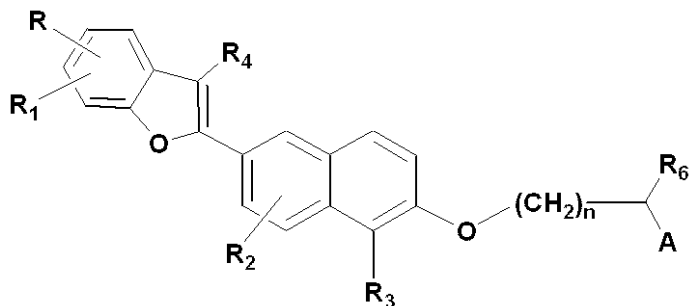
$n$  は0である；

Aは、 $COOH$ 、またはテトラゾールである)の化合物またはその医薬上許容される塩またはメチルエステルもしくはエチルエステル。

【請求項2】

式2：

【化2】



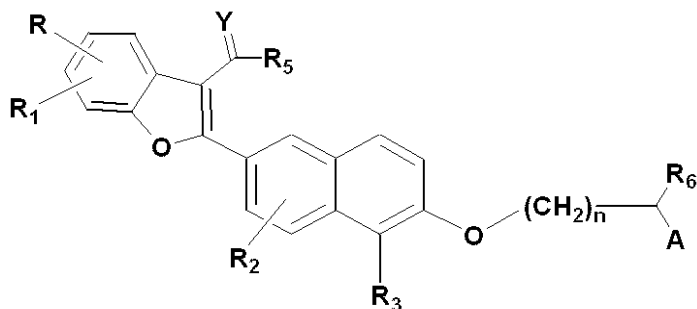
2

(式中、 $R$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、A、および  $n$  は請求項1に定義するものである)の請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩またはメチルエステルもしくはエチルエステル。

【請求項3】

式3：

【化3】



3

(式中、

$R$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、および  $R_3$  は請求項1に定義したごとくである、

$n = 0$ ；

Aは、 $COOH$ またはテトラゾール基；

$R_6$  は、水素、またはハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ペルフルオロアルキル、 $-O - C_1 - C_3$ ペルフルオロアルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ から独立に選択される1～3個の基で置換されてよいベンジル；

Yは、2つの単結合H原子；1つのHおよび1つのOH；または二重結合した酸素原子；および、

$R_5$  は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $-CH_2 - C_3 - C_6$ シクロアルキル、またはベンジルから選択され、シクロアルキルおよびベンジル基の環は、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ペルフルオロアルキル、 $-O - C_1 - C_3$ ペルフルオロアルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ から独立

10

20

30

40

50

に選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてよい)

の請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩またはメチルエステルもしくはエチルエステル。

【請求項 4】

R が水素またはハロゲンである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】

R が水素である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

R<sub>1</sub> が水素である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

R<sub>2</sub> が水素である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 8】

R<sub>3</sub> が水素、ハロゲン、フェニル、メチル、または 4 - (トリフルオロメチル) フェニルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

R<sub>4</sub> が -CH<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、CH(OH)R<sub>5</sub>、または -(CO)R<sub>5</sub> である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 10】

R<sub>5</sub> が、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、-CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> シクロアルキル、またはベンジルから選択され、シクロアルキルおよびベンジル基の環は、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ペルフルオロアルキル、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルコキシ、-OH、-NH<sub>2</sub>、または -NO<sub>2</sub> から独立に選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてよい、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 11】

R<sub>5</sub> が n - ブチル、ネオペンチル、sec - ブチル、フェニル、または -(CH<sub>2</sub>) - シクロペンチルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 12】

1 - { 2 - [ 5 - ブロモ - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ - アゾール - 5 - イルメトキシ ) - 2 - ナフチル ] - 1 - ベンゾフラン - 3 - イル } - 1 - ペンタノンである請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 13】

2 - { [ 6 - ( 3 - ペンタノイル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル ) - 2 - ナフチル ] オキシ } 酢酸である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩またはメチルエステルもしくはエチルエステル。

【請求項 14】

1 - { 2 - [ 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラアゾール - 5 - イルメトキシ ) - 2 - ナフチル ] - 1 - ベンゾフラン - 3 - イル } - 1 - ペンタノンである請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 15】

2 - { [ 6 - ( 3 - ペンタノイル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル ) - 2 - ナフチル ] オキシ } - 3 - フェニルプロパン酸である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩またはメチルエステルもしくはエチルエステル。

【請求項 16】

2 - { [ 1 - ブロモ - 6 - ( 3 - ペンタノイル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル ) - 2 - ナフチル ] オキシ } 酢酸である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩またはメチルエステルもしくはエチルエステル。

【請求項 17】

2 - ( { 6 - [ 3 - ( 3 , 3 - ジメチルブタノイル ) - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル ] - 2 - ナフチル } オキシ ) 酢酸である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される

10

20

30

40

50

塩またはメチルエステルもしくはエチルエステル。

【請求項 18】

2 - ( { 4 - ブロモ - 6 - [ 3 - ( 3 - メチルブタノイル ) - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル ] - 2 - ナフチル } オキシ ) 酢酸である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩またはメチルエステルもしくはエチルエステル。

【請求項 19】

2 - ( { 1 - ブロモ - 6 - [ 3 - ( 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル ) - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル ] - 2 - ナフチル } オキシ ) 酢酸である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩またはメチルエステルもしくはエチルエステル。

【請求項 20】

1 - { 2 - [ 5 - ブロモ - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラアゾール - 5 - イルメトキシ ) - 2 - ナフチル ] - 1 - ベンゾフラン - 3 - イル } - 3 - メチル - 1 - ブタノンである請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 21】

2 - ( { 6 - [ 3 - ( 2 - シクロペンチルアセチル ) - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル ] - 2 - ナフチル } オキシ ) 酢酸である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩またはメチルエステルもしくはエチルエステル。

【請求項 22】

2 - ( { 1 - ブロモ - 6 - [ 3 - ( 2 - シクロペンチル - エチル ) - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル ] - 2 - ナフチル } オキシ ) 酢酸である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩またはメチルエステルもしくはエチルエステル。

【請求項 23】

5 - [ ( { 1 - ブロモ - 6 - [ 3 - ( 2 - シクロペンチル - エチル ) - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル ] - 2 - ナフチル } オキシ ) メチル ] - 1 H - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラアゾールである請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 24】

1 - { 2 - [ 5 - ブロモ - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラアゾール - 5 - イルメトキシ ) - 2 - ナフチル ] - 1 - ベンゾフラン - 3 - イル } - 2 - シクロペンチル - 1 - エタノンである請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 25】

2 - { [ 6 - ( 3 - ペンタノイル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル ) - 1 - フェニル - 2 - ナフチル ] オキシ } 酢酸である請求項 1 記載の化合物、そのナトリウム塩、またはその医薬上許容される塩またはメチルエステルもしくはエチルエステル。

【請求項 26】

2 - ( { 6 - ( 3 - ペンタノイル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル ) - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 2 - ナフチル } オキシ ) 酢酸である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩またはメチルエステルもしくはエチルエステル。

【請求項 27】

1 - { 2 - [ 5 - フェニル - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ - アゾール - 5 - イルメトキシ ) - 2 - ナフチル ] - 1 - ベンゾフラン - 3 - イル } - 1 - ペンタノンである請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 28】

2 - ( { 1 - ブロモ - 6 - [ 3 - ( 2 - シクロペンチル - アセチル ) - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル ] - 2 - ナフチル } オキシ ) 酢酸である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩またはメチルエステルもしくはエチルエステル。

【請求項 29】

1 - ( 2 - { 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラアゾール - 5 - イルメトキシ ) - 5 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 2 - ナフチル } - 1 - ベンゾフラン - 3 - イル ) - 1 - ペンタノンである請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 30】

2 - { [ 1 - ブロモ - 6 - ( 3 - ペンタノイル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル ) - 2 - ナフチル ] オキシ } - 3 - フェニルプロパン酸である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩またはメチルエステルもしくはエチルエステル。

【請求項 3 1】

1 - { 2 - [ 5 - メチル - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ - アゾール - 5 - イルメトキシ ) - 2 - ナフチル ] - 1 - ベンゾフラン - 3 - イル } - 1 - ペンタノンである請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 3 2】

5 - ( { [ 1 - メチル - 6 - ( 3 - ペンチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル ) - 2 - ナフチル ] オキシ } メチル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラアゾールである請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

10

【請求項 3 3】

2 - { [ 1 - メチル - 6 - ( 3 - ペンタノイル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル ) - 2 - ナフチル ] オキシ } 酢酸である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩またはメチルエステルもしくはエチルエステル。

【請求項 3 4】

2 - { [ 1 - メチル - 6 - ( 3 - ペンタノイル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル ) - 2 - ナフチル ] オキシ } - 3 - フェニルプロパン酸である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩またはメチルエステルもしくはエチルエステル。

【請求項 3 5】

20

2 - { [ 1 - クロロ - 6 - ( 3 - ペンタノイル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル ) - 2 - ナフチル ] オキシ } 酢酸である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩またはメチルエステルもしくはエチルエステル。

【請求項 3 6】

1 - { 2 - [ 5 - クロロ - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ - アゾール - 5 - イルメトキシ ) - 2 - ナフチル ] - 1 - ベンゾフラン - 3 - イル } - 1 - ペンタノンである請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 3 7】

{ [ 6 - ( 3 - ベンゾイル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル ) - 2 - ナフチル ] オキシ } 酢酸である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩またはメチルエステルもしくはエチルエステル。

30

【請求項 3 8】

{ 2 - [ 5 - ブロモ - 6 - ( 1 H - テトラアゾール - 5 - イルメトキシ ) - 2 - ナフチル ] - 1 - ベンゾフラン - 3 - イル } ( フェニル ) メタノンである請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 3 9】

{ [ 1 - フェニル - 6 - ( 3 - フェニル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル ) - 2 - ナフチル ] オキシ } 酢酸である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩またはメチルエステルもしくはエチルエステル。

【請求項 4 0】

40

1 - { 2 - [ 5 - ブロモ - 6 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イルメトキシ ) - ナフタレン - 2 - イル ] - 5 - クロロ - ベンゾフラン - 3 - イル } - ペンタン - 1 - オンである請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 4 1】

[ 1 - ブロモ - 6 - ( 5 - クロロ - 3 - ペンタノイル - ベンゾフラン - 2 - イル ) - ナフタレン - 2 - イルオキシ ] 酢酸である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩またはメチルエステルもしくはエチルエステル。

【請求項 4 2】

1 - { 5 - クロロ - 2 - [ 6 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イルメトキシ ) - ナフタレン - 2 - イル ] - ベンゾフラン - 3 - イル } - ペンタン - 1 - オンである請求項 1 記載の

50

化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 4 3】

[ 6 - ( 5 - クロロ - 3 - ペンタノイル - ベンゾフラン - 2 - イル ) - ナフタレン - 2 - イルオキシ ] 酢酸である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩またはメチルエステルもしくはエチルエステル。

【請求項 4 4】

5 - [ 6 - ( 3 - ペンチル - ベンゾフラン - 2 - イル ) - ナフタレン - 2 - イルオキシメチル ] - 1 H - テトラゾールである請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 4 5】

[ 6 - ( 3 - ペンチル - ベンゾフラン - 2 - イル ) - ナフタレン - 2 - イルオキシ ] 酢酸である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩またはメチルエステルもしくはエチルエステル。

【請求項 4 6】

[ 1 - プロモ - 6 - ( 3 - ペンチル - ベンゾフラン - 2 - イル ) - ナフタレン - 2 - イルオキシ ] 酢酸である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩またはメチルエステルもしくはエチルエステル。

【請求項 4 7】

5 - [ 6 - ( 3 - ペンチル - ベンゾフラン - 2 - イル ) - ナフタレン - 2 - イルオキシメチル ] - 1 H - テトラゾールである請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 4 8】

請求項 1 2 ~ 4 7 記載の化合物またはその医薬上許容される塩またはメチルエステルもしくはエチルエステルの医薬上有効量、および医薬上許容される賦形剤またはキャリアを含む医薬組成物。

【請求項 4 9】

哺乳動物における血栓症またはフィブリン溶解性疾患の治療のための医薬の調製における請求項 1 2 ~ 4 7 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、プラスミノゲン アクチベーター インヒビター - 1 ( P A I - 1 ) のインヒビターとしての、および深部静脈血栓症および冠状静脈性心臓疾患、および肺繊維症などのフィブリン溶解性疾患から生じる症状を治療するための治療組成物としての、置換ナフチルベンゾフラン誘導体から成る組成物およびその有用性、およびそれらを調製するための方法に関する。

【0002】

発明の背景

プラスミノゲン アクチベーター インヒビター - 1 ( P A I - 1 ) は、プラスミノゲン - プラスミンシステムの主要な調節成分である。 P A I - 1 は、組織型プラスミノゲン アクチベーター ( t - P A ) およびウロキナーゼ型プラスミノゲン アクチベーター ( u - P A ) 両方の主要な生理学的インヒビターである。高まった P A I - 1 血漿レベルは、動物実験により示されているように ( Krishnamurti, 血液, 69, 798 (1987); Reilly, 動脈硬化症および血栓症, 11, 1276 (1991); Carmeliet, ジャーナル オブ クリニカル インベスティゲーション, 92, 2756 (1993) )、および臨床試験により示されているように ( Rocha, フィブリノリシス ( Fibrinolysis ), 8, 294, 1994; Aznar, ヘモスタシス 24, 243 (1994) )、血栓現象に関連している。 P A I - 1 活性の抗体中和により、内因性血栓症および再灌流が促進された ( Biemond, サーキュレーション, 91, 1175 (1995); Levi, サーキュレーション 85, 305, (1992) )。高まった P A I - 1 レベルはまた、多嚢胞性卵巣症候群 ( Nord t, ジャーナル オブ エンドクリノロジー アンド メタボリズム, 85, 4, 1563 (2000) )

10

20

30

40

50

およびエストロゲン欠損により誘導される骨喪失(Daci, Journal of Bone and Mineral Research, 15, 8, 1510 (2000))などの女性の疾患に関与している。従って、P A I - 1を阻害する試薬が、深部静脈血栓症、冠状静脈性心臓疾患、肺繊維症、多嚢胞性卵巣症候群などのフィブリン溶解性障害から生じる疾患を治療するのに有用である。

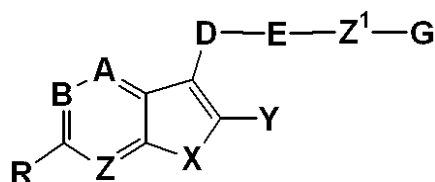
【 0 0 0 3 】

米国特許第6,110,963号は、高血糖症の治療に有用なベンゾフラン誘導体を権利主張する。

WO95/10513号(Pfizer Inc.)は、エストロゲンアゴニストとしての式 I :

【 0 0 0 4 】

【 化 1 】



(I)

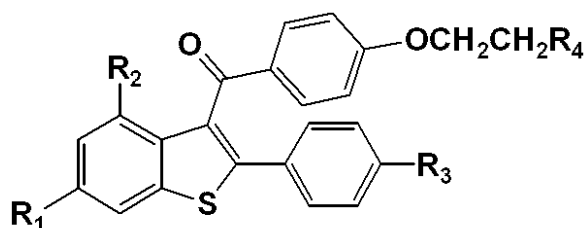
【 0 0 0 5 】

(式中、X = S、O など ; Y = アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニル、5 - または 6 - 員の複素環、またはフェニル環に縮合した 5 - または 6 - 員の複素環から成る二環系(これらは全て置換されていてよい)である)のベンゾチオフエンおよび関連化合物を開示する。

米国特許第5,948,795号および米国特許第5,962,698号(Eli Lillyおよびカンパニー)は、式 I :

【 0 0 0 6 】

【 化 2 】



(I)

【 0 0 0 7 】

(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>は、独立に、-OH、-OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O(CO)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-OCO-フェニル、-OCO-置換フェニル、またはO(CO)O-フェニル; およびR<sub>4</sub>はN-ピロリジニル、N-ピペリジニル、またはN-ヘキサメチレンイミノである)のベンゾチオフエン誘導体およびP A I - 1インヒビターとしてのその使用を開示する。

【 0 0 0 8 】

E P 0655439号(Eli Lillyおよびカンパニー)は、一般式 I :

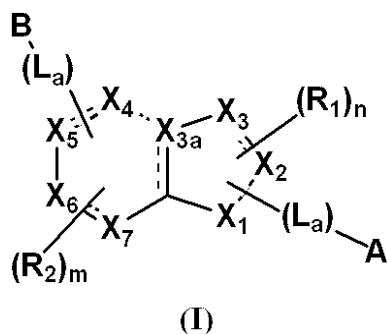
10

20

30

40

## 【化 3】



10

## 【 0 0 0 9 】

(式中、Aは結合基 $L_a$ により5員環に結合した酸性基であり、 $L_a$ は、結合または1 - 15個の炭素原子の二価の鎖のいずれかである；Bは結合基 $L_b$ により6員環に結合する塩基性基であり、 $L_b$ は結合または1 - 15個の炭素原子の二価の鎖のいずれかである)に対応するインドール、ベンゾフラン、およびベンゾチオフェンを含む、血小板凝集インヒビターとしての5, 6縮合環二環式化合物を教示する。

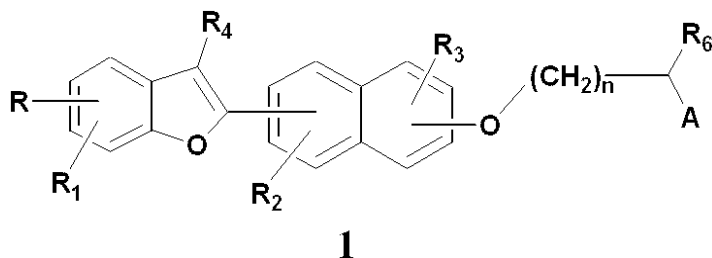
## 【 0 0 1 0 】

## 発明の記載

本発明は、式1：

## 【化 4】

20



(式中、R、 $R_1$ 、 $R_2$ 、および $R_3$ は独立に、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $-CH_2-$ ( $C_3 - C_6$ シクロアルキル)、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、ハロ、ヒドロキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、1 - 6個の炭素原子のペフルオロアルキル、1 - 6個の炭素原子のアルコキシ、アミノ、 $-NH$ (1 - 6個の炭素原子のアルキル)、 $-N$ (1 - 6個の炭素原子のアルキル) $_2$ 、または1 - 6個の炭素原子のペフルオロアルコキシから選択される；

30

## 【 0 0 1 1 】

$R_4$ は、水素、1 - 6個の炭素原子のアルキル、1 - 6個の炭素原子の分枝アルキル、ペフルオロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アルケニル、アルケニル-アリール、 $-CH_2R_5$ 、 $-CH(OH)R_5$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-CH(SH)R_5$ 、 $-C(S)R_5$ 、または $-(CH_2)_n - C_3 - C_6$ シクロアルキル( $n$ は0 ~ 6の整数である)；

$R_5$ は、水素、1 - 8個の炭素原子のアルキル、1 - 8個の炭素原子の分枝アルキル、ペフルオロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アルケニル、アルキル、アルケニル-アリール、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または $-(CH_2)_n - C_3 - C_6$ シクロアルキル( $n$ は0 ~ 6の整数である)；

40

## 【 0 0 1 2 】

$R_6$ は、水素、1 - 6個の炭素原子のアルキル、3 - 6個の炭素原子のシクロアルキル、3 - 6個の炭素原子の $-CH_2-$ シクロアルキル、アルキルアリール、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールから選択される；

$n$ は0 - 6の整数である；

Aは、 $COOH$ 、または酸ミミックである)

の化合物またはその医薬上許容される塩またはエステルを含む。

50

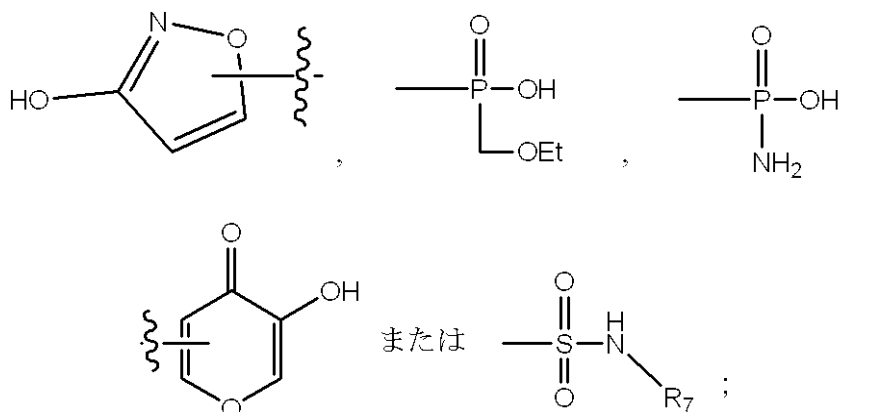


## 【 0 0 1 3 】

本発明の酸性基に含まれる酸ミミックまたはミメティクスは、Aの定義に記載したように、その内容を本明細書中に出典明示により組み込むR. Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press (1992)に記載されるもののような、当該分野で公知の医薬上有用なカルボン酸ミミックまたはミメティクスが特に含まれる。これらの酸ミミックの無制限の例には、テトラゾール、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{PO}_3\text{H}_2$ 、テトロン酸など、または、式：

## 【 0 0 1 4 】

## 【化5】



10

20

## 【 0 0 1 5 】

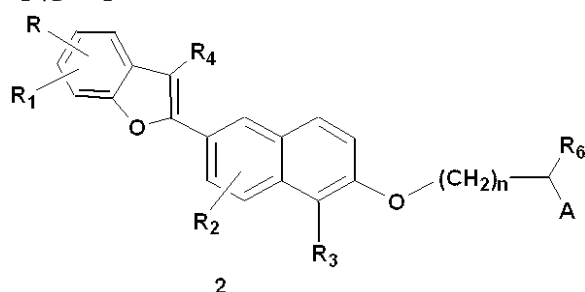
(式中、 $R_7$ は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $-\text{CH}_2 - (C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルケニル、 $-\text{CH}_2 - (C_3 - C_6 \text{シクロアルケニル})$ 、アリールおよびヘテロアリール基および本明細書に記載するその任意の置換基で置換されていてよいアリールまたはヘテロアリール基または置換されていてよい $-C_1 - C_6$ アルキル-アリールまたは $-C_1 - C_6$ アルキル-ヘテロアリールである)

を有する基などが含まれる。

## 【 0 0 1 6 】

本発明の化合物のサブセットは、式2：

## 【化6】



2

## 【 0 0 1 7 】

(式中、 $R$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $A$ および $n$ は、前記のようである)の化合物またはその医薬上許容される塩またはエステルである。

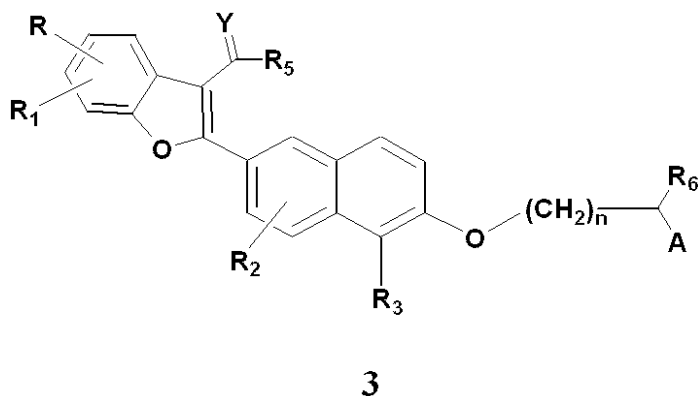
## 【 0 0 1 8 】

本発明の化合物のさらなるサブセットは、式3：

30

40

## 【化 7】



10

## 【 0 0 1 9 】

(式中、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>は前で定義したごとくである、

n = 0

A<sub>1</sub>は、カルボン酸またはテトラゾール基；

R<sub>6</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、またはアリールまたはヘテロアリール基に関して以下に記載する置換基のリストから独立に選択される1～3個の基で置換されていてよいベンジル基；

Yは、2つの単結合H原子；1つのHおよび1つのOH；または二重結合した酸素原子；および、

20

R<sub>5</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、好ましくは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、-CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、またはベンジルから選択され、シクロアルキルおよびベンジル基の環は、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>ペルフルオロアルキル、好ましくは、-CF<sub>3</sub>、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>ペルフルオロアルキル、好ましくは、-O-CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、-OH、-NH<sub>2</sub>、または-NO<sub>2</sub>から独立に選択される1～3個の基で置換されていてよい)を有する化合物または医薬上許容されるその塩またはエステル形態を含む。

## 【 0 0 2 0 】

好ましい具体例において、Rは、水素またはハロゲンである。より好ましくは、Rは水素である。

30

好ましい具体例において、R<sub>1</sub>またはR<sub>2</sub>または両方共が、水素である。

さらに好ましい具体例において、R<sub>3</sub>は、水素、クロロ、ブロモ、フェニル、メチル、または4-(トリフルオロメチル)フェニルである。

## 【 0 0 2 1 】

さらに好ましい具体例において、R<sub>4</sub>は-CH<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、-CH(OH)R<sub>5</sub>または-(CO)R<sub>5</sub>である。より好ましくは、R<sub>5</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、好ましくは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、-CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、またはベンジルから選択され、シクロアルキルおよびベンジル基の環は、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>ペルフルオロアルキル、好ましくは、-CF<sub>3</sub>、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>ペルフルオロアルキル、好ましくは、-O-CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、-OH、-NH<sub>2</sub>、または-NO<sub>2</sub>から独立に選択される1～3個の基で置換されていてよい。最も好ましくは、R<sub>5</sub>は、n-ブチル、sec-ブチル、ネオペンチル、フェニル、または-(CH<sub>2</sub>)シクロペンチルである。

40

## 【 0 0 2 2 】

好ましくは、nは0である。

好ましくは、AはCO<sub>2</sub>Hまたはテトラゾールである。

ペルフルオロアルキルはCF<sub>3</sub>であり、および-O-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>ペルフルオロアルキルは-O-CF<sub>3</sub>であることが好ましい。

## 【 0 0 2 3 】

本明細書中に用いられるアルキルは、脂肪族炭化水素鎖を意味し、例えば1～6個の炭素原子から成る直鎖および分枝鎖、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル

50

、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、およびイソヘキシルが含まれる。ハロゲン、ハロゲン化物、またはハロ-なる用語は、ヨウ素、臭素、塩素、およびフッ素を意味する。

