

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5575799号
(P5575799)

(45) 発行日 平成26年8月20日(2014.8.20)

(24) 登録日 平成26年7月11日(2014.7.11)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 405/12	(2006.01)
A61K 31/4433	(2006.01)
A61P 37/02	(2006.01)
A61P 37/08	(2006.01)
A61P 17/00	(2006.01)

C07D 405/12	C S P
A61K 31/4433	A 61 K 31/4433
A61P 37/02	A 61 P 37/02
A61P 37/08	A 61 P 37/08
A61P 17/00	A 61 P 17/00

請求項の数 37 (全 203 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-542470 (P2011-542470)
(86) (22) 出願日	平成21年12月18日 (2009.12.18)
(65) 公表番号	特表2012-513398 (P2012-513398A)
(43) 公表日	平成24年6月14日 (2012.6.14)
(86) 國際出願番号	PCT/US2009/068672
(87) 國際公開番号	W02010/075200
(87) 國際公開日	平成22年7月1日 (2010.7.1)
審査請求日	平成24年12月4日 (2012.12.4)
(31) 優先権主張番号	61/139,981
(32) 優先日	平成20年12月22日 (2008.12.22)
(33) 優先権主張國	米国(US)

(73) 特許権者	504344509 アレイ バイオファーマ、インコーポレイ テッド アメリカ合衆国 80301 コロラド、 ボルダー、ウォールナット ストリ ート 3200
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

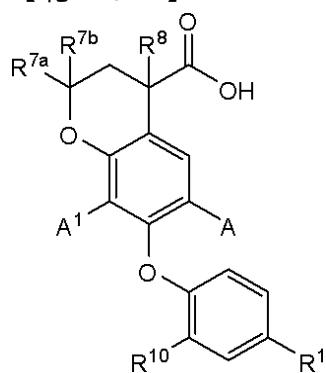
(54) 【発明の名称】 7-フェノキシクロマンカルボン酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 I :

【化184】



(I)

10

の化合物、またはその医薬的に許容可能な塩であつて、式中：

AはH、CN、Cl、F、シクロプロピル、(1-4C)アルキルまたはOMeであり

；

20

A^1 は、 H、 C1、 Br、 F、 シクロプロピル、 (1 - 4C) アルキルまたはOMe であり；

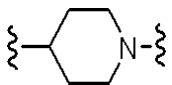
R^1 は、 -W-L¹-hetAr¹ であり；

W は、 -CONR^{3a}- または -NR^{3b}CO- であり；

R^{3a} および R^{3b} は、 各々、 H またはメチルであり；

L^1 は、 -(CR^aR^b)_n- または

【化185】



であり；

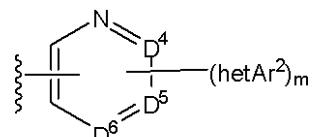
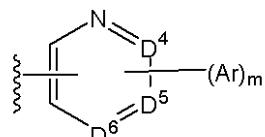
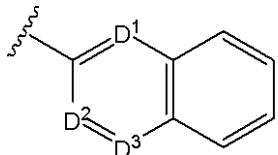
n は、 0 または 2 であり；

R^a および R^b は、 独立して、 H、 F、 メチル、 もしくはシクロプロピルであるか、 または、

R^a および R^b は、 これらが結合する炭素と共に、 シクロプロピル環を形成し；

hetAr¹ は、 構造：

【化186】



から選択されるヘテロアリール環であり；

ここで、 m は 0 または 1 であり、 前記ヘテロアリール環の各々は、 1 つ以上の R^c 置換基で任意に置換されるか、

または、 hetAr¹ は、 N、 O および S から独立して選択される 2 ~ 3 つの環ヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリール環であり、 前記ヘテロ原子の少なくとも 1 つは N であり、 この環は、 (1 - 4C) アルキルおよびフェニルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、 このフェニルは、 ハロゲン、 -O(1 - 6C アルキル)、 (1 - 6C) アルキルおよびCF₃ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されるか；

または、 hetAr¹ は、 N、 O および S から独立して選択される 2 つの環ヘテロ原子を有する 5, 6 - 二環式ヘテロアリールであり、 前記ヘテロ原子の少なくとも 1 つは N であり、 前記環は -O(1 - 6C アルキル)、 (1 - 6C) アルキル、 ハロゲンおよびCF₃ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されるか；

または、 hetAr¹ は、 ハロゲンで任意に置換される 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イルであり；

D¹、 D² および D³ の 1 つまたは 2 つは N であり、 その残りは CH であり；

D⁴、 D⁵ および D⁶ の 0 または 1 つは N であり、 その残りは CH であり；

各 R^c は、 独立して、 ハロゲン、 CF₃、 (1 - 6C) アルキル、 -O(1 - 6C アルキル)、 シクロプロピル、 -O-(CH₂CH₂)OMe、 -S(1 - 6C アルキル)、 ジ(1 - 6C アルキル)アミノ、 および 5 ~ 6 員のアザ環から選択され；

Ar¹ は、 1 つ以上の R^d 置換基で任意に置換されるフェニルであり；

各 R^d は、 独立して、 (1 - 6C) アルキル、 -O(1 - 6C) アルキル、 ハロゲン、 -S(1 - 6C アルキル)、 および CF³ から選択されるか、

または、 2 つの隣接する R^d 置換基は、 それらが結合する原子と共に、 5 ~ 6 員のオキサ環式の環を形成し；

hetAr² は、 CF₃ および -O(1 - 6C アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されるピリジルであり；

R^{7a}、 R^{7b} および R⁸ は、 独立して、 H またはメチルであり； かつ

R¹⁰ は H、 Me または NH₂ である、 化合物、 またはその医薬的に許容可能な塩。

10

20

30

40

50

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物であって、式中：

A は H、 C N、 C l、 F、 シクロプロピル、 (1 - 4 C) アルキルまたは O M e であり；

A¹ は、 H、 C l、 B r、 F、 シクロプロピル、 (1 - 4 C) アルキルまたは O M e であり；

R¹ は、 - W - L¹ - h e t A r¹ であり；

W は、 - C O N R^{3 a} - または - N R^{3 b} C O - であり；

R^{3 a} および R^{3 b} は、 各々、 H または メチルであり；

L¹ は、 - (C R^a R^b)_n - であり；

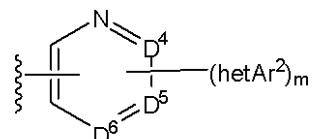
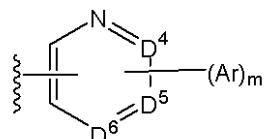
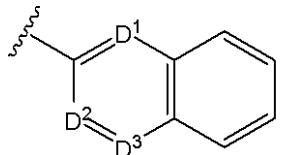
n は、 0 または 2 であり；

R^a および R^b は、 独立して、 H、 F、 メチル、 もしくは シクロプロピルであるか、 または、

R^a および R^b は、 これらが結合する炭素と共に、 シクロプロピル環を形成し；

h e t A r¹ は、 構造：

【化 187】



10

20

から選択されるヘテロアリール環であり；

ここで、 m は 0 または 1 であり、 前記ヘテロアリール環の各々は、 1 つ以上の R^c 置換基で任意に置換されるか、

または、 h e t A r¹ は、 N、 O および S から独立して選択される 2 ~ 3 つの環ヘテロ原子を有する C 結合の 5 員ヘテロアリール環であり、 前記ヘテロ原子の少なくとも 1 つは N であり、 この環は、 (1 - 4 C) アルキルおよびフェニルから独立して選択される 1 ~ 2 つの置換基で任意に置換され、 このフェニルは、 ハロゲンおよび O M e から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；

D¹、 D² および D³ の 1 つまたは 2 つは N であり、 その残りは C H であり；

30

D⁴、 D⁵ および D⁶ の 0 または 1 つは N であり、 その残りは C H であり；

各 R^c は、 独立して、 ハロゲン、 C F₃、 (1 - 6 C) アルキル、 - O (1 - 6 C アルキル)、 シクロプロピル、 - O - (C H₂ C H₂) O M e、 - S (1 - 6 C アルキル) およびジ (1 - 6 C アルキル) アミノから選択され；

A r は、 1 つ以上の R^d 置換基で任意に置換されるフェニルであり；

各 R^d は、 独立して、 (1 - 6 C) アルキル、 - O (1 - 6 C) アルキル、 ハロゲン、 - S (1 - 6 C アルキル)、 および C F³ から選択されるか；

または、 2 つの隣接する R^d 置換基は、 それらが結合する原子と共に、 5 ~ 6 員のオキサ環式の環を形成し；

h e t A r² は、 C F₃ および - O (1 - 6 C アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されるピリジルであり；

40

R^{7 a}、 R^{7 b} および R⁸ は、 独立して、 H または メチルであり； かつ

R¹⁰ は H、 M e または N H₂ である、 化合物。

【請求項 3】

- L¹ - W - が - C O N H -、 - C H₂ C H₂ C O N H -、 - N H C O -、 - C H₂ C H₂ N H C O -、 - シクロプロピリデン C H₂ N H C O または - シクロプロピリデン N H C O - である、 請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

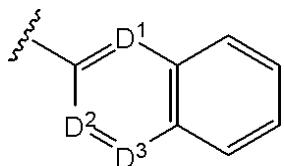
- L¹ - W - が - N H C O - または C H₂ C H₂ N H C O - である、 請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物。

50

【請求項 5】

h e t A r¹ が構造：

【化 1 8 8】

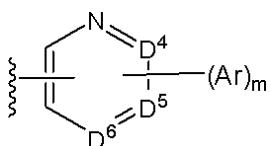


を有するヘテロアリール環であり、前記ヘテロアリール環は、1つ以上のR^c置換基で任意に置換される、請求項1～4のいずれかに記載の化合物。 10

【請求項 6】

h e t A r¹ が構造：

【化 1 8 9】



を有するヘテロアリール環であり、前記ヘテロアリール環は、1つ以上のR^c置換基で任意に置換される、請求項1～4のいずれかに記載の化合物。 20

【請求項 7】

mが0である、請求項6に記載の化合物。

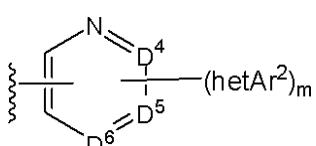
【請求項 8】

mが1である、請求項6に記載の化合物。

【請求項 9】

h e t A r¹ が構造：

【化 1 9 0】



を有するヘテロアリール環であり、前記ヘテロアリール環は、1つ以上のR^c置換基で任意に置換される、請求項1～4のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

mが0である、請求項9に記載の化合物。

【請求項 11】

mが1である、請求項9に記載の化合物。

【請求項 12】

h e t A r¹ が、N、OおよびSから独立して選択される2～3つの環ヘテロ原子を有する5員ヘテロアリール環であり、前記ヘテロ原子の少なくとも1つがNであり、この環が、(1～4C)アルキルおよびフェニルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、このフェニルが、ハロゲン、-O(1～6Cアルキル)、(1～6C)アルキルおよびCF₃から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、請求項1に記載の化合物。 40

【請求項 13】

h e t A r¹ が、N、OおよびSから独立して選択される2～3つの環ヘテロ原子を有するC結合の5員ヘテロアリール環であり、前記ヘテロ原子の少なくとも1つがNであり、この環は、(1～4C)アルキルおよびフェニルから独立して選択される1～2つの置換基で任意に置換され、このフェニルは、ハロゲンおよびOMeから独立して選択される 50

1つ以上の置換基で任意に置換される、請求項1～4のいずれかに記載の化合物。

【請求項14】

hetAr¹が、N、OおよびSから独立して選択される2つのヘテロ原子を有する5,6-二環式ヘテロアリールであり、前記ヘテロ原子の少なくとも1つはNであり、前記環は、-O-(1-6Cアルキル)、(1-6C)アルキル、ハロゲンおよびCF₃から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項15】

hetAr¹が、ハロゲンで任意に置換される2-オキソピリジン-1(2H)-イルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項16】

AがC1である、請求項1～15のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項17】

AがCNである、請求項1～15のいずれかに記載の化合物。

【請求項18】

AがCN、C1、またはシクロプロピルであり、A¹がH、シクロプロピル、BrまたはC1である、請求項1～15のいずれかに記載の化合物。

【請求項19】

A¹がC1である、請求項1～18のいずれかに記載の化合物。

【請求項20】

R^{7a}およびR^{7b}が各々水素である、請求項1～19のいずれかに記載の化合物。

20

【請求項21】

R⁸が水素である、請求項1～20のいずれかに記載の化合物。

【請求項22】

R¹⁰が水素である、請求項1～21のいずれかに記載の化合物。

【請求項23】

請求項1～22のいずれか一項において定義される式Iの化合物、またはその医薬的に許容可能な塩、および医薬的に許容可能な希釈剤または担体を含む、医薬組成物。

【請求項24】

哺乳動物の免疫疾患を治療するための組成物であって、治療有効量の請求項1～22のいずれか一項において定義される式Iの化合物、またはその医薬的に許容可能な塩を含む、組成物。

30

【請求項25】

治療に使用するための組成物であって、請求項1～22のいずれか一項において定義される式Iの化合物、またはその医薬的に許容可能な塩を含む、組成物。

【請求項26】

請求項1～22のいずれか一項において定義される式Iの化合物、またはその医薬的に許容可能な塩の、免疫疾患の治療のための薬剤製造における使用。

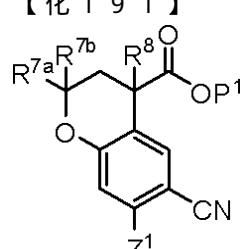
【請求項27】

請求項1の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を調製するプロセスであって、前記プロセスは、以下：

40

AがCNであり、A¹が水素である式Iの化合物について、式(I)：

【化191】

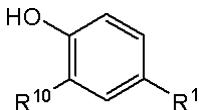


(II)

50

を有する対応する化合物（式中、 P^1 は水素原子もしくはカルボキシル保護基を表し、 Z^1 は脱離原子または脱離基を表す）と、式（III）

【化192】



(III)

10

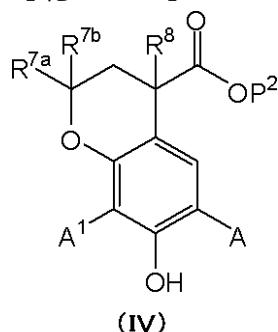
を有する対応する化合物とを、塩基の存在下で、反応させることを含む、プロセス。

【請求項28】

請求項1の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を調製するプロセスであって、前記プロセスは、以下：

AがH、C1、(1-4Cアルキル)、OMeもしくはシクロプロピルであり、 A^1 がH、C1、(1-4Cアルキル)、OMeもしくはシクロプロピルである式Iの化合物について、式(IV)

【化193】

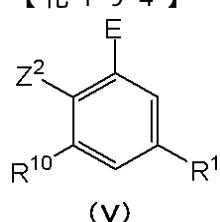


(IV)

20

を有する対応する化合物（式中、 P^2 は P^1 について定義されたものである）と、式（V）

【化194】



(V)

30

を有する対応する化合物（式中、Eは電子求引基であり、 Z^2 は脱離原子である）とを、塩基の存在下で、カップリングさせること、および、必要に応じて、前記電子求引基を除去することを含む、プロセス。

【請求項29】

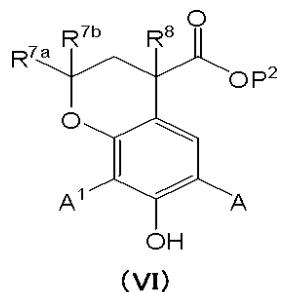
請求項1の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を調製するプロセスであって、前記プロセスは、以下：

AがH、C1、(1-4Cアルキル)もしくはシクロプロピルであり、 A^1 が(1-4Cアルキル)、C1、Brもしくはシクロプロピルである式Iの化合物について、式(V)

40

50

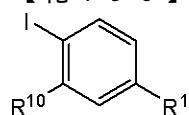
I)
【化 1 9 5】



10

を有する対応する化合物（式中、P²はP¹について定義されたものである）と、式（V
I I)

【化 1 9 6】



20

を有する対応する化合物とを、配位子および塩基の存在する中での銅塩もしくはパラジウム触媒の存在下で、カップリングさせること
を含む、プロセス。

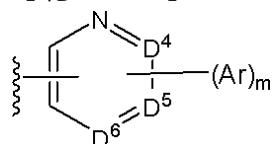
【請求項 3 0】

請求項 1 の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を調製するプロセスであって、前記
プロセスは、以下：

h e t A r⁻¹ が、構造

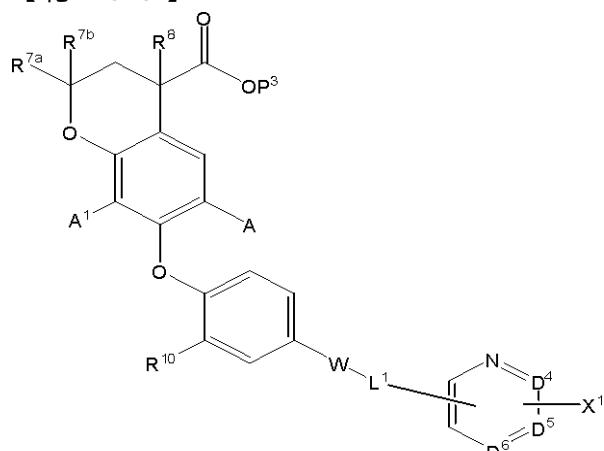
【化 1 9 7】

30



を有するヘテロアリール環である式 I の化合物について、
m が 1 である場合、式（V I I I a)

【化198】



(VIIIa)

10

を有する対応する化合物（式中、P³はP¹について定義されたものであり、X¹は脱離原子または脱離基である）と、パラジウム触媒および塩基の存在下で、式A r B(OH)₂またはA r ZnBr_rを有する化合物とを反応させること
を含む、プロセス。

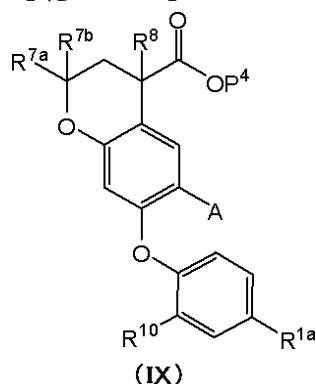
20

【請求項31】

請求項1の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を調製するプロセスであって、前記プロセスは、以下：

式(I X)

【化199】



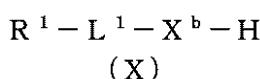
(IX)

30

の対応する化合物（式中、P⁴はP¹について定義されたものであり、R^{1a}はH-X^aHを表し、ここでX^aはHNもしくはOC(=O)である）、またはその反応性誘導体と、式(X)

40

【化200】



の化合物（式中、X^bは、C(=O)OまたはNHを表す）、またはその反応性誘導体とをカップリングさせること
を含む、プロセス。

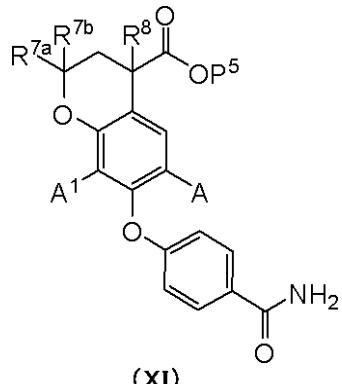
50

【請求項 3 2】

請求項 1 の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を調製するプロセスであって、前記プロセスは、以下：

L¹ が結合である式 I の化合物について、式 (X I)

【化 2 0 1】



を有する対応する化合物（式中、P⁵ は P¹ について定義されたものである）と、式 X² - R¹（ここで、X² は脱離基または脱離原子である）を有する化合物とを、パラジウム触媒および配位子の存在下で、反応させること

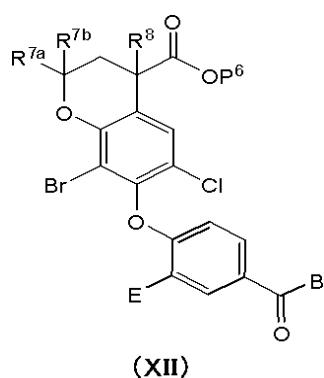
を含む、プロセス。

【請求項 3 3】

請求項 1 の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を調製するプロセスであって、前記プロセスは、以下：

A がシクロプロピルであり、A¹ がシクロプロピルであり、かつ W が C (= O) NH である式 I の化合物について、式 (X I I)

【化 2 0 2】



を有する対応する化合物（式中、P⁶ は P¹ について定義されたものであり、E は電子求引基であり、B は O - t e r t - プチル、- NH₂ もしくは - NH - L¹ - R¹ である）と、4 当量のシクロプロピルボロン酸とを、好適な塩基、金属触媒および配位子の存在下で、100 ~ 150 の温度において反応させ、続いて、必要に応じて電子求引基を除去し、B が O - t B u である時、式 H₂N - L¹ - R¹ を有する化合物とカップリングさせ、B が NH₂ である時、式 X³ - L¹ - R¹ を有する化合物（ここで、X³ は脱離基または脱離原子である）とカップリングさせること

を含む、プロセス。

【請求項 3 4】

請求項 1 の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を調製するプロセスであって、前記

10

20

30

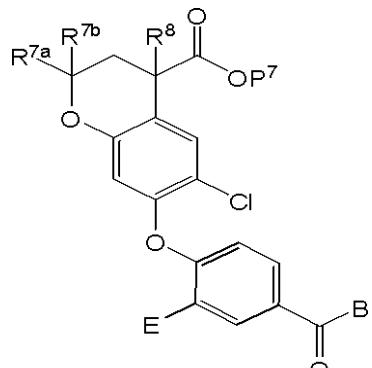
40

50

プロセスは、以下：

Aがシクロプロピルであり、A¹が水素であり、WがC(=O)NHである式Iの化合物について、式(XIII)】

【化203】



(XIII)

を有する対応する化合物（式中、P⁷はP¹について定義されたものであり、Eは電子求引基であり、BはO-tertブチル、NH₂もしくはNH-L¹-R¹である）と、3当量のシクロプロピルボロン酸とを、好適な塩基、金属触媒および配位子の存在下で、90～150の温度において反応させ、続いて、電子求引基を除去し、そしてBがO-tBuである時、式H₂N-L¹-R¹を有する化合物とカップリングさせ、BがNH₂である時、式X³-L¹-R¹を有する化合物（ここで、X³は脱離基または脱離原子である）とカップリングさせること；および

任意の保護基を除去すること、ならびに必要に応じて、塩を形成すること、を含む、プロセス。

【請求項35】

前記温度が、120である、請求項34に記載のプロセス。

【請求項36】

7-(4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸；

7-(4-(5-クロロピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸；

6-シアノ-7-(4-(キノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

6-シアノ-7-(4-(キノキサリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

7-(4-(6-クロロキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸；

7-(4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸；

6-シアノ-7-(4-(8-メトキシキノリン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

7-(4-(6-クロロキナゾリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸；

6-シアノ-7-(4-(イソキノリン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

6-シアノ-7-(4-(キノリン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

6-シアノ-7-(4-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エ

10

20

40

50

チルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-シアノ-7-(4-(3,4-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-シアノ-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-クロロキノキサリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(トリフロオロメチル)キノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(7-クロロキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸; 10
 6-クロロ-7-(4-(6-フルオロキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(5-クロロキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(7-クロロキノキサリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(4-メチルキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-メトキシキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸; 20
 6-クロロ-7-(4-(キノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(8-メチルキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(8-クロロキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(3-メチルキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸; 30
 6-クロロ-7-(4-(6-フェニルピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-クロロキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸; 40
 6-クロロ-7-(4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-フェニルピラジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(3-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-クロロキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸; 50
 6-クロロ-7-(4-(6-クロロキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)カルボン酸、鏡像異性体1;
 6-クロロ-7-(4-(6-クロロキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)

モイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(4-(メチルチオ)フェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(3,4-ジクロロフェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(4-フルオロフェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸; 10
 6-クロロ-7-(4-(6-(2,6-ジメトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸; 20
 6-クロロ-7-(4-(6'-メトキシ-3,3'-ビピリジン-6-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(2',6'-ジメトキシ-3,3'-ビピリジン-6-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-フェニルピラジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸; 30
 6-クロロ-7-(4-(6-エトキシピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピラジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(2-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸; 40
 6-クロロ-7-(4-(6-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(4-(メチルチオ)フェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸; 50
 7-(4-(6-(4-tert-ブチルフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(3,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(2,3-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 7-(4-(6-(tert-ブチルチオ)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(3-クロロフェニル)ピラジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸; 10
 -イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(5-(4-クロロフェニル)ピラジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(5-(3-クロロフェニル)ピラジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(3-クロロフェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸; 20
 6-クロロ-7-(4-(6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)ピリミジン-4-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)-2-メチルピリミジン-4-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸; 30
 6-クロロ-7-(4-(6-(2,4-ジクロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(イソブチルピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸; 40
 7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ-6,8-ジシクロプロピルクロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-8-シクロプロピルクロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸; 50
 6-クロロ-7-(4-(6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(2'--(トリフルオロメチル)-2,4'-ビピリジン-6

モイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(2-(ジメチルアミノ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(2-(2,6-ジメトキシピリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、鏡像異性体1;
 6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、鏡像異性体2;
 6,8-ジクロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸; 10
 6,8-ジクロロ-7-(4-(6-(クロロキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6,8-ジクロロ-7-(4-(6-(3-クロロフェニル)ピリジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)-クロマン-4-カルボン酸;
 6-シアノ-7-(4-(5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 7-(4-(5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸; 20
 6-クロロ-7-(4-(5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 7-(4-(4-tert-ブチルチアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸;
 7-(4-(5-tert-ブチル-4-メチルチアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸; 30
 6-クロロ-7-(4-(4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(4-(ジフルオロフェニル)チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(4-イソプロピルチアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸; 40
 6-クロロ-7-(4-(4-(3-クロロフェニル)チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 7-(4-(5-tert-ブチリソオキサゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(5-エチル-4-フェニルオキサゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(3-イソプロピル-1,2,4-チアジアゾール-5-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル)イソオキサゾール-5-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 7-(4-(3-tert-ブチリソオキサゾール-5-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸; 50
 6-クロロ-7-(4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イルカル

バモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル
 カルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6,8-ジクロロ-7-(4-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-
 イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-
 3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾ-
 ル-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-
 3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸; 10
 6-クロロ-7-(4-(1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾ-
 ル-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル
 カルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)
 フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル
 カルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸; 20
 6-クロロ-7-(4-(1-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-
 イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル
 カルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル
 カルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-シアノ-7-(4-(5-メチルチアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ
)クロマン-4-カルボン酸;
 6-シアノ-7-(4-(4-メチルチアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ
)クロマン-4-カルボン酸; 30
 7-(4-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イルカルバ
 モイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル
 カルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル
 カルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)
 フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2;
 6-クロロ-7-(4-(6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-
 イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(2-(6-シクロプロピル)-2-メトキシピリジン-3-
 イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸; 40
 6-クロロ-7-(4-(6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-
 3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2;
 6-クロロ-7-(4-(2-(2-シクロプロピル)-6-(トリフルオロメチル)
 ピリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 6-クロロ-7-(4-(2-(6-シクロプロピル)-2-(ジメチルアミノ)ピリ-
 ジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;
 7-(4-(ベンゾ[d]オキサゾール-6-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-
 シアノクロマン-4-カルボン酸;
 6-シアノ-7-(4-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-イルカルバモイル 50

) フエノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
 6-シアノ-7-(4-(3-メチルベンゾ[d]イソチアゾール-5-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
 6-シアノ-7-(4-(2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
 7-(4-(1H-インダゾール-5-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸；
 7-(4-(1H-インダゾール-6-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸；
 7-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸；
 6-シアノ-7-(4-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
 7-(4-(6-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸；
 6-シアノ-7-(4-(6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
 6-シアノ-7-(4-(2-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
 7-(4-(4-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸；
 6-シアノ-7-(4-(5,6-ジメチルベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
 6-シアノ-7-(4-(6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
 6-シアノ-7-(4-(4,6-ジフルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
 7-(4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸；
 7-(4-(5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸；
 6-シアノ-7-(4-(4-p-トリルチアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
 (R)-6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
 6-クロロ-7-(4-(6-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
 6-クロロ-7-(4-(5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
 7-(4-(6-(tert-ブチルチオ)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸；
 6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
 (S)-6,8-ジクロロ-7-(4-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
 6-クロロ-7-(4-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
 6-クロロ-7-(4-(2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
 6-クロロ-7-(4-(2-(2-エトキシピリジン-3-イル)エチルカルバモイ

10

20

30

40

50

ル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;
 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - イル)
 エチルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;
 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 ' - メトキシ - 2 , 3 ' - ビピリジン - 6 - イル)
 エチルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;
 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (4 - クロロ - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル)
 エチルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;
 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイ
 ル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;
 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) エチルカルバモイ
 ル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;
 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1
 - イル) エチルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;
 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 , 4 - ジメトキシピリミジン - 5 - イル) エチルカ
 ルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;
 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) エ
 チルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;
 7 - (4 - (2 - (4 - t e r t - ブチルチアゾール - 2 - イル) エチルカルバモイル
) フエノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸 ;
 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) エチルカル
 バモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;
 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イル) エチルカル
 バモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;
 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) エチル
 カルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;
 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル)
 エチルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;
 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイ
 ル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;
 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) エチルカル
 バモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;
 およびそれらの塩
 から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

前記塩がナトリウム塩である、請求項 3 6 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、新規化合物、この化合物を含む医薬組成物、この化合物の作製法およびこの化合物の治療における使用に関する。より詳細には、プロスタグラランジン D₂ (P G D₂) が介在するぜんそく、アレルギー性鼻炎およびアトピー性皮膚炎、ならびに他の炎症性疾患などの免疫疾患およびアレルギー性疾患の治療ならびに予防に有用な特定の 7 - フエノキシクロマンカルボン酸誘導体に関する。式 I の化合物は、T h 2 T 細胞が I L - 4 、 I L - 5 および / または I L - 1 3 を産生することによって関与する疾患または病状を治療することにも有用であり得る。

【背景技術】

【0 0 0 2】

D P 2 はアレルギー性炎を介在し、肥満細胞、好塩基球、好酸球および T h 2 細胞を含む細胞型上で選択的に発現する G タンパク質共役受容体であり、D P 2 がアレルギーの病態生理学に重要な役割を担うという証拠が増えつつある (非特許文献 1 (H i r a i e 50

t. al., Journal of Experimental Medicine (2001) 193: 255 - 261)）。DP2 (PGD2およびその活性代謝産物) の内因性リガンドは、活性化肥満細胞およびTh2細胞によって作られ、アレルギー性疾患の部位で容易に検出され得る。DP2のアゴニズムが、インビトロおよびインビボでの好塩基球、好酸球およびTh2細胞の遊走および/または活性化を促進する（非特許文献2 (Kostenis and Ulven, Trends in Molecular Medicine (2006) 12: 1471 - 148 - 158)）ということは、この受容体がインビボで疾患経過を促進する可能性があることを示唆する。これを支持して、相同組み換えを介する遺伝子の不活性化によりDP2を欠いたマウスが作製され、ぜんそくおよびアトピー性皮膚炎の前臨床モデルにおいて、アレルギー反応が減少する証拠が示される。DP2の選択的小分子阻害剤を用いて、同様の結果が報告された（非特許文献3 (Pettipher, et. al., Nature Reviews Drug Discovery (2007) 6: 313 - 325) に概説されている）。

【0003】

アレルギー性疾患を標的とするDP2の臨床的検証も、ラマトロバン (BAY u 34505) によって行われる。ラマトロバンはもともとトロンボキサンA2 (TP) 受容体アンタゴニストとして開発されたが、アレルギーにおいて予想外の臨床活性を示し、これは、ラマトロバンのTPに対する活性によるものであると容易に説明することができない。ラマトロバンはDP2の阻害剤でもあり、アレルギーの前臨床モデルにおけるその活性は、DP2の選択的阻害剤を用いて再現することができるが、TPの選択的阻害剤では再現できないことが最近示された（非特許文献4 (Sugimoto et. al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2003) 305: 347 - 352) : 非特許文献5 (Takeshiti et al., International Immunology (2004) 16: 947 - 959)）。これらの研究結果は、アレルギー性疾患におけるラマトロバンを用いた時に見られる臨床的有効性が、ラマトロバンのDP2に対する活性によるものであるという意見を支持する。ラマトロバンは、現在、季節性アレルギー性鼻炎の治療に対して、日本で承認されている。アレルギーにおける薬物標的としてのDP2の検証に基づき、多くの会社が、アレルギー性疾患の治療のためにDP2の阻害剤を開発しており、それらのうちの最初の阻害剤が、現在、臨床開発に入っている。

【0004】

特許文献1（国際公開第2004/058164号）が、とりわけ、今やDP2と称される方が現在一般的であるPGD₂選択的受容体CRTTH2 (Th2細胞上で発現する化学物質誘引受容体相同分子) を調節する、特定の2-置換フェノキシフェニル酢酸誘導体について開示している。これらの化合物は、ぜんそくおよびアレルギー性炎などの免疫疾患の治療に有用であると言われている。

【0005】

2008年2月28日に公開された国際公開第2008/024746号（特許文献2）は、プロスタグランジンD2 (PGD2) が介在するぜんそく、アレルギー性鼻炎およびアトピー性皮膚炎ならびに他の炎症性疾患などのアレルギー性疾患の治療ならびに予防に有用な4-置換フェノキシフェニル酢酸誘導体について開示している。

【0006】

フェノキシ部分の4位と連結しているヘテロアリール置換基を有する特定の7-フェノキシクロマンカルボン酸誘導体が、DP2受容体アンタゴニストであることが現在判明している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】国際公開第2004/058164号

【特許文献2】国際公開第2008/024746号

10

20

30

40

50

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Hirai et al., Journal of Experimental Medicine (2001) 193: 255-261

【非特許文献2】Kostenis and Ulven, Trends in Molecular Medicine (2006) 12: 1471-1481

【非特許文献3】Pettipher, et al., Nature Reviews Drug Discovery (2007) 6: 313-325

【非特許文献4】Sugimoto et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2003) 305: 347-352

【非特許文献5】Takeshit et al., International Immunology (2004) 16: 947-959

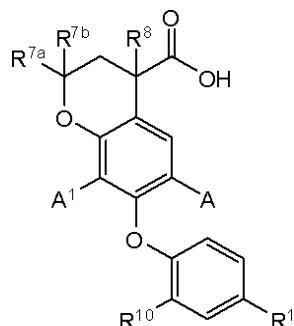
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

一実施形態において、本発明は、一般式I:

【化1】



I

の化合物、

【0010】

またはその医薬的に許容可能な塩を提供し、式中:

【0011】

AはH、CN、Cl、F、シクロプロピル、(1-4C)アルキルまたはOMeであり;

【0012】

A¹は、H、Cl、Br、F、シクロプロピル、(1-4C)アルキルまたはOMeであり;

【0013】

R¹は、-W-L¹-hetAr¹であり;

【0014】

Wは、-CONR^{3a}-または-NR^{3b}CO-であり;

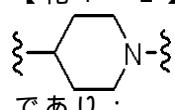
【0015】

R^{3a}およびR^{3b}は、各々、Hまたはメチルであり;

【0016】

L¹は、-(CR^aR^b)_n-または

【化1-2】



であり;

【0017】

10

20

30

40

50

n は、0 または 2 であり；

【0018】

R^a および R^b は、独立して、H、F、メチル、もしくはシクロプロピルであるか、または、

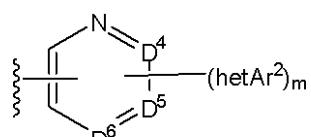
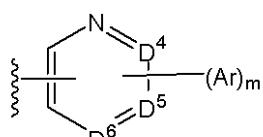
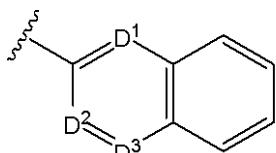
【0019】

R^a および R^b は、これらが結合する炭素と共に、シクロプロピル環を形成し；

【0020】

$hetAr^1$ は、構造：

【化2】



10

から選択されるヘテロアリール環であり；

【0021】

ここで、 m は 0 または 1 であり、前記ヘテロアリール環の各々は、1 つ以上の R^c 置換基で任意に置換されるか、

【0022】

または、 $hetAr^1$ は、N、O および S から独立して選択される 1 ~ 3 つの環ヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリール環であり、前記ヘテロ原子の少なくとも 1 つは N であり、この環は、(1 - 4 C) アルキルおよびフェニルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、このフェニルは、ハロゲン、-O(1 - 6 C アルキル)、(1 - 6 C) アルキルおよび CF₃ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されるか；

20

【0023】

または、 $hetAr^1$ は、N、O および S から独立して選択される 2 つの環ヘテロ原子を有する 5, 6 - 二環式ヘテロアリールであり、前記ヘテロ原子の少なくとも 1 つは N であり、前記環は -O(1 - 6 C アルキル)、(1 - 6 C) アルキル、ハロゲンおよび CF₃ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されるか；

30

【0024】

または $hetAr^1$ は、ハロゲンで任意に置換される 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イルであり；

【0025】

D¹、D² および D³ の 1 つまたは 2 つは N であり、その残りは CH であり；

【0026】

D⁴、D⁵ および D⁶ の 0 または 1 つは N であり、その残りは CH であり；

【0027】

各 R^c は、独立して、ハロゲン、CF₃、(1 - 6 C) アルキル、-O(1 - 6 C アルキル)、シクロプロピル、-O-(CH₂CH₂)OMe、-S(1 - 6 C アルキル)、ジ(1 - 6 C アルキル)アミノ、および 5 ~ 6 員のアザ環から選択され；

40

【0028】

Ar は、1 つ以上の R^d 置換基で任意に置換されるフェニルであり；

【0029】

各 R^d は、独立して、(1 - 6 C) アルキル、-O(1 - 6 C) アルキル、ハロゲン、-S(1 - 6 C アルキル)、および CF³ から選択されるか；

【0030】

または、2 つの隣接する R^d 置換基は、それらが結合する原子と共に、5 ~ 6 員のオキサ環式 (oxacylic) の環を形成し；

【0031】

50

hetAr² は、 CF₃ および -O(1-6Cアルキル) から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されるピリジルであり；

【0032】

R^{7a}、R^{7b} および R⁸ は、独立して、H またはメチルであり；かつ

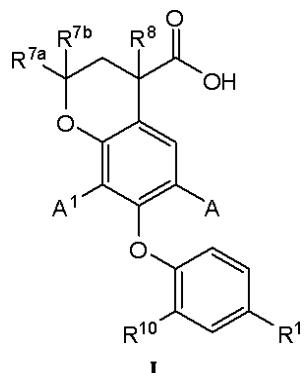
【0033】

R¹⁰ は H、Me または NH₂ である。

【0034】

一実施形態において、本発明は、式 I：

【化3】



10

の化合物、

20

【0035】

またはその医薬的に許容可能な塩を提供し、式中：

【0036】

A は H、CN、Cl、F、シクロプロピル、(1-4C)アルキルまたはOMe であり；

【0037】

A¹ は、H、Cl、Br、F、シクロプロピル、(1-4C)アルキルまたはOMe であり；

【0038】

R¹ は、-W-L¹-hetAr¹ であり；

30

【0039】

W は、-CONR^{3a}- または -NR^{3b}CO- であり；

【0040】

R^{3a} および R^{3b} は、各々、H またはメチルであり；

【0041】

L¹ は、-(CR^aR^b)_n- であり；

【0042】

n は、0 または 2 であり；

【0043】

R^a および R^b は、独立して、H、F、メチル、もしくはシクロプロピルであるか、または、

40

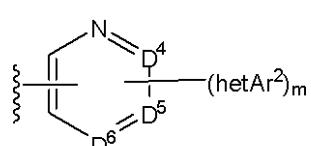
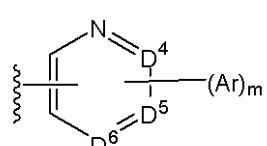
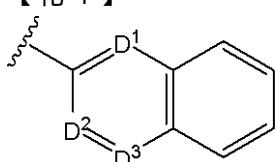
【0044】

R^a および R^b は、これらが結合する炭素と共に、シクロプロピル環を形成し；

【0045】

hetAr¹ は、構造：

【化4】



50

から選択されるヘテロアリール環であり；

【0046】

ここで、 m は0または1であり、前記ヘテロアリール環の各々は、1つ以上の R^c 置換基で任意に置換されるか、

【0047】

または、 $hetAr^1$ は、N、OおよびSから独立して選択される2~3つの環ヘテロ原子を有するC結合の5員ヘテロアリール環であり、前記ヘテロ原子の少なくとも1つはNであり、この環は、(1~4C)アルキルおよびフェニルから独立して選択される1~2つの置換基で任意に置換され、このフェニルは、ハロゲンおよびOMeから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；

【0048】

D^1 、 D^2 および D^3 の1つまたは2つはNであり、その残りはCHであり；

【0049】

D^4 、 D^5 および D^6 の0または1つはNであり、その残りはCHであり；

【0050】

各 R^c は、独立して、ハロゲン、 CF_3 、(1~6C)アルキル、-O(1~6Cアルキル)、シクロプロピル、-O-(CH_2CH_2)OMe、-S(1~6Cアルキル)およびジ(1~6Cアルキル)アミノから選択され；

【0051】

Ar は、1つ以上の R^d 置換基で任意に置換されるフェニルであり；

【0052】

各 R^d は、独立して、(1~6C)アルキル、-O(1~6C)アルキル、ハロゲン、-S(1~6Cアルキル)、および CF^3 から選択されるか；

【0053】

または、2つの隣接する R^d 置換基は、それらが結合する原子と共に、5~6員のオキサ環式の環を形成し；

【0054】

$hetAr^2$ は、 CF_3 および-O(1~6Cアルキル)から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されるピリジルであり；

【0055】

R^{7a} 、 R^{7b} および R^8 は、独立して、Hまたはメチルであり；かつ

【0056】

R^{10} はH、Meまたは NH_2 である。

【0057】

本発明の化合物は、D P 2 アンタゴニストであることが判明し、ぜんそくおよびアレルギー性炎などの免疫疾患の治療に有用である。「アレルギー性炎」という用語には、ぜんそく、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性鼻炎、とりわけ炎症性の疾患および障害が含まれる。

【0058】

本発明の特定の化合物は、1つ以上の不斉中心を含んでもよく、その結果、ラセミ混合物などの異性体の混合物で、または鏡像異性的に純粋な形態で調製および単離されてもよい。

【0059】

したがって、一実施形態において、式Iの化合物はラセミ混合物である。別の実施形態において、式Iの化合物は単離された鏡像異性体である。

【0060】

式Iの化合物には、その医薬的に許容可能な塩が含まれる。式Iの塩の例として、リチウム塩、ナトリウム塩もしくはカリウム塩などのアルカリ金属塩、またはカルシウム塩などのアルカリ土類金属塩が挙げられる。特定例として、式Iの化合物のナトリウム塩が挙

10

20

30

40

50

げられる。

【0061】

さらに、式Iの化合物には、必ずしも医薬的に許容可能な塩ではないかかる化合物の他の塩も含まれ、これは、式Iの化合物の調製および／または精製、および／または式Iの化合物の鏡像異性体の分離の中間体として有用であり得る。

【0062】

式Iの化合物またはそれらの塩は、溶媒和物の形態で単離されてもよく、それゆえに、かかる溶媒和物の全てが本発明の範囲内に含まれることはさらに理解されるであろう。

【0063】

式Iの化合物のプロドラッグも本明細書で提供される。 10

【0064】

「プロドラッグ」は、生理的条件下で、または加溶媒分解によって、特定の化合物もしくはかかる化合物の塩に変換され得る化合物である。

【0065】

式Iの化合物には、1つ以上の同位体が濃縮された原子の存在のみが異なる化合物も含まれる。例えば、本発明の化合物には、1つ以上の水素原子が重水素もしくは三重水素に置換されるか、または1つ以上の炭素原子が¹³Cもしくは¹⁴C濃縮炭素によって置換される化合物が含まれ、これらは本発明の範囲内にある。

【0066】

本明細書で使用されるとき、「(1-6C)アルキル」および「(1-4C)アルキル」という用語は、それぞれ、1~6つの炭素原子もしくは1~4つの炭素原子の飽和した直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を表す。アルキル基の例として、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-メチル-1-プロピル、2-ブチル、2-メチル-2-プロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチル-2-ブチル、3-メチル-2-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-1-ブチル、1-ヘキシリル、2-ヘキシリル、3-ヘキシリル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、3-メチル-3-ペンチル、2-メチル-3-ペンチル、2,3-ジメチル-2-ブチル、および3,3-ジメチル-2-ブチルが挙げられるが、それらに限定されない。 20

【0067】

本明細書で使用されるとき、「O(1-6Cアルキル)」という用語は、それぞれ、1~6つの炭素原子の飽和した直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素アルコキシ基を表し、この基は酸素原子上にある。例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなどが挙げられるが、それらに限定されない。 30

【0068】

本明細書で使用されるとき、「ハロゲン」という用語には、F、Cl、BrおよびIが含まれる。

【0069】

一実施形態において、Wは-CO NR^{3a}-である。R^{3a}の特定の意味の例として、水素が挙げられる。一実施形態において、Wは-NR^{3b}CO-である。一実施形態において、R^{3b}は水素である。別の実施形態において、R^{3b}はメチルである。Wの特定の意味の例として、CONH、NHC0およびN(CH₃)COが挙げられる。 40

【0070】

一実施形態において、L¹は-(CR^aR^b)_n-であり、nが0の場合、L¹は結合である。

【0071】

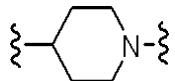
一実施形態において、L¹は-(CR^aR^b)_n-であり、nは2である。一実施形態において、R^aおよびR^bは水素である。一実施形態において、R^aおよびR^bは、これらが結合する炭素原子と共に、シクロプロピリジン環(cyclopropylidene ring)を形成する。一実施形態において、R^aおよびR^bは、同じ炭素と結合し 50

ている。他の実施形態において、 R^a および R^b は、異なる炭素原子と結合している。

【0072】

一実施形態において、 L^1 は式：

【化5】

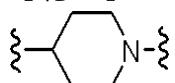


を有する基である。

【0073】

特定の実施形態において、 L^1 は、結合、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-シクロプロピリデンCH_2H_2-$ および式：

【化6】



を有する基から選択される。

【0074】

特定の実施形態において、 L^1 は、結合、 $-CH_2CH_2-$ 、および $-シクロプロピリデンCH_2-$ から選択される。

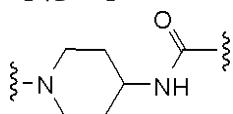
【0075】

L^1 において特に有益であるのは、 $-CH_2CH_2-$ および $-シクロプロピリデンCH_2-$ である。

【0076】

$-L^1-W-$ において、有益であるものの例として、 $-CONH-$ 、 $-CH_2CH_2COONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CH_2CH_2NHCO-$ 、 $-シクロプロピリデンCH_2NHCO-$ 、 $-シクロプロピリジンNHCO-$ および式：

【化7】



を有する基が挙げられる。

【0077】

$-L^1-W-$ において、特に有益であるものの例として、 $-CONH-$ 、 $-CH_2CH_2CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CH_2CH_2NHCO-$ 、 $-シクロプロピリデンCH_2NHCO-$ 、および $-シクロプロピリジンNHCO-$ が挙げられる。

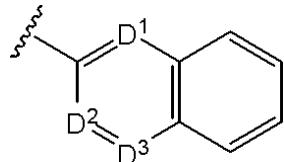
【0078】

特定の実施形態において、 $-L^1-W-$ は $-NHCO-$ または $-CH_2CH_2NHCO-$ である。特に注目すべきは、 $-L^1-W-$ が $-NHCO-$ である化合物である。

【0079】

一実施形態において、 $hetAr^1$ は構造：

【化8】



を有するヘテロアリール環であり、

【0080】

10

20

30

40

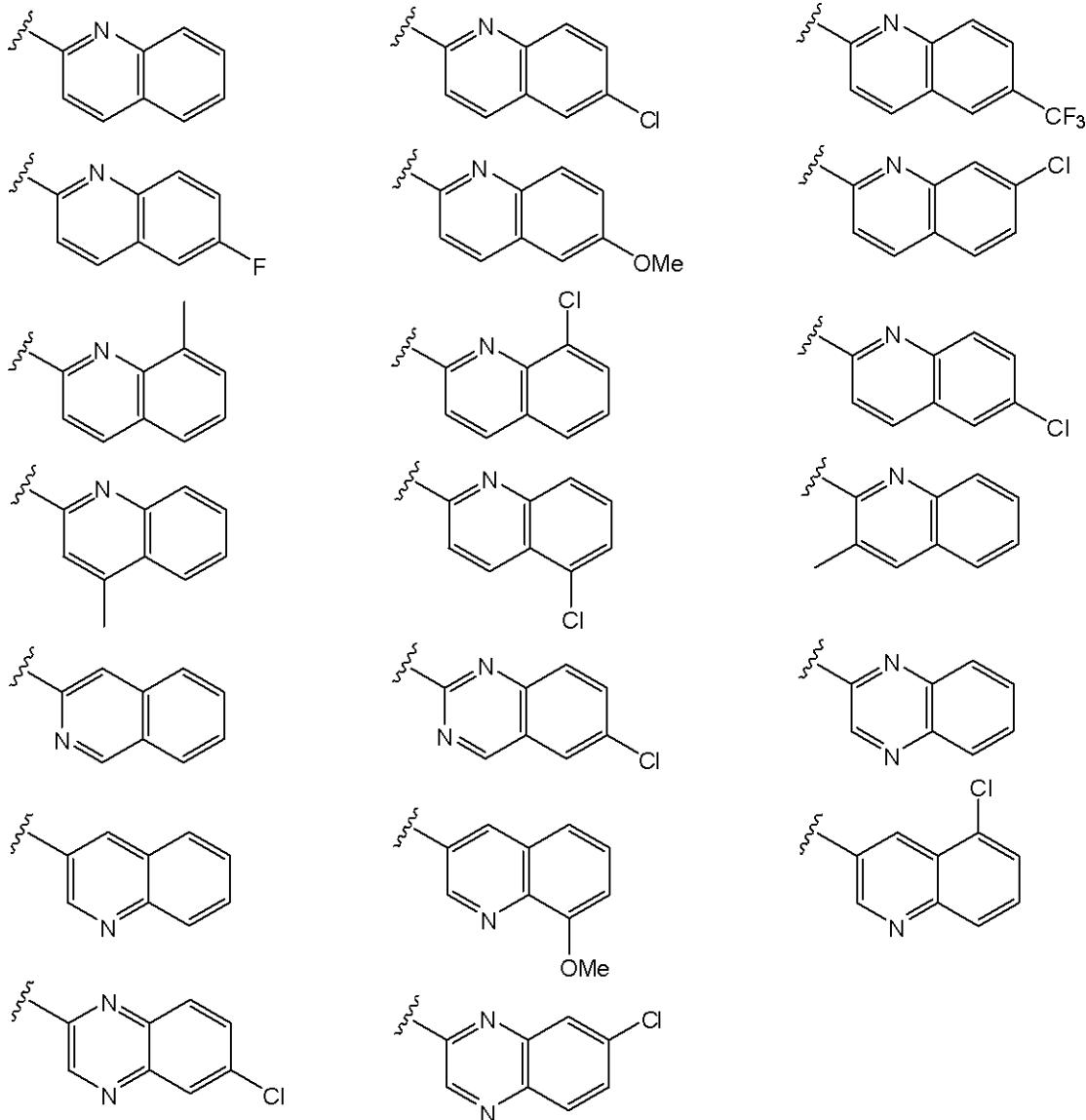
50

式中、D¹、D²およびD³は本明細書で定義されたものである。hetAr¹において有益であるものの例として、任意に置換されるキノリニル環、イソキノリニル環、キノキサリニル環、およびキナゾリニル環が挙げられる。一実施形態において、hetAr¹は、ハロゲン、CF₃、(1-6C)アルキルおよび-O(1-6Cアルキル)から独立して選択される1つ以上のR^c置換基で任意に置換される。R^c置換基の特定例として、Cl、CF₃、Me、およびOMeが挙げられる。一実施形態において、hetAr¹は1つまたは2つのR^c置換基で任意に置換される。

【0081】

hetAr¹において、特に有益であるものには、構造：

【化9】

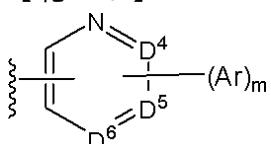


が含まれる。

【0082】

一実施形態において、hetAr¹は構造：

【化10】



を有するヘテロアリール環であり、

【0083】

ここで、D⁴、D⁵およびD⁶の0または1つはNであり、残りはCHであり、mは0である。hetAr¹の例として、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジルおよびピラジニル環が挙げられる。一実施形態において、このhetAr¹環は、1つ以上のR^c置換基で任意に置換される。

【0084】

R^c置換基の例として、Cl、CF₃、tert-ブチル、イソブチル、シクロプロピル、-OMe、-OEt、-O*i*Pr、-SC(CH₃)₃、-NMe₂、-OCH₂CH₂OMe、およびピペリジニルが挙げられる。

【0085】

10

特定の実施形態において、R^cは、Cl、CF₃、tert-ブチル、イソブチル、シクロプロピル、-OMe、-OEt、-SC(CH₃)₃、-NMe₂および-OCH₂CH₂OMeから選択される。

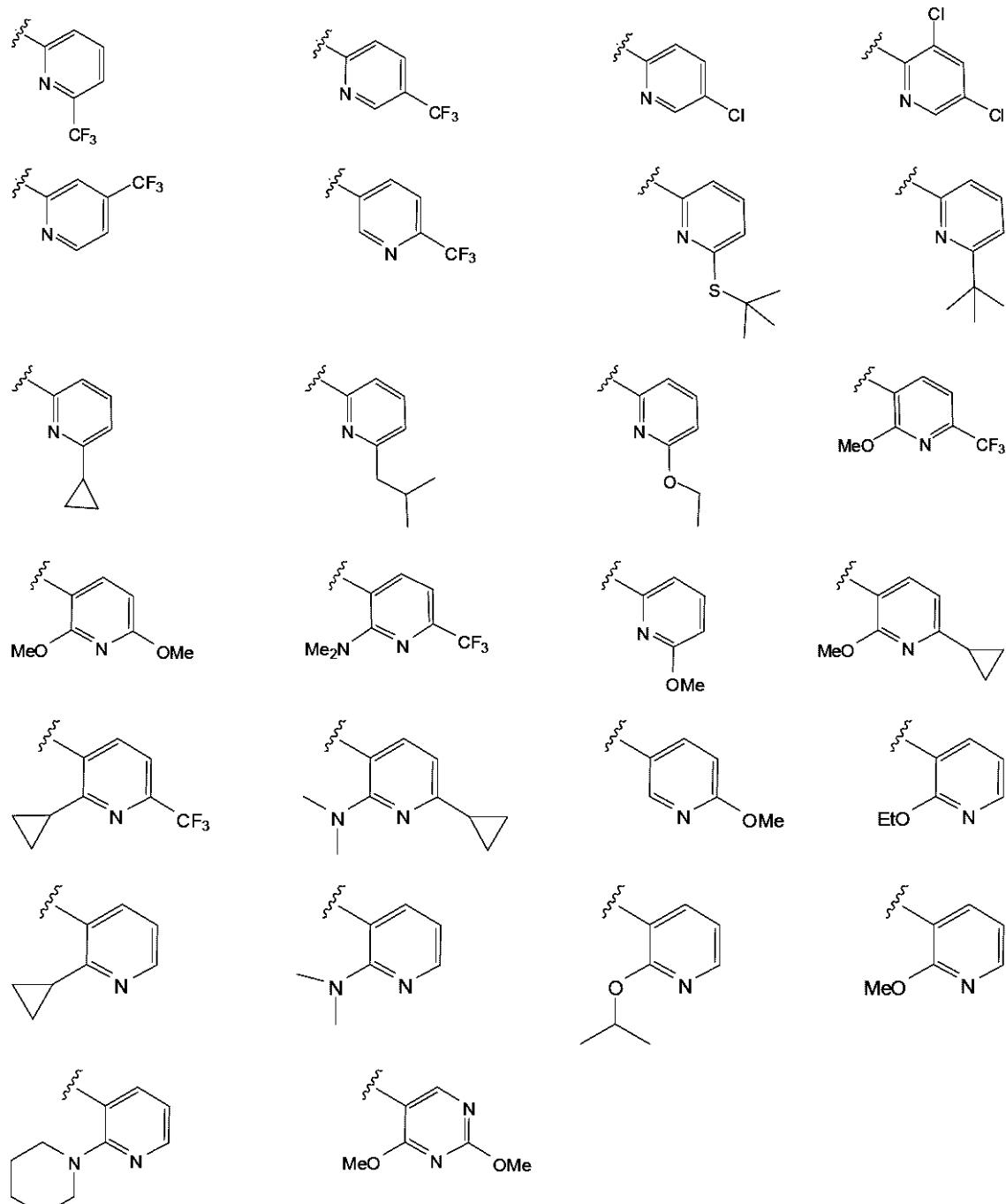
【0086】

一実施形態において、hetAr¹は、1つまたは2つのR^c置換基で任意に置換される。

【0087】

mが0の時のhetAr¹の例として、構造：

【化 1 1】

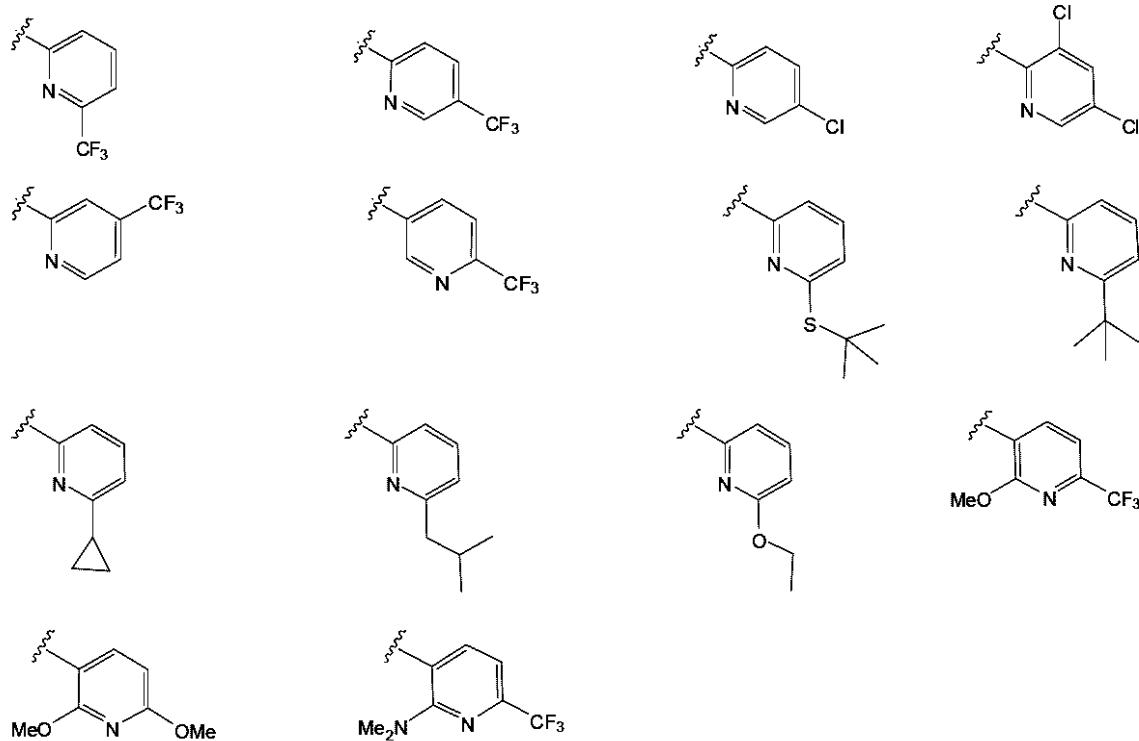


が挙げられる。

【0088】

m が 0 の時の $h \cdot e \cdot t \cdot A \cdot r^{-1}$ において、特に有益であるものには、構造：

【化12】

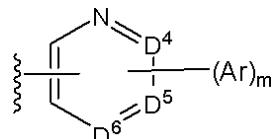


が含まれる。

【0089】

一実施形態において、hetAr¹は構造：

【化13】



30

を有するヘテロアリール環であり、

【0090】

ここで、D⁴、D⁵、およびD⁶の0または1つはNであり、残りはCHであり、mは1である。hetAr¹の例として、ピリジル環、ピリダジニル環、ピリミジル環およびピラジニル環が挙げられる。一実施形態において、hetAr¹は1つ以上のR^c置換基で任意に置換される。R^c置換基の例として、ハロゲンおよび(1-6Cアルキル)が挙げられる。R^c置換基の特に有益であるものには、Fおよびメチルが含まれる。

