(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7630502号
(P7630502)

(45)発行日　令和7年2月17日(2025.2.17)

(24)登録日　令和7年2月6日(2025.2.6)

(51)国際特許分類

C07C 217/48 (2006.01)	C07C	217/48	CSP
A61P 37/02 (2006.01)	A61P	37/02	
A61P 25/00 (2006.01)	A61P	25/00	
A61P 25/28 (2006.01)	A61P	25/28	
A61P 13/12 (2006.01)	A61P	13/12	

請求項の数　31　（全837頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-520897(P2022-520897)
(86)(22)出願日　令和2年10月9日(2020.10.9)
(65)公表番号　特表2022-552185(P2022-552185A)
(43)公表日　令和4年12月15日(2022.12.15)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/054992
(87)国際公開番号　WO2021/072198
(87)国際公開日　令和3年4月15日(2021.4.15)
審査請求日　令和5年10月3日(2023.10.3)
(31)優先権主張番号　62/912,929
(32)優先日　令和1年10月9日(2019.10.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　511230406
バイオクリスト ファーマスーティカルズ，インコーポレイテッド
ＢＩＯＣＲＹＳＴ ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 ２７７０３ ダーラム エンペラー ブールヴァード ４５０５
(74)代理人　100139723
弁理士　樋口 洋
(72)発明者　コティアン，プラヴィン エル
アメリカ合衆国 アラバマ州 ３５２２６ フーヴァー マグノリア ラン １１３９
(72)発明者　バブ，ヤーラガダ エス
アメリカ合衆国 アラバマ州 ３５２４４
最終頁に続く

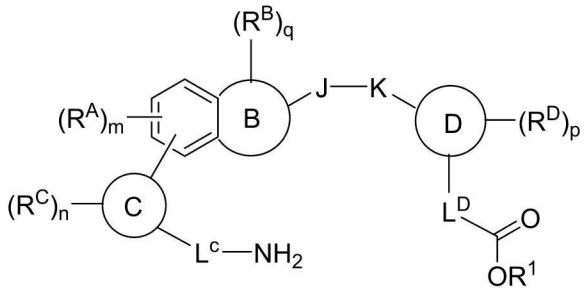
(54)【発明の名称】　経口補体因子Ｄ阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式（Ｉａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩：

【化１】



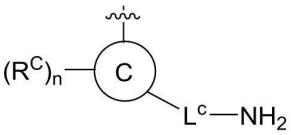
（Ｉａ）。

［式中、

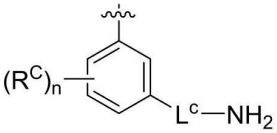
【化２】



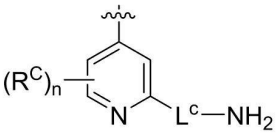
は、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり；
【化３】



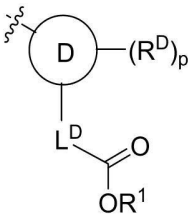
は、
【化４】



または
【化５】

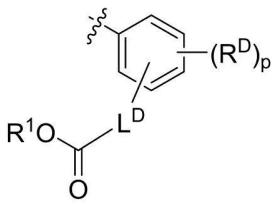


を表し；
【化６】



は、

【化７】



を表し；

Ｊは、－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_2$－、－Ｎ（アルキル）－、－ＣＨ（アルキル）－、－ＣＨ（アリール）－、－Ｃ（アルキル）$_2$－、－ＣＨ（シクロアルキル）－、または

【化８】



を表し；

Ｋは、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_2$－、－Ｎ（アルキル）－、－ＣＨ（アルキル）－、または－ＣＨ（シクロアルキル）－を表し；

ただし、ＪとＫのうち少なくとも１つは、結合、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（アルキル）－、または－ＣＨ（アリール）－であり；

Ｌ^{C}は、結合、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（アルキル）－、－ＣＨ（シクロアルキル）－、－ＣＨ（ヒドロキシアルキル）－、－ＣＨ（ハロアルキル）－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＦ$_2$－、－ＣＨ（Ｆ）－、－ＣＦ（アルキル）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＤ$_2$－、または－ＣＨ（Ｄ）－を表し；

Ｌ^{D}は、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＦ$_2$－、－ＣＨ（Ｆ）－、－ＣＤ$_2$－、－ＣＨ（Ｄ）－、－ＣＨ（アルキル）－、－ＣＨ（シクロアルキル）－、－ＣＨＮＨ$_2$－、－ＣＨ（ＮＨ（アルキル））－、－ＣＨ（ＮＨ（シクロアルキル））－、または結合を表し；

Ｒ^{A}は、Ｈ、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、任意選択で置換されていてもよいアリールオキシ、（アリールオキシ）アルキル、（シクロアルキル）アルコキシ、（ヘテロシクロアルキル）アルコキシ、任意選択で置換されていてもよい（ヘテロアリール）アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、（ヒドロキシ）ハロアルキル、アルコキシアルキル、任意選択で置換されていてもよいアミノアルキル、任意選択で置換されていてもよいアルキニル、任意選択で置換されていてもよいアリール、任意選択で置換されていてもよいヘテロアリール、任意選択で置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、任意選択で置換されていてもよいシクロアルキル、任意選択で置換されていてもよい（シクロアルキル）アルキル、任意選択で置換されていてもよい（シクロアルキル）アルケニル、任意選択で置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されていてもよい（ヘテロシクロアルキル）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（アルキル）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＯ$_2$、－ＣＨ$_2$ＮＨ（任意選択で置換されていてもよいアルキル）、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｂｏｃ）（任意選択で置換されていてもよいアルキル）、－ＣＨ$_2$ＮＨ（（シクロアルキル）アルキル）、－ＣＨ$_2$Ｎ（アルキル）（シクロアルキル）、－ＣＨ$_2$Ｎ（アルキル）（（シクロアルキル）アルキル）、－ＮＨ（任意選択で置換されていてもよいアルキル）、

－ＮＨ（シクロアルキル）、－ＮＨ（（シクロアルキル）アルキル）、－ＮＨ（（ヘテロシクロアルキル）アルキル）、－Ｎ（アルキル）$_2$、－Ｎ（アルキル）（（シクロアルキル）アルキル、－Ｎ（アルキル）（（ヘテロシクロアルキル）アルキル、－ＮＨ（ヘテロアリールアルキル）、－ＣＨ$_2$Ｏ（任意選択で置換されていてもよいアリール）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（任意選択で置換されていてもよいアルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（（シクロアルキル）アルキル）、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、または－ＣＨ$_2$Ｎ（アルキル）$_2$を表し；

Ｒ^{B}は、Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、ハロゲン、シアノ、アミノ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（シクロアルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（アリール）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ヘテロアリール）、－Ｃ（Ｏ）（アルキル）、アルキルアミノアルキル、アルキルアミノシクロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、（ヒドロキシ）ハロアルキル、もしくはトシルを表すか、または任意選択で置換されていてもよいアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、もしくはヘテロシクロアルキルを表し；

Ｒ^{C}は、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、もしくはアミノを表すか、または任意選択で置換されていてもよいアルコキシ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、もしくは（ヘテロアリール）アルコキシを表し；

Ｒ^{D}は、Ｈ、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ａｃ）、－ＮＨ（アルキル）、－Ｎ（アルキル）$_2$、－ＮＨ（ＣＯ）（アルキル）、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＮＨＣ（Ｏ）（アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、もしくは－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、または任意選択で置換されていてもよいアルキル、アルコキシル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ハロアルコキシル、もしくはハロアルキルを表し；

Ｒ^{1}は、Ｈ、または任意選択で置換されていてもよいアルキルを表し；

ｍ、ｎ、ｐ、及びｑは、それぞれ独立して、０、１、または２である］。

【請求項２】

Ｊは、－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、または－Ｃ（Ｏ）－を表し；

Ｋは、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、または－Ｃ（Ｏ）－を表し；

ただし、Ｊが－ＮＨ－を表す場合、Ｋは結合または－Ｃ（Ｏ）－であり；

Ｌ^{C}は、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（アルキル）－、または－ＣＨ（ヒドロキシアルキル）－を表し；

Ｒ^{A}は、Ｈ、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、任意選択で置換されていてもよいアリールオキシ、（アリールオキシ）アルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルコキシ、任意選択で置換されていてもよいアリール、任意選択で置換されていてもよいヘテロアリール、任意選択で置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されていてもよい（ヘテロシクロアルキル）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＯ$_2$、－ＣＨ$_2$ＮＨ（任意選択で置換されていてもよいアルキル）、－ＣＨ$_2$ＮＨ（（シクロアルキル）アルキル）、－ＮＨ（（シクロアルキル）アルキル）、－ＣＨ$_2$Ｏ（任意選択で置換されていてもよいアリール）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（任意選択で置換されていてもよいアルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（（シクロアルキル）アルキル）、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、または－ＣＨ$_2$Ｎ（アルキル）$_2$を表し；

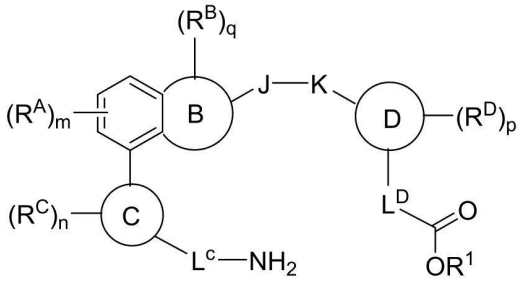
Ｒ^{B}は、Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、ヒドロキシアルキル、トシル、ヘテロシクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（シクロアルキル）を表し；

Ｒ^{C}は、Ｈまたはハロを表し；

Ｒ^{D}は、Ｈまたはハロ、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシル、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、またはハロアルコキシルを表し；

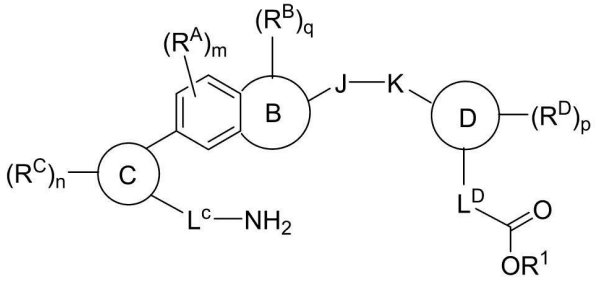
Ｒ^{1}は、Ｈまたはアルキルを表す、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】
式（Ｉａ－１）：
【化９】



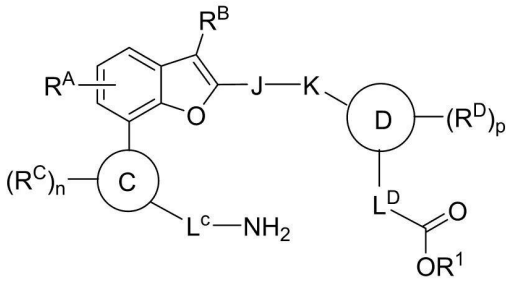
（Ｉａ－１）。

の構造を有する；または
式（Ｉａ－２）：
【化１０】



（Ｉａ－２）。

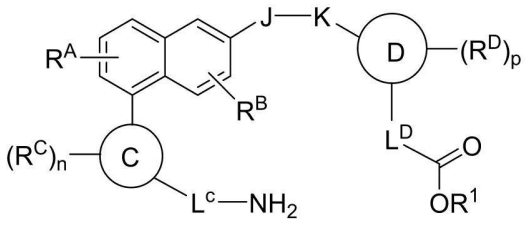
の構造を有する；または
式（ＩＩｂ）：
【化１１】



（ＩＩｂ）。

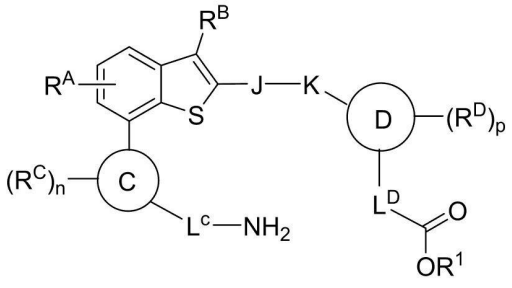
の構造を有する；または
式（ＩＩｃ）：

【化１２】



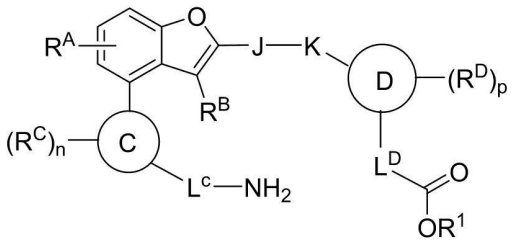
（ＩＩｃ）。

の構造を有する；または
式（ＩＩｄ）：
【化１３】



（ＩＩｄ）。

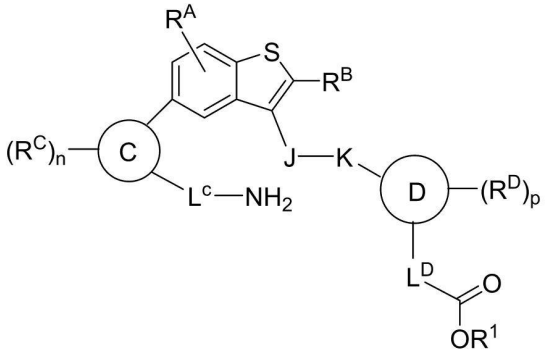
の構造を有する；または
式（ＩＩｅ）：
【化１４】



（ＩＩｅ）。

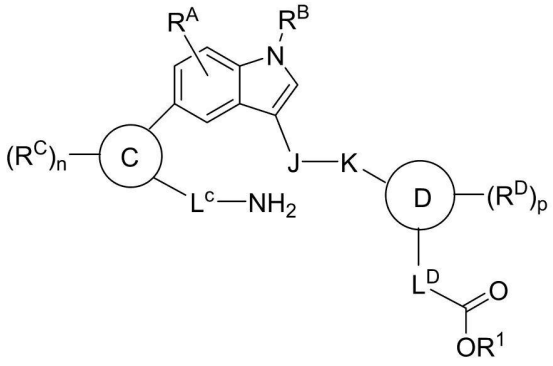
の構造を有する；または
式（ＩＩｆ）：

【化１５】



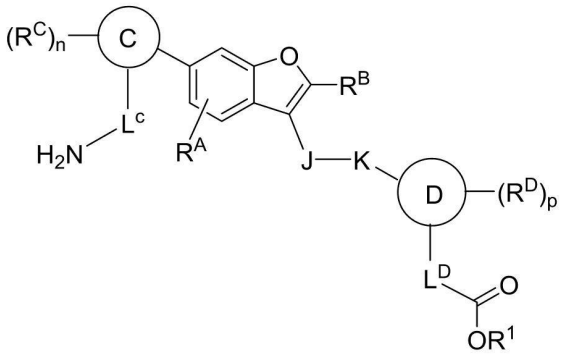
（ＩＩｆ）。

の構造を有する；または
式（ＩＩｇ）：
【化１６】



（ＩＩｇ）。

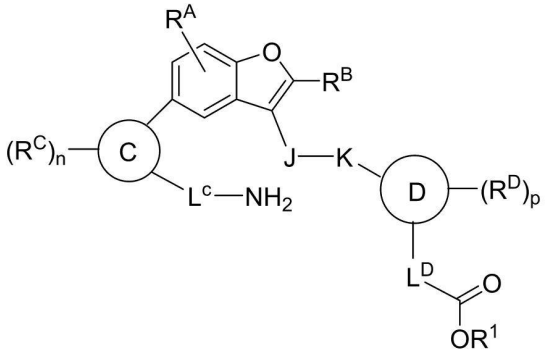
の構造を有する；または
式（ＩＩｈ）：
【化１７】



（ＩＩｈ）。

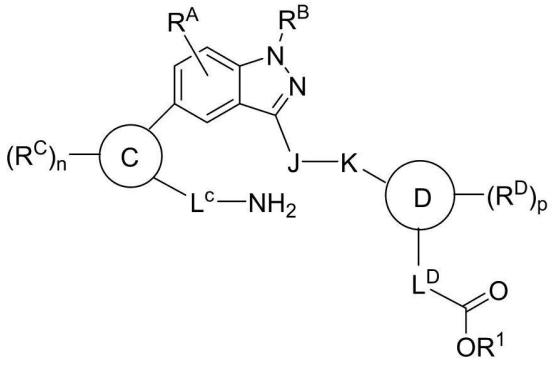
の構造を有する；または
式（ＩＩｊ）：

【化１８】



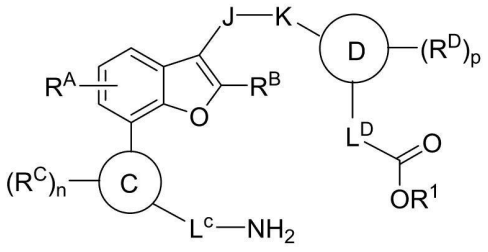
（ＩＩｊ）。

の構造を有する；または
式（ＩＩｍ）：
【化１９】



（ＩＩｍ）。

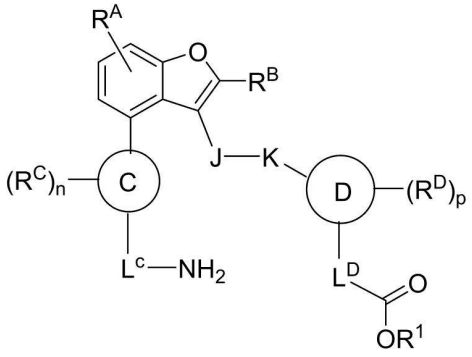
の構造を有する；または
式（ＩＩｏ）：
【化２０】



（ＩＩｏ）。

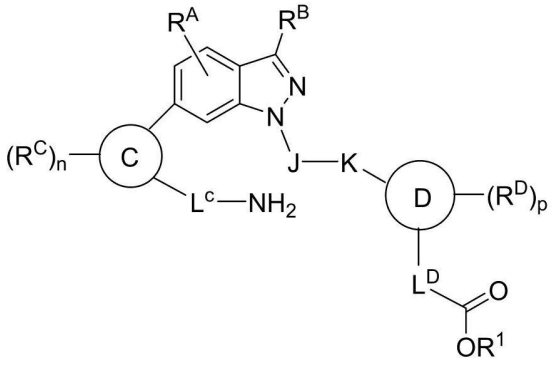
の構造を有する；または
式（ＩＩｐ）：

【化２１】



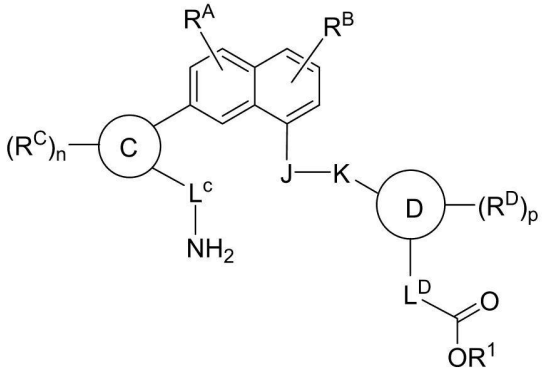
（ＩＩｐ）。

の構造を有する；または
式（ＩＩｒ）：
【化２２】



（ＩＩｒ）。

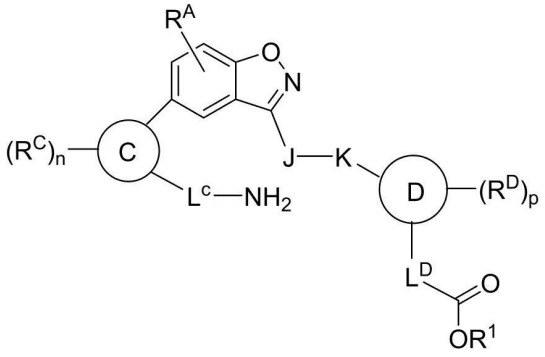
の構造を有する；または
式（ＩＩｔ）：
【化２３】



（ＩＩｔ）。

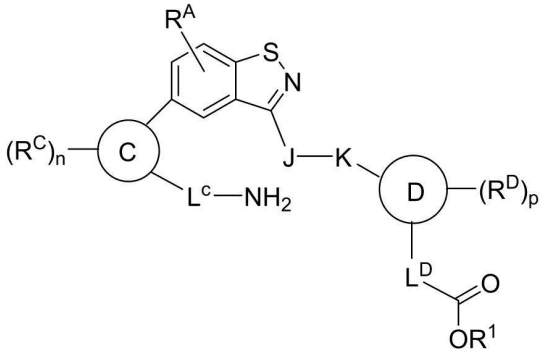
の構造を有する；または
式（ＩＩｕ）：

【化２４】



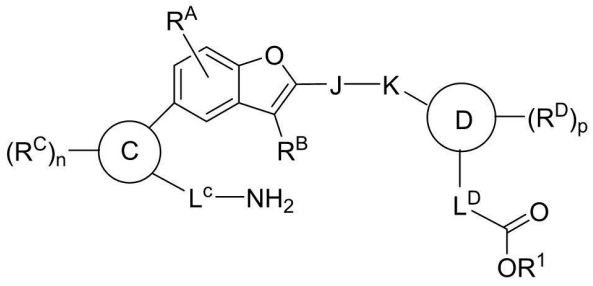
（ＩＩｕ）。

の構造を有する；または
式（ＩＩｖ）：
【化２５】



（ＩＩｖ）。

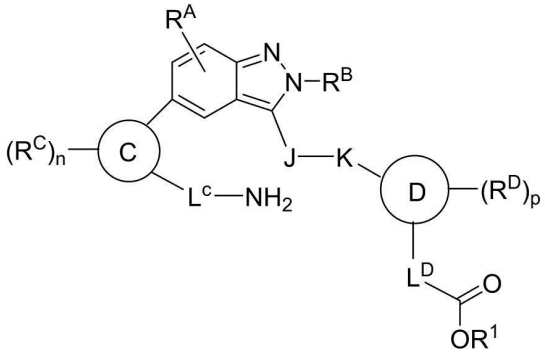
の構造を有する；または
式（ＩＩｗ）：
【化２６】



（ＩＩｗ）。

の構造を有する；または
式（ＩＩｙ）：

【化２７】



（ＩＩｙ）。

の構造を有する、請求項１または２に記載の化合物。

【請求項４】

Ｌ^{C}がＣＨ$_{2}$を表す、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５】

Ｒ^{C}がＨまたはハロを表す、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６】

Ｒ^{C}がＦを表す、請求項５に記載の化合物。

【請求項７】

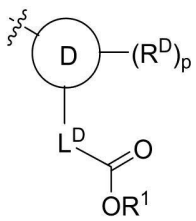
－Ｊ－Ｋ－が、－ＣＨ$_{2}$－、－ＮＨ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－、または－ＮＨＣ（Ｏ）－を表す、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８】

－Ｊ－Ｋ－が、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－または－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－を表す、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物。

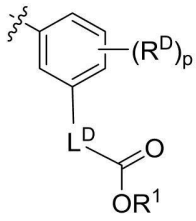
【請求項９】

【化２８】



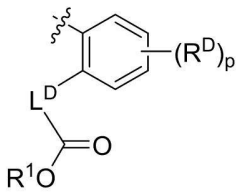
が、

【化２９】



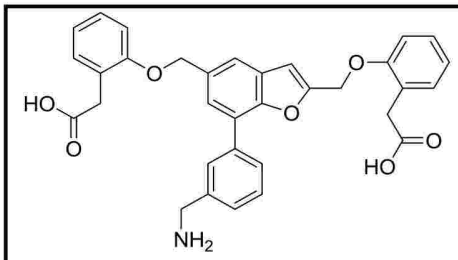
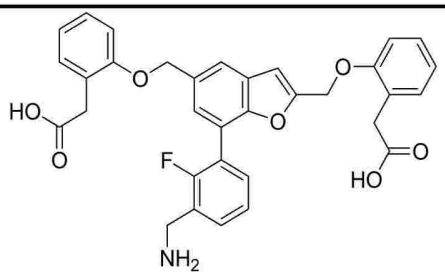
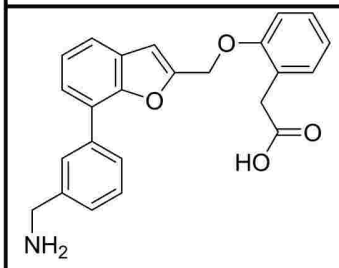
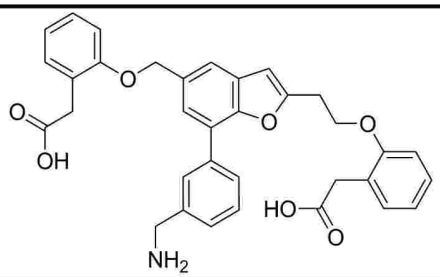
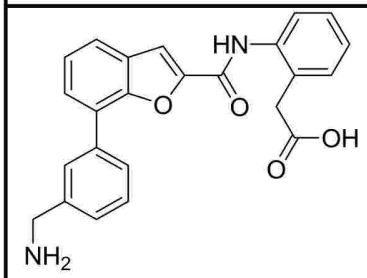
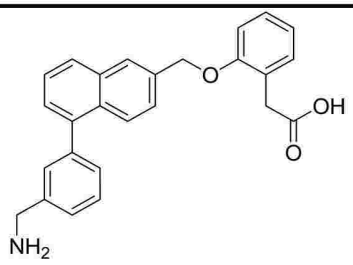
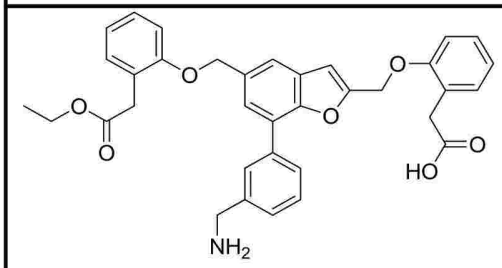
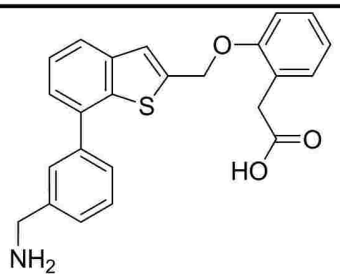
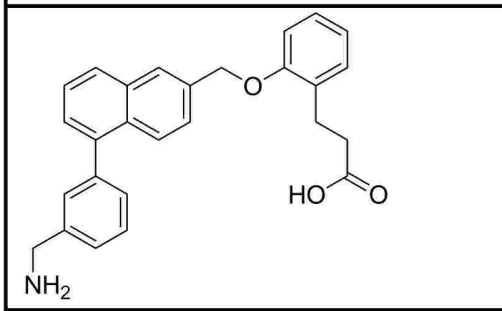
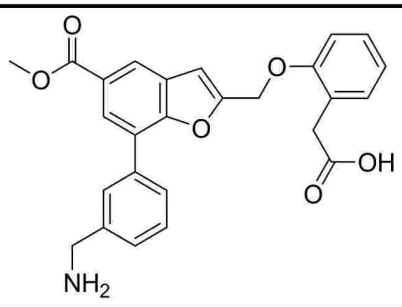
または

【化３０】

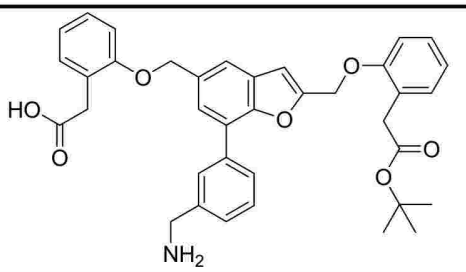
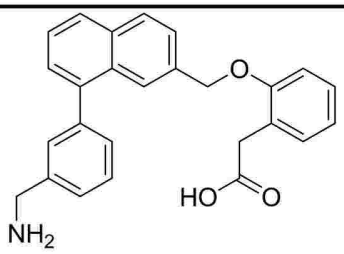
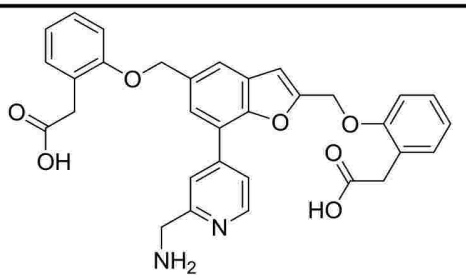
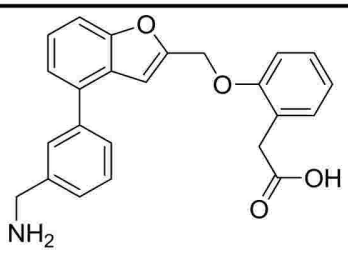
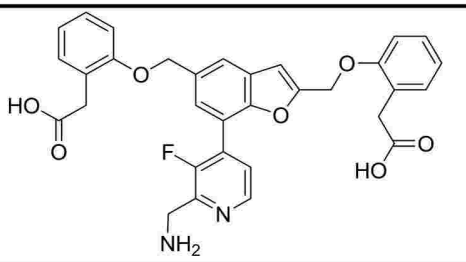
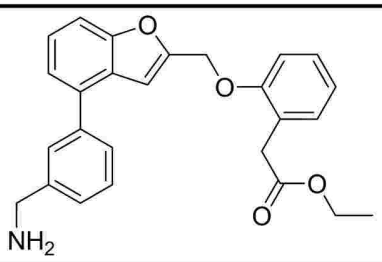
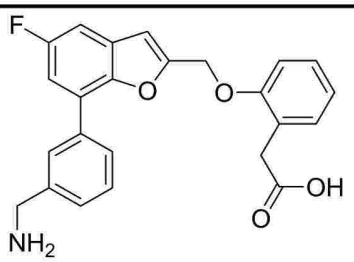
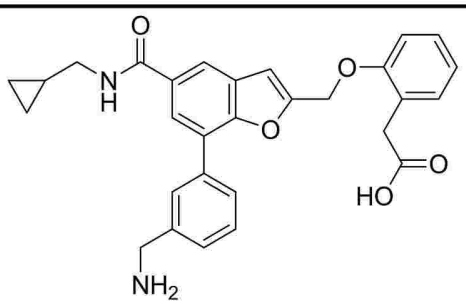
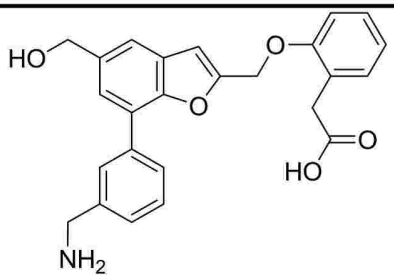
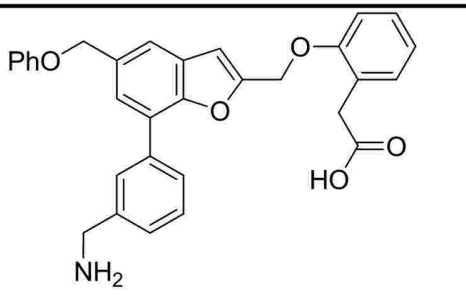


を表す、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１０】
Ｒ^{1}がＨである、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１】
Ｌ^{D}が、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、または結合を表す、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２】
Ｌ^{D}が－ＣＨ$_{2}$－を表す、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３】
Ｒ^{D}が、Ｈ、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、またはアルコキシルを表す、請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４】
Ｒ^{D}がＨを表す、請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１５】
Ｒ^{B}が、Ｈ、アルキル、または－Ｃ（Ｏ）ＯＨを表す、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６】
Ｒ^{B}がＨを表す、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１７】
Ｒ^{A}が、Ｈ、アルキル、アルコキシル、または－ＣＨ$_{2}$Ｏ（任意選択で置換されていてもよいアリール）を表す、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１８】
Ｒ^{A}がＨを表す、請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１９】
以下の表から選択される、請求項１に記載の化合物。

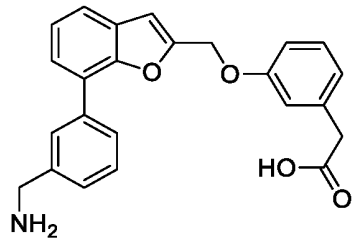
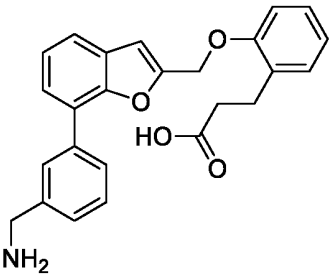
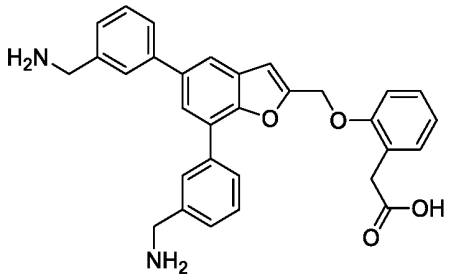
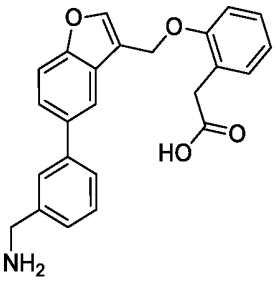
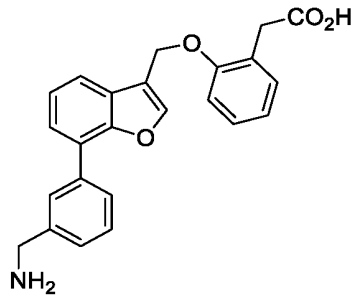
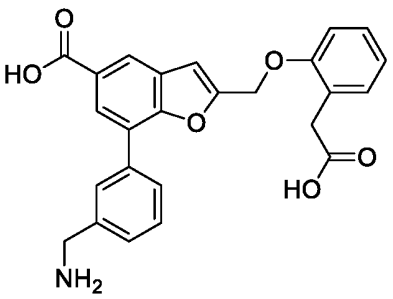
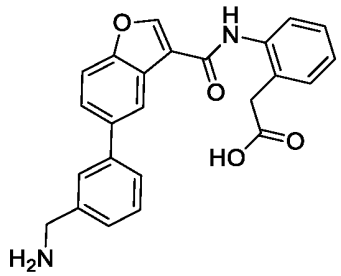
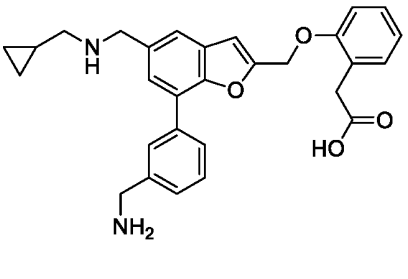
【表１－１】

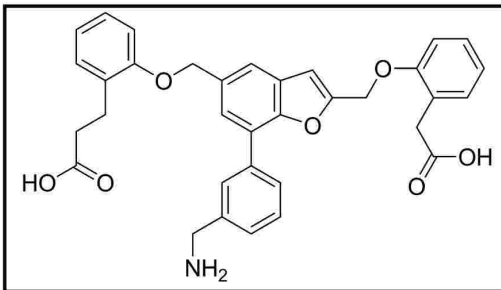
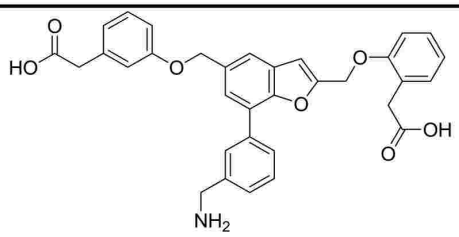
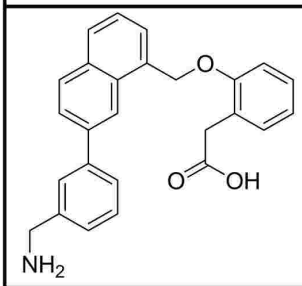
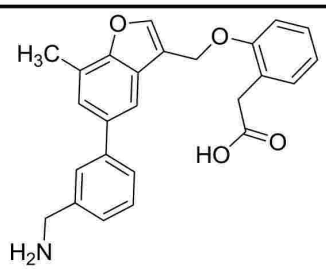
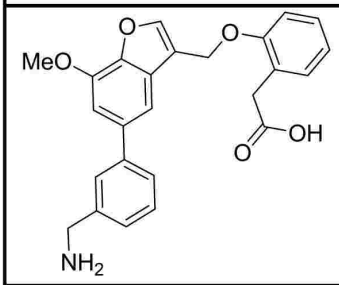
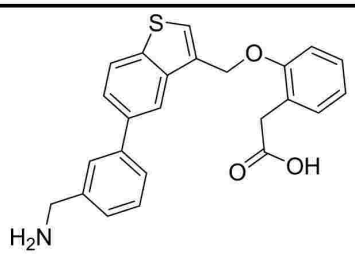
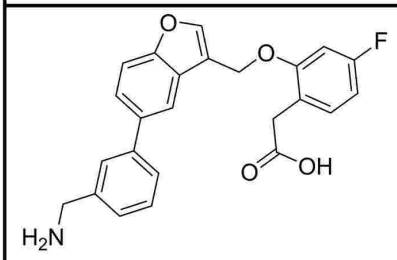
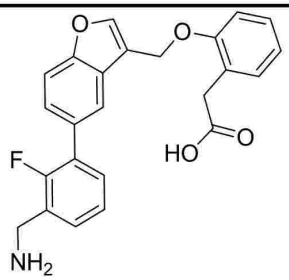
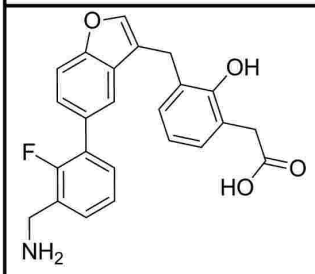
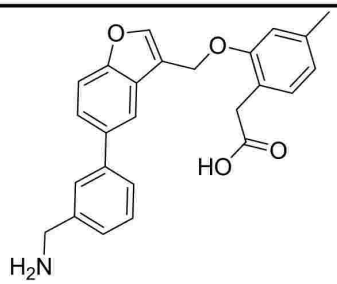
【表１－２】

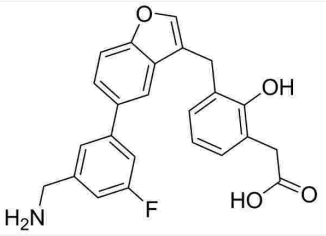
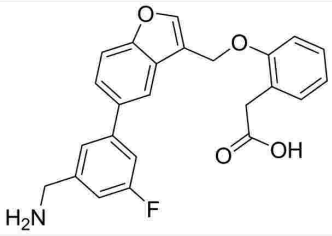
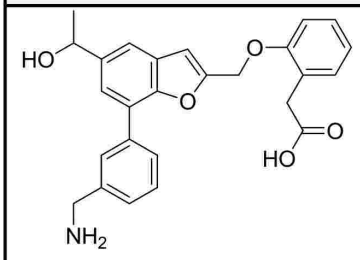
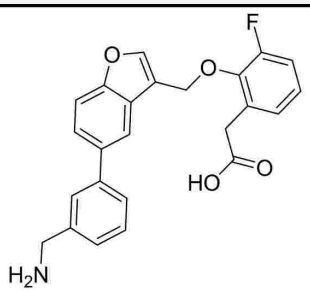
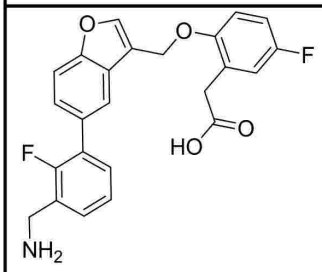
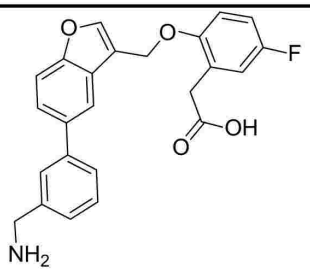
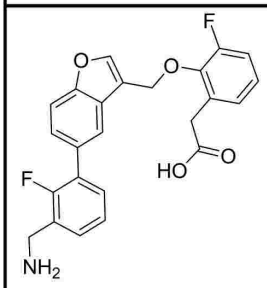
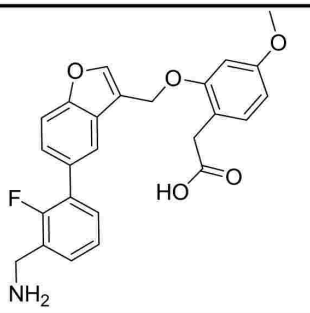
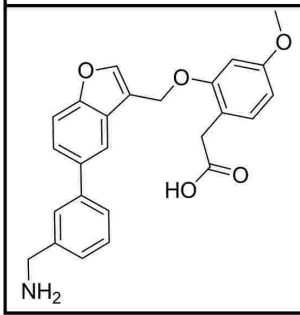
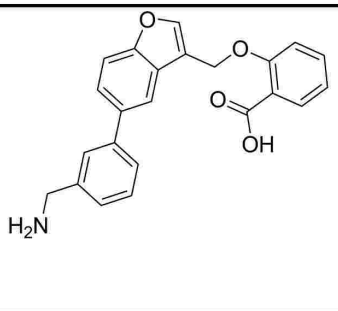
【表１－３】

【表１－４】

【表１－５】

10

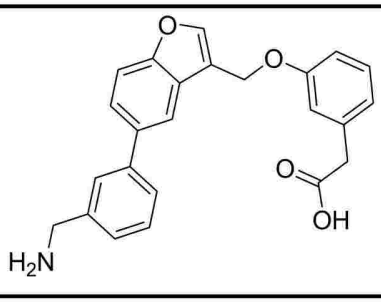
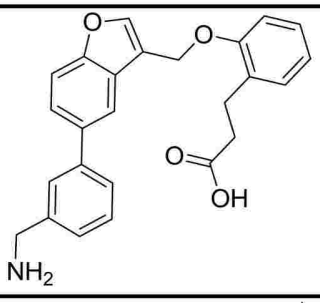
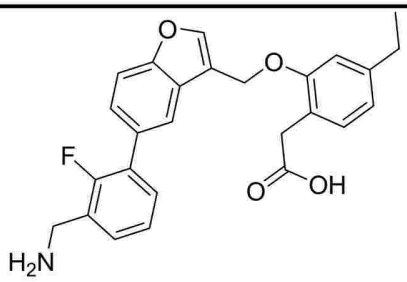
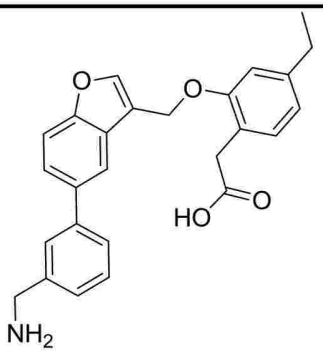
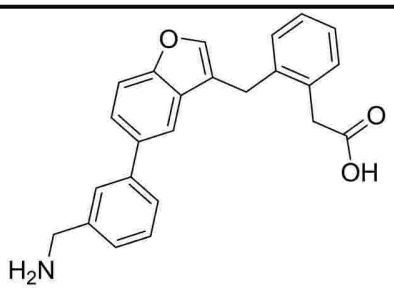
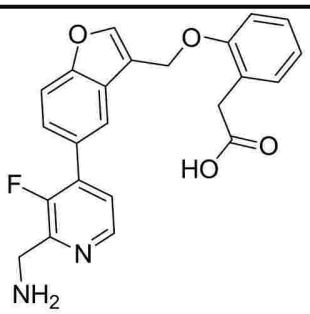
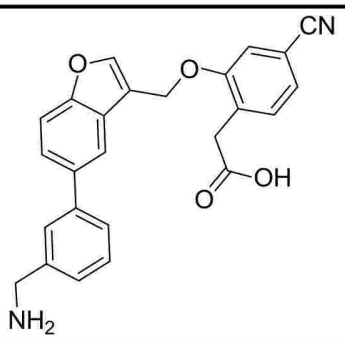
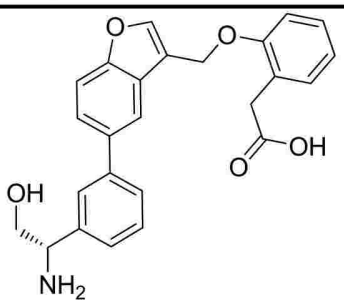
20

30

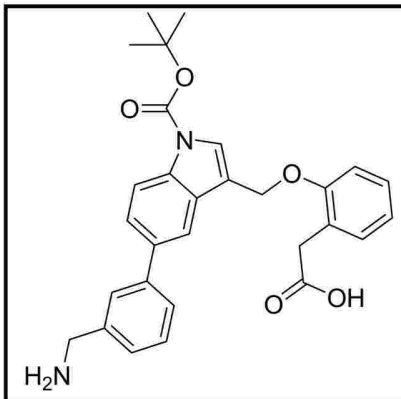
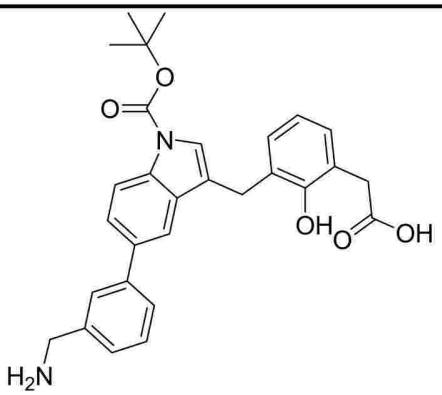
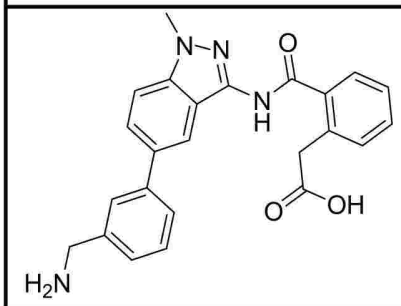
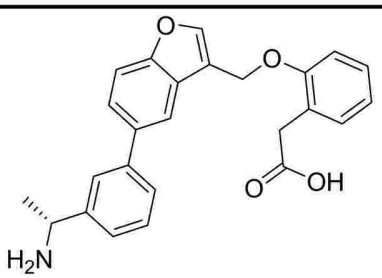
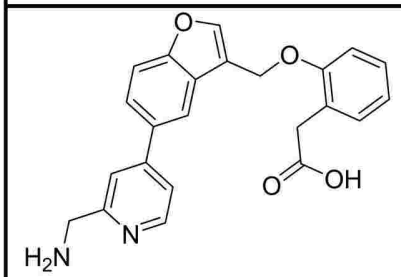
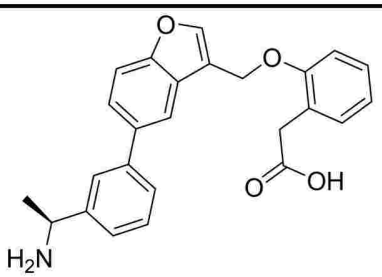
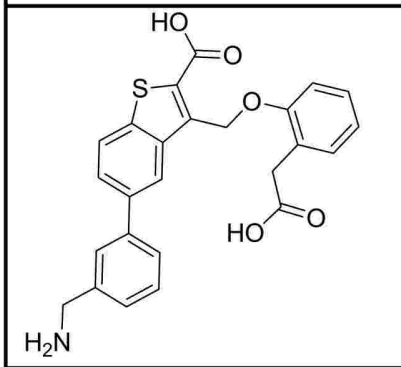
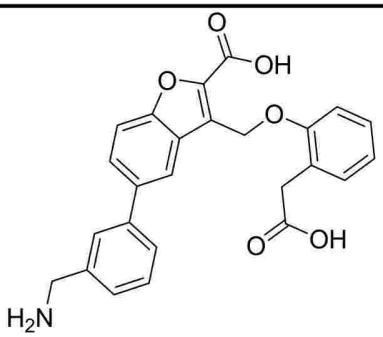
40

50

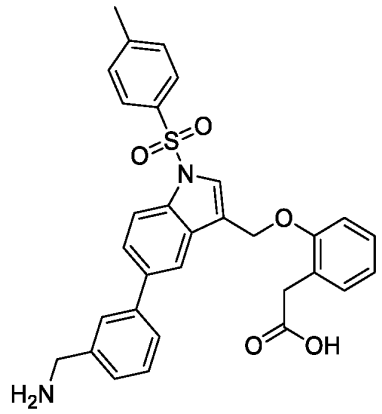
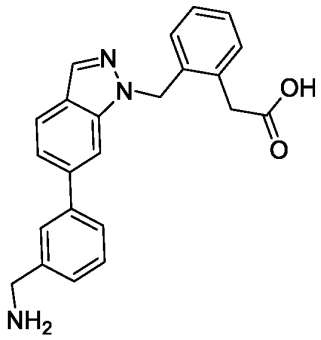
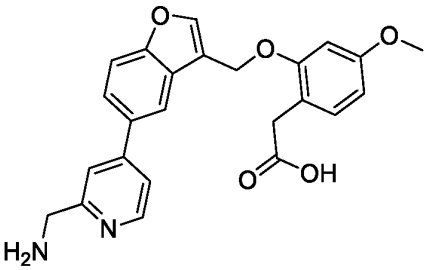
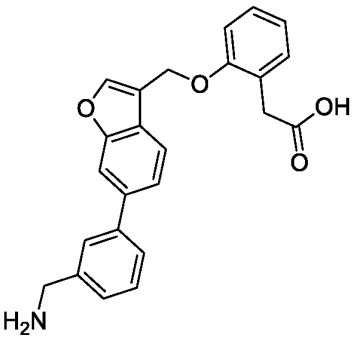
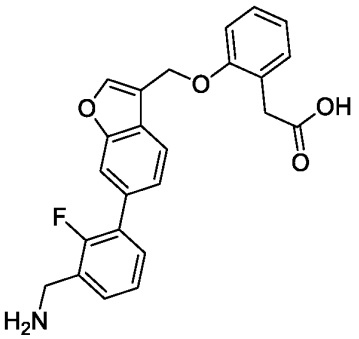
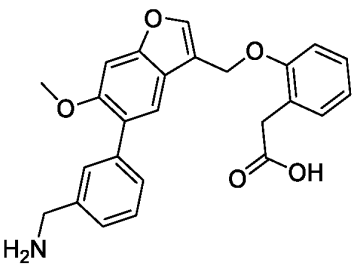
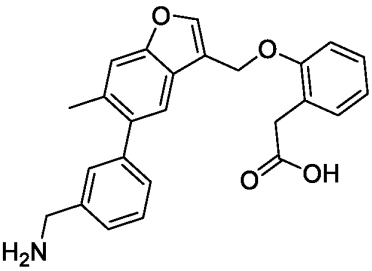
【表１－６】

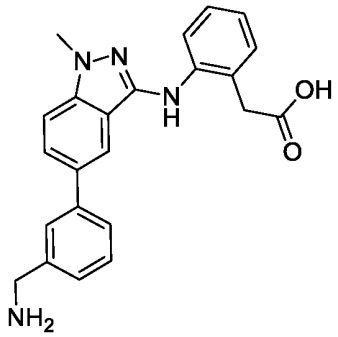
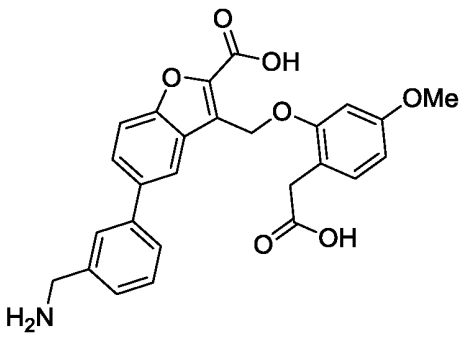
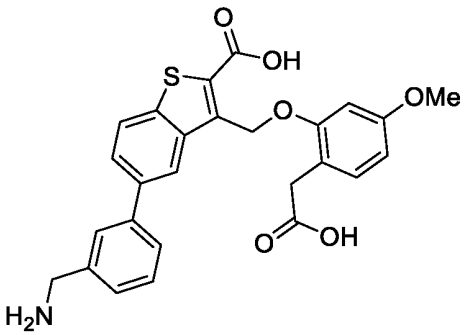
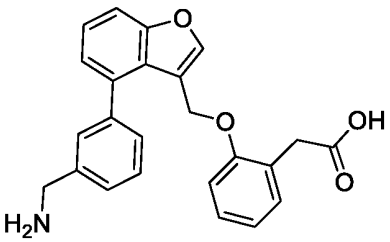
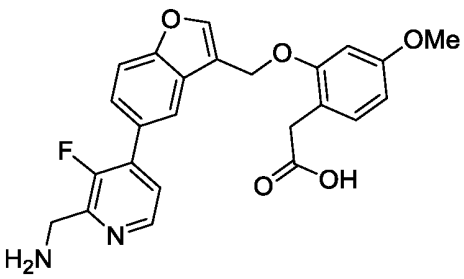
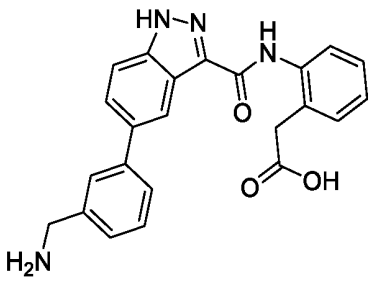
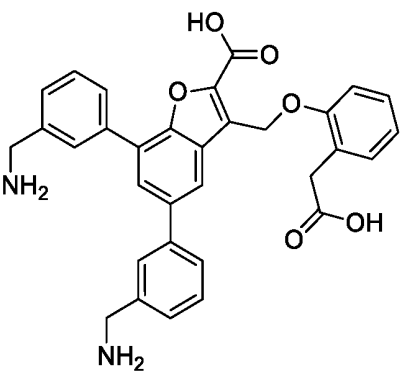
【表１－７】

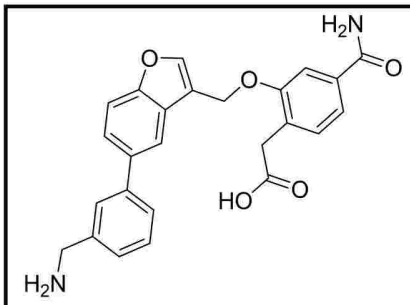
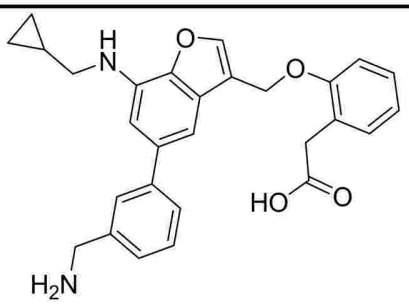
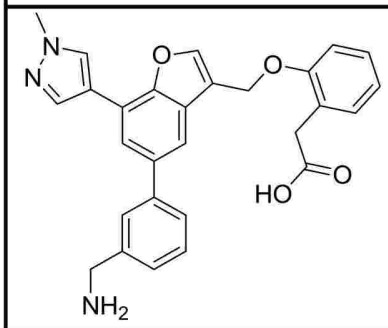
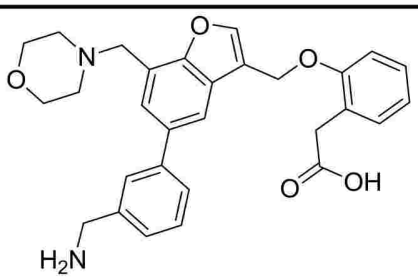
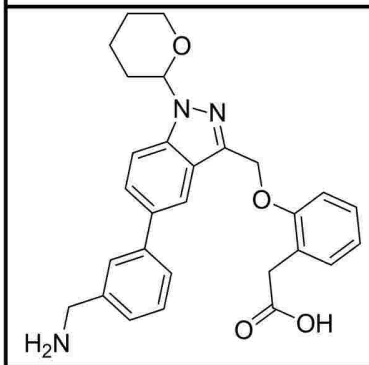
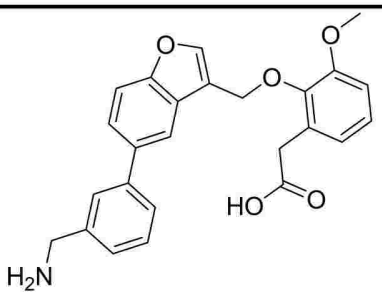
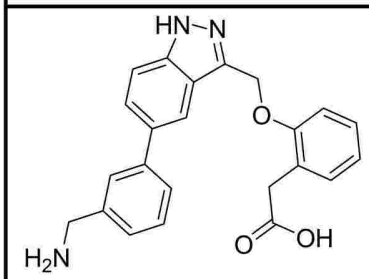
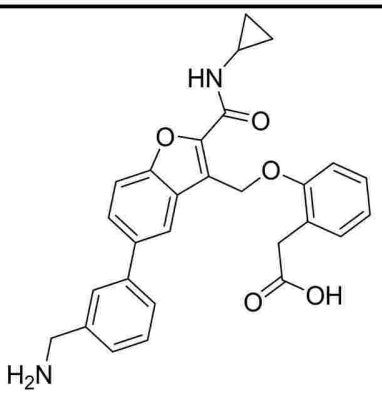
【表１－８】

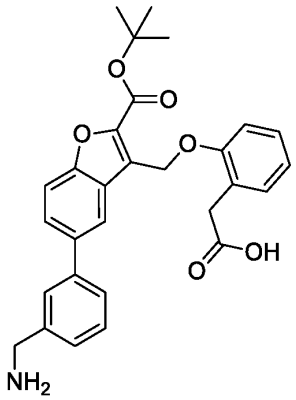
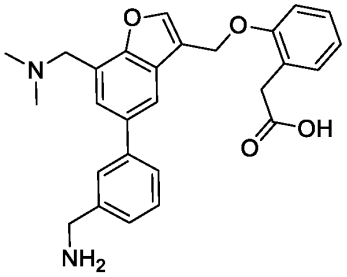
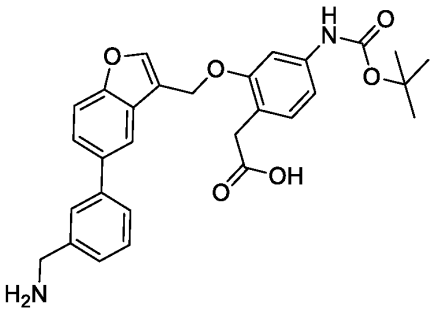
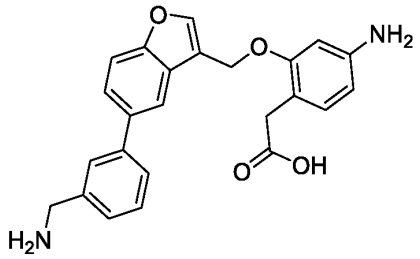
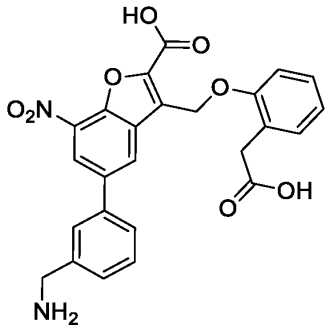
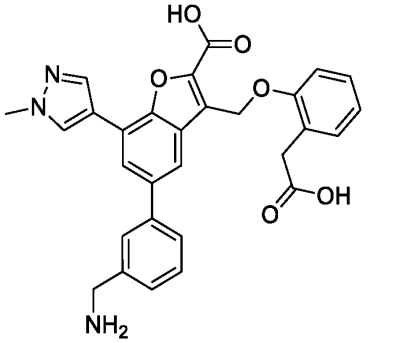
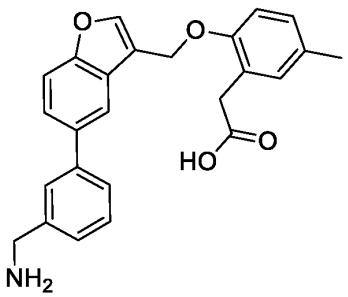
【表１－９】

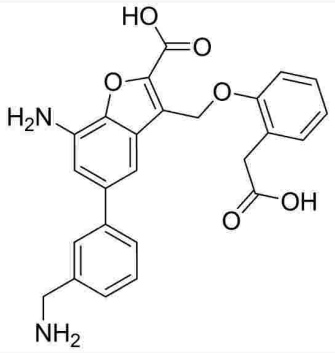
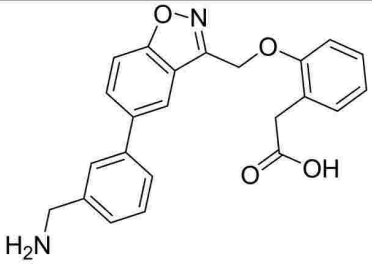
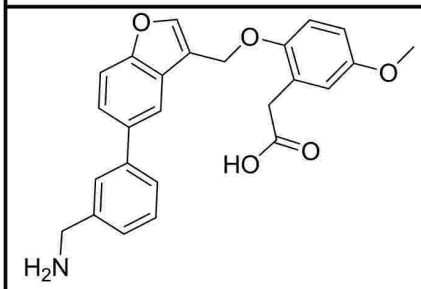
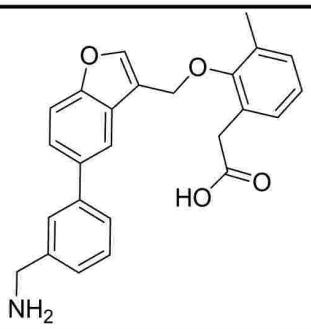
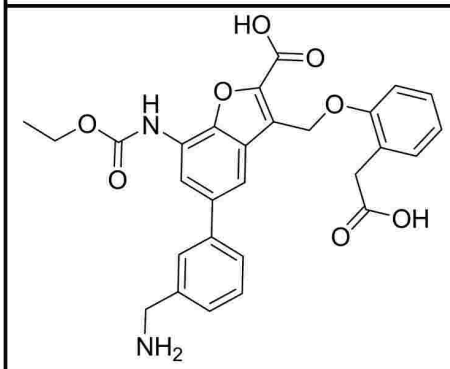
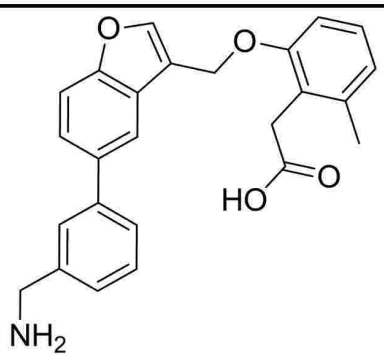
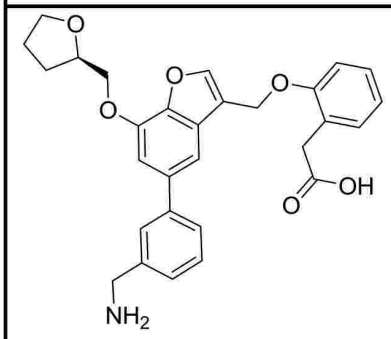
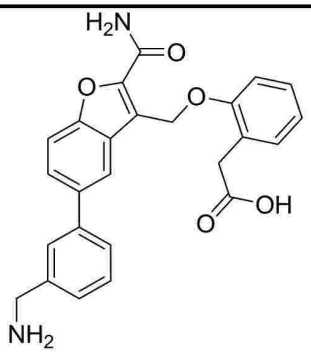
【表１－１０】

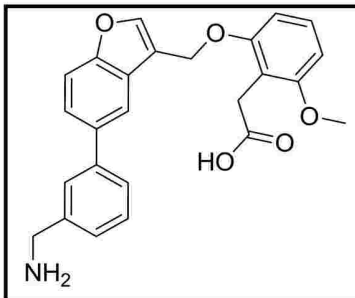
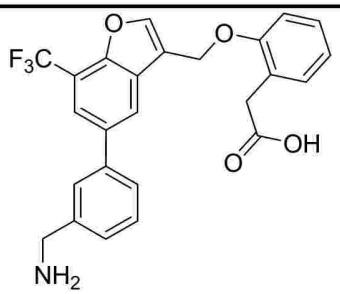
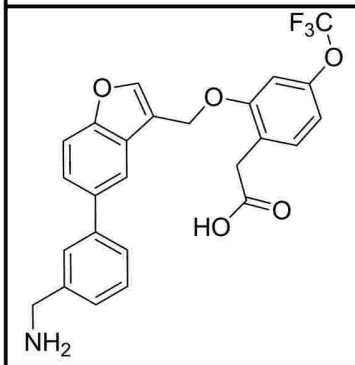
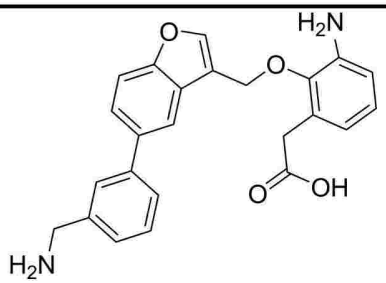
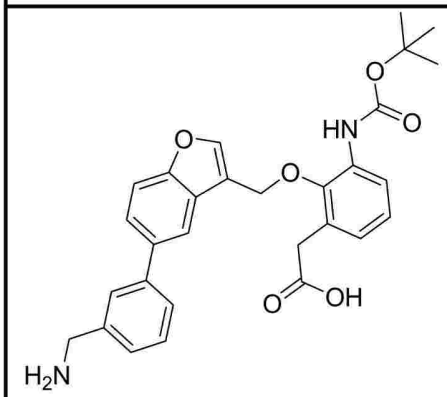
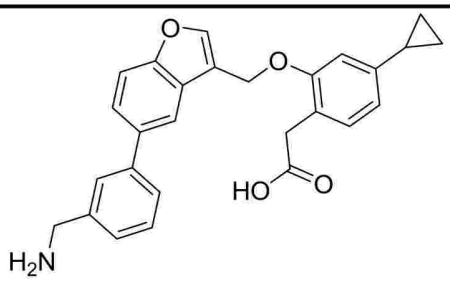
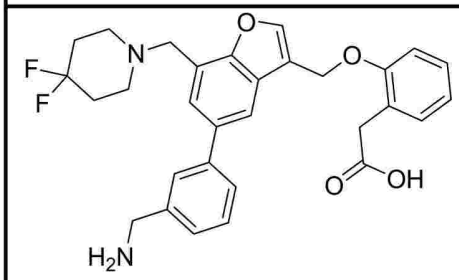
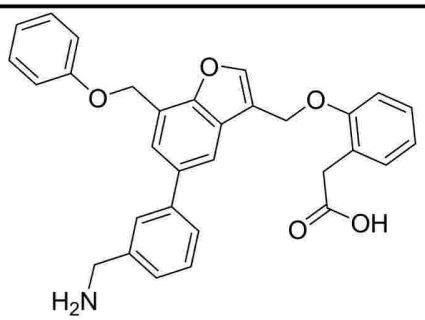
【表１－１１】

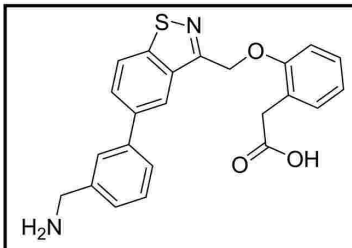
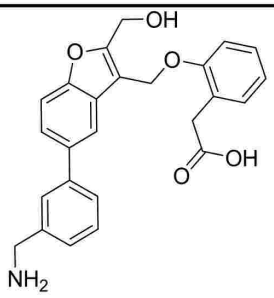
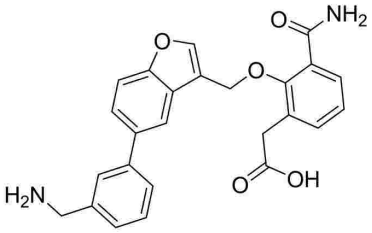
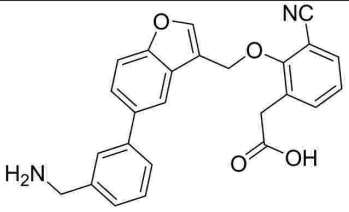
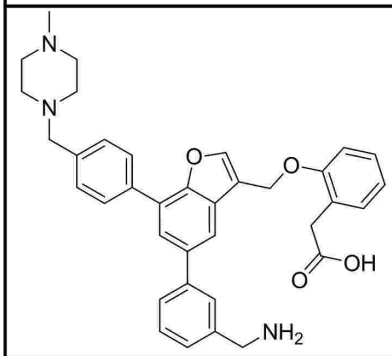
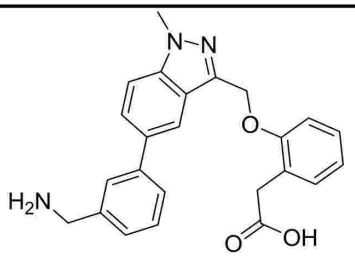
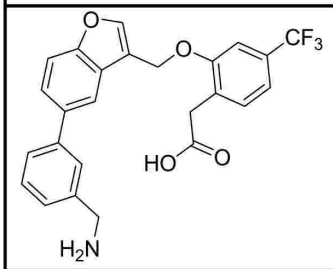
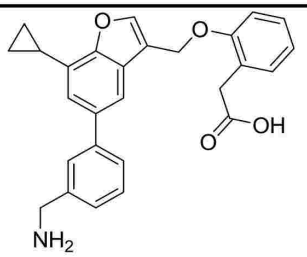
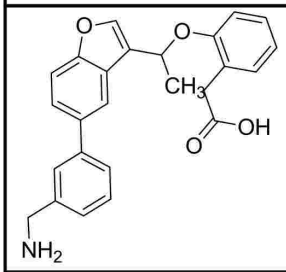
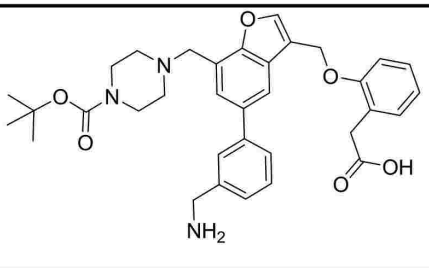
【表１－１２】

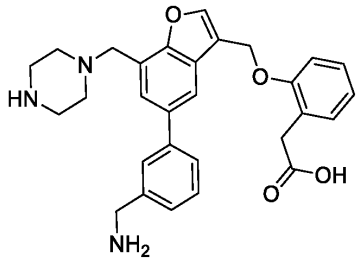
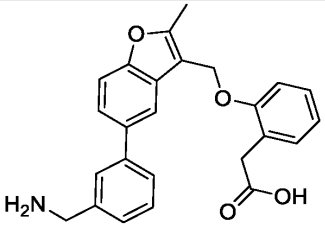
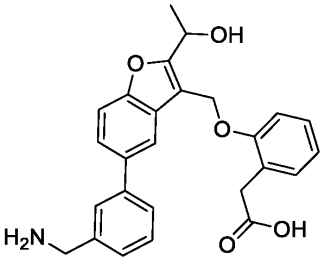
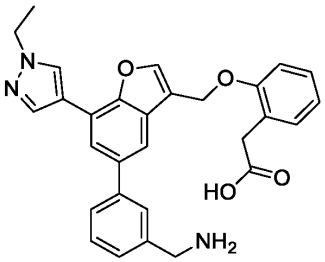
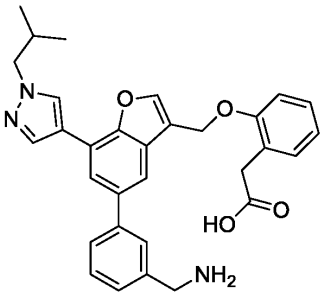
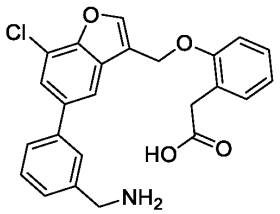
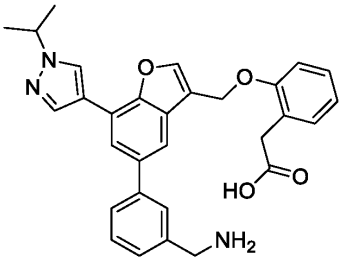
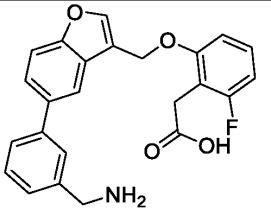
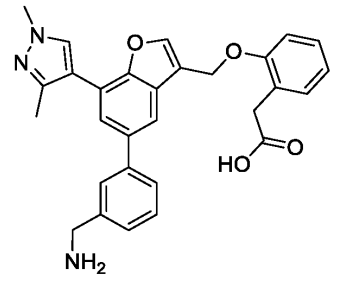
【表１－１３】

【表１－１４】

【表１－１５】

10

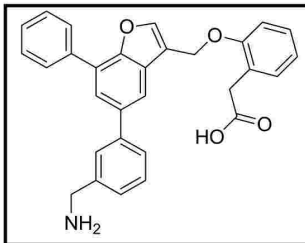
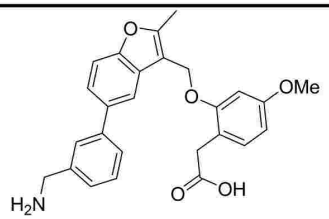
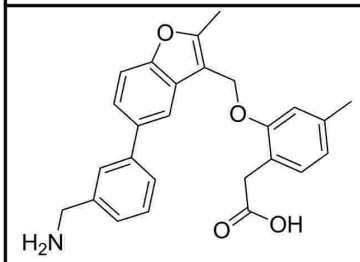
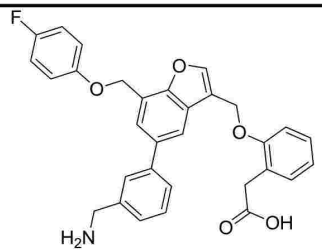
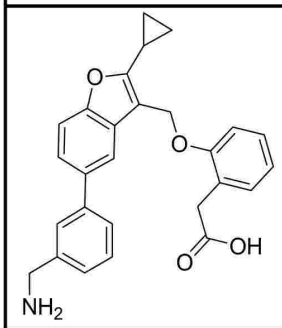
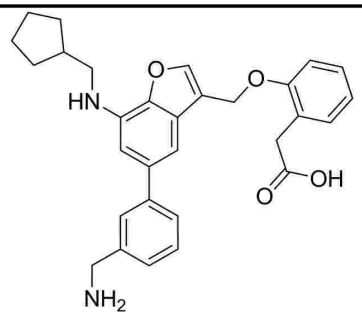
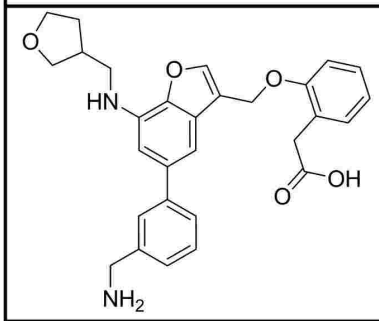
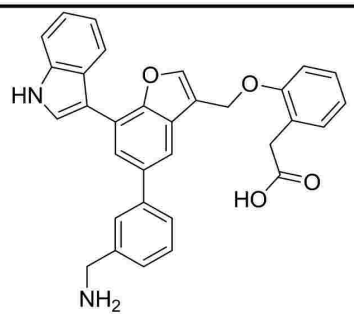
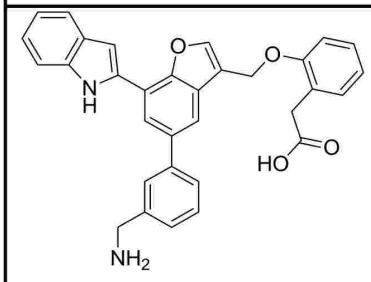
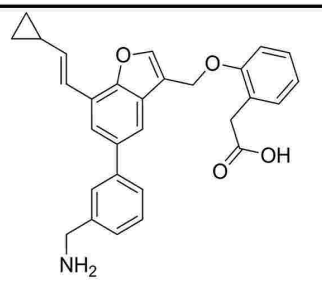
20

30

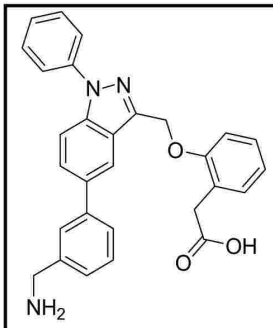
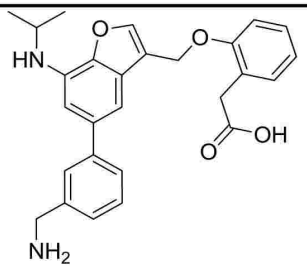
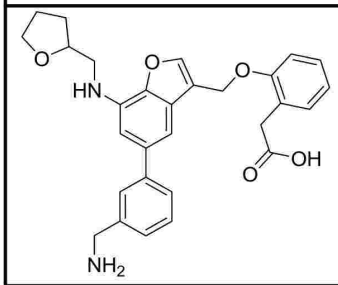
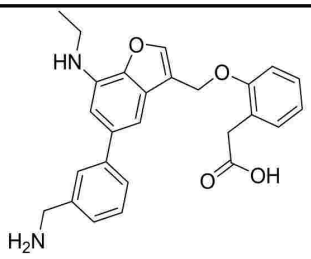
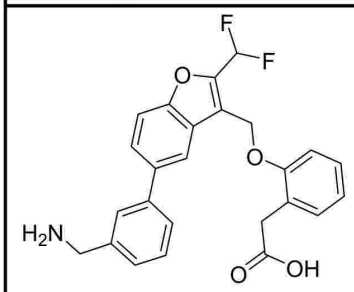
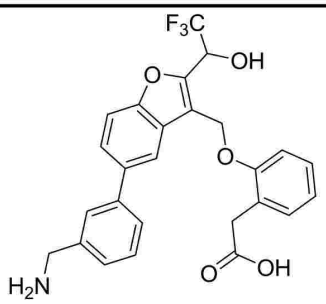
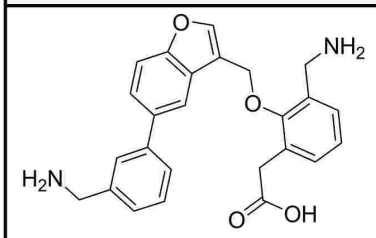
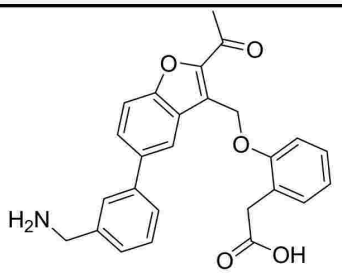
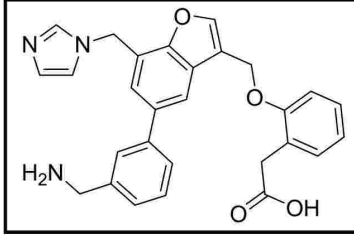
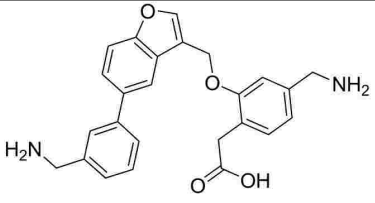
40

50

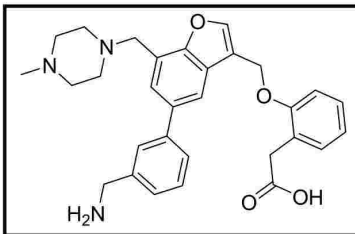
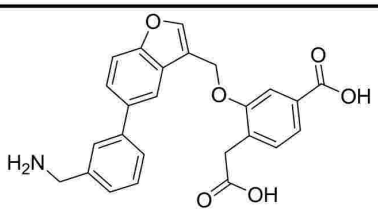
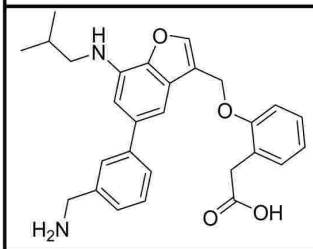
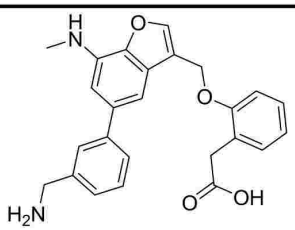
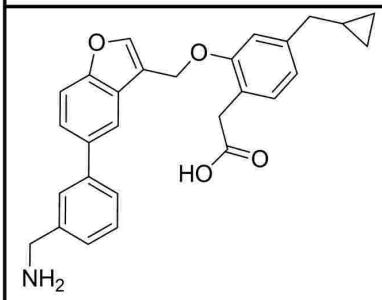
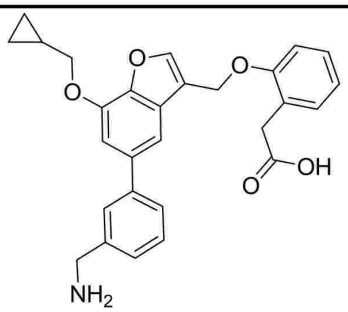
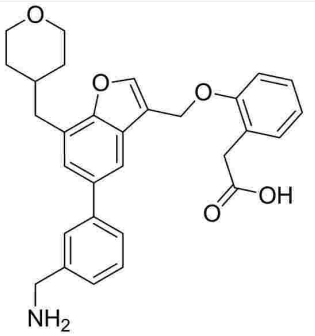
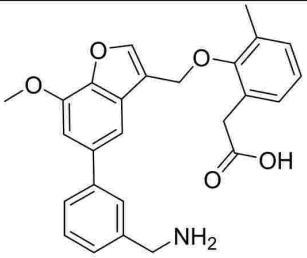
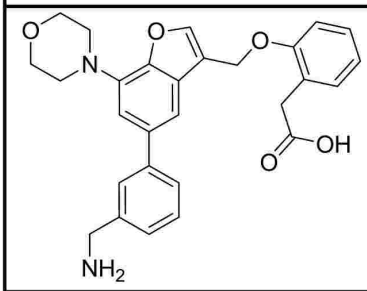
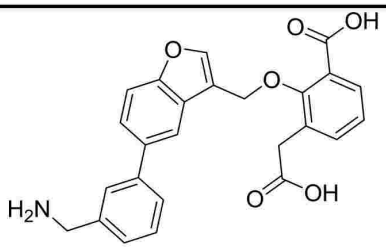
【表１－１６】

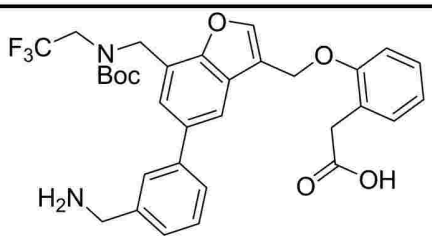
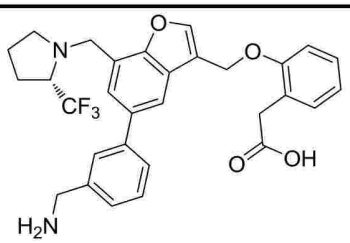
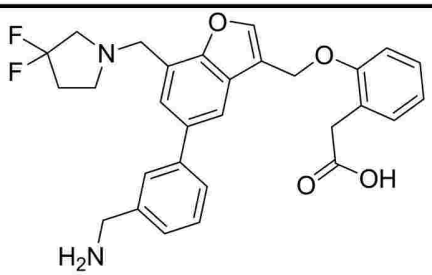
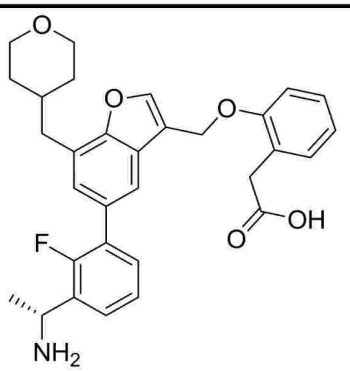
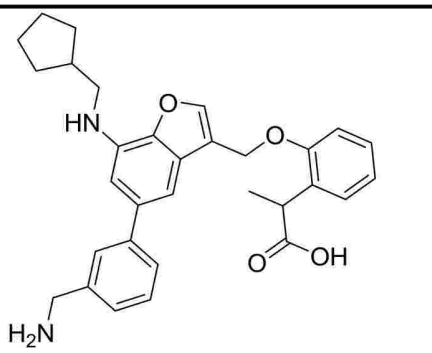
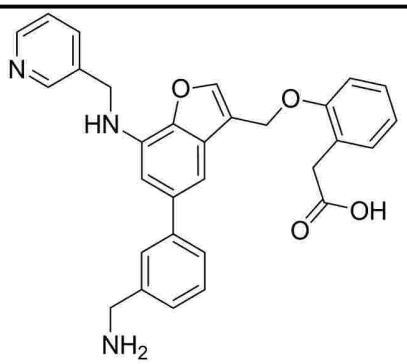
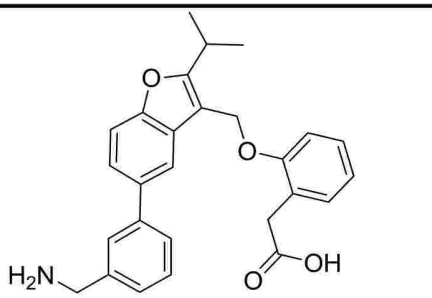
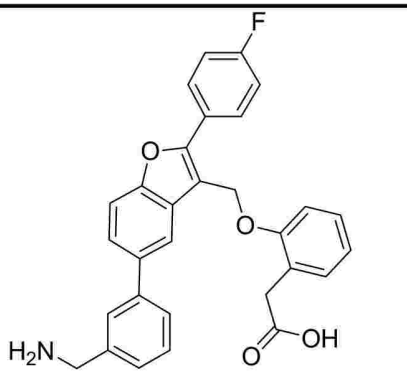
【表１－１７】

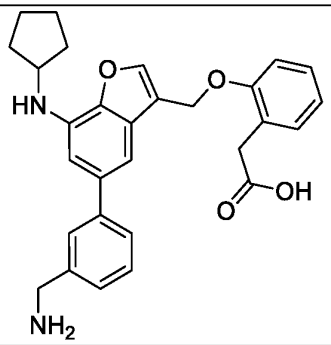
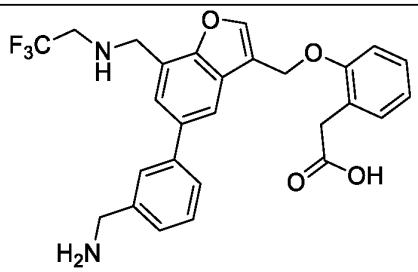
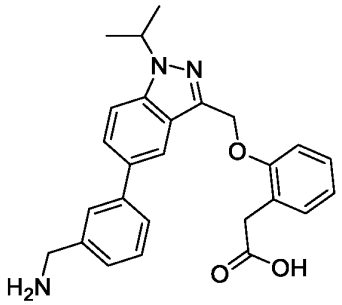
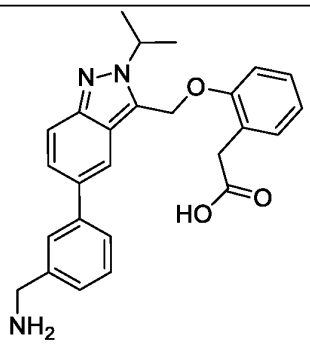
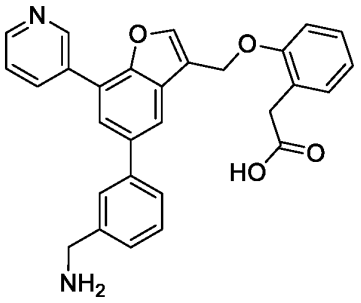
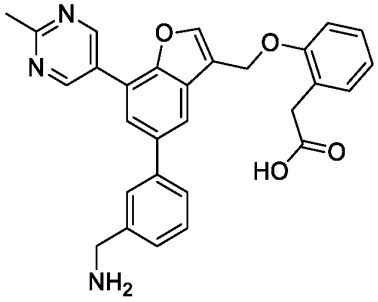
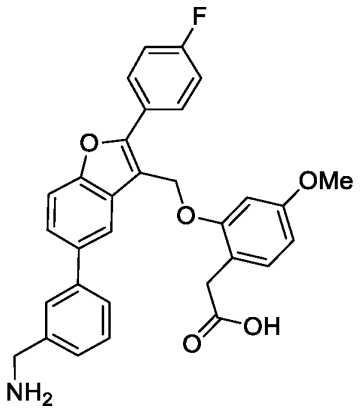
【表１－１８】

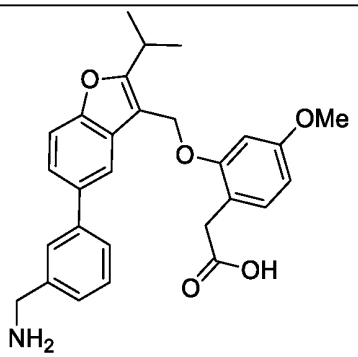
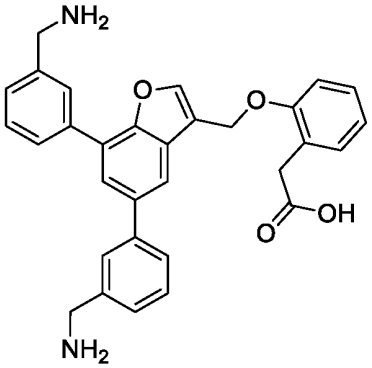
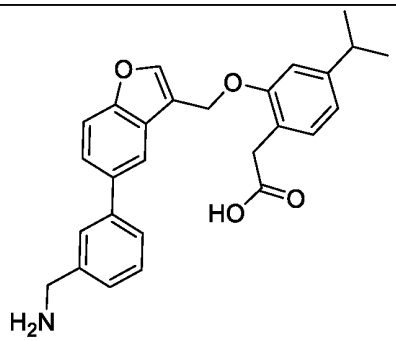
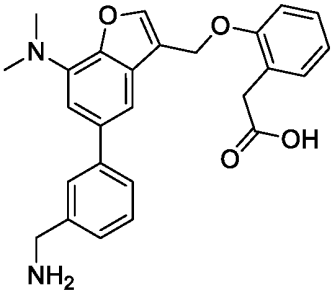
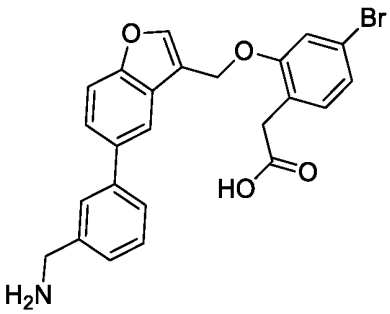
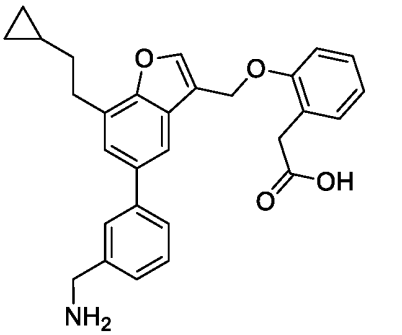
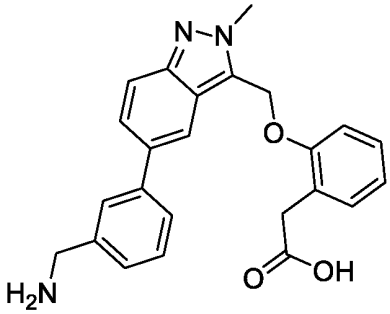
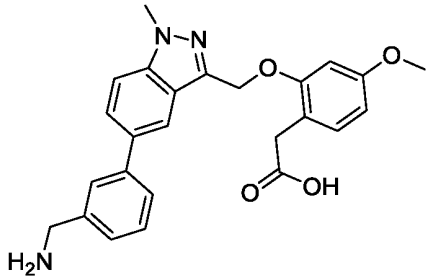
【表１－１９】

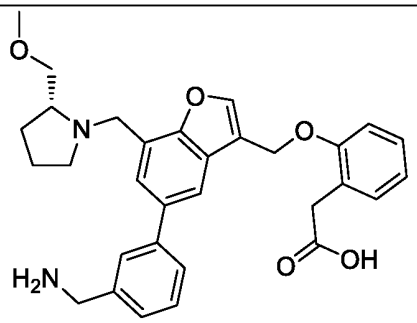
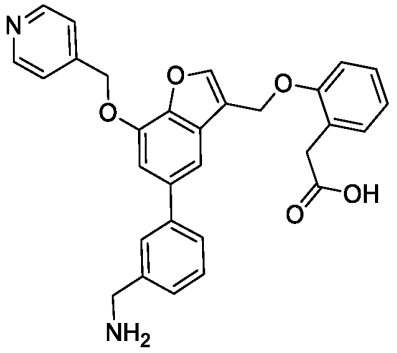
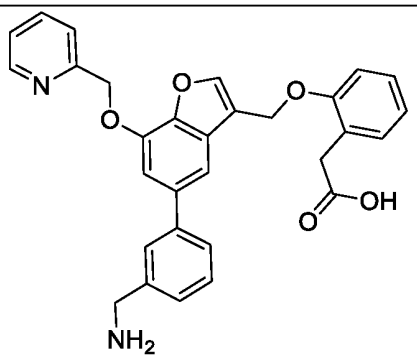
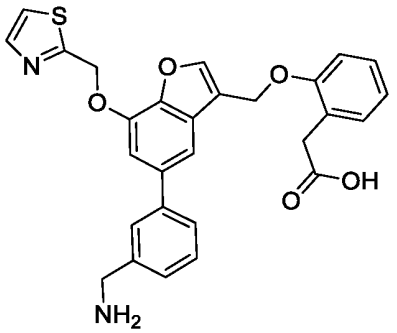
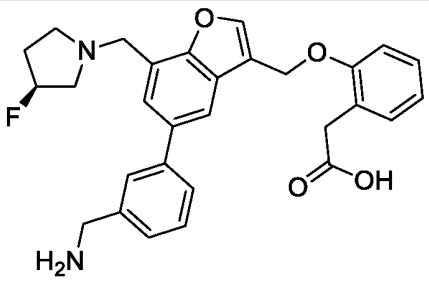
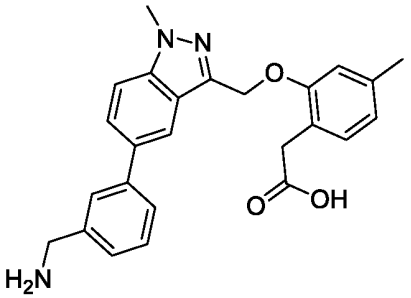
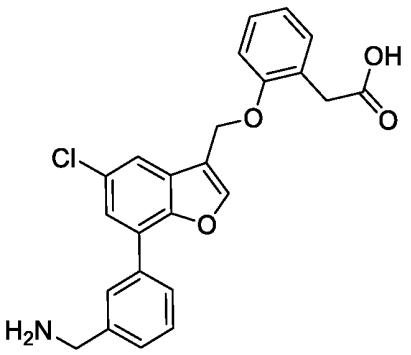
【表１－２０】

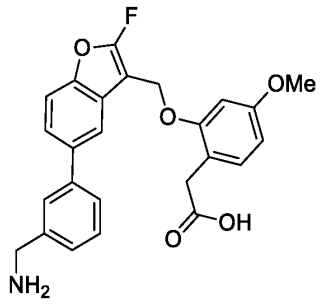
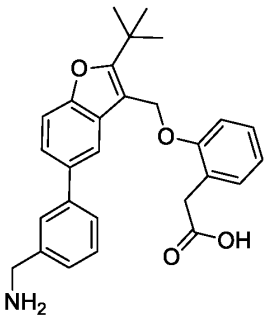
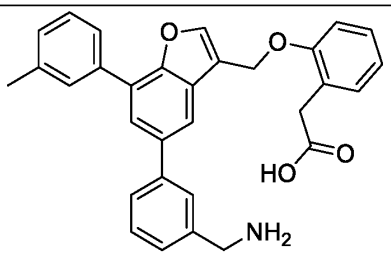
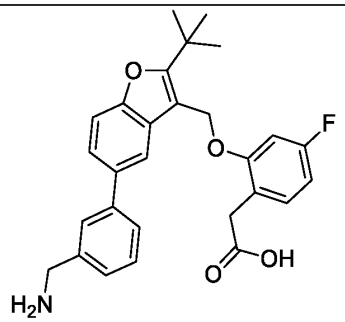
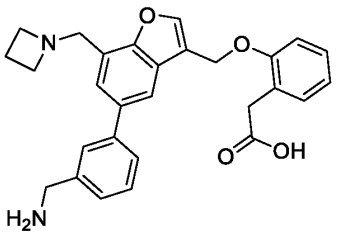
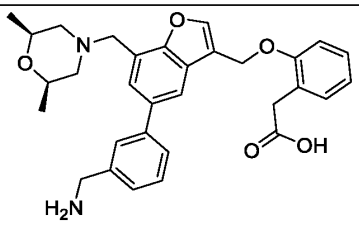
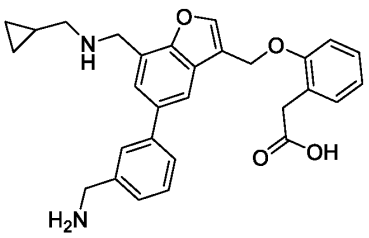
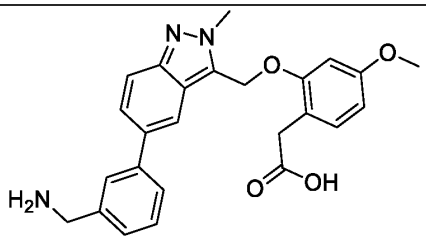
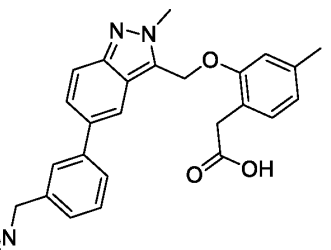
【表１－２１】

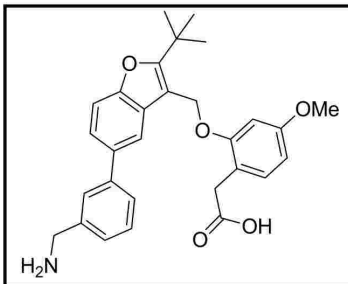
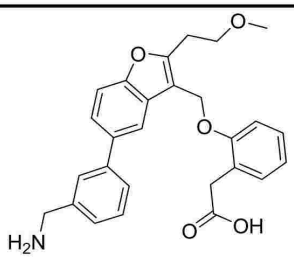
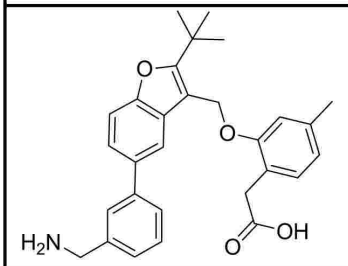
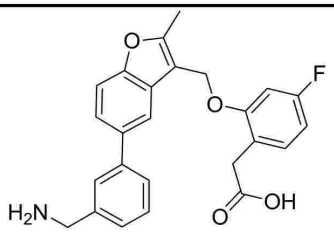
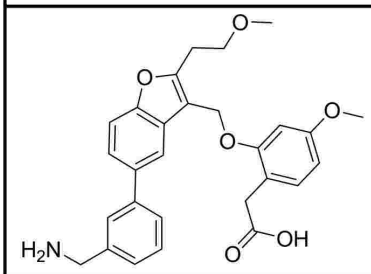
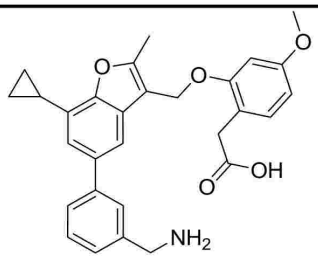
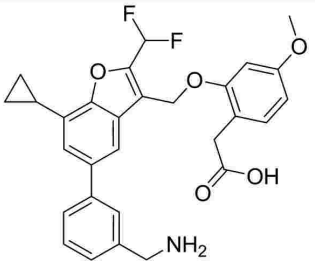
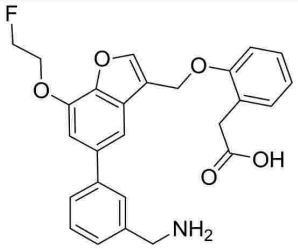
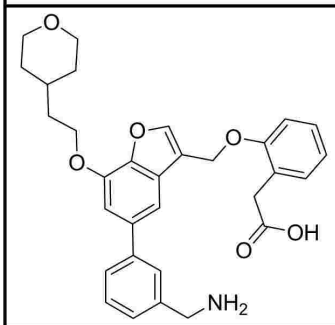
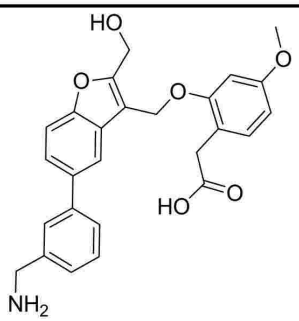
【表１－２２】