【0024】

本明細書中に用いられるアルケニルは、1つの二重結合を有する脂肪族炭化水素を意味し、2～6個の炭素原子の直鎖および分枝鎖、例えば、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブト-1-エニル、ブト-2-エニル、ブト-3-エニル、2-メチル-プロペニルが含まれる。

【0025】

本明細書中に、基の部分として用いられるアシルは、 $-(CO)-(CH_2)_{0-5}H$ を意味する。

本明細書中に用いられる、「アリール」は、単環(例えば、フェニル)または多環縮合(融合)環(例えば、ナフチルまたはアンスリル)を有する6～14個の炭素原子の不飽和芳香族炭素環基を意味する。好ましいアリール基には、フェニル、ナフチルなどが含まれる。本明細書中に用いられるように、「ヘテロアリール」は、1～9個の炭素原子および少なくとも1つの(1以上の環がある場合)環内の酸素、窒素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子から成る単環または二環式芳香族基を意味する。そのようなヘテロアリール基は、単環、ピリジル、ピロリル、またはフリル基などを有し得、または多縮合環、インドリル、インドリジニル、ベンゾフラニル、またはベンゾチエニル基などを有する。好ましいヘテロアリールには、ピリジル、ピロリル、およびフリルが含まれる。アリールおよびヘテロアリールの定義は、本明細書中に記載するあらゆるアロイルまたはヘテロアロイル基のこれらの部分をも意味することが理解されよう。

【0026】

本明細書中のアリールまたはヘテロアリール基に関する定義により制限されない限り、このような基は、ヒドロキシ、アシルオキシ、アシル、1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、置換アルキル、置換アルコキシ、置換アルケニル、置換アルキニル、アミノ、1～6個の炭素原子の1個または2個のアルキル基で置換されたアミノ、アミノアシル、アシルアミノ、アジド、シアノ、ハロ、ニトロ、1～6個の炭素原子のチオアルコキシ、1～6個の炭素原子の置換チオアルコキシ、およびトリハロメチルから成る群から独立に選択される1～5個の置換基で任意に置換され得る。前記アルキル、アルケニル、アルキニル、チオアルコキシおよびアルコキシにおける置換基には、ハロゲン、CN、OH、およびアミノ基が含まれる。本明細書中のアリール基の好ましい置換基には、アルキル、アルコキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、トリハロメチル、およびチオアルコキシが含まれる。

【0027】

本発明の所定の化合物は、化合物のエナンチオマー形態を生じる1つの不斉炭素原子を含む。本発明は、ラセミ体混合物を含むそのエナンチオマーを包含することが理解できる。

請求項に係る化合物の互変体が存在してよいことがさらに理解される。標題化合物または中間体のいずれかに関する本出願の請求項は、互変体の両方ならびにその2つの混合物を含むものとする。

【0028】

本明細書中の化合物の好ましい塩形態には、制限されるものではないが、ナトリウム塩およびカリウム塩が含まれる。これらの化合物の他の有用な塩形態には、当該分野で公知の医薬上許容される無機および有機塩基と形成されたものが含まれる。無機塩基を用いて調製される塩形態には、治療上許容されるアルカリ金属またはアルカリ土類金属、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムなどの水酸化物、炭酸塩、または重炭酸塩が含まれる。許容される有機塩基には、ベンジルアミン、モノ-、ジ-、およびトリアルキルアミンなどのアミン、好ましくは1～6個の炭素原子、より好ましくは1～3個の炭素原子のアルキル基を有するもの、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチ

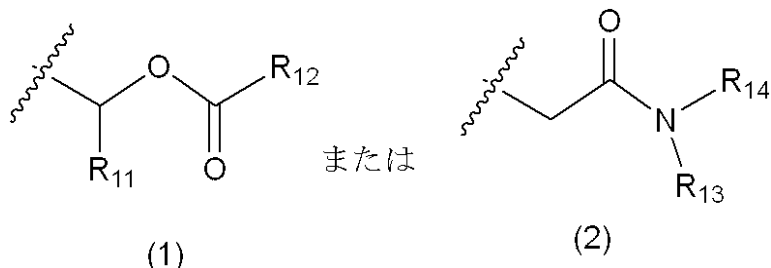
ルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、モノ-、ジ-、およびトリエタノールアミンなどが含まれる。ヘキサメチレンジアミンなどの6個までの炭素原子を含んでいるアルキレンジアミン；ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、およびそのN-アルキルおよびN-ヒドロキシアルキル誘導体、N-メチル-モルホリンおよびN-(2-ヒドロキシエチル)-ピペリジン、またはピリジンなどを含む6個までの炭素原子を含む環状飽和または不飽和塩基も有用である。テトラメチル形態などのテトラアルキル形態、メチル-トリエタノールまたはトリメチル-モノエタノール形態などのアルキル-アルカノール形態、およびN-メチルピリジニウム、N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリニウム、N,N-ジ-メチルモルホリニウム、N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリニウム、またはN,N-ジメチルピペリジニウム塩形態などの環状アンモニウム塩形態の四級塩も形成されてよい。これらの塩形態は、式Iの酸性化合物および当該分野で公知の方法を用いて調製されてよい。

【 0 0 2 9 】

本発明の化合物のエステル形態には、メチル、エチル、プロピル、ブチル、2-メチルプロピル、および1, 1-ジメチルエチルエステルを含む、1~6個の炭素原子を有するまたは3~6個の炭素原子を含む分枝鎖アルキル基を有する直鎖アルキルエステルが含まれる。本発明に関して有用な他のエステルには、式-COOR<sub>5</sub> [式中、R<sub>5</sub>は、式：

【 0 0 3 0 】

【化 8】



【 0 0 3 1 】

(式中、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ は、水素、1～10個の炭素原子のアルキル、6～12個の炭素原子のアリール、6～12個の炭素原子のアリールアルキル；ヘテロアリール、または1～6個の炭素原子のアルキル鎖がヘテロアリール環に結合したアルキルヘテロアリールから独立に選択される]のエステルが含まれる。

【 0 0 3 2 】

本明細書中の化合物の好ましいエステル形態には、制限されるものではないが、 $C_1 - C_6$  アルキルエステル、 $C_3 - C_6$  分枝アルキルエステル、ベンジルエステルなどが含まれる。

本発明の化合物は、セリンプロテアーゼインヒビター P A I - 1 のインヒビターであり、好ましくは、哺乳動物、好ましくはヒトにおける、P A I - 1 の産生および／または活性が関与するプロセスの治療、阻害、予防、または防御に有用である。つまり、本発明の化合物は、そのような疾患により引き起こされる非インシュリン依存性真性糖尿病および心血管疾患の治療または予防、および冠動脈および脳血管疾患に伴う血栓症現象の予防に有用である。これらの化合物は、制限されるものではないが、アテローム性動脈硬化プラークの形成、静脈および動脈の血栓、心筋虚血、心房繊維症、深部静脈血栓症、凝固症候群、肺繊維症、脳血栓症、手術（間接の置換など）の血栓塞栓合併症、および末梢動脈閉塞を含む血栓およびプロトロンビン状態を含む疾患プロセスを阻害するのにも有用である。これらの化合物は、心房繊維症に伴うまたはそれから生じる卒中を治療するのにも有用である。

【 0 0 3 3 】

本発明の化合物は、制限されるものではなく腎臓繊維症、慢性閉塞性肺疾患、多嚢胞卵巣症候群、再狭窄、腎血管疾患および器官移植拒絶を含む細胞外マトリックスの蓄積に伴う疾患の治療にも用いてよい。

本発明の化合物は、悪性腫瘍、および新血管形成に伴う疾患（糖尿病性網膜症など）の治療にも用いてよい。

【0034】

本発明の化合物は、血管手術、血管移植およびステントパテンシー、器官、組織、および細胞の埋め込みおよび移植を含む血管のパテンシーを維持することを含む以下の工程または方法と組み合わせて用いてもよい。本発明の化合物は、炎症性疾患、敗血症ショック、および感染に伴う血管傷害の治療に用いてもよい。

【0035】

本発明の化合物は、透析、流動相にての血液の保存、特にエキソピボでの血小板凝集に用いられる血液および血液製剤に関する処置に有用である。本化合物は、そのフィブリン溶解能力を決定するための病院の現場における血液化学分析中のヒト血漿に添加してもよい。

10

本発明の化合物は、プロトロンビン溶解剤、フィブリン溶解剤、および抗凝集剤と組み合わせて用いてもよい。

【0036】

本発明の化合物は、制限するものではないが、乳癌および卵巣癌を含む癌を治療するのに、および転移癌の同定のための画像処理剤として用いてもよい。

本発明の化合物は、アルツハイマー疾患の治療に用いてもよい。この方法は、アルツハイマー疾患を経験している、またはそれに罹患した哺乳動物、特にヒトにおけるP A I - 1によるプラスミノゲンアクチベーターの阻害として特徴付けられ得る。この方法は、哺乳動物、特にアルツハイマー疾患を経験している、またはそれに罹患したヒトにおいてプラスミン濃度のレベルを増すまたは正常化させる方法として特徴づけられてもよい。

20

【0037】

本発明の化合物は、ストロマ細胞増殖および細胞外マトリックスタンパク質の増加を調節することによる、骨髄変質形成を有する骨髄繊維症の治療に用いてもよい。

本発明の化合物は、プロテアーゼインヒビターを含む高活性抗レトロウイルスセラピー(HAART)と組み合わせて、そのような治療を受けているH I V - 1感染患者のフィブリン溶解欠損および過剰な凝固能力から生じる疾患の治療に用いてもよい。

【0038】

本発明の化合物は、糖尿病性ネフロパシーの治療およびネフロパシーに伴う腎臓透析に用いてもよい。

30

【0039】

本発明の化合物は、癌、敗血症、肥満、インシュリン抵抗性、乾癬などの増殖疾患を治療するのに、凝固恒常性、脳血管疾患、微小血管疾患、高血圧、痴呆、骨粗鬆症、関節炎、喘息、心不全、不整脈、アンギナを改善するのに、およびホルモン充填剤としてアテローム性動脈硬化症、アルツハイマー病、骨粗鬆症、骨減少症の進行を治療、予防、または回復するのに、炎症マーカーを低下させるのに、C - 反応性蛋白質を低下させるのに、または低グレードの血管炎症、脳卒中、痴呆、冠状静脈心疾患を予防または治療するのに、心筋梗塞、安定および不安定アンギナの一次および二次予防に、冠状静脈現象の一次予防に、心血管現象、末梢血管疾患、末梢動脈疾患、急性血管症候群の二次予防に、心筋再血管形成術を経験するリスク、ネフロパシー、ニューロパシー、レチノパシー、およびネフローゼ症候群などの微小血管疾患、高血圧、タイプ1およびタイプ2糖尿病および関連疾患、高血糖症、高インシュリン血症、悪性外傷、前悪性外傷、胃腸悪性疾患、脂肪肉腫、および上皮腫瘍、乾癬などの増殖疾患を減じるのに、凝固恒常性を改善するのに、および/または内皮機能および脳血管疾患の全形態を改善するのに用いてよい。

40

【0040】

本発明の化合物は、瘢痕の予防のための創傷治療における局所適用に用いてもよい。

本発明は、本明細書中に記載する疾患または疾病のそれぞれの哺乳動物における治療、阻害、予防、または防御のための方法をさらに含む。各方法は、それを必要とする哺乳動物へ、本発明の化合物またはその医薬上許容される塩またはエステル形態の医薬上または

50

治療上有効量を投与することを含む。

【 0 0 4 1 】

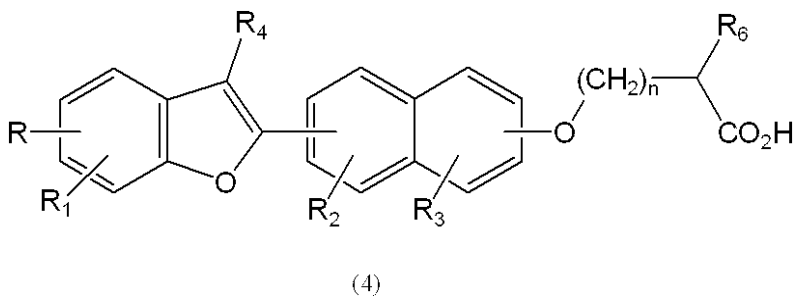
本発明により、単独、または1つまたはそれ以上の医薬上許容されるキャリアまたは賦形剤（即ち、薬理学的効果を持たない医薬上許容される物質）と組み合わせて、本発明の化合物、またはその医薬上許容される塩またはエステル形態の医薬または治療有効量を含む医薬組成物も提供される。本明細書中の化合物の医薬上または治療上有効な量は、それを必要とする哺乳動物において、問題の疾患において所望の改善が提供されるのに十分な程度までセリンプロテアーゼインヒビター P A I - 1 を十分に阻害し、または、問題の疾病または疾患の生理学的原因の発症を予防する、阻害する、または制限するのに十分な、セリンプロテアーゼインヒビター P A I - 1 の阻害を提供する、当該化合物の量を意味する。

10

【 0 0 4 2 】

他の態様において、本発明により、式：

【化 9】



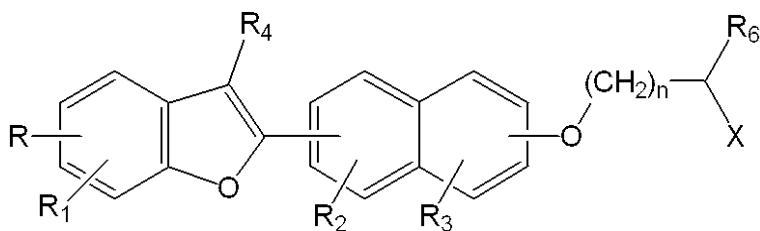
20

【 0 0 4 3 】

（式中、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、およびnは前記のものまたはその医薬上許容される塩またはエステルである）の化合物または医薬上許容されるその塩またはエステルを調製するための方法であって、式：

【 0 0 4 4 】

【化 10】



30

【 0 0 4 5 】

[式中、XはCN、COハロゲン、COOR<sub>12</sub>、CONR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>である

（式中、R<sub>12</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから独立に選択される1つまたはそれ以上の基で置換されていてよいベンジル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、およびトリフルオロメトキシから独立に選択される1つまたはそれ以上の基で置換されていてよいフェニル；

40

R<sub>13</sub>およびR<sub>14</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、水素、CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、およびトリフルオロメトキシから独立に選択される1つまたはそれ以上の基で置換されていてよいベンジル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、およびトリフルオロメトキシから独立に選択される1つまたはそれ以上の基で置換されていてよいフェニルである）]

の化合物を加水分解すること、または、

【 0 0 4 6 】

50

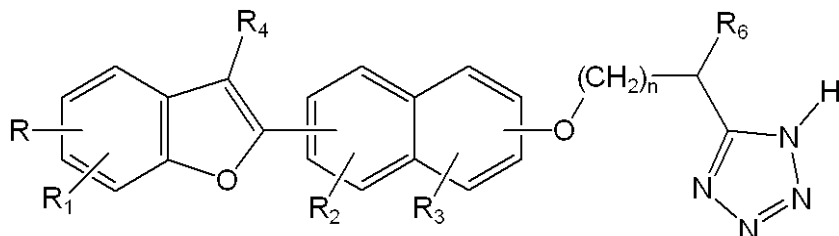
(b) 式(4)の化合物を、その医薬上許容されるエステルまたは塩基付加塩へと変換すること；または、

(c) 式(4)の化合物の異性体混合物を分割して、式(4)の化合物のエナンチオマーまたはその医薬上許容される塩またはエステルを単離することを含む方法が提供される。

【0047】

他の具体例では、本発明により、式：

【化11】



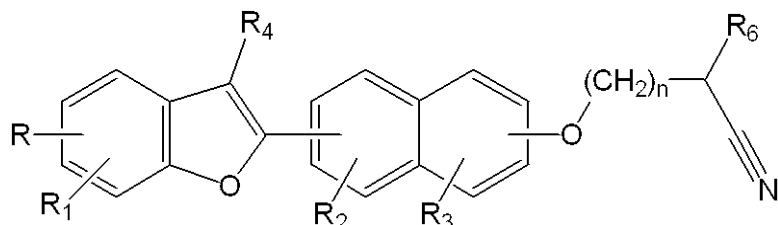
(5)

【0048】

(式中、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、およびnは前記のごとくである)の化合物または医薬上許容されるその塩の調製法であって、式：

【0049】

【化12】



の化合物をアジ化物と反応させること；または、

【0050】

(b) 式(5)の化合物を医薬上許容されるその塩基塩へと変換すること、または、  
(c) 式(5)の化合物の異性体混合物を分割して、式(5)の化合物のエナンチオマーまたは医薬上許容されるその塩を単離することを含む方法が提供される。

【0051】

#### 発明の方法

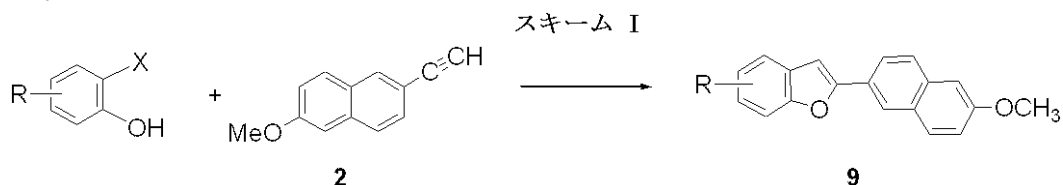
本発明の化合物は、以下の反応スキームまたはその変法に記載の方法に従い、容易に入手できる出発物質、試薬、および常套の合成法を用いて簡便に調製することができる。それ自体、公知であり、そして製薬会社の常套の技術範囲内に十分あるこれらの製造工程の変法の使用も可能である。

【0052】

適当なアルキン2およびo-ハロフェノールからの置換2-ナフチルベンゾフラン9の合成は、文献(Torii, Synlett 1992, (6), 515-516)スキームIに記載されている：

【0053】

【化13】



【0054】

10

20

30

40

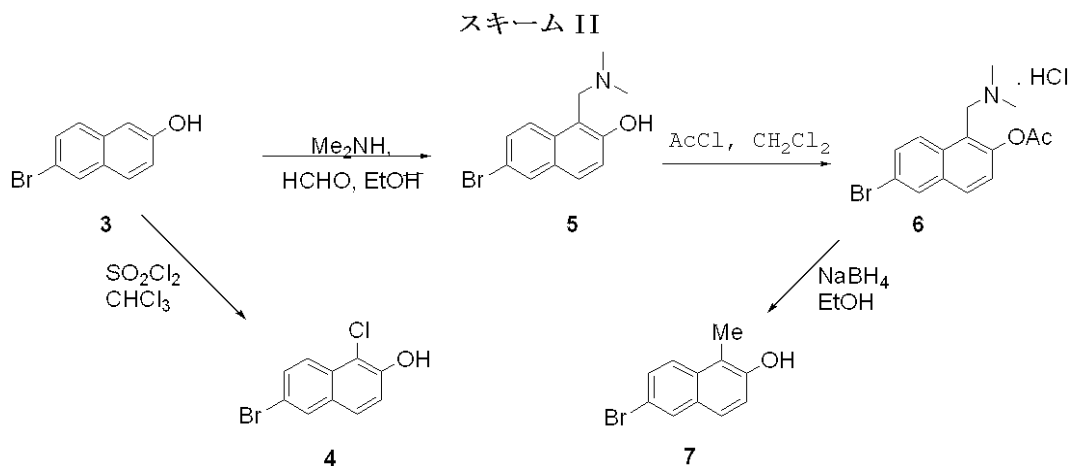
50

対応する 6 - ブロモ - 2 - ナフトール 3 からの 6 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ナフトール 4 の調製は、文献 (Buu-Hoi, JOC 1951, 16, 185)、スキーム I I に開示されている。6 - ブロモ - 1 - メチル - 2 - ナフトール 7 を、反応スキーム I I に示すように調製した。6 - ブロモ - 2 - ナフトール 3 の水性ジメチルアミンおよび水性ホルムアルデヒドのアルコール中での反応により、マンニッヒ生成物 5 を得た。5 の塩化アセチルとの塩化メチレンまたはクロロホルム中での反応により、アセテート 6 を得た。エタノール等の溶媒中での 6 の水素化還元の後、塩基性ワークアップにより、6 - ブロモ - 1 - メチル - 2 - ナフトール 7 を得た。

【 0 0 5 5 】

【 化 1 4 】

10



20

【 0 0 5 6 】

スキーム I I I において、置換された 2 - ナフチルベンゾフラン 9 を、置換されたプロモナフタレンの種々のベンゾフランボロン酸 8 との、標準的な白金触媒架橋結合法を塩基性条件下、ジオキサン、水、トルエン、アルコール、または T H F などの種々の溶媒または溶媒混合物中で用いる架橋結合により調製した。9 の酸クロライドまたは酸無水物とのルイス酸、塩化スズ ( I V ) などの存在下での反応を、塩化メチレンまたはクロロホルムなどの溶媒中で行って、3 - アシルベンゾフラン誘導体 1 0 を得る。1 0 のメトキシ基の対応するヒドロキシル基への変換を、1 0 をボロントリクロライドまたはボロントリプロマイドの塩化メチレン中での処理により行い、誘導体 1 1 を得る。次なる 1 1 のプロモ化を、酢酸中、酢酸ナトリウムの存在下に臭素を用いる処理により、プロモ誘導体 1 2 a を得る。1 2 a または 1 1 のプロモボロヒドライドのエタノールなどの溶媒中での還元により、アルコール 1 2 b または 1 2 c それぞれを得る。1 2 b または 1 2 c のトリエチルシランを塩化メチレンなどの溶媒中、酸性条件 (トリフルオロ酢酸) 下に用いるさらなる還元により、アルキル誘導体 1 2 d および 1 2 e それぞれを得る。

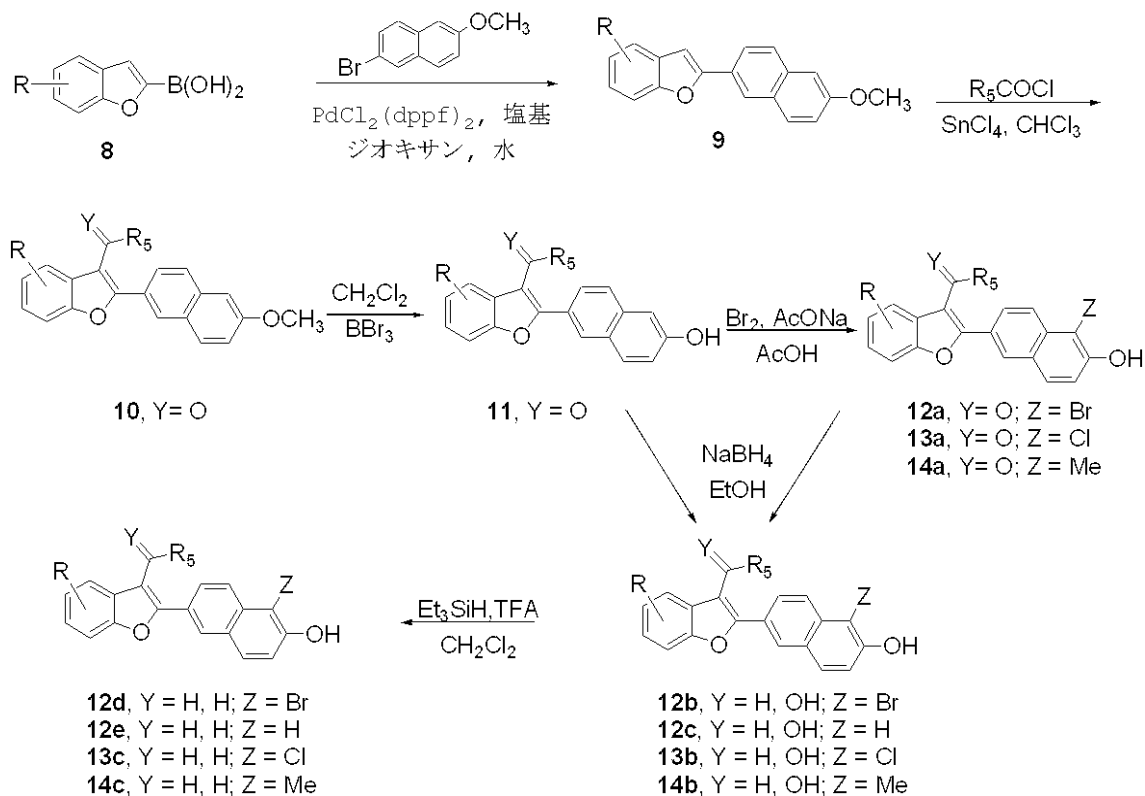
30

【 0 0 5 7 】



## 【化 15】

## スキーム III



10

20

## 【0058】

同じ方法にて、置換 2-ナフチルベンゾフラン誘導体 13a、13b、13c、14a、14b、および 14c の 6-プロモナフthalen-4 または 7 からの調製を、スキーム III に記載する一連の反応の変法に従って行った。