【0091】

一実施形態において、Arは非置換フェニルである。一実施形態において、Arは、(1-6C)アルキル、ハロゲン、-O(1-6Cアルキル)、-S(1-6Cアルキル)、およびCF₃から独立して選択される1つ以上のR^d置換基で置換されるフェニルである。特に有益であるものには、F、Cl、CF₃、OMe、Me、t-BuおよびSM_eが含まれる。特定の実施形態において、Arは、1~3つのR^d置換基で任意に置換されるフェニルである。

【0092】

Arの例として、フェニル、トリフルオロメチルフェニル、フルオロフェニル、メチルフェニル、クロロフェニル、メトキシフェニル、クロロトリフルオロメチルフェニル、フルオロトリフルオロメチルフェニル、ジクロロフェニル、クロロメトキシフェニル、ジフルオロフェニル、フルオロメチルフェニル、tert-ブチルフェニル、クロロフルオロフェニル、ジメチルフェニル、メチルスルホニルフェニルおよびメチルチオフェニルが挙

40

50

げられる。

【0093】

Arの特定例として、フェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-フルオロフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2-メトキシ-4-クロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、3-メチル-4-フルオロフェニル、4-tert-ブチルフェニル、3-フルオロ-4-クロロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、3-フルオロ-4-メチルフェニル、2,3-ジメチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、4-メチルチオフェニル、2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル、3-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニルおよび2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルが挙げられる。
10

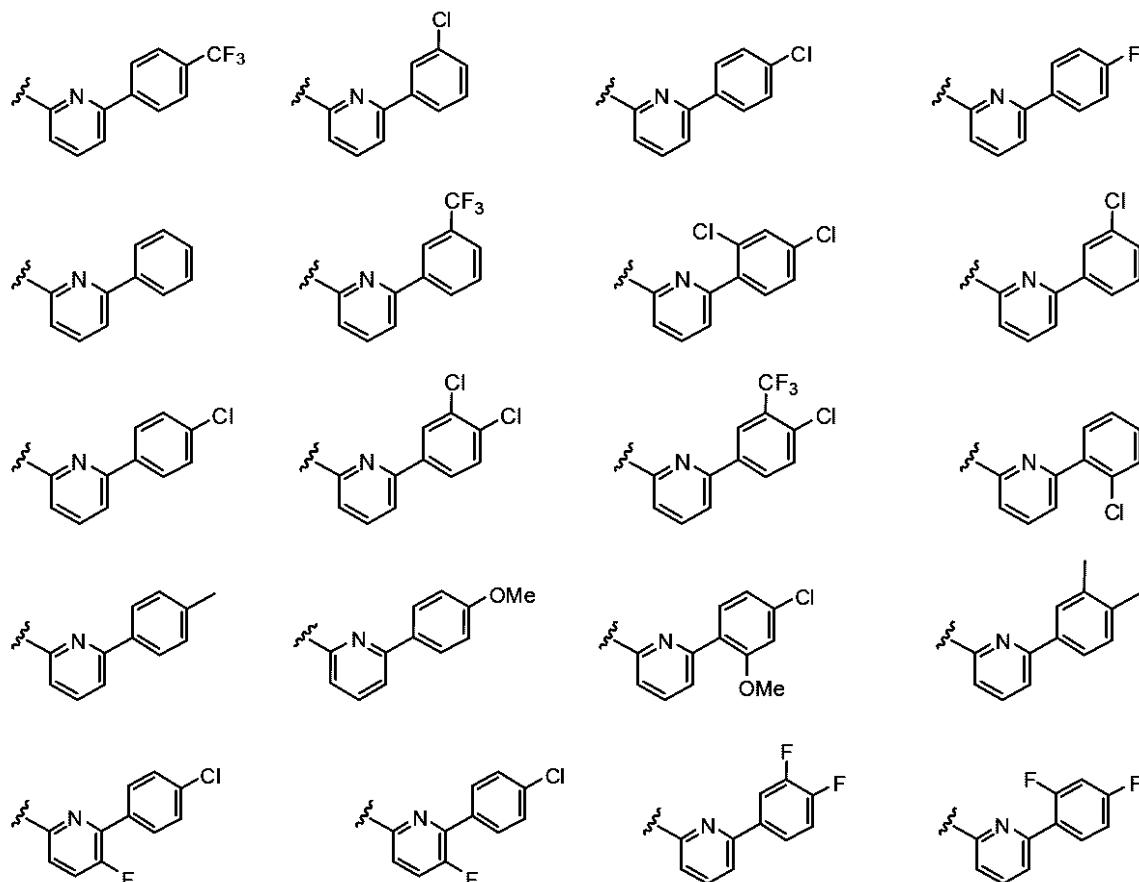
【0094】

一実施形態において、Ar基上の2つの隣接したR^d置換基は、これらが結合する原子と共に、5~6員のオキサ環式の環を形成する。一実施形態において、Arは2,3-ジヒドロベンゾフラニル基である。

【0095】

mが1である時のhetAr¹において、特に有益であるものには、構造：

【化14-1】



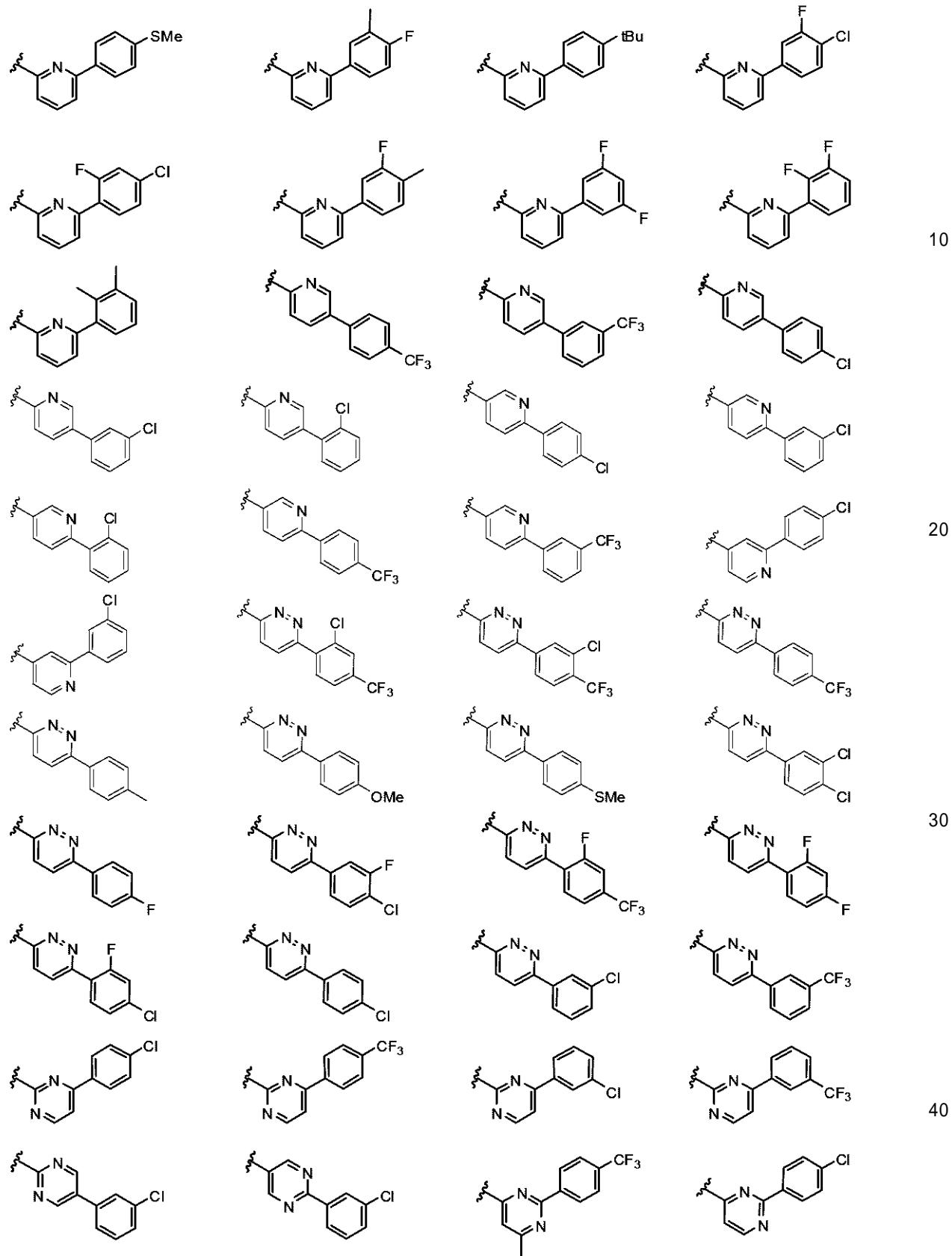
10

20

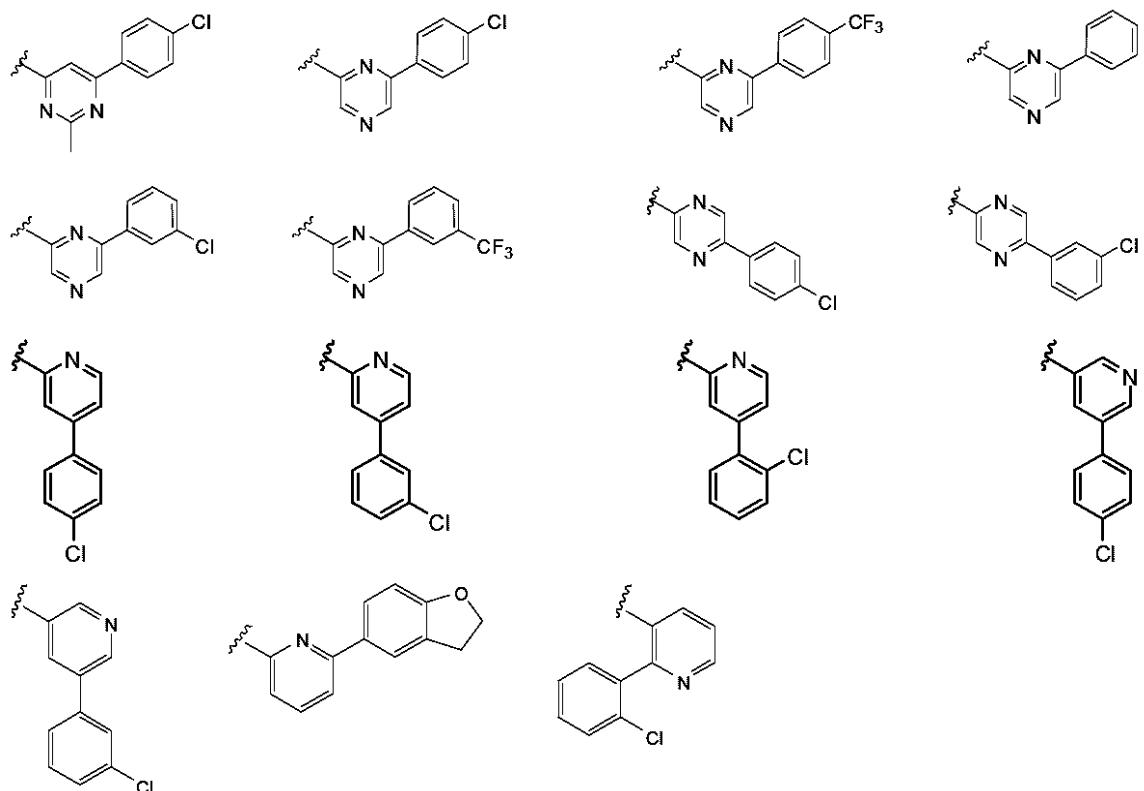
30

40

【化 1 4 - 2】



【化 1 4 - 3】

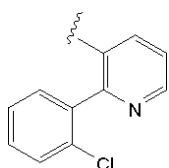


が含まれる。

【0096】

特定の実施形態において、 m が1である時のhetAr¹において、有益であるものは、以下の構造：

【化 1 5】

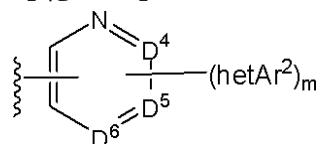


を除く前述の構造のいずれかが含まれる。

【0097】

一実施形態において、hetAr¹は構造：

【化 1 6】



を有するヘテロアリール環であり、

【0098】

ここで、このヘテロアリール環は、1つ以上のR^c置換基で任意に置換される。一実施形態において、 m は0である。一実施形態において、 m は1である。特定の実施形態において、このhetAr¹環は、ハロゲンおよびCF₃、例えば、ClおよびCF₃から独立して選択される1~2つのR^c置換基で任意に置換される。

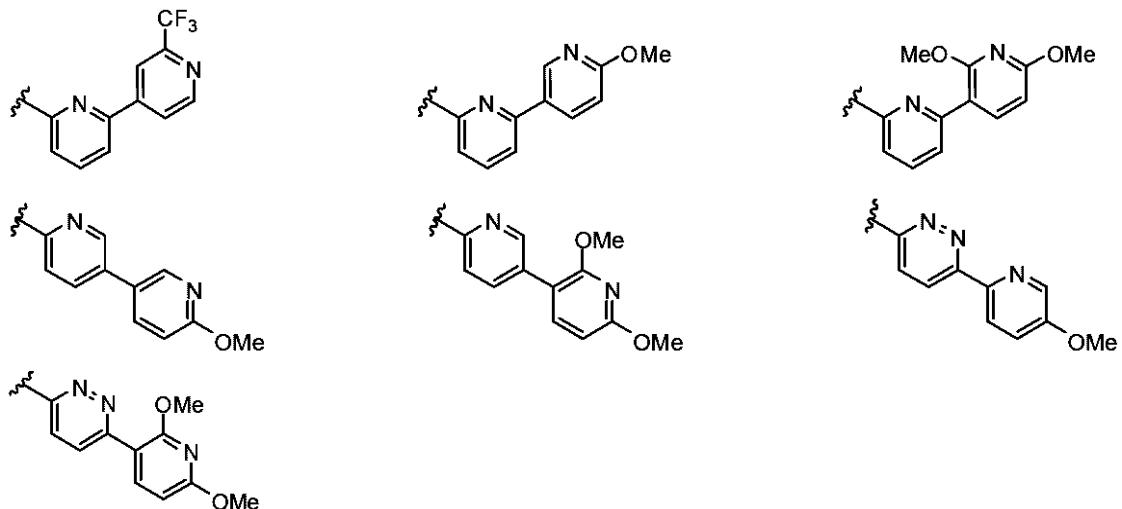
【0099】

hetAr^2 の例として、 CF_3 、 OMe および OEt から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されるピリジルが挙げられる。 hetAr^2 の例として、ピリジル、メトキシピリジル、ジメトキシピリジル、およびトリフルオロメチルピリジルが挙げられる。 hetAr^2 の特定例として、ピリジル、2-トリフルオロメチルピリド-4-イル、2-メトキシピリド-5-イル、および 2,6-ジメトキシピリド-4-イルが挙げられる。

【 0 1 0 0 】

m が1である時の hetAr^{-1} において、特に有益であるものには、構造：

【化 1 7】



が含まれる。

[0 1 0 1]

特定の実施形態において、hetAr¹は、N、OおよびSから独立して選択される1～3つの環ヘテロ原子を有する5員ヘテロアリール環であり、前記ヘテロ原子の少なくとも1つはNであり、この環は、(1-4C)アルキルおよびフェニルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、このフェニル基は、ハロゲン、-O(1-6Cアルキル)、(1-6C)アルキルおよびCF₃から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。

【 0 1 0 2 】

特定の実施形態において、hetAr¹は、N、OおよびSから独立して選択される2~3つの環へテロ原子を有するC結合の5員へテロアリール環であり、前記へテロ原子の少なくとも1つはNであり、この環は、(1-4C)アルキルおよびフェニルから独立して選択される1~2つの置換基で任意に置換され、このフェニルは、ハロゲンおよびOMeから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。

[0 1 0 3]

特定の実施形態において、hetAr¹は、N、OおよびSから独立して選択される2~3つの環へテロ原子を有するN結合の5員へテロアリール環であり、前記へテロ原子の少なくとも1つはNであり、この環は、(1-4C)アルキルおよびフェニルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、このフェニルは、ハロゲンおよびOMeから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。

【 0 1 0 4 】

5員ヘテロアリール環の例として、ピロリル環、チアジアゾリル環、チアゾリル環、イソオキサゾリル環、オキサゾリル環、およびピラゾリル環が挙げられる。

【 0 1 0 5 】

特定の実施形態において、この5員ヘテロアリール環は、チアジアゾリル環、チアゾリル環、イソオキサゾリル環、オキサゾリル環、またはピラゾリル環である。

【 0 1 0 6 】

特定の実施形態において、この5員ヘテロアリール環は、メチル、エチル、イソプロピル、*t*-ブチル、フェニル、クロロフェニル、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、フルオロクロロフェニル、ジクロロフェニル、メトキシフェニル、メチルフェニルおよびトリフルオロメチルフェニルから独立して選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換される。

【 0 1 0 7 】

特定の実施形態において、この5員ヘテロアリール環は、メチル、エチル、イソプロピル、*t*-ブチル、フェニル、クロロフェニル、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、フルオロクロロフェニル、ジクロロフェニル、およびメトキシフェニルから独立して選択される1~2つの置換基で任意に置換される。 10

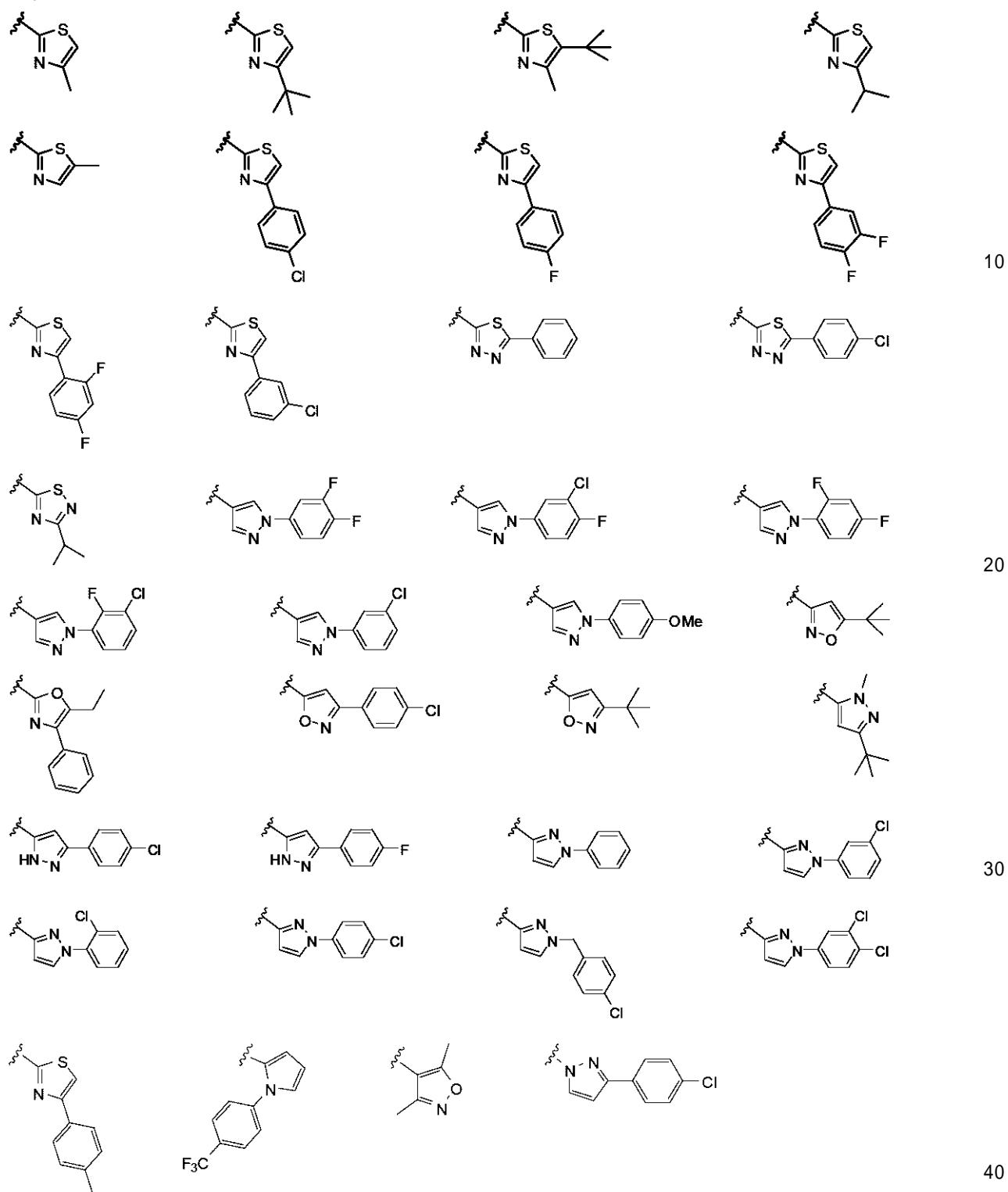
【 0 1 0 8 】

特定の実施形態において、この5員環は二置換であり、前記置換基の1方のみがフェニルまたは置換フェニルであり、もう一方の置換基が(1~4C)アルキル置換基である。

【 0 1 0 9 】

5員ヘテロアリール環によって表わされる時のhetAr¹において、特に有益なものには、構造：

【化 1 8】

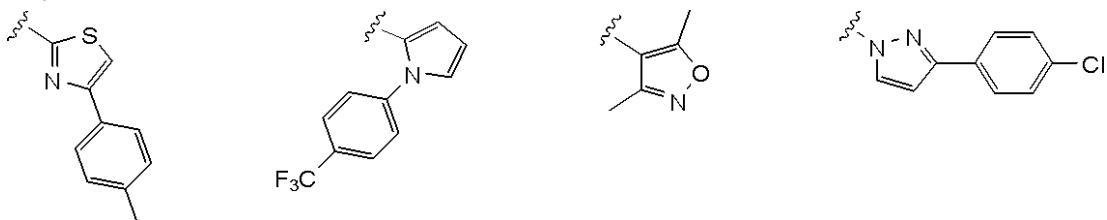


が含まれる。

【0110】

特定の実施形態において、hetAr¹は、以下の構造：

【化19】



を除く、前述の5員ヘテロアリール環のいずれかによって表わされる。

【0111】

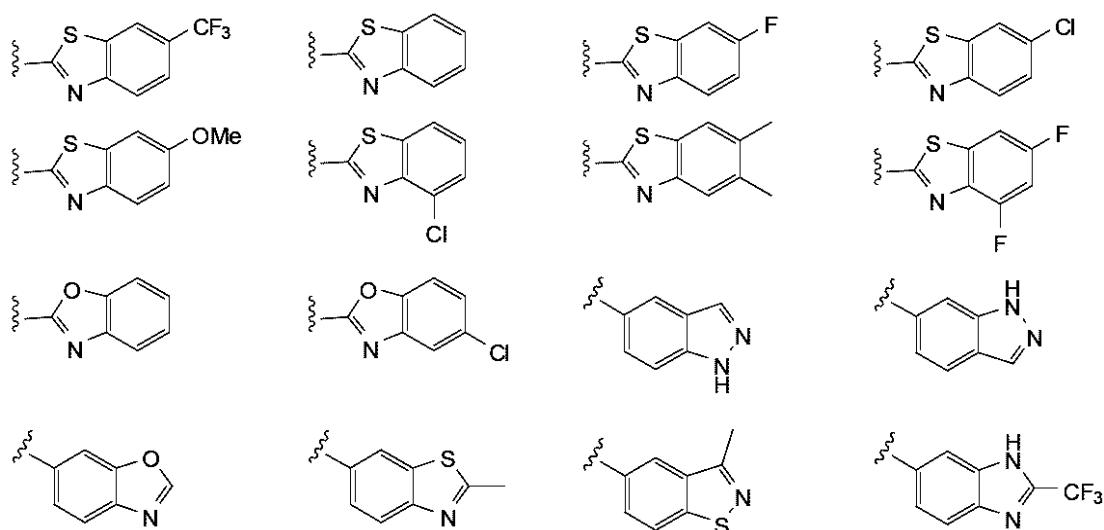
特定の実施形態において、het Ar¹ は、N、OおよびSから独立して選択される2つの環ヘテロ原子を有する5,6-二環式ヘテロアリールであり、前記ヘテロ原子の少なくとも1つはNであり、前記環は、-O(1-6Cアルキル)、(1-6C)アルキル、ハロゲンおよびCF₃から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。特定の実施形態において、この5,6-二環式ヘテロアリールは、ベンゾ環に縮合した5員ヘテロアリール環であり、この5員ヘテロアリール環は、N、OおよびSから独立して選択される2つの環ヘテロ原子を有し、前記ヘテロ原子の少なくとも1つはNであり、この二環式の環は任意に置換される。特定の実施形態において、この二環式の環は、メチル、CF₃、F、Clおよびメトキシから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。

10

【0112】

5,6-二環式ヘテロアリールによって表わされる時のhet Ar¹ の例として、構造：

【化20】



20

30

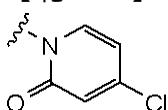
が挙げられる。

40

【0113】

特定の実施形態において、het Ar¹ は、ハロゲン、例えば、クロロで任意に置換される2-オキソピリジン-1(2H)-イルである。het Ar¹ 特定例として、構造：

【化21】



が挙げられる。

【0114】

50

一実施形態において、Aは水素である。

【0115】

一実施形態において、AはC₁である。

【0116】

一実施形態において、AはCNである。

【0117】

一実施形態において、Aはシクロプロピルである。

【0118】

一実施形態において、AはFである。

10

【0119】

一実施形態において、Aは(1-3C)アルキルである。特定例はメチルである。

【0120】

一実施形態において、AはOMeである。

【0121】

一実施形態において、AはCN、C₁、またはシクロプロピルである。

【0122】

一実施形態において、A¹は水素である。

【0123】

一実施形態において、A¹はC₁である。

20

【0124】

一実施形態において、A¹はBrである。

【0125】

一実施形態において、A¹はシクロプロピルである。

【0126】

一実施形態において、A¹はFである。

【0127】

一実施形態において、A¹はOMeである。

【0128】

一実施形態において、A¹はH、シクロプロピル、Br、またはC₁である。

30

【0129】

一実施形態において、AはCN、C₁、またはシクロプロピルであり、A¹はH、シクロプロピル、BrまたはC₁である。

【0130】

一実施形態において、R^{7a}およびR^{7b}は、各々水素である。

【0131】

一実施形態において、R⁸は水素である。

【0132】

一実施形態において、R¹⁰は水素である。

【0133】

一実施形態において、R¹⁰は水素である。

40

【0134】

一実施形態において、R¹⁰はMeである。

【0135】

一実施形態において、R¹⁰はNH₂である。

【0136】

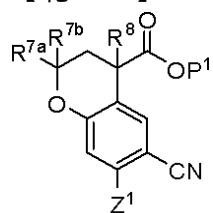
別の態様によると、本発明は、式Iの化合物またはその医薬的に許容可能な塩の調製のためのプロセスを提供し、このプロセスは：

【0137】

(a) AがCNであり、A¹が水素である式Iの化合物について、式(I-I)：

50

【化22】



(II)

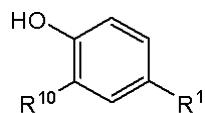
を有する対応する化合物

10

【0138】

(式中、P¹は水素原子もしくはカルボキシル保護基を表し、Z¹は脱離原子または脱離基を表す)と、式(III)

【化23】



(III)

20

を有する対応する化合物とを、

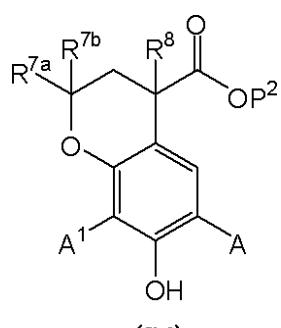
【0139】

塩基の存在下で反応させること；または

【0140】

(b) AがH、Cl、(1-4Cアルキル)、OMeもしくはシクロプロピルであり、A¹がH、Cl、(1-4Cアルキル)、OMeもしくはシクロプロピルである式Iの化合物について、式(IV)

【化24】



(IV)

30

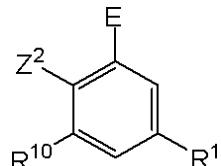
を有する対応する化合物

【0141】

40

(式中、P²はP¹について定義されたものである)と、式(V)

【化25】



(V)

を有する対応する化合物

50

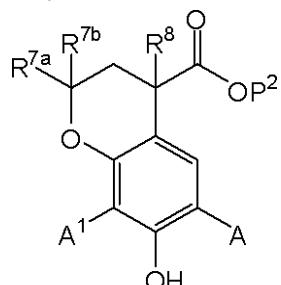
【0142】

(式中、Eは電子求引基であり、Z²は脱離原子である)とを、塩基の存在下でカップリングさせること、および、必要に応じて、前記電子求引基を除去すること;または

【0143】

(c) AがH、Cl、(1-4Cアルキル)もしくはシクロプロピルであり、A¹が(1-4Cアルキル)、Cl、Brもしくはシクロプロピルである式Iの化合物について、式(VI)

【化26】



(VI)

10

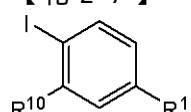
を有する対応する化合物

【0144】

(式中、P²はP¹について定義されたものである)と、式(VII)

20

【化27】



(VII)

を有する対応する化合物とを、

【0145】

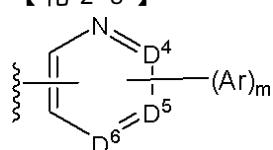
配位子および塩基の存在する中の銅塩もしくはパラジウム触媒の存在下でカップリングさせること;または

30

【0146】

(d) hetAr¹が、構造

【化28】



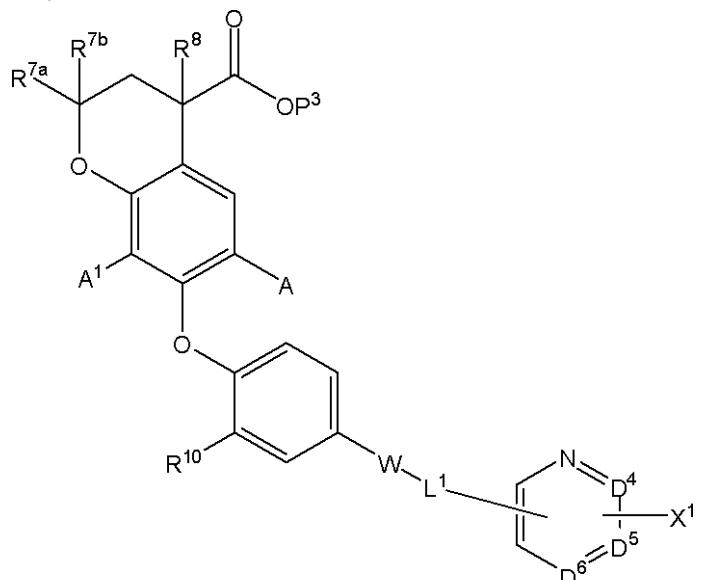
を有するヘテロアリール環である式Iの化合物について、

40

【0147】

mが1である場合、式(VIIIa)

【化29】



(VIIIa)

(VIIIfa)

20

を有する対応する化合物

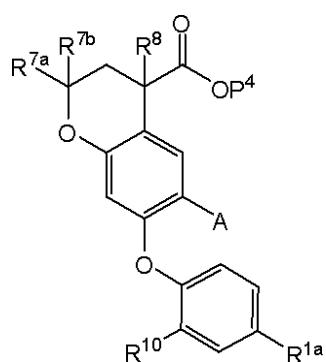
【0148】

(式中、 P^3 は P^1 について定義されたものであり、 X^1 は脱離原子もしくは脱離基である)と、パラジウム触媒および塩基の存在下で、式 $A + B(OH)_2$ もしくは $A + ZnB$ を有する化合物とを反応させること; または

【0149】

(e) 式 (IX)

【化30】



(IX)

の対応する化合物

【0150】

(式中、 P^4 は P^1 について定義されたものであり、 R^{1a} は $H - X^a - H$ を表し、ここで X^a は HN もしくは $OC(=O)$ である)、またはその反応性誘導体と、式 (X)

【化31】

$$R^1 - L^1 - X^b - H$$

(X)

の化合物

50

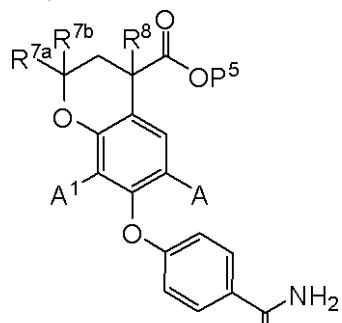
【0151】

(式中、 X^b は、C(=O)OもしくはNHを表す)、またはその反応性誘導体とをカップリングさせること;

【0152】

(f) L^1 が結合である式Iの化合物について、式(XI)

【化32】



(XI)

10

を有する対応する化合物

【0153】

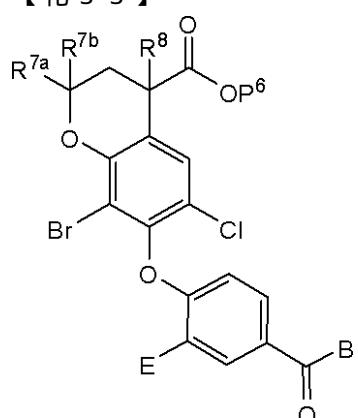
20

(式中、 P^5 は P^1 について定義されたものである)と、式 $X^2 - R^1$ (ここで、 X^2 は脱離基または脱離原子である)を有する化合物とを、パラジウム触媒および配位子の存在下で反応させること;

【0154】

(g) A がシクロプロピルであり、A' がシクロプロピルであり、かつWがC(=O)NHである式Iの化合物について、式(XII)

【化33】



(XII)

30

を有する対応する化合物

【0155】

40

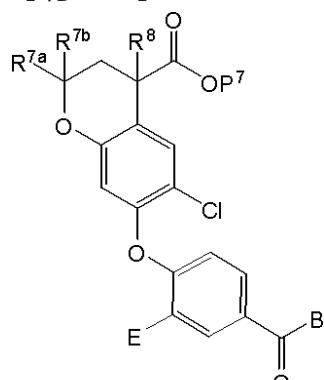
(式中、 P^6 は P^1 について定義されたものであり、E は電子求引基であり、B は O-tert-ブチル、-NH₂ もしくは -NH-L¹-R¹ である)と、約4当量のシクロプロピルボロン酸とを、好適な塩基、金属触媒および配位子の存在下で、約100～約150 の温度において反応させ、続いて、電子求引基を除去し、必要に応じて、B が O-tert-ブチルである時、式 $H_2N-L^1-R^1$ を有する化合物とカップリングさせること；またはB が NH₂ である時、式 $X^3-L^1-R^1$ を有する化合物 (ここで、 X^3 は脱離基もしくは脱離原子である) とカップリングさせること；または

【0156】

50

(h) A がシクロプロピルであり、A¹ が水素であり、W が C(=O)NH である式 I の化合物について、式 (XIII)

【化34】



(XIII)

10

を有する対応する化合物

【0157】

(式中、P⁷ は P¹ について定義されたものであり、E は電子求引基であり、B は O - t e r t ブチル、NH₂ もしくは NH - L¹ - R¹ である)と、約 3 当量のシクロプロピルボロン酸とを、好適な塩基、金属触媒および配位子の存在下で、約 90 ~ 約 150 の温度、例えば、120 において反応させ、続いて、電子求引基を除去し、必要に応じて、B が O - t B u である時、式 H₂N - L¹ - R¹ を有する化合物とカップリングさせるか、または B が NH₂ である時、式 X³ - L¹ - R¹ を有する化合物（ここで、X³ は脱離基または脱離原子である）とカップリングさせること；および

20

【0158】

任意の保護基を除去すること、ならびに必要に応じて、塩を形成することを含む。

【0159】

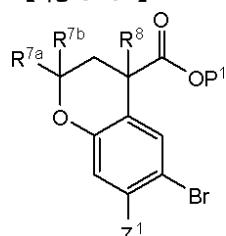
プロセス (a) に関して、Z¹ によって表わされる脱離原子または脱離基は、例えば、フッ素原子などのハロゲン原子であってもよい。カルボキシリル保護基は、例えば、Greene & Wuts eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc に記載されている任意の、都合のよいカルボキシリル保護基であってもよい。カルボキシリル保護基の例として、メチル、エチルおよび t - ブチルなどの (1 - 6 C) アルキル基が挙げられる。塩基は、例えば、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウムなどのアルカリ金属の水素化物もしくは炭酸塩、またはトリエチルアミンもしくは N, N - デイソプロピルエチルアミンなどの第 3 級アミンであってもよい。都合のよい溶媒には、DMF、DMSO またはアセトニトリルなどのアミド、スルホキシドおよびニトリルが含まれる。この反応を、50 ~ 150 の範囲などの昇温で行うことができる。

30

【0160】

式 (II) の化合物は知られているか、または式 (IIa)

【化35】



(IIa)

40

50

を有する対応するプロモ誘導体を、

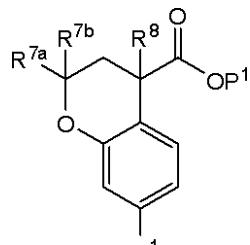
【0161】

N-メチルピロリドンなどの好適な溶媒中のCu(I)CNで処理することによって調製することができる。この反応を、例えば、100~200、例えば、160の昇温で都合よく行う。

【0162】

式(IIa)の化合物は、式(IIb)

【化36】



(IIb)

10

を有する対応する誘導体を、

【0163】

DMFなどの好適な溶媒中のN-プロモスクシンイミドで処理することによって調製することができる。この反応を、周囲温度から100までの温度で、例えば、50で都合よく行う。

【0164】

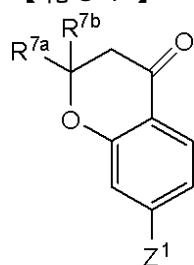
R⁸がMeである式(IIb)の化合物は、アルカリ金属炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムもしくは炭酸セシウム）またはアルカリ金属水素化物（例えば、水素化ナトリウム）などの好適な塩基の存在下で、R⁸がHである式(IIb)の対応する化合物とヨウ化メチルとを反応させることによって調製することができる。

【0165】

式(IIb)の化合物は、式(IIc)

20

【化37】



(IIc)

30

を有する対応する化合物に、

【0166】

例えば、エノールエーテル、エポキシド、シアノヒドリン、-不飽和スルホン、ケテンチオアセタール、グリシド酸エステル、ニトリルおよび-Aセトキシアクリロニトリルを経て1つの炭素単位を加える当該技術分野で知られる方法を用いて調製することができる。例えば、一実施形態において、式(IIc)の化合物を、テトラメチルシリルニトリルおよび好適な溶媒、例えば、DMF中のヨウ化亜鉛などの触媒で処理することができる。この反応を、周囲温度で都合よく行う。

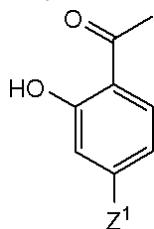
【0167】

R^{7a}およびR^{7b}が各々Meである式(IIb)の化合物は、式

40

50

【化38】



を有する化合物を、

【0168】

好適な塩基、例えば、ピロリジンなどのアミン塩基の存在下で、2-プロパノンで環化することによって調製することができる。この反応を、50～100、例えば80などの昇温で都合よく行う。

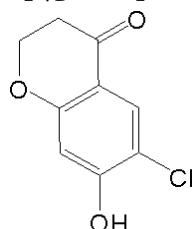
【0169】

プロセス(b)に関して、脱離原子の例として、F、Cl、BrおよびIが挙げられる。電子求引基の例としてNO₂が挙げられる。実施形態において、この電子求引基がNO₂である場合、必要に応じて、任意の、都合のよい還元条件(例えば、ZnおよびNH₄Cl)を用いてニトロ基をアミノ基に還元し、続いてこのアミノ基の開裂によって(例えば、このアミノ化合物をイソブチルトリルで処理することによって)、この基を除去することができる。

【0170】

R^{7a}、R^{7b}およびR⁸がHである式(IV)の化合物は、式(IVa)

【化39】



(IVa)

10

20

30

の対応する化合物と、

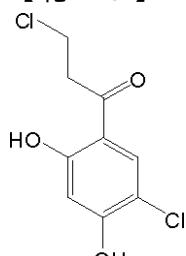
【0171】

トリメチルシランカルボニトリルとを、塩化亜鉛(II)の存在下で、反応させ、続いて、酸、例えば、酢酸の存在下で、得られた中間体を塩化スズ(II)で処理することによって調製することができる。

【0172】

式(IVa)の化合物は、式(IVb)

【化40】



(IVb)

40

を有する化合物を、

50

【0173】

塩基、例えば、水酸化ナトリウムなどのアルカリ金属水酸化物の存在下で、環化することによって調製することができる。

【0174】

プロセス(c)に関して、好適な銅塩には、ハロゲン化銅(I)またはハロゲン化銅(II)、例えば、塩化銅(I)が含まれる。この銅塩は、触媒の化学量論量で、または化学量論量を越える量で使用され得る。一実施形態において、この反応を、2当量の銅塩を用いて行う。好適なパラジウム触媒には、Pd(0)触媒、例えば、Pd(PPh₃)₄が含まれる。好適な配位子には、2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオンのピリジン型配位子、またはホスフィン型配位子が含まれる。この配位子は、触媒量で好適に使用される。この塩基は、例えば、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、または炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩であってもよい。好適な溶媒には、N-メチルピロリジノン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドまたはジメチルスルホキシドなどの非プロトン性の溶媒が含まれる。この反応を、例えば、50~200、例えば、100の昇温で都合よく行う。10

【0175】

プロセス(d)に関して、脱離原子は、例えば、ハロゲン、例えば臭化物であり得る。脱離基の例として、トリフラートが挙げられる。好適なパラジウム触媒には、配位子の存在下でのPd(PPh₃)₄またはパラジウム(II)触媒、例えば、配位子、例えば、ホスフィン型配位子の存在下でのPd₂dba₃、Pd(OAc)₂またはPdCl₂が含まれる。好適な塩基には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムなどのアルカリ金属炭酸塩が含まれる。好適な溶媒には、トルエンまたはエーテル(例えば、THFまたはジオキサン)が含まれる。この反応を、周囲温度から約150までの範囲、例えば、周囲温度から110まで、例えば、50~100の範囲の温度で都合よく行う。20

【0176】

プロセス(e)に関して、式(VII)の化合物と式(X)の化合物とのカップリングを、従来のアミド結合形成条件を用いて、例えば、カルボン酸の反応性誘導体、例えば、酸塩化物などの酸ハロゲン化物と、アミンとを反応させることによって行ってもよい。A¹がAの保護された型を表す時のA¹の例として、式-C₆H₅NR⁴P⁸(式中、P⁸がアミン保護基を表す)の基が挙げられる。このアミン保護基は、例えば、Green & Wuts編、“Protecting Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, Inc.に記載の任意の、都合のよいアミン保護基であってもよい。アミン保護基の例として、t-ブトキシカルボニル(BOC)などのアシリル基およびアルコキシカルボニル基が挙げられる。30

【0177】

プロセス(f)に関して、脱離原子は、例えば、ハロゲン、例えば、臭化物であり得る。脱離基の例として、トリフラートが挙げられる。好適なパラジウム触媒には、配位子の存在下でのPd(PPh₃)₄またはパラジウム(II)触媒、例えば、配位子、例えば、XPHOS(ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン)またはトリフェニルホスフィンなどのホスフィン型配位子の存在下でのPd₂dba₃、Pd(OAc)₂またはPdCl₂が含まれる。好適な溶媒には、トルエンまたはエーテル(例えば、THFまたはジオキサン)が含まれる。40

【0178】

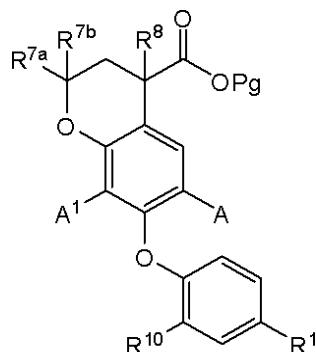
プロセス(g)および(h)に関して、好適な塩基には、無機塩基、例えば、リン酸カリウムなどのアルカリ金属リン酸塩が含まれる。好適な触媒には、好適な配位子の存在下でのPd(II)触媒などのパラジウム触媒、例えば、Pd(OAc)₂が含まれる。この配位子は、トリシクロヘキシルホスフィンなどのホスフィン配位子であり得る。電子求引基の例として、NO₂が挙げられる。この電子求引基がNO₂である場合の実施形態において、必要に応じて、任意の、都合のよい還元条件(例えば、ZnおよびNH₄C₁)50

を用いて、ニトロ基をアミノ基に還元し、続いてこのアミノ基の開裂によって（例えば、このアミノ化合物をイソブチルニトリルで処理することによって）、この基を除去することができる。好適な溶媒には、キシレンおよびトルエンが含まれる。この反応を、溶媒の還流温度で都合よく行う。

【0179】

一般式 I e :

【化41】



10

Ie

の化合物、

20

【0180】

またはその塩も本明細書で提供され、式中：

【0181】

p g は、カルボキシリ保護基であり；

【0182】

A は H、C N、C l、F、シクロプロピル、(1 - 4 C) アルキルまたは O M e であり；

【0183】

A¹ は、H、C l、B r、F、シクロプロピル、(1 - 4 C) アルキルまたは O M e であり；

30

【0184】

R¹ は、-W-L¹-hetAr¹ であり；

【0185】

W は、-CONR^{3a}- または -NR^{3b}CO- であり；

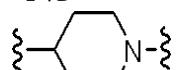
【0186】

R^{3a} および R^{3b} は、各々、H またはメチルであり；

【0187】

L¹ は、-(CR^aR^b)_n- または

【化41-2】



40

であり；

【0188】

n は、0 または 2 であり；

【0189】

R^a および R^b は、独立して、H、F、メチル、もしくはシクロプロピルであるか、または、

【0190】

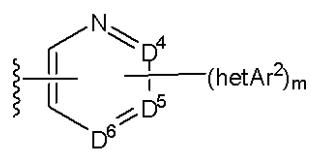
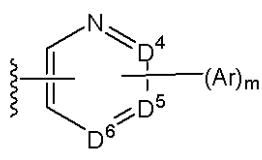
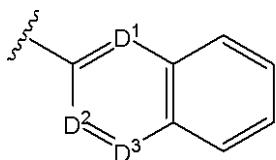
R^a および R^b は、これらが結合する炭素と共に、シクロプロピル環を形成し；

【0191】

50

hetAr¹ は、構造：

【化42】



から選択されるヘテロアリール環であり；

【0192】

ここで、mは0または1であり、前記ヘテロアリール環の各々は、1つ以上のR^c置換基で任意に置換されるか。 10

【0193】

または、hetAr¹ は、N、OおよびSから独立して選択される1~3つの環ヘテロ原子を有する5員ヘテロアリール環であり、前記ヘテロ原子の少なくとも1つはNであり、この環は、(1~4C)アルキルおよびフェニルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、このフェニルは、ハロゲン、-O(1~6Cアルキル)、(1~6C)アルキルおよびCF₃から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されるか；

【0194】

または、hetAr¹ は、N、OおよびSから独立して選択される2つの環ヘテロ原子を有する5,6-二環式ヘテロアリールであり、前記ヘテロ原子の少なくとも1つはNであり、前記環は-O(1~6Cアルキル)、(1~6C)アルキル、ハロゲンおよびCF₃から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されるか； 20

【0195】

または、hetAr¹ は、ハロゲンで任意に置換される2-オキソピリジン-1(2H)-イルであり；

【0196】

D¹、D²およびD³の1つまたは2つはNであり、その残りはCHであり；

【0197】

D⁴、D⁵およびD⁶の0または1つはNであり、その残りはCHであり； 30

【0198】

各R^cは、独立して、ハロゲン、CF₃、(1~6C)アルキル、-O(1~6Cアルキル)、シクロプロピル、-O-(CH₂CH₂)OMe、-S(1~6Cアルキル)、ジ(1~6Cアルキル)アミノおよび5~6員のアザ環から選択され；

【0199】

Arは、1つ以上のR^d置換基で任意に置換されるフェニルであり；

【0200】

各R^dは、独立して、(1~6C)アルキル、-O(1~6C)アルキル、ハロゲン、-S(1~6Cアルキル)、およびCF³から選択されるか；

【0201】

または、2つの隣接するR^d置換基は、それらが結合する原子と共に、5~6員のオキサ環式の環を形成し； 40

【0202】

hetAr² は、CF₃および-O(1~6Cアルキル)から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されるピリジルであり；

【0203】

R^{7a}、R^{7b}およびR⁸は、独立して、Hまたはメチルであり；かつ

【0204】

R¹⁰はH、MeまたはNH₂である。

【0205】

試験化合物がD P 2受容体阻害剤として作用する能力を、実施例Aに記載のアッセイによって実証してもよい。

【0206】

D P 2の阻害剤である化合物は、P G D₂が介在する疾患または障害、例えば、P G D₂の過剰生産または調節不全と関連する疾患または障害の治療に有用である。

【0207】

さらに、D P 2の阻害剤である化合物は、D P 2受容体を介して作用し得るP G D 2の代謝産物ならびに他のプロスタグランジン（およびそれらの対応する代謝産物）が介在する疾患および障害の治療に有用である。

【0208】

本明細書で使用されるとき、治療という用語には、予防および現状の治療が含まれる。

10

【0209】

本発明の化合物で治療され得る障害または疾患の例として、免疫疾患が挙げられる。さらに、本発明の化合物は、炎症性の疾患および障害を治療するのに有用であり得る。本発明の化合物は、そう痒／そう痒症を治療するのにも有用であり得る。

【0210】

免疫疾患の例として、ぜんそく、皮膚炎、アレルギー性鼻炎、じんましん、アナフィラキシー、血管性浮腫、アレルギー、接触過敏症（例えば、ニッケル過敏症）、薬剤過敏症、およびアレルギー性結膜炎などのアレルギー性炎症性疾患、ならびに好酸球増加症候群、乾癬、全身性肥満細胞症、慢性閉塞性肺疾患、炎症性腸疾患、および関節炎などの炎症性自己免疫疾患が挙げられる。

20

【0211】

免疫疾患の特定例として、ぜんそく、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー、食物アレルギー、接触過敏症（例えば、ニッケル過敏症）、好酸球増加症候群、およびアレルギー性結膜炎などのアレルギー性炎症性疾患が挙げられる。

【0212】

アレルギー性炎症性疾患のさらなる例として、（軽度から中等度のぜんそく、重度のぜんそく、難治性ぜんそく、ステロイド耐性ぜんそく、ステロイド無反応性ぜんそく、および運動誘発性のぜんそくを含む）ぜんそく、重度のアレルギー／アナフィラキシー、食物アレルギー、植物アレルギー、薬物アレルギー、ラテックスアレルギー、有毒針に対するアレルギー反応、季節性アレルギー性鼻炎、および通年性アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、囊胞性線維症、（好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎、急性好酸球性肺炎、慢性好酸球性肺炎、肺好酸球増加症（レフラー病）、好酸球増加筋痛症候群、チャーグ・ストラウス症候群、好酸球性筋膜炎、家族性好酸球蜂巣炎、皮膚の好酸球増加症、好酸球増加症を伴う非アレルギー性鼻炎、家族性好酸球増加症、ならびに好酸球増加症および全身病徵を伴う薬物反応を含む）好酸球増加性の疾患および障害、高IgE症候群、消化管のアレルギー性疾患、セリック病、グルテン性腸症、グルテン不耐性、急性過敏反応、および遅延型過敏反応などのアレルギーが挙げられる。

30

【0213】

アレルギー性炎症性疾患のさらなる例として、重度のアレルギー／アナフィラキシー、好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎、重度のぜんそく、難治性ぜんそく、ステロイド耐性ぜんそく、消化管のアレルギー性疾患、セリック病、グルテン性腸炎、グルテン不耐性、急性過敏反応、および遅延型過敏反応などのアレルギーが挙げられる。

40

【0214】

本発明の化合物で治療され得る追加の疾患または障害には、クローン病、潰瘍性大腸炎、回腸炎および腸炎などの炎症性腸疾患、脈管炎、ベーチェット症候群、乾癬ならびに皮膚炎、湿疹、じんましんなどの炎症性皮膚病、ヒトパピローマウイルス、H I VまたはR L V感染に由来するウイルス性の皮膚病、細菌性、真菌性および他の寄生虫の皮膚病、ならびに皮膚エリテマトーデス、過敏性肺病、慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器アレルギー性疾患、（リウマチおよび乾癬を含む）関節炎、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、重

50

症筋無力症、多発性硬化症、グレーブス病、糸球体腎炎などの自己免疫疾患、(同種移植拒絶反応および移植片対宿主病を含む)移植片拒絶反応、例えば、皮膚移植拒絶反応、固形臓器移植拒絶反応、骨髄移植拒絶反応、発熱、急性心不全、低血圧、高血圧、狭心症、心筋梗塞、心筋症、鬱血性心不全、アテローム性動脈硬化、冠動脈疾患、再狭窄、血栓症および血管狭窄症などの心臓血管疾患、外傷性脳損傷、脳卒中、虚血再灌流傷害および動脈瘤などの脳血管障害、乳癌、皮膚癌、前立腺癌、頸部癌、子宮癌、卵巣癌、精巣癌、膀胱癌、肺癌、肝臓癌、喉頭癌、口腔癌、結腸癌、消化管(例えば、食道、胃、膵臓)癌、脳癌、甲状腺癌、血液及びリンパ系の癌、線維症、結合組織病およびサルコイドーシス、勃起障害などの生殖器および生殖の病気、胃炎、潰瘍、吐き気、膵炎および嘔吐などの胃腸障害、アルツハイマー病などの神經障害、不眠症、ナルコレプシー、睡眠時無呼吸症候群およびピックウィック症候群などの睡眠障害、疼痛、腎障害、緑内障などの眼疾患、感染症、HIVなどのウイルス感染、および敗血症などの細菌感染、炎症、紅潮、鼻詰まり、ならびに中耳炎が含まれる。

【0215】

本発明の化合物で治療され得る追加の疾患または障害には、IgA欠乏などの炎症性腸疾患、慢性じんましん、急性じんましん、脂漏性皮膚炎、接触性皮膚炎、天疱瘡、および剥離性皮膚炎(紅皮症)、疱疹状皮膚炎などの炎症性の皮膚病、旋毛虫病、幼虫体内移行症、鞭虫症、回虫症、糞線虫症、鉤虫感染症、肝吸虫症、肺吸虫症、肝蛭症、囊虫症、包虫症、フィラリア症、住血吸虫症、ブルセラ症、ネコ引っ搔き熱、感染性のリンパ球増加症、急性コクシジオイデス症、感染性の単核症、マイコバクテリア症、猩紅熱、結核、および皮膚エリテマトーデス、過敏性肺病、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、熱帯性肺好酸球増加症などの呼吸器のアレルギー性疾患、肥満細胞症、白血球破碎性血管炎、じんましん様血管炎、好塩基球増加症、副腎機能低下症などの自己免疫疾患、クームス陽性溶血性貧血などの心臓血管疾患、橋本甲状腺炎、グッドパスチャー症候群、血清病、結節性多発動脈炎、ドレスラー症候群、ウィスコット・アルドリッチ症候群、硬皮症、肝硬変、およびサルコイドーシス、ならびに春季角結膜炎、アトピー性角結膜炎、巨大乳頭結膜炎などの他の眼疾患が含まれる。