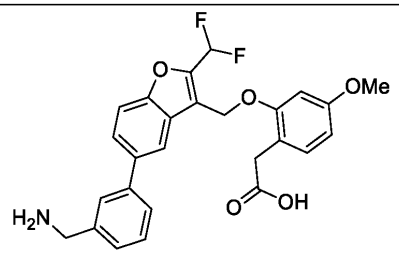
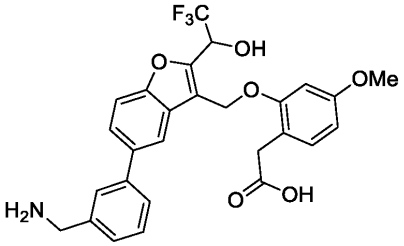
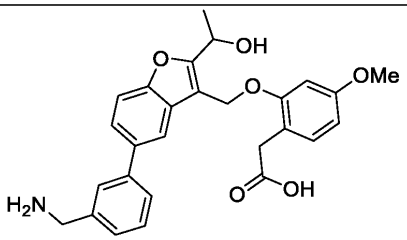
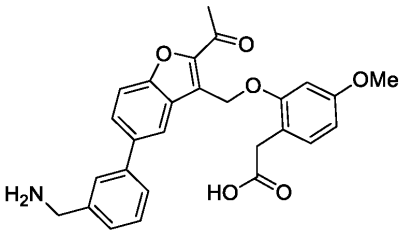
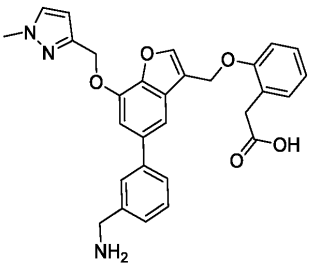
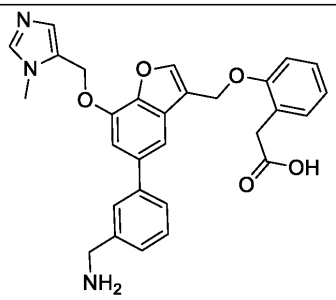
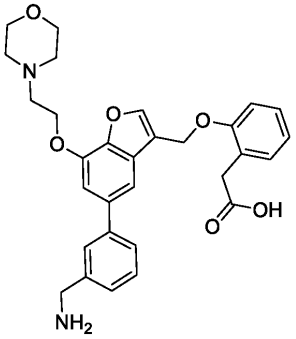
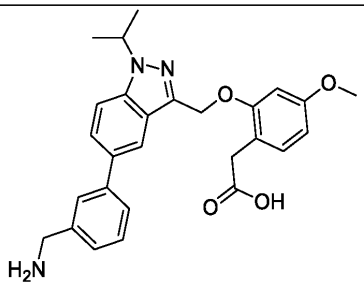
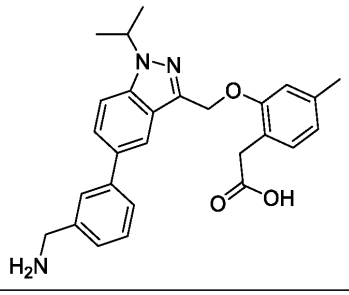
【表１－２３】

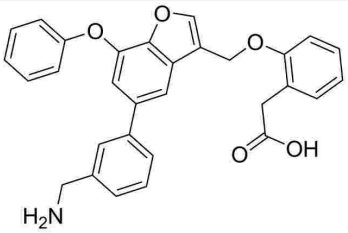
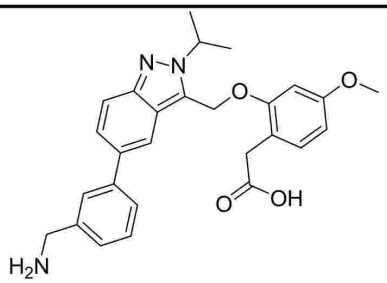
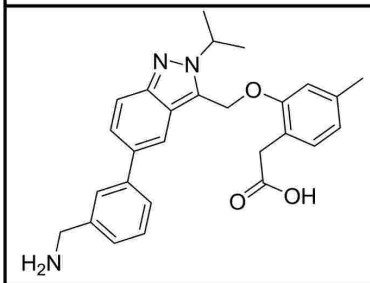
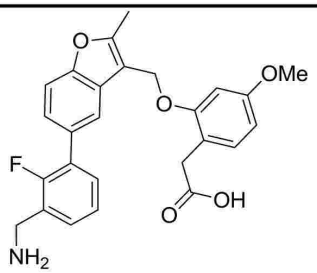
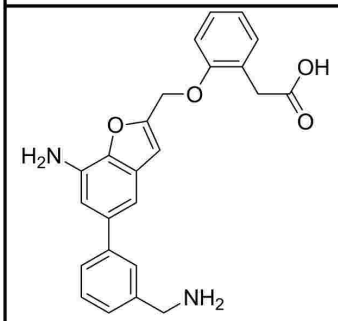
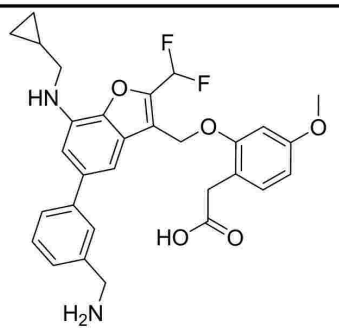
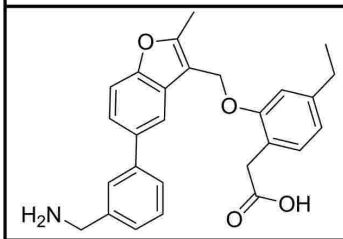
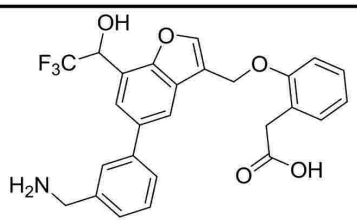
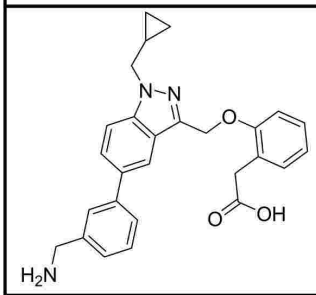
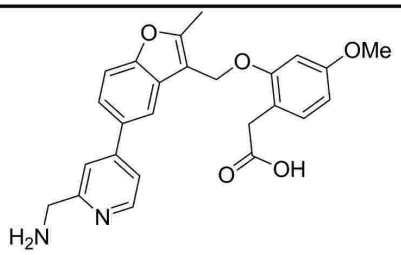
【表１－２４】

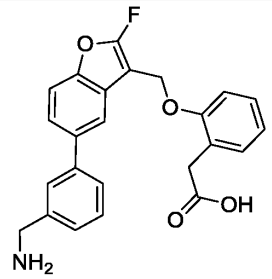
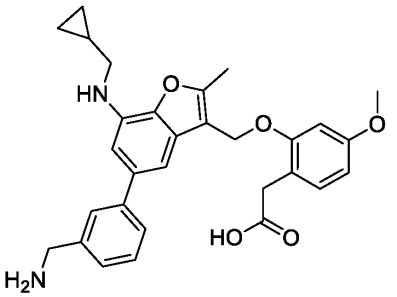
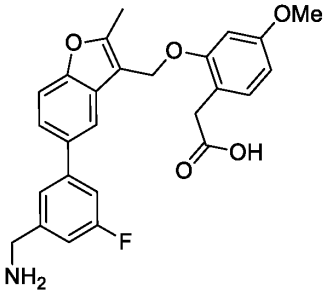
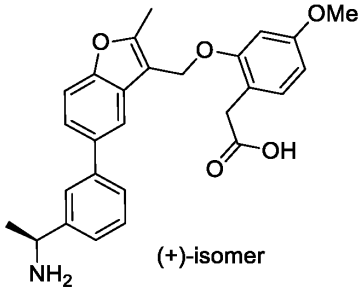
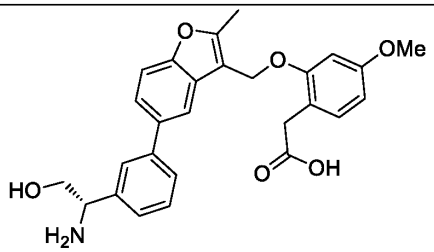
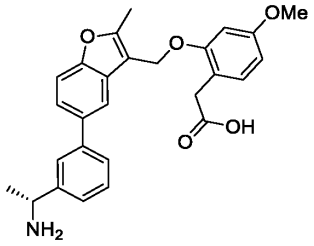
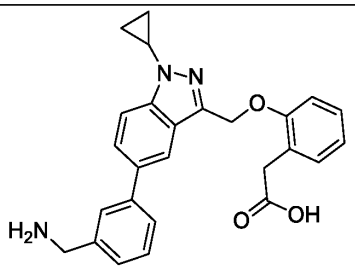
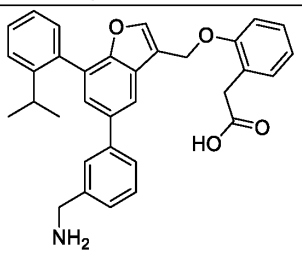
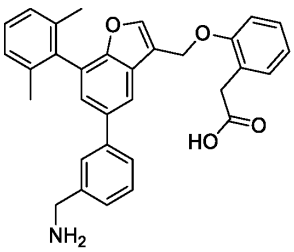
【表１－２５】

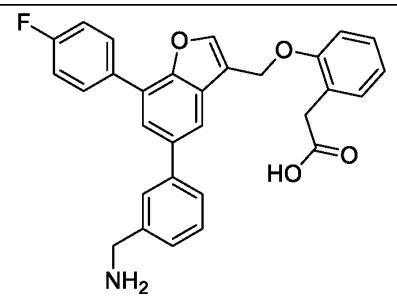
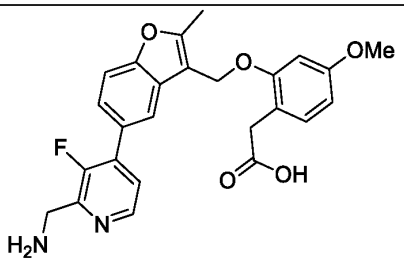
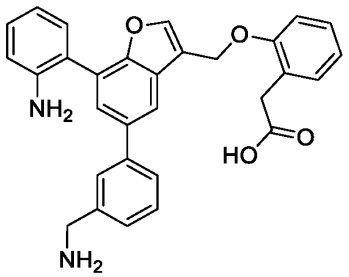
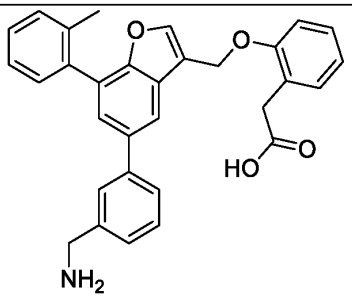
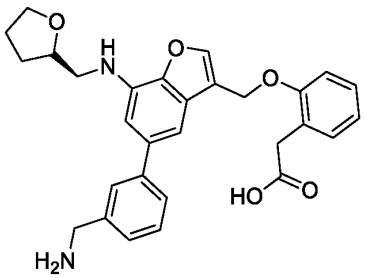
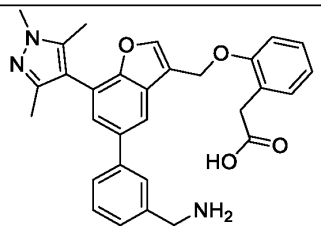
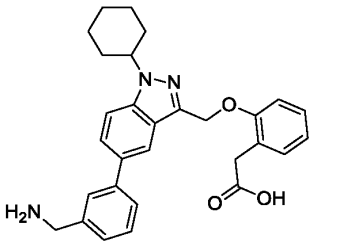
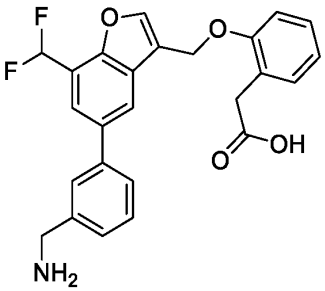
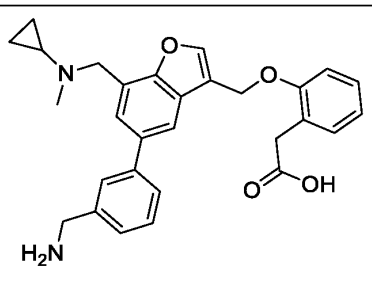
【表１－２６】

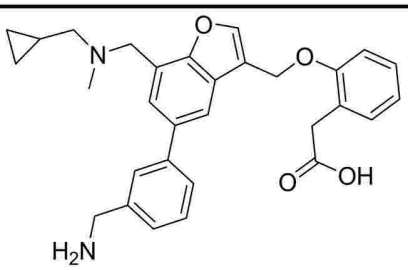
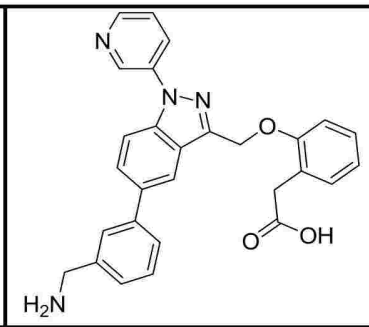
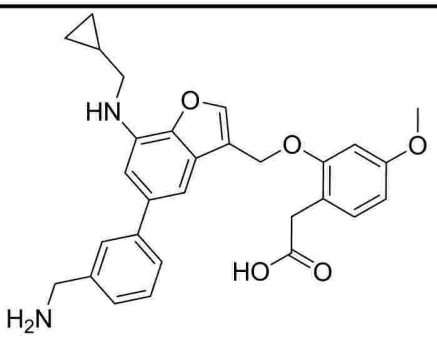
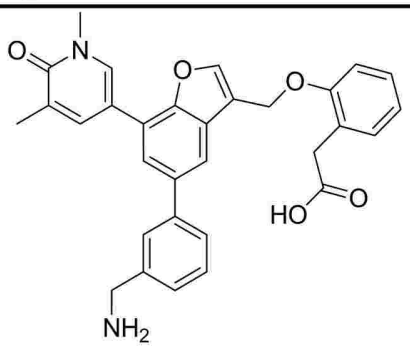
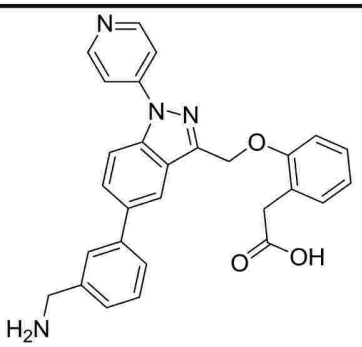
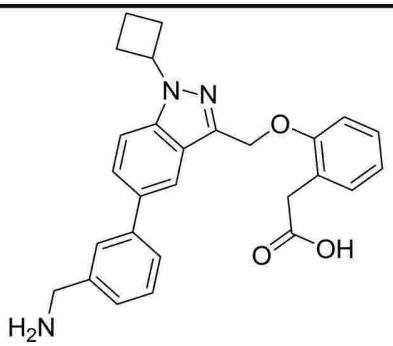
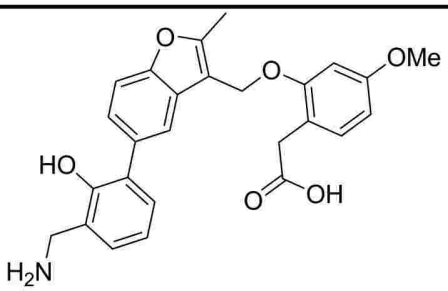
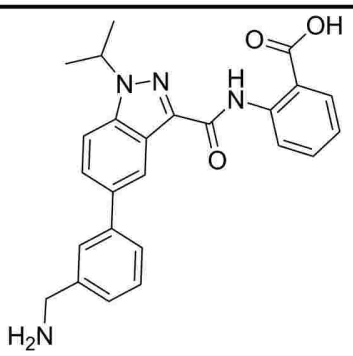
【表１－２７】

	
	 (+)-isomer
 (+)-isomer	
	
	

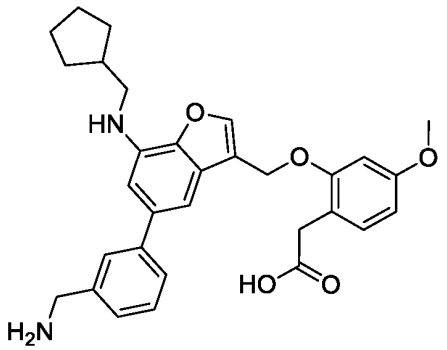
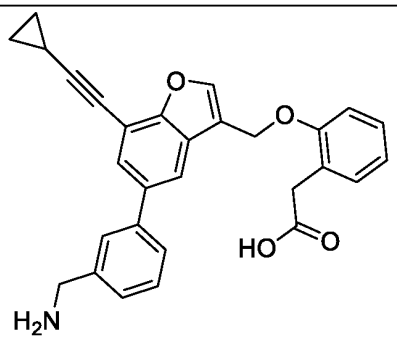
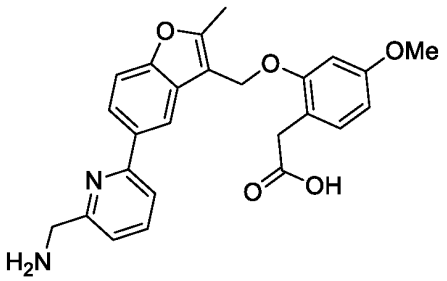
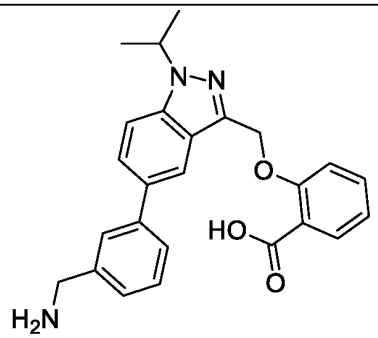
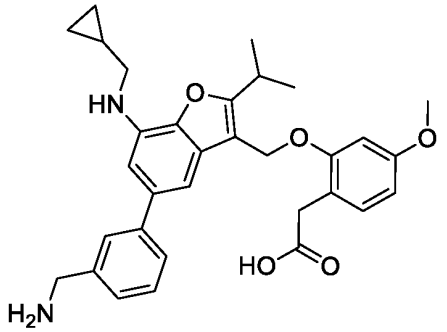
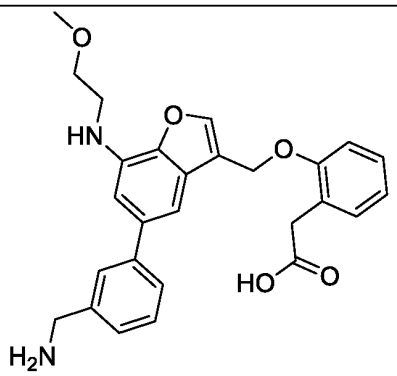
【表１－２８】

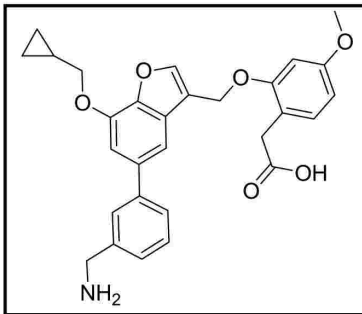
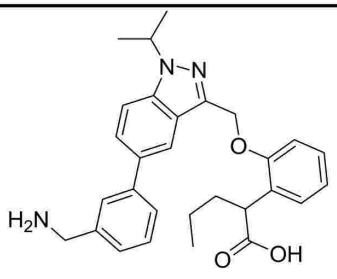
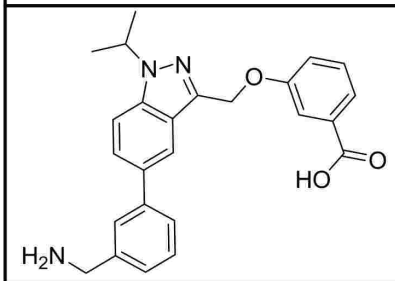
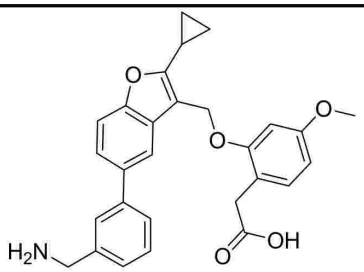
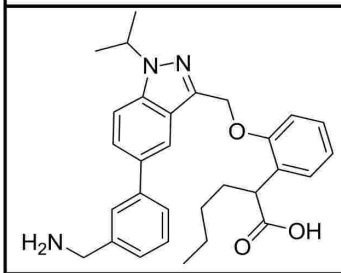
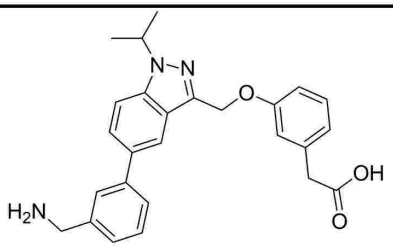
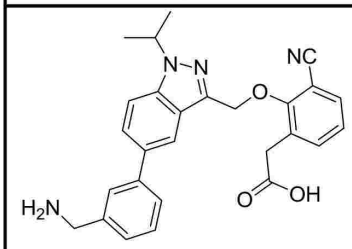
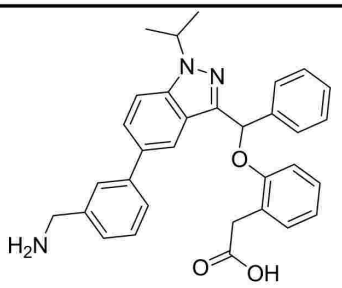
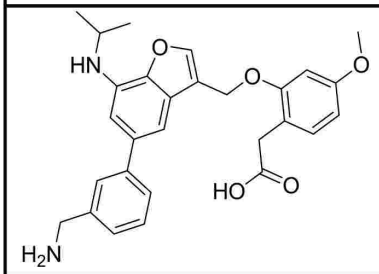
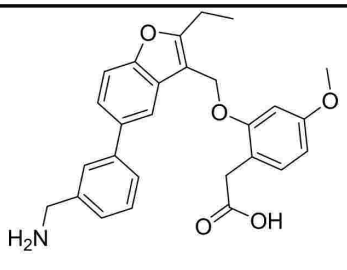
【表１－２９】

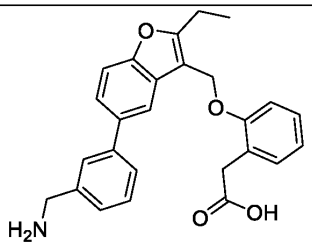
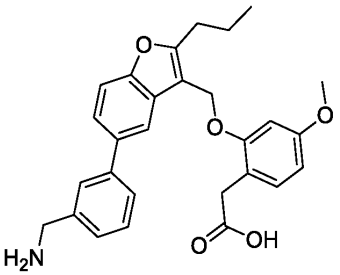
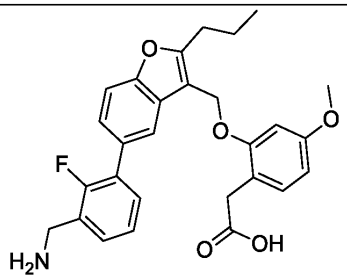
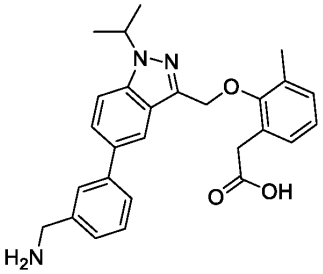
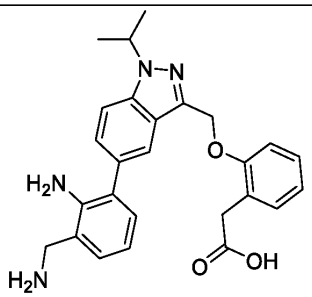
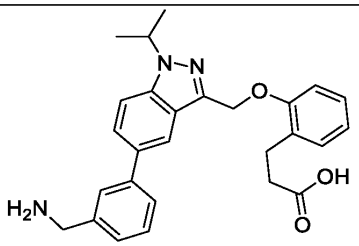
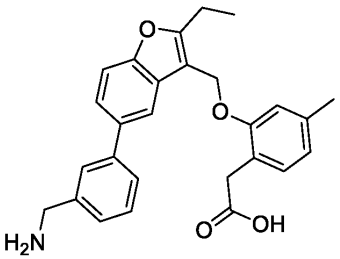
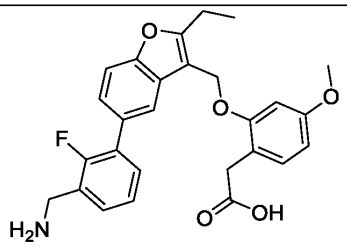
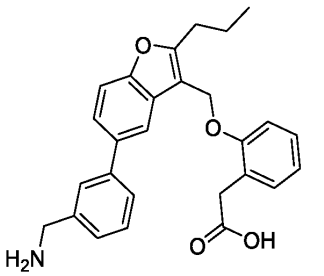
【表１－３０】

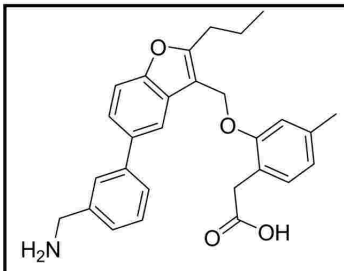
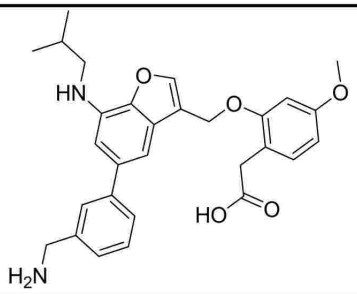
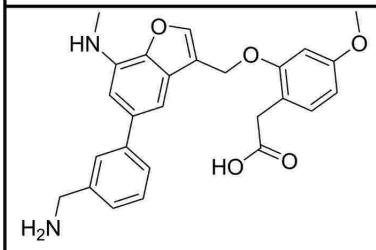
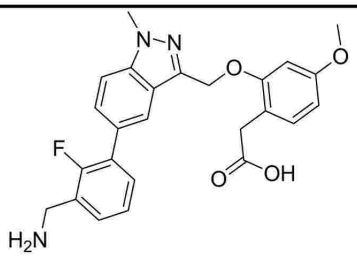
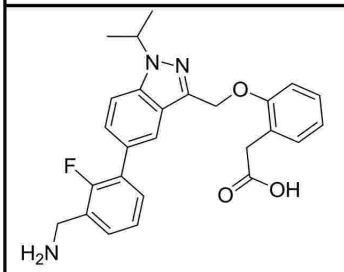
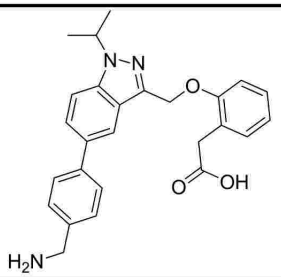
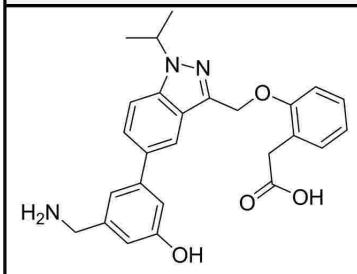
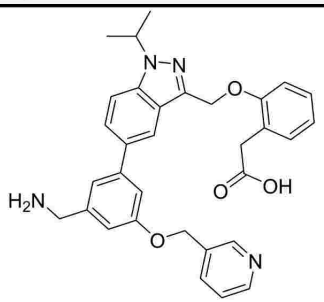
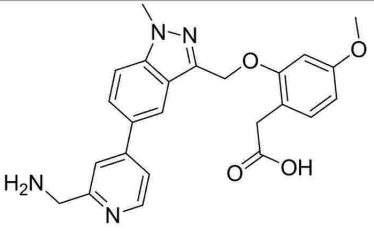
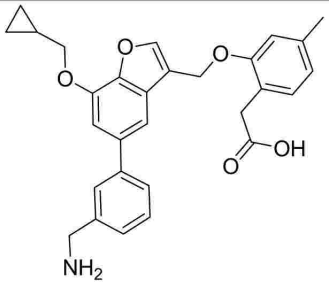
【表１－３１】

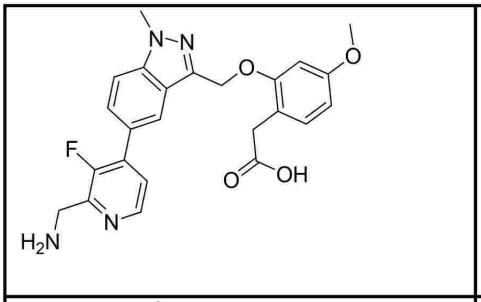
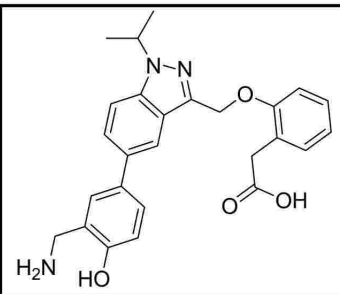
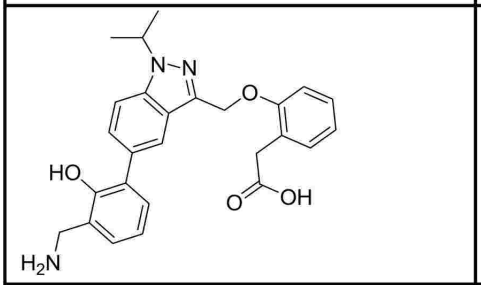
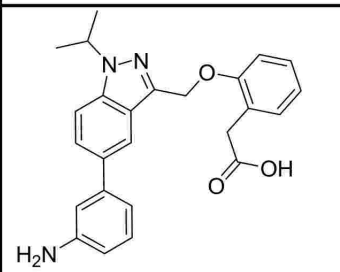
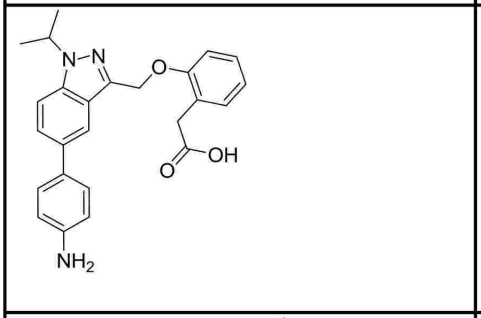
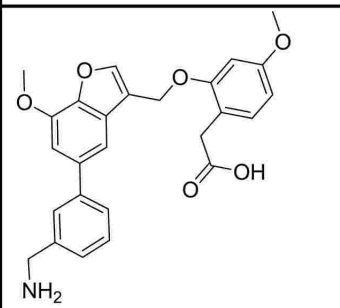
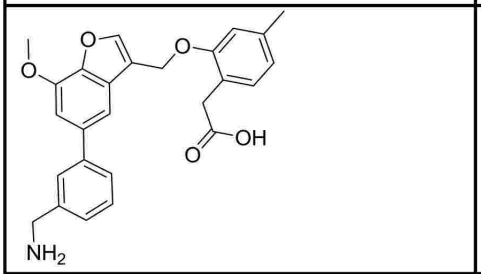
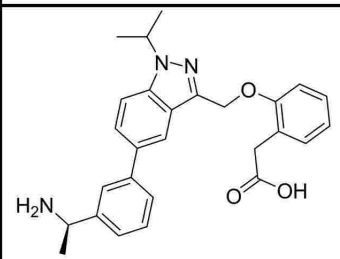
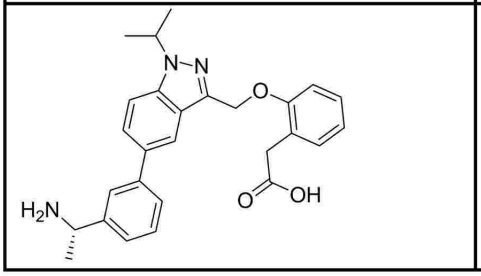
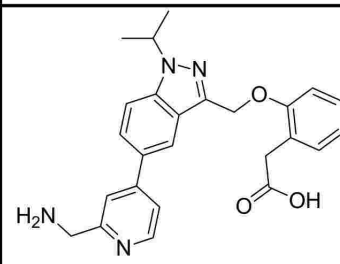
【表１－３２】

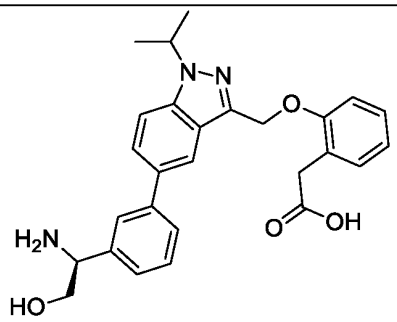
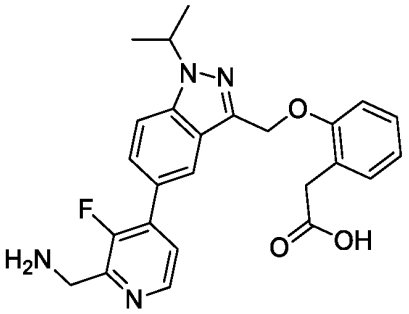
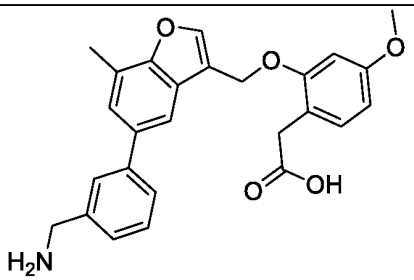
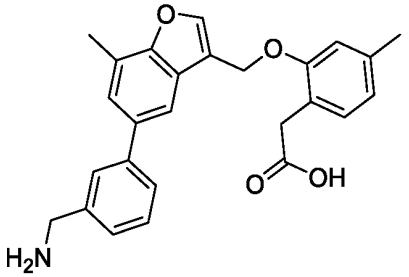
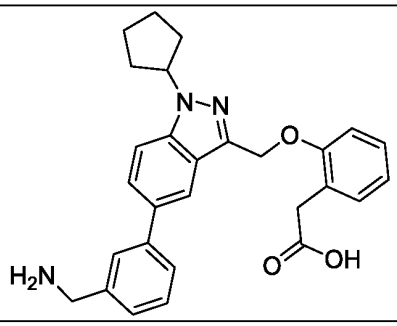
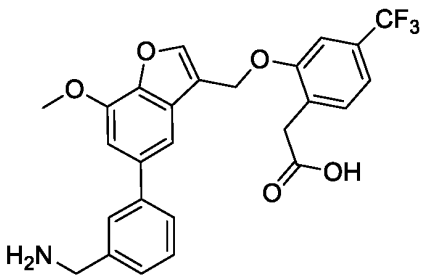
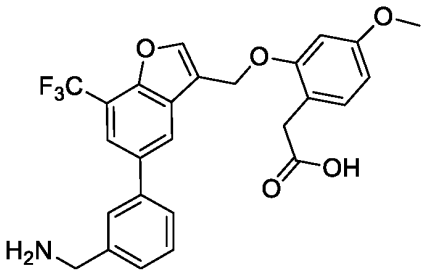
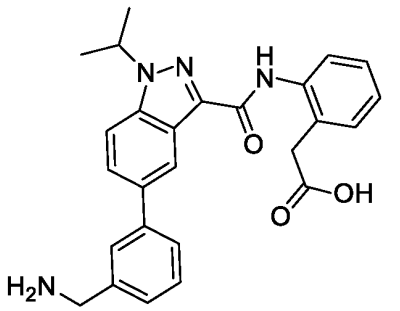
【表１－３３】

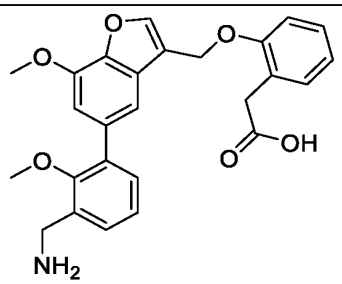
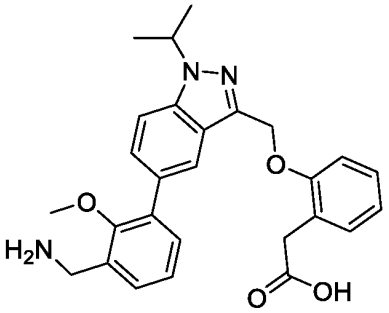
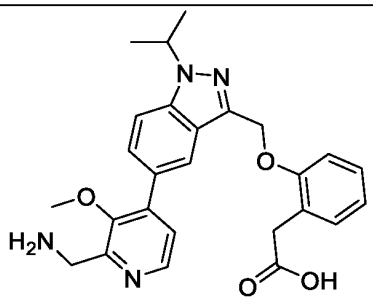
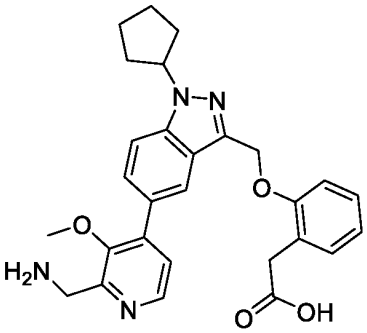
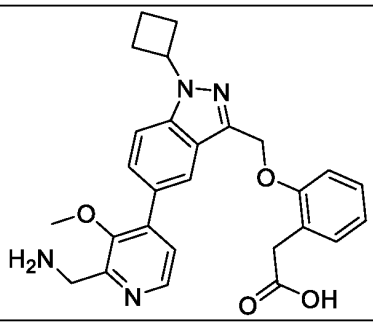
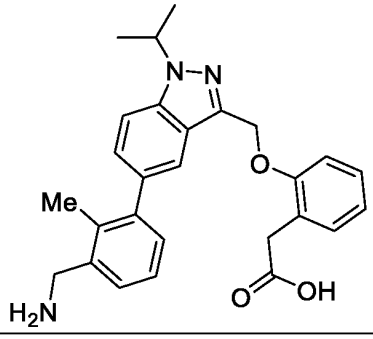
【表１－３４】

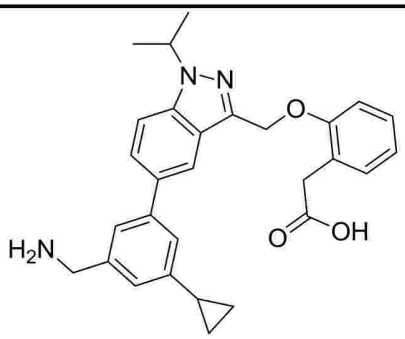
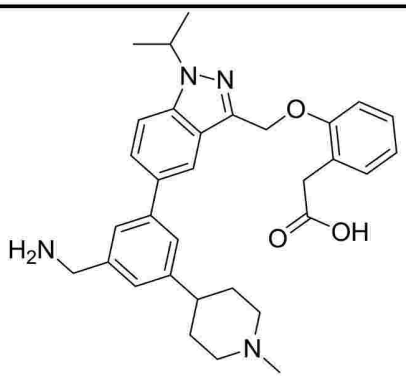
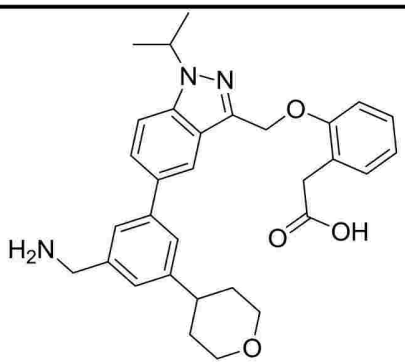
【表１－３５】

【表１－３６】

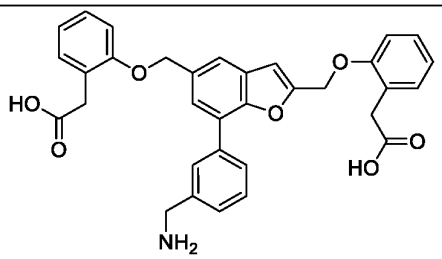
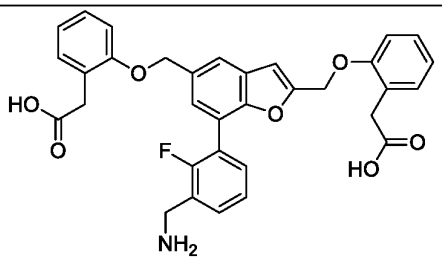
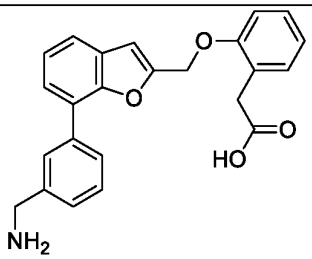
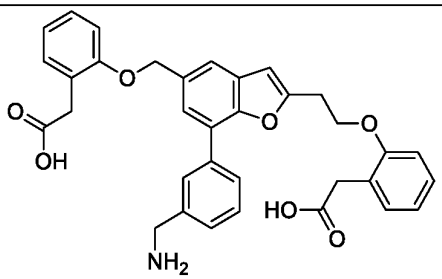
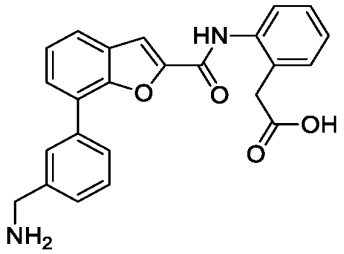
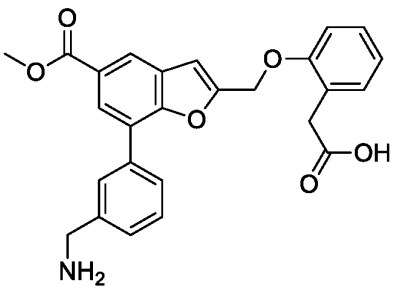
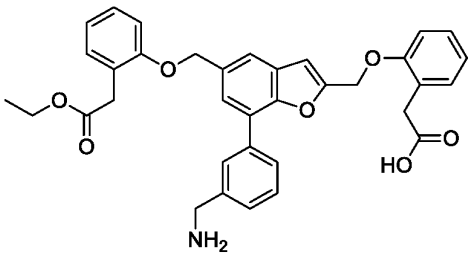
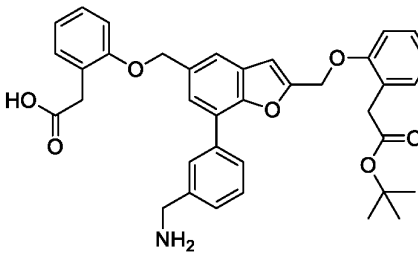
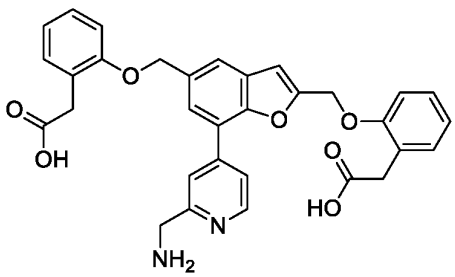
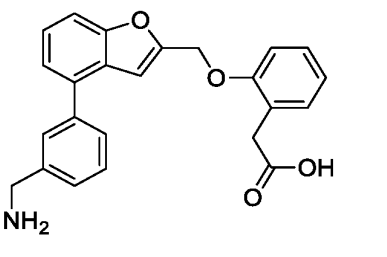
	
	
	
	

【表１－３７】

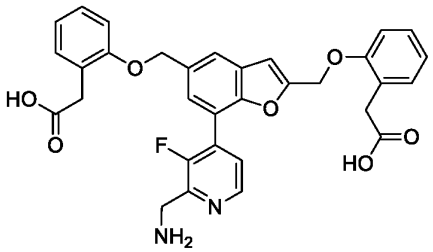
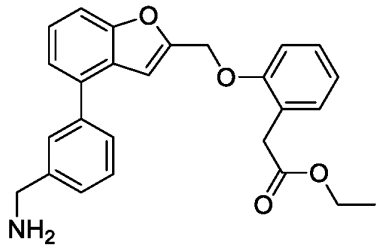
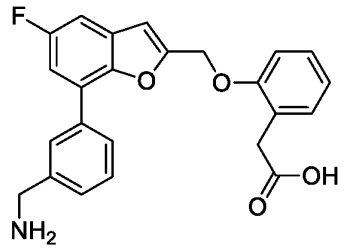
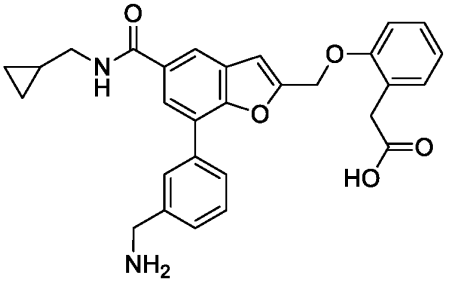
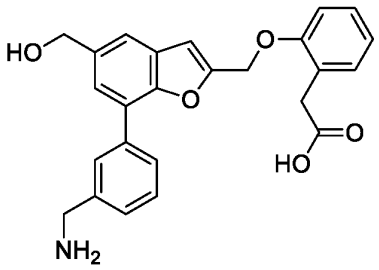
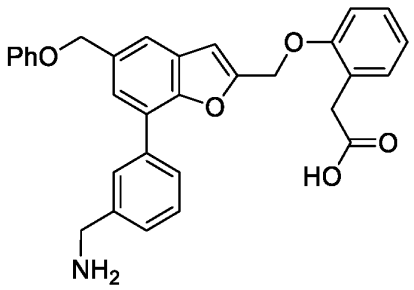
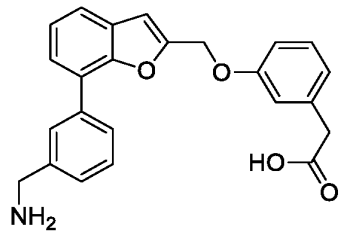
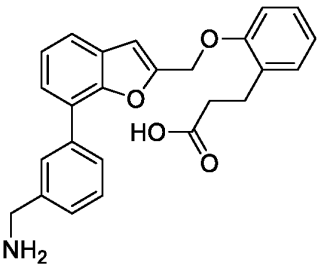
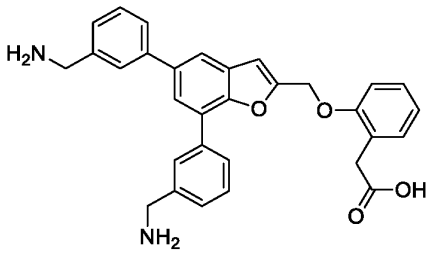
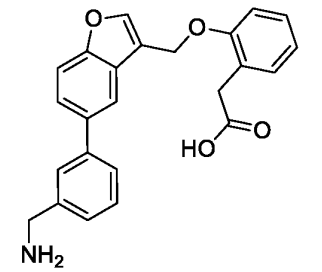
	
	

【請求項２０】
以下の表から選択される、請求項１に記載の化合物。

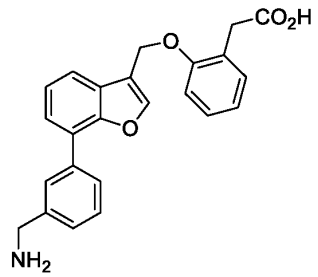
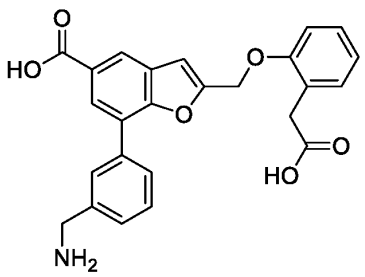
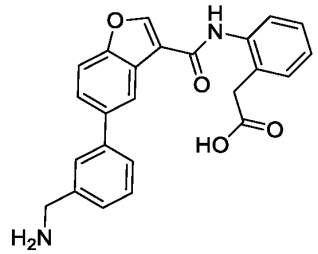
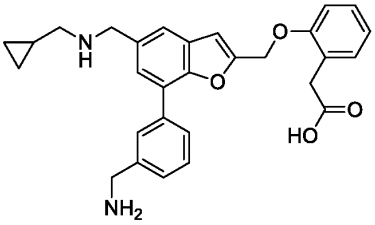
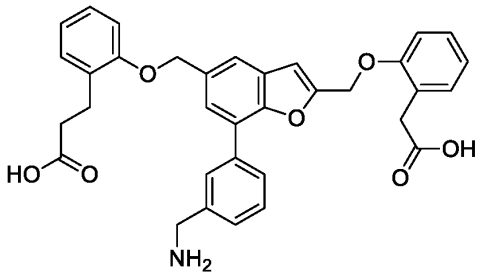
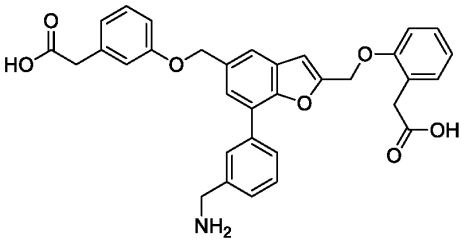
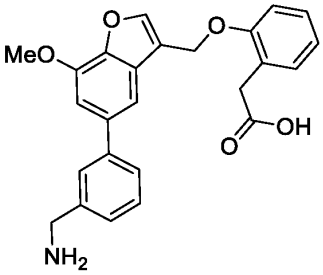
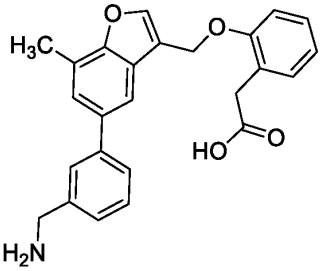
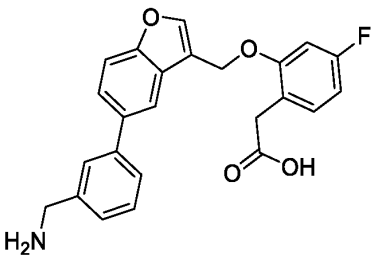
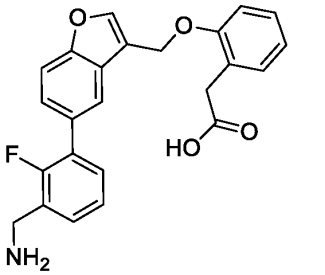
【表２－１】

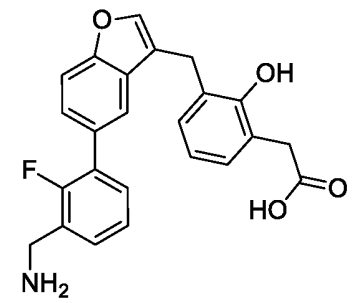
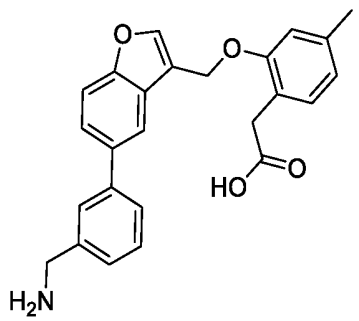
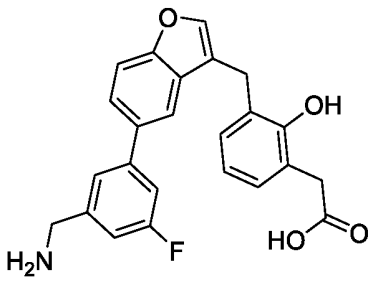
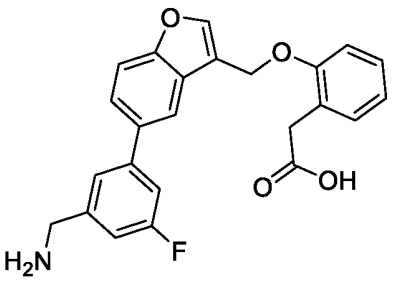
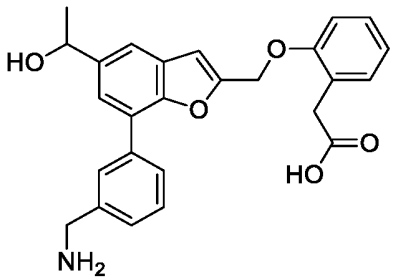
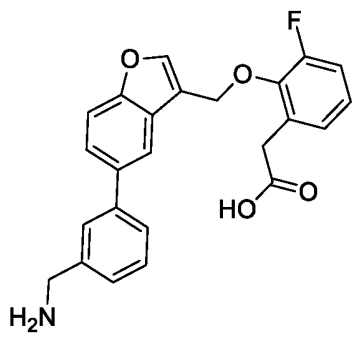
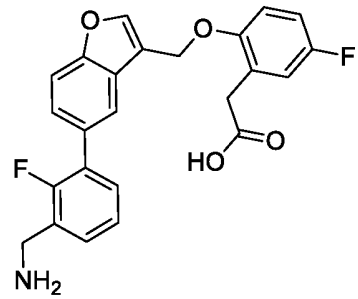
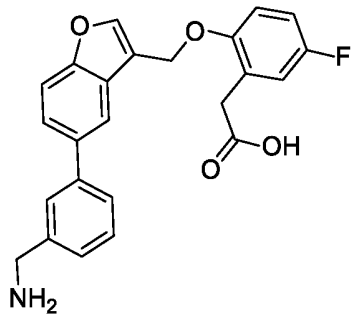
【表２－２】

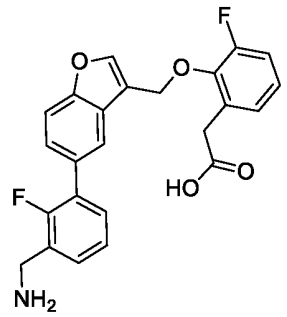
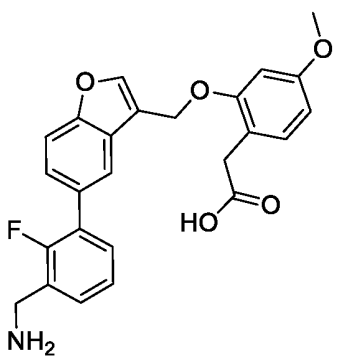
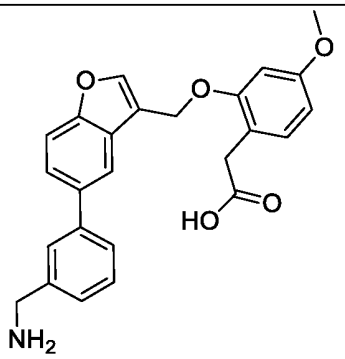
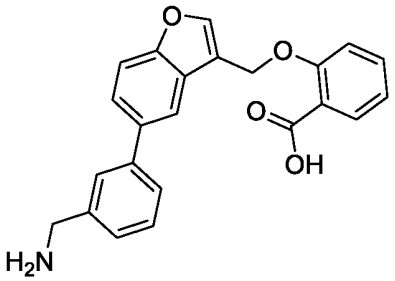
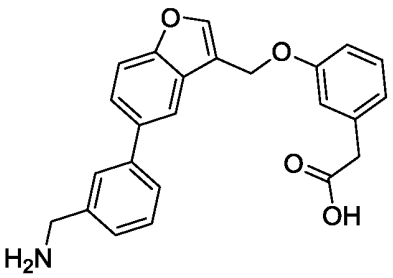
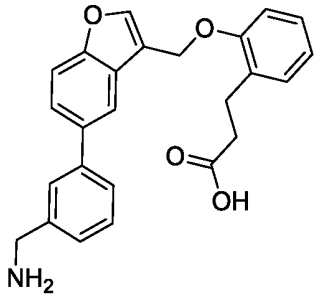
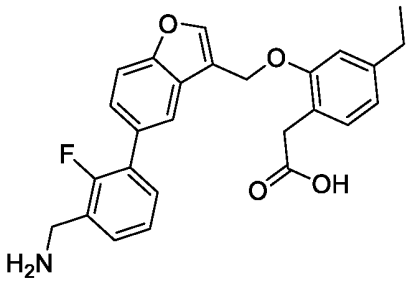
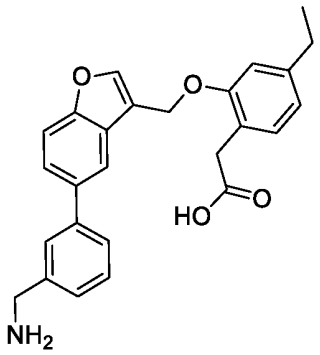
【表２－３】

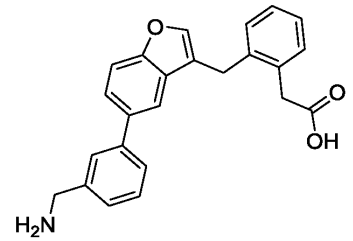
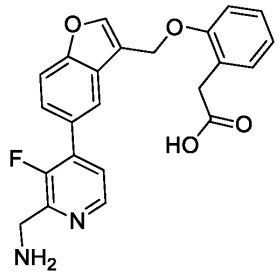
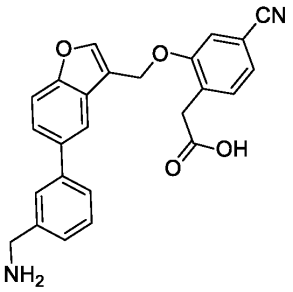
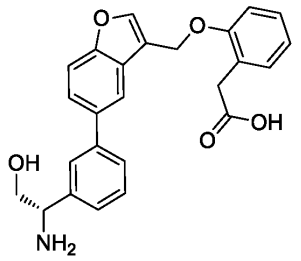
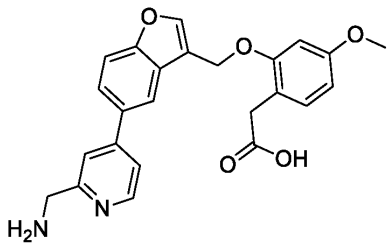
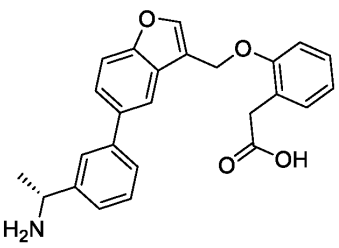
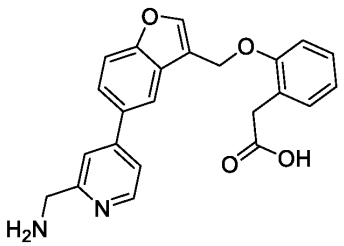
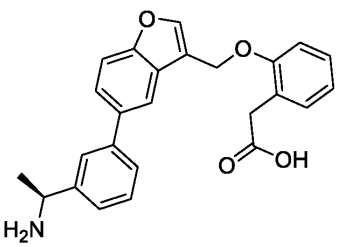
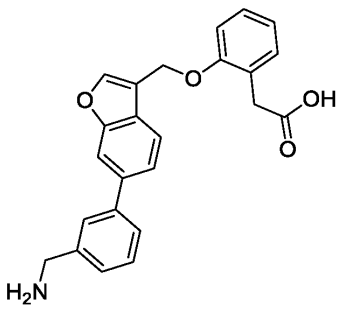
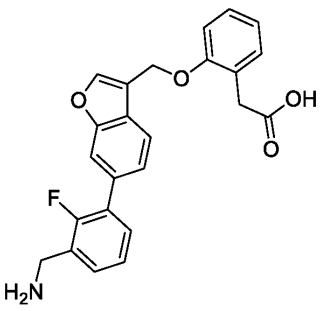
【表２－４】

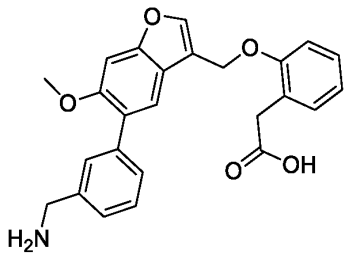
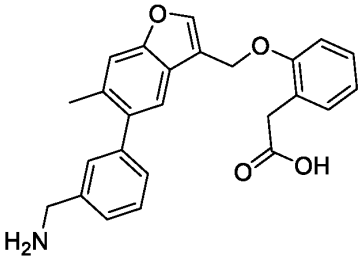
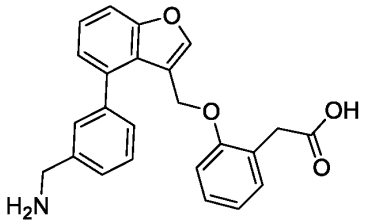
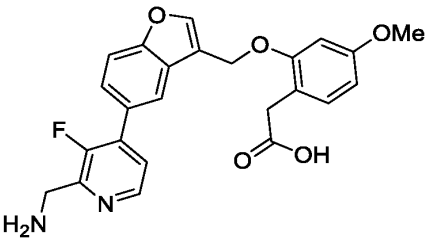
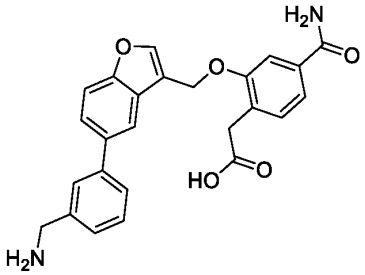
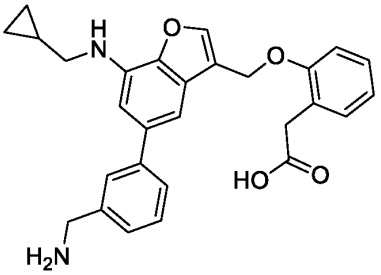
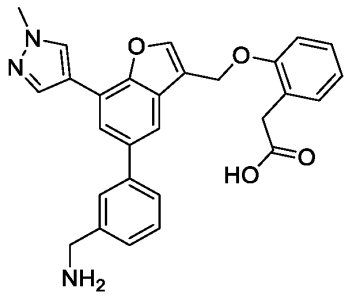
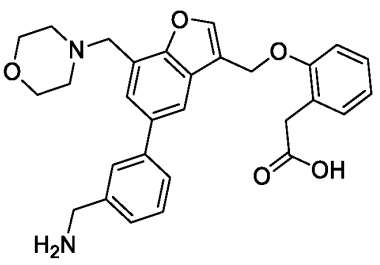
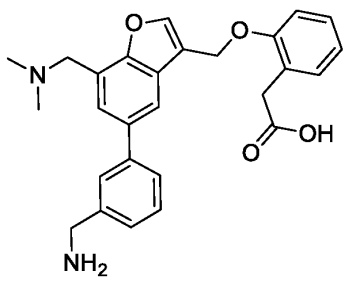
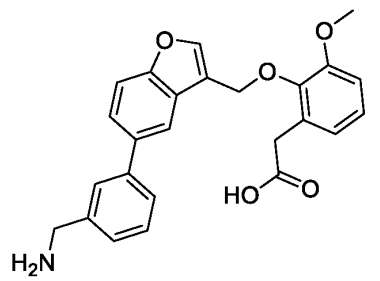
【表２－５】

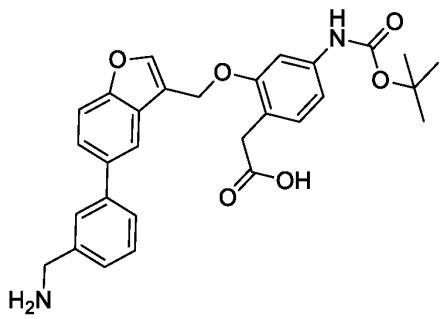
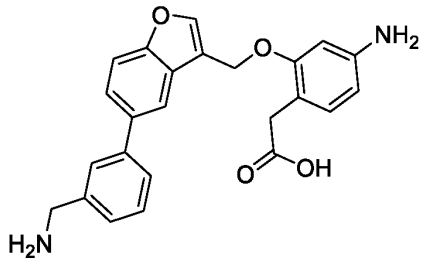
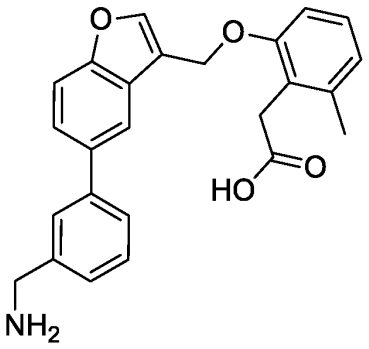
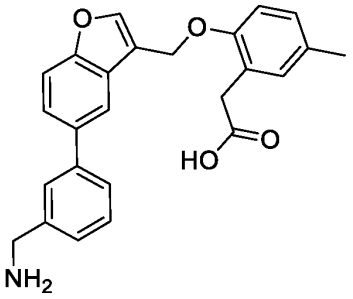
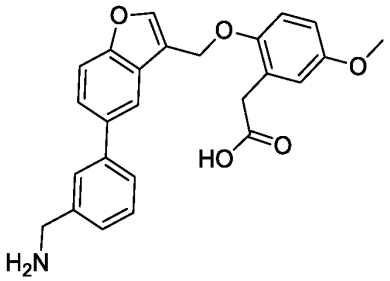
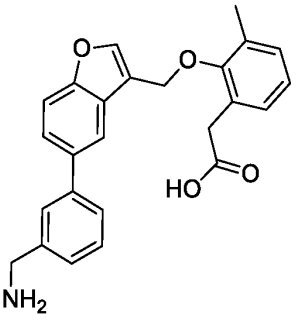
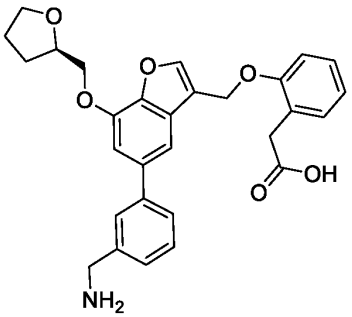
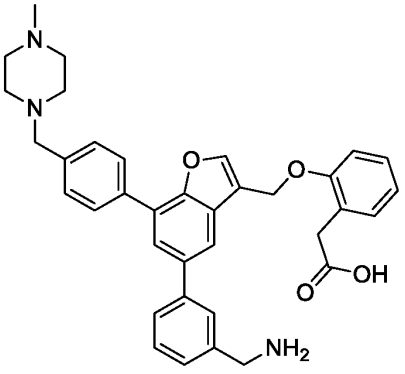
【表２－６】

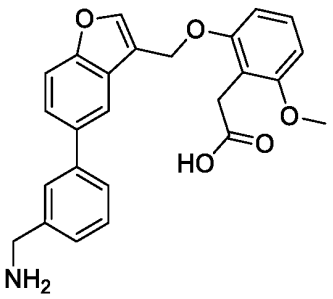
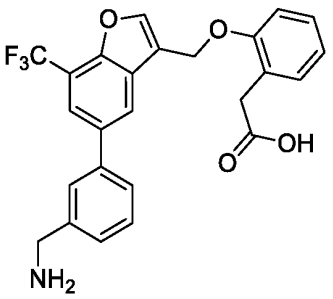
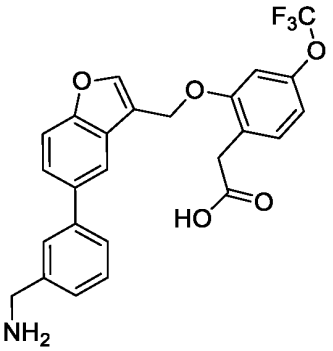
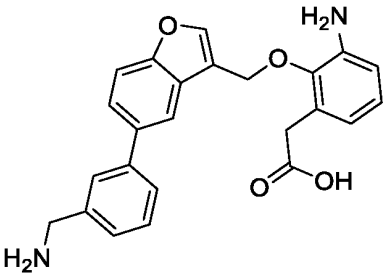
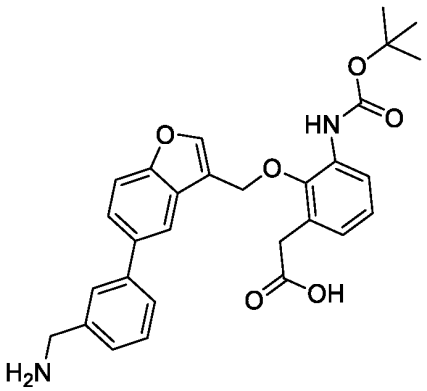
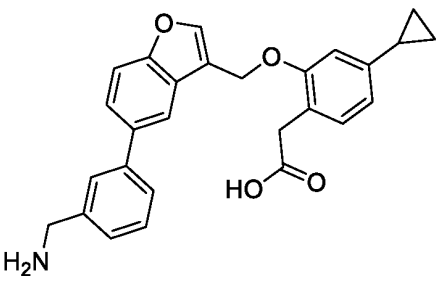
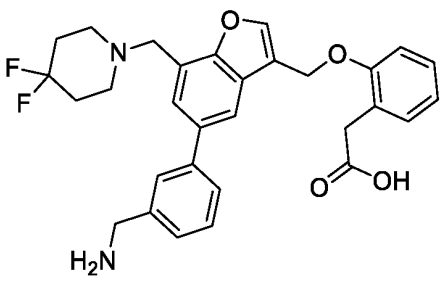
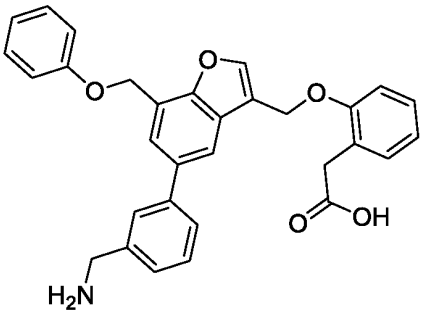
【表２－７】

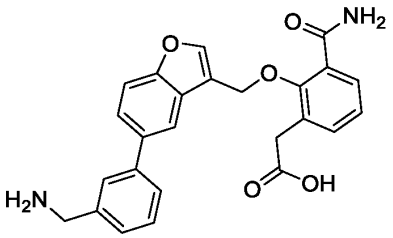
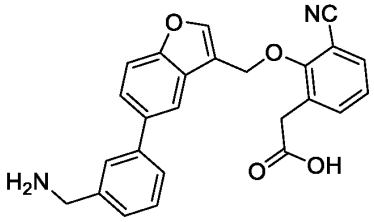
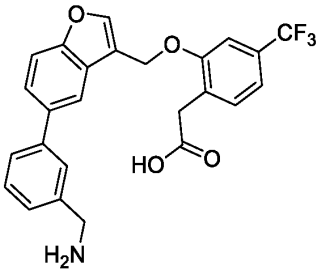
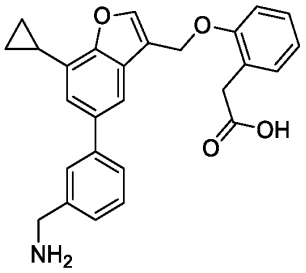
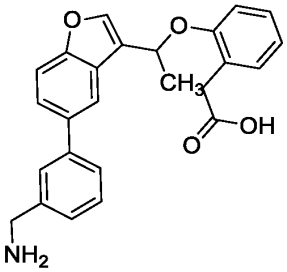
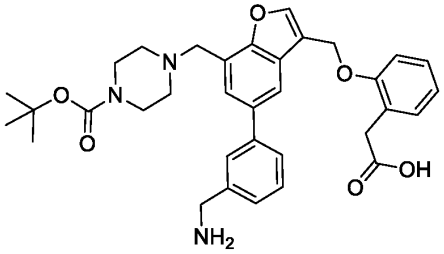
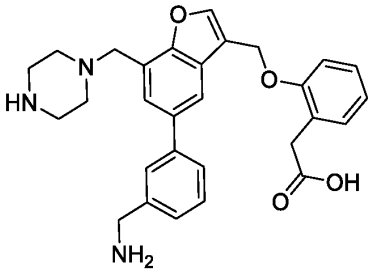
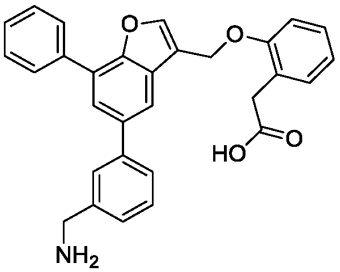
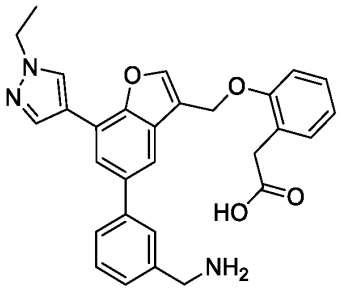
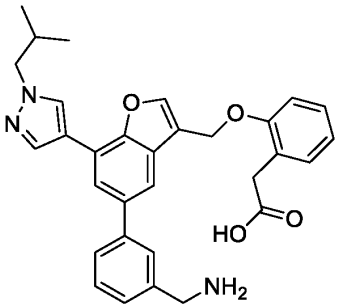
【表２－８】

【表２－９】

【表２－１０】

10

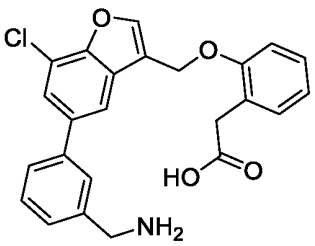
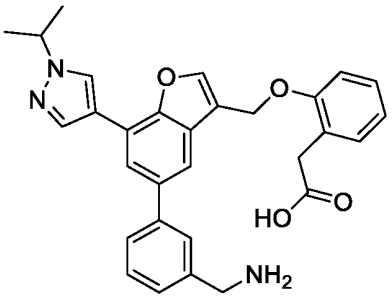
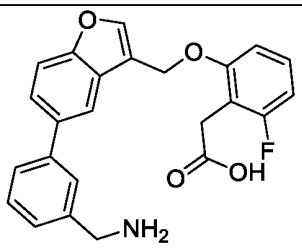
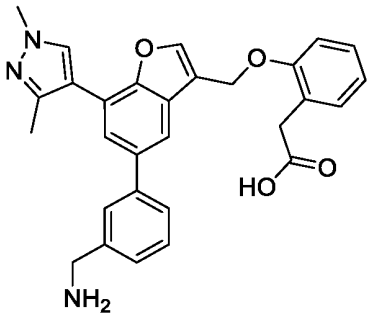
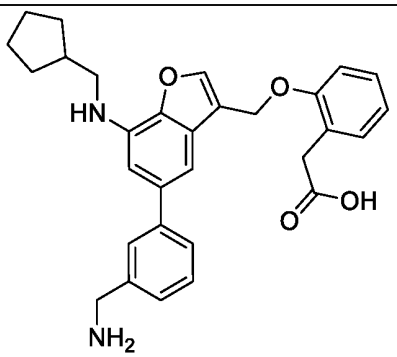
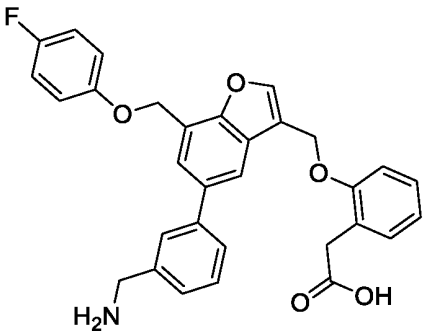
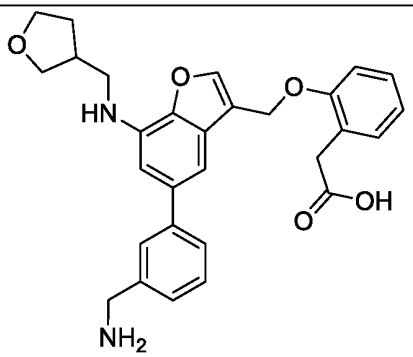
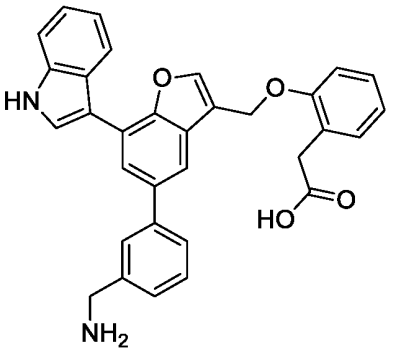
20

30

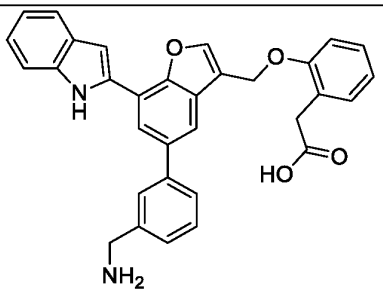
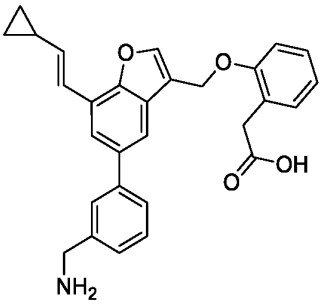
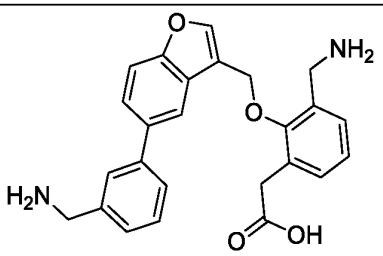
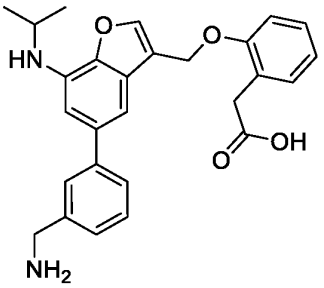
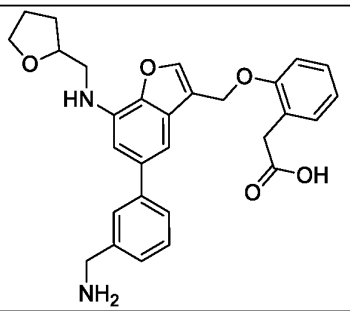
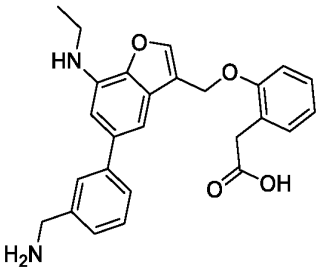
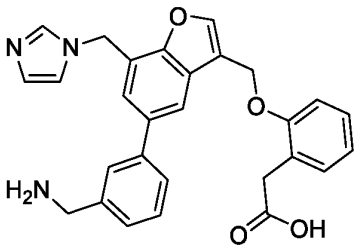
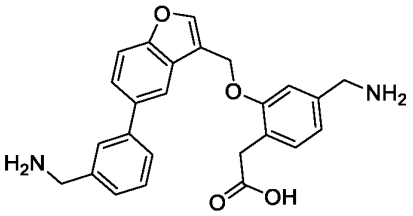
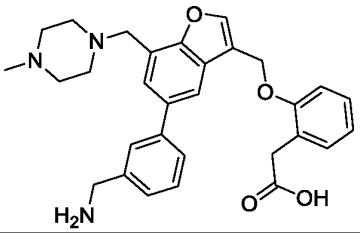
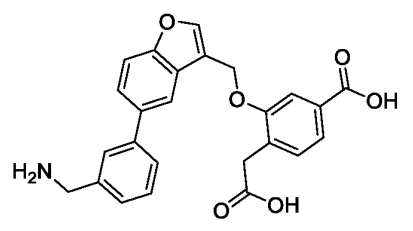
40

50

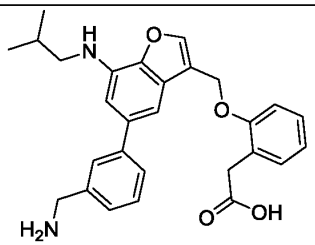
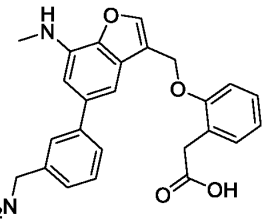
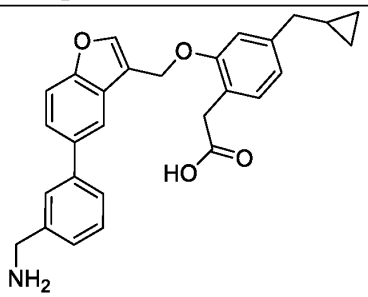
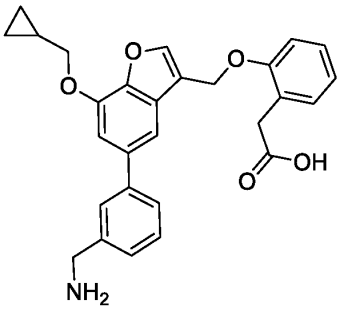
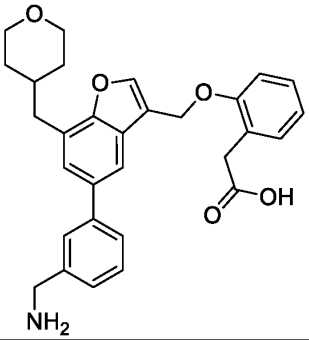
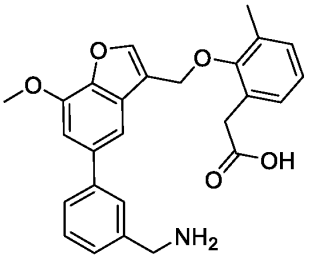
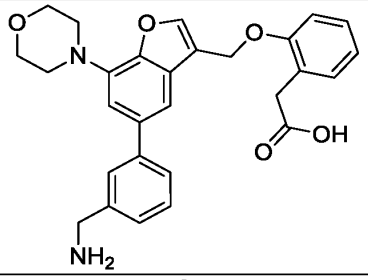
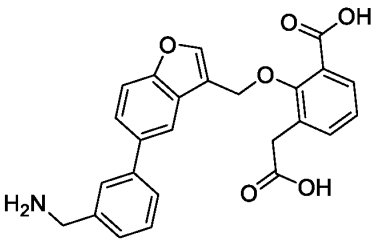
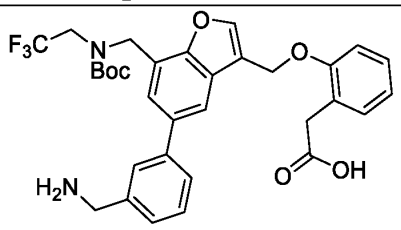
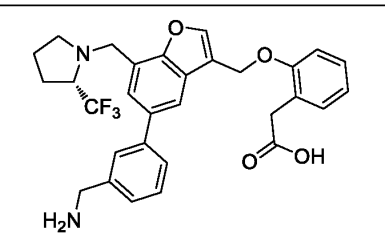
【表２－１１】

【表２－１２】

【表２－１３】

10

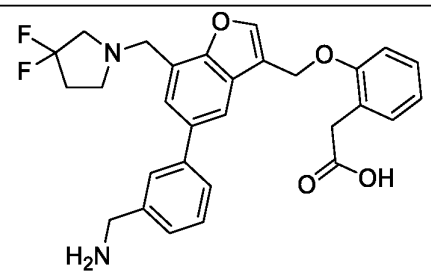
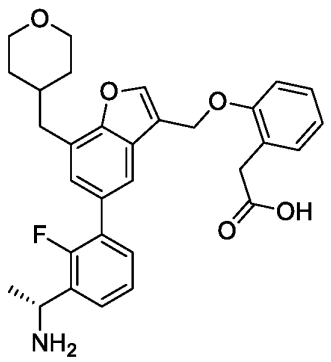
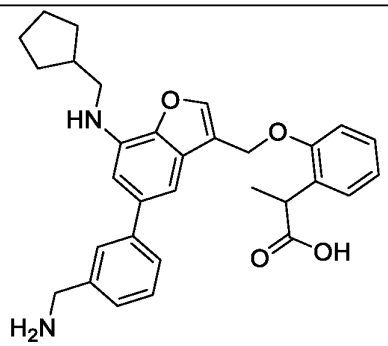
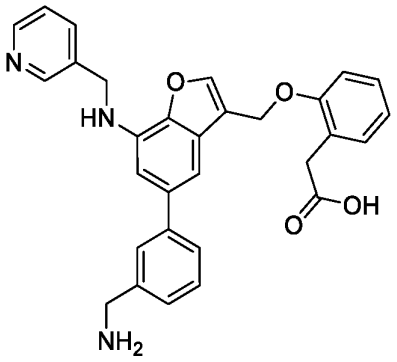
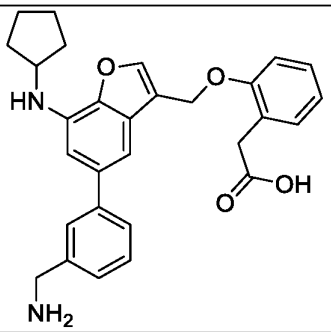
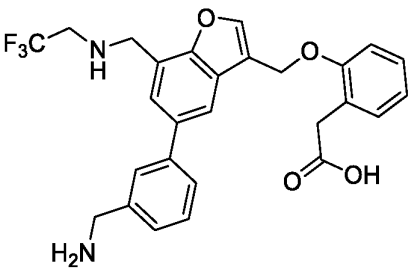
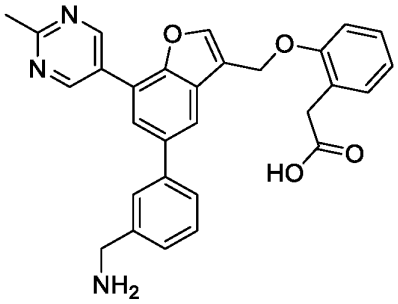
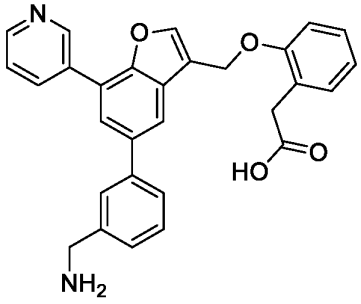
20

30

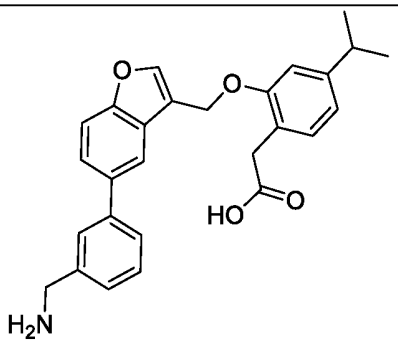
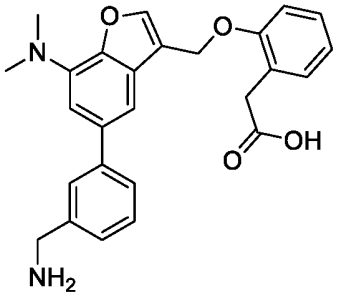
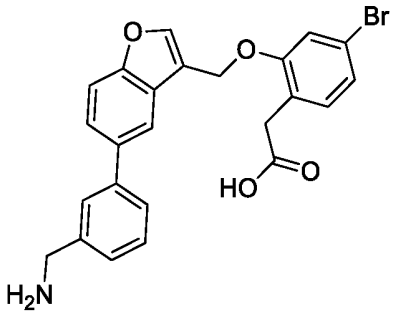
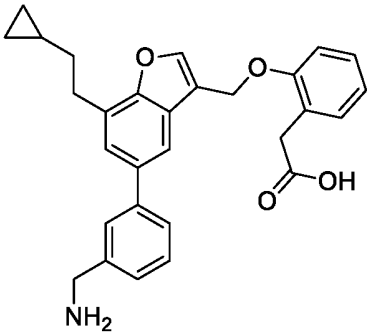
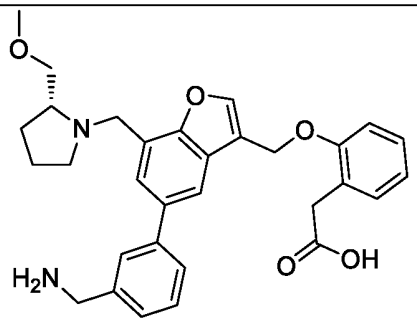
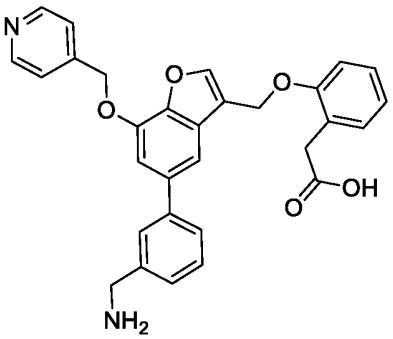
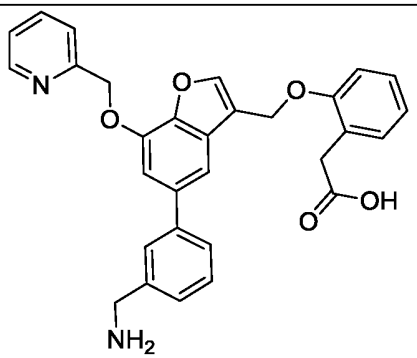
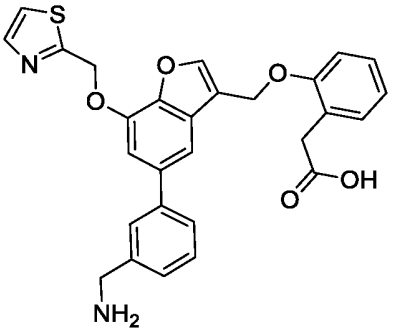
40

50

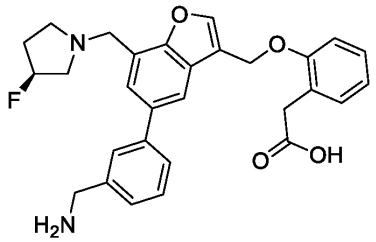
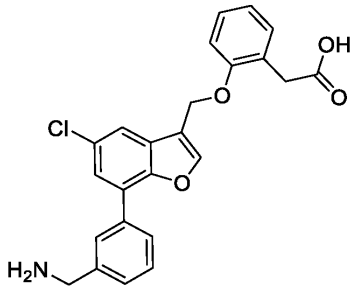
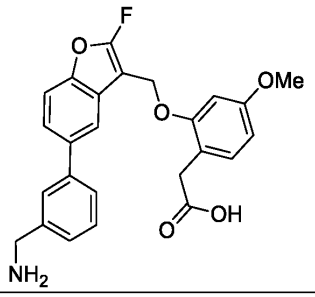
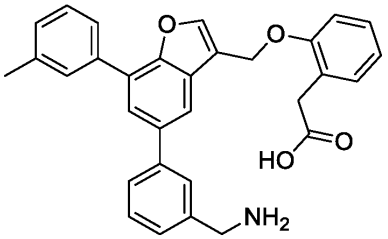
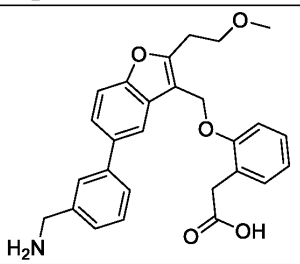
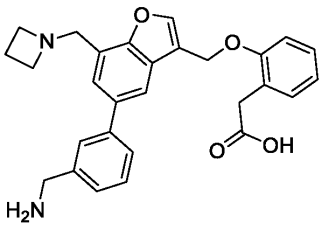
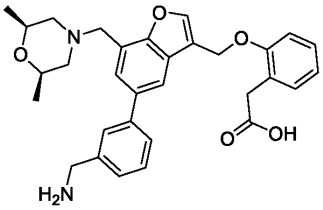
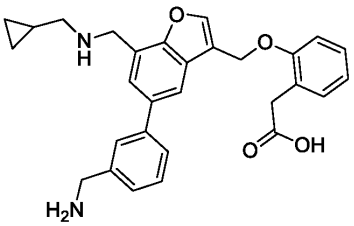
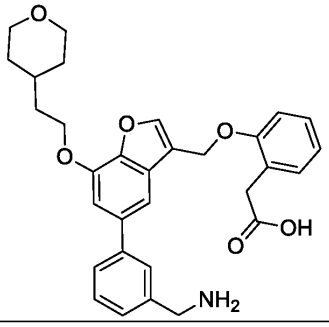
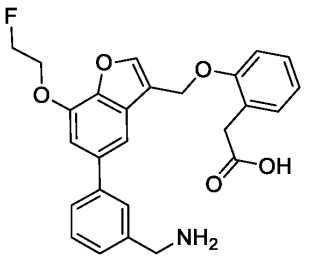
【表２－１４】

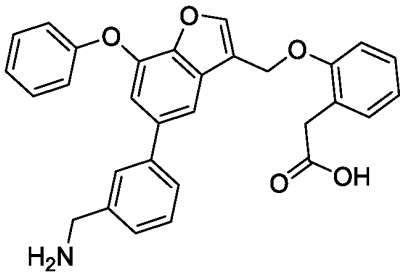
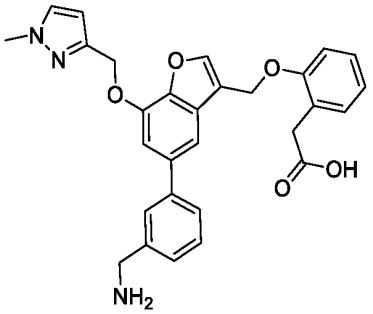
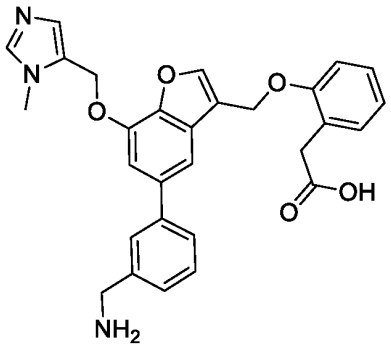
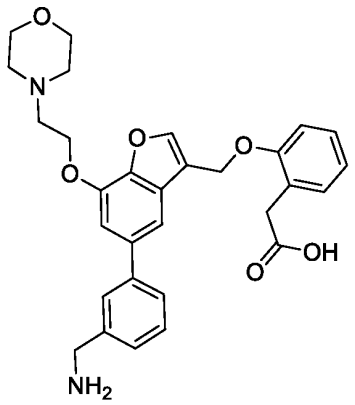
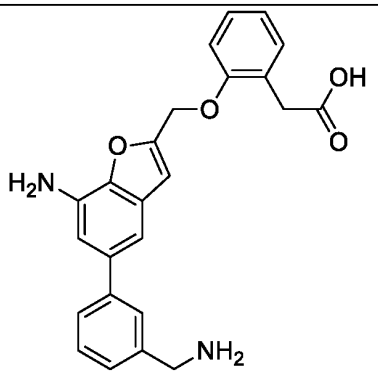
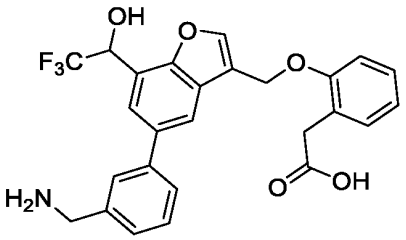
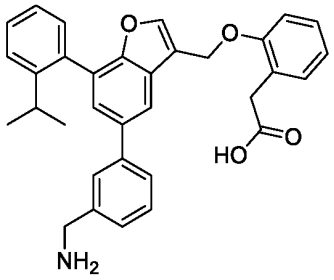
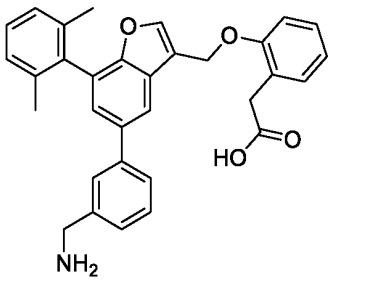
【表２－１５】

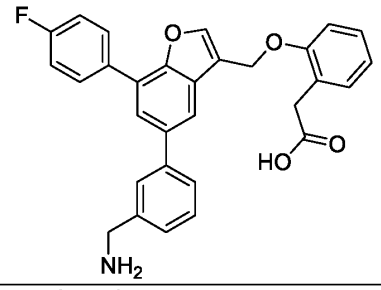
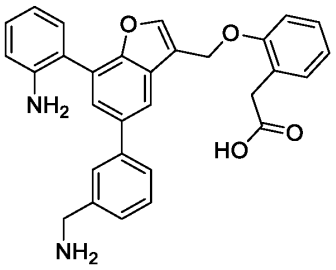
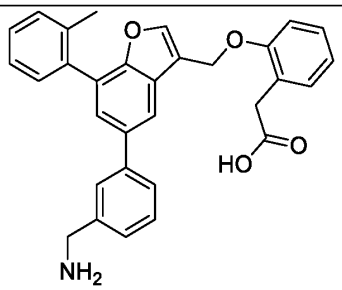
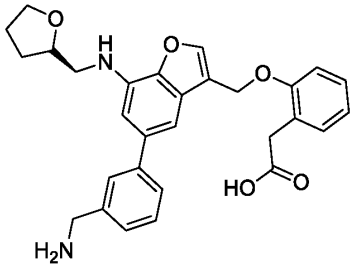
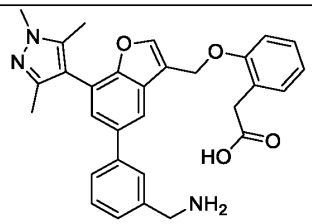
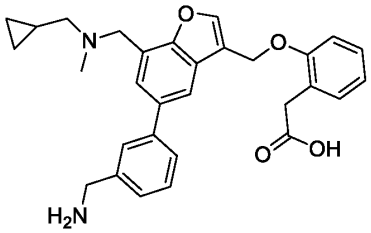
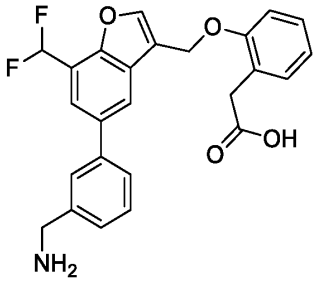
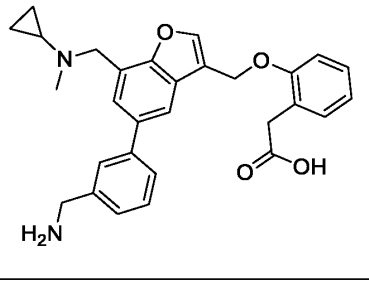
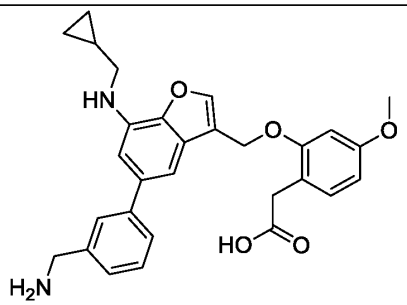
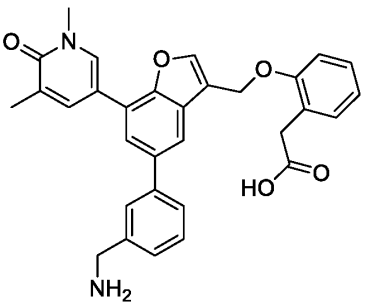
【表２－１６】