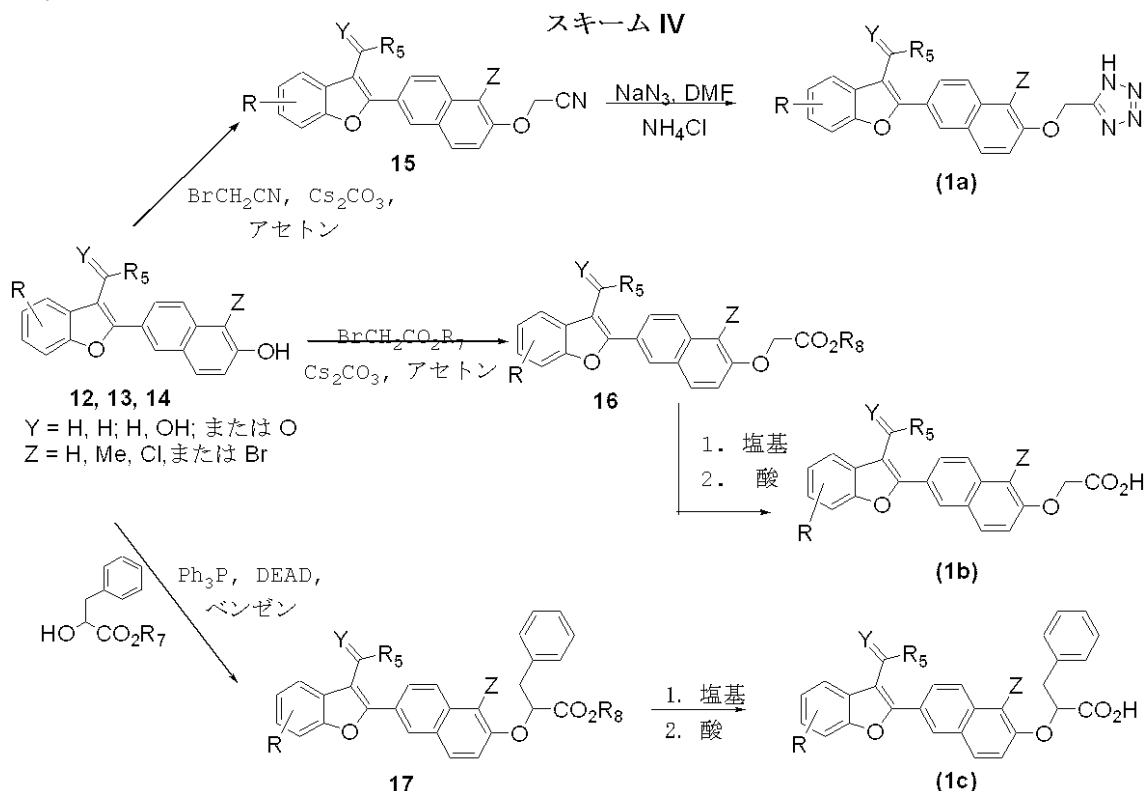
## 【0059】

スキーム IV において、化合物 12、13、または 14 は、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムなどの塩基をアセトンなどの溶媒中で用いてプロモアセトニトリルでアルキル化し、ニトリル 15 を得る。ニトリル 15 の対応するテトラゾール誘導体 1a への変換を、アジ化ナトリウムと塩化アンモニウムの存在下、DMF などの溶媒中で、80 - 100 の温度にて反応させることにより行った。同様に、12、13、または 14 のプロモ酢酸での、前記の塩基性条件下でのアルキル化により、アセテート誘導体 16 を得た。16 の鹼化により、対応する酢酸誘導体 1b を得た。別法として、化合物 12、13、または 14 のヒドロキシルエステル、例えばフェニル酢酸エステルなどでの標準的なミツノブ反応条件下でのカップリングにより、置換されたエステル 17 を得た。前記エステルの加水分解により、所望の酸 1c を得た。

30

## 【0060】

## 【化 16】



10

20

## 【0061】

本発明により、置換ナフチルベンゾフラン誘導体 (I)、単独または賦形剤 (即ち、薬理学的効果を持たない医薬上許容される物質) との組み合わせから成る医薬組成物がさらに提供される。そのような組成物は、深部静脈血栓症および冠動脈心臓疾患、肺繊維症などのフィブリン溶解性疾患から生じる疾患を治療するためのものである。

## 【0062】

用いられる正確な投与は、獣医薬またはヒト医薬のいずれにおいても宿主、治療される疾患の性質および重篤度、用いられる投与様式ならびに特定の活性物質を含むいくつかの要因に依存する。化合物は、いずれかの常套の経路により、特に腸内、好ましくは経口にて、錠剤またはカプセル形態にて投与されてよい。投与される化合物は、医薬としての使用のために、特にアテローム性動脈硬化症および後遺症 (狭心症、心筋梗塞、不整脈、心不全、腎不全、卒中、末梢動脈閉塞、および関連する疾患状態) の予防または治療処置における使用のために、遊離形態、または適当な医薬上許容される塩形態にあり得る。これらの手段は、疾患状態の進行速度を遅延させ、体が進行の向きを常態にて一変させるのを助ける。

30

## 【0063】

当該分野で公知のあらゆる適当なキャリアを用いて医薬組成物を調製することができる。そのような組成物において、キャリアは固体、液体または固体および液体の混合物であってよい。固体組成物には、粉末、錠剤、およびカプセルが含まれる。固体キャリアは、風味剤、潤滑剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、または錠剤崩壊剤として作用し得る 1 つまたはそれ以上の物質であり得る。粉末において、キャリアは、細分された活性成分と混合されている細分された固体である。錠剤において、活性成分は、適当な比率にて必要な結合特性を有するキャリアと混合し、所望の形およびサイズに圧縮する。適当な固体キャリアは、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シュガー、ラクトース、ペクチン、デキストリン、スターチ、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融解ワックス、ココアバターなどである。カプセル化物質を本発明の化合物と共に用いてよく、および「組成物」なる用語には、他のキャリアを必要に応じて含む製剤として、活性成分をカプセル化

40

50

物質と組み合わせて含むものとする。サシェは、本発明の抗 - アテローム性動脈硬化症の医薬の送達に用いてよい。

【 0 0 6 4 】

無菌の液体組成物には、溶液、懸濁液、エマルジョン、シロップ、およびエリキシルが含まれる。本発明の化合物は、医薬上許容されるキャリア、滅菌水、滅菌有機溶媒、またはその混合物などに溶解または懸濁してよい。好ましくは、液体キャリアは、非経口注入に適したものである。化合物が十分に溶解性である場合、それらは直接通常塩水に、適当な有機溶媒に、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどを必要に応じて用いて直接溶解することができる。所望により、細分された化合物のディスパーションを、デンプン水またはナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液中に、または適当なオイル、落花生油など中に作製することができる。滅菌溶液または懸濁液である液体医薬組成物を、筋肉内、腹腔内、または皮下注入により利用することができる。多くの場合において、液体組成物を、好ましい投与の固体経口法の代わりに用いてよい。

【 0 0 6 5 】

標準的な投与管理のための化合物の単位投与形態を調製することが好ましい。この方法において、組成物は主治医の指示にてより少ない投与へと容易に細分することができる。例えば、単位製剤は、小包中粉末、バイアル、またはアンプルにて作製されてよく、および好ましくは、カプセルまたは錠剤形態にて作製されてよい。組成物のこれらの単位投与形態に存在する活性化合物は、単一または複数毎日投与のために、患者の個々の必要に応じて、約 1 g から約 15 g またはそれ以上の量で存在してよい。活性化合物の毎日投与量は、投与の経路、患者のサイズ、年齢、および性、疾患状態の重篤度、および血液分析ならびに患者の回復の程度によりたどられるごとく、治療に対する反応により変化する。約 1 g の最少毎日投与で治療管理を開始することにより、P A I - 1 の血液レベルおよび患者の症状の緩和に関する分析を用いて、より多くの投与量の必要が示されるかどうかを決定してよい。以下に示すデータに基き、ヒトおよび獣医学的使用の両方に予定される毎日投与は、1 日当たり約 25 ~ 約 200 mg / kg、およびより通常は、1 日当たり約 50 ~ 約 100 mg / kg である。

本発明の化合物がプラスミノゲン アクチベーター インヒビター - 1 を阻害する能力を、以下の実験法により確認した。

【 0 0 6 6 】

P A I - 1 阻害のプライマリースクリーン

試験化合物を 10 mM の最終濃度にて D M S O に溶解し、ついでリン酸バッファーに 100 × 希釈する。阻害アッセイを、140 nM の組換えヒトプラスミノゲン アクチベーター インヒビター - 1 ( P A I - 1 ; Molecular Innovations, Royal Oak, MI ) を含む pH 6 . 6 バッファーに試験化合物の添加により開始する ( 1 - 100 μ M 最終濃度、0 . 2 % の最大 D M S O 濃度 ) 。室温にて 1 時間インキュベーション後、70 nM の組換えヒト組織プラスミノゲンアクチベーター ( t P A ) を添加し、次いで試験化合物 P A I - 1 および t P A の組み合わせをさらに 30 分間インキュベートする。第二のインキュベーション後、スペクトロザイム - t P A ( American Diagnostica, Greenwich, CT )、t P A に対する色素産生基質を添加し、405 nm にて 0 および 60 分にて吸収を記録する。相対 P A I - 1 阻害は、試験化合物および P A I - 1 の存在下における残余 t P A 活性に等しい。対照処置には、用いたモル比 ( 2 : 1 ) での P A I - 1 による t P A の完全な阻害および t P A 単独における試験化合物のあらゆる効果の不在が含まれる。

【 0 0 6 7 】

P A I - 1 の阻害の I C<sub>50</sub> を決定するためのアッセイ

このアッセイは、t P A と活性 P A I - 1 の間の non-SDS 分離可能相互作用に基く。アッセイプレートをまずヒト t P A ( 10 μ g / ml ) にてコートする。試験化合物を D M S O に 10 mM にて溶解し、次いで生理的バッファー ( pH 7 . 5 ) にて 1 - 50 μ M の最終濃度へと希釈する。試験化合物をヒト P A I - 1 ( 50 ng / ml ) とともに 15 分間室温にてインキュベートする。t P A - コートプレートを 0 . 05 % トウィーン 20 お

よび 0.1% BSA の溶液で洗浄し、プレートを 3% の BSA 溶液でブロックする。試験化合物 / PAI-1 溶液の部分を tPA-コートプレートに添加し、室温にて 1 時間インキュベートし、洗浄する。プレートに結合した活性 PAI-1 は、ヒト PAI-1 に対する 33B8 のモノクローナル抗体の 1:1000 希釈の部分に添加し、次いでプレートを室温にて 1 時間インキュベートすることによりアッセイする (Molecular Innovations, Royal Oak, MI)。プレートを次いで洗浄し、ヤギ抗-マウス IgG-アルカリホスファターゼコンジュゲートの溶液をヤギ血清に 1:50,000 希釈にて添加する。プレートを 30 分間室温にてインキュベートし、洗浄し、次いでアルカリホスファターゼの溶液を添加する。プレートを 45 分間室温にてインキュベートし、色の展開を OD<sub>405nm</sub> にて決定する。試験化合物の種々の濃度にて tPA に結合した活性 PAI-1 の結合の定量を用いて、IC<sub>50</sub> を決定する。結果を、対数最適等式を用いて分析する。アッセイの感度は、0 - 100 ng/ml からの範囲の標準曲線から決定されるように、5 ng/ml ヒト PAI-1 である。

10

**【0068】**

本発明の化合物は、表 1 に示すように、プラスミノゲン アクチベーター インヒビター-1 を阻害した。

**【0069】**

表 I

実施例	I C <sub>50</sub> (μ M)	%阻害 @ 25 μ M
1	7.7 <sup>b</sup>	
2	-----	43
3	12.7 <sup>b</sup>	
4	16.6 <sup>a</sup>	
5	-----	47
6	8.7 <sup>a</sup>	
7	14.7 <sup>b</sup>	
8	11.9 <sup>b</sup>	
9	18.7 <sup>a</sup>	
10	ND	
11	-----	24
12	ND	
13	10.1 <sup>a</sup>	
14	2.7 <sup>a</sup>	
15	8.2 <sup>a</sup>	
16	10.0 <sup>b</sup>	
17	2.7 <sup>a</sup>	
18	6.0 <sup>b</sup>	
19	6.2 <sup>b</sup>	
20	24.2 <sup>a</sup>	
21	-----	31
22	13.3 <sup>a</sup>	
23	12.4 <sup>a</sup>	
24	11.0 <sup>a</sup>	
25	14.0 <sup>a</sup>	
26	-----	49
27	-----	35
28	-----	56
29	3.85 <sup>a</sup>	
30		46
31	17.1 <sup>b</sup>	
32		39
33	10.4 <sup>b</sup>	
34	8.17 <sup>a</sup>	
35	4.39 <sup>b</sup>	
36	6.54 <sup>a</sup>	
37	4.59 <sup>b</sup>	

10

20

30

40

## 【 0 0 7 0 】

<sup>a</sup> I C<sub>50</sub> は、前記の抗体アッセイにより決定した。<sup>b</sup> I C<sub>50</sub> は、P A I - 1 阻害に関するプライマリースクリーンの変法により決定した。

。

## 【 0 0 7 1 】

## 実施例 1

1-{2-[5-プロモ-6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルメトキシ)-2-ナフチル]-1-ベンゾ

50

## フラン-3-イル}-1-ペンタノン

## 工程 1

## 2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン

6-メトキシ-2-プロモナフタレン(10.1 g, 42.6 mmol)、2-ベンゾフランボロン酸(8.2 g, 51.1 mmol)、炭酸カリウム(11.7 g, 84.8 mmol)、およびジクロロメタンとの[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)コンプレックス(1:1)(0.887g, 1.09 mmol)のジオキサン(420 mL)および水(42 mL)中の混合物を69-72℃へと2時間加熱した。室温へと冷却し、溶媒を蒸発させた。残存物をクロロホルム/2N塩酸中で加熱しながら(産物は非常に溶解性であるので)分けた。有機相を水および塩水で洗浄した。無水マグネシウムスルフェートで乾燥し、濾過および濃縮した。残存物を15-75% クロロホルム ヘキサン中および溶離剤としての100%クロロホルムを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。30分間60℃にて乾燥し、2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフランを明るい黄褐色固体(9.51 g, 81%)として得た。mp 194-195

【0072】

マスペクトル(+EI, M+), m/z 274. <sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.4 (s, 1H), 7.9-8.0 (m, 3H), 7.65-7.7 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, J=2.5 Hz), 7.2-7.35 (m, 3H), および 3.9 ppm (s, 3H)。

C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>に関する元素分析:

計測値: C, 83.19; H, 5.14; N, 0.00;

実測値: C, 82.96; H, 4.98; N, 0.01;

【0073】

## 工程 2

## 1-[2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-ペンタノン

氷浴中で冷却したクロロホルム中(70 mL)の2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン(4.02 g, 14.7 mmol)の攪拌混合物に、バレリル クロライド(2.6 mL, 22 mmol)を添加した。反応混合物を-20℃へと冷却し、および塩化スズ(IV)、(2.2 mL, 19 mmol)を滴下した。混合物を次いで室温にて1時間攪拌し、次いで3時間、20分間還流した。室温へと冷却し、氷上に注いだ。有機相を過剰の酢酸エチルで希釈し、水および塩水で洗浄した。有機相を無水マグネシウムスルフェートで乾燥し、濾過し、次いで溶媒を蒸発させた。残存物をヘキサン中2% 酢酸エチルおよびヘキサン中10-50% クロロホルムを用いるフラッシュクロマトグラフィー(Biotage装置)により2回精製し、1-[2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-ペンタノンを黄色ガム(3.17 g)として得た。

【0074】

マスペクトル(+EI, M+), m/z 358. <sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.35 (s, 1H), 8.0-8.05 (m, 3H), 7.8 (dd, 1H, J=8.5 Hz および 1.7 Hz), 7.7-7.75 (m, 1H), 7.4-7.45 (m, 3H), 7.25-7.3 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 2.7 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), および 0.7 ppm (t, 3H, J=7.4 Hz)。

【0075】

## 工程 3

## 1-[2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-ペンタノン

冷却した(-78℃)1-[2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-ペンタノン(4.2 g, 12 mmol)のメチレン クロライド溶液(45 mL)に、1N ボロン トリプロマイドのメチレン クロライド溶液(25 mL, 25 mmol)を滴下した。反応混合物を室温にて3時間、45分間攪拌した。混合物を-11℃へと冷却し次いでクエンチし、メタノール(25 mL)を滴下し、次いで過剰の水に注ぎ、メチレン クロライドを追加して希釈した。有機相を塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、および溶媒を蒸発させた。残存物を、5-20% 酢酸エチル ヘキサン溶液を溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィー(Biotage装置)により精製し、1-[2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-ペンタノンを黄色固体(3.09 g)、mp 148-149℃として得た。

【0076】

マスペクトル (+EI, M+), m/z 344;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.1 (d, 1H, J=4.0 Hz), 8.3 (d, 1H, J=1.1 Hz), 8.0-8.05 (m, 1H), 7.95 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.85 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.7-7.75 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 2H), 2.75 (t, 2H, J=7.4 Hz), 1.5-1.55 (m, 2H), 1.1-1.15 (m, 2H), および 0.7 ppm (t, 3H, J=7.4 Hz).

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_3$ に関する元素分析:

計測値: C, 80.21; H, 5.85; N, 0.00.

実測値: C, 79.92; H, 5.81; N, 0.12.

【0077】

工程 4

1-[2-(5-ブロモ-6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-ペンタノン

氷酢酸(50 mL)中1-[2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-ペンタノン (1.59 g, 4.62 mmol) の氷冷混合物に酢酸カリウム(4.54 g, 46.2 mmol) を添加した。混合物を室温にて15 分間攪拌し、次いで再び氷浴中で冷却した。酢酸(6 mL)中の臭素 (0.27 mL, 5.3 mmol) を滴下した。混合物を室温にて15分間攪拌した。過剰の水に注ぎ、次いで濾過した。沈殿を酢酸エチルに、すこし暖めながら溶解し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、次いで濾過した。濾過物を乾燥状態へと蒸発させ、1-[2-(5-ブロモ-6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-ペンタノンを黄色固体 (1.85 g)、mp 171-172 として得た。

【0078】

マスペクトル (+APCI, [M+H]<sup>+</sup>), m/z 423  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), : 10.95 (s, 1H), 8.4 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.15 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.05-8.1 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H, J=8.8 Hz および 2.0 Hz), 7.7-7.75 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 3H), 2.75 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), および 0.7 ppm (t, 3H, J=7.3 Hz).

$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{BrO}_3$ に関する元素分析 0.25  $\text{H}_2\text{O}$ :

計測値: C, 64.57; H, 4.59; N, 0.00.

実測値: C, 64.19; H, 4.26; N, 0.05.

【0079】

工程 5

2-([1-ブロモ-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ)アセトニトリル

方法 A:

1-[2-(5-ブロモ-6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-ペンタノン (1.2 g, 2.8 mmol) の乾燥 DMF (12 mL) 中の氷冷溶液に、水素化ナトリウム (0.315 g, 7.88 mmol の60% 鉱油中ディスパーション) を3回に分けて添加した。ブロモアセトニトリル (0.49 mL, 7.0 mmol) を添加し、混合物を室温にて1.5 時間攪拌し、次いで過剰の水に注ぎ、次いで2N 塩酸で酸性化した。混合物を酢酸エチルで抽出し、塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過および濃縮した。残存物をヘキサン中15% tert-ブチルメチル エーテルを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィー (Biotage 装置) により精製し、2-([1-ブロモ-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ)アセトニトリルを黄色固体 (0.776 g, 60%)、mp 98-100 として得た。

【0080】

方法 B:

1-[2-(5-ブロモ-6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-ペンタノン (1.46 g, 3.45 mmol) および炭酸セシウム (2.36 g, 7.23 mmol) のアセトン (16 mL) 中の混合物を室温にて15分間攪拌した。ブロモアセトニトリル (0.50 mL, 7.2 mmol) を次いで添加し、混合物を4 時間室温にて攪拌し、過剰の水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過し、および溶媒を蒸発させた。残存物をヘキサン中5-20% tert-ブチル メチル エーテルを溶離剤として用いるフ

10

20

30

40

50

ラッシュクロマトグラフィー (Biotage 装置) により精製し、2-{[1-ブromo-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ} アセトニトリルを黄色固体 (0.98 g)、mp 100-102 として得た。

【0081】

マスペクトル (-ESI, [M-H]<sup>-</sup>)、m/z 460. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)、: 8.55 (d, 1H, J=0.98 Hz), 8.25 (d, 2H, J=9.3 Hz), 8.0-8.05 (m, 2H), 7.7-7.75 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 5.5 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, J=7.2 Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), および 0.7 ppm (t, 3H, J=7.2 Hz)。

C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>3</sub>に関する元素分析:

計測値: C, 64.95; H, 4.36; N, 3.03.

実測値: C, 64.71; H, 4.32; N, 2.86.

【0082】

工程 6

1-{2-[5-ブromo-6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルメトキシ)-2-ナフチル]-1-ベンゾフラン-3-イル}-1-ペンタノン

2-{[1-ブromo-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}-アセトニトリル (0.488 g, 1.06 mmol)、アジ化ナトリウム (0.347 g, 5.34 mmol)、塩化アンモニウム (0.289 g, 5.40 mmol) の DMF (10 mL) 中の混合物を 80 へと 2 時間加熱した。反応混合物を室温へと冷却させた。過剰の水に注ぎ、2N 塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機相を水および塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過および溶媒を蒸発させた。残存物を、80% アセトニトリル/20 % 水中の 0.1% TFA を移動相として用いる HPLC により精製した。アセトニトリルを蒸発させ、残存物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過および濃縮した。固体を 90 へと 11 時間乾燥し、標題化合物を明黄色固体 (0.232 g)、mp 184-185 として得た。

【0083】

マスペクトル (+APCI, [M+H]<sup>+</sup>)、m/z 505. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)、: 16.8-17.2 (br s, 1H), 8.5 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.25 (t, 2H, J=9.1 Hz), 8.0-8.05 (m, 2H), 7.75-7.8 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 5.8 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), および 0.7 ppm (t, 3H, J=7.3 Hz)。

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>に関する元素分析:

計測値: C, 59.42; H, 4.19; N, 11.09.

実測値: C, 59.03; H, 3.98; N, 10.75.

【0084】

実施例 2

2-{[6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}酢酸

工程 1

エチル 2-{[6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}アセテート

1-[2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-ペンタノン (1.01 g, 2.93 mmol) の DMF (10 mL) 中の氷冷混合液に、水素化ナトリウム (0.21 g, 5.25 mmol の 60% 鉱油中ディスパーション) を添加した。50 分間室温にて攪拌し、氷浴中で冷却した。エチル ブロモアセテート (0.48 mL, 4.3 mmol) を添加し、反応混合物を室温にて 1 時間攪拌した。混合物を過剰の水に注ぎ、2N 塩酸で酸性化し、次いでジエチル エーテルで抽出した。エーテルを含む抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥し、濾過および濃縮した。残存物をヘキサン中 5-6 % tert-ブチルメチル エーテルを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。標題化合物を黄色 ガム (0.749 g, 59%) として得た。

【0085】

<sup>1</sup>HNMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)、: 8.35 (s, 1H), 7.9-8.1 (m, 3H), 7.8-7.9 (m, 1H),

10

20

30

40

50



7.7-7.8 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 4H), 4.95 (s, 2H), 4.2 (q, 2H, J=7.2 Hz), 2.7 (t, 2H, J=7.6 Hz), 1.45-1.65 (m, 2H), 1.0-1.3 (m, 5H), および 0.7 ppm (t, 3H, J=7.6 Hz).

【0086】

#### 工程 2

##### 2-{[6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}酢酸

エチル 2-{[6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}アセテート (0.743 g, 1.73 mmol) および 1N 水酸化ナトリウム (2.7 mL, 2.7 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液を室温にて1 時間、10 分間攪拌した。混合物を過剰の水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。水相を2N 塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水および塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過および濃縮した。残存物をメタノールから結晶化し、16 時間52 にて乾燥し、2-{[6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}酢酸 (0.343 g, 49%), mp 130-132 を得た。

10

【0087】

マスペクトル (-APCI, [M-H]<sup>-</sup>), m/z 401; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 13.0-13.1 (br s, 1H), 8.35 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.0-8.05 (m, 2H), 7.95 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.8 (dd, 1H, J= 8.4 Hz および 1.9 Hz), 7.7 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.3 (dd, 1H, J=8.9 Hz and 2.5 Hz), 4.85 (s, 2H), 2.7 (t, 2H, J=7.4 Hz), 1.5-1.55 (m, 2H), 1.1-1.15 (m, 2H), および 0.7 ppm (t, 3H, J=7.4 Hz).

20

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>に関する元素分析:

計測値: C, 74.61; H, 5.51; N, 0.00.

実測値: C, 74.29; H, 5.51; N, 0.05.

【0088】

#### 実施例 3

##### 1-{2-[6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルメトキシ)-2-ナフチル]-1-ベンゾフラン-3-イル}-1-ペンタノン

#### 工程 1

##### 2-{[6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}アセトニトリル

方法 A、実施例 1の工程5に記載の方法に従い、標題化合物をDMF (10 mL) 中の1-[2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-ペンタノン (0.600 g, 1.74 mmol)、水素化ナトリウム (0.106 g, 2.65 mmol の60% 鉱油中ディスパーション)、およびプロモアセトニトリル (0.18 mL, 2.6 mmol) から調製した。ヘキサン中60-80% クロロホルムを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、濃黄色オイル (0.359 g) として得た。

30

【0089】

<sup>1</sup>HNMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 8.45 (s, 1H), 8.0-8.2 (m, 3H), 7.85-7.95 (m, 1H), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.65 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.35-7.5 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, J=7.4 Hz), 1.45-1.65 (m, 2H), 1.05-1.25 (m, 2H), および 0.7 ppm (t, 3H, J=7.4 Hz).

40

【0090】

#### 工程 2

##### 1-{2-[6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルメトキシ)-2-ナフチル]-1-ベンゾフラン-3-イル}-1-ペンタノン

実施例 1の工程 6に記載の方法に従い、標題化合物 をDMF (6 mL) 中の2-{[6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}アセトニトリル (0.350 g, 0.913 mmol)、アジ化ナトリウム (0.297 g, 4.56 mmol)、および塩化アンモニウム (0.246 g, 4.60 mmol) から調製した。アセトニトリル (チャーコールをさらに用いる) からの結晶化、および生成物の16時間84 での乾燥により、明黄色固体 (0.0978 g), mp 150-151 を得た。

50

## 【 0 0 9 1 】

マスペクトル (+APCI, [M+H]<sup>+</sup>), m/z 427; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 16.8-17.1 (br, 1H), 8.4 (d, 1H, J=1.2 Hz), 8.0-8.05 (m, 3H), 7.85 (dd, 1H, J= 8.5 Hz and 1.7 Hz), 7.7 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.65 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.35-7.45 (m, 3H), 5.65 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.2(m, 2H), および 0.7 ppm (t, 3H, J=7.4 Hz) .

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>に関する元素分析:

計測値: C, 70.41; H, 5.20; N, 13.14.

実測値: C, 70.21; H, 5.14; N, 13.23.

## 【 0 0 9 2 】

## 実施例 4

2- {[6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}-3-フェニルプロパン酸

## 工程 1

エチル 2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノエート

2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 (2.10 g, 12.6 mmol) のエタノール (50 mL) 中の溶液を、塩酸水で飽和し、室温にて一晩静置した。反応混合物を水に注ぎ、固体の炭酸水素ナトリウムにて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機相を塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過および濃縮して、エチル 2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノエートを桃色のオイル (2.00 g, 82%) として得た。

## 【 0 0 9 3 】

<sup>1</sup>HNMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)、: 7.15-7.35 (m, 5H), 5.4-5.6 (br, 1H), 4.15-4.3 (br, 1H), 4.05 (q, 2H, J=7.3 Hz), 2.75-3.0 (m, 2H), および 1.2 ppm (t, 3H, J=7.4 Hz) .