【0216】

したがって、本発明の別の態様は、哺乳類におけるPGD2が介在する疾患または病状を治療する方法であって、前記障害を治療または予防するのに有効な量の、式Iの1つ以上の化合物またはその医薬的に許容可能な塩もしくはプロドラッグを、前記動物に投与することを含む方法を提供する。

【0217】

本発明の別の態様は、哺乳類におけるDP2受容体が介在する疾患または病状を治療する方法であって、前記障害を治療または予防するのに有効な量の、式Iの1つ以上の化合物またはその医薬的に許容可能な塩もしくはプロドラッグを、前記動物に投与することを含む方法を提供する。

【0218】

本発明の別の態様は、Th2 T細胞がIL-4、IL-5および/またはIL-13を産生することによって関与する、哺乳類における疾患または病状を治療する方法であって、前記障害を治療もしくは予防するのに有効な量の、式Iの1つ以上の化合物またはその医薬的に許容可能な塩もしくはプロドラッグを、前記動物に投与することを含む方法を提供する。

【0219】

本発明の別の態様は、顆粒球(肥満細胞、好酸球、好中球、好塩基球など)の活性化および輸送が関わる、哺乳類における疾患または病状を治療する方法であって、前記障害を治療または予防するのに有効な量の、式Iの1つ以上の化合物またはその医薬的に許容可能な塩もしくはプロドラッグを、前記動物に投与することを含む方法を提供する。

【0220】

「有効量」という語句は、かかる治療を必要としている動物に投与する時、(i)本明

10

20

30

40

50

細書記載の P G D₂ が介在する特定の疾患、病状、もしくは障害を治療または予防をする、(i i) 本明細書記載の特定の疾患、病状、もしくは障害の 1 つ以上の症候を弱める、改善する、もしくは取り除く、または(i i i) 本明細書記載の特定の疾患、病状、もしくは障害の 1 つ以上の症候の発病を予防もしくは遅らせるのに十分である化合物の量を意味する。

【 0 2 2 1 】

かかる量に対応する式 I の化合物の量は、特定の化合物、病状およびその重症度、治療を必要としている動物の素性(例えば、体重)などの要因によって変化するであろう、しかしながら、当業者は日常的にその量を決定することができる。

【 0 2 2 2 】

本明細書で使用されるとき、「哺乳類」という用語は、本明細書記載の疾患を発症するリスクを有する、またはリスクにある温血動物を表し、モルモット、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ハムスター、およびヒトを含む靈長類を含むが、これらに限定されない。

【 0 2 2 3 】

本発明の化合物を、同じまたは異なる作用機序で働く 1 つ以上の追加の薬物と併用して使用することができる。例として、抗炎症性化合物、ステロイド(例えば、デキサメタゾン、コルチゾンおよびフルチカゾン)、N S A I D (例えば、イブプロフェン、インドメタシン、およびケトプロフェン)、抗ヒスタミン剤、ならびに抗ロイコトリエン(例えば、S i n g u l a i r (登録商標))が挙げられる。

【 0 2 2 4 】

本発明の化合物を、任意の、都合のよい経路によって、例えば、皮膚使用(すなわち、皮膚への局部使用)、経皮的投与、または消化管(例えば、直腸もしくは経口)、鼻、肺(例えば、吸入による)、筋肉組織もしくは脈管構造へ投与してもよい。特定の実施形態において、式 I の化合物を、皮膚へ局所的に、または吸入によって投与する。

【 0 2 2 5 】

これらの化合物を、任意の、都合のよい管理形態、例えば、クリーム、錠剤、粉末、カプセル、溶液、分散剤、懸濁剤、シロップ、スプレー、坐薬、ゲル、乳剤、ならびにパッチなどの薬物輸送デバイスなどで投与してもよい。かかる組成物は、医薬製剤においてありふれた成分、例えば、希釈剤、担体、p H 調製剤、甘味剤、增量剤、ならびに、さらなる活性薬剤を含んでもよい。非経口投与が望まれる場合、これらの組成物は無菌であり、注射もしくは注入に適した溶液または懸濁液の形態であろう。かかる組成物は、本発明のさらなる態様を形成する。

【 0 2 2 6 】

別の態様によると、本発明は、本明細書の上記で定義される式 I の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。一実施形態において、この医薬組成物には、医薬的に許容可能な希釈剤または担体と共に、式 I の化合物が含まれる。

【 0 2 2 7 】

別の態様によると、本発明は、治療、例えば、P G D₂ が介在する症状、例えば、本明細書の上記で定義される免疫障害の治療における使用のための式 I の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を提供する。

【 0 2 2 8 】

さらなる態様によると、本発明は、P G D₂ が介在する症状、例えば、本明細書の上記で定義される免疫障害を治療するための薬剤の製造における、式 I の化合物またはその医薬的に許容可能な塩の使用を提供する。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

一般式 I :

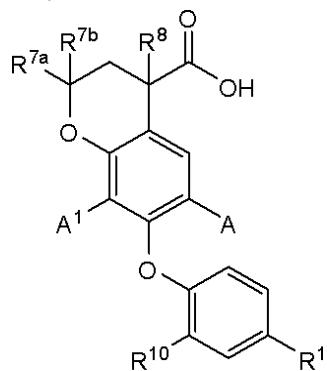
10

20

30

40

【化184】

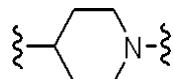


10

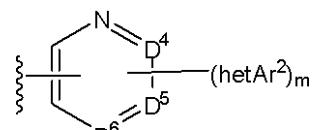
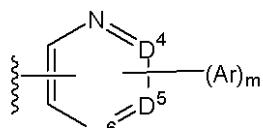
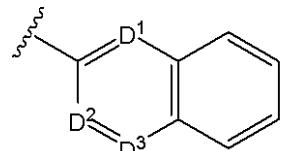
(I)

の化合物、またはその医薬的に許容可能な塩であって、式中：AはH、C N、C l、F、シクロプロピル、(1-4 C)アルキルまたはO M eであり；A¹は、H、C l、B r、F、シクロプロピル、(1-4 C)アルキルまたはO M eであり；R¹は、-W-L¹-hetAr¹であり；Wは、-CONR^{3a}-または-NR^{3b}CO-であり；R^{3a}およびR^{3b}は、各々、Hまたはメチルであり；L¹は、-(CR^aR^b)_n-または

【化185】

であり；nは、0または2であり；R^aおよびR^bは、独立して、H、F、メチル、もしくはシクロプロピルであるか、または、R^aおよびR^bは、これらが結合する炭素と共に、シクロプロピル環を形成し；hetAr¹は、構造：

【化186】



30

から選択されるヘテロアリール環であり；ここで、mは0または1であり、前記ヘテロアリール環の各々は、1つ以上のR^c置換基で任意に置換されるか、または、hetAr¹は、N、OおよびSから独立して選択される1~3つの環ヘテロ原子を有する5員ヘテロアリール環であり、前記ヘテロ原子の少なくとも1つはNであり、この環は、(1-4 C)アルキルおよびフェニルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、このフェニルは、ハロゲン、-O(1-6 Cアルキル)、(1-6 C)アルキルおよびCF₃から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されるか；

40

50

または、hetAr¹は、N、OおよびSから独立して選択される2つの環ヘテロ原子を有する5,6-二環式ヘテロアリールであり、前記ヘテロ原子の少なくとも1つはNであり、前記環は-O(1-6Cアルキル)、(1-6C)アルキル、ハロゲンおよびCF₃から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されるか；

または、hetAr¹は、ハロゲンで任意に置換される2-オキソピリジン-1(2H)-イルであり；

D¹、D²およびD³の1つまたは2つはNであり、その残りはCHであり；

D⁴、D⁵およびD⁶の0または1つはNであり、その残りはCHであり；

各R^cは、独立して、ハロゲン、CF₃、(1-6C)アルキル、-O(1-6Cアルキル)、シクロプロピル、-O-(CH₂CH₂)OMe、-S(1-6Cアルキル)、ジ(1-6Cアルキル)アミノ、および5~6員のアザ環から選択され；

Ar^dは、1つ以上のR^d置換基で任意に置換されるフェニルであり；

各R^dは、独立して、(1-6C)アルキル、-O(1-6C)アルキル、ハロゲン、-S(1-6Cアルキル)、およびCF³から選択されるか；

または、2つの隣接するR^d置換基は、それらが結合する原子と共に、5~6員のオキサ環式の環を形成し；

hetAr²は、CF₃および-O(1-6Cアルキル)から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されるピリジルであり；

R^{7a}、R^{7b}およびR⁸は、独立して、Hまたはメチルであり；かつ

R¹⁰はH、MeまたはNH₂である、化合物、またはその医薬的に許容可能な塩。

(項目2)

項目1に記載の化合物であって、式中：

AはH、CN、Cl、F、シクロプロピル、(1-4C)アルキルまたはOMeであり；

A¹は、H、Cl、Br、F、シクロプロピル、(1-4C)アルキルまたはOMeであり；

R¹は、-W-L¹-hetAr¹であり；

Wは、-CONR^{3a}-または-NR^{3b}CO-であり；

R^{3a}およびR^{3b}は、各々、Hまたはメチルであり；

L¹は、-(CR^aR^b)_n-であり；

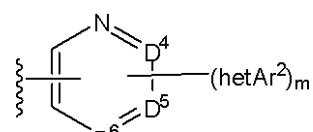
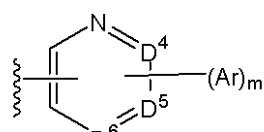
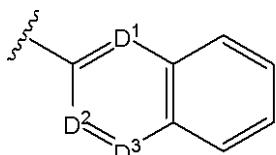
nは、0または2であり；

R^aおよびR^bは、独立して、H、F、メチル、もしくはシクロプロピルであるか、または、

R^aおよびR^bは、これらが結合する炭素と共に、シクロプロピル環を形成し；

hetAr¹は、構造：

【化187】



から選択されるヘテロアリール環であり；

ここで、mは0または1であり、前記ヘテロアリール環の各々は、1つ以上のR^c置換基で任意に置換されるか、

または、hetAr¹は、N、OおよびSから独立して選択される2~3つの環ヘテロ原子を有するC結合の5員ヘテロアリール環であり、前記ヘテロ原子の少なくとも1つはNであり、この環は、(1-4C)アルキルおよびフェニルから独立して選択される1~2つの置換基で任意に置換され、このフェニルは、ハロゲンおよびOMeから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；

10

20

30

40

50

D¹、D²およびD³の1つまたは2つはNであり、その残りはCHであり；
 D⁴、D⁵およびD⁶の0または1つはNであり、その残りはCHであり；
 各R^cは、独立して、ハロゲン、CF₃、(1-6C)アルキル、-O(1-6Cアルキル)、シクロプロピル、-O-(CH₂CH₂)OMe、-S(1-6Cアルキル)およびジ(1-6Cアルキル)アミノから選択され；

Arは、1つ以上のR^d置換基で任意に置換されるフェニルであり；
 各R^dは、独立して、(1-6C)アルキル、-O(1-6C)アルキル、ハロゲン、-S(1-6Cアルキル)、およびCF³から選択されるか；
 または、2つの隣接するR^d置換基は、それらが結合する原子と共に、5~6員のオキサ環式の環を形成し；

hetAr²は、CF₃および-O(1-6Cアルキル)から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されるピリジルであり；

R^{7a}、R^{7b}およびR⁸は、独立して、Hまたはメチルであり；かつR¹⁰はH、MeまたはNH₂である、化合物。

(項目3)

-L¹-W-が-CO-NH-、-CH₂CH₂CO-NH-、-NH-CO-、-CH₂CH₂NHCO-、-シクロプロピリデンCH₂NHCOまたは-Si-シクロプロピリデンNHCO-である、項目1に記載の化合物。

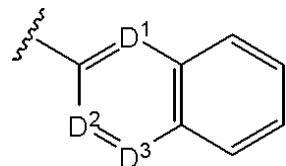
(項目4)

-L¹-W-が-NHCO-またはCH₂CH₂NHCO-である、項目1~3に記載の化合物。

(項目5)

hetAr¹が構造：

【化188】



10

20

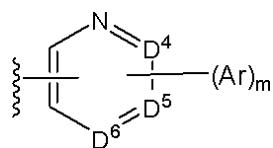
30

を有するヘテロアリール環であり、前記ヘテロアリール環は、1つ以上のR^c置換基で任意に置換される、項目1~4のいずれかに記載の化合物。

(項目6)

hetAr¹が構造：

【化189】



40

を有するヘテロアリール環であり、前記ヘテロアリール環は、1つ以上のR^c置換基で任意に置換される、項目1~4のいずれかに記載の化合物。

(項目7)

mが0である、項目6に記載の化合物。

(項目8)

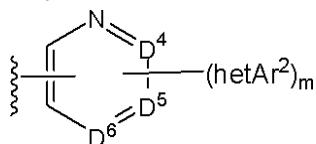
mが1である、項目6に記載の化合物。

(項目9)

hetAr¹が構造：

50

【化190】



を有するヘテロアリール環であり、前記ヘテロアリール環は、1つ以上のR^c置換基で任意に置換される、項目1～4のいずれかに記載の化合物。

(項目10)

mが0である、項目9に記載の化合物。

(項目11)

mが1である、項目9に記載の化合物。

10

(項目12)

h e t A r¹が、N、OおよびSから独立して選択される1～3つの環ヘテロ原子を有する5員ヘテロアリール環であり、前記ヘテロ原子の少なくとも1つがNであり、この環が、(1-4C)アルキルおよびフェニルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、このフェニルが、ハロゲン、-O(1-6Cアルキル)、(1-6C)アルキルおよびCF₃から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、項目1に記載の化合物。

(項目13)

h e t A r¹が、N、OおよびSから独立して選択される2～3つの環ヘテロ原子を有するC結合の5員ヘテロアリール環であり、前記ヘテロ原子の少なくとも1つがNであり、この環は、(1-4C)アルキルおよびフェニルから独立して選択される1～2つの置換基で任意に置換され、このフェニルは、ハロゲンおよびOMEから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、項目1～4のいずれかに記載の化合物。

20

(項目14)

h e t A r¹が、N、OおよびSから独立して選択される2つのヘテロ原子を有する5,6-二環式ヘテロアリールであり、前記ヘテロ原子の少なくとも1つはNであり、前記環は、-O(1-6Cアルキル)、(1-6C)アルキル、ハロゲンおよびCF₃から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、項目1に記載の化合物。

(項目15)

30

h e t A r¹が、ハロゲンで任意に置換される2-オキソピリジン-1(2H)-イルである、項目1に記載の化合物。

(項目16)

AがC1である、項目1～15のいずれかに記載の化合物。

(項目17)

AがCNである、項目1～15のいずれかに記載の化合物。

(項目18)

AがCN、C1、またはシクロプロピルであり、A¹がH、シクロプロピル、BrまたはC1である、項目1～15のいずれかに記載の化合物。

(項目19)

40

A¹がC1である、項目1～18のいずれかに記載の化合物。

(項目20)

R^{7a}およびR^{7b}が各々水素である、項目1～19のいずれかに記載の化合物。

(項目21)

R⁸が水素である、項目1～20のいずれかに記載の化合物。

(項目22)

R¹⁰が水素である、項目1～21のいずれかに記載の化合物。

(項目23)

項目1～22のいずれか一項において定義される式Iの化合物、またはその医薬的に許容可能な塩、および医薬的に許容可能な希釈剤または担体を含む、医薬組成物。

50

(項目 24)

哺乳動物の免疫疾患を治療する方法であって、治療有効量の項目1～22のいずれか一項において定義される式Iの化合物、またはその医薬的に許容可能な塩を、前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

(項目 25)

治療に使用するための、項目1～22のいずれか一項において定義される式Iの化合物、またはその医薬的に許容可能な塩。

(項目 26)

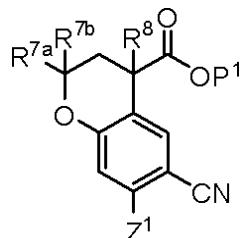
項目1～22のいずれか一項において定義される式Iの化合物、またはその医薬的に許容可能な塩の、免疫疾患の治療のための薬剤製造における使用。

10

(項目 27)

項目1の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を調製するプロセスであって、前記プロセスは、以下：

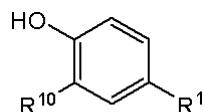
(a) AがCNであり、A¹が水素である式Iの化合物について、式(II)：

【化191】

(II)

20

を有する対応する化合物（式中、P¹は水素原子もしくはカルボキシル保護基を表し、Z¹は脱離原子または脱離基を表す）と、式(III)

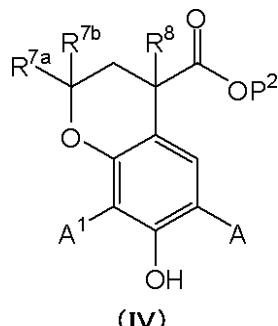
【化192】

(III)

30

を有する対応する化合物とを、塩基の存在下で、反応させること；または

(b) AがH、C1、(1-4Cアルキル)、OMeもしくはシクロプロピルであり、A¹がH、C1、(1-4Cアルキル)、OMeもしくはシクロプロピルである式Iの化合物について、式(IV)

【化193】

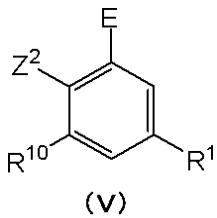
(IV)

40

50

を有する対応する化合物（式中、 P^2 は P^1 について定義されたものである）と、式（V）

【化 1 9 4】

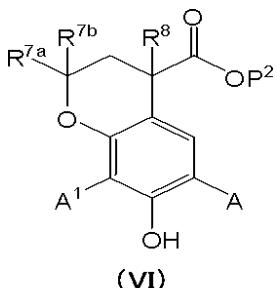


10

を有する対応する化合物（式中、Eは電子求引基であり、Z²は脱離原子である）とを、塩基の存在下で、カップリングさせること、および、必要に応じて、前記電子求引基を除去すること；または

（c）AがH、C1、（1-4Cアルキル）もしくはシクロプロピルであり、A¹が（1-4Cアルキル）、C1、Brもしくはシクロプロピルである式Iの化合物について、式（VI）

【化 1 9 5】

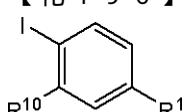


20

を有する対応する化合物（式中、P²はP¹について定義されたものである）と、式（VII）

30

【化 1 9 6】

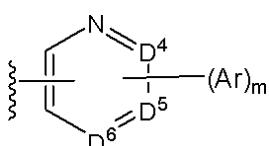


を有する対応する化合物とを、配位子および塩基の存在する中での銅塩もしくはパラジウム触媒の存在下で、カップリングさせること；または

40

（d）hetAr¹が、構造

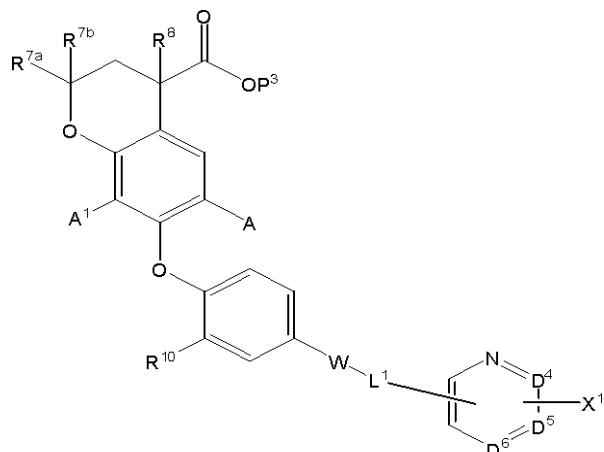
【化 1 9 7】



を有するヘテロアリール環である式Iの化合物について、

50

mが1である場合、式(VIIIa)
【化198】



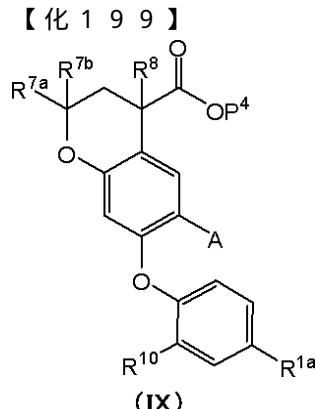
(VIIIa)

10

を有する対応する化合物（式中、P³はP¹について定義されたものであり、X¹は脱離原子または脱離基である）と、パラジウム触媒および塩基の存在下で、式A+rB(OH)₂またはA+rZnBr_rを有する化合物とを反応させること；または
【化199】

20

(e) 式(IX)

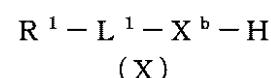


の対応する化合物（式中、P⁴はP¹について定義されたものであり、R^{1a}はH-X^aHを表し、ここでX^aはHNもしくはOC(=O)である）、またはその反応性誘導体と、式(X)

30

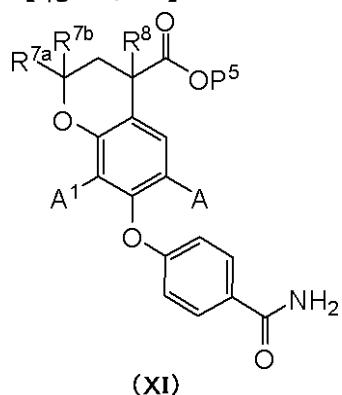
【化200】

40



の化合物（式中、X^bは、C(=O)OまたはNHを表す）、またはその反応性誘導体とをカップリングさせること；
【(f) L¹が結合である式Iの化合物について、式(XI)】

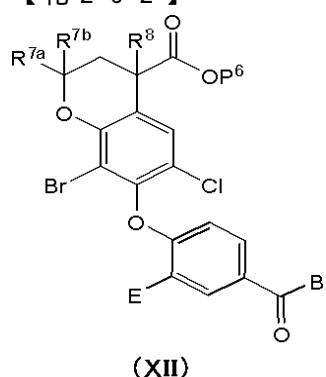
【化201】



を有する対応する化合物（式中、P⁵はP¹について定義されたものである）と、式X²-R¹（ここで、X²は脱離基または脱離原子である）を有する化合物とを、パラジウム触媒および配位子の存在下で、反応させること；

（g）Aがシクロプロピルであり、A¹がシクロプロピルであり、かつWがC（=O）NHである式Iの化合物について、式（XII）

【化202】

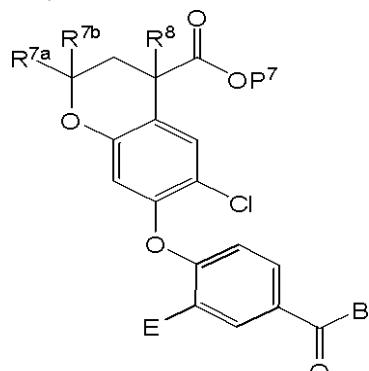


を有する対応する化合物（式中、P⁶はP¹について定義されたものであり、Eは電子求引基であり、BはO-tert-ブチル、-NH，もしくは-NH-L¹-R¹である）と、約4当量のシクロプロピルボロン酸とを、好適な塩基、金属触媒および配位子の存在下で、約100～約150の温度において反応させ、続いて、電子求引基を除去し、必要に応じて、BがO-tert-Buである時、式H₂N-L¹-R¹を有する化合物とカップリングさせ、BがNH₂である時、式X³-L¹-R¹を有する化合物（ここで、X³は脱離基または脱離原子である）とカップリングさせること；または

（h）Aがシクロプロピルであり、A¹が水素であり、WがC（=O）NHである式Iの化合物について、式（XIII）

40

【化203】



(XIII)

を有する対応する化合物（式中、 P^7 は P^1 について定義されたものであり、E は電子求引基であり、B は O - t e r t ブチル、 NH_2 もしくは $NH - L^1 - R^1$ である）と、約 3 当量のシクロプロピルボロン酸とを、好適な塩基、金属触媒および配位子の存在下で、約 90 ~ 約 150 の温度、例えば、120 において反応させ、続いて、必要に応じて、電子求引基を除去し、そして B が O - t Bu である時、式 $H_2N - L^1 - R^1$ を有する化合物とカップリングさせ、B が NH_2 である時、式 $X^3 - L^1 - R^1$ を有する化合物（ここで、 X^3 は脱離基または脱離原子である）とカップリングさせること；およびあらゆる保護基を除去すること、ならびに必要に応じて、塩を形成すること、を含む、

10

プロセス。

20

【発明を実施するための形態】

【0229】

本発明の特定の化合物には以下：

【0230】

7 - (4 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) カルバモイル) フェノキシ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸；

【0231】

7 - (4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸；

30

【0232】

6 - シアノ - 7 - (4 - (キノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0233】

6 - シアノ - 7 - (4 - (キノキサリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0234】

7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸；

40

【0235】

7 - (4 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) カルバモイル) フェノキシ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸；

【0236】

6 - シアノ - 7 - (4 - (8 - メトキシキノリン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0237】

7 - (4 - (6 - クロロキナゾリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸；

【0238】

6 - シアノ - 7 - (4 - (イソキノリン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマ

50

ン - 4 - カルボン酸；

【0239】

6 - シアノ - 7 - (4 - (キノリン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0240】

6 - シアノ - 7 - (4 - (キノリン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0241】

6 - シアノ - 7 - (4 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

10

【0242】

6 - シアノ - 7 - (4 - (6 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0243】

6 - シアノ - 7 - (2 - メチル - 4 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0244】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノキサリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

20

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0245】

6 - クロロ - 7 - (4 - (7 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0246】

6 - クロロ - 7 - (4 - (7 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0247】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0248】

6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

30

【0249】

6 - クロロ - 7 - (4 - (7 - クロロキノキサリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0250】

6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - メチルキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0251】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - メトキシキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

40

【0252】

6 - クロロ - 7 - (4 - (キノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0253】

6 - クロロ - 7 - (4 - (8 - メチルキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0254】

6 - クロロ - 7 - (4 - (8 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0255】

50

6 - クロロ - 7 - (4 - (3 - メチルキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 2 5 6 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - フェニルピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 2 5 7 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 2 5 8 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 2 5 9 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 2 6 0 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 2 6 1 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - フェニルピラジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 2 6 2 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 2 6 3 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (3 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 2 6 4 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 2 6 5 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸、鏡像異性体 1 ;

【 0 2 6 6 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸、鏡像異性体 2 ;

【 0 2 6 7 】

6 - シアノ - 7 - (4 - (2 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 2 6 8 】

6 - シアノ - 7 - (4 - (6 - (3 , 4 -ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 2 6 9 】

6 - シアノ - 7 - (4 - (6 - (2 , 3 -ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 2 7 0 】

6 - シアノ - 7 - (4 - (6 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 2 7 1 】

6 - シアノ - 7 - (4 - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

10

20

30

40

50

【0272】

6 - シアノ - 7 - (4 - (6 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) ピリジン
- 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0273】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - フルオロピリジン - 2 -
イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0274】

6 - クロロ - 7 - (4 - (8 - メチルキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ)
クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0275】

6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - メチルキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ)
クロマン - 4 - カルボン酸 ;

10

【0276】

6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ)
クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0277】

6 - シアノ - 7 - (4 - (6 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカル
バモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0278】

7 - (4 - (6 - (3 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキ
シ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸 ;

20

【0279】

7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキ
シ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0280】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカル
バモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0281】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル)
ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

30

【0282】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 ' - メトキシ - 2 , 3 ' - ビピリジン - 6 - イルカルバモ
イル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0283】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 ' , 6 ' - ジメトキシ - 2 , 3 ' - ビピリジン - 6 - イル
カルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0284】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイ
ル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0285】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - p - トリルピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキ
シ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

40

【0286】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモ
イル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0287】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル)
ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0288】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル)

50

ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0289】

6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピラジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0290】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - p - トリルピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0291】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - メトキシフェニル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

10

【0292】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - (メチルチオ) フェニル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0293】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0294】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - フルオロフェニル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

20

【0295】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0296】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0297】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (2 , 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0298】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

30

【0299】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0300】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0301】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 ' - メトキシ - 3 , 3 ' - ビピリジン - 6 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

40

【0302】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 ' , 6 ' - ジメトキシ - 3 , 3 ' - ビピリジン - 6 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0303】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0304】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0305】

50

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - フェニルピラジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 0 6 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - エトキシピリジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 0 7 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 0 8 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 0 9 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 1 0 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 1 1 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - (メチルチオ) フエニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 1 2 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 1 3 】

7 - (4 - (6 - (4 - t e r t - ブチルフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 1 4 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 1 5 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 1 6 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 1 7 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 1 8 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 1 9 】

7 - (4 - (6 - (t e r t - ブチルチオ) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 2 0 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (3 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 2 1 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) フエニル) ピラジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

10

20

30

40

50

【0322】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピラジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0323】

6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0324】

6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - (3 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0325】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (3 - クロロフェニル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

10

【0326】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0327】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0328】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (4 - クロロフェニル) ピリミジン - 4 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

20

【0329】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0330】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - メチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 4 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

30

【0331】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0332】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0333】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - イソブチルピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0334】

8 - プロモ - 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

40

【0335】

7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ - 6 , 8 - ジシクロプロピルクロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0336】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 8 - シクロプロピルクロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0337】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0338】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

50

- イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸;

【0339】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - シクロプロピルピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸;

【0340】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸;

【0341】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 ' - (トリフルオロメチル) - 2 , 4 ' - ビピリジン - 6 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸;

10

【0342】

7 - (4 - (6 - tert - ブチルピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸;

【0343】

6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸;

【0344】

6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - (3 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸;

【0345】

6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸;

20

【0346】

6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸;

【0347】

6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸;

【0348】

6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸;

30

【0349】

6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - (3 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸;

【0350】

6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸;

【0351】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸;

40

【0352】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (3 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸;

【0353】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸;

【0354】

6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸;

【0355】

50

6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - (3 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 5 6 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 4 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 5 7 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (3 - クロロフェニル) ピリジン - 4 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 5 8 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 10
2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 5 9 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 6 0 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - (4 - クロロフェニル) ピリミジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 6 1 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - (3 - クロロフェニル) ピリミジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 6 2 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - (3 - クロロフェニル) ピリミジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 6 3 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (3 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 6 4 】

6 , 8 - ジクロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 6 5 】

6 , 8 - ジクロロ - 7 - (4 - (2 - (4 - クロロフェニル) ピリミジン - 4 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 6 6 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 2 - イル) エチルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 6 7 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 6 8 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 , 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 3 6 9 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸、鏡像異性体 1 ;

【 0 3 7 0 】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸、鏡像異性体 2 ;

【 0 3 7 1 】

6 , 8 - ジクロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

10

20

30

40

50

【0372】

6 , 8 - ジクロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0373】

6 , 8 - ジクロロ - 7 - (4 - (6 - (3 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0374】

6 - シアノ - 7 - (4 - (5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0375】

7 - (4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0376】

6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0377】

6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0378】

7 - (4 - (4 - t e r t - プチルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0379】

7 - (4 - (5 - t e r t - プチル - 4 - メチルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0380】

6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - (4 - クロロフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0381】

6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0382】

6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0383】

6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0384】

6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0385】

6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - (3 - クロロフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0386】

7 - (4 - (5 - t e r t - プチルイソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0387】

6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - エチル - 4 - フェニルオキサゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0388】

6 - クロロ - 7 - (4 - (3 - イソプロピル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル 50

カルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

【0389】

6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル)イソオキサゾール-5-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

【0390】

7-(4-(3-tert-ブチルイソオキサゾール-5-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸;

【0391】

6-クロロ-7-(4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

【0392】

6-クロロ-7-(4-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

【0393】

6,8-ジクロロ-7-(4-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

【0394】

6-クロロ-7-(4-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

【0395】

6-クロロ-7-(4-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

【0396】

6-クロロ-7-(4-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

【0397】

6-クロロ-7-(4-(1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

【0398】

6-クロロ-7-(4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

【0399】

6-クロロ-7-(4-(1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

【0400】

6-クロロ-7-(4-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

【0401】

6-クロロ-7-(4-(1-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

【0402】

6-クロロ-7-(4-(1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

【0403】

6-クロロ-7-(4-(1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

【0404】

6-シアノ-7-(4-(5-メチルチアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

【0405】

10

20

30

40

50

6 - シアノ - 7 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0406】

7 - (4 - (3 - tert - ブチル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0407】

6 - クロロ - 7 - (4 - (1 - (4 - クロロベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0408】

6 - クロロ - 7 - (4 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0409】

6 - クロロ - 7 - (4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0410】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の鏡像異性体 2 ;

【0411】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0412】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 - シクロプロピル) - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0413】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の鏡像異性体 2 ;

【0414】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 - シクロプロピル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0415】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 - シクロプロピル) - 2 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0416】

7 - (4 - ベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0417】

6 - シアノ - 7 - (4 - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0418】

6 - シアノ - 7 - (4 - (3 - メチルベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0419】

6 - シアノ - 7 - (4 - (2 - (トリフルオロメチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0420】

7 - (4 - (1H - インダゾール - 5 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸 ;

【0421】

7 - (4 - (1H - インダゾール - 6 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸 ;

10

20

30

40

50

【0422】

7 - (4 - (ベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸；

【0423】

6 - シアノ - 7 - (4 - (6 - フルオロベンゾ[d]チアゾール-2 - イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

【0424】

7 - (4 - (6 - クロロベンゾ[d]チアゾール-2 - イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸；

【0425】

6 - シアノ - 7 - (4 - (6 - メトキシベンゾ[d]チアゾール-2 - イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

10

【0426】

6 - シアノ - 7 - (4 - (2 - (3,5 -ジメチルイソオキサゾール-4 -イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

【0427】

7 - (4 - (4 - クロロベンゾ[d]チアゾール-2 - イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸；

【0428】

6 - シアノ - 7 - (4 - (5,6 -ジメチルベンゾ[d]チアゾール-2 - イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

20

【0429】

6 - シアノ - 7 - (4 - (6 - (トリフルオロメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2 - イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

【0430】

6 - シアノ - 7 - (4 - (4,6 -ジフルオロベンゾ[d]チアゾール-2 - イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

【0431】

7 - (4 - (ベンゾ[d]オキサゾール-2 - イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸；

30

【0432】

7 - (4 - (5 - (4 - クロロフェニル)-1,3,4 -チアジアゾール-2 - イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸；

【0433】

6 - シアノ - 7 - (4 - (4 - p - トリルチアゾール-2 - イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

【0434】

(R) - 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル)ピリジン-2 - イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

【0435】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロベンゾ[d]チアゾール-2 - イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

40

【0436】

6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - クロロベンゾ[d]オキサゾール-2 - イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

【0437】

7 - (4 - (6 - (tert - ブチルチオ)ピリジン-2 - イルカルバモイル)フェノキシ)-6 - クロロクロマン-4-カルボン酸；

【0438】

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル)ピリダジン-3 - イルカルバモ

50

イル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0439】

(S) - 6 , 8 - ジクロロ - 7 - (4 - (1 - (3 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0440】

6 - クロロ - 7 - (4 - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0441】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0442】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0443】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0444】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6' - メトキシ - 2 , 3' - ピピリジン - 6 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0445】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (4 - クロロ - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0446】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0447】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0448】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0449】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 , 4 - ジメトキシピリミジン - 5 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0450】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0451】

7 - (4 - (2 - (4 - t e r t - ブチルチアゾール - 2 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸；

【0452】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0453】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0454】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸；

【0455】

10

20

30

40

50

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 - (ピペリジン - 1 -イル) ピリジン - 3 -イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 -カルボン酸 ;

【0456】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 - メトキシピリジン - 3 -イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 -カルボン酸 ;

【0457】

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 - イソプロポキシピリジン - 3 -イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 -カルボン酸 ;

【0458】

およびそれらの塩が含まれる。特に、注目すべきは、前述の化合物のナトリウム塩である。

【0459】

以下の実施例は、本発明を説明する。以下に記載される実施例において、特に示さない限り、全ての温度を摂氏温度で記載する。試薬を、 Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCIまたはMaybridgeなどの商業的供給業者から購入し、特に示さない限り、さらなる精製をすることなく使用した。Sure sealボトルに入ったテトロヒドロフラン (THF) 、ジクロロメタン (CH₂Cl₂、塩化メチレン) 、トルエン、およびジオキサンを、アルドリッヂから購入し、受取った状態のまま使用した。

【0460】

以下に述べる反応を、一般に、窒素もしくはアルゴンの陽圧下で、または乾燥管を用いて、(特に記載しない限り) 無水溶媒中で行い、典型的には、基質および試薬をシリジンによって導入するために、反応フラスコにゴム隔膜を取り付けた。ガラス製品を炉乾燥するか、および/または熱乾燥した。

【0461】

参考基準としてテトラメチルシラン (0.00 ppm) または残留溶媒 (CDCl₃: 7.25 ppm; CD₃OD: 3.31 ppm) を用いて、¹H NMRスペクトルを、CDCl₃、D₆DMSOまたはCD₃OD溶液 (ppmで報告) として得た。多数のピークを報告する時、以下の略語を用いる: s (一重線) 、d (二重線) 、t (三重線) 、m (多重線) 、br (幅広) 、dd (二重線の二重線) 、dt (三重線の二重線) 。結合定数を与える時、ヘルツ (Hz) で報告する。

【実施例】

【0462】

実施例 A

DP-2結合阻害アッセイ

電気穿孔法により、ヒトDP2のコード配列をヒト白血病細胞株K562に導入し、限外希釈法により、続いて、ヒトDP2に特異的なラットモノクローナル抗体で細胞表面を染色することにより、DP2を発現する安定したクローニングを得た。以下の方法に従って、DP2を発現するこれらのクローニングのうちの1つから細胞膜を調製し、それらを用いて、以下の血清タンパク質濃度、0.1%BSA、1%HSAまたは4%HSAのうちの1つ以上の存在下で、本発明の化合物が、プロスタグランジンD2 (PGD2) のその受容体DP2への結合を阻害する能力を調べた。細胞膜 (0.1%BSA) に対して1.25 μg /ウェルおよび1%または4%HSAに対して6 μg /ウェル) を、96ウェルU底ポリプロピレンプレートの中の結合緩衝液 (50 mM Tris-HCl、pH 7.4、40 mM MgCl₂、0.1%ウシ血清アルブミン、0.1%NaN₃) 150 μL 中で、³H標識PGD₂および様々な濃度の試験化合物と混合した。常温で60分間のインキュベーション後、このアッセイを濾過プレート (#MAFB; Millipore Corporation, Bedford, MA) に移し、結合緩衝液で3回洗浄した。シンチレーションカウンター (TopCount; PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA) により、放射線を測定した。非標識PGD₂ 1 μMま

10

20

30

40

50

たは既知の DP 2 アンタゴニスト $5 \mu M$ の存在下でのインキュベーションによって、非特異的な結合を調べた。標準の 4 - パラメータロジスティック曲線の変曲点に、得られた値を当てはめることから、各試験化合物について結合阻害の $I C_{50}$ 値を調べた。1種類以上の結合アッセイにおいて、本発明の化合物の $I C_{50}$ 値は $5 \mu M$ 未満であった。1種類以上の結合アッセイにおいて、本発明の特定の化合物の $I C_{50}$ 値は $1 \mu M$ 未満であった。1種類以上の結合アッセイにおいて、本発明の特定の化合物の $I C_{50}$ 値は $0.5 \mu M$ 未満であった。1種類以上の結合アッセイにおいて、本発明の特定の化合物の $I C_{50}$ 値は $0.25 \mu M$ 未満であった。

【0463】

ラセミ混合物として調製した本発明の特定の化合物を分離し、各鏡像異性体を単離し、上記の DP 2 結合阻害アッセイにおいて試験した時、一方の鏡像異性体が、他方の鏡像異性体よりも有力であることが判明した。

【0464】

上記の DP 2 結合阻害アッセイにおいて試験した時の本発明の化合物の $E C_{50}$ 値を表 A にまとめた。

【表 1 - 1】

E x.	$E C_{50}$ (nM) 4% HSA	$E C_{50}$ (nM) 1% HSA	$E C_{50}$ (nM) 0.1% BSA
1			19.3
2			26.7
3		481.9	12.8
4		369.8	27.7
5	357.3	136.8	5.9
6		523.6	16.9
7	2065.4		
8	695		
9	774.5		
10			37.8
11		183.2	47.6
12	666.8		
13	45.1		
14			55.8
15	409	206.5	17.9
16	141.9		
17	177.8		
18	185.4		
19	210.4		
20	254.7		
21	265.5		
22	465.6		

10

20

30

40

【表 1 - 2】

E x.	E C ₅₀ (nM) 4% H S A	E C ₅₀ (nM) 1% H S A	E C ₅₀ (nM) 0.1% B S A
23	586.1		
24	763.8		
25	5984.1		
26	1909.9		
27	173.4		
28	187		
29	49.5	660.7	34.7
30	134	119.7	13.0
31	1733.8		
32	400.9		
33	30		
34	241		
35	134	119.7	13.0
36 鏡像異性体 1	84		
37 鏡像異性体 2	4000		
38		183.2	47.6
39	45.1		
40	119.7		
41	50.8		
42	36.1		
43	291.1		
44	5000		
45	763.8		
46	265.5		
47	210.4		
48	173.4		
49	87.3		
50	134.9		
51	51.3		
52	50.8		
53	40.9		
54	336.5		
55	258.2		
56	582.1		
57	39.4		
58	67		
59	282.5		
60	63		
61	539.5		
62	327.3		
63	1455.5		
64	343.6		
65	96.2		
66	306		

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

E x.	E C ₅₀ (nM) 4% H S A	E C ₅₀ (nM) 1% H S A	E C ₅₀ (nM) 0.1% B S A
6 7	2 0 3		
6 8	8 6 9		
6 9	1 7 7 8. 3		
7 0	4 3 7. 5		
7 1	1 5 0 6. 6		
7 2	1 1 0 9. 2		
7 3	9 5 9. 4		
7 4	7 9 4. 3		
7 5	1 4 9		
7 6	1 0 0. 7		
7 7	4 0 0. 9		
7 8	7 3 9. 6		
7 9	1 0 5		
8 0	2 5. 1		
8 1	9 7. 9		
8 2	1 1 9. 9		
8 3	7 1. 3		
8 4	1 4 4. 5		
8 5	2 2. 5		
8 6	4 9. 5		
8 7	4 1. 4		
8 8	5 5. 5		
8 9	2 5 0. 6		
9 0	1 6 6		
9 1	8 9 7. 4		
9 2	4 1 5		
9 3	8 0. 5		
9 4	2 0 8. 4		
9 5	3 6 4. 8		
9 6	2 7 4. 2		
9 7	2 0 2. 8		
9 8	1 1 2		1 7. 9
9 9	2 3 5		
1 0 0	4 6		
1 0 1	9 9 7. 7		
1 0 2	2 1. 2		
1 0 3	5 7. 1		
1 0 4	1 1 6. 4		
1 0 5	1 3 3		
1 0 6	8 7. 7		
1 0 7	5 2. 2		
1 0 8	1 4 4		8
1 0 9	1 2 8. 8		
1 1 0	2 5. 2		
1 1 1	1 4 6 2. 2		
1 1 2	4 6		

10

20

30

40

【表 1 - 4】

E x.	E C ₅₀ (nM) 4% H S A	E C ₅₀ (nM) 1% H S A	E C ₅₀ (nM) 0.1% B S A
1 1 3	4 5 1. 9		
1 1 4	2 7 6. 1		
1 1 5	3 4 2		
1 1 6	8 2. 8		
1 1 7	2 6 4. 2		
1 1 8	1 0 0		
1 1 9	4 2 1. 7		
1 2 0	2 7 2 9		
1 2 1	1 8 9 2. 3		
1 2 2	2 5 7 6. 3		
1 2 3	2 9 4. 4		
1 2 4	1 3 3		
1 2 5	6 2 6. 6		
1 2 6	4 6 8. 8		
1 2 7	6 9 0. 2		
1 2 8	5 9 5. 7		
1 2 9	4 3 7. 5		
1 3 0	1 3 8. 7		
1 3 1	1 2 8. 5		
1 3 2	1 2 8. 2		
1 3 3	2 6 0. 6		
1 3 4	4 2 5. 6		
1 3 5	3 1 3. 3		
1 3 6	4 4 1. 6		
1 3 7	8 0. 9		
1 3 8	6 8 7. 1		
1 3 9	4 0		
1 4 0	1 0 6. 9		
1 4 1	3 9 1 7. 4		
1 4 2	2 1. 7		
1 4 3	8 3. 4		
1 4 4	2 9 9. 2		
1 4 5	1 6 0		
1 4 6	7 2 7. 8		
1 4 7	3 4 4 3		
1 4 8	5 4 5 7. 6		
1 4 9	1 6 6 3. 4		
1 5 0	3 2. 7		
1 5 1	4 7 3. 2		
1 5 2	4 5. 3		
1 5 3	6 7. 5		
1 5 4	5 9		
1 5 5	6 8. 9		
1 5 6	1 5 7		
1 5 7	1 6. 6		
1 5 8	1 5 4. 9		

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

E x.	E C ₅₀ (nM) 4% H S A	E C ₅₀ (nM) 1% H S A	E C ₅₀ (nM) 0.1% B S A
159	437.5		
160	849.2		
161	74.6		
162	1600		
163	563.6		
164	143.2		
165	187.5		
166	85.1		
167	46.8		
168	111.7		
169	76		
170	292.4		
171	97.5		
172	55		
173	22.9		
174	47.1		
175	80.7		
176			62.7
177			68.2
178	950.6		
179	247.2		
180	406.4		
181	312.6		
182	22		
183	45.8		
184	42.1		
185	60		1.2
186	32.6		
187	45.2		
188			301.3
189			43.3
190			49.3
191		137.4	41.5
192			492
193			36.7
194		1238.8	10.7
195		194.1	12.9
196		352.4	11
197		145.9	9.3
198			1238.8
199			10.8
200			7.6
201	355		5.1
202			24.5
203			69
204	3443.5		

10

20

30

40

50

【表1-6】

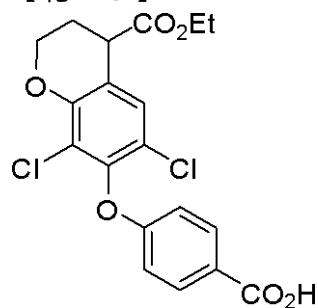
E.x.	E C ₅₀ (nM) 4% HSA	E C ₅₀ (nM) 1% HSA	E C ₅₀ (nM) 0.1% BSA
205	96.2		
206	5000		
207	105		
208	736.2		
209	207		
210	160.7		
211	420.7		
212	3006.1		
213	188.4		
214	1352.1		
215	1603.2		
216	2228.4		
217	1367.7		
218	403.6		
219	1374		
220	379.3		
221	961.6		
222	1071.5		
223	209.9		
224	997.7		
225	663.7		
226	1923.1		
227	857		
228	195		

【0465】

調製A

4-(6,8-ジクロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸の調製

【化43】



40

ステップA：6,8-ジクロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-カルボン酸エチルの調製：

DMF 50 mL 中の 6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-カルボン酸エチル (5.04 g、19.6 mmol) の溶液に、n-クロロコハク酸イミド (2.74 g、20.5 mmol) を加えた。得られた混合物を 60 °C で 40 分間加熱し、水に注ぎ込んだ。この反応物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗生成物をジクロロメタンに溶解し、シリカゲルで濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中の 25% 酢酸エチルで溶出して、油として 6,8-ジクロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-カルボン酸

50

10

20

エチル(3.5 g、61.2%収量)を得、さらなる性質決定を行うことなく使用した。

【0466】

ステップB: 7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ニトロフェノキシ)-6,8-ジクロロクロマン-4-カルボン酸エチルの調製:

NMP 50 mL中の6,8-ジクロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-カルボン酸エチル(2.50 g、8.59 mmol)、tert-ブチル-4-フルオロ-3-ニトロベンゾエート(2.20 g、9.12 mmol)および炭酸カリウム(1.8 g、13 mmol)の混合物を、10分間アルゴンで脱気し、一晩80°Cで加熱した。一晩攪拌した後、この反応混合物を周囲温度まで冷却し、水600 mLで希釈した。1N HClを用いて、pHを1~2に調節し、得られた固体を濾過により回収した。この固体を酢酸エチルに溶解し、この溶液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中の20%酢酸エチルで溶出して、油として7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ニトロフェノキシ)-6,8-ジクロロクロマン-4-カルボン酸エチル(2.74 g、62.3%収量)を得た。
10

【0467】

ステップC: 7-(2-アミノ-4-(tert-ブトキシカルボニル)フェノキシ)-6,8-ジクロロクロマン-4-カルボン酸エチルの調製:

THF 25 mL中の7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ニトロフェノキシ)-6,8-ジクロロクロマン-4-カルボン酸エチル(2.70 g、5.27 mmol)および飽和塩化アンモニウム25 mLの混合物に、アルゴン下で、亜鉛粉末(3.45 g、52.7 mmol)を加えた。周囲温度で1時間置いた後、この反応物を酢酸エチルで希釈し、濾過した。二相の濾液を分離し、有機層をブラインで洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗生成物をジクロロメタンに溶解し、シリカゲルで濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中の20%酢酸エチルで溶出して、白色発砲体として7-(2-アミノ-4-(tert-ブトキシカルボニル)フェノキシ)-6,8-ジクロロクロマン-4-カルボン酸エチル(2.20 g、86.5%収量)を得た。MS (ESI) m/z = 482 (M+H)。
20

【0468】

ステップD: 7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)フェノキシ)-6,8-ジクロロクロマン-4-カルボン酸エチルの調製:
30

DMF 20 mL中の7-(2-アミノ-4-(tert-ブトキシカルボニル)フェノキシ)-6,8-ジクロロクロマン-4-カルボン酸エチル(2.1 g、4.4 mmol)の溶液に、70°Cで10分間にわたって、イソブチルニトリル(1.29 mL、10.9 mmol)を滴下して加えた。さらに15分後、この反応物を周囲温度まで冷却し、水600 mLに注ぎ込んだ。この生成物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗生成物をジクロロメタンに溶解し、シリカゲルで濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中の20%酢酸エチルで溶出し、発砲体として7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)フェノキシ)-6,8-ジクロロクロマン-4-カルボン酸エチル(1.85 g、90.9%収量)を得た。
40

【0469】

ステップE: 4-(6,8-ジクロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸の調製:

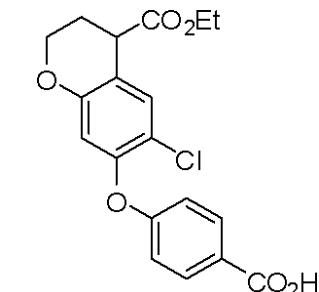
DCM 20 mL中の7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)フェノキシ)-6,8-ジクロロクロマン-4-カルボン酸エチル(1.85 g、3.96 mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(10 mL)を加えた。周囲温度で1時間攪拌した後、この混合物を粘着性のある残渣になるまで濃縮した。この残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで連続して洗浄した。この溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。この濾液を濃縮して、粉末として4-(6,8-ジクロロ-4-(エトキシカル
50

ボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(1.85 g、90.9%収量)を得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.36 - 4.48 (m, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.80 (t, J = 4.7 Hz, 1 H), 2.37 - 2.43 (m, H), 2.11 - 2.20 m, 1 H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。

【0470】

調製B

4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸
【化44】



ステップA：3-クロロ-1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)プロパン-1-オンの調製：

2 Lの4首丸底フラスコにトリフルオロメタンスルホン酸(500 g、3.33 mol)を入れ、このフラスコの内容物を10以下に冷却した。4-クロロレソルシノール(100 g、0.69 mol)を20~30分にわたって少量ずつ加え、温度を4~8で維持した。澄明な溶液が生成するまで(40分)、この反応混合物を10以下で攪拌した。3-クロロプロパン酸(78.8 g、0.73 mol)を溶けるまで温め、その後、液体形態で少量ずつ、45分間にわたってこのフラスコに加え、温度を10以下に維持した。この反応混合物を10以下でさらに10分間攪拌し、その後、50~55までゆっくり加熱し、6時間その温度で維持した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、3 Lの4首丸底フラスコに含まれる水(1.1 L)に少量ずつ加えた。得られた混合物を30分間周囲温度で攪拌した。得られた沈殿物を濾過により回収し、水(540 mL、3回)で洗浄し、水分含量が0.5%を下回るまで、40の送風乾燥器の中で乾燥させ、オレンジ色の固体として3-クロロ-1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン(160 g、98.4%収量)を得た。

【0471】

ステップB：6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-オンの調製：

20 Lの4首丸底フラスコに、水(10 L)および3-クロロ-1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン(1.62 kg、6.89 mol)を入れ、得られた混合物を攪拌して10まで冷却した。水(2.96 L)中の水酸化ナトリウム(606.5 g、15.16 mol)の溶液を、40~60分間にわたって少量ずつ加え、温度を10~15で維持した。得られた混合物をさらに30分間周囲温度で攪拌し、その後、5まで冷却した。濃塩酸(1.31 L、15.98 mol)を30分間にわたって少量ずつ加え、温度を10以下に維持した。得られた混合物をさらに30分間周囲温度で攪拌し、得られた沈殿物を濾過により回収し、水(5.5 L、3回)で洗浄し、水分含量が1%を下回るまで40で乾燥させた。この粗生成物(1.2 kg)を10 Lの4首丸底フラスコへ移し、周囲温度で2時間、アセトニトリル(6.0 L)と共に攪拌し、その後、0~5まで冷却し、さらに2時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過により回収し、4:1の水:アセトニトリル(1.5 L)および水(1.2 L)で洗浄し、水分含量が0.5%を下回るまで、40の送風乾燥器の中で乾燥させ、白色固体として6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-オン(858 g、62.7%収量)を得た。

10

20

30

40

50

【0472】

ステップC：6 - クロロ - 4 , 7 - ビス(トリメチルシリルオキシ)クロマン - 4 - カルボニトリルの調製：(注意：シアン化水素ガスがこの反応で生成する；好適な予防措置を取るべきである)

20 L の 4 首丸底フラスコに、ジクロロメタン(12.5 L)、ヨウ素(32 g、0.13 mol)および6 - クロロ - 7 - ヒドロキシクロマン - 4 - オン(1.25 kg、6.30 mol)を入れた。窒素下で、得られた混合物を攪拌し、10 分まで冷却した。シアン化トリメチルシリル(2.36 L、18.88 mol)を30分間にわたって少量ずつ加え、温度を10 ℃以下に維持した。この反応混合物を周囲温度で10~11時間攪拌し、その後、20 ℃未満に冷却した。水(500 mL)中のチオ硫酸ナトリウム(59.5 g、0.38 mol)の溶液を少量ずつ加え、温度を20 ℃未満に維持し、その後、温度を20 ℃未満に維持しながら、得られた混合物を20分間攪拌した。固体の無水硫酸ナトリウム(3.75 kg)を加え、温度を20 ℃未満に維持しながら、得られた混合物を30分間攪拌した。反応混合物をHyFlō(登録商標)ベッドを通して濾過し、このベッドをジクロロメタンで洗浄した。50 ℃未満の温度で、減圧下で、合わせた濾液および洗浄液を濃縮し、茶色の油として6 - クロロ - 4 , 7 - ビス(トリメチルシリルオキシ)クロマン - 4 - カルボニトリル(2.2 kg、94.5 %収量)を得た。

【0473】

ステップD：6 - クロロ - 7 - ヒドロキシクロマン - 4 - カルボン酸の調製：

20 L の 4 首丸底フラスコに、氷酢酸(2.04 L)、6 - クロロ - 4 , 7 - ビス(トリメチルシリルオキシ)クロマン - 4 - カルボニトリル(2.2 kg、5.94 mol)、および塩化スズ(I I)二水和物(3.35 kg、14.85 mol)を入れ、得られた混合物を周囲温度で攪拌した。濃塩酸(5.0 L、60 mol)加え、得られた混合物を攪拌し、12時間80~85 ℃まで加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、水(3.6 L)を加え、周囲温度で15分間攪拌を続けた。酢酸イソプロピル(11.5 L)および水(5.8 L)を加え、周囲温度で15分間攪拌を続けた。層を分離し、水層を酢酸イソプロピル(2 L、2回)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(6 L、3回)で洗浄し、その後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で、50 ℃未満の温度で濃縮し、茶色の半固体として6 - クロロ - 7 - ヒドロキシクロマン - 4 - カルボン酸(1.70 kg、125 %収量)を得た。

【0474】

ステップE：6 - クロロ - 7 - ヒドロキシクロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製：

20 L の 4 首丸底フラスコに、エタノール(8.6 L)および粗6 - クロロ - 7 - ヒドロキシクロマン - 4 - カルボン酸(1.70 kg、7.44 mol)を入れ、得られた混合物を周囲温度で攪拌した。濃硫酸(397 mL)を10分間にわたって加えた。得られた混合物を攪拌し、16時間加熱還流した。得られた混合物を周囲温度まで冷却し、酢酸エチル(9.0 mL)で希釈した。得られた混合物をブライン(12 L、2回)で洗浄した。このブライン洗浄液を混合し、酢酸エチル(4 L)で抽出した。酢酸エチル層をブライン(2 L)で洗浄した。この有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、その後、50 ℃未満の温度で、減圧下で濃縮した。この残渣をシリカゲル(18 kg)のクロマトグラフィーにより精製し、85 : 15 のヘキサン : 酢酸エチル(235 L)で溶出し、白色粉末として6 - クロロ - 7 - ヒドロキシクロマン - 4 - カルボン酸エチル(822 g、43 %収量)を得た。MS (apci) m/z = 255.1 (M - H)。