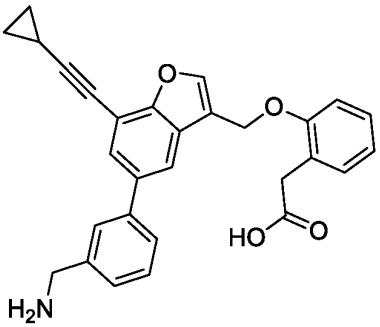
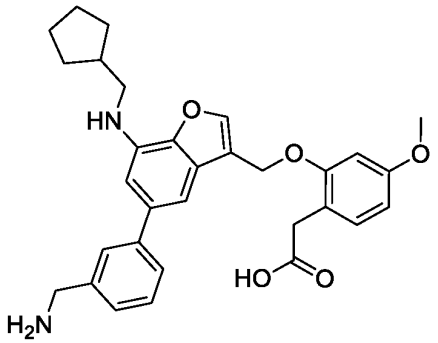
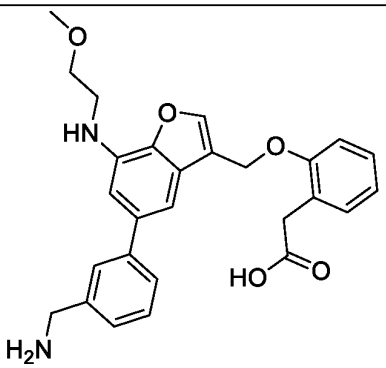
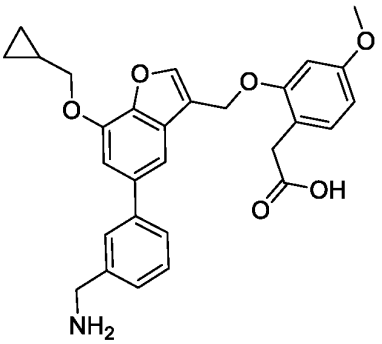
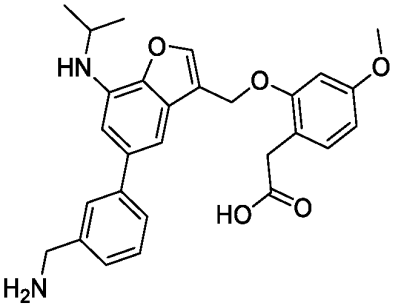
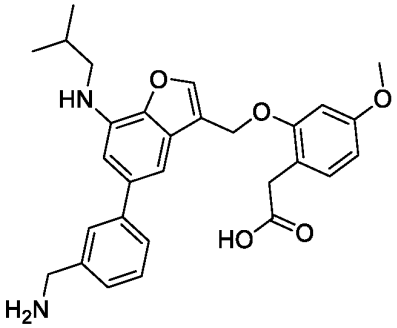
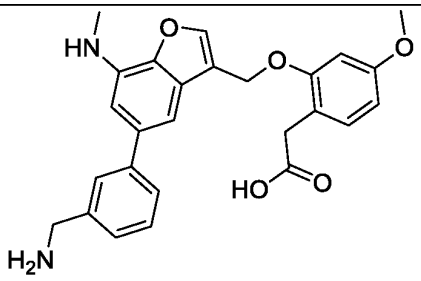
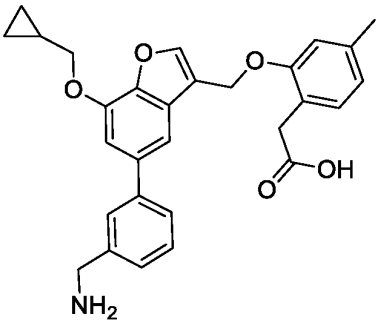
【表２－１７】

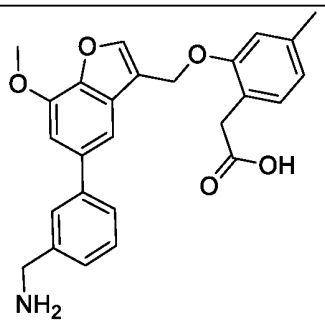
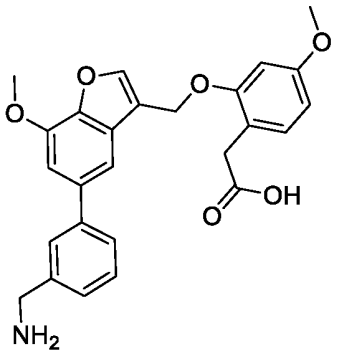
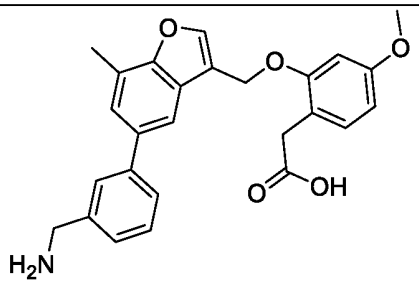
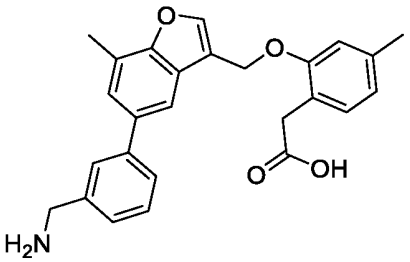
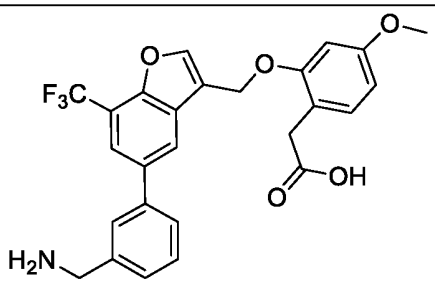
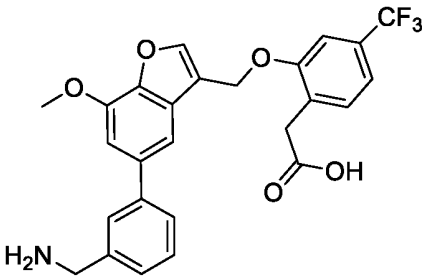
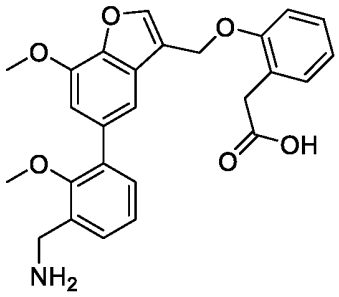
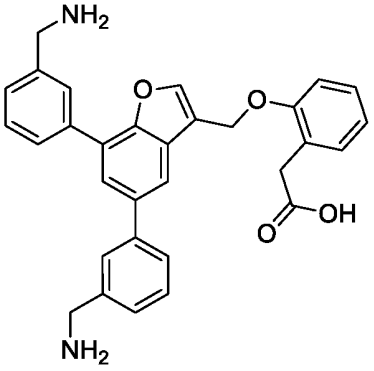
【表２－１８】

【表２－１９】

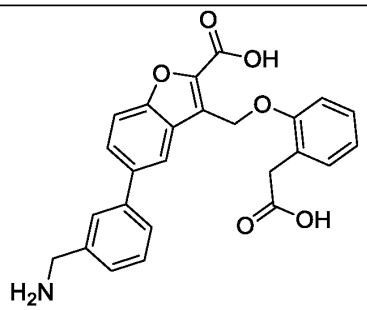
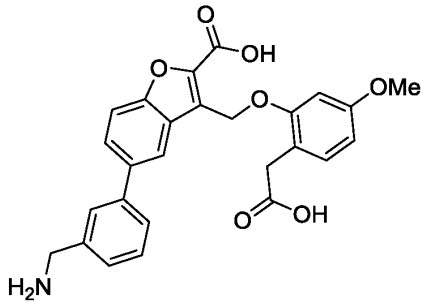
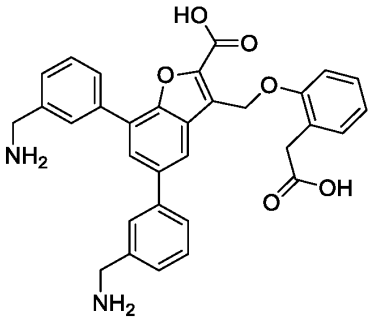
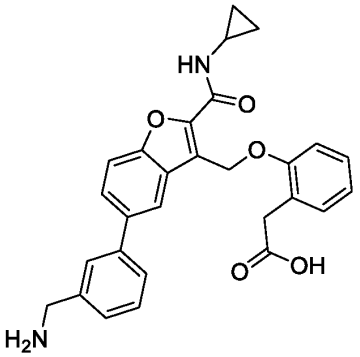
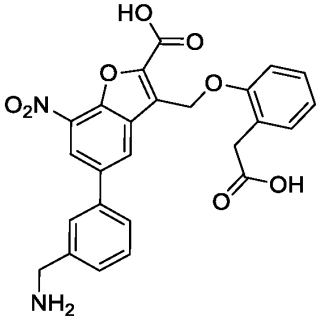
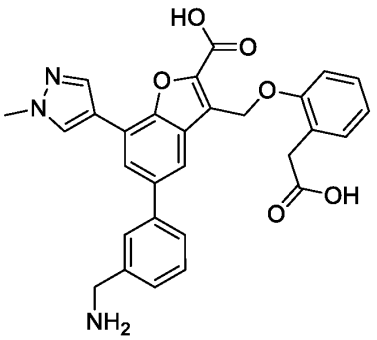
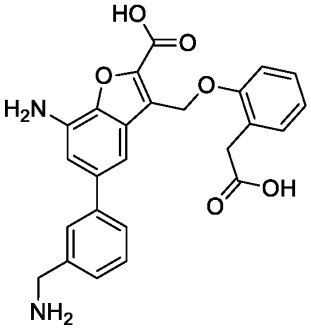
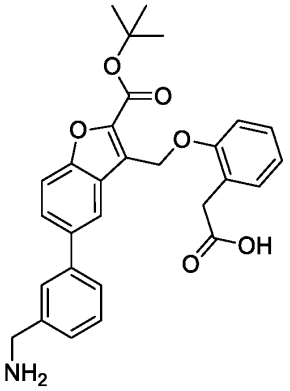
【表２－２０】

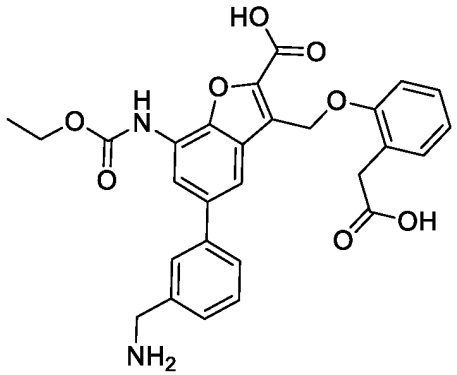
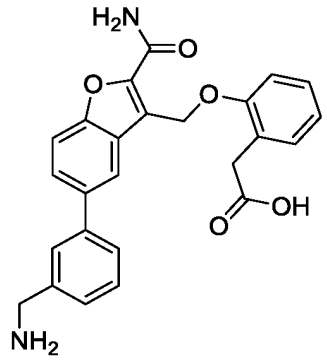
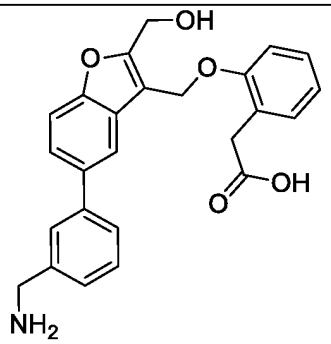
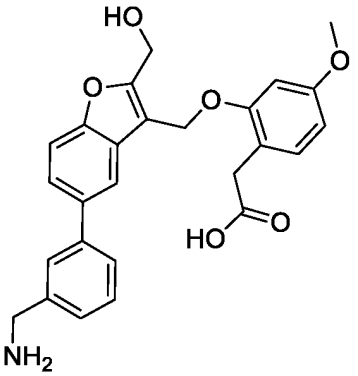
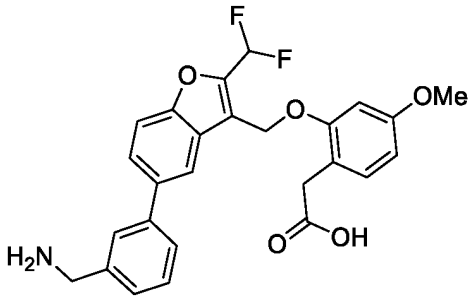
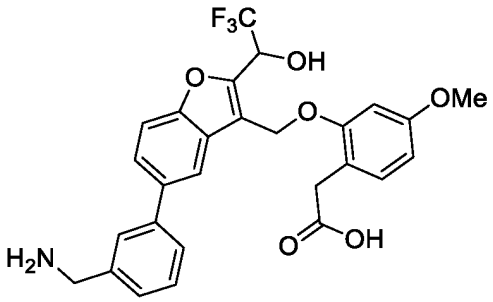
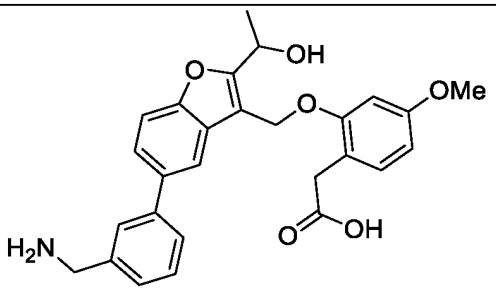
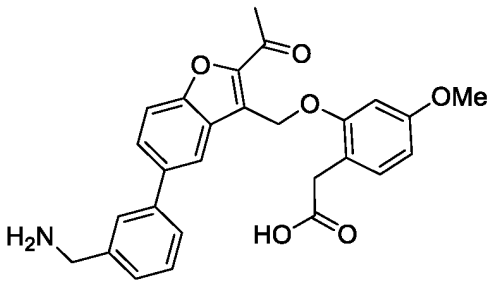
【請求項２１】

以下の表から選択される、請求項１に記載の化合物。

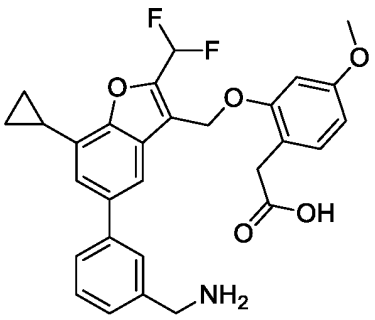
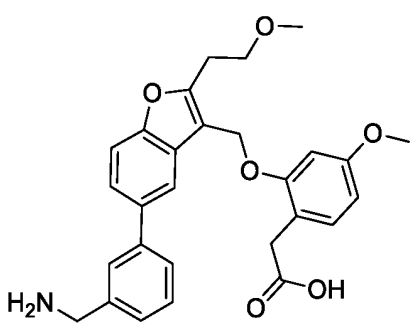
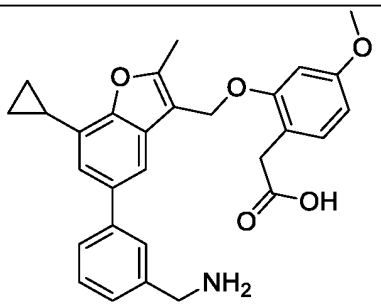
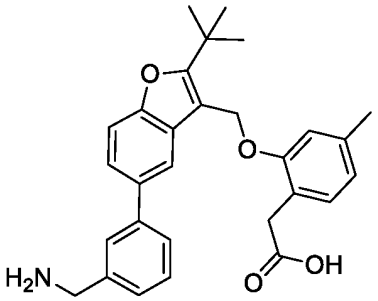
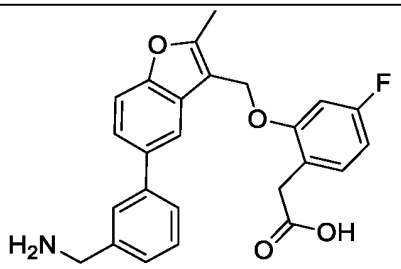
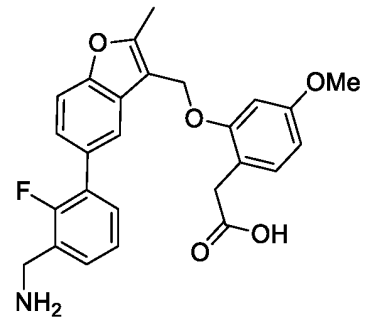
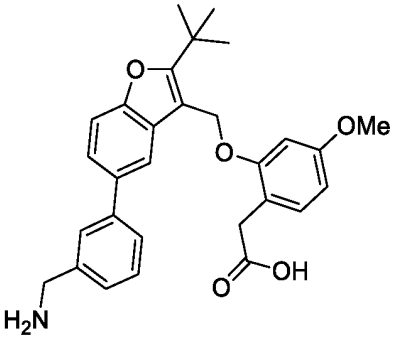
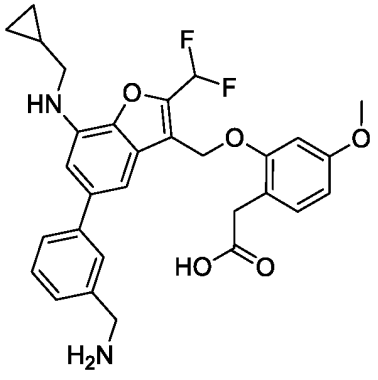
【表３－１】

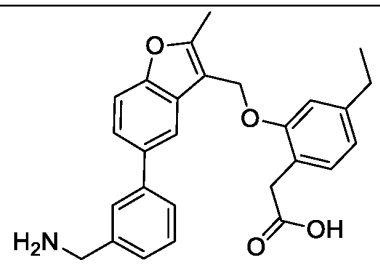
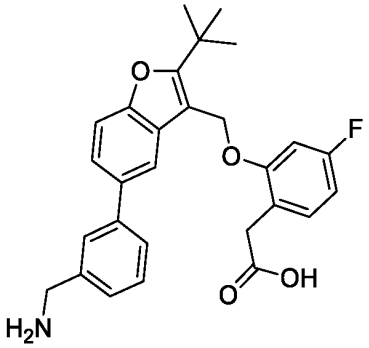
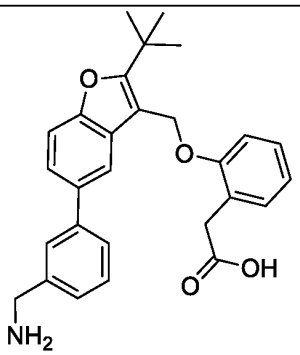
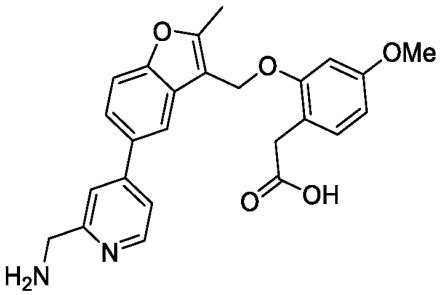
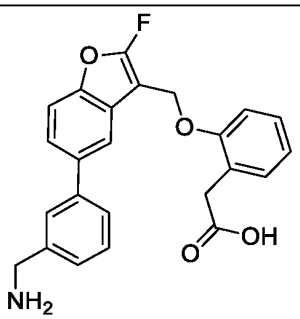
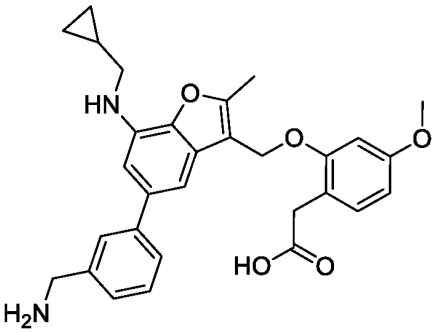
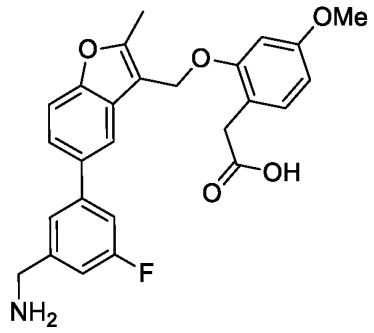
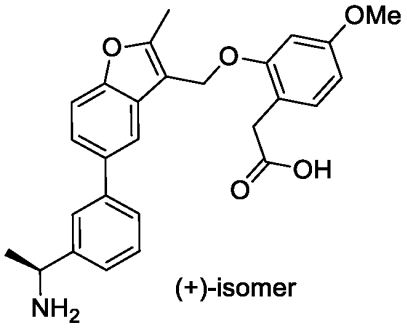
【表３－２】

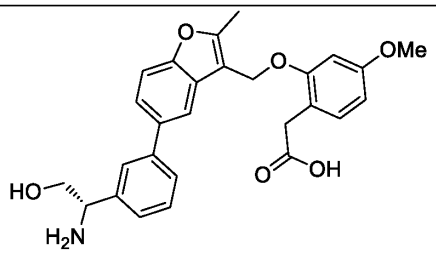
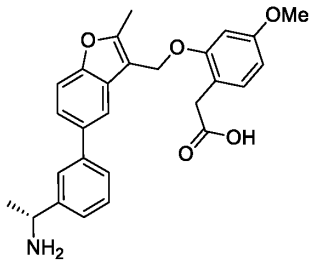
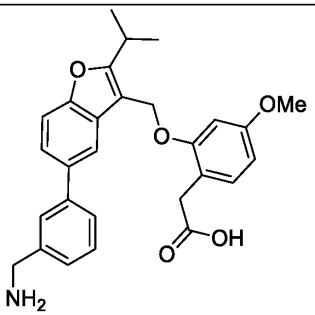
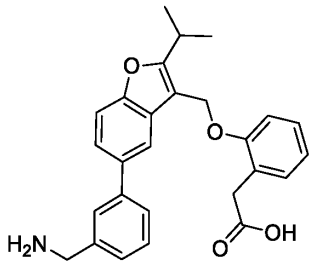
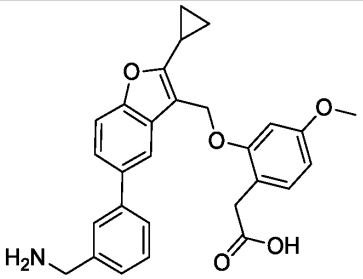
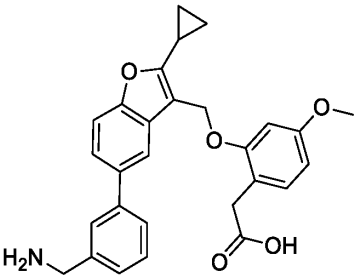
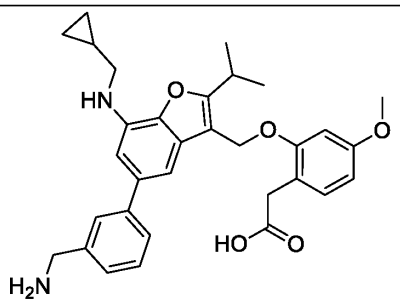
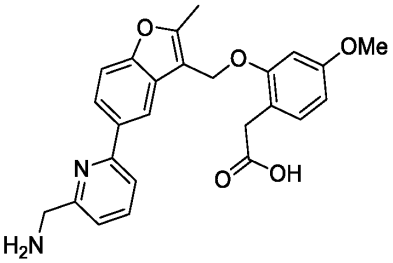
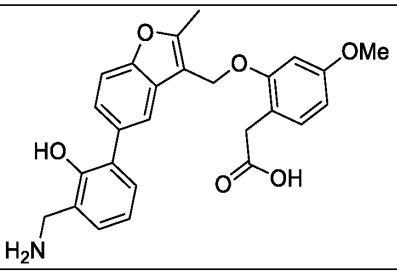
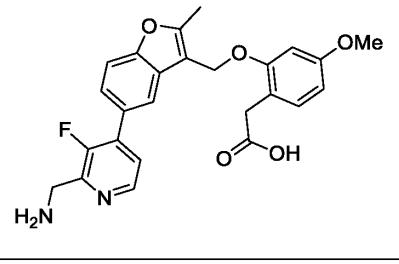
【表３－３】

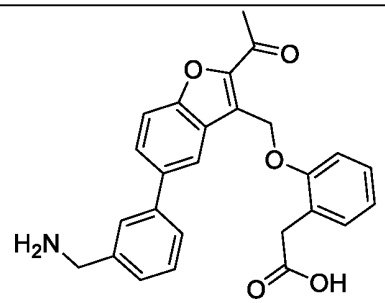
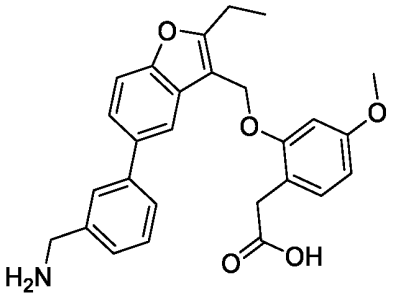
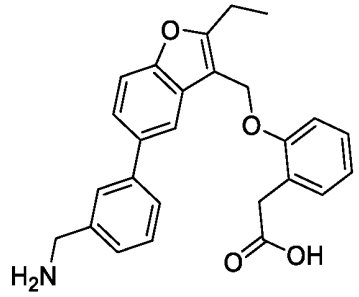
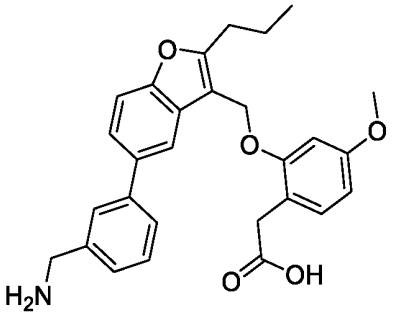
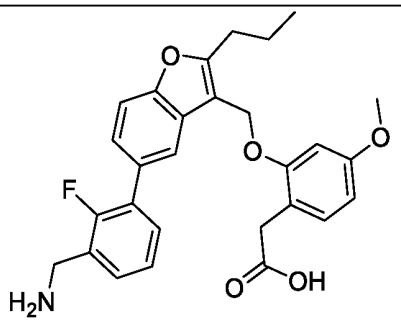
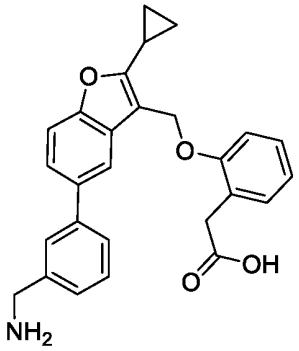
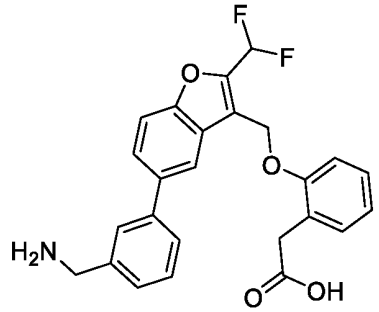
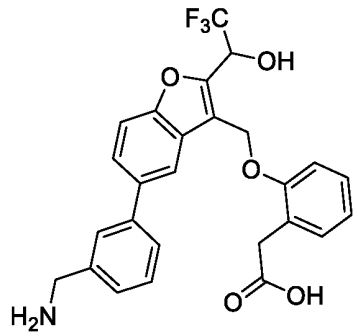
【表３－４】

	
	
	
	 (+)-isomer

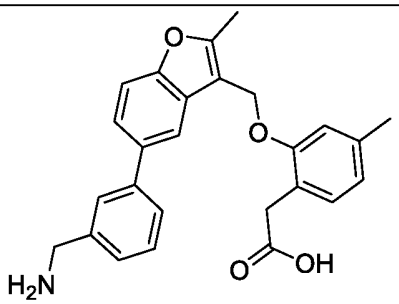
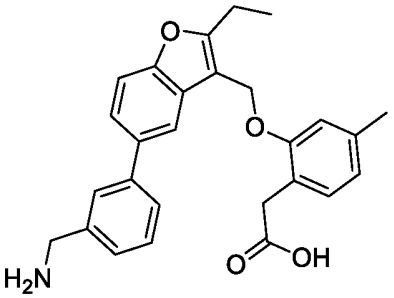
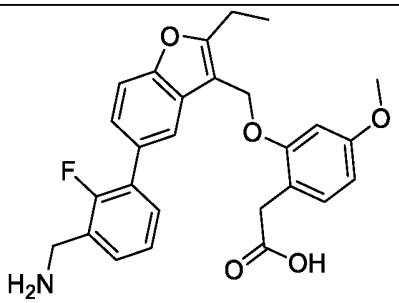
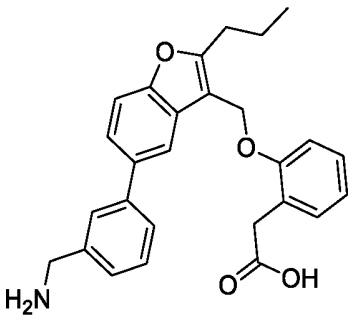
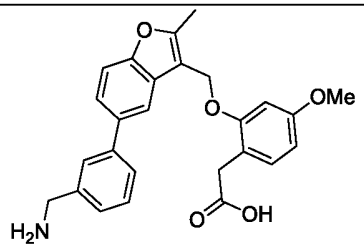
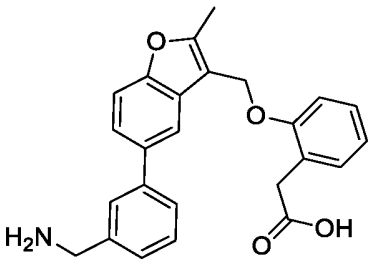
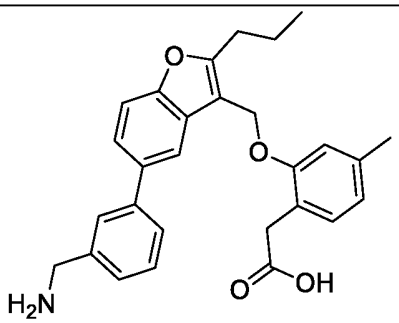
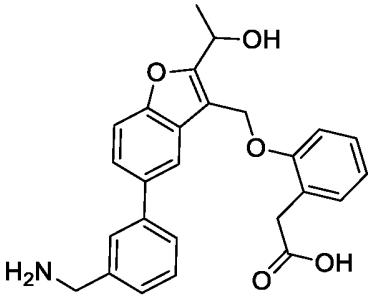
【表３－５】

 (+)-isomer	
	
	
	
	

【表３－６】

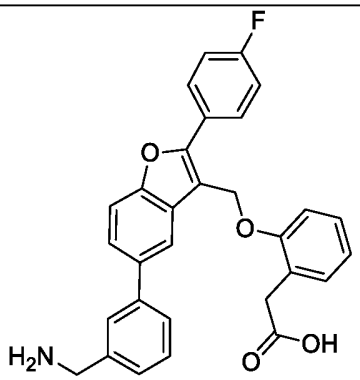
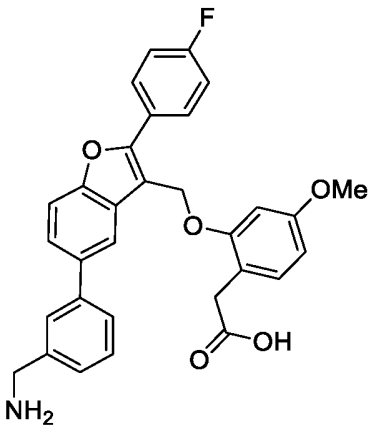
	
	
	
	

【表３－７】

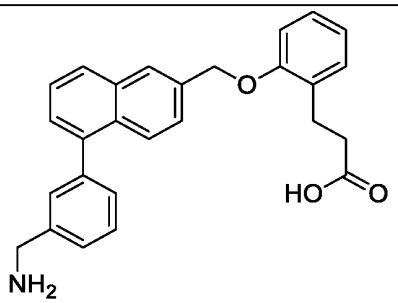
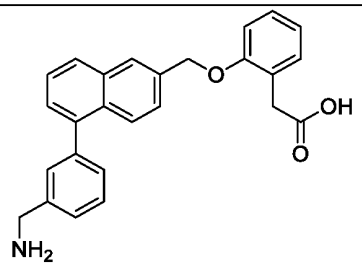
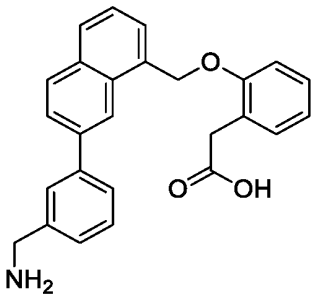
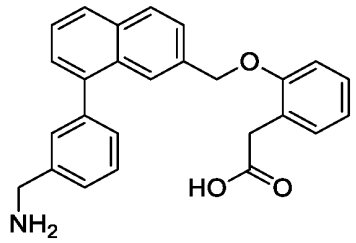
	
	
	
	

【請求項２２】
以下の表から選択される、請求項１に記載の化合物。

【表４】

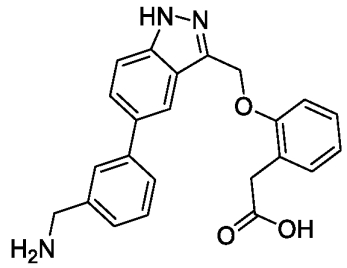
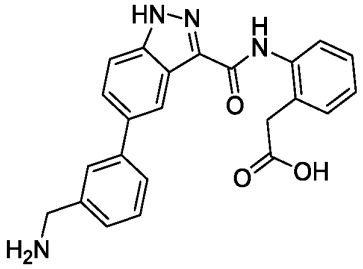
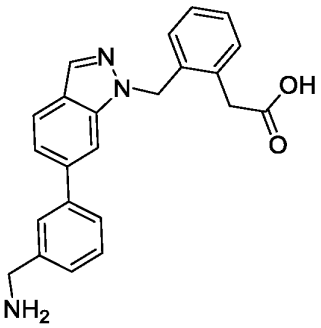
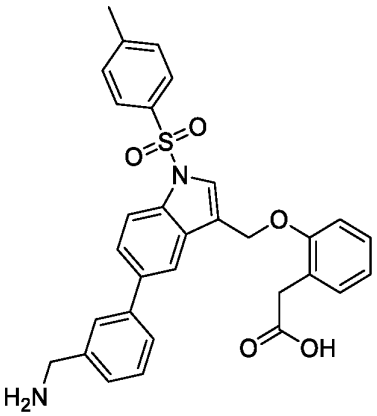
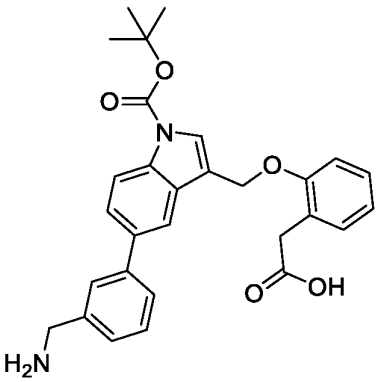
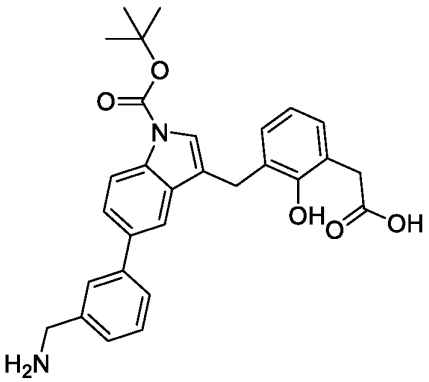
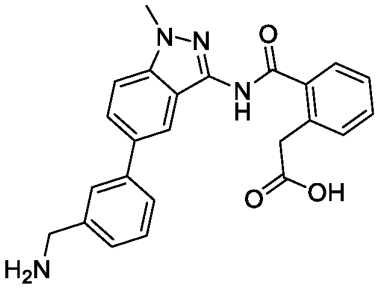
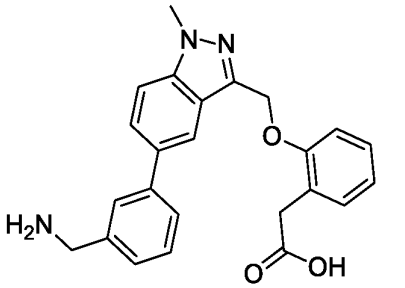
【請求項２３】
以下の表から選択される、請求項１に記載の化合物。
【表５】

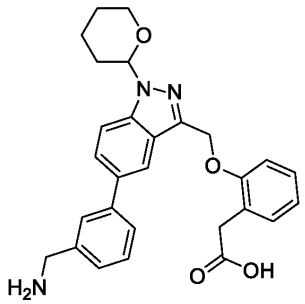
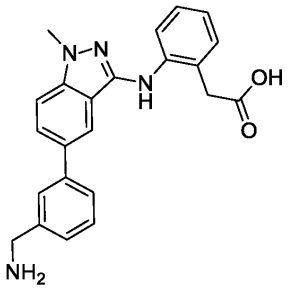
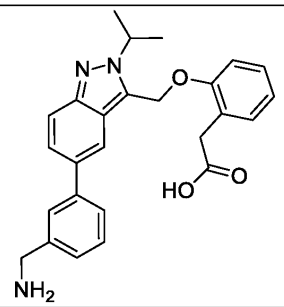
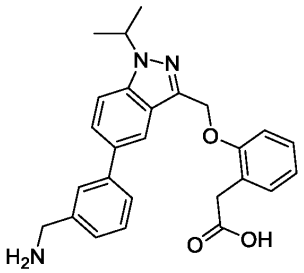
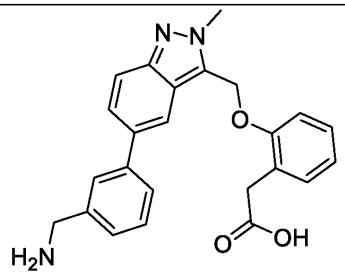
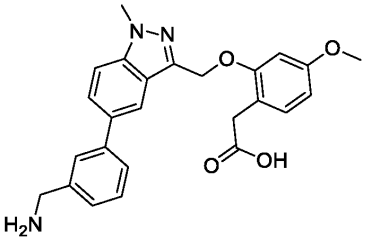
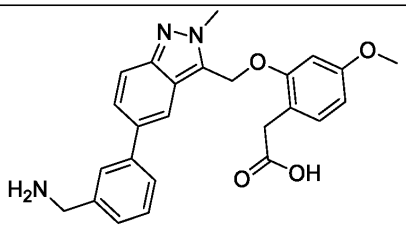
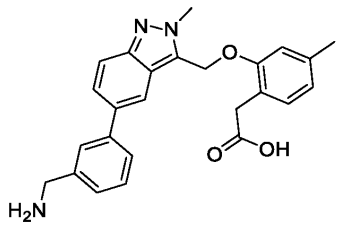
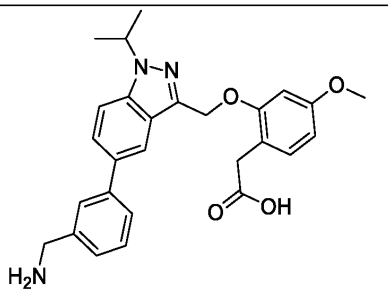
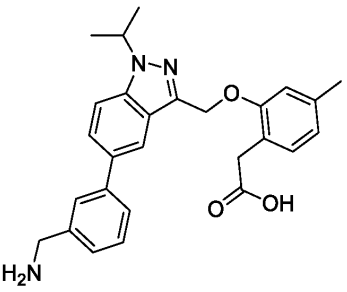
.

【請求項２４】
以下の表から選択される、請求項１に記載の化合物。

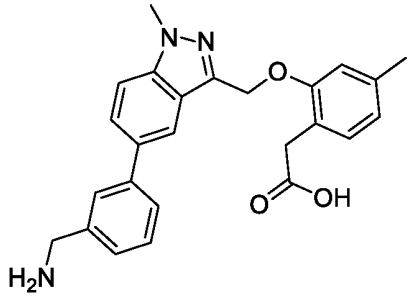
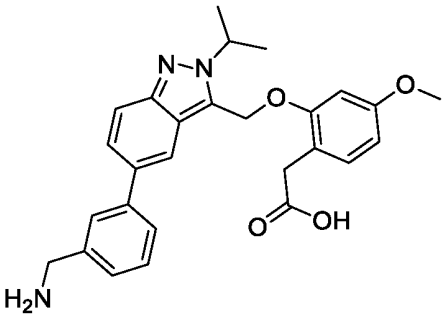
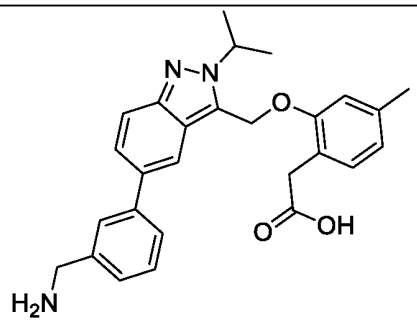
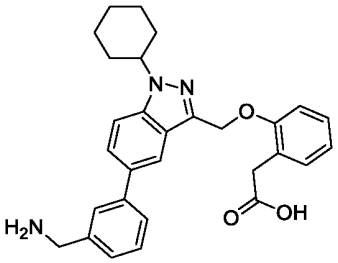
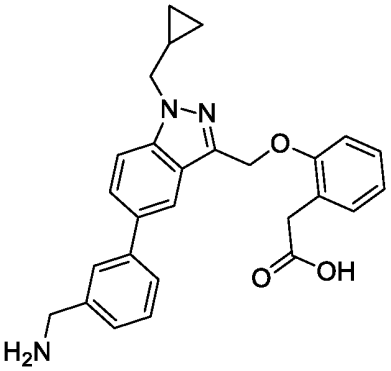
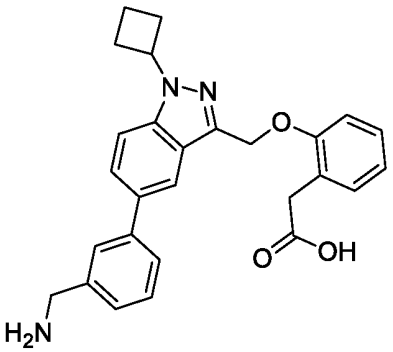
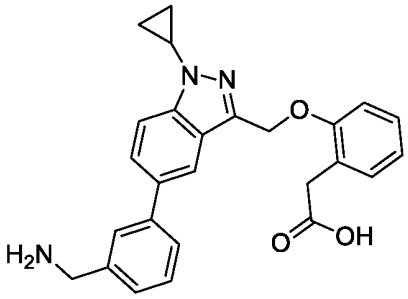
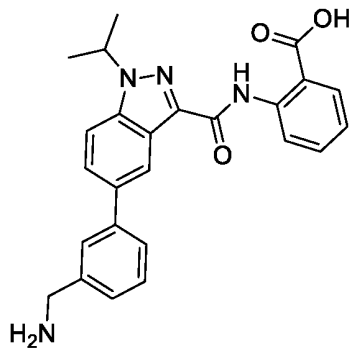
【表６－１】

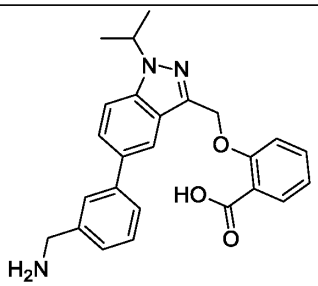
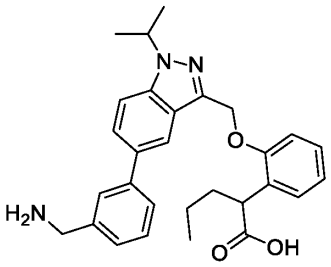
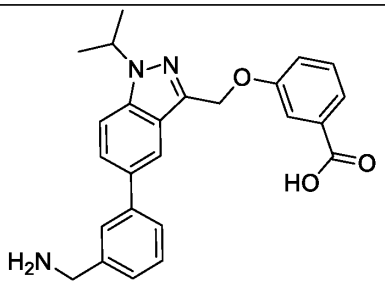
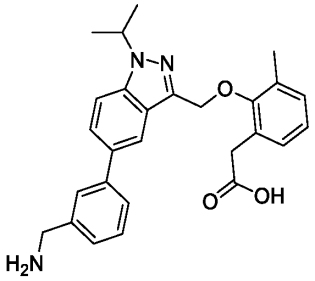
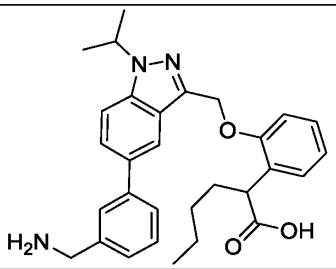
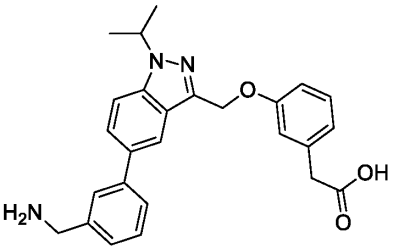
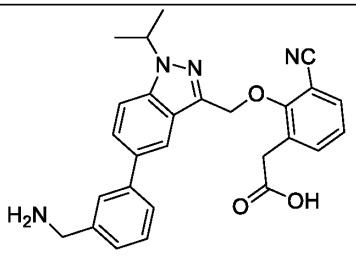
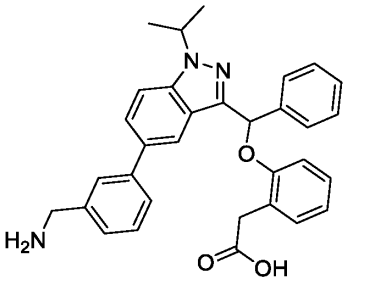
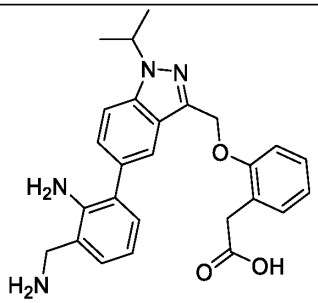
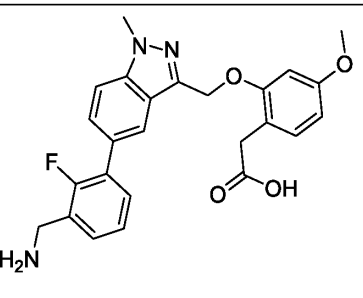
【表６－２】

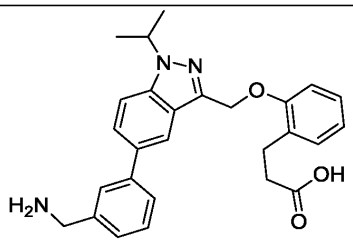
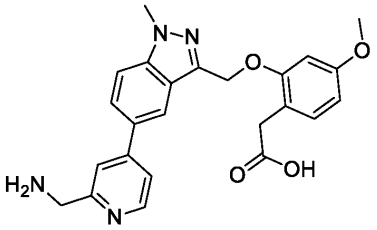
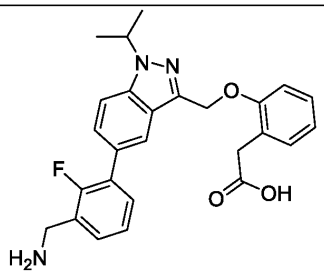
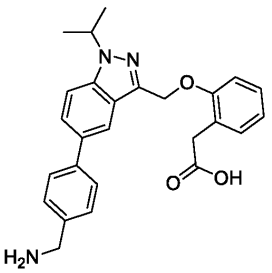
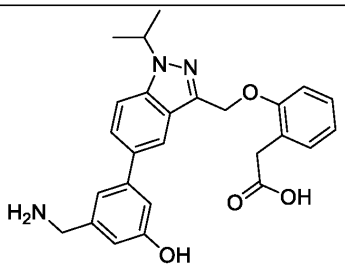
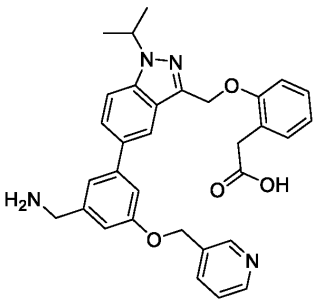
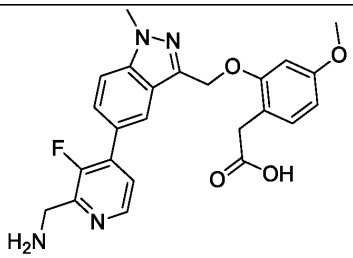
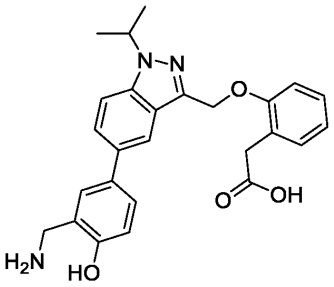
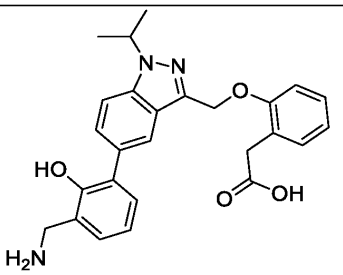
【表６－３】

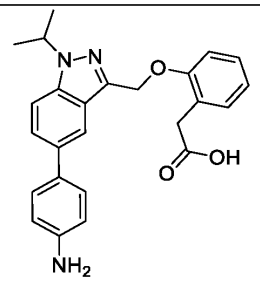
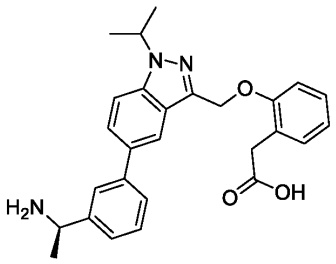
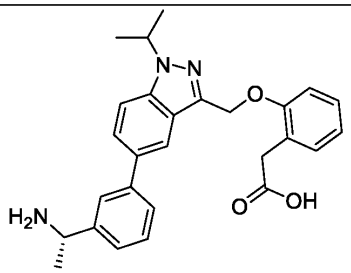
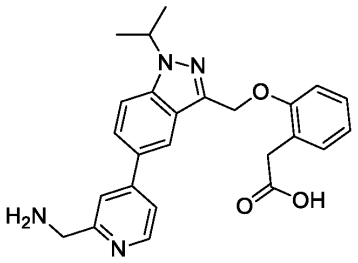
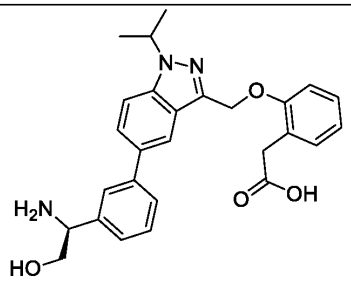
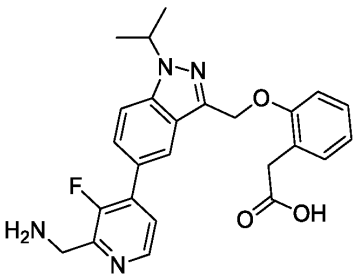
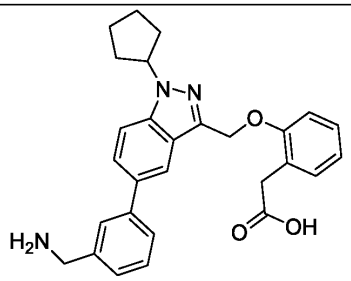
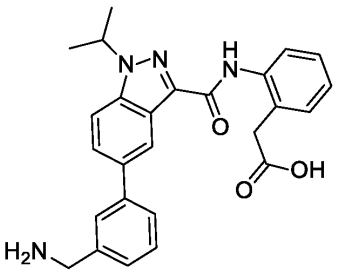
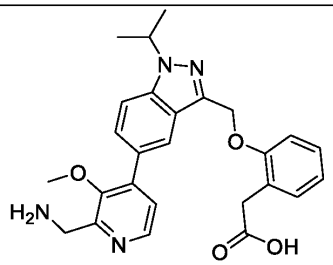
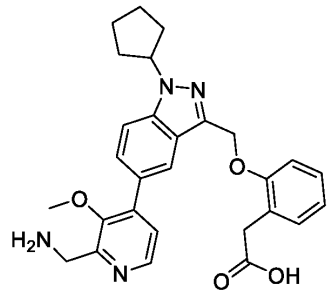
【表６－４】

【表６－５】

【表６－６】

10

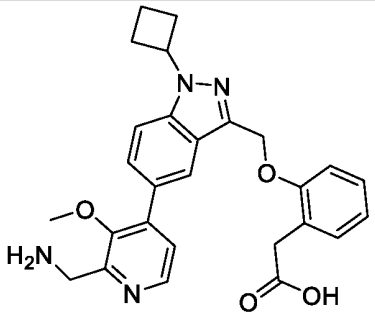
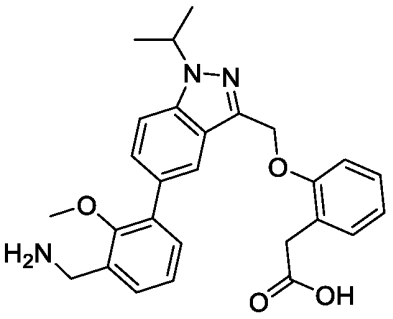
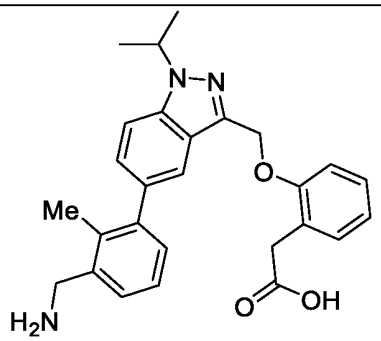
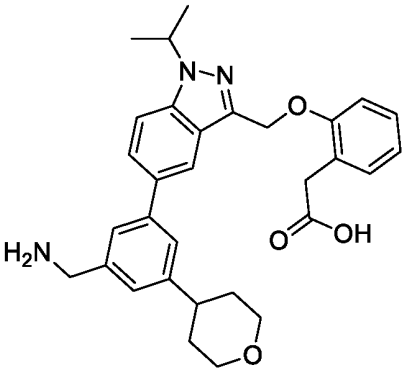
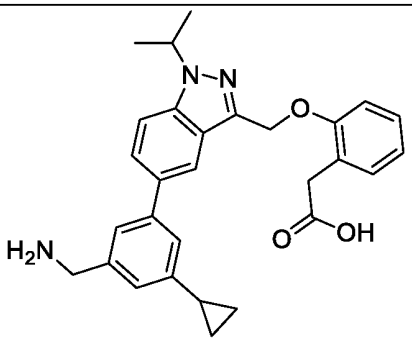
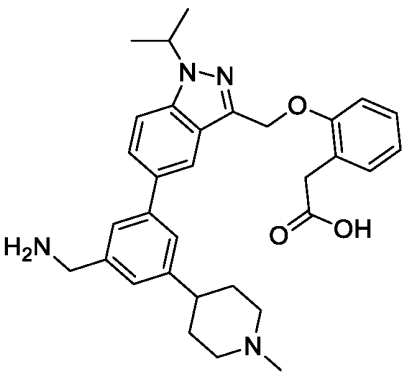
20

30

40

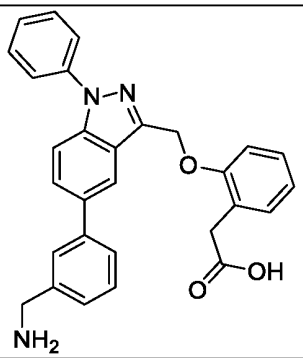
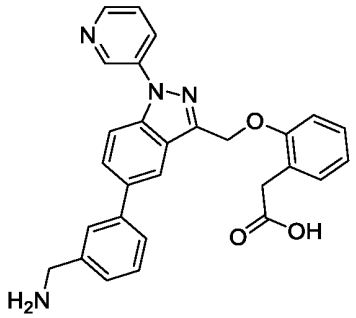
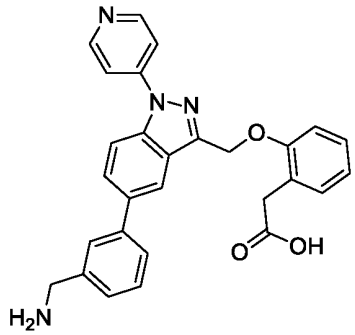
50

【表６－７】

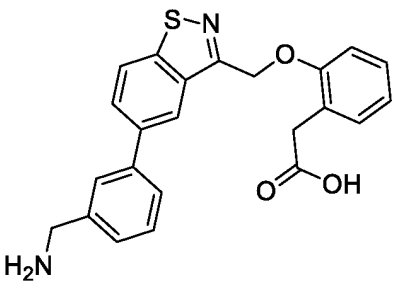
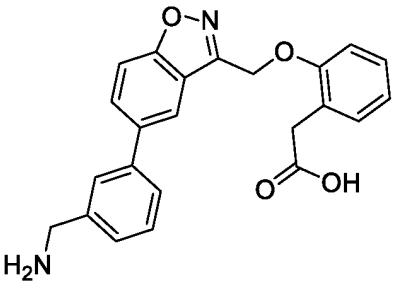
【請求項２５】
以下の表から選択される、請求項１に記載の化合物。

【表７】

.

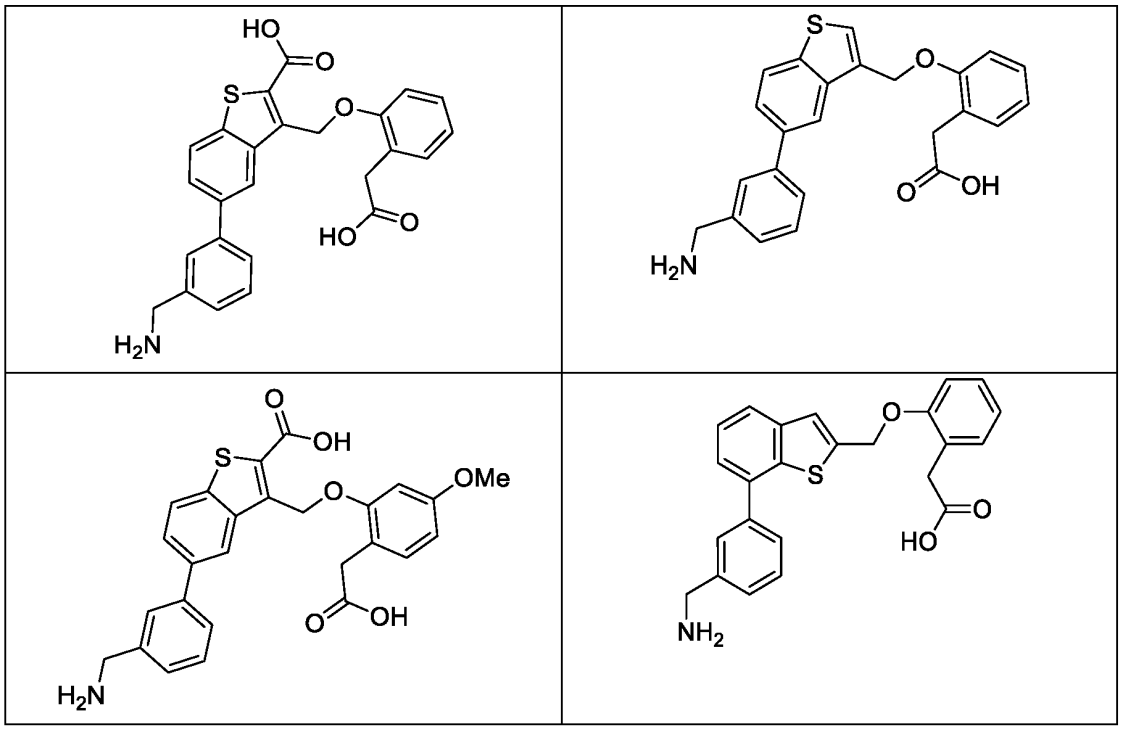
【請求項２６】
以下の表から選択される、請求項１に記載の化合物。
【表８】

.

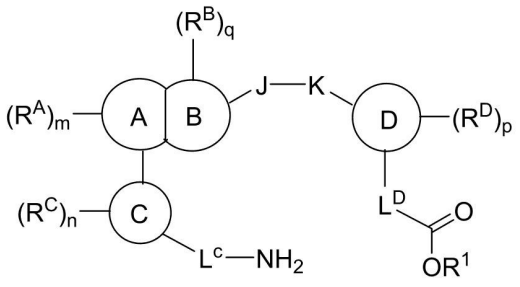
【請求項２７】
以下の表から選択される、請求項１に記載の化合物。

【表９】



【請求項２８】
請求項１～２７のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。
【請求項２９】
異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態を治療または予防するための組成物であって、請求項１～２７のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。
【請求項３０】
異常な補体系活性を特徴とする前記疾患または病態が、免疫学的障害、中枢神経系の疾患、神経変性疾患もしくは神経学的疾患、腎疾患、心血管疾患、血液障害、または眼障害もしくは眼疾患である、請求項２９に記載の組成物。
【請求項３１】
異常な補体系活性を特徴とする前記疾患または病態が、発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、臓器移植拒絶、重症筋無力症、視神経脊髄炎、膜性増殖性糸球体腎炎、デンスデポジット病、寒冷凝集素症、及び劇症型抗リン脂質抗体症候群からなる群から選択される、または
異常な補体系活性を特徴とする前記疾患または病態が、抗好中球細胞質抗体（ＡＮＣＡ）関連血管炎（ＡＡＶ）、温式自己免疫性溶血性貧血、ＩｇＡ腎症、Ｃ３糸球体腎炎、及び巣状分節性糸球体硬化症からなる群から選択される、または
異常な補体系活性を特徴とする前記疾患または病態が、黄斑変性症、加齢性黄斑変性症（ＡＭＤ）、黄斑浮腫、糖尿病性黄斑浮腫、脈絡膜血管新生（ＣＮＶ）、ブドウ膜炎、ベーチェットブドウ膜炎、増殖性糖尿病性網膜症、非増殖性糖尿病性網膜症、緑内障、高血圧性網膜症、角膜血管新生疾患、角膜移植後拒絶、角膜ジストロフィー性疾患、自己免疫性ドライアイ疾患、スティーブンス・ジョンソン症候群、シェーグレン症候群、環境性ドライアイ疾患、フックス内皮ジストロフィー、網膜静脈閉塞症、もしくは術後炎症である、請求項２９に記載の組成物。
【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】
【０００１】
本出願は、２０１９年１０月９日に提出された米国仮特許出願第６２／９１２，９２９号の優先権の利益を主張する。
【背景技術】
【０００２】
補体系は、抗体及び食細胞が異物（例えば、病原体）を破壊し生物から除去する能力を高める、生物の免疫系の一部である。補体系は、血漿タンパク質のセットを含み、これらは一緒に作用して、細胞外の病原体を攻撃し、一連の炎症反応を誘発して感染への対抗を支援する。補体の活性化は、いくつかの経路で生じ得る。例えば、補体の活性化は、特定の病原体に応答して、または病原体に結合する抗体によって自発的に生じ得る。補体タンパク質が活性化される場合、カスケードが誘発され、１つの補体タンパク質がシーケンス内の後続のタンパク質の活性化を誘導する。経路の開始時の少数の補体タンパク質の活性化は、連続する各酵素反応によって大幅に増幅され、不釣り合いに大きな補体応答が急速に生成される。（非特許文献１）。健康な生物には、未制御の補体活性化を防ぐための調節機構がある。
【０００３】
活性化されると、補体タンパク質は病原体に結合し、補体受容体を有する食細胞による貪食のためにそれらをオプソニン化することができる。次いで、いくつかの補体タンパク質の小さな断片が走化性物質として作用して、補体活性化の部位により多くの食細胞を動員し、またこれらの食細胞を活性化する。次に、補体タンパク質は、侵入する生物に穴や細孔を作り、それらを破壊する。補体は、異物から体を保護する上で重要な役割を果たすが、これはまた、健康な細胞や組織を破壊し得る。補体の不適切な活性化は、免疫系、腎臓系、心臓血管系、及び神経系に影響を与える多くの疾患の病状に関与している（非特許文献２）。したがって、多くの障害の治療における治療可能性を有するさらなる補体阻害剤を開発する必要性が存在する。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００４】
【文献】Ｍａｒｒｉｄｅｓ，Ｓ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ １９９８，Ｖｏｌ．５０，ｐａｇｅｓ ５９－８８
【文献】Ｍｏｒｇａｎ，Ｂ．Ｅｕｒ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ １９９４，Ｖｏｌ．２４，ｐａｇｅｓ ２１９－２２８
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００５】
特定の態様では、本発明は、式（Ｉ）の構造を有する化合物、及びその薬学的に許容される塩を提供し：
【化１】



（Ｉ）；

式中、
【化２】



は、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり；
【化３】



は、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり；
【化４】



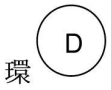
は、２つの及び２つのみの隣接する位置で
【化５】



に縮合し；
【化６】



は、アリールまたはヘテロアリールであり；
【化７】



は、アリールまたはヘテロアリールであり；
Ｊは、－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_2$－、－Ｎ（アルキル）－、－ＣＨ（アルキル）－、－ＣＨ（アリール）－、－Ｃ（アルキル）$_2$－、－ＣＨ（シクロアルキル）－、または

【化８】



を表し；
Ｋは、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_2$－、－Ｎ（アルキル）－、－ＣＨ（アルキル）－、または－ＣＨ（シクロアルキル）－を表し；
ＪとＫの少なくとも１つは、結合、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（アルキル）－、または－ＣＨ（アリール）－であり；
Ｌ^{C}は、結合、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（アルキル）－、－ＣＨ（シクロアルキル）－、－ＣＨ（ヒドロキシアルキル）－、－ＣＨ（ハロアルキル）－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＦ$_2$－、－ＣＨ（Ｆ）－、－ＣＦ（アルキル）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＤ$_2$－、または－ＣＨ（Ｄ）－を表し；
Ｌ^{D}は、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＦ$_2$－、－ＣＨ（Ｆ）－、－ＣＤ$_2$－、－ＣＨ（Ｄ）－、－ＣＨ（アルキル）－、－ＣＨ（シクロアルキル）－、－ＣＨＮＨ$_2$－、－ＣＨ（ＮＨ（アルキル））－、－ＣＨ（ＮＨ（シクロアルキル））－、または結合を表し；
Ｒ^{A}は、Ｈ、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、任意置換のアリールオキシ、（アリールオキシ）アルキル、（シクロアルキル）アルコキシ、（ヘテロシクロアルキル）アルコキシ、任意置換の（ヘテロアリール）アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、（ヒドロキシ）ハロアルキル、アルコキシアルキル、任意置換のアミノアルキル、任意置換のアルキニル、任意置換のアリール、任意置換のヘテロアリール、任意置換のヘテロアリールアルキル、任意置換のシクロアルキル、任意置換の（シクロアルキル）アルキル、任意置換の（シクロアルキル）アルケニル、任意置換のヘテロシクロアルキル、任意置換の（ヘテロシクロアルキル）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（アルキル）$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＯ$_2$、－ＣＨ$_2$ＮＨ（任意置換のアルキル）、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｂｏｃ）（任意置換のアルキル）、－ＣＨ$_2$ＮＨ（（シクロアルキル）アルキル）、－ＣＨ$_2$Ｎ（アルキル）（シクロアルキル）、－ＣＨ$_2$Ｎ（アルキル）（（シクロアルキル）アルキル）、－ＮＨ（任意置換のアルキル）、－ＮＨ（シクロアルキル）、－ＮＨ（（シクロアルキル）アルキル）、－ＮＨ（（ヘテロシクロアルキル）アルキル）、－Ｎ（アルキル）$_2$、－Ｎ（アルキル）（（シクロアルキル）アルキル、－Ｎ（アルキル）（（ヘテロシクロアルキル）アルキル、－ＮＨ（ヘテロアリールアルキル）、－ＣＨ$_2$Ｏ（任意置換のアリール）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（任意置換のアルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（（シクロアルキル）アルキル）、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、または－ＣＨ$_2$Ｎ（アルキル）$_2$を表し；
Ｒ^{B}は、Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、ハロゲン、シアノ、アミノ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（シクロアルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（アリール）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ヘテロアリール）、－Ｃ（Ｏ）（アルキル）、アルキルアミノアルキル、アルキルアミノシクロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、（ヒドロキシ）ハロアルキル、もしくはトシルを表すか、または任意置換のアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、もしくはヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{C}は、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、もしくはアミノを表すか、または任意置換のアルコキシ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、もしくは（ヘテロアリール）アルコキシであり；
Ｒ^{D}は、Ｈ、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ａｃ）、－ＮＨ（アル

キル）、－Ｎ（アルキル）$_2$、－ＮＨ（ＣＯ）（アルキル）、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＮＨＣ（Ｏ）（アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、もしくは－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ（アルキル）を表すか、または任意置換のアルキル、アルコキシル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ハロアルコキシル、もしくはハロアルキルであり；

Ｒ^{1}は、Ｈまたは任意置換のアルキルを表し；ならびに

ｍ、ｎ、ｐ、及びｑは、それぞれ独立して、０、１、または２である。

【０００６】

特定の態様では、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩；及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【０００７】

特定の態様では、本発明は、治療を必要とする対象に、治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態の治療方法を提供する。特定の実施形態では、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態は、免疫学的障害である。特定の実施形態では、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態は、中枢神経系の疾患である。特定の実施形態では、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態は、神経変性疾患または神経学的疾患である。特定の実施形態では、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態は、腎疾患である。特定の実施形態では、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態は、心血管疾患である。特定の実施形態では、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態は、発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、臓器移植拒絶、重症筋無力症、視神経脊髄炎、膜性増殖性糸球体腎炎、デンスデポジット病、寒冷凝集素症、及び劇症型抗リン脂質抗体症候群からなる群から選択される。他の特定の態様では、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態は、抗好中球細胞質抗体（ＡＮＣＡ）関連血管炎（ＡＡＶ）、温式自己免疫性溶血性貧血、ＩｇＡ腎症、Ｃ３糸球体腎炎、及び巣状分節性糸球体硬化症からなる群から選択される。さらなる態様では、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態は、血液障害である。さらなる態様では、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態は、眼障害または眼疾患である。さらに別の態様では、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態は、黄斑変性症、加齢性黄斑変性症（ＡＭＤ）、黄斑浮腫、糖尿病性黄斑浮腫、脈絡膜血管新生（ＣＮＶ）、ブドウ膜炎、ベーチェットブドウ膜炎、増殖性糖尿病性網膜症、非増殖性糖尿病性網膜症、緑内障、高血圧性網膜症、角膜血管新生疾患、角膜移植後拒絶、角膜ジストロフィー性疾患、自己免疫性ドライアイ疾患、スティーブンス・ジョンソン症候群、シェーグレン症候群、環境性ドライアイ疾患、フックス内皮ジストロフィー、網膜静脈閉塞症、または術後炎症である。

【発明を実施するための形態】

【０００８】

補体系の阻害剤は、免疫系、腎臓系、心臓血管系、及び神経系の障害の治療に使用するのに適した治療方法及び組成物において有用である。本明細書において、補体系の異常な活性を特徴とする疾患または病態の治療または予防に有用な式（Ｉ）の化合物及びその薬学的に許容される塩を提供する。

【０００９】

定義

冠詞「ａ」及び「ａｎ」は、冠詞の文法的対象の１つまたは複数（すなわち、少なくとも１つ）を指すように、本明細書中で使用される。例として、「ａｎ　ｅｌｅｍｅｎｔ」は、１つの要素または複数の要素を意味する。

【００１０】

用語「ヘテロ原子」は当技術分野で認識されており、炭素または水素以外の任意の元素の原子を指す。実例となるヘテロ原子として、ホウ素、窒素、酸素、リン、硫黄及びセレン、あるいは酸素、窒素または硫黄が挙げられる。

【００１１】

本明細書中で使用する用語「アルキル」は、当技術分野の用語であり、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、及びシクロアルキル置換アルキル基を含む飽和脂肪族基を指す。特定の実施形態では、直鎖または分岐鎖アルキルは、その主鎖に約３０以下の炭素原子（例えば、直鎖の場合はＣ$_{1}$－Ｃ$_{30}$、分岐鎖の場合はＣ$_{3}$－Ｃ$_{30}$）、あるいは約２０以下、または１０以下の炭素原子を有する。特定の実施形態では、用語「アルキル」とは、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキル基を指す。特定の実施形態では、用語「アルキル」とは、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基、例えば、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$直鎖アルキル基を指す。特定の実施形態では、用語「アルキル」とは、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$分岐鎖アルキル基を指す。特定の実施形態では、用語「アルキル」とは、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$分岐鎖アルキル基を指す。アルキルの代表的な例として、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、及びｎ－ヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００１２】

用語「シクロアルキル」とは、単環式もしくは二環式または架橋飽和炭素環を意味し、それぞれが３～１２個の炭素原子を有する。特定のシクロアルキルは、環構造に５～１２個の炭素原子を有し、環構造に６～１０個の炭素を有し得る。好ましくは、シクロアルキルは、（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキルであり、これは、３～７個の炭素原子を有する単環式飽和炭素環を表す。単環式シクロアルキルの例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられる。二環式シクロアルキル環系には、架橋単環式環及び縮合二環式環が含まれる。架橋単環式環は、単環式シクロアルキル環を含み、単環式環の２つの非隣接炭素原子が、１～３個の追加の炭素原子のアルキレン架橋（すなわち、形態－（ＣＨ$_{2}$）$_{w}$－（式中、ｗは、１、２、または３である）の架橋基）によって連結される。二環式環系の代表的な例として、ビシクロ［３．１．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．２］オクタン、ビシクロ［３．２．２］ノナン、ビシクロ［３．３．１］ノナン、及びビシクロ［４．２．１］ノナンが挙げられるが、これらに限定されない。縮合二環式シクロアルキル環系は、フェニル、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、単環式ヘテロシクリル、または単環式ヘテロアリールのいずれかに縮合した単環式シクロアルキル環を含む。架橋または縮合二環式シクロアルキルは、単環式シクロアルキル環内に含まれる任意の炭素原子を介して親分子部分に結合する。シクロアルキル基は、任意選択で置換される。特定の実施形態では、縮合二環式シクロアルキルは、フェニル環、５もしくは６員の単環式シクロアルキル、５もしくは６員の単環式シクロアルケニル、５もしくは６員の単環式ヘテロシクリル、または５もしくは６員の単環式ヘテロアリールのいずれかに縮合した５もしくは６員の単環式シクロアルキル環であり、その場合、縮合二環式シクロアルキルは、任意選択で置換される。

【００１３】

本明細書中で使用する用語「（シクロアルキル）アルキル」とは、１つ以上のシクロアルキル基で置換されたアルキル基を指す。シクロアルキルアルキルの例は、シクロヘキシルメチル基である。

【００１４】

本明細書中で使用する用語「ヘテロシクロアルキル」とは、単環式、二環式、及び三環式環を含むがこれらに限定されない非芳香族環系のラジカルを指し、ヘテロシクロアルキルは、完全飽和であり得るか、または１つ以上の不飽和単位を含むことができ（誤解を避けるために付言すると、不飽和度は芳香族環系をもたらさない）、窒素、酸素、または硫黄などの少なくとも１つのヘテロ原子を含む３～１２個の原子を有する。例示の目的のために（本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない）、以下は複素環の例である：アジリジニル、アジリニル、オキシラニル、チイラニル、チイレニル、ジオキシラニル、ジアジリニル、ジアゼパニル、１，３－ジオキサニル、１，３－ジオキソラニル、１，３－ジチオラニル、１，３－ジチアニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、

イソチアゾリジニル、イソキサゾリニル、イソキサゾリジニル、アゼチル、オキセタニル、オキセチル、チエタニル、チエチル、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ジオキセテニル、ジチエタニル、ジチエチル、ジオキサラニル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアジニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、アゼピン、アゼチジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキソピペリジニル、オキソピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、キヌクリジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、１，１－ジオキシドチオモルホリニル（チオモルホリンスルホン）、チオピラニル、トリチアニル、及び２－アゾビシクロ［３．１．０］ヘキサン。ヘテロシクロアルキル基は、以下に記載するように、任意選択で１つ以上の置換基によって置換される。

【００１５】

本明細書中で使用する用語「（ヘテロシクロアルキル）アルキル」とは、１つ以上のヘテロシクロアルキル（すなわち、ヘテロシクリル）基で置換されたアルキル基を指す。

【００１６】

本明細書中で使用する用語「アルケニル」とは、２～１０個の炭素を含み、２つの水素の除去によって形成される少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含む直鎖または分岐鎖炭化水素ラジカルを意味する。アルケニルの代表的な例として、エテニル、２－プロペニル、２－メチル－２－プロペニル、３－ブテニル、４－ペンテニル、５－ヘキセニル、２－ヘプテニル、２－メチル－１－ヘプテニル、及び３－デセニルが挙げられるが、これらに限定されない。アルケニル基の不飽和結合（複数可）は、その部分のどこにでも配置することができ、二重結合（複数可）に関して（Ｚ）または（Ｅ）配置のいずれかを有し得る。

【００１７】

本明細書中で使用する用語「アルキニル」とは、２～１０個の炭素原子を含み、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含む直鎖または分岐鎖炭化水素ラジカルを意味する。アルキニルの代表的な例として、アセチレニル、１－プロピニル、２－プロピニル、３－ブチニル、２－ペンチニル、及び１－ブチニルが挙げられるが、これらに限定されない。

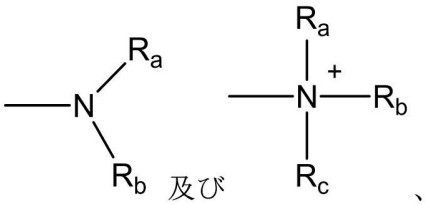
【００１８】

用語「アルキレン」は、当技術分野で認識されており、本明細書中で使用する場合、上記で定義されるように、アルキル基の２つの水素原子を除去することによって得られるジラジカルに属する。一実施形態では、アルキレンとは、二置換アルカン、すなわち、ハロゲン、アジド、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族またはヘテロ芳香族部分、フルオロアルキル（トリフルオロメチルなど）、シアノなどの置換基により、２つの位置で置換されたアルカンを指す。すなわち、一実施形態では、「置換アルキル」は「アルキレン」である。

【００１９】

用語「アミノ」は、当技術分野の用語であり、本明細書中で使用する場合、非置換アミン及び置換アミンの両方、例えば、以下の一般式によって表され得る部分を指し：

【化９】



、

式中、Ｒａ、Ｒｂ、及びＲｃは、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、－（ＣＨ２）ｘ－Ｒｄ、またはＲａ及びＲｂを表し、それらが結合しているＮ原子と一緒になって、環構造に４～８個の原子を有する複素環を完成させ；Ｒｄは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリルまたはポリシクリルを表し；ｘはゼロまたは１～８の範囲の整数である。特定の実施形態では、ＲａまたはＲｂのうちの一方のみがカルボニル、例えば、Ｒａ、Ｒｂであってもよく、窒素は、一緒になってイミドを形成しない。他の実施形態では、Ｒａ及びＲｂ（及び任意選択でＲｃ）は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、または－（ＣＨ２）ｘ－Ｒｄを表す。特定の実施形態では、Ｒａ及びＲｂは、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、（シクロアルキル）アルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル、またはハロアルキルから選択され、これらのいずれかをさらに置換してもよい（例えば、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシなどによって）。特定の実施形態では、用語「アミノ」とは、－ＮＨ２を指す。

【００２０】

特定の実施形態では、用語「アルキルアミノ」とは、－ＮＨ（アルキル）を指す。

【００２１】

特定の実施形態では、用語「ジアルキルアミノ」とは、－Ｎ（アルキル）２を指す。

【００２２】

本明細書中で使用する場合、用語「アミド」とは、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－を意味し、アミド基は、窒素を介して親分子部分に結合する。アミドの例として、ＣＨ３Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｈ）－及びＣＨ３ＣＨ２Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｈ）－などのアルキルアミドが挙げられる。

【００２３】

用語「アシル」とは、当技術分野の用語であり、本明細書中で使用する場合、ＲＣＯ－の形態の任意の基またはラジカルを指し、式中、Ｒは、任意の有機基、例えば、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルである。代表的なアシル基として、アセチル、ベンゾイル、及びマロニルが挙げられる。

【００２４】

本明細書中で使用する用語「アミノアルキル」とは、１つ以上のアミノ基で置換されたアルキル基を指す。一実施形態では、用語「アミノアルキル」とは、アミノメチル基、すなわち、－ＣＨ２ＮＨ２を指す。

【００２５】

用語「アミノアシル」は、当技術分野の用語であり、本明細書中で使用する場合、１つ以上のアミノ基で置換されたアシル基を指す。

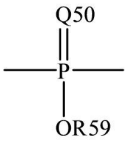
【００２６】

本明細書中で使用する用語「アミノチオニル」とは、ＲＣ（Ｏ）－のＯが硫黄で置き換えられた、したがってＲＣ（Ｓ）－の形態であるアミノアシルの類似体を指す。

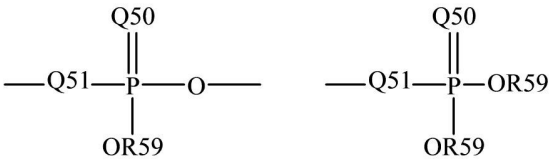
【００２７】

用語「ホスホリル」は、当技術分野の用語であり、本明細書中で使用する場合、一般的

に次式で表され得：
【化１０】



式中、Ｑ５０は、ＳまたはＯを表し、Ｒ５９は、水素、低級アルキルまたはアリール；例えば、－Ｐ（Ｏ）（ＯＭｅ）－または－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$を表す。例えば、アルキルを置換するために使用する場合、ホスホリルアルキルのホスホリル基は、以下の一般式によって表され得：
【化１１】



式中、Ｑ５０及びＲ５９は、それぞれ独立して、上記で定義され、Ｑ５１は、Ｏ、Ｓ、またはＮ；例えば、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）ＯＭｅまたは－ＮＨ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$を表す。Ｑ５０がＳの場合、ホスホリル部分は「ホスホロチオエート」である。
【００２８】
本明細書中で使用する用語「アミノホスホリル」とは、本明細書中で定義されるように、少なくとも１つのアミノ基で置換されたホスホリル基；例えば、－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）ＮＭｅ$_2$を指す。
【００２９】
本明細書中で使用する場合、用語「アジド（ａｚｉｄｅ）」または「アジド（ａｚｉｄｏ）」とは、－Ｎ$_3$基を意味する。
【００３０】
本明細書中で使用する用語「カルボニル」とは、－Ｃ（＝Ｏ）－を指す。
【００３１】
本明細書中で使用する用語「チオカルボニル」とは、－Ｃ（＝Ｓ）－を指す。
【００３２】
本明細書中で使用する用語「アルキルホスホリル」とは、本明細書中で定義されるように、少なくとも１つのアルキル基で置換されたホスホリル基；例えば、－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）Ｍｅを指す。
【００３３】
本明細書中で使用する用語「アルキルチオ」とは、アルキル－Ｓ－を指す。用語「（アルキルチオ）アルキル」とは、アルキルチオ基で置換されたアルキル基を指す。
【００３４】
本明細書中で使用する場合、用語「カルボキシ」とは、－ＣＯ$_2$Ｈ基を意味する。
【００３５】
用語「アリール」は、当技術分野の用語であり、本明細書中で使用する場合、単環式、二環式及び多環式芳香族炭化水素基を含み、例えば、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、及びピレンを指す。通常、アリール基は、６～１０個の炭素環原子（すなわち、（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール）を含む。芳香族環は、１つ以上の環位置にて、１つ以上の置換基、例えば、ハロゲン、アジド、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ

、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族もしくは複素芳香族部分、フルオロアルキル（トリフルオロメチルなど）、シアノなどに置換してもよい。用語「アリール」はまた、２つの隣接する環（これらの環は「縮合環」である）に２つ以上の炭素が共有される２つ以上の環式環を有する多環式環系を含み、環の少なくとも１つは芳香族炭化水素であり、例えば、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール及び／またはヘテロシクリルであってもよい。特定の実施形態では、用語「アリール」とは、フェニル基を指す。

【００３６】

用語「ヘテロアリール」は、当技術分野の用語であり、本明細書中で使用する場合、環構造内に、窒素、酸素、または硫黄などの１つ以上のヘテロ原子を含む３～１２個の総原子を有する単環式、二環式、及び多環式芳香族基を指す。例示的なヘテロアリール基として、アザインドリル、ベンゾ（ｂ）チエニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、フラニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、イソインドリニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、イソキノリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジニル、ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジニル、キノリニル、キナゾリニル、トリアゾリル、チアゾリル、チオフェニル、テトラヒドロインドリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チエニル、チオモルホリニル、トリアゾリルまたはトロパニルなどが挙げられる。「ヘテロアリール」は、１つ以上の環位置にて、１つ以上の置換基、例えば、ハロゲン、アジド、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族もしくは複素芳香族部分、フルオロアルキル（トリフルオロメチルなど）、シアノなどに置換してもよい。用語「ヘテロアリール」はまた、２つの隣接する環（これらの環は「縮合環」である）に２つ以上の炭素が共有される２つ以上の環式環を有する多環式環系を含み、環の少なくとも１つは、環構造内に１つ以上のヘテロ原子を有する芳香族基であり、例えば、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール及び／またはヘテロシクリルであってもよい。

【００３７】

用語「アラルキル」または「アリールアルキル」とは、当技術分野の用語であり、本明細書中で使用する場合、アリール基で置換されたアルキル基を指し、アルキル基を介して親分子にその部分が付加される。

【００３８】

用語「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリールアルキル」とは、当技術分野の用語であり、本明細書中で使用する場合、アルキル基を介して親分子部分に付加されるヘテロアリール基で置換されたアルキル基を指す。

【００３９】

本明細書中で使用する用語「アルコキシ」とは、酸素原子を介して親分子部分に付加される、本明細書中で定義されるようなアルキル基を意味する。アルコキシの代表的な例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、２－プロポキシ、ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペンチルオキシ、及びヘキシルオキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４０】

用語「アルコキシアルキル」とは、アルコキシ基で置換されたアルキル基を指す。

【００４１】

用語「アルコキシカルボニル」とは、本明細書中で定義されるように、－Ｃ（＝Ｏ）－

で表され、本明細書中で定義されるように、カルボニル基を介して親分子部分に付加されるアルコキシ基を意味する。アルコキシカルボニルの代表的な例として、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、及びｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４２】

本明細書中で使用する場合、用語「アルキルカルボニル」とは、本明細書中で定義されるように、カルボニル基を介して親分子部分に付加される、本明細書で定義されるようなアルキル基を意味する。アルキルカルボニルの代表的な例として、アセチル、１－オキソプロピル、２，２－ジメチル－１－オキソプロピル、１－オキソブチル、及び１－オキソペンチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４３】

本明細書中で使用する場合、用語「アリールカルボニル」とは、本明細書中で定義されるように、カルボニル基を介して親分子部分に付加される、本明細書で定義されるようなアリール基を意味する。アリールカルボニルの代表的な例として、ベンゾイル及び（２－ピリジニル）カルボニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４４】

本明細書中で使用する場合、「アルキルカルボニルオキシ」及び「アリールカルボニルオキシ」とは、酸素原子を介して親分子部分に付加される、本明細書中で定義されるアルキルカルボニルまたはアリールカルボニル基を意味する。アルキルカルボニルオキシの代表的な例として、アセチルオキシ、エチルカルボニルオキシ、及びｔｅｒｔ－ブチルカルボニルオキシが挙げられるが、これらに限定されない。アリールカルボニルオキシの代表的な例として、フェニルカルボニルオキシが挙げられるが、これに限定されない。

【００４５】

用語「アルケノキシ」または「アルケノキシル」とは、本明細書中で定義されるように、酸素原子を介して親分子部分に付加されるアルケニル基を意味する。アルケノキシルの代表的な例として、２－プロペン－１－オキシル（すなわち、$CH_2=CH-CH_2-O-$）及びビニルオキシ（すなわち、$CH_2=CH-O-$）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００４６】

本明細書中で使用する用語「アリールオキシ」とは、酸素原子を介して親分子部分に付加される、本明細書中で定義されるようなアリール基を意味する。

【００４７】

本明細書中で使用する用語「ヘテロアリールオキシ」とは、酸素原子を介して親分子部分に付加される、本明細書中で定義されるようなヘテロアリール基を意味する。

【００４８】

本明細書中で使用する用語「カルボシクリル」とは、完全飽和または１つ以上の不飽和結合を有する３～１２個の炭素原子を含む単環式または多環式（例えば、二環式、三環式など）の炭化水素ラジカルを意味し、誤解を避けるために付言すると、不飽和度は芳香族環系（例えば、フェニル）をもたらさない。カルボシクリル基の例として、１－シクロプロピル、１－シクロブチル、２－シクロペンチル、１－シクロペンテニル、３－シクロヘキシル、１－シクロヘキセニル及び２－シクロペンテニルメチルが挙げられる。

【００４９】

用語「シアノ」は当技術分野の用語であり、本明細書中で使用する場合、－ＣＮを指す。

【００５０】

用語「ハロ」は当技術分野の用語であり、本明細書中で使用する場合、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、または－Ｉを指す。

【００５１】

本明細書中で使用する用語「ハロアルキル」とは、水素の一部またはすべてがハロゲン原子で置き換えられている、本明細書中で定義されるようなアルキル基を指す。

【００５２】

用語「ヒドロキシ」は当技術分野の用語であり、本明細書中で使用する場合、－ＯＨを指す。

【００５３】

本明細書中で使用する場合、用語「ヒドロキシアルキル」とは、本明細書中で定義する少なくとも１つのヒドロキシ基が、本明細書中で定義するアルキル基を介して親分子部分に付加されることを意味する。ヒドロキシアルキルの代表的な例として、ヒドロキシメチル、２－ヒドロキシエチル、３－ヒドロキシプロピル、２，３－ジヒドロキシペンチル、及び２－エチル－４－ヒドロキシヘプチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５４】

本明細書中で使用する場合、用語「シリル」は、シリル（H_3Si-）基のヒドロカルビル誘導体（すなわち、（ヒドロカルビル）$_3Si-$）を含み、ヒドロカルビル基とは、炭化水素、例えば、エチル、フェニルから水素原子を除去することによって形成される一価の基である。ヒドロカルビル基は、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＳ／ＴＢＤＭＳ）、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）、及び［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル（ＳＥＭ）などの多くのシリル基を提供するために変更することができる異なる基の組み合わせであり得る。

【００５５】

本明細書中で使用する場合、用語「シリルオキシ」とは、本明細書中で定義されるシリル基が、酸素原子を介して親分子に付加されることを意味する。

【００５６】

本発明の組成物に含まれる特定の化合物は、特定の幾何学的または立体異性体の形態で存在し得る。さらに、本発明の化合物はまた、光学活性であってもよい。本発明は、シス及びトランス異性体、（Ｒ）－及び（Ｓ）－エナンチオマー、ジアステレオ異性体、（Ｄ）－異性体、（Ｌ）－異性体、それらのラセミ混合物、ならびに本発明の範囲内にあるそれらの他の混合物を含む、すべてのそのような化合物を企図する。アルキル基などの置換基に、さらなる不斉炭素原子が存在してもよい。そのようなすべての異性体、及びそれらの混合物は、本発明に含まれることが意図されている。

【００５７】

例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが望まれる場合、それを、不斉合成によって、またはキラル補助剤を用いた誘導によって調製してもよく、その場合、得られるジアステレオマー混合物を分離し、補助基を切断して、純粋な所望のエナンチオマーを取得する。あるいは、分子がアミノなどの塩基性官能基、またはカルボキシルなどの酸性官能基を含む場合、適切な光学活性酸または塩基によりジアステレオマー塩を形成し、続いて部分結晶化または当技術分野で周知のクロマトグラフィー手段によってジアステレオマーを分割し、次いで純粋なエナンチオマーを回収する。

【００５８】

「置換」または「置換する」には、そのような置換が、置換される原子及び置換基の許容される原子価に従うという暗黙の但し書きが含まれ、置換は、例えば、転位、断片化、分解、環化、除去、または他の反応などによる変換を自発的に受けることがない安定な化合物をもたらすことが理解されよう。

【００５９】

用語「置換する」はまた、有機化合物のすべての許容される置換基を含むことが企図される。広範な態様において、許容される置換基には、有機化合物の非環式及び環式、分岐及び非分岐、炭素環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族置換基が含まれる。例示的な置換基として、例えば、本明細書中の上記に記載した置換基が挙げられる。許容される置換基は、適切な有機化合物について、１つ以上、及び同じであっても異なっていてもよい。本発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たす、本明細書に記載の有機化合物の水素置換基及び／または任意の許容される置換基を有し得る。本発明は、有機化合物の許容される置換基によっていかなる方法でも制限されることを意図

するものではない。

【００６０】

特定の実施形態では、本発明において企図される任意選択の置換基として、ハロゲン、アジド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロシクリル、（ヘテロシクリル）アルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、アミノアルキル、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル（例えば、－アルキレン－Ｏ（アルキル））、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン（例えば、－ＣＯ（アルキル））、アルデヒド（－Ｃ（Ｏ）Ｈ）、エステル（例えば、－ＣＯＯ（アルキル））、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、及びシアノが挙げられる。

【００６１】

本明細書中で使用する場合、化学部分のリストの前にある場合の用語「任意置換」または「置換または非置換」とは、続く化学部分のリストがそれぞれ置換または非置換であることを意味する。例えば、「置換または非置換アリール、ヘテロアリール、及びシクロアルキル」または「任意置換のアリール、ヘテロアリール、及びシクロアルキル」とは、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、及び置換または非置換シクロアルキルを意味する。

【００６２】

本明細書中で使用する場合、語句「保護基」とは、潜在的に反応性の官能基を望ましくない化学変換から保護する一時的な置換基を意味する。そのような保護基の例として、カルボン酸のエステル、アルコールのシリルエーテル、及びそれぞれアルデヒド及びケトンのアセタール及びケタールが挙げられる。保護基化学の分野は、概説されている（Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．；Ｗｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，２^{ｎｄ} ｅｄ．；Ｗｉｌｅｙ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９１）。本発明の化合物の保護形態は、本発明の範囲内に含まれる。

【００６３】

本発明の目的のために、元素周期表，ＣＡＳ ｖｅｒｓｉｏｎ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ，６７ｔｈ Ｅｄ．，１９８６－８７，表紙裏面に従って、化学元素を識別する。

【００６４】

本明細書中の他の化学用語は、ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｔｅｒｍｓ（Ｐａｒｋｅｒ，Ｓ．（編），１９８５），ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ、参照により本明細書に援用される）に例示されるように、当技術分野における従来の使用法に従って使用するものとする。別段の定義がない限り、本明細書中で使用するすべての技術用語及び科学用語は、本発明に関係する当業者によって一般に理解される意味と同じ意味を有する。

【００６５】

本明細書中で使用する用語「薬学的に許容される塩」には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、リン酸、ギ酸、酢酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、グリコール酸、サリチル酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、マロン酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、ナフタレン－２－スルホン酸、及び他の酸を含む無機酸または有機酸に由来する塩が含まれる。薬学的に許容される塩の形態には、塩を含む分子の比率が１：１ではない形態が含まれ得る。例えば、塩は、塩基１分子あたり２つ以上の無機酸分子または有機酸分子を、例えば、式Ｉの化合物１分子あたり２つの塩酸分子を含む場合がある。別の例として、塩は、塩基１分子あたり１つ未満の無機酸分子または有機酸分子を、例えば、酒石酸の１分子あたり２つの式Ｉの化合物の分子を含む場合がある。

【００６６】

本明細書中で使用する用語「プロドラッグ」とは、ｉｎ　ｖｉｖｏで代謝されて式Ｉの化合物を提供することができる化合物を指す。したがって、プロドラッグは、ｉｎ　ｖｉｖｏで代謝されて式Ｉの化合物を提供し得る対応する化合物を提供するために、式Ｉの化合物中の１つ以上の官能基を修飾することにより調製される化合物を含み得る。そのような修飾は当技術分野で公知である。例えば、式Ｉの化合物中の１つ以上のヒドロキシル基またはアミン基は、アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－基またはアミノ酸由来の残基でアシル化されて、プロドラッグを提供することができる。

【００６７】

様々な窒素含有官能基（アミノ、ヒドロキシアミノ、アミドなど）を有する化合物のプロドラッグ形態は、以下のタイプの誘導体を含み得、式中、各R_p基は、独立して、水素、置換または非置換アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、複素環、アルキルアリール、アリールアルキル、アラルケニル、アラルキニル、シクロアルキルまたはシクロアルケニルであり得る。

（ａ）－ＮＨＣ（Ｏ）R_pとして表されるカルボキサミド

（ｂ）－ＮＨＣ（Ｏ）ＯR_pとして表されるカルバメート

（ｃ）ＮＨＣ（Ｏ）ＯＲＯＣ（Ｏ）R_pとして表される（アシルオキシ）アルキルカルバメート

（ｄ）－ＮＨＣＲ（＝ＣＨＣO_2R_p）または－ＮＨＣＲ（＝ＣＨＣＯＮR_pR_p）として表されるエナミン

（ｅ）－Ｎ＝ＣR_pR_pとして表されるシッフ塩基

（ｆ）ＲＣＯＮＨＣ$H_2NR_pR_p$として表されるマンニッヒ塩基（カルボキシイミド化合物由来）

【００６８】

そのようなプロドラッグ誘導体の調製は、様々な文献の情報源で述べられている（例は：Ａｌｅｘａｎｄｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９８８，３１，３１８；Ａｌｉｇａｓ－Ｍａｒｔｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，ＰＣＴ　ＷＯ００４１５３１，ｐ．３０）。

【００６９】

カルボキシル含有化合物のプロドラッグ形態には、エステル（－CO_2R_m）が含まれ、R_m基は、酵素的または加水分解的プロセスによる体内での放出が薬学的に許容されるレベルで任意のアルコールに対応する。本開示のカルボン酸形態に由来する別のプロドラッグは、Ｂｏｄｏｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９８０，２３，４６９に記載の四級塩型の構造であってもよい。

【００７０】

本明細書中で使用する用語「担体」及び「薬学的に許容される担体」とは、それと共に化合物を投与するかまたは投与するために製剤化される、希釈剤、アジュバント、賦形剤、またはビヒクルを指す。そのような薬学的に許容される担体の非限定的な例として、水、生理食塩水、及び油などの液体；アラビアガム、ゼラチン、デンプンペースト、タルク、ケラチン、コロイド状シリカ、尿素などの固形物が挙げられる。さらに、助剤、安定剤、増粘剤、滑沢剤、香味剤、及び着色剤を使用してもよい。好適な医薬担体の他の例は、Ｅ．Ｗ．ＭａｒｔｉｎによるＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓに記載されており、その全体が参照により本明細書に援用される。

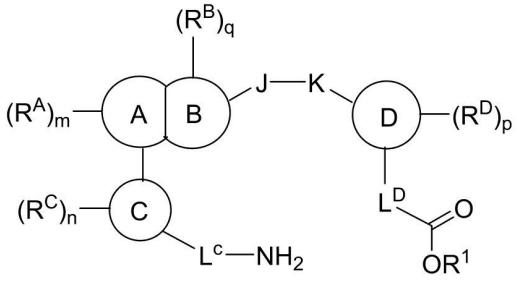
【００７１】

本明細書中で使用する用語「治療する」とは、対象における疾患または病態を予防、その進行を停止もしくは遅延させるか、またはそれを排除することを意味する。一実施形態では、「治療する」とは、対象における疾患または病態の進行を停止もしくは遅延させるか、またはそれを排除することを意味する。一実施形態では、「治療する」とは、対象における疾患または病態の少なくとも１つの客観的症状を軽減することを意味する。