## 【 0 0 9 4 】

## 工程 2

エチル 2- {[6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}-3-フェニルプロパノエート

1-[2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-ペンタノン (0.620 g, 1.80 mmol)、エチル 2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノエート (0.528 g, 2.72 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.710 g, 2.71 mmol) のベンゼン (30 mL) 中の氷冷混合液に、ジイソプロピル アゾジカルボキシレート (0.53 mL, 2.7 mmol) のベンゼン溶液 (5 mL) を滴下した。混合物を室温にて45 分間攪拌し、過剰の水に注ぎ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機相を塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過および濃縮した。残存物をヘキサン およびヘキサン中100%の2-3.5% 酢酸エチルを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィー(Biotage装置) により精製した。標題化合物を濃黄色オイル (0.670 g) として得た。

## 【 0 0 9 5 】

マスペクトル (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>)、 m/z 521.5; <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)、: 8.35 (s, 1H), 8.0 (t, 2H, J=7.8 Hz), 7.95 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.8 (dd, 1H, J=8.6 Hz and 1.7 Hz), 7.7 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.25-7.45 (m, 9H), 5.35 (t, 2H, J=6.5 Hz), 4.05-4.15 (m, 3H), 2.7 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.5-1.55 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), および 0.7 ppm (t, 3H, J=7.4 Hz) .

## 【 0 0 9 6 】

## 工程 3

2- {[6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}-3-フェニルプロパン酸

エチル 2- {[6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}-3-フェニルプロパノエート (4.10 g, 7.88 mmol)、水酸化カリウム (1.35 g, 24.1 mmol) の THF (66 mL) および水 (66 mL) 中の混合液を、2 時間室温にて攪拌した。混合物を過剰

10

20

30

40

50

の水に注ぎ、次いでジエチルエーテルで洗浄した。水相を2N 塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過および濃縮した。残存物をヘキサンで処理し、生じた固体をアセトニトリルから結晶化した。82 にて 16 時間乾燥し、標題化合物を明るい黄色固体 (2.87 g)、mp 144-145 として得た。

【 0 0 9 7 】

マスペクトル (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>), m/z 493. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.1-13.5 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.95-8.05 (m, 2H), 7.9 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.8 (dd, 1H, J= 8.6 Hz および 1.7 Hz), 7.7 (dd, 1H, J=7.4 Hz および 0.84 Hz), 7.2-7.45 (m, 9H), 5.2 (q, 2H, J=4.2 Hz), 3.2-3.25 (m, 1H), 2.7 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.5-1.55 (m, 2H), 1.1-1.15 (m, 2H), および 0.7 および ppm (t, 3H, J=7.3 Hz).

10

C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>に関する元素分析:

計測値: C, 78.03; H, 5.73; N, 0.00.

実測値: C, 77.83; H, 5.55; N, 0.02.

【 0 0 9 8 】

実施例 5

2-{{1-ブromo-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル}オキシ}酢酸

工程 1

エチル 2-{{1-ブromo-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル}オキシ}アセテート

20

実施例 1の工程5に記載の方法に従い、標題化合物をDMF (15 mL) 中の1-[2-(5-ブromo-6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-ペンタノン (1.58 g, 3.73 mmol)、水素化ナトリウム (0.194 g, 4.85 mmol)、およびエチル ブromoアセテート (0.51 mL, 4.5 mmol) から調製した。ヘキサン中10% アセトンで溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィーにより、黄色ガム (0.993 g) として得た。

【 0 0 9 9 】

<sup>1</sup>HNMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.5 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J=8.5 Hz), 8.15 (d, 1H, J=10 Hz), 7.95-8.1 (m, 2H), 7.75 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.2-7.4 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.15 (q, 2H, J=6.7 Hz), 2.75 (t, 2H, J=7.5 Hz), 1.5-1.65 (m, 2H), 1.1-1.3 (m, 4H), および 0.7 ppm (t, 3H, J=7.3 Hz).

30

【 0 1 0 0 】

工程 2

2-{{1-ブromo-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル}オキシ}酢酸

標題化合物を、エタノール (15 mL) のエチル2-{{1-ブromo-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル}オキシ}アセテート (0.988 g, 1.94 mmol)、および水酸化ナトリウム (3.9 mL, 3.9 mmol) から、実施例 2の工程2に記載する実質的に同じ方法にて調製した。ヘキサン中10-40% 酢酸エチルで溶離剤として用いる酸処理した(リン酸)シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製および続くアセトニトリルからの結晶化により、標題化合物を明るい黄色固体 (0.504 g)、mp 146-147 として得た。

40

【 0 1 0 1 】

マスペクトル (+APCI, [M+H]<sup>+</sup>), m/z 481. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.15-13.3 (br s, 1H), 8.45 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.25 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.15 (d, 1H, J=9.5 Hz), 8.0-8.05 (m, 2H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), および 0.7 ppm (t, 3H, J=7.3 Hz).

C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>BrO<sub>5</sub> 0.30 H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 61.69; H, 4.47; N, 0.00.

実測値: C, 61.63; H, 4.12; N, 0.07.

【 0 1 0 2 】

50

## 実施例 6

2-({6-[3-(3,3-ジメチルブタノイル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)酢酸

## 工程 1

1-[2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-3,3-ジメチル1-ブタノン

実施例 1の工程 2に記載する方法に従い、標題化合物をクロロホルム中 (60 mL) の2-(6-メトキシ-2-ナフチル)、-1-ベンゾフラン (3.00 g, 10.9 mmol)、t-ブチル アセチル クロライド (2.3 mL, 16 mmol)、および塩化スズ(IV) (1.7 mL, 14 mmol) から調製した。反応混合物を24時間還流した。ヘキサン中7-8%の酢酸エチルを移動相として用いる HPLC による精製により、黄色固体 (1.09 g)、mp 140 を得た。

【0103】

<sup>1</sup>HNMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.35 (s, 1H), 7.9-8.1 (m, 3H), 7.7-7.85 (m, 2H), 7.35-7.5 (m, 3H), 7.3 (d, 1H, J=9.0 Hz), 3.95 (s, 3H), 2.75 (s, 2H), および 0.85 ppm (s, 9H)。

【0104】

## 工程 2

1-[2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-3,3-ジメチル1-ブタノン

実施例1の工程 3に記載の方法に従い、1-[2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-3,3-ジメチル1-ブタノンをメチレンクロライド (13 mL) 中の1-[2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-3,3-ジメチル1-ブタノン (1.22 g, 3.28 mmol)、およびボロントリプロマイド (8.5 mL, 8.5 mmol の 1Nメチレン クロライド溶液) から調製した。反応混合物を4 時間攪拌した。ヘキサン中7.5-15 % 酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィー(Biotage装置)により、橙色の固体 (0.385 g)、mp 205-207 を得た。

【0105】

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.15 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85-8.0 (m, 3H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.35-7.5 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 3H), 2.65 (s, 2H)、および 0.85 ppm (s, 9H)。

【0106】

## 工程 3

2-({6-[3-(3,3-ジメチルブタノイル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)酢酸

方法 B、実施例 1の工程 5に記載の方法に従い、エチル 2-({6-[3-(3,3-ジメチルブタノイル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)、アセテートを、アセトン (10 mL) 中の1-[2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-3,3-ジメチル1-ブタノン (0.241 g, 0.672 mmol)、炭酸セシウム (0.51g, 1.4 mmol)、および エチル プロモアセテート (0.17 mL, 1.5 mmol) から調製した。反応混合物を室温にて1.5 時間攪拌した。ヘキサン中15% tert-ブチルメチル エーテルを移動相として用いるHPLCによる精製により、黄色ガム (0.116 g, 0.259 mmol) を得た。実施例 4 の工程 3 に記載の方法に従うTHF (2.5 mL) および水 (2.5 mL) 中水酸化カリウム (0.062 g, 1.10 mmol) を用いるエステル加水分解により、標題化合物をオフホワイトの固体 (0.0801g)、mp 207-209 として得た。

【0107】

マスペクトル (-ESI, [M-H]<sup>-</sup>)、m/z 415. <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.0-13.5 (br s, 1H), 8.3 (d, 1H, J=1.2 Hz), 7.95-8.05 (m, 3H), 7.8 (dd, 1H, J=8.6 Hz および 1.7 Hz), 7.7 (dd, 1H, J=7.0 Hz および 1.5 Hz), 7.4-7.45 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H, J=8.9 Hz and 2.6 Hz), 4.85 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), および 0.85 ppm (s, 9H)。

C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> · 0.25 H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 74.18; H, 5.87; N, 0.00.

実測値: C, 74.08; H, 5.76; N, 0.05.

【0108】

#### 実施例 7

2-(4-ブロモ-6-[3-(3-メチルブタノイル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル)オキシ酢酸

#### 工程 1

1-[2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-3-メチル-1-ブタノン

実施例 1の工程2に記載の方法に従い、2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン (3.00 g, 10.9 mmol) を、イソバレリル クロライド (1.9 mL, 16 mmol) にて、塩化スズ(IV) (1.7 mL, 14 mmol) の存在下、クロロホルム中 (60 mL) でアシル化した。ヘキサン中15-100 % クロロホルムを溶離剤として用い、次いで Biotage装置をヘキサン中1.5 % 酢酸エチルを溶離剤として用いて用いるフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、標題化合物を黄色ワックス (1.34 g) として得る。

10

【0109】

<sup>1</sup>HNMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)、: 8.35 (s, 1H), 8.0 (d, 3H, J=8.2 Hz), 7.8 (d, 1H, J=10.2 Hz), 7.7 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.35-7.55 (m, 3H), 7.3 (d, 1H, J=8.7 Hz), 3.95 (s, 3H), 2.6 (d, 2H, J=7.7 Hz), 2.0-2.1 (m, 1H), および 0.75 ppm (d, 6H, J=7.7 Hz) .

【0110】

#### 工程 2

20

1-[2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-3-メチル-1-ブタノン

実施例 1の工程 3 に記載の方法に従い、1-[2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-3-メチル-1-ブタノンをメチレン クロライド (15 mL) 中の1-[2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-3-メチル-1-ブタノン (1.32 g, 3.68 mmol)、ボロン トリブロマイド (1Mメチレン クロライド溶液: 9 mL, 9 mmol) から調製した。ヘキサン中5-15% 酢酸エチルを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィー (Biotage 装置) により、明るい黄色 固体 (0.864 g)、mp 181-1822 を得た。

【0111】

<sup>1</sup>HNMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.1 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.8-8.1 (m, 3H), 7.65-7.8 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.15-7.3 (m, 2H), 2.65 (d, 2H, J=7.3 Hz), 2.0-2.2 (m, 1H), および 0.85 ppm (d, 6H, J=6.2 Hz) .

30

【0112】

#### 工程 3

1-[2-(8-ブロモ-6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-3-メチル-1-ブタノン

実施例 1の工程 4 に記載の方法に従い、1-[2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-3-メチル-1-ブタノン (0.863 g, 2.51 mmol) を、臭素 (0.15 mL, 2.9 mmol)、および酢酸カリウム (2.45 g, 25.0 mmol) を氷酢酸 (25 mL) 中で用いて臭素化した。ヘキサン中15-100 % クロロホルムを溶離剤として、ヘキサン中15-20% クロロホルムを溶離剤として用いるBiotage装置にて用いるフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、1-[2-(8-ブロモ-6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-3-メチル-1-ブタノンを橙色の固体 (0.623 g)、mp 160-161 として得た。

40

【0113】

<sup>1</sup>HNMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)、: 10.95 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.2 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.9-8.1 (m, 3H), 7.7-7.8 (d, 1H, J=6.8 Hz), 7.3-7.55 (m, 3H), 2.8 (d, 1H, J=6.8 Hz), 2.0-2.2 (m, 1H), および 0.75 ppm (d, 6H, J=6.3 Hz) .

【0114】

#### 工程 4

エチル 2-(4-ブロモ-6-[3-(3-メチルブタノイル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル)-オキシ) アセテート

50

実施例 1の方法B、工程 5に記載の方法に従い、エチル 2-({4-ブromo-6-[3-(3-メチル  
ブタノイル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)アセテートを1-[2-(8-ブ  
romo-6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-3-メチル-1-ブタノン (0.301g,  
0.711 mmol)、炭酸セシウム (0.586 g, 1.80 mmol)、およびエチル ブromoアセテ  
ート (0.20 mL, 1.8 mmol) のアセトン (10 mL) 溶液から調製した。標題化合物を黄色 ガ  
ム (0.320 g, 88%) として得た。

【0115】

<sup>1</sup>HNMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)、: 8.5 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J=9.7 Hz), 8.15 (d, 1H, J=9.7 Hz), 8.05 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.75 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.4-7.6 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.15-4.3 (m, 2H), 2.7 (d, 2H, J=7.1 Hz), 1.25 (t, 3H, J=7.7 Hz), および 0.75 ppm (d, 6H, J=6.1 Hz).

10

【0116】

工程 5

2-({4-ブromo-6-[3-(3-メチルブタノイル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)  
酢酸

実施例6の工程4に記載する方法に従い、2-({4-ブromo-6-[3-(3-メチルブタノイル)-  
1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)酢酸を、エチル 2-({4-ブromo-6-[3-(3-メ  
チルブタノイル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)アセテート (0.310 g,  
0.609 mmol)、および水酸化カリウム (0.112g, 2.00 mmol) のTHF (10 mL) および水  
(10 mL) 中溶液から調製した。75% アセトニトリル/0.1%TFA水溶液を移動相として用いる  
HPLCによる精製により、明るい黄色固体 (0.146 g)、mp 140-142 を得た。

20

【0117】

マスペクトル (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>)、m/z 481. <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.0-13.  
5 (br s, 1H), 8.45 (d, 1H, J=1.4 Hz), 8.25 (d, 1H, J=8.7 Hz), 8.15 (d, 1H, J=  
7.0 Hz および 1.5 Hz), 8.0-8.05 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H, J=7.0 Hz および 1.5 Hz  
) , 7.4-7.55 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 2.65 (d, 2H, J=6.7 Hz), 2.05-2.15 (m, 1H  
)、および0.75 ppm (d, 6H, J=6.7 Hz).

C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>BrO<sub>5</sub>に関する元素分析:

計測値: C, 62.38; H, 4.40; N, 0.00.

実測値: C, 61.89; H, 4.33; N, 0.12.

30

【0118】

実施例 8

2-({1-ブromo-6-[3-(3,3-ジメチルブタノイル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オ  
キシ)酢酸

工程 1

1-[2-(5-ブromo-6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-3,3-ジメチル1-ブ  
タノン

実施例 1の工程4に記載される方法に従い、1-[2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベン  
ゾフラン-3-イル]-3,3-ジメチル1-ブタノン (0.378 g, 1.05 mmol) を、臭素 (0.08 mL,  
1.6 mmol) および酢酸カリウム (1.02 g, 10.4 mmol) を氷酢酸 (17 mL) 中で用いて臭素  
化した。ヘキササン中15-20% クロロホルムを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラ  
フィー(Biotage装置)による精製により、標題化合物を濃褐色のガム (0.203 g) として得  
た。

40

【0119】

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.95 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.2 (d, 1H, J=8.3 H  
z), 8.0 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.95 (t, 2H, J=8.3 Hz), 7.85 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7  
.35-7.55 (m, 3H), 2.65 (s, 2H), および 0.85 ppm (s, 9H).

【0120】

工程 2

エチル 2-({1-ブromo-6-[3-(3,3-ジメチルブタノイル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフ

50

チル}オキシ)-アセテート

実施例 1の方法 B、工程 5 に記載の方法に従い、エチル 2-({1-ブromo-6-[3-(3,3-ジメチルブタノイル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)アセテート を1-[2-(5-ブromo-6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-3,3-ジメチル1-ブタノン (0.201 g, 0.460 mmol)、炭酸セシウム (0.396 g, 1.22 mmol)、およびエチル ブromoアセテート (0.13 mL, 1.2 mmol) のアセトン (10 mL) 溶液から調製した。100% ヘキサンおよび1-4% tert-ブチルメチル エーテル を溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、黄色 ガム (0.775 g, 32%) を得た。

【0121】

<sup>1</sup>HNMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)、: 8.45 (s, 1H), 8.3 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.2 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.95-8.1 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.15-4.3 (m, 2H), 2.7 (s, 2H), 1.25 (t, 3H, J=7.6 Hz), および0.85 ppm (s, 9H).

10

【0122】

工程 3

2-({1-ブromo-6-[3-(3,3-ジメチルブタノイル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)酢酸

実施例 6の工程4に記載の方法に従い、エチル 2-({1-ブromo-6-[3-(3,3-ジメチルブタノイル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)アセテート (0.076 g, 0.145 mmol) を、水酸化カリウム (0.0275 g, 0.490 mmol) のTHF (5 mL) および水 (5 mL) 中溶液で加水分解し、標題化合物を黄色 固体 (0.0611g)、mp 151-153 として得た。

20

【0123】

マスペクトル (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>)、m/z 495; <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)、: 13.1-13.5 (br s, 1H), 8.45 (d, 1H, J=1.4 Hz), 8.25 (d, 1H, J=8.9 Hz), 8.15 (d, 1H, J=9.1 Hz), 7.95-8.0 (m, 2H), 7.7-7.75 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), および 0.85 ppm (s, 9H).

C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>BrO<sub>5</sub>に関する元素分析:

計測値: C, 63.04; H, 4.68; N, 0.00.

実測値: C, 62.87; H, 4.57; N, 0.24.

【0124】

30

実施例 9

1-{2-[5-ブromo-6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルメトキシ)-2-ナフチル]-1-ベンゾフラン-3-イル}-3-メチル-1-ブタノン

工程 1

2-({1-ブromo-6-[3-(3-メチルブタノイル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)アセトニトリル

実施例1の方法 B、工程 5 に記載の方法に従い、2-({1-ブromo-6-[3-(3-メチルブタノイル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)アセトニトリルを1-[2-(8-ブromo-6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-3-メチル-1-ブタノン(0.306 g, 0.723 mmol)、炭酸セシウム (0.595 g, 1.83 mmol)、およびブromoアセトニトリル (0.13 mL, 1.8 mmol) のアセトン (10 mL) 溶液から調製した。ヘキサン中15% 酢酸エチルを移動相として用いるHPLCによる精製により、標題化合物を黄色固体 (0.209 g) として得た。

40

【0125】

<sup>1</sup>HNMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)、: 8.55 (s, 1H), 8.3 (d, 2H, J=7.7 Hz), 8.0-8.15 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 2H), 5.5 (s, 2H), 2.7 (d, 2H, J=6.6 Hz), 2.0-2.2 (m, 2H), および 0.75 ppm (d, 6H, J=6.6 Hz).

【0126】

工程 2

1-{2-[5-ブromo-6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルメトキシ)-2-ナフチル]-1-ベンゾ

50

## フラン-3-イル}-3-メチル-1-ブタノン

実施例 1の工程 6 に記載の方法に従い、標題化合物を 2-({1-ブromo-6-[3-(3-メチルブタノイル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)-アセトニトリル (0.207 g, 0.448 mmol)、アジ化ナトリウム (0.147 g, 2.26 mmol)、および塩化アンモニウム (0.125 g, 2.34 mmol) のDMF (10 mL) 溶液から調製した。化合物を水中75% アセトニトリル/0.1% TFAを用いる14時間90 でのHPLCにより、クリーム色の固体 (0.0966 g)、mp 176-177 を得た。

## 【0127】

マスペクトル (-ESI, [M-H]<sup>-</sup>)、m/z 503. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 16.8-17.1 (br s, 1H), 8.5 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.25 (q, 2H, J=8.2 Hz), 8.0-8.05 (m, 2H), 7.75 (q, 2H, J=8.3 Hz), 7.4-7.5 (m, 3H), 5.8 (s, 2H), 2.7 (d, 2H, J=6.9 Hz), 2.05-2.15 (m, 1H), および 0.75 ppm (d, 6H, J=6.6 Hz).

10

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 0.10 H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 59.20; H, 4.21; N, 11.05.

実測値: C, 58.84; H, 3.80; N, 10.83.

## 【0128】

## 実施例 10

2-({6-[3-(2-シクロペンチルアセチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)酢酸

## 工程 1

20

2-シクロペンチル-1-[2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-エタノン

実施例 1のステップ 2 に記載する方法に従い、2-(6-メトキシ-2-ナフチル)、-1-ベンゾフラン (6.00 g, 21.9 mmol) を、2-シクロペンチルアセチル クロライド (3.51 g, 23.9 mmol) にて塩化スズ(IV)、クロライド (2.8 mL, 24 mmol) を二硫化炭素 (120 mL) 中で用いてアシル化した。ヘキサン中10-25% クロロホルム および ヘキサン中0.5-1% 酢酸エチルを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィー(Biotage 装置)により、標題化合物を黄色ガム (4.98 g) として得た。

## 【0129】

<sup>1</sup>HNMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.35 (s, 1H), 8.0 (d, 3H, J=8.7 Hz), 7.8 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.35-7.5 (m, 3H), 7.2-7.35 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.75 (d, 2H, J=7.7 Hz), 2.1-2.3 (m, 1H), 1.5-1.75 (m, 2H), 1.3-1.5 (m, 4H), および 0.8-1.1 ppm (m, 2H).

30

## 【0130】

## 工程 2

2-シクロペンチル-1-[2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-エタノン

実施例 1の工程 3 に記載される方法に従い、2-シクロペンチル-1-[2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-エタノンを2-シクロペンチル-1-[2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-エタノン (2.92 g, 7.59 mmol)、およびボロン トリブromide (18 mL, 18 mmol の 1M のメチレン クロライド溶液) のメチレン クロライド (30 mL) 溶液から調製した。ヘキサン中5-20% 酢酸エチルを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィー(Biotage装置)による精製により、標題化合物を黄色固体 (2.24 g)、mp 189-190 として得た。

40

## 【0131】

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.1 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.95 (q, 2H, J=8.2 Hz), 7.85 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.65-7.8 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 2H), 2.75 (d, 2H, J=8.5 Hz), 2.15-2.3 (m, 1H), 1.55-1.7 (m, 2H), 1.3-1.5 (m, 4H), および 0.9-1.0 ppm (m, 2H).

## 【0132】

## 工程 3

50



エチル 2-({6-[3-(2-シクロペンチルアセチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)アセテート

実施例 1の方法B、工程 5に記載する方法に従い、エチル 2-({6-[3-(2-シクロペンチルアセチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)、アセテートを2-シクロペンチル-1-[2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-エタノン (0.420 g, 1.13 mmol)、炭酸セシウム (0.774 g, 2.38 mmol)、エチル プロモアセテート (0.26 mL, 2.3 mmol) のアセトン溶液 (10 mL) から調製した。ヘキサン中5-10% tert-ブチル メチル エーテルを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、黄色 ガム (0.326 g) を得た。

【 0 1 3 3 】

10

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.4 (s, 1H)、7.95-8.1 (m, 3H)、7.85 (d, 1H, J=9.2 Hz)、7.75 (d, 1H, J=9.2 Hz)、7.3-7.5 (m, 4H)、4.95 (s, 2H)、4.25 (q, 2H, J=7.7 Hz)、2.75 (d, 2H, J=6.9 Hz)、2.15-2.3 (m, 1H)、1.55-1.7 (m, 2H)、1.3-1.5 (m, 4H)、1.25 (t, 3H, J=7.7 Hz)、および 0.8-1.05 ppm (m, 2H)。

【 0 1 3 4 】

工程 4

2-({6-[3-(2-シクロペンチルアセチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)酢酸

実施例6の工程4に記載する方法に従い、エチル 2-({6-[3-(2-シクロペンチルアセチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)アセテート (0.324 g, 0.710 mmol) を、水酸化カリウム (0.120 g, 2.14 mmol) の THF (5 mL)、および水 (5 mL) 中の溶液で加水分解した。アセトニトリルからの結晶化により、標題化合物をクリーム色の固体 (0.179 g)、mp 177-178 として得た。

20

【 0 1 3 5 】

マスペクトル (-ESI, [M-H]<sup>-</sup>)、m/z 427; <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.9-13.4 (br s, 1H)、8.35 (d, 1H, J=1.1 Hz)、7.95-8.05 (m, 3H)、7.8 (dd, 1H, J=8.5 および 1.8 Hz)、7.7 (d, 1H, J=7.6 Hz)、7.4-7.45 (m, 3H)、7.3 (dd, 1H, J=8.9 Hz および 2.5 Hz)、4.85 (s, 2H)、2.75 (d, 2H, J=7.0 Hz)、2.15-2.25 (m, 1H)、1.6-1.65 (m, 2H)、1.35-1.45 (m, 4H)、および 0.95-1.0 ppm (m, 2H)。

30

C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>に関する元素分析:

計測値: C, 75.68; H, 5.65; N, 0.00.

実測値: C, 75.38; H, 5.46; N, 0.02.

【 0 1 3 6 】

実施例 11

2-({1-ブromo-6-[3-(2-シクロペンチルエチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)酢酸

工程 1

2-シクロペンチル-1-[2-(6-メトキシ-2-ナフチル)、-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-エタノール

40

氷浴中で冷却した2-シクロペンチル-1-[2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-エタノン (2.03 g, 5.28 mmol) のエタノール (25 mL) 中の混合物に、ナトリウムボロヒドライド (1.05 g, 27.7 mmol) を3回に分けて添加した。反応混合物を約18時間室温にて攪拌し、次いで濃縮した。残存物を酢酸エチル および水に分けた。有機相を水 および塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過および濃縮して2-シクロペンチル-1-[2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-エタノールをクリーム色の固体 (1.84 g)、mp 176-177 として得た。

【 0 1 3 7 】

<sup>1</sup>HNMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.2 (s, 1H)、7.8-8.0 (m, 4H)、7.6 (d, 1H, J=7.5 Hz)、7.2-7.45 (m, 4H)、5.4 (s, 1H)、5.1-5.2 (br, 1H)、3.9 (s, 3H)、1.95-2.1

50

5 (br m, 1H), 1.8-1.95 (br m, 2H), 1.2-1.6 (br m, 4H), および 1.0-1.2 ppm (br m, 2H).