【0475】

ステップF：7 - (4 - (tert - プトキシカルボニル)フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製：

攪拌器および還流冷却器を備えた4首の5 L 丸底フラスコの中で、tert - プチル4 - プロモベンゾエート(210.4 g, 818.2 mol)を、事前にアルゴンで脱気したジオキサン1 Lに溶解した。アルゴンを流し、攪拌しながら、6 - クロロ - 7 - ヒドロキシクロマン - 4 - カルボン酸エチル(176.4 g, 687.2 mmol)、N,N -

10

20

30

40

50

ジメチルグリシン塩酸塩（35.7 g、346.2 mmol）および塩化第一銅（34.0 g、342.9 mmol）を漏斗により加えた。その後、炭酸セシウムを加え、さらにジオキサン0.5 Lをこの反応混合物に加えた。その後、この混合物を95～97で20時間加熱した。周囲温度まで冷却した後、この反応混合物を3：1のヘキサン：酢酸エチルの混合物3 Lに注ぎ込み、活性炭（300 g）を加えた。1時間、定期的に攪拌した後、この混合物をG F / F 紙を通して濾過し、濾過ケークを3：1のヘキサン：酢酸エチルの混合物2 Lで洗浄した。得られた琥珀色溶液を濃縮し、粗7-（4-（tert-ブトキシカルボニル）-フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボン酸エチル304 gを得た。粗生成物をジクロロメタンに溶解し、シリカゲルで濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中の酢酸エチル10～25%の勾配で溶出し、無色の粘着性のある油として7-（4-（tert-ブトキシカルボニル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボン酸エチル（221 g、74.3%収量）を得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.54 (s, 1 H), 4.21-4.29 (m, 4 H), 3.74 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 2.30-2.36 (m, 1 H), 2.05-2.14 (m, 1 H), 1.58 (s, 9 H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)。

【0476】

ステップG：4-（6-クロロ-4-（エトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸の調製：

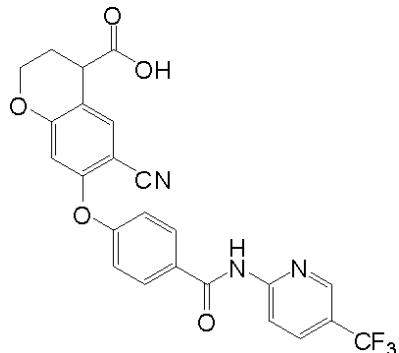
7-（4-（tert-ブトキシカルボニル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボン酸エチル（221 g、0.511 mol）を酢酸エチル（2.4 N、1.6 L、3.84 mol）中の塩化水素に溶解し、得られた溶液を、周囲温度で16時間攪拌した。この溶液を濃縮し、粗4-（6-クロロ-4-（エトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸198 gを得た。この粗生成物を熱い酢酸イソプロピル（0.5 L）に溶解することによって再結晶し、ヘキサン（1.1 L）で希釈した。48時間後、結晶を回収し、ヘキサンで洗浄した。得られた白色固体を高真空下で乾燥させ、4-（6-クロロ-4-（エトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸（169 g、88%収量）を得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 4.21-4.31 (m, 4 H), 3.75 (t, J = 5.4 Hz, 1 H), 2.31-2.37 (m, 1 H), 2.08-2.15 (m, 1 H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)。

【0477】

（実施例1）

7-（4-（（5-トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）カルバモイル）フェノキシ）-6-シアノクロマン-4-カルボン酸

【化45】



ステップA：7-フルオロ-4-（トリメチルシリルオキシ）クロマン-4-カルボニトリルの調製：

10

20

30

40

50

7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロクロマン - 4 - オン (4 7 0 m g 、 2 . 8 2 9 m m o 1) およびを Z n I₂ (4 5 . 1 5 m g 、 0 . 1 4 1 4 m m o 1) を、 シアン化トリメチルシリル (1 . 4 1 3 m L 、 1 1 . 3 2 m m o 1) で希釈した。この反応物を周囲温度で 4 時間攪拌した。この反応物をジクロロメタンで希釈し、 飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、 濾過し、 濃縮して表題の化合物 (7 5 0 m g 、 9 9 . 9 2 % 収量) を得た。

【 0 4 7 8 】

ステップ B : 7 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - カルボン酸の調製 :

7 - フルオロ - 4 - (トリメチルシリルオキシ) クロマン - 4 - カルボニトリル (7 5 0 m g 、 2 . 8 3 m m o 1) および S n C l₂ 二水和物 (2 5 5 1 m g 、 1 1 . 3 m m o 1) を、 氷酢酸 (3 m L) および濃 H C l (3 m L) で希釈した。この反応物を一晩 1 3 0 で、 油浴中で加熱した。この反応物を冷却し、 その後、 水および酢酸エチルで希釈した。層を分離し、 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、 濾過し、 濃縮して表題の化合物 (4 6 5 m g 、 8 3 . 9 % 収量) を得た。

【 0 4 7 9 】

ステップ C : 7 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - カルボン酸メチルの調製 :

7 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - カルボン酸 (3 4 6 m g 、 1 . 7 6 m m o 1) を T H F (2 m L) 、 メタノール (2 m L) および硫酸 4 液で希釈した。この反応物を 5 5 で加熱し、 1 2 時間攪拌した。この反応物を周囲温度まで冷却し、 酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウムで希釈した。層を分離し、 この有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、 濾過し、 濃縮して表題の化合物 (3 6 6 m g 、 9 8 . 7 % 収量) を得た。

【 0 4 8 0 】

ステップ D : 6 - プロモ - 7 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - カルボン酸メチルの調製 :

7 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - カルボン酸メチル (3 3 6 m g 、 1 . 6 0 m m o 1) を D M F (5 m L) で希釈し、 続いて、 N - プロモコハク酸イミド (3 1 3 m g 、 1 . 7 6 m m o 1) を加えた。この反応物を 5 0 で加熱し、 2 . 5 時間攪拌した。この反応物を冷却し、 酢酸エチルで希釈し、 水、 飽和重炭酸ナトリウム、 水およびブラインで洗浄した。この有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、 濾過し、 濃縮した。この物質を、 B i o t a g e 4 0 M カートリッジを用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、 (酢酸エチル / ヘキサンの 5 ~ 5 0 % の勾配で溶出し、) 表題の化合物 (4 1 5 m g 、 8 9 . 8 % 収量) を得た。

【 0 4 8 1 】

ステップ E : 6 - シアノ - 7 - フルオロクロマン - 4 - カルボン酸メチルの調製 :

6 - プロモ - 7 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - カルボン酸メチル (4 1 5 m g 、 1 . 4 4 m m o 1) を N - メチルピロリドン (5 m L) で希釈し、 続いて、 C u (I) C N (6 4 3 m g 、 7 . 1 8 m m o 1) を加えた。この反応物に、 2 0 分間アルゴンガスを注入し、 その後、 わずかなアルゴン気泡の下で、 1 6 0 で 6 時間加熱した。この反応物を周囲温度まで冷却し、 B i o t a g e 2 5 カラム (シリカゲル) に直接添加し、 5 % 酢酸エチル / ヘキサン ~ 1 0 0 % 酢酸エチルの勾配で溶出し、 表題の化合物 (2 6 0 m g 、 7 7 . 0 % 収量) を得た。

【 0 4 8 2 】

ステップ F : 7 - (4 - カルバモイルフェノキシ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸メチルの調製 :

6 - シアノ - 7 - フルオロクロマン - 4 - カルボン酸メチル (3 0 0 m g 、 1 . 2 8 m m o 1) 、 4 - ヒドロキシベンズアミド (2 2 7 m g 、 1 . 6 6 m m o 1) および炭酸カリウム (4 2 3 m g 、 3 . 0 6 m m o 1) を乾燥 N M P (4 m L) で希釈した。この反応

10

20

30

40

50

物に、10分間アルゴンガスを注入し、その後、110℃で12時間加熱した。この反応物を冷却し、Biologe 40Mカートリッジ（シリカゲル）に直接添加し、5%酢酸エチル／ヘキサン～100%酢酸エチルの勾配で溶出し、7-(4-カルバモイルフェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸メチル(100mg、22.3%収量)を得た。

【0483】

ステップG：7-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸メチルの調製：

7-(4-カルバモイルフェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸メチル(58mg、0.17mmol)、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(0.021mL、0.17mmol)、炭酸セシウム(75mg、0.23mmol)、(R)-(-)-1-[S]-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)フェロセニル]エチルジ-t-ブチルホスフィン(4.6mg、0.0083mmol)および酢酸パラジウム(II)(1.9mg、0.0083mmol)を、DMF(1mL)で希釈した。この反応物を90℃まで加熱し、5時間攪拌した。この反応物をBiologe 25カートリッジ（シリカゲル）に直接添加し、5%酢酸エチル／ヘキサン～40%酢酸エチル／ヘキサンの勾配で溶出し、白色固体として7-(4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸メチル(9mg、11%収量)を得た。

【0484】

ステップF：7-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸の調製：

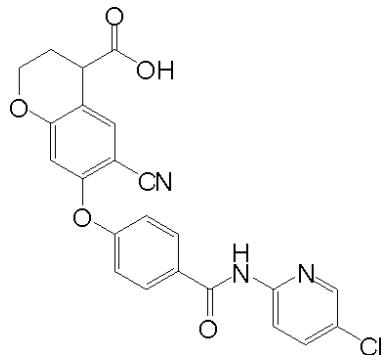
7-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸メチル(9mg、0.018mmol)を、THF(500μL)で希釈し、続いて、水酸化ナトリウム(0.11mL、0.11mmol)およびメタノール(100μL)を加えた。2時間攪拌した後、この反応物を酢酸エチルおよび1N HClで希釈した。層を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。逆相biologe 121C18カラムを用いて、この物質を精製し、0.1%TFA/5%ACN/95%水～0.1%TFA/95%ACN/5%水の勾配で溶出し、7-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸(2.0mg、23%収量)を得た。MS(ESI)=484.0(M+1)。

【0485】

(実施例2)

7-(4-(5-クロロピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸

【化46】



ステップA：6-シアノ-7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸の調製：

6-シアノ-7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸メチ

10

20

30

40

50

ル(3.3g、14.0mmol)およびLiOH-H₂O(5.89g、140mmol)を、周囲温度で1時間、THF(25mL)および水(25mL)中で共に攪拌した。この反応物をエーテルおよび水で希釈し、濾過し、溶解していない固体を除去した。濾液を回収し、この水層を追加のエーテルで洗浄した。この水層をpH1~2に酸性化し、得られた固体を回収した。その後、この固体を酢酸エチルに溶解し、乾燥させ、濾過し、濃縮し、淡黄色固体として所望の生成物(2.53g、81%)を得た。

【0486】

ステップB: tert-ブチル6-シアノ-7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレートの調製:

6-シアノ-7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸を、
THF 10 mL に溶解し、(Z)-tert-ブチルN,N'-ジイソプロピルカルバム
イミド酸塩で処理した。3時間攪拌した後、(Z)-tert-ブチルN,N'-ジイソ
プロピルカルバムイミド酸塩をさらに2mL加え、この反応物を一晩攪拌した。この反応
物をエーテルで希釈し、濾過し、シリカゲルで濃縮し、フラッショカラムクロマトグラフ
ィーにより精製し、8:1のヘキサン/酢酸エチルで溶出し、白色固体として所望の生成
物(1.4g、64%収量)を得た。

【0487】

ステップC: tert-ブチル7-(4-カルバモイルフェノキシ)-6-シアノクロ
マン-4-カルボキシレートの調製:

tert-ブチル6-シアノ-7-フルオロクロマン-4-カルボキシレート(290
mg、1.05mmol)、4-ヒドロキシベンズアミド(172mg、1.25mmol)
および炭酸カリウム(347mg、2.51mmol)を、乾燥NMP(4mL)
で希釈した。この反応物に10分間アルゴンガスを注入し、その後、わずかなアルゴン気泡
の下で、120℃で12時間加熱した。この反応物を冷却し、biotage 40Mカ
ートリッジに直接添加し、20%酢酸エチル/ヘキサン~100%酢酸エチルの勾配で溶出
し、組生成物1gを得たが、NMPを含有していることが判明した。この残渣を酢酸エチ
ルに取り入れ、水で2回、その後ブラインで洗浄した。この有機層を硫酸マグネシウムで
乾燥させ、濾過し、濃縮し、白色発泡体として所望の生成物(343mg、83.2%収
量)を得た。

【0488】

ステップD: tert-ブチル7-(4-(5-クロロピリジン-2-イルカルバモ
イル)フェノキシ-6-シアノクロマン-4-カルボキシレートの調製:

tert-ブチル7-(4-カルバモイルフェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カル
ボキシレート(30mg、0.076mmol)、2,5-ジクロロピリジン(12m
g、0.084mmol)、XPHOS(7.3mg、0.015mmol)、酢酸パラ
ジウム(I)I(1.7mg、0.0076mmol)および炭酸セシウム(62mg、
0.19mmol)を、1mLのバイアルの中で、ジオキサン(600μL)で希釈した
。この反応物を3分間アルゴンでバージし、蓋をし、80℃で12時間加熱した。この反
応物を冷却し、biotage 25カラムに直接添加し、5%酢酸エチル/ヘキサン~7
5%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出し、tert-ブチル7-(4-(5-クロロピ
リジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ-6-シアノクロマン-4-カルボキシレ
ト(5mg、0.0099mmol、13%収量)を得た。

【0489】

ステップE: 7-(4-(5-クロロピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ-
6-シアノクロマン-4-カルボン酸の調製:

tert-ブチル7-(4-(5-クロロピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキ
シ-6-シアノクロマン-4-カルボキシレート(4mg、0.0079mmol)を、
DCM(500μL)およびTFA(500μL)で希釈した。2時間攪拌した後、この
反応物を濃縮し、1時間高真空中に置いた。この残渣を分取 TLCにより精製し、10%
メタノール/DCMで溶出し、白色固体として所望の生成物(2.5mg、0.0056
50

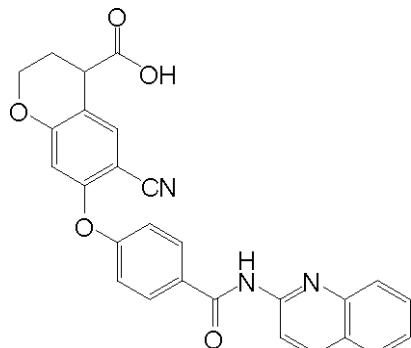
mmol、70%収量)を得た。MS(ESI)=450.1(M+1)。

【0490】

(実施例3)

6-シアノ-7-(4-(キノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化47】



10

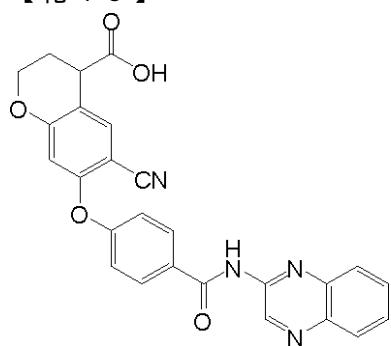
実施例2の方法に従って、ステップDの2,5-ジクロロピリジンの代わりに、2-クロロキノリンを用いて調製した。MS(ESI)=466.1(M+1)。

【0491】

(実施例4)

6-シアノ-7-(4-(キノキサリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化48】



20

30

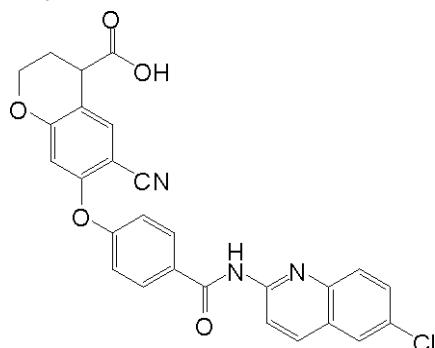
実施例2の方法に従って、ステップDの2,5-ジクロロピリジンの代わりに、2-クロロキノキサリンを用いて調製した。MS(ESI)=467.0(M+1)。

【0492】

(実施例5)

7-(4-(6-クロロキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸

【化49】



40

50

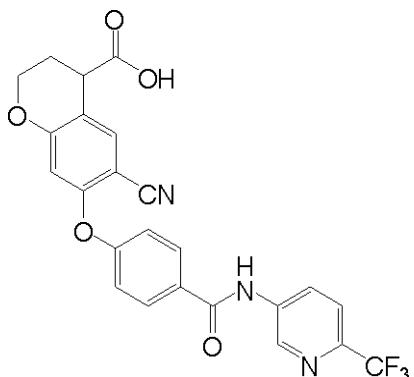
実施例 2 の方法に従って、ステップ D の 2 , 5 - ジクロロピリジンの代わりに、2 , 6 - ジクロロキノリンを用いて調製した。MS (ESI) = 500.1 (M + 1)

【0493】

(実施例 6)

7 - (4 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) カルバモイル) フェノキシ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸

【化50】



10

ステップ A : 7 - (4 - (tert - プトキシカルボニル) フェノキシ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸メチルの調製 :

20

6 - シアノ - 7 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - カルボン酸メチル (3.04 g, 12.9 mmol) に、NMP 20 mL 中の tert - プチル 4 - ヒドロキシベンゾエート (3.10 g, 16.0 mmol) および炭酸カリウム (4.47 g, 32.3 mmol) を加え、乾燥器で乾燥させ、4 オングストロームのふるい (2.5 g m) で粉末にし、この反応物を 15 分間アルゴンで脱気し、その後、110 °C で一晩加熱した。この反応物を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を乾燥させ、濃縮し、この残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、4 : 1 のヘキサン / 酢酸エチル ~ 3 : 1 ヘキサン / 酢酸エチルの勾配で溶出し、所望の生成物 (2.3 g, 44%) を得た。

【0494】

30

ステップ B : 4 - (6 - シアノ - 4 - (メトキシカルボニル) クロマン - 7 - イルオキシ) 安息香酸の調製 :

7 - (4 - (tert - プトキシカルボニル) フェノキシ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸メチル (350 mg, 0.855 mmol) を、ジクロロメタン (2 mL) で希釈し、TFA (2 mL) で処理した。3 時間攪拌した後、この反応物を濃縮した。この粗物質を、biotage 40 M カートリッジを用いて精製し、0.5% メタノール / ジクロロメタン ~ 10% メタノール / ジクロロメタンの勾配で溶出し、4 - (6 - シアノ - 4 - (メトキシカルボニル) クロマン - 7 - イルオキシ) 安息香酸 (280 mg, 92.7% 収量) を得た。

【0495】

40

ステップ C : 7 - (4 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) カルバモイル) フェノキシ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸メチルの調製 :

4 - (6 - シアノ - 4 - (メトキシカルボニル) クロマン - 7 - イルオキシ) 安息香酸 (100 mg, 0.283 mmol) をジクロロメタン (1 mL) で希釈し、続いて、ジクロロメタン中の塩化オキサリル (2 M) (0.156 mL, 0.311 mmol) および DMF 1 滴を加えた。10 分間攪拌した後、3 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン (91.8 mg, 0.566 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.123 mL, 0.708 mmol) を加え、この反応物を 5 時間攪拌した。この反応物を biotage 25 カラムに添加し、5% 酢酸エチル / ヘキサン ~ 100% 酢酸エチルの勾配で溶出し、所望の生成物 (141 mg, 100% 収量) を得た。

50

【0496】

ステップD：7-(4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸の調製：

7-(4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸メチル(141mg、0.283mmol)を、THF(1mL)で希釈し、続いて、水酸化ナトリウム(0.31mL、0.31mmol)およびメタノール(300μL)を加えた。2時間攪拌した後、この反応物を酢酸エチルおよび1N HClで希釈した。層を分離し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この物質をジクロロメタンで希釈し、形成した白色沈殿を濾過し、ジクロロメタンで軽くすすぎ、所望の生成物(30mg、21.9%収量)を得た。MS(ESI)=484.1(M+1)。

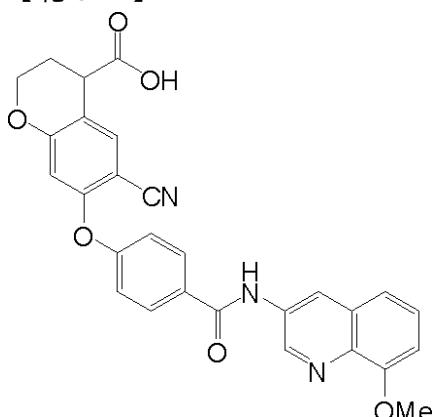
10

【0497】

(実施例7)

6-シアノ-7-(4-(8-メトキシキノリン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化51】



20

ステップA：6-シアノ-7-(4-(8-メトキシキノリン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸メチルの調製：

30

4-(6-シアノ-4-(メトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(0.10g、0.29mmol)、8-メトキシキノリン-3-アミン(0.050g、0.29mmol)、およびHOAT(0.039g、0.29mmol)を、周囲温度で乾燥DMF(1mL)に溶解した。EDCI(0.049g、0.32mmol)を加え、この混合物を周囲温度で一晩攪拌した。この反応物を過剰量の水で希釈し、10% HClで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2~5%メタノール/ジクロロメタンで溶出し、無色の発泡体として所望の生成物(0.061g、42%)を得た。

【0498】

40

ステップB：6-シアノ-7-(4-(8-メトキシキノリン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製：

THF(2mL)中の6-シアノ-7-(4-(8-メトキシキノリン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸メチル(0.061g、0.120mmol)の溶液に、LiOH-H₂O(0.239mL、0.239mmol)を加え、メタノール数滴を加えて均一溶液にした。この反応物を周囲温度で3時間攪拌した。酢酸数滴をこの反応物に加え、黄白色固体になるまでこの溶液を濃縮した。この粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、5%メタノール/ジクロロメタン+0.1%酢酸を用いて溶出し、所望の生成物(0.023g、39%)を得た。MS(APCI)=496.3(M+1)。

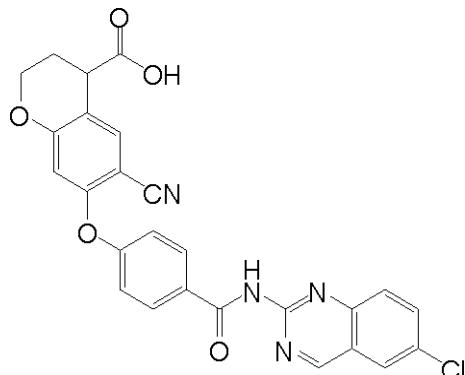
50

【0499】

(実施例8)

7 - (4 - (6 - クロロキナゾリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸

【化52】



10

実施例6の方法に従って、ステップCの3 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジンの代わりに、6 - クロロキナゾリン - 2 - アミンを用いて調製した。MS (ESI) = 501.2 (M + 1)。

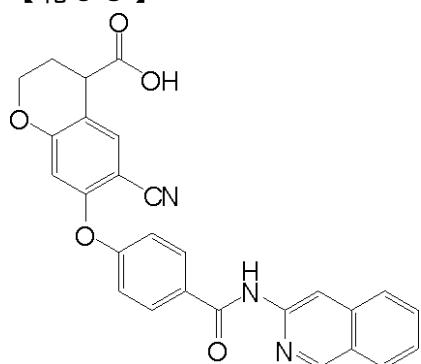
【0500】

20

(実施例9)

6 - シアノ - 7 - (4 - (イソキノリン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化53】



30

実施例6の方法に従って、ステップCの3 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジンの代わりに、イソキノリン - 3 - アミンを用いて調製した。MS (ESI) = 466.2 (M + 1)。

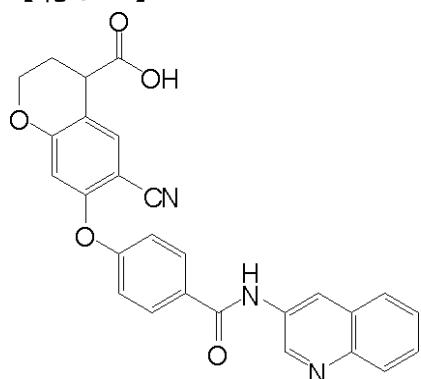
【0501】

40

(実施例10)

6 - シアノ - 7 - (4 - (キノリン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化54】



10

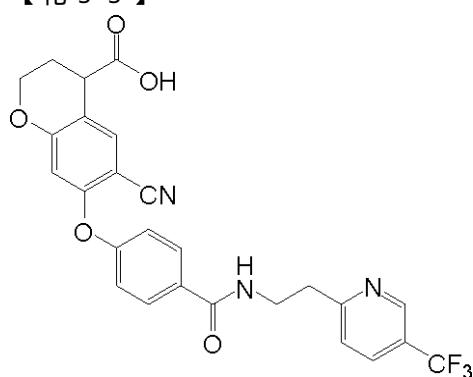
実施例6の方法に従って、ステップCの3-アミノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジンの代わりに、キノリン-3-アミンを用いて調製した。MS(ESI)=466.2(M+1)。

【0502】

(実施例11)

6-シアノ-7-(4-(キノリン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化55】



20

30

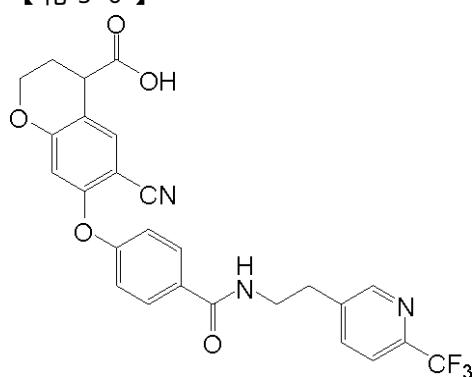
実施例7の方法に従って、ステップAの8-メトキシキノリン-3-アミンの代わりに、2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エタンアミン二塩酸塩を用いて調製した。MS(APCI)=509.7(M-1)。

【0503】

(実施例12)

6-シアノ-7-(4-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化56】



40

50

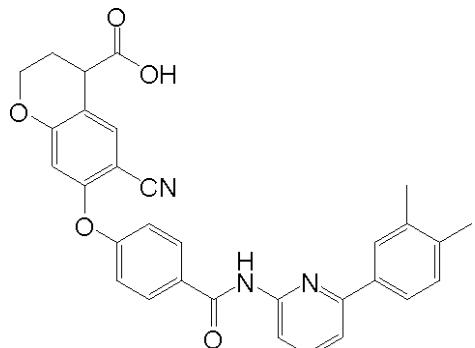
実施例 7 の方法に従って、ステップ A の 8 - メトキシキノリン - 3 - アミンの代わりに、2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エタンアミンを用いて調製した。MS (APCI) = 512.1 (M + 1)。

【0504】

(実施例 13)

6 - シアノ - 7 - (4 - (6 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化 57】



10

ステップ A : 7 - (4 - (6 - プロモピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸メチルの調製 :

20

DCE (10 mL) および DMF 1 滴中の 4 - (6 - シアノ - 4 - (メトキシカルボニル) クロマン - 7 - イルオキシ) 安息香酸 (1.00 g, 2.83 mmol) の溶液に、ジクロロメタン中の塩化オキサリル (2 M) (1.55 mL, 3.11 mmol) を加えた。1 時間攪拌した後、6 - プロモピリジン - 2 - アミン (0.489 g, 2.83 mmol) およびトリエチルアミン (0.788 mL, 5.66 mmol) を加えた。一晩攪拌した後、この反応物をシリカゲルに添加し、この生成物を溶出して所望の生成物 (0.939 g, 65 %) を得た。

【0505】

ステップ B : 6 - シアノ - 7 - (4 - (6 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸メチルの調製 :

30

7 - (4 - (6 - プロモピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸メチル (51 mg, 0.100 mmol) 、 3 , 4 - ジメチルフェニルボロン酸 (19.5 mg, 0.130 mmol) 、 Na₂CO₃ (31.9 mg, 0.300 mmol) 、トルエン (1 mL) および水 (0.1 mL) をバイアルに入れた。この混合物を数分間アルゴンで脱気し、その後、Pd (PPh₃)₄ (5.8 mg, 0.005 mmol) を加えた。このバイアルを密封し、100 で 16 時間加熱した。この反応物を冷却し、この粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 (0.051 g, 95 %) を得た。

【0506】

ステップ C : 6 - シアノ - 7 - (4 - (6 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の調製 :

40

6 - シアノ - 7 - (4 - (6 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸メチル (51.1 mg, 0.096 mmol) 、 LiOH - H₂O - 1M - H₂O (191.5 μL, 0.1915 mmol) 、および THF (1.5 mL) の混合物を、周囲温度で 3 時間攪拌した。この混合物を HCl (ジオキサン中 4 M) (71.83 μL, 0.287 mmol) で急冷した。この粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 (0.027 g) を得た。MS (APCI) = 520.2 (M + 1)。

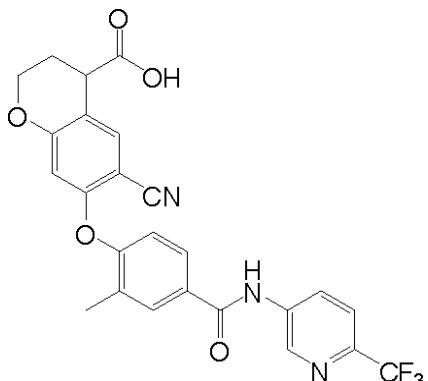
【0507】

(実施例 14)

50

6 - シアノ - 7 - (2 - メチル - 4 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化 5 8】



10

ステップ A : 7 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 2 - メチルフェノキシ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸メチルの調製 :

6 - シアノ - 7 - フルオロクロマン - 4 - カルボン酸メチル (0 . 2 0 0 g, 0 . 8 5 0 m m o l) 、 t e r t - ブチル 4 - ヒドロキシ - 3 - メチルベンゾエート (0 . 1 9 5 g, 0 . 9 3 5 m m o l) および炭酸カリウム (0 . 1 4 1 g, 1 . 0 2 m m o l) を、乾燥 D M S O 4 m L に溶解し、アルゴンで脱気した。この溶液を 1 5 0 で 1 5 分間、電子レンジの中で加熱し、その後、1 7 0 でさらに 1 5 分間加熱した。この反応物を 1 0 % H C l / 水 (1 L) に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し、有機層をブライインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、黄色の膜になるまで濃縮した。この粗生成物をシリカゲルに吸着させ、2 0 ~ 3 0 % 酢酸エチル / ヘキサンの勾配を用いるカラムにより精製し、淡黄色の発泡体として所望の生成物 (0 . 1 3 3 g, 3 7 %) を得た。

20

【 0 5 0 8 】

ステップ B : 4 - (6 - シアノ - 4 - (メトキシカルボニル) クロマン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチル安息香酸の調製 :

7 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 2 - メチルフェノキシ - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸メチルを、ジクロロメタン (1 0 m L) に取り入れた。この溶液に T F A 2 m L を加え、この溶液を周囲温度で 2 時間攪拌した。この反応物を濃縮し、粗物質をシリカゲルで精製し、2 ~ 3 % メタノール / デシメタノールの勾配で溶出し、所望の生成物 (0 . 1 0 3 g, 8 9 %) を得た。

30

【 0 5 0 9 】

ステップ C : 6 - シアノ - 7 - (2 - メチル - 4 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸メチルの調製 :

4 - (6 - シアノ - 4 - (メトキシカルボニル) クロマン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチル安息香酸 (0 . 1 0 3 g, 0 . 2 8 0 m m o l) を、周囲温度で、窒素下で、乾燥 D C M 4 m L に溶解した。塩化オキサリル (0 . 0 4 8 9 m L, 0 . 5 6 1 m m o l) をこの反応物に加え、続いて、D M F 1 0 μ L を加えた。この溶液を周囲温度で 1 時間攪拌した。この溶液を濃縮し、残渣を乾燥 D C E 4 m L に取り入れた。6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - アミン (0 . 1 3 6 g, 0 . 8 4 1 m m o l) 、ピリジン (0 . 0 5 6 7 m L, 0 . 7 0 1 m m o l) および D M A P (0 . 0 0 3 4 g, 0 . 0 2 8 0 m m o l) を加え、この溶液を周囲温度で一晩攪拌した。この反応物を水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、3 0 ~ 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出し、続いて、第 2 のシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、3 0 % アセトン / ヘキサンで溶出し、所望の生成物 (0 . 0 9 7 g, 6 8 %) を得た。

40

【 0 5 1 0 】

ステップ D : 6 - シアノ - 7 - (2 - メチル - 4 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリ

50

ジン - 3 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の調製：

メタノール 200 μL を含む THF 2 mL 中のメチル 6 - シアノ - 7 - (2 - メチル - 4 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 (0.097 g, 0.190 mmol) の溶液に、 LiOH - H₂O (0.379 mL, 0.379 mmol) を加え、この溶液を周囲温度で 12 時間攪拌した。この反応物を冰酢酸 1 滴で急冷し、その後、濃縮して乾燥させた。この粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2 ~ 5 % メタノール / ジクロロメタン + 0.1 % 酢酸の勾配で溶出し、所望の生成物 (0.04 g, 4.2 %) を得た。MS (APCI) = 498.1 (M + 1)。

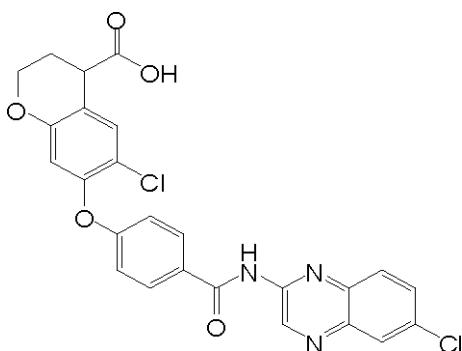
【 0511】

10

(実施例 15)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノキサリン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【 化 59】



20

ステップ A : 3 - クロロ - 1 - (5 - クロロ - 2 , 4 - ジヒドロキシフェニル) プロパン - 1 - オンの調製：

トリフルオロメタンスルホン酸 (295 mL) 中の 4 - クロロベンゼン - 1 , 3 - ジオール (100 g, 692 mmol) および 3 - クロロプロパン酸 (75.1 g, 692 mmol) の溶液を 75 °C で 30 分間攪拌した。この反応物を周囲温度まで冷却し、氷で満たした 2 L ビーカーにゆっくり注ぎ込んだ。全ての固体が溶解するまで、このスラリーに、攪拌しながら酢酸エチル (1200 mL) を加えた。この混合物を分液漏斗に注ぎ込み、水層を除去し、有機層を水で洗浄した。この有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、15 % 酢酸エチル / ヘキサンの溶媒系混合物で溶出し、所望の生成物 (162.6 g, 86 %) を得た。

30

【 0512】

ステップ B : 6 - クロロ - 7 - ヒドロキシクロマン - 4 - オンの調製：

3 - クロロ - 1 - (5 - クロロ - 2 , 4 - ジヒドロキシフェニル) プロパン - 1 - オン (140 g, 596 mmol) を 2 M NaOH 水溶液 (2085 mL) に 0 °C で溶解し、その後、2 時間にわたって、この反応物を周囲温度まで温めた。この反応物に、6 M H₂SO₄ を加えることによって、pH 約 2 まで酸性化した。得られた固体を濾過により除去し、高真空中で乾燥させた。この得られた固体を THF (600 mL) に溶解し、水で洗浄した。この有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この得られた固体を必要最低限量のジエチルエーテルで処理し、均一な懸濁液が得られるまで、超音波処理した。この得られた固体を濾過により回収し、所望の生成物 (85.7 g, 73 %) を得た。

40

【 0513】

ステップ C : 6 - クロロ - 7 - ヒドロキシ - 4 - (トリメチルシリルオキシ) クロマン - 4 - カルボニトリルの調製：

トリメチルシランカルボニトリル (134 mL, 1008 mmol) 中の 6 - クロロ -

50

7 - ヒドロキシクロマン - 4 - オン (85.7 g、432 mmol) の溶液に、ヨウ化亜鉛 (I I) (6.89 g、21.6 mmol) を加えた。この反応物を温め始め、必要に応じて、氷浴で冷却した。周囲温度で 2 時間攪拌した後、この反応物を酢酸エチル (400 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、所望の生成物 (129 g、100 %) を得た。

【 0514 】

ステップ D : 6 - クロロ - 7 - ヒドロキシクロマン - 4 - カルボン酸の調製 :

濃塩酸 (435 mL) および氷酢酸 (435 mL) 中の 6 - クロロ - 7 - ヒドロキシ - 4 - (トリメチルシリルオキシ) クロマン - 4 - カルボニトリル (129 g、433 mmol) および SnCl₂ 二水和物 (293 g、1299 mmol) の溶液を 125 まで 10 加熱し、12 時間攪拌した。この反応物を酢酸エチル (500 mL) に取り入れ、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、所望の生成物 (99 g、100 %) を得た。

【 0515 】

ステップ E : 6 - クロロ - 7 - ヒドロキシクロマン - 4 - カルボキシレートの調製 :

エタノール (650 mL) 中の 6 - クロロ - 7 - ヒドロキシクロマン - 4 - カルボン酸 (99 g、433 mmol) の溶液に硫酸 (1.2 mL) を加え、この反応物を 60 で 24 時間攪拌した。この反応物を周囲温度まで冷却し、得られた固体を濾過により除去して廃棄した。この濾液を酢酸エチル (700 mL) で希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。この粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、20% 酢酸エチル / ヘキサンの溶媒系で溶出し、6 - クロロ - 7 - ヒドロキシクロマン - 4 - カルボン酸エチル (46 g、41 %) を得た。 20

【 0516 】

ステップ F : 7 - (4 - カルバモイル - 2 - ニトロフェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製 :

N , N' - ジメチルホルムアミド (75 mL) 中の 6 - クロロ - 7 - ヒドロキシクロマン - 4 - カルボン酸エチル (6.40 g、24.9 mmol) および 4 - クロロ - 3 - ニトロベンズアミドの攪拌溶液に、周囲温度で炭酸カリウム (8.61 g、62.3 mmol) を加えた。ガス抜きバルブを備えるアルゴンバルーンを取り付け、この攪拌混合物から気体を除き、アルゴンで 5 回バージした。この混合物を、アルゴン下で、90 の油浴中で攪拌した。15 時間後、この反応物混合物を周囲温度まで冷却し、その後、水 (1000 mL) を含む分液漏斗に注ぎ込み、エーテル (1000 mL、2 回) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、その後、蒸発させ、茶色の半固体 10.5 g を得た。この粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、99/1 のクロロホルム / メタノール、続いて、98/2 のクロロホルム / メタノールで溶出し、所望の生成物 (7.74 g、74 %) を得た。 30

【 0517 】

ステップ G : 7 - (2 - アミノ - 4 - カルバモイルフェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製 :

T H F (130 mL) 中の 7 - (4 - カルバモイル - 2 - ニトロフェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチル (7.74 g、18.4 mmol) の攪拌溶液に、周囲温度で亜鉛粉末、続いて、飽和塩化アンモニウム溶液 (50 mL) を加えた。得られた混合物を周囲温度で攪拌した。30 分後、この反応物を、ガラスマイクロファイバーフィルターを通して濾過し、不溶性物質を T H F で 2 回洗浄した。合わせた濾液および洗浄液を濃縮し、残渣を酢酸エチル (250 mL) および水 (125 mL) で希釈した。有機層を分離し、ブライン (75 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、所望の生成物 (5.95 g、83 %) を得た。 40

【 0518 】

ステップ F : 7 - (4 - カルバモイルフェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製 :

10

20

30

40

50

D M F (1 0 0 m L) 中のイソブチルニトリル (3 . 9 2 g、 1 5 . 2 m m o l) の溶液に、 D M F (3 0 m L) 中の 7 - (2 - アミノ - 4 - カルバモイルフェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチル (5 . 9 4 g、 1 5 . 2 m m o l) の溶液を 1 4 分間にわたって、 少量ずつ 6 6 度で加えた。 添加中、 この温度は 7 0 度に上昇し、 気体を放出し始めた。 6 8 ~ 6 9 度で 3 7 分間攪拌した後、 得られた溶液を周囲温度まで冷却し、 水 (1 5 0 0 m L) を含む分液漏斗に注ぎ込んだ。 得られた混合物を酢酸エチル (2 5 0 m L) で抽出し、 有機層を 1 M H C l およびブライインで洗浄し、 硫酸ナトリウムで乾燥させ、 濃縮し、 茶色の固体 5 . 3 9 g を得た。 この固体をエーテルに溶解し、 濾過して所望の生成物 (4 . 8 6 g、 8 5 %) を得た。

(0 5 1 9)

10

ステップG : 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノキサリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製 :

7 - (4 - カルバモイルフェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチル (750 mg、2.00 mmol)、2,6 - デクロロキノキサリン (437 mg、2.20 mmol)、XPHOS (95.1 mg、0.200 mmol)、Pd(OAc)₂ (22.4 mg、0.0998 mmol) および炭酸セシウム (1626 mg、4.99 mmol) を、バイアルの中で、ジオキサン (6 mL) で希釈した。この反応物を 3 分間アルゴンでバージし、蓋をし、12 時間 80 °C で加熱した。この反応物を冷却し、biotage 25 カラム (シリカゲル) に直接添加し、5% 酢酸エチル / ヘキサンから 75% 酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出し、6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノキサリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸エチル (540 mg、1.00 mmol、50.3% 収量) を得た。

(0 5 2 0)

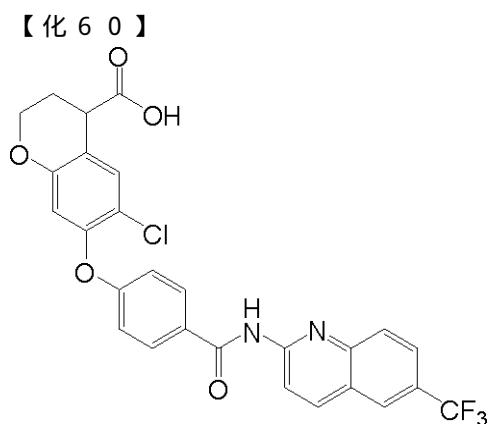
ステップH：6-クロロ-7-(4-(6-クロロキノキサリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製：

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノキサリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸エチル (540 mg, 1.00 mmol) を THF (8 mL) で希釈し、続いて、 NaOH (5015 μ L, 5.02 mmol) およびエタノール (4 mL) を加えた。2 時間攪拌した後、この反応物を酢酸エチルおよび 0.5 M HCl で希釈した。層を分離し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この物質を DCM に溶解し、所望の生成物 (420 mg, 0.823 mmol, 82.1% 収量) を得た。MS (ESI) = 510.1 (M + 1)。

[0 5 2 1]

(実施例 16) 6-クロロ-7-(4-(6-(トリフルオロメチル)キノリン-2-イルカルバモイ

ル) フ ェ ノ



40

実施例 15 の方法に従って、ステップ G の 2 , 6 - ジクロロキノキサリンの代わりに、2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)キノリンを用いて調製した。MS (ESI) =

(M + 1)。

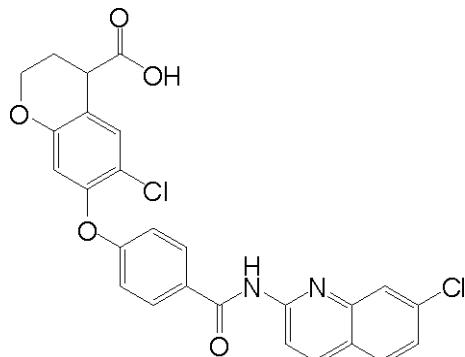
【0522】

(実施例17)

6 - クロロ - 7 - (4 - (7 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ)

クロマン - 4 - カルボン酸

【化61】



10

実施例15の方法に従って、ステップGの2, 6 - ジクロロキノキサリンの代わりに、
2, 7 - ジクロロキノリンを用いて調製した。MS (ESI) = 509.2 (M + 1)。

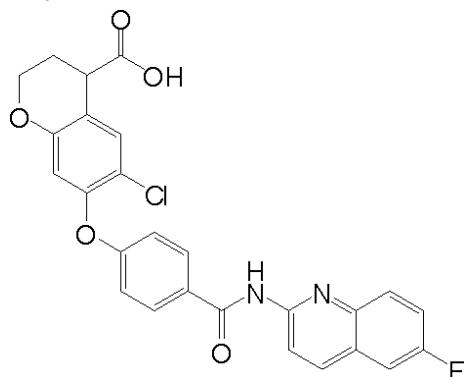
【0523】

20

(実施例18)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ)
クロマン - 4 - カルボン酸

【化62】



30

実施例15の方法に従って、ステップGの2, 6 - ジクロロキノキサリンの代わりに、
2 - クロロ - 6 - フルオロキノリンを用いて調製した。MS (ESI) = 439.1 (M + 1)。

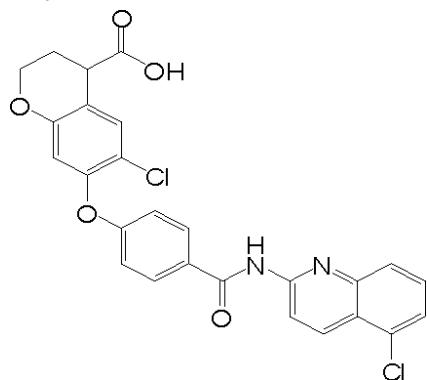
【0524】

40

(実施例19)

6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ)
クロマン - 4 - カルボン酸

【化63】



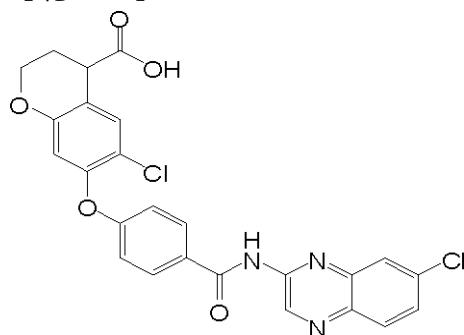
10

実施例15の方法に従って、ステップGの2, 6-ジクロロキノキサリンの代わりに、2, 5-ジクロロキノリンを用いて調製した。MS(ACPI)=509.0(M+1)
。

【0525】

(実施例20)
6-クロロ-7-(4-(7-クロロキノキサリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化64】



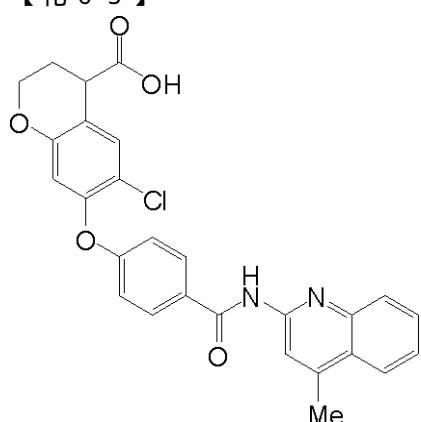
20

実施例15の方法に従って、ステップGの2, 6-ジクロロキノキサリンの代わりに、2, 7-ジクロロキノロキサリンを用いて調製した。MS(ESI)=512.0(M+1)。

【0526】

(実施例21)
6-クロロ-7-(4-(4-メチルキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化65】



40

50

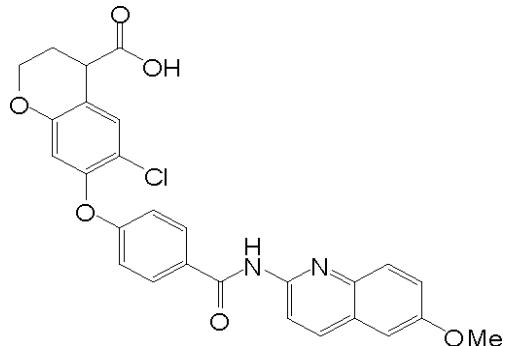
実施例 15 の方法に従って、ステップ G の 2 , 6 - ジクロロキノキサリンの代わりに、2 - クロロ - 4 - メチルキノリンを用いて調製した。MS (APCI) = 489 . 1 (M + 1)。

【0527】

(実施例 22)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - メトキシキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化 66】



10

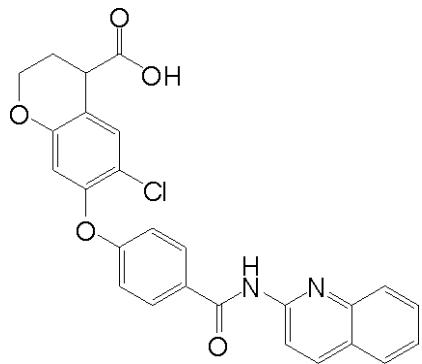
実施例 15 の方法に従って、ステップ G の 2 , 6 - ジクロロキノキサリンの代わりに、2 - クロロ - 6 - メトキシキノリンを用いて調製した。MS (APCI) = 505 . 1 (M + 1)。

【0528】

(実施例 23)

6 - クロロ - 7 - (4 - (キノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化 67】



30

実施例 15 の方法に従って、ステップ G の 2 , 6 - ジクロロキノキサリンの代わりに、2 , 8 - ジクロロキノリンを用いて調製した。パラジウムカップリングステップの間、8 - クロロ置換基を除去した。MS (ESI) = 475 . 1 (M + 1)。

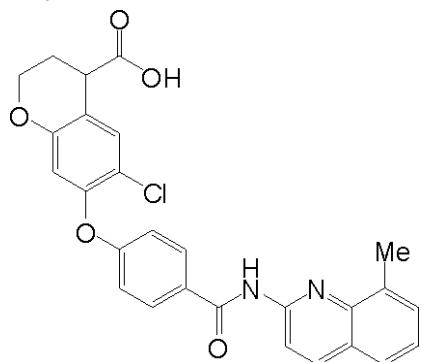
40

【0529】

(実施例 24)

6 - クロロ - 7 - (4 - (8 - メチルキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化68】



10

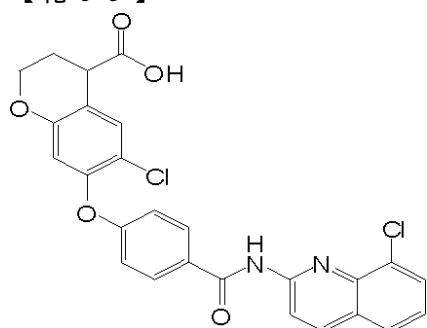
実施例15の方法に従って、ステップGの2, 6-ジクロロキノキサリンの代わりに、2-クロロ-8-メチルキノリンを用いて調製した。MS(APCI)=489.1(M+1)。

【0530】

(実施例25)

6-クロロ-7-(4-(8-クロロキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化69】



20

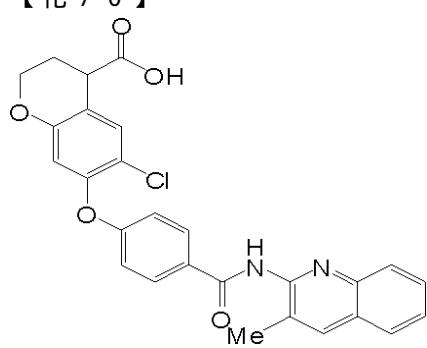
実施例15の方法に従って、ステップGの2, 6-ジクロロキノキサリンの代わりに、2, 8-ジクロロキノリンを用いて調製した。MS(ESI)=509.1(M+1)。

【0531】

(実施例26)

6-クロロ-7-(4-(3-メチルキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化70】



40

実施例15の方法に従って、ステップGの2, 6-ジクロロキノキサリンの代わりに、2-クロロ-3-メチルキノリンを用いて調製した。MS(ESI)=489.0(M+1)。

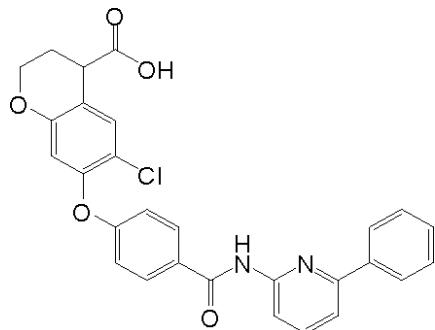
50

【0532】

(実施例27)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - フェニルピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化71】



10

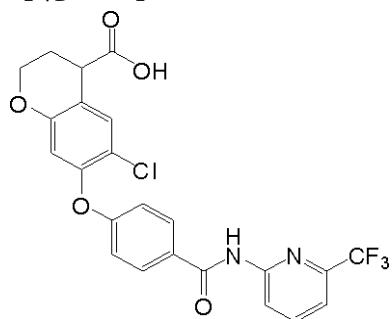
実施例15の方法に従って、ステップGの2, 6 - ジクロロキノキサリンの代わりに、2 - クロロ - 6 - フェニルピリジンを用いて調製した。MS (APCI) = 501.2 (M + 1)。

【0533】

(実施例28)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化72】



20

30

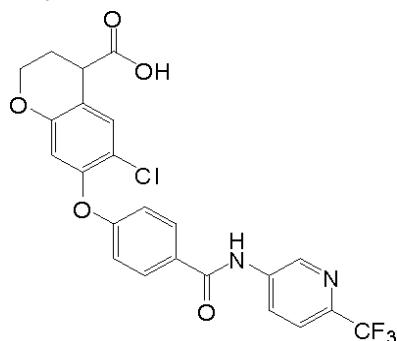
実施例15の方法に従って、ステップGの2, 6 - ジクロロキノキサリンの代わりに、2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルピリジンを用いて調製した。MS (ESI) = 493.1 (M + 1)。

【0534】

(実施例29)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化73】



40

50

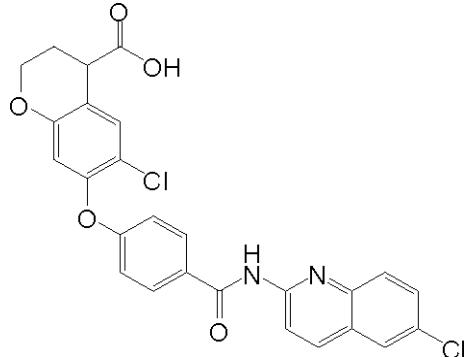
実施例 15 の方法に従って、ステップ G の 2 , 6 - ジクロロキノキサリンの代わりに、3 - クロロ - 6 - トリフルオロメチルピリジンを用いて調製した。MS (ESI) = 493 . 1 (M + 1)。

【 0535】

(実施例 30)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【 化 74】



10

ステップ A : 7 - (4 - (t e r t - プトキシカルボニル) フェノキシ) - 6 - クロロ 20 クロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製 :

t e r t - プチル 4 - ヨードベンゾエート (25 . 9 g, 85 . 2 mmol) および 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 3 , 5 - ヘプタンジオン (7 . 01 mL, 34 . 1 mmol) を NMP (70 mL) で希釈し、20 分間アルゴンガスを注入した。塩化銅 (I) (16 . 9 g, 170 mmol) 、6 - クロロ - 7 - ヒドロキシクロマン - 4 - カルボン酸エチル (24 . 0 g, 93 . 7 mmol) および炭酸セシウム (55 . 5 g, 170 mmol) を混合し、小型漏斗を用いてこの反応物に加え、NMP (30 mL) で軽くすすいだ。この反応物をさらに 10 分間パージし、その後、100 まで加熱し、アルゴン下で、5 時間攪拌した。この反応物を冷却し、シリカプラグ (s i l i c a p l u g) (2 kg) に直接添加し、10% 酢酸エチル / ヘキサンで溶出し、粗生成物 10 g を得た。この粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、5% 酢酸エチル / ヘキサン ~ 50% 酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出し、粘着性のある油として所望の生成物 (14 g, 32 . 3 mmol, 38 . 0 % 収量) を得た。

30

【 0536】

ステップ B : 4 - (6 - クロロ - 4 - (エトキシカルボニル) クロマン - 7 - イルオキシ) 安息香酸の調製 :

7 - (4 - (t e r t - プトキシカルボニル) フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチル (8 . 62 g, 19 . 91 mmol) を DCM (40 mL) で希釈し、続いて、TFA (30 mL) を少量ずつ加えた。1 時間攪拌した後、この反応物を濃縮し、週末にわたって真空下に置いた。この残渣を DCM に取り入れ、飽和重炭酸塩および 1 N HCl で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、所望の生成物 (7 . 278 g, 19 . 32 mmol, 97 . 00 % 収量) を得た。

40

【 0537】

ステップ C : 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボキシレートの調製 :

4 - (6 - クロロ - 4 - (エトキシカルボニル) クロマン - 7 - イルオキシ) 安息香酸 (1 . 00 g, 2 . 65 mmol) を DCE (10 mL) で希釈し、続いて、DCM 中の塩化オキサリル (2 M) (1 . 46 mL, 2 . 92 mmol) および DMF (1 滴) を加えた。20 分間攪拌した後、6 - クロロキノリン - 2 - アミン (0 . 521 g, 2 . 92 mmol) および DIEA (1 . 16 mL, 6 . 64 mmol) を加え、この反応物を 6

50

5 で 4 時間攪拌した。この反応物を冷却し、D C M で希釈し、0 . 5 M H C l、飽和重炭酸塩で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を D C M と共にサンプレットに添加し、5 % 酢酸エチル・ヘキサン～60 % 酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出し、白色発泡体として所望の生成物 (1 . 13 g、2 . 10 mmol、79 . 2 % 収量) を得た。

【0538】

ステップ D : 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の調製 :

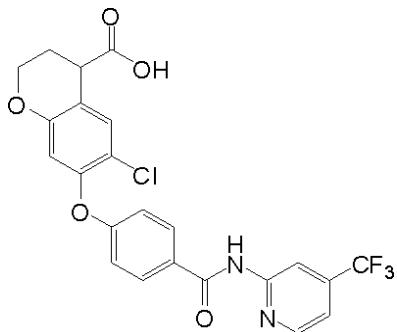
T H F (12 mL) およびエタノール (6 mL) 中の 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸エチル (1 . 31 g、2 . 44 mmol) に、N a O H (6 . 09 mL、12 . 2 mmol) を加え、この反応物を周囲温度で 3 時間攪拌した。この反応物を酢酸エチル (25 mL) および 1 N 水性 H C l (20 mL) で希釈した。必要に応じて、T H F を加え、有機層を清澄保った。この有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を D C M に溶解し、得られた固体を濾過により回収し、所望の生成物 (0 . 98 g、1 . 92 mmol、78 . 9 % 収量) を得た。M S (A P C I) = 509 . 0 (M + 1)。