【００７２】

本明細書中で使用する用語「有効量」とは、所望の生物学的効果をもたらすのに十分な量を指す。

【００７３】
本明細書中で使用する用語「治療有効量」とは、所望の治療効果をもたらすのに十分な量を指す。
【００７４】
本明細書中で使用する用語「阻害する」とは、客観的に測定可能な量または程度で減少させることを意味する。様々な実施形態において、「阻害する」とは、関連する対照と比較して、少なくとも５、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、または９５パーセント減少させることを意味する。一実施形態では、「阻害する」とは、１００パーセント減少させること、すなわち、停止または排除することを意味する。
【００７５】
本明細書中で使用する用語「対象」とは、哺乳類を指す。様々な実施形態において、対象は、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ヒツジ、ウマ、ウシ、または非ヒト霊長類である。一実施形態では、対象はヒトである。
【００７６】
化合物
本発明は、式（Ｉ）の構造を有する化合物、及びその薬学的に許容される塩を提供し：
【化１２】



（Ｉ）；

式中、
【化１３】

環A

は、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり；
【化１４】

環B

は、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり；
【化１５】

環A

は、２つの及び２つのみの隣接する位置で

【化１６】

環 

に縮合し；
【化１７】

環 

は、アリールまたはヘテロアリールであり；
【化１８】

環 

は、アリールまたはヘテロアリールであり；
Ｊは、－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_2$－、－Ｎ（アルキル）－、－ＣＨ（アルキル）－、－ＣＨ（アリール）－、－Ｃ（アルキル）$_2$－、－ＣＨ（シクロアルキル）－、または
【化１９】



を表し；
Ｋは、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_2$－、－Ｎ（アルキル）－、－ＣＨ（アルキル）－、または－ＣＨ（シクロアルキル）－を表し；
ＪとＫの少なくとも１つは、結合、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（アルキル）－、または－ＣＨ（アリール）－であり；
Ｌ^{C}は、結合、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（アルキル）－、－ＣＨ（シクロアルキル）－、－ＣＨ（ヒドロキシアルキル）－、－ＣＨ（ハロアルキル）－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＦ$_2$－、－ＣＨ（Ｆ）－、－ＣＦ（アルキル）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＤ$_2$－、または－ＣＨ（Ｄ）－を表し；
Ｌ^{D}は、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＦ$_2$－、－ＣＨ（Ｆ）－、－ＣＤ$_2$－、－ＣＨ（Ｄ）－、－ＣＨ（アルキル）－、－ＣＨ（シクロアルキル）－、－ＣＨＮＨ$_2$－、－ＣＨ（ＮＨ（アルキル））－、－ＣＨ（ＮＨ（シクロアルキル））－、または結合を表し；
Ｒ^{A}は、Ｈ、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、任意置換のアリールオキシ、（アリールオキシ）アルキル、（シクロアルキル）アルコキシ、（ヘテロシクロアルキル）アルコキシ、任意置換の（ヘテロアリール）アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、（ヒドロキシ）ハロアルキル、アルコキシアルキル、任意置換のアミノアルキル、任意置換のアルキニル、任意置換のアリール、任意置換のヘテロアリール、任意置換のヘテロアリールアルキル、任意置換のシクロアル

キル、任意置換の（シクロアルキル）アルキル、任意置換の（シクロアルキル）アルケニル、任意置換のヘテロシクロアルキル、任意置換の（ヘテロシクロアルキル）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（アルキル）$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＯ$_2$、－ＣＨ$_2$ＮＨ（任意置換のアルキル）、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｂｏｃ）（任意置換のアルキル）、－ＣＨ$_2$ＮＨ（（シクロアルキル）アルキル）、－ＣＨ$_2$Ｎ（アルキル）（シクロアルキル）、－ＣＨ$_2$Ｎ（アルキル）（（シクロアルキル）アルキル）、－ＮＨ（任意置換のアルキル）、－ＮＨ（シクロアルキル）、－ＮＨ（（シクロアルキル）アルキル）、－ＮＨ（（ヘテロシクロアルキル）アルキル）、－Ｎ（アルキル）$_2$、－Ｎ（アルキル）（（シクロアルキル）アルキル、－Ｎ（アルキル）（（ヘテロシクロアルキル）アルキル、－ＮＨ（ヘテロアリールアルキル）、－ＣＨ$_2$Ｏ（任意置換のアリール）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（任意置換のアルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（（シクロアルキル）アルキル）、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、または－ＣＨ$_2$Ｎ（アルキル）$_2$を表し；

R^Bは、Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、ハロゲン、シアノ、アミノ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（シクロアルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（アリール）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ヘテロアリール）、－Ｃ（Ｏ）（アルキル）、アルキルアミノアルキル、アルキルアミノシクロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、（ヒドロキシ）ハロアルキル、もしくはトシルを表すか、または任意置換のアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、もしくはヘテロシクロアルキルであり；

R^Cは、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、もしくはアミノを表すか、または任意置換のアルコキシ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、もしくは（ヘテロアリール）アルコキシであり；

R^Dは、Ｈ、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ａｃ）、－ＮＨ（アルキル）、－Ｎ（アルキル）$_2$、－ＮＨ（ＣＯ）（アルキル）、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＮＨＣ（Ｏ）（アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、もしくは－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ（アルキル）を表すか、または任意置換のアルキル、アルコキシル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ハロアルコキシル、もしくはハロアルキルであり；

R^1は、Ｈまたは任意置換のアルキルを表し；及び

ｍ、ｎ、ｐ、及びｑは、それぞれ独立して、０、１、または２である。

【００７７】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では：

Ｊは、－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、または－Ｃ（Ｏ）－を表し；

Ｋは、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、または－Ｃ（Ｏ）－を表し；

Ｊが－ＮＨ－を表す場合、Ｋは結合または－Ｃ（Ｏ）－であり；

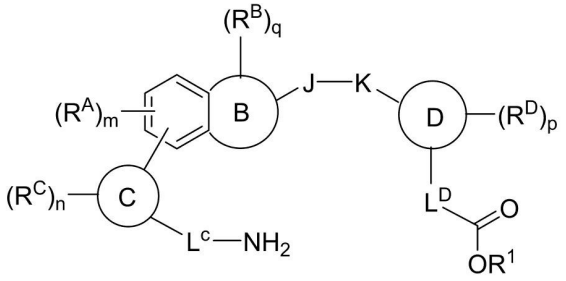
L^Cは、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（アルキル）－、または－ＣＨ（ヒドロキシアルキル）－を表し；

R^Aは、Ｈ、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、任意置換のアリールオキシ、（アリールオキシ）アルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルコキシ、任意置換のアリール、任意置換のヘテロアリール、任意置換のヘテロシクロアルキル、任意置換の（ヘテロシクロアルキル）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＯ$_2$、－ＣＨ$_2$ＮＨ（任意置換のアルキル）、－ＣＨ$_2$ＮＨ（（シクロアルキル）アルキル）、－ＮＨ（（シクロアルキル）アルキル、－ＣＨ$_2$Ｏ（任意置換のアリール）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（任意置換のアルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（（シクロアルキル）アルキル）、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、または－ＣＨ$_2$Ｎ（アルキル）$_2$を表し；

R^Bは、Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、ヒドロキシアルキル、トシル、ヘテロシクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（シクロアルキル）を表し；

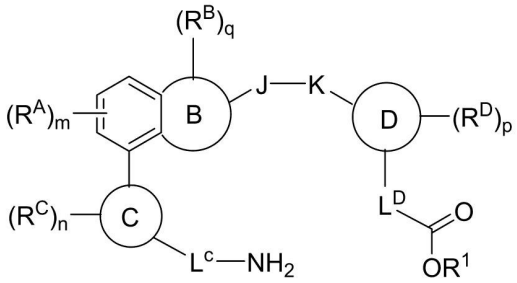
R^Cは、Ｈまたはハロを表し；
R^Dは、Ｈまたはハロ、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシル、－NH_2、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、またはハロアルコキシルを表し；及び
R^1は、Ｈまたはアルキルを表す。

【００７８】
特定の実施形態では、化合物は、式（Ｉａ）の構造を有する：
【化２０】



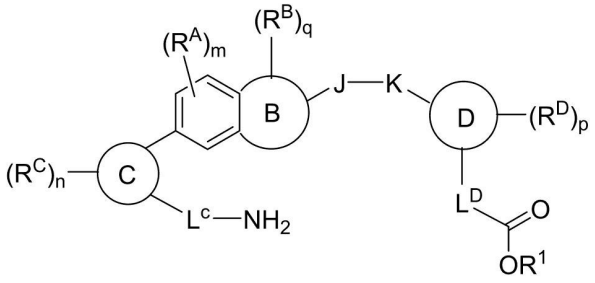
（Ｉａ）。

【００７９】
特定の実施形態では、化合物は、式（Ｉａ－１）の構造を有する：
【化２１】



（Ｉａ－１）。

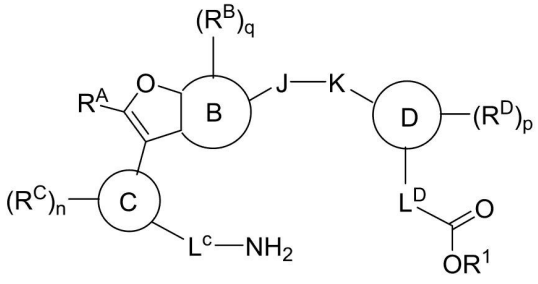
【００８０】
特定の実施形態では、化合物は、式（Ｉａ－２）の構造を有する：
【化２２】



（Ｉａ－２）。

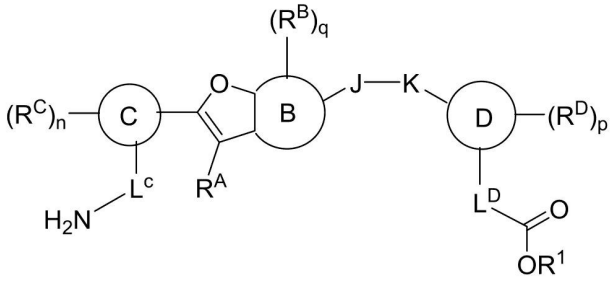
【００８１】
特定の実施形態では、化合物は、式（Ｉｂ－１）の構造を有する：

【化２３】



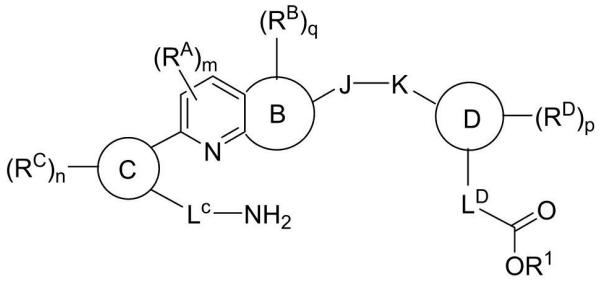
（Ｉｂ－１）。

【００８２】
特定の実施形態では、化合物は、式（Ｉｂ－２）の構造を有する：
【化２４】



（Ｉｂ－２）。

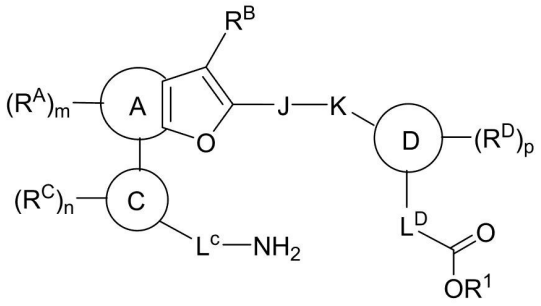
【００８３】
特定の実施形態では、化合物は、式（Ｉｃ－１）の構造を有する：
【化２５】



（Ｉｃ－１）。

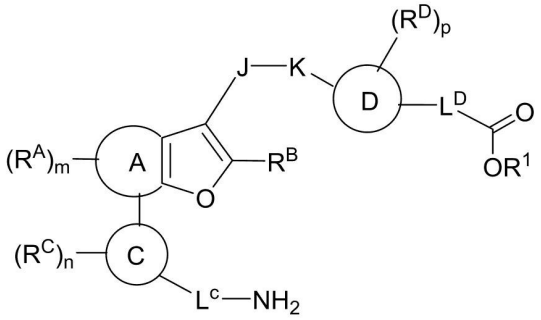
【００８４】
特定の実施形態では、化合物は、式（Ｉｄ－１）の構造を有する：

【化２６】



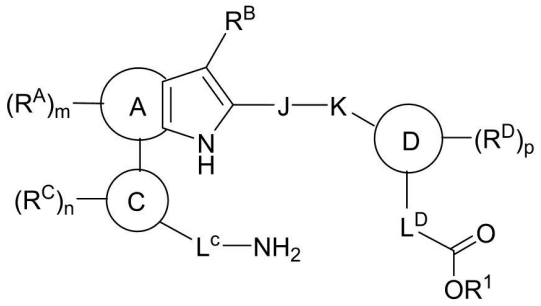
（Ｉｄ－１）。

【００８５】
特定の実施形態では、化合物は、式（Ｉｄ－２）の構造を有する：
【化２７】



（Ｉｄ－２）。

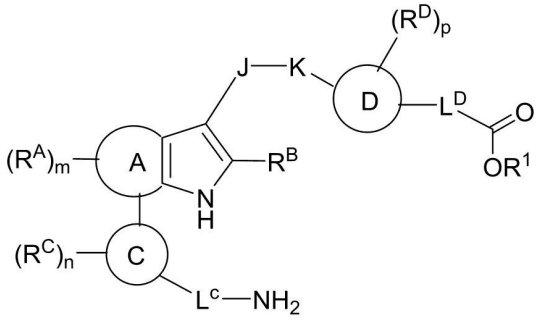
【００８６】
特定の実施形態では、化合物は、式（Ｉｅ－１）の構造を有する：
【化２８】



（Ｉｅ－１）。

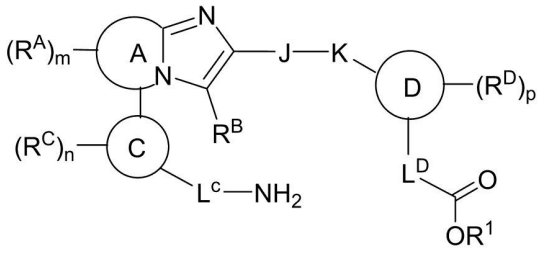
【００８７】
特定の実施形態では、化合物は、式（Ｉｅ－２）の構造を有する：

【化２９】



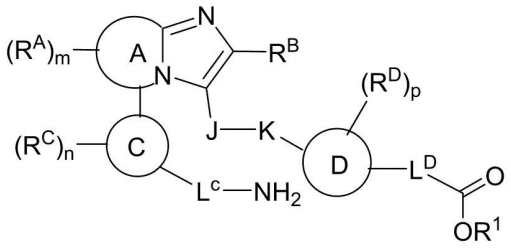
（Ｉｅ－２）。

【００８８】
特定の実施形態では、化合物は、式（Ｉｆ－１）の構造を有する：
【化３０】



（Ｉｆ－１）。

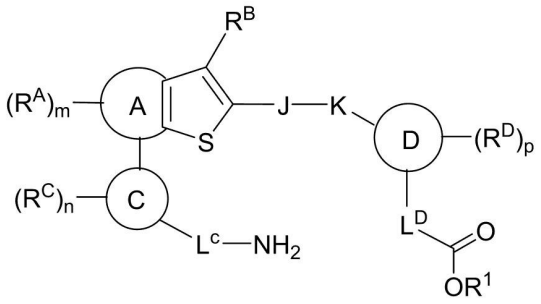
【００８９】
特定の実施形態では、化合物は、式（Ｉｆ－２）の構造を有する：
【化３１】



（Ｉｆ－２）。

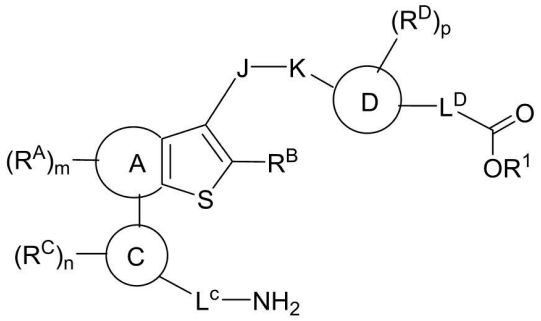
【００９０】
特定の実施形態では、化合物は、式（Ｉｇ－１）の構造を有する：

【化３２】



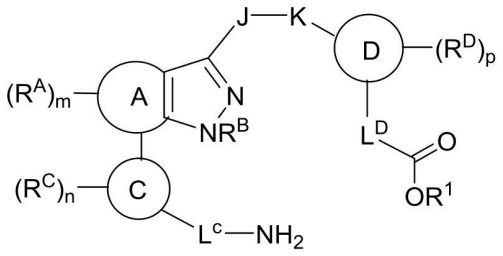
（Ｉｇ－１）。

【００９１】
特定の実施形態では、化合物は、式（Ｉｇ－２）の構造を有する：
【化３３】



（Ｉｇ－２）。

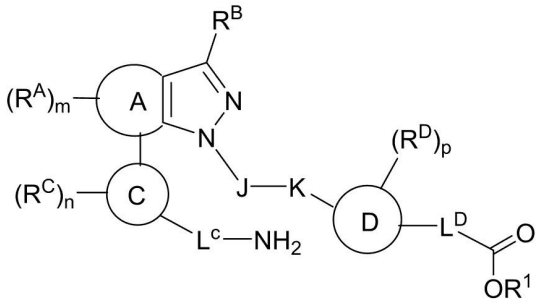
【００９２】
特定の実施形態では、化合物は、式（Ｉｈ－１）の構造を有する：
【化３４】



（Ｉｈ－１）。

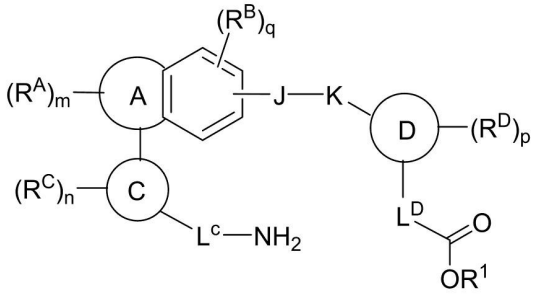
【００９３】
特定の実施形態では、化合物は、式（Ｉｈ－２）の構造を有する：

【化３５】



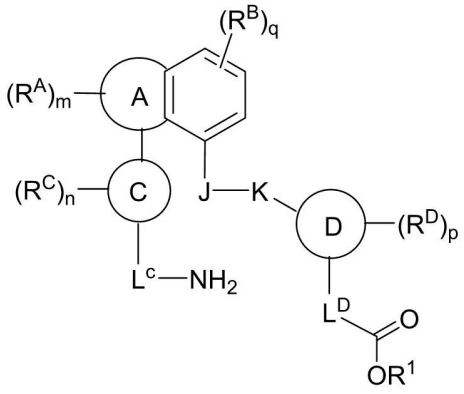
（Ｉｈ－２）。

【００９４】
特定の実施形態では、化合物は、式（Ｉｊ）の構造を有する：
【化３６】



（Ｉｊ）。

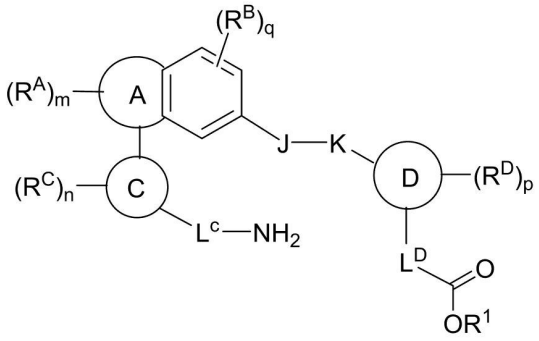
【００９５】
特定の実施形態では、化合物は、式（Ｉｊ－１）の構造を有する：
【化３７】



（Ｉｊ－１）。

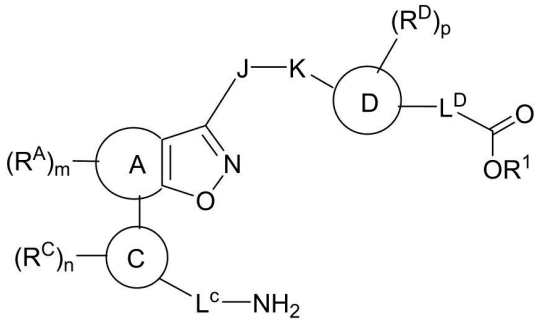
【００９６】
特定の実施形態では、化合物は、式（Ｉｊ－２）の構造を有する：

【化３８】



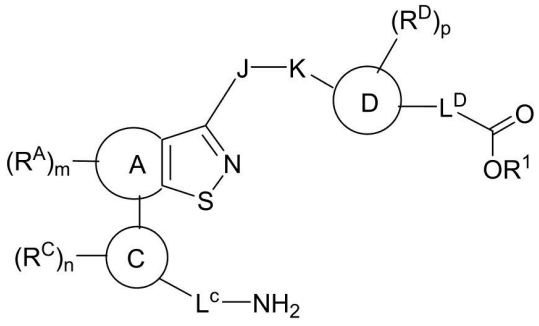
（Ｉｊ－２）。

【００９７】
特定の実施形態では、化合物は、式（Ｉｋ）の構造を有する：
【化３９】



（Ｉｋ）。

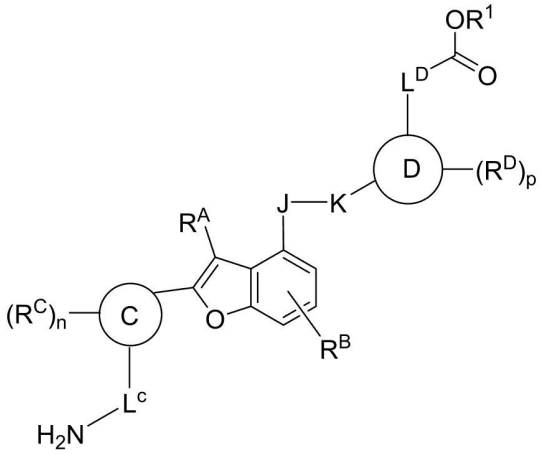
【００９８】
特定の実施形態では、化合物は、式（Ｉｍ）の構造を有する：
【化４０】



（Ｉｍ）。

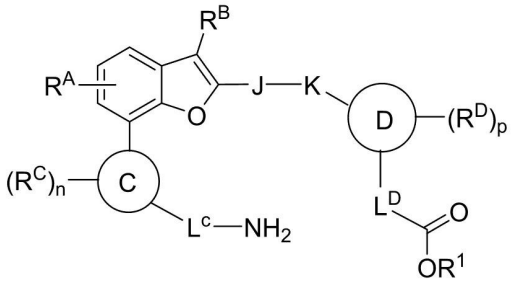
【００９９】
特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩａ）の構造を有する：

【化４１】



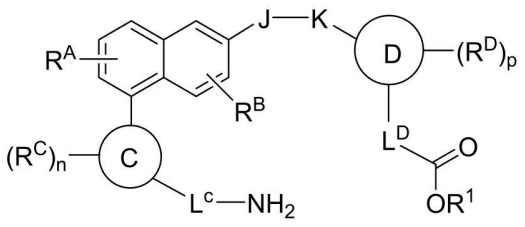
（ＩＩａ）。

【０１００】
特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩｂ）の構造を有する：
【化４２】



（ＩＩｂ）。

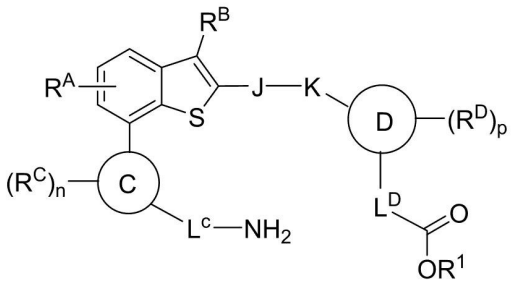
【０１０１】
特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩｃ）の構造を有する：
【化４３】



（ＩＩｃ）。

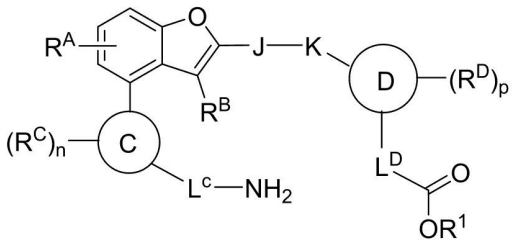
【０１０２】
特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩｄ）の構造を有する：

【化４４】



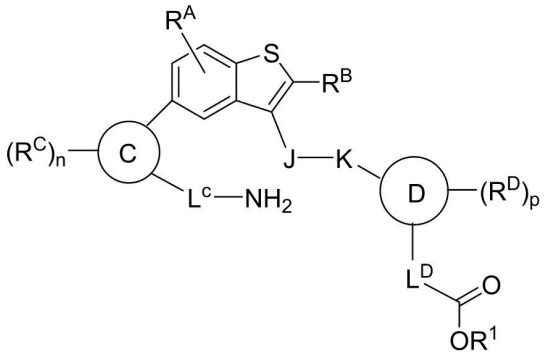
（ＩＩｄ）。

【０１０３】
特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩｅ）の構造を有する：
【化４５】



（ＩＩｅ）。

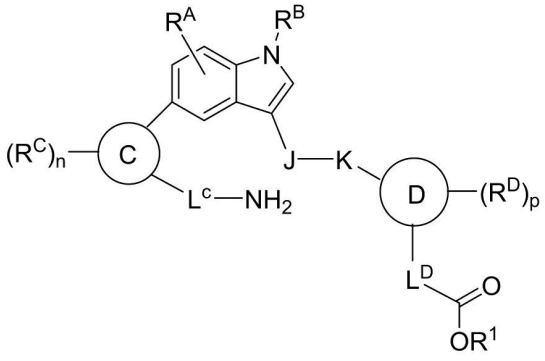
【０１０４】
特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩｆ）の構造を有する：
【化４６】



（ＩＩｆ）。

【０１０５】
特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩｇ）の構造を有する：

【化４７】

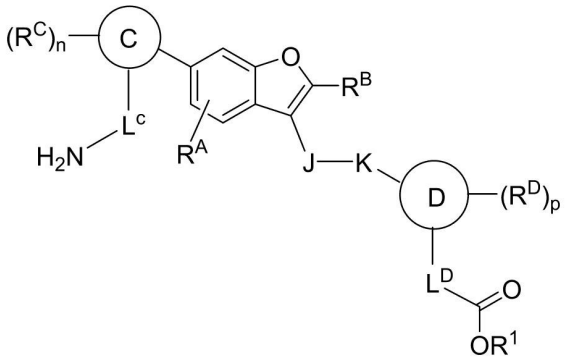


（ＩＩｇ）。

【０１０６】

特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩｈ）の構造を有する：

【化４８】

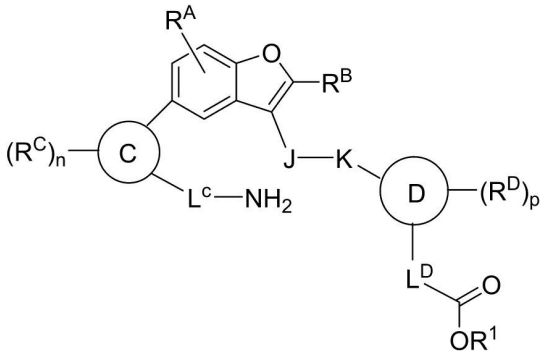


（ＩＩｈ）。

【０１０７】

特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩｊ）の構造を有する：

【化４９】

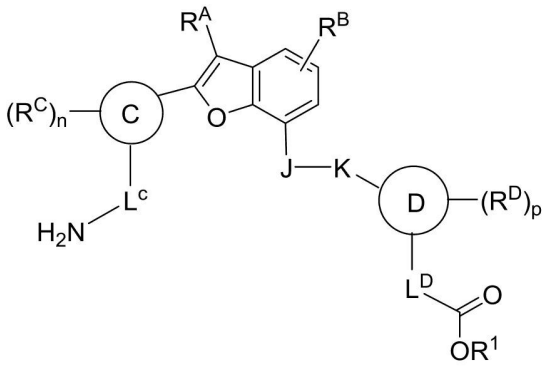


（ＩＩｊ）。

【０１０８】

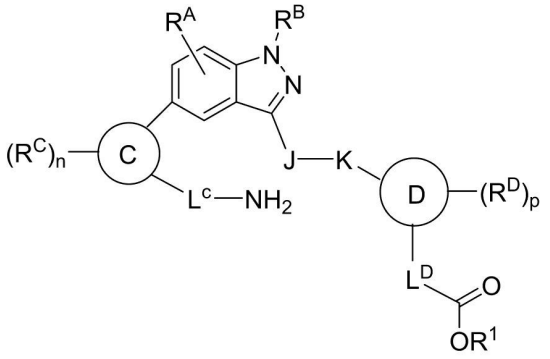
特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩｋ）の構造を有する：

【化５０】



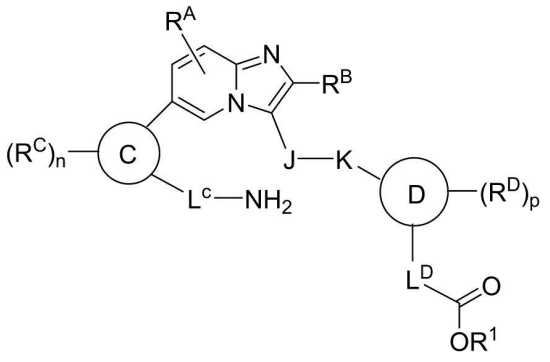
（ＩＩｋ）。

【０１０９】
特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩｍ）の構造を有する：
【化５１】



（ＩＩｍ）。

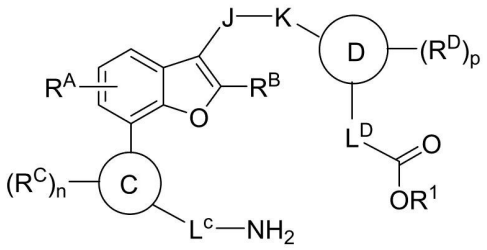
【０１１０】
特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩｎ）の構造を有する：
【化５２】



（ＩＩｎ）。

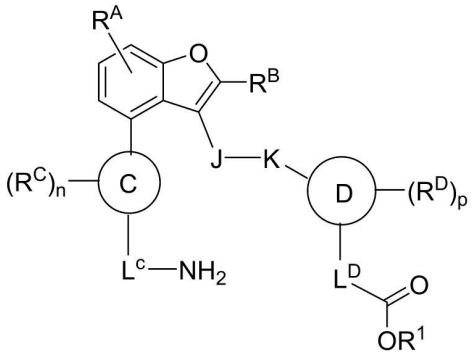
【０１１１】
特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩｏ）の構造を有する：

【化５３】



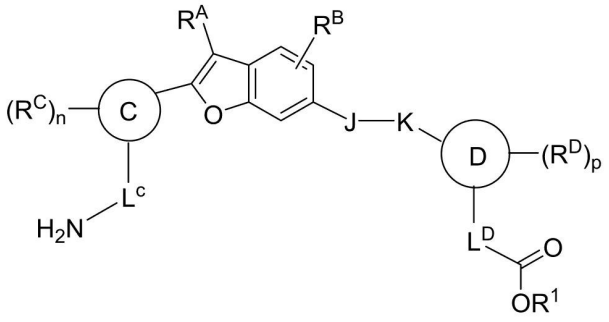
（ＩＩｏ）。

【０１１２】
特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩｐ）の構造を有する：
【化５４】



（ＩＩｐ）。

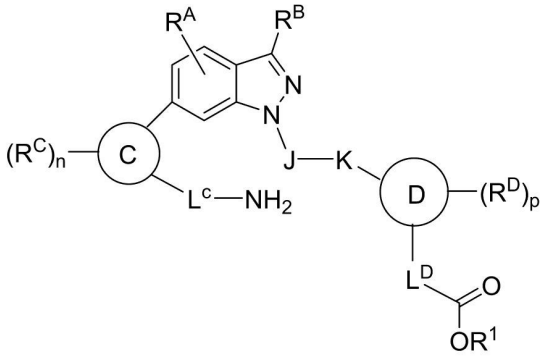
【０１１３】
特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩｑ）の構造を有する：
【化５５】



（ＩＩｑ）。

【０１１４】
特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩｒ）の構造を有する：

【化５６】

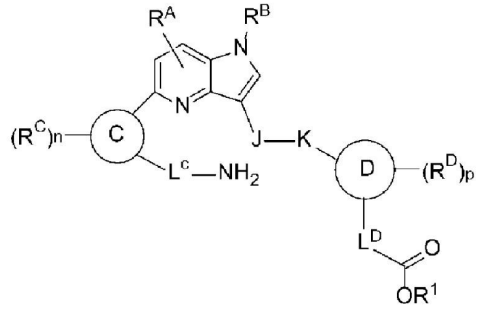


（ＩＩｒ）。

【０１１５】

特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩｓ）の構造を有する：

【化５７】

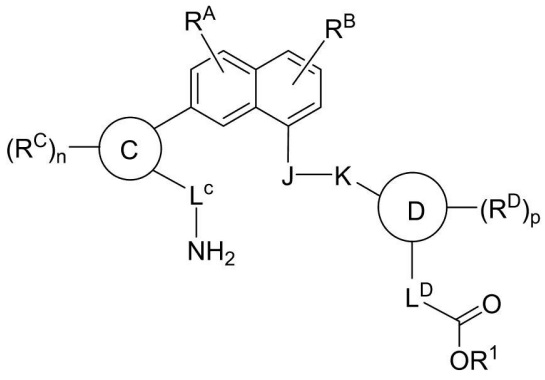


（ＩＩｓ）。

【０１１６】

特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩｔ）の構造を有する：

【化５８】

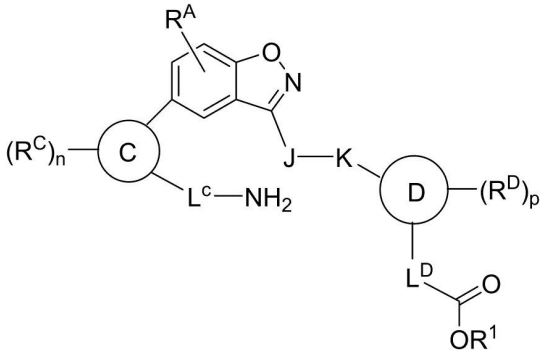


（ＩＩｔ）。

【０１１７】

特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩｕ）の構造を有する：

【化５９】

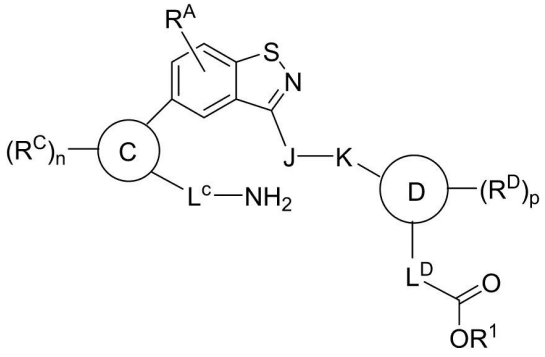


（ＩＩｕ）。

【０１１８】

特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩｖ）の構造を有する：

【化６０】

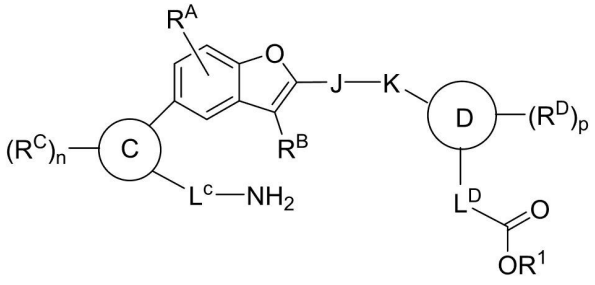


（ＩＩｖ）。

【０１１９】

特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩｗ）の構造を有する：

【化６１】

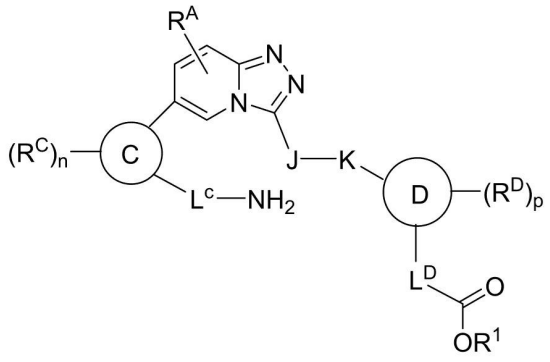


（ＩＩｗ）。

【０１２０】

特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩｘ）の構造を有する：

【化６２】

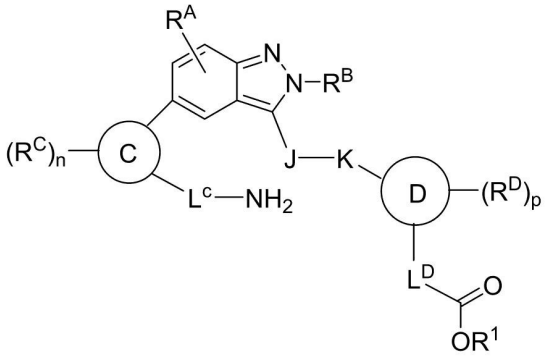


（ＩＩｘ）。

【０１２１】

特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩｙ）の構造を有する：

【化６３】

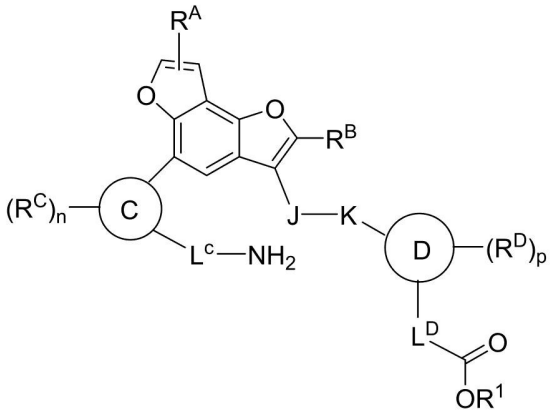


（ＩＩｙ）。

【０１２２】

特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩｚ）の構造を有する：

【化６４】

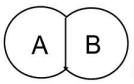


（ＩＩｚ）。

【０１２３】

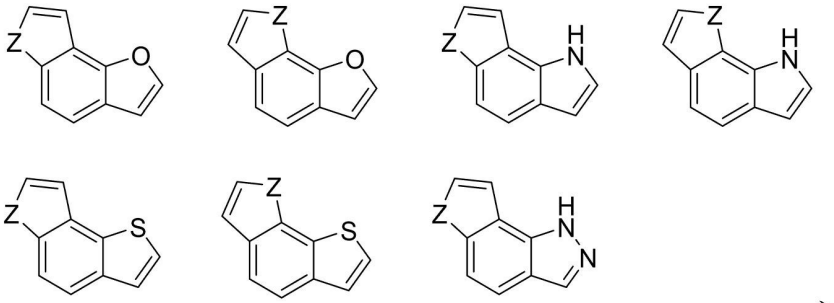
上記の定義で記載したように、アリール及びヘテロアリール部分は、二環式及び多環式の環構造を包含する。したがって、いくつかの実施形態では、式（Ｉ）に存在する

【化６５】



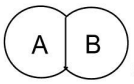
部分

は、以下の三環式環構造のうちの１つなどの三環式環構造であり：
【化６６】



、

式中、Ｚは、Ｏ、ＮＨ、－ＣＨ－ＣＨ－、または－ＣＨ－Ｎ－である。例えば、
【化６７】



部分

は、以下のいずれかなどの三環式環構造であってもよい：ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン、６Ｈ－フロ［２，３－ｅ］インドール、フロ［２，３－ｆ］キノリン、ナフト［１，２－ｂ］フラン、フロ［３，２－ｈ］キノリン、ベンゾ［２，１－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン、８Ｈ－フロ［３，２－ｇ］インドール、１Ｈ－フロ［２，３－ｇ］インドール、１，６－ジヒドロピロロ［２，３－ｅ］インドール、１Ｈ－ピロロ［２，３－ｆ］キノリン、１Ｈ－ベンゾ［ｇ］インドール、１Ｈ－ピロロ［３，２－ｈ］キノリン、１，８－ジヒドロピロロ［３，２－ｇ］インドール、８Ｈ－フロ［３，２－ｇ］インドール、チエノ［２，３－ｅ］ベンゾフラン、６Ｈ－チエノ［２，３－ｅ］インドール、チエノ［２，３－ｆ］キノリン、ナフト［１，２－ｂ］チオフェン、チエノ［３，２－ｈ］キノリン、チエノ［３，２－ｇ］ベンゾフラン、８Ｈ－チエノ［３，２－ｇ］インドール、１Ｈ－フロ［２，３－ｇ］インダゾール、１，６－ジヒドロピロロ［２，３－ｇ］インダゾール、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｆ］キノリン、１Ｈ－ベンゾ［ｇ］インダゾール、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｈ］キノリン、１，８－ジヒドロピロロ［３，２－ｇ］インダゾール、及び１Ｈ－フロ［３，２－ｇ］インダゾール。特定のそのような実施形態では、R^A及び
【化６８】

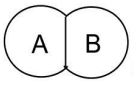
環 

を、

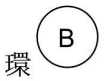
【化６９】



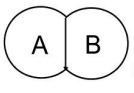
上の任意の開位置で
【化７０】



に結合させてもよく、R^B及び－Ｊ－を、
【化７１】



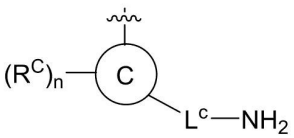
上の任意の開位置で
【化７２】



に結合させてもよい。
【０１２４】
前述の実施形態のいずれかにおいて、
【化７３】

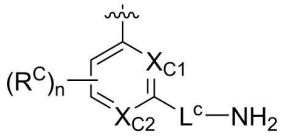


は、６員のアリールまたはヘテロアリールを表し得る。
【０１２５】
例えば、特定の実施形態では、
【化７４】

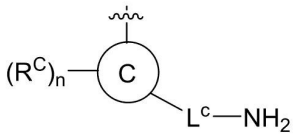


は

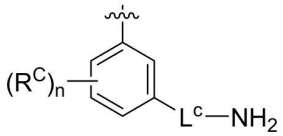
【化７５】



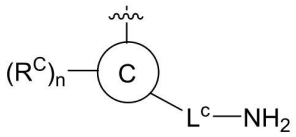
を表し；
　X_{C1}は、ＣＨまたはＮを表し；及び
　X_{C2}は、ＣＨまたはＮを表す。
【０１２６】
　特定の実施形態では、
【化７６】



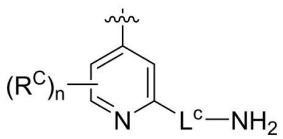
は
【化７７】



を表す。
【０１２７】
　特定の実施形態では、
【化７８】

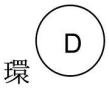


は
【化７９】

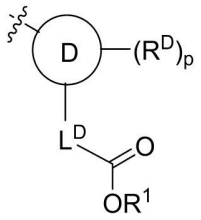


を表す。
【０１２８】
　特定の実施形態では、L^Cは－ＣＨ$_2$－を表す。
【０１２９】
　特定の実施形態では、R^CはＨを表す。あるいは、R^Cは、ハロ、好ましくはＦを表し

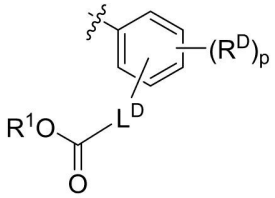
得る。
【０１３０】
特定の実施形態では、－Ｊ－Ｋ－は、－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－、－ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－、または－ＮＨＣ（Ｏ）－を表す。好ましくは、－Ｊ－Ｋ－は、－ＣＨ$_2$－Ｏ－または－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－を表す。
【０１３１】
前述の実施形態のいずれかでは、
【化８０】



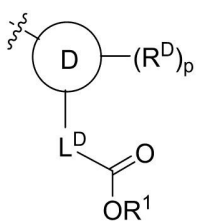
は、アリールを表し得る。
【０１３２】
例えば、特定の実施形態では、
【化８１】



は
【化８２】

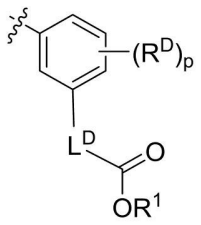


を表す。
【０１３３】
より具体的には、いくつかの実施形態では、
【化８３】



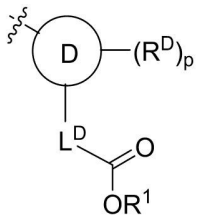
は

【化８４】



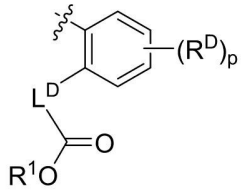
を表す。あるいは、いくつかの実施形態では、

【化８５】



は

【化８６】



を表す。

【０１３４】

特定の実施形態では、R^1はＨである。

【０１３５】

特定の実施形態では、L^Dは、－CH_2－、－CH_2CH_2－、または結合を表す。好ましくは、L^Dは、－CH_2－を表す。

【０１３６】

特定の実施形態では、R^Dは、Ｈ、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、またはアルコキシルを表す。好ましくは、R^Dは、Ｈを表す。

【０１３７】

特定の実施形態では、R^Bは、Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、ハロゲン、シアノ、アミノ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－CH_2Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（シクロアルキル）、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、（ヒドロキシ）ハロアルキル、もしくはトシルを表すか、または任意置換のアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである。

【０１３８】

特定の実施形態では、R^Bは、Ｈ、アルキル、または－Ｃ（Ｏ）ＯＨを表す。好ましく

は、R^Bは、Ｈを表す。

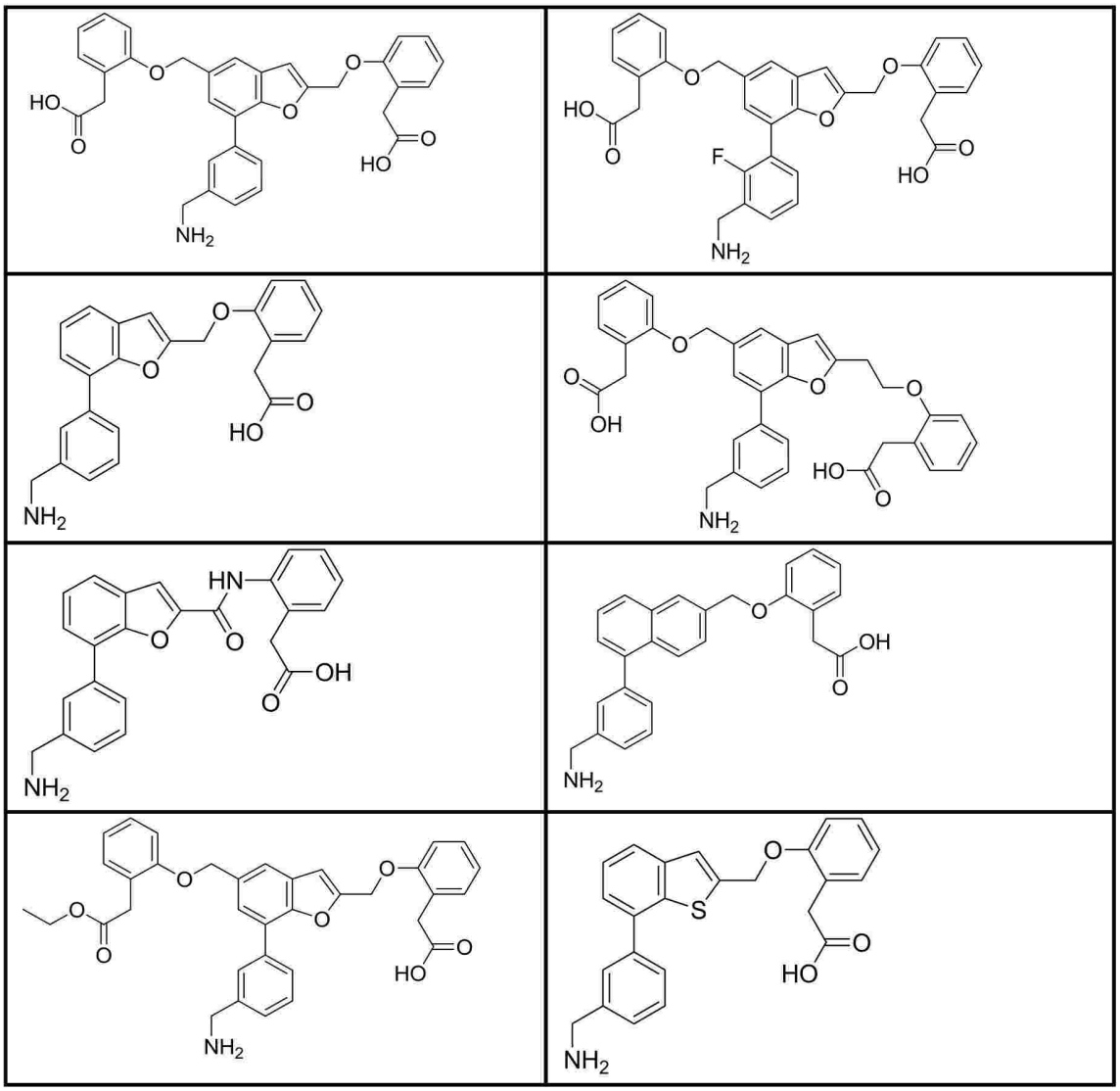
【０１３９】

特定の実施形態では、R^Aは、Ｈ、アルキル、アルコキシル、または－CH_2O（任意置換のアリール）を表す。いくつかの実施形態では、R^Aは、Ｈを表す。

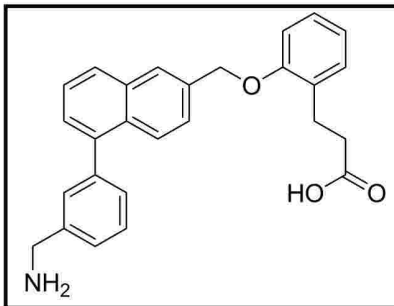
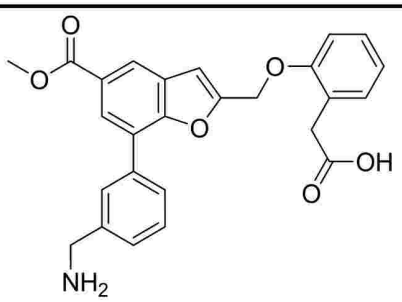
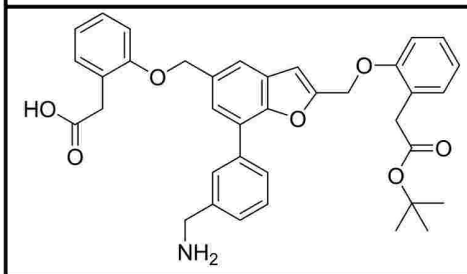
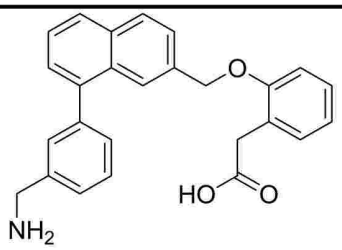
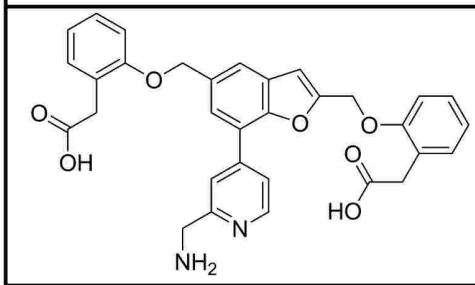
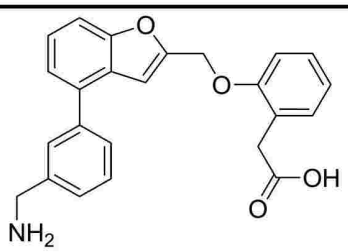
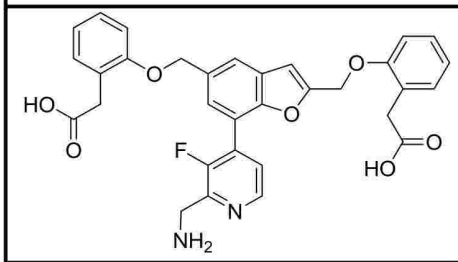
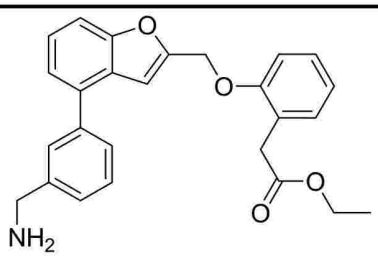
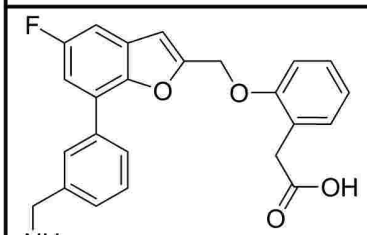
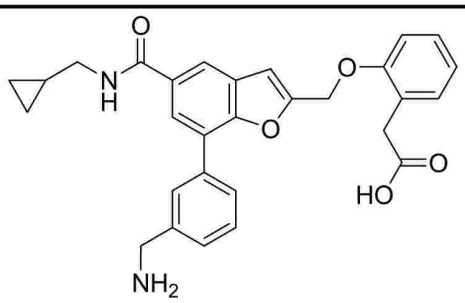
【０１４０】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、以下の表の化合物、及びその薬学的に許容される塩から選択される：

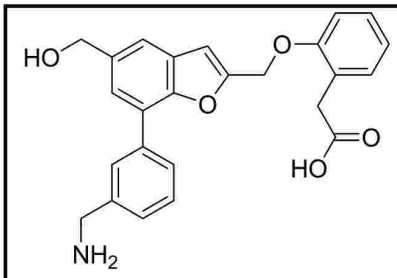
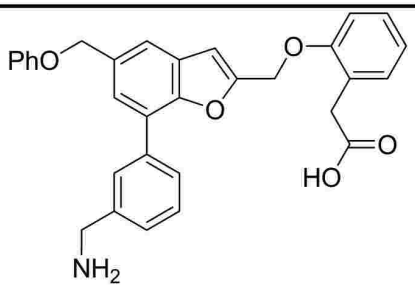
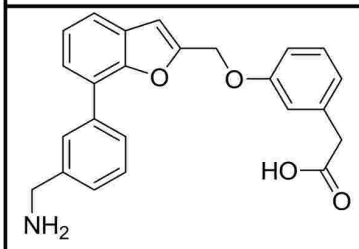
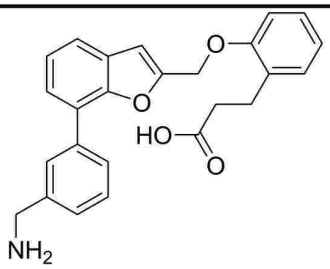
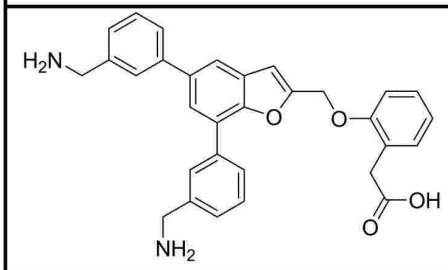
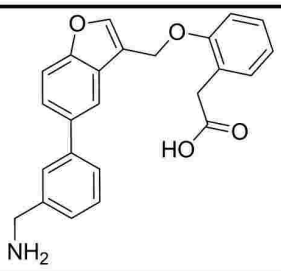
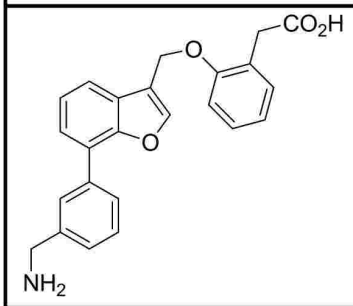
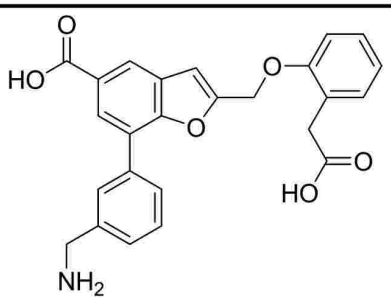
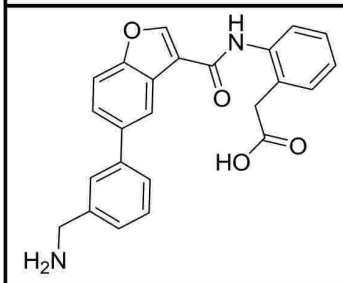
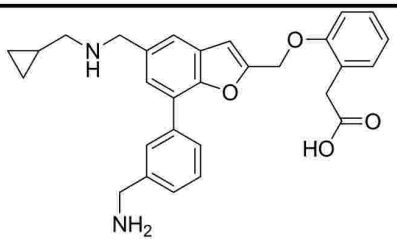
【表１－１】



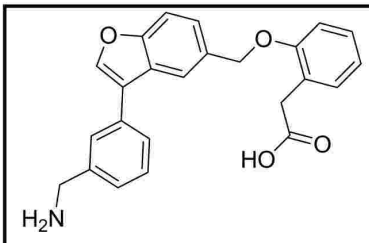
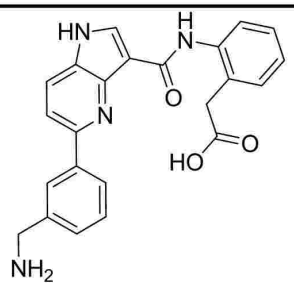
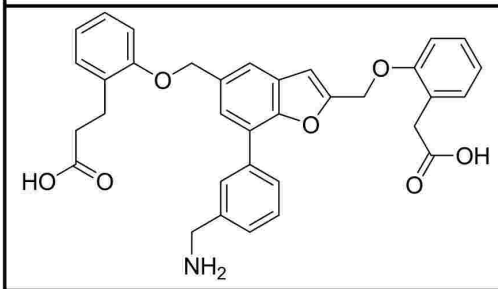
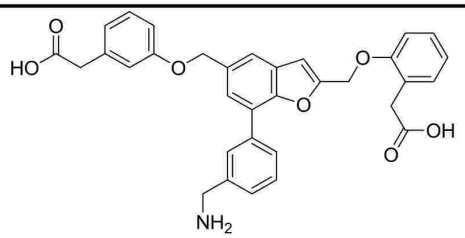
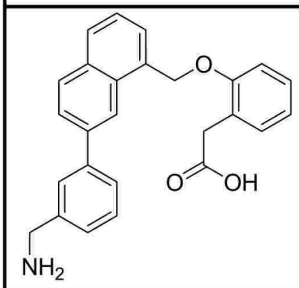
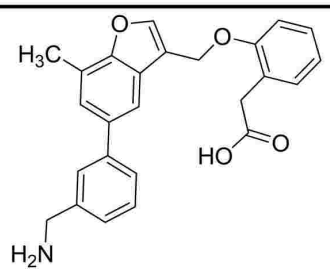
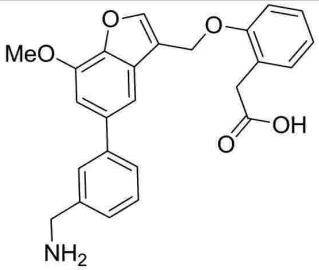
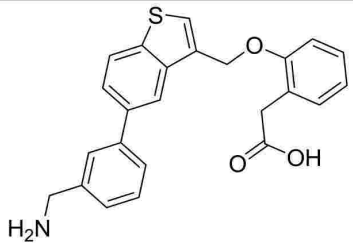
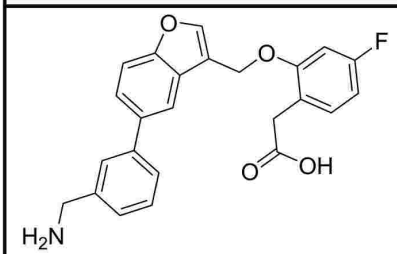
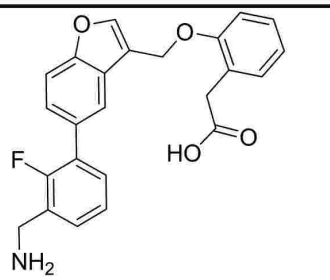
【表１－２】

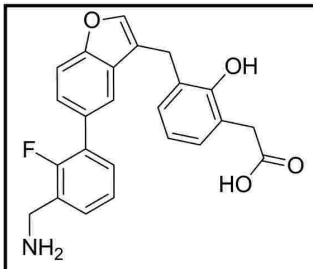
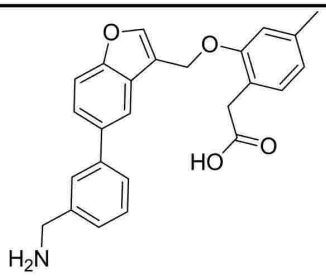
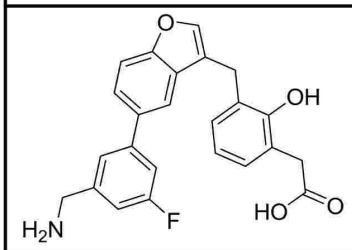
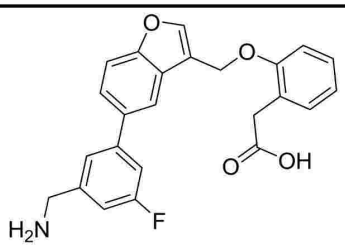
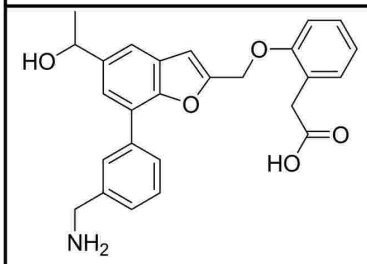
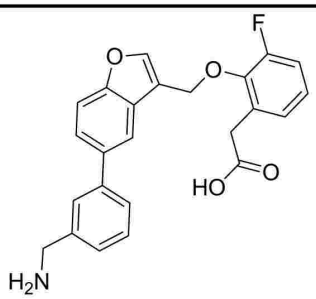
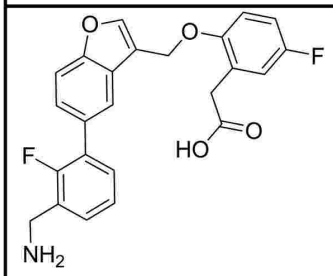
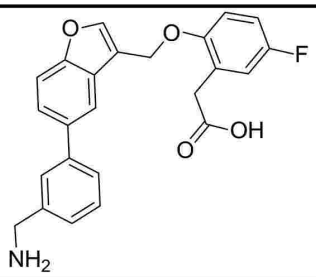
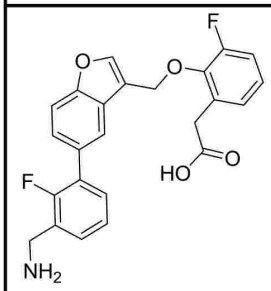
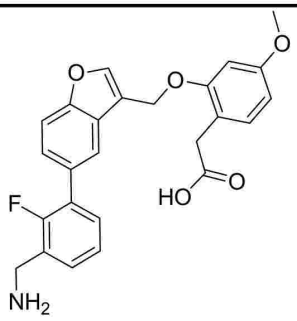
【表１－３】

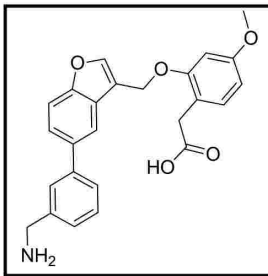
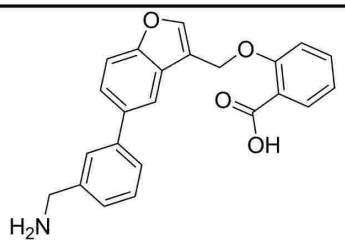
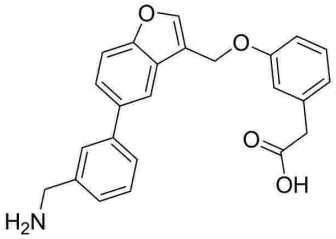
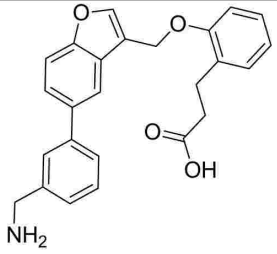
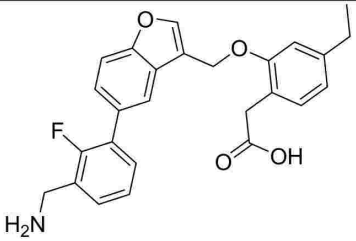
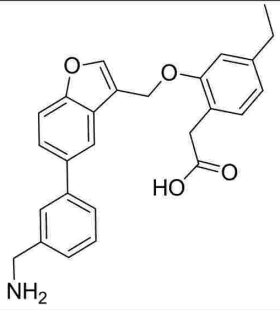
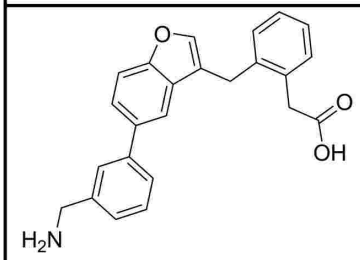
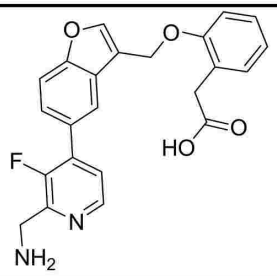
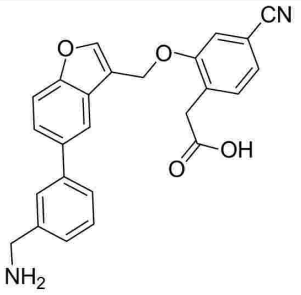
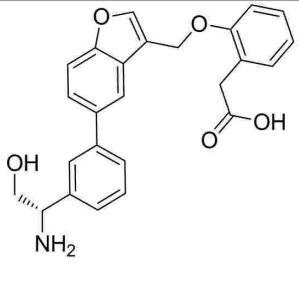
【表１－４】

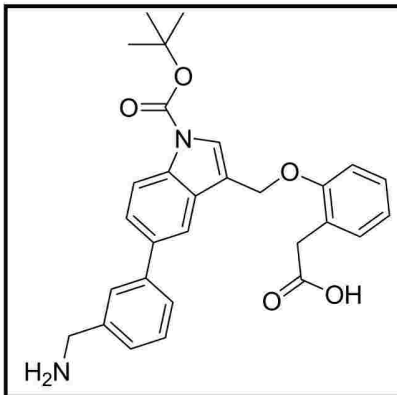
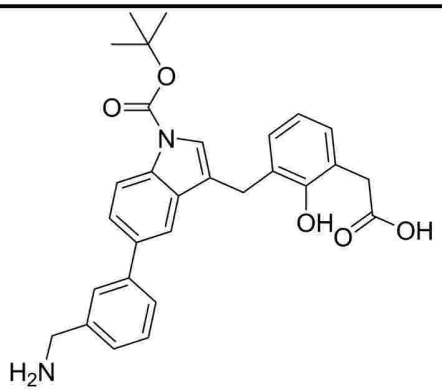
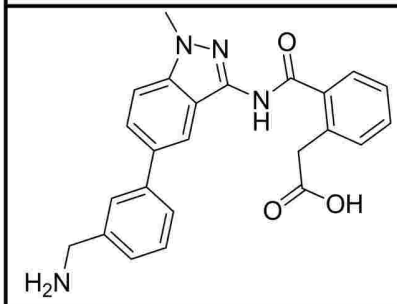
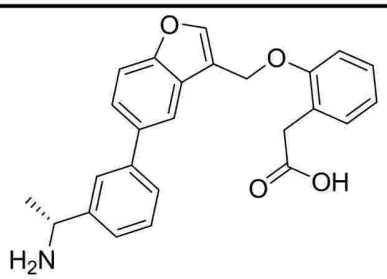
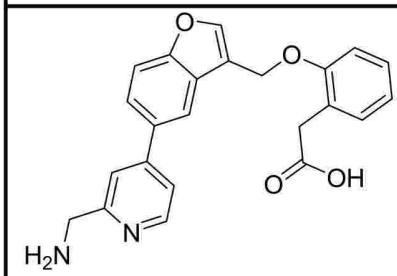
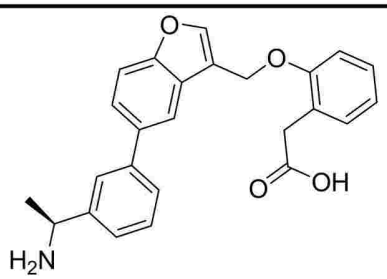
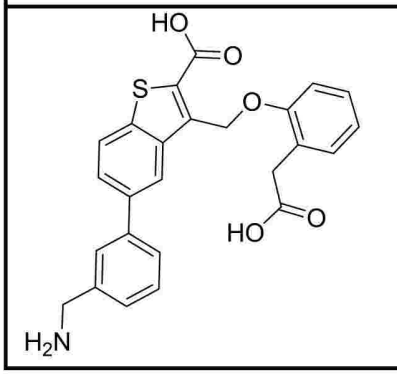
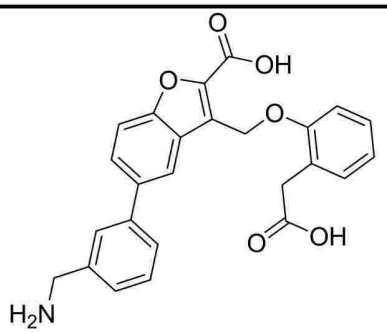
【表１－５】

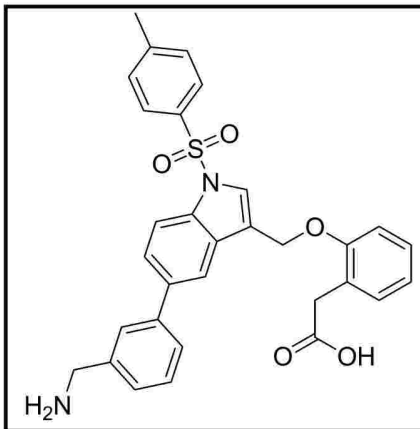
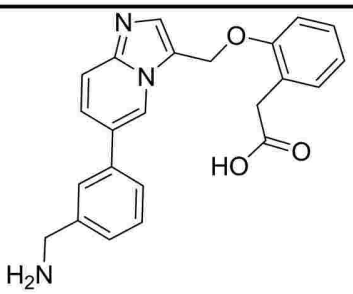
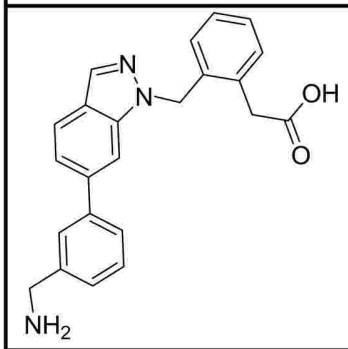
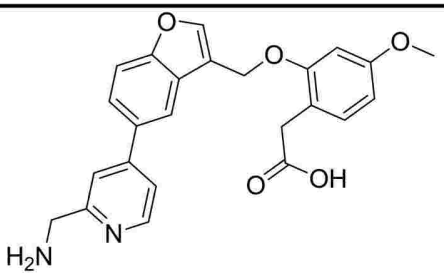
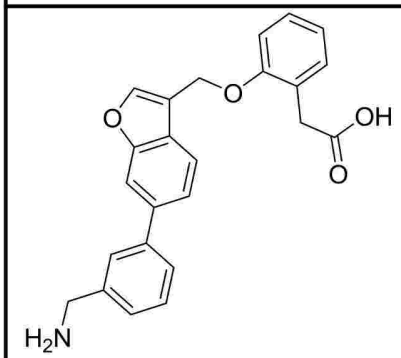
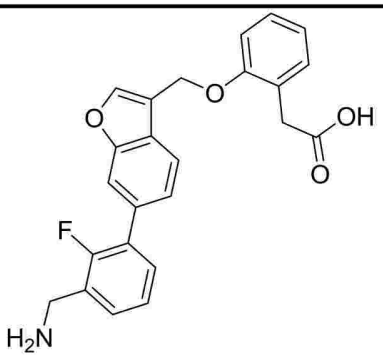
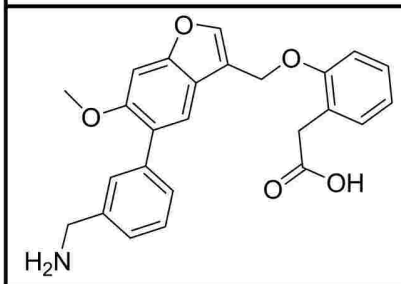
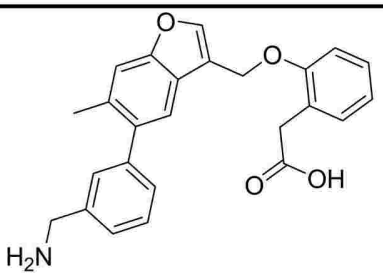
【表１－６】

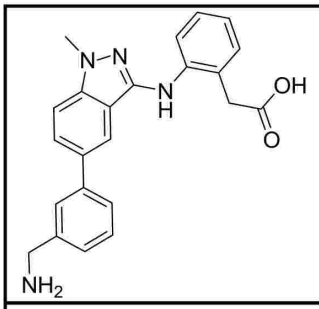
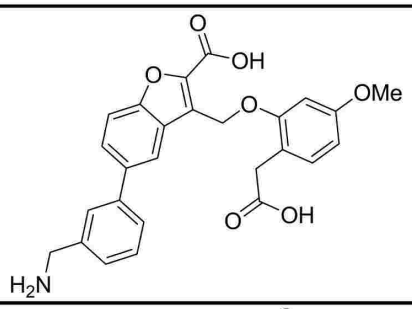
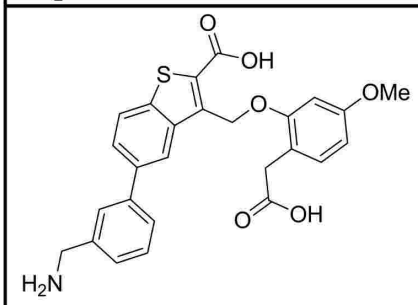
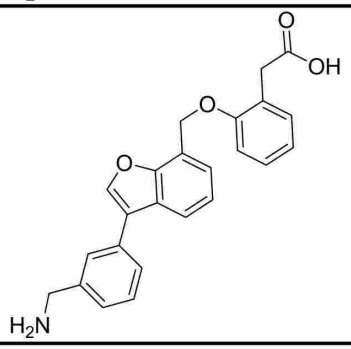
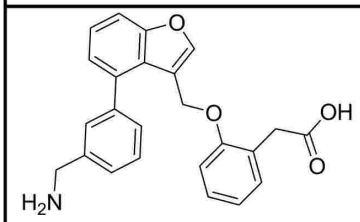
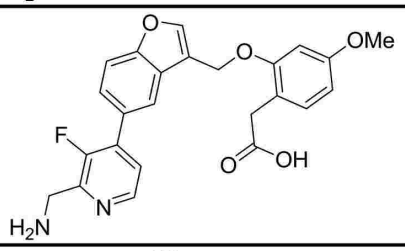
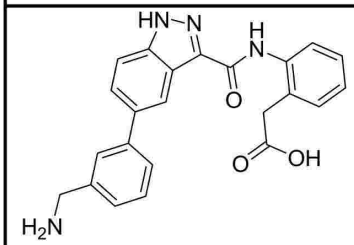
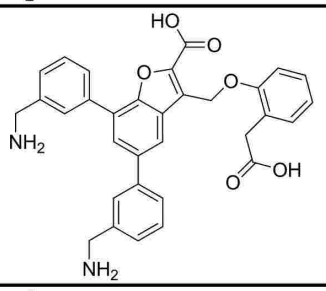
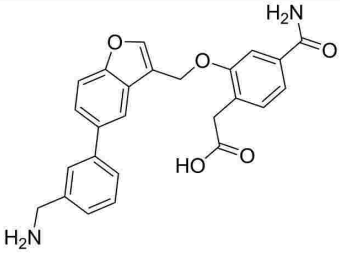
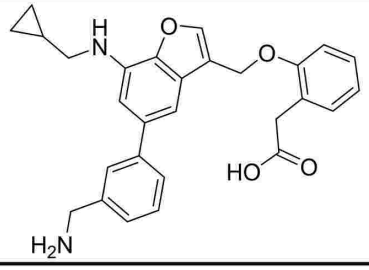
【表１－７】

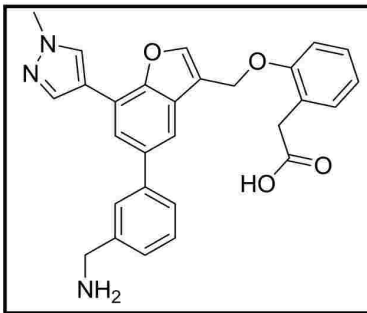
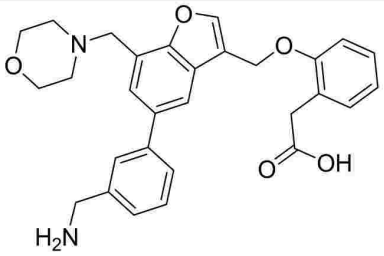
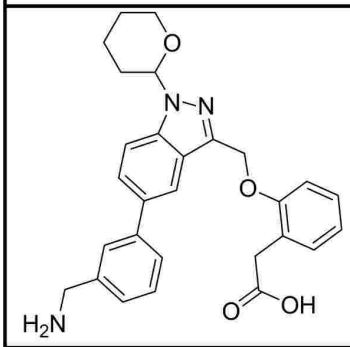
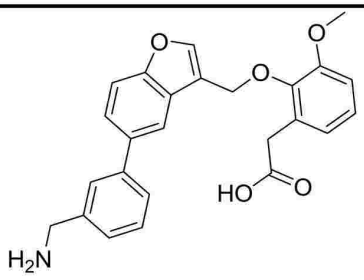
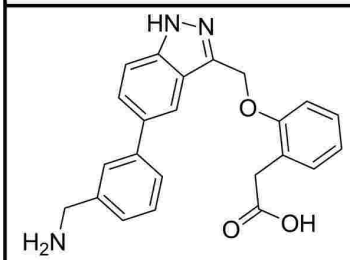
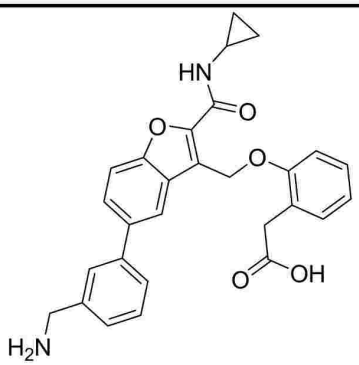
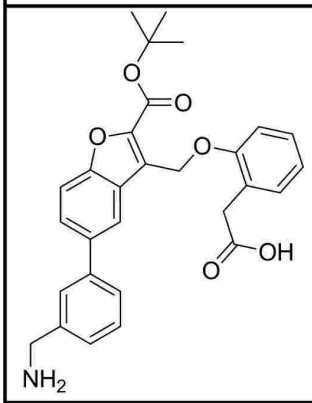
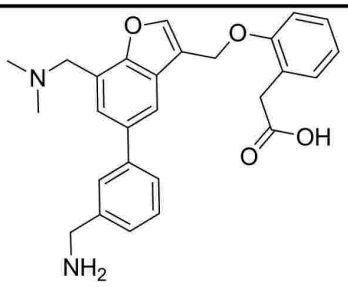
【表１－８】

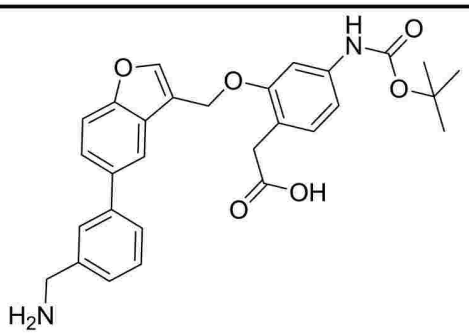
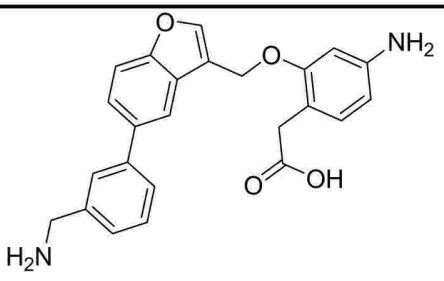
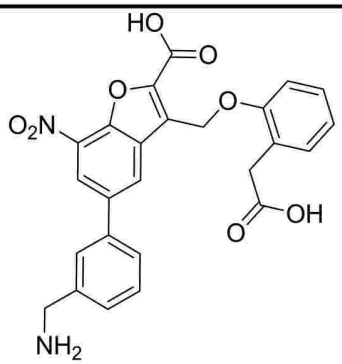
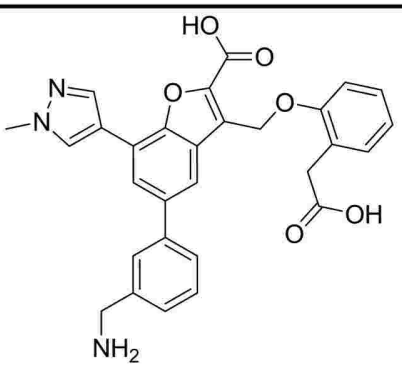
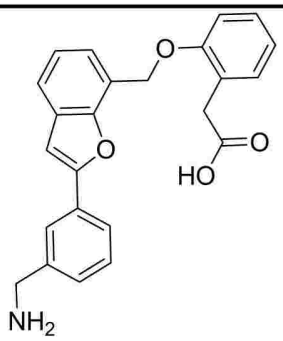
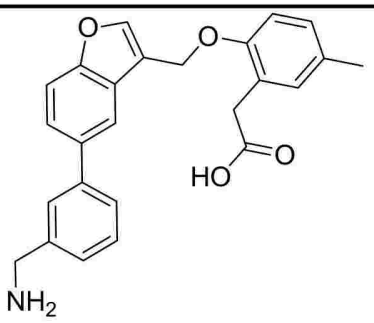
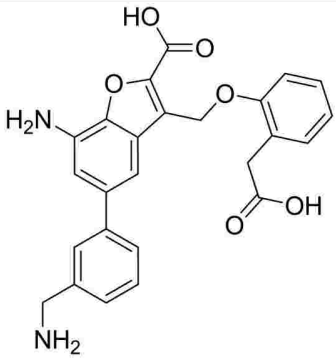
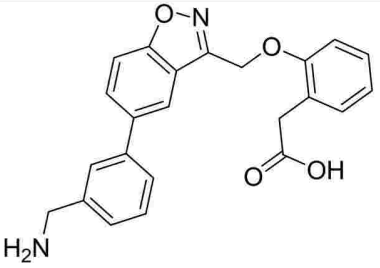
【表１－９】

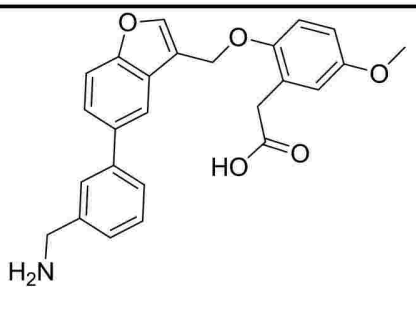
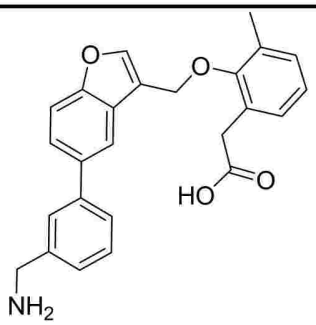
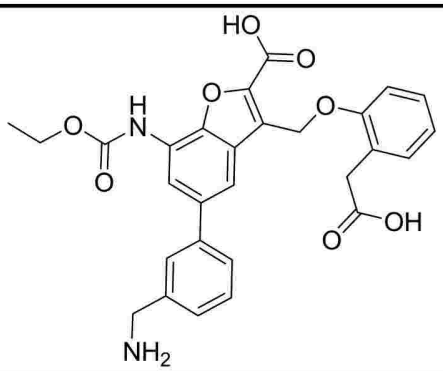
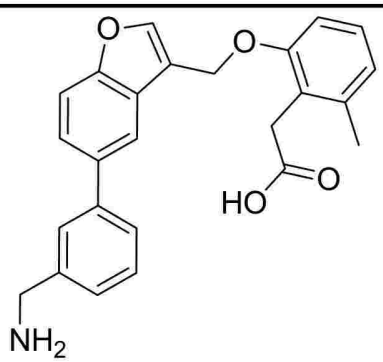
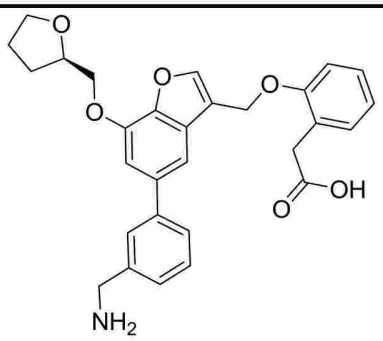
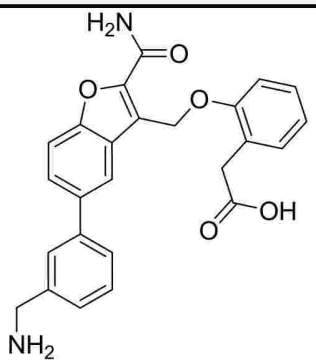
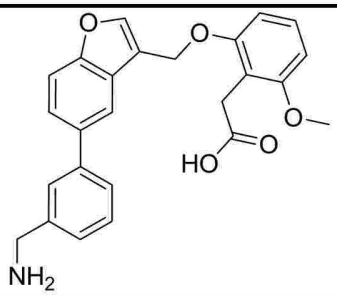
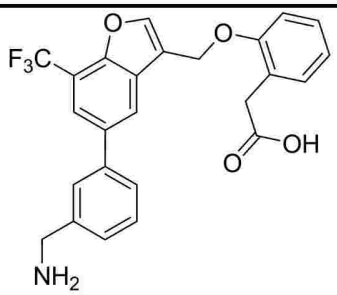
【表１－１０】

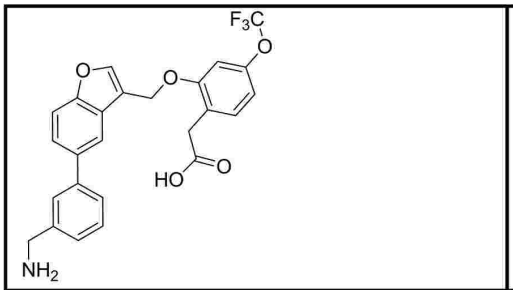
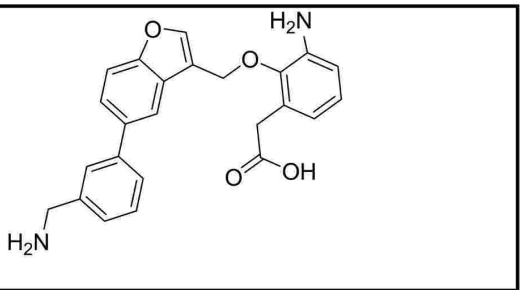
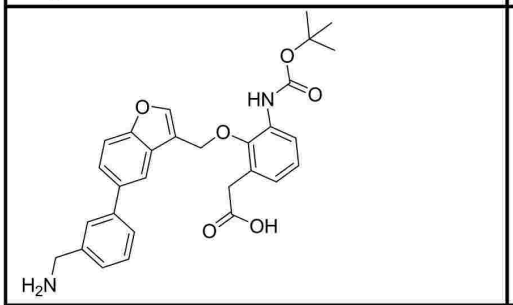
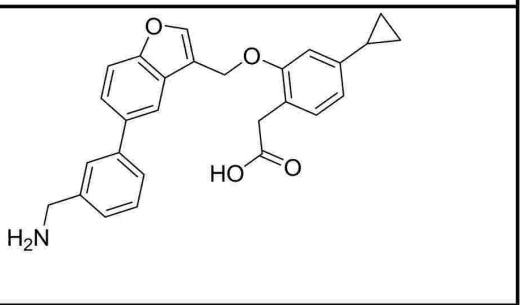
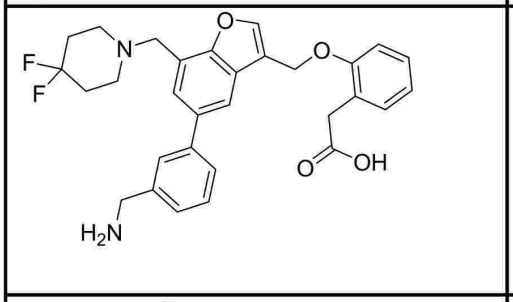
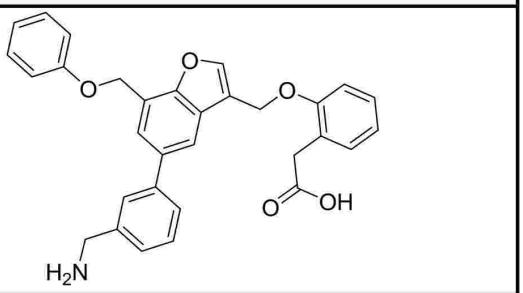
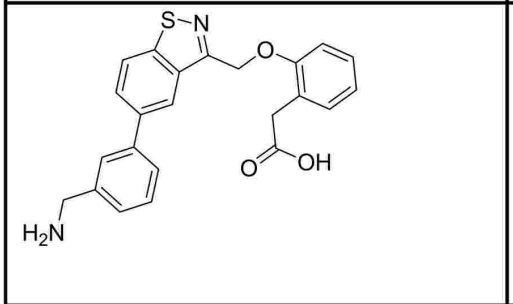
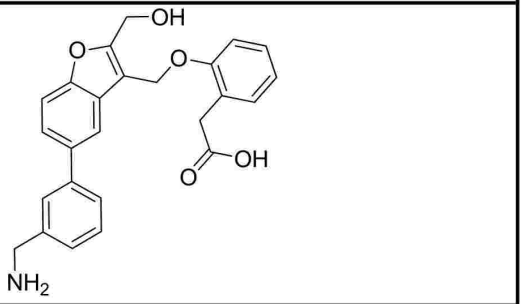
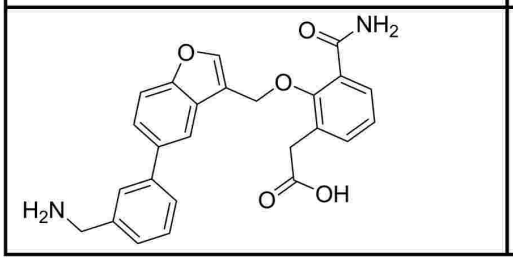
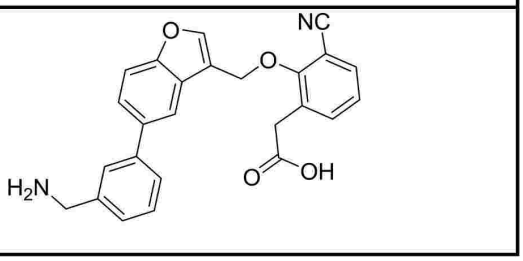
【表１－１１】

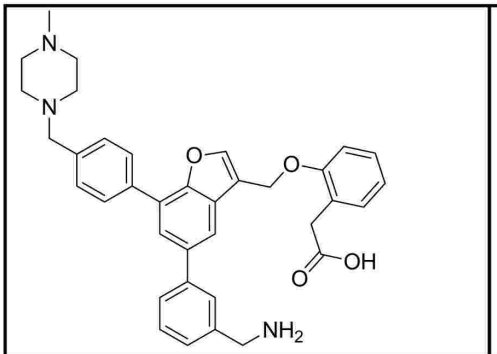
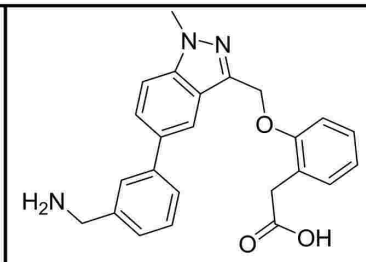
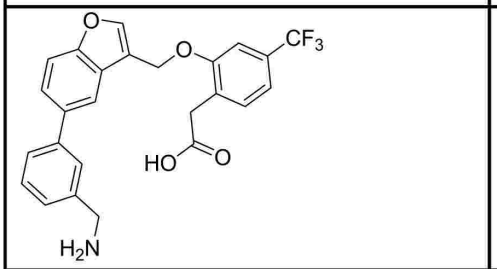
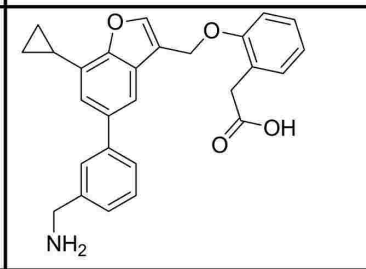
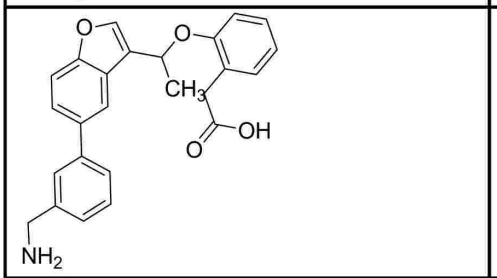
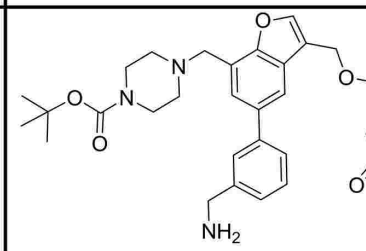
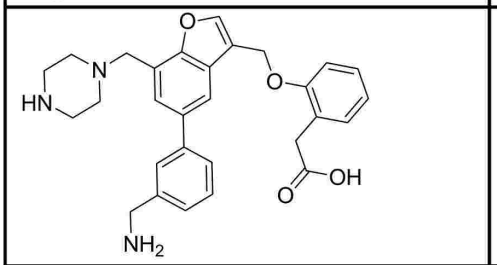
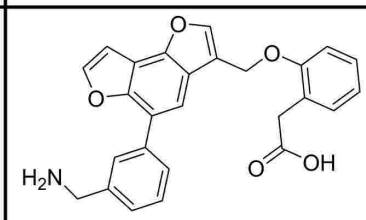
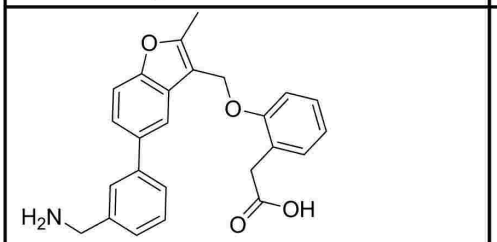
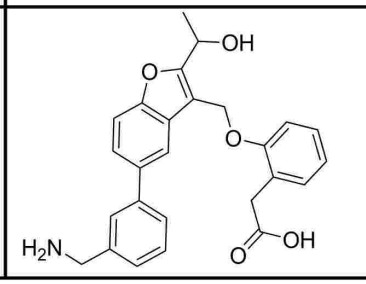
【表１－１２】

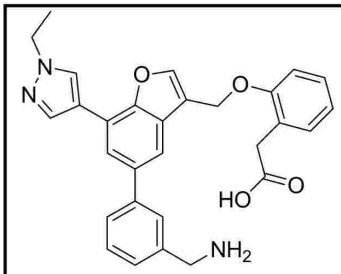
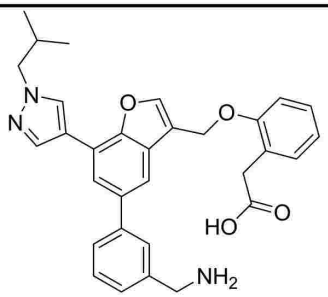
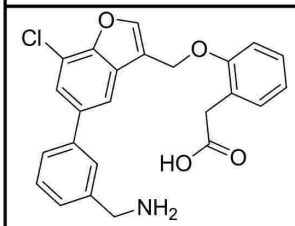
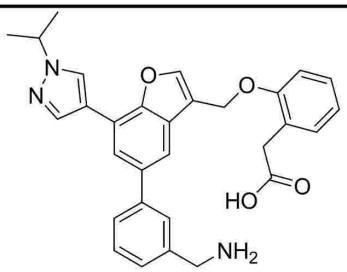
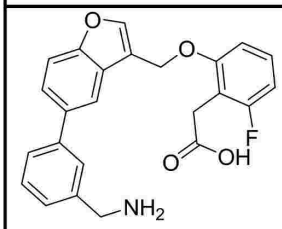
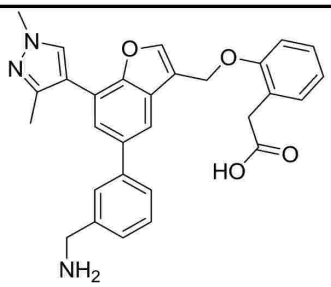
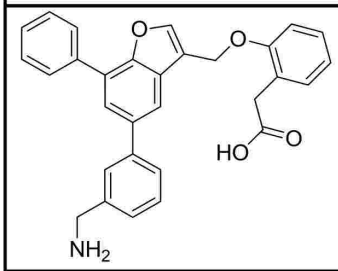
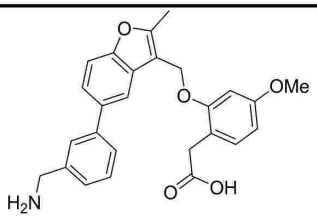
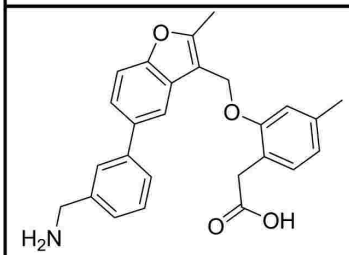
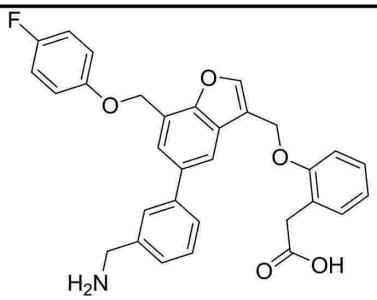
【表１－１３】