【0138】

#### 工程 2

3-(2-シクロペンチルエチル)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン

氷浴中で冷却した2-シクロペンチル-1-[2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-エタノール (1.84 g, 4.77 mmol) のメチレン クロライド (50 mL) 中の混合物に、トリエチルシラン (1.5 mL, 9.5 mmol) を添加した。トリフルオロ酢酸 (3.7 mL, 48 mmol) を滴下した。反応混合物を室温にて1 時間攪拌し、次いで濃縮した。残存物を酢酸エチルおよび重炭酸ナトリウム溶液中に分けた。有機相を水、塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過および濃縮した。100% ヘキサンを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィー(Biotage装置) による精製により、3-(2-シクロペンチルエチル)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフランを明ページュ色のワックス(1.05 g) として得た。

【0139】

<sup>1</sup>HNMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)、: 8.25 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, J=7.7 Hz), 7.85 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.55-7.75 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 4H), 3.9 (s, 3H), 2.95-3.05 (m, 2H), 1.4-2.0 (br m, 9H), および1.1-1.3 ppm (br m, 2H).

【0140】

#### 工程 3

6-[3-(2-シクロペンチルエチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフトール

実施例 1の工程 3 に記載の方法に従い、6-[3-(2-シクロペンチルエチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフトールを3-(2-シクロペンチルエチル)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン (1.04 g, 2.81 mmol)、およびボロントリブロマイド (1M 溶液, 8 mL, 8 mmol) メチレン クロライド (25 mL) 溶液から調製した。化合物を、ヘキサン中3-6 % 酢酸エチルを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。メチレン クロライド/ヘキサンでの処理により、標題化合物を明桃色の固体 (0.675 g)、mp 118-119 として得た。

【0141】

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)、: 9.95 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75-7.9 (m, 3H), 7.65 (d, 1H, J=7.1 Hz), 7.6 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.1-7.2 (m, 2H), 3.0 (t, 2H, J=7.9 Hz), 1.65-1.95 (m, 5H), 1.4-1.6 (m, 4H), および1.0-1.3 ppm (m, 2H).

【0142】

#### 工程 4

1-プロモ-6-[3-(2-シクロペンチルエチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフトール

実施例 1の工程4に記載の方法に従い、6-[3-(2-シクロペンチルエチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフトール (0.671 g, 1.88 mmol) を、臭素 (0.11 mL, 2.2 mmol) および酢酸カリウム (1.91 g, 19.5 mmol) の氷酢酸 (19 mL) 溶液で臭素化した。100% ヘキサンおよび およびヘキサン中1-30% クロロホルムを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、1-プロモ-6-[3-(2-シクロペンチルエチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフトールを明褐色半 - 固体 (0.609 g) として得た。

【0143】

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.75 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.95-8.0 (m, 2H), 7.7 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.6 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.25-7.4 (m, 3H), 3.0 (t, 2H, J=8.6 Hz), 1.65-1.95 (m, 5H), 1.4-1.65 (m, 4H), および 1.1-1.25 ppm (m, 2H).

【0144】

#### 工程 5

エチル 2-({1-プロモ-6-[3-(2-シクロペンチルエチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフ

チル}オキシ)アセテート

実施例 1の方法 B、工程 5 に記載の方法に従い、エチル 2-({1-ブromo-6-[3-(2-シクロペンチルエチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)アセテートを1-ブromo-6-[3-(2-シクロペンチルエチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフトール (0.286 g, 0.657 mmol)、炭酸セシウム (0.446 g, 1.37 mmol)、およびエチル ブロモアセテート (0.15 mL, 1.4 mmol) のアセトン (10 mL) 溶液から調製した。アセトニトリルからの結晶化および10 時間80 にての乾燥後、明るいベージュ色の固体 (0.187 g)、mp 115-120 を得た。

【0145】

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J=7.5 Hz), 8.05-8.15 (m, 2H), 7.7 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.65 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.5 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.2-7.3 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.2 (q, 2H, J=7.5 Hz), 3.05 (t, 2H, J=7.5 Hz), 1.65-2.0 (m, 5H), 1.4-1.65 (m, 4H), および 1.15-1.25 ppm (m, 5H).

10

【0146】

工程 6

2-({1-ブromo-6-[3-(2-シクロペンチルエチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)酢酸

実施例 6の工程 4 に記載の方法に従い、エチル 2-({1-ブromo-6-[3-(2-シクロペンチルエチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)アセテート (0.180 g, 0.345 mmol) を水酸化カリウム (0.077g, 1.4 mmol) のTHF (5 mL)、および水 (5 mL) 中の溶液で加水分解した。アセトニトリルからの結晶化および12 時間80 での乾燥後、2-({1-ブromo-6-[3-(2-シクロペンチルエチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)酢酸をクリーム色の固体 (0.0807 g)、mp 155-156 として得た。

20

【0147】

マスペクトル (-ESI, [M-H]<sup>-</sup>), m/z 491; <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.0-13.5 (br s, 1H), 8.35 (d, 1H, J=1.2 Hz), 8.25 (d, 1H, J=8.9 Hz), 8.10 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.05 (dd, 1H, J=9.0 Hz および 1.7 Hz), 7.7 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.6 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.45 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.35-7.4 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 3.0 (t, 2H, J=7.9 Hz), 1.8-1.9 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 4H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 2H), および 1.15-1.25 ppm (m, 2H).

30

C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>BrO<sub>4</sub>に関する元素分析:

計測値: C, 65.13; H, 5.16; N, 0.00.

実測値: C, 64.83; H, 4.94; N, 0.06.

【0148】

実施例 12

5-[(1-ブromo-6-[3-(2-シクロペンチルエチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)メチル]-1H-1,2,3,4-テトラゾール

工程 1

2-({1-ブromo-6-[3-(2-シクロペンチルエチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)アセトニトリル

40

実施例 1の方法 B、工程 5 に記載の方法に従い、2-({1-ブromo-6-[3-(2-シクロペンチルエチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)アセトニトリルを1-ブromo-6-[3-(2-シクロペンチルエチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフトール (0.304 g, 0.698 mmol)、炭酸セシウム (0.477 g, 1.46 mmol)、およびブromoアセトニトリル (0.10 mL, 1.4 mmol) のアセトン (10 mL) 溶液から調製した。ヘキサン中5% tert-ブチル メチル エーテルを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、明褐色のガム (0.215 g) を得た。

【0149】

<sup>1</sup>HNMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.4 (s, 1H), 8.25 (t, 2H, J=8.4 Hz), 8.1 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.55-7.8 (m, 3H), 7.25-7.45 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 2.95-3.15 (m

50

, 2H), 1.35-2.0 (m, 2H), および 1.05-1.35 ppm (m, 2H) .

【 0 1 5 0 】

## 工程 2

5-[(1-ブromo-6-[3-(2-シクロペンチルエチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)メチル]-1H-1,2,3,4-テトラゾール

実施例 1のステップ6に記載の方法に従い、5-[(1-ブromo-6-[3-(2-シクロペンチルエチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)メチル]-1H-1,2,3,4-テトラゾールを2-[(1-ブromo-6-[3-(2-シクロペンチルエチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}-オキシ)アセトニトリル (0.207 g, 0.436 mmol)、アジ化ナトリウム (0.143 g, 2.20 mmol)、および塩化アンモニウム (0.116 g, 2.17 mmol) のDMF (10 mL) 溶液から調製した。反応混合物を3.5 時間加熱し、水中90% アセトニトリル/0.1% TFAを用いるHPLCによりワークアップおよび精製した。標題化合物を オフホワイトの固体 (0.072 g)、mp 192-194 として得た。マススペクトル (-ESI, [M-H]<sup>-</sup>), m/z 515.

【 0 1 5 1 】

<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 16.7-17.2 (br s, 1H), 8.35 (d, 1H, J=1.2 Hz), 8.25 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.15 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.05 (dd, 1H, J=8.9 Hz and 1.7 Hz), 7.7-7.75 (m, 2H), 7.6 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.35-7.4 (m, 1H), 7.3-7.35 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.0 (t, 2H, J=7.9 Hz), 1.85-1.9 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 4H), 1.55-1.6 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 2H)、および 1.15-1.25 ppm (m, 2H) .

C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>に関する元素分析:

計測値: C, 62.68; H, 4.87; N, 10.83.

実測値: C, 62.52; H, 5.02; N, 10.61.

【 0 1 5 2 】

## 実施例 13

1-{2-[5-ブromo-6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルメトキシ)-2-ナフチル]-1-ベンゾフラン-3-イル}-2-シクロペンチル-1-エタノン

## 工程 1

1-[2-(5-ブromo-6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-2-シクロペンチル-1-エタノン

実施例 1の工程4に記載する方法に従い、6-[3-(2-シクロペンチルエチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフトール (1.28 g, 3.44 mmol) を、臭素 (0.20 mL, 4.0 mmol)、および酢酸カリウム (3.40 g, 34.6 mmol) の氷酢酸 (25 mL) 溶液で臭素化した。2-3% tert-ブチル メチル エーテルを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィー(Biotage装置) による精製により、1-[2-(5-ブromo-6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-2-シクロペンチル-1-エタノンを金-黄色 固体 (0.704 g)、mp 132-133 として得た。

【 0 1 5 3 】

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.95 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J=9.5 Hz), 7.9-8.05 (m, 3H), 7.85 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.35-7.5 (m, 3H), 2.8 (d, 2H, J=8.6 Hz), 2.15-2.3 (m, 1H), 1.65-1.8 (m, 2H), 1.3-1.5 (m, 4H), および 0.9-1.05 ppm (m, 2H) .

【 0 1 5 4 】

## 工程 2

2-[(1-ブromo-6-[3-(2-シクロペンチルアセチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)アセトニトリル

実施例 1の方法B、ステップ5に記載する方法に従い、2-[(1-ブromo-6-[3-(2-シクロペンチルアセチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)アセトニトリルを1-[2-(5-ブromo-6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-2-シクロペンチル-1-エタノン (0.308 g, 0.685 mmol)、炭酸セシウム (0.565 g, 1.73 mmol)、およびブromoアセトニトリル (0.12 mL, 1.7 mmol) のアセトン (10 mL) 溶液から調製した。ヘキ

サン中 7.5-15% tert-ブチルメチル エーテルおよびヘキサン中30-100% 酢酸エチルを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、黄色 ガム (0.186 g) を得た。

【 0 1 5 5 】

$^1\text{H}$ NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) ,: 8.55 (s, 1H) , 8.3 (d, 2H, J=8.5 Hz) , 7.95-8.15 (m, 2H) , 7.6-7.85 (m, 2H) , 7.3-7.6 (m, 2H) , 5.5 (s, 2H) , 2.85 (d, 2H, J=7.7 Hz) , 2.1-2.3 (m, 1H) , 1.55-1.75 (m, 2H) , 1.3-1.5 (m, 4H) , および0.8-1.1 ppm (m, 2H) .

【 0 1 5 6 】

### 工程 3

1-{2-[5-ブromo-6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルメトキシ)-2-ナフチル]-1-ベンゾフラン-3-イル}-2-シクロペンチル-1-エタノン

実施例 1の工程6に記載の方法に従い、1-{2-[5-ブromo-6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルメトキシ)-2-ナフチル]-1-ベンゾフラン-3-イル}-2-シクロペンチル-1-エタノンを2-({1-ブromo-6-[3-(2-シクロペンチルアセチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ) アセトニトリル (0.181 g, 0.371 mmol) 、 アジ化ナトリウム (0.132 g, 2.03 mmol) 、 および塩化アンモニウム (0.107 g, 2.00 mmol) の DMF (10 mL) 溶液から調製した。水中95% メタノール/0.1% TFAを移動相として用いるHPLCによる精製により、明黄色固体 (0.134 g) 、 mp 186-187 を得た。

【 0 1 5 7 】

マスペクトル (-ESI, [M-H]<sup>-</sup>) 、 m/z 529.  $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 、 : 16.7-17.2 (br s, 1H) , 8.5 (d, 1H, J=1.5 Hz) , 8.2-8.25 (m, 2H) , 8.0 (d, 2H, J=8.9 Hz) , 7.75 (q, 2H, J=8.6 Hz) , 7.4-7.5 (m, 2H) , 5.75 (s, 2H) , 2.8 (d, 2H, J=7.0 Hz) , 2.2-2.25 (m, 1H) , 1.6-1.65 (m, 2H) , 1.35-1.45 (m, 4H) , および0.95-1.0 ppm (m, 2H) .

C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>に関する元素分析:

計測値: C, 61.03; H, 4.36; N, 10.54.

実測値: C, 61.46; H, 4.80; N, 9.81.

【 0 1 5 8 】

### 実施例 14

2-{[6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-フェニル-2-ナフチル]オキシ}酢酸ナトリウム塩

### 工程 1

エチル 2-{[6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-フェニル-2-ナフチル]オキシ}アセテート

実施例 1の工程1に記載の方法に従い、エチル 2-{[6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-フェニル-2-ナフチル]オキシ}アセテートを、エチル 2-{[1-ブromo-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}アセテート (0.534g, 1.05 mmol) 、 およびフェニルボロン酸 (0.607 g, 4.98 mmol) 、 [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン] ジクロロパラジウム (II) のジクロロメタン (1:1) とのコンプレックス(0.203 g, 0.249 mmol) 、 および炭酸カリウム (0.300 g, 2.17 mmol) のジオキサン (10 mL) 、 および水 (1.1 mL) 中の溶液を用いるカップリングにより調製した。ヘキサン中20% tert-ブチル メチル エーテルを移動相として用いるHPLCによる精製により、標題化合物を黄色ガム (0.166 g) として得た。

【 0 1 5 9 】

$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.45 (s, 1H) , 8.15 (d, 1H, J=9.0 Hz) , 8.05 (d, 1H, J=7.5 Hz) , 7.75 (t, 3H, J=6.4 Hz) , 7.4-7.6 (m, 9H) , 4.95 (s, 2H) , 4.15 (q, 2H, J=7.3 Hz) , 2.75 (t, 2H, J=7.5 Hz) , 1.5-1.6 (m, 2H) , 1.1-1.25 (m, 5H) , および 0.7 ppm (t, 3H, J=7.5 Hz) .

【 0 1 6 0 】

## 工程 2

2-([6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-フェニル-2-ナフチル]オキシ)酢酸  
ナトリウム塩

実施例 6の工程4に記載する方法に従い、エチル2-([6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-フェニル-2-ナフチル]オキシ)アセテート (0.161 g, 0.318 mmol) を、水酸化カリウム (0.0693 g, 1.24 mmol) の THF (6 mL) および水 (6 mL) 中の溶液で加水分解した。2-([6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-フェニル-2-ナフチル]オキシ)酢酸を得、メタノール (5 mL) 中の酸の溶解および1N 水酸化ナトリウム (0.22 mL, 22 mmol) の添加によりナトリウム塩へと変換した。25 分間攪拌後、混合物の溶媒を蒸発させた。残存物をヘキサンですすぎ、24 時間100 にて乾燥させ、黄色固体 (0.0913 g) 、 mp 272-273 (dec.) を得た。

10

## 【 0 1 6 1 】

マスペクトル (-ESI, [M-H]<sup>-</sup>)、 m/z 477. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.35 (d, 1H, J=1.7 Hz) , 8.05 (t, 2H, J=7.6 Hz) , 7.65-7.7 (m, 2H) , 7.5-7.55 (m, 3H) , 7.35-7.45 (m, 6H) , 4.25 (s, 2H) , 2.75 (t, 2H, J=7.3 Hz) , 1.5-1.55 (m, 2H) , 1.1-1.2 (m, 2H) , および 0.7 ppm (t, 3H, J=7.4 Hz) .

C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>Na 0.6 H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 72.82; H, 5.16; N, 0.00.

実測値: C, 72.57; H, 4.92; N, 0.05.

## 【 0 1 6 2 】

20

## 実施例 15

2-([6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ナフチル]オキシ)酢酸

## 工程 1

エチル 2-([6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ナフチル]オキシ)アセテート

実施例 1の工程1に記載される方法に従い、エチル 2-([6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ナフチル]オキシ)アセテートをエチル 2-([1-ブromo-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]-オキシ)アセテート (0.448 g, 0.879 mmol) 、 および 4-トリフルオロメチルベンゼン ボロン酸 (0.883 g, 4.65 mmol) 、 [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) の ジクロロメタン (1:1) とのコンプレックス (0.203 g, 0.249 mmol) 、 および炭酸カリウム (0.266 g, 1.92 mmol) を ジオキサン (12 mL) 、 および水 (1.2 mL) 中にて用いるカップリングにより調製した。反応混合物を70 にて16 時間加熱した。ヘキサン中30% tert-ブチルメチル エーテルを移動相として用いるHPLCによる精製により、黄色ガム (0.241 g) を得る。

30

## 【 0 1 6 3 】

<sup>1</sup>HNMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.45 (s, 1H) , 8.2 (d, 1H, J=9.0 Hz) , 7.3-8.1 (m, 11H) , 4.95 (s, 2H) , 4.1 (q, 2H, J=7.0 Hz) , 2.7 (t, 2H, J=7.3 Hz) , 1.4-1.65 (m, 2H) , 1.0-1.3 (m, 5H) , および 0.7 ppm (t, 3H, J=7.0 Hz) .

40

## 【 0 1 6 4 】

## 工程 2

2-([6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ナフチル]オキシ)酢酸ナトリウム塩

実施例 6の工程4に記載の方法に従い、 2-([6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ナフチル]オキシ)酢酸をエチル 2-([6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-2-ナフチル]オキシ)アセテート (0.234 g, 0.407 mmol) の、水酸化カリウム (0.076 g, 1.35 mmol) のTHF (5 mL) および水 (5 mL) 中の溶液を用いる加水分解により調製した。酸のナトリウム塩への変換を、実施例 14の工程2に記載するごとく行った。100 にて 24

50

時間乾燥した後、標題化合物明黄色固体 (0.139 g)、mp 274-275 (dec.) として得た。

【 0 1 6 5 】

マスペクトル (-ESI, [M-H]<sup>-</sup>)、m/z 545. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.4 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J=9.2 Hz), 8.0 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.85 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.75 (t, 4H, J=8.6 Hz), 7.45 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.4-7.5 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 2.7-2.75 (m, 2H), 1.5-1.55 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), および 0.75 ppm (t, 3H, J=7.4 Hz)。

C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Na 1.0 H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 65.53; H, 4.47; N, 0.00.

実測値: C, 65.85; H, 4.20; N, 0.02.

【 0 1 6 6 】

実施例 16

1-{2-[5-フェニル-6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルメトキシ)-2-ナフチル]-1-ベンゾフラン-3-イル}-1-ペンタノン

工程 1

2-{[6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-フェニル-2-ナフチル]オキシ}アセトニトリル

実施例 1の工程1に記載の方法に従い、2-{[1-ブromo-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}アセトニトリル (0.480 g, 1.04 mmol) を、フェニルボロン酸 (0.448 g, 3.67 mmol) と、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム (II) のジクロロメタン (1:1) とのコンプレックス (0.0918 g, 0.112 mmol) と共に、炭酸カリウム (0.290 g, 2.10 mmol) のジオキサン (10 mL) および水 (1.0 mL) 溶液中の存在下に用いて結合させた。反応混合物を70 °Cにて 22 時間攪拌した。ヘキサン中7.5-10% tert-ブチルメチル エーテル を用いるフラッシュクロマトグラフィー (Biotage 装置) による精製により、標題化合物 (0.230 g) を得た。

【 0 1 6 7 】

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.5 (s, 1H), 8.3 (d, 1H, J=9.2 Hz), 8.05 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.7-7.85 (m, 3H), 7.35-7.6 (m, 9H), 5.25 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, J=7.7 Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.3 (m, 2H), および 0.75 ppm (t, 3H, J=7.7 Hz)。

【 0 1 6 8 】

工程 2

1-{2-[5-フェニル-6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルメトキシ)-2-ナフチル]-1-ベンゾフラン-3-イル}-1-ペンタノン

実施例 1の工程6に記載の方法に従い、1-{2-[5-フェニル-6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルメトキシ)-2-ナフチル]-1-ベンゾフラン-3-イル}-1-ペンタノンを2-{[6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-フェニル-2-ナフチル]オキシ}アセトニトリル (0.224 g, 0.487 mmol)、アジ化ナトリウム (0.162 g, 2.49 mmol)、および塩化アンモニウム (0.140 g, 2.62 mmol) のDMF (10 mL) 溶液から調製した。水中90% メタノール /0.1% TFAを移動相として用いるHPLCによる精製により、明黄色 固体 (0.0825 g)、mp 160-164 °C を得た。

【 0 1 6 9 】

マスペクトル (-ESI, [M-H]<sup>-</sup>)、m/z 501. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 16.5-17.0 (br, 1H), 8.45 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.2 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.0 (dd, 1H, J=7.6 Hz および 0.76 Hz), 7.7-7.75 (m, 3H), 7.4-7.5 (m, 6H), 7.3-7.35 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.5-1.55 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), および 0.7 ppm (t, 3H, J=7.3 Hz)。

C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Na 0.10 H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 73.82; H, 5.24; N, 11.11.

10

20

30

40

50

実測値: C, 73.56; H, 5.21; N, 10.95.

【 0 1 7 0 】

#### 実施例 17

2-({1-ブromo-6-[3-(2-シクロペンチルアセチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)酢酸

#### 工程 1

エチル 2-({1-ブromo-6-[3-(2-シクロペンチルアセチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)アセテート

実施例 1の方法 B、工程5に記載する方法に従い、エチル 2-({1-ブromo-6-[3-(2-シクロペンチルアセチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)アセテートを1-[2-(5-ブromo-6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-2-シクロペンチル-1-エタノン (0.250 g, 0.556 mmol)、炭酸セシウム (0.461 g, 1.41 mmol)、およびエチル ブromoアセテート (0.15 ml, 1.4 mmol) のアセトン (10 mL) 溶液から調製した。標題化合物を黄色 ガム (0.246 g) として得た。

【 0 1 7 1 】

<sup>1</sup>HNMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.0 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J=9.5 Hz), 8.15 (d, 1H, J=9.5 Hz), 8.0-8.1 (m, 1H), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.35-7.6 (m, 4H), 5.15 (s, 2H), 4.15 (q, 2H, J=7.2 Hz), 2.8 (d, 1H, J=7.5 Hz), 2.15-2.3 (m, 1H), 1.5-1.75 (m, 2H), 1.3-1.5 (m, 4H), 1.2 (t, 3H, J=7.3 Hz), および 0.9-1.1 ppm (m, 2H)

【 0 1 7 2 】

#### 工程 2

2-({1-ブromo-6-[3-(2-シクロペンチルアセチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)酢酸

実施例 6の工程4に記載の方法に従い、エチル 2-({1-ブromo-6-[3-(2-シクロペンチルアセチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)アセテート (0.245 g, 0.458 mmol) を水酸化カリウム (0.0938 g, 1.67 mmol) のTHF (5 mL) および水 (5 mL) 中溶液にて加水分解した。水中85% メタノール/0.1% TFAを移動相として用いるHPLCによる精製、次いで80℃にて15時間乾燥することにより、2-({1-ブromo-6-[3-(2-シクロペンチルアセチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-2-ナフチル}オキシ)酢酸を明るい黄色固体 (0.077 g)、mp 150-152℃として得た。

【 0 1 7 3 】

マスペクトル (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>)、m/z 509; <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.0-13.5 (br s, 1H), 8.45 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.25 (d, 1H, J=8.9 Hz), 8.15 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.95-8.0 (m, 2H), 7.75 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.5 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.4-7.45 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.8 (d, 2H, J=7.0 Hz), 2.2-2.25 (m, 1H), 1.6-1.65 (m, 2H), 1.35-1.45 (m, 4H), および 0.95-1.05 ppm (m, 2H)。

C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>BrO<sub>5</sub>に関する元素分析:

計測値: C, 63.92; H, 4.57; N, 0.00.

実測値: C, 63.78; H, 4.72; N, 0.01.

【 0 1 7 4 】

#### 実施例 18

1-(2-{6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルメトキシ)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ナフチル}-1-ベンゾフラン-3-イル)-1-ペンタノン

#### 工程 1

2-({6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ナフチル}オキシ)アセトニトリル

実施例 1の工程1に記載の方法に従い、2-({1-ブromo-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル}オキシ)アセトニトリル (0.476 g, 1.03 mmol) を4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (0.785 g, 4.13 mmol) へと、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフ



イノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) のジクロロメタンとのコンプレックス(1:1) (0.088 g, 0.108 mmol)、および炭酸カリウム (0.301 g, 2.18 mmol) のジオキサン (10 mL)、および水 (1 mL) 中溶液を用いて結合した。反応混合物を77 °Cにて16 時間加熱した。ヘキサン中2-10% 酢酸エチルを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィー (Biotage 装置) による精製により、2-({6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ナフチル}オキシ)アセトニトリルを黄色ワックス(0.364 g)として得た。;

【0175】

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.55 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, J=8.5 Hz), 8.05 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.95 (d, 2H, J=7.7 Hz), 7.75-7.85 (m, 2H), 7.75 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.35-7.5 (m, 3H), 5.3 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, J=7.7 Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.25 (m, 2H), および 0.7 (t, 3H, J=7.7 Hz).

10

【0176】

工程 2

1-(2-{6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルメトキシ)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ナフチル}-1-ベンゾフラン-3-イル)-1-ペンタノン

実施例 1の工程6に記載の方法に従い、1-(2-{6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルメトキシ)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ナフチル}-1-ベンゾフラン-3-イル)-1-ペンタノンを2-({6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-2-ナフチル}オキシ)アセトニトリル (0.351 g, 0.665 mmol)、アジ化ナトリウム (0.227 g, 3.49 mmol)、および塩化アンモニウム (0.186 g, 3.48 mmol) の DMF (10 mL) 溶液から調製した。移動相として水中85% メタノール/0.1 % TFAを用いるHPLCによる精製、次いで80 °Cにて15時間乾燥することにより、標題化合物を明黄色固体 (0.147 g)、mp 189-191 °Cとして得た。

20

【0177】

マスペクトル (-ESI, [M-H]<sup>-</sup>)、m/z 569; <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 16.5-17.0 (br s, 1H), 8.5 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.25 (d, 1H, J=9.2 Hz), 8.0 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.85 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.75-7.8 (m, 2H), 7.75 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.6 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.4-7.45 (m, 3H), 5.65 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.5-1.6 Hz (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), および 0.75 ppm (t, 3H, J=7.3 Hz).

30

C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 0.10 H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 67.15; H, 4.44; N, 9.79.

実測値: C, 66.81; H, 4.39; N, 9.48.