【0539】

(実施例 31)

6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化75】



30

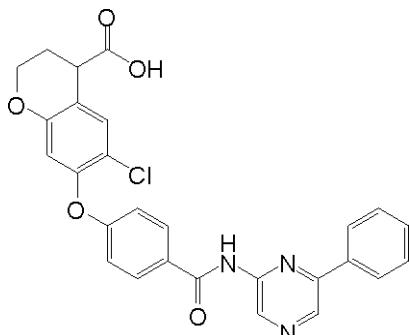
実施例 30 の方法に従って、ステップ C の 6 - クロロキノリン - 2 - アミンの代わりに、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジンを用いて調製した。M S (E S I) = 493 . 2 (M + 1)。

【0540】

(実施例 32)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - フェニルピラジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化76】



40

50

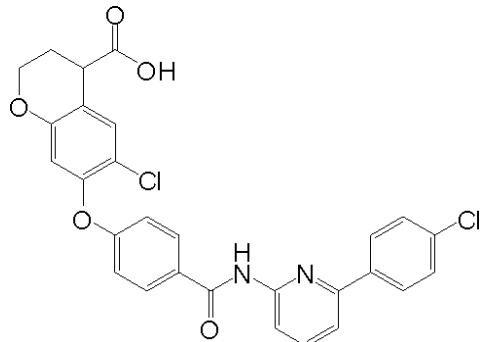
実施例 15 の方法に従って、ステップ G の 2 , 6 - ジクロロキノキサリンの代わりに、2 - クロロ - 6 - フェニルピラジンを用いて調製した。MS (APCI) = 502.2 (M + 1)。

【 0541】

(実施例 33)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化 77】



10

ステップ A : 7 - (4 - (6 - プロモピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製 :

20

4 - (6 - クロロ - 4 - (エトキシカルボニル) クロマン - 7 - イルオキシ) 安息香酸 (1 g, 2.65 mmol) を DCM (10 mL) で希釈し、続いて、DCM 中の塩化オキサリル (2 M) (1.46 mL, 2.92 mmol) および DMF (1 滴) を加えた。20 分間攪拌した後、6 - プロモピリジン - 2 - アミン (0.505 g, 2.92 mmol) および DIPEA (1.16 mL, 6.64 mmol) を加え、この反応物を、周囲温度で一晩攪拌した。この反応物を biotage 40 カートリッジに直接添加し、5 % 酢酸エチル / ヘキサン ~ 70 % 酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出し、所望の生成物を得た。

【 0542】

ステップ B : 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボキシレートの調製

30

7 - (4 - (6 - プロモピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチル (50 mg, 0.094 mmol), 4 - クロロフェニルボロン酸 (19 mg, 0.12 mmol), Na₂CO₃ (30 mg, 0.28 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (11 mg, 0.0094 mmol) を 1 mL バイアルに入れ、トルエン (600 μL) および水 (60 μL) で希釈した。このバイアルをアルゴンでバージし、密封し、100 ℃ まで加熱した。12 時間攪拌した後、この反応物を冷却し、biotage 25 カートリッジに直接添加し、5 % 酢酸エチル / ヘキサン ~ 60 % 酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出し、所望の生成物 (40 mg, 0.071 mmol, 76 % 収量) を得た。

40

【 0543】

ステップ C : 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の調製

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸エチル (50 mg, 0.089 mmol) を THF (1 mL) で希釈し、続いて、NaOH (444 μL, 0.44 mmol) およびエタノール (500 μL) を加えた。2 時間攪拌した後、この反応物を酢酸エチルおよび 2 N HCl で希釈した。層を分離し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、所望の生成物 (30 mg, 0.056 mmol, 63 % 収量) を得た。MS (ESI) = 535.2 (M + 1)。

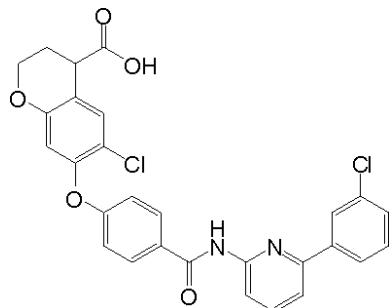
50

【0544】

(実施例34)

6-クロロ-7-(4-(6-(3-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化78】



10

実施例33の方法に従って、ステップBの4-クロロフェニルボロン酸の代わりに、3-クロロフェニルボロン酸を用いて調製した。MS(ESI)=535.2(M+1)。

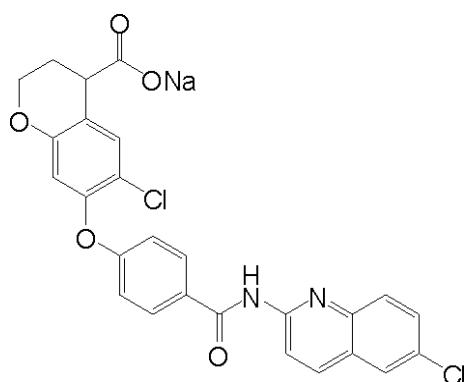
【0545】

(実施例35)

6-クロロ-7-(4-(6-クロロキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

20

【化79】



30

THF(1.5mL)中の6-クロロ-7-(4-(6-クロロキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸(0.050g、0.098mmol)を、均一な溶液が得られるまで加熱した。この反応物を濾過し、2-エチルヘキサン酸ナトリウム(0.020g、0.12mmol)を加えた。この反応物を0まで冷却した。ヘキサンをこの0.5mL分に加え、この反応物を一晩冷凍室で保存した。得られた固体を濾過により回収し、乾燥させて所望の生成物(0.043g、0.081mmol、82%収量)を得た。MS(ESI)=509.1(M+1)。

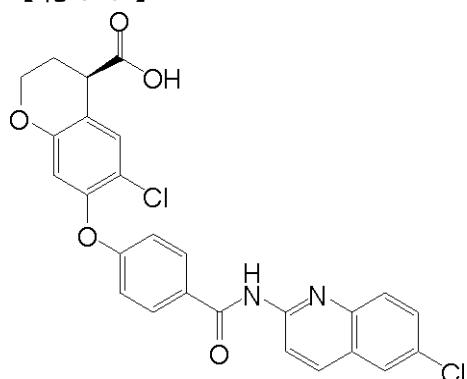
【0546】

40

(実施例36)

6-クロロ-7-(4-(6-クロロキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体1

【化 8 0】



10

ステップA : t e r t - ブチル6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボキシレートの調製

トルエン (2 mL) に懸濁した 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 (0 . 9 8 0 g, 1 . 9 2 4 mmol) に、N , N - ジメチルホルムアミドジ - t e r t - ブチルアセタール (4 . 6 1 3 mL, 1 9 . 2 4 mmol) を加え、この反応物を、窒素の陽圧下、2 時間 6 0 まで加熱した。この反応物を冷却し、酢酸エチル (3 0 mL) で希釈した。有機層を水 (2 0 mL) およびブライン (2 0 mL) で洗浄した。この有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。得られた油を D C M と共にシリカゲルサンプレットに添加し、生成物を 5 % ~ 4 0 % 酢酸エチル / ヘキサンの勾配を用いて溶出し、発泡体としてラセミ体の t e r t - ブチル6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボキシレート (0 . 9 1 g, 1 . 6 0 9 mmol, 8 3 . 6 4 % 収量) を得た。セルローストリス (4 - メチルベンゾエート) でコートしたシリカゲルカラム (O J c o l u m n, 2 0 mm × 2 5 0 mm; Ch i r a l T e c hn o l o g i e s , West Chester , PA) を用いるカラムクロマトグラフイーにより、鏡像異性体を分離し、7 5 % アセトニトリル / 2 5 % メタノールで溶出した。

20

【 0 5 4 7 】

30

ステップB : 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の鏡像異性体 1 の調製 :

D C M 2 mL 中のラセミ体の t e r t - ブチル6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボキシレートの鏡像異性体 1 (0 . 0 6 8 g, 0 . 1 2 mmol) の溶液に、T F A 0 . 5 mL を加え、この反応物を周囲温度で放置した。3 時間攪拌した後、この反応物を固体になるまで濃縮し、D C M 3 mL に取り入れた。明るい黄色の溶液から 5 分後に、固体が形成し始めた。上清をピペットで取り除き、灰白色粉末として、6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の鏡像異性体 1 (0 . 0 6 1 g, 9 8 %) を得た。

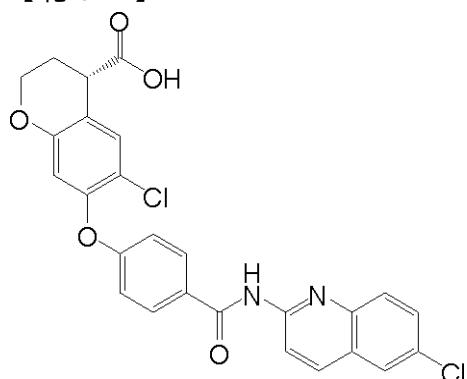
40

【 0 5 4 8 】

(実施例 3 7)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の鏡像異性体 2

【化 8 1】



10

ステップA : t e r t - ブチル6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボキシレートの調製

トルエン (2 mL) に懸濁した 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 (0 . 9 8 0 g , 1 . 9 2 4 mmol) に、 N , N - ジメチルホルムアミドジ - t e r t - ブチルアセタール (4 . 6 1 3 mL , 1 9 . 2 4 mmol) を加え、この反応物を、窒素の陽圧下、2時間60まで加熱した。この反応物を冷却し、酢酸エチル (3 0 mL) で希釈した。有機層を水およびブラインで洗浄した。この有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。得られた油を D C M と共にシリカゲルサンプレットに添加し、生成物を 5 % ~ 4 0 % 酢酸エチル / ヘキサンの勾配を用いて溶出し、発泡体としてラセミ体の t e r t - ブチル6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボキシレート (0 . 9 1 g , 1 . 6 0 9 mmol , 8 3 . 6 4 % 収量) を得た。セルローストリス (4 - メチルベンゾエート) でコートしたシリカゲルカラム (O J column , 2 0 mm × 2 5 0 mm ; Chiral Technologies , West Chester , PA) を用いるカラムクロマトグラフィーにより、鏡像異性体を分離し、75%アセトニトリル / 25%メタノールで溶出した。

20

【 0 5 4 9 】

ステップB : 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の鏡像異性体 2 の調製 :

30

D C M 2 mL 中のラセミ体の t e r t - ブチル6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボキシレートの鏡像異性体 2 (0 . 0 8 7 g , 0 . 0 1 5 mmol) の溶液に、 T F A 0 . 5 mL 加え、この反応物を周囲温度で放置した。3時間攪拌した後、この反応物を固体になるまで濃縮し、D C M 3 mL に取り入れた。明るい黄色の溶液から5分後に、固体が形成し始めた。上清をピペットで取り除き、灰白色粉末として、6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の鏡像異性体 2 (0 . 0 7 4 g , 9 4 %) を得た。

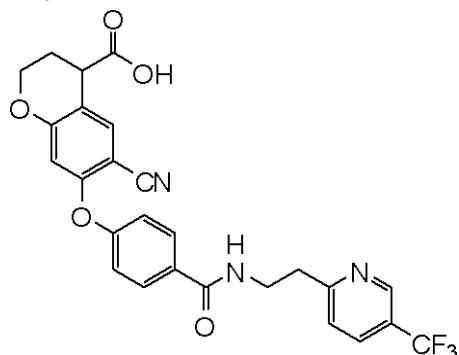
40

【 0 5 5 0 】

(実施例 3 8)

6 - シアノ - 7 - (4 - (2 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) エチルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化82】



10

ステップA：6 - シアノ - 7 - (4 - (2 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸メチルの調製：
4 - (6 - シアノ - 4 - (メトキシカルボニル) クロマン - 7 - イルオキシ) 安息香酸 (20 mg、0.0566 mmol)、1 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 3 - エチル - カルボジイミド塩酸塩 (12.85 mg、0.0670 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール - 水和物 (10.26 mg、0.0670 mmol)、および 1 , 2 - ジクロロエタン (1 mL) の混合物を、20分間周囲温度で攪拌した。2 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) エタンアミン二塩酸塩 (19.23 mg、0.0731 mmol) およびトリエチルアミン (84.91 μL、0.6092 mmol) をこの活性化された酸に加え、この混合物を周囲温度で18時間攪拌した。この反応混合物をシリカゲル (ジクロロメタン中の MeOH 勾配) で精製し、薄膜 (48%) として表題の化合物 14.2 mg を得た。

【0551】

ステップB：6 - シアノ - 7 - (4 - (2 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の調製：
6 - シアノ - 7 - (4 - (2 - (5 - (トリフルオロメチル) - ピリジン - 2 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸メチル (14.2 mg、0.0270 mmol) を THF (3 mL) に溶解し、水中の水酸化リチウム - 水和物の 1 M 溶液 (54.0 μL、0.0540 mmol) を加えた。この混合物を周囲温度で一晩攪拌し、その後、1 , 4 - ジオキサン中の 4 . 0 M HCl 溶液 (20.3 μL、0.0811 mmol) で急冷した。この反応混合物をシリカゲル (1 % 氷酢酸を含むジクロロメタン中の MeOH 勾配) で精製し、薄膜として表題の化合物 5.1 mg (37%) を得た MS (apci) m/z = 509.7 (M - H) 。

20

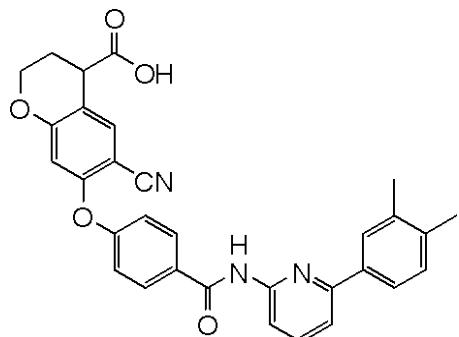
30

【0552】

(実施例39)

6 - シアノ - 7 - (4 - (6 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化83】



40

ステップA：7 - (4 - (6 - プロモピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ)

50

- 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸メチルの調製：

1 , 2 - ジクロロエタン (1 0 mL) 中の 4 - (6 - シアノ - 4 - (メトキシカルボニル) クロマン - 7 - イルオキシ) 安息香酸 (1 . 0 0 g 、 2 . 8 3 mmol) および DMF 1 滴の溶液に、ジクロロメタン中の塩化オキサリルの 2 M 溶液 (1 . 5 5 6 mL 、 3 . 1 1 3 mmol) を加え、この混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。ガスの発生を観察した。6 - プロモピリジン - 2 - アミン (0 . 4 8 9 g 、 2 . 8 3 0 3 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 7 8 9 mL 、 5 . 6 6 mmol) を、この酸塩化物溶液に加えた。この混合物を周囲温度で 1 8 時間攪拌した。この混合物全体をシリカゲル (EtOAc / ヘキサン勾配) で精製し、白色固体として表題の化合物 0 . 9 3 9 g (6 5 . 3 %) を得た。MS (apci) m/z = 5 0 8 . 0 (M + H) 。 10

【 0 5 5 3 】

ステップ B : 6 - シアノ - 7 - (4 - (6 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸メチルの調製：

7 - (4 - (6 - プロモピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸メチル (5 1 mg 、 0 . 1 0 0 3 mmol) 、 3 , 4 - ジメチルフェニルボロン酸 (1 9 . 5 6 2 mg 、 0 . 1 3 0 4 mmol) 、炭酸ナトリウム (3 1 . 9 0 1 mg 、 0 . 3 0 1 mmol) 、トルエン (1 mL) 、および水 (0 . 1 mL) を、テフロン (登録商標) で裏打ちしたスクリューキャップを備えるバイアルに入れた。10 分間この混合物全体にアルゴンガスを注入した。パラジウム (0) テトラキストリフェニルホスフィン (5 . 7 9 7 mg 、 0 . 0 0 5 0 1 mmol) を加え、このバイアルを密封した。このバイアルを予熱した砂浴 (1 0 0) に入れ、この混合物をその温度で 1 6 時間攪拌した。この混合物を周囲温度まで冷却し、混合物全体をシリカゲル (EtOAc - ヘキサン勾配) で精製し、薄膜として表題の化合物 5 1 . 1 mg (9 5 . 5 %) を得た。 20

【 0 5 5 4 】

ステップ C : 6 - シアノ - 7 - (4 - (6 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の調製：

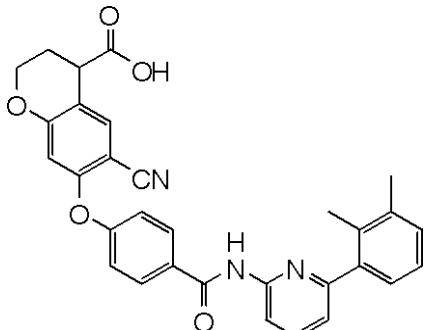
6 - シアノ - 7 - (4 - (6 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - クロマン - 4 - カルボン酸メチル (5 1 . 1 mg 、 0 . 0 9 5 7 7 mmol) 、水中の 1 . 0 M 水酸化リチウム - 水和物溶液 (1 9 1 . 5 μL 、 0 . 1 9 1 5 mmol) 、および THF (1 . 5 mL) の混合物を周囲温度で 3 時間攪拌した。この混合物を 1 , 4 - ジオキサン中の 4 . 0 M HC1 溶液 (7 1 . 8 3 μL 、 0 . 2 8 7 3 mmol) で急冷した。この混合物をシリカゲル (1 % 氷酢酸を含むジクロロメタン中の MeOH 勾配) で精製し、薄膜として表題の化合物 4 2 . 8 mg (8 6 %) を得た。MS (apci) m/z = 5 2 0 . 2 (M + H) 。 30

【 0 5 5 5 】

(実施例 4 0)

6 - シアノ - 7 - (4 - (6 - (2 , 3 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【 化 8 4 】



10

20

30

40

50

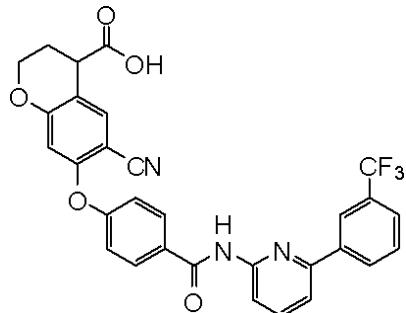
実施例 3-9 の方法に従って、ステップ B の 3, 4 -ジメチルフェニルボロン酸を 2, 3 -ジメチルフェニルボロン酸と置き換えて調製した。MS (apci) m/z = 520.2 (M + H)。

[0 5 5 6]

(实施例 4 1)

6 - シアノ - 7 - (4 - (6 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化 8 5】



10

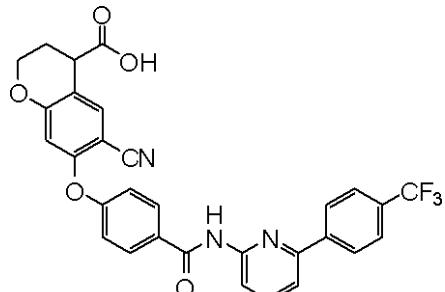
実施例 3-9 の方法に従って、ステップ B の 3,4-ジメチルフェニルボロン酸を 3-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸と置き換えて調製した。MS (apci) m/z = 560, 1 (M+H)。

【 0 5 5 7 】

(实施例 4 2)

6 - シアノ - 7 - (4 - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化 8 6】



30

実施例 3 9 の方法に従って、ステップ B の 3 , 4 -ジメチルフェニルボロン酸を 4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸と置き換えて調製した。MS (apci) m/z = 560 , 1 (M+H⁺)。

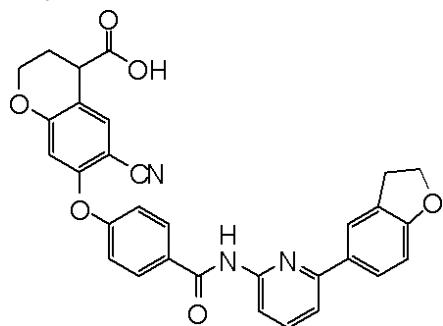
〔 0 5 5 8 〕

(实施例 4 3)

6 - シアノ - 7 - (4 - (6 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) ピリジン
- 2 - イルカルバモイル) - フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

40

【化 8 7】



10

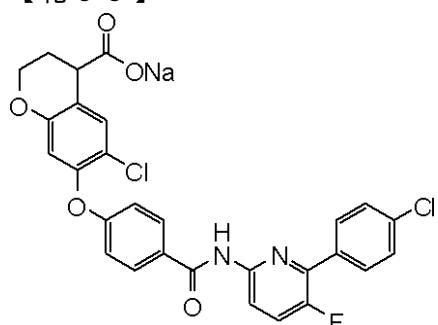
実施例 3 9 の方法に従って、ステップ B の 3 , 4 - ジメチルフェニルボロン酸を 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イルボロン酸と置き換えて調製した。MS (a p c i) m / z = 534 . 2 (M + H)。

【0 5 5 9】

(実施例 4 4)

6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

【化 8 8】



20

ステップ A : 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - フルオロピリジンの調製 :

30

2 - クロロ - 3 - フルオロピリジン (0 . 4380 g, 3 . 33 mmol) 、 4 - クロロフェニルボロン酸 (0 . 6248 g, 3 . 996 mmol) 、 パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (0 . 1924 g, 0 . 1665 mmol) 、 炭酸ナトリウム (0 . 4235 g, 3 . 996 mmol) 、 トルエン (10 mL) 、 および水 (1 mL) を、 テフロン (登録商標) で裏打ちしたバイアルに入れた。このバイアルを密封して、 125 度 21 時間攪拌した。この混合物を周囲温度まで冷却し、混合物全体をシリカゲル (EtOAc / ヘキサン勾配) で精製し、白色固体として表題の化合物 569 . 4 mg (82 %) を得た。

【0 5 6 0】

ステップ B : 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - フルオロピリジン 1 - 酸化物の調製 :

40

ジクロロメタン (3 mL) 中の 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - フルオロピリジン (208 mg, 1 . 0018 mmol) の溶液に、 3 - クロロ過安息香酸 (370 . 44 mg, 1 . 5027 mmol, 70 %) を一度に加え、この混合物を周囲温度で 4 日間攪拌した。この混合物をジクロロメタンで希釈し、 1 N 水酸化ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗白色固体として表題の化合物 0 . 2173 g を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

【0 5 6 1】

ステップ C : 6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - フルオロピリジンの調製 :

2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - フルオロピリジン 1 - 酸化物 (79 . 5 mg, 0 . 0018 mmol) を、

50

3555 mmol) およびオキシ塩化リン(5 mL、54.620 mmol)の混合物を、窒素雰囲気下、20時間加熱還流した。この混合物を周囲温度まで冷却し、濃縮した。残渣を EtOAc(10 mL)に溶解し、1N 水酸化ナトリウム、水、およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗生成物をシリカゲル(EtOAc-ヘキサン勾配)で精製し、白色固体として表題の化合物 22.8 mg(26.5%)を得た。

【0562】

ステップD：6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-イルカルバモイル)-フェノキシ)-クロマン-4-カルボン酸エチルの調製：

10

実施例 77 のステップAの方法に従って、2-クロロ-6-フェニルピラジンを6-クロロ-2-(4-クロロフェニル)-3-フルオロピリジンと置き換えて調製した。MS (apci) m/z = 581.0 (M+H)。

【0563】

ステップE：6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-イルカルバモイル)-フェノキシ)-クロマン-4-カルボン酸の調製：

実施例 77 のステップBの方法に従って調製した。MS (apci) m/z = 553.0 (M+H)。

【0564】

ステップF：6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製：

20

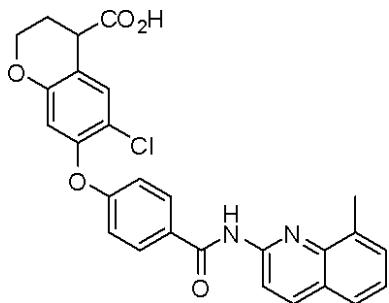
6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-クロマン-4-カルボン酸(16.1 mg、0.0291 mmol)を、MeOH-THF(0.5 mL-0.5 mL)に溶解し、メタノール中の0.5 M ナトリウムメトキシド溶液(58.19 μL、0.0291 mmol)を加えた。この混合物を周囲温度で1時間攪拌し、濃縮した。残渣を複数回ジクロロメタンで洗浄し、高真空下で乾燥させ、白色固体として表題の化合物 17.0 mg(101.6%)を得た。MS (apci) m/z = 553.0 (M+2H-Na)。

【0565】

30

(実施例 45)
6-クロロ-7-(4-(8-メチルキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化89】



40

ステップA：7-(4-カルバモイルフェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸エチルの調製：

ジクロロメタン(32 mL)中の4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(調製B；2.46 g、6.529 mmol)の溶液に、DMF(2滴)および塩化オキサリル(0.6835 mL、7.835 mmol)を加えた。この反応物を90分間攪拌した。90分間、無水アンモニアガスをこの反応物に注入した。この反応物をさらに1時間攪拌し、その後、EtOAcで希釈し、1 M 塩酸で2

50

回、その後、飽和重炭酸ナトリウムおよび飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗物質を EtOAc / ヘキサンからの再結晶により精製し、所望の化合物 (1.5 g、3.991 mmol、61.14% 収量)を得た。

【0566】

ステップB：8-メチルキノリン1-酸化物の調製：

DCM (21 mL) 中の 8-メチルキノリン (1.00 g、6.98 mmol) の溶液に、3-クロロベンゾペルオキソ酸 (2.35 g、10.5 mmol) を加え、この反応物を周囲温度で 16 時間攪拌した。この反応物を EtOAc で希釈し、20% の亜硫酸ナトリウム、飽和重炭酸ナトリウム、および飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルで精製し、1~10% MeOH / DCM の勾配で溶出し、所望の化合物 (0.440 g、2.76 mmol、39.6% 収量)を得た。

【0567】

ステップC：2-クロロ-8-メチルキノリンの調製：

トルエン (10 mL) 中の 8-メチルキノリン1-酸化物 (0.440 g、2.764 mmol) 溶液に、リン酸トリクロリド (1.265 mL、13.82 mmol) を加え、この反応物を 80° で 2 時間加熱した。この反応物を周囲温度まで冷却し、濃縮した。この粗物質を EtOAc に取り入れ、飽和重炭酸ナトリウムおよび飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、所望の化合物 (0.4 g、2.252 mmol、81.47% 収量)を得た。

【0568】

ステップD：6-クロロ-7-(4-(8-メチルキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチルの調製：

THF (0.6 mL) 中の 7-(4-カルバモイルフェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸エチル (0.025 g、0.0665 mmol)、2-クロロ-8-メチルキノリン (0.0130 g、0.0732 mmol)、X-PHOS (0.0238 g、0.0732 mmol)、およびジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソブロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン (0.00634 g、0.0133 mmol) の溶液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0.0030 g、0.0033 mmol) を加え、この反応物を 16 時間、60° まで加熱した。この反応物をシリカゲルに直接添加し、5~70% EtOAc / ヘキサンの勾配で溶出し、所望の化合物 (0.024 g、0.0464 mmol、69.8% 収量)を得た。

【0569】

ステップE：6-クロロ-7-(4-(8-メチルキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製：

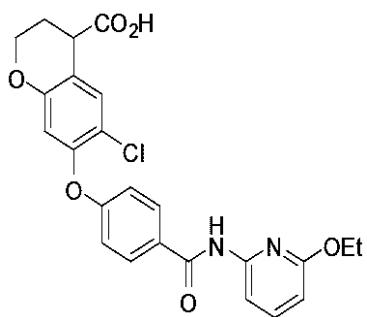
3:1 の THF / MeOH (1 mL) 中の 6-クロロ-7-(4-(8-メチルキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチル (0.024 g、0.0464 mmol) の溶液に、1 M 水酸化ナトリウム (0.0511 mL、0.0511 mmol) を加え、この反応物を周囲温度で 16 時間攪拌した。この反応物を乾燥するまで濃縮し、希塩酸で酸性化した。この反応物を EtOAc で 2 回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、所望の化合物 (0.02 g、0.0409 mmol、88.1% 収量)を得た。MS (apci) m/z = 489.1 (M+H)。

【0570】

(実施例 46)

6-クロロ-7-(4-(4-メチルキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化90】



10

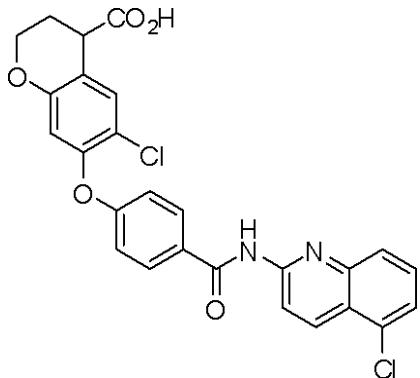
実施例45の方法に従って、8-メチルキノリンを4-メチルキノリンと置き換えて調製した。MS (apci) m/z = 489.1 (M+H)。

【0571】

(実施例47)

6-クロロ-7-(4-(5-クロロキノリン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化91】



20

実施例45の方法に従って、8-メチルキノリンを5-クロロキノリンと置き換えて調製した。MS (apci) m/z = 509.0 (M+H)。

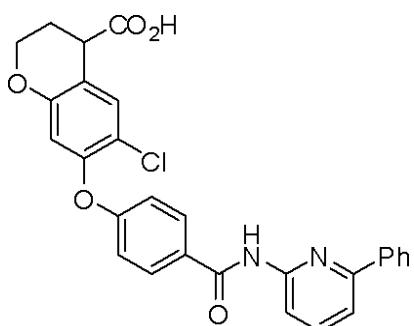
30

【0572】

(実施例48)

6-クロロ-7-(4-(6-フェニルピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化92】



40

実施例45の方法に従って、8-メチルキノリンを2-クロロ-6-フェニルピリジンと置き換えて調製した。MS (apci) m/z = 501.1 (M+H)。

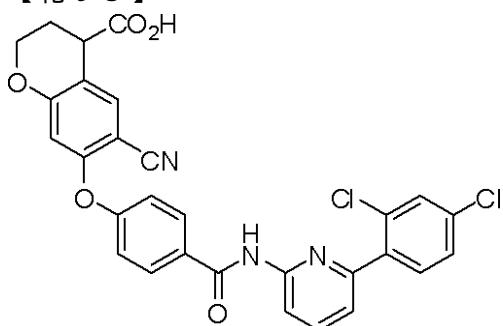
【0573】

(実施例49)

50

6 - シアノ - 7 - (4 - (6 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化93】



10

実施例39の方法に従って、3,4 -ジメチルフェニルボロン酸を2,4 -ジクロロフェニルボロン酸と置き換えて調製した。MS (apci) m/z = 560.1 (M+H)。

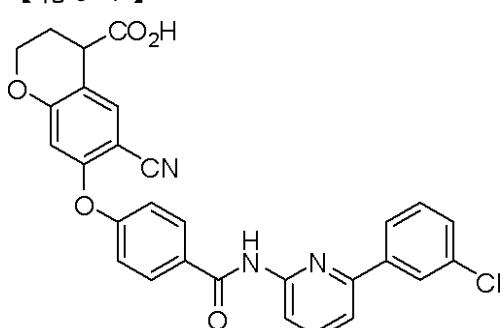
【0574】

(実施例50)

7 - (4 - (6 - (3 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸

20

【化94】



30

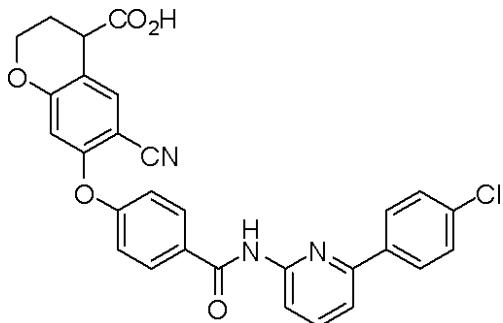
実施例39の方法に従って、3,4 -ジメチルフェニルボロン酸を3 - クロロフェニルボロン酸と置き換えて調製した。MS (apci) m/z = 560.1 (M+H)。

【0575】

(実施例51)

7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸

【化95】



40

実施例39の方法に従って、3,4 -ジメチルフェニルボロン酸を4 - クロロフェニルボロン酸と置き換えて調製した。MS (apci) m/z = 560.1 (M+H)。

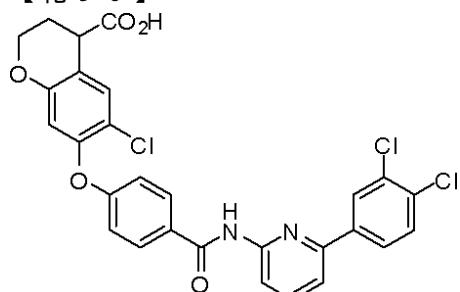
50

【0576】

(実施例52)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化96】



10

ステップA : 7 - (4 - (6 - プロモピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製 :

ジクロロエタン (2 . 6 mL) および DMF (1 滴) 中の 4 - (6 - クロロ - 4 - (エトキシカルボニル) クロマン - 7 - イルオキシ) 安息香酸 (調製B ; 1 . 00 g, 2 . 6 54 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (0 . 2778 mL, 3 . 185 mmol) を加え、この反応物を周囲温度で 2 時間攪拌した。この反応物をピリジン (10 mL) で希釈し、6 - プロモピリジン - 2 - アミン (0 . 9183 g, 5 . 308 mmol) を加えた。この反応物を 16 時間 80 °C まで加熱し、その後周囲温度まで冷却し、EtOAc で希釈した。この反応物を、1 M 塩酸、飽和重炭酸ナトリウム、および飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗物質をシリカゲルで精製し、5 ~ 70 % EtOAc / ヘキサンの直線勾配で溶出し、所望の化合物 (1 . 2 g, 2 . 257 mmol, 85 . 02 % 収量) を得た。

20

【0577】

ステップB : 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製 :

アルゴンで脱気したトルエン (1 mL) および水 (0 . 1 mL) 中の 7 - (4 - (6 - プロモピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチル (0 . 050 g, 0 . 094 mmol) 、 3 , 4 - ジクロロフェニルボロン酸 (0 . 023 g, 0 . 12 mmol) 、および炭酸ナトリウム (0 . 030 g, 0 . 28 mmol) の溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0 . 0054 g, 0 . 0047 mmol) を加え、この反応物を 16 時間 100 °C まで加熱した。この反応物をシリカゲルに直接添加し、5 ~ 70 % EtOAc / ヘキサンの直線勾配で溶出し、所望の化合物 (0 . 051 g, 0 . 085 mmol, 91 % 収量) を得た。

30

【0578】

ステップC : 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の調製 :

40

3 : 1 容積 / 容積の THF / エタノール (1 mL) 中の 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸エチル (0 . 051 g, 0 . 085 mmol) の溶液に、1 M 水酸化ナトリウム (0 . 20 mL, 0 . 20 mmol) を加え、この反応物を 16 時間攪拌した。この反応物を濃縮し、水に取り入れ、1 M 塩酸で酸性化した。この反応物を EtOAc で 2 回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗物質をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィーにより精製し、95 : 5 : 1 の DCM / MeOH / 氷酢酸で溶出し、所望の化合物 (0 . 032 g, 0 . 056 mmol, 66 % 収量) を得た。MS (apci) m/z = 569 . 0 (M + H) 。

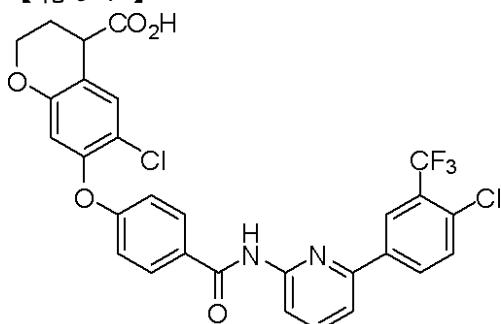
【0579】

50

(実施例 5 3)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化 9 7】



10

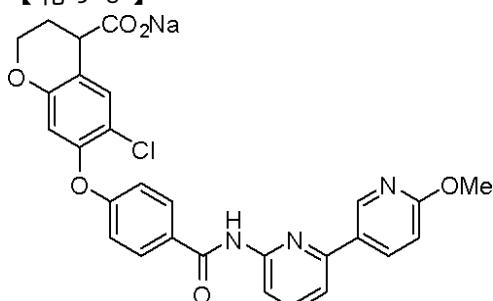
実施例 5 2 の方法に従って、3 , 4 - ジクロロフェニルボロン酸を3 - (トリフルオロメチル) - 4 - クロロフェニルボロン酸と置き換えて調製した。MS (apci) m / z = 603 . 0 (M + H)。

【0580】

(実施例 5 4)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 ' - メトキシ - 2 , 3 ' - ビピリジン - 6 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム 20

【化 9 8】



30

ステップ A : 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 ' - メトキシ - 2 , 3 ' - ビピリジン - 6 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の調製 :

実施例 5 2 の方法に従って、3 , 4 - ジクロロフェニルボロン酸を6 - メトキシピリジン - 3 - イルボロン酸と置き換えて調製した。

【0581】

ステップ B : 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 ' - メトキシ - 2 , 3 ' - ビピリジン - 6 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウムの調製 :

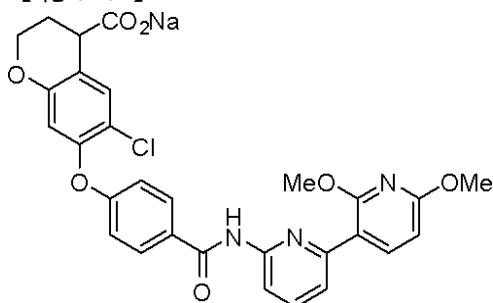
1 : 1 の THF / メタノール (2 mL) 中の 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 ' - メトキシ - 2 , 3 ' - ビピリジン - 6 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 (0 . 0 8 0 g , 0 . 1 5 0 mmol) の溶液に、メタノール中の 0 . 5 M ナトリウムメトキシド溶液 (0 . 3 0 1 mL , 0 . 1 5 0 mmol) を加え、この反応物を 2 時間攪拌し、その後、濃縮して消耗の化合物 (0 . 0 8 0 g , 0 . 1 4 4 mmol , 9 6 . 0 % 収量) を得た。MS (apci) m / z = 532 . 2 (M - Na + 2 H)。 40

【0582】

(実施例 5 5)

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 ' , 6 ' - デミメトキシ - 2 , 3 ' - ビピリジン - 6 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

【化99】



10

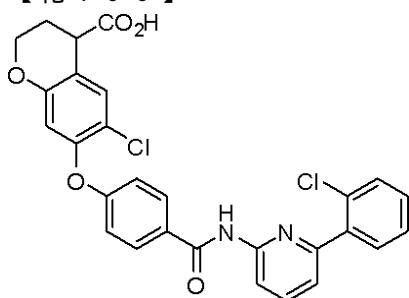
実施例54の方法に従って、6-メトキシピリジン-3-イルボロン酸を2,6-ジメトキシピリジン-3-イルボロン酸と置き換えて調製した。MS (apci) m/z = 562.2 (M+Na + 2H)。

【0583】

(実施例56)

6-クロロ-7-(4-(6-(2-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化100】



20

ステップA：6-クロロ-7-(4-(6-(2-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチルの調製：

実施例82の方法に従って、2,4-ジフルオロフェニルボロン酸を2-クロロフェニルボロン酸と置き換えて調製した。

【0584】

ステップB：6-クロロ-7-(4-(6-(2-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製：

3:1のTHF / エタノール (1mL) 中の6-クロロ-7-(4-(6-(2-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチル (0.010g, 0.0177mmol) の溶液に、1M水酸化ナトリウム (0.0373mL, 0.0373mmol) を加え、この反応物を周囲温度で16時間攪拌した。この反応物を濃縮し、水で希釈した。この反応物を1M塩酸で酸性化し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗物質をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィーにより精製、95:5:1のDCM / MeOH / 氷酢酸で溶出し、所望の化合物 (0.007g, 0.0124mmol, 70.0%収量)を得た。MS (apci) m/z = 535.1 (M+H)。

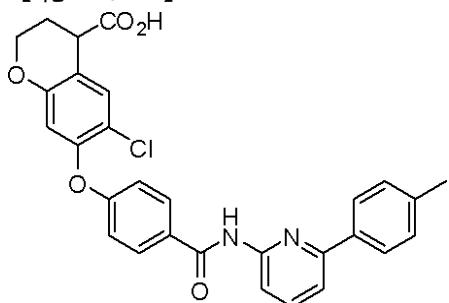
40

【0585】

(実施例57)

6-クロロ-7-(4-(6-p-トリルピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化101】



10

ステップA：6 - p - トリルピリジン - 2 - アミン塩酸塩の調製：

トルエン(10mL)中の6 - ブロモピリジン - 2 - アミン(0.500g、2.89mmol)の溶液に、ベンズアルデヒド(0.313g、2.95mmol)を加え、この反応物を30分間攪拌した。これに、p - トリルボロン酸(0.471g、3.47mmol)、炭酸ナトリウム(0.368g、3.47mmol)、および水(10mL)を加え、この反応物をアルゴンで脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.167g、0.144mmol)を加え、この反応物を60時間、100まで加熱した。この反応物をトルエン10mLおよび水10mLで稀釀し、有機層を回収した。この有機層を激しく攪拌しながら、ジオキサン中の4M塩化水素(1.44mL、5.78mmol)を滴下して処理した。得られた固体を濾過により回収し、純粋な6 - p - トリルピリジン - 2 - アミン塩酸塩(0.564g、2.56mmol、88.4%收量)を得た。

【0586】

ステップB：6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - p - トリルピリジン - 2 - イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製：

1, 2 - デクロロエタン(0.15mL)およびDMF(1滴)中の4 - (6 - クロロ - 4 - (エトキシカルボニル)クロマン - 7 - イルオキシ)安息香酸(調製B；56mg、0.1486mmol)の溶液に、塩化オキサリル(15.56μL、0.1783mmol)を加え、この反応物を2時間攪拌した。これに、ピリジン(0.6mL)および6 - p - トリルピリジン - 2 - アミン塩酸塩(36.08mg、0.1635mmol)を加え、この反応物を16時間、80まで加熱した。この反応物をEtOAcで希釀し、10%クエン酸、飽和重炭酸ナトリウム、および飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、5~70%EtOAc/ヘキサンの勾配で溶出し、所望の化合物(49mg、0.09024mmol、60.72%收量)を得た。

【0587】

ステップC：6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - p - トリルピリジン - 2 - イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン - 4 - カルボン酸の調製：

3 : 1 のTHF / エタノール(1mL)中の6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - p - トリルピリジン - 2 - イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン - 4 - カルボン酸エチル(0.049g、0.090mmol)の溶液に、1M水酸化ナトリウム(0.19mL、0.19mmol)を加え、この反応物を周囲温度で16時間攪拌した。この反応物を乾燥するまで濃縮し、1M塩酸で酸性化した。この反応物を水で希釀し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して所望の化合物(0.035g、0.068mmol、75%收量)を得た。MS (apci) m/z = 515.1 (M + H)。

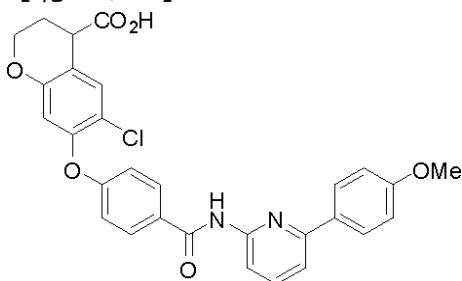
【0588】

(実施例58)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - メトキシフェニル)ピリジン - 2 - イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン - 4 - カルボン酸

50

【化102】



10

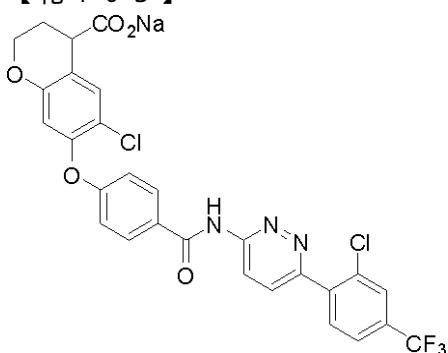
実施例57の方法に従って、4-メチルボロン酸を4-メトキシフェニルボロン酸と置き換えて調製した。MS (apci) m/z = 531.3 (M+H)。

【0589】

(実施例59)

6-クロロ-7-(4-(6-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【化103】



20

ステップA：6-クロロ-7-(4-(6-クロロピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチルの調製：

1,2-ジクロロエタン(1.3mL)およびDMF(1滴)中の4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(調製B; 0.500g, 1.334mmol)の溶液に、塩化オキサリル(0.1396mL, 1.601mmol)を加え、この反応物を周囲温度で1時間攪拌した。この反応物をピリジン(5mL)で希釈し、6-クロロピリダジン-3-アミン(0.2592g, 2.001mmol)を加えた。この反応物を16時間、80まで加熱し、その後、EtOAcで希釈し、1M塩酸、重炭酸ナトリウム、および飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、5~70% EtOAc/ヘキサンの直線勾配で溶出し、所望の化合物(0.5g, 1.028mmol, 77.07%収量)を得た。

【0590】

40

6-クロロ-7-(4-(6-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチルの調製：

トルエン(2mL)中の6-クロロ-7-(4-(6-クロロピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチル(0.131g, 0.268mmol)、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(0.0903g, 0.402mmol)、および20%水性炭酸ナトリウム(0.426mL, 0.805mmol)の溶液をアルゴンで脱気し、その後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.0155g, 0.0134mmol)を加え、この反応物を16時間110まで加熱した。この反応混合物をシリカゲルに直接添加して精製し、5~70

50

% E t O A c / ヘキサンの直線勾配で溶出し、所望の化合物 (0.034 g, 0.0538 mmol, 20.0% 収量) を得た。

【 0 5 9 1 】

ステップC：6-クロロ-7-(4-(6-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製：

3 : 1 の THF / EtOH (1 mL) 中の 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン - 3 - イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン - 4 - カルボン酸エチル (0.034 g, 0.054 mmol) の溶液に、1 M 水酸化ナトリウム (0.22 mL, 0.22 mol) を加え、この反応物を周囲温度で 16 時間攪拌した。この反応物を乾燥するまで濃縮し、水に取り入れ、1 M 塩酸で酸性化した。この反応物を EtOAc で 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して所望の化合物 (0.030 g, 0.050 mol, 92% 収量)を得た。

【 0 5 9 2 】

ステップD：6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウムの調製：

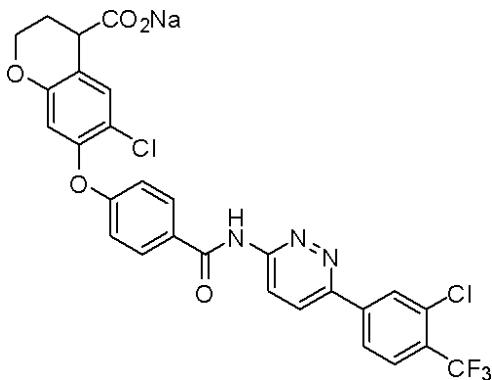
MeOH(2mL)中の6-クロロ-7-(4-(6-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸(0.030g、0.050mmol)の溶液に、メタノール中の0.5Mナトリウムメトキシド溶液(0.099mL、0.050mmol)を加え、この反応物を2時間攪拌した。この反応物を濃縮して所望の化合物(0.030g、0.048mmol、96%収量)を得た。MS(apci)m/z=603.9(M-Na+2H)。

【 0 5 9 3 】

(实施例 6 0)

6 - クロロ - 7 - (4 - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

【化 1 0 4】



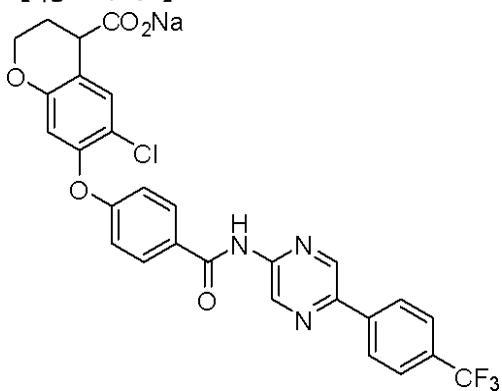
実施例 5 9 の方法に従って、2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸を 3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸と置き換えて調製した。MS (apci) m/z = 603.9 (M - Na + 2H)。

【 0 5 9 4 】

(寒施例 6 1)

6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピラジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

【化105】



10

ステップA：7 - (4 - (5 - プロモピラジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製：

実施例59のステップAの方法に従って、6 - クロロピリダジン - 3 - アミンの代わりに2 - アミノ - 5 - プロモピラジンを用いて調製した。

【0595】

ステップB：6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピラジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウムの調製：

20

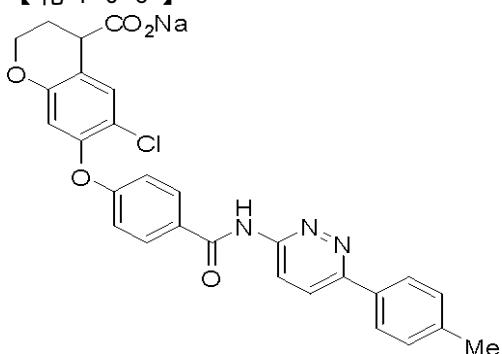
実施例59のステップB～Dの方法に従って、2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸の代わりに4 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸を用いて、7 - (4 - (5 - プロモピラジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチルから調製した。MS (apci) m/z = 570.0 (M - N a + 2 H)。

【0596】

(実施例62)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - p - トリルピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

【化106】



30

実施例59の方法に従って、2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸を4 - メチルフェニルボロン酸と置き換えて調製した。MS (apci) m/z = 516.0 (M - Na + 2 H)。

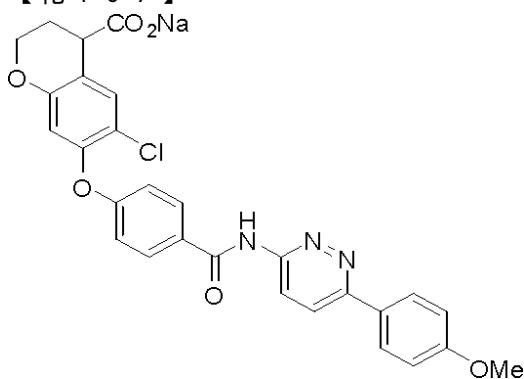
【0597】

(実施例63)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - メトキシフェニル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

40

【化107】



10

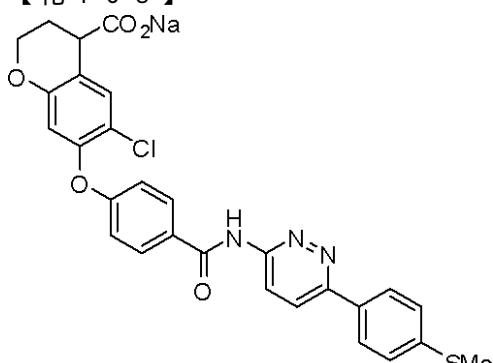
実施例59の方法に従って、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を4-メトキシフェニルボロン酸と置き換えて調製した。MS (apci) m/z = 532.1 (M-Na + 2H)。

【0598】

(実施例64)

6-クロロ-7-(4-(6-(4-(メチルチオ)フェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【化108】



20

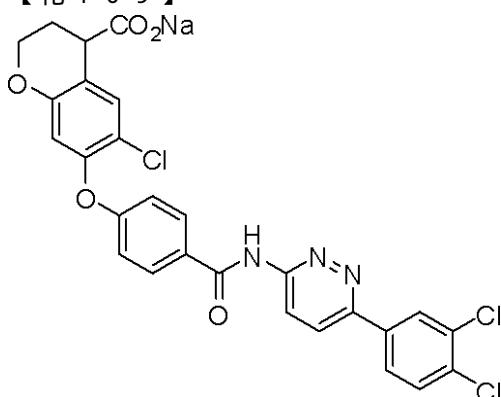
実施例59の方法に従って、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を4-チオメチルフェニルボロン酸と置き換えて調製した。MS (apci) m/z = 548.1 (M-Na + 2H)。

【0599】

(実施例65)

6-クロロ-7-(4-(6-(3,4-ジクロロフェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【化109】



40

50

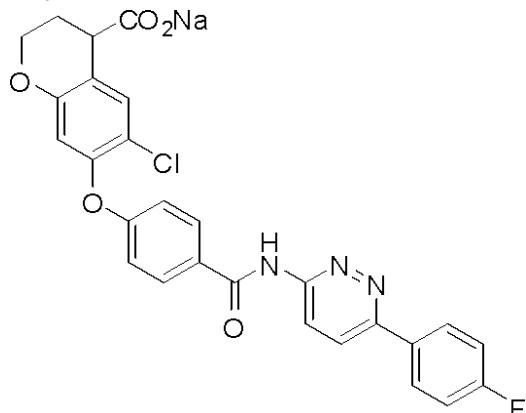
実施例 5 9 の方法に従って、2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を3 , 4 - ジクロロフェニルボロン酸と置き換えて調製した。MS (apci) m/z = 570 . 0 (M - Na + 2H)。

【0600】

(実施例 6 6)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - フルオロフェニル)ピリダジン - 3 - イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

【化110】



10

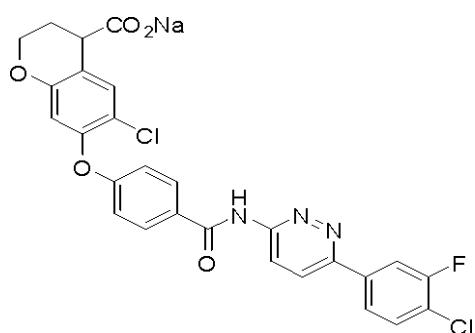
実施例 5 9 の方法に従って、2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を4 - フルオロフェニルボロン酸と置き換えて調製した。MS (apci) m/z = 520 . 1 (M - Na + 2H)。

【0601】

(実施例 6 7)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル)ピリダジン - 3 - イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

【化111】



30

実施例 5 9 の方法に従って、2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を3 - フルオロ - 4 - クロロフェニルボロン酸と置き換えて調製した。MS (apci) m/z = 544 . 0 (M - Na + 2H)。

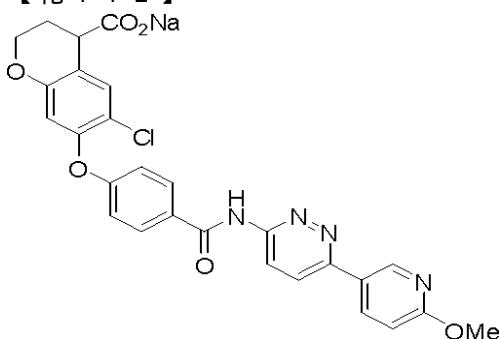
40

【0602】

(実施例 6 8)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)ピリダジン - 3 - イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

【化 1 1 2】



10

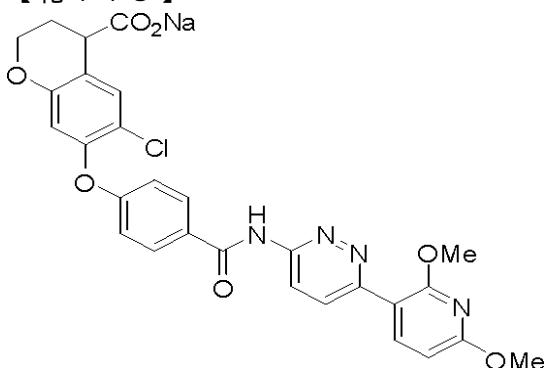
実施例 5 9 の方法に従って、2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸を 6 - メトキシピリジン - 3 - イルボロン酸と置き換えて調製した。MS (a p c i) m / z = 533 . 0 (M - Na + 2 H)。

【0 6 0 3】

(実施例 6 9)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (2 , 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

【化 1 1 3】



20

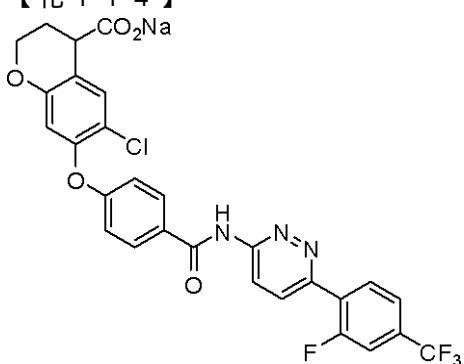
実施例 5 9 の方法に従って、2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸を 2 , 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イルボロン酸と置き換えて調製した。MS (a p c i) m / z = 563 . 0 (M - Na + 2 H)。

【0 6 0 4】

(実施例 7 0)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

【化 1 1 4】



40

ステップ A : 6 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン

50

- 3 - アミンの調製 :

アルゴンで脱気したプロパノール (17 mL) 中の 6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (0.300 g、2.32 mmol)、2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸 (0.626 g、3.01 mmol)、フッ化セシウム (0.915 g、6.02 mmol)、および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (0.449 g、3.47 mmol) の溶液に、(dppf) 塩化パラジウム (II) ジクロロメタン付加物 (0.0953 g、0.116 mmol) を加え、この反応物を、3 時間、密閉試験管の中で 100 °C まで加熱した。この反応物を周囲温度まで冷却し、EtOAc で希釈し、水および飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗物質をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、0 ~ 10 % のメタノール / EtOAc の直線勾配で溶出して所望の化合物 (0.086 g、0.334 mmol、14.4 % 収量) を得た。

【0605】

ステップB : 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の調製 :

実施例 57 のステップB および C の方法を用いて、6 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン - 3 - アミンから調製した。

【0606】

ステップC : 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウムの調製 :