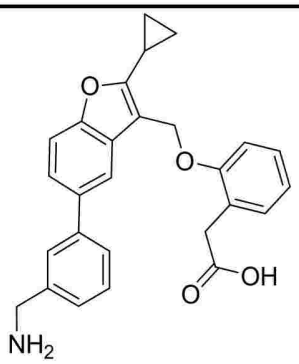
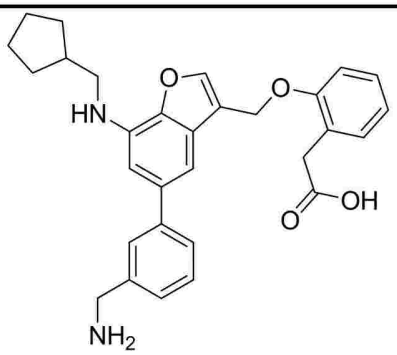
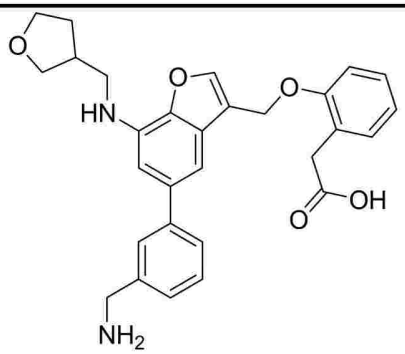
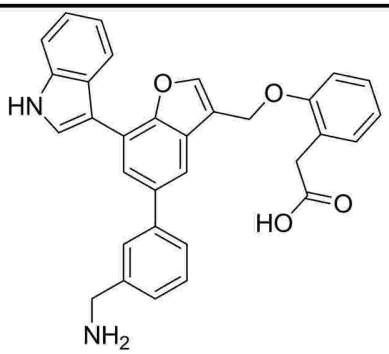
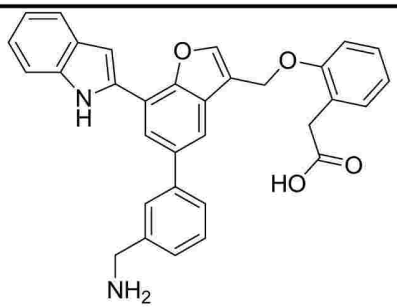
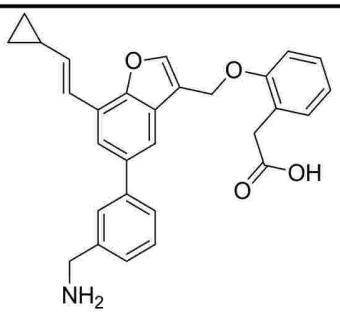
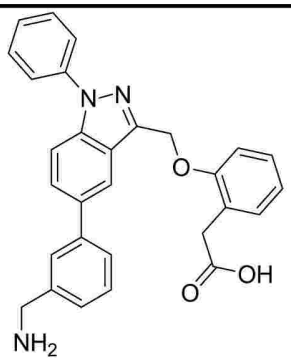
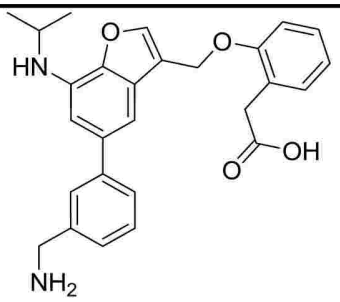
【表１－１４】

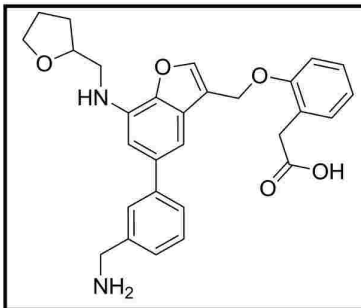
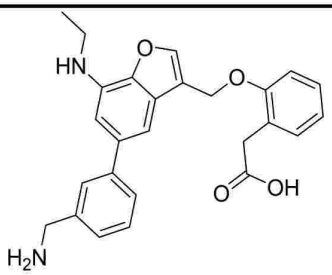
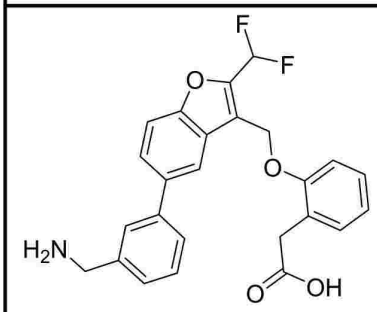
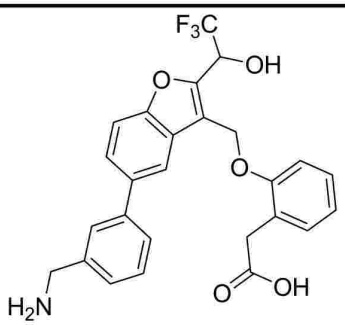
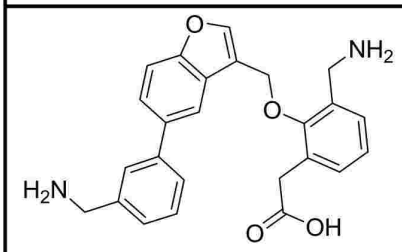
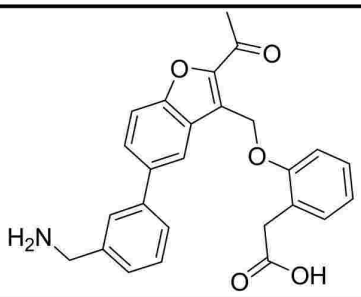
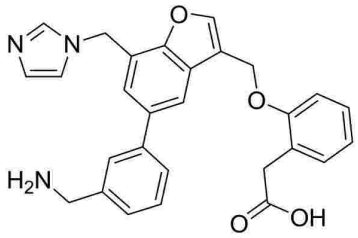
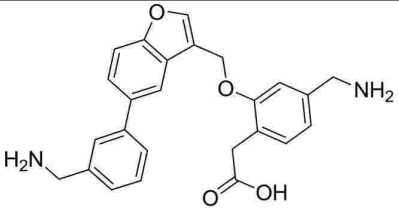
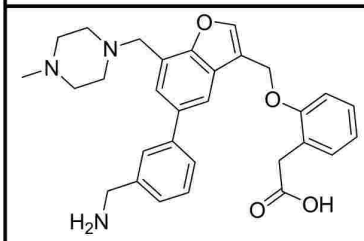
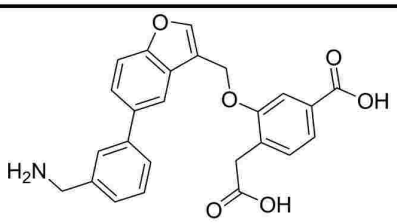
【表１－１５】

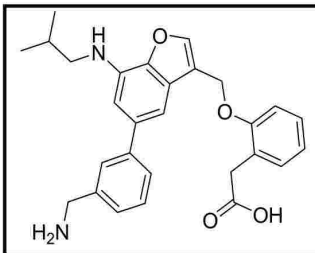
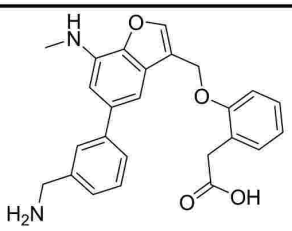
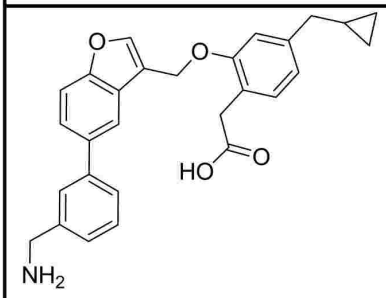
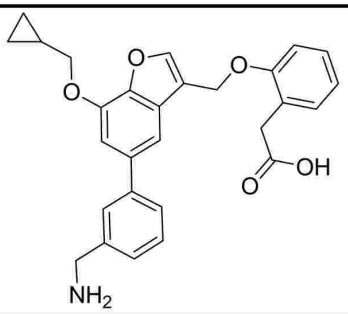
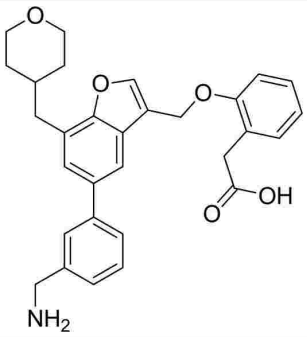
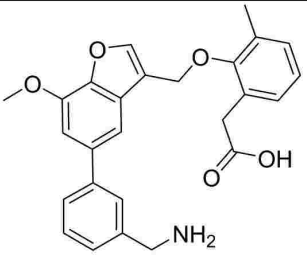
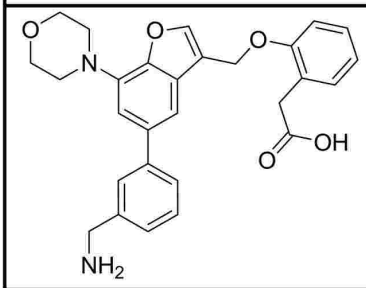
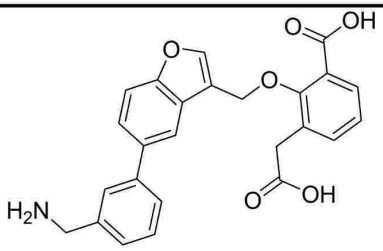
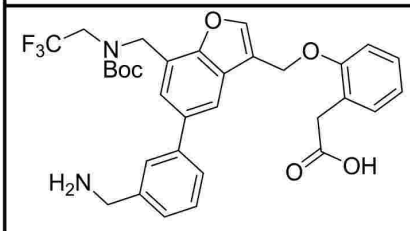
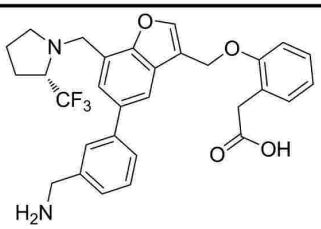
【表１－１６】

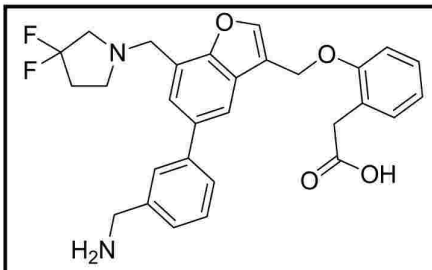
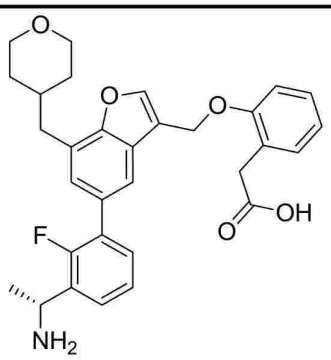
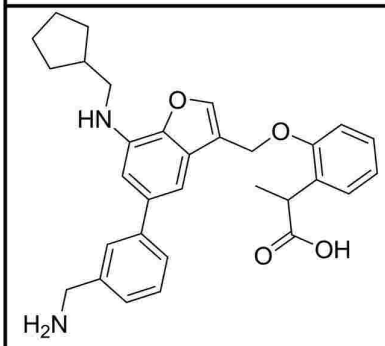
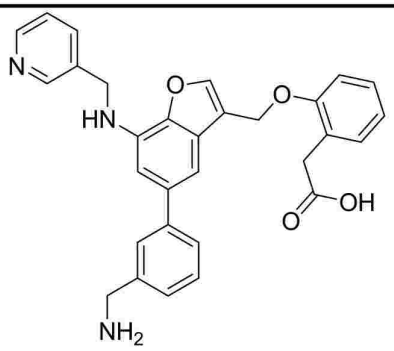
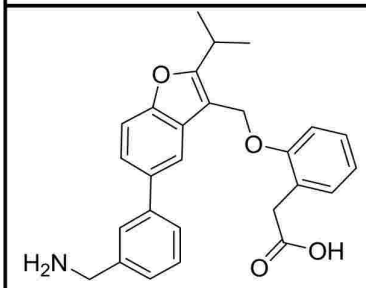
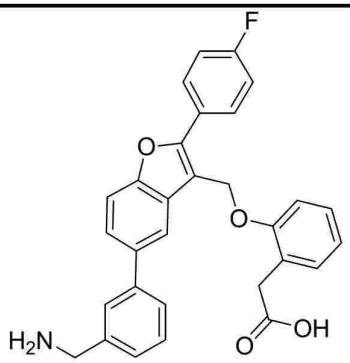
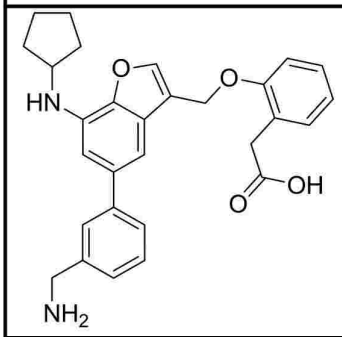
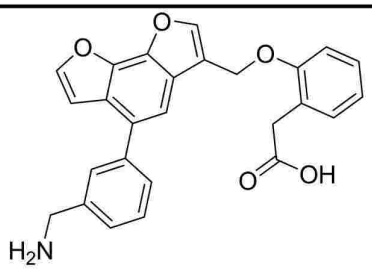
【表１－１７】

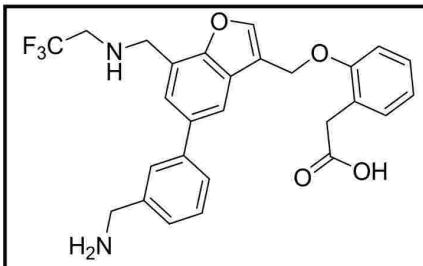
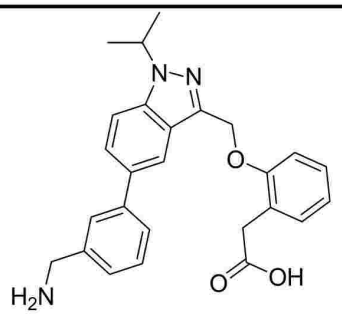
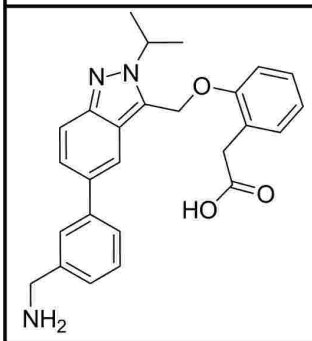
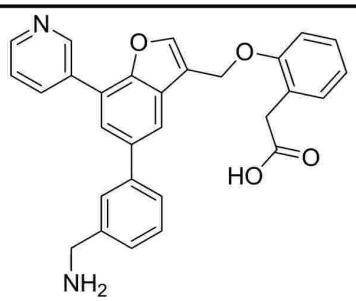
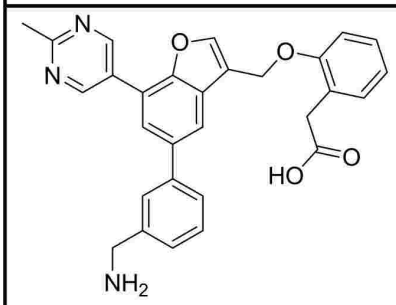
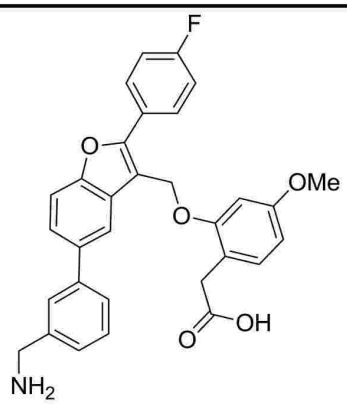
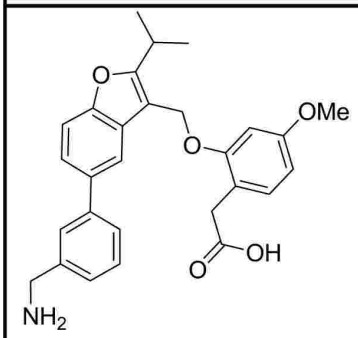
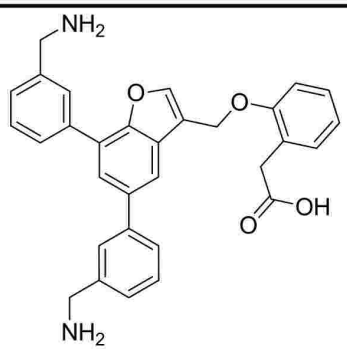
【表１－１８】

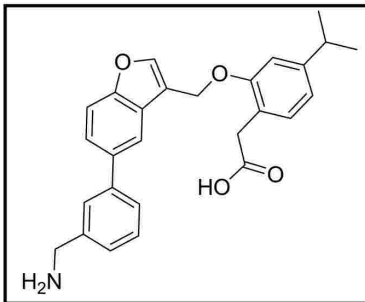
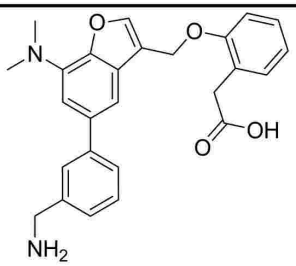
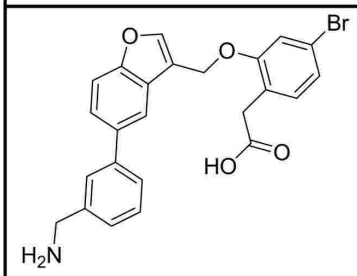
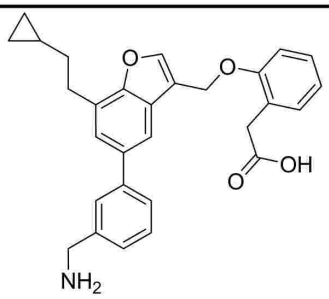
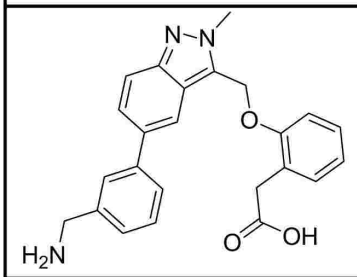
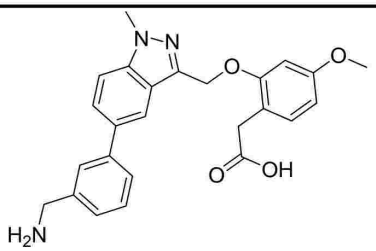
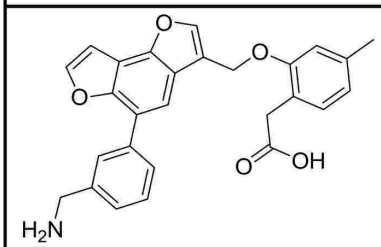
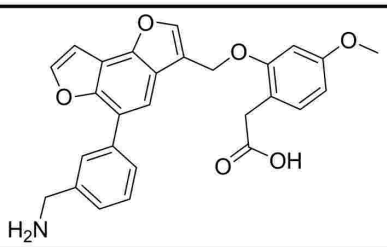
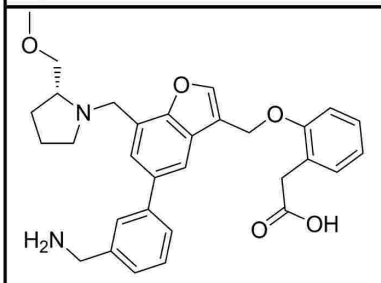
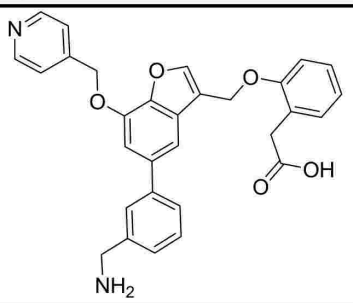
【表１－１９】

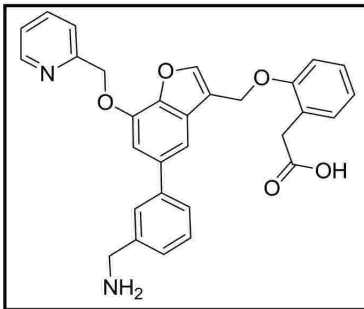
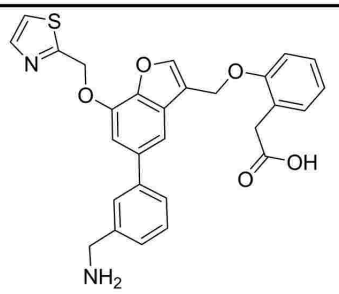
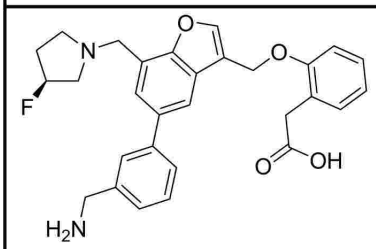
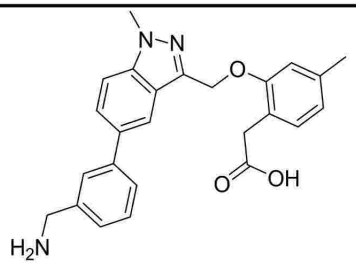
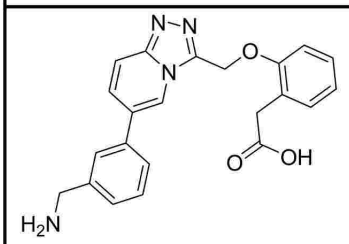
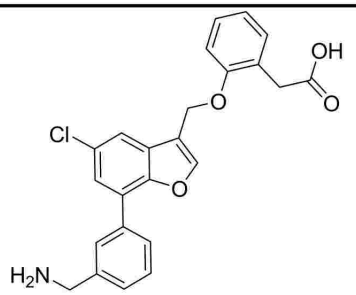
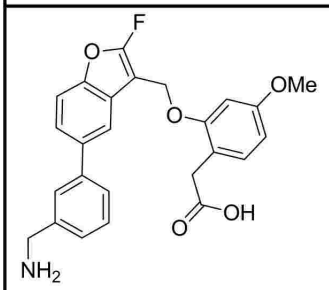
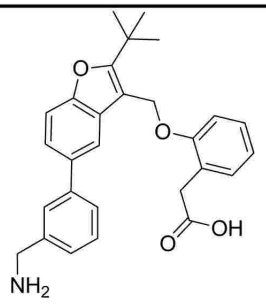
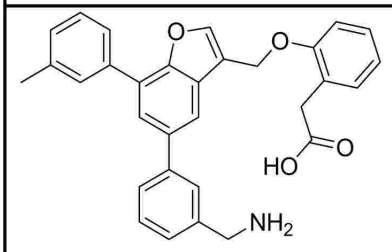
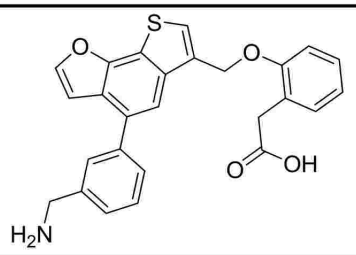
【表１－２０】

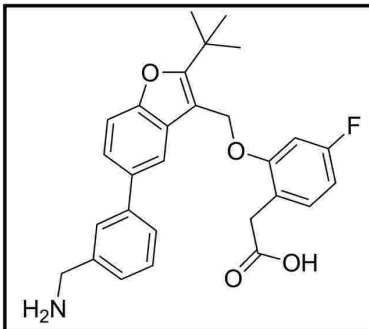
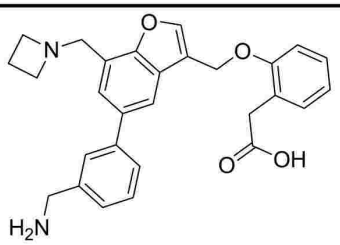
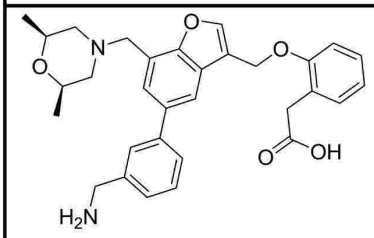
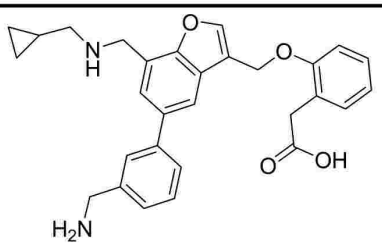
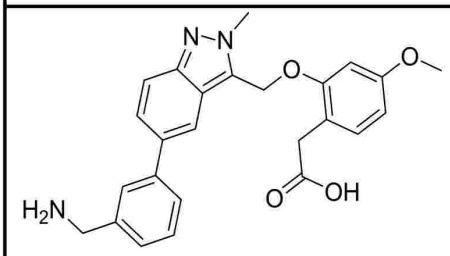
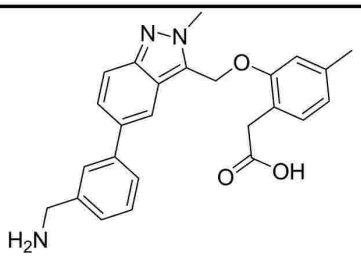
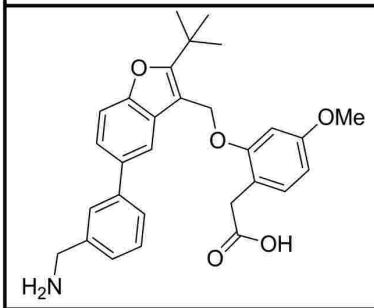
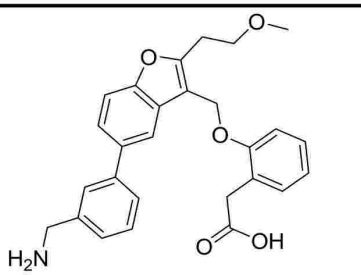
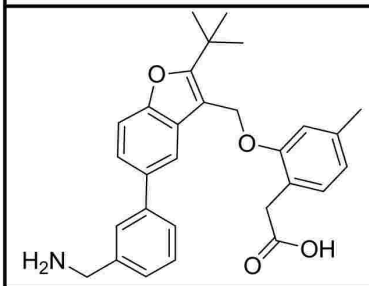
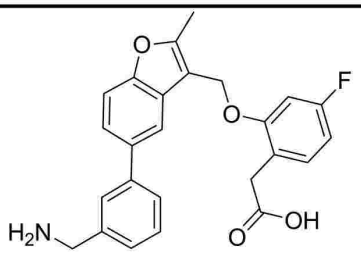
【表１－２１】

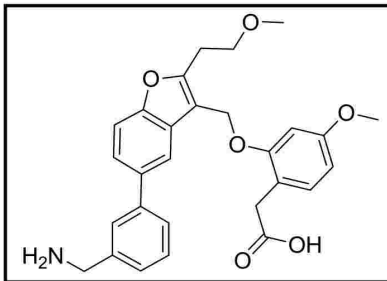
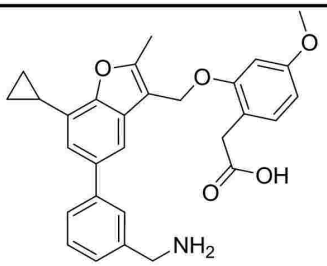
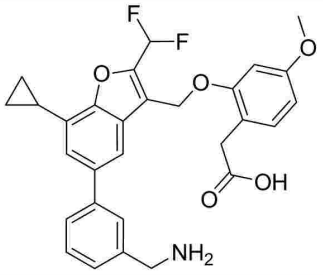
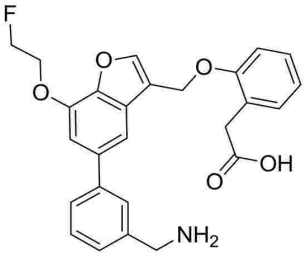
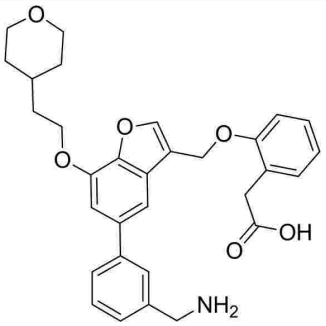
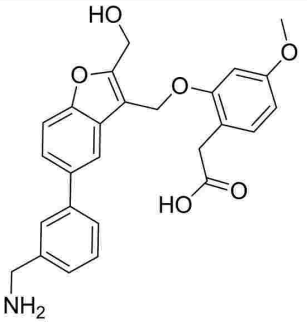
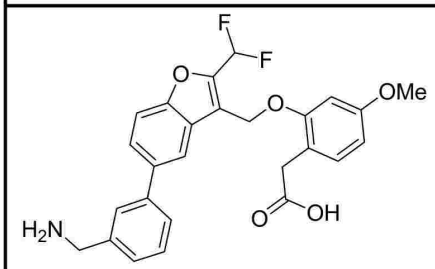
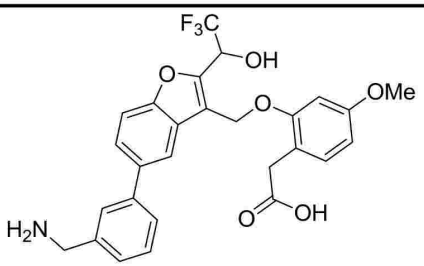
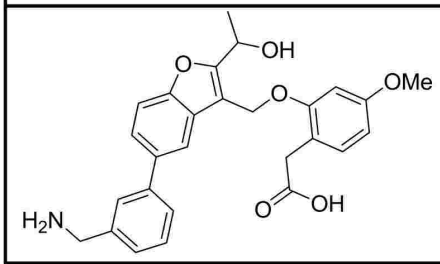
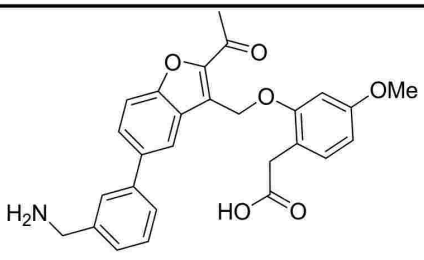
【表１－２２】

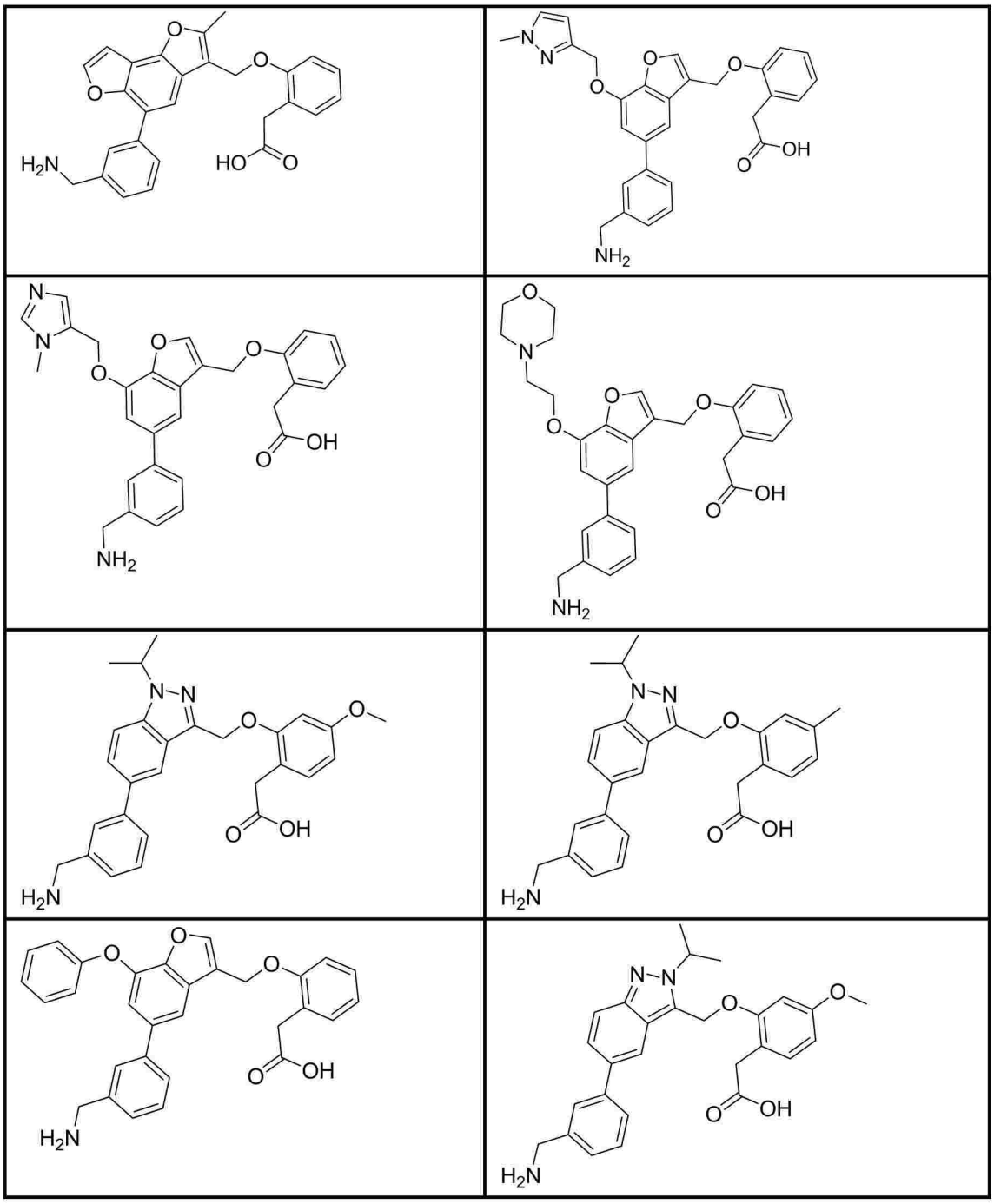
【表１－２３】

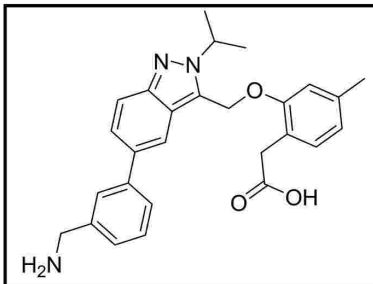
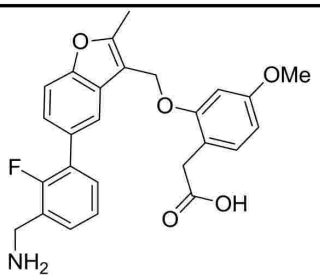
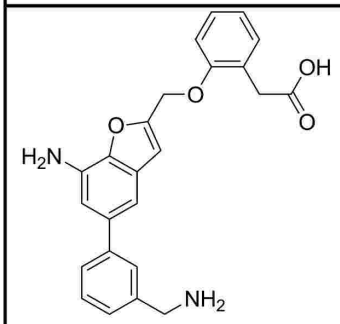
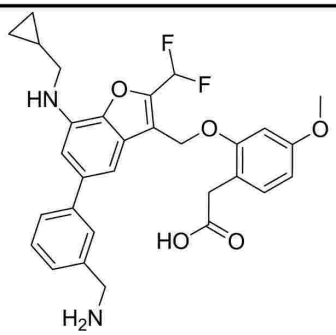
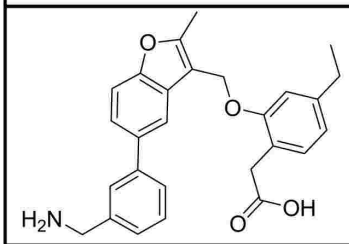
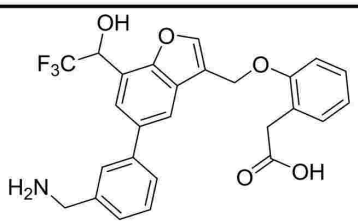
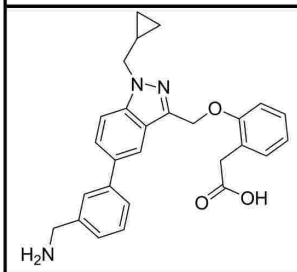
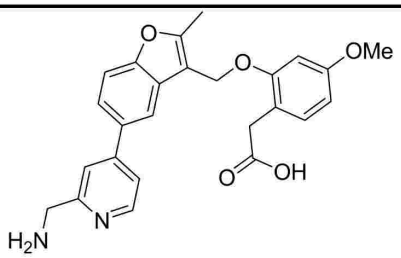
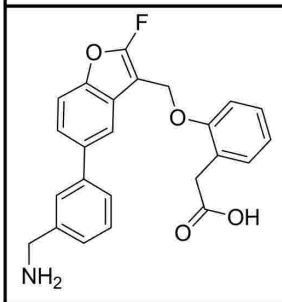
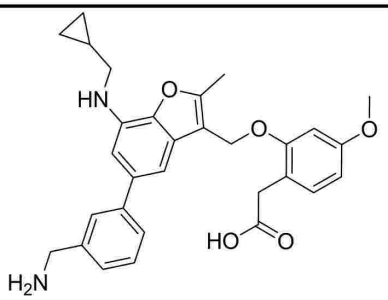
【表１－２４】

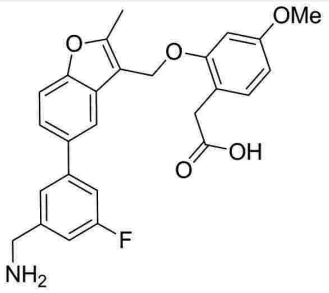
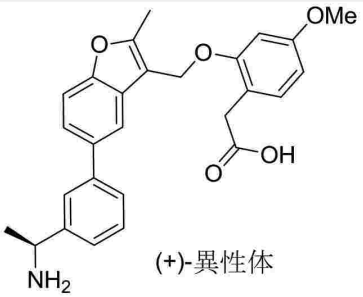
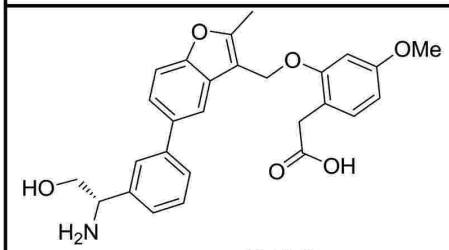
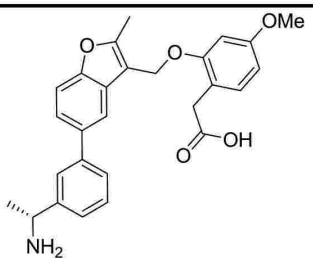
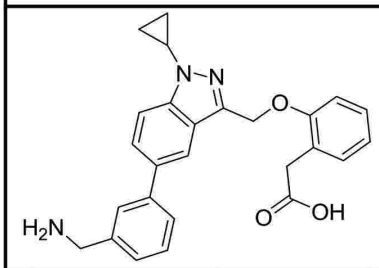
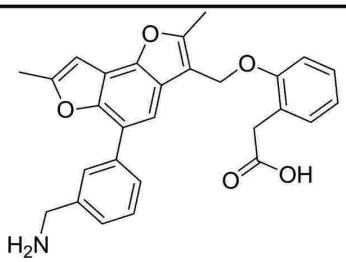
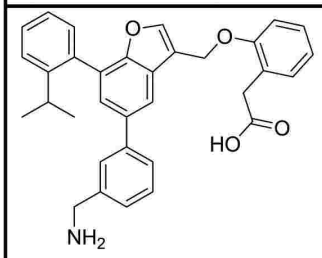
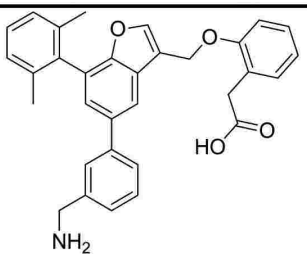
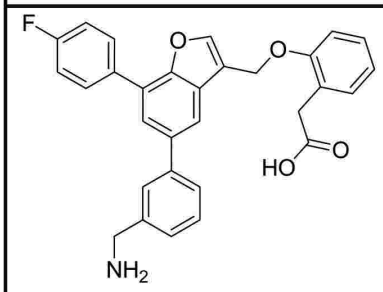
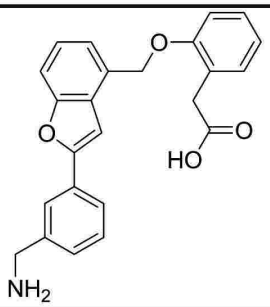
【表１－２５】



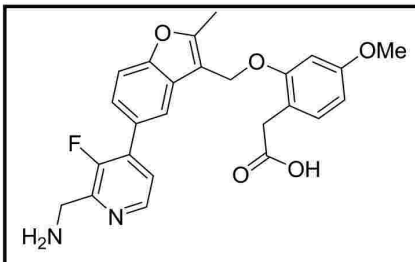
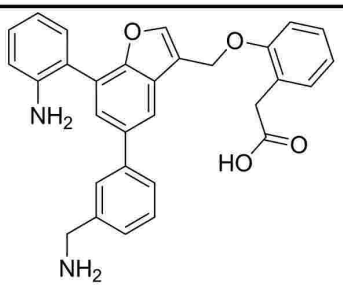
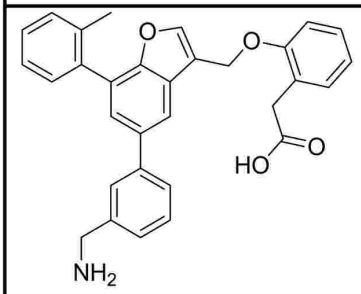
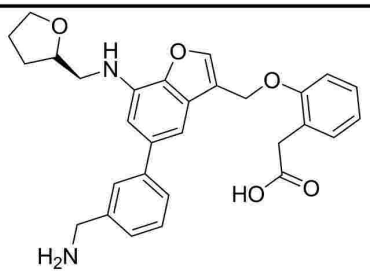
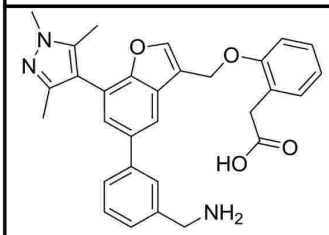
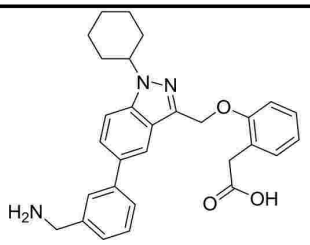
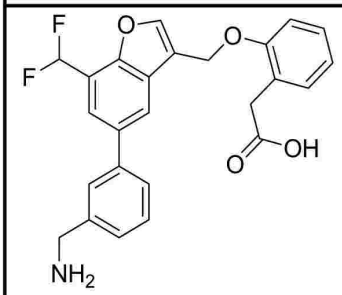
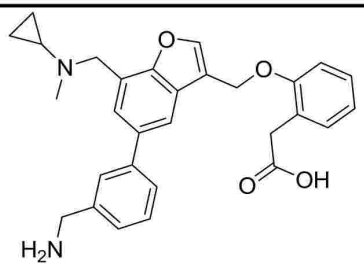
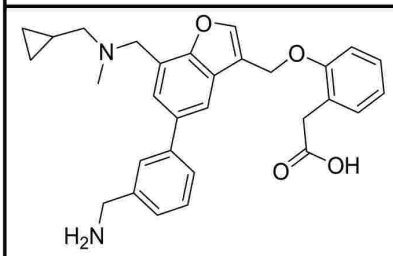
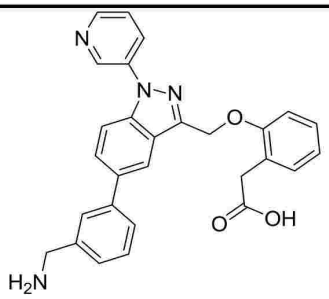
【表１－２６】

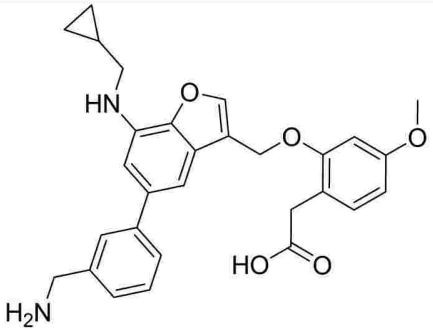
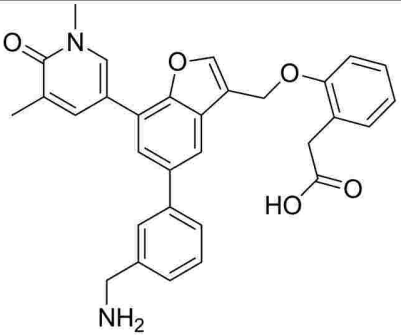
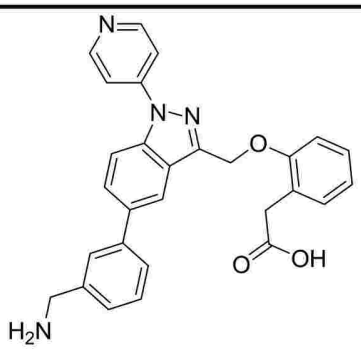
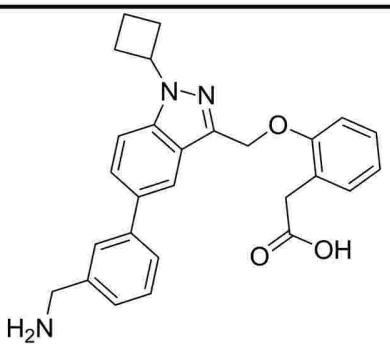
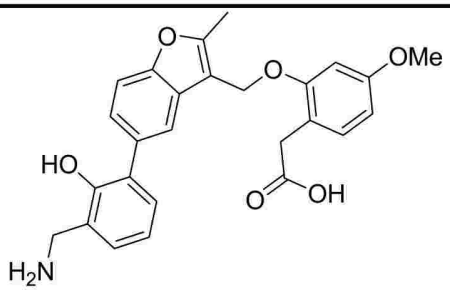
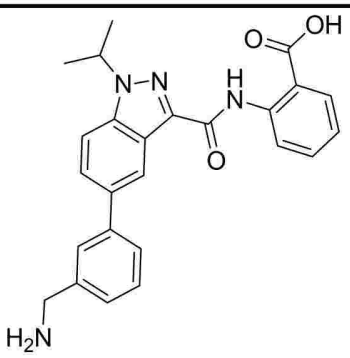
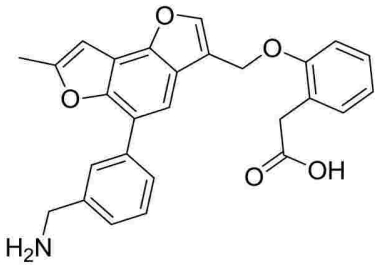
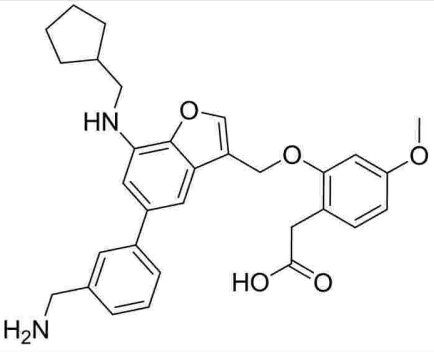
【表１－２７】

	 (+)-異性体
 (+)-異性体	
	
	
	

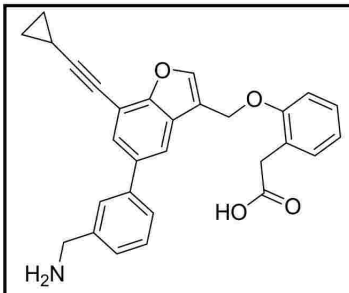
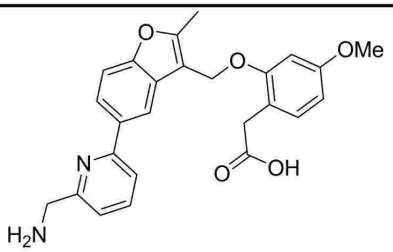
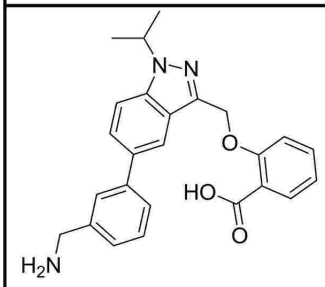
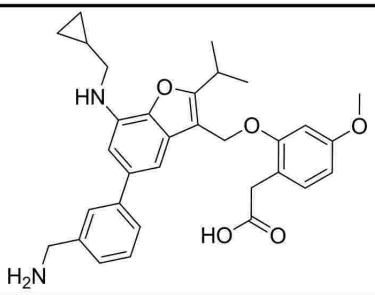
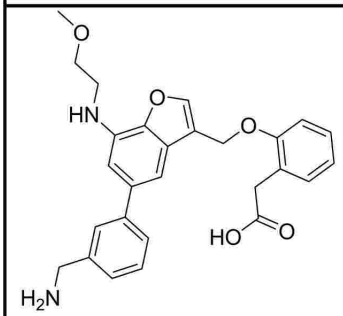
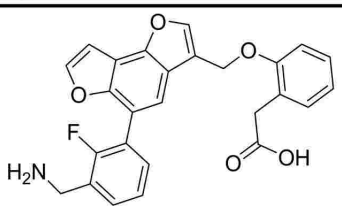
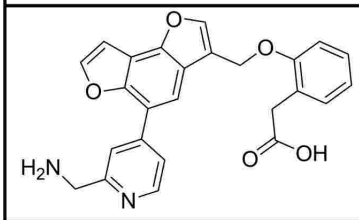
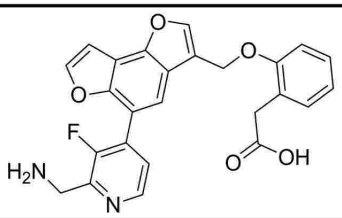
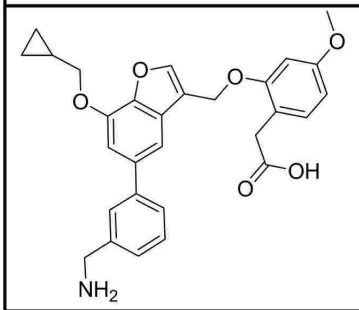
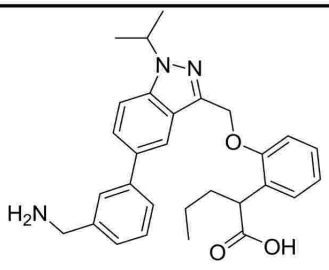
【表１－２８】

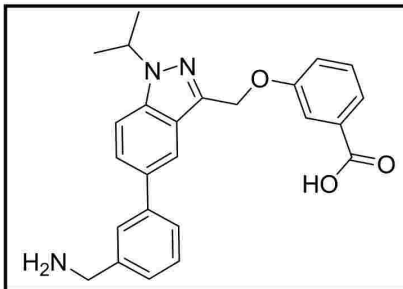
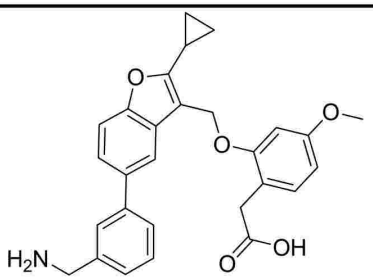
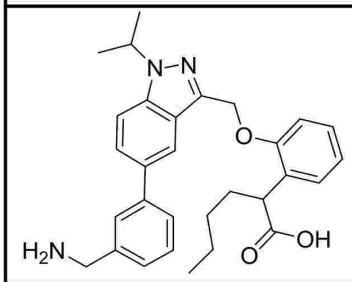
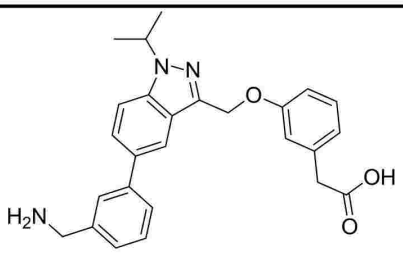
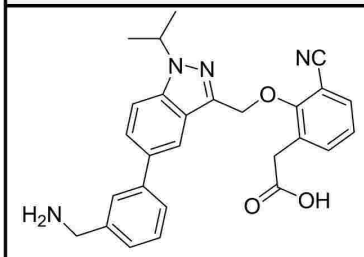
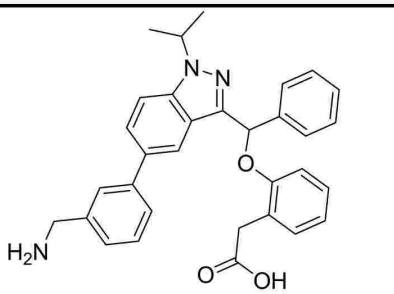
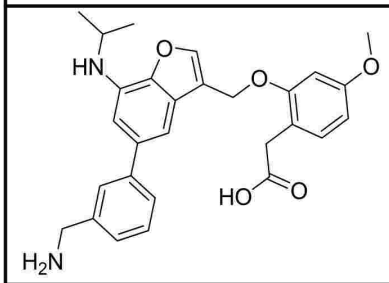
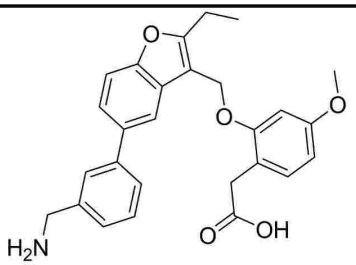
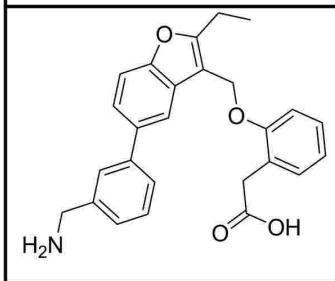
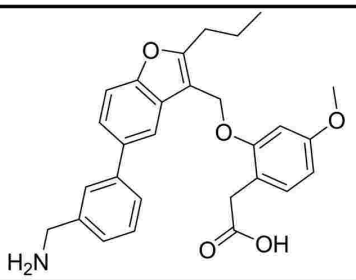
【表１－２９】

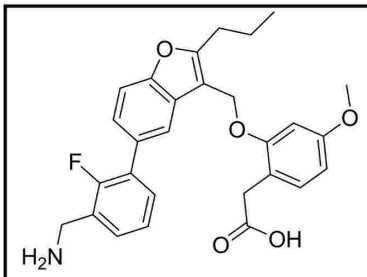
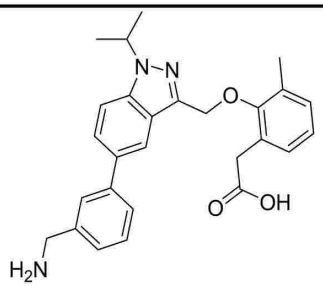
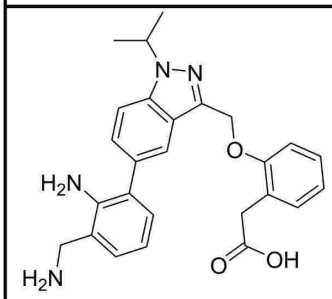
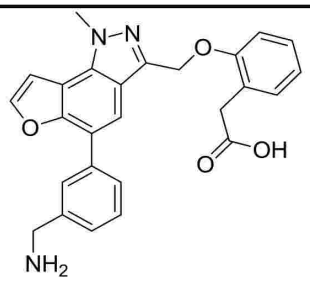
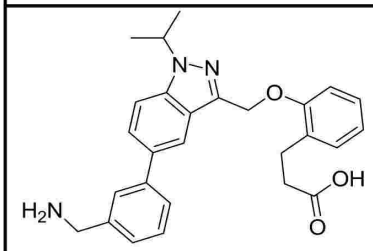
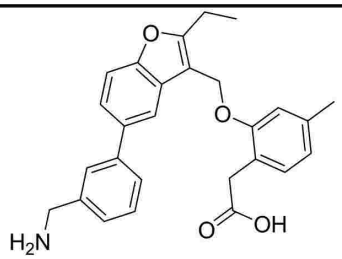
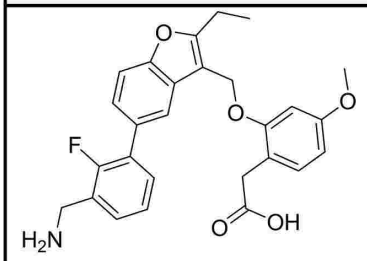
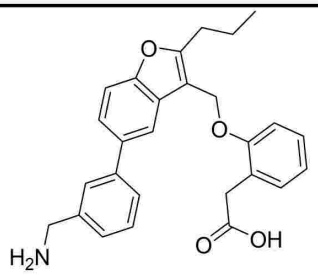
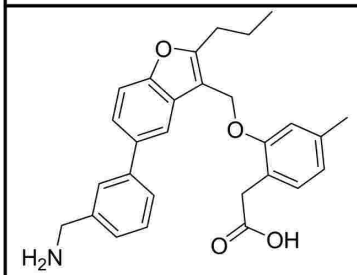
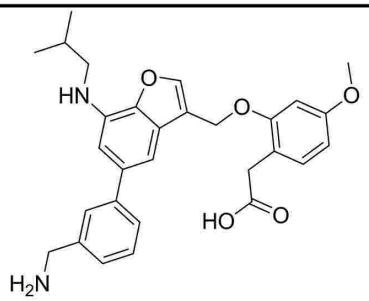
【表１－３０】

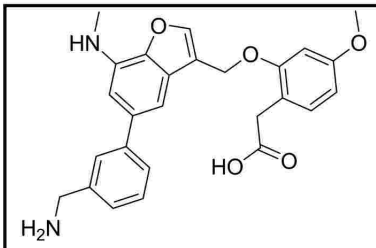
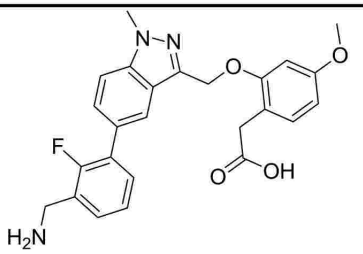
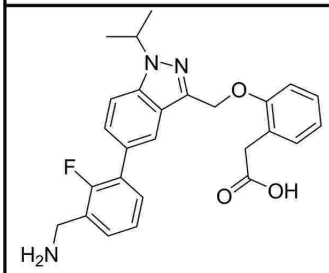
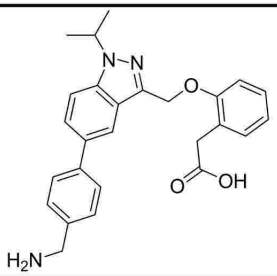
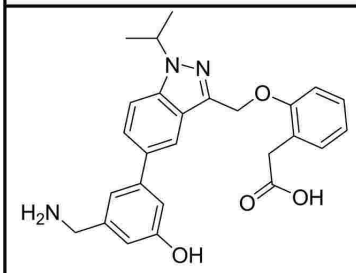
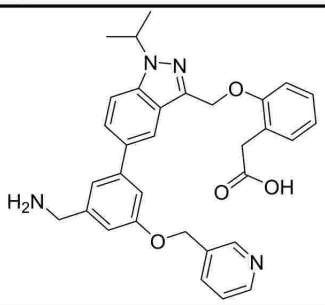
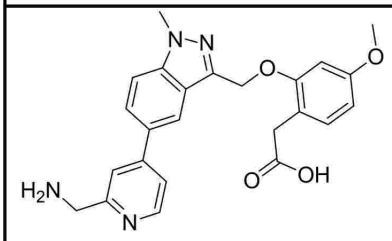
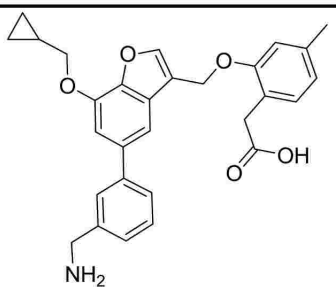
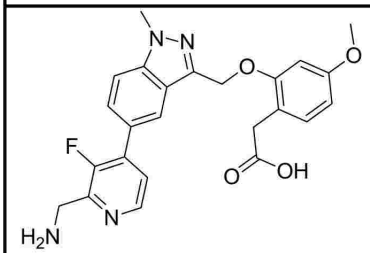
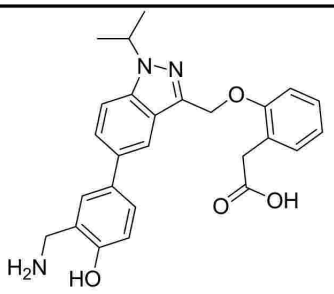
【表１－３１】

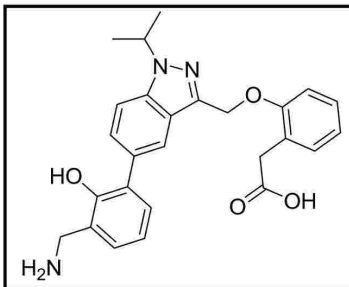
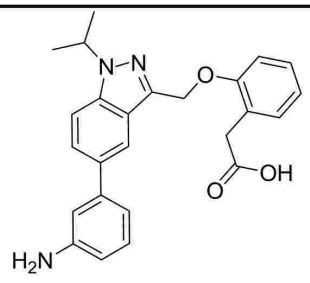
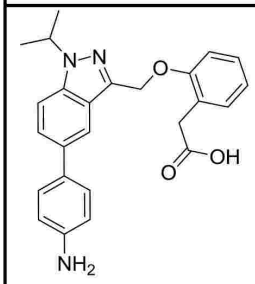
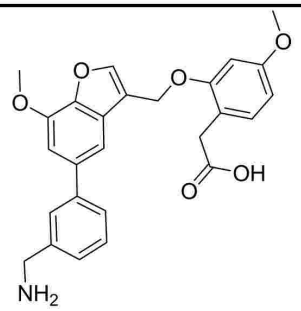
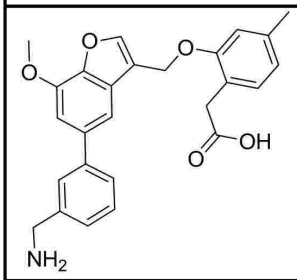
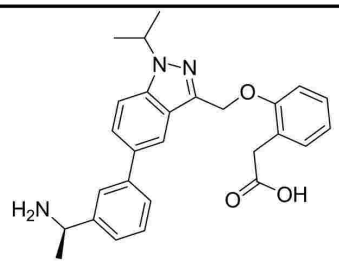
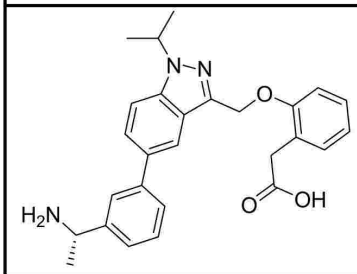
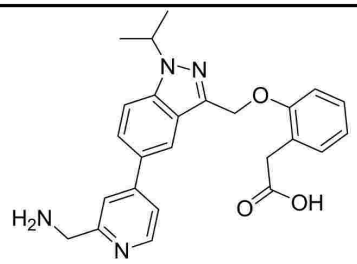
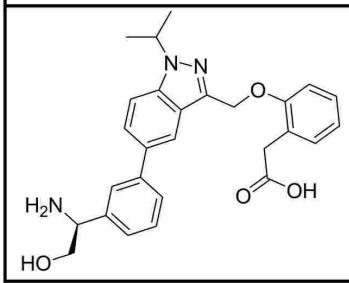
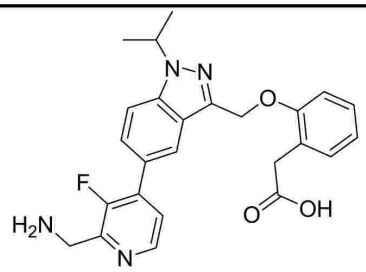
【表１－３２】

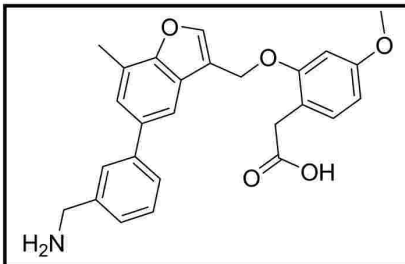
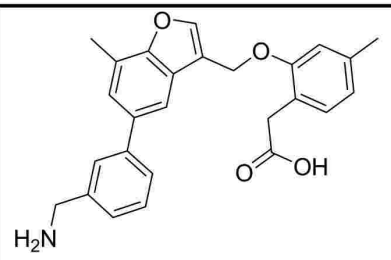
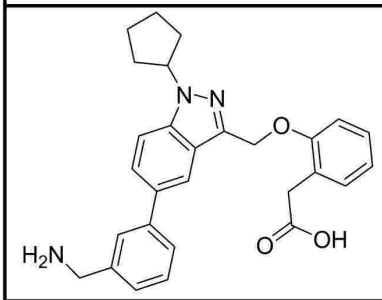
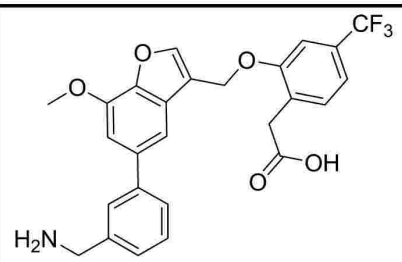
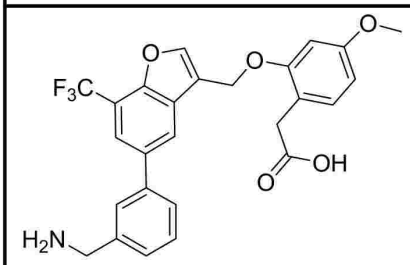
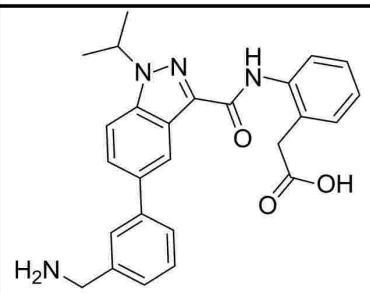
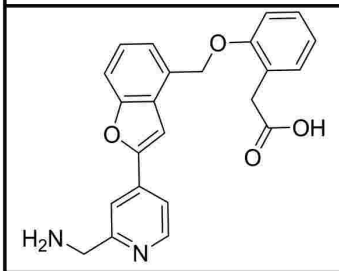
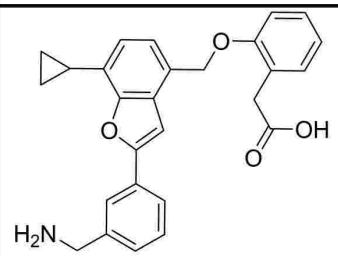
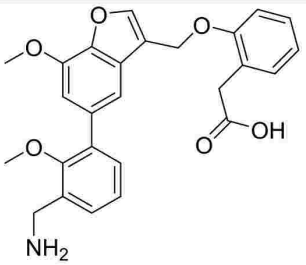
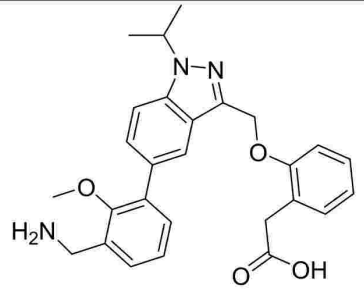
【表１－３３】

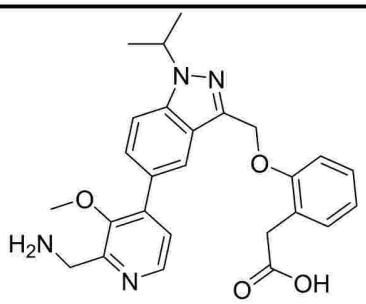
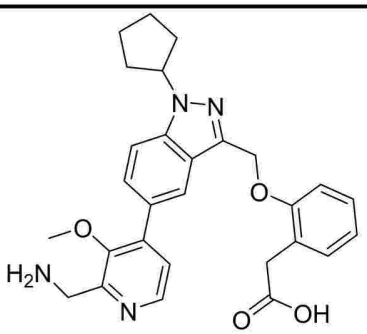
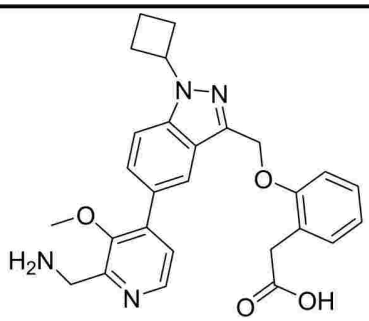
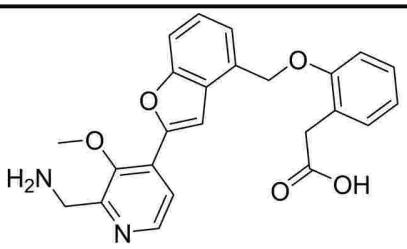
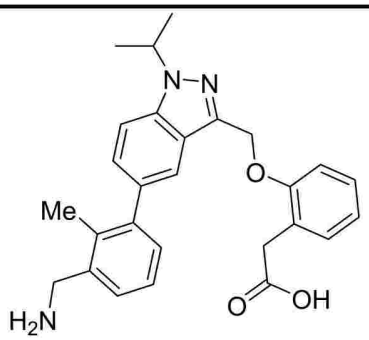
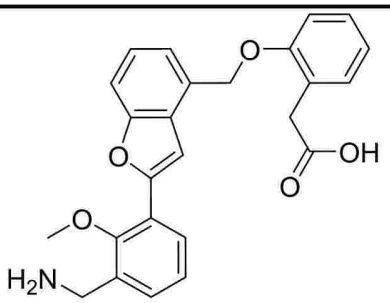
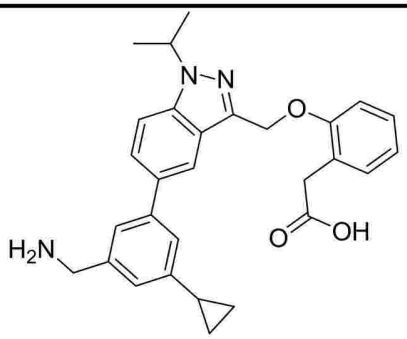
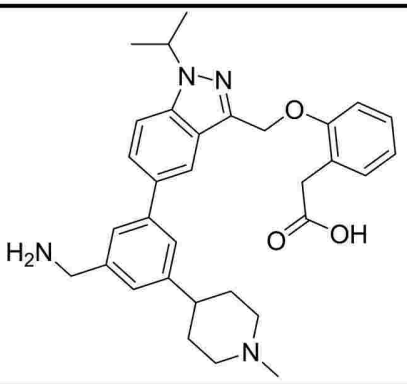
【表１－３４】

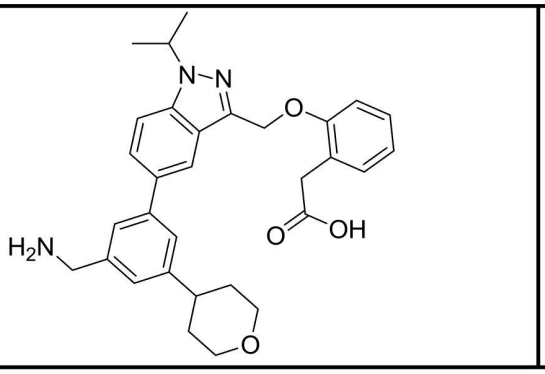
【表１－３５】

【表１－３６】

【表１－３７】

。

【０１４１】
医薬組成物
本発明は、それぞれが本発明の１つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態では、医薬組成物は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、複数の本発明の化合物（その薬学的に許容される塩を含み得る）、及び薬学的に許容される担体を含む。
【０１４２】
特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物以外の少なくとも１つの追加の医薬活性剤をさらに含む。少なくとも１つの追加の医薬活性剤は、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態の治療に有用な薬剤であり得る。
【０１４３】
本発明の医薬組成物は、本発明の１つ以上の化合物を、薬学的に許容される担体、及び任意選択で、１つ以上の追加の医薬活性剤と組み合わせることによって調製することができる。
【０１４４】
使用方法
本発明は、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態を治療または予防するのに有用な化合物、及びその薬学的に許容される塩を提供する。
【０１４５】
特定の態様では、本発明は、薬剤として使用するための本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【０１４６】
特定の態様では、本発明は、異常な補体系活性によって特徴付けられる疾患または病態の治療方法または予防方法を提供する。方法は、治療有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、治療または予防を必要とする対象に投与し、それにより、異常な補体系活性によって特徴付けられる疾患または病態を治療または予防するステップを含む。対象における補体系活性を低下させることにより、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態を治療する。
【０１４７】
あるいは、特定の態様では、本発明は、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態を治療するために、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【０１４８】
あるいは、特定の態様では、本発明は、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態の治療に使用するための薬剤を製造するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【０１４９】
本明細書中で使用する場合、「異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態」とは、補体系活性を低下させることが望ましい任意の疾患または病態を指す。例えば、補体系の不適切な活性化または過剰活性化の設定において補体系活性を低下させることが望ましい場合がある。
【０１５０】
特定の実施形態では、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態は、免疫学的障害である。
【０１５１】
特定の実施形態では、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態は、中枢神経系の疾患である。
【０１５２】
特定の実施形態では、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態は、腎疾患である。
【０１５３】
特定の実施形態では、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態は、心血管疾患である。
【０１５４】
特定の実施形態では、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態は、神経変性疾患または神経学的疾患である。
【０１５５】
特定の実施形態では、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態は、発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、臓器移植拒絶、重症筋無力症、視神経脊髄炎、膜性増殖性糸球体腎炎、デンスデポジット病、寒冷凝集素症、及び劇症型抗リン脂質抗体症候群からなる群から選択される。
【０１５６】
特定の実施形態では、疾患または病態は、発作性夜間ヘモグロビン尿症である。
【０１５７】
特定の実施形態では、疾患または病態は、非典型溶血性尿毒症症候群である。
【０１５８】
特定の実施形態では、疾患または病態は、臓器移植拒絶である。
【０１５９】
特定の実施形態では、疾患または病態は、重症筋無力症である。
【０１６０】
特定の実施形態では、疾患または病態は、視神経脊髄炎である。
【０１６１】
特定の実施形態では、疾患または病態は、膜性増殖性糸球体腎炎である。
【０１６２】
特定の実施形態では、疾患または病態は、デンスデポジット病である。
【０１６３】
特定の実施形態では、疾患または病態は、寒冷凝集素症である。
【０１６４】
特定の実施形態では、疾患または病態は、劇症型抗リン脂質抗体症候群である。
【０１６５】
他の実施形態では、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態は、成人呼吸窮迫症候群、心筋梗塞、肺炎症、超急性拒絶（移植拒絶）、敗血症、心肺バイパス、火傷、喘息、再狭窄、多臓器不全症候群、ギラン－バレー症候群、出血性ショック、発作性夜間ヘモグロビン尿症、糸球体腎炎、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、不妊症、アルツハイマー病、臓器拒絶（移植）、重症筋無力症、多発性硬化症、血小板貯蔵、または血液透析である。
【０１６６】

他の実施形態では、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態は、抗好中球細胞質抗体（ＡＮＣＡ）関連血管炎（ＡＡＶ）、温式自己免疫性溶血性貧血、ＩｇＡ腎症、Ｃ３糸球体腎炎、及び巣状分節性糸球体硬化症からなる群から選択される。

【０１６７】

特定の実施形態では、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態は、血液障害である。

【０１６８】

他の実施形態では、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態は、眼障害または眼疾患である。

【０１６９】

特定の実施形態では、異常な補体系活性を特徴とする疾患または病態は、黄斑変性症、加齢性黄斑変性症（ＡＭＤ）、黄斑浮腫、糖尿病性黄斑浮腫、脈絡膜血管新生（ＣＮＶ）、ブドウ膜炎、ベーチェットブドウ膜炎、増殖性糖尿病性網膜症、非増殖性糖尿病性網膜症、緑内障、高血圧性網膜症、角膜血管新生疾患、角膜移植後拒絶、角膜ジストロフィー性疾患、自己免疫性ドライアイ疾患、スティーブンス・ジョンソン症候群、シェーグレン症候群、環境性ドライアイ疾患、フックス内皮ジストロフィー、網膜静脈閉塞症、または術後炎症である。

【０１７０】

製剤、投与経路、及び投薬

本発明の化合物、及びその薬学的に許容される塩は、医薬組成物として製剤化することができ、選択された投与経路（例えば、経口、または静脈内、腹腔内、筋肉内、局所、もしくは皮下経路により非経口で）に適合した様々な形態でヒト患者などの哺乳類宿主に投与することができる。追加の投与経路もまた、本発明によって企図される。

【０１７１】

したがって、本発明の化合物を、例えば、経口的に、不活性希釈剤または吸収可能な食用担体などの薬学的に許容されるビヒクルと組み合わせて全身投与してもよい。それらを、ハードシェルまたはソフトシェルのゼラチンカプセルに封入するか、錠剤に圧縮するか、または患者の食事の食物に直接組み込んでもよい。経口治療投与の場合、活性化合物を、１つ以上の賦形剤と組み合わせて、摂取可能な錠剤、口腔内錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウエハーなどの形態で使用してもよい。そのような組成物及び製剤は、少なくとも０．１％の活性化合物を含有するべきである。組成物及び製剤のパーセンテージは、当然ながら様々に異なり得るが、好都合には、所与の単位剤形の重量の約２％～約６０％であってもよい。そのような治療上有用な組成物中の活性化合物の量は、効果的な用量レベルが得られるような量である。

【０１７２】

錠剤、トローチ、丸薬、カプセルなどにはまた、以下の希釈剤及び担体：トラガントガム、アカシア、コーンスターチまたはゼラチンなどの結合剤；リン酸二カルシウムなどの賦形剤；コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギン酸などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤を含有させてもよく；ショ糖、果糖、乳糖またはアスパルテームなどの甘味料、あるいはペパーミント、冬緑油、またはチェリー香料などの香味料を加えてもよい。単位剤形がカプセルの場合、上記の種類の材料に加えて、植物油またはポリエチレングリコールなどの液体担体を含有させてもよい。コーティングとして、または固形物単位剤形の物理的形態を改変するために、様々な他の材料を存在させてもよい。例えば、錠剤、丸薬、またはカプセルを、ゼラチン、ワックス、シェラックまたは砂糖などでコーティングしてもよい。シロップまたはエリキシルには、活性化合物、甘味料としてのショ糖または果糖、防腐剤としてメチルパラベン及びプロピルパラベン、染料、ならびにチェリーまたはオレンジフレーバーなどの香料を含有させてもよい。当然ながら、任意の単位剤形を調製する際に使用する任意の材料は、薬学的に許容可能であり、使用する量において実質的に非毒性であるべきである。さらに、活性化合物を、徐放性製剤及び装置に組み込んでもよい。

【０１７３】
活性化合物はまた、注入または注射によって静脈内または腹腔内に投与してもよい。活性化合物またはその塩の溶液は、水または生理学的に許容される水溶液中に調製することができ、任意選択で非毒性の界面活性剤と混合することができる。分散液は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、及びそれらの混合物中で、及び油中で調製することもできる。通常の保存条件及び使用条件下で、これらの製剤は、微生物の増殖を予防するための防腐剤を含有する。
【０１７４】
注射または注入に適した医薬剤形は、無菌の注射可能または注入可能な溶液または分散液の即時調製に適合され、任意選択でリポソームに封入された活性成分を含む無菌の水溶液もしくは分散液または無菌粉末を含み得る。すべての場合において、最終的な剤形は、製造及び保管の条件下で、無菌で、流動性があり、安定しているべきである。液体担体またはビヒクルは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、植物油、非毒性のグリセリルエステル、及びそれらの好適な混合物を含む溶媒または液体分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、リポソームを形成することによって、分散液の場合には必要な粒子サイズを維持することによって、または界面活性剤を使用することによって維持することができる。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどによってもたらされ得る。多くの場合、等張剤、例えば、糖、緩衝液または塩化ナトリウムを含めることが好ましい。注射可能な組成物の吸収の延長は、吸収を遅延させる作用物質、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを組成物中に使用することによってもたらされ得る。
【０１７５】
無菌注射用溶液は、必要な量の活性化合物を、必要に応じて上記に列挙した他の様々な成分と共に、適切な溶媒中に組み込んだ後、濾過滅菌することによって調製される。無菌注射用溶液を調製するための無菌粉末の場合、調製方法は、真空乾燥技術及び凍結乾燥技術を含み得、これにより、活性成分の粉末に加えて、以前に滅菌濾過された溶液中に存在する任意の追加の所望の成分が得られる。
【０１７６】
局所投与の場合、本発明の化合物を、純粋な形態で、すなわち、それらが液体である場合、塗布してもよい。しかしながら、それらを、固形物または液体であり得る皮膚科学的に許容される担体と組み合わせて、組成物または製剤として皮膚に投与することが一般的に望ましい。
【０１７７】
有用な固形物担体として、タルク、粘土、微結晶性セルロース、シリカ、アルミナなどの微粉固形物が挙げられる。有用な液体担体として、水、アルコールもしくはグリコール、または水－アルコール／グリコールブレンドが挙げられ、担体中で、本発明の化合物を、任意選択で非毒性界面活性剤の支援下で、効果的なレベルで溶解または分散させることができる。芳香剤及び追加の抗菌剤などのアジュバントを添加して、所与の用途のための特性を最適化することができる。得られる液体組成物は、吸収パッドから塗布するか、絆創膏及び他の包帯剤を含浸させるために使用するか、またはポンプ型噴霧器もしくはエアロゾル噴霧器を使用して患部に噴霧することができる。
【０１７８】
合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸塩及び脂肪酸エステル、脂肪アルコール、修飾セルロースまたは修飾ミネラル物質などの増粘剤を液体担体と共に使用して、ユーザーの肌に直接塗布するための、塗り広げられるペースト剤、ゲル剤、軟膏、石鹸などを形成することもできる。
【０１７９】
本発明の化合物を皮膚に送達するために使用することができる有用な皮膚科学的組成物の例は、当技術分野で公知であり；例えば、Ｊａｃｑｕｅｔ　ｅｔ　ａｌ．（米国特許第４

，６０８，３９２号；参照により本明細書に援用される）、Ｇｅｒｉａ（米国特許第４，９９２，４７８号；参照により本明細書に援用される）、Ｓｍｉｔｈ　ｅｔ　ａｌ．（米国特許第４，５５９，１５７号；参照により本明細書に援用される）、及びＷｏｒｔｚｍａｎ（米国特許第４，８２０，５０８号；参照により本明細書に援用される）を参照されたい。

【０１８０】

本発明の化合物の有用な用量は、少なくとも最初は、動物モデルにおけるそれらのｉｎ　ｖｉｔｒｏ活性及びｉｎ　ｖｉｖｏ活性を比較することによって決定することができる。マウス及び他の動物におけるヒトへの有効用量の外挿方法は、当技術分野で公知であり；例えば、米国特許第４，９３８，９４９号（参照により本明細書に援用される）を参照されたい。

【０１８１】

治療に使用するために必要な化合物、またはその薬学的に許容される塩の量は、選択された特定の化合物または塩だけでなく、投与経路、治療しようとする病態の性質、ならびに患者の年齢及び状態によっても様々に異なり、最終的には担当医または医師の裁量に委ねられる。

【０１８２】

しかしながら、一般的に、好適な用量は、１日あたり約０．５～約１００ｍｇ／ｋｇレシピエント体重の範囲、例えば、１日あたり約３～約９０ｍｇ／ｋｇ体重、１日あたり約６～約７５ｍｇ／ｋｇ体重、１日あたり約１０～約６０ｍｇ／ｋｇ体重、または１日あたり約１５～約５０ｍｇ／ｋｇ体重である。

【０１８３】

本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、好都合には単位剤形に製剤化することができ；例えば、単位剤形あたり５～１０００ｍｇ、１０～７５０ｍｇ、または５０～５００ｍｇの活性成分を含む。一実施形態では、本発明は、そのような単位剤形で製剤化された、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を提供する。所望の用量は、好都合には、単回用量で、または適切な間隔、例えば、１日あたり２、３、４回またはそれ以上での部分用量で投与する分割用量として示してもよい。部分用量自体は、例えば、複数の個別の大まかに間隔を置いた投与にさらに分割してもよい。

【０１８４】

本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、他の治療薬、例えば、虚血、失血、または再灌流傷害の治療または予防に有用な他の薬剤と組み合わせて投与することもできる。特定の実施形態では、本発明の化合物、及びその薬学的に許容される塩はまた、眼障害または眼疾患の治療または予防に有用である１つ以上の他の治療薬と組み合わせて投与することができる。

【０１８５】

他の送達系として、当技術分野で周知の持続放出性、遅延放出性、または徐放性送達系が挙げられ得る。そのような系により、活性化合物の反復投与を回避し、対象及び医師にとっての利便性を高めることができる。多くのタイプの放出送達系が利用可能であり、当業者に公知である。長期徐放性インプラントの使用が望ましい場合がある。本明細書中で使用する場合、長期放出とは、送達系またはインプラントを構築し、治療レベルの活性成分を少なくとも３０日間、好ましくは６０日間送達するように配置することを意味する。

【０１８６】

特定の実施形態では、本発明の化合物を、眼内投与、例えば、眼内医療装置内またはそれに関連する直接注射または挿入のために製剤化する。特定の実施形態では、本発明の化合物を、点眼液として製剤化する。特定の実施形態では、本発明の化合物を、眼送達を介して、例えば、局所、硝子体内、眼周囲、経強膜、球後、強膜近傍、脈絡膜上、またはテノン嚢下投与を含む局所眼投与によって投与することができる。本発明の化合物を、単独で、または１つ以上の追加の治療薬と組み合わせて、眼への送達を介して投与することができる。

【０１８７】
本発明の化合物を、医療装置に沈着させるように製剤化してもよく、これには、身体の内腔内に配置するかまたは恒久的に埋め込むことができるステントグラフト、カテーテル、バルーン、バスケット、または他の装置を含む、様々な従来のグラフト、ステントのいずれかが含まれ得る。特定の例として、介入技術によって治療された身体の領域に本発明の化合物を送達することができる装置及び方法を有することが望ましいであろう。
【０１８８】
例示的な実施形態では、本発明の化合物を、ステントなどの医療機器内に沈着させ、身体の一部分を治療するために治療部位に送達してもよい。
【０１８９】
ステントは、治療薬（すなわち、薬物）の送達媒体として使用されてきた。血管内ステントは、一般的に冠状血管または末梢血管に恒久的に埋め込まれる。ステントの設計として、米国特許第４，７３３，６５５号（Ｐａｌｍａｚ）、米国特許第４，８００，８８２号（Ｇｉａｎｔｕｒｃｏ）、または米国特許第４，８８６，０６２号（Ｗｉｋｔｏｒ）の設計が挙げられる。そのような設計には、金属ステントとポリマーステントの両方、及び自己拡張型ステントとバルーン拡張型ステントが含まれる。ステントはまた、例えば、米国特許第５，１０２，４１７号（Ｐａｌｍａｚ）、米国特許第５，４１９，７６０号（Ｎａｒｃｉｓｏ，Ｊｒ．）、米国特許第５，４２９，６３４号（Ｎａｒｃｉｓｏ，Ｊｒ．）、ならびに国際特許出願第ＷＯ９１／１２７７９号（Ｍｅｄｔｒｏｎｉｃ，Ｉｎｃ．）及びＷＯ９０／１３３３２（Ｃｅｄａｒｓ－Ｓａｎａｉ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｃｅｎｔｅｒ）に開示されているように、血管系との接触部位に薬物を送達するために使用され得る。
【０１９０】
用語「沈着した」とは、化合物を、当技術分野で公知の方法によって、装置にコーティングするか、吸着させるか、配置するか、または埋め込むことを意味する。例えば、化合物を、医療装置をコーティングまたはカバーするポリマー材料に埋め込んで放出させるか（「マトリックス型」）、またはポリマー材料で囲んで放出させてもよい（「リザーバー型」）。後者の例では、当技術分野で公知のそのような材料を生成するための１つ以上の技術を使用して、化合物を、ポリマー材料内に閉じ込めるか、またはポリマー材料に結合させてもよい。他の製剤では、化合物を、コーティングを必要とせずに、例えば、脱着可能な結合によって医療装置の表面に結合させ、時間とともに放出させてもよく、または能動的な機械的または化学的プロセスによって除去することができる。他の製剤では、化合物は、移植部位に化合物を提示する恒久的に固定化された形態であってもよい。
【０１９１】
特定の実施形態では、化合物を、ステントなどの医療装置用の生体適合性コーティングの形成中にポリマー組成物に組み込んでもよい。これらの成分から生成されるコーティングは、通常、均質であり、移植用に設計された多くの装置をコーティングするのに有用である。
【０１９２】
ポリマーは、所望の放出速度または所望のポリマー安定性の程度に応じて、生体安定性ポリマーまたは生体吸収性ポリマーのいずれかであり得るが、生体安定性ポリマーとは異なり、生体吸収性ポリマーは有害で慢性的な局所反応を引き起こすほどには移植後長く存在しないため、この実施形態には多くの場合、生体吸収性ポリマーが好ましい。使用可能な生体吸収性ポリマーとして、ポリ（Ｌ－乳酸）、ポリカプロラクトン、ポリグリコリド（ＰＧＡ）、ポリ（ラクチド－ｃｏ－グリコリド）（ＰＬＬＡ／ＰＧＡ）、ポリ（ヒドロキシブチレート）、ポリ（ヒドロキシブチレート－ｃｏ－バレレート）、ポリジオキサノン、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリ（グリコール酸）、ポリ（Ｄ－乳酸）、ポリ（Ｌ－乳酸）、ポリ（Ｄ，Ｌ－乳酸）、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）（ＰＬＡ）、ポリ（Ｌ－ラクチド）（ＰＬＬＡ）、ポリ（グリコール酸－ｃｏ－トリメチレンカーボネート）（ＰＧＡ／ＰＴＭＣ）、ポリエチレンオキシド（ＰＥＯ）、ポリジオキサノン（ＰＤＳ）、ポリホスホエステル、ポリホスホエステルウレタン、ポリ（アミノ酸）、シアノアクリレ

ート、ポリ（トリメチレンカーボネート）、ポリ（イミノカーボネート）、コポリ（エーテルエステル）（例えば、ＰＥＯ／ＰＬＡ）、ポリアルキレンオキサレート、ポリホスファゼン、ならびにフィブリン、フィブリノーゲン、セルロース、デンプン、コラーゲン及びヒアルロン酸などの生体分子、ポリイプシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、ヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマー、ならびに当技術分野で公知の他の好適な生体吸収性ポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。また、ポリウレタン、シリコーン、及びポリエステルなどの慢性組織応答が比較的低い生体安定性ポリマーを使用することができ、医療装置上で溶解及び硬化または重合させることができる場合は、他のポリマー、例えば、ポリオレフィン、ポリイソブチレン及びエチレン－アルファオレフィンコポリマー；アクリルポリマー及びコポリマー、ハロゲン化ビニルポリマー及びポリ塩化ビニルなどのコポリマー；ポリビニルピロリドン；ポリビニルメチルエーテルなどのポリビニルエーテル；ポリフッ化ビニリデン及びポリ塩化ビニリデンなどのハロゲン化ポリビニリデン；ポリアクリロニトリル、ポリビニルケトン；ポリスチレンなどのポリビニル芳香族化合物、ポリ酢酸ビニルなどのビニルエステル；ビニルモノマー同士のコポリマー、及びエチレン－メチルメタクリレートコポリマー、アクリロニトリル－スチレンコポリマー、ＡＢＳ樹脂、及びエチレン－酢酸ビニルコポリマーなどのオレフィン；ピランコポリマー；ポリヒドロキシ－プロピル－メタクリルアミド－フェノール；ポリヒドロキシエチル－アスパルタミド－フェノール；パルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシド－ポリリジン；ナイロン６６及びポリカプロラクタムなどのポリアミド；アルキド樹脂、ポリカーボネート；ポリオキシメチレン；ポリイミド；ポリエーテル；エポキシ樹脂、ポリウレタン；レーヨン；レーヨン－トリアセテート；セルロース、酢酸セルロース、酪酸セルロース；酢酸酪酸セルロース；セロハン；硝酸セルロース；プロピオン酸セルロース；セルロースエーテル；ならびにカルボキシメチルセルロースも使用することができる。

【０１９３】

ポリマー及び半透性ポリマーマトリックスを、バルブ、ステント、チューブ、プロテーゼなどの成形品に形成してもよい。

【０１９４】

本発明の特定の実施形態では、本発明の化合物を、ステントまたはステントグラフト装置として形成されるポリマーまたは半透性ポリマーマトリックスに結合させる。

【０１９５】

通常、スピン塗布、浸漬、または噴霧によって、埋め込み型装置の表面にポリマーを塗布する。当技術分野で公知の追加の方法もまた、この目的のために利用することができる。噴霧の方法には、従来の方法と、インクジェット型のディスペンサーを使用したマイクロデポジション技術が含まれる。さらに、ポリマーをフォトパターニングを使用して埋め込み型装置に沈着させ、装置の特定の部分にのみポリマーを配置することができる。装置のこのコーティングにより、装置の周囲に均一な層が提供され、装置コーティングを介した様々な分析物の拡散を向上させることができる。

【０１９６】

本発明の特定の実施形態では、ポリマーコーティングから医療装置が配置される環境へ化合物が放出されるように製剤化する。好ましくは、溶出を制御するためのポリマー担体または層に関するいくつかの周知の技術のうちの少なくとも１つを使用して、延長された時間枠（例えば、数か月）にわたって制御された方法で化合物を放出させる。これらの技術のいくつかは、米国特許出願２００４／０２４３２２５Ａ１に記載されており、その全開示は、その全体が本明細書に援用される。

【０１９７】

さらに、例えば、米国特許第６，７７０，７２９号（その全体が本明細書に援用される）に記載されているように、ポリマー組成物の試薬及び反応条件を操作して、ポリマーコーティングからの化合物の放出を制御することができる。例えば、１つ以上のポリマーコ

ーティングの拡散係数を調節して、ポリマーコーティングからの化合物の放出を制御することができる。このテーマのバリエーションでは、１つ以上のポリマーコーティングの拡散係数を制御して、医療装置が配置されている環境に存在する分析物（例えば、ポリマーの一部分の分解または加水分解を促進する分析物）が、ポリマー組成物内の１つ以上の成分にアクセスする（そして、例えば、それにより、ポリマーコーティングからの化合物の放出を調節する）能力を調節することができる。本発明のさらに別の実施形態は、それぞれが複数の拡散係数を有する複数のポリマーコーティングを有する装置を含む。本発明のそのような実施形態では、ポリマーコーティングからの化合物の放出を、複数のポリマーコーティングによって調節することができる。

【０１９８】

本発明のさらに別の実施形態では、ポリマーコーティングからの化合物の放出を、１つ以上の内在性または外来性化合物の存在、あるいは、ポリマー組成物のｐＨなどのポリマー組成物の１つ以上の特性を調節することによって制御する。例えば、特定のポリマー組成物を、ポリマー組成物のｐＨの低下に応答して化合物を放出するように設計することができる。

【０１９９】

キット

本発明はまた、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、少なくとも１つの他の治療薬、パッケージング材料、ならびに本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩及び他の治療薬を哺乳類に投与して、異常な補体活性を特徴とする疾患または病態を治療または予防するための説明書を含むキットを提供する。一実施形態では、哺乳類はヒトである。

【０２００】

本明細書に記載の組成物及び方法に対する他の好適な修正及び適合は、当業者に公知の情報の観点から本明細書に含まれる本発明の説明から容易に明らかであり、本発明またはその実施形態の範囲から逸脱することなく作製され得ることが当業者に理解される。

【実施例】

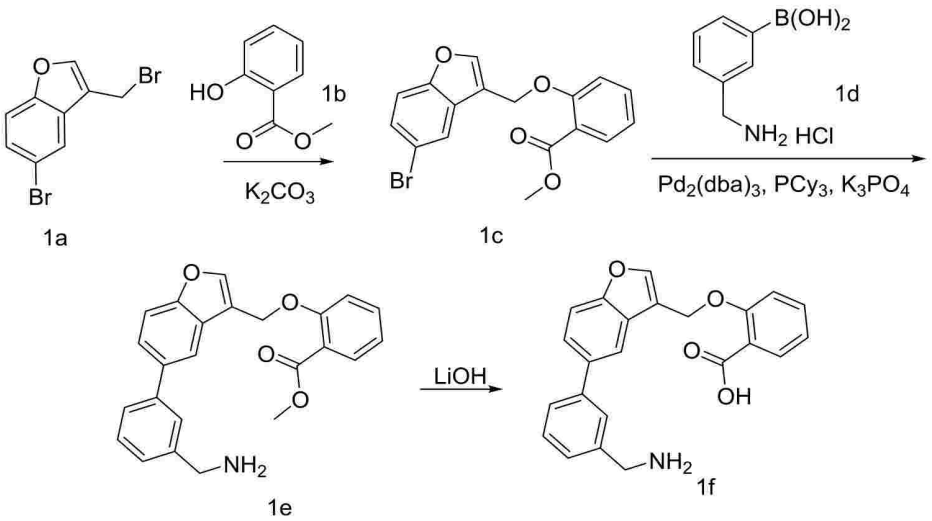
【０２０１】

本発明を詳細に説明しているが、以下の実施例を参照することにより、本発明がより明確に理解され、これらの実施例は、例示のみを目的として本明細書に含まれ、本発明を限定することを意図するものではない。

【０２０２】

スキーム１

【化８７】



２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）安息香酸（１ｆ）の調製

ステップ－１：２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）安息香酸メチル（１ｃ）の調製

アセトン（３ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾフラン（１ａ）（２５０ｍｇ、０．８６２ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１３７２４２－４３－４）、炭酸カリウム（４７７ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ）の溶液に２－ヒドロキシ安息香酸メチル（１ｂ）（１５７ｍｇ、１．０３５ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１１９－３６－８）を加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。懸濁液をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮乾固させた。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］により精製し、２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）安息香酸メチル（１ｃ）（３０１ｍｇ、収率９７％）を黄色の油状物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　７．９６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．７，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６３　－　７．５６　（ｍ，　１Ｈ），　７．５５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１．９，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５４　－　７．４５　（ｍ，　１Ｈ），　７．３４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．５，　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３６　（ｓ，　２Ｈ），　３．７６　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３８３．００（Ｍ＋Ｎａ）。

【０２０３】

ステップ－２：２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）安息香酸メチル（１ｅ）の調製

ジオキサン（３ｍＬ）中の２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）安息香酸メチル（１ｃ）（３００ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）の脱気した溶液に、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２３４ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号３５２５２５－９４－１）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．７１ｍＬ、１．４１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（９３ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（１５２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を脱気し、アルゴンを充填し、次いでマイクロ波で１３５℃にて３０分間加熱した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水、ブラインで洗浄し、濾過し、真空で濃縮乾固させた。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］に

より精製し、２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）安息香酸メチル（１ｅ）（１０８ｍｇ、収率３４％）を透明な油状物として得た；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．１４ （ｓ， １Ｈ），８．０４ （ｄ， Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．７３ － ７．６３ （ｍ， ４Ｈ），７．６３ － ７．５８ （ｍ， １Ｈ），７．５８ － ７．５０ （ｍ， ２Ｈ），７．４４ － ７．３７ （ｍ， ２Ｈ），７．３３ （ｄｄ， Ｊ ＝ ６．９，２．０ Ｈｚ， ２Ｈ），７．０４ （ｔｄ， Ｊ ＝ ７．５，１．０ Ｈｚ， １Ｈ），５．４４ （ｓ， ２Ｈ），３．８０ （ｓ， ２Ｈ），３．６６ （ｓ， ３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ３８８．１ （Ｍ＋１）。

【０２０４】

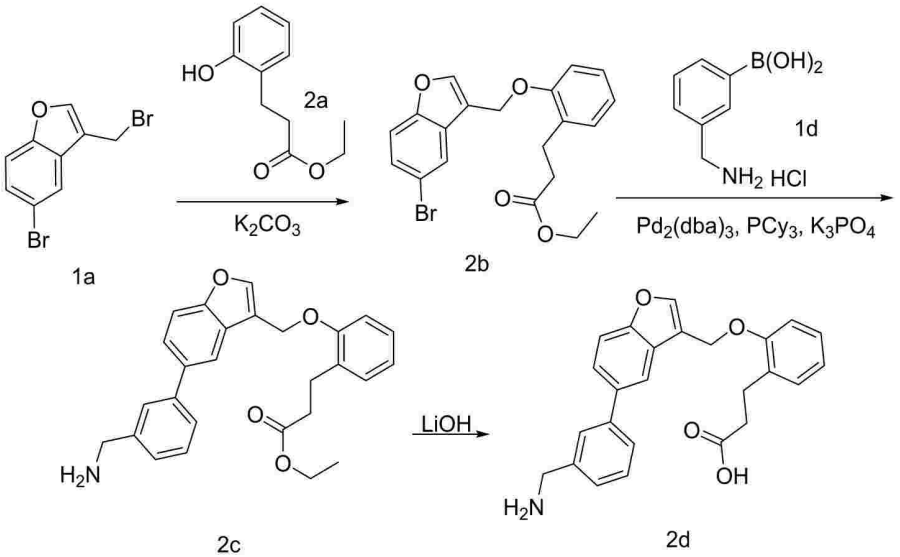
ステップ－３：２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）安息香酸（１ｆ）の調製

ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）安息香酸メチル（１ｅ）（１０８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１０５ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ）の溶液を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して有機溶媒を除去した。水性混合物を２Ｎ ＨＣｌを使用してｐＨ４～５に酸性化し、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］により精製し、２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）安息香酸（１ｆ）（４６ｍｇ、収率１５％）塩酸塩を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １２．６８ （ｓ， １Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ 交換可能），８．４４ （ｓ， ３Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ 交換可能），８．１８ （ｓ，１Ｈ），８．１０ （ｄ， Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．８７ （ｔ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ），７．７９ － ７．６２ （ｍ， ４Ｈ），７．５６ － ７．４４ （ｍ， ３Ｈ），７．３５ （ｄ， Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ， １Ｈ），７．０３（ｔ， Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ， １Ｈ），５．４１ （ｓ， ２Ｈ），４．１２ （ｓ，２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ３７４．１ （Ｍ＋１）；解析 Ｃ$_{23}$Ｈ$_{19}$ＮＯ$_4$．１．１ＨＣｌ．Ｈ$_2$Ｏに関する計算値：Ｃ， ６４．０２；Ｈ， ５．１６；Ｃｌ， ９．０４；Ｎ， ３．２５；実測値：Ｃ， ６４．２７；Ｈ， ５．２５；Ｃｌ， ９．１５；Ｎ，３．４１。

【０２０５】

スキーム２

【化８８】



３－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸（２ｄ）の調製

ステップ－１：３－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（２ｂ）の調製

化合物２ｂを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、アセトン（３ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾフラン（１ａ）（２５０ｍｇ、０．８６２ｍｍｏｌ）から、３－（２－ヒドロキシフェニル）プロパン酸エチル（２ａ）（２０１ｍｇ、１．０３５ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号：２０９２１－０４－４）、K_2CO_3（４７７ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、３－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（２ｂ）（２８７ｍｇ、収率８３％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．１９　（ｓ，　１Ｈ），　７．９３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２６　－　７．０９　（ｍ，　３Ｈ），　６．８９　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９９　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．８０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５４　－　２．５１　（ｍ，　２Ｈ），　１．１０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４２５．００　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０２０６】

ステップ－２：３－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（２ｃ）の調製

化合物２ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の３－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（２ｂ）（２８７ｍｇ、０．７１２ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２００ｍｇ、１．０６８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．６０５ｍＬ、１．２１０ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（８０ｍｇ、０．２８５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１３０ｍｇ、０．１４２ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、３－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（２ｃ）（１０５ｍｇ、収率３４％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．１６　（ｓ，　１Ｈ），　７．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７１　－　７．６１　（ｍ，　３Ｈ），　７．５４　－　７．４７　（ｍ，　１Ｈ），　７．３８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．２８　（ｍ，　１Ｈ），　７．２５　－　７．２０　（ｍ，　２Ｈ），　７．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９３　－　６．８２　（ｍ，　１Ｈ），　５．３４　（ｓ，　２Ｈ），　３．９０　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７９　（ｓ，　２Ｈ），　２．８６　－　２．７７　（ｍ，　２Ｈ），　２．５８　－　２．５１　（ｍ，　２Ｈ），　１．０２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３０．２　（Ｍ＋１）。

【０２０７】

ステップ－３：３－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸（２ｄ）の調製

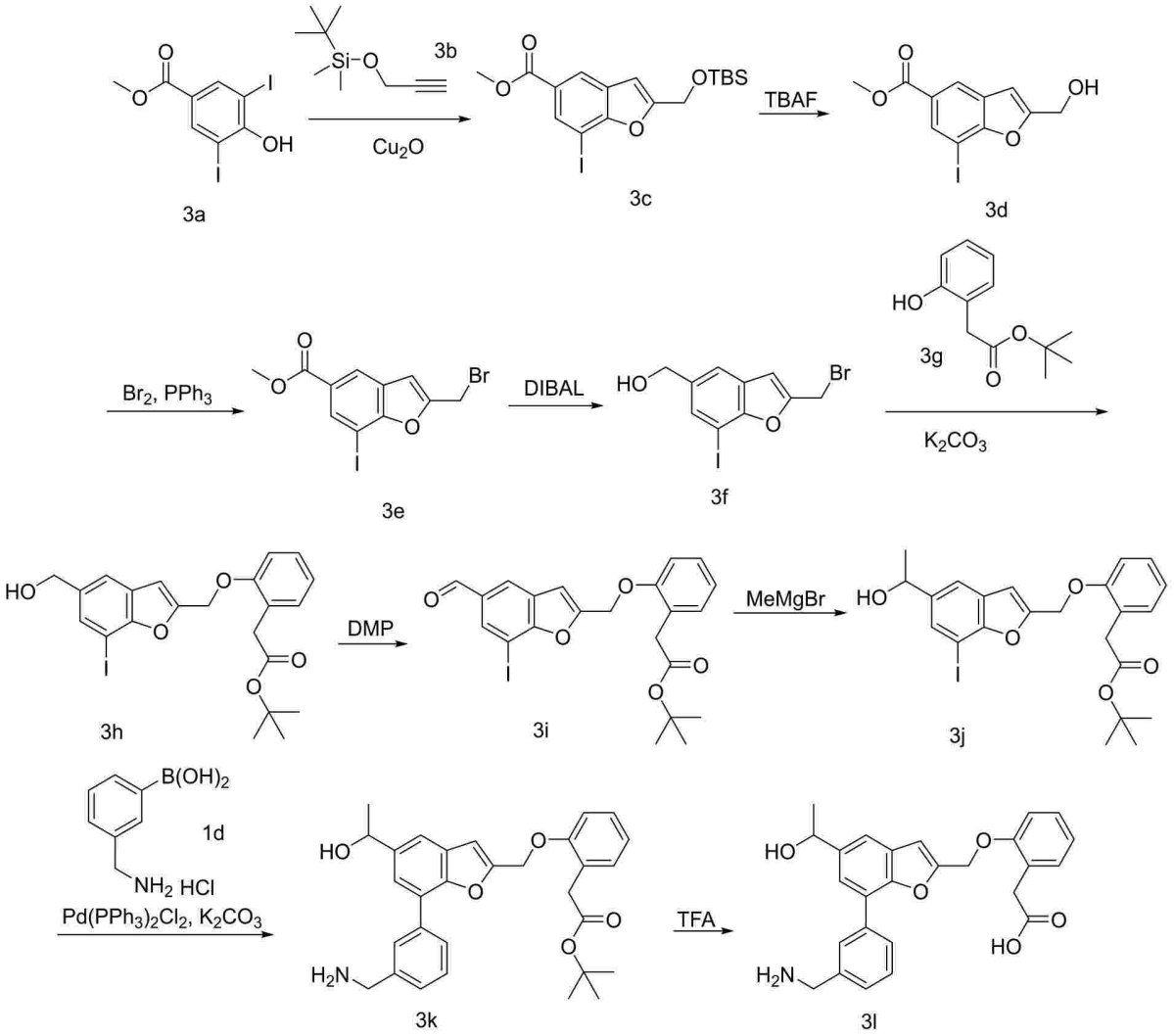
化合物２ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の３－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（２ｃ）（１０５ｍｇ、０．２４４ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１３５ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）の溶液を

使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出０～１００％］による精製の後に、３－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸（２ｄ）（２２ｍｇ、収率８％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．０８ （ｓ， １Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能）， ８．４３ （ｓ，３Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能）， ８．１９ （ｓ， １Ｈ）， ８．０２ （ｄ， Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８６ （ｓ， １Ｈ）， ７．７７ － ７．６５ （ｍ，３Ｈ）， ７．５６ － ７．４１ （ｍ， ２Ｈ）， ７．２５ － ７．１１ （ｍ，３Ｈ）， ６．９４ － ６．８４ （ｍ， １Ｈ）， ５．３４ （ｓ， ２Ｈ）， ４．１０ （ｓ， ２Ｈ）， ２．８０ （ｔ， Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．４９ － ２．４４ （ｍ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４０２．１ （Ｍ＋１）。

【０２０８】

スキーム３

【化８９】



２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３ｌ）の調製

ステップ－１：２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（３ｃ）の調製

ピリジン（１０ｍＬ）中の４－ヒドロキシ－３，５－ジヨード安息香酸メチル（３ａ）

（５ｇ、１２．３８ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号３３３７－６６－４）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルジメチル（プロパ－２－イニルオキシ）シラン（３ｂ）（２．１１ｇ、１２．３８ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号７６７８２－８２－６）及び酸化銅（Ｉ）（０．８９ｇ、６．１９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を脱気し、アルゴンを充填し、室温で１０分間撹拌し、密閉フラスコ内で１２５℃にて４時間加熱した。反応物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）で希釈し、冷０．０２Ｎ　ＫＨＳＯ$_4$、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮乾固させた。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～７０％］により精製し、２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（３ｃ）（３．２ｇ、収率５８％）を透明な油状物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．２５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０８　（ｓ，　１Ｈ），　４．８４　（ｓ，　２Ｈ），　３．８６　（ｓ，　３Ｈ），　０．８９　（ｓ，　９Ｈ），　０．１３　（ｓ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６９．１　（Ｍ＋１）。

【０２０９】

ステップ－２：２－（ヒドロキシメチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（３ｄ）の調製

ＴＨＦ（６０ｍＬ）中の２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（３ｃ）（４．３ｇ、９．６３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＡＦ（３．１５ｇ、１２．０４ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１時間撹拌し、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌでクエンチした。反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、有機層を分離し、乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～７０％］により精製し、２－（ヒドロキシメチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（３ｄ）（２．５ｇ、収率７８％）を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．２５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０４　（ｓ，　１Ｈ），　５．６４　（ｔ，　Ｊ　＝　５．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６２　（ｄ，　２Ｈ），　３．８７　（ｓ，　３Ｈ）。

【０２１０】

ステップ－３：２－（ブロモメチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（３ｅ）の調製

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のトリフェニルホスフィン（１．２６ｇ、４．８２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃で臭素（０．２５ｍＬ、４．８２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温め、１０分間撹拌し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（ヒドロキシメチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（３ｄ）（１ｇ、３．０１ｍｍｏｌ）を５分間かけて加えた。反応物を１０分間撹拌し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮乾固させた。得られた粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、酢酸エチル及びヘキサンで溶出］により精製し、２－（ブロモメチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（３ｅ）（０．７２ｇ、収率６１％）を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．３０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３０　（ｓ，　１Ｈ），　４．９７　（ｓ，　２Ｈ），　３．８８　（ｓ，　３Ｈ）。

【０２１１】

ステップ－４：（２－（ブロモメチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メタノール（３ｆ）の調製

トルエン（２０ｍＬ）中のＤＩＢＡＬ－Ｈ（ＤＣＭ中１Ｍ、２６．６ｍＬ、２６．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の２－（ブロモメチル）－７－ヨードベン

ゾフラン－５－カルボン酸メチル（３ｅ）（５ｇ、１２．６６ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下、０℃で滴下して加えた。反応混合物を０℃で３時間撹拌し、ＨＣｌ（１Ｍ）を使用してｐＨ１に酸性化した。有機相を分離し、水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空で濃縮乾固させた。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］により精製し、（２－（ブロモメチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メタノール（３ｆ）（２．０１ｇ、収率４３％）を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１５　（ｓ，　１Ｈ），　５．３０　（ｓ，　１Ｈ），　４．９４　（ｓ，　２Ｈ），　４．５４　（ｓ，　２Ｈ）。

【０２１２】

ステップ－５：２－（２－（（５－（ヒドロキシメチル）－７－ヨードベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３ｈ）の調製

化合物３ｈを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、アセトン（１５ｍＬ）中の（２－（ブロモメチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メタノール（３ｆ）（１ｇ、２．７２ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３ｇ）（０．６８１ｇ、３．２７ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．３１８ｇ、９．５４ｍｍｏｌ）を使用し、５０℃で１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）酢酸エチルとヘキサンで溶出　０～６０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（ヒドロキシメチル）－７－ヨードベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３ｈ）（１．０２ｇ、収率７６％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１７．００　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０２１３】

ステップ－６：２－（２－（（５－ホルミル－７－ヨードベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３ｉ）の調製

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（ヒドロキシメチル）－７－ヨードベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３ｈ）（６００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナン（ＤＭＰ）（１．０９ｇ、２．４３ｍｍｏｌ）を室温で加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、１Ｍ　ＮａＨＣＯ３（５０ｍＬ）、水（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮乾固させた。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（５０ｇ）、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出　０～５０％］により精製し、２－（２－（（５－ホルミル－７－ヨードベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３ｉ）（５３０ｍｇ、収率８９％）を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．００　（ｓ，　１Ｈ），　８．３０　－　８．１８　（ｍ，　２Ｈ），　７．３３　（ｓ，　１Ｈ），　７．２９　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　７．２，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２１　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．１，　１．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．９５　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３４　（ｓ，　２Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ），　１．２７　（ｓ，　９Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１５．００　（Ｍ＋１）。

【０２１４】

ステップ－７：２－（２－（（５－（１－ヒドロキシエチル）－７－ヨードベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３ｊ）の調製

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ホルミル－７－ヨードベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３ｉ）（１．３ｇ、２．６４ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８℃で臭化マグネシウムメチル（ＴＨＦ中１．４Ｍ、２．０７５ｍＬ、２．９０ｍｍｏｌ）を加え、－７８℃で１時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮乾固させた。得られた残留物

をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～６０％］により精製し、２－（２－（（５－（１－ヒドロキシエチル）－７－ヨードベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３ｊ）（０．８６ｇ、収率６４％）を黄色の半固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．６９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．２４　（ｍ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１５　（ｍ，　２Ｈ），　７．１２　（ｓ，　１Ｈ），　６．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３０　（ｓ，　１Ｈ），　５．２８　（ｓ，　２Ｈ），　４．８５　－　４．７２　（ｍ，　１Ｈ），　３．５２　（ｓ，　２Ｈ），　１．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．３０　（ｓ，　９Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５３１．００　（Ｍ＋１）。

【０２１５】

ステップ－８：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３ｋ）の調製

ジオキサン（５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（１－ヒドロキシエチル）－７－ヨードベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３ｊ）（２５０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の脱気溶液に、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１３８ｍｇ、０．７３８ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（６９．０ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）及び水中（１ｍＬ）の$K_{2}CO_{3}$（１７０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。混合物を脱気し、アルゴンを充填し、油浴中で１００℃にて３時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮乾固させた。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］により精製し、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３ｋ）（１２２ｍｇ、収率５１％）を透明な油状物として得た；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８８．２　（Ｍ＋１）。

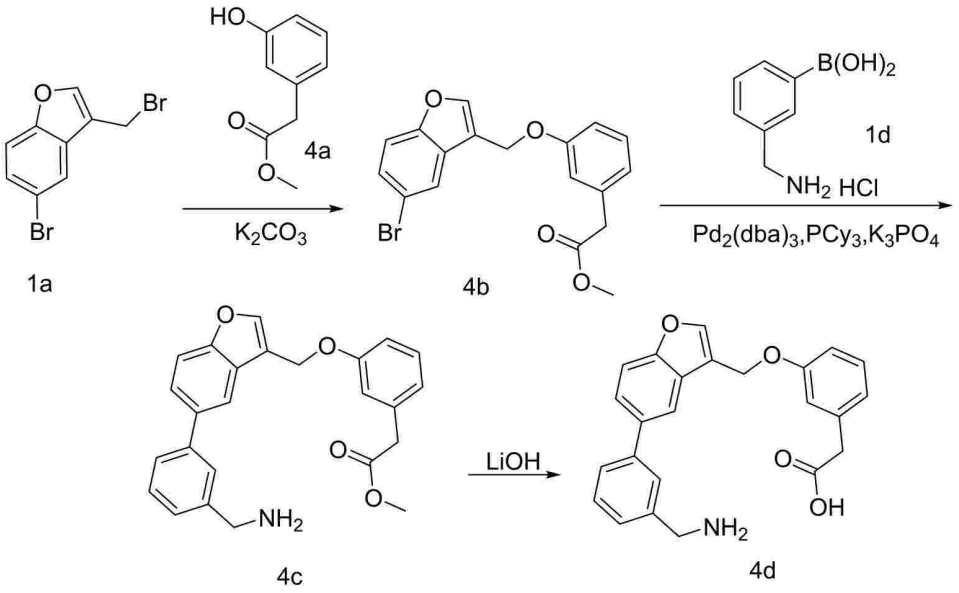
【０２１６】

ステップ－９：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３ｌ）の調製

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３ｋ）（１２２ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（０．５７ｍＬ、７．３８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で３時間撹拌し、真空下で濃縮乾固させた。得られた残留物を逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］により精製し、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３ｌ）（４４ｍｇ、収率２１％）塩酸塩を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．１３　（ｓ，　１Ｈ），　８．４９　（ｓ，　３Ｈ），　７．９８　－　７．８７　（ｍ，　２Ｈ），　７．６３　－　７．４８　（ｍ，　４Ｈ），　７．３１　－　７．１６　（ｍ，　３Ｈ），　７．０５　（ｓ，　１Ｈ），　６．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３７　－　５．２３　（ｍ，　３Ｈ），　４．９５　－　４．８１　（ｍ，　１Ｈ），　４．１３　（ｓ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　１．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３２．１　（Ｍ＋１）；解析　$C_{26}H_{25}NO_{5}$．１．１（ＨＣｌ）．２（$H_{2}O$）に関する計算値：Ｃ，６１．５２；Ｈ，　５．９８；Ｃｌ，　７．６８；Ｎ，　２．７６；実測値：Ｃ，　６１．５３；Ｈ，　５．９２；Ｃｌ，　７．５５；Ｎ，　２．９４。

【０２１７】

スキーム４
【化９０】



２－（３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（４ｄ）の調製

ステップ－１：２－（３－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（４ｂ）の調製

化合物４ｂを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、アセトン（３ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾフラン（１ａ）（２５０ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）から、２－（３－ヒドロキシフェニル）酢酸メチル（４ａ）（１７２ｍｇ、１．０３５ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号：４２０５８－５９－３）、K_2CO_3（４７７ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（３－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（４ｂ）（１７０ｍｇ、収率５３％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．２０　（ｓ，　１Ｈ），　７．９２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　（ｄ，Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．１　Ｈｚ，１Ｈ），　７．３０　－　７．１９　（ｍ，　１Ｈ），　７．００　－　６．９４　（ｍ，２Ｈ），　６．８７　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．６，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２５　（ｓ，　２Ｈ），　３．６６　（ｓ，　２Ｈ），　３．６１　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３９７．００　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０２１８】

ステップ－２：２－（３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（４ｃ）の調製

化合物４ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の２－（３－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（４ｂ）（１７０ｍｇ、０．４５３ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１２７ｍｇ、０．６８０ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．３８５ｍＬ、０．７７０ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５１ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（８３ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出

０～７０％］による精製の後に、２－（３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（４ｃ）（９５ｍｇ、収率５２％）が、透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１７　（ｓ，　１Ｈ），　７．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７１　－　７．６３　（ｍ，　３Ｈ），　７．５４　－　７．４８　（ｍ，　１Ｈ），　７．３９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２７　－　７．２１　（ｍ，　１Ｈ），　７．０３　－　６．９７　（ｍ，　２Ｈ），　６．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３１　（ｓ，　２Ｈ），　３．７９　（ｓ，　２Ｈ），　３．６５　（ｓ，　２Ｈ），　３．５９　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０２．１　（Ｍ＋１）。

【０２１９】

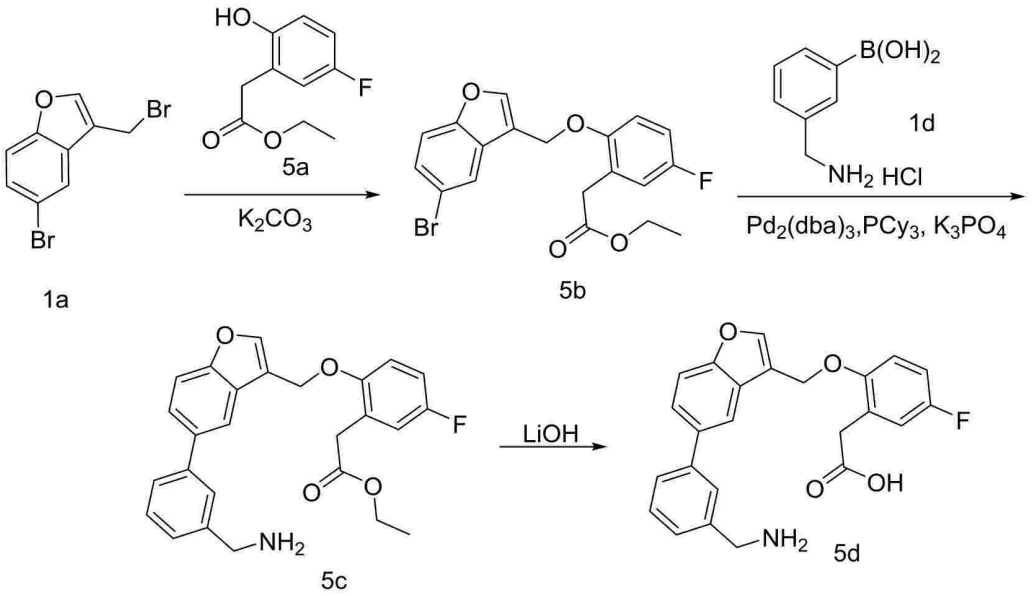
ステップ－３：２－（３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（４ｄ）の調製

化合物４ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（４ｃ）（９５ｍｇ、０．２３７ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（５７ｍｇ、１．３５９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（４ｄ）（３０ｍｇ、収率１７％）の塩酸塩が、白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．３６　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．４０　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．２０　（ｓ，　１Ｈ），　７．９９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７　－　７．６５　（ｍ，　３Ｈ），　７．５７　－　７．４１　（ｍ，　２Ｈ），　７．２９　－　７．２０　（ｍ，　１Ｈ），　７．０４　－　６．９３　（ｍ，　２Ｈ），　６．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３０　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３８８．１　（Ｍ＋１）；解析　Ｃ$_{24}$Ｈ$_{21}$ＮＯ$_{4}$．（ＨＣｌ）．１．５（Ｈ$_{2}$Ｏ）に関する計算値：Ｃ，　６３．９３；Ｈ，　５．５９；Ｃｌ，　７．８６；Ｎ，　３．１１；実測値：Ｃ，　６４．１４；Ｈ，　５．６１；Ｃｌ，　８．０８；Ｎ，　３．２８。

【０２２０】

スキーム５

【化９１】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－フルオロフェニル）酢酸（５ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－フルオロフェニル）酢酸エチル（５ｂ）の調製

化合物５ｂを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、アセトン（５ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾフラン（１ａ）（４５０ｍｇ、１．５５２ｍｍｏｌ）から、２－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（５ａ）（３５４ｍｇ、１．７８５ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１２６１８２６－２６－９）、K_2CO_3（７５１ｍｇ、５．４３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－フルオロフェニル）酢酸エチル（５ｂ）（６１０ｍｇ、収率９７％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．１３　（ｓ，　１Ｈ），　７．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６４　－　７．５７　（ｍ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２３　－　７．１６　（ｍ，　１Ｈ），　７．１５　－　７．０８　（ｍ，　２Ｈ），　５．２２　（ｓ，　２Ｈ），　３．９４　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５７　（ｓ，　２Ｈ），　０．９８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３９７．００　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０２２１】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－フルオロフェニル）酢酸エチル（５ｃ）の調製

化合物５ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－フルオロフェニル）酢酸エチル（５ｂ）（３１０ｍｇ、０．７６１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２１４ｍｇ、１．１４２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．６４７ｍＬ、１．２９４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（８５ｍｇ、０．３０４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１３９ｍｇ、０．１５２ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノ

メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－フルオロフェニル）酢酸エチル（５ｃ）（６８ｍｇ、収率２１％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４３４．１ （Ｍ＋１）。

【０２２２】

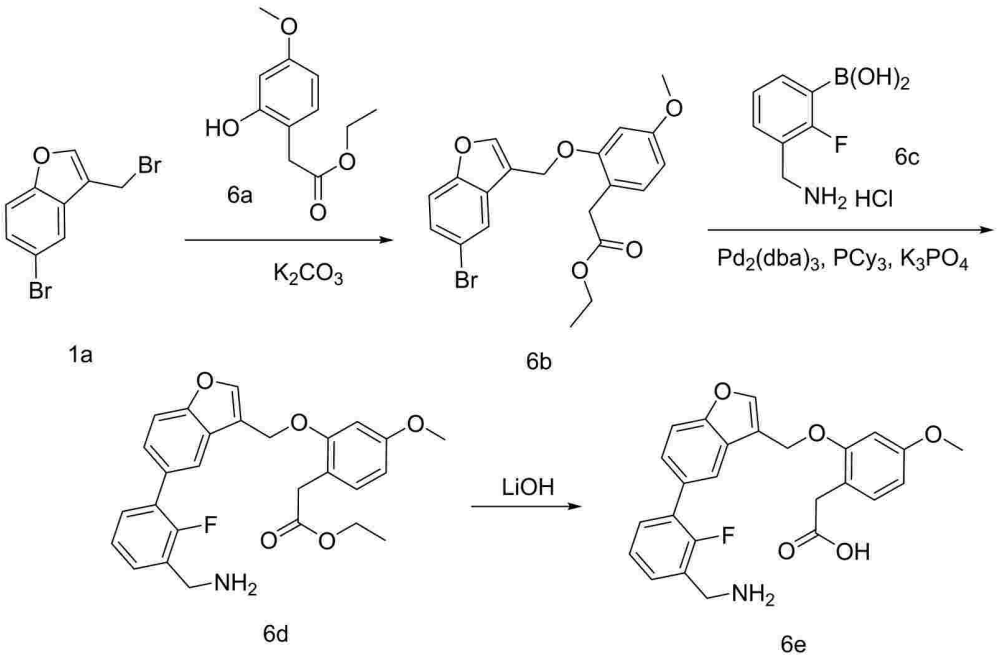
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－フルオロフェニル）酢酸（５ｄ）の調製

化合物５ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－フルオロフェニル）酢酸エチル（５ｃ）（６８ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１３５ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－フルオロフェニル）酢酸（５ｄ）（９ｍｇ、収率３％）のＨＣｌ塩が、白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．２６ （ｓ， １Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能）， ８．３３ （ｓ， ３Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能）， ８．１２ （ｓ， １Ｈ）， ８．００ （ｄ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８６ （ｄ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７７ － ７．６５ （ｍ， ３Ｈ）， ７．５３ （ｔ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４５ （ｄ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２６ － ７．１７ （ｍ， １Ｈ）， ７．１６ － ７．０５ （ｍ， ２Ｈ）， ５．３１ （ｓ， ２Ｈ）， ４．１１ （ｓ， ２Ｈ）， ３．５５ （ｓ， ２Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ （２８２ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ －１２３．８２；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４０６．１（Ｍ＋１）。

【０２２３】

スキーム６

【化９２】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（６ｅ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ｂ）の調製
化合物６ｂを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、アセトン（５ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾフラン（１ａ）（４００ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（３３４ｍｇ、１．５８６ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号７６３２２－２９－７）、K_2CO_3（６６７ｍｇ、４．８３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ｂ）（５００ｍｇ、収率８６％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．１４　（ｓ，　１Ｈ），　７．８５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２３　（ｓ，　２Ｈ），　３．９３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７７　（ｓ，　３Ｈ），　３．４８　（ｓ，　２Ｈ），　０．９９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４１．００　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０２２４】
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ｄ）の調製
化合物６ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ｂ）（２５０ｍｇ、０．５９６ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニルボロン酸塩酸塩（６ｃ）（１８４ｍｇ、０．８９４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．５０７ｍＬ、１．０１４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６６．９ｍｇ、０．２３９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１０９ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ｄ）（１２１ｍｇ、収率４４％）が、透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．１４　（ｓ，　１Ｈ），　７．７９　（ｓ，　１Ｈ），　７．７０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５４　－　７．４５　（ｍ，　２Ｈ），　７．４１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２７　（ｓ，　２Ｈ），　３．８１　（ｓ，　２Ｈ），　３．７７　（ｓ，　３Ｈ），　３．７１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．４６　（ｓ，　２Ｈ），　０．８７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６４．１　（Ｍ＋１）。

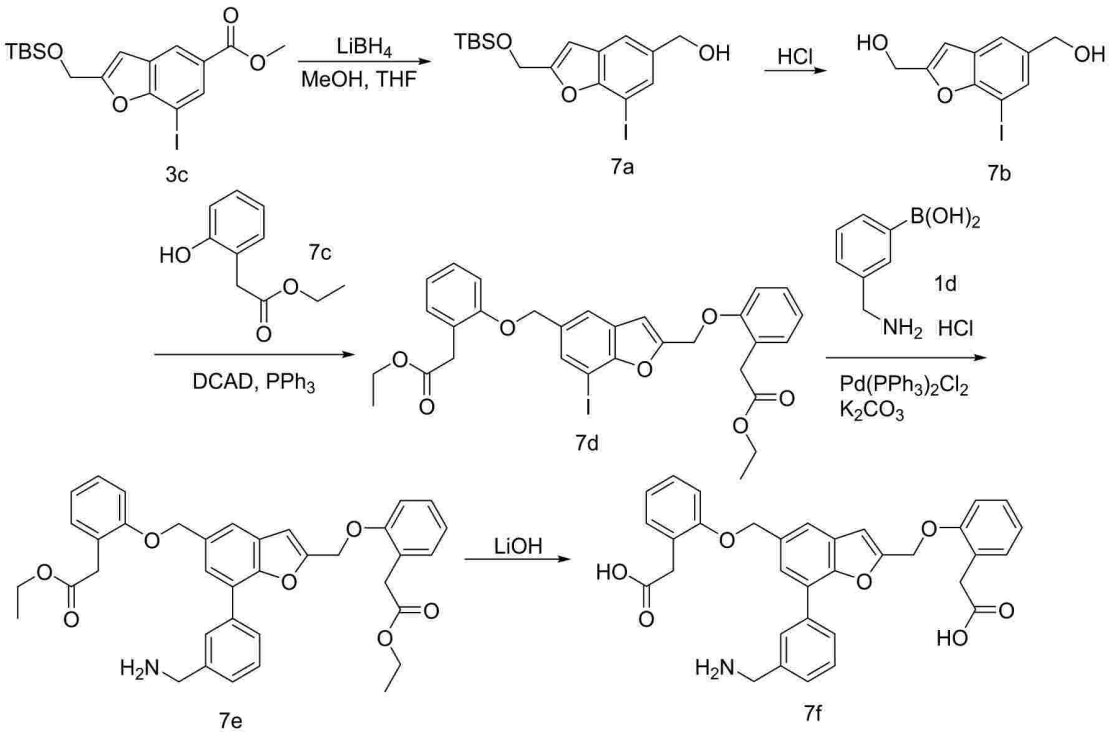
【０２２５】
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（６ｅ）の調製
化合物６ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ｄ）（１２１ｍｇ、０．２６１ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（７５ｍｇ、１．７８９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び

逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（６ｅ）（５８ｍｇ、収率２２％）のＨＣｌ塩が、白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１１．９４　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．５０　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　７．８８　（ｔ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　－　７．４８　（ｍ，　３Ｈ），　７．３７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３０　（ｓ，　２Ｈ），　４．１４　（ｓ，　２Ｈ），　３．７５　（ｓ，　３Ｈ），　３．４４　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}ＦＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　－１２２．３１；ＭＳ　（ＥＳ＋）：４３６．１　（Ｍ＋１）；解析　Ｃ$_{25}$Ｈ$_{22}$ＦＮＯ$_{5}$．１．１ＨＣｌ．Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　６０．８４；Ｈ，　５．１３；Ｃｌ，　７．９０；Ｎ，　２．８４；実測値：Ｃ，　６０．５６；Ｈ，　５．２９；Ｃｌ，　７．７０；Ｎ，　２．８６。

【０２２６】

スキーム７

【化９３】



２，２’－（（（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸（７ｆ）の調製

ステップ－１：（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メタノール（７ａ）の調製

２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（３ｃ）（２６８ｇ、６００ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２００ｍＬ）溶液に、－７８℃で、ＬｉＢＨ$_{4}$（６００ｍＬ、１２０１ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中の２Ｍ溶液）及びＭｅＯＨ（４８．６ｍＬ、１２０１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温

で６時間撹拌し、飽和NH_4Cl水溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空で濃縮し、次のステップでそのまま使用した。^1H ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．６２（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝１．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），５．２９（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．８１（ｓ，２Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，２Ｈ），０．８９（ｓ，９Ｈ），０．１２（ｓ，６Ｈ）。

【０２２７】

ステップ－２：（７－ヨードベンゾフラン－２，５－ジイル）ジメタノール（７ｂ）の調製

ＤＣＭ（１８ｍＬ）中の（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メタノール（７ａ）（２ｇ、４．７８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ（ジオキサン中で４Ｎ、２．３９ｍＬ、９．５６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、真空中で濃縮し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出 ０～８０％］により精製し、（７－ヨードベンゾフラン－２，５－ジイル）ジメタノール（７ｂ）（１．４２ｇ、収率９８％）を透明な油状物として得た；^1H ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．６０（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．５５ － ７．４８（ｍ，１Ｈ），６．９２ － ６．８４（ｍ，１Ｈ），５．５３（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，１Ｈ，D_2O 交換可能），５．２７（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，１Ｈ，D_2O 交換可能），４．５８（ｄｄ，Ｊ＝５．９，０．９ Ｈｚ，２Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝５．８，０．７ Ｈｚ，２Ｈ）．；ＭＳ（ＥＳ＋）：３２６．９（Ｍ＋Ｎａ）。

【０２２８】

ステップ－３：２，２’－（（（（７－ヨードベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（７ｄ）の調製

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（７－ヨードベンゾフラン－２，５－ジイル）ジメタノール（７ｂ）（５００ｍｇ、１．６４４ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（９４９ｍｇ、３．６２ｍｍｏｌ）及び２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（６５２ｍｇ、３．６２ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号４１８７３－６５－８）の溶液に、０℃で、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（１．３３ｇ、３．６２ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。懸濁液をセライトのパッドで濾過し、濾液を真空で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～５０％］により精製し、２，２’－（（（（７－ヨードベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（７ｄ）（４００ｍｇ、収率３８．７％）を黄色の油状物として得た；^1H ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．７６（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．２９ － ７．２０（ｍ，５Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．９９ － ６．８７（ｍ，２Ｈ），５．２９（ｓ，２Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），４．０５ － ３．９８（ｍ，４Ｈ），３．６２（ｓ，２Ｈ），３．６０（ｓ，２Ｈ），１．１１ － １．０１（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：６５１．１（Ｍ＋Ｎａ）。

【０２２９】

ステップ－４：２，２’－（（（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（７ｅ）

化合物７ｅを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１５ｍＬ）中の２，２’－（（（（７－ヨードベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレ

ン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（７ｄ）（２８０ｍｇ、０．４４６ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１５０ｍｇ、０．８０２ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（４７ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中のK_2CO_3（１８５ｍｇ、１．３３７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２，２’－（（（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（７ｅ）（１３６ｍｇ、収率５０％）が黄色の油状物として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．８０　（ｓ，　１Ｈ），　７．７６　－　７．７０　（ｍ，　１Ｈ），　７．６８　－　７．６６　（ｍ，　１Ｈ），　７．６６　－　７．６３　（ｍ，　１Ｈ），　７．５９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４８　－　７．３９　（ｍ，　３Ｈ），　７．２９　－　７．２０　（ｍ，　５Ｈ），　７．１３　－　７．０８　（ｍ，　１Ｈ），　７．０６　（ｓ，　１Ｈ），　６．９８　－　６．８７　（ｍ，　２Ｈ），　５．３０　（ｓ，　２Ｈ），　５．２４　（ｓ，　２Ｈ），　３．９５　－　３．８６　（ｍ，　４Ｈ），　３．８０　（ｓ，　２Ｈ），　３．６３　（ｓ，　２Ｈ），　３．５９　（ｓ，　２Ｈ），　１．０１　－　０．９２　（ｍ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　６０８．３　（Ｍ＋１）。

【０２３０】

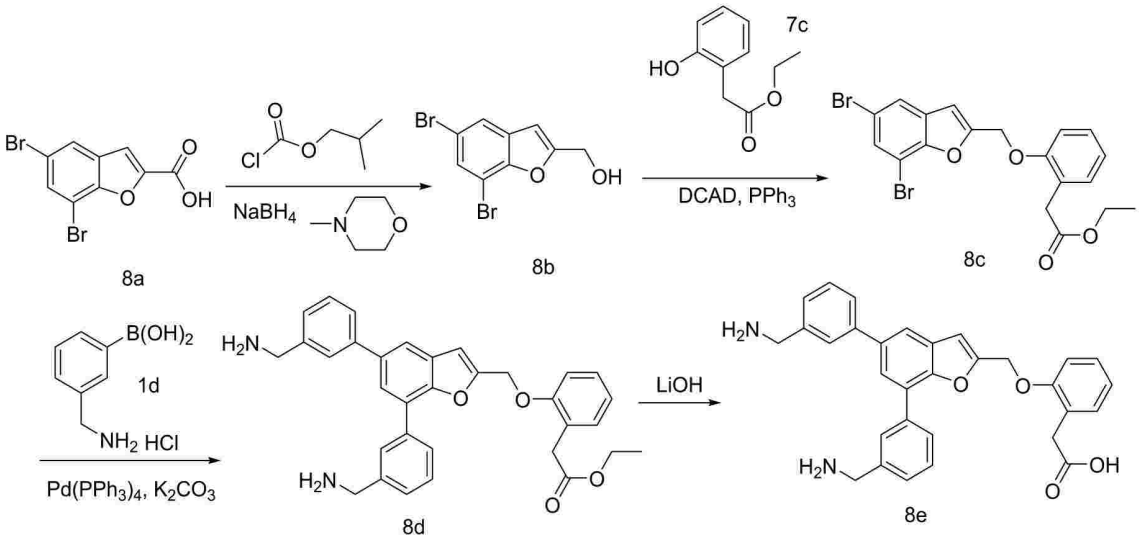
ステップ－５：２，２’－（（（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸（７ｆ）の調製

化合物７ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（５ｍＬ）中の２，２’－（（（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（７ｅ）（１３６ｍｇ、０．２２４ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（４７ｍｇ、１．１１９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２，２’－（（（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸（７ｆ）（４６ｍｇ、収率３７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．８１　（ｂｒｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），８．０３　－　７．９９　（ｍ，　１Ｈ），　７．９６　－　７．９１　（ｍ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　－　７．５５　（ｍ，　２Ｈ），　７．３０　－　７．１９　（ｍ，　５Ｈ），　７．１２　－　７．０５　（ｍ，　２Ｈ），　６．９９　－　６．８６　（ｍ，　２Ｈ），　５．３４　（ｓ，　２Ｈ），　５．２６　（ｓ，　２Ｈ），　４．１３　（ｓ，　２Ｈ），　３．６０　（ｓ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５５２．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　５５０．２　（Ｍ－１）；解析　$C_{33}H_{29}NO_7$．ＨＣｌ．１．２５H_2Oに関する計算値：Ｃ，　６４．９２；Ｈ，　５．３７；Ｃｌ，　５．８１；Ｎ，　２．２９；実測値：Ｃ，　６４．８４；Ｈ，　５．３６；Ｃｌ，　５．９３；Ｎ，　２．４４。

【０２３１】

スキーム８

【化９４】



２－（２－（（５，７－ビス（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８ｅ）の調製

ステップ－１：（５，７－ジブロモベンゾフラン－２－イル）メタノール（８ｂ）の調製

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の５，７－ジブロモベンゾフラン－２－カルボン酸（８ａ）（８５０ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号９０４１５－１７－１）及びＮ－メチルモルホリン（０．３５１ｍＬ、３．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、－５℃でクロロギ酸イソブチル（０．４１９ｍＬ、３．１９ｍｍｏｌ）を加え、３０分間撹拌した。反応混合物をセライトのパッドで濾過し、沈殿物をＴＨＦ（３×２０ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液を０℃に冷却し、水（２ｍＬ）中のＮａＢＨ$_4$（３０２ｍｇ、７．９７ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）０～５０％］により精製し、（５，７－ジブロモベンゾフラン－２－イル）メタノール（８ｂ）（７０５ｍｇ、収率８７％）を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ７．８６ （ｄ，Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１ （ｄ，Ｊ ＝ １．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．８８ （ｄ，Ｊ ＝ ０．９ Ｈｚ，１Ｈ），５．６３ （ｔ，Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．６１ （ｄｄ，Ｊ ＝ ５．９，０．９ Ｈｚ，２Ｈ）。

【０２３２】

ステップ－２：２－（２－（（５，７－ジブロモベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８ｃ）の調製

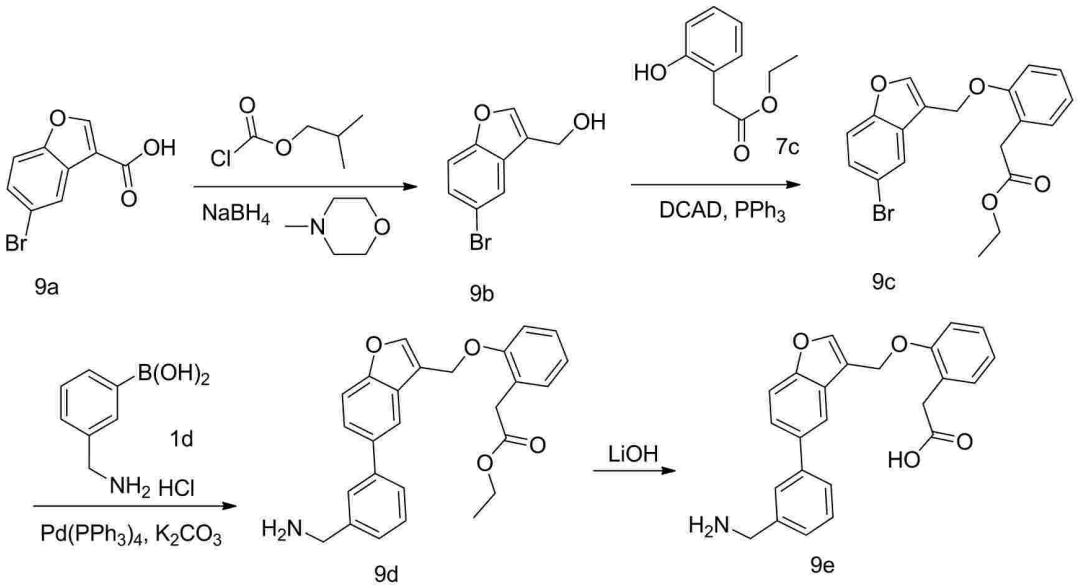
化合物８ｃを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（５，７－ジブロモベンゾフラン－２－イル）メタノール（８ｂ）（４００ｍｇ、１．３０７ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３７７ｍｇ、１．４３８ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（２５９ｍｇ、１．４３８ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）の溶液（５２８ｍｇ、１．４３８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５，７－ジブロモベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８ｃ）（２１０ｍｇ、０．４４９ｍｍｏｌ、収率３４％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４８８．９０ （Ｍ＋１）。

【０２３３】
ステップ－３：２－（２－（（５，７－ビス（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８ｄ）の調製
化合物８ｄを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５，７－ジブロモベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８ｃ）（２１０ｍｇ、０．４４９ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２１０ｍｇ、１．１２１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１０４ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中のK_2CO_3（１５５ｍｇ、１．１２１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５，７－ビス（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８ｄ）（１２１ｍｇ、収率５２％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．８９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８０　－　７．７２　（ｍ，　３Ｈ），　７．６９　－　７．５５　（ｍ，　３Ｈ），　７．４９　－　７．３７　（ｍ，４Ｈ），　７．３５　－　７．２８　（ｍ，　２Ｈ），　７．２８　－　７．１９　（ｍ，３Ｈ），　７．１１　（ｓ，　１Ｈ），　６．９９　－　６．９１　（ｍ，　１Ｈ），　５．３２　（ｓ，　２Ｈ），　３．８９　（ｑ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８３　－　３．７６　（ｍ，　４Ｈ），　３．６０　（ｓ，　２Ｈ），　０．９８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５２１．２　（Ｍ＋１）。

【０２３４】
ステップ－４：２－（２－（（５，７－ビス（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８ｅ）の調製
化合物８ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５，７－ビス（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８ｄ）（１２１ｍｇ、０．２３２ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（７５ｍｇ、１．７９４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５，７－ビス（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８ｅ）（４９ｍｇ、収率２２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．７１　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．２５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．５，　１．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．９９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８３　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．５，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　－　７．４５　（ｍ，　４Ｈ），　７．２５　（ｔｔ，　Ｊ　＝　７．５，１．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　７．１５　（ｓ，　１Ｈ），　６．９５　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．０，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３６　（ｓ，　２Ｈ），　４．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　４Ｈ），　３．５７　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９３．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４９１．２　（Ｍ－１）；解析　$C_{31}H_{28}N_2O_4 \cdot 2HCl \cdot H_2O$に関する計算値：Ｃ，　６３．８１；Ｈ，　５．５３；Ｃｌ，　１２．１５；Ｎ，　４．８０；実測値：Ｃ，　６３．４５；Ｈ，　５．４３；Ｃｌ，　１２．０９；Ｎ，４．８８。

【０２３５】
スキーム９

【化９５】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９ｅ）の調製

ステップ－１：（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メタノール（９ｂ）の調製

化合物９ｂを、スキーム８のステップ－１で報告された手順に従って、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の５－ブロモベンゾフラン－３－カルボン酸（９ａ）（８５０ｍｇ、３．５３ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号４６１６６３－７９－６）から、Ｎ－メチルモルホリン（０．４６５ｍＬ、４．２３ｍｍｏｌ）、クロロギ酸イソブチル（０．５５６ｍＬ、４．２３ｍｍｏｌ）及び水（２．０ｍＬ）中のＮａＢＨ$_4$（４００ｍｇ、１０．５８ｍｍｏｌ）の溶液を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出　０～５０％］による精製の後に、（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メタノール（９ｂ）（７０５ｍｇ、収率８８％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　７．９７　－　７．８３　（ｍ，　２Ｈ），　７．５６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２１　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ，　Ｄ２Ｏ　交換可能），　４．６１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．６，　１．１　Ｈｚ，　２Ｈ）。

【０２３６】

ステップ－２：２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９ｃ）の調製

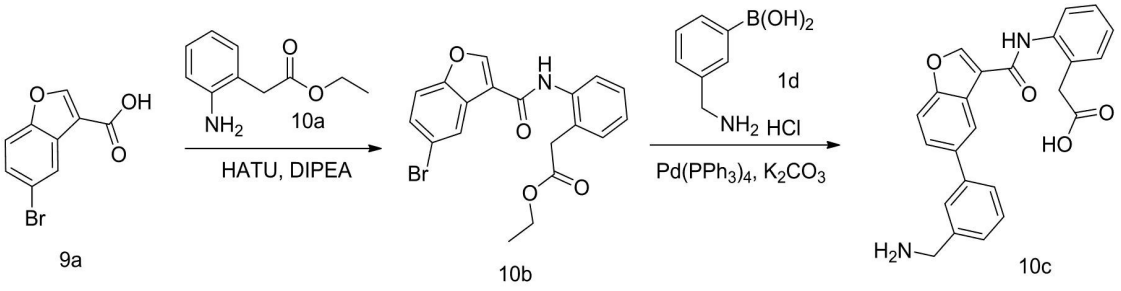
化合物９ｃを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メタノール（９ｂ）（３５０ｍｇ、１．５４１ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（４４５ｍｇ、１．６９６ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（３０６ｍｇ、１．６９６ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（６２３ｍｇ、１．６９６ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９ｃ）（２５５ｍｇ、収率４３％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：４１３．００　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０２３７】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９ｄ）の調製
化合物９ｄを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９ｃ）（２５０ｍｇ、０．６４２ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１８１ｍｇ、０．９６３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１１１ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中のK_2CO_3（２２２ｍｇ、１．６０６ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９ｄ）（８８ｍｇ、収率３３％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１６．１（Ｍ＋１）。

【０２３８】
ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９ｅ）の調製
化合物９ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９ｄ）（８８ｍｇ、０．２１２ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１０８ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９ｅ）（３０ｍｇ、収率３７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．４０　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．１３　（ｓ，　１Ｈ），　８．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８９　（ｔ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８　－　７．６４　（ｍ，　３Ｈ），　７．５２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．６，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．１７　（ｍ，　３Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３２　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３８８．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　３８６．１（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{24}$Ｈ$_{21}$ＮＯ$_4$．１．０５ＨＣｌ．０．７５Ｈ$_2$Ｏに関する計算値：　Ｃ，　６５．６３；Ｈ，　５．４０；Ｃｌ，　８．４８；Ｎ，　３．１９；実測値：Ｃ，６６．０３；Ｈ，　５．２５；Ｃｌ，　８．５０；Ｎ，　３．４３。

【０２３９】
スキーム１０
【化９６】



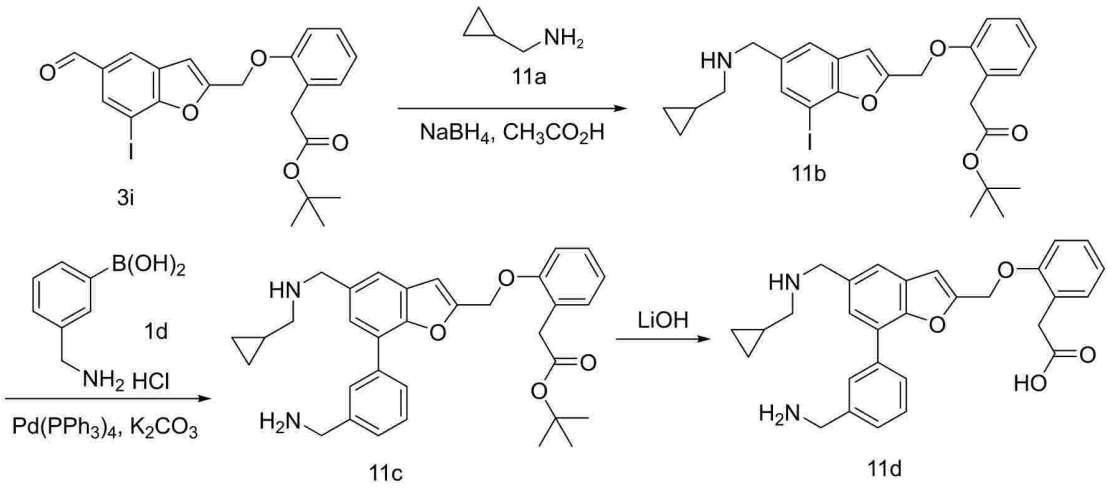
２－（２－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－カルボキサミ

ド）フェニル）酢酸（１０ｃ）の調製
ステップ－１：２－（２－（５－ブロモベンゾフラン－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（１０ｂ）の調製
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の５－ブロモベンゾフラン－３－カルボン酸（９ａ）（１５０ｍｇ、０．６２２ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号４６１６６３－７９－６））の撹拌溶液に、２－（２－アミノフェニル）酢酸エチル（１０ａ）（１３９ｍｇ、０．７７８ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（ＤＩＰＥＡ）（０．２７２ｍＬ、１．５５６ｍｍｏｌ）、２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート（Ｖ）（ＨＡＴＵ）（２９６ｍｇ、０．７７８ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］により精製し、２－（２－（５－ブロモベンゾフラン－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（１０ｂ）（２２５ｍｇ、収率９０％）を黄色の油状物として得た；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０２．００　（Ｍ＋１）。

【０２４０】
ステップ－２：２－（２－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸（１０ｃ）の調製
化合物１０ｃを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（１０ｂ）（２２５ｍｇ、０．５５９ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１５７ｍｇ、０．８３９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（９７ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中のK_2CO_3（１９３ｍｇ、１．３９８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～５０％］、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸（１０ｃ）（３５ｍｇ、収率１６％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．３２　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　１０．１１　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．７８　（ｓ，　１Ｈ），　８．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　４Ｈ，　３Ｈ　D_2O 交換可能），　７．８９　（ｔ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７６　－　７．６９　（ｍ，　２Ｈ），　７．５６　－　７．４４　（ｍ，　３Ｈ），　７．３７　－　７．２９　（ｍ，　２Ｈ），　７．２３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．７１　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０１．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　３９９．１　（Ｍ－１）；解析　$C_{24}H_{20}N_2O_4.HCl.H_2O$に関する計算値：Ｃ，　６３．３７；Ｈ，　５．１０；Ｃｌ，　７．７９；Ｎ，　６．１６；実測値：Ｃ，　６２．９５；Ｈ，　４．７３；Ｃｌ，　７．５３；Ｎ，　６．１２。

【０２４１】
スキーム１１

【化９７】



２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（（（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１１ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（（（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１１ｂ）の調製

ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０ｍＬ、４：１）中の２－（２－（（５－ホルミル－７－ヨードベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３ｉ）（３５０ｍｇ、０．７１１ｍｍｏｌ）の溶液に、シクロプロピルメタンアミン（１１ａ）（５１ｍｇ、０．７１１ｍｍｏｌ）、酢酸（０．０８１ｍＬ、１．４２２ｍｍｏｌ）を加え、室温で１０分間撹拌した。これに、$NaBH_4$（５４ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩撹拌し、飽和$NaHCO_3$（１０ｍＬ）でクエンチした。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。有機層を合わせて、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～６０％］により精製し、２－（２－（（５－（（（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１１ｂ）（１４０ｍｇ、収率３６％）を透明な油状物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．６９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２７　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．８，　７．２，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２２　－　７．１５　（ｍ，　２Ｈ），　７．１０　（ｓ，　１Ｈ），　６．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２７　（ｓ，　２Ｈ），　３．７５　（ｓ，　２Ｈ），　３．５１　（ｓ，　２Ｈ），　２．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．２８　（ｓ，　９Ｈ），　０．９３　－　０．８１　（ｍ，　１Ｈ），　０．４４　－　０．３３　（ｍ，　２Ｈ），　０．１１　－　０．０２　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５４８．１０　（Ｍ＋１）。

【０２４２】

ステップ－２：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（（（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１１ｃ）の調製

化合物１１ｃを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－（（（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１１

ｂ）（１４０ｍｇ、０．２５６ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（７２ｍｇ、０．３８４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（４４ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中の$Ｋ_2ＣＯ_3$（８８ｍｇ、０．６３９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（（（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１１ｃ）（７６ｍｇ、収率５６％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５２７．２　（Ｍ＋１）。

【０２４３】

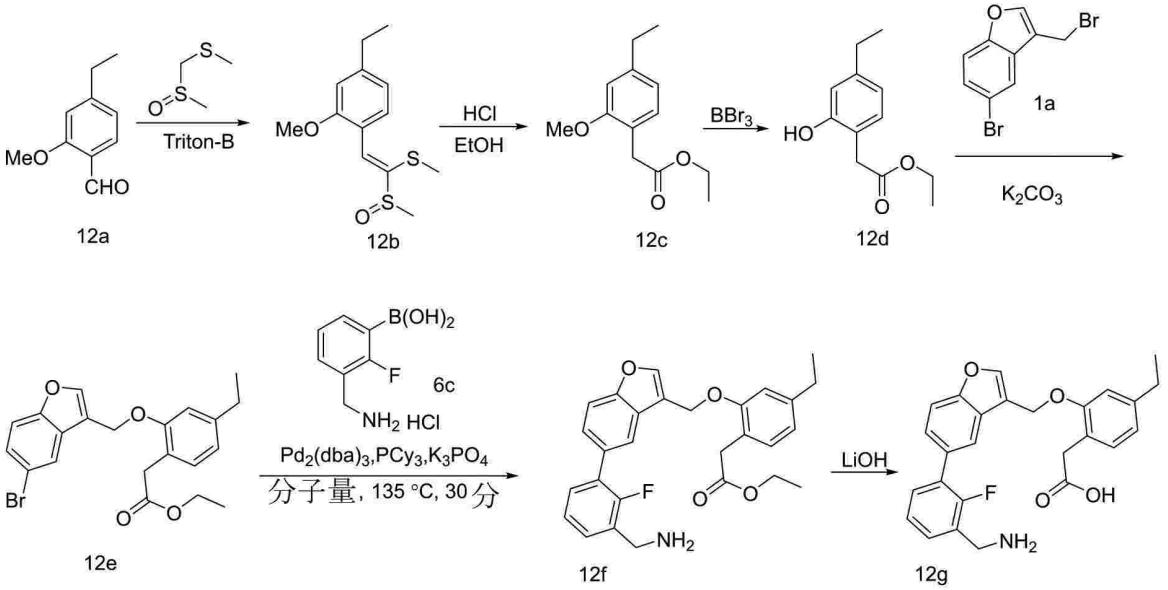
ステップ－３：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（（（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１１ｄ）の調製

化合物１１ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（（（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１１ｃ）（７６ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（４３ｍｇ、１．０２３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（（（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１１ｄ）（５３ｍｇ、収率７８％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）　δ　１２．２０　（ｓ，　１Ｈ，　$Ｄ_2Ｏ$　交換可能），　９．５３　（ｓ，　２Ｈ，　$Ｄ_2Ｏ$　交換可能），　８．５９　（ｓ，　３Ｈ，　$Ｄ_2Ｏ$　交換可能），　８．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０１　－　７．９０　（ｍ，　２Ｈ），　７．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　－　７．５６　（ｍ，　２Ｈ），　７．３２　－　７．１８　（ｍ，　３Ｈ），　７．１３　（ｓ，　１Ｈ），　６．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　４．２８　（ｓ，　２Ｈ），　４．１３　（ｓ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　２．８３　（ｓ，　２Ｈ），　１．２３　－　１．０７　（ｍ，　１Ｈ），　０．６１　－　０．５２　（ｍ，　２Ｈ），　０．４２　－　０．３１　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７１．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４６９．２　（Ｍ－１）；解析　$Ｃ_{29}Ｈ_{30}Ｎ_2Ｏ_4$．２ＨＣｌ．１．５$Ｈ_2Ｏ$に関する計算値：Ｃ，　６１．０５；Ｈ，　６．１８；Ｃｌ，　１２．４３；Ｎ，　４．９１；実測値：Ｃ，　６１．２０；Ｈ，　６．１２；Ｃｌ，　１２．１６；Ｎ，　４．９２。

【０２４４】

スキーム１２

【化９８】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸（１２ｇ）の調製

ステップ－１：（２－（４－エチル－２－メトキシフェニル）－１－（メチルスルフィニル）ビニル）（メチル）スルファン（１２ｂ）の調製

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の４－エチル－２－メトキシベンズアルデヒド（１２ａ）（１．８２ｇ、１１．０８ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１４２２２４－３５－９）、メチル（メチルスルフィニルメチル）スルファン（２．２０３ｇ、１７．７３ｍｍｏｌ）、及びＴｒｉｔｏｎ Ｂ（ＭｅＯＨ中で４０重量％）（２．３１７ｇ、５．５４ｍｍｏｌ）の溶液を、７０℃で１６時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル（２５０ｍＬ）で希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～４０％］により精製し、（２－（４－エチル－２－メトキシフェニル）－１－（メチルスルフィニル）ビニル）（メチル）スルファン（１２ｂ）（２．６６ｇ、収率８９％）を淡黄色の油状物として得た；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．０１（ｄ， Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７５ （ｓ， １Ｈ）， ６．９５ （ｄ， Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９３ － ６．８３ （ｍ， １Ｈ）， ３．８４（ｓ， ３Ｈ）， ２．７１ （ｓ， ３Ｈ）， ２．６４ （ｑ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．２８ （ｓ， ３Ｈ）， １．２２ （ｔ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ２７１ （Ｍ＋１）。

【０２４５】

ステップ－２：２－（４－エチル－２－メトキシフェニル）酢酸エチル（１２ｃ）の調製

エタノール（２０ｍＬ）中の（２－（４－エチル－２－メトキシフェニル）－１－（メチルスルフィニル）ビニル）（メチル）スルファン（１２ｂ）（２．６６ｇ、９．８４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ（ジオキサン中の４Ｍ ＨＣｌ、１２．３０ｍＬ、４９．２ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で１６時間加熱した。反応混合物を濃縮してエタノールを除去し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（２０ｍＬ）で希釈し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出 ０～２％］により精製し、２－（４－エチル－２－メトキシフェニル）酢酸エチル（１２ｃ）（１．６１ｇ、収率７４％）を透明な無色の液体として得た；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ７．０６ （ｄ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ

），６．８２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．５１（ｓ，２Ｈ），２．５８（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．２２－１．１３（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：２４５（Ｍ＋Ｎａ）。

【０２４６】

ステップ－３：２－（４－エチル－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（１２ｄ）の調製

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の２－（４－エチル－２－メトキシフェニル）酢酸エチル（１２ｃ）（１．６１ｇ、７．２４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、三臭化ホウ素（ＤＣＭ中で１０Ｍ、１４．４９ｍＬ、１４．４９ｍｍｏｌ）を、０℃の窒素雰囲気下で加え、０℃で２時間撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$の飽和溶液（２５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１０％］により精製し、２－（４－エチル－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（１２ｄ）（４７２ｍｇ、収率３１％）を黄色の油状物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．３２（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．７Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．４８（ｓ，２Ｈ），２．４９－２．４３（ｍ，２Ｈ），１．１５（ｄｔ，Ｊ＝１０．４，７．３Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：２０９（Ｍ＋１）。

【０２４７】

ステップ－４：２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸エチル（１２ｅ）の調製

化合物１２ｅを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、アセトン（５ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾフラン（１ａ）（３００ｍｇ、１．０３５ｍｍｏｌ）から、２－（４－エチル－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（１２ｄ）（２４８ｍｇ、１．１９０ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（５００ｍｇ、３．６２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸エチル（１２ｅ）（４１２ｍｇ、収率９５％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．１４（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－７．０２（ｍ，２Ｈ），６．７６（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．２３（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５３（ｓ，２Ｈ），２．６１（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２４８】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸エチル（１２ｆ）の調製

化合物１２ｆを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸エチル（１２ｅ）（２０６ｍｇ、０．４９４ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニルボロン酸塩酸塩（６ｃ）（１５２ｍｇ、０．７４０ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．４２０ｍＬ、０．８３９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５５ｍｇ、０．１９７ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９０ｍ

ｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸エチル（１２ｆ）（７９ｍｇ、収率３５％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６２．２　（Ｍ＋１）。

【０２４９】

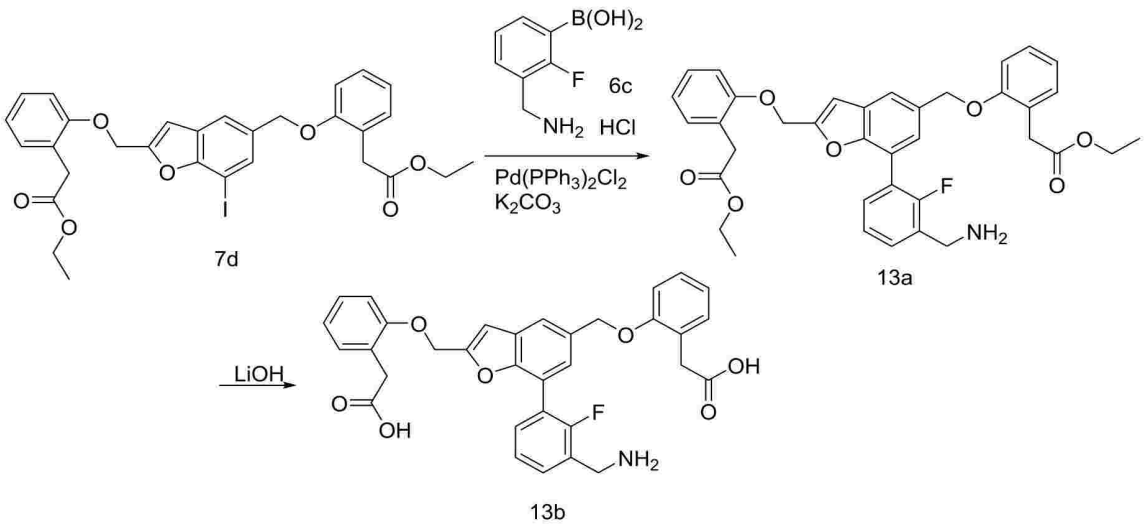
ステップ－６：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸（１２ｇ）の調製

化合物１２ｇを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸エチル（１２ｆ）（７９ｍｇ、０．１７１ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（６２ｍｇ、１．４８１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸（１２ｇ）（２２ｍｇ、収率３０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．５０　（ｓ，１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　７．８８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８　－　７．５８　（ｍ，　１Ｈ），　７．５８　－　７．５０　（ｍ，　２Ｈ），　７．３７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１２　－　７．０３　（ｍ，　２Ｈ），　６．７６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．６，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３０　（ｓ，　２Ｈ），　４．１５　（ｓ，　２Ｈ），　３．４７　（ｓ，　２Ｈ），　２．６０　（ｑ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．１９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　－１２２．３１；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３４．２　（Ｍ＋１）；解析　Ｃ$_{26}$Ｈ$_{24}$ＦＮＯ$_{4}$．ＨＣｌ．１．７５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　６２．２７；Ｈ，　５．７３；Ｎ，　２．７９；実測値：Ｃ，　６２．５６；Ｈ，　５．８４；Ｎ，　３．０４。

【０２５０】

スキーム１３

【化９９】



２，２’－（（（（７－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸（１３ｂ）の調製

ステップ－１：２，２’－（（（（７－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（１３ａ）の調製

化合物１３ａを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１５ｍＬ）中の２，２’－（（（（７－ヨードベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（７ｄ）（２９０ｍｇ、０．４６１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニルボロン酸（６ｃ）（１７１ｍｇ、０．８３１ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（４８．６ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中のK_2CO_3（１９１ｍｇ、１．３８４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２，２’－（（（（７－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（１３ａ）（１８０ｍｇ、収率６２％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　６２６．２　（Ｍ＋１）。

【０２５１】

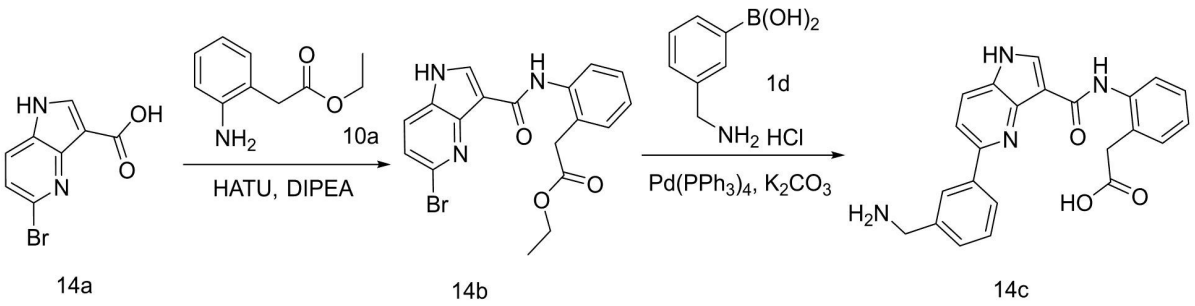
ステップ－２：２，２’－（（（（７－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸（１３ｂ）の調製

化合物１３ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２，２’－（（（（７－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（１３ａ）（１８０ｍｇ、０．２８８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１５５ｍｇ、３．６９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２，２’－（（（（７－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸（１３ｂ）（３４ｍｇ、収率２１％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．７３　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　７．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　－　７．６４　（ｍ，　２Ｈ），　７．５０　－　７．４７　（ｍ，　１Ｈ），　７．４６　－　７．３９　（ｍ，　１Ｈ），　７．２６　－　７．１５　（ｍ，　５Ｈ），　７．１３　－　７．０３　（ｍ，　２Ｈ），　６．９７　－　６．８６　（ｍ，　２Ｈ），　５．２６　（ｄ，　Ｊ　＝　３．０　Ｈｚ，　４Ｈ），　４．１７　（ｓ，　２Ｈ），　３．５８　（ｓ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－１１８．５９；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５７０．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　５６８．２　（Ｍ－１）；解析　$C_{33}H_{28}FNO_7.HCl.1.5H_2O$に関する計算値：Ｃ，　６２．６１；Ｈ，　５．０９；Ｃｌ，　５．６０；Ｎ，　２．２１；実測値：Ｃ，　６２．５７；Ｈ，　４．９６；Ｃｌ，　５．８０；Ｎ，　２．２８。

【０２５２】

スキーム１４

【化１００】



２－（２－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸（１４ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（５－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（１４ｂ）の調製

化合物１４ｂを、スキーム１０のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の５－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（１４ａ）（３５０ｍｇ、１．４５２ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１１６７０５６－４６－３）から、２－（２－アミノフェニル）酢酸エチル（１０ａ）（３２５ｍｇ、１．８１５ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（ＤＩＰＥＡ）（０．６３４ｍＬ、３．６３ｍｍｏｌ）、２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート（Ｖ）（ＨＡＴＵ）（６９０ｍｇ、１．８１５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理とフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（５－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（１４ｂ）（１４０ｍｇ、収率２４％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：　４０２．００　（Ｍ＋１）。

【０２５３】

ステップ－２：２－（２－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸（１４ｃ）の調製

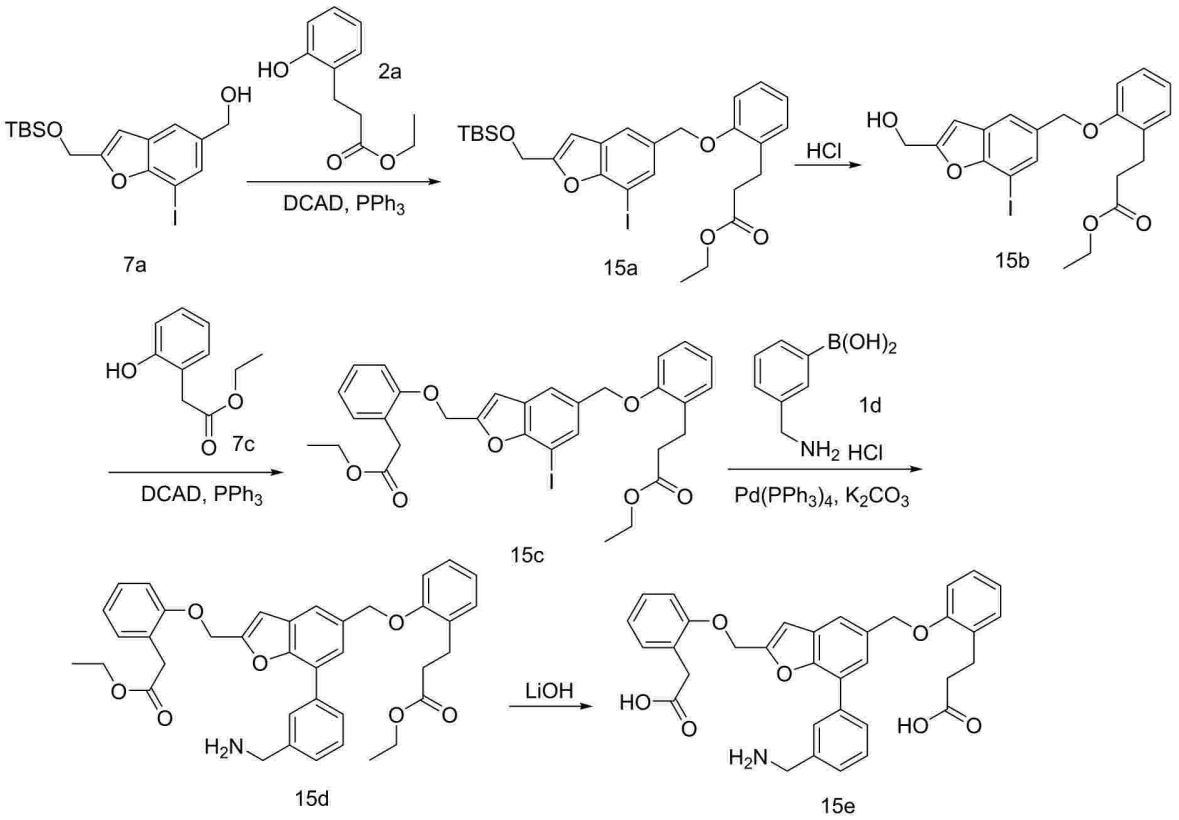
化合物１４ｃを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（１４ｂ）（１４０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（９８ｍｇ、０．５２２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（６０．３ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中のK_2CO_3（１２０ｍｇ、０．８７０ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸（１４ｃ）（４０ｍｇ、収率２９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１２．３７　（ｄ，　Ｊ　＝　３．２　Ｈｚ，１Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　１０．５４　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．４８　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　３．１　Ｈｚ，１Ｈ），　８．２１　（ｓ，　１Ｈ），　８．１７　－　８．０５　（ｍ，　２Ｈ），　７．９７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　－　７．５１　（ｍ，　２Ｈ），　７．３８　－　７

．２５（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｔｄ，Ｊ＝７．４，１．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｑ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７８（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４０１．１（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：３９９．１（Ｍ－１）；解析 $C_{23}H_{20}N_4O_3 \cdot 2HCl \cdot 2.75H_2O$に関する計算値：Ｃ，５２．８３；Ｈ，５．３０；Ｃｌ，１３．５６；Ｎ，１０．７１；実測値：Ｃ，５３．０３；Ｈ，５．１９；Ｃｌ，１３．２１；Ｎ，１０．７０。

【０２５４】

スキーム１５

【化１０１】



３－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸（１５ｅ）の調製

ステップ－１：３－（２－（（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（１５ａ）の調製

化合物１５ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の、（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メタノール（７ａ）（２ｇ、４．７８ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（１．３７９ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）、３－（２－ヒドロキシフェニル）プロパン酸エチル（２ａ）（１．０２１ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（１．９３１ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、３－（２－（（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（１５ａ）（１．９ｇ、収率６７％

）が黄色の油状物として得られた。
【０２５５】
ステップ－２：３－（２－（（２－（ヒドロキシメチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（１５ｂ）の調製
化合物１５ｂを、スキーム７のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の３－（２－（（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（１５ａ）（１．９ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）から、ジオキサン中の４Ｎ　ＨＣｌ（３．５９ｍＬ、１４．３４ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～７０％］による精製の後に、３－（２－（（２－（ヒドロキシメチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（１５ｂ）（９７５ｍｇ、収率４３％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９１　（ｓ，　１Ｈ），　６．８７　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５５　（ｔ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１８　（ｓ，　２Ｈ），　４．５９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．９，　０．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．０７　－　３．９７　（ｍ，　２Ｈ），　２．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５９　－　２．５３　（ｍ，　２Ｈ），　１．２２　－　１．０６　（ｍ，　３Ｈ）。
【０２５６】
ステップ－３：３－（２－（（２－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（１５ｃ）の調製
化合物１５ｃを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の３－（２－（（２－（ヒドロキシメチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（１５ｂ）（８００ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（４８１ｍｇ、１．８３２ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（３３０ｍｇ、１．８３２ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（６７３ｍｇ、１．８３２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、３－（２－（（２－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（１５ｃ）（７００ｍｇ、収率６５％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．８２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２９　－　７．１４　（ｍ，　６Ｈ），　７．０７　－　７．０２　（ｍ，　１Ｈ），　６．９５　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８７　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３０　（ｓ，　２Ｈ），　５．１９　（ｓ，　２Ｈ），　４．０７　－　３．９６　（ｍ，　４Ｈ），　３．６１　（ｓ，　２Ｈ），　２．８７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．２２　－　１．１０　（ｍ，　６Ｈ）。
【０２５７】
ステップ－４：３－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（１５ｄ）の調製
化合物１５ｄを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の３－（２－（（２－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノ

キシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（１５ｃ）（４００ｍｇ、０．６２３ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１７５ｍｇ、０．９３４ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（１０８ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中のK_2CO_3（２１５ｍｇ、１．５５６ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、３－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（１５ｄ）（２４１ｍｇ、収率６２％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　６２２．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　６２０．２　（Ｍ－１）。

【０２５８】

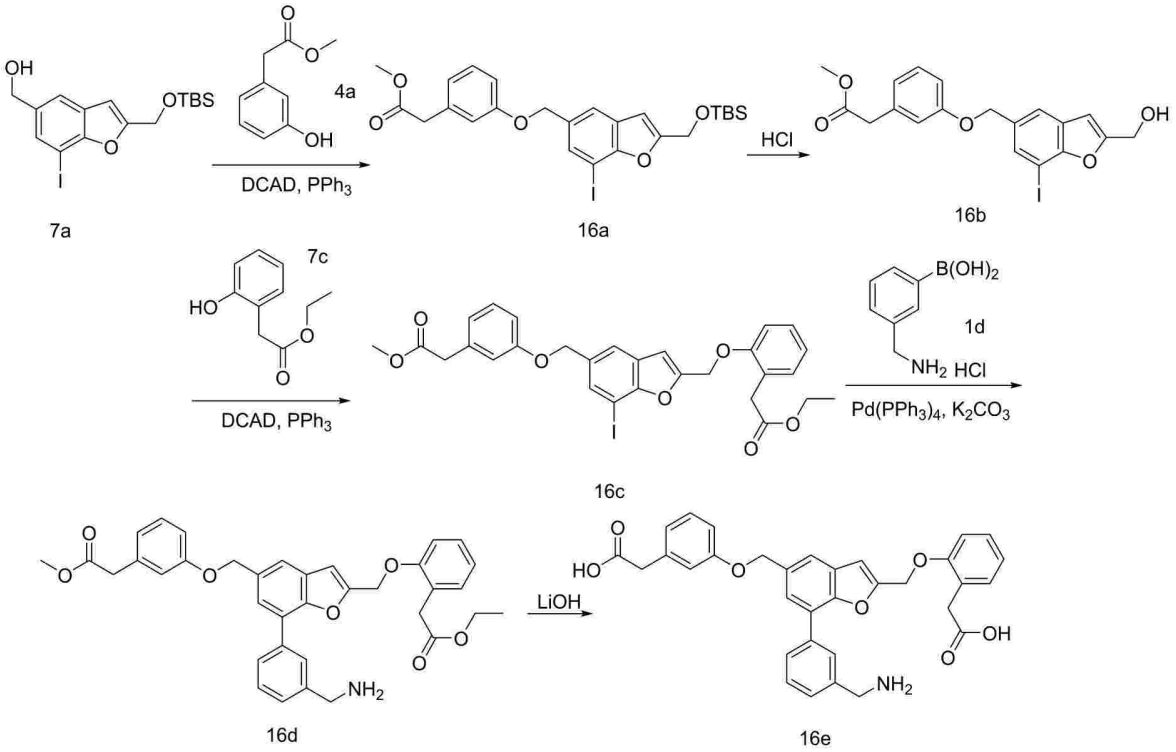
ステップ－５：３－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸（１５ｅ）の調製

化合物１５ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（４ｍＬ）中の３－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（１５ｄ）（２４１ｍｇ、０．３８８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１３１ｍｇ、３．１１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、３－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸（１５ｅ）（１２０ｍｇ、収率３４％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．８６　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　７．９９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９４　－　７．８７　（ｍ，　１Ｈ），　７．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６０　－　７．５４　（ｍ，　２Ｈ），　７．２９　－　７．１５　（ｍ，　５Ｈ），　７．１３　－　７．０６　（ｍ，　２Ｈ），　６．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８８　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３３　（ｓ，　２Ｈ），　５．２７　（ｓ，　２Ｈ），　４．１３　（ｓ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　２．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５７　－　２．５１　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５６６．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　５６４．２　（Ｍ－１）；解析　$C_{34}H_{31}NO_7 \cdot HCl \cdot H_2O$に関する計算値：Ｃ，　６５．８６；Ｈ，　５．５３；Ｃｌ，　５．７２；Ｎ，　２．２６；実測値：Ｃ，　６５．８４；Ｈ，　５．６１；Ｃｌ，　５．９９；Ｎ，　２．３９。

【０２５９】

スキーム１６

【化１０２】



２－（３－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１６ｅ）の調製

ステップ－１：２－（３－（（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（１６ａ）の調製

化合物１６ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メタノール（７ａ）（２ｇ、４．７８ｍｍｏｌ）から、２－（３－ヒドロキシフェニル）酢酸メチル（４ａ）（０．８７４ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（１．３７９ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（１．９３１ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で９０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（３－（（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（１６ａ）（１．６１ｇ、収率５９％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．７６（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．５，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９７　（ｓ，　１Ｈ），　６．９５　－　６．８９　（ｍ，　２Ｈ），　６．８７　－　６．８０　（ｍ，　１Ｈ），　５．１２　（ｓ，　２Ｈ），　４．８２　（ｓ，　２Ｈ），　３．６４　（ｓ，　２Ｈ），　３．６０　（ｓ，　３Ｈ），　０．８９　（ｓ，　９Ｈ），　０．１３　（ｓ，　６Ｈ）。

【０２６０】

ステップ－２：２－（３－（（２－（ヒドロキシメチル）－７－ヨードベンゾフラン－

５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（１６ｂ）の調製
化合物１６ｂを、スキーム７のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２－（３－（（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（１６ａ）（１．６１ｇ、２．８４ｍｍｏｌ、収率５９％）から、ジオキサン中の４Ｎ　ＨＣｌ（３．５９ｍＬ、１４．３４ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（３－（（２－（ヒドロキシメチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（１６ｂ）（１．０５ｇ、収率４９％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９６　－　６．９０　（ｍ，　３Ｈ），　６．８５　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．６，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５７　（ｔ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１３　（ｓ，　２Ｈ），　４．６３　－　４．５５　（ｍ，　２Ｈ），　３．６５　（ｓ，　２Ｈ），　３．６１　（ｓ，　３Ｈ）。

【０２６１】
ステップ－３：２－（２－（（７－ヨード－５－（（３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６ｃ）の調製
化合物１６ｃを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の２－（３－（（２－（ヒドロキシメチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（１６ｂ）から、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（３７３ｍｇ、２．０６７ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（５４２ｍｇ、２．０６７ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（７５９ｍｇ、２．０６７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（７－ヨード－５－（（３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６ｃ）（５４０ｍｇ、収率４７％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．１９　（ｍ，　４Ｈ），　７．１５　（ｓ，　１Ｈ），　６．９９　－　６．９１　（ｍ，　３Ｈ），　６．８５　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．５，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３０　（ｓ，　２Ｈ），　５．１５　（ｓ，　２Ｈ），　４．０５　－　４．０１　（ｍ，　２Ｈ），　３．６５　（ｓ，　３Ｈ），　３．６１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　４Ｈ），　１．０４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０２６２】
ステップ－４：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（（３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６ｄ）の調製
化合物１６ｄを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（２－（（７－ヨード－５－（（３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６ｃ）（４００ｍｇ、０．６５１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１８３ｍｇ、０．９７７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（１１３ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中の$Ｋ_{2}ＣＯ_{3}$（２２５ｍｇ、１．６２８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８

０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（（３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６ｄ）（２２３ｍｇ、収率５８％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．８０　（ｔ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７６　－　７．７０　（ｍ，　２Ｈ），　７．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４２　－　７．３７　（ｍ，　１Ｈ），　７．２９　－　７．１９　（ｍ，　４Ｈ），　７．０８　（ｓ，　１Ｈ），　６．９９　－　６．９３　（ｍ，　３Ｈ），　６．８７　－　６．８２　（ｍ，　１Ｈ），　５．３０　（ｓ，　２Ｈ），　５．２３　（ｓ，　２Ｈ），　３．８８　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８２　（ｓ，　２Ｈ），　３．６３　（ｓ，　２Ｈ），　３．６０　（ｓ，　５Ｈ），　０．９６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０２６３】

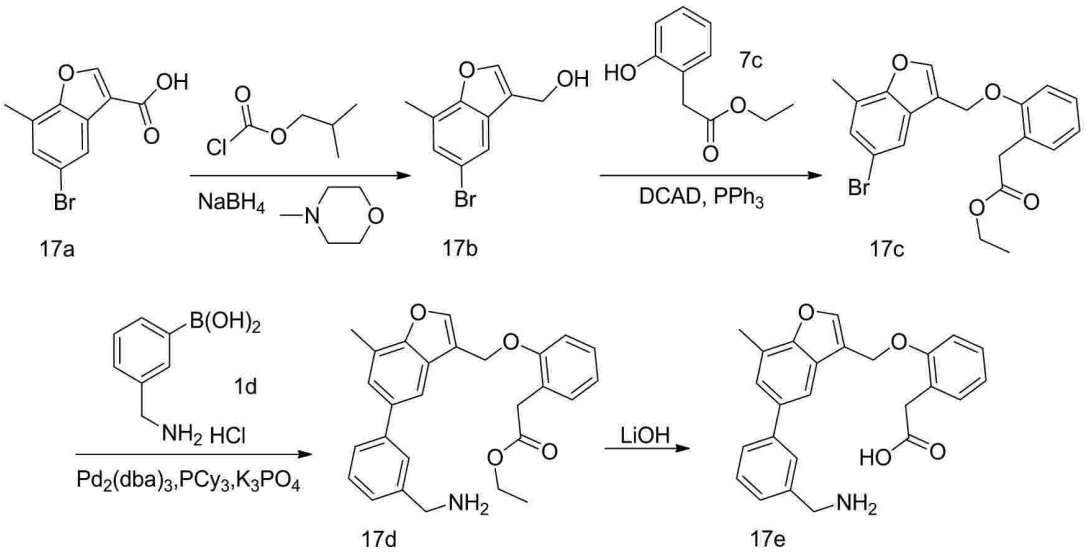
ステップ－５：２－（３－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１６ｅ）の調製

化合物１６ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（４ｍＬ）中の２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（（３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６ｄ）（２２３ｍｇ、０．３７６ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１３７ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（３－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１６ｅ）（１２０ｍｇ、収率５８％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．９９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９６　－　７．８８　（ｍ，　１Ｈ），　７．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６１　－　７．５３　（ｍ，　２Ｈ），　７．３０　－　７．１８　（ｍ，　４Ｈ），　７．１０　（ｓ，　１Ｈ），　７．０１　－　６．９０　（ｍ，　３Ｈ），　６．８５　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．５，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３３　（ｓ，　２Ｈ），　５．２２　（ｓ，　２Ｈ），　４．１３　（ｓ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５５２．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　５５０．２　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{33}$Ｈ$_{29}$ＮＯ$_{7}$．ＨＣｌ．Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　６５．４０；Ｈ，　５．３２；Ｃｌ，　５．８５；Ｎ，　２．３１；実測値：Ｃ，　６５．５０；Ｈ，　５．５１；Ｃｌ，　６．１７；Ｎ，　２．４３。

【０２６４】

スキーム１７

【化１０３】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１７ｅ）の調製

ステップ－１：（５－ブロモ－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メタノール（１７ｂ）の調製

化合物１７ｂを、スキーム８のステップ－１で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－メチルベンゾフラン－３－カルボン酸（１７ａ）（７５０ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１４９２４５０－２２－２）から、Ｎ－メチルモルホリン（０．３８８ｍＬ、３．５３ｍｍｏｌ）、クロロギ酸イソブチル（０．４６３ｍＬ、３．５３ｍｍｏｌ）、水（２．０ｍＬ）中の$NaBH_4$（３３４ｍｇ、８．８２ｍｍｏｌ）の溶液を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出　０～５０％］による精製の後に、（５－ブロモ－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メタノール（１７ｂ）（６０２ｍｇ、収率８５％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．９１（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄｄ，Ｊ＝５．６，１．１Ｈｚ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ）。

【０２６５】

ステップ－２：２－（２－（（５－ブロモ－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７ｃ）の調製

化合物１７ｃを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メタノール（１７ｂ）（２８６ｍｇ、１．１８６ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（２３５ｍｇ、１．３０５ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３４２ｍｇ、１．３０５ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（４７９ｍｇ、１．３０５ｍｍｏｌ）の溶液を使用して、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７ｃ）（２４２ｍｇ、収率５１％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．１４（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，

Ｊ ＝ ２．０， １．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．２９ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ９．０，７．４，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．２０ （ｔｄ，Ｊ ＝ ８．１，１．４ Ｈｚ，２Ｈ），６．９３ （ｔｄ，Ｊ ＝ ７．４，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．２３ （ｄ，Ｊ ＝ ０．９ Ｈｚ，２Ｈ），３．９５ （ｑ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，２Ｈ），３．５６ （ｓ，２Ｈ），２．４７ （ｓ，３Ｈ），１．００ （ｔ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ－）：４０１．１０ （Ｍ－１）。

【０２６６】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７ｄ）の調製

化合物１７ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７ｃ）２６０ｍｇ、０．６４５ｍｍｏｌから、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１８１ｍｇ、０．９６７ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．５４８ｍＬ、１．０９６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５４．２ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（５９．０ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）を使用し、１２０℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出 ０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７ｄ）（８６ｍｇ、収率３１％）が無色の油状物として得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４３０．２ （Ｍ＋１）。

【０２６７】

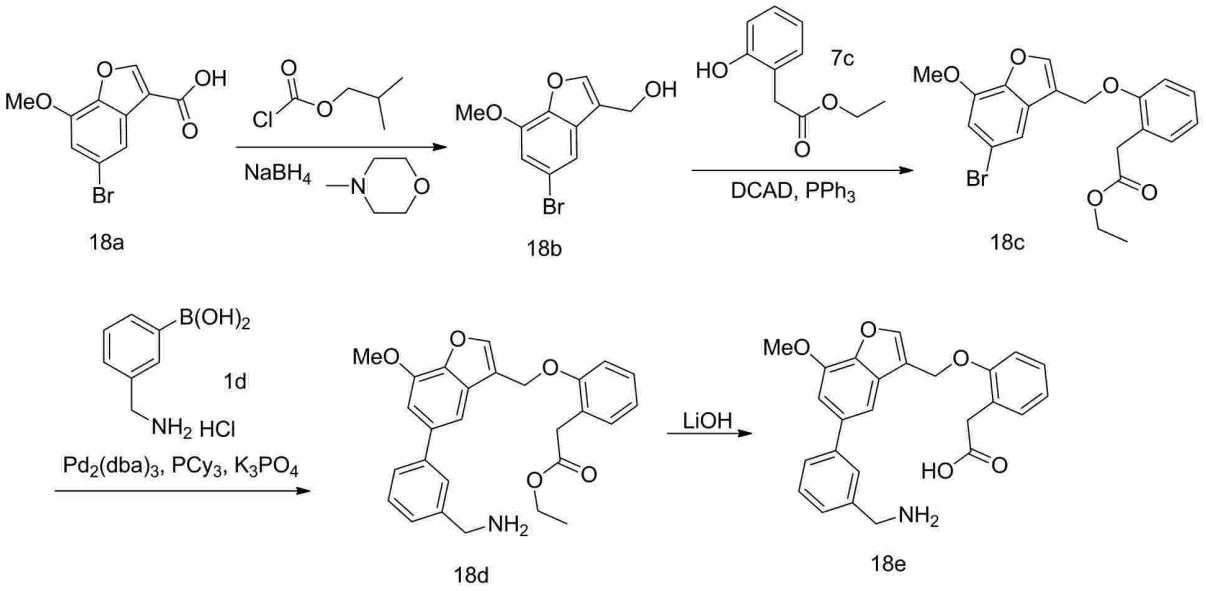
ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１７ｅ）の調製

化合物１７ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７ｄ）（８６ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（８１ｍｇ、１．９３４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３５ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１７ｅ）（２７ｍｇ、収率３４％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １２．１６ （ｓ，１Ｈ，D_2O 交換可能），８．４１ （ｓ，３Ｈ，D_2O 交換可能），８．１２ （ｓ，１Ｈ），７．９０－７．８０ （ｍ，２Ｈ），７．７３ （ｄｔ，Ｊ ＝ ７．６，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．５７ － ７．４１ （ｍ，３Ｈ），７．３１ － ７．１６ （ｍ，３Ｈ），６．９２ （ｔｄ，Ｊ ＝ ７．３，１．３ Ｈｚ，１Ｈ），５．３１ （ｓ，２Ｈ），４．１０ （ｓ，２Ｈ），３．５３ （ｓ，２Ｈ），２．５５ （ｓ，３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）：４０２．１ （Ｍ＋１）；解析 $C_{25}H_{23}NO_4.HCl.H_2O$に関する計算値：Ｃ，６５．８６；Ｈ，５．７５；Ｃｌ，７．７８；Ｎ，３．０７；実測値：Ｃ，６５．７０；Ｈ，５．６５；Ｃｌ，７．８２；Ｎ，３．１６。

【０２６８】

スキーム１８

【化１０４】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８ｅ）の調製

ステップ－１：（５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メタノール（１８ｂ）の調製

化合物１８ｂを、スキーム８のステップ－１で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－カルボン酸（１８ａ）（８８０ｍｇ、３．２５ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１８７５５９７－４４－６）から、Ｎ－メチルモルホリン（０．４２８ｍＬ、３．９０ｍｍｏｌ）、クロロギ酸イソブチル（０．５１２ｍＬ、３．９０ｍｍｏｌ）、水（２．０ｍＬ）中のＮａＢＨ$_4$（３６８ｍｇ、９．７４ｍｍｏｌ）の溶液を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）　０～５０％］による精製の後に、（５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メタノール（１８ｂ）（４５８ｍｇ、収率５５％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　７．８９　（ｓ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２０　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．６，　１．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９４　（ｓ，　３Ｈ）。

【０２６９】

ステップ－２：２－（２－（（５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８ｃ）の調製

化合物１８ｃを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、（５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メタノール（１８ｂ）（６００ｍｇ、２．３３４ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（４６３ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（６７３ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（９４３ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８ｃ）（８００ｍｇ、収率８２％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．１０　（ｓ，

１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．２４（ｍ，１Ｈ），７．２４－７．１８（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｔｄ，Ｊ＝７．３，１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２８－５．１４（ｍ，２Ｈ），３．９７（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，３Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ），１．０１（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２７０】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８ｄ）の調製

化合物１８ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８ｃ）（３６９ｍｇ、０．８８０ｍｍｏｌ）、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２４７ｍｇ、１．３２０ｍｍｏｌ）から、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．７４８ｍＬ、１．４９６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（７４ｍｇ、０．２６４ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（８１ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）を使用し、１２０℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８ｄ）（１２２ｍｇ、収率３１％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４６．２　（Ｍ＋１）。

【０２７１】

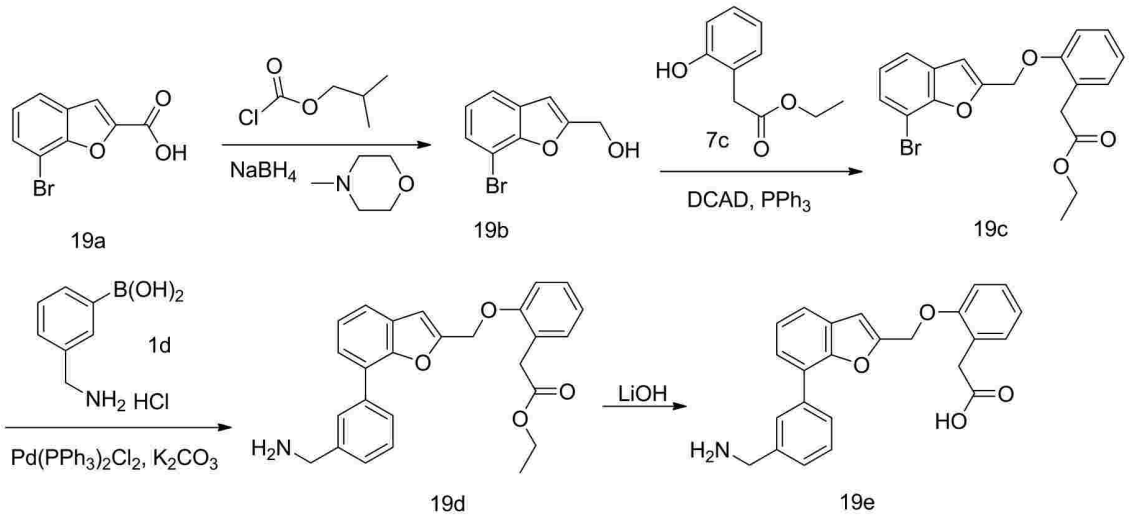
ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８ｅ）の調製

化合物１８ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８ｄ）（１２２ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１１１ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８ｅ）（４１ｍｇ、収率３６％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１２．１８（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．５８（ｓ，３Ｈ，D_2O交換可能），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄｔ，Ｊ＝７．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．１５（ｍ，４Ｈ），６．９３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），５．３１（ｓ，２Ｈ），４．１１（ｓ，２Ｈ），４．０６（ｓ，３Ｈ），３．５５（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４１８．１（Ｍ＋１）；解析　$C_{25}H_{23}NO_5 \cdot HCl \cdot H_2O$に関する計算値：Ｃ，６３．６３；Ｈ，５．５５；Ｃｌ，７．５１；Ｎ，２．９７；実測値：Ｃ，６３．４０；Ｈ，５．５９；Ｃｌ，７．６７；Ｎ，３．０７。

【０２７２】

スキーム１９

【化１０５】



２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９ｅ）の調製

ステップ－１：（７－ブロモベンゾフラン－２－イル）メタノール（１９ｂ）の調製

化合物１９ｂを、スキーム８のステップ－１で報告された手順に従って、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の７－ブロモベンゾフラン－２－カルボン酸（１９ａ）（３．５ｇ、１４．５２ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号５５０９９８－５９－９）から、Ｎ－メチルモルホリン（１．９１６ｍＬ、１７．４２ｍｍｏｌ）、クロロギ酸イソブチル（２．２８８ｍＬ、１７．４２ｍｍｏｌ）、水（２．０ｍＬ）中のＮａＢＨ$_4$（１．６４８ｇ、４３．６ｍｍｏｌ）の溶液を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出　０～５０％］による精製の後に、（７－ブロモベンゾフラン－２－イル）メタノール（１９ｂ）（２．２ｇ、収率６７％）が黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　７．６２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．７，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），７．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．８，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８９　（ｔ，　Ｊ　＝　０．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５７　（ｔ，　Ｊ　＝　５．９　Ｈｚ，　１Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　４．６１　（ｄｄ，Ｊ　＝　５．９，　０．８　Ｈｚ，　２Ｈ）。

【０２７３】

ステップ－２：２－（２－（（７－ブロモベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９ｃ）の調製

化合物１９ｃを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（７－ブロモベンゾフラン－２－イル）メタノール（１９ｂ）（２ｇ、９．６９ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（１．７４６ｇ、９．６９ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（２．５４ｇ、９．６９ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（３．５６ｇ、９．６９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（７－ブロモベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９ｃ）（１．８ｇ、収率５３％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　７．６８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．８，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．８，　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　－

７．１７（ｍ，４Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｔｄ，Ｊ＝７．３，１．３Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ），４．００（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．６０（ｓ，２Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４１０．９（Ｍ＋Ｎａ）。