【0178】

実施例 19

2-([1-ブロモ-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸

工程 1

エチル 2-([1-ブロモ-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ)-3-フェニル プロパノエート

40

実施例 4の工程2に記載する方法に従い、1-[2-(5-ブロモ-6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-ペンタノン (2.38 g, 5.62 mmol) を、エチル 2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノエート (1.65 g, 8.50 mmol) に、トリフェニルホスフィン (2.23 g, 8.50 mmol) および ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (1.7 mL, 8.5 mmol) のベンゼン溶液(62 mL) の存在下に結合させた。水中95% アセトニトリルを移動相として用いるHPLCによる精製により、エチル 2-([1-ブロモ-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ)-3-フェニルプロパノエートを黄色ガム (1.86 g)として得た。

【0179】

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.45 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J=7.7 Hz), 8.1 (d, 1H

50

, J=7.7 Hz), 7.95-8.1 (m, 2H), 7.85 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.4-7.5 (m, 5H), 7.2-7.4 (m, 3H), 5.5 (t, 1H, J=6.0 Hz), 4.1 (q, 2H, J=7.0 Hz), 2.75 (t, 2H, J=7.0 Hz), 1.45-1.6 (m, 2H), 1.05-1.25 (m, 6H), および 0.7 ppm (t, 3H, J=7.0 Hz).  
【0180】

## 工程 2

2-{{1-ブromo-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル}オキシ}-3-フェニルプロパン酸

実施例 6の工程4に記載の方法に従い、エチル2-{{1-ブromo-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル}オキシ}-3-フェニルプロパノエート (1.85 g, 3.09 mmol) を、水酸化カリウム (0.523g, 9.32 mmol) の、THF (20 mL) および水 (20 mL) 中溶液で加水分解した。メチレン クロライド/ヘキサンからの結晶化および78 °Cにて12 時間乾燥した後、2-{{1-ブromo-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル}オキシ}-3-フェニルプロパン酸を明黄色固体 (1.35 g)、mp 115-117 °Cとして得た。

【0181】

マスペクトル (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>)、m/z 573; <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.2-13.5 (br s, 1H), 8.45 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.2 (d, 1H, J=8.9 Hz), 8.1 (d, 1H, J=9.2 Hz), 8.05 (dd, 1H, J=7.7 Hz および 0.7 Hz), 8.0 (dd, 1H, J=8.9 Hz および 1.7 Hz), 7.75 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.4-7.45 (m, 6H), 7.3 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.25 (t, 1H, J=7.4 Hz), 5.35-5.4 (m, 1H), 2.75 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), および 0.7 ppm (t, 3H, J=7.4 Hz).

C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>BrO<sub>5</sub> 0.10 H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 67.05; H, 4.78; N, 0.00.

実測値: C, 66.69; H, 4.38; N, 0.02.

【0182】

## 実施例 20

1-{{2-[5-メチル-6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルメトキシ)-2-ナフチル]-1-ベンゾフラン-3-イル}-1-ペンタノン

## 工程 1

6-ブromo-1-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフトール

6-ブromo-2-ナフトール (124g, 0.556 mol)、ジメチル アミン (175 mL の水中40%溶液, 1.56 mol)、ホルムアルデヒド (83.5 mL の水中40% 溶液 1.11 mol)、およびエタノール (700 mL) の混合物を、室温にて2 時間攪拌し、次いで濾過した。固体を新鮮なエタノールで洗浄し、乾燥して標題化合物を固体 (120 g)、mp 95-96 °Cとして得た。

【0183】

マスペクトル (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>)、m/z 280, 282. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.02 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 9.2, 2.2 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 3.94 (s, 2H), および 2.26 ppm (s, 6H). C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>BrNOに関する元素分析:

計測値: C, 55.73; H, 5.04; N, 5.00.

実測値: C, 55.83; H, 5.04; N, 4.96.

【0184】

## 工程 2

6-ブromo-1-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル アセテート ヒドロクロライド

6-ブromo-1-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフトール (5.6 g, 0.02 mol) をメチレン クロライド (120 mL) 中で攪拌した。アセチル クロライド (3.0 mL, 0.042 mol) を添加した。混合物を室温にて1 時間攪拌し、溶媒を濃縮した。沈殿固体を濾過により回収し、エーテルで洗浄し、次いで乾燥して標題化合物 (6.8 g) を白色固体, mp 190-192 °Cとして得た。

【0185】

マスペクトル (+ES, [M+H]<sup>+</sup>)、m/z 322, 324. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.6

10

20

30

40

50

8 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, J=9.2 Hz), 8.12 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 4.74 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 2.83 (d, 6H, J = 4.6 Hz), および 2.44 ppm (s, 3H).

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub> HClに関する元素分析:

計測値: C, 50.23; H, 4.78; N, 3.91.

実測値: C, 50.16; H, 4.64; N, 3.77.

【0186】

工程3

6-プロモ-1-メチル-2-ナフトール

6-プロモ-1-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル アセテート ヒドロクロライド (6.4 g, 0.0179 mol)を エタノール (250 mL)中で攪拌した。ナトリウムボロヒドライド (3.0 g, 0.078 mol)を滴下した。混合物を還流にて2 時間s加熱し、室温へと冷却し、および水 (100 mL)を添加した。混合物を1/2時間攪拌し、次いで 2N 塩酸で酸性化した。エタノールを蒸発させ、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を2N 塩酸、次いで水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させて、溶媒を蒸発し、標題化合物を固体、mp 127-129 として得た。

【0187】

<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.66 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.60 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.53 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.19 (d, 1H, J=8.9 Hz), 2.80 (s, 6H), および 2.39 ppm (s, 3H).

C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrOに関する元素分析:

計測値: C, 55.72; H, 3.83; N, 0.00.

実測値: C, 55.81; H, 3.82; N, 0.00.

【0188】

工程 4

2-[(6-プロモ-1-メチル-2-ナフチル)オキシ]アセトニトリル

実施例1の方法B、ステップ5に記載する方法に従い、2-[(6-プロモ-1-メチル-2-ナフチル)オキシ]アセトニトリルを 6-プロモ-1-メチル-2-ナフトール (6.3 g, 27 mmol)、炭酸セシウム (18.2 g, 56 mmol)、およびプロモアセトニトリル (2.0 mL, 29 mmol)の アセトン (55 mL)溶液から調製した。反応混合物を 4 時間攪拌した。化合物をヘキサン中5-40%のイソプロピル エーテルを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。標題化合物を橙色-黄色ワックス固体(4.94 g)として得た。

【0189】

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.2 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.9 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.65 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.55 (d, 1H, J=8.5 Hz), 5.3 (s, 2H), および 2.5 ppm (s, 3H).

【0190】

工程 5

2-[[6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-1-メチル-2-ナフチル]オキシ]アセトニトリル 実施例1の工程1に記載する方法に従い、2-[(6-プロモ-1-メチル-2-ナフチル)オキシ]アセトニトリル (4.93g, 17.9 mmol)を、2-ベンゾフランボロン酸 (3.58 g, 22.1 mmol)へと、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)のジクロロメタンとのコンプレックス (1:1) (0.452 g, 0.553 mmol)、および炭酸カリウム (3.75 g, 27.1 mmol)をジオキサン (130 mL)および水 (13 mL)中で用いて結合させた。ヘキサン中3-9% 酢酸エチルを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、2-[[6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-1-メチル-2-ナフチル]オキシ]アセトニトリルを明黄色固体 (3.03 g)、mp 143-145 として得た。

【0191】

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.45 (s, 1H), 7.95-8.15 (m, 3H), 7.7 (t, 2H, J=7.3 Hz), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), および 2.55 ppm (s,

3H) .

【 0 1 9 2 】

#### 工程 6

2-([1-メチル-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ)アセトニトリル

実施例 1の工程1に記載する方法に従い、2-([6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-1-メチル-2-ナフチル]オキシ)アセトニトリル (1.15 g, 3.67 mmol) を、パレリル クロライド (0.52 mL, 4.4 mmol) を用いて、塩化スズ(IV) (0.52 mL, 4.4 mmol) の塩化メチレン溶液 (15 mL) の存在下にアシル化した。2-([1-メチル-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]-オキシ)アセトニトリルを調製した。ヘキサン中10-20% クロロホルム および100% ヘキサンおよびヘキサン中0.5-5% 酢酸エチルを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、標題化合物を黄色ガム(0.458 g)として得た。

【 0 1 9 3 】

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.45 (s, 1H) , 8.2 (d, 1H, J=7.7 Hz) , 8.05 (t, 2H, J=8.8 Hz) , 7.95 (d, 1H, J=7.7 Hz) , 7.75 (d, 1H, J=7.7 Hz) , 8.65 (d, 1H, J=7.7 Hz) , 7.4-7.5 (m, 2H) , 5.35 (s, 2H) , 2.75 (t, 2H, J=8.1 Hz) , 2.55 (s, 3H) , 1.5-1.6 (m, 2H) , 1.1-1.25 (m, 2H) , および 0.7 ppm (t, 3H, J=8.8 Hz) .

【 0 1 9 4 】

#### 工程 7

1-{2-[5-メチル-6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メトキシ]-2-ナフチル}-1-ベンゾフラン-3-イル}-1-ペンタノン

実施例 1の工程6に記載する方法に従い、1-{2-[5-メチル-6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メトキシ]-2-ナフチル}-1-ベンゾフラン-3-イル}-1-ペンタノンを 2-([1-メチル-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ)アセトニトリル (0.454 g, 1.14 mmol) 、 アジ化ナトリウム (0.375 g, 5.77 mmol) 、 および 塩化アンモニウム (0.305 g, 5.70 mmol) のDMF (10 mL) 溶液から調製した。化合物を水中75% アセトニトリルを移動相として用いるHPLCにより精製し、次いで13 時間90 にて乾燥した後、明ページュ色の固体 (0.160 g) 、 mp 162-164 を得た。

【 0 1 9 5 】

マスペクトル (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>) 、 m/z 441; <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.4 (d, 1H, J=1.7 Hz) , 8.15 (d, 1H, J=9.0 Hz) , 8.0-8.05 (m, 2H) , 7.9 (dd, 1H, J=8.9 Hz and 1.8 Hz) , 7.75 (d, 1H, J=7.6 Hz) , 7.65 (d, 1H, J=9.0 Hz) , 7.4-7.45 (m, 2H) , 5.65 (s, 2H) , 2.75 (t, 2H, J=7.3 Hz) , 2.55 (s, 3H) , 1.5-1.6 (m, 2H) , 1.1-1.2 (m, 2H) , および 0.7 ppm (t, 3H, J=7.3 Hz) .

C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>に関する元素分析:

計測値: C, 70.89; H, 5.49; N, 12.72.

実測値: C, 70.55; H, 5.48; N, 12.68.

【 0 1 9 6 】

#### 実施例 21

5-([1-メチル-6-(3-ペンチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ)メチル)-1H-1,2,3,4-テトラゾール

#### 工程 1

2-([6-(3-(1-ヒドロキシペンチル)-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-メチル-2-

ナフチル]オキシ)アセトニトリル (0.874 g, 2.20 mmol) を臭化水素ナトリウム、ナトリウムボロヒドライド (0.495 g, 13.1 mmol) をエタノール (25 mL) 中で用いて還元した。2-([6-(3-(1-ヒドロキシペンチル)-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-メチル-2-ナフチル]オキシ)アセトニトリルを黄色 ガム (0.838 g) として得た。

【 0 1 9 7 】

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 、 : 8.3 (s, 1H) , 8.15 (d, 1H, J=9.2 Hz) , 8.0 (t, 1

H, J=8.5 Hz), 7.9 (t, 1H, J=7.7 Hz), 7.55 (q, 3H, J=8.2 Hz), 7.25-7.35 (br, 1H), 5.45 (d, 1H, J=5.4 Hz), 5.35 (s, 2H), 5.1-5.2 (br, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.8-2.0 (br, 2H), 1.2-1.3 (br, 2H), 1.35 (t, 2H, J=7.3 Hz), および 0.8 ppm (t, 3H, J=7.3 Hz).

【0198】

## 工程 2

2-([1-メチル-6-(3-ペンチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ)アセトニトリル

実施例 11の工程2に記載する方法に従い、2-([1-メチル-6-(3-ペンチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ)アセトニトリルを2-([6-[3-(1-ヒドロキシペンチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]-1-メチル-2-ナフチル]オキシ)アセトニトリル (0.838 g, 2.10 mmol)、トリエチルシラン (0.67 mL, 4.2 mmol)、およびトリフルオロ酢酸 (1.7 mL, 22 mmol) のメチレン クロライド溶液 (20 mL) から調製した。100% ヘキサンおよび およびヘキサン中1-2 % 酢酸エチルを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、標題化合物を黄色 ガム (0.416 g) として得た。

【0199】

$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.35 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J=8.5 Hz), 8.05 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.95 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.7 (d, 1H, J=6.9 Hz), 7.65 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.55 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.25-7.4 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.0 (t, 2H, J=7.7 Hz), 2.55 (s, 3H), 1.65-1.8 (m, 2H), 1.3-1.45 (m, 4H), および 0.85 ppm (t, 3H, J=7.7 Hz).

【0200】

## 工程 3

5-([1-メチル-6-(3-ペンチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ)メチル)-1H-1,2,3,4-テトラゾール

実施例 1の工程6に記載する方法に従い、5-([1-メチル-6-(3-ペンチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ)メチル)-1H-1,2,3,4-テトラゾールを2-([1-メチル-6-(3-ペンチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ)アセトニトリル (0.410 g, 1.07 mmol)、アジ化ナトリウム (0.346 g, 5.32 mmol)、および塩化アンモニウム (0.284 g, 5.31 mmol) のDMF (10 mL) 溶液から調製した。アセトニトリルからの結晶化後、16時間76にて乾燥した後、標題化合物を明黄色固体 (0.252 g)、mp 169-171 (dec.) として得た。

【0201】

マスペクトル (-ESI, [M-H]<sup>-</sup>)、m/z 425.  $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 16.8 (br s, 1H), 8.3 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.15 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.95 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.9 (dd, 1H, J=9.0 Hz および 1.8 Hz), 7.7 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.6 (q, 2H, J=7.0 Hz), 7.25-7.35 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 3.0 (t, 2H, J=7.6 Hz), 2.55 (s, 3H), 1.7-1.8 (m, 2H), 1.3-1.45 (m, 4H), および 0.85 ppm (t, 3H, J=7.2 Hz).

C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 0.15 H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 72.76; H, 6.18; N, 13.05.

実測値: C, 72.45; H, 5.82; N, 13.15.

【0202】

## 実施例 22

2-([1-メチル-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ)酢酸

2-([1-メチル-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ)-アセトニトリル (0.301 g, 0.757 mmol)、および水酸化ナトリウム (1.12 g, 28.0 mmol) のエタノール (8 mL) 中の混合物を、3時間還流した。混合物を室温へと冷却し、過剰の水に注ぎ、次いで2N 塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機相を水 および塩水で洗浄し、マグネシウム スルフェートで乾燥し、濾過および濃縮した。残存物を水中75% アセトニトリル/0.1% TFAを用いるHPLCにより精製した。ヘキサンでの処理により、2-([1-

メチル-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}酢酸を明るいベージュ色の固体 (0.0332 g)、mp 153-155 として得た。

【0203】

マスペクトル (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>)、m/z 417. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.9-13.2 (br s, 1H), 8.35 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.15 (d, 1H, J=8.9 Hz), 8.05 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.95 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.85 (dd, 1H, J=8.9 Hz and 1.8 Hz), 7.75 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.45-7.45 (m, 3H), 4.9 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, J=7.3 Hz), 2.55 (s, 3H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), および 0.75 ppm (t, 3H, J=7.3 Hz)。

C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> 0.15 H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 74.50; H, 5.84; N, 0.00.

実測値: C, 74.13; H, 5.77; N, 0.02.

【0204】

実施例 23

2-{[1-メチル-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}-3-フェニルプロパン酸

工程 1

エチル 2-[(6-ブロモ-1-メチル-2-ナフチル)オキシ]-3-フェニルプロパノエート

実施例 4の工程2に記載の方法に従い、6-ブロモ-1-メチル-2-ナフトール (2.44g 10.3 mmol) を、エチル 2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノエート (3.0 g, 15 mmol) へと、トリフェニルホスフィン (4.17 g, 15.9 mmol)、およびジイソプロピル アゾジカルボキシレート (3.0 mL, 15 mmol) のベンゼン (65 mL) 溶液の存在下に結合させた。100% ヘキサンおよびヘキサン中1-4% 酢酸エチルを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、エチル 2-[(6-ブロモ-1-メチル-2-ナフチル)オキシ]-3-フェニルプロパノエートを黄色 ガム (1.86 g) として得た。

【0205】

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.1 (s, 1H), 7.9 (d, 1H, J=7.0 Hz), 7.7 (d, 1H, J=7.0 Hz), 7.6 (d, 1H, J=6.3 Hz), 7.3-7.4 (m, 4H), 7.2-7.3 (m, 2H), 5.25 (t, 1H, J=6.3 Hz), 4.1 (q, 2H, J=7.0 Hz), 3.25-3.35 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), および 1.1 ppm (t, 3H, J=7.0 Hz)。

【0206】

工程 2

エチル 2-{[6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-1-メチル-2-ナフチル]オキシ}-3-フェニルプロパノエート

実施例 1の工程1に記載の方法に従い、エチル 2-{[6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-1-メチル-2-ナフチル]オキシ}-3-フェニルプロパノエートをエチル 2-[(6-ブロモ-1-メチル-2-ナフチル)オキシ]-3-フェニルプロパノエート (1.86 g, 4.50 mmol)、および 2-ベンゾフランボロン酸 (0.883 g, 5.45 mmol) の、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) のジクロロメタンとのコンプレックス (1:1) (0.160 g, 0.196 mmol)、および炭酸カリウム (1.22 g, 8.83 mmol) のジオキサン (45 mL)、および水 (4.5 mL) 中溶液の存在下での結合により調製した。100% ヘキサンおよびヘキサン中0.5-2% 酢酸エチルを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、標題化合物を明黄色 固体 (0.995 g)、mp 125-127 として得た。

【0207】

マスペクトル (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>)、m/z 451; <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.35 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.85 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.65-7.7 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.2-7.35 (m, 8H), 5.25-5.3 (m, 1H), 4.1 (q, 2H, J=7.1 Hz), 3.2-3.3 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), および 1.1 ppm (t, 3H, J=7.1 Hz)。

【0208】

工程 3

エチル 2- {[1-メチル-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}-3-フェニル プロパノエート

エチル 2- {[6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-1-メチル-2-ナフチル]オキシ}-3-フェニルプロパノエート (0.944 g, 2.10 mmol) の、メチレン クロライド (4.2 mL) 中の混合物へ、-78 にてバレリル クロライド (0.25 mL, 2.1 mmol) および塩化スズ (IV) (0.25 mL, 2.1 mmol) を添加した。反応混合物を 2 時間および 20 分間攪拌した。過剰のメチレンクロライドで希釈し、過剰の重炭酸ナトリウム溶液に注いだ。有機相を水 および塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過および濃縮した。化合物を 100 % ヘキサン およびヘキサン中の 0.5-3% 酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。60 にてまたは 30 分間乾燥し、エチル 2- {[1-メチル-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}-3-フェニルプロパノエートを黄色 ガム (0.553 g) として得た。

【 0 2 0 9 】

マスペクトル (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>)、 m/z 535<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.35 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.1 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.05 (dd, 1H, J=7.6 Hz および 1.0 Hz), 7.9 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.85 (dd, 1H, J=8.9 Hz and 1.8 Hz), 7.75 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.25-7.45 (m, 8H), 5.3-5.35 (m, 1H), 4.1 (q, 2H, J=6.9 Hz), 3.25-3.35 (m, 2H), 2.75 (t, 2H, J=7.3 Hz), 2.5 (s, 3H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.05-1.2 (m, 5H), および 0.7 ppm (t, 3H, J=7.4 Hz) .

C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>に関する元素分析:

計測値: C, 78.63; H, 6.41; N, 0.00.

実測値: C, 78.70; H, 6.30; N, 0.00.

【 0 2 1 0 】

工程 4

2- {[1-メチル-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}-3-フェニルプロパン酸ナトリウム塩

実施例 6の工程4に記載する方法に従い、エチル2- {[1-メチル-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}-3-フェニルプロパノエート (0.495 g, 0.926 mmol) を水酸化カリウム (0.153 g, 2.73 mmol) のTHF (7.5 mL) および水 (7.5 mL) 中溶液で加水分解し、2- {[1-メチル-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}-3-フェニルプロパン酸を得た。1N 水酸化ナトリウム (0.72 mL, 0.72 mmol) のメタノール (12 mL) 溶液中での処理によりナトリウム塩へ変換し、標題化合物をクリーム色の固体 (0.228 g)、 mp 221-222 として得た。

【 0 2 1 1 】

マスペクトル (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>)、 m/z 507. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.25 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.0-8.05 (m, 2H), 7.75-7.8 (m, 2H), 7.7 (dd, 1H, J=7.3 Hz and 0.8 Hz), 7.35-7.45 (m, 4H), 7.15 (t, 1H, J=7.3 Hz), 4.45 (dd, 1H, J=9.8 Hz および 3.1 Hz), 3.25 (dd, 1H, J=13.9 Hz および 2.7 Hz), 3.05 (q, 1H, J=7.9 Hz), 2.7 (t, 2H, J=7.3 Hz), 2.4 (s, 3H), 1.5-1.55 (m, 2H), 1.1-1.15 (m, 2H), および 0.7 ppm (t, 3H, J=7.4 Hz) .

C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>Naに関する元素分析:

計測値: C, 74.99; H, 5.53; N, 0.00.

実測値: C, 74.63; H, 5.38; N, 0.08.

【 0 2 1 2 】

実施例 24

2- {[1-クロロ-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}酢酸

工程 1

6-プロモ-1-クロロ-2-ナフトール

6-プロモ-2-ナフトール (10.0 g, 0.045 mol) のクロロホルム溶液 (100 mL) に、スルフリルクロライド (6.4 mL, 0.09 mol) を添加した。混合物を還流にて 0.5 時間次いで室

10

20

30

40

50

温にて2 時間攪拌した。水 (50 mL) を添加し、有機相を水で洗浄し、次いで溶媒を蒸発させた。固体をヘキサンから結晶化し、空気乾燥し、標題化合物を固体, mp 103-105 とし得た。

【 0 2 1 3 】

マスペクトル (-ES, [M-H]<sup>-</sup>)、 m/z 255, 257, 259. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.63 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.68 (dd, 1H, J = 9.0, 1.8 Hz), および 7.32 ppm (d, 1H, J = 8.85 Hz) .

C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>BrCl<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 46.64; H, 2.35; N, 0.00.

実測値: C, 46.69; H, 2.35; N, 0.00.

【 0 2 1 4 】

工程 2

エチル 2-[(6-ブromo-1-クロロ-2-ナフチル)オキシ]アセテート

実施例 1の方法B、ステップ5に記載する方法に従い、エチル2-[(6-ブromo-1-クロロ-2-ナフチル)オキシ]アセテートを6-ブromo-1-クロロ-2-ナフトール (4.1 g, 16 mmol)、炭酸セシウム (10.4 g, 31.8 mmol)、およびエチル ブromoアセテート (3.5 mL, 32 mmol) のアセトン (45 mL) 溶液から調製した。100% ヘキサンおよびヘキサン中1-3% アセトンを用いるフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、標題化合物をクリーム色の固体 (3.90 g)、mp 92-94 とし得た。

【 0 2 1 5 】

マスペクトル (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>)、 m/z 345; <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.25 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.05 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.95 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.75 (dd, 1H, J=9.1 Hz および 2.1 Hz), 7.5 (d, 1H, J=9.2 Hz), 5.05 (s, 2H), 4.15 (q, 2H, J=7.1 Hz), および 1.2 ppm (t, 3H, J=7.1 Hz) .

【 0 2 1 6 】

工程 3

エチル 2-{[6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-1-クロロ-2-ナフチル]オキシ}アセテート

実施例 1の工程1に記載の方法に従い、エチル 2-[(6-ブromo-1-クロロ-2-ナフチル)オキシ]アセテート (3.79 g, 11.0 mmol)、および2-ベンゾフランボロン酸 (2.14 g, 13.2 mmol) を [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) のジクロロメタンとのコンプレックス (1:1) (0.534 g, 0.654 mmol)、および炭酸カリウム (3.07 g, 22.2 mmol) の ジオキサン (110 mL) および水 (11 mL) 中の溶液の存在下に結合させた。ヘキサン中2-5% 酢酸エチルを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、エチル 2-{[6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-1-クロロ-2-ナフチル]オキシ}アセテートをクリーム色の固体 (1.91 g)、mp 140-142 とし得た。

【 0 2 1 7 】

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.5 (s, 1H), 8.2 (s, 2H), 8.1 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.75-7.85 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.5 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.25-7.4 (m, 2H), 5.1 (s, 2H), 4.2 (q, 2H, J=7.5 Hz), および 1.25 ppm (t, 2H, J=7.5 Hz) .

【 0 2 1 8 】

工程 4

エチル 2-{[1-クロロ-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}アセテート

実施例 23の工程3に記載の方法に従い、エチル 2-{[6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-1-クロロ-2-ナフチル]オキシ}アセテート (1.90 g, 4.99 mmol) を、パレリル クロライド (0.61 mL, 5.1 mmol) により、塩化スズ(IV) (0.60 mL, 5.1 mmol) のメチレン クロライド (20 mL) 中の存在下にアシル化し、エチル 2-{[1-クロロ-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}アセテートを調製した。ヘキサン中10% tert-ブチル メチル エーテルを移動相として用いるHPLCによる精製により、標題化合物を明黄色

10

20

30

40

50



固体 (0.533 g)、 mp 95-97 として得た。

【 0 2 1 9 】

マスペクトル (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>)、 m/z 465. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.5 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J=8.9 Hz), 8.15 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.05 (t, 2H, J=8.6 Hz), 7.75 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.55 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.4-7.45 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.2 (q, 2H, J=7.0 Hz), 2.75 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.3 (m, 5H), および 0.7 ppm (t, 3H, J=7.3 Hz) .

C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>ClO<sub>5</sub>に関する元素分析:

計測値: C, 69.75; H, 5.42; N, 0.00.

実測値: C, 69.64; H, 5.20; N, 0.01.