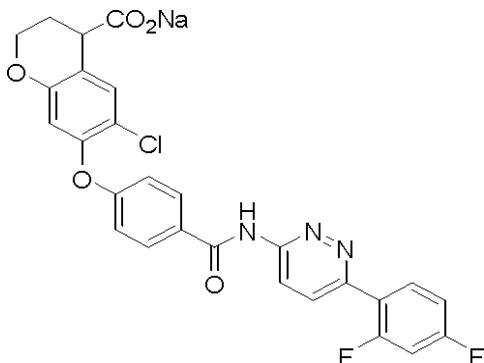
1 : 1 の THF / メタノール (2 mL) 中の 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 (0.071 g、0.12 mmol) の溶液に、メタノール中の 0.5 M ナトリウムメトキシド溶液 (0.24 mL、0.12 mmol) を加え、この反応物を周囲温度で 2 時間攪拌した。この反応物を濃縮して所望の化合物 (0.071 g、0.12 mmol、96 % 収量) を得た。MS (apci) m/z = 588.0 (M - Na + 2H)。

【0607】

(実施例 71)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (2,4 - ジフルオロフェニル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

【化115】



実施例 70 の方法に従って、2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸を 2,4 - ジフルオロフェニルボロン酸と置き換えて調製した。MS (apci) m/z = 538.0 (M - Na + 2H)。

【0608】

(実施例 72)

10

20

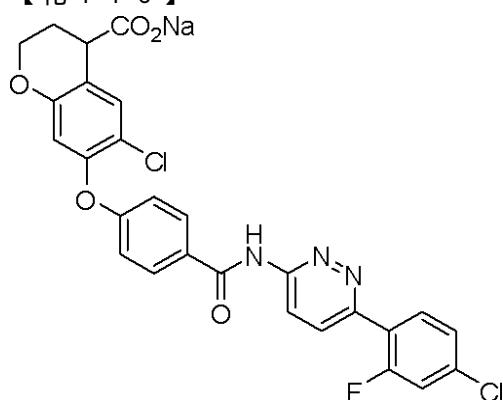
30

40

50

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

【化 116】



10

実施例 70 の方法に従って、2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸を 2 - フルオロ - 4 - クロロフェニルボロン酸と置き換えて調製した。MS (a p c i) m / z = 554.0 (M - Na + 2H)。

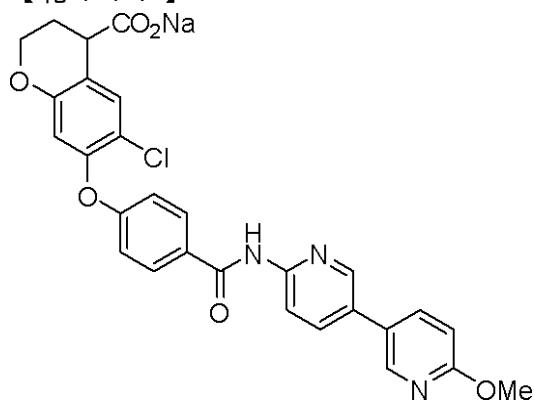
【0609】

(実施例 73)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 ' - メトキシ - 3 , 3 ' - ピピリジン - 6 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

20

【化 117】



30

ステップ A および B : 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 ' - メトキシ - 3 , 3 ' - ピピリジン - 6 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の調製 :

実施例 52 の方法に従って、ステップ B の 6 - クロロピリジン - 2 - アミンの代わりに 5 - ブロモピリジン - 2 - アミンを用い、かつ 3 , 4 - ジクロロフェニルボロン酸の代わりに 6 - メトキシピリジン - 3 - イルボロン酸を用いて調製した。

【0610】

ステップ C : 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 ' - メトキシ - 3 , 3 ' - ピピリジン - 6 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウムの調製 :

40

1 : 1 の THF / メタノール (2 mL) 中の 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 ' - メトキシ - 3 , 3 ' - ピピリジン - 6 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 (0 . 040 g, 0 . 0752 mmol) の溶液に、メタノール中の 0 . 5 M ナトリウムメトキシド溶液 (0 . 150 mL, 0 . 0752 mmol) を加え、この反応物を周囲温度で 2 時間攪拌した。この反応物を濃縮して所望の化合物 (0 . 040 g, 0 . 0722 mmol, 96 . 0 % 収量) を得た。MS (a p c i) m / z = 532.2 (M - Na + 2H)。

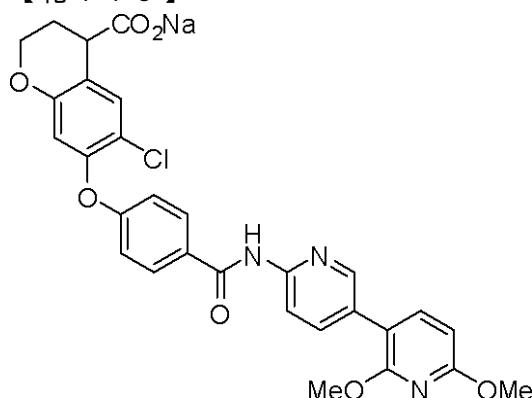
【0611】

(実施例 74)

50

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 ' , 6 ' - デジメトキシ - 3 , 3 ' - ビピリジン - 6 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

【化 118】



10

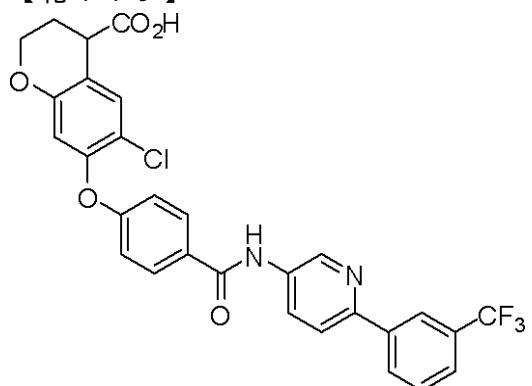
実施例 7 3 の方法に従って、6 - メトキシピリジン - 3 - イルボロン酸を 2 , 6 - デジメトキシピリジン - 3 - イルボロン酸と置き換えて調製した。MS (apci) m / z = 562 . 2 (M - Na + 2 H)。

【0612】

(実施例 7 5)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化 119】



30

以下の変更を用いて、実施例 5 2 の方法に従って調製した。ステップ A において、6 - プロモピリジン - 3 - アミンを、6 - クロロピリジン - 2 - アミンの代わりに用い、ステップ B において、3 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸を、3 , 4 - デジクロロフェニルボロン酸の代わりに用いた。MS (apci) m / z = 569 (M + H)。

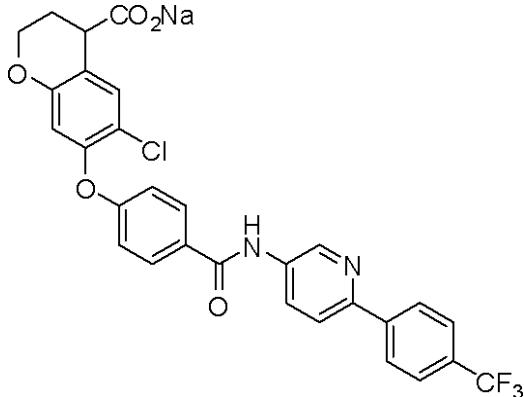
【0613】

(実施例 7 6)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

40

【化120】



10

ステップAおよびB：6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - (トリフォルオロメチル) フェニル) ピリジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の調製：

以下の変更を用いて、実施例52の方法に従って調製した。ステップAにおいて、6 - プロモピリジン - 3 - アミンを、6 - クロロピリジン - 2 - アミンの代わりに用い、ステップBにおいて、4 - (トリフォルオロメチル) フェニルボロン酸を、3 , 4 - ジクロロフェニルボロン酸の代わりに用いた。

20

【0614】

ステップC：6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - (トリフォルオロメチル) フェニル) ピリジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウムの調製：

実施例73のステップCの方法に従って調製した。MS (apci) m/z = 569 . 2 (M - Na + 2 H)。

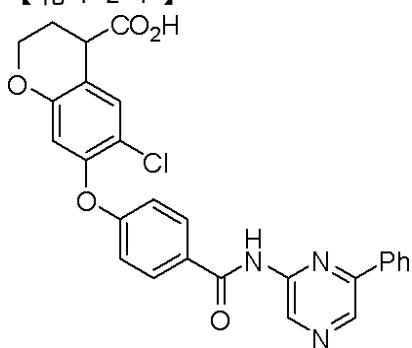
【0615】

(実施例77)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - フェニルピラジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

30

【化121】



40

ステップA：6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - フェニルピラジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸エチル：

7 - (4 - カルバモイルフェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチル (5.0 mg, 0 . 133 mmol ; 実施例45、ステップA) および 2 - クロロ - 6 - フェニルピラジン (2.5 . 4 mg, 0 . 133 mmol) のテトラヒドロフラン (665 μL) 溶液の全体に、周囲温度で、バイアルの中でアルゴンガスを注入した。炭酸セシウム (47 . 7 mg, 0 . 146 mmol) 、 XPHOS 配因子 (12 . 7 mg, 0 . 0266 mmol) 、およびトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (6 . 09 mg, 0 . 0066 mmol) を加えた。2分間この反応物の全体にアルゴンガスを注入し

50

、このバイアルに蓋をした。この反応物を18時間、60（油浴温度）まで加熱した。この反応物を周囲温度まで冷却し、シリカゲルに添加した。酢酸エチル/ヘキサン（20～85%）の勾配で溶出し、灰白色固体として表題の化合物（65mg、92%）を得た。

【0616】

ステップB：6-クロロ-7-（4-（6-フェニルピラジン-2-イルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の調製：

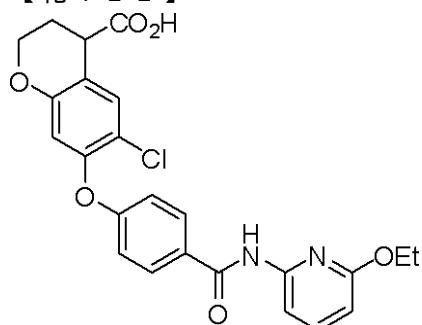
2:1のTHF-エタノール（1.2mL）中の6-クロロ-7-（4-（6-フェニルピラジン-2-イルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸エチル（31mg、0.0585mmol）を、周囲温度で、1.0N水性水酸化ナトリウム（87.7μL、0.0877mmol）で処理した。18時間後、この反応物を酢酸エチルで希釈し、1.0N水性塩化水素（117μL、0.117mmol）で酸性化した。この反応物を分液漏斗へ移し、ブライൻで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、灰白色固体として表題の化合物（26mg、89%）を得た。MS（apci）m/z = 502.2 (M+H)。

【0617】

（実施例78）

6-クロロ-7-（4-（6-エトキシピリジン-2-イルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸

【化122】



20

ステップA：6-クロロ-7-（4-（6-エトキシピリジン-2-イルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸エチル：

実施例77のステップAの方法に従って、2-クロロ-6-フェニルピラジンを2-クロロ-6-エトキシピリジンに置き換えて調製し、表題の化合物57mg（81%）を得た。

【0618】

ステップB：6-クロロ-7-（4-（6-エトキシピリジン-2-イルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の調製：

実施例77のステップBの方法に従って、白色固体として表題の化合物（49mg、91%）を得た。MS（apci）m/z = 469.1 (M+H)。

30

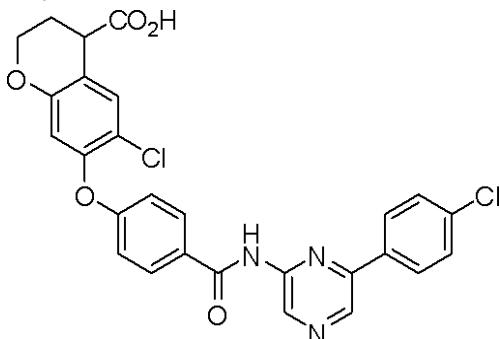
【0619】

（実施例79）

6-クロロ-7-（4-（6-（4-クロロフェニル）ピラジン-2-イルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸

40

【化123】



10

ステップA：2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) ピラジンの調製：

トルエン - エタノール (4 : 1、 17 mL) 中の 2 , 6 - ジクロロピラジン (779 mg、 5 . 23 mmol) 、 4 - クロロフェニルボロン酸 (899 mg、 5 . 75 mmol) 、 および炭酸カリウム (2 M 溶液の 2876 μL、 5 . 75 mmol) に、 5 分間アルゴンガスを注入した。 Pd (PPh₃)₄ (604 mg、 0 . 52 mmol) を加え、 さらに 2 分間、 この混合物にアルゴンガスを注入した。この反応物を 16 時間 65 °C で加熱し、 その後、 周囲温度まで冷却し、 真空濃縮し、 酢酸エチル 25 mL に溶解した。この酢酸エチル溶液を飽和水性重炭酸ナトリウムおよびブライン溶液で洗浄し、 硫酸ナトリウムで乾燥させ、 濾過し、 濃縮し、 シリカゲルで精製した。 2 ~ 30 % 酢酸エチル - ヘキサンの勾配で溶出し、 白色固体として表題の化合物 (389 mg、 33 %) を得た。

20

【0620】

ステップB：6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製：

実施例 77 のステップAの方法に従って、 2 - クロロ - 6 - フェニルピラジンを 2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) ピラジンに置き換えて調製し、 表題の化合物 68 mg (91 %) を得た。

【0621】

ステップC：6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の調製：

30

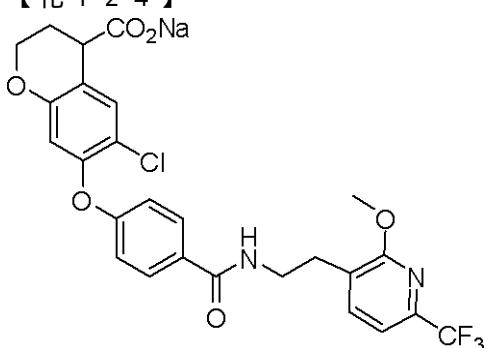
実施例 77 のステップBの方法に従って調製し、 白色固体として表題の化合物 (29 mg、 45 %) を得た。 MS (apci) m/z = 536 . 1 (M + H) 。

【0622】

(実施例 80)

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

【化124】



40

ステップA：2 - メトキシ - 3 - (2 - ニトロビニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジンの調製：

2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアルデヒド (300 mg、 1 . 4

50

6 mmol) (実施例139、ステップA)を、周囲温度で、ニトロメタン(790 μL、14.6 mmol)で処理した。固体のメチルアミン塩酸塩(77.0 mg、1.14 mmol)および酢酸ナトリウム(93.6 mg、1.14 mmol)を加え、無色の反応混合物を、周囲温度で14時間、急速に攪拌した。この反応混合物をシリカゲルに直接添加し、2~20%酢酸エチル-ヘキサンで溶出し、黄色固体として所望の化合物(193 mg、0.778 mmol、53.2%収量)を得た。

【0623】

ステップB: 2-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エタンアミンの調製:

テトラヒドロフラン(5 mL)中の水素化ホウ素リチウム(71.2 mg、3.27 mmol)の懸濁液に、周囲温度でクロロトリメチルシラン(826 μL、6.53 mmol)を加え(発熱反応)、この反応物を30分間攪拌した。2-メトキシ-3-(2-ニトロビニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン(193 mg、0.778 mmol)を加え、この反応物を6時間加熱還流した。この反応物を周囲温度まで冷却し、1M HCl(9 mL)を加えて急冷した。15分後、この反応物を水で希釈し、エーテルおよびヘキサンで洗浄した。水層を5N水性水酸化ナトリウムでpH13に調節し、酢酸エチルで抽出した(25 mL、2回)。合わせた酢酸エチル抽出液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して所望の化合物(143 mg、0.649 mmol、83.5%収量)を得た。

【0624】

ステップC: 6-クロロ-7-(4-(2-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチルの調製:

ジクロロメタン(1 mL)中の2-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エタンアミン(140 mg、0.637 mmol)を、周囲温度で、4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(調製B; 240 mg、0.637 mmol)、N1-(エチルイミノ)メチレン)-N3,N3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン塩酸塩(147 mg、0.764 mmol)、および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(7.78 mg、0.0637 mmol)で連続して処理した。14時間後、この反応物をシリカゲルに直接添加した。酢酸エチル(50~80%)で溶出し、白色固体として所望の化合物(264 mg、0.456 mmol、71.6%収量)を得た。

【0625】

ステップD: 6-クロロ-7-(4-(2-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製:

実施例77のステップBの方法に従って調製し、白色固体として表題の化合物(266 mg、105%)を得た。

【0626】

ステップE: 6-クロロ-7-(4-(2-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製:

2:1のTHF-MeOH(2 mL)中の6-クロロ-7-(4-(2-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸(255 mg、0.463 mmol)を、周囲温度で、メタノール中の0.5Nナトリウムメトキシド(926 μL、0.463 mmol)で処理した。15分後、この反応物を真空濃縮した。この物質を酢酸エチルに懸濁し、固体になるまで濃縮した。この固体を酢酸エチルに懸濁し、ヘキサンを加え、この混合物を固体になるまで真空濃縮した。この物質をジクロロメタンに懸濁し、ヘキサンを加え、この懸濁液を濃縮し、固体として所望の化合物(268 mg、0.468 mmol、101%収量)

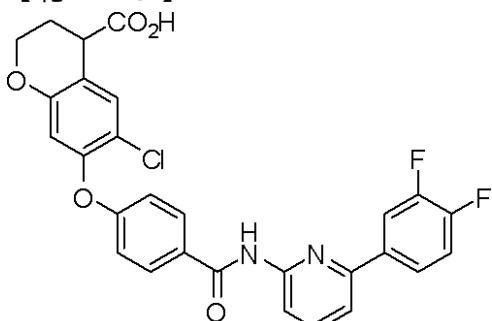
を得た。MS (apci) m/z = 551.0 (M - Na + 2H)。

【0627】

(実施例81)

6-クロロ-7-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化125】



10

ステップA：6-クロロ-7-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチルの調製：

実施例52のステップBの方法に従って、この実施例のボロン酸を3,4-ジフルオロフェニルボロン酸と置き換えて調製し、表題の化合物(32mg、75%)を得た。

20

【0628】

ステップB：6-クロロ-7-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製：

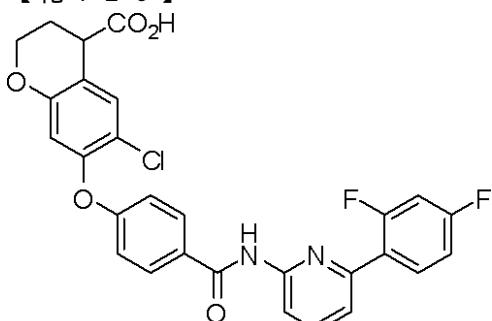
実施例52のステップBの方法に従って調製し、白色固体として表題の化合物(28mg、91%)を得た。MS (apci) m/z = 537.1 (M + H)。

【0629】

(実施例82)

6-クロロ-7-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化126】



30

ステップA：6-クロロ-7-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチルの調製：

i-PrOH(1mL)中の7-(4-(6-プロモピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸エチル(実施例52、ステップA、40mg、0.0752mmol)、2,4-ジフルオロフェニルボロン酸(15.4mg、0.0978mmol)、およびフッ化セシウム(29.7mg、0.196mmol)に、バイアルの中で2分間アルゴンガスを注入した。ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(3.09mg、0.00376mmol)およびトリエチルアミン(15.7μL、0.113mmol)を加え、このバイアルに蓋をした。この反応物を90分間105℃まで加熱し

40

50

た。この反応物をシリカゲルカラムに直接添加し、20～80%酢酸エチル／ヘキサンの勾配で溶出し、白色発泡体として表題の化合物(30mg、0.0531mmol、70.6%収量)を得た。

【0630】

ステップB：6-クロロ-7-(4-(6-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製：

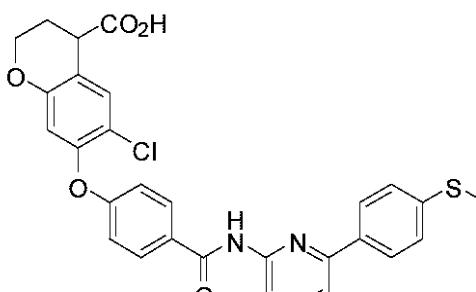
実施例77のステップBの方法に従って、白色固体として表題の化合物(29mg、80%)を得た。MS(apci)m/z=537.1(M+H)。

【0631】

以下の化合物も、実施例82の方法に従って生成した。

【表2-1】

【表2】

実施例番号	構造	名前	MS(apci)
83		6-クロロ-7-(4-(6-(4-(メチルチオ)フェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	m/z=547.1 (M+H)

10

20

【表 2 - 2】

8 4		6-クロロ-7-(4-(6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	m/z = 533.1 (M+H)	10
8 5		7-(4-(6-(4-(tert-butyl)phenylcarbamoyl)pyridin-2-yl)-6-chlorocrotonyl)heptanoic acid	m/z = 557.2 (M+H)	20
8 6		6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	m/z = 553.0 (M+H)	30
8 7		6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	m/z = 553.0 (M+H)	40
8 8		6-クロロ-7-(4-(6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	m/z = 533.1 (M+H)	

【表 2 - 3】

89		6-クロロ-7-(4-(6-(3,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマシン-4-カルボン酸	$m/z = 537.1$ (M+H)
90		6-クロロ-7-(4-(6-(2,3-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマシン-4-カルボン酸	$m/z = 537.1$ (M+H)

【0632】

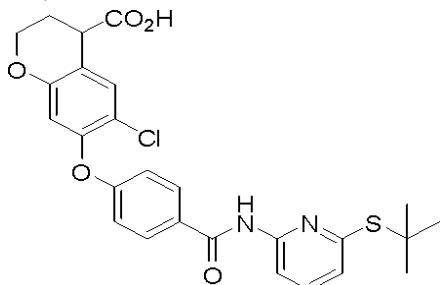
10

(実施例 91)

7-(4-(6-(tert-ブチルチオ)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸

【化127】

20



30

ステップ A : 2-(tert-ブチルチオ)-6-クロロピリジンの調製

D MF 中のナトリウム 2-メチルプロパン-2-チオラート (188 mg、1.68 mmol) の懸濁液を、周囲温度で、バイアルの中で、2,6-ジクロロピリジン (486.5 μL、1.46 mmol) で処理した。このバイアルに蓋をし、無色の溶液を急速に攪拌しながら 80 まで加熱した。12 時間後、この反応物を周囲温度まで冷却し、酢酸エチルで希釈した。この酢酸エチル溶液をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルで精製した。2% ~ 10% 酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出し、淡黄色油として表題の化合物 (271 mg、1.34 mmol、92.0% 収量) を得た。

40

【0633】

ステップ B ~ C : 7-(4-(6-(tert-ブチルチオ)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸の調製 :

実施例 77 のステップ A ~ B の方法に従って調製し、表題の化合物を得た。MS (apci) $m/z = 512.9$ (M+H)。

【0634】

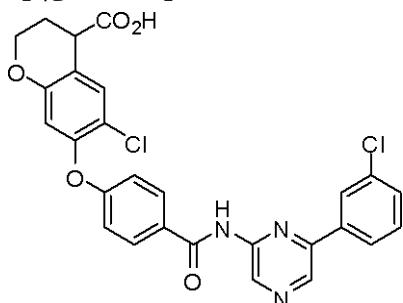
(実施例 92)

6-クロロ-7-(4-(6-(3-クロロフェニル)ピラジン-2-イルカルバモイ

50

ル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化 128】



10

ステップ A : 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロピラジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製 :

実施例 5 2 のステップ A の方法に従って、6 - プロモピリジン - 2 - アミンを 2 - アミノ - 6 - クロロピラジンと置き換えて調製し、白色固体として表題の化合物 (2 6 0 m g 、 8 7 %) を得た。

【0635】

ステップ B ~ C : 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (3 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の調製 :

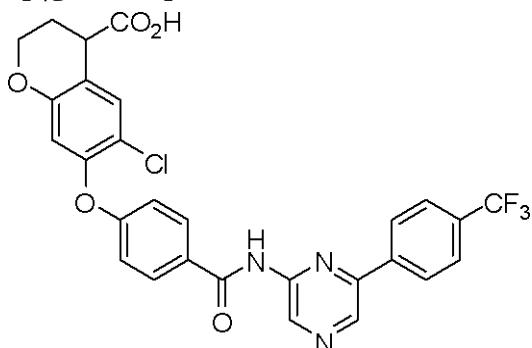
実施例 8 2 のステップ A ~ B の方法に従って調製し、表題の化合物 (3 1 m g 、 8 2 % 20) を得た。MS (apci) m / z = 5 3 6 . 1 (M + H) 。

【0636】

(実施例 9 3)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピラジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化 129】



30

実施例 9 2 の方法に従って調製した。MS (apci) m / z = 5 7 0 . 1 (M + H)

。

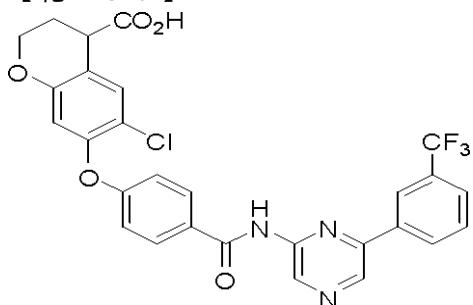
【0637】

(実施例 9 4)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピラジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

40

【化130】



10

実施例92の方法に従って調製した。MS (apci) m/z = 570.1 (M+H)⁺

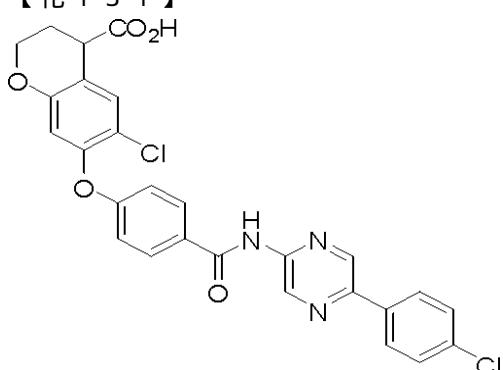
。

【0638】

(実施例95)

6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - (4 - (クロロフェニル) ピラジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化131】



20

ステップA : 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロピラジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製 :

30

実施例52のステップAの方法に従って、6 - プロモピリジン - 2 - アミンを2 - アミノ - 5 - プロモピラジンと置き換えて調製し、白色固体として表題の化合物 (556 mg 、 89%) を得た。

【0639】

ステップB ~ C : 6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の調製 :

実施例82のステップA ~ Bの方法に従って調製し、表題の化合物を得た。MS (apci) m/z = 536.1 (M+H)⁺。

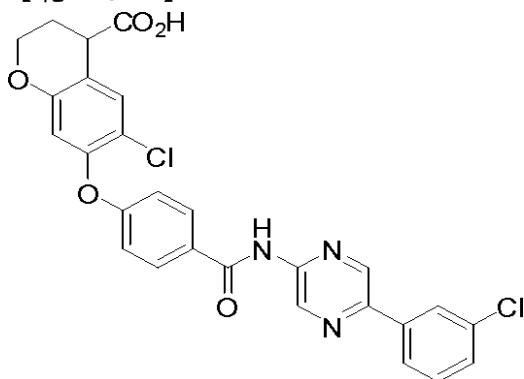
【0640】

(実施例96)

6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - (3 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

40

【化132】



10

実施例95の方法に従って調製した。MS (apci) m/z = 536.1 (M + H)

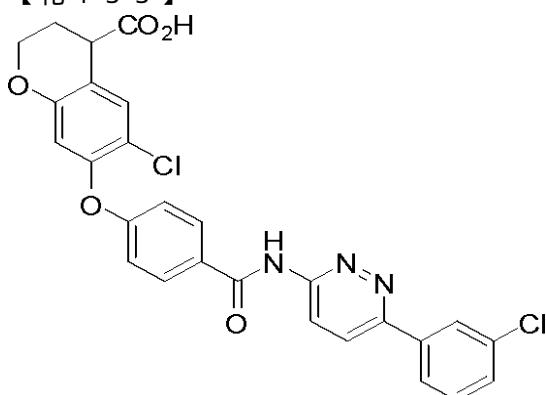
。

【0641】

(実施例97)

6-クロロ-7-((4-(6-(3-クロロフェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化133】



20

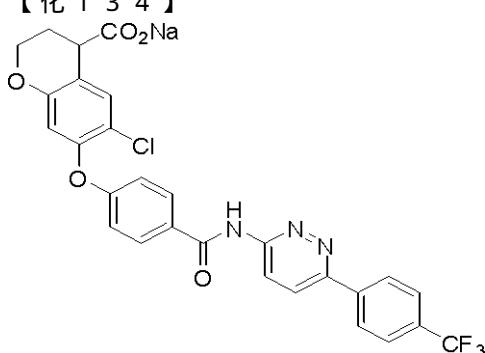
実施例59のステップA～Cの方法に従って調製した。MS (apci) m/z = 535.9 (M + H)。

【0642】

(実施例98)

6-クロロ-7-((4-(6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【化134】



40

実施例59の方法に従って調製した。MS (apci) m/z = 569.9 (M - Na + 2H)。

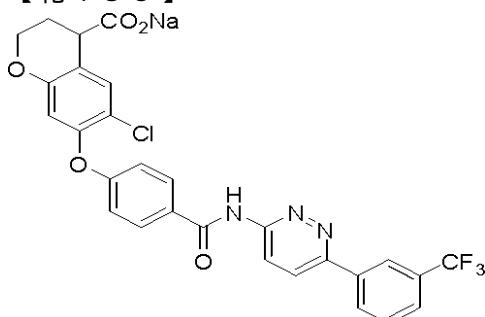
【0643】

50

(実施例 99)

6 - クロロ - 7 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

【化 135】



10

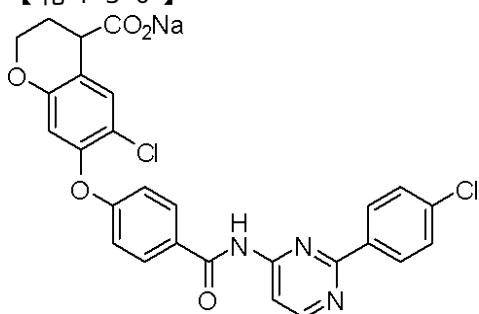
実施例 59 の方法に従って調製した。MS (apci) m/z = 570.0 (M - Na + 2H)。

【0644】

(実施例 100)

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (4 - クロロフェニル) ピリミジン - 4 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

【化 136】



20

ステップ A : 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メトキシピリミジンの調製

30

トルエン (17 mL) 中の 2 - クロロ - 4 - メトキシピリミジン (509 mg、3.52 mmol)、4 - クロロフェニルボロン酸 (826 mg、5.28 mmol)、および炭酸ナトリウム (3732 μL、7.04 mmol) に、ガラスバイアルの中で 2 分間アルゴンガスを注入した。Pd (PPh₃)₄ (203 mg、0.176 mmol) を加え、この反応混合物にさらに 1 分間アルゴンガスを注入した。このバイアルに蓋をし、この反応物を 19 時間 115 ℃まで加熱した。この反応物を周囲温度まで冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水およびブライインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルで精製した。2 ~ 20 % 酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出し、白色発泡体として表題の化合物 (161 mg、0.730 mmol、20.7 % 収量)を得た。

40

【0645】

ステップ B : 2 - (4 - クロロフェニル) ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製：

水 (1.5 mL) 中の 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メトキシピリミジン (161 mg、0.730 mmol) を、周囲温度で、濃塩酸 (608 μL、7.30 mmol) で処理した。この懸濁液を加熱還流し、その間に、この反応物は清澄な溶液になった。12 時間後、この反応物を周囲温度まで冷却し、得られた白色懸濁液を水で希釈して濾過した。この固体を水で洗浄し、高真空下乾燥させ、白色固体として表題の化合物 (100 mg、0.484 mmol、66.3 % 収量)を得た。

【0646】

ステップ C : 4 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) ピリミジンの調製：

50

トルエン(2 mL)で懸濁した2-(4-クロロフェニル)ピリミジン-4(3H)-オノン(100 mg、0.4840 mmol)を、周囲温度で、三塩化ホスホリル(443.0 μL、4.840 mmol)で処理した。この懸濁液を加熱還流し、この時点でこの反応物は無色の溶液になった。4時間後、この反応物を周囲温度まで冷却し、真空濃縮して白色固体を得た。この反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルで精製した。2~20%酢酸エチル/ヘキサンで溶出し、白色固体として表題の化合物(99 mg、0.4399 mmol、90.89%収量)を得た。

【0647】

ステップD~E: 6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)ピリミジン-4-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製: 10

実施例77のステップA~Bの方法に従って調製し、白色固体として表題の化合物を得た。

【0648】

ステップF: 6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)ピリミジン-4-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製:

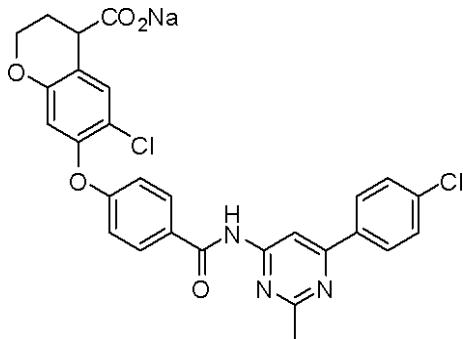
実施例59のステップDの方法に従って調製した。MS (apci) m/z = 536.0 (M-Na + 2H)。

【0649】

(実施例101)

6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)-2-メチルピリミジン-4-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【化137】



20

30

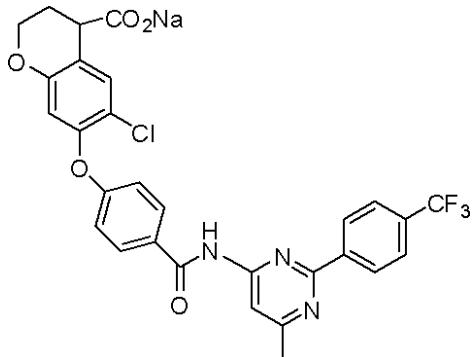
実施例100の方法に従って調製した。MS (apci) m/z = 550.0 (M-Na + 2H)。

【0650】

(実施例102)

6-クロロ-7-(4-(6-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【化138】



40

50

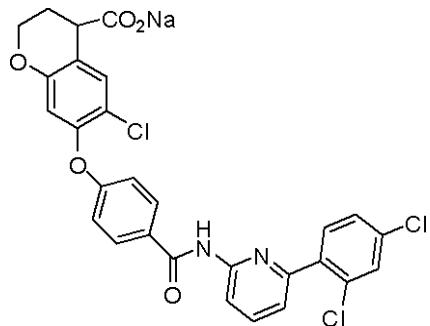
実施例 100 の方法に従って調製した。MS (apci) m/z = 584.0 (M - N a + 2 H)。

【0651】

(実施例 103)

6-クロロ-7-(4-(6-(2,4-ジクロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【化139】



10

実施例 82 および実施例 59 のステップ A の方法に従って調製した。MS (apci) m/z = 571.0 (M - Na + 2 H)。

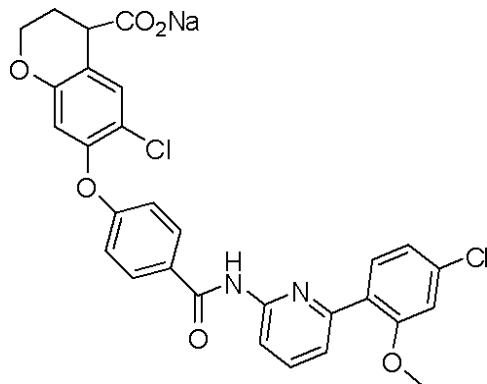
20

【0652】

(実施例 104)

6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【化140】



30

実施例 103 の方法に従って調製した。MS (apci) m/z = 565.1 (M - N a + 2 H)。

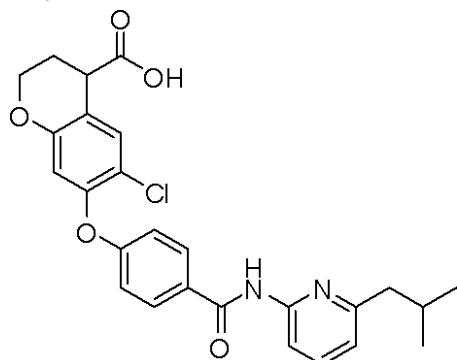
【0653】

(実施例 105)

6-クロロ-7-(4-(6-イソブチルピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

40

【化141】



10

T H F (0 . 5 m L) 中の 7 - (4 - (6 - プロモピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチル (実施例 52 のステップ A 、 0 . 0 2 1 g 、 0 . 0 3 9 m m o l) に、 T H F 中の 0 . 5 イソブチル臭化亜鉛 (i s o b u t y l z i n c b r o m i d e) (0 . 1 2 m L 、 0 . 0 5 9 m m o l) 、 続いて 、 ビス (トリス - t - ブチルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 0 0 1 0 g 、 0 . 0 0 2 0 m m o l) を加え、 この反応物を周囲温度で 1 時間攪拌した。この反応物をシリカゲルに添加し、 生成物を 3 : 1 のヘキサン / 酢酸エチルを用いて溶出した。得られた油を T H F / M e O H / 1 N N a O H (0 . 5 m L / 0 . 5 m L / 0 . 2 5 m L) に溶解し、 周囲温度で 3 時間攪拌した。この反応物を D C M (3 5 m L) で希釈し、 水で洗浄し 1 N

20

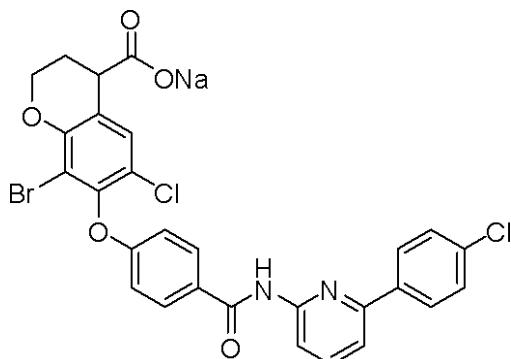
H C l で酸性 (p H = 5) にした。有機層をブライン (1 0 m L) で洗浄し、 硫酸マグネシウムで乾燥させ、 濃縮し、 白色固体として表題の化合物 (0 . 0 1 3 g 、 0 . 0 2 7 m m o l 、 6 8 % 収量) を得た。 M S (E S I) m / z = 4 8 1 . 3 1 (M + H) 。

【0654】

(実施例 106)

8 - プロモ - 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

【化142】



30

ステップ A : 8 - プロモ - 6 - クロロ - 7 - ヒドロキシクロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製 :

氷酢酸 (5 0 m L) 中の 6 - クロロ - 7 - ヒドロキシクロマン - 4 - カルボン酸エチル (5 . 1 4 g 、 2 0 . 0 m m o l) の攪拌溶液に、 周囲温度で、 臭素 (1 . 2 m L 、 2 4 m m o l) を等しい量で 6 回に分けて加え、 臭素の色が無くなるまで各追加の間、 3 0 ~ 6 0 秒間待った。 添加が完了した後、 この溶液を濃縮し、 残渣をトルエンから濃縮し、 その後、 酢酸エチル (2 0 0 m L) および 5 % 亜硫酸水素ナトリウム (1 0 0 m L) の層に分けた。 この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、 その後、 周囲温度で 2 0 分間、 活性炭 (2 g) と共に攪拌した。 この炭素を、 ガラスのマイクロ線維フィルターを通す濾過により除去し、 この濾液を濃縮し、 淡褐色油として 8 - プロモ - 6 - クロロ - 7 - ヒドロキシ

40

50

クロマン - 4 - カルボン酸エチル (6.05 g、90% 収量) を得た。

【0655】

ステップB：8 - プロモ - 7 - (4 - (tert - プトキシカルボニル) - 2 - ニトロフェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製：

N, N - ジメチルホルムアミド (66 mL) 中の 8 - プロモ - 6 - クロロ - 7 - ヒドロキシクロマン - 4 - カルボン酸エチル (4.00 g、11.9 mmol) および tert - ブチル 4 - フルオロ - 3 - ニトロベンゾエート (3.16 g、13.1 mmol) の攪拌溶液に、周囲温度で、固体の炭酸カリウム (2.64 g、19.1 mmol) を加えた。得られた混合物を、90 に設定した油浴中で 30 分間攪拌した。この混合物を周囲温度まで冷却し、水 (600 mL) を含む分液漏斗に注ぎ込んだ。クロロホルム (300 mL)、続いて、1 M 塩酸 (100 mL) を加えた。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、90 / 10 のヘキサン / �酢酸エチルで溶出し、淡黄色のガラスとして所望の化合物 (4.33 g、65% 収量) を得た。
10

【0656】

ステップC：7 - (2 - アミノ - 4 - (tert - プトキシカルボニル) フェノキシ) - 8 - プロモ - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製：

テトラヒドロフラン (15 mL) 中の 8 - プロモ - 7 - (4 - (tert - プトキシカルボニル) - 2 - ニトロフェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチル (2.00 g、3.59 mmol) の攪拌溶液に、周囲温度で亜鉛粉末 (4.70 g、71.8 mmol)、続いて、飽和塩化アンモニウム溶液 (7.5 mL) を加えた。得られた混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。この混合物をガラスのマイクロ線維フィルターを通して濾過し、不溶性の亜鉛固体を除去し、この固体をテトラヒドロフランで 2 回洗浄した。合わせた濾液および洗浄液を濃縮し、テトラヒドロフランの大部分を除去し、残渣を酢酸エチル (100 mL) および水 (50 mL) の層に分離した。この有機層をブラインで洗浄し (50 mL)、その後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、淡褐色のガラス (1.61 g、85% 収量) として所望の化合物を得た。
20

【0657】

ステップD：8 - プロモ - 7 - (4 - (tert - プトキシカルボニル) フェノキシ - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製：

N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) を 70 に設定した油浴中で加熱した。イソブチルニトリル (0.90 mL、7.6 mmol) を加え、得られた攪拌溶液に、68 で、N, N - ジメチルホルムアミド (6 mL) 中の 7 - (2 - アミノ - 4 - (tert - プトキシカルボニル) フェノキシ) - 8 - プロモ - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチル (1.6 g、6.0 mmol) の溶液を、5 分にわたって滴下して加えた。得られた溶液を 70 で 30 分間攪拌した。この得られた赤い溶液を周囲温度まで冷却し、水 (600 mL) および酢酸エチル (50 mL) の層に分離した。有機層を 1 M 塩酸 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、その後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、95 / 5 ~ 85 / 15 のヘキサン / 酢酸エチルで溶出し、オレンジ油として 8 - プロモ - 7 - (4 - (tert - プトキシカルボニル) フェノキシ - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチル (0.27 g、17% 収量) を得た。
40

【0658】

ステップE：4 - (8 - プロモ - 6 - クロロ - 4 - (エトキシカルボニル) クロマン - 7 - イルオキシ) 安息香酸の調製：

ジクロロメタン (5 mL) 中の 8 - プロモ - 7 - (4 - (tert - プトキシカルボニル) フェノキシ - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチル (0.26 g、0.51 mmol) の攪拌溶液に、周囲温度でトリフルオロ酢酸 (5 mL) を加えた。得られた溶液を周囲温度で 30 分間攪拌した。この溶液を濃縮し、残渣のガラス状固体を酢酸エチル (2 mL) に再び溶解した。ヘキサン (10 mL) を加え、数分間混合した後、生成物を個
50

化した。この混合物を濃縮し、淡褐色粉末（0.23 g、99%収量）として所望の化合物を得た。

【0659】

ステップF：8-ブロモ-6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン)-2-イルカルバモイル)フェノキシクロマン-4-カルボン酸エチルの調製：

塩化チオニル（5 mL）中の4-(8-ブロモ-6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸（0.18 g、0.40 mmol）の溶液を攪拌し、30分間穏やかに加熱還流した。この溶液を周囲温度まで冷却し、濃縮した。残渣の淡黄色固体をジクロロメタン（4 mL）に溶解した。得られた攪拌溶液に、周囲温度で、6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-アミン塩酸塩（96.6 mg、0.40 mol）、続いて、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.28 mL、1.60 mmol）を加えた。溶液を形成し、周囲温度で3時間攪拌を続けた。この溶液を酢酸エチル（20 mL）および1 M 塩酸（10 mL）で希釈し、その後、分液漏斗へ移した。激しく浸透した後、有機層を、水、10%炭酸ナトリウム、およびブラインの10 mL分で連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残油をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、80/20のヘキサン/酢酸エチルで溶出し、無色の油として所望の混合物（0.15 g、58%収量）を得た。

【0660】

ステップG：8-ブロモ-6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン)-2-イルカルバモイル)フェノキシクロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製：

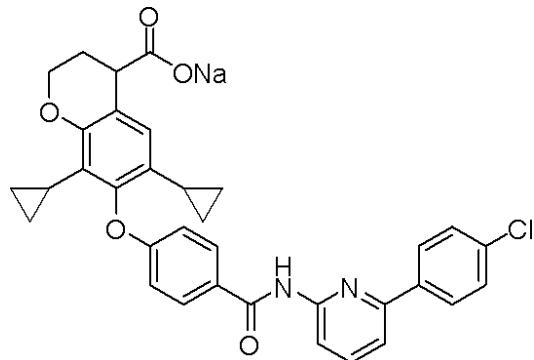
テトラヒドロフラン（0.5 mL）およびエタノール（0.25 mL）の混合物中の8-ブロモ-6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン)-2-イルカルバモイル)フェノキシクロマン-4-カルボン酸エチル（28 mg、0.044 mol）の攪拌溶液に、周囲温度で、1 M 水酸化ナトリウム（0.17 mL、0.17 mol）を加えた。得られた僅かに濁った混合物を周囲温度で1時間激しく攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル（4 mL）および1 M 塩酸（2 mL）の層に分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、無色の油としてこのカルボン酸（21 mg、78%収量）を得た。ナトリウム塩に変換するために、この油をメタノール（1 mL）に溶解し、メタノール中のナトリウムメトキシドの25%（重量/容積）溶液（7.8 μL、0.034 mol）で処理した。得られた溶液を濃縮し、この残渣をエーテルから2回濃縮し、淡黄色固体として所望の化合物（21 mg、78%収量）を得た。MS (apci) m/z = 613.0 (M + 2H - Na)。

【0661】

(実施例107)

7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6,8-ジシクロプロピルクロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【化143】



ステップA：7-(4-(tert-ブトキカルボニル)-2-ニトロフェノキシ)

10

20

30

40

50

- 6 , 8 - ジシクロプロピルクロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製：

キシレン (6 mL) 中の 8 - ブロモ - 7 - (4 - (t e r t - プトキシカルボニル) - 2 - ニトロフェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチル (実施例 106 、ステップ B) (0 . 56 g 、 1 . 0 mmol) の攪拌溶液に、水 (0 . 3 mL) 、リン酸カリウム (1 . 27 g 、 6 . 0 mmol) 、トリシクロヘキシリホスフィン (0 . 11 g 、 0 . 40 mmol) 、およびシクロプロピルボロン酸 (0 . 34 g 、 4 . 0 mmol) を連続して加えた。得られた混合物を攪拌し、3 方向のバージバルブを有する窒素バルーンを取り付け、フラスコから気体を抜き、窒素を 5 回補充した。酢酸パラジウム (II) (0 . 045 g 、 0 . 20 mmol) を加え、再びこのフラスコから気体を抜き、窒素を 5 回補充した。この混合物を、窒素バルーンを取り付けた状態で、 140 に設定した油浴中で 2 時間攪拌した。この混合物を周囲温度まで冷却し、酢酸エチル (25 mL) および水 (15 mL) で希釈した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、 90 / 10 のヘキサン / 酢酸エチルで溶出し、淡黄色ガラスとして所望の化合物 (0 . 24 g 、 46 %) を得た。
10

【 0662 】

ステップ B : 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 , 8 - ジシクロプロピルクロマン - 4 - カルボン酸ナトリウムの調製：

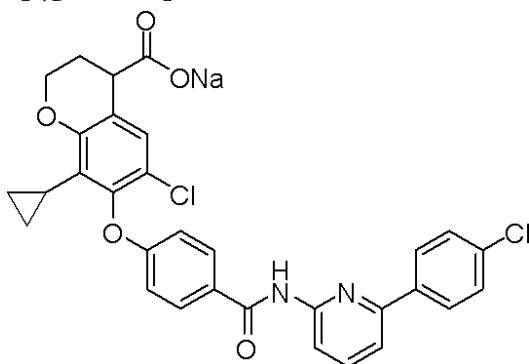
実施例 106 のステップ C ~ G の方法に従って、 7 - (4 - (t e r t - プトキシカルボニル) - 2 - ニトロフェノキシ) - 6 , 8 - ジシクロプロピルクロマン - 4 - カルボン酸エチルを所望の化合物に置き換えて調製した。MS (apci) m/z = 581 . 1 (M + 2 H - Na) 。
20

【 0663 】

(実施例 108)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 8 - シクロプロピルクロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

【 化 144 】



ステップ A : 7 - (4 - (t e r t - プトキシカルボニル) - 2 - ニトロフェノキシ) - 6 - クロロ - 8 - シクロプロピルクロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製：

トルエン (6 mL) 中の 8 - ブロモ - 7 - (4 - (t e r t - プトキシカルボニル) - 2 - ニトロフェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチル (実施例 106 、ステップ B) (0 . 59 g 、 1 . 05 mmol) の攪拌溶液に、水 (0 . 3 mL) 、リン酸カリウム (0 . 67 g 、 3 . 2 mmol) 、トリシクロヘキシリホスフィン (0 . 12 g 、 0 . 42 mmol) 、およびシクロプロピルボロン酸 (0 . 18 g 、 2 . 1 mmol) を連続して加えた。得られた混合物を攪拌し、3 方向のバージバルブを有する窒素バルーンを取り付け、フラスコから気体を抜き、窒素を 5 回補充した。酢酸パラジウム (II) (0 . 047 g 、 0 . 21 mmol) を加え、再びこのフラスコから気体を抜き、窒素を 5 回補充した。この混合物を、窒素バルーンを取り付けた状態で、 100 に設定した油浴中で 1 . 5 時間攪拌した。この混合物を周囲温度まで冷却し、酢酸エチル (25 mL) 30
40
50

) および水(15mL)で希釈した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、85/15のヘキサン/酢酸エチルで溶出し、黄色油として所望の化合物(0.28g、51%)を得た。

【0664】

ステップB: 6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-8-シクロプロピルクロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製:

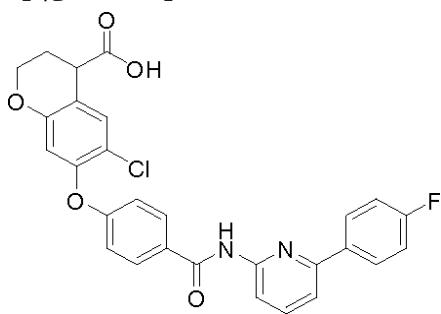
実施例106のステップC~Gの方法に従って、7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ニトロフェノキシ)-6-クロロ-8-シクロプロピルクロマン-4-カルボン酸エチルを8-プロモ-7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ニトロフェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸エチルに置き換えて調製した。MS (apci) m/z = 575.1 (M+2H-Na)。

【0665】

(実施例109)

6-クロロ-7-(4-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化145】



10

20

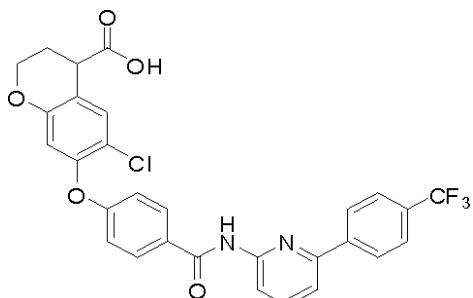
実施例33の方法に従って、ステップCの4-クロロフェニルボロン酸を4-フルオロフェニルボロン酸に置き換えて調製した。MS (ESI) = 519.2 (M+H)。

【0666】

(実施例110)

6-クロロ-7-(4-(6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化146】



30

40

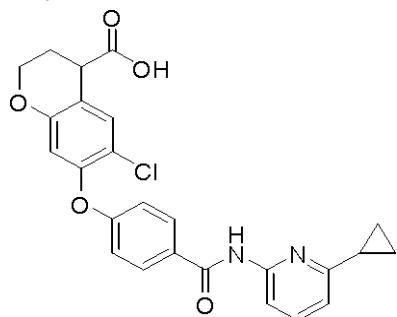
実施例33の方法に従って、ステップCの4-クロロフェニルボロン酸を4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸に置き換えて調製した。MS (ESI) = 569.2 (M+H)。

【0667】

(実施例111)

6-クロロ-7-(4-(6-シクロプロピルピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化147】



10

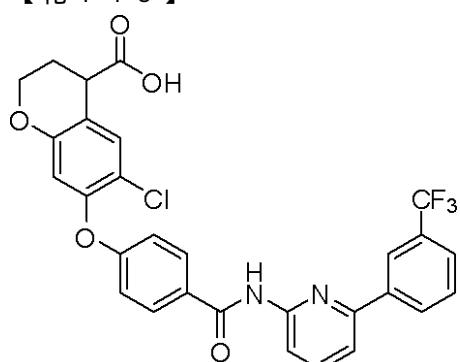
実施例33の方法に従って、ステップCの4-クロロフェニルボロン酸をシクロプロピルボロン酸に置き換えて調製した。MS(ESI)=465.3(M+H)。

【0668】

(実施例112)

6-クロロ-7-(4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化148】



20

実施例33の方法に従って、ステップCの4-クロロフェニルボロン酸を3-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸に置き換えて調製した。MS(ESI)=569.1(M+H)。

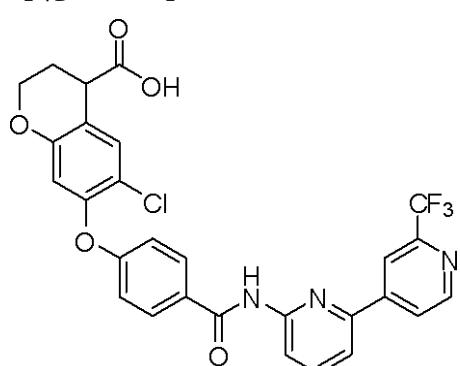
30

【0669】

(実施例113)

6-クロロ-7-(4-(2'-(トリフルオロメチル)-2,4'-ビピリジン-6-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化149】



40

実施例33の方法に従って、ステップCの4-クロロフェニルボロン酸を2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イルボロン酸に置き換えて調製した。MS(ESI)=570.1(M+H)。

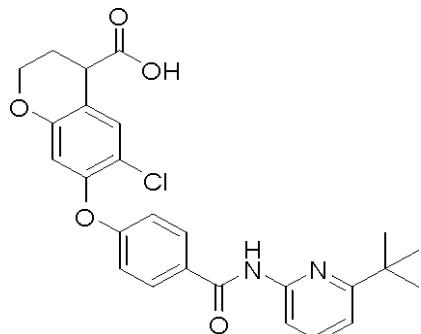
50

【0670】

(実施例114)

7 - (4 - (6 - tert - ブチルピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸

【化150】



10

ステップA：7 - (4 - (6 - tert - ブチルピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製：

7 - (4 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチル(実施例52、ステップA；30mg、0.056mmol)およびビス(トリ-t-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(14mg、0.028mmol)をtert-ブチルブロモ亜鉛(113μL、0.056mmol)で希釈し、1時間攪拌した。この反応物をシリカゲルに添加し、5%酢酸エチル/ヘキサン~70%酢酸エチル/ヘキサンで溶出し、所望の化合物(8mg、0.016mmol、56%収量)を得た。

20

【0671】

ステップB：7 - (4 - (6 - tert - ブチルピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸：

7 - (4 - (6 - tert - ブチルピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチル(10mg、0.020mmol)をTHF(200μL)で希釈し、続いて、NaOH(98μL、0.098mmol)およびエタノール(100μL)を加えた。3時間攪拌した後、この反応物を0.5N HClおよび酢酸エチルで希釈した。層を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この物質を、0.5mm分取TLCプレートを用いて精製し、10%メタノール/DCMで溶出し、所望の化合物(0.8mg、0.0017mmol、8.5%収量)を得た。MS(ESI)=481.2(M+H)。

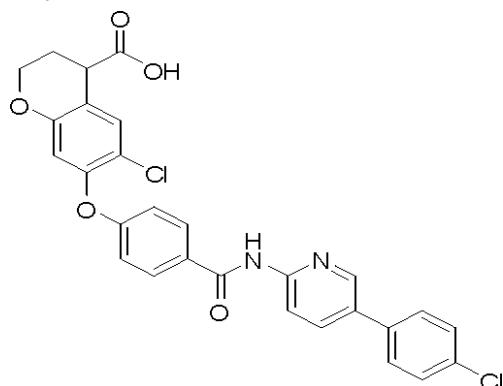
30

【0672】

(実施例115)

6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化151】



40

50

ステップA：7-(4-(5-プロモピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸エチルの調製：

4-(6-クロロ-(4-エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(調製B；460mg、1.22mmol)をDCM(5mL)で希釈し、続いてDCM中の塩化オキサリル(2M)(671μL、1.34mmol)およびDMF(1滴)を加えた。5-プロモピリジン-2-アミン(634mg、3.66mmol)およびピリジン(966mg、12.2mmol)加え、この反応物を周囲温度で2時間攪拌した。この反応物を酢酸エチルで希釈し、2N HCl、水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この物質をシリカゲルで精製し、5%酢酸エチル/ヘキサン～70%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出し、所望の化合物(450mg、0.846mmol、69.3%収量)を得た。10