【０２７４】

ステップ－３：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９ｄ）の調製

化合物１９ｄを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９ｃ）（４６５ｍｇ、１．１９５ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（４０３ｍｇ、２．１５０ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（１２６ｍｇ、０．１７９ｍｍｏｌ）及び水（３ｍＬ）中のK_2CO_3（４９５ｍｇ、３．５８ｍｍｏｌ）の溶液を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９ｄ）（２１２ｍｇ、収率４３％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：４１６．１（Ｍ＋１）。

【０２７５】

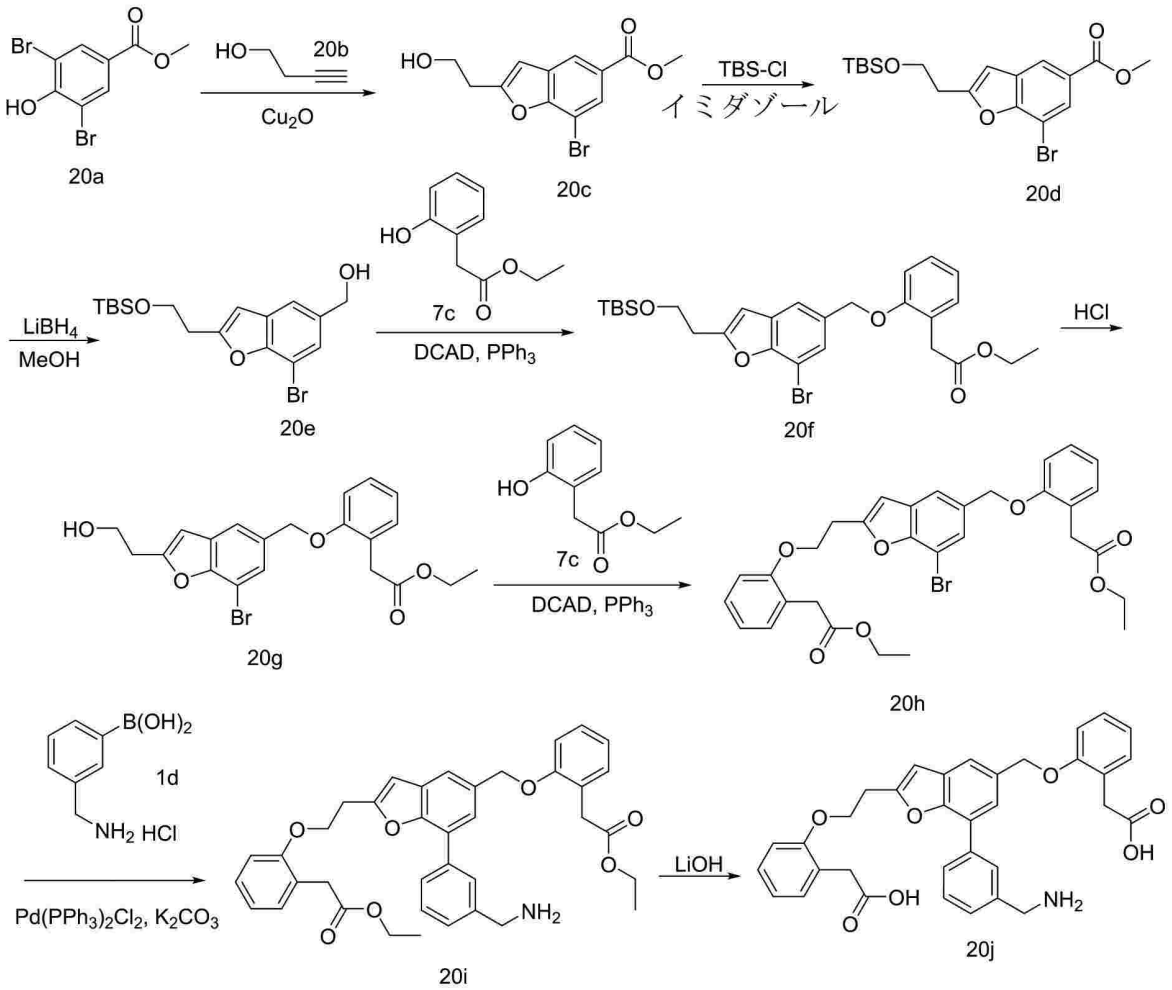
ステップ－４：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９ｅ）の調製

化合物１９ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９ｄ）（２１２ｍｇ、０．５１０ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（２０１ｍｇ、４．７８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で４時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９ｅ）（１０３ｍｇ、収率２２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．５０（ｓ，３Ｈ，D_2O交換可能），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄｔ，Ｊ＝７．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．３８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．２０（ｍ，３Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｔｄ，Ｊ＝７．１，１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｓ，２Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：３８８．１（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：３８６．１（Ｍ－１）；解析　$C_{24}H_{21}NO_4$．ＨＣｌ．０．５H_2Oに関する計算値：Ｃ，６６．５９；Ｈ，５．３６；Ｃｌ，８．１９；Ｎ，３．２４；実測値：Ｃ，６６．３０；Ｈ，５．５４；Ｃｌ，８．１２；Ｎ，３．２７。

【０２７６】

スキーム２０

【化１０６】



２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２－（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）エチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２０ｊ）の調製

ステップ－１：７－ブロモ－２－（２－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（２０ｃ）の調製

化合物２０ｃを、スキーム３のステップ－１で報告された手順に従って、ピリジン（５００ｍＬ）中の３，５－ジブロモ－４－ヒドロキシ安息香酸メチル（２０ａ）（１５ｇ、４８．４ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号４１７２７－４７－３）から、ブタ－３－イン－１－オール（２０ｂ）（３．３９ｇ、４８．４ｍｍｏｌ）、酸化銅（Ｉ）（３．４６ｇ、２４．２０ｍｍｏｌ）を使用し、１２０℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～８０％］による精製の後に、７－ブロモ－２－（２－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（２０ｃ）（８．１ｇ、収率５６％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．２１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９４　－　６．９０　（ｍ，　１Ｈ），　４．９５　－　４．８２　（ｍ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　３．８８　（ｓ，　３Ｈ），　３．７８　（ｔ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．９９　（ｔｄ，　Ｊ　＝　６．４，　１．０　Ｈｚ，　２Ｈ）。

【０２７７】

ステップ－２：７－ブロモ－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ

）エチル）ベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（２０ｄ）の調製
無水ＤＣＭ（１２０ｍＬ）中の７－ブロモ－２－（２－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（２０ｃ）（６ｇ、２０．０６ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（１．３６６ｇ、２０．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＳ－Ｃｌ（３．０２ｇ、２０．０６ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を０℃で２時間撹拌し、一晩室温に温めた。反応混合物をＤＣＭ及び水で希釈し、ＤＣＭ（２×）で抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］により精製し、７－ブロモ－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）ベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（２０ｄ）（７．５ｇ、収率９０％）を透明な油状物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９３　－　６．８６　（ｍ，　１Ｈ），　３．９４　（ｔ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８５　（ｓ，　３Ｈ），　３．０２　（ｔ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　０．７８　（ｓ，　９Ｈ），　－０．０５　（ｓ，　６Ｈ）。

【０２７８】
ステップ－３：（７－ブロモ－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）ベンゾフラン－５－イル）メタノール（２０ｅ）の調製
化合物２０ｅを、スキーム７のステップ－１で報告された手順に従って、－７８℃のＴＨＦ（６０ｍＬ）中の７－ブロモ－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）ベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（２０ｄ）（７．３２ｇ、１７．７１ｍｍｏｌ）から、ＬｉＢＨ$_{4}$（ＴＨＦ中で３Ｍ）（１７．７１ｍＬ、５３．１ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（２．１４９ｍＬ、５３．１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２４時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～６０％］による精製の後に、（７－ブロモ－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）ベンゾフラン－５－イル）メタノール（２０ｅ）（６．３６ｇ、収率９３％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．４９　－　７．４５　（ｍ，　１Ｈ），　７．４０　－　７．３７　（ｍ，　１Ｈ），　６．７５　－　６．７１　（ｍ，　１Ｈ），　５．２９　（ｔ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　４．５４　（ｄ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９４　（ｔ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．９８　（ｔ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　０．７９　（ｓ，　９Ｈ），　－０．０４　（ｓ，　６Ｈ）。

【０２７９】
ステップ－４：２－（２－（（７－ブロモ－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０ｆ）の調製
化合物２０ｆを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の（７－ブロモ－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）ベンゾフラン－５－イル）メタノール（２０ｅ）（６．１１ｇ、１５．８５ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（２．８６ｇ、１５．８５ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（４．１６ｇ、１５．８５ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（５．８２ｇ、１５．８５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２０％］による精製の後に、２－（２－（（７－ブロモ－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０ｆ）（６．５ｇ、収率７５％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．６３　（ｓ，　１Ｈ），　７．５３　（ｓ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．

２２（ｍ，２Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），５．１８（ｓ，２Ｈ），４．１２－３．９０（ｍ，４Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），０．８３（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，９Ｈ），０．００（ｓ，６Ｈ）。

【０２８０】

ステップ－４：２－（２－（（７－ブロモ－２－（２－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０ｇ）の調製

化合物２０ｇを、スキーム７のステップ－２で報告された手順に従って、２－（２－（（７－ブロモ－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０ｆ）（２．３ｇ、４．２０ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中のジオキサン（１．０５ｍＬ、４．２ｍｍｏｌ）中の４Ｎ　ＨＣｌを使用し、室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出　０～６０％］による精製の後に、２－（２－（（７－ブロモ－２－（２－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０ｇ）（１．７ｇ、収率９３％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５５．００　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０２８１】

ステップ－５：２－（２－（（７－ブロモ－２－（２－（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）エチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０ｈ）の調製

化合物２０ｈを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－２－（２－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０ｇ）（１．３３ｇ、３．０７ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（０．６０８ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（０．８８６ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（１．２４０ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（７－ブロモ－２－（２－（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）エチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０ｈ）（８００ｍｇ、収率８２％）が無色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５９５．２　（Ｍ＋１）。

【０２８２】

ステップ－６：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２－（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）エチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０ｉ）の調製

化合物２０ｉを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１５ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－２－（２－（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）エチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０ｈ）（１５０ｍｇ、０．２３３ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（７９ｍｇ、０．４２０ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（２５ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中のK_2CO_3（９７ｍｇ、０．７００ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２－（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）エチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル

）酢酸エチル（２０ｉ）（１０１ｍｇ、収率７０％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ６２２．３ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ６５６．８ （Ｍ＋Ｃｌ）。

【０２８３】

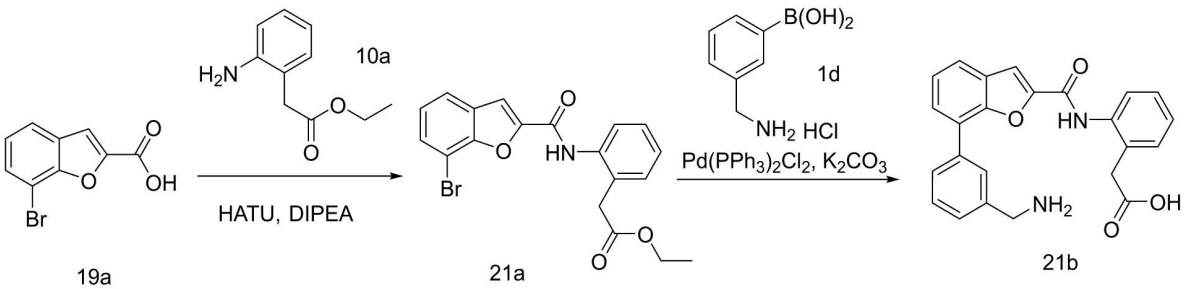
ステップ－７：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２－（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）エチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２０ｊ）の調製

化合物２０ｊを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（４ｍＬ）中の２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２－（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）エチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０ｉ）（１０１ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（４９ｍｇ、１．１６７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２－（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）エチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２０ｊ）（４５ｍｇ、収率３４％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ７．９９ （ｓ，１Ｈ）， ７．９４ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．１， １．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６６ （ｄ， Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６２ － ７．５１ （ｍ， ３Ｈ）， ７．２７ － ７．１４ （ｍ， ４Ｈ）， ７．１３ － ７．０１ （ｍ， ２Ｈ）， ６．９０ （ｔ， Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ６．８１ （ｓ， １Ｈ）， ５．２４ （ｓ， ２Ｈ）， ４．３５ （ｔ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．１２ （ｓ，２Ｈ）， ３．５９ （ｓ， ２Ｈ）， ３．４８ （ｓ， ２Ｈ）， ３．３０ － ３．２５ （ｍ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５６６．２ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ５６４．２ （Ｍ－１）；解析 Ｃ$_{34}$Ｈ$_{31}$ＮＯ$_{7}$．１．０５ＨＣｌ．Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ， ６５．６６；Ｈ， ５．５２；Ｃｌ， ５．９９；Ｎ， ２．２５；実測値：Ｃ，６５．５６；Ｈ， ５．６１；Ｃｌ， ６．０６；Ｎ， ２．３０。

【０２８４】

スキーム２１

【化１０７】



２－（２－（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド）フェニル）酢酸（２１ｂ）の調製

ステップ－１：２－（２－（７－ブロモベンゾフラン－２－カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（２１ａ）の調製

化合物２１ａを、スキーム１０のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の７－ブロモベンゾフラン－２－カルボン酸（１９ａ）（７５０ｍｇ、３．１１ｍｍｏｌ）から、２－（２－アミノフェニル）酢酸エチル（１０ａ）（７２５ｍｇ、４．０５ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（ＤＩＰＥＡ）（１．３５９ｍＬ、７．７８ｍｍｏｌ）、２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，

５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート（Ｖ）（ＨＡＴＵ）（１４２０ｍｇ、３．７３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ） ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～６０％］による精製の後に、２－（２－（７－ブロモベンゾフラン－２－カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（２１ａ）（１．０１ｇ、収率８１％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４２４．００ （Ｍ＋Ｎａ）。

【０２８５】

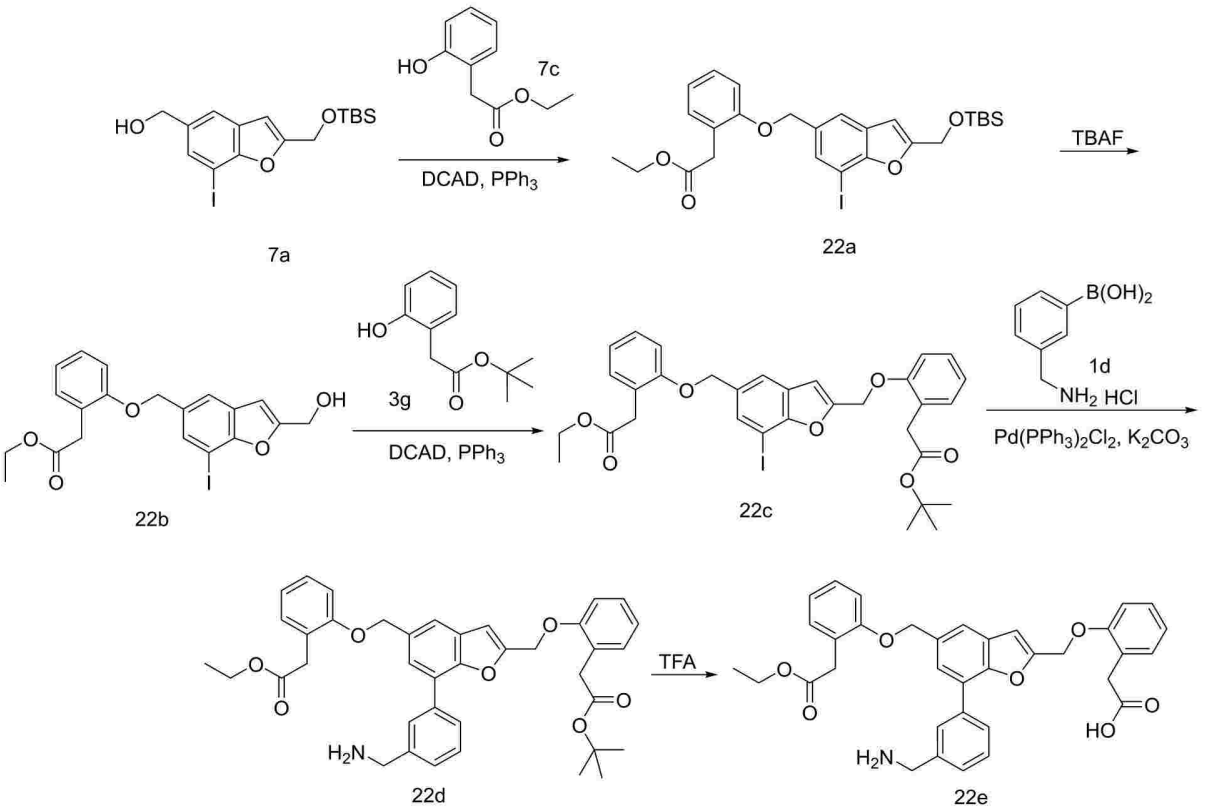
ステップ－２：２－（２－（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド）フェニル）酢酸（２１ｂ）の調製

化合物２１ｂを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（２－（７－ブロモベンゾフラン－２－カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（２１ａ）（４５０ｍｇ、１．１１９ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３７７ｍｇ、２．０１４ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（１１８ｍｇ、０．１６８ｍｍｏｌ）及び水（３ｍＬ）中のK_2CO_3（４６４ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ）の溶液を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出 ０～８０％］による精製の後に、２－（２－（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド）フェニル）酢酸（２１ｂ）（９５ｍｇ、収率２１％）が黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ １２．５１ （ｓ， １Ｈ， D_2O 交換可能），１０．２０ （ｓ， １Ｈ， D_2O 交換可能）， ８．５４ （ｓ， ３Ｈ， D_2O 交換可能）， ８．１３ （ｔ， Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０５ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．３， １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８７ － ７．８１ （ｍ， ２Ｈ）， ７．７７ （ｄｄ， Ｊ ＝ ７．６， １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６５ － ７．５４ （ｍ， ３Ｈ）， ７．５０ （ｔ， Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３９ － ７．３０ （ｍ， ２Ｈ）， ７．２４ （ｔｄ， Ｊ ＝ ７．４， １．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．２３ － ４．０９ （ｍ， ２Ｈ）， ３．７３ （ｓ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４０１．１ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）；３９９．１ （Ｍ－１）；解析 $C_{24}H_{20}N_2O_4.HCl.0.75H_2O$に関する計算値：Ｃ， ６４．００；Ｈ， ５．０４；Ｃｌ， ７．８７；Ｎ， ６．２２；実測値：Ｃ， ６４．０６；Ｈ， ４．９８；Ｃｌ， ７．６６；Ｎ， ６．１３。

【０２８６】

スキーム２２

【化１０８】



２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２ｅ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２ａ）の調製

化合物２２ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（４５０ｍＬ）中の（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メタノール（７ａ）（４９ｇ、１１７ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（２７．４ｇ、１５２ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３９．９ｇ、１５２ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（３００ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（５５．９ｇ、１５２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（３３０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～８％］による精製の後に、２－（２－（（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２ａ）（４４．７ｇ、収率６６％）がオフホワイトの固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．７１（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２８　－　７．１８　（ｍ，　２Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９６　（ｓ，　１Ｈ），　６．９５　－　６．８７　（ｍ，　１Ｈ），　５．１３　（ｓ，　２Ｈ），　４．８２　（ｓ，　２Ｈ），　４．０１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６１　（ｓ，　２Ｈ），　１．０７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．８９　（ｓ，　９Ｈ），　０．１２　（ｓ，　６Ｈ）。

【０２８７】

ステップ－２：２－（２－（（２－（ヒドロキシメチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２ｂ）の調製

化合物２２ｂを、スキーム３のステップ－２で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１８０ｍＬ）中の２－（２－（（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２ａ）（１２ｇ、２０．６７ｍｍｏｌ）から、ＴＢＡＦ（６．７６ｇ、２５．８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１．５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２２０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～４５％］による精製の後に、２－（２－（（２－（ヒドロキシメチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２ｂ）（８．７８ｇ、収率９１％）が、白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．７０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２８　－　７．１９　（ｍ，　２Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９６　－　６．８６　（ｍ，　２Ｈ），　５．５７　－　５．５０　（ｍ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　５．１４　（ｓ，　２Ｈ），　４．６０　（ｄ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．０３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６１　（ｓ，　２Ｈ），　１．０９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８９．００　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０２８８】

ステップ－３：２－（２－（（５－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（２２ｃ）の調製

化合物２２ｃを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の２－（２－（（２－（ヒドロキシメチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２ｂ）（１ｇ、２．１４５ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３ｇ）（０．４９１ｇ、２．３５９ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（０．６１９ｇ、２．３５９ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（０．８６６ｇ、２．３５９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（２２ｃ）（６５０ｍｇ、収率４６％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２８　－　７．１８　（ｍ，　５Ｈ），　７．１５　（ｓ，　１Ｈ），　７．０６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９８　－　６．８８　（ｍ，　２Ｈ），　５．２９　（ｓ，　２Ｈ），　５．１５　（ｓ，　２Ｈ），　４．０５　－　３．９８　（ｍ，　２Ｈ），　３．６２　（ｓ，　２Ｈ），　３．５２　（ｓ，　２Ｈ），　１．２８　（ｓ，　９Ｈ），　１．０８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０２８９】

ステップ－４：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（２２ｄ）の調製

化合物２２ｄを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（２２ｃ）（９９５ｍｇ、１．５１６ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（５１１ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェ

ニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（１６０ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中のK_2CO_3（６２８ｍｇ、４．５５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（２２ｄ）（８２０ｍｇ、収率８５％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．８１　（ｓ，　１Ｈ），　７．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４７　－　７．３７　（ｍ，　２Ｈ），　７．２８　－　７．１７　（ｍ，　５Ｈ），　７．１３　－　７．０８　（ｍ，　１Ｈ），　７．０６　（ｓ，　１Ｈ），　６．９７　－　６．８５　（ｍ，　２Ｈ），　５．３０　（ｓ，　２Ｈ），　５．２４　（ｓ，　２Ｈ），　３．９６　－　３．８７　（ｍ，　２Ｈ），　３．８２　（ｓ，　２Ｈ），　３．６３　（ｓ，　２Ｈ），　３．５２　（ｓ，　２Ｈ），　１．２２　（ｓ，　９Ｈ），　０．９９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　６３６．３０　（Ｍ＋１）。

【０２９０】

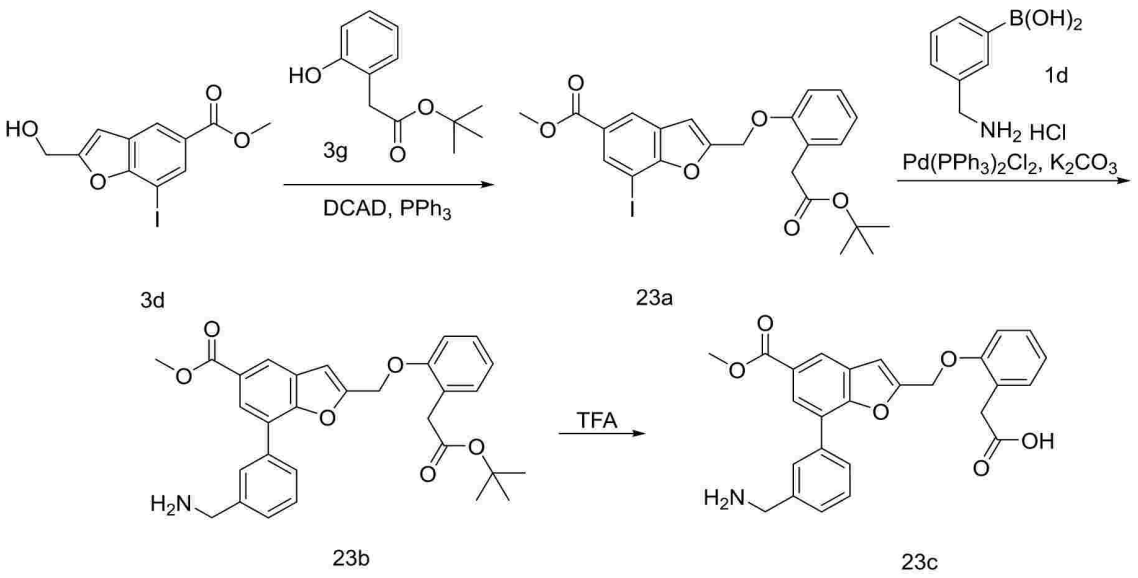
ステップ－５：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２ｅ）の調製

化合物２２ｅを、スキーム３のステップ－９で報告された手順に従って、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（２２ｄ）（２２０ｍｇ、０．３４６ｍｍｏｌ）から、ＴＦＡ（０．５３３ｍＬ、６．９２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２ｅ）（２１ｍｇ、収率１０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１６　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．３８　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　７．９７　（ｔ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９２　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．３，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６３　－　７．５３　（ｍ，　３Ｈ），　７．２９　－　７．１９　（ｍ，　５Ｈ），　７．１４　－　７．０７　（ｍ，　２Ｈ），　６．９８　－　６．８７　（ｍ，　２Ｈ），　５．３３　（ｓ，　２Ｈ），　５．２４　（ｓ，　２Ｈ），　４．１４　（ｓ，　２Ｈ），　３．９３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６３　（ｓ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　０．９９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５８０．３　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　５７８．２　（Ｍ－１）。

【０２９１】

スキーム２３

【化１０９】



２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（メトキシカルボニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２３ｃ）の調製

ステップ－１：２－（（２－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（２３ａ）の調製

化合物２３ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の２－（ヒドロキシメチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（３ｄ）（６７０ｍｇ、２．０１８ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（３ｇ）（４６２ｍｇ、２．２１９ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（５８２ｍｇ、２．２１９ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（８１５ｍｇ、２．２１９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（（２－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（２３ａ）（４００ｍｇ、収率３８％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．３０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．２５　（ｍ，　２Ｈ），　７．２３　－　７．１７　（ｍ，　２Ｈ），　６．９５　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３２　（ｓ，　２Ｈ），　３．８８　（ｓ，　３Ｈ），　３．５２　（ｓ，　２Ｈ），　１．２７　（ｓ，　９Ｈ）。

【０２９２】

ステップ－２：７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（（２－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（２３ｂ）の調製

化合物２３ｂを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（（２－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（２３ａ）（２００ｍｇ、０．３８３ｍｍｏｌ）、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１２９ｍｇ、０．６８９ｍｍｏｌ）から、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（４０．３ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中の$Ｋ_{2}ＣＯ_{3}$（１５９ｍｇ、１．１４９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で６時間加熱して調製した。

これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出０～５０％］による精製の後に、７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（（２－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（２３ｂ）（１６０ｍｇ、０．３１９ｍｍｏｌ、収率８３％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５０２．２ （Ｍ＋１）。

【０２９３】

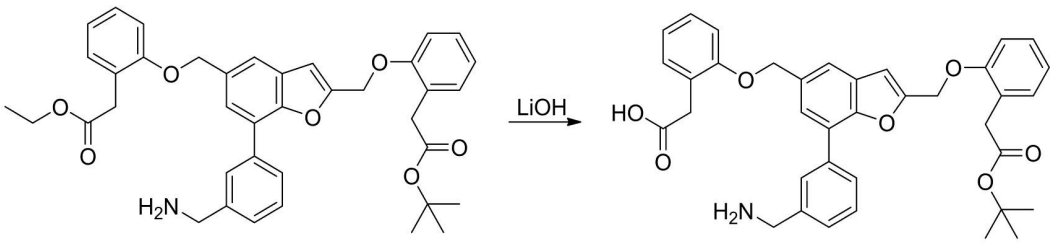
ステップ－３：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（メトキシカルボニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２３ｃ）の調製

化合物２３ｃを、スキーム３のステップ－９で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３ｍＬ）中の７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（（２－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（２３ｂ）（１６０ｍｇ、０．３１９ｍｍｏｌ）から、ＴＦＡ（０．１２ｍＬ、１．５３２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で４時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（メトキシカルボニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２３ｃ）（４１ｍｇ、収率２４％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．２０ （ｓ，１Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能）， ８．６３ （ｓ， ３Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能）， ８．３２ （ｓ， Ｊ ＝ １．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．１５ （ｓ， Ｊ ＝ １．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９９ （ｓ， １Ｈ）， ７．９６ － ７．８９ （ｍ， １Ｈ）， ７．６７ － ７．５５ （ｍ， ２Ｈ）， ７．３１ － ７．１９ （ｍ， ４Ｈ）， ６．９５ （ｔ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．３７ （ｓ， ２Ｈ）， ４．１５ （ｓ，２Ｈ）， ３．９２ （ｓ， ３Ｈ）， ３．５７ （ｓ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）：４４６．１ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ４４４．１ （Ｍ－１）；解析 Ｃ$_{26}$Ｈ$_{23}$ＮＯ$_{6}$．ＨＣｌ．１．２５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ， ６１．９１；Ｈ， ５．３０；Ｃｌ，７．０３；Ｎ， ２．７８；実測値：Ｃ， ６１．８１；Ｈ， ５．２６；Ｃｌ， ７．１３；Ｎ， ２．９０。

【０２９４】

スキーム２４

【化１１０】



22d 24a

２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（（２－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２４ａ）の調製

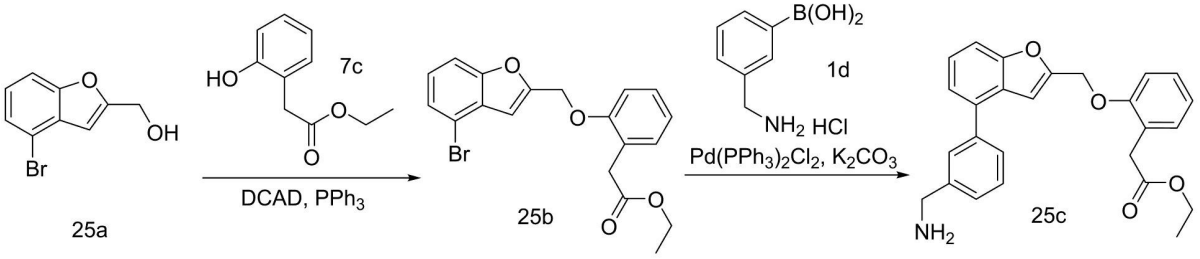
化合物２４ａを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（５ｍＬ）中の２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸 ｔｅｒｔ－ブチル（２２ｄ）（２１０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）から、

水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（７．９１ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（（２－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２４ａ）（４１ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ、収率２０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．２１（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能），８．４３（ｓ，３Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能），７．９９ － ７．９５（ｍ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．６８ － ７．６１（ｍ，２Ｈ），７．６０ － ７．５３（ｍ，３Ｈ），７．２８ － ７．１９（ｍ，４Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，２Ｈ），６．９９ － ６．８６（ｍ，２Ｈ），５．３２（ｓ，２Ｈ），５．２７（ｓ，２Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ），３．６０（ｓ，２Ｈ），３．５２（ｓ，２Ｈ），１．２２（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：６０８．３（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：６０６．２（Ｍ－１）；解析 Ｃ$_{37}$Ｈ$_{37}$ＮＯ$_{7}$．ＨＣｌ．０．２５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，６８．５１；Ｈ，５．９８；Ｃｌ，５．４７；Ｎ，２．１６；実測値：Ｃ，６８．５９；Ｈ，５．９２；Ｃｌ，５．１１；Ｎ，２．０９。

【０２９５】

スキーム２５

【化１１１】

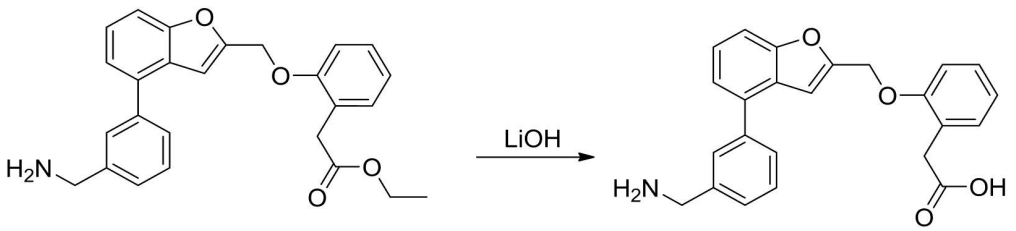


２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（４－ブロモベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５ｂ）の調製

化合物２５ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（４－ブロモベンゾフラン－２－イル）メタノール（２５ａ）（１．５ｇ、６．６１ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１７７７３５－２３－８）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（１．１９０ｇ、６．６１ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（１．９０６ｇ、７．２７ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（２．６７ｇ、７．２７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（４－ブロモベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５ｂ）（１．５ｇ、収率５８％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．６４（ｄ，Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ ＝ ７．７，１．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．３３ － ７．１６（ｍ，４Ｈ），７．００ － ６．９１（ｍ，２Ｈ），５．２９（ｓ，２Ｈ），４．００（ｑ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．６０（ｓ，２Ｈ），１．０６（ｔ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２９６】
ステップ－２：２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５ｃ）の調製
化合物２５ｃを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（２－（（４－ブロモベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５ｂ）（１．５ｇ、３．８５ｍｍｏｌ）、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１．３０ｇ、６．９４ｍｍｏｌ）から、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．５４１ｇ、０．７７１ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中のK_2CO_3（１．５９８ｇ、１１．５６ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５ｃ）（５０２ｍｇ、収率３１％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．６０　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），７．８１　（ｓ，　１Ｈ），　７．６９　－　７．５９　（ｍ，　２Ｈ），　７．５９　－　７．５２　（ｍ，　２Ｈ），　７．４９　－　７．３９　（ｍ，　２Ｈ），　７．３２　（ｓ，　１Ｈ），　７．２８　－　７．１６　（ｍ，　３Ｈ），　６．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２８　（ｓ，　２Ｈ），　４．１９　－　４．０７　（ｍ，　２Ｈ），　３．９７　（ｑ，　２Ｈ），　３．５８　（ｓ，　２Ｈ），　１．０２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１，　１．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１６．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４１４．２　（Ｍ－１）；解析　$C_{26}H_{25}NO_4.HCl.0.5H_2O$に関する計算値：Ｃ，　６７．７５；Ｈ，　５．９０；Ｃｌ，　７．６９；Ｎ，　３．０４；実測値：Ｃ，　６７．７７；Ｈ，　５．７２；Ｃｌ，　７．５８；Ｎ，　３．０９。
【０２９７】
スキーム２６
【化１１２】



25c　　26a

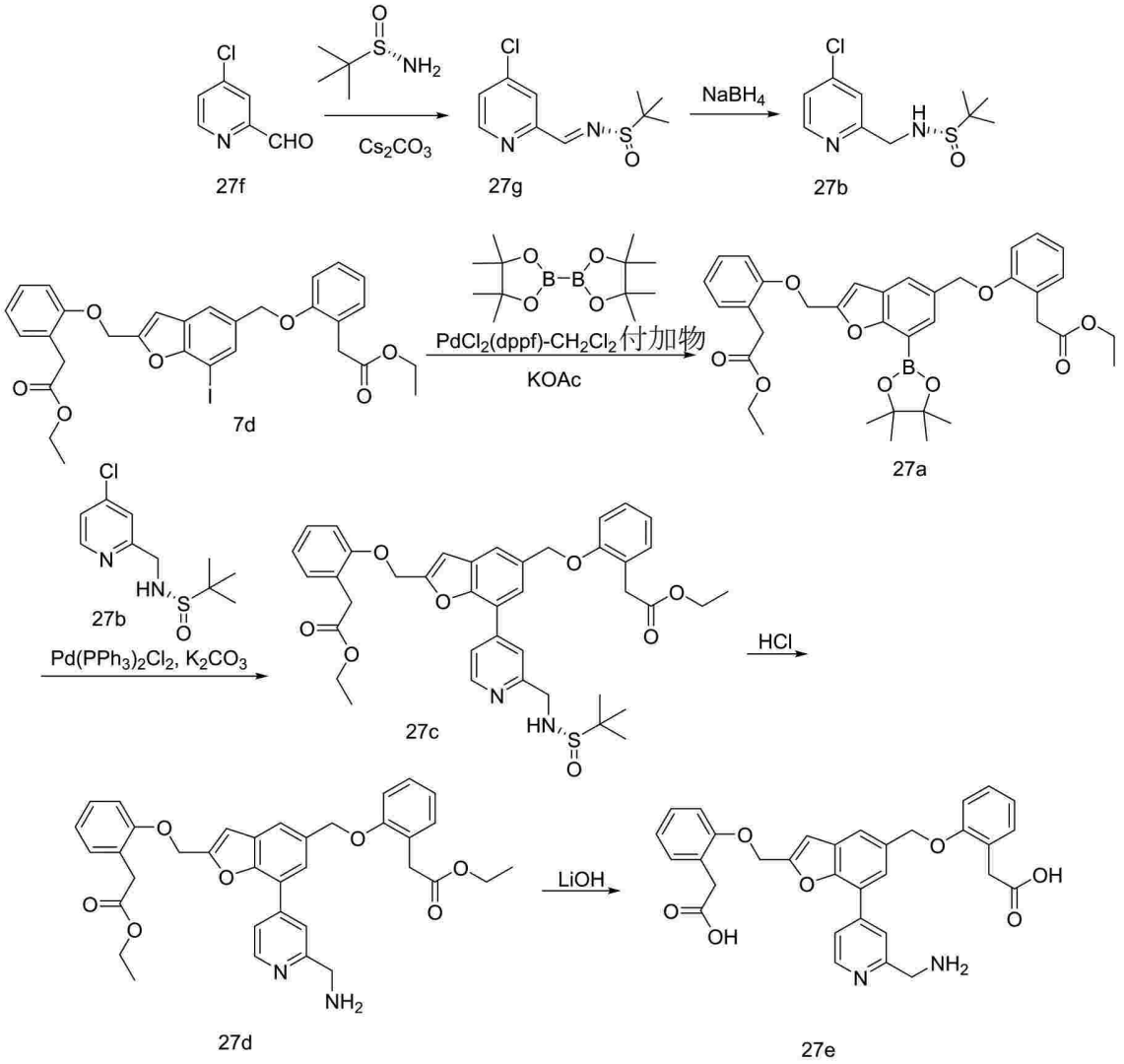
２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６ａ）の調製
化合物２６ａを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５ｃ）（４４２ｍｇ、１．０６４ｍｍｏｌ）から、水（５ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（０．３２３ｇ、７．７１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６ａ）（４０４ｍｇ、収率９８％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　Ｄ

ＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．１９（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．６３（ｓ，３Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．７１－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４８－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．２８－７．１６（ｍ，３Ｈ），６．９３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ），３．５５（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）３８８．１（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）３８６．１（Ｍ－１）；解析Ｃ$_{24}$Ｈ$_{21}$ＮＯ$_4$．ＨＣｌに関する計算値：Ｃ，６８．００；Ｈ，５．２３；Ｃｌ，８．３６；Ｎ，３．３０；実測値：Ｃ，６８．０２；Ｈ，５．２８；Ｃｌ，８．２０；Ｎ，３．３１。

【０２９８】

スキーム２７

【化１１３】



２，２’－（（（（７－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸（２７ｅ）の調製

ステップ－１：Ｎ－（（４－クロロピリジン－２－イル）メチレン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２７ｇ）の調製

ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の４－クロロピコリンアルデヒド（２７ｆ）（１５ｇ、１０６ｍｍｏｌ）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（５１．８ｇ、１５９ｍｍｏｌ）の溶液に、（Ｓ）－２－メ

チルプロパン－２－スルフィンアミド（１４．７７ｇ、１２２ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、ブライン（３×２００ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して、Ｎ－（（４－クロロピリジン－２－イル）メチレン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２７ｇ）（２５．９ｇ、収率１００％）を取得し、次のステップでそのまま使用した；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．７５ （ｄｄ， Ｊ ＝ ５．３， ０．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．４８ （ｓ， １Ｈ）， ８．１３ （ｄｄ， Ｊ ＝ ２．１， ０．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７６ （ｄｄ， Ｊ ＝ ５．３， ２．１ Ｈｚ， １Ｈ）， １．２２ （ｓ， ９Ｈ）。

【０２９９】

ステップ－２：（＋）－Ｎ－（（４－クロロピリジン－２－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２７ｂ）の調製

メタノール（３００ｍＬ）中のＮ－（（４－クロロピリジン－２－イル）メチレン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２７ｇ）（１８．５ｇ、７６ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、$NaBH_4$（２．８６ｇ、７６ｍｍｏｌ）を加え、０．５時間撹拌した。反応物をアセトン（２０ｍＬ）でクエンチし、真空中で濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃ及び飽和NH_4Cl水溶液に移し取った。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２０ｇ）、ヘキサン中の酢酸エチルとメタノールの９：１混合物で溶出］により精製し、（＋）－Ｎ－（（４－クロロピリジン－２－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２７ｂ）（１５．７ｇ、８４％）を白色の固形物として得た。^{1} Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．４８ （ｄｄ， Ｊ ＝ ５．３， ０．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５８ （ｄｄ， Ｊ ＝ ２．１， ０．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４３ （ｄｄ， Ｊ ＝ ５．４， ２．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．９７ （ｔ， Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．２９ （ｄｄ， Ｊ ＝ ６．３， ３．３ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．１６ （ｓ， ９Ｈ）；旋光度 ［α］$_D$ ＝ ＋４５．４ （０．８１， ＭｅＯＨ）。

【０３００】

ステップ－３：２，２’－（（（（７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（２７ａ）の調製

無水ジオキサン（２０ｍＬ）中の２，２’－（（（（７－ヨードベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（７ｄ）（１．５ｇ、２．３８７ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（ＢｉｓＰｉｎ）（１．５１５ｇ、５．９７ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（０．７０３ｇ、７．１６ｍｍｏｌ）の脱気溶液に、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（０．３９０ｇ、０．４７７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を脱気し、アルゴンを充填し、９０℃で一晩加熱した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出０～４０％］により精製し、２，２’－（（（（７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（２７ａ）（１．３ｇ、収率８７％）を茶色の油状物として得た；ＭＳ （ＥＳ＋）： ６５１．１ （Ｍ＋Ｎａ）。

【０３０１】

ステップ－４：２，２’－（（（（７－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（２７ｃ）の調製

化合物２７ｃを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（

１０ｍＬ）中の２，２’－（（（（７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（２７ａ）（５００ｍｇ、０．７９６ｍｍｏｌ）、（＋）－Ｎ－（（４－クロロピリジン－２－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２７ｂ）（２９４ｍｇ、１．１９３ｍｍｏｌ）から、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（８４ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中のK_2CO_3（３３０ｍｇ、２．３８７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のメタノールで溶出　０～５％］による精製の後に、２，２’－（（（（７－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（２７ｃ）（１４２ｍｇ、収率２５％）が粘着性の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　７１３．３　（Ｍ＋１）。

【０３０２】

ステップ－５：２，２’－（（（（７－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（２７ｄ）の調製

化合物２７ｄを、スキーム７のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ／ＴＨＦ（１００ｍＬ；１：１）中の２，２’－（（（（７－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（２７ｃ）（１４２ｍｇ、０．１９９ｍｍｏｌ）から、ＨＣｌ（ジオキサン中で４Ｎ、０．３９８ｍＬ、１．５９１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌してから調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］による精製の後に、２，２’－（（（（７－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸メチルジエチル（２７ｄ）（８９ｍｇ、収率１８％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　６０９．３　（Ｍ＋１）。

【０３０３】

ステップ－６：２，２’－（（（（７－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸（２７ｅ）の調製

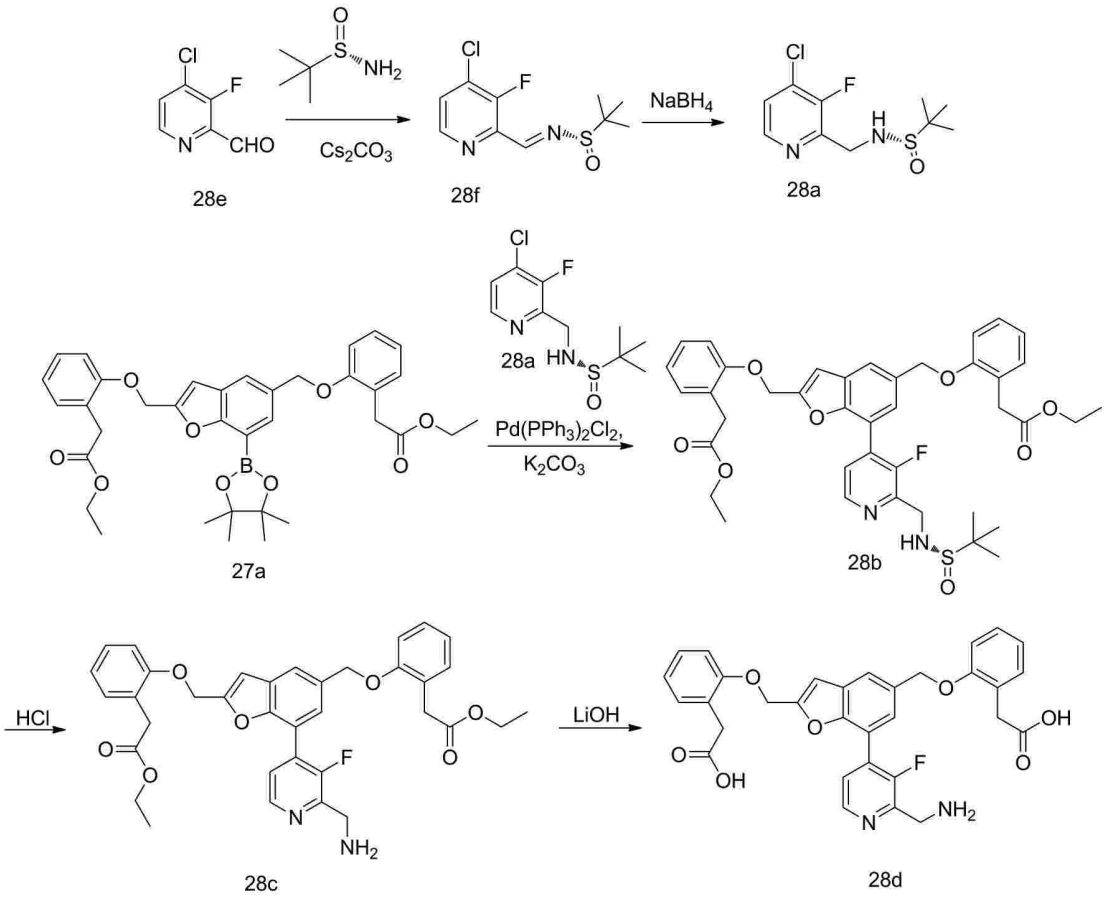
化合物２７ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（４ｍＬ）中の２，２’－（（（（７－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（２７ｄ）（８９ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（３１ｍｇ、０．７３１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２，２’－（（（（７－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸（２７ｅ）（２９ｍｇ、収率３６％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　５．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．５９　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．１３　（ｓ，　１Ｈ），　８．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　５．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８５　（ｓ，　２Ｈ），　７．２４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．６，　５．７　Ｈｚ，　５Ｈ），　７．１６　－　７．０７　（ｍ，　２Ｈ），　６．９３　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１４．４，　７．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　５．３７　（ｓ，　２Ｈ），　５．２９　（ｓ，　２Ｈ），　４．３２　（ｓ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６１　（ｓ，　２Ｈ），　３．５７　（ｓ，　２Ｈ

）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５５３．２ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ５５１．１ （Ｍ－１）；解析 $C_{32}H_{28}N_2O_7$．１．５ＨＣｌ．１．２５H_2Oに関する計算値：Ｃ， ６１．０３；Ｈ， ５．１２；Ｃｌ， ８．４４；Ｎ， ４．４５；実測値：Ｃ， ６０．８５；Ｈ， ５．２９；Ｃｌ， ８．６４；Ｎ， ４．４４。

【０３０４】

スキーム２８

【化１１４】



２，２’－（（（（７－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸（２８ｄ）の調製

ステップ－１：（Ｓ）－Ｎ－（（４－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）メチレン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２８ｆ）の調製

ＤＣＭ（３５０ｍＬ）中の４－クロロ－３－フルオロピコリンアルデヒド（２８ｅ）（６．７３ｇ、４２．２ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１２６０８７８－７８－１）及びCs_2CO_3（２７．５ｇ、８４ｍｍｏｌ）の溶液に、（Ｓ）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（５．８８ｇ、４８．５ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、ブライン（３×２００ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して、（Ｓ）－Ｎ－（（４－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）メチレン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２８ｆ）（１１．０８ｇ、収率１００％）を取得し、これをさらに精製することなく次の反応に使用した；^{1}ＨＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．５９ （ｄ，Ｊ ＝ ５．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．５６ （ｓ，１Ｈ），７．９７ （ｄｄ，Ｊ ＝ ５．６，５．０ Ｈｚ，１Ｈ），１．２１ （ｓ，９Ｈ）。

【０３０５】
ステップ－２：（＋）－Ｎ－（（４－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２８ａ）の調製
メタノール（２１１ｍＬ）中の（Ｓ）－Ｎ－（（４－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）メチレン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２８ｆ）（１１．０８ｇ、４２．２ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、$NaBH_4$（１．５９５ｇ、４２．２ｍｍｏｌ）を加え、０．５時間撹拌した。反応物をアセトン（２０ｍＬ）でクエンチし、真空中で濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃ及び飽和NH_4Cl水溶液に移し取った。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２０ｇ）、ヘキサン中の酢酸エチルとメタノールの９：１混合物で溶出］により精製し、（＋）－Ｎ－（（４－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２８ａ）（９．３４ｇ、収率８４％）を濃厚な透明なシロップとして得た；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．３６（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６２（ｍ，１Ｈ），５．８６（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝５．９，２．２Ｈｚ，２Ｈ），１．０９（ｓ，９Ｈ）；旋光度［α］Ｄ＝＋５３．８８（ｃ＝０．４９，ＭｅＯＨ）。
【０３０６】
ステップ－３：２，２’－（（（（７－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（２８ｂ）の調製
化合物２８ｂを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の２，２’－（（（（７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（２７ａ）（８００ｍｇ、１．２７３ｍｍｏｌ）、（＋）－Ｎ－（（４－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２８ａ）（５０５ｍｇ、１．９０９ｍｍｏｌ）から、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（１３４ｍｇ、０．１９１ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中のK_2CO_3（５２８ｍｇ、３．８２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で３．５時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のメタノールで溶出　０～５％］による精製の後に、２，２’－（（（（７－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（２８ｂ）（１３６ｍｇ、収率１５％）が褐色の粘着性の固形物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：７３１．２（Ｍ＋１）。
【０３０７】
ステップ－２：２，２’－（（（（７－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（２８ｃ）の調製
化合物２８ｃを、スキーム７のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ／ＴＨＦ（１００ｍＬ；１：１）中の２，２’－（（（（７－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（２８ｂ）（１３６ｍｇ、０．１８６ｍｍｏｌ）から、ＨＣｌ（ジオキサン中で４Ｎ、０．６３６ｍＬ、２．５５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌してから調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］による精製の後に、２，２’－（（（

（７－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（２８ｃ）（６６ｍｇ、収率８％）が得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ６２７ （Ｍ＋１）。

【０３０８】

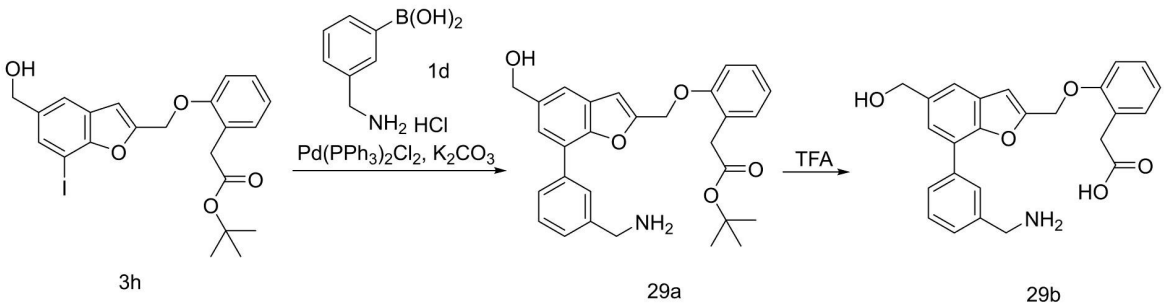
ステップ－３：２，２’－（（（（７－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸（２８ｄ）の調製

化合物２８ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（４ｍＬ）中の２，２’－（（（（７－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸ジエチル（２８ｃ）（６６ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（２２ｍｇ、０．５２７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］による精製の後に、２，２’－（（（（７－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾフラン－２，５－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２，１－フェニレン））二酢酸（２８ｄ）（３０ｍｇ、収率５０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．６９ － ８．５５ （ｍ， ４Ｈ， ３Ｈ Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能）， ７．８９ （ｓ， １Ｈ）， ７．８１ （ｔ， Ｊ ＝ ５．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６２ （ｓ， １Ｈ）， ７．２９ － ７．１５ （ｍ， ５Ｈ）， ７．１４ － ７．０７ （ｍ， ２Ｈ）， ６．９８ － ６．８７ （ｍ， ２Ｈ）， ５．２９ （ｓ， ２Ｈ）， ５．２８ （ｓ， ２Ｈ）， ４．３６ （ｍ， Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．５９ （ｓ， ２Ｈ）， ３．５５ （ｓ， ２Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ （２８２ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ －１２８．５７；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５７１．２ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ５６９．２ （Ｍ－１）；解析 Ｃ$_{32}$Ｈ$_{27}$ＦＮ$_{2}$Ｏ$_{7}$．１．３５ＨＣｌ．Ｈ$_{2}$Ｏ に関する計算値：Ｃ， ６０．２６；Ｈ， ４．８０；Ｃｌ， ７．５０；Ｎ， ４．３９；実測値：Ｃ， ５９．９３；Ｈ， ４．７６；Ｃｌ， ７．４８；Ｎ， ４．４１。

【０３０９】

スキーム２９

【化１１５】



２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２９ｂ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸 ｔｅｒｔ－ブチル（２９ａ）の調製

化合物２９ａを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－（ヒドロキシメチル）－７－ヨードベンゾフラン－２

－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３ｈ）（４００ｍｇ、０．８０９ｍｍｏｌ）、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２２８ｍｇ、１．２１４ｍｍｏｌ）から、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（１１４ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ）、及び水（３ｍＬ）中のK_2CO_3（２８０ｍｇ、２．０２３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル２　ｔｅｒｔ－ブチル（２９ａ）（２８６ｍｇ、収率７５％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．７８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．４，１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１　－　７．４５　（ｍ，　１Ｈ），　７．４５　－　７．３６　（ｍ，　２Ｈ），　７．３１　－　７．１８　（ｍ，　３Ｈ），　７．０４　（ｓ，　１Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３１　－　５．２０　（ｍ，　３Ｈ），　４．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　５．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８１　（ｓ，　２Ｈ），　３．５２　（ｓ，　２Ｈ），　１．８４　（ｓ，　２Ｈ），　１．２３　（ｓ，　９Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７４．２　（Ｍ＋１）。

【０３１０】

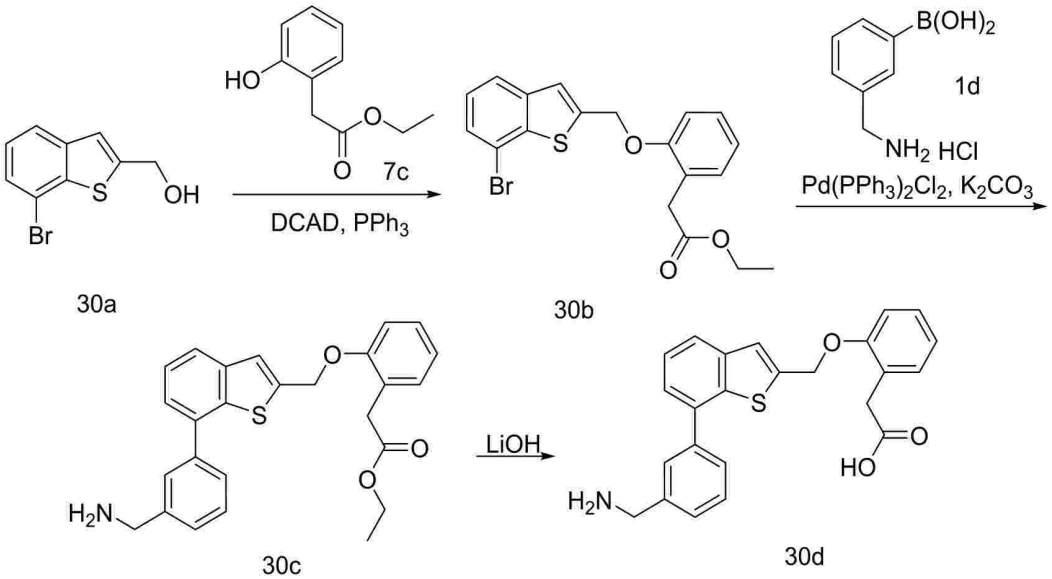
ステップ－２：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２９ｂ）の調製

化合物２９ｂを、スキーム３のステップ－９で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（２９ａ）（２８６ｍｇ、０．６０４ｍｍｏｌ）から、ＴＦＡ（０．６２ｍＬ、８．０９ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２９ｂ）（８ｍｇ、収率２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１８　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．５０　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　７．９６　（ｓ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９１　（ｄｔ，　Ｊ　＝　６．７，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　－　７．４９　（ｍ，　４Ｈ），　７．３０　－　７．１７　（ｍ，　３Ｈ），　７．０５　（ｓ，　１Ｈ），　６．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３９　－　５．２３　（ｍ，　３Ｈ，　１Ｈ　D_2O　交換可能），　４．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　４．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１８．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４１６．１　（Ｍ－１）。

【０３１１】

スキーム３０

【化１１６】



２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３０ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（７－ブロモベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３０ｂ）の調製

化合物３０ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（７－ブロモベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）メタノール（３０ａ）（１．５ｇ、６．１７ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１１７１９２６－６４－９）、トリフェニルホスフィン（１．７８０ｇ、６．７９ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（１．２２３ｇ、６．７９ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（２．４９２ｇ、６．７９ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（７－ブロモベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３０ｂ）（１．３ｇ、収率５２％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．９，　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　－　７．６４　（ｍ，　１Ｈ），　７．６０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．７，　０．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．２１　（ｍ，　２Ｈ），　７．１５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９５　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．０６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６４　（ｓ，　２Ｈ），　１．１３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０３１２】

ステップ－２：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３０ｃ）の調製

化合物３０ｃを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３０ｂ）（４００ｍｇ、０．９８７ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３３３ｍｇ、１．７７６ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（１０４ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中の$Ｋ_{2}ＣＯ_{3}$（４０９ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ）の溶液を使用

し、１００℃で６時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３０ｃ）（９８ｍｇ、収率２３％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３２．１　（Ｍ＋１）。

【０３１３】

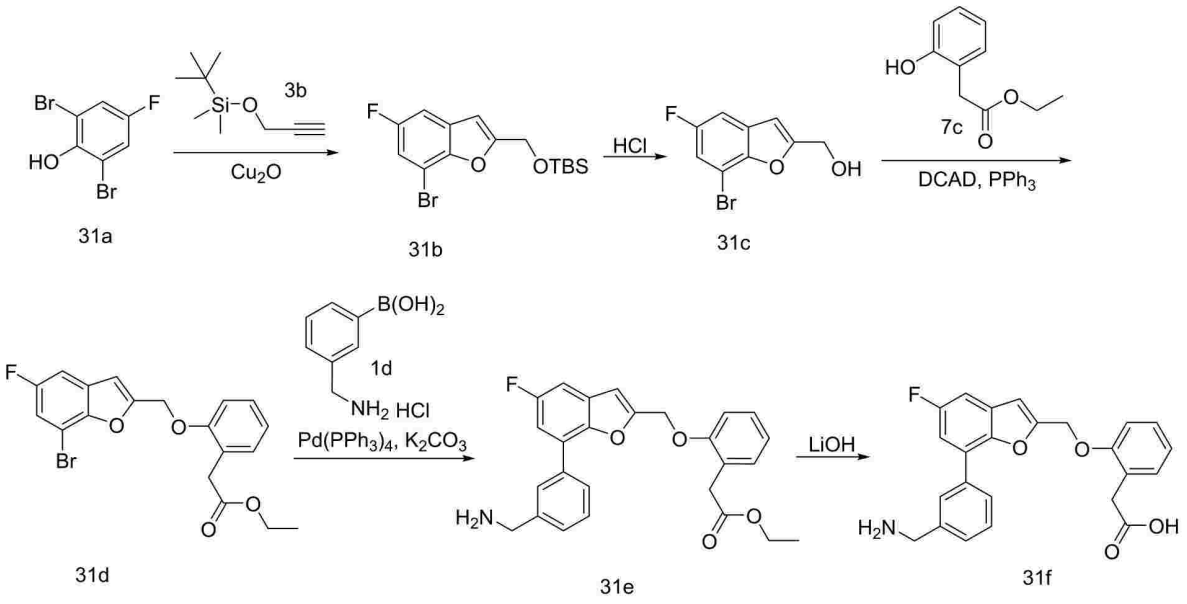
ステップ－３：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３０ｄ）の調製

化合物３０ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３０ｃ）（９８ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１６６ｍｇ、３．９５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で４時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３０ｄ）（４９ｍｇ、収率１２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．２３　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　７．８２　－　７．７４　（ｍ，　２Ｈ），　７．７２　－　７．６５　（ｍ，　１Ｈ），　７．５６　－　７．５０　（ｍ，　３Ｈ），　７．４８　－　７．４１　（ｍ，　１Ｈ），　７．３９　－　７．３２　（ｍ，　１Ｈ），　７．１８　－　７．０９　（ｍ，　２Ｈ），　７．０６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　４．０５　（ｓ，　２Ｈ），　３．４８　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０４．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４０２．１　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{24}$Ｈ$_{21}$ＮＯ$_{3}$Ｓ．ＨＣｌ．０．５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　６４．２１；Ｈ，　５．１６；Ｃｌ，　７．９０；Ｎ，　３．１２；実測値：Ｃ，　６４．０３；Ｈ，　５．２１；Ｃｌ，　７．７２；Ｎ，　３．０６。

【０３１４】

スキーム３１

【化１１７】



２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－フルオロベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３１ｆ）の調製

ステップ－１：（（７－ブロモ－５－フルオロベンゾフラン－２－イル）メトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（３１ｂ）の調製
化合物３１ｂを、スキーム３のステップ－１で報告された手順に従って、ピリジン（３０ｍＬ）中の２，６－ジブロモ－４－フルオロフェノール（３１ａ）（５ｇ、１８．５３ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号３４４－２０－７）から、ｔｅｒｔ－ブチルジメチル（プロパ－２－イニルオキシ）シラン（３ｂ）（３．１６ｇ、１８．５３ｍｍｏｌ及び酸化銅（Ｉ）（１．３２５ｇ、９．２６ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０分間、１２５℃で６時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～７０％］による精製の後に、（（７－ブロモ－５－フルオロベンゾフラン－２－イル）メトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（３１ｂ）（３．６ｇ、収率５４％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），４．８３（ｓ，２Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，９Ｈ），０．１１（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，６Ｈ）。
【０３１５】
ステップ－２：（７－ブロモ－５－フルオロベンゾフラン－２－イル）メタノール（３１ｃ）の調製
化合物３１ｃを、スキーム２０のステップ－５で報告された手順に従って、（（７－ブロモ－５－フルオロベンゾフラン－２－イル）メトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（３１ｂ）から、ＤＣＭ中のＨＣｌ（ジオキサン中で４Ｎ、４ｍＬ）を使用し、室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～７０％］による精製の後に、（７－ブロモ－５－フルオロベンゾフラン－２－イル）メタノール（３１ｃ）（１．６ｇ、収率３５％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．４９（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｔ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ交換可能），４．６０（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ－１１８．７０。
【０３１６】
ステップ－３：２－（２－（（７－ブロモ－５－フルオロベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１ｄ）の調製
化合物３１ｄを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（７－ブロモ－５－フルオロベンゾフラン－２－イル）メタノール（３１ｃ）（１．１２ｇ、４．５７ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のトリフェニルホスフィン（１．３１９ｇ、５．０３ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（０．９０６ｇ、５．０３ｍｍｏｌ）、ビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（１．８４６ｇ、５．０３ｍｍｏｌ）を使用して、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（７－ブロモ－５－フルオロベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１ｄ）（１．１ｇ、収率５９％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．５６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３２－７．１７（ｍ，３Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３１（ｓ，２Ｈ），４．００（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．６０（ｓ，２Ｈ），１．０４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。
【０３１７】
ステップ－４：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－フルオロベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１ｅ）の調製

化合物３１ｅを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－フルオロベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１ｄ）（４２０ｍｇ、１．０３１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２１３ｍｇ、１．１３４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２３８ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中のK_2CO_3（４２８ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－フルオロベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１ｅ）（１６６ｍｇ、収率３７％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．８２　（ｓ，　１Ｈ），７．７７　－　７．７１　（ｍ，　１Ｈ），　７．５１　－　７．３７　（ｍ，　４Ｈ），７．３１　－　７．１７　（ｍ，　３Ｈ），　７．０６　（ｓ，　１Ｈ），　６．９４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３０　（ｓ，　２Ｈ），　３．８７　（ｑ，　２Ｈ），　３．８１　（ｓ，　２Ｈ），　３．５９　（ｓ，　２Ｈ），　１．９３　（ｓ，　２Ｈ），　０．９６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１，　１．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３４．２０　（Ｍ＋１）。

【０３１８】

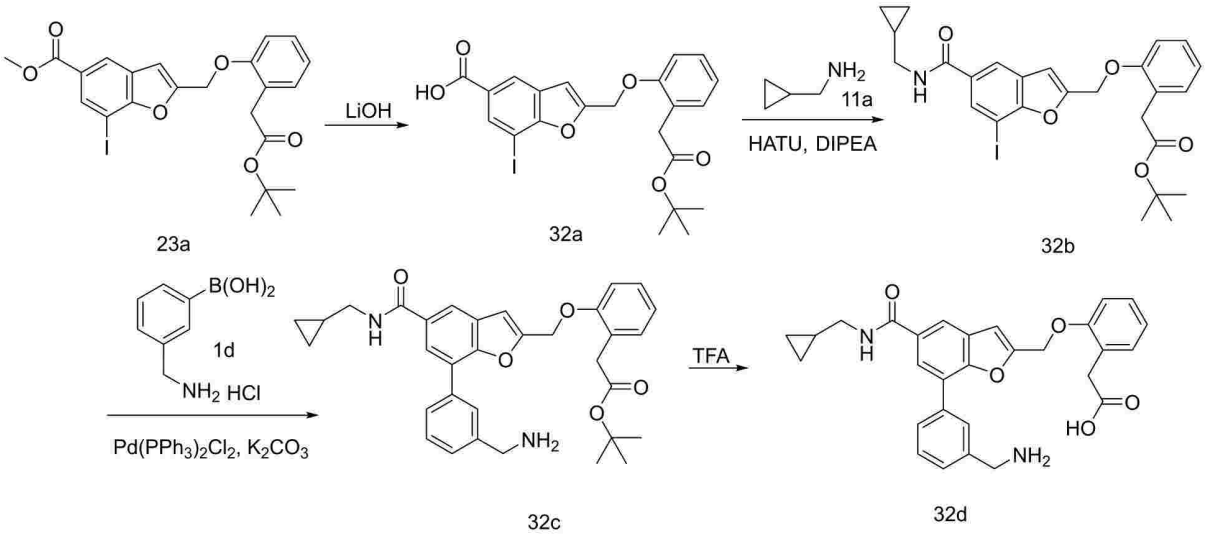
ステップ－５：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－フルオロベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３１ｆ）の調製

化合物３１ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（６ｍＬ）中の２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－フルオロベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１ｅ）（９８ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（８７ｍｇ、２．０６３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－フルオロベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３１ｆ）（１０７ｍｇ、収率２６％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１７　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．５４　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．０２　（ｓ，　１Ｈ），８．００　－　７．８９　（ｍ，　１Ｈ），　７．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　４．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．５３　－　７．４１　（ｍ，　２Ｈ），　７．３０　－　７．１６　（ｍ，　３Ｈ），　７．０８　（ｓ，　１Ｈ），　６．９４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），５．３４　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－１１９．６９；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０６．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４０４．１　（Ｍ－１）。

【０３１９】

スキーム３２

【化１１８】



２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（（シクロプロピルメチル）カルバモイル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２ｄ）の調製

ステップ－１：２－（（２－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－カルボン酸（３２ａ）の調製

化合物３２ａを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２－（（２－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（２３ａ）（２．７２ｇ、５．２１ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（０．２１９ｇ、５．２１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。反応混合物を真空下で濃縮し、そしてｐＨ４に酸性化した。水溶液をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出　０～１００％］により精製し、２－（（２－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－カルボン酸（３２ａ）（５．８ｇ、１１．４１ｍｍｏｌ、収率６６％）を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１３．１３　（ｓ，　１Ｈ），８．３３　－　８．１９　（ｍ，　２Ｈ），　７．３２　－　７．２３　（ｍ，　２Ｈ），　７．２０　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．０，　２．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３２　（ｓ，　２Ｈ），　３．５２　（ｓ，２Ｈ），　１．２７　（ｓ，　９Ｈ）。

【０３２０】

ステップ－２：２－（２－（（５－（（シクロプロピルメチル）カルバモイル）－７－ヨードベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３２ｂ）の調製

化合物３２ｂを、スキーム１０のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２－（（２－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－カルボン酸（３２ａ）（４００ｍｇ、０．７８７ｍｍｏｌ）から、シクロプロピルメタンアミン（１１ａ）（６１．６ｍｇ、０．８６６ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（ＤＩＰＥＡ）（０．３４４ｍＬ、１．９６７ｍｍｏｌ）、及び２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート（Ｖ）（ＨＡＴＵ）（３２９ｍｇ、０．８６６ｍｍｏｌ）を使用

し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理とフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（（シクロプロピルメチル）カルバモイル）－７－ヨードベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３２ｂ）（２５０ｍｇ、収率５７％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５８４．１０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０３２１】

ステップ－３：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（（シクロプロピルメチル）カルバモイル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（３２ｃ）の調製

化合物３２ｃを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－（（シクロプロピルメチル）カルバモイル）－７－ヨードベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３２ｂ）（２５０ｍｇ、０．４４５ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１２５ｍｇ、０．６６８ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（６２．５ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）及び水（３ｍＬ）中のK_2CO_3（１５４ｍｇ、１．１１３ｍｍｏｌ）の溶液を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（（シクロプロピルメチル）カルバモイル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３２ｃ）（１３１ｍｇ、収率５４％）が無色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５４１．３　（Ｍ＋１），　（ＥＳ－）：　５３９．２　（Ｍ－１）。

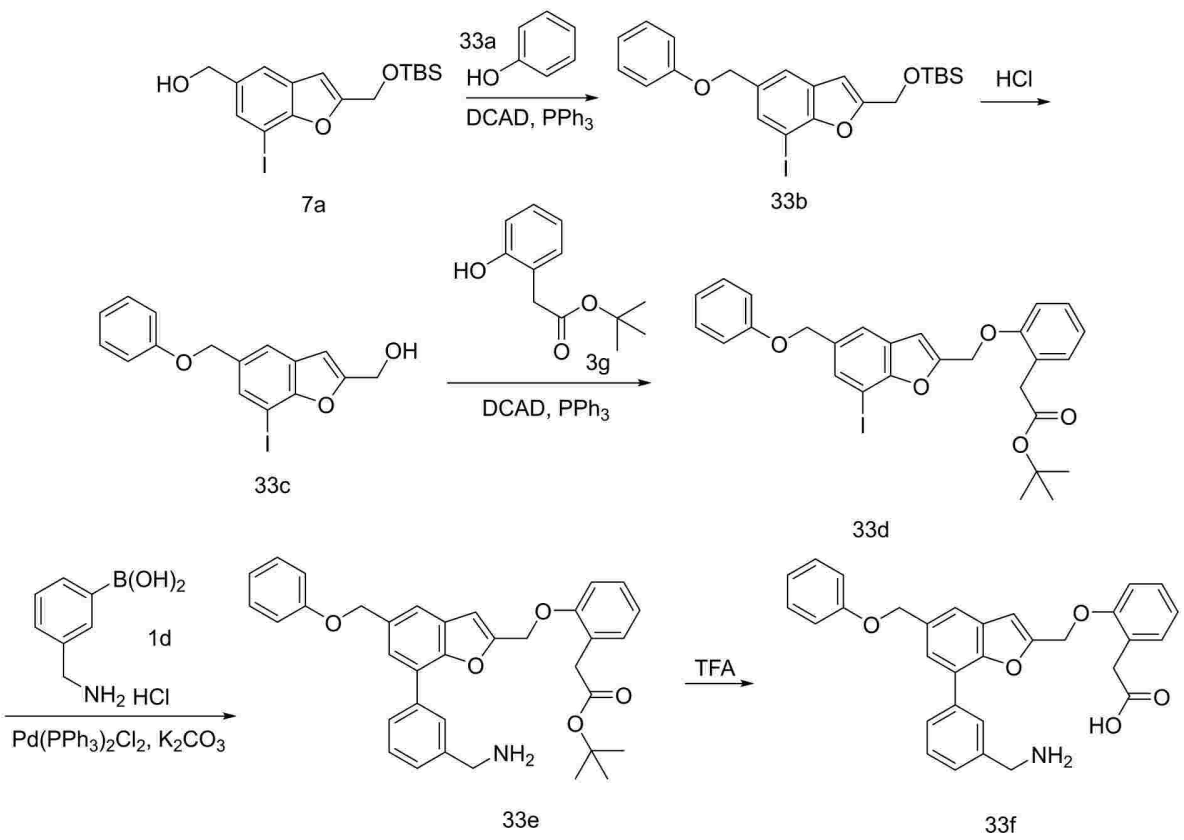
【０３２２】

ステップ－４：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（（シクロプロピルメチル）カルバモイル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２ｄ）の調製

化合物３２ｄを、スキーム３のステップ－９で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（（シクロプロピルメチル）カルバモイル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３２ｃ）（１３１ｍｇ、０．２４２ｍｍｏｌ）から、ＴＦＡ（０．３４３ｍＬ、４．４５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（（シクロプロピルメチル）カルバモイル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２ｄ）（３５ｍｇ、収率１６％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１８　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ２Ｏ　交換可能），　８．７８　（ｔ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．４５　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．２２　－　８．１２　（ｍ，　２Ｈ），　８．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９８　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．４，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６４　－　７．５２　（ｍ，　２Ｈ），　７．３１　－　７．１６　（ｍ，　４Ｈ），　６．９５　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．１，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　４．１６　（ｓ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　３．１９　（ｔ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．１８　－　０．９９　（ｍ，　１Ｈ），　０．５０　－　０．３６　（ｍ，　２Ｈ），　０．３１　－　０．２１　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）　４８５．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４８３．２　（Ｍ－１）；解析　$C_{29}H_{28}N_2O_5.HCl.1.75H_2O$に関する計算値：Ｃ，　６３．０４；Ｈ，　５．９３；Ｃｌ，　６．４２；Ｎ，　５．０７；実測値：Ｃ，　６３．２１；Ｈ，　５．９５；Ｃｌ，　６．３７；Ｎ，　５．０７。

【０３２３】

スキーム３３
【化１１９】



２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３３ｆ）の調製

ステップ－１：（（７－ヨード－５－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）ジメチルシラン　ｔｅｒｔ－ブチル（３３ｂ）の調製

化合物３３ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－イル）メタノール（７ａ）（２ｇ、４．７８ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（１．３７９ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）、フェノール（３３ａ）（０．４９５ｇ、５．２６ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１０８－９５－２）から、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（１．９３１ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、（（７－ヨード－５－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）ジメチルシラン　ｔｅｒｔ－ブチル（３３ｂ）（２．１ｇ、収率８９％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４１　－　７．３８　（ｍ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．２５　（ｍ，　２Ｈ），　７．０４　－　６．９９　（ｍ，　２Ｈ），　６．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１５　（ｓ，　２Ｈ），　４．８４　－　４．７９　（ｍ，　２Ｈ），　０．８９　（ｓ，　９Ｈ），　０．１３　（ｓ，　６Ｈ）。

【０３２４】

ステップ－２：（７－ヨード－５－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）メタノール（３３ｃ）の調製

化合物３３ｃを、スキーム７のステップ－２で報告された手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（７－ヨード－５－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）ジメチルシラン（３３ｂ）（２．１ｇ、４．２５ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のＨＣｌ（ジオキサン中で４Ｎ、５．９８ｍＬ、２３．９０ｍｍｏｌ）を使用し、反応混合物を室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、（７－ヨード－５－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）メタノール（３３ｃ）（１．５ｇ、収率８３％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．２４　（ｍ，　２Ｈ），　７．０６　－　６．９８　（ｍ，　２Ｈ），　６．９８　－　６．８８　（ｍ，　２Ｈ），　５．５７　（ｔ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１６　（ｓ，　２Ｈ），　４．６０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．９，　０．８　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０３．０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０３２５】

ステップ－３：２－（２－（（７－ヨード－５－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチルの調製（３３ｄ）

化合物３３ｄを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（７－ヨード－５－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）メタノール（３３ｃ）（４００ｍｇ、１．０５２ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（３０４ｍｇ、１．１５７ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３ｇ）（０．２４１ｇ、１．１５７ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（４２５ｍｇ、１．１５７ｍｍｏｌ）を使用し、反応混合物を室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（７－ヨード－５－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３３ｄ）（２２０ｍｇ、収率３７％）が無色の油状物として得られた。

【０３２６】

ステップ－４：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３３ｅ）の調製

化合物３３ｅを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（２－（（７－ヨード－５－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３３ｄ）（２２０ｍｇ、０．３８６ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１０８ｍｇ、０．５７９ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（５４．１ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）、及び水（３ｍＬ）中のK_2CO_3（１３３ｍｇ、０．９６４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３３ｅ）（１０２ｍｇ、収率４８％）が無色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５５０．２　（Ｍ＋１）。

【０３２７】

ステップ－５：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３３ｆ）の調製

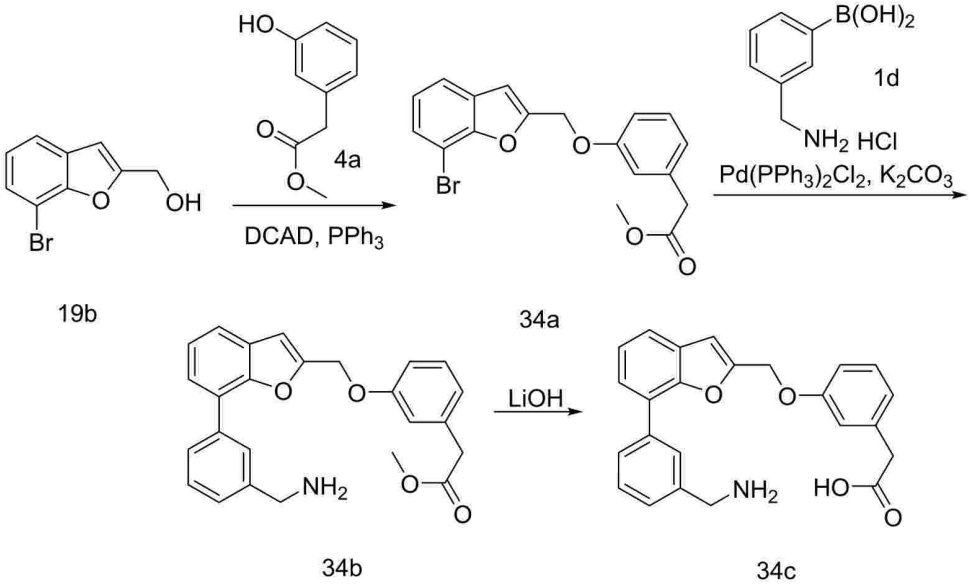
化合物３３ｆを、スキーム３のステップ－９で報告された手順に従って、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３３ｅ）

（１０２ｍｇ、０．１８６ｍｍｏｌ）から、ＴＦＡ（０．２９７ｍＬ、３．８６ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３３ｆ）（１４ｍｇ、収率７％）の塩酸塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．１２　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．３９　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　７．９９　－　７．９０　（ｍ，　２Ｈ），　７．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６３　－　７．５１　（ｍ，　２Ｈ），　７．３５　－　７．２５　（ｍ，　３Ｈ），　７．２５　－　７．１８　（ｍ，　２Ｈ），　７．１２　－　７．０１　（ｍ，　３Ｈ），　６．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　５．３３　（ｓ，　２Ｈ），　５．２４　（ｓ，　２Ｈ），　４．１３　（ｓ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９４．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４９２．２　（Ｍ－１）。

【０３２８】

スキーム３４

【化１２０】



２－（３－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３４ｃ）の調製

ステップ－１：２－（３－（（７－ブロモベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（３４ａ）の調製

化合物３４ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（７－ブロモベンゾフラン－２－イル）メタノール（１９ｂ）（５１０ｍｇ、２．２４６ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（６４８ｍｇ、２．４７１ｍｍｏｌ）、２－（３－ヒドロキシフェニル）酢酸メチル（４ａ）（４１１ｍｇ、２．４７１ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（９０７ｍｇ、２．４７１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（３－（（７－ブロモベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（３４ａ）（４０４ｍｇ、収率４８％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３

００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ７．６８ （ｄｄ， Ｊ ＝ ７．８， １．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５７ （ｄｄ， Ｊ ＝ ７．８， １．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３０ － ７．２０ （ｍ， ２Ｈ）， ７．１９ （ｓ， １Ｈ）， ７．０２ － ６．９７ （ｍ， ２Ｈ）， ６．８８ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．６， １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．２９ （ｓ， ２Ｈ）， ３．６６ （ｓ， ２Ｈ）， ３．６０ （ｓ， ３Ｈ）。

【０３２９】

ステップ－２：２－（３－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（３４ｂ）の調製

化合物３４ｂを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（３－（（７－ブロモベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（３４ａ）（４００ｍｇ、１．０６６ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３００ｍｇ、１．５９９ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（１５０ｍｇ、０．２１３ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中のK_2CO_3（３６８ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出 ０～５０％］による精製の後に、２－（３－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（３４ｂ）（１２５ｍｇ、収率２９％）が無色の油状物として得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４０２．１ （Ｍ＋１）。

【０３３０】

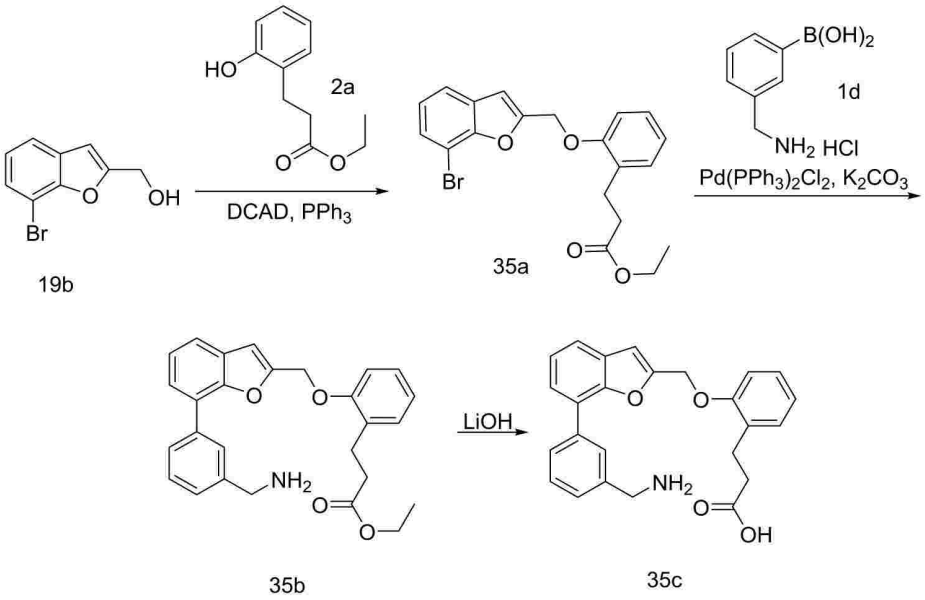
ステップ－３：２－（３－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３４ｃ）の調製

化合物３４ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（４ｍＬ）中の２－（３－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（３４ｂ）（１２５ｍｇ、０．３１１ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１３４ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］による精製の後に、２－（３－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３４ｃ）（７７ｍｇ、収率１９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ９．１８ （ｓ， ３Ｈ， D_2O 交換可能）， ７．９５ （ｓ， Ｊ ＝ １．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８９ （ｄｔ， Ｊ ＝ ６．８， ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６８ （ｄｄ， Ｊ ＝ ７．７， １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６１ － ７．５１ （ｍ， ３Ｈ）， ７．３８ （ｔ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２９ － ７．２０ （ｍ， １Ｈ）， ７．１４ （ｓ， １Ｈ）， ７．０３ － ６．９２ （ｍ， ２Ｈ）， ６．８７ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．６， １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．３０ （ｓ， ２Ｈ）， ４．１１ （ｓ， ２Ｈ）， ３．５４ （ｓ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ３８８．１ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ３８６．１ （Ｍ－１）；解析 $C_{24}H_{21}NO_4.HCl.H_2O$に関する計算値：Ｃ， ６５．２３；Ｈ， ５．４７；Ｃｌ， ８．０２；Ｎ， ３．１７；実測値：Ｃ， ６５．３８；Ｈ， ５．４０；Ｃｌ， ７．７８；Ｎ， ３．１３。

【０３３１】

スキーム３５

【化１２１】



３－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸（３５ｃ）の調製

ステップ－１：３－（２－（（７－ブロモベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（３５ａ）の調製

化合物３５ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（７－ブロモベンゾフラン－２－イル）メタノール（１９ｂ）（５００ｍｇ、２．２０２ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（６３５ｍｇ、２．４２２ｍｍｏｌ）、３－（２－ヒドロキシフェニル）プロパン酸エチル（２ａ）（４７０ｍｇ、２．４２２ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（８８９ｍｇ、２．４２２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、３－（２－（（７－ブロモベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（３５ａ）（３０８ｍｇ、収率３５％）が無色の油状物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．６６（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．１２（ｍ，５Ｈ），６．９４－６．８６（ｍ，１Ｈ），５．３６（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６４－２．５３（ｍ，２Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３３２】

ステップ－２：３－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（３５ｂ）の調製

化合物３５ｂを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の３－（２－（（７－ブロモベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（３５ａ）（３００ｍｇ、０．７４４ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２０９ｍｇ、１．１１６ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（１０４ｍｇ、０．１４９ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中の$Ｋ_{2}ＣＯ_{3}$（２５７ｍｇ、１．８６０ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～５０％］によ

る精製の後に、３－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（３５ｂ）（１５５ｍｇ、収率４９％）が無色の油状物として得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４３０．２ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ４２８．２ （Ｍ－１）。

【０３３３】

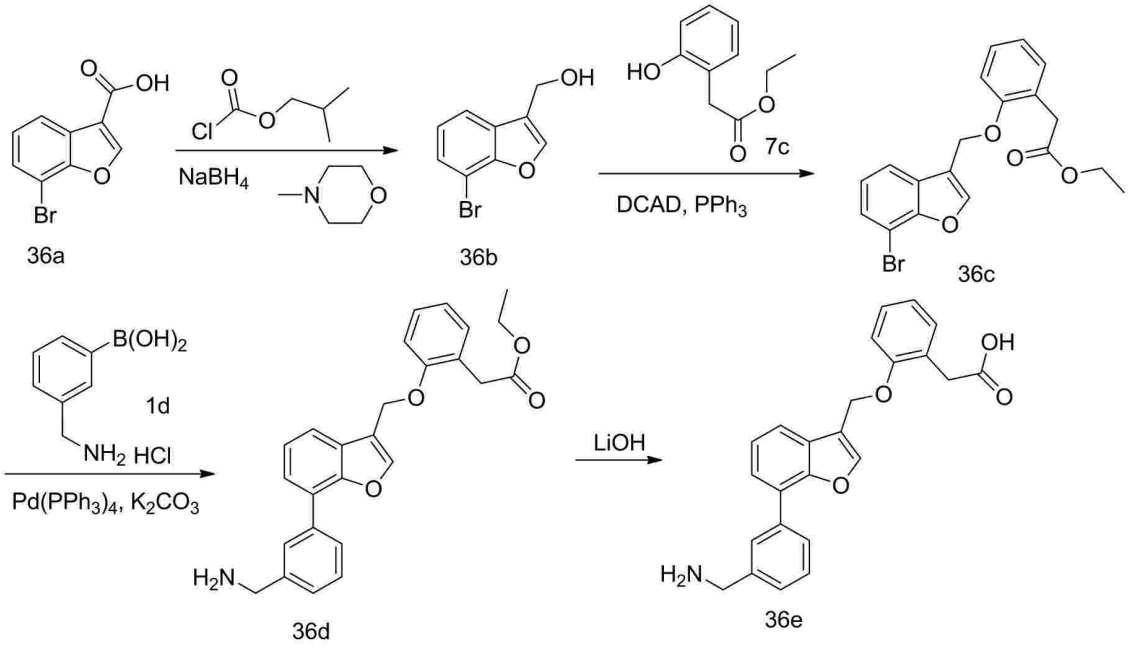
ステップ－３：３－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸（３５ｃ）の調製

化合物３５ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（４ｍＬ）中の３－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（３５ｂ）（１５５ｍｇ、０．３６１ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１２５ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］による精製の後に、３－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸（３５ｃ）（９０ｍｇ、収率３０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．１１ （ｓ， １Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能）， ８．５４ （ｓ， ３Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能）， ７．９５ （ｓ， １Ｈ）， ７．９３ － ７．８８ （ｍ， １Ｈ）， ７．６８ （ｄｄ， Ｊ ＝ ７．７， １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５９ － ７．５３ （ｍ， ３Ｈ）， ７．３８ （ｔ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２３ － ７．１５ （ｍ， ３Ｈ）， ７．１２ （ｓ， １Ｈ）， ６．９５ － ６．８６ （ｍ， １Ｈ）， ５．３５ （ｓ， ２Ｈ）， ４．１１ （ｄ， Ｊ ＝ ４．９ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．８１ （ｔ， Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．５７ － ２．４１ （ｍ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４０２．１ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ４００．２ （Ｍ－１）；解析 Ｃ$_{25}$Ｈ$_{23}$ＮＯ$_{4}$．ＨＣｌ．０．７５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ， ６６．５２；Ｈ， ５．６９；Ｃｌ， ７．８５；Ｎ， ３．１０；実測値：Ｃ， ６６．９７；Ｈ， ５．６５；Ｃｌ， ７．９９；Ｎ， ３．１４。

【０３３４】

スキーム３６

【化１２２】



２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メト

キシ）フェニル）酢酸（３６ｅ）の調製
ステップ－１：（７－ブロモベンゾフラン－３－イル）メタノール（３６ｂ）の調製
化合物３６ｂを、スキーム８のステップ－１で報告された手順に従って、７－ブロモベンゾフラン－３－カルボン酸（３６ａ）（６００ｍｇ、２．４８９ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１３７４５７４－８８－５）から、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のＮ－メチルモルホリン（０．３２８ｍＬ、２．９９ｍｍｏｌ）、クロロギ酸イソブチル（０．３９２ｍＬ、２．９９ｍｍｏｌ）及び水（２．０ｍＬ）中の$NaBH_4$（２８３ｍｇ、７．４７ｍｍｏｌ）の溶液を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出　０～５０％］による精製の後に、（７－ブロモベンゾフラン－３－イル）メタノール（３６ｂ）（４３８ｍｇ、収率７７％）が黄色の固形物として得られた；^1H ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．０１（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），５．２５（ｔ，Ｊ＝５．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄｄ，Ｊ＝５．５，１．１ Ｈｚ，２Ｈ）。

【０３３５】
ステップ－２：２－（２－（（７－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３６ｃ）の調製
化合物３６ｃを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（７－ブロモベンゾフラン－３－イル）メタノール（３６ｂ）（４３５ｍｇ、１．９１６ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（５５３ｍｇ、２．１０７ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（３８０ｍｇ、２．１０７ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（７７４ｍｇ、２．１０７ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（７－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３６ｃ）（２６０ｍｇ、収率３５％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：３８９．０及び３９１．０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　３８７．０及び３９０．０　（Ｍ－１）。

【０３３６】
ステップ－３：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３６ｄ）の調製
化合物３６ｄを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、２－（２－（（７－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３６ｃ）（２６０ｍｇ、０．６６８ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１８８ｍｇ、１．００２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（PPh_3）$_4$（１５４ｍｇ、０．１３４ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）及びジオキサン（１０ｍＬ）中のK_2CO_3（２３１ｍｇ、１．６７０ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３６ｄ）（８２ｍｇ、収率３０％）が無色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１６．１　（Ｍ＋１）。

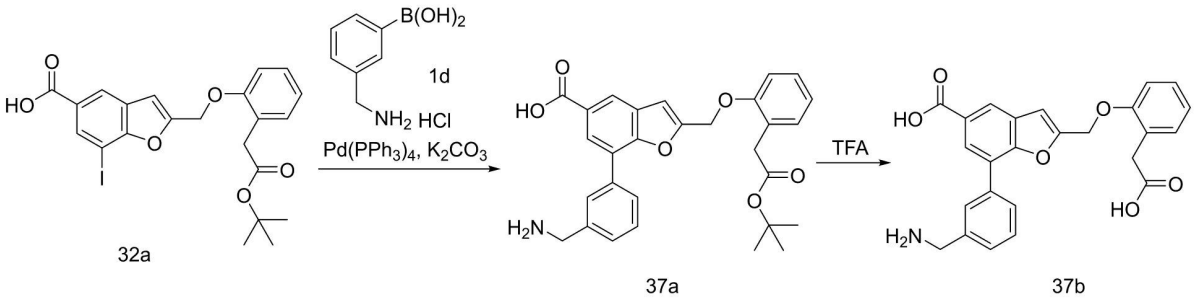
【０３３７】
ステップ－４：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３６ｅ）の調製
化合物３６ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３６ｄ）（８２ｍｇ、０．１９７ｍｍｏｌ）から、

水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１１２ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３６ｅ）（５．２ｍｇ、収率２％）のＨＣｌ塩がオフホワイトの固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．１７　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．３３　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．１７　（ｓ，　１Ｈ），　７．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９０　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．６，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．８，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　－７．５１　（ｍ，　３Ｈ），　７．４３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３０　－　７．１７　（ｍ，　３Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３２　（ｓ，　２Ｈ），　４．１８　－　４．０８　（ｍ，　２Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３８８．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　３８６．１　（Ｍ－１）。

【０３３８】

スキーム３７

【化１２３】



７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－５－カルボン酸（３７ｂ）の調製

ステップ－１：７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（（２－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－５－カルボン酸（３７ａ）の調製

化合物３７ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（（２－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－ヨードベンゾフラン－５－カルボン酸（３２ａ）（２５０ｍｇ、０．４９２ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１３８ｍｇ、０．７３８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（１１４ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中のＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１７０ｍｇ、１．２３０ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、マイクロ波で１２０℃にて３０分間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（（２－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－５－カルボン酸（３７ａ）（１０３ｍｇ、収率４３％）が半固形物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：　４８８．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４８６．２　（Ｍ－１）。

【０３３９】

ステップ－２：７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－５－カルボン酸（３７ｂ）の調製

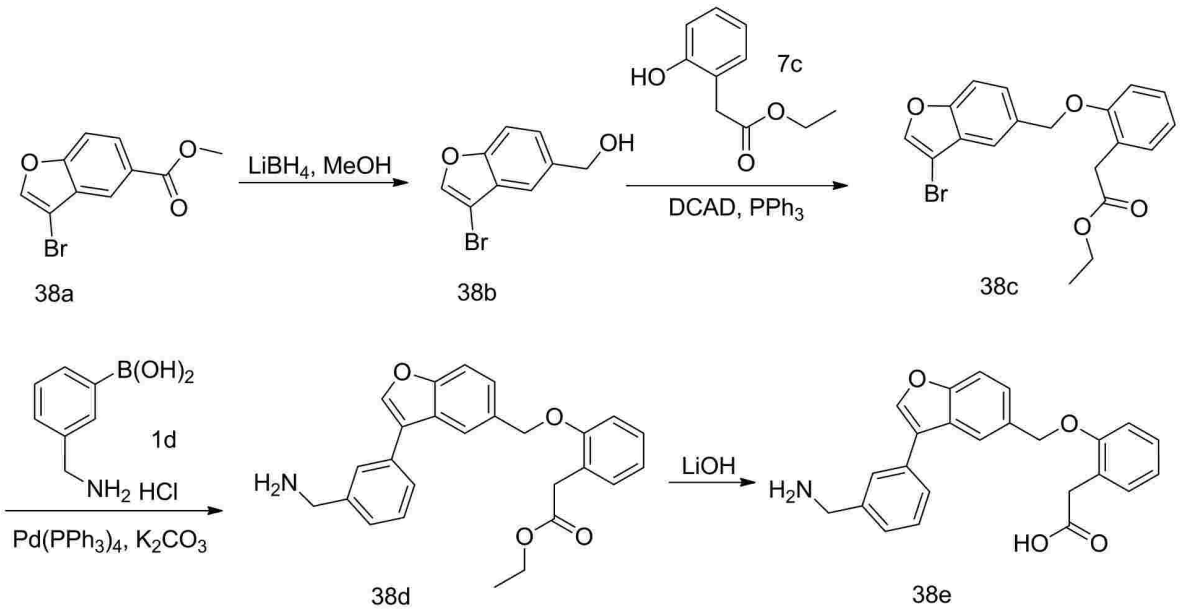
化合物３７ｂを、スキーム３のステップ－９で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０

ｍＬ）中の７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（（２－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－５－カルボン酸（３７ａ）（１０３ｍｇ、０．０．２１１ｍｍｏｌ）から、ＴＦＡ（０．３７９ｍＬ、４．９２ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－５－カルボン酸（３７ｂ）（４８ｍｇ、収率２３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．６７　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．４７　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．２９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９９　－　７．９１　（ｍ，　２Ｈ），　７．６３　－　７．５４　（ｍ，　２Ｈ），　７．３１　－　７．１８　（ｍ，　４Ｈ），　６．９５　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．１，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３６　（ｓ，　２Ｈ），　４．１５　（ｓ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：　４３２．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４３０．１　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{25}$Ｈ$_{21}$ＮＯ$_{6}$．１ＨＣｌ．１．７５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　６０．１２；Ｈ，　５．１５；Ｃｌ，　７．１０；Ｎ，　２．８０；実測値：Ｃ，　６０．４２；Ｈ，　５．１８；Ｃｌ，　６．８２；Ｎ，　２．８３。

【０３４０】

スキーム３８

【化１２４】



２－（２－（（３－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３８ｅ）の調製

ステップ－１：（３－ブロモベンゾフラン－５－イル）メタノール（３８ｂ）の調製

化合物３８ｂを、スキーム７のステップ－１で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の３－ブロモベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（３８ａ）（５００ｍｇ、１．９６０ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号５０１８９２－９０－６）から、ＬｉＢＨ$_{4}$（２．９４ｍＬ、５．８８ｍｍｏｌ；ＴＨＦ中の２Ｍ溶液）及びＭｅＯＨ（０．２３８ｍＬ、５．８８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２４時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出０～６０％］による精製の後に、（３－ブロモベンゾフラン－５－イル）メタノール（３

８ｂ）（３１０ｍｇ、収率７０％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．２８　（ｓ，　１Ｈ），　７．６１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１．７，　０．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３１　（ｔ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　２２６．００　（Ｍ＋１）。