10

【 0 2 2 0 】

工程 5

2-{{1-クロロ-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル}オキシ}酢酸

実施例6の工程4に記載の方法に従い、エチル 2-{{1-クロロ-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル}オキシ}アセテート (0.477 g, 1.03 mmol) を水酸化カリウム (0.175 g, 3.12 mmol) のTHF (10 mL) および水 (10 mL) 中溶液で加水分解した。

標題化合物を明黄色 固体 (0.249 g)、 mp 142-143 として得た。

【 0 2 2 1 】

マスペクトル (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>)、 m/z 437. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 13.0-13.5 (br, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J=8.7 Hz), 8.1 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.05 (t, 2H, J=10.3 Hz), 7.75 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.55 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.4-7.45 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, J=7.2 Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), および 0.75 ppm (t, 3H, J=7.3 Hz) .

20

C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>5</sub>に関する元素分析:

計測値: C, 68.73; H, 4.84; N, 0.00.

実測値: C, 68.56; H, 4.60; N, 0.08.

【 0 2 2 2 】

実施例 25

1-{{2-{{5-クロロ-6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルメトキシ)-2-ナフチル}-1-ベンゾフラン-3-イル}-1-ペンタノン

30

工程 1

2-[(6-ブロモ-1-クロロ-2-ナフチル)オキシ]アセトニトリル

実施例 1の方法 B、工程5に記載の方法に従い、2-[(6-ブロモ-1-クロロ-2-ナフチル)オキシ]アセトニトリルを6-ブロモ-1-クロロ-2-ナフトール (10.0 g, 38.8 mmol)、炭酸セシウム (25.4 g, 78.0 mmol)、およびプロモアセトニトリル (4.1 mL, 59 mmol) のアセトン (100 mL) 溶液から調製した。ヘキサン中5-12.5% 酢酸エチルを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、標題化合物を黄色固体 (9.8 g)、 mp 126-127 として得た。

【 0 2 2 3 】

<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)、 : 8.3 (d, 1H, J=2.0 Hz)、 8.05 (q, 2H, J=8.5 Hz)、 7.8 (dd, 1H, J=9.1 Hz および 2.1 Hz)、 7.7 (d, 1H, J=9.0 Hz)、 および5.45 ppm (s, 2H) .

40

C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>BrClNOに関する元素分析:

計測値: C, 48.60; H, 2.38; N, 4.72.

実測値: C, 48.40; H, 2.15; N, 4.60.

【 0 2 2 4 】

工程 2

2-{{6-((1-ベンゾフラン-2-イル)-1-クロロ-2-ナフチル)オキシ}アセトニトリル 実施例 1の工程1に記載する方法に従い、 2-[(6-ブロモ-1-クロロ-2-ナフチル)オキシ]アセトニトリル (9.7, 33 mmol) を、2-ベンゾフランボロン酸 (6.35 g, 39 mmol) へと、 [1,1

50

1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム (II) のジクロロメタンとのコンプレックス(1:1) (1.40 g, 1.71 mmol)、および炭酸カリウム (9.13 g, 66.1 mmol) のジオキサン (330 mL) および水 (3.3 mL) 中溶液の存在下に結合させた。ヘキサン中5-30% 酢酸エチルおよびヘキサン中7.5-50%の酢酸エチルを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、2-{[6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-1-クロロ-2-ナフチル]オキシ}アセトニトリルを明褐色固体 (6.13 g)、mp 162-163 として得た。

【 0 2 2 5 】

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.55 (s, 1H), 8.15-8.25 (m, 3H), 7.65-7.75 (m, 3H), 7.6 (s, 1H), 7.25-7.4 (m, 2H), および 5.45 ppm (s, 2H) .

10

【 0 2 2 6 】

工程 3

2-{[1-クロロ-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}アセトニトリル

実施例 23の工程3に記載の方法に従い、2-{[6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-1-クロロ-2-ナフチル]オキシ}アセトニトリル (6.12 g, 18.3 mmol) をバレル クロライド (2.2 mL, 19 mmol) を、塩化スズ(IV) (2.2 mL, 19 mmol) の塩化メチレン溶液(37 mL) の存在下にアシル化した。ヘキサン中20% 酢酸エチルを溶離剤として用いるHPLCによる精製により、2-{[1-クロロ-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}アセトニトリルを黄色のワックス状固体 (2.55 g)、mp 86-89 として得た。

20

【 0 2 2 7 】

マススペクトル (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>)、m/z 418. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)、: 8.55 (d, 1H, J=1.4 Hz), 8.3 (d, 1H, J=8.9 Hz), 8.25 (d, 1H, J=9.2 Hz), 8.0-8.05 (m, 2H), 7.75-7.8 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 5.5 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), および 0.75 ppm (t, 3H, J=7.4 Hz) .

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>3</sub>に関する元素分析:

計測値: C, 71.85; H, 4.82; N, 3.35.

実測値: C, 71.73; H, 4.59; N, 3.15.

【 0 2 2 8 】

工程 4

1-{2-[5-クロロ-6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルメトキシ)-2-ナフチル]-1-ベンゾフラン-3-イル}-1-ペンタノン

実施例1の工程6に記載する方法に従い、1-{2-[5-クロロ-6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルメトキシ)-2-ナフチル]-1-ベンゾフラン-3-イル}-1-ペンタノンを2-{[1-クロロ-6-(3-ペンタノイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}-アセトニトリル (2.43 g, 5.82 mmol)、アジ化ナトリウム (1.91 g, 29.4 mmol)、および塩化アンモニウム (1.59 g, 29.7 mmol) のDMF (13 mL) 溶液から調製した。水中80% アセトニトリル/0.1% 蟻酸を移動相として用いるHPLCによる精製後、アセトニトリルから結晶化させて、標題化合物を明黄色 固体 (1.24 g)、mp 168-169 として得た。

30

【 0 2 2 9 】

マススペクトル (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>)、m/z 461. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 16.7-17.2 (br s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J=8.9 Hz), 8.2 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.0-8.05 (m, 2H), 7.8 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.75 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.4-7.45 (m, 2H), 5.8 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, J=7.2 Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), および 0.75 ppm (t, 3H, J=7.3 Hz) .

40

C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>に関する元素分析:

計測値: C, 65.15; H, 4.59; N, 12.16.

実測値: C, 64.78; H, 4.39; N, 12.29.

【 0 2 3 0 】

実施例 26

50

{[6-(3-ベンゾイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}酢酸

#### 工程 1

6-(3-ベンゾイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-メトキシ-ナフチレン

6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-2-メトキシ-ナフチレン (0.991 g, 3.61 mmol) のCS<sub>2</sub> (40 mL) 中の攪拌溶液に、0 にてベンゾイル クロライド (0.461 mL, 3.97 mmol) を添加した。反応物をこの温度で10 分間攪拌し、次いでSnCl<sub>4</sub> (0.507 mL, 4.33 mmol) を滴下した。反応混合物を加熱し、3 日間還流した。ベンゾイル クロライド (0.461 mL, 3.97 mmol) の追加量、次いでSnCl<sub>4</sub> (0.507 mL, 4.33 mmol) を添加し、混合物をもう1 日還流を維持した。反応混合物をMeOH (~5 mL) でクエンチした。濃縮後、残存物をH<sub>2</sub>O (20 mL)、次いで EtOAc (200 mL) で希釈した。有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) 水溶液、および塩水(20 mL) で洗浄し、次いで、乾燥(MgSO<sub>4</sub>) した。濃縮後、残存物をフラッシュ40装置 (5 -15% EtOAc:ペトロレウムエーテル 勾配) により精製し、生成物(0.590 g) を、固体として得た。

10

【0231】

マスペクトル (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>)、m/z 379. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.18 (s, 1H), 7.70-7.88 (m, 5H), 7.42-7.60 (m, 4H), 7.29-7.41 (m, 4H), 7.18 (dd, 1H, J = 1.4, 9.3 Hz), および 3.87 ppm (s, 3H) .

【0232】

#### 工程 2

6-(3-ベンゾイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ヒドロキシ-ナフチレン

20

-78 へと冷却した6-(3-ベンゾイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-メトキシ-ナフチレン (0.590 g, 1.56 mmol) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) 中の攪拌溶液に、BBr<sub>3</sub> (4.21 mL, 1.0 M CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 4.21 mmol) を滴下し、反応液をこの温度で、0.5時間攪拌し、次いで室温へと2.5 時間暖めた。反応混合物をMeOH (~5 mL) でクエンチし、次いで、H<sub>2</sub>O (20 mL)、および EtOAc (200 mL) で希釈した。有機層を塩水 (20 mL) で洗浄し、次いで乾燥した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 。濃縮後、残存物を分取プレートクロマトグラフィー (20% EtOAc:ペトロレウム エーテル) により精製し、生成物 (0.428 g, 75%) を固体として得た。

【0233】

マスペクトル (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>)、m/z 365. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.06 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.72-7.88 (m, 4H), 7.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.39-7.55 (m, 4H), 7.39 -7.28 (m, 3H), および 7.05-7.15 ppm (m, 2H) .

30

【0234】

#### 工程 3

{[6-(3-ベンゾイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}酢酸メチルエステル

6-(3-ベンゾイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ヒドロキシ-ナフチレン(0.128 g, 0.351 mmol) のアセトン (5 mL) 攪拌溶液に、室温にてCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.126 g, 0.386 mmol)、次いでメチル プロモアセテート (0.067 mL, 0.703 mmol) を滴下し、反応物をこの温度で18時間攪拌し、EtOAc (100 mL) で希釈した。有機層を1 N HCl (10 mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) 水溶液、および塩水 (10 mL) で洗浄し、次いで乾燥させた(MgSO<sub>4</sub>) 。濃縮後、残存物を分取プレートクロマトグラフィー (20% EtOAc:ペトロレウムエーテル) により精製し、生成物(0.142 g, 93%) を、固体として得た。

40

【0235】

マスペクトル (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>)、m/z 437. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.20 (s, 1H), 7.78-7.93 (m, 4H), 7.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.43-7.61 (m, 4H), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.22-7.32 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), および 3.72 ppm (s, 3H) .

【0236】

#### 工程 4

{[6-(3-ベンゾイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}酢酸

{[6-(3-ベンゾイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}酢酸メチルエステル

(0.128 g, 0.293 mmol) のTHF:MeOH (3:2, 10 mL) 中の攪拌溶液に、0 にて、1 N KOH

50

(0.879 mL, 0.879 mmol) を滴下し、反応液をこの温度で0.25時間攪拌し、次いで室温へと1時間暖めた。濃縮後、残存物をH<sub>2</sub>Oで希釈し、この混合液をpH 1へと2 N HClにて酸性化した。室温にて3 h攪拌後、固体を濾過および過剰の H<sub>2</sub>Oおよびヘキサンで洗浄した。この時点で、化合物を高圧下に乾燥させて、生成物(0.116 g)を、黄色固体、mp 178-181 として得た。

#### 【0237】

マスペクトル (-APCI, [M-H]<sup>-</sup>)、m/z 421. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.05-14.15 (br s, 1H), 8.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.76-7.81 (m, 3H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.18-7.24 (m, 2H), および 4.77 ppm (s, 2H).

10

C<sub>27</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> 0.5H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 75.17; H, 4.44; N, 0.00

実測値: C, 75.03; H, 4.34; N, 0.14

#### 【0238】

実施例 27

{2-[5-プロモ-6-(1H-テトラゾール-5-イルメトキシ)-2-ナフチル]-1-ベンゾフラン-3-イル}(フェニル)メタノン

工程 1

6-(3-ベンゾイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-プロモ-2-ヒドロキシ-ナフチレン

6-(3-ベンゾイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ヒドロキシ-ナフチレン (0.300 g, 0.823 mmol) のHOAc (8 mL) 攪拌溶液に、0 にてKOAc (0.097 g, 0.988 mmol) を添加した。反応混合物を10 分間攪拌し、次いでBr<sub>2</sub> (0.047 mL, 0.906 mmol) のHOAc溶液(2 mL)を、~10 分間滴下した。反応混合物を室温へと温め、2 h攪拌した。反応混合物を次いでH<sub>2</sub>O (10 mL) で希釈した。固体を濾過し、過剰の水およびヘキサンで洗浄した。この固体を次いでEtOAc:ヘキサンから再結晶化し、生成物(0.207 g, 56%)を、固体として得た。

20

#### 【0239】

マスペクトル (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>)、m/z 443/445. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.87 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.74-7.87 (m, 3H), 7.71 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.44-7.59 (m, 3H), および 7.27-7.40 ppm (m, 5H).

30

#### 【0240】

工程 2

{[6-(3-ベンゾイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-プロモ-2-ナフチル]オキシ}アセトニトリル

標題化合物を固体 (0.174 g, 77%) として、6-(3-ベンゾイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-プロモ-2-ヒドロキシ-ナフチレンからプロモアセトニトリルを用いて実施例 1の方法 B、工程5に従い調製した。

#### 【0241】

マスペクトル (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>)、m/z 482/484. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.33 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.77-7.87 (m, 4H), 7.65 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.31-7.42 (m, 3H), および 5.47 ppm (s, 2H).

40

#### 【0242】

工程 3

{2-[5-プロモ-6-(1H-テトラゾール-5-イルメトキシ)-2-ナフチル]-1-ベンゾフラン-3-イル}(フェニル)メタノン

{[6-(3-ベンゾイル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-プロモ-2-ナフチル]オキシ}アセトニトリル (0.174 g, 0.361 mmol) の攪拌DMF溶液(10 mL)に、室温にてNaN<sub>3</sub> (0.117 g, 1.81 mmol)、次いで NH<sub>4</sub>Cl (0.097 g, 1.81 mmol) を添加した。反応物を100 へと2 h加熱した。この後、濃縮し、2 N HCl (~ 5 mL) で希釈した。この混合物を、室温にて1 h攪拌した。固体を濾過し、および過剰の水およびヘキサンで洗浄し、次いで高真空下に乾燥

50

させて、生成物(0.190 g, 99%)を明褐色固体, mp >183 (dec.)として得た。

【 0 2 4 3 】

マスペクトル (+APCI,  $[M+NH_4]^+$ ), m/z 542.  $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 14.75-17.75 (br s, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.78-7.83 (m, 3H), 7.76 (dd, 1H, J = 1.7, 8.8 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.45-7.52 (m, 2H), および5.71 ppm (s, 2H)。

$C_{27}H_{17}BrN_4O_3 \cdot 1.0H_2O$ に関する元素分析:

計測値: C, 59.68; H, 3.52; N, 10.31.

実測値: C, 59.72; H, 3.23; N, 10.51.

10

【 0 2 4 4 】

実施例 28

2- $\{[1-ブロモ-6-(3-ブロモ-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ\}$ -3-フェニルプロパン酸

工程 1

6-(3-ブロモ-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-ブロモ-2-ヒドロキシ-ナフチレン

標題化合物を固体 (1.16g, 36%)として、6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ヒドロキシ-ナフチレンから2.2等量の臭素を用いて、実施例 27の工程1に記載する方法に従い調製した。

【 0 2 4 5 】

20

マスペクトル (+ESI,  $[M+H]^+$ ), m/z 419.  $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.90 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.31 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 8.19 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.74 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.40-7.53 (m, 2H), および 7.38 ppm (d, 1H, J = 9.2 Hz),

【 0 2 4 6 】

工程 2

2- $\{[1-ブロモ-6-(3-ブロモ-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ\}$ -3-フェニルプロパン酸メチルエステル

3-フェニル乳酸メチルエステル(0.195, 1.08 mmol)の攪拌THF (10 mL)溶液に、0 にて6-(3-ブロモ-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-ブロモ-2-ヒドロキシ-ナフチレン (0.300 g, 0.718 mmol)を添加した。この混合物に、 $PPh_3$  (0.283 g, 1.08 mmol)、次いで DEAD (0.170 mL, 1.08 mmol)を滴下した。反応混合物をこの温度で0.5 h、次いで室温にて2 h 攪拌した。反応混合物をEtOAc (200 mL)で希釈した。有機層を1 N HCl (20 mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20 mL)、および塩水 (20 mL)で洗浄し、次いで乾燥した(MgSO<sub>4</sub>)。濃縮後、残存物をBiotage Flash 40 装置(5-15% EtOAc:ペトロレウムエーテル勾配)にて精製し、生成物(0.331 g)を固体として得た。

30

【 0 2 4 7 】

マスペクトル (+ESI,  $[M+Na]^+$ ), m/z 603.  $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.67 (s, 1H), 8.37 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 8.26 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.74 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.20-7.53 (m, 8 H), 5.52 (dd, 1H, J = 6.2, 9.3 Hz), 3.67 (s, 3H), および 3.27-3.43 ppm (m, 2H)。

40

【 0 2 4 8 】

工程 3

2- $\{[1-ブロモ-6-(3-ブロモ-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ\}$ -3-フェニルプロパン酸

標題化合物を白色固体 (0.224 g, 72%)として、2- $\{[1-ブロモ-6-(3-ブロモ-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ\}$ -3-フェニルプロパン酸メチルエステルから実施例 26の工程4に記載の方法に従い調製した。 mp 206-209。

【 0 2 4 9 】

50

マスペクトル (- APCI, [M-H]<sup>-</sup>)、 m/z 563. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.65 -13.85 (br s, 1H) , 8.64 (d, 1H, J = 1.7 Hz) , 8.34 (dd, 1H, J = 1.7, 9.0 Hz) , 8.23 (d, 1H, J = 9.0 Hz) , 8.11 (d, 1H, J = 9.0 Hz) , 7.73 (d, 1H, J = 8.1 Hz) , 7.60 (dd, 1H, J = 1.0, 7.6 Hz) , 7.39-7.50 (m, 4H) , 7.37 (d, 1H, J = 9.3 Hz) , 7.28-7.33 (m, 2H) , 7.20-7.25 (m, 1H) , 5.36 (dd, 1H, J = 4.1, 7.8 Hz) , および 3.24-3.40 ppm (m, 2H) .

C<sub>27</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 0.25H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 56.82; H, 3.27; N, 0.00.

実測値: C, 56.62; H, 3.04; N, 0.02.

【 0 2 5 0 】

10

実施例 29

{[1-フェニル-6-(3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}酢酸

工程 1

6-(3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-フェニル-2-ヒドロキシ-ナフチレン

標題化合物を固体 (0.376 g, 44%) として、6-(3-ブromo-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-ブromo-2-ヒドロキシ-ナフチレンから、2.4 等量のフェニルボロン酸を実施例 1の工程1に記載の方法に従い調製した。

【 0 2 5 1 】

マスペクトル (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>)、 m/z 413. <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.73 (s, 1H) , 8.16 (s, 1H) , 7.78 (d, 1H, J = 8.3 Hz) , 7.72 (d, 1H, J = 8.3 Hz) , 7.45-7.54 (m, 8H) , 7.34-7.45 (m, 3H) , 7.27-7.34 (m, 4H) , および 7.24 ppm (d, 1H, J = 9.1 Hz) .

20

【 0 2 5 2 】

工程 2

{[1-フェニル-6-(3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}酢酸メチルエステル

標題化合物を固体 (0.124 g) として、6-(3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-フェニル-2-ヒドロキシ-ナフチレンから実施例 26の工程3に記載の方法に従い調製した。

【 0 2 5 3 】

マスペクトル (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>)、 m/z 485. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.26 (s, 1H) , 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 7.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 7.23-7.63 (m, 16H) , 4.92 (s, 2H) , および3.67 ppm (s, 3H) .

30

【 0 2 5 4 】

工程 3

{[1-フェニル-6-(3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}酢酸

標題化合物を白色固体 (0.117 g, 99%) として、{[1-フェニル-6-(3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-ナフチル]オキシ}酢酸メチルエステルから実施例 26の工程4に記載の方法に従い調製した。mp 202-203 .

【 0 2 5 5 】

マスペクトル (+APCI, [M+H]<sup>+</sup>)、 m/z 471. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.55-13.55 (br s, 1H) , 8.23 (d, 1H, J = 1.4 Hz) , 7.93 (d, 1H, J = 9.1 Hz) , 7.71 (d, 1H, J = 8.1 Hz) , 7.24-7.53 (m, 16H) , および 4.77 ppm (s, 2H) .

40

C<sub>32</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> 1.0H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 78.67; H, 4.95; N, 0.00.

実測値: C, 78.84; H, 4.39; N, 0.14.

【 0 2 5 6 】

実施例 30

1-{2-[5-ブromo-6-(1H-テトラゾール-5-イルメトキシ)-ナフタレン-2-イル]-5-クロロ-ベンゾフラン-3-イル}-ペンタン-1-オン

工程 1

50

## 4-(6-メトキシ-2-ナフチル)-2-メチル-3-ブチン-2-オール

6-メトキシ-2-プロモナフタレン (14.23 g, 60.0 mmol)、ヨウ化銅(I) (0.17 g, 0.90 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)、パラジウム(II) (0.63 g, 0.90 mmol)、および2-メチル-3-ブチン-2-オール (8.7 mL, 90 mmol) のジエチルアミン (100 mL) の混合物を、16 時間還流にて加熱し、室温へと冷却し、次いで溶媒を蒸発させた。残存物をヘキサン中15-25% 酢酸エチルを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。80 にて20 分間乾燥し、4-(6-メトキシ-2-ナフチル)-2-メチル-3-ブチン-2-オールを明橙の固体 (14.4 g)、mp: 118-119 として得た。

【0257】

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.95 (s, 1H), 7.75-7.85 (m, 2H), 7.4 (dd, 1H, J= 8.5 Hz および 1.5 Hz), 7.35 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.2 (dd, 1H, J=8.5 Hz および 1.5 Hz), 5.5 (s, 1H), 3.9 (s, 3H), および 1.5 ppm (s, 6H).

10

【0258】

## 工程 2

## 2-エチニル-6-メトキシナフタレン

4-(6-メトキシ-2-ナフチル)-2-メチル-3-ブチン-2-オール (16.9 g, 69.7 mmol)、粉末水酸化ナトリウム (3.7 g, 93 mmol) のトルエン (350 mL) 中の混合物を、16 時間Dean Stark 水トラップを備えたフラスコ中で還流した。混合物を室温へと冷却し、次いで溶媒を蒸発させた。残存物をヘキサン中2.5-3 % 酢酸エチルを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。68 にて20 分間乾燥し、2-エチニル-6-メトキシナフタレンを明黄色 固体 (10.1 g, 80%)、mp: 111-112 として得た。

20

【0259】

マスペクトル (+EI, M<sup>+</sup>)、m/z 182. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.00 (s, 1H), 7.8-7.85 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H, J=8.4 Hz および 1.6 Hz), 7.35 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.2 (dd, 1H, J=8.9 Hz and 2.6 Hz), 4.2 (s, 1H) および3.9 ppm (s, 3H).

C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 85.69; H, 5.53; N, 0.00.

実測値: C, 85.50; H, 5.22; N, 0.07.

【0260】

## 工程 3

30

## 5-クロロ-2-(6-メトキシ-ナフト-2-イル)-1-ベンゾフラン

2-エチニル-6-メトキシナフタレン (1.82 g, 10 mmol) 2-ブロモ-4-クロロフェノール (2.01 g, 10 mmol)、ヨウ化銅(I) (0.1 g, 0.52 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.58 g, 0.5 mmol) のトリエチルアミン (10 mL) およびジエチルアミン (10 mL) 中の混合物を、1 時間窒素の雰囲気下にて加熱し、室温へと冷却した。固体を濾過により回収し、エーテルで洗浄し、乾燥して標題化合物を固体 (2.0 g) として得た。

【0261】

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.4 (s, 1H), 8.0-7.9 (m, 3H), 7.75 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.69 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.46 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.24 (dd, 1H, J = 9.2, 1.8 Hz), および 3.9 ppm (s, 3H).

40

【0262】

## 工程 4

## 1-[5-クロロ-2-(6-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-ベンゾフラン-3-イル]-ペンタン-1-オン

実施例 1の工程1に記載の方法に従い、標題化合物を5-クロロ-2-(6-メトキシ-ナフト-2-イル)-1-ベンゾフラン (6.6 g, 21.37 mmol) のアシル化により、バレリル クロライド (2.3 mL, 16 mmol) を用いて、塩化スズ(IV) の存在下、クロロホルム中で調製した。ヘキサン中2.5% 酢酸エチルを移動相として用いるシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、標題化合物を白色固体 (5.6 g)、mp 119-120 として得た。

50

## 【 0 2 6 3 】

マスペクトル (+ESI, [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>)、 m/z 410. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.36 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.02 (dd, 2H, J = 7.0, 2.2 Hz), 7.99 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H, J = 8.6, 1.7 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H, J = 8.8, 2.3 Hz), 3.92 (s, 3H), 2.69 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.51 (m, 2H), 1.1 (m, 2H), および 0.68 ppm (t, 3H, J = 7.3 Hz) .

C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>3</sub>に関する元素分析:

計測値: C, 73.37; H, 5.39; N, 0.00.

実測値: C, 73.34; H, 5.27; N, 0.03.

## 【 0 2 6 4 】

## 工程 5

1-[5-クロロ-2-(6-ヒドロキシ-ナフタレン-2-イル)-ベンゾフラン-3-イル]-ペンタン-1-オン

実施例 1の工程3に記載する方法に従い、1-[5-クロロ-2-(6-ヒドロキシ-ナフタレン-2-イル)-ベンゾフラン-3-イル]-ペンタン-1-オンを1-[5-クロロ-2-(6-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-ベンゾフラン-3-イル]-ペンタン-1-オン (5.6 g, 14.25 mmol)、およびボロントリブロマイド (1M 溶液, 45 mL, 45 mmol) のメチレンクロライド (200 mL) 溶液から調製した。ワークアップ、メタノールとの固体残存物の攪拌、次いで濾過後、標題化合物を固体 (3.2 g) として得た。サンプルを、クロロホルムに溶解し、セライトの栓を通して濾過した。溶媒を蒸発し、残存物をメタノールから結晶化して、白色結晶、mp 15 6-157 を得た。

## 【 0 2 6 5 】

マスペクトル (+APCI, [M+H]<sup>+</sup>)、 m/z 379. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.15 (br s, 1H), 8.29 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.18 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 2.69 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H), および 0.68 ppm (t, 3H, J = 7.3 Hz) .

C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>3</sub>に関する元素分析:

計測値: C, 72.92; H, 5.05; N, 0.00.

実測値: C, 72.73; H, 4.99; N, 0.08.