【0673】

ステップB：6-クロロ-7-(4-(5-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチルの調製：

7-(4-(5-プロモピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸エチル(50mg、0.094mmol)、4-クロロフェニルボロン酸(15mg、0.094mmol)、Na₂CO₃(25mg、0.24mmol)およびPd(PPh₃)₄(11mg、0.0094mmol)を1mLバイアルに入れ、トルエン(800μL)および水(800μL)で希釈した。このバイアルをアルゴンでバージし、密封し、100まで加熱した。36時間攪拌した後、この反応物をシリカゲルに添加し、5%酢酸エチル/ヘキサン～70%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出し、所望の化合物(30mg、0.053mmol、57%収量)を得た。20

【0674】

ステップC：6-クロロ-7-(4-(5-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製：

6-クロロ-7-(4-(5-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチル(30mg、0.053mmol)をTHF(500μL)で希釈し、続いて、NaOH(266μL、0.27mmol)およびエタノール(200μL)を加えた。2時間攪拌した後、この反応物を酢酸エチルおよび0.5N HClで希釈した。層を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、所望の化合物(27mg、0.050mmol、95%収量)を得た。MS(ESI)=535.1(M+H)。30

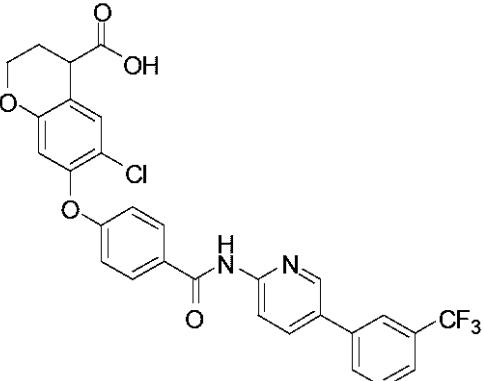
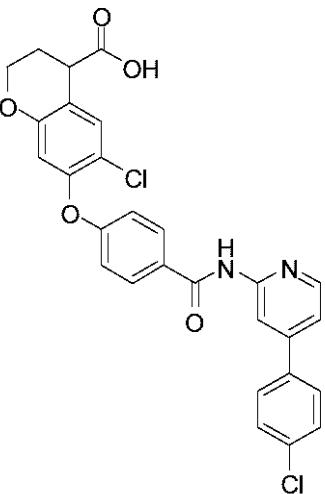
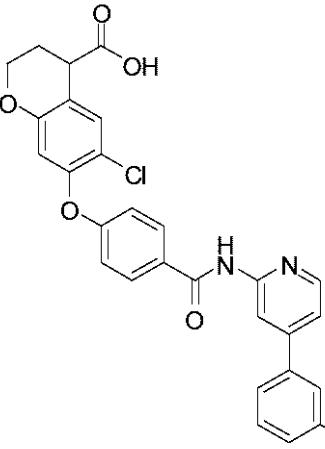
【0675】

ステップAにおいて好適なアミンを用い、かつステップBにおいて4-クロロフェニルボロン酸を好適なボロン酸に置き換えて、実施例115に従い、以下の化合物も生成した。

【表3-1】

実施例 番号	構造	名前	M S (E S I)
116		6-クロロ-7-(4-(5-(3-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	5 3 5 . 0 (M + H)
117		6-クロロ-7-(4-(5-(2-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	5 3 5 . 0 (M + H)
118		6-クロロ-7-(4-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	5 6 9 . 1 (M + H)

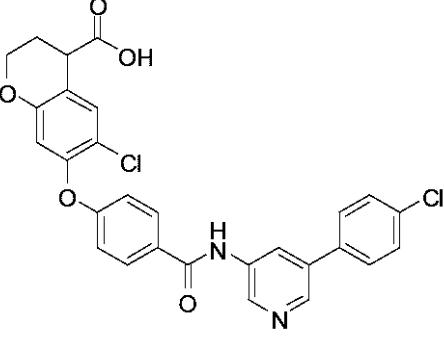
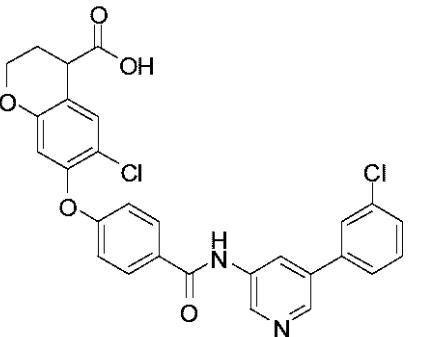
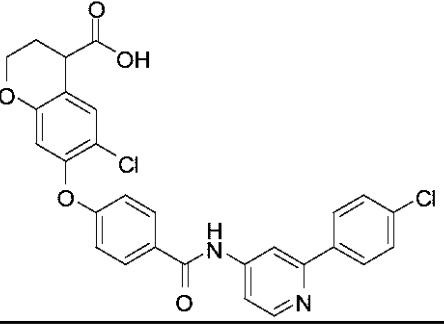
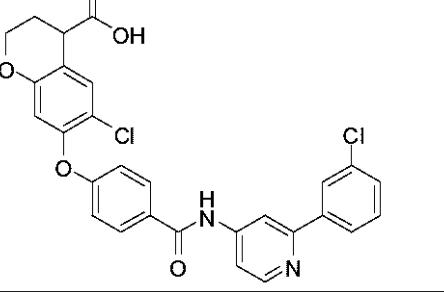
【表3-2】

119		6-クロロ-7-(4-(5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-2-ピリジンメチル)ピリジン-2-カルボン酸	569. 1 (M+H)	10
120		6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェニル)アミノ)-2-ピリジンメチル)ピリジン-2-カルボン酸	535. 1 (M+H)	20
121		6-クロロ-7-(4-(3-クロロフェニル)アミノ)-2-ピリジンメチル)ピリジン-2-カルボン酸	535. 1 (M+H)	30

【表 3 - 3】

122		6-クロロ-7-(4-(4-(2-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	535. 1 (M + H)	10
123		6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	535. 3 (M + H))	20
124		6-クロロ-7-(4-(6-(3-クロロフェニル)ピリジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	535. 3 (M + H)	30
125		6-クロロ-7-(4-(6-(2-クロロフェニル)ピリジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	535. 3 (M + H)	40

【表3-4】

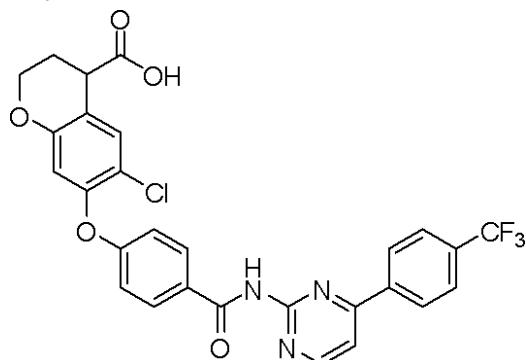
126		6-クロロ-7-(4-(5-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	535. 3 (M+H)	10
127		6-クロロ-7-(4-(5-(3-クロロフェニル)ピリジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	535. 3 (M+H)	20
128		6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)ピリジン-4-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	535. 1 (M+H)	30
129		6-クロロ-7-(4-(2-(3-クロロフェニル)ピリジン-4-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	535. 1 (M+H)	40

【0676】

(実施例130)

6-クロロ-7-(4-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化152】



10

ステップA：2 - クロロ - 4 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジンの調製：

4 - (トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(319mg、1.68mmol)、2,4 - デクロロピリミジン(250mg、1.68mmol)、Na₂CO₃(445mg、4.20mmol)およびPd(PPh₃)₄(97.0mg、0.0839mmol)を、5mL反応バイアルの中で混合し、トルエン(3mL)および水(300μL)で希釈した。この反応物をアルゴンでバージ、60まで加熱し、一晩攪拌した。この反応物をシリカゲルに直接添加し、5%酢酸エチル/ヘキサン～60%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出し、所望の化合物(120mg、0.464mmol、27.6%収量)を得た。

20

【0677】

ステップB：6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン - 2 - イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製：

7 - (4 - カルバモイルフェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチル(実施例45、ステップA；75mg、0.20mmol)、2 - クロロ - 4 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン(52mg、0.20mmol)、XPHOS(9.5mg、0.020mmol)、Pd₂dba₃(9.1mg、0.0100mmol)およびCs₂CO₃(130mg、0.40mmol)をTHF(0.6mL)で希釈し、2分間、アルゴンでバージした。この反応物に蓋をし、50まで加熱し、一晩攪拌した。この反応物をシリカゲルに添加し、50%酢酸エチル/ヘキサン～100%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出し、所望の化合物(50mg、0.084mmol、42%収量)を得た。

30

【0678】

ステップC：6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン - 2 - イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン - 4 - カルボン酸の調製：

6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン - 2 - イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン - 4 - カルボン酸エチル(50mg、0.084mmol)をTHF(1mL)で希釈し、続いて、NaOH(502μL、0.50mmol)およびエタノール(500μL)を加えた。2時間攪拌した後、この反応物を酢酸エチルおよび2N HClで希釈した。層を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、0.5mm分取TLCプレートを用いて精製し、10%メタノール/DCMで溶出し、所望の化合物(5mg、0.0088mmol、10%収量)を得た。MS(ESI) = 570.1(M+H)。

40

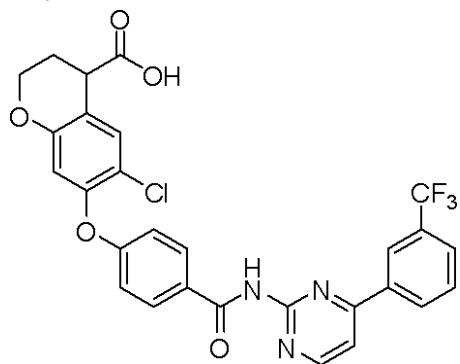
【0679】

(実施例131)

6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン - 2 - イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン - 4 - カルボン酸

50

【化153】



10

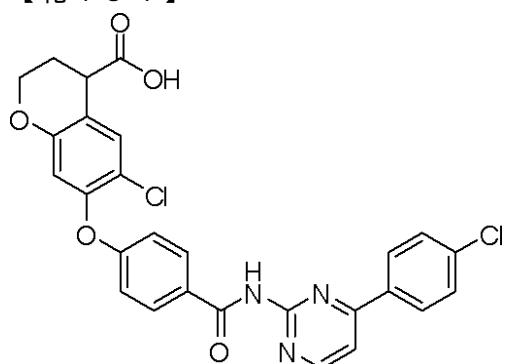
実施例130の方法に従って、ステップAの4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を3-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸に置き換えて調製した。MS(ESI)=570.1(M+H)。

【0680】

(実施例132)

6-クロロ-7-(4-(4-(4-クロロフェニル)ピリミジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化154】



20

30

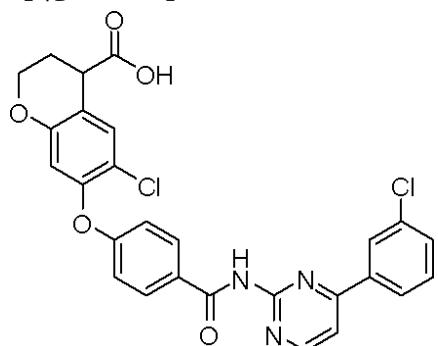
実施例130の方法に従って、ステップAの4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を4-クロロフェニルボロン酸に置き換えて調製した。MS(ESI)=536.1(M+H)。

【0681】

(実施例133)

6-クロロ-7-(4-(4-(3-クロロフェニル)ピリミジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化155】



40

実施例130の方法に従って、ステップAの4-(トリフルオロメチル)フェニルボロ

50

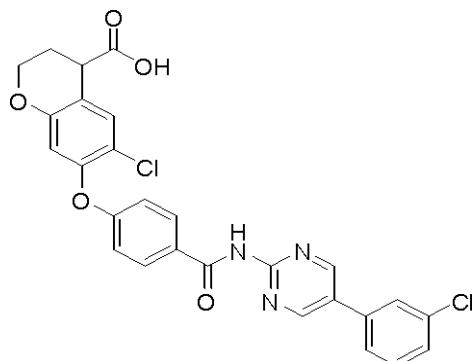
ン酸を3-クロロフェニルボロン酸に置き換えて調製した。MS(ESI)=536.1(M+H)。

【0682】

(実施例134)

6-クロロ-7-(4-(5-(3-クロロフェニル)ピリミジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化156】



10

実施例130の方法に従って、2,4-ジクロロピリミジンを5-ブロモ-2-クロロピリミジンに置き換えて調製した。MS(ESI)=536.1(M+H)。

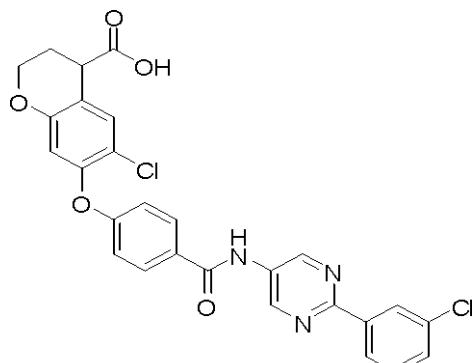
20

【0683】

(実施例135)

6-クロロ-7-(4-(2-(3-クロロフェニル)ピリミジン-5-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化157】



30

ステップA：2-(3-クロロフェニル)-5-ニトロピリミジンの調製：

2-(3-クロロフェニル)-5-ニトロピリミジン(100mg、0.424mmol)、45.1%収量)、3-クロロフェニルボロン酸(147mg、0.940mmol)、Na₂CO₃(249mg、2.35mmol)およびPd(PPh₃)₄(54.3mg、0.0470mmol)をバイアルの中で混合し、トルエン(2mL)および水(200μL)で希釈し、アルゴンでバージし、密封し、100まで加熱し、3時間攪拌した。この反応物をシリカゲルに直接添加し、5%酢酸エチル/ヘキサン～50%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出し、所望の化合物(100mg、0.424mmol、45.1%収量)を得た。

40

【0684】

ステップB：2-(3-クロロフェニル)ピリミジン-5-アミンの調製：

2-(3-クロロフェニル)-5-ニトロピリミジン(100mg、0.424mmol)をTHF(1mL)で希釈し、続いて、亜鉛粉末(27.8mg、0.424mmol)および飽和NH₄Cl(1mL)を加えた。3時間攪拌した後、この反応物を酢酸工

50

チルおよび10%炭酸ナトリウムで希釈した。層を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この物質を、0.5mm分取TLCプレートを用いて精製し、10%メタノール/DCMで溶出し、所望の化合物(25mg、0.122mmol、28.6%収量)を得た。

【0685】

ステップC：6-クロロ-7-(4-(2-(3-クロロフェニル)ピリミジン-5-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチルの調製：

4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(調製B；45mg、0.12mmol)をDCM(1mL)で希釈し、続いて、DCM中の塩化オキサリル(2M)(66μL、0.13mmol)およびDMF(1滴)を加えた。2-(3-クロロフェニル)ピリミジン-5-アミン(25mg、0.12mmol)およびDIEA(52μLm、0.30mmol)を加え、この反応物を周囲温度で4時間攪拌した。この反応物をシリカゲルに直接添加し、5%酢酸エチル/ヘキサン~70%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出し所望の化合物(45mg、0.080mmol、67%収量)を得た。

【0686】

ステップD：6-クロロ-7-(4-(2-(3-クロロフェニル)ピリミジン-5-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸：

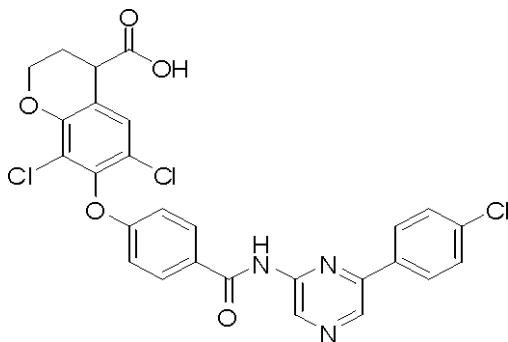
6-クロロ-7-(4-(2-(3-クロロフェニル)ピリミジン-5-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチル(45mg、0.080mmol)をTHF(1mL)で希釈し、続いて、NaOH(399μL、0.40mmol)およびエタノール(500μL)を加えた。2時間攪拌した後、この反応物を酢酸エチルおよび2N HClで希釈した。層を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0.5mm分取TLCプレートを用いて精製し、10%メタノール/DCMで溶出し、所望の化合物(15mg、0.028mmol、35%収量)を得た。MS(EI)=536.1(M+H)。

【0687】

(実施例136)

6,8-ジクロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピラジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化158】



実施例79の方法に従って、7-(4-カルバモイルフェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートをエチル7-(4-カルバモイルフェノキシ)-6,8-ジクロロクロマン-4-カルボン酸エチル(以下に示される合成)に置き換えて調製した。MS(EI)=570.0(M+H)。

【0688】

7-(4-カルバモイルフェノキシ)-6,8-ジクロロクロマン-4-カルボン酸エチルの調製：

4-(6,8-ジクロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(調製A；150mg、0.365mmol)をDCM(1.5mL)で希釈し、

10

20

30

40

50

続いて、DCM中の塩化オキサリル(2M)(201 μ L、0.401mmol)およびDMF(1滴)を加えた。アンモニアガス(6.21mg、0.365mmol)を10分間注入した。この反応物を窒素下に置き、3時間攪拌した。この反応物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を濃縮し、シリカゲルに添加し、好適な酢酸エチルで溶出し、白色固体として7-(4-カルバモイルフェノキシ)-6,8-ジクロロクロマン-4-カルボン酸エチル(120mg、0.293mmol、80.2%収量)を得た。

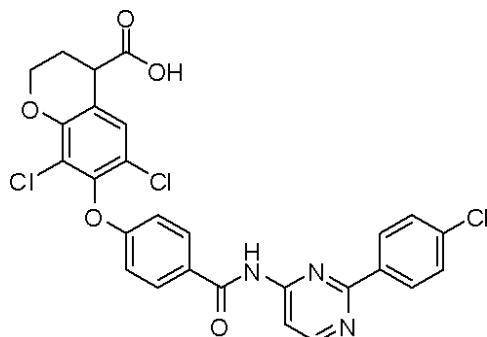
【0689】

(実施例137)

6,8-ジクロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)ピリミジン-4-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

10

【化159】



20

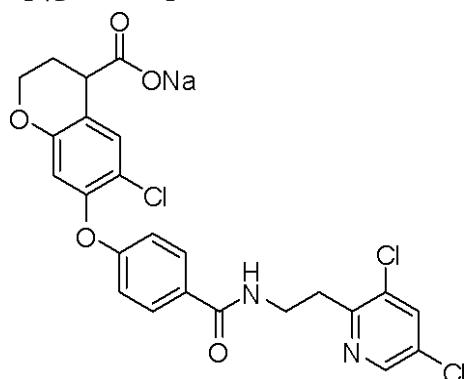
実施例136の方法に従って、2-クロロ-6-(4-クロロフェニル)ピラジンを4-クロロ-2-(4-クロロフェニル)ピリミジンに置き換えて調製した。MS(ESI)=570.0(M+H)。

【0690】

(実施例138)

6-クロロ-7-(4-(2-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【化160】



30

ステップA：2-シアノ-2-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)酢酸メチルの調製：

NMP(7mL)を丸底型の容器に入れ、窒素下に置き、0まで冷却した。NaH(1.16g、29.1mmol)を少量ずつ加え、続いて、シアノ酢酸メチル(1.31mL、14.5mmol)(NMP 3mL中)を滴下して加えた。0で30分間攪拌した後、2-ブロモ-3,5-ジクロロピリジン(3.0g、13.2mmol)を加え、この反応物を5時間130まで加熱した。この反応物を冷却させ、氷に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチルを合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。無定形物質をメタノールから結晶化し、淡褐色針状結晶として所望の化合物(700mg、2.86mmol、21.6%収量)を得た。

40

50

【0691】

ステップB：2-(3,5-ジクロロピリジン-2イル)アセトニトリルの調製：
2-シアノ-2-(3,5-ジクロロピリジン-2イル)酢酸メチル(120mg、0.490mmol)をDMSO(1mL)および水(40μL)で希釈し、続いて、塩化ナトリウム(14.3mg、0.245mmol)を加えた。この反応物を130まで加熱し、3時間攪拌した。この反応物を冷却させ、シリカゲルに添加し、5%酢酸エチル/ヘキサン～50%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出し、所望の化合物(70mg、0.374mmol、76.4%収量)を得た。

【0692】

ステップC：tert-ブチル2-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)カルバミン酸エチルの調製： 10
メタノール(1.5mL)中の2-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)アセトニトリル(70mg、0.37mmol)溶液に、塩化コバルト(II)六水和物(98mg、0.41mmol)およびtert-ブチル2-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)カルバミン酸エチル(55mg、0.19mmol、50%収量)を加えた。この溶液を0まで冷却し、続いて、NaBH₄(85mg、2.2mmol)を少量ずつ加えた。5時間攪拌した後、この反応物をシリカゲルに直接添加し、5%酢酸エチル/ヘキサン～50%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出し、所望の化合物(55mg、0.19mmol、50%収量)を得た。

【0693】

ステップD：2-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)エタンアミンの調製：
tert-ブチル2-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)カルバミン酸エチル(50mg、0.17mmol)をDCM(500μL)で希釈し、続いて、TFA(500μL)を加えた。2時間攪拌した後、この反応物を濃縮し、真空化に置き、所望の化合物(32mg、0.17mmol、98%収量)を得た。

【0694】

ステップE：6-クロロ-7-(4-(2-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチルの調製：
4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(調製B；60mg、0.16mmol)をDCM(1mL)で希釈し、DCM中の塩化オキサリル(2M)(88μL、0.18mmol)およびDMF(1滴)を加えた。10分間攪拌した後、2-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)エタンアミン(30mg、0.16mmol)およびDIEA(111μL、0.64mmol)を加えた。この反応物を2時間攪拌した。この反応物をシリカゲルに添加し、5%～75%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出し、所望の化合物(40mg、0.073mmol、46%収量)を得た。

【0695】

ステップF：6-クロロ-7-(4-(2-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチルの調製：
6-クロロ-7-(4-(2-(3,5-ジクロロピリミジン-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチル(40mg、0.073mmol)をTHF(500μL)で希釈し、続いて、NaOH(364μL、0.36mmol)およびエタノール(300μL)を加えた。3時間攪拌した後、この反応物を酢酸エチルおよび2N HClで希釈した。層を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、所望の化合物(38mg、0.073mmol、100%収量)を得た。

【0696】

ステップG：6-クロロ-7-(4-(2-(3,5-ジクロロピリミジン-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製：
6-クロロ-7-(4-(2-(3,5-ジクロロピリミジン-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸(38mg、0.073mmol)を 40
50

T H F (5 0 0 μ L) で希釈し、続いて、N a O M e (1 4 6 μ L 、 0 . 0 7 3 m m o l) を加えた。1時間攪拌した後、この反応物を濃縮し、白色発泡体として 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 2 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 (3 5 m g 、 0 . 0 6 7 m m o l 、 9 2 % 収量) を得た。M S (E S I) = 5 2 1 . 0 (M + H) 。

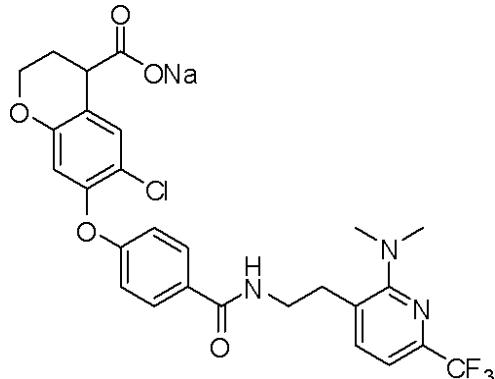
【 0 6 9 7 】

(実施例 1 3 9)

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

10

【 化 1 6 1 】



20

ステップ A : 2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアルデヒドの調製 :

2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチノニトリル (3 4 0 m g 、 1 . 6 5 m m o l) をトルエン (2 . 0 m L) で希釈し、窒素下に置き、 - 7 8 まで冷却した。D I B A L - H (3 2 9 2 μ L 、 3 . 2 9 m m o l) を少量ずつ加え、この反応物を 1 時間攪拌した。この反応物を 0 まで温め、酢酸 (1 m L) を加え、続いて、水 5 m L を加えた。2 時間攪拌した後、この反応物を酢酸エチルで 2 回抽出し、ロッセル塩で洗浄し、M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この物質をシリカゲルに添加し、5 % 酢酸エチル / ヘキサン ~ 3 0 % 酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出し、清澄な油として所望の化合物 (1 1 5 m g 、 0 . 5 4 9 m m o l 、 3 3 . 3 % 収量) を得た。

30

【 0 6 9 8 】

ステップ B : 2 - (ジメチルアミノ) - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアルデヒドの調製 :

T H F (1 m L) 中の 2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアルデヒド (1 1 5 m g 、 0 . 5 4 9 m m o l) の攪拌溶液に、ジメチルアミン (8 2 3 μ L 、 1 . 6 5 m m o l) を加えた。この反応物を 5 0 まで加熱し、3 時間攪拌した。この反応物をシリカゲルに添加し、5 % 酢酸エチル / ヘキサン ~ 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出し、所望の化合物 (5 0 m g 、 0 . 2 2 9 m m o l 、 4 1 . 8 % 収量) を得た。

40

【 0 6 9 9 】

ステップ C : (E) - N , N - ジメチル - 3 - (2 - ニトロビニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミンの調製 :

2 - (ジメチルアミノ) - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアルデヒド (5 0 m g 、 0 . 2 2 9 m m o l) をニトロメタン (8 6 . 9 μ L 、 1 . 6 0 m m o l) で希釈し、続いて、メチルアミン塩酸塩 (9 . 2 8 m g 、 0 . 1 3 8 m m o l) および酢酸ナトリウム (1 1 . 3 m g 、 0 . 1 3 8 m m o l) を加えた。5 時間攪拌した後、この反応物をシリカゲルに直接添加し、5 % 酢酸エチル / ヘキサン ~ 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出し、所望の化合物 (4 0 m g 、 0 . 1 5 3 m m o l 、 6 6 . 8 % 収量) を得た。

【 0 7 0 0 】

ステップ D : 3 - (2 - アミノエチル) - N , N - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチ

50

ル) ピリジン - 2 - アミンの調製 :

L i B H 4 (1 3 . 3 m g 、 0 . 6 1 3 m m o l) を T H F (1 m L) で希釈し、続いて、クロロトリメチルシラン (1 5 5 μ L 、 1 . 2 3 m m o l) を少量ずつ加えた。 1 5 分攪拌した後、2分間、この反応物の全体にアルゴンガスを注入し、この反応物中のトリメチルシランを全て除去した。 (E) - N , N - ジメチル - 3 - (2 - ニトロビニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン (4 0 m g 、 0 . 1 5 3 m m o l) を (T H F 5 0 0 μ L 中に) 加えた (ガス発生が起きた)。この反応物を 2 時間、加熱還流し、0 まで冷却し、注意深くメタノール (3 0 0 μ L) で急冷した。この反応混合物を濃縮し、D C M および 2 0 % K O H で希釈した。層を分離し、有機層を M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、所望の化合物 (2 0 m g 、 0 . 0 8 5 8 m m o l 、 5 6 . 0 % 収量) を得た。 10

【 0 7 0 1 】

ステップ E ~ G : 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウムの調製 :

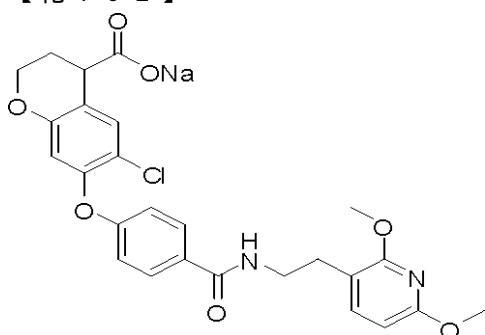
実施例 1 3 8 の方法に従って、2 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 2 イル) エタンアミンを 3 - (2 - アミノエチル) - N , N - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミンに置き換えて調製した。 M S (E S I) = 5 6 4 . 2 (M + H)。

【 0 7 0 2 】

(実施例 1 4 0)

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 , 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

【 化 1 6 2 】



20

30

実施例 1 3 9 の方法に従って、2 - (ジメチルアミノ) - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアルデヒドを 2 , 6 - ジメトキシニコチンアルデヒドに置き換えて調製した。 M S (E S I) = 5 1 3 . 3 (M + H)。

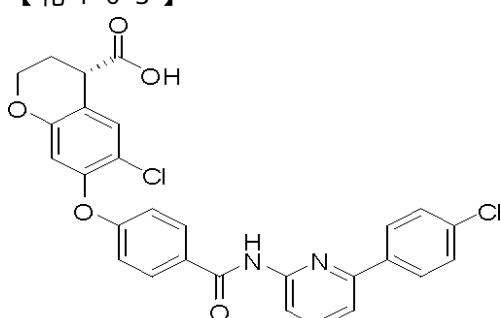
【 0 7 0 3 】

(実施例 1 4 1)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸、鏡像異性体 1

40

【 化 1 6 3 】



50

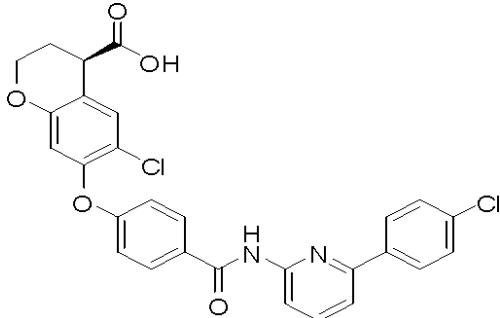
実施例 3 6 の方法に従って、6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸（実施例 3 3）から出発して調製した。MS (ESI) = 535.0 (M + H)。

【0704】

(実施例 142)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸、鏡像異性体 2

【化164】



10

実施例 3 7 の方法に従って、6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸（実施例 3 3）から出発して調製した。MS (ESI) = 535.0 (M + H)。

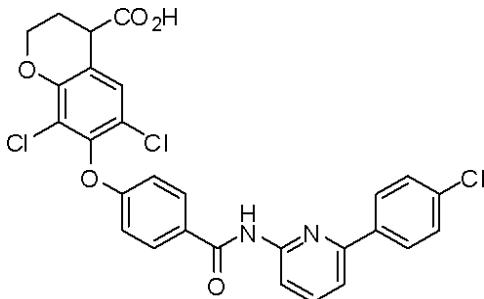
20

【0705】

(実施例 143)

6 , 8 - ジクロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

【化165】



30

ステップ A : 6 , 8 - ジクロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の調製 :

実施例 115 の方法に従って、5 - プロモピリジン - 2 - アミンを 6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - アミンに置き変えて調製した。MS (apci) m/z = 569 (M + H)。

40

【0706】

ステップ B : 6 , 8 - ジクロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) - フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウムの調製 :

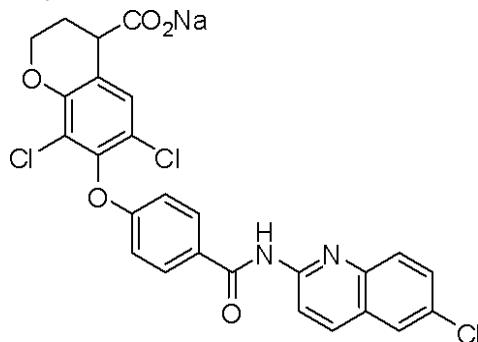
実施例 138 のステップ G の方法に従って調製した。MS (apci) m/z = 569 (M + 2H - Na)。

【0707】

(実施例 144)

6 , 8 - ジクロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

【化166】



10

ステップA：6，8 - ジクロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の調製：

実施例115の方法に従って、5 - プロモピリジン - 2 - アミンを6 - クロロキノリン - 2 - アミンに置き変えて調製した。MS (apci) m/z = 543 (M+H)。

【0708】

ステップB：6，8 - ジクロロ - 7 - (4 - (6 - クロロキノリン - 2 - イルカルバモイル) - フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウムの調製：

実施例204のステップGの方法に従って調製した。MS (apci) m/z = 543 (M+2H-Na)。

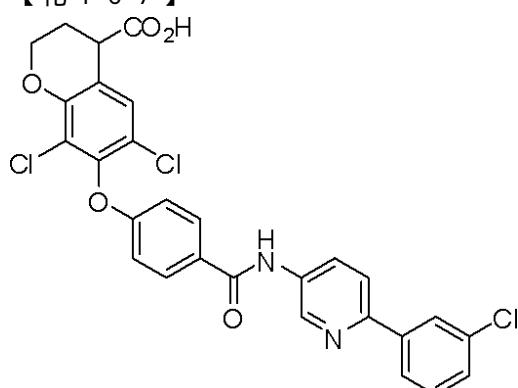
20

【0709】

(実施例145)

6，8 - ジクロロ - 7 - (4 - (6 - (3 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) - クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

【化167】



30

ステップA：6，8 - ジクロロ - 7 - (4 - (6 - (3 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルカルバモイル) - フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の調製：

実施例115の方法に従って、5 - プロモピリジン - 2 - アミンを6 - (3 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - アミンに置き変えて調製した。MS (apci) m/z = 569 (M+H)。

40

【0710】

ステップB：6，8 - ジクロロ - 7 - (4 - (6 - (3 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウムの調製：

実施例138のステップGの方法に従って調製した。MS (apci) m/z = 569 (M+2H-Na)。

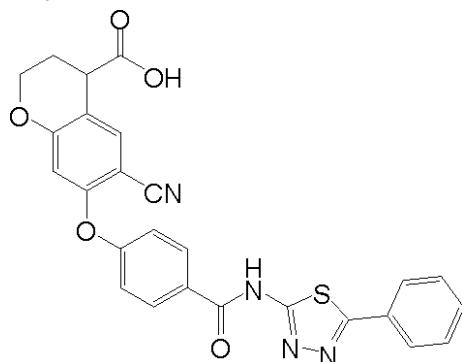
【0711】

(実施例146)

6 - シアノ - 7 - (4 - (5 - フェニル - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

50

【化168】



10

ステップA：6 - シアノ - 7 - (4 - (5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸メチルの調製：

4 - (6 - シアノ - 4 - (メトキシカルボニル) クロマン - 7 - イルオキシ) 安息香酸 (20 mg、0 . 0 5 7 mm o l) を D C M (1 mL) で希釈し、続いて、D C M 中の塩化オキサリル (2 M) (3 1 μ L、0 . 0 6 2 mm o l) および D M F (1 滴) を加えた。15分間攪拌した後、2 - アミノ - 5 - フェニル - [1 , 3 , 4] - チアジアゾール (10 mg、0 . 0 5 7 mm o l) および D I E A (2 5 μ L、0 . 1 4 mm o l) を加えた。12時間攪拌した後、この反応物を b i o t a g e 2 5 カラムに直接添加し、5 % 酢酸エチル / ヘキサン ~ 1 0 0 % 酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出し、6 - シアノ - 7 - (4 - (5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸メチル (17 mg、0 . 0 3 3 mm o l 、5 9 % 収量) を得た。

20

【0712】

ステップB：6 - シアノ - 7 - (4 - (5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の調製：

6 - シアノ - 7 - (4 - (5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸メチル (17 mg、0 . 0 3 3 mm o l) を T H F (5 0 0 μ L) で希釈し、続いて、N a O H (1 6 6 μ L、0 . 1 7 mm o l) およびメタノール (2 0 0 μ L) を加えた。2時間攪拌した後、この反応物を酢酸エチルおよび2 N H C l で希釈した。層を分離し、有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、6 - シアノ - 7 - (4 - (5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 (10 mg、0 . 0 2 0 mm o l 、6 0 % 収量) を得た。M S (A P C I) = 4 9 8 . 9 (M + 1)。

30

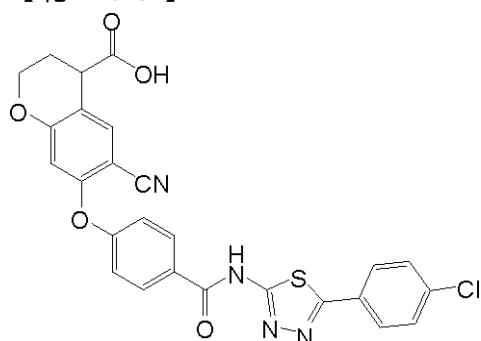
【0713】

(実施例 147)

7 - (4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸

【化169】

40



50

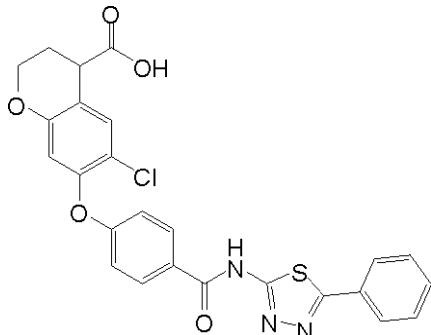
実施例 146 の方法に従って、ステップ A の 2 - アミノ - 5 - フェニル - [1 , 3 , 4] - チアジアゾールの代わりに 5 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミンを用いて調製した。MS (ESI) m / z = 533.0 (M + 1)。

【0714】

(実施例 148)

6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化 170】



10

ステップ A : 3 - クロロ - 1 - (5 - クロロ - 2 , 4 - ジヒドロキシフェニル) プロパン - 1 - オンの調製 :

20

トリフルオロメタンスルホン酸 (295 mL) 中の 4 - クロロベンゼン - 1 , 3 - ジオール (100 g, 692 mmol) および 3 - クロロプロパン酸 (75.1 g, 692 mmol) を、 75 °C で 30 分間攪拌した。この反応物を周囲温度まで冷却し、氷を満たした 2 L ピーカーにゆっくり注ぎ込んだ。全ての固体が溶解するまで、攪拌しながら、このスラリーに酢酸エチルを加えた。この混合物を分液漏斗に注ぎ込み、水層を除去し、得られた有機層を水で洗浄した。この有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカ) により精製し、 15 % 酢酸エチル / ヘキサンの溶媒系混合物で溶出し、所望の生成物 (162.6 g, 86 %) を得た。

【0715】

ステップ B : 6 - クロロ - 7 - ヒドロキシクロマン - 4 - オンの調製 :

30

3 - クロロ - 1 - (5 - クロロ - 2 , 4 - ジヒドロキシフェニル) プロパン - 1 - オン (140 g, 596 mmol) を、 0 °C で 2 M 水性 NaOH 溶液 (2085 mL) に溶解し、その後、次の 2 時間にわたって周囲温度まで温めた。この反応物を 6 M H₂SO₄ を加えることにより pH 約 2 まで酸性化した。得られた固体を濾過により除去し、高真空中で乾燥させた。この得られた固体を THF (600 mL) に溶解し、水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この得られた固体を、必要最最低限量のジエチルエーテルで処理し、均一な懸濁液が得られるまで超音波処理した。この得られた固体を濾過により回収し、所望の化合物 (85.7 g, 73 %) を得た。

【0716】

ステップ C : 6 - クロロ - 7 - ヒドロキシクロマン - 4 - (トリメチルシリルオキシ) クロマン - 4 - カルボニトリルの調製 :

40

トリメチルシランカルボニトリル (134 mL, 1008 mmol) 中の 6 - クロロ - 7 - ヒドロキシクロマン - 4 - オン (85.7 g, 432 mmol) の溶液に、ヨウ化亜鉛 (II) (6.89 g, 21.6 mmol) を加えた。この反応物を温め始め、必要に応じて氷浴で冷却した。2 時間後、周囲温度でこの反応物を酢酸エチル (400 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (400 mL, 2 回) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して所望の化合物 (129 g, 100 %) を得た。

【0717】

ステップ D : 6 - クロロ - 7 - ヒドロキシクロマン - 4 - カルボン酸の調製 :

濃 HCl (435 mL) および氷酢酸 (435 mL) 中の 6 - クロロ - 7 - ヒドロキシ

50

- 4 - (トリメチルシリルオキシ)クロマン - 4 - カルボニトリル (129 g、433 mmol) および SnCl_2 二水和物 (293 g、1299 mmol) の溶液を、125まで加熱し、12時間攪拌した。この反応物を酢酸エチル (500 mL) に取り入れ、水 (500 mL、3回) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して所望の化合物 (99 g、100%) を得た。

【0718】

ステップE：6 - クロロ - 7 - ヒドロキシクロマン - 4 - カルボキシレートの調製：
エタノール (650 mL) 中の 6 - クロロ - 7 - ヒドロキシクロマン - 4 - カルボン酸 (99 g、433 mmol) の溶液に、硫酸 (1.2 mL) を加え、この反応物を 24 時間 60 で攪拌した。この反応物を周囲温度まで冷却し、得られた固体を濾過により除去し、廃棄した。濾液を酢酸エチル (700 mL) で希釈し、水 (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、20% 酢酸エチル / ヘキサンの溶媒系で溶出し、所望の化合物 (46 g、41%) を得た。

【0719】

ステップF：7 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製：

tert - ブチル4 - ヨード安息香酸 (25.9 g、85.2 mmol) および 2,2,6,6 - テトラメチル - 3,5 - ヘプタンジオン (7.01 mL、34.1 mmol) を NMP (70 mL) で希釈し、20分間アルゴンガスを注入した。塩化銅 (I) (16.9 g、170 mmol)、6 - クロロ - 7 - ヒドロキシクロマン - 4 - カルボン酸エチル (24.0 g、93.7 mmol) および炭酸セシウム (55.5 g、170 mmol) を合わせ、NMP (30 mL) で軽くすすいだ小さな漏斗を用いてこの反応物に加えた。この反応物をさらに10分間パージし、その後、100まで加熱し、アルゴン下で5時間攪拌した。この反応物を冷却しシリカグラフ (2 kg) に直接添加し、10% 酢酸エチル / ヘキサンで溶出し、生成物約 10 g を得た。この生成物を、biotage 65 を用いてさらに精製し、5% 酢酸エチル / ヘキサン ~ 50% 酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出し、粘着性のある所望の化合物 (14 g、32.3 mmol、38.0% 収量) を得た。

【0720】

ステップG：4 - (6 - クロロ - 4 - (エトキシカルボニル) クロマン - 7 - イルオキシ) 安息香酸の調製：

7 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチル (8.62 g、19.91 mmol) を DCM (40 mL) で希釈し、続いて、TFA (30 mL) を少量ずつ加えた。1時間攪拌した後、この反応物を濃縮し、週末にわたって真空下に置いた。残渣を DCM に取り入れ、飽和重炭酸塩および 1N HCl で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、きれいな白色発泡体として所望の化合物 (7.278 g、19.32 mmol、97.00% 収量) を得た。

【0721】

ステップH：6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - フェニル - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボキシレートの調製：

4 - (6 - クロロ - 4 - (エトキシカルボニル) クロマン - 7 - イルオキシ) 安息香酸 (30 mg、0.080 mmol) を DCM (1 mL) で希釈し、続いて、DCM 中の塩化オキサリル (2 M) (44 μ L、0.088 mmol) および DMF (1滴) を加えた。15分間攪拌した後、2 - アミノ - 5 - フェニル - [1,3,4] - チアジアゾール (14 mg、0.080 mmol) および DIEA (35 μ L、0.20 mmol) を加えた。12時間攪拌した後、この反応物を biotage 25 カラムに直接添加し、5% 酢酸エチル / ヘキサン ~ 100% 酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出し、所望の化合物 (17 mg、0.032 mmol、40% 収量) を得た。

10

20

30

40

50

【0722】

ステップI：6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の調製：

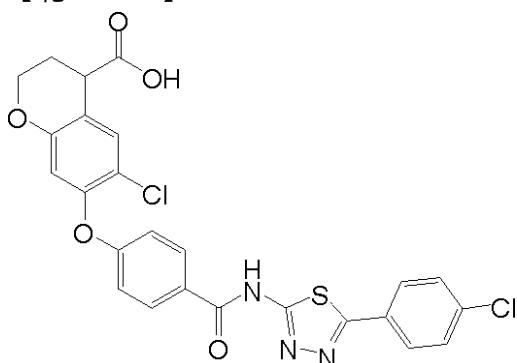
6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸エチル (17 mg, 0 . 0 3 2 mm o l) を T H F (5 0 0 μ L) で希釈し、続いて、 N a O H (1 5 9 μ L, 0 . 1 6 mm o l) およびエタノール (2 0 0 μ L) を加えた。4 時間攪拌した後、この反応物を酢酸エチルおよび 1 N H C l で希釈し、層を分離し、有機層を M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この物質を、 0 . 5 mm 分取 T L C プレートを用いて精製し、 10 % メタノール / D C M で溶出し、所望の化合物 (5 mg, 0 . 0 0 9 8 mm o l, 3 1 % 収量) を得た。 M S (E S I) = 5 0 8 . 1 (M + 1) 。 10

【0723】

(実施例 149)

6 - クロロ - 7 - (4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸

【化171】



20

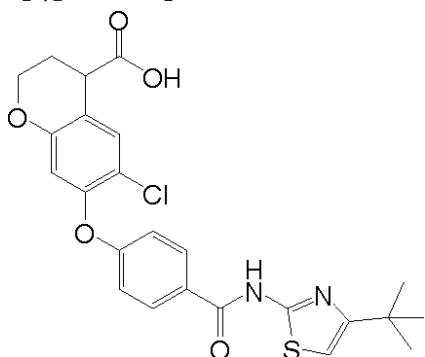
実施例 148 の方法に従って、ステップAの 2 - アミノ - 5 - フェニル - [1 , 3 , 4] - チアジアゾールの代わりに 5 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミンを用いて調製した。 M S (E S I) m / z = 5 4 2 . 1 (M + 1) 。 30

【0724】

(実施例 150)

7 - (4 - (4 - t e r t - ブチルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸

【化172】



40

ステップA：7 - (4 - (4 - t e r t - ブチルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製：

D M A 中の 4 - (6 - クロロ - 4 - (エトキシカルボニル) クロマン - 7 - イルオキシ) 安息香酸 (5 3 mg, 0 . 1 4 1 mm o l) および 2 - アミノ - 4 - t e r t - ブチルチアゾール (4 4 . 0 mg, 0 . 2 8 1 mm o l) を、周囲温度で、 1 - (3 - ジメチル

50

アミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (53.9 mg、0.281 mmol)、続いて、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (19.1 mg、0.141 mmol) で処理した。この反応物を 14 時間 50 ℃ まで加熱した。この反応物を酢酸エチルで希釈し、1 N HCl、飽和水性重炭酸塩、およびブラインで洗浄した。この酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、生成物を SPI (20~65% 酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、所望の化合物 (47 mg) を得た。

【0725】

ステップ B : 7 - (4 - (4 - tert - ブチルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸の調製 :

2 : 1 の THF - エタノール中の 7 - (4 - (4 - tert - ブチルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸エチル (408 μL、0.0408 mmol) を、周囲温度で 1 N 水酸化ナトリウム (0.061 mL、0.061 mmol) で処理した。18 時間後、この反応物を酢酸エチルで希釈し、塩化水素 (81.6 μL、0.0816 mmol) で酸性化した。この反応物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空乾燥し、白色固体として所望の生成物 (0.015 g、76%) を得た。MS (APCI) = 487.1 (M + 1)。

【0726】

好適な出発物質を用いて、以下の化合物を実施例 150 の方法に従って調製した。

【表 4 - 1】

実施例番号	構造	名前	MS データ
151		7 - (4 - (5 - tert - ブチル - 4 - メチルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸	(apci) 501.1 (M + H)
152		6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - (4 - クロロフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸	(apci) 540.9 (M + H)
153		6 - クロロ - 7 - (4 - (4 - (4 - フルオロフェニル) フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸	(apci) 525.0 (M + H)

20

30

40

50

【表4-2】

154		6-クロロ-7-(4-(4-(3,4-(ジフルオロフェニル)ベンジルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	(a.p.c) i) 5.4 2.9 (M+H)
155		6-クロロ-7-(4-(4-(2,4-(ジフルオロフェニル)ベンジルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	(a.p.c) i) 5.4 2.9 (M+H)
156		6-クロロ-7-(4-(4-イソプロピルチアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	(a.p.c) i) 4.7 3.0 (M+H)
157		6-クロロ-7-(4-(4-(4-(クロロフェニル)ベンジルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	(a.p.c) i) 5.4 0.9 (M+H)
158		7-(4-(5-tert-butylisoxazol-3-yl)-2-oxoethyl)-4-chlorocyclohexanecarboxylic acid	(a.p.c) i) 4.7 1.0 (M+H)

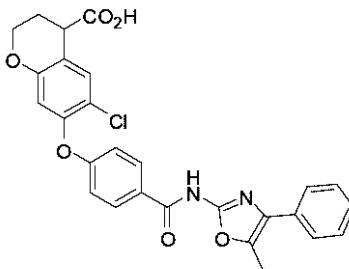
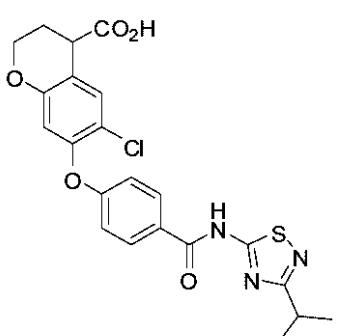
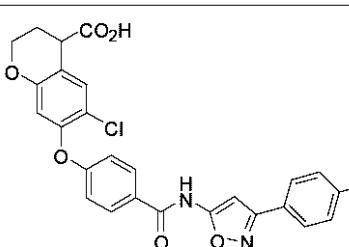
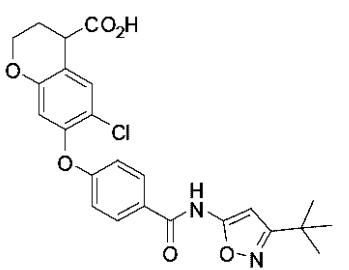
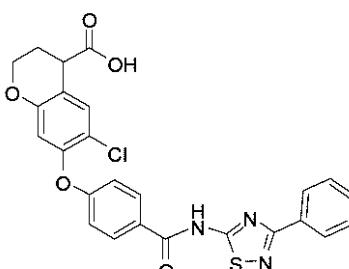
10

20

30

40

【表4-3】

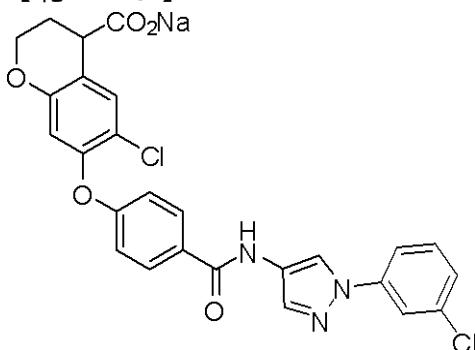
159		6-クロロ-7-(4-(5-エチル-4-フェニルオキサゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	(a p c i) 5.1 9.0 (M + H)	
160		6-クロロ-7-(4-(3-イソプロピル-1,2,4-チアジアゾール-5-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	(a p c i) 4.7 3.9 (M + H)	10
161		6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル)イソオキサゾール-5-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	(a p c i) 5.2 6.8 (M + H)	20
162		7-(4-(3-tert-butylisopropoxymethylcarbonyl)oxy)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸	(a p c i) 4.7 1.0 (M + H)	30
163		6-クロロ-7-(4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	(a p c i) 5.0 8.0 (M + H)	40

【0727】

(実施例164)

6-クロロ-7-(4-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【化173】



10

ステップA：N - (1, 3 - ジオキソプロパン - 2 - イル) ベンズアミドの調製：

2 - フェニルオキサゾール - 4 - カルバルデヒド (5.0 g、28.9 mmol) および 2.0 M 水性水酸化ナトリウム溶液 (50 mL) を、溶解するまで 250 mL 三角フラスコの中で 70 ℃ まで加熱した。いくらかの不溶性の黒い物質が残り、これを濾過により除去した。この反応物を氷浴で冷却し、ぐるぐる回しながら (硫酸で) 酸性化した。得られた固体を濾過により回収し、水で洗浄し、真空乾燥して表題の化合物 (4.85 g、88%)を得た。

【0728】

ステップB：N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアミドの調製：

N - (1, 3 - ジオキソプロパン - 2 - イル) ベンズアミド (1 g、5.2 mmol) および (3 - クロロフェニル) ヒドラジン塩酸塩 (0.94 g、5.2 mmol) を、1 N HCl (5 mL)、エタノール (40 mL) と混合し、濃HCl (1 mL) を加えた。この反応物を 10 分間沸騰するまで加熱し、その後冷却した。溶媒を回転蒸発により除去した。得られた残渣に、水 (20 mL) および希水酸化アンモニウム (10%) を加えて pH 11 にした。固体を濾過により回収し、水で洗浄し、その後、真空乾燥させ表題の化合物 (1.34 g、88%)を得た。

【0729】

ステップC：1 - (3 - クロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - アミンの調製：

N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアミド (1.34 g、4.5 mmol) を、100 ℃ で 2 時間、その後、110 ℃ で 3 時間、68% 硫酸 (24 mL) と共に加熱した。この反応物を水 (100 mL) で希釈し、水酸化ナトリウム溶液で塩基性化した。水性混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を (硫酸ナトリウムで) 乾燥させ、濾過し、蒸発させた。この固体を高真空中で乾燥させ、茶色の固体として表題の化合物 (0.82 g、94%)を得た。

【0730】

ステップD：6 - クロロ - 7 - (4 - (1 - (3 - クロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製：

実施例 148 のステップH の方法に従って、2 - アミノ - 5 - フェニル - [1, 3, 4] - チアジアゾールを 1 - (3 - クロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - アミンと置き換えて調製し、表題の化合物 (293 mg、100%)を得た。

【0731】

ステップE：6 - クロロ - 7 - (4 - (1 - (3 - クロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の調製：

6 - クロロ - 7 - (4 - (1 - (3 - クロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸エチル (280 mg、0.5 mmol) を、周囲温度で 2 : 1 のテトラヒドロフラン / エタノール (3 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム (1 N 溶液 2 mL、2.0 mmol) で処理した。3 時間後、この反応物を水 (20 mL) で希釈し、2 N HCl (2 mL) で酸性化し、酢酸エチルで抽出した

30

40

50

。合わせた有機層を(硫酸ナトリウムで)乾燥させ、濾過し、この溶媒を真空中で除去し、表題の化合物(270mg, 102%)を得た。

【0732】

ステップF: 6-クロロ-7-(4-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製:

6-クロロ-7-(4-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸(250mg, 0.48mmol)を、周囲温度でメタノール(5mL)に溶解し、メタノール中の0.5Nナトリウムメトキシド(0.954mL, 0.48mmol)で処理した。30分後、この反応物を真空中濃縮し、酢酸エチルおよびヘキサンに溶解し、高真空下で乾燥させ、白色固体として表題の化合物(240mg, 92%)を得た。MS(apci)=526.0(M-Na+2H)。

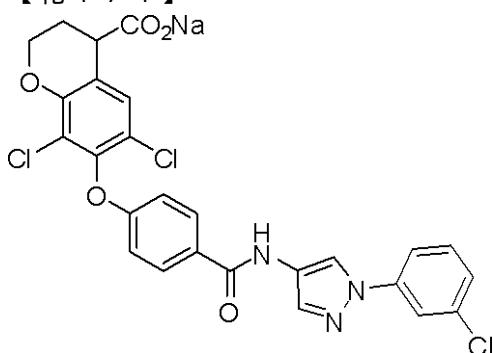
10

【0733】

(実施例165)

6,8-ジクロロ-7-(4-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【化174】



20

ステップA: 6,8-ジクロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-カルボン酸エチルの調製:

DMF 50mL中の6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-カルボン酸エチル(5.04g, 19.6mmol)の溶液に、n-クロロスルシンイミド(2.74g, 20.5mmol)を加えた。得られた混合物を60で40分間加熱し、水に注ぎ込んだ。この生成物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブライൻで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をジクロロメタンに溶解し、シリカゲルで濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中の25%酢酸エチルで溶出し、油として所望の化合物(3.5g, 61.2%収量)を得、これを次のステップにおいて直接使用した。

30

【0734】

ステップB: 7-(4-(tert-ブтокシカルボニル)-2-ニトロフェノキシ)-6,8-ジクロロクロマン-4-カルボン酸エチルの調製:

40

NMP 50mL中の6,8-ジクロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-カルボン酸エチル(2.50g, 8.59mmol)、tert-ブチル4-フルオロ-3-ニトロベンゾエート(2.20g, 9.12mmol)および炭酸カリウム(1.8g, 13mmol)の混合物を10分間アルゴンで脱気し、その後、80で一晩加熱した。一晩攪拌した後、この反応混合物を周囲温度まで冷却し、水600mLで希釈した。1N HClでpHを1~2に調節し、得られた固体を濾過により回収した。その後、この固体を酢酸エチルに溶解し、この溶液をブライൻで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中の20%酢酸エチルで溶出し、油として所望の化合物(2.74g, 62.3%収量)を得た。

【0735】

50

ステップC：7-(2-アミノ-4-(tert-ブトキシカルボニル)フェノキシ-6,8-ジクロロクロマン-4-カルボン酸エチルの調製：

T H F 2 5 m L および飽和塩化アンモニウム 2 5 m L 中の 7 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 2 - ニトロフェノキシ - 6 , 8 - ジクロロクロマン - 4 - カルボン酸エチル (2 . 7 0 g , 5 . 2 7 m m o l) の混合物に、アルゴン下で亜鉛粉末 (3 . 4 5 g , 5 2 . 7 m m o l) を加えた。周囲温度で 1 時間後、この反応物を酢酸エチルで希釈し、濾過した。二相の濾液を分離し、有機層をブラインで洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をジクロロメタンに溶解し、シリカゲルで濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中の 2 0 % 酢酸エチルで溶出し、白色発泡体として所望の生成物 (2 . 2 0 g , 8 6 . 5 % 収量) を得た。M S (E S I) m / z = 4 8 2 (M + H) 。 10

【 0 7 3 6 】

ステップD：7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)フェノキシ-6,8-ジクロロクロマン-4-カルボン酸エチルの調製：