## 【 0 2 6 6 】

## 工程 6

1-[2-(5-ブロモ-6-ヒドロキシ-ナフタレン-2-イル)-5-クロロ-ベンゾフラン-3-イル]-ペンタン-1-オン

実施例 1の工程4に記載の方法に従い、1-[5-クロロ-2-(6-ヒドロキシ-ナフタレン-2-イル)-ベンゾフラン-3-イル]-ペンタン-1-オン (3.0 g, 7.7 mmol) を、臭素 (0.45 mL, 8.8 mmol, 10 mL 酢酸中)、および 酢酸カリウム (1 g, 11.6 mmol) を氷酢酸 (80 mL) 中で用いて臭素化した。メタノールからの結晶化後、標題化合物をオフホワイトの固体 (2.8 g)、mp 189-191 として得た。

## 【 0 2 6 7 】

マスペクトル (-APCI, [M-H]<sup>-</sup>)、 m/z 455, 457, 459. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 11.0 (br s, 1H), 8.40 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.15 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.99 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.93 (dd, 1H, J = 8.8, 1.9 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.47 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 2.71 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.16-1.06 (m, 2H), および 0.69 ppm (t, 3H, J = 7.3 Hz) .

C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>BrClO<sub>3</sub>に関する元素分析:

計測値: C, 60.35; H, 3.96; N, 0.00.

実測値: C, 60.17; H, 3.7; N, 0.02.



## 【 0 2 6 8 】

## 工程 7

[1-ブromo-6-(5-クロロ-3-ペンタノイル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-アセトニトリル

実施例 1の方法 B、工程5に記載の方法に従い、[1-ブromo-6-(5-クロロ-3-ペンタノイル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-アセトニトリルを1-[2-(5-ブromo-6-ヒドロキシ-ナフタレン-2-イル)-5-クロロ-ベンゾフラン-3-イル]-ペンタン-1-オン (0.458 g, 1.0 mmol)、炭酸セシウム (0.5 g, 1.53 mmol)、およびブromo アセトニトリル (0.1 mL, 1.45 mmol) のアセトン溶液 (20 mL) から調製した。標題化合物をエーテルから、オフホワイトの固体 (0.430 g)、mp 104-106 として得た。

10

## 【 0 2 6 9 】

マスペクトル (+ESI, [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>)、m/z 513. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.54 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.28 (dd, 2H, J = 8.8, 2.5 Hz), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.80 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.74 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.50 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 5.48 (s, 2H), 2.73 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.17-1.08 (m, 2H), および 0.70 ppm (t, 3H, J = 7.3 Hz).

C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>BrClNO<sub>3</sub> 0.5 H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 59.37; H, 3.99; N, 2.78.

実測値: C, 59.30; H, 3.72; N, 2.84.

## 【 0 2 7 0 】

## 工程 8

1-{2-[5-ブromo-6-(1H-テトラゾール-5-イルメトキシ)-ナフタレン-2-イル]-5-クロロ-ベンゾフラン-3-イル}-ペンタン-1-オン

実施例 1の工程6に記載する方法に従い、標題化合物を[1-ブromo-6-(5-クロロ-3-ペンタノイル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-アセトニトリル (0.4 g, 0.8 mmol)、アジ化ナトリウム (0.325 g, 5 mmol)、および塩化アンモニウム (0.268 g, 5 mmol) の DMF溶液 (20 mL) から調製した。化合物をヘキサン中50% 酢酸エチルを移動相として用いて酸処理したシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。標題化合物をオフホワイトの固体 (0.32 g)、mp 133-135 として得た。

20

## 【 0 2 7 1 】

マスペクトル (-ESI, [M-H]<sup>-</sup>)、m/z 537. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.51 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.26-8.20 (m, 2H), 8.03-7.99 (m, 2H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.48 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 5.78 (s, 2H), 2.73 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.17-1.08 (m, 2H), および 0.70 ppm (t, 3H, J = 7.3 Hz).

C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>BrClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>に関する元素分析:

計測値: C, 55.63; H, 3.73; N, 10.38.

実測値: C, 55.54; H, 3.59; N, 10.24.

## 【 0 2 7 2 】

## 実施例 31

[1-ブromo-6-(5-クロロ-3-ペンタノイル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-酢酸

40

## 工程 1

[1-ブromo-6-(5-クロロ-3-ペンタノイル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-酢酸エチルエステル

実施例 1の方法 B、工程5に記載の方法に従い、[1-ブromo-6-(5-クロロ-3-ペンタノイル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-酢酸エチルエステルを1-[2-(5-ブromo-6-ヒドロキシ-ナフタレン-2-イル)-5-クロロ-ベンゾフラン-3-イル]-ペンタン-1-オン (0.458 g, 1.0 mmol)、炭酸セシウム (0.396 g, 1.22 mmol)、およびエチルブromoアセテート (0.13 mL, 1.2 mmol) のアセトン (10 mL) 溶液から調製した。溶媒の蒸発および、残存物の酢酸エチル/ヘキサンを用いる処置により、標題化合物をオフワイ

50

トの固体 (0.320 g)、mp 88-91 として得た。

【 0 2 7 3 】

マスペクトル (+APCI, [M+H]<sup>+</sup>)、m/z 543, 545. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.49 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.25 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.15 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.00 (dd, 1H, J = 9.8, 2.0 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.49 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 5.14 (s, 2H), 4.18 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 2.72 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.21 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.17-1.07 (m, 2H), および 0.69 ppm (t, 3H, J = 7.3 Hz).

C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>BrClO<sub>5</sub> 0.5 H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 58.66; H, 4.56; N, 0.00.

実測値: C, 58.65; H, 4.21; N, 0.03.

【 0 2 7 4 】

工程 2

[1-ブロモ-6-(5-クロロ-3-ペンタノイル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-酢酸

実施例 6の工程4に記載の方法に従い、[1-ブロモ-6-(5-クロロ-3-ペンタノイル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-酢酸 エチル エステル (0.25 g, 0.46 mmol) を水酸化カリウム (0.300g, 5.36 mmol) のTHF(10 mL) および水 (10 mL) 中の溶液で加水分解した。酢酸エチルからの結晶化により、標題化合物をオフホワイトの固体 (0.21 g)、mp 130-132 として得た。

【 0 2 7 5 】

マスペクトル (-APCI, [M-H]<sup>-</sup>)、m/z 513, 515, 517. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 13.25 (br s, 1H), 8.48 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.25 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.99 (dd, 1H, J = 9.0, 1.8 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.52-7.48 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 2.72 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.3H, 1.17-1.07 (m, 2H), および 0.70 ppm (t, 3H, J = 7.4 Hz).

C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>BrClO<sub>5</sub>に関する元素分析:

計測値: C, 58.22; H, 3.91; N, 0.00.

実測値: C, 58.24; H, 3.73; N, 0.03.

【 0 2 7 6 】

実施例 32

1-{5-クロロ-2-[6-(1H-テトラゾール-5-イルメトキシ)-ナフタレン-2-イル]-ベンゾフラン-3-イル}-ペンタン-1-オン

工程 1

[6-(5-クロロ-3-ペンタノイル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-アセトニトリル

実施例 1の方法 B、工程5に記載の方法に従い、[6-(5-クロロ-3-ペンタノイル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-アセトニトリルを1-[5-クロロ-2-(6-ヒドロキシ-ナフタレン-2-イル)-ベンゾフラン-3-イル]-ペンタン-1-オン (0.379 g, 1.0 mmol)、炭酸セシウム (0.5 g, 1.53 mmol)、およびブロモ アセトニトリル (0.1 mL, 1.45 mmol) のアセトン (20 mL) 溶液から調製した。標題化合物を白色固体 (0.36 g)、mp 98-100 として得た。

【 0 2 7 7 】

マスペクトル (+APCI, [M+H]<sup>+</sup>)、m/z 418. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.42 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J = 9.0Hz), 8.05-8.03 (m, 2H), 7.88 (dd, 1H, J = 8.3, 1.7 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.63 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H, J = 9.0, 2.7 Hz), 5.35 (s, 2H), 2.70 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.15-1.06 (m, 2H), および 0.68 ppm (t, 3H, J = 7.3 Hz).

C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>3</sub>に関する元素分析:

10

20

30

40

50

計測値: C, 71.85; H, 4.82; N, 3.35.

実測値: C, 71.86; H, 4.54; N, 3.25.

【0278】

工程 2

1-{5-クロロ-2-[6-(1H-テトラゾール-5-イルメトキシ)-ナフタレン-2-イル]-ベンゾフラン-3-イル}-ペンタン-1-オン

実施例 1の工程6に記載の方法に従い、標題化合物を[6-(5-クロロ-3-ペンタノイル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-アセトニトリル (0.31 g, 0.74 mmol)、アジ化ナトリウム (0.325 g, 5 mmol)、および塩化アンモニウム (0.268 g, 5 mmol) の DMF溶液 (20 mL) から調製した。メタノールでのトリチュレーションにより、標題化合物を黄色固体 (0.26 g)、mp 178-180 として得た。

10

【0279】

マスペクトル (+APCI, [M+H]<sup>+</sup>)、m/z 461. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.4 (s, 1H), 8.07-7.99 (m, 3H), 7.85 (dd, 1H, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.48 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.38 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 5.66 (s, 2H), 2.70 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.15-1.06 (m, 2H), および 0.69 ppm (t, 3H, J = 7.5 Hz).

C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 0.5 H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 64.52; H, 4.66; N, 12.04.

実測値: C, 64.40; H, 4.42; N, 12.07.

20

【0280】

実施例 33

[6-(5-クロロ-3-ペンタノイル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-酢酸  
工程 1

[6-(5-クロロ-3-ペンタノイル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-酢酸  
エチルエステル

実施例 1の方法B、工程5に記載の方法に従い、[6-(5-クロロ-3-ペンタノイル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-酢酸エチルエステルを1-[5-クロロ-2-(6-ヒドロキシ-ナフタレン-2-イル)-ベンゾフラン-3-イル]-ペンタン-1-オン (0.379 g, 1.0 mmol)、炭酸セシウム (0.396 g, 1.22 mmol)、およびエチルプロモアセテート (0.13 mL, 1.2 mmol) のアセトン溶液 (10 mL) から調製した。溶媒の蒸発および、残存物のエーテル/ヘキサンでの処理により、標題化合物をオフホワイトの固体 (0.310 g)、mp 80-83 として得た。

30

【0281】

マスペクトル (+APCI, [M+H]<sup>+</sup>)、m/z 465, 467. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.38 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.97 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.48 (dd, 1H, J = 8.8, 1.7 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.33 (dd, 1H, J = 9.0, 2.7 Hz), 4.96 (s, 2H), 4.20 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 2.69 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.23 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.15-1.05 (m, 2H), および 0.68 ppm (t, 3H, J = 7.4 Hz).

40

C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>ClO<sub>5</sub> 0.25 H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 69.08; H, 5.47; N, 0.00.

実測値: C, 69.01; H, 5.17; N, 0.03.

【0282】

工程 2

[6-(5-クロロ-3-ペンタノイル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-酢酸

実施例 6の工程4に記載の方法に従い、[6-(5-クロロ-3-ペンタノイル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-酢酸エチルエステル (0.26 g, 0. mmol) を、水酸化カリウム (0.300g, 5.36 mmol) の THF (20 mL) および水 (10 mL) 中の溶液で加水分解した。酢酸エチルからの結晶化により、標題化合物をオフホワイトの固体 (0.22 g)、m

50

p 158-160 として得た。

【 0 2 8 3 】

マススペクトル (-APCI, [M-H]<sup>-</sup>)、 m/z 435, 437. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1 3.14 (br s, 1H), 8.37 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.97 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.81 (dd, 1H, J = 8.3, 1.7 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.48 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.32 (dd, 1H, J = 9.0, 2.5 Hz), 4.85 (s, 2H), 2.69 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H), および 0.69 ppm (t, 3H, J = 7.4 Hz) .

C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>5</sub> 0.4 H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 67.61; H, 4.95; N, 0.00.

実測値: C, 67.51; H, 4.66; N, 0.05.

【 0 2 8 4 】

実施例 34

5-[6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシメチル]-1H-テトラゾール

工程 1

1-[2-(6-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-ベンゾフラン-3-イル]-ペンタン-1-オール

ナトリウムボロヒドライド ((7.56 g, 200 mmol) を、1-[2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]-1-ペンタノン (17.9 g, 50 mmol) のエタノール攪拌混合液( 600 mL) に滴下した。混合物を室温にて2 時間攪拌し、次いで濾過した。固体をメチレンクロライド および2N 塩酸 溶液に溶解した。有機相を水で洗浄し、無水 マグネシウムスルフェートにて乾燥させ、次いで溶媒を蒸発させて、標題化合物 (16.6 g) を得た。

【 0 2 8 5 】

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.2 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.9-7.82 (m, 2H), 7.62 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.38 (s, 1H), 7.35-7.22 (m, 3H), 5.46 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.15-5.07 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.12-1.97 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.44-1.21 (m, 3H), および 0.69 ppm (t, 3H, J = 7.4 Hz) .

【 0 2 8 6 】

工程 2

2-(6-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-3-ペンチル-ベンゾフラン

1-[2-(6-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-ベンゾフラン-3-イル]-ペンタン-1-オール (15.5 g, 43 mmol)、 およびトリエチル シラン (10 g, 86 mmol) のメチレンクロライド 溶液(300 mL) を氷浴中で冷却した。トリフルオロ酢酸 (50 mL) を徐々に添加した。混合物を 2 時間冷却しながら攪拌し、室温へと温めた。溶媒を蒸発させた。残存物をエーテルに溶解し、重炭酸ナトリウム溶液、次いで水で洗浄した。溶媒を蒸発させ、残存物をヘキサン中4% 酢酸エチルを移動相として用いるシリカゲル上フラッシュクロマトフュリーにより精製した。生成物を透明のオイル (8.9 g) として得た。

【 0 2 8 7 】

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.22 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.64 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.38-7.20 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 2.96 (t, 1H, J = 9.9 Hz), 1.70 (p, 1H, J = 7.0 Hz), 1.42-1.26 (m, 4H), および 0.82 ppm (t, 3H, J = 7.4 Hz) .

【 0 2 8 8 】

工程 3

6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-オール

実施例 1の工程3に記載の方法に従い、標題化合物を2-(6-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-3-ペンチル-ベンゾフラン (8.0 g, 23.3 mmol)、 および ボロン トリプロマイド (70 mL の 1M 溶液メチレン クロライド中, 70 mmol) から調製した。ヘキサン中4% 酢酸エチルを移動相として用いるBiotage装置におけるクロマトグラフィーによる精製により、標題化合物を固体 (5.0 g)、 mp 100-102 として得た。

## 【 0 2 8 9 】

マスペクトル (+APCI, [M+H]<sup>+</sup>)、 m/z 331. <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.94 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.9 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.58 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.34-7.23 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 2.69 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.71 (p, 2H, J = 6.9 Hz), 1.42-1.25 (m, 4H), および 0.83 ppm (t, 3H, J = 6.9 Hz).

C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> 0.2 H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 82.70; H, 6.76; N, 0.00.

実測値: C, 82.82; H, 6.73; N, 0.09.

## 【 0 2 9 0 】

## 工程 4

[6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-アセトニトリル

実施例 1の方法 B、工程5に記載の方法に従い、[6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-アセトニトリルを 6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-オール (0.33 g, 1.0 mmol)、炭酸セシウム (0.75 g, 2.3 mmol)、およびプロモ アセトニトリル (0.1 mL, 1.3 mmol) のアセトン溶液 (20 mL) から調製した。残存物を熱ヘキサンで抽出し、溶媒を蒸発させて、標題化合物 (0.23 g) を得た。

## 【 0 2 9 1 】

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.29 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.92 (dd, 1H, J = 8.8, 1.5 Hz), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.38-7.25 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 2.98 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.72 (p, 2H, J = 7.0 Hz), 1.42-1.28 (m, 4H), および 0.83 ppm (t, 3H, J = 7.1 Hz).

## 【 0 2 9 2 】

## 工程 5

5-[6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシメチル]-1H-テトラゾール

実施例 1の工程6に記載の方法に従い、標題化合物を [6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-アセトニトリル (0.2 g, 0.54 mmol)、アジ化ナトリウム (0.35 g, 5.4 mmol)、および塩化アンモニウム (0.29 g, 5.4 mmol) のDMF (12 mL) 溶液から調製した。標題化合物を白色固体 (0.085 g)、mp 178-180 として得た。

## 【 0 2 9 3 】

マスペクトル (+APCI, [M+H]<sup>+</sup>)、 m/z 413. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.27 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.68 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 3H), 5.63 (s, 2H), 2.96 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 1.72 (p, 2H, J = 7.0 Hz), 1.41-1.29 (m, 4H), および 0.83 ppm (t, 3H, J = 7.1 Hz).

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 0.75 H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 70.49; H, 6.03; N, 13.15.

実測値: C, 70.18; H, 5.68; N, 13.3.

## 【 0 2 9 4 】

## 実施例 35

[6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-酢酸

## 工程 1

[6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-酢酸 エチル エステル

実施例 1の方法 B、工程5に記載の方法に従い、標題化合物を6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-オール (0.33 g, 1 mmol)、炭酸セシウム (0.75 g, 2.3 mmol)、エチル プロモアセテート (0.16 mL, 1.4 mmol) のアセトン溶液 (20 mL) から調製した。ヘキサンからの結晶化により、標題化合物を白色固体 (0.39 g)、mp 84-86

10

20

30

40

50

として得た。

【 0 2 9 5 】

マスペクトル (+APCI, [M+H]<sup>+</sup>)、 m/z 417. <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.25 (s, 1H), 8.00 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.94-7.84 (m, 2H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.35-7.25 (m, 4H), 4.93 (s, 2H), 4.20 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 2.98 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.72 (p, 2H, J = 7.3 Hz), 1.43-1.28 (m, 4H), 1.23 (t, 3H, J = 7.2 Hz), および 0.83 ppm (t, 3H, J = 7.1 Hz) .

C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> 0.5 H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 76.21; H, 6.87; N, 0.00.

実測値: C, 76.48; H, 6.69; N, 0.12.

10

【 0 2 9 6 】

工程 2

[6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-酢酸

実施例 6の工程4に記載の方法に従い、[6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-酢酸 エチル エステル (0.34 g, 0.82 mmol) を、水酸化カリウム (0.50 g, 8.9 mmol) の THF (20 mL) および水 (10 mL) 中の溶液で加水分解した。標題化合物をオフホワイトの固体 (0.28 g)、 mp 163-165 として得た。

【 0 2 9 7 】

マスペクトル (+APCI, [M+H]<sup>+</sup>)、 m/z 389. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 13.15 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.85 (dd, 1H, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.35-7.25 (m, 4H), 4.82 (s, 2H), 2.98 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 1.72 (p, 2H, J = 7.3 Hz), 1.42-1.27 (m, 4H), および 0.83 ppm (t, 3H, J = 7.1 Hz) .

20

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> 0.4 H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 75.89; H, 6.32; N, 0.00.

実測値: C, 75.9; H, 6.07; N, 0.17.

【 0 2 9 8 】

実施例 36

[1-ブromo-6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-酢酸

工程 1

30

1-ブromo-6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-オール

実施例 1の工程4に記載する方法に従い、6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-オール (3.3 g, 10.0 mmol) を、臭素 (0.6 mL, 11.8 mmol) および 酢酸カリウム (1.0 g, 10.2 mmol) を氷酢酸 (40 mL) 中で用いて臭素化した。ヘキサン中5% の酢酸エチルを移動相としても用いるBiotage装置におけるクロマトグラフィーによる精製により、標題化合物をオフホワイトの固体 (3.6 g)、 mp 75-77 として得た。

【 0 2 9 9 】

マスペクトル (+APCI, [M+H]<sup>+</sup>)、 m/z 409. <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.76 (br s, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 3H), 2.98 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.71 (p, 2H, J = 6.9 Hz), 1.42-1.27 (m, 4H), および 0.87-0.80 ppm (tm 3H) .

40

C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>BrO<sub>2</sub> 0.7 H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 65.47; H, 5.35; N, 0.00.

実測値: C, 65.17; H, 4.92; N, 0.08.

【 0 3 0 0 】

工程 2

[1-ブromo-6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-酢酸 エチル エステル

実施例 1の方法 B、工程 5 に記載の方法に従い、標題化合物を1-ブromo-6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-オール (1.5 g, 3.66 mmol)、炭酸セシウム (2

50

.4 g, 7.34 mmol)、エチル ブロモアセテート (0.48 mL, 4.3 mmol) のアセトン (35 mL) 溶液から調製した。標題化合物をオフホワイトの固体 (1.6 g)、mp 93-95 として得た。

#### 【 0 3 0 1 】

マスペクトル (+APCI, [M+H]<sup>+</sup>)、m/z 495. <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.34 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.69 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.37-7.26 (m, 2H), 5.1 (s, 2H), 4.18 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.01 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.43-1.26 (m, 4H), 1.22 (t, 3H, J = 7.1 Hz), および 0.85-0.79 ppm (m, 3H).

10

C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>BrO<sub>4</sub> 1.0 H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 63.16; H, 5.69; N, 0.00.

実測値: C, 62.90; H, 5.19; N, 0.15.

#### 【 0 3 0 2 】

##### 工程 3

##### [1-ブロモ-6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-酢酸

実施例 6の工程4に記載の方法に従い、[1-ブロモ-6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-酢酸 エチル エステル (1.25 g, 2.53 mmol) を、水酸化カリウム (0.70 g, 12.5 mmol) の THF (30 mL) および水 (10 mL) 中の溶液で加水分解した。酢酸エチル/ヘキサンからの結晶化により標題化合物をオフホワイトの固体 (0.90 g)、mp 159-161 として得た。

20

#### 【 0 3 0 3 】

マスペクトル (+APCI, [M+H]<sup>+</sup>)、m/z 467. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.2 (br s, 1H), 8.32 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.22 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.10 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.03 (dd, 1H, J = 9.0, 1.5 Hz), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.35-7.28 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.00 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 4H), および 0.84-0.79 ppm (m, 3H).

C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>BrO<sub>2</sub> 1.0 H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 61.86; H, 5.19; N, 0.00.

実測値: C, 61.87; H, 4.70; N, 0.04.

30

#### 【 0 3 0 4 】

##### 実施例 37

##### 5-[6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシメチル]-1H-テトラゾール

##### 工程 1

##### [1-ブロモ-6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-アセトニトリル

実施例 1の方法 B、工程5に記載の方法に従い、[1-ブロモ-6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-アセトニトリルを1-ブロモ-6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-オール (1.5 g, 3.66 mmol)、炭酸セシウム (2.4 g, 7.34 mmol)、およびブロモ アセトニトリル (0.3 mL, 4.3 mmol) のアセトン (35 mL) 溶液から調製した。メタノールからの結晶化により、標題化合物を固体 (1.4 g)、mp 111-113 として得た。

40

#### 【 0 3 0 5 】

マスペクトル (+APCI, [M+H]<sup>+</sup>)、m/z 448. <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.40 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 8.28-8.23 (m, 2H), 8.09 (dd, 1H, J = 8.9, 1.6 Hz), 7.72-7.60 (m, 3H), 7.39-7.27 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.02 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.72 (p, 2H, J = 7.3 Hz), 1.42-1.28 (m, 4H), および 0.85-0.80 ppm (m, 3H).

元素分析 C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 0.75 H<sub>2</sub>O:

50

計測値: C, 59.47; H, 4.89; N, 11.09.

実測値: C, 59.51; H, 4.60; N, 11.09.

【 0 3 0 6 】

工程 2

5-[6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシメチル]-1H-テトラゾール

実施例 1の工程6に記載の方法に従い、標題化合物を [1-ブロモ-6-(3-ペンチル-ベンゾフラン-2-イル)-ナフタレン-2-イルオキシ]-アセトニトリル (1.23 g, 2.75 mmol)、アジ化ナトリウム (1.8 g, 27.5 mmol)、および塩化アンモニウム (1.45 g, 27.5 mmol) の DMF (30 mL) 溶液から調製した。メタノールからの結晶化により、標題化合物をオフホワイトの固体 (0.75 g)、mp 192-194 として得た。

10

【 0 3 0 7 】

マスペクトル (+APCI, [M+H]<sup>+</sup>)、m/z 491. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.36 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.23-8.17 (m, 2H), 8.05 (dd, 1H, J = 9.0, 1.7 Hz), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.61 (m, 1H, J = 8.1 Hz), 7.37-7.27 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 3.00 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 1.74-1.767 (m, 2H), 1.42-1.26 (m, 4H), および 0.84-0.80 ppm (m, 3H).

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 0.75 H<sub>2</sub>Oに関する元素分析:

計測値: C, 59.47; H, 4.89; N, 11.09.

実測値: C, 59.51; H, 4.6; N, 11.09.

20



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 7/04 (2006.01)		A 6 1 P 7/04
A 6 1 P 9/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 11/00 (2006.01)		A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 0 5
C 0 7 D 307/82 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D 405/12 (2006.01)		C 0 7 D 307/82
		C 0 7 D 405/12

- (72)発明者 ハッサン・マームード・エロクダー  
アメリカ合衆国 1 9 0 6 7 ペンシルベニア州ヤードリー、メリック・ロード 1 4 8 7 番
- (72)発明者 ジェラルディーン・ルース・マクファーレイン  
アメリカ合衆国 0 8 8 5 2 ニュージャージー州モンマス・ジャンクション、エルム・コート 7 2 6 1 番
- (72)発明者 スコット・クリスティアン・メイヤー  
アメリカ合衆国 0 8 8 0 7 ニュージャージー州ブリッジウォーター、ローリング・ノールズ・ウェイ 3 1 0 番
- (72)発明者 デイビッド・リロイ・クランドール  
アメリカ合衆国 1 8 9 0 1 ペンシルベニア州ドイルズタウン、サンセット・ビュー・ドライブ 1 8 1 番

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 特開平 1 0 - 0 6 7 7 7 4 ( J P , A )  
特開昭 5 8 - 0 5 2 2 7 2 ( J P , A )  
特開平 0 5 - 2 0 8 9 4 6 ( J P , A )  
国際公開第 0 0 / 0 3 1 0 4 5 ( W O , A 1 )  
特開昭 5 0 - 1 4 8 3 5 0 ( J P , A )  
米国特許第 0 4 0 2 4 2 7 3 ( U S , A )  
VERNER, E., et al., Development of Serine Protease Inhibitors Displaying a Multicenter ed Short (<2.3 ) Hydrogen Bond Binding Mode: Inhibitors of Urokinase-Type Plasminogen Activator and Factor Xa, Journal of Medicinal Chemistry, 2 0 0 1 年, 44(17), p. 2753-2771

## (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 307/80-307/82  
C07D 405/12  
A61K 31/343  
A61K 31/41  
A61P 1/00-43/00  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)