D M F 2 0 m L 中の 7 - (2 - アミノ - 4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) フェノキシ - 6 , 8 - ジクロロクロマン - 4 - カルボン酸エチル (2 . 1 g , 4 . 4 m m o l) の溶液に、7 0 °で 1 0 分間にわたって、イソブチルニトリル (1 . 2 9 m L , 1 0 . 9 m m o l) を滴下して加えた。さらに 1 5 分後、この反応物を周囲温度まで冷却し、水 6 0 0 m L に注ぎ込んだ。生成物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗生成物をジクロロメタンに溶解し、シリカゲルで濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中の 2 0 % 酢酸エチルで溶出し、発泡体として所望の生成物 (1 . 8 5 g , 9 0 . 9 % 収量) を得た。 20

【 0 7 3 7 】

ステップE：4-(6,8-ジクロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸の調製：

D C M 2 0 m L 中の 7 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) フェノキシ - 6 , 8 - ジクロロクロマン - 4 - カルボン酸エチル (1 . 8 5 g , 3 . 9 6 m m o l) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 0 m L) を加えた。周囲温度で 1 時間攪拌した後、この混合物を粘着性のある残渣になるまで濃縮した。この残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで連続して洗浄した。その後、この溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。この濾液を濃縮し、粉末として所望の生成物 (1 . 8 5 g , 9 0 . 9 % 収量) を得た。 30

【 0 7 3 8 】

ステップF～H：6,8-ジクロロ-7-(4-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製：

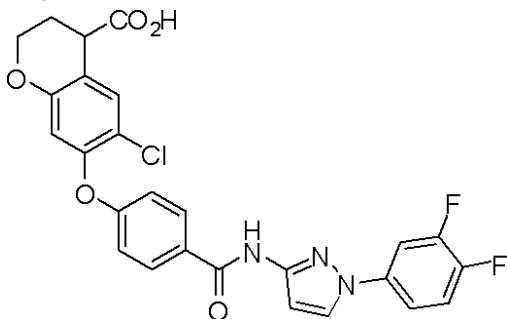
実施例 1 6 4 のステップD～F の方法に従って、4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸を 4-(6,8-ジクロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸に置き換えて調製し、表題の化合物を得た。M S (a p c i) = 5 5 8 . 0 (M - N a + 2 H) 。 40

【 0 7 3 9 】

(実施例 1 6 6)

6-クロロ-7-(4-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化175】



10

ステップA：1 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミンの調製：

エタノール(28 mL)にナトリウム(0.407 g、17.7 mmol)を加え、この混合物を約30分間攪拌した。これに、(3 , 4 - ジフルオロフェニル)ヒドラジン塩酸塩(1.00 g、5.54 mmol)および(E) - 3 - エトキシアクリロニトリル(0.912 mL、8.86 mmol)を加え、この反応物を16時間加熱還流した。この反応物を水(30 mL)で希釈し、5 M 塩酸でpH 3に酸性化した。この反応物を周囲温度でさらに2時間攪拌し、その後、5 M 水酸化ナトリウムを加えることにより中和(pH 7)した。この反応物を濃縮し、ほとんどのエタノールを除去した。得られた懸濁液をEtOAcで2回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、20 ~ 100%のEtOAc / ヘキサン直線勾配で溶出し、所望の生成物(0.250 g、1.28 mmol、23.1%収量)を得た。

20

【0740】

ステップB：6 - クロロ - 7 - (4 - (1 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) 1 H - ピラゾール - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製：

DMF(0.7 mL)中の4 - (6 - クロロ - 4 - (エトキシカルボニル) クロマン - 7 - イルオキシ) 安息香酸(0.050 g、0.13 mmol)、1 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン(0.028 g、0.15 mmol)、および3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ[4 , 5 - b] ピリジン - 3 - オール(0.018 g、0.13 mmol)の溶液に、1 - (3 - ジメチルアミノプロリル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩(0.028 g、0.15 mmol)を加え、この反応物を周囲温度で60時間攪拌した。この反応物をEtOAcで希釈し、10%クエン酸、飽和重炭酸ナトリウム、および飽和塩化ナトリウムで洗浄した。合わせて得た有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、5 ~ 70%のEtOAc / ヘキサンの直線勾配で溶出し、所望の生成物(0.067 g、0.12 mmol、91%収量)を得た。

30

【0741】

ステップC：6 - クロロ - 7 - (4 - (1 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の調製：

40

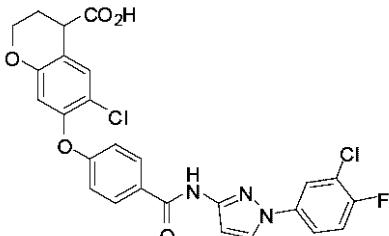
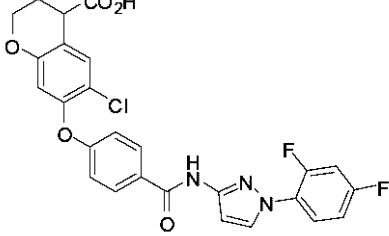
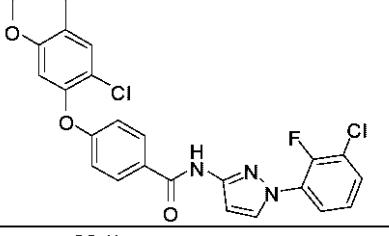
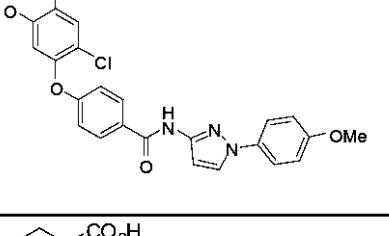
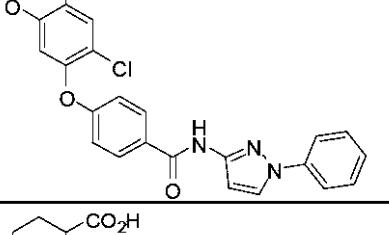
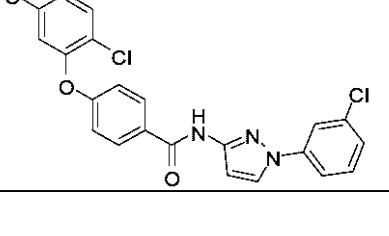
3 : 1 の THF / MeOH(1 mL)中の6 - クロロ - 7 - (4 - (1 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸エチル(0.067 g、0.121 mmol)の溶液に、1 M 水酸化ナトリウム(0.133 mL、0.133 mmol)を加え、この反応物を16時間攪拌した。この反応物を濃縮し、希HClで酸性化し、EtOAcで2回抽出した。合わせて得た有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して所望の生成物(0.039 g、0.0742 mmol、61.3%収量)を得た。MS(apci) : m/z = 526.1(M + H)。

【0742】

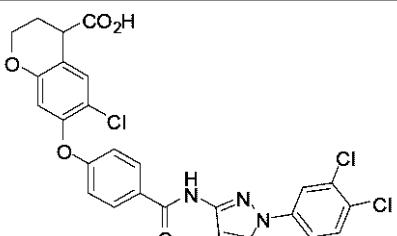
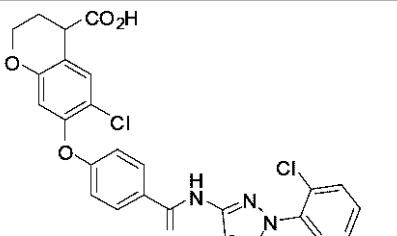
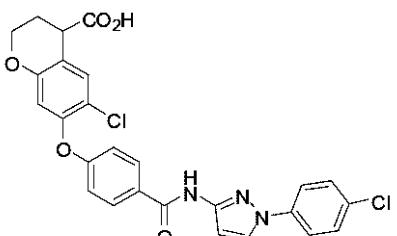
50

好適な出発物質を用いて、以下の化合物を実施例 166 の方法に従って調製した。

【表 5 - 1】

実施例 番号	構造	名前	MS データ
167		6-クロロ-7-(4-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	(a p c i) 54 2.1 (M + H)
168		6-クロロ-7-(4-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	(a p c i) 52 6.1 (M + H)
169		6-クロロ-7-(4-(1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	(a p c i) 54 2.1 (M + H)
170		6-クロロ-7-(4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	(a p c i) 52 0.2 (M + H)
171		6-クロロ-7-(4-(1-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	(a p c i) 49 0.2 (M + H)
172		6-クロロ-7-(4-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	(a p c i) 52 4.2 (M + H)

【表 5 - 2】

173		6-クロロ-7-(4-(1-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	(a p c i) 5 5 8.1 (M + H)
174		6-クロロ-7-(4-(1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	(a p c i) 5 2 4.1 (M + H)
175		6-クロロ-7-(4-(1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	(a p c i) 5 2 4.1 (M + H)

【0743】

好適な出発物質を用いて、以下の化合物を実施例166のステップB～Cの方法に従つて調製した。

10

20

【表6】

【表6】

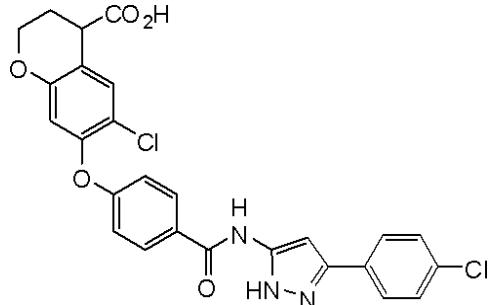
実施例 番号	構造	名前	MS データ
176		6-シアノ-7-(4-(5-メチルチアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	(a p c i) 43 6.0 (M + H)
177		6-シアノ-7-(4-(4-メチルチアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	(a p c i) 43 6.0 (M + H)
178		7-(4-(3-tert-butyl-1-methyl-1H-pyrazole-5-yl)carbamoyl)-6-(4-chlorophenoxy)-4-carboxy-1-methylhept-5-en-3-one	(a p c i) 48 4.2 (M + H)
179		6-クロロ-7-(4-(1-(4-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	(a p c i) 53 8.0 (M + H)

【0744】

(実施例180)

6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化176】



10

20

30

40

50

50

実施例39の方法に従って、ステップAの4-(6-シアノ-4-(メトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸を4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸に置き換え、かつ6-プロモピリジン-2-アミンを3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-アミンに置き換えて調製した。MS (apci) m/z = 524.1 (M+H)。

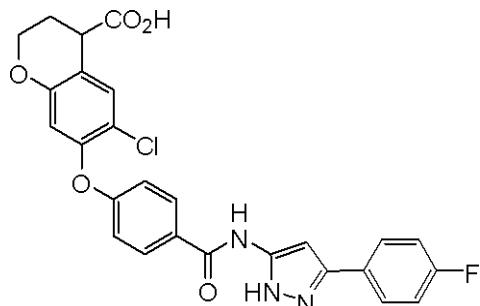
【0745】

(実施例181)

6-クロロ-7-(4-(3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

10

【化177】



20

実施例39の方法に従って、ステップAの4-(6-シアノ-4-(メトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸を4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸に置き換え、かつ6-プロモピリジン-2-アミンを3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-アミンに置き換えて調製した。MS (apci) m/z = 508.2 (M+H)。

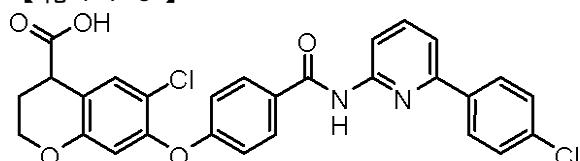
【0746】

(実施例182)

6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2

30

【化178】



ステップA：7-(4-(6-プロモピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸エチルの調製：

4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(調製B；1.0g、2.65mmol)を、ジクロロメタン(10mL)で希釈し、続いて、ジクロロメタン中の塩化オキサリル(2M)(1.46mL、2.92mmol)

40

およびDMF(1滴)を加えた。20分間攪拌した後、6-プロモピリジン-2-アミン(0.505g、2.92mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(1.16mL、6.64mmol)を加え、この反応物を周囲温度で一晩攪拌し、その後、4時間70

まで加熱した。この反応混合物を冷却し、その後、Biotope 40カートリッジに直接添加し、5%酢酸エチル/ヘキサン～70%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出し、7-(4-(6-プロモピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸エチル(500mg、0.940mmol、35.4%収量)を得た。

【0747】

ステップB：6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イ

50

ルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチルの調製：

7-(4-(6-プロモピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸エチル(50mg、0.094mmol)、4-クロロフェニルボロン酸(59mg、0.38mmol)、Na₂CO₃(30mg、0.28mmol)、およびPd(PPh₃)₄(11mg、0.0094mmol)を1mLバイアルに入れ、トルエン(800μL)および水(80μL)で希釈した。このバイアルをアルゴンでパージし、密封し、100まで加熱した。12時間攪拌した後、この反応物を冷却し、biotage 25カートリッジに直接添加し、5%酢酸エチル/ヘキサン~60%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出し、6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチル(50mg、0.089mmol、94%収量)を得た。
10

【0748】

ステップC：6-クロロ-7-(4-(6-(2-クロロフェニル)ピリジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製：

6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチル(50mg、0.089mmol)をTHF(1mL)で希釈し、続いて、1N水性NaOH(444μL、0.44mmol)およびエタノール(500μL)を加えた。4時間攪拌した後、この反応物を酢酸エチルおよび1N水性HClで希釈した。層を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸(45mg、0.084mmol、95%収量)を得た。MS(ESI、陽イオン)m/z=535.3。
20

【0749】

ステップD：tert-ブチル6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製および鏡像異性体の分離：

6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸(45mg、0.0841mmol)をトルエン(600μL)で希釈し、続いて、N,N-ジメチルホルムアミドジ-tert-ブチルアセタール(202μL、0.841mmol)を加えた。この反応物を60まで加熱し、24時間攪拌した。この反応物をBiotage 25カートリッジに直接添加し、5%酢酸エチル/ヘキサン~40%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出し、tert-ブチル6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート(45mg、0.0761mmol、90.5%収量)を得た。この物質を3mL注入し、流速140mL/分を用いて、CHIRALCEL(OJ-Hカラム(3×15cm))を用いる超臨界流体クロマトグラフィーにより光学分割し、100バールで35%エタノール/二酸化炭素で溶出した。ピーク2を含む画分を回収し、揮発性物質を除去することにより、6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2を得た。
30
40

【0750】

ステップE：6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2の調製：

tert-ブチル6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの鏡像異性体2(10mg、0.017mmol)をジクロロメタン(100μL)で希釈し、続いて、トリフルオロ酢酸(100μL)を加えた。2時間攪拌した後、この反応物を濃縮し、6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2(9.0mg、0.017mmol、99%収量)を得た。MS(apci、陽イオン)m/z=535.1.
1H NMR
50

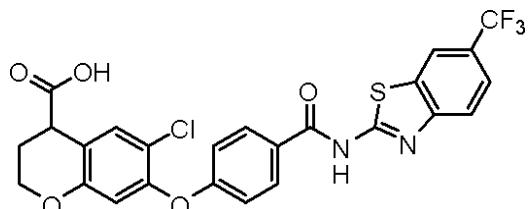
(400 MHz, CDCl₃) 9.03 (br s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.90 - 7.85 (m, 4H), 7.48 - 7.42 (m, 4H), 7.05 (d, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 2H), 3.82 (t, 1H), 2.36 (dd, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H)。

【0751】

(実施例183)

6-クロロ-7-(4-(6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化179】



ステップA：6-クロロ-7-(4-(6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチルの調製：

4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸（調製B；100mg、0.265mmol）を、ジクロロメタン（5mL）で希釈し、続いて、ジクロロメタン中の塩化オキサリル（2M）（146μL、0.292mmol）およびジメチルホルムアミド（1滴）を加えた。30分間攪拌した後、少量を5分間メタノールで希釈した。この量を薄層クロマトグラフィーに添加すると、メチルエステルへ完全変換したことが示された。6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン（63.7mg、0.292mmol）およびジイソプロピルエチルアミン（116μL、0.664mmol）を加え、この反応物を1時間35で攪拌した。この反応物をBiotaage 25カートリッジに直接添加し、5%酢酸エチル/ヘキサン～70%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出し、6-クロロ-7-(4-(6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチル（50mg、0.0867mmol、32.7%収量）を得た。

【0752】

ステップB：6-クロロ-7-(4-(6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製：

6-クロロ-7-(4-(6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチル（50mg、0.087mmol）をTHF（500μL）で希釈し、水性NaOH（433μL、0.43mmol）およびエタノール（100μL）を加えた。2時間攪拌した後、この反応物を酢酸エチルおよび0.5N水性HClで希釈した。層を分離し、有機層を濃縮し、6-クロロ-7-(4-(6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸（35mg、0.064mmol、74%収量）を得た。MS（apci、陽イオン）m/z = 548.8. ¹H NMR（400 MHz, D₆-DMSO）13.06 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.30 - 4.26 (m, 1H), 4.10 (dt, 1H), 3.86 (t, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H)。

【0753】

(実施例184)

6-クロロ-7-(4-(2-(6-シクロプロピル-2-メトキシピリジン-3-イ

10

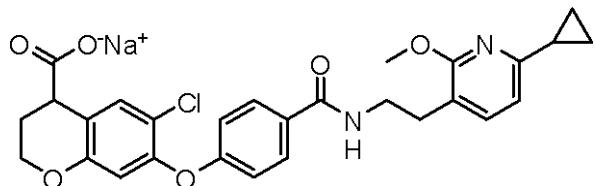
20

30

40

50

ル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸ナトリウム
【化 180】



ステップA：2-(6-シクロプロピル-2-メトキシピリジン-3-イル)エタノアミンの調製：

【 0 7 5 4 】

ステップA 1 : 2 , 6 - ジクロロニコチンアルデヒド (1 g、5 . 6 8 mmol) をナトリウムメトキシド (1 1 . 4 mL、5 . 6 8 mmol) (メタノール中の溶液) で希釈し、55 ℃まで加熱した。3時間攪拌した後、この反応物をシリカゲルクロマトグラフィーに直接添加し、5 % �酢酸エチル / ヘキサン ~ 50 % �酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出し、6 - クロロ - 2 - メトキシニコチンアルデヒド (0 . 6 9 5 g、4 . 0 5 mmol、71 . 3 % 収量) を得た。

[0 7 5 5]

ステップA 2 : 6 - クロロ - 2 - メトキシニコチンアルデヒド (2 0 0 m g 、 1 . 1 7 mm o l) 、シクロプロピルボロン酸 (2 0 0 m g 、 2 . 3 3 mm o l) 、炭酸ナトリウム (3 7 1 m g 、 3 . 5 0 mm o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (6 7 . 3 m g 、 0 . 0 5 8 3 mm o l) を合わせ、トルエン (2 mL) および水 (2 0 0 μ L) で希釈した。この反応バイアルをアルゴンでバージし、 9 0 まで加熱し、 1 2 時間攪拌した。この反応物を冷却し、シリカゲルに添加し、 5 % 酢酸エチル / ヘキサン ~ 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出し、 6 - シクロプロピル - 2 - メトキシニコチンアルデヒド (1 2 1 m g 、 0 . 6 8 3 mm o l 、 5 8 . 6 % 収量) を得た。

〔 0 7 5 6 〕

ステップA 3 : 6 - シクロプロピル - 2 - メトキシニコチンアルデヒド (1 2 1 m g , 0 . 6 8 3 m m o l) をニトロメタン (2 5 9 μ L , 4 . 7 8 m m o l) で希釈し、続いて、メチルアミン塩酸塩 (2 7 . 7 m g , 0 . 4 1 0 m m o l) および酢酸ナトリウム (3 3 . 6 m g , 0 . 4 1 0 m m o l) を加えた。4 時間攪拌した後、この反応物をシリカゲルに直接添加し、5 % 酢酸エチル / ヘキサン ~ 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出し、(E) - 6 - シクロプロピル - 2 - メトキシ - 3 - (2 - ニトロビニル) ピリジン (1 3 5 m g , 0 . 6 1 3 m m o l , 8 9 . 8 % 収量) を得た。

(0 7 5 7)

ステップA4：T H F 中の水素化ホウ素リチウム（1226 μL、2.45 mmol）の攪拌溶液に、クロロトリメチルシラン（622 μL、4.90 mmol）を滴下して加えた。15分間攪拌した後、2分間、この反応混合物の全体にアルゴンガスを注入し、この反応混合物中の全てのトリメチルシランを除去した。（E）-6-シクロプロピル-2-メトキシ-3-(2-ニトロビニル)ピリジン（135mg、0.613mmol）を（T H F 1mL中に）加えた。この反応物を2時間加熱還流し、0℃まで冷却し、メタノール（1mL）で注意深く急冷した。この反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンおよび20%水性KOHで希釈した。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、2-(6-シクロプロピル-2-メトキシピリジン-3-イル)エタンアミン（118mg、0.614mmol、100%収量）を得た。

〔 0 7 5 8 〕

ステップB：6-クロロ-7-(4-(2-(6-シクロプロピル-2-メトキシピリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチルの調製：

4 - (6 - クロロ - 4 - (エトキシカルボニル) クロマン - 7 - イルオキシ) 安息香酸 (200 mg、0.531 mmol) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール - 水和物 (89.4 mg、0.584 mmol) の搅拌溶液に、(ジメチルホルムアミド 3 mL 中の) 2 - (6 - シクロプロピル - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) エタンアミン (117 mg、0.610 mmol) を加えた。1 - エチル - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (112 mg、0.584 mmol) を加え、この反応物を 5 時間搅拌した。この反応物をシリカゲルに添加し、5% 酢酸エチル / ヘキサン ~ 75% 酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出し、6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 - シクロプロピル - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸エチル (136 mg、0.247 mmol、46.5% 収量) を得た。MS (a p c i + e s、陽イオン) m/z = 552.2。

【0759】

ステップ C : 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 - シクロプロピル - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の調製 : 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 - シクロプロピル - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸エチル (133 mg、0.241 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) で希釈し、続いて、水性 NaOH (603 μL、1.21 mmol) およびエタノール (1 mL) を加えた。2 時間搅拌した後、この反応物を酢酸エチルおよび 2 N 水性 HCl で希釈した。層を分離し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 - シクロプロピル - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 (70 mg、0.134 mmol、55.5% 収量) を得た。MS (e s + a p c i、陽イオン) m/z = 523.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.71 (d, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.25 (dd, 2H), 3.74 (t, 1H), 3.68 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.13 - 1.09 (m, 2H), 0.93 - 0.89 (m, 2H)。

【0760】

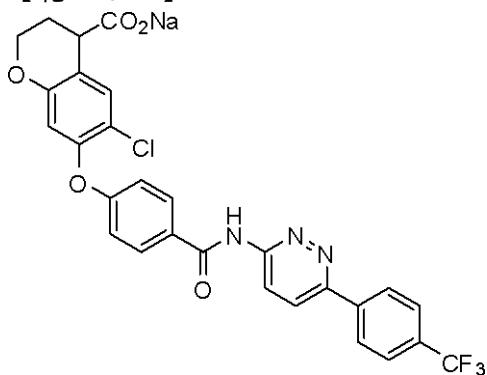
ステップ D : 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム塩の調製 : 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 - シクロプロピル - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 (70 mg、0.13 mmol) をメタノール (1 mL) で希釈し、続いて、NaOMe (268 μL、0.13 mmol) を加えた。2 時間搅拌した後、この反応物を濃縮し、高压真空中で 2 時間乾燥させた。この物質をヘキサンで希釈し、超音波処理し、濃縮し、6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 - シクロプロピル - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム塩 (40 mg、0.076 mmol、57% 収量) を得た。MS (e s + a p c i、陽イオン) m/z = 523.2。

【0761】

(実施例 185)

6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウムの鏡像異性体 2

【化181】



10

ステップA；6 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン - 3 - アミンの調製：

アルゴンで脱気したn - プロパノール(100mL)中の6 - クロロピリダジン - 3 - アミン(3.00g、23.2mmol)、4 - (トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(5.72g、30.1mmol)、フッ化セシウム(9.15g、60.2mmol)、トリエチルアミン(4.84mL、34.7mmol)の溶液に、ジクロロ[1,1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(0.953g、1.16mmol)を加え、この反応物を3時間加熱還流した。水を加え、固体を沈殿させ、これを濾過により回収した。この固体をS P 1システム(EtOAc中の0 ~ 10% MeOH)で精製し、6 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン - 3 - アミン(1.5g、6.27mmol、27.1%収量)を得た。

20

【0762】

ステップB：6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン - 3 - イルカルバモイ)フェノキシ)クロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製：

DCE(6mL)およびDME(1滴)中の4 - (6 - クロロ - 4 - (エトキシカルボニル)クロマン - 7 - イルオキシ)安息香酸(調製B；2.137g、5.701mmol)の溶液に、塩化オキサリル(0.5968mL、6.841mmol)を加え、この反応物を周囲温度で1時間攪拌した。この活性化ステップの間に、気体の発生が数回遅くなり、DMFをさらに3滴加えた。ピリジン(24mL)および6 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン - 3 - アミン(1.5g、6.271mmol)を加え、この反応物を一晩80℃まで加熱した。この反応混合物をEtOAcで希釈し、10%クエン酸、重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗物質をEtOAc / ヘキサンから沈殿させ、7 - クロロ - 6 - (4 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン - 3 - イルカルバモイ)フェノキシ) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - カルボン酸エチル(1.83g、3.070mmol、53.86%収量)を得た。MS(apci、陽イオン)m/z = 597.9。

30

【0763】

ステップC：6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン - 3 - イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン - 4 - カルボン酸の調製および鏡像異性体の分離：

3 : 1のTHF / EtOH 40mL中の6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン - 3 - イルカルバモイ)フェノキシ)クロマン - 4 - カルボン酸エチル(1.83g、3.07mmol)の溶液に、水酸化ナトリウム(12.3mL、12.3mmol)を加えた。この反応物を3時間攪拌し、その後濃縮した。粗物質を1M HCl(50mL)と合わせ、3時間攪拌した。この物質を3mL注入し、流速140mL / 分を用いて、CHIRALCEL(OJ-Hカラム(3

40

50

$\times 15\text{ cm}$)を用いる超臨界流体クロマトグラフィーにより光学分割し、100バールで35%エタノール/二酸化炭素で溶出した。ピーク2を含む画分を回収し、揮発性物質を除去することにより、白色固体として、6-クロロ-7-(4-(6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2(0.730g、1.29mmol、41.9%收量)を得た。MS (apci、陽イオン)m/z = 569.9。

【0764】

ステップD：6-クロロ-7-(4-(6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム塩の鏡像異性体2の調製：

MeOH(2mL)中の7-クロロ-6-(4-(6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸の鏡像異性体2(0.035g、0.0616mmol)の懸濁液に、ナトリウムメトキシド(0.123mL、0.0616mmol)を加え、この反応物を周囲温度で2時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、7-クロロ-6-(4-(6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸ナトリウム塩の鏡像異性体2を得た。MS (apci、陽イオン)m/z = 570.0.

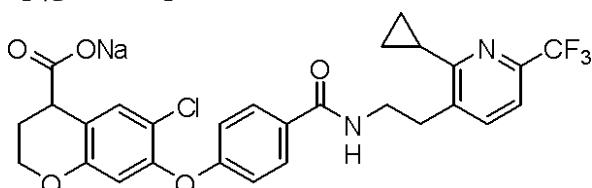
¹H NMR (400MHz, D₆ DMSO) 11.60(br s, 1H), 8.52(d, 1H), 8.41-8.36(m, 3H), 8.13(d, 2H), 7.93(d, 2H), 7.59(s, 1H), 6.99(d, 2H), 6.62(s, 1H), 4.26-4.13(m, 2H), 3.27(m, 1H), 2.24-2.21(m, 1H), 1.83-1.76(m, 1H)。

【0765】

(実施例186)

6-クロロ-7-(4-(2-(2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【化182】



ステップA：2-(2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エタンアミンの調製：

【0766】

ステップA1：2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ニコチノニトリル(1.0g、4.84mmol)をトルエン(5mL)で希釈し、窒素下に置き、-78まで冷却した。DIBAL-H(9.68mL、9.68mmol)を滴下して加え、この反応物を1時間攪拌した。この反応物を0まで温め、酢酸(水8mL中2mL)を滴下して加えた。2時間攪拌した後、この反応物を酢酸エチルで2回抽出し、トップシェル塩で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この物質をシリカゲルに添加し、5%酢酸エチル/ヘキサン~30%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出し、清澄な油として2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒド(337mg、1.61mmol、33.2%收量)を得た。

【0767】

ステップA2：2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒド(176mg、0.840mmol)、シクロプロピルボロン酸(152mg、1.76mmol)

10

20

30

40

50

)、炭酸ナトリウム(267mg、2.52mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(48.5mg、0.0420mmol)を合わせ、トルエン(2mL)および水(200μL)で希釈した。この反応バイアルをアルゴンでバージし、90まで加熱し、24時間攪拌した。この反応物を冷却し、シリカゲルに添加し、5%酢酸エチル/ヘキサン~50%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出し、2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒド(130mg、0.604mmol、71.9%収量)を得た。

【0768】

ステップA3: 2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒド(130mg、0.604mmol)を二トロメタン(229μL、4.23mmol)で希釈し、続いて、メチルアミン塩酸塩(24.5mg、0.363mmol)および酢酸ナトリウム(29.7mg、0.363mmol)を加えた。4時間攪拌した後、この反応物をシリカゲルに添加し、5%酢酸エチル/ヘキサン~50%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出し、(E)-2-シクロプロピル-3-(2-ニトロビニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン(26mg、0.101mmol、16.7%収量)を得た。

10

【0769】

ステップA4: THF中の水素化ホウ素リチウム(232μL、0.465mmol)の攪拌溶液に、クロロトリメチルシラン(118μL、0.930mmol)を滴下して加えた。15分間攪拌した後、2分間、この反応混合物の全体にアルゴンガスを注入し、この反応混合物中の全てのトリメチルシランを除去した。(E)-2-シクロプロピル-3-(2-ニトロビニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン(30mg、0.116mmol)を(THF 1mL中に)加えた。この反応物を2時間加熱還流し、0まで冷却し、メタノール(1mL)で注意深く急冷した。この反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンおよび20%水性KOHで希釈した。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、2-(2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エタンアミン(26mg、0.113mmol、97.2%収量)を得た。

20

【0770】

ステップB: 6-クロロ-7-(4-(2-(2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチルの調製:

30

4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(調製B; 50mg、0.13mmol)を、ジクロロメタン(2mL)で希釈し、続いて、ジクロロメタン中の塩化オキサリル(2M)(73μL、0.15mmol)およびDMF(1滴)を加えた。15分攪拌した後、2-(2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エタンアミン(31mg、0.13mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(69μL、0.40mmol)を加えた。1時間攪拌した後、この反応物をシリカゲルに添加し、100%酢酸エチル/ヘキサンで溶出し、6-クロロ-7-(4-(2-(2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチル(15mg、0.025mmol、19%収量)を得た。MS(es+apci、陽イオン)m/z = 589.2。

40

【0771】

ステップC: 6-クロロ-7-(4-(2-(2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製:

6-クロロ-7-(4-(2-(2-シクロプロピル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸エチル(15mg、0.025mmol)をTHF(200μL)で希釈し、続いて、1Nの水性NaOH(127μL、0.13mmol)およびエタノール(100μL)を加えた

50

。2時間攪拌した後、この反応物を酢酸エチルおよび2N水性HClで希釈した。層を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、6-クロロ-7-(4-(2-(2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸(14mg、0.025mmol、98%収量)を得た。

【0772】

ステップD：6-クロロ-7-(4-(2-(2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム塩の調製：

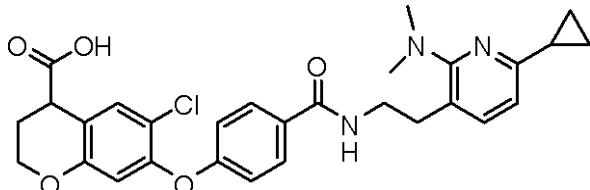
6-クロロ-7-(4-(2-(2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸(15mg、0.027mmol)をメタノール(1mL)で希釈し、続いて、メタノール中のNaOMe(53μL、0.027mmol)を加えた。2時間攪拌した後、この反応物を濃縮し、高圧真空中で2時間乾燥させた。この物質をヘキサンで希釈し、超音波処理し、濃縮し、白色固体として6-クロロ-7-(4-(2-(2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム塩(15mg、0.027mmol、100%収量)を得た。
MS (esi + apci、陽イオン) m/z = 561.1. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, DMSO) δ 8.59 (br s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.17 (br s, 2H), 3.55 - 3.53 (m, 3H), 3.35 - 3.31 (m, 4H), 3.11 - 3.09 (m, 2H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.21 - 2.17 (m, 1H), 1.92 - 1.87 (m, 1H)。
。

【0773】

(実施例187)

6-クロロ-7-(4-(2-(6-シクロプロピル-2-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【化183】



ステップA：3-(2-アミノエチル)-6-シクロプロピル-N,N-ジメチルピリジン-2-アミンの調製：

【0774】

ステップA1：2,6-ジクロロニコチンアルデヒド(500mg、2.84mmol)をジメチルアミン(3125μL、6.25mmol)で希釈し、50まで加熱した。3時間攪拌した後、この反応物をシリカゲルカラムに添加し、5%酢酸エチル/ヘキサン～50%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出し、6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)ニコチンアルデヒド(155mg、0.840mmol、29.6%収量)を得た。

【0775】

ステップA2：6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)ニコチンアルデヒド(155mg、0.840mmol)、炭酸ナトリウム(267mg、2.52mmol)、シクロプロピルボロン酸(108mg、1.26mmol)およびパラジウムテトラキス(トリフエニルホスフィン)(0)(48.5mg、0.0420mmol)を、トルエン(2mL)および水(200μL)で希釈した。この反応物をアルゴンでバージし、密封し、90まで加熱した。4時間攪拌した後、この反応物を冷却し、シリカゲルに添加し、5%酢酸エチル/ヘキサン～50%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出し、6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)ニコチンアルデヒド(155mg、0.840mmol、29.6%収量)を得た。

酢酸エチル / ヘキサン ~ 75 % 酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出し、6 - シクロプロピル - 2 - (ジメチルアミノ) ニコチンアルデヒド (100 mg、0.526 mmol、62.6 % 収量) を得た。

【0776】

ステップ A3 : 6 - シクロプロピル - 2 - (ジメチルアミノ) ニコチンアルデヒド (100 mg、0.526 mmol) をニトロメタン (199 μL、3.68 mmol) で希釈し、続いて、メチルアミン塩酸塩 (21.3 mg 0.315 mmol) および酢酸ナトリウム (25.9 mg、0.315 mmol) を加えた。4 時間攪拌した後、この反応物をシリカゲルカラムに直接添加し、5 % 酢酸エチル / ヘキサン ~ 100 % 酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出し、(E) - 6 - シクロプロピル - N, N - ジメチル - 3 - (2 - ニトロビニル) ピリジン - 2 - アミン (123 mg、0.527 mmol、100 % 収量) を得た。
10

【0777】

ステップ A4 : (THF 2 mL 中の) 水素化ホウ素リチウム (1055 μL、2.11 mmol) の攪拌溶液に、クロロトリメチルシラン (535 μL、4.22 mmol) を滴下して加えた。15 分間攪拌した後、2 分間、この反応混合物の全体にアルゴンガスを注入し、この反応混合物中の全てのトリメチルシランを除去した。(E) - 6 - シクロプロピル - N, N - ジメチル - 3 - (2 - ニトロビニル) ピリジン - 2 - アミン (123 mg、0.527 mmol) を (THF 1 mL 中に) 加えた。この反応物を 2 時間加熱還流し、0 ℃ まで冷却し、メタノール (1 mL) で注意深く急冷した。この反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンおよび 20 % 水性 KOH で希釈した。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、3 - (2 - アミノエチル) - 6 - シクロプロピル - N, N - ジメチルピリジン - 2 - アミン (107 mg、0.521 mmol、98.8 % 収量) を得た。
20

【0778】

ステップ B : 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 - シクロプロピル - 2 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸エチルの調製 :

4 - (6 - クロロ - 4 - (エトキシカルボニル) クロマン - 7 - イルオキシ) 安息香酸 (調製 B ; 200 mg、0.531 mmol) を、ジクロロメタン (2 mL) で希釈し、続いて、ジクロロメタン中の塩化オキサリル (2 M) (292 μL、0.584 mmol) およびジメチルホルムアミド (1 滴) を加えた。15 分攪拌した後、3 - (2 - アミノエチル) - 6 - シクロプロピル - N, N - ジメチルピリジン - 2 - アミン (109 mg、0.531 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (277 μL、1.59 mmol) を加えた。2 時間攪拌した後、この反応物をシリカゲルに添加し、5 % 酢酸エチル / ヘキサン ~ 100 % 酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出し、6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 - シクロプロピル - 2 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸エチル (77 mg、0.137 mmol、25.7 % 収量) を得た。
30

【0779】

ステップ C : 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 - シクロプロピル - 2 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の調製 :

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 - シクロプロピル - 2 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸エチル (77 mg、0.14 mmol) をテトラヒドロフラン (1 mL) で希釈し、続いて、水性 NaOH (341 μL、0.68 mmol) およびエタノール (500 μL) を加えた。2 時間攪拌した後、この反応物を酢酸エチルおよび 2 N の水性 HCl で希釈した。1 N 水性の NaOH で、水層の pH を 6 に調節し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 - シクロプロピル
40

- 2 - (ジメチルアミノ)ピリジン - 3 - イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン - 4 - カルボン酸 (70 mg、0.13 mmol、96% 収量)を得た。

【0780】

ステップD：6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 - シクロプロピル - 2 - (ジメチルアミノ)ピリジン - 3 - イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム塩の調製：

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 - シクロプロピル - 2 - (ジメチルアミノ)ピリジン - 3 - イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン - 4 - カルボン酸 (77 mg、0.14 mmol)をTHF (500 μL)で希釈し、続いて、メタノール中のNaOMe (287 μL、0.14 mmol)を加えた。2時間攪拌した後、この反応物を濃縮し、6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (6 - シクロプロピル - 2 - (ジメチルアミノ)ピリジン - 3 - イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン - 4 - カルボン酸 (50 mg、0.093 mmol、65% 収量)を得た。MS (esi + apci、陽イオン) m/z = 536.2. ¹H NMR (400 MHz, D₆ DMSO) 8.51 (t, 1H), 7.82 (dd, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.92 (dd, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.32 (dd, 1H), 4.21 (t, 1H), 4.11 - 4.08 (m, 1H), 3.62 - 3.59 (m, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.20 (br s, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.83 (t, 1H), 2.22 - 2.18 (m, 1H), 1.78 - 1.75 (m, 2H), 1.25 (br s, 1H), 0.96 - 0.93 (m, 1H), 0.88 - 0.79 (m, 2H)。 10

【0781】

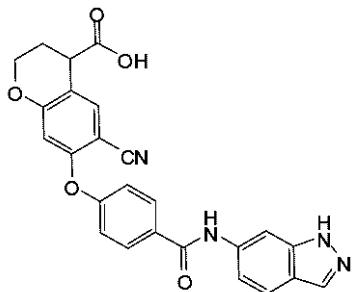
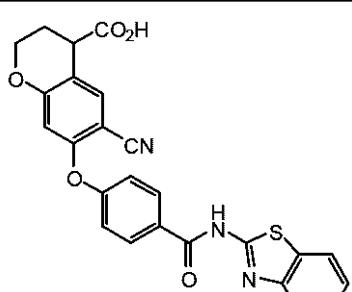
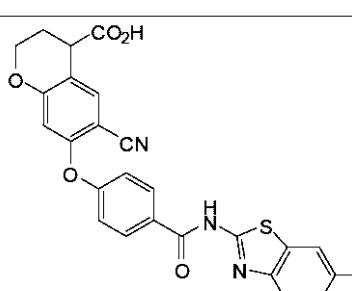
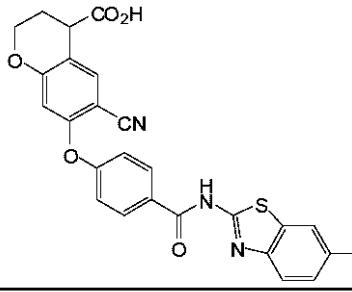
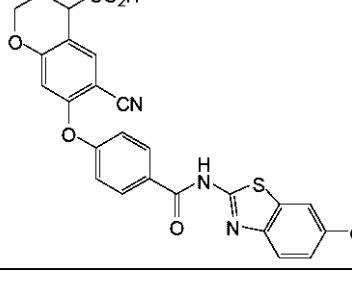
本明細書記載の方法に従って作製した追加の化合物を以下の表に示す。

【表 7 - 1】

【表7】

実施例 番号	構造	名前	MS
188		7-(4-(ベンゾ[d]オキサゾール-6-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸	m/z = 456.0 (e s i, p o s)
189		6-シアノ-7-(4-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	m/z = 486.2 (e s i, p o s)
190		6-シアノ-7-(4-(3-メチルベンゾ[d]イソチアゾール-5-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	m/z = 486.1 (e s i, p o s)
191		6-シアノ-7-(4-(2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	m/z = 523.2 (e s i, p o s)
192		7-(4-(1H-インダゾール-5-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸	m/z = 455.1 (e s i, p o s)

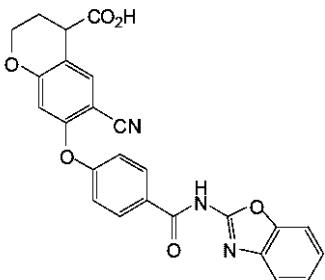
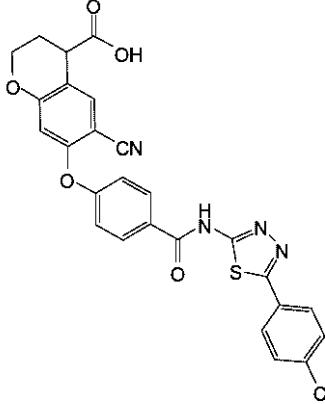
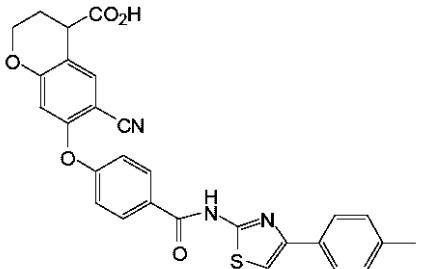
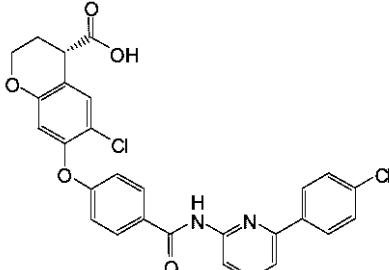
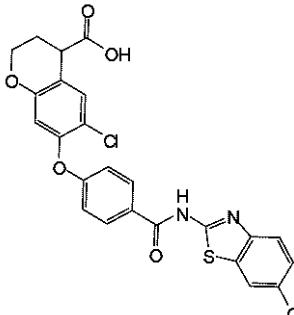
【表 7 - 2】

193		7-(4-(1H-indazol-6-ylcarbamoyl)-6-cyano-2-methoxyphenyl)-4-carboxy-1,3-dihydro-2H-1,4-dioxin-2-one m/z = 455. 2 (e s i, p o s)	10
194		7-(4-(6-cyano-2-methoxyphenylcarbamoyl)-6-phenylbenzene-2-carboxylic acid m/z = 472. 0 (a p c i, p o s)	
195		6-(4-(6-cyano-2-methoxyphenylcarbamoyl)-6-phenylbenzene-2-carboxylic acid m/z = 490. 0 (a p c i, p o s)	20
196		7-(4-(6-chlorophenylcarbamoyl)-6-phenylbenzene-2-carboxylic acid m/z = 506. 0 (a p c i, p o s)	30
197		6-(4-(6-methoxyphenylcarbamoyl)-6-phenylbenzene-2-carboxylic acid m/z = 502. 0 (a p c i, p o s)	40

【表 7 - 3】

198		6-シアノ-7-(4-(2-(3,5-ジメチルブチル)イソプロピオキシ)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 m/z = 462. 0 (e s i, p o s)	10
199		7-(4-(4-(4-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸 m/z = 503. 9 (M-1) (a p c i)	20
200		6-シアノ-7-(4-(5,6-ジメチルベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 m/z = 498. 0 (M-1) (a p c i)	20
201		6-シアノ-7-(4-(6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 m/z = 539. 9 (a p c i, p o s)	30
202		6-シアノ-7-(4-(4,6-ジフルオロベニル)チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 m/z = 507. 9 (a p c i, p o s)	40

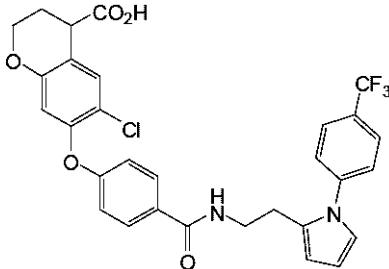
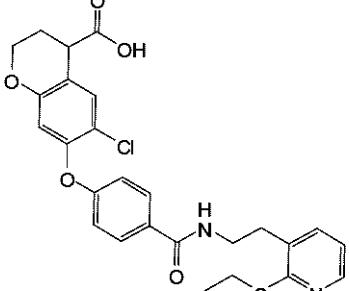
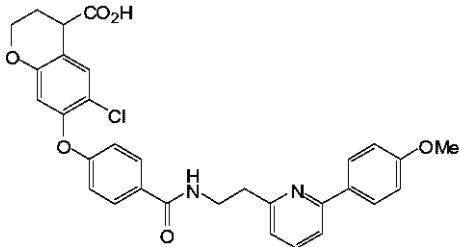
【表7-4】

203		7-(4-(4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,2-dioxole-3-carboxylic acid, N-(4-(4-(7-oxo-7,8-dihydro-1H-1,2-dioxolo[3,2-f]benzene-4-carbonyl)phenyl)phenyl)imidazole-2-carbonyl amide) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸 m/z = 456.0 (e s i, p o s)	
204		7-(4-(5-(4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,2-dioxole-3-carboxylic acid)-1,3,4-triazole-2-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,2-dioxole-3-carboxylic acid, N-(4-(4-(7-oxo-7,8-dihydro-1H-1,2-dioxolo[3,2-f]benzene-4-carbonyl)phenyl)phenyl)imidazole-2-carbonyl amide) - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸 m/z = 533.1 (e s i, p o s)	10
205		6 - シアノ - 7 - (4 - (4 - p - トトリルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 m/z = 512.1 (a p c i, p o s)	20
206		(R) - 6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 m/z = 535.0 (a p c i, p o s)	30
207		6 - クロロ - 7 - (4 - (6 - クロロベンゾ[d]チアゾール - 2 - イルカルバモイル) フエノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 m/z = 514.8 (a p c i, p o s I)	40

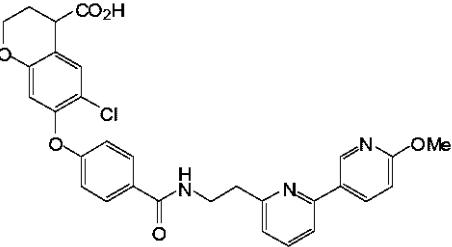
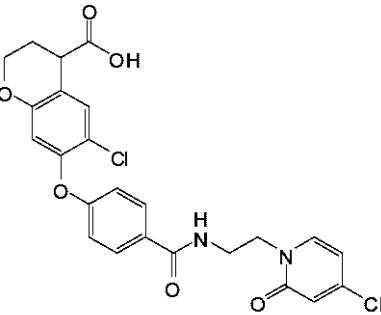
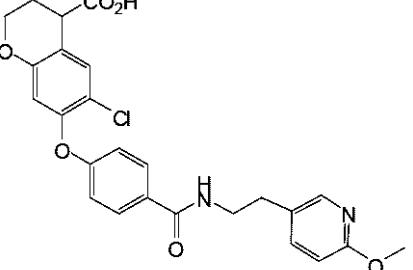
【表7-5】

208		6-クロロ-7-(4-(5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 m/z = 498. (e s i, p o s)	10
209		6-クロロ-7-(4-(6-(4-クロロフェニル)ピリダジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 m/z = 536. (a p c i, p o s) ↓ m/z = 535. (a p c i, n e g)	20
210		(S)-6,8-ジクロロ-7-(4-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 m/z = 556. (ナトリウム塩、a p c i, n e g I)	30
211		6-クロロ-7-(4-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 m/z = 575. (a p c i, p o s) ↓ m/z = 573. (ナトリウム塩、a p c i, n e g)	40

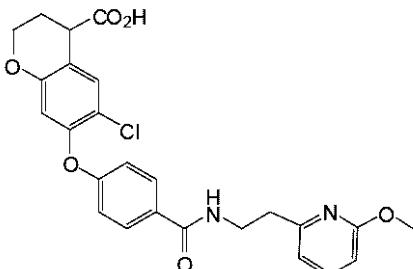
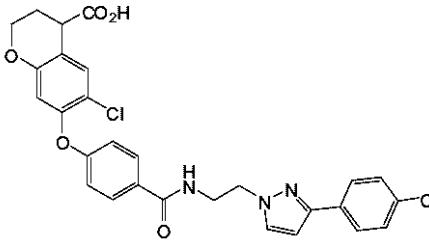
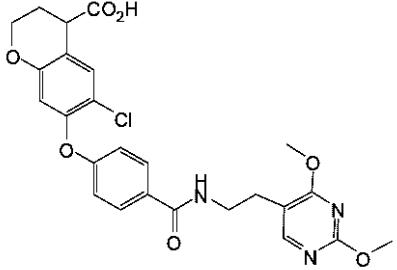
【表 7 - 6】

212		6-クロロ-7-(4-(2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 m/z = 584. 9 (ナトリウム塩、a p c i, p o s) ↓ m/z = 582. 8 (ナトリウム塩、a p c i, n e g)	10
213		6-クロロ-7-(4-(2-(2-エトキシビリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 m/z = 497. 1 (ナトリウム塩、P o s, a p c i)	20
214		6-クロロ-7-(4-(2-(6-(4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 m/z = 559. 1 (ナトリウム塩、a p c i, p o s) ↓ m/z = 556. 8 (ナトリウム塩、a p c i, p o s)	30 40

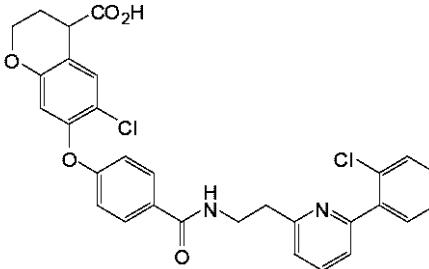
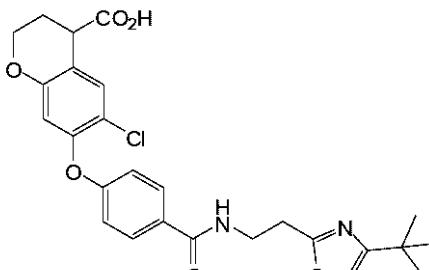
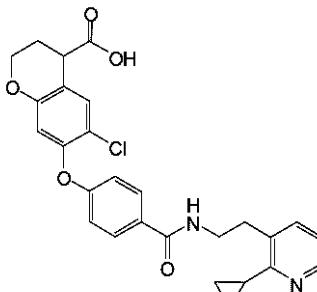
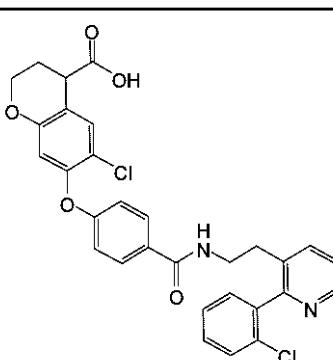
【表 7 - 7】

215		6-クロロ-7-(4-(2-(6'-メトキシ-2,3'-ビピリジン-6-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 m/z = 560. 1 (ナトリウム塩、 a p c i , p o s) ↓ m/z = 557. 8 (ナトリウム塩、 a p c i , n e g)	10
216		6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 m/z = 503. 1 (ナトリウム塩、 P o s , A P C I)	20
217		6-クロロ-7-(4-(2-(6-メトキシピリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 m/z = 483. 2 (ナトリウム塩、 a p c i , p o s) ↓ m/z = 480. 7 (ナトリウム塩、 a p c i , n e g)	30 40

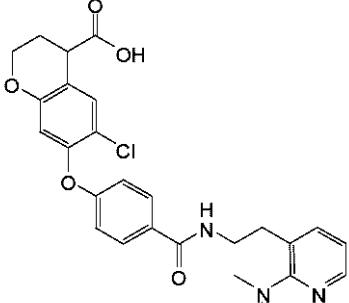
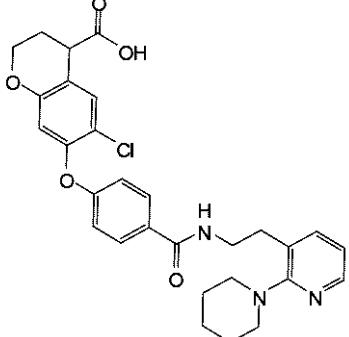
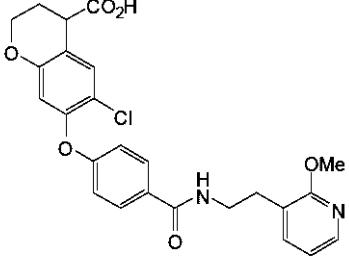
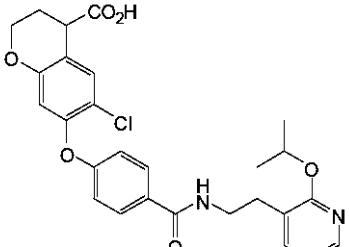
【表 7 - 8】

218		6-クロロ-7-(4-(2-(6-メトキシビリジン-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 m/z = 483. 0 (ナトリウム塩、a p c i, p o s) ↓ m/z = 480. 7 (ナトリウム塩、a p c i, n e g)	10
219		6-クロロ-7-(4-(2-(3-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 m/z = 551. 9 (ナトリウム塩、a p c i, p o s)	20
220		6-クロロ-7-(4-(2-(2,4-ジメチルキシビリジン-5-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 m/z = 514. 1 (ナトリウム塩、a p c i, p o s) ↓ m/z = 511. 7 (ナトリウム塩、a p c i, n e g)	30 40

【表 7 - 9】

221		6-クロロ-7-(4-(2-(6-(2-クロロフェニル)フェノキシ)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 ↓ m/z = 560.8 (a p c i, n e g)	m/z = 563.1 (a p c i, p o s) ↓ m/z = 560.8 (a p c i, n e g)	10
222		7-(4-(2-(4-tert-butylthiazol-2-yl)phenylamino)-2-oxoethyl)-6-chlorocyclohex-2-enecarboxylic acid ↓ m/z = 512.8 (ナトリウム塩、a p c i, n e g)	m/z = 515.1 (ナトリウム塩、a p c i, p o s) ↓ m/z = 512.8 (ナトリウム塩、a p c i, n e g)	20
223		6-クロロ-7-(4-(2-(2-シクロプロピルビリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	m/z = 493.1 (ナトリウム塩、P o s, a p c i)	30
224		6-クロロ-7-(4-(2-(2-クロロフェニル)ビリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	m/z = 563.1 (ナトリウム塩、P o s, a p c i)	40

【表 7 - 10】

225		6-クロロ-7-(4-(2-(2-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 m/z = 496.2 (ナトリウム塩、P o s , a p c i)	10
226		6-クロロ-7-(4-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 m/z = 536.2 (ナトリウム塩、P o s , a p c i)	20
227		6-クロロ-7-(4-(2-(2-メトキシビリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 m/z = 483.1 (ナトリウム塩、a p c i , p o s) ↓ m/z = 480.7 (ナトリウム塩、a p c i , n e g)	30
228		6-クロロ-7-(4-(2-(2-イソプロポキシビリジン-3-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 m/z = 510.9 (ナトリウム塩、a p c i , p o s) ↓ m/z = 508.8	40

【表 7 - 1 1】

		(ナトリ ウム塩、 a p c i , n e g)
--	--	---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/498
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12
A 6 1 K 31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/433
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428
A 6 1 K 31/423 (2006.01)	A 6 1 K 31/423
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/416
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025
A 6 1 P 27/14 (2006.01)	A 6 1 P 27/14

(72)発明者 クック , アダム

アメリカ合衆国 コロラド 80301 , ボルダー , ウォールナット ストリート 320
0 , アレイ バイオファーマ、インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ハント , ケビン ダブリュー .

アメリカ合衆国 コロラド 80301 , ボルダー , ウォールナット ストリート 320
0 , アレイ バイオファーマ、インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 デリール , ロバート カーク

アメリカ合衆国 コロラド 80301 , ボルダー , ウォールナット ストリート 320
0 , アレイ バイオファーマ、インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ロモフ , トッド

アメリカ合衆国 コロラド 80301 , ボルダー , ウォールナット ストリート 320
0 , アレイ バイオファーマ、インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 クラーク , クリストファー ティー .

アメリカ合衆国 コロラド 80301 , ボルダー , ウォールナット ストリート 320
0 , アレイ バイオファーマ、インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 キム , ガンヒヨク

アメリカ合衆国 コロラド 80301 , ボルダー , ウォールナット ストリート 320
0 , アレイ バイオファーマ、インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 コレット , クリストファー ピー .

アメリカ合衆国 コロラド 80301 , ボルダー , ウォールナット ストリート 320

0 , アレイ バイオファーマ、インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ドハーティー , ジョージ エー .
アメリカ合衆国 コロラド 80301 , ボルダー , ウォールナット ストリート 320
0 , アレイ バイオファーマ、インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 バージェス , ローレンス イー .
アメリカ合衆国 コロラド 80301 , ボルダー , ウォールナット ストリート 320
0 , アレイ バイオファーマ、インコーポレイテッド 気付

審査官 福井 悟

(56)参考文献 特表2011-526290 (JP, A)
特表2010-501587 (JP, A)
特表2010-526069 (JP, A)
特表2010-508268 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D
A 61 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)