【０３４１】

ステップ－２：２－（２－（（３－ブロモベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３８ｃ）の調製

化合物３８ｃを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（３－ブロモベンゾフラン－５－イル）メタノール（３８ｂ）（３１０ｍｇ、１．３６５ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（３９４ｍｇ、１．５０２ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（２７１ｍｇ、１．５０２ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、５５１ｍｇ、１．５０２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（３－ブロモベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３８ｃ）（２１０ｍｇ、収率４０％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．３３　（ｓ，　１Ｈ），　７．７０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５４　－　７．４２　（ｍ，　１Ｈ），　７．２５　（ｍ，　Ｊ　＝　１４．９，　７．３，　１．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．１０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．２，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９１　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２３　（ｓ，　２Ｈ），　４．０１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６２　（ｓ，２Ｈ），　１．０６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０３４２】

ステップ－３：２－（２－（（３－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３８ｄ）の調製

化合物３８ｄを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（２－（（３－ブロモベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３８ｃ）（２１０ｍｇ、０５４０ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１５２ｍｇ、０．８０９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（９４ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中のＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１８６ｍｇ、１．３４９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（３－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３８ｄ）（１０８ｍｇ、収率４８％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１６．１　（（Ｍ＋１）。

【０３４３】

ステップ－４：２－（２－（（３－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３８ｅ）の調製

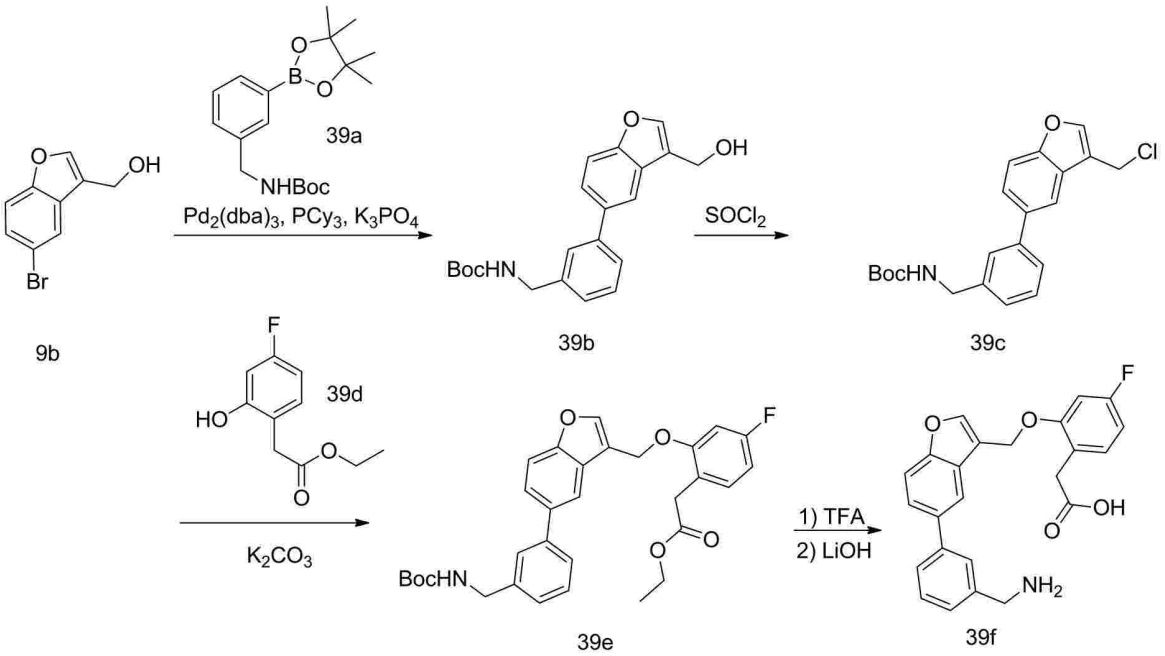
化合物３８ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（３－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３８ｄ）（１０８ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（６８ｍｇ、１．６１９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（３－（３－（アミノメチル）フェニル）

ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３８ｅ）（７８ｍｇ、収率７７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １２．２０ （ｓ， １Ｈ），８．６２ （ｓ， ３Ｈ），８．４３ （ｓ， １Ｈ），８．２１ （ｓ， Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．９８ （ｓ， Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．７８ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．１， １．８ Ｈｚ， １Ｈ），７．６８ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １Ｈ），７．５９ － ７．４４ （ｍ， ３Ｈ），７．２２ （ｍ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， ２Ｈ），７．１０ （ｄ， Ｊ ＝ ８．１ Ｈｚ， １Ｈ），６．９０ （ｔｄ， Ｊ ＝ ７．４， １．１ Ｈｚ， １Ｈ），５．２８ （ｓ， ２Ｈ），４．１３ （ｓ， ２Ｈ），３．５９ （ｓ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ３８８．１ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ３８６．１ （Ｍ－１）；解析 Ｃ$_{24}$Ｈ$_{21}$ＮＯ$_4$．１．１ＨＣｌに関する計算値：Ｃ， ６７．４２；Ｈ，５．２１；Ｃｌ， ９．１２；Ｎ， ３．２８；実測値：Ｃ， ６７．６１；Ｈ， ５．３８；Ｃｌ， ８．９７；Ｎ， ３．５９。

【０３４４】

スキーム３９

【化１２５】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸（３９ｆ）の調製

ステップ－１：３－（３－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－５－イル）ベンジルカルバメート ｔｅｒｔ－ブチル（３９ｂ）の調製

化合物３９ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１００ｍＬ）中の（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メタノール（９ｂ）（６．４ｇ、２８．２ｍｍｏｌ）から、３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジルカルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（３９ａ）（１２．６８ｇ、３８．１ｍｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$の２Ｍ溶液（２３．９６ｍＬ、４７．９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２．３７１ｍｇ、８．４６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（２．５８ｇ、２．８２ｍｍｏｌ）を使用し、アルゴン雰囲気下の油浴中で１１０℃で一晩加熱して調製した。これにより、後処理及びカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出 ０～７０％］による精製の後に、３－

（３－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－５－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３９ｂ）（７．６ｇ、収率７６％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．９５－７．９０（ｍ，２Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５２（ｍ，３Ｈ），７．５２－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄｄ，Ｊ＝５．５，１．１Ｈｚ，２Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：３７６．１０（Ｍ＋Ｎａ）。

【０３４５】

ステップ－２：３－（３－（クロロメチル）ベンゾフラン－５－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３９ｃ）の調製

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の３－（３－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－５－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３９ｂ）（１．１３ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃で塩化チオニル（０．４６７ｍＬ、６．３９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で２時間撹拌し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、３－（３－（クロロメチル）ベンゾフラン－５－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３９ｃ）（６５０ｍｇ、収率５５％）を濃厚な油状物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．１９（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），７．５１－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｓ，２Ｈ），４．２３（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：３９４．１０（Ｍ＋Ｎａ）。

【０３４６】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸エチル（３９ｅ）の調製

化合物３９ｅを、スキーム１のステップ１で報告された手順に従って、アセトン（１０ｍＬ）中の３－（３－（クロロメチル）ベンゾフラン－５－イル）ベンジルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３９ｃ）（１４０ｍｇ、０．３７６ｍｍｏｌ）から、２－（４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（３９ｄ）（９７ｍｇ、０．４８９ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１２６１７５１－４４－３）、$K_{2}CO_{3}$（１０４ｍｇ、０．７５３ｍｍｏｌ）を使用し、１２時間還流して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出　０～８０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸エチル（３９ｅ）（１４５ｍｇ、収率７２％）が得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：５５６．２（Ｍ＋Ｎａ）。

【０３４７】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸（３９ｆ）の調製

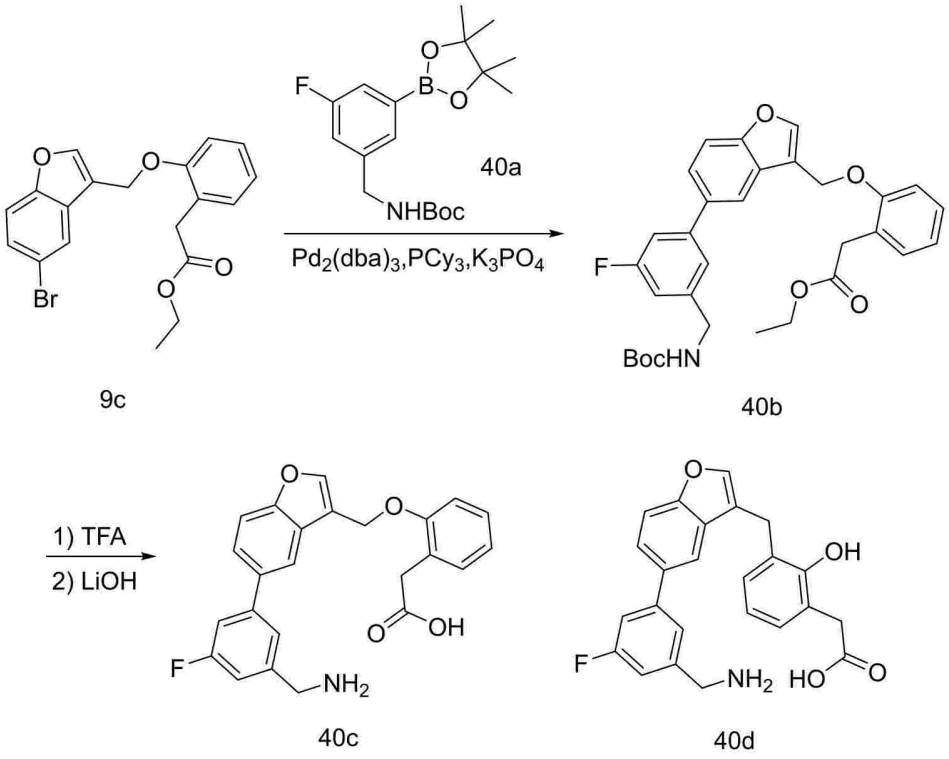
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸エチル（３９ｅ）（１４５ｍｇ、０．２７２ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（１．５ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、ＴＨＦ（３ｍＬ）と、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（６３ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）の溶液を加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して主要な有機溶媒を

除去し、水溶液をｐＨ５に酸性化し、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］により精製し、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸（３９ｆ）（２１ｍｇ、収率１９％）のＨＣｌ塩を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．１０　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ２Ｏ　交換可能），　８．３９　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　８．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８９　（ｓ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９　－　７．６５　（ｍ，　３Ｈ），　７．５２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２３　（ｍ，　Ｊ　＝　８．４，　６．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．４，　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７６　（ｔｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３４　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．５１　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　－１１３．０４；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０６．２　（Ｍ＋１）；解析　Ｃ$_{24}$Ｈ$_{20}$ＦＮＯ$_{4}$．ＨＣｌ．１．２５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　６２．０７；Ｈ，　５．１０；Ｃｌ，　７．６３；Ｎ，　３．０２；実測値：Ｃ，　６２．２１；Ｈ，　５．００；Ｃｌ，　７．９７；Ｎ，　３．１８。

【０３４８】

スキーム４０

【化１２６】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（４０ｃ）及び２－（３－（（５－（３－（アミノメチル）－５－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メチル）－２－ヒドロキシフェニル）酢酸（４０ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－５－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（４０ｂ）の調製

化合物４０ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９ｃ）（６００ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）から、３－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（４０ａ）（８１２ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．５４ｍＬ、３．０８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１３０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２１２ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を使用し、マイクロ波で１２５℃にて４０分間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－５－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（４０ｂ）（３８６ｍｇ、収率４７％）が無色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５５６．２　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０３４９】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（４０ｃ）及び２－（３－（（５－（３－（アミノメチル）－５－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メチル）－２－ヒドロキシフェニル）酢酸（４０ｄ）の調製

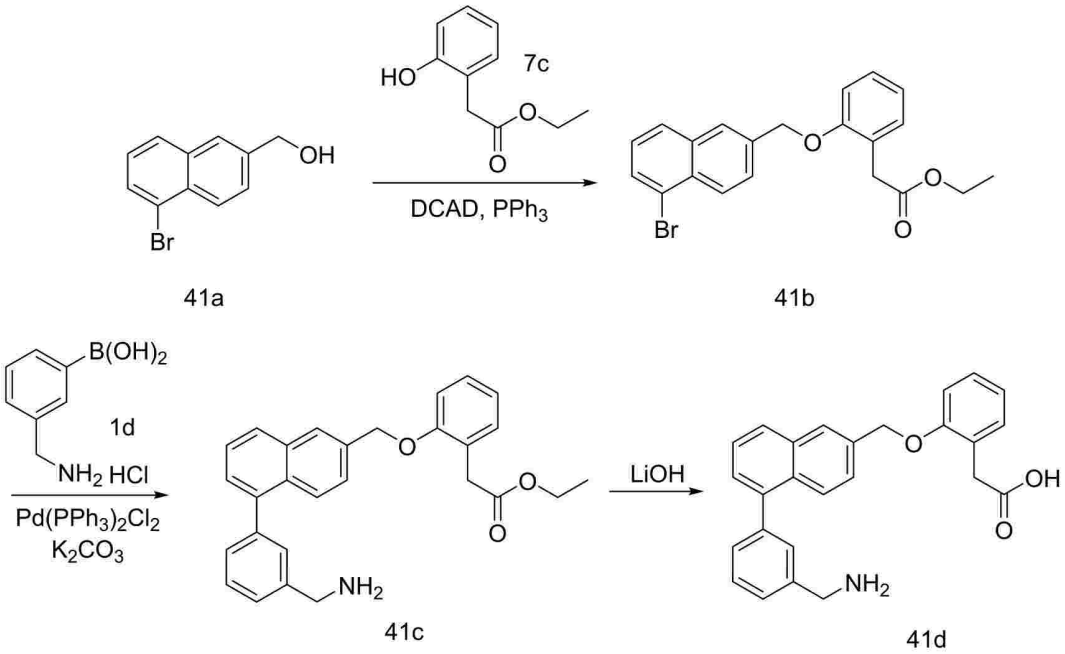
化合物４０ｃを、スキーム３９のステップ－４で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－５－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（４０ｂ）から、ＴＦＡ（１．１９ｍＬ、１５．４１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３時間撹拌して調製した。エステルの加水分解を、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１３５ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）の溶液とＴＨＦ（３ｍＬ）を使用し、室温で一晩撹拌することによって達成した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（３－（（５－（３－（アミノメチル）－５－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メチル）－２－ヒドロキシフェニル）酢酸（４０ｄ）（３７ｍｇ、収率６％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．２１　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．９１　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．５０　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　７．９３　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｓ，　１Ｈ），　７．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．５　Ｈｚ，　３Ｈ），　７．５４　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１０．４，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４　（ｄｔ，　Ｊ　＝　９．６，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．００　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１４．３，　７．６，　１．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．７０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　４．０５　（ｓ，　２Ｈ），　３．５８　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－１１２．６７；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０６．１　（Ｍ＋１）；Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　$C_{24}H_{23}ClFNO_5$．ＨＣｌ．H_2Oに関する計算値：Ｃ，　６２．６８；Ｈ，　５．０４；Ｃｌ，　７．７１；Ｎ，　３．０５；実測値：Ｃ，　６２．７１；Ｈ，　４．８０；Ｃｌ，　７．４７；Ｎ，　３．１１。続いて、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（４０ｃ）（１２ｍｇ、収率２％）のＨＣｌ塩が、白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．０６　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．４７　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．１４　（ｓ，　１Ｈ），　８．０７　（ｓ，　１Ｈ），　７．７８　－　７．７１　（ｍ，　３Ｈ），　７．６３　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１０．４，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　（ｄｔ，　Ｊ　＝　９．５，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．２５　（ｍ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１７　（ｍ，　２Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　１Ｈ），　５．３２　（ｓ，　２Ｈ），　４．１３　（ｓ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（

２８２ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ －１１２．６９；ＭＳ（ＥＳ＋）：４０６．１（Ｍ＋１）。

【０３５０】

スキーム４１

【化１２７】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（４１ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（４１ｂ）の調製

化合物４１ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（５－ブロモナフタレン－２－イル）メタノール（４１ａ）（１ｇ、４．２２ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１２８１０４－５３－０）、トリフェニルホスフィン（１．２１７ｇ、４．６４ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（０．８３６ｇ、４．６４ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（１．７０４ｇ、４．６４ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（４１ｂ）（１．２ｇ、収率７１％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．１５（ｄｔ，Ｊ＝８．８，０．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄｔ，Ｊ＝８．５，１．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄｄ，Ｊ＝７．４，１．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄｄ，Ｊ＝８．２，７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｄ，１Ｈ），６．９２（ｔｄ，Ｊ＝７．４，１．１ Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｓ，２Ｈ），４．０１（ｑ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，２Ｈ），３．６７（ｓ，２Ｈ），１．０６（ｔ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ－）：３９７．００（Ｍ－１）。

【０３５１】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（４１ｃ）の調製

化合物４１ｃを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（４１ｂ）（３２０ｍｇ、０．８０１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２７０ｍｇ、１．４４３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（８４ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中のK_2CO_3（３３２ｍｇ、２．４０４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（４１ｃ）（２００ｍｇ、収率５９％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９２　（ｄｔ，　Ｊ　＝　８．３，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６４　－　７．５６　（ｍ，　１Ｈ），　７．５５　－　７．４９　（ｍ，　１Ｈ），　７．４７　－　７．４０　（ｍ，　４Ｈ），　７．３３　－　７．２７　（ｍ，　１Ｈ），　７．２６　－　７．２１　（ｍ，　２Ｈ），　７．１５　－　７．０７　（ｍ，　１Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２８　（ｓ，　２Ｈ），　４．０１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８１　（ｓ，　２Ｈ），　３．６６　（ｓ，　２Ｈ），　１．９９　（ｓ，　２Ｈ），　１．０６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０３５２】

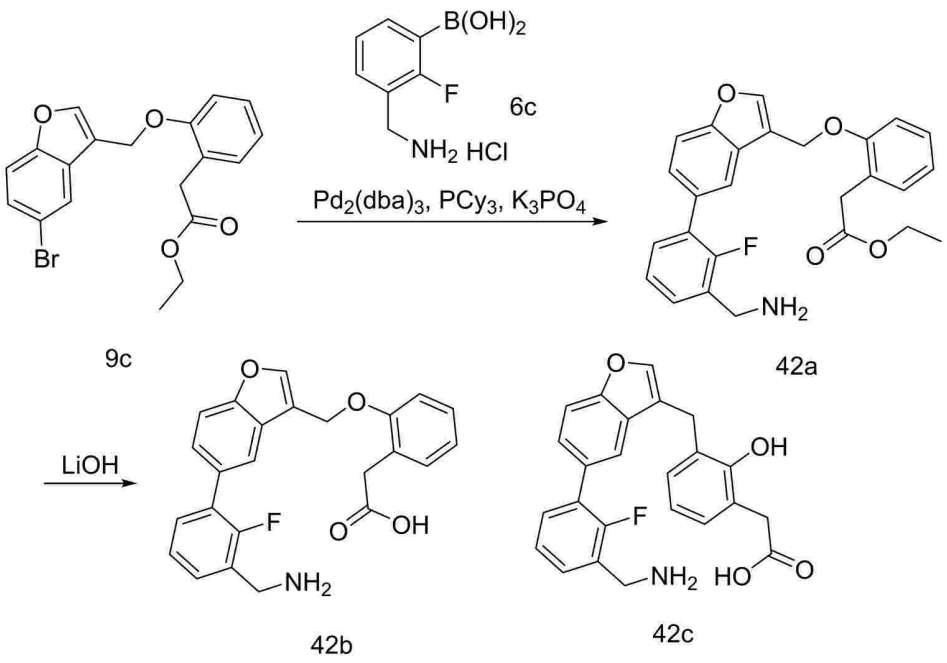
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（４１ｄ）の調製

化合物４１ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（４１ｃ）（２００ｍｇ、０．４７０ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１０１ｍｇ、２．４０４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で６時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮで溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（４１ｄ）（５７ｍｇ、収率１８％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１２．１８　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．５８　（ｓ，　２Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　－　７．５３　（ｍ，　５Ｈ），　７．５３　－　７．４１　（ｍ，　２Ｈ），　７．２８　－　７．１８　（ｍ，　２Ｈ），　７．１２　－　７．０３　（ｍ，　１Ｈ），　６．９０　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３１　（ｓ，　２Ｈ），　４．１３　（ｓ，　２Ｈ），　３．６１　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３９８．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　３９６．２　（Ｍ－１）；解析　$C_{26}H_{23}NO_3.HCl.H_2O$に関する計算値：Ｃ，　６９．１０；Ｈ，　５．８０；Ｎ，　３．１０；実測値：Ｃ，　６９．１３；Ｈ，　５．７１；Ｎ，　３．０９。

【０３５３】

スキーム４２

【化１２８】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（４２ｂ）及び２－（３－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メチル）－２－ヒドロキシフェニル）酢酸（４２ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（４２ａ）の調製

化合物４２ａを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９ｃ）（３００ｍｇ、０．７７１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニルボロン酸塩酸塩（６ｃ）（２３７ｍｇ、１．１５６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（７０．６ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６５ｍｇ、０．２３１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．６５５ｍＬ、１．３１０ｍｍｏｌ）を使用し、マイクロ波で１２５℃で４０分間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（４２ａ）（９８ｍｇ、収率２９％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：　４３４．１　（Ｍ＋１）。

【０３５４】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（４２ｂ）及び２－（３－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メチル）－２－ヒドロキシフェニル）酢酸（４２ｃ）の調製

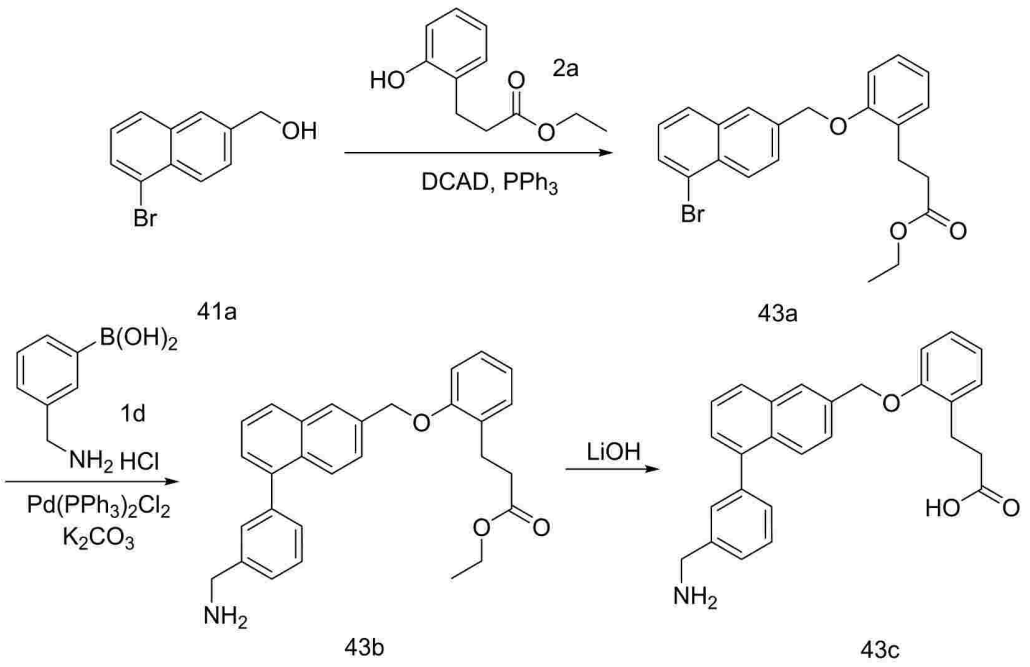
化合物４２ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（４２ａ）（９８ｍｇ、０．２２６ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（９７ｍｇ、２．３１２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムク

ロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（３－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メチル）－２－ヒドロキシフェニル）酢酸（４２ｃ）（７．５ｍｇ、収率２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．１７　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．４０　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　７．８２　（ｓ，　１Ｈ），　７．７３　－　７．６５　（ｍ，　２Ｈ），　７．５５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４６　（ｄｔ，　Ｊ　＝　８．６，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４２　－　７．３１　（ｍ，　１Ｈ），　６．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．６９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１３　（ｓ，　２Ｈ），　４．０２　（ｓ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　－１２２．２４；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０６．１　（Ｍ＋１）。続いて、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（４２ｂ）（２１ｍｇ、収率７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．５７　（ｓ，　２Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　７．８８　（ｓ，　１Ｈ），　７．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　－　７．４９　（ｍ，　３Ｈ），　７．３７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．１６　（ｍ，　３Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３１　（ｓ，　２Ｈ），　４．１４　（ｓ，　２Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　－１２２．３２；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０６．１　（Ｍ＋１）；解析　Ｃ$_{24}$Ｈ$_{20}$ＦＮＯ$_{4}$．ＨＣｌ．１．２５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：　Ｃ，　６２．０７；Ｈ，　５．１０；Ｃｌ，　７．６３；Ｎ，　３．０２；実測値：Ｃ，　６２．２１；Ｈ，　４．８５；Ｃｌ，　７．８１；Ｎ，　３．１１。

【０３５５】

スキーム４３

【化１２９】



３－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ナフタレン－２－イル）メトキ

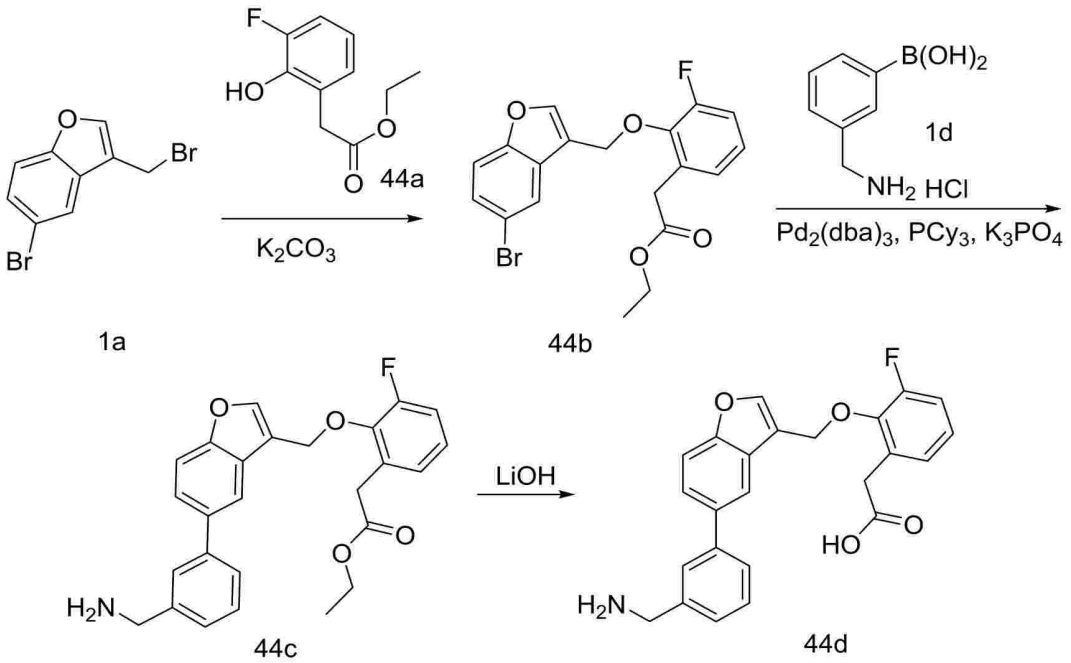
シ）フェニル）プロパン酸（４３ｃ）の調製
ステップ－１：３－（２－（（５－ブロモナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（４３ａ）の調製
化合物４３ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（５－ブロモナフタレン－２－イル）メタノール（４１ａ）（９２８ｍｇ、３．９１ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（１．１２９ｇ、４．３０ｍｍｏｌ）、３－（２－ヒドロキシフェニル）プロパン酸エチル（２ａ）（０．７６０ｇ、３．９１ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（１．５８０ｇ、４．３０ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、３－（２－（（５－ブロモナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（４３ａ）（０．８２０ｇ、収率５１％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１６　（ｄ，　１Ｈ），　８．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９９　（ｄｔ，　Ｊ　＝　８．５，　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．５，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　－　７．４２　（ｍ，　１Ｈ），　７．２２　－　７．１３　（ｍ，　２Ｈ），　７．０８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８８　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　４．０２　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．９２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．６１　（ｔ，　Ｊ　＝　８．３，　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．１２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。
【０３５６】
ステップ－２：３－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（４３ｂ）の調製
化合物４３ｂを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（６ｍＬ）中の３－（２－（（５－ブロモナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（４３ａ）（３４５ｍｇ、０．８３５ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２８２ｍｇ、１．５０３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（８８ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中のＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（３４６ｍｇ、２．５０４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、３－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（４３ｂ）（１４６ｍｇ、収率４０％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４０．２　（Ｍ＋１），　（ＥＳ－）：　４３８．２　（Ｍ－１）。
【０３５７】
ステップ－３：３－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸（４３ｃ）の調製
化合物４３ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の３－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（４３ｂ）（１４６ｍｇ、０．３３２ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（７０．１ｍｇ、１．６６９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、３－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸（４３ｃ）（３５ｍｇ、収率２６％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．００　（ｓ，　２Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．１１　（ｓ，　１Ｈ），　７．９９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８８　（ｄ，

Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， １Ｈ），７．６７ － ７．５５ （ｍ， ５Ｈ），７．５４ － ７．４８ （ｍ， １Ｈ），７．４６ （ｄ， Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．２３ － ７．１４ （ｍ， ２Ｈ），７．０９ （ｄ， Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ， １Ｈ），６．８８ （ｔ， Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ， １Ｈ），５．３３ （ｓ， ２Ｈ），４．１３ （ｓ， ２Ｈ），２．８８ （ｔ， Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ， ２Ｈ），２．６１ － ２．５２ （ｍ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４１２．２ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ４１０．２ （Ｍ－１）。

【０３５８】

スキーム４４

【化１３０】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－フルオロフェニル）酢酸（４４ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－フルオロフェニル）酢酸エチル（４４ｂ）の調製

化合物４４ｂは、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、アセトン（５ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾフラン（１ａ）（３５８ｍｇ、１．２３５ｍｍｏｌ）から、２－（３－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（４４ａ）（２８１ｍｇ、１．４２０ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１２６１４５１－８４－６）及びK_2CO_3（５９７ｍｇ、４．３２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－フルオロフェニル）酢酸エチル（４４ｂ）（４３３ｍｇ、収率８６％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ （ＥＳ－）： ４０５．７ （Ｍ－１）。

【０３５９】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－フルオロフェニル）酢酸エチル（４４ｃ）の調製

化合物４４ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－フル

オロフェニル）酢酸エチル（４４ｂ）（２００ｍｇ、０．４９１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１３８ｍｇ、０．７３７ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．４１７ｍＬ、０．８３５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５５．１ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９０ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－フルオロフェニル）酢酸エチル（４４ｃ）（５６ｍｇ、収率２６％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：　４３４．１　（Ｍ＋１）。

【０３６０】

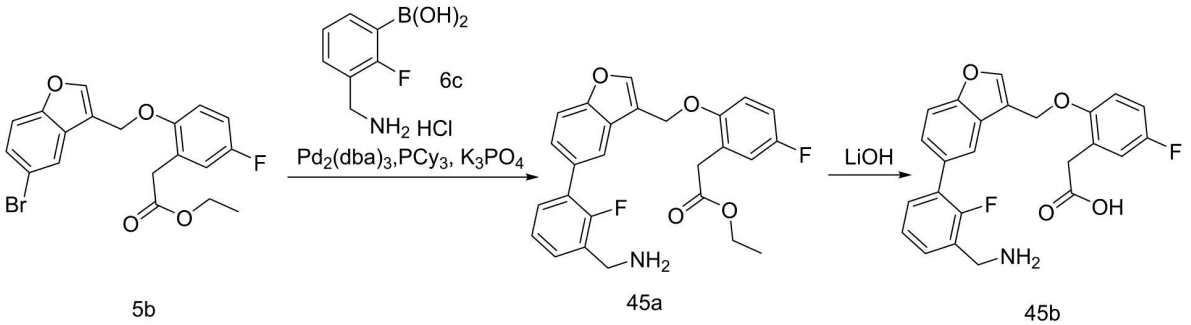
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－フルオロフェニル）酢酸（４４ｄ）の調製

化合物４４ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－フルオロフェニル）酢酸エチル（４４ｃ）（５６ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（６２ｍｇ、１．４７３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－フルオロフェニル）酢酸（４４ｄ）（３．５ｍｇ、収率２％）のＨＣｌ塩が、白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．３３　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．３２　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．１３　（ｓ，　１Ｈ），　７．９９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８　－　７．６５　（ｍ，　３Ｈ），　７．５４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２８　－　７．１７　（ｍ，　１Ｈ），　７．１２　－　７．０４　（ｍ，　２Ｈ），　５．２７　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．５７　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－１２９．５２；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０６．１　（Ｍ＋１）。

【０３６１】

スキーム４５

【化１３１】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－フルオロフェニル）酢酸（４５ｂ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－フルオロフェニル）酢酸エチル（４５ａ）の

調製

化合物４５ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－フルオロフェニル）酢酸エチル（５ｂ）（３１０ｍｇ、０．７６１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニルボロン酸塩酸塩（６ｃ）（２３５ｍｇ、１．１４２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．６４７ｍＬ、１．２９４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（８５ｍｇ、０．３０４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１３９ｍｇ、０．１５２ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－フルオロフェニル）酢酸エチル（４５ａ）（２４１ｍｇ、収率７０％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５２．１　（Ｍ＋１）。

【０３６２】

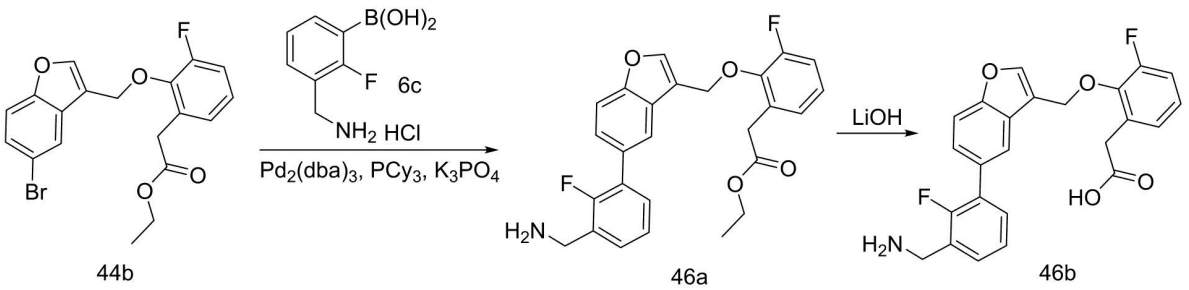
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－フルオロフェニル）酢酸（４５ｂ）の調製

化合物４５ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－フルオロフェニル）酢酸エチル（４５ａ）（２４１ｍｇ、０．５３４ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１３５ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－フルオロフェニル）酢酸（４５ｂ）（１０４　ｍｇ、収率３２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．２７　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ２Ｏ　交換可能），　８．５４　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．１４　（ｓ，　１Ｈ），　７．８７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６６　－　７．４９　（ｍ，　３Ｈ），　７．３７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２６　－　７．１６　（ｍ，　１Ｈ），　７．１５　－　７．０５　（ｍ，　２Ｈ），　５．２９　（ｓ，　２Ｈ），　４．１４　（ｓ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－１２２．３６，　－１２３．６２；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４２４．１　（Ｍ＋１）；解析　$C_{24}H_{19}F_2NO_4$．ＨＣｌ．H_2Oに関する計算値：Ｃ，　６０．３２；Ｈ，　４．６４；Ｃｌ，　７．４２；Ｎ，　２．９３；実測値：Ｃ，　６０．３６；Ｈ，　４．５６；Ｃｌ，　７．１７；Ｎ，　２．９４。

【０３６３】

スキーム４６

【化１３２】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－フルオロフェニル）酢酸（４６ｂ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－フルオロフェニル）酢酸エチル（４６ａ）の調製

化合物４６ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－フルオロフェニル）酢酸エチル（４４ｂ）（２００ｍｇ、０．４９１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニルボロン酸塩酸塩（６ｃ）（１５１ｍｇ、０．７３７ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．４１７ｍＬ、０．８３５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５５．１ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９０ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－フルオロフェニル）酢酸エチル（４６ａ）（８６ｍｇ、収率３９％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５２．１　（Ｍ＋１）。

【０３６４】

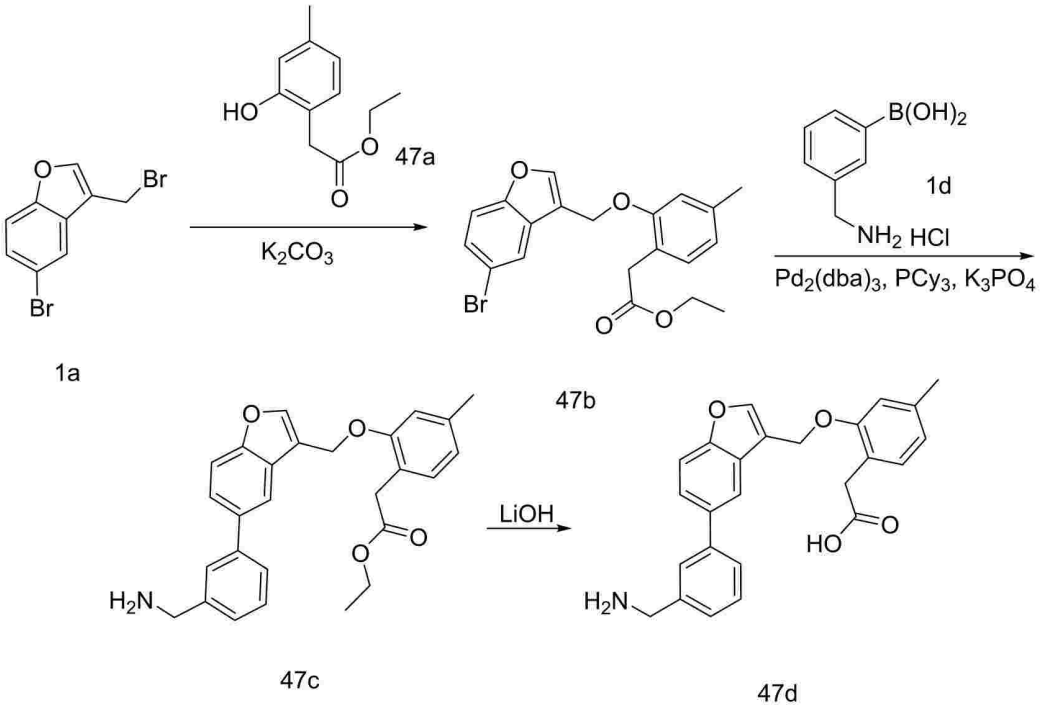
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－フルオロフェニル）酢酸（４６ｂ）の調製

化合物４６ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－フルオロフェニル）酢酸エチル（４６ａ）（８６ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（６１．８ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－フルオロフェニル）酢酸（４６ｂ）（１３ｍｇ、収率６％）のＨＣｌ塩が、白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．５０　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　７．８８　（ｓ，　１Ｈ），　７．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６５　－　７．４９　（ｍ，　３Ｈ），　７．３８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２６　－　７．１７　（ｍ，　１Ｈ），　７．１２　－　７．０３　（ｍ，　２Ｈ），　５．２４　（ｓ，　２Ｈ），　４．１５　（ｓ，　２Ｈ），　３．５７　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－１２２．２８，　－１２９．５９；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４２４．１　（Ｍ＋１）。

【０３６５】

スキーム４７

【化１３３】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（４７ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（４７ｂ）の調製

化合物４７ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、アセトン（５ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾフラン（１ａ）（３００ｍｇ、１．０３５ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）酢酸エチル（４７ａ）（２２１ｍｇ、１．１３８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（５００ｍｇ、３．６２ｍｍｏｌ）を使用し、反応混合物を室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（４７ｂ）（３８３ｍｇ、収率９２％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．１４ （ｓ， １Ｈ）， ７．８５ （ｄ， Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６１ （ｄ， Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５０ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．７， ２．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．０８ （ｄ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．０３ （ｓ， １Ｈ）， ６．７４ （ｄｄ， Ｊ ＝ ７．６， １．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．２２ （ｓ， ２Ｈ）， ３．９３ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．５１ （ｓ， ２Ｈ）， ２．３２ （ｓ， ３Ｈ）， ０．９８ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４２５ （Ｍ＋Ｎａ）。

【０３６６】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（４７ｃ）の調製

化合物４７ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（４７ｂ）（３８０ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３０９ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）、K_3P

Ｏ$_4$の２Ｍ溶液（０．９４２ｍＬ、１．８８５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１０６ｍｇ、０．３７７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１７３ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（４７ｃ）（２０１ｍｇ、収率５０％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３０．２　（Ｍ＋１）。

【０３６７】

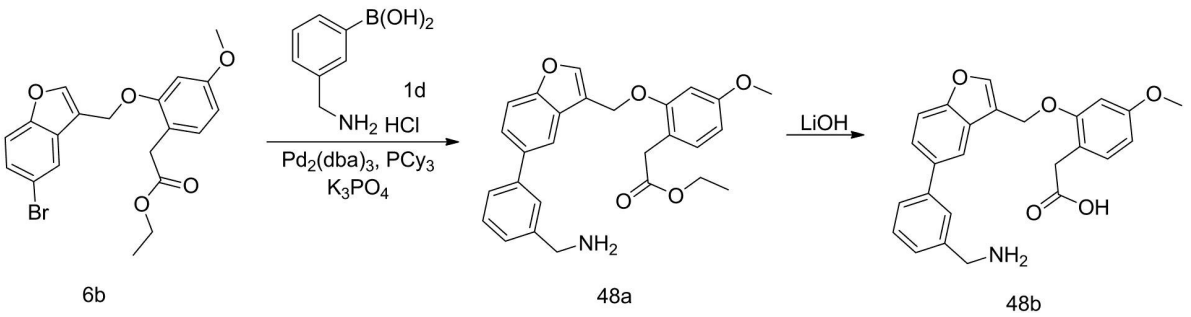
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（４７ｄ）の調製

化合物４７ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（４７ｃ）（２０１ｍｇ、０．４６８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１１９ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（４７ｄ）のＨＣｌ塩（９３ｍｇ、収率２５％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１２．１４　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ２Ｏ　交換可能），　８．６７　－　８．４４　（ｂｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．１２　（ｓ，１Ｈ），　８．０３　（ｓ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９２　（ｓ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８　－　７．６５　（ｍ，　３Ｈ），　７．５６　－　７．４４　（ｍ，　２Ｈ），　７．０８　（ｍ，　２Ｈ），　６．７８　－　６．６９　（ｄ，１Ｈ），　５．３１　（ｓ，　２Ｈ），　４．１０　（ｓ，　２Ｈ），　３．４９　（ｓ，２Ｈ），　２．３２　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０２．１　（Ｍ＋１）；解析Ｃ$_{25}$Ｈ$_{23}$ＮＯ$_4$．ＨＣｌ．０．７５Ｈ$_2$Ｏに関する計算値：　Ｃ，　６６．５２；Ｈ，５．６９；Ｃｌ，　７．８５；Ｎ，　３．１０；実測値：Ｃ，　６６．６０；Ｈ，　５．８６；Ｃｌ，　８．０２；Ｎ，　３．２７。

【０３６８】

スキーム４８

【化１３４】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（４８ｂ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（４８ａ）の調製

化合物４８ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メト

キシフェニル）酢酸エチル（６ｂ）（２５０ｍｇ、０．５９６ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１６８ｍｇ、０．８９４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．５０７ｍＬ、１．０１４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６６．９ｍｇ、０．２３９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１０９ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（４８ａ）（１２４ｍｇ、収率４７％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４６．１　（Ｍ＋１）。

【０３６９】

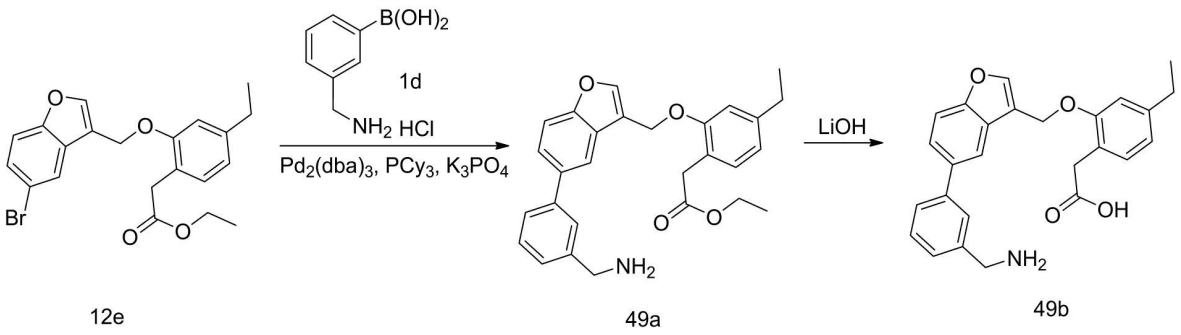
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（４８ｂ）の調製

化合物４８ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（４８ａ）（１２４ｍｇ、０．２７８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（７５ｍｇ、１．７８９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（４８ｂ）（４５ｍｇ、収率１８％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１２　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．３８　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．１２　（ｓ，　１Ｈ），　８．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８８　（ｔ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８　－　７．６５　（ｍ，　３Ｈ），　７．５７　－　７．４１　（ｍ，　２Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３２　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．７６　（ｓ，　３Ｈ），　３．４５　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１８．１　（Ｍ＋１）；解析　$C_{25}H_{23}NO_5 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$に関する計算値：Ｃ，　６４．８６；Ｈ，　５．４４；Ｃｌ，　７．６６；Ｎ，　３．０３；実測値：Ｃ，　６４．９０；Ｈ，　５．３２；Ｃｌ，　７．９２；Ｎ，　３．１６。

【０３７０】

スキーム４９

【化１３５】



12e　　49a　　49b

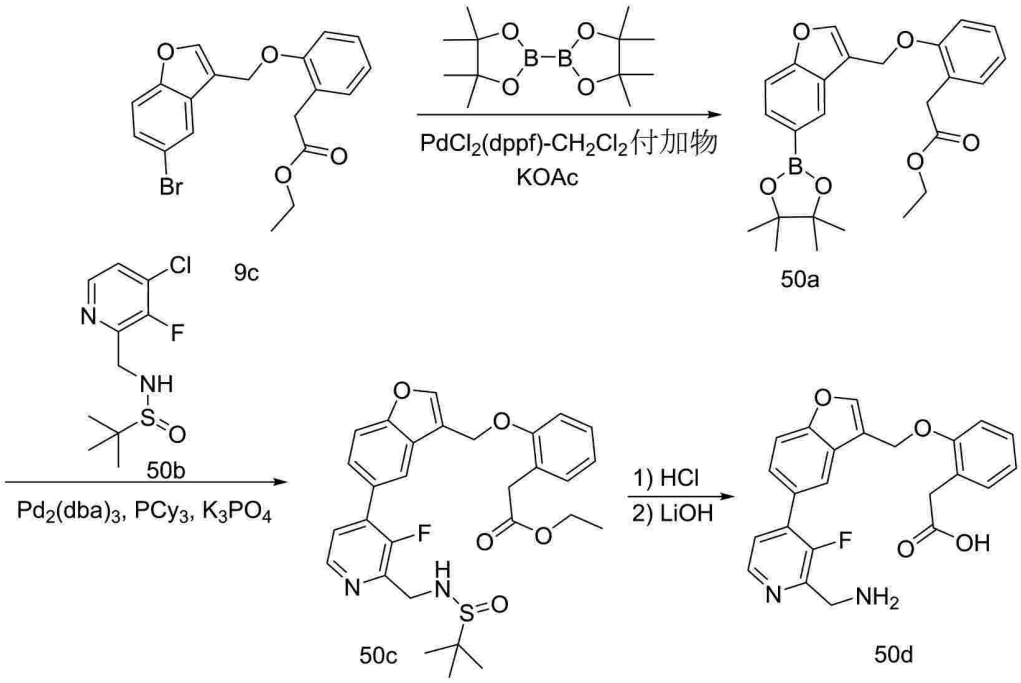
２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸（４９ｂ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸エチル（４９ａ）の調製
化合物４９ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸エチル（１２ｅ）（２０６ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１３９ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．４２ｍＬ、０．８４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５５．４ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９０ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸エチル（４９ａ）（８８ｍｇ、０．１９８ｍｍｏｌ）が、透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．１１ （ｓ，１Ｈ），７．９１ （ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１ － ７．５９ （ｍ，３Ｈ），７．５３ （ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９ （ｔ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３１ （ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．０９ （ｄｄ，Ｊ＝４．６，３．０ Ｈｚ，２Ｈ），６．７７ （ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．２９ （ｓ，２Ｈ），３．７７ （ｓ，２Ｈ），３．７１ （ｑ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，２Ｈ），３．５１ （ｓ，２Ｈ），２．６２ （ｑ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．２１ （ｔ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，３Ｈ），０．８５ （ｔ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）：４４４．２ （Ｍ＋１）。

【０３７１】
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸（４９ｂ）の調製
化合物４９ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸エチル（４９ａ）（８８ｍｇ、０．１９８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（６２．１ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸（４９ｂ）（３５ｍｇ、収率１７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １２．０６ （ｓ，１Ｈ，D_2O 交換可能），８．４７ （ｓ，３Ｈ，D_2O 交換可能），８．１３ （ｓ，１Ｈ），８．０３ （ｄ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０ （ｔ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９ － ７．６５ （ｍ，３Ｈ），７．５６ － ７．４２ （ｍ，２Ｈ），７．１２ － ７．０５ （ｍ，２Ｈ），６．７７ （ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．３２ （ｓ，２Ｈ），４．１１ （ｓ，２Ｈ），３．４９ （ｓ，２Ｈ），２．６１ （ｑ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．２０ （ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）：４１６．２ （Ｍ＋１）；解析 $C_{26}H_{25}NO_4.HCl.H_2O$に関する計算値：Ｃ，６６．４５；Ｈ，６．０１；Ｃｌ，７．５４；Ｎ，２．９８；実測値：Ｃ，６６．７７；Ｈ，５．８９；Ｃｌ，７．６２；Ｎ，３．１６。

【０３７２】
スキーム５０

【化１３６】



２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５０ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（５０ａ）の調製

化合物５０ａを、スキーム２７のステップ－１で報告された手順に従って、無水ジオキサン（１５ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９ｃ）から、ＢｉｓＰｉｎ（１ｇ、２．５７ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．７５６ｇ、７．７１ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加物（０．３１５ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で６．５時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～４０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（５０ａ）（１．０１ｇ、収率９０％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．１３　－　７．９８　（ｍ，　２Ｈ），　７．７２　－　７．５３　（ｍ，　２Ｈ），　７．３４　－　７．１４　（ｍ，　３Ｈ），　６．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９０　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６２　－　３．５０　（ｍ，　２Ｈ），　１．３１　（ｓ，　１２Ｈ），　０．９９　－　０．９２　（ｍ，　３Ｈ）。

【０３７３】

ステップ－２：２－（２－（（５－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（５０ｃ）の調製

化合物５０ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（５０ａ）（３００ｍｇ、０．６８８ｍｍｏｌ）から、Ｎ－（（４－クロロ－３－フルオロピ

リジン－２－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（５０ｂ）（２７３ｍｇ、１．０３１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．５８４ｍＬ、１．１６９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５７．８ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（６３ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（５０ｃ）（２１０ｍｇ、収率５７％））が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５３９．２　（Ｍ＋１）。

【０３７４】

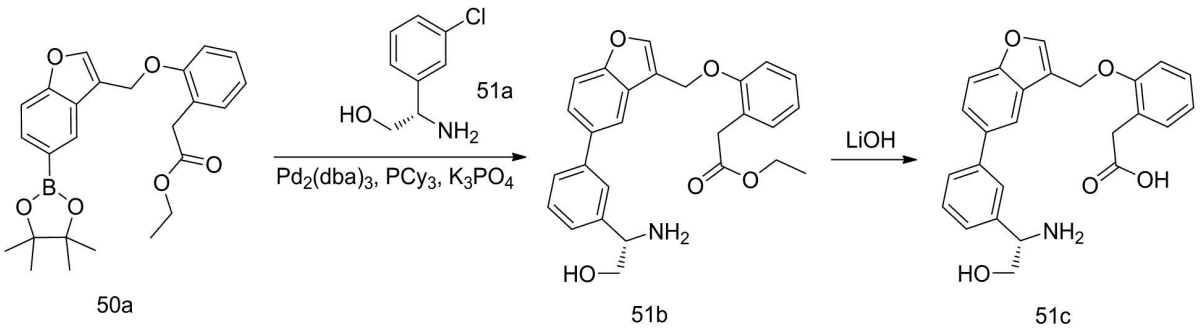
ステップ－３：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５０ｄ）の調製

化合物５０ｄを、スキーム３９のステップ－４で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（５０ｃ）（２１０ｍｇ、０．３９０ｍｍｏｌ）から、ＨＣｌ（ジオキサン中の４Ｍ溶液、０．５２ｍＬ、２．０６３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２時間撹拌して調製した。水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１３５ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）の溶液とＴＨＦ（３ｍＬ）を使用してエステルを加水分解し、室温で一晩撹拌した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５０ｄ）（８１ｍｇ、収率２９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．６１　（ｔ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　３Ｈ，　Ｄ２Ｏ　交換可能），　８．５５　（ｄ，　Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２１　（ｓ，　１Ｈ），　８．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７６　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　（ｄｔ，　Ｊ　＝　８．６，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．１４　（ｍ，　３Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３３　（ｓ，　２Ｈ），　４．３９　－　４．２８　（ｍ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－１３２．７９；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０７．１（Ｍ＋１）；解析　$C_{23}H_{19}FN_2O_4 \cdot 1.5HCl \cdot 2.25H_2O$に関する計算値：Ｃ，　５５．０７；Ｈ，　５．０２；Ｃｌ，　１０．６０；Ｎ，　５．５８；実測値：Ｃ，　５５．１８；Ｈ，　４．３６；Ｃｌ，　１０．２１；Ｎ，　５．６４。

【０３７５】

スキーム５１

【化１３７】



（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノ－２－ヒドロキシエチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５１ｃ）の調製

ステップ－１：（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノ－２－ヒドロキシエチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５１ｂ）の調製

化合物５１ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（５０ａ）（３００ｍｇ、０．６８８ｍｍｏｌ）から、（Ｓ）－２－アミノ－２－（３－クロロフェニル）エタノール（５１ａ）（１７７ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号６６３６１１－７３－２）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．５８４ｍＬ、１．１７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５７．８ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（６３ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノ－２－ヒドロキシエチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５１ｂ）（１６２ｍｇ、収率５３％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４６．１　（Ｍ＋１）。

【０３７６】

ステップ－２：（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノ－２－ヒドロキシエチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５１ｃ）の調製

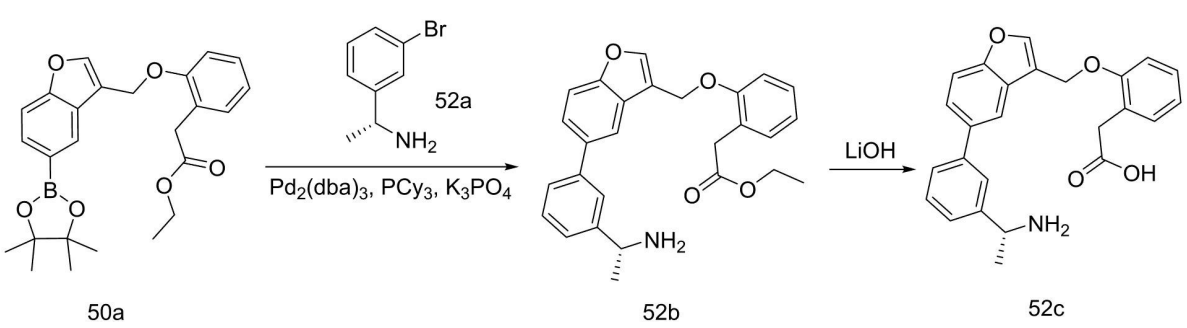
化合物５１ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノ－２－ヒドロキシエチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５１ｂ）（１６２ｍｇ、０．３６４ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１３５ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノ－２－ヒドロキシエチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５１ｃ）（８２ｍｇ、収率２９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１６　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．６８　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．１２　（ｓ，　１Ｈ），　８．０８　－　８．００　（ｍ，　１Ｈ），　７．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８　－　７．６７　（ｍ，　３Ｈ），　７．５５　－　７．４３　（ｍ，　２Ｈ），　７．３１　－　７．１６　（ｍ，　３Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６２　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　５．３４　（ｓ，　２Ｈ），　４．３６　（ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈ

ｚ，１Ｈ），３．８１（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４１８．２（Ｍ＋１）；解析 $C_{25}H_{23}NO_5$．ＨＣｌ．１．５H_2Oに関する計算値：Ｃ，６２．４３；Ｈ，５．６６；Ｃｌ，７．３７；Ｎ，２．９１；実測値：Ｃ，６２．４１；Ｈ，５．３３；Ｃｌ，７．２６；Ｎ，２．９３；旋光度［α］Ｄ＝＋１５．５６（ｃ＝０．０９，ＭｅＯＨ）。

【０３７７】

スキーム５２

【化１３８】



（Ｒ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５２ｃ）の調製

ステップ－１：（Ｒ）－エチル ２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５２ｂ）の調製

化合物５２ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（５０ａ）（３５０ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）から、（Ｒ）－１－（３－ブロモフェニル）エタンアミン（５２ａ）（２４１ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、ＣＡＳ番号１７６７０７－７７－０）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．６８ｍＬ、１．３６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６７．５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（７３．５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出 ０～７０％］による精製の後に、（Ｒ）－エチル ２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５２ｂ）（１６６ｍｇ、収率４８％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：４３０．２（Ｍ＋１）。

【０３７８】

ステップ－２：（Ｒ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５２ｃ）の調製

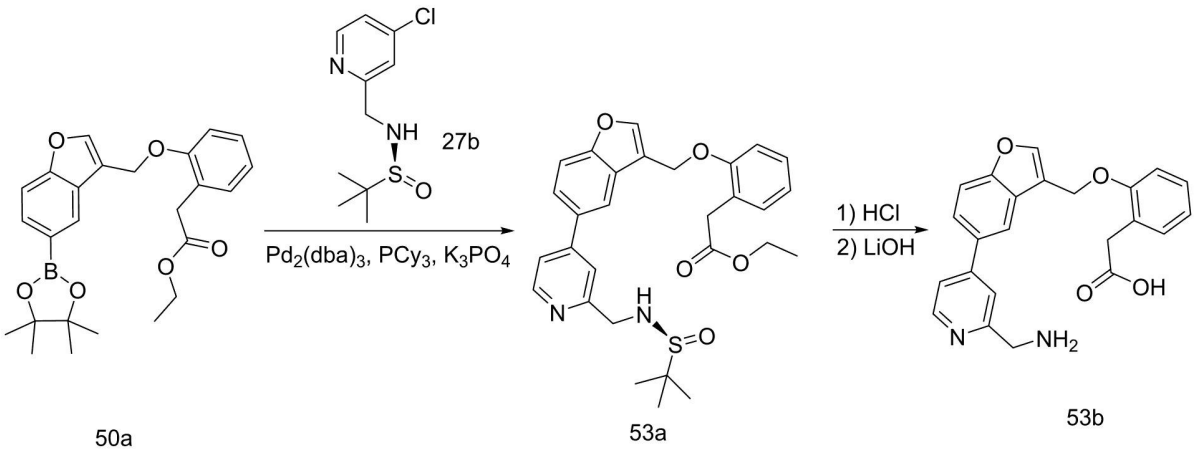
化合物５２ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の（Ｒ）－エチル ２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５２ｂ）（１６６ｍｇ、収率４８％）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１０１ｍｇ、２．４１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］による精製の後に、（Ｒ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５２ｃ）（６７ｍｇ、収率２１％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．１７（ｓ，１Ｈ，D_2O 交換可能），８．６７（ｓ，３Ｈ，D_2O 交換可能），８．１２（ｓ，１Ｈ），８．０５

（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｓ，３Ｈ），７．５２（ｍ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．１５（ｍ，３Ｈ），６．９２（ｔｄ，Ｊ＝７．２，１．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３４（ｓ，２Ｈ），４．４７（ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．５５（ｓ，２Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４０２．１（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４００．０（Ｍ－１）；解析 $C_{25}H_{23}NO_4$．ＨＣｌ．H_2Oに関する計算値：Ｃ，６５．８６；Ｈ，５．７５；Ｃｌ，７．７８；Ｎ，３．０７；実測値：Ｃ，６５．７１；Ｈ，５．５８ Ｃｌ，７．６６；Ｎ，３．０８。

【０３７９】

スキーム５３

【化１３９】



２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５３ｂ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（５３ａ）の調製

化合物５３ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（５０ａ）（３５０ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）から、（＋）－Ｎ－（（４－クロロピリジン－２－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２７ｂ）（２９７ｍｇ、１．２０３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．６８ｍＬ、１．３６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６７．５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（７３．５ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出 ０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（５３ａ）（２３２ｍｇ、０．４４６ｍｍｏｌ、収率５５％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：５２１．２（Ｍ＋１）。

【０３８０】

ステップ－２：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５３ｂ）の調製

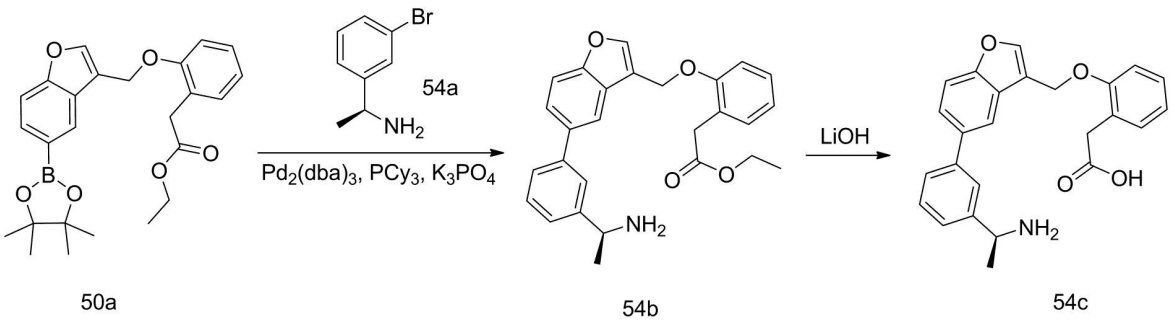
化合物５３ｂを、スキーム３９のステップ－４で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）

メチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（５３ａ）（２３２ｍｇ、０．４４６ｍｍｏｌ）から、ＨＣｌ（ジオキサン中で４Ｎ、０．６０ｍＬ、２．４１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２時間撹拌して調製した。水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１３５ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）の溶液とＴＨＦ（３ｍＬ）を使用してエステルを加水分解し、室温で一晩撹拌した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５３ｂ）（８１ｍｇ、収率４７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７２（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５５（ｓ，３Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ交換可能），８．２２（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．９３－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．１９（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｔｄ，Ｊ＝７．３，１．３Ｈｚ，１Ｈ），５．３５（ｓ，２Ｈ），４．３６－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．５５（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：３８９．１（Ｍ＋１）；解析　Ｃ$_{23}$Ｈ$_{20}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{4}$．１．８５ＨＣｌ．２．５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，５５．１５；Ｈ，５．４０；Ｃｌ，１３．０９；Ｎ，５．５９；実測値：Ｃ，５５．１１；Ｈ，５．０９；Ｃｌ，１３．０３；Ｎ，５．６３。

【０３８１】

スキーム５４

【化１４０】



（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５４ｃ）の調製

ステップ－１：（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５４ｂ）の調製

化合物５４ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（５０ａ）（３５０ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）から、（Ｓ）－１－（３－ブロモフェニル）エタンアミン（５４ａ）（２４１ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、ＣＡＳ番号１３９３０５－９６－７）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の２Ｍ溶液（０．６８ｍＬ、１．３６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６７．５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（７３．５ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５４ｂ）（１６７ｍｇ、収率４９％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ（

ＥＳ＋）：　４３０．２　（Ｍ＋１）。

【０３８２】

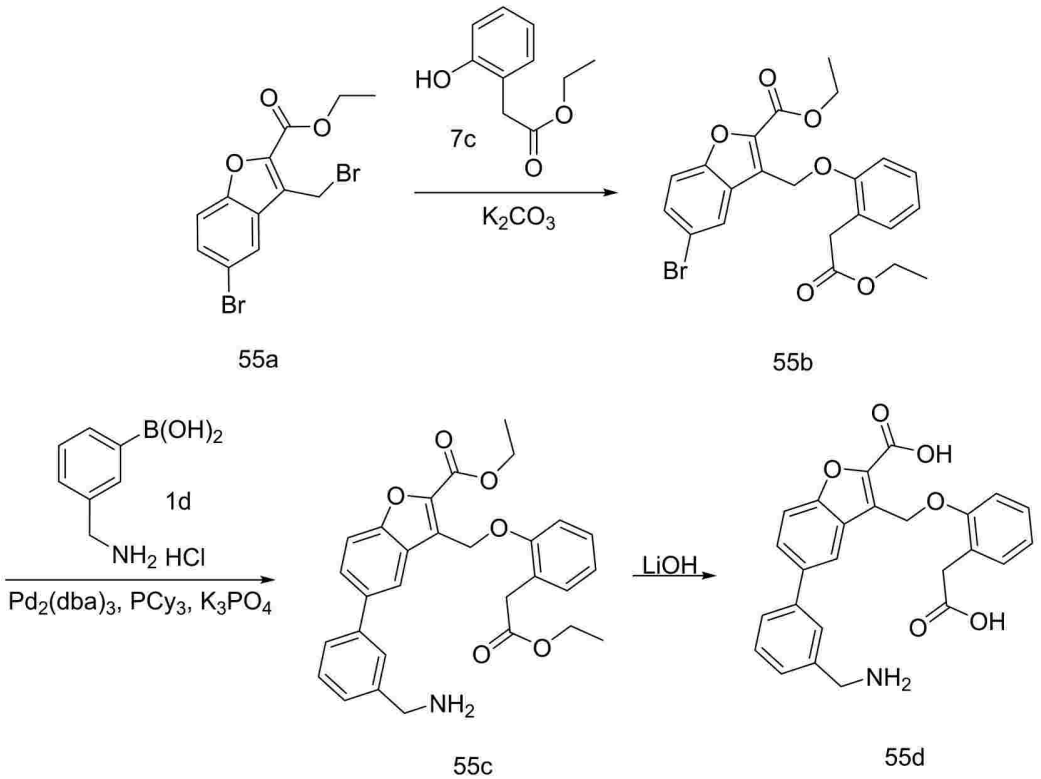
ステップ－２：（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５４ｃ）の調製

化合物５４ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５４ｂ）（１６７ｍｇ、０．３８９ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１３５ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５４ｃ）（５２ｍｇ、収率１６％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．１１　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．５０　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．０６　（ｓ，　１Ｈ），　７．９７　（ｔ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８６　（ｓ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７１　－　７．６１　（ｍ，　３Ｈ），　７．５０　－　７．３９　（ｍ，　２Ｈ），　７．２４　－　７．１１　（ｍ，　３Ｈ），　６．８６　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２７　（ｓ，　２Ｈ），　４．４８　－　４．３３　（ｍ，　１Ｈ），　３．４８　（ｓ，　２Ｈ），　１．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０２．１　（Ｍ＋１）；解析　Ｃ$_{25}$Ｈ$_{23}$ＮＯ$_{4}$．ＨＣｌ．Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　６５．８６；Ｈ，　５．７５；Ｃｌ，　７．７８；Ｎ，　３．０７；実測値：Ｃ，　６５．７６；Ｈ，　５．６１；Ｃｌ，　７．５９；Ｎ，　３．１８。

【０３８３】

スキーム５５

【化１４１】



５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（５５ｄ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸エチル（５５ｂ）の調製

化合物５５ｂを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、アセトン（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸エチル（５５ａ）（５００ｍｇ、１．３８１ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号５６５１９２－８２－７）から、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（２８６ｍｇ、１．５８８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（６６８ｍｇ、４．８３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸エチル（５５ｂ）（５８６ｍｇ、収率９２％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．０６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８０　－　７．６９　（ｍ，　２Ｈ），　７．３４　－　７．２６　（ｍ，　１Ｈ），　７．２３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９５　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５９　（ｓ，　２Ｈ），　４．３９　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９０　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　１．３２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０３８４】

ステップ－２：５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸エチル（５５ｃ）の調製

化合物５５ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸エチル（５５ｂ）（２５０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１５２ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．４６ｍＬ、０．９２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６０．８ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９９ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸エチル（５５ｃ）（１２１ｍｇ、収率４６％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８８．２　（Ｍ＋１）。

【０３８５】

ステップ－３：５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（５５ｄ）の調製

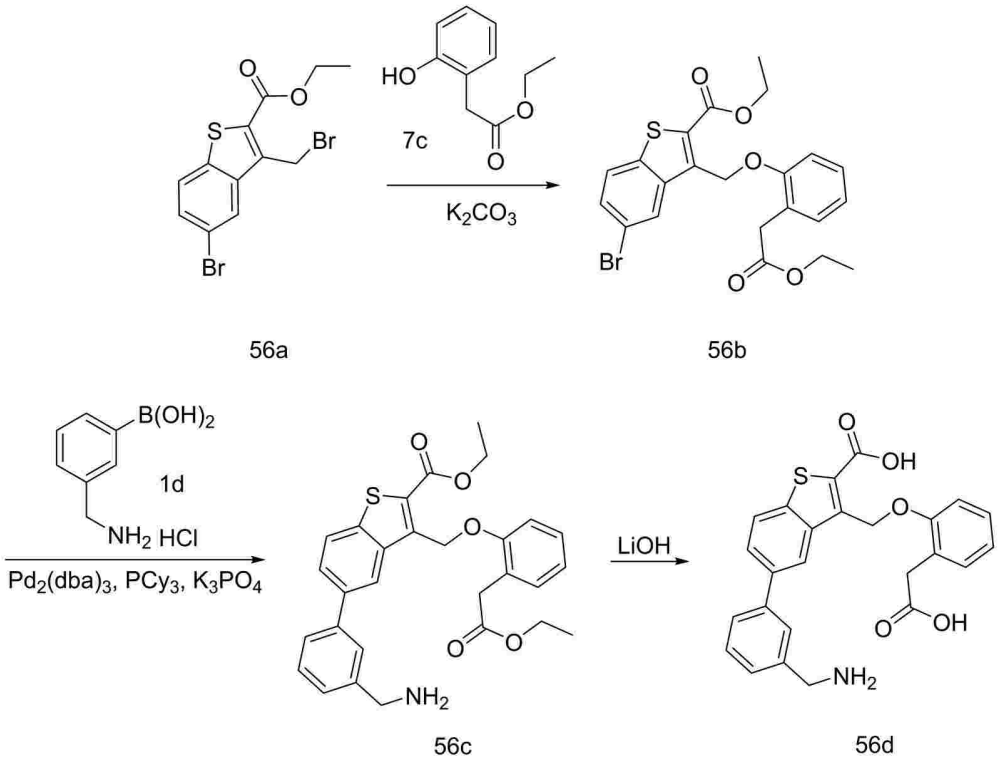
化合物５５ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸エチル（５５ｃ）（１２１ｍｇ、０．２４８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１３６ｍｇ、３．２５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカ（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出　０～４０％］による精製の後に、５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（５５ｄ）（５２ｍｇ、収率２２％）のＨ

Ｃｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １２．５２ （ｓ， １Ｈ， Ｄ$_2$Ｏ 交換可能），８．４８ （ｓ， ３Ｈ， Ｄ$_2$Ｏ 交換可能），８．１３ （ｓ， １Ｈ），７．９２ － ７．８１ （ｍ， ３Ｈ），７．７３ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．０，２．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．５７ － ７．４５ （ｍ， ２Ｈ），７．３１ － ７．１４ （ｍ， ３Ｈ），６．９７ － ６．８７ （ｍ， １Ｈ），５．６９ （ｓ， ２Ｈ），４．１０ （ｓ， ２Ｈ），３．５５ （ｓ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４３２．１ （Ｍ＋１）；解析 Ｃ$_{25}$Ｈ$_{21}$ＮＯ$_6$．ＨＣｌ．２．２５Ｈ$_2$Ｏに関する計算値：Ｃ， ５９．０６；Ｈ， ５．２５；Ｃｌ， ６．９７；Ｎ， ２．７５；実測値：Ｃ， ５８．８２；Ｈ， ５．１３；Ｃｌ， ６．７８；Ｎ， ２．８０。

【０３８６】

スキーム５６

【化１４２】



５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（５６ｄ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸エチル（５６ｂ）の調製

化合物５６ｂを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、アセトン（１２ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸エチル（５６ａ）（５００ｍｇ、１．３２２ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号３１３１０－３１－３）から、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（２７４ｍｇ、１．５２１ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（６４０ｍｇ、４．６３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～５０％］による精製の後に、５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸エチル（５６ｂ）（４７８ｍｇ、収率７６％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．２

５（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝８．７，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｔｄ，Ｊ＝７．８，７．３，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．１６（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｔｄ，Ｊ＝７．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６９（ｓ，２Ｈ），４．３４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．４６（ｓ，２Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３８７】

ステップ－２：５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸エチル（５６ｃ）の調製

化合物５６ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸エチル（５６ｂ）（２５０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１４７ｍｇ、０．７８６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．４５ｍＬ、０．８９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５８．７ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９６ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸エチル（５６ｃ）（８８ｍｇ、収率３３％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：５０４．２（Ｍ＋１）。

【０３８８】

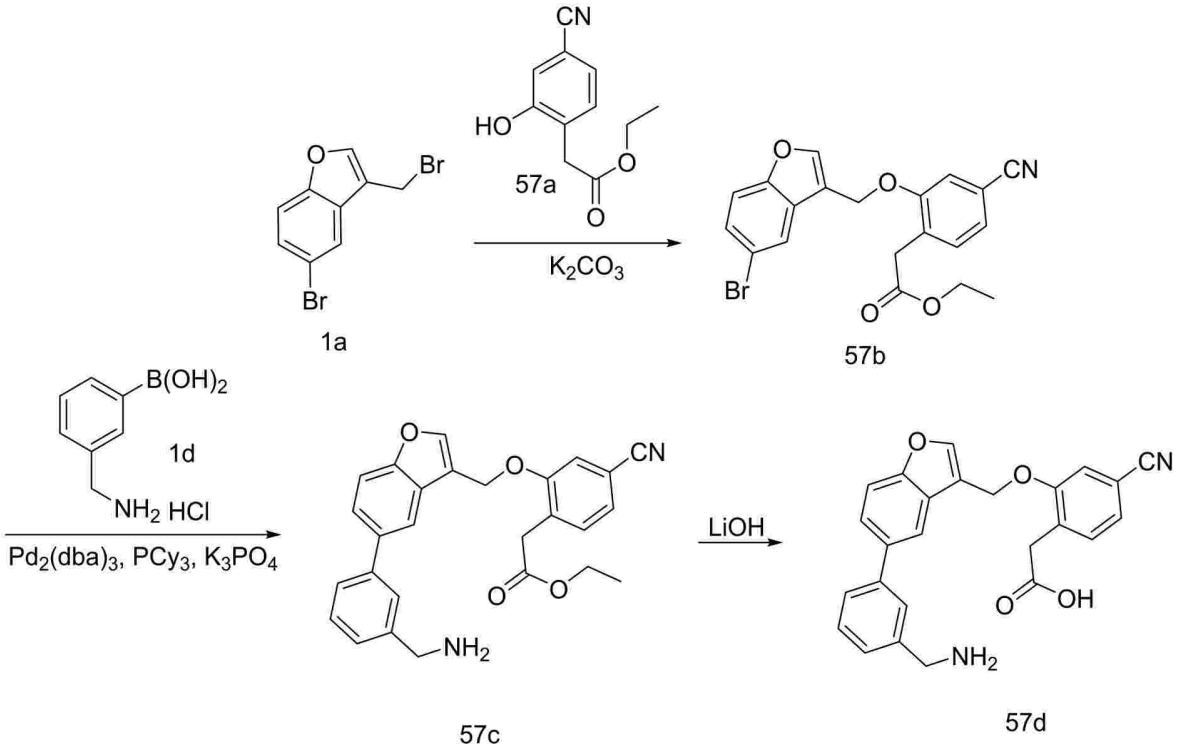
ステップ－３：５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（５６ｄ）の調製

化合物５６ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸エチル（５６ｃ）（８８ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１３５ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカ（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出　０～４０％］による精製の後に、５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（５６ｄ）（４２ｍｇ、収率５４％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２０（ｓ，２Ｈ，D_2O交換可能），８．１７（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１９－７．０６（ｍ，２Ｈ），６．８３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），５．８５（ｓ，２Ｈ），４．１２（ｓ，２Ｈ），３．４２（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４４８．１（Ｍ＋１）；解析　$C_{25}H_{21}NO_5S$．１．２５H_2Oに関する計算値：Ｃ，６３．８８；Ｈ，５．０４；Ｎ，２．９８；実測値：Ｃ，６３．８２；Ｈ，４．８８；Ｎ，３．０９。

【０３８９】

スキーム５７

【化１４３】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－シアノフェニル）酢酸（５７ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－シアノフェニル）酢酸エチル（５７ｂ）の調製

化合物５７ｂを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、アセトン（５ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾフラン（１ａ）（３００ｍｇ、１．０３５ｍｍｏｌ）から、２－（４－シアノ－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（５７ａ）（２４４ｍｇ、１．１９０ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（５００ｍｇ、３．６２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－シアノフェニル）酢酸エチル（５７ｂ）（２３５ｍｇ、収率５５％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．１９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７１　（ｓ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　（ｓ，　２Ｈ），　５．３３　（ｓ，　２Ｈ），　３．９３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６７　（ｓ，　２Ｈ），　０．９６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４７．９　（Ｍ＋Ｃｌ）。

【０３９０】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－シアノフェニル）酢酸エチル（５７ｃ）の調製

化合物５７ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－シアノフェニル）酢酸エチル（５７ｂ）（２３５ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１５９ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、K_3P

Ｏ$_4$の２Ｍ溶液（０．４８ｍＬ、０．９６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６３．６ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１０４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－シアノフェニル）酢酸エチル（５７ｃ）（９６ｍｇ、収率３８％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４４４．１（Ｍ＋１）。

【０３９１】

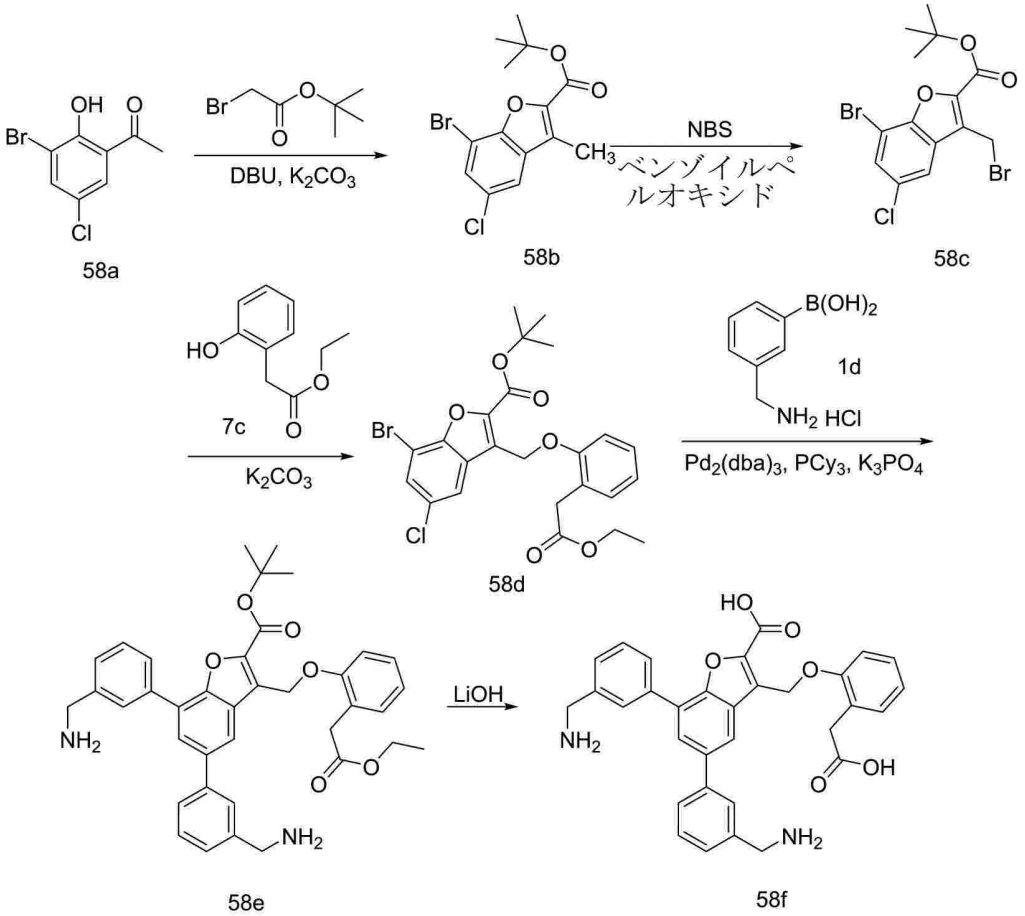
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－シアノフェニル）酢酸（５７ｄ）の調製

化合物５７ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－シアノフェニル）酢酸エチル（５７ｃ）（９６ｍｇ、０．２１８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（７１ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－シアノフェニル）酢酸（５７ｄ）（１５ｍｇ、収率６％）のＨＣｌ塩が、白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １２．３７ （ｓ， １Ｈ， Ｄ$_2$Ｏ 交換可能），８．３６ （ｓ， ３Ｈ， Ｄ$_2$Ｏ 交換可能），８．１７ （ｓ， １Ｈ），８．０２ （ｄ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ），７．８８ （ｔ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ），７．７９ － ７．６８ （ｍ， ４Ｈ），７．５４ （ｔ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ），７．５０ － ７．４２ （ｍ， ３Ｈ），５．４３ （ｓ， ２Ｈ），４．１２ （ｓ， ２Ｈ），３．６５ （ｓ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４１３．１（Ｍ＋１）；ＩＲ： ２２２８．９ ｃｍ$^{-1}$。

【０３９２】

スキーム５８

【化１４４】



５，７－ビス（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（５８ｆ）の調製

ステップ－１：７－ブロモ－５－クロロ－３－メチルベンゾフラン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５８ｂ）の調製

ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の１－（３－ブロモ－５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）エタノン（５８ａ）（５ｇ、２０．０４ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号５９４４３－１５－１）の溶液に、２－ブロモ酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（４．３０ｇ、２２．０５ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４．１５ｇ、３０．１ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で２時間撹拌した。この混合物に、１００℃で３時間加熱したＤＢＵ（６．０４ｍＬ、４０．１ｍｍｏｌ）を加え、１Ｎ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）の冷溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＥｔＯＡｃで溶出　０～７０％］により精製し、７－ブロモ－５－クロロ－３－メチルベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５８ｂ）（４．１ｇ、収率５９％）を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．４９　（ｓ，　３Ｈ），　１．５９　（ｓ，　９Ｈ）。

【０３９３】

ステップ－２：７－ブロモ－３－（ブロモメチル）－５－クロロベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５８ｃ）の調製

四塩化炭素（１０ｍＬ）中の７－ブロモ－５－クロロ－３－メチルベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５８ｂ）（３００ｍｇ、０．８６８ｍｍｏｌ）の溶液に

、ＮＢＳ（１７０ｍｇ、０．９５５ｍｍｏｌ）、ベンゾイルペルオキシド（３１．５ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２４時間加熱還流した。固形物を濾過により除去し、CH_2Cl_2で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出５～１０％］により精製し、７－ブロモ－３－（ブロモメチル）－５－クロロベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５８ｃ）（３５０ｍｇ、０．８２４ｍｍｏｌ、収率９５％）を透明な油状物として得た；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．１１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｓ，２Ｈ），１．６２（ｓ，９Ｈ）。

【０３９４】

ステップ－３：７－ブロモ－５－クロロ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５８ｄ）の調製

化合物５８ｄを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、アセトン（３０ｍＬ）中の７－ブロモ－３－（ブロモメチル）－５－クロロベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５８ｃ）（３ｇ、７．０７ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（１．４６４ｇ、８．１３ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（３．４２ｇ、２４．７３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、７－ブロモ－５－クロロ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５８ｄ）（１．７ｇ、収率４６％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．９７－７．９１（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｔｄ，Ｊ＝７．７，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｔｄ，Ｊ＝７．４，１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．５４（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ），１．５６（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５４４．９０（Ｍ＋Ｎａ）。

【０３９５】

ステップ－４：５，７－ビス（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５８ｅ）の調製

化合物５８ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の７－ブロモ－５－クロロ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５８ｄ）（５００ｍｇ、０．９５５ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（４９２ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．８１１ｍＬ、１．６２３ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１０７ｍｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１７５ｍｇ、０．１９１ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びカラムクロマトグラフィー［シリカ（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、５，７－ビス（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５８ｅ）（８５ｍｇ、収率１４％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：６２１．２（Ｍ＋１）。

【０３９６】

ステップ－５：５，７－ビス（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（５８ｆ）の調製

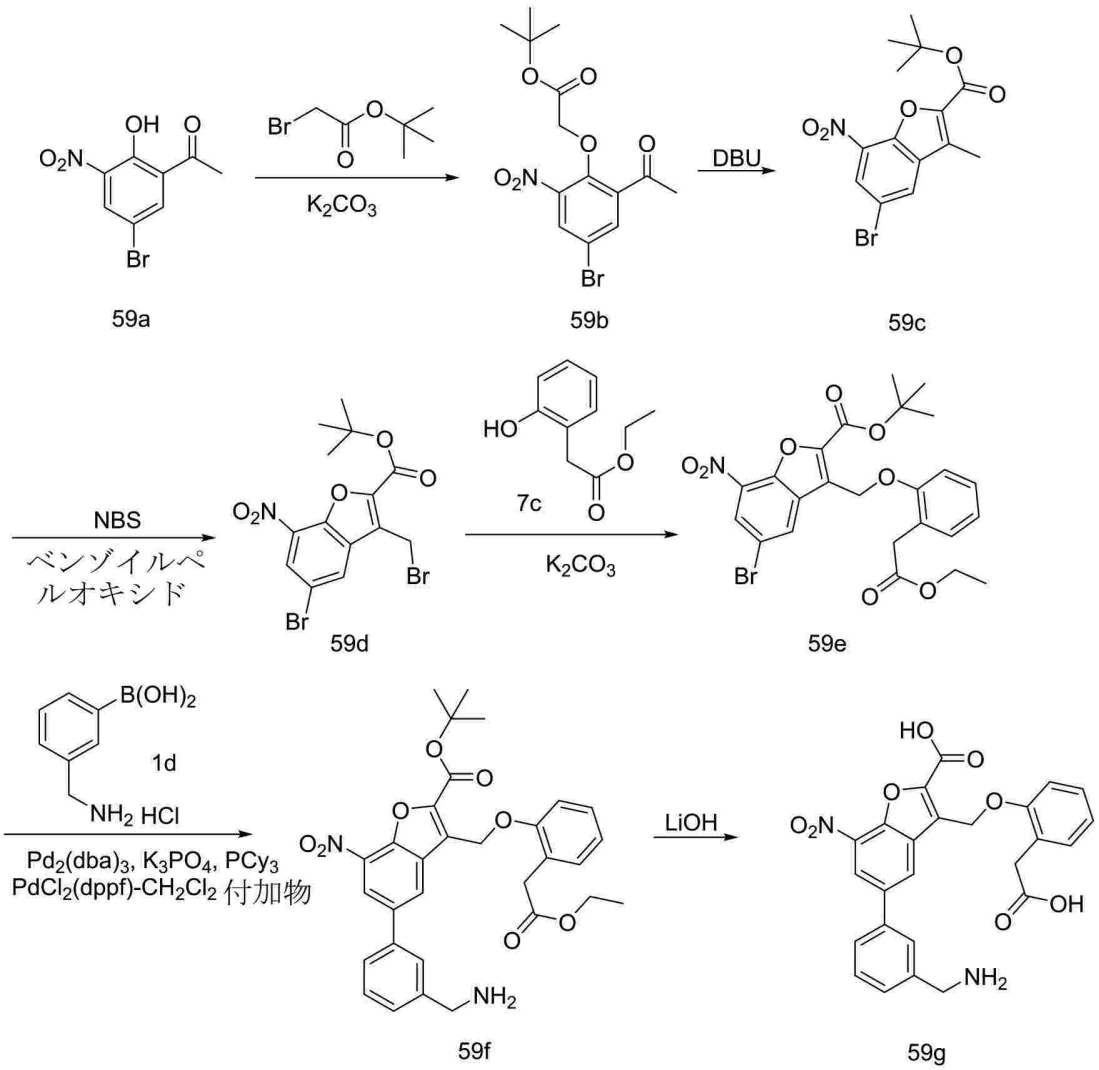
化合物５８ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍ

Ｌ）中の５，７－ビス（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５８ｅ）（８５ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１２０ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、６０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、５，７－ビス（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（５８ｆ）のＨＣｌ塩（３７．５ｍｇ、収率５１％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．５５　（ｓ，　６Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．２３　（ｓ，　１Ｈ），　８．２１　－　８．１１　（ｍ，　３Ｈ），　８．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８　－　７．４５　（ｍ，　４Ｈ），　７．３０　－　７．１７　（ｍ，　３Ｈ），　６．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．７３　（ｓ，　２Ｈ），　４．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　４Ｈ），　３．５７　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５３７．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　５３５．１　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{32}$Ｈ$_{28}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{6}$．２ＨＣｌ．２．５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　５８．７２；Ｈ，　５．３９；Ｃｌ，　１０．８３；Ｎ，　４．２８；実測値：Ｃ，　５８．６９；Ｈ，　５．２９；Ｃｌ，　１０．５０；Ｎ，　４．６２。

【０３９７】

スキーム５９

【化１４５】



５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）－７－ニトロベンゾフラン－２－カルボン酸（５９ｇ）の調製

ステップ－１：２－（２－アセチル－４－ブロモ－６－ニトロフェノキシ）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５９ｂ）の調製

ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の１－（５－ブロモ－２－ヒドロキシ－３－ニトロフェニル）エタノン（５９ａ）（５ｇ、１９．２３ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号７０９７８－５４－０）の溶液に、２－ブロモ酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（４．５０ｇ、２３．０７ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（３．９９ｇ、２８．８ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で３時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で希釈し、水（３×）、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］により精製し、２－（２－アセチル－４－ブロモ－６－ニトロフェノキシ）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５９ｂ）（５．９ｇ、収率８２％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．３７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５６　（ｓ，　２Ｈ），　２．６２　（ｓ，　３Ｈ），　１．４０　（ｓ，　９Ｈ）。

【０３９８】

ステップ－２：５－ブロモ－３－メチル－７－ニトロベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５９ｃ）の調製

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の２－（２－アセチル－４－ブロモ－６－ニトロフェノキシ）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５９ｂ）（２．６７ｇ、７．１４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＢＵ（１．６１３ｍＬ、１０．７０ｍｍｏｌ）を加え、１２０℃で３時間加熱した。混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で希釈し、水（３×）、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］により精製し、５－ブロモ－３－メチル－７－ニトロベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５９ｃ）（１．６ｇ、収率６３％）を黄色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．５５　（ｓ，　３Ｈ），　１．６０　（ｓ，　９Ｈ）。

【０３９９】

ステップ－３：５－ブロモ－３－（ブロモメチル）－７－ニトロベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５９ｄ）の調製

化合物５９ｄを、スキーム５８のステップ－２で報告された手順に従って、四塩化炭素（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－メチル－７－ニトロベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５９ｃ）（５００ｍｇ、１．４０４ｍｍｏｌ）から、ＮＢＳ（３００ｍｇ、１．６８５ｍｍｏｌ）、ベンゾイルペルオキシド（５１．０ｍｇ、０．２１１ｍｍｏｌ）を使用し、３０時間還流して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］による精製の後に、５－ブロモ－３－（ブロモメチル）－７－ニトロベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５９ｄ）（２８４ｍｇ、収率４７％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．７２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１３　（ｓ，　２Ｈ），　１．６３　（ｓ，　９Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５５．８０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０４００】

ステップ－４：５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－ニトロベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５９ｅ）の調製

化合物５９ｅを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、アセトン（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）－７－ニトロベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５９ｄ）（１ｇ、２．２９ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（０．４７６ｇ、２．６４ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１．１１ｇ、８．０４ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－ニトロベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５９ｅ）（１．０５ｇ、収率８５％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．５４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．５０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．２６　（ｍ，　１Ｈ），　７．２６　－　７．１４　（ｍ，　２Ｈ），　７．０１　－　６．９１　（ｍ，　１Ｈ），　５．６０　（ｓ，　２Ｈ），　３．９１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ），　１．５７　（ｓ，　９Ｈ），　０．９８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５５５．９　ａｎｄ　５５８．０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０４０１】

ステップ－５：５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－ニトロベンゾフラン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５９ｆ）の調製

化合物５９ｆを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（５ｍＬ，１：１）中の５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－ニトロベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５９ｅ）（２９５ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２０７ｍｇ、１．１０４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．１０４ｍＬ、２．２０８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４６．４ｍｇ、０．１６６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５０．６ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（４５ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－ニトロベンゾフラン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５９ｆ）（２０２ｍｇ、収率６５％）が黄色の半固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．５８　（ｓ，　２Ｈ），７．７９　（ｓ，　１Ｈ），　７．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５９　－　７．５３　（ｍ，　１Ｈ），　７．５３　－　７．４５　（ｍ，　２Ｈ），　７．４５　－　７．３９　（ｍ，　１Ｈ），　７．３６　－　７．２７　（ｍ，　１Ｈ），　７．２６　－　７．１８　（ｍ，　２Ｈ），　６．９５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６７　（ｓ，　２Ｈ），　３．８２　（ｓ，　２Ｈ），　３．６５　（ｑ，　Ｊ　＝　６．５，　６．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　１．５８　（ｓ，　９Ｈ），　０．８１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５６１．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　５５９．１　（Ｍ－１）。

【０４０２】

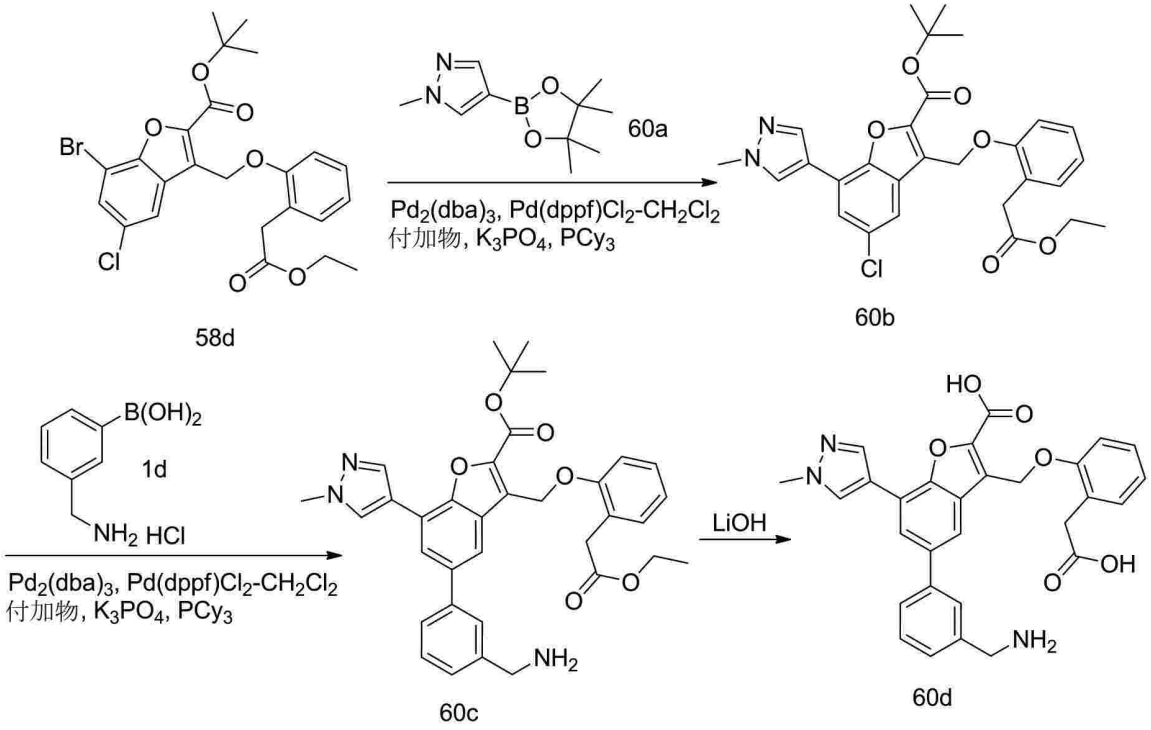
ステップ－６：５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）－７－ニトロベンゾフラン－２－カルボン酸（５９ｇ）の調製

化合物５９ｇを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－ニトロベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５９ｆ）（２０２ｍｇ、０．３６０ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（７０ｍｇ、１．６５６ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）－７－ニトロベンゾフラン－２－カルボン酸（５９ｇ）のＨＣｌ塩（３５ｍｇ、収率１３％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．３２　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．５９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　８．４９　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　７．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８９　－　７．８１　（ｍ，　１Ｈ），　７．５７　（ｄ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２９　－　７．１６　（ｍ，　３Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．１，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．７３　（ｓ，　２Ｈ），　４．１４　（ｓ，　２Ｈ），　３．５２　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７７．０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４７５．０　（Ｍ－１）；解析　$C_{25}H_{20}N_2O_8$．０．９ＨＣｌ．１．２５H_2Oに関する計算値：Ｃ，　５６．４７；Ｈ，　４．４４；Ｃｌ，　６．００；Ｎ，　５．２７；実測値：Ｃ，　５６．２１；Ｈ，　４．５０；Ｃｌ，　５．９９；Ｎ，　５．１１。

【０４０３】

スキーム６０

【化１４６】



５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（６０ｄ）の調製

ステップ－１：５－クロロ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｂ）の調製

化合物６０ｂを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の７－ブロモ－５－クロロ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５８ｄ）（９８０ｍｇ、１．８７１ｍｍｏｌ）から、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（６０ａ）（１．１７ｇ、５．６１ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号７６１４４６－４４－０）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（３．７４ｍＬ、７．４８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１０５ｍｇ、０．３７４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１７１ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（１５３ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）を使用し、８０℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、５－クロロ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｂ）（７２９ｍｇ、収率７４％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．４１　（ｓ，　１Ｈ），　８．２２　（ｓ，　１Ｈ），　７．９０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３０　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．８，　７．４，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５　－　７．１４　（ｍ，　２Ｈ），　６．９５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５６　（ｓ，　２Ｈ），　３．９５　（ｓ，　３Ｈ），　３．９０　（ｑ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　１．５９　（ｓ，　９Ｈ），　０．９５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ

）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５２５．０及び５２７．０ （Ｍ＋１）。

【０４０４】

ステップ－２：５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－２－カルボン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｃ）の調製

化合物６０ｃを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（６ｍＬ、１：１）中の５－クロロ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－２－カルボン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｂ）（３６１ｍｇ、０．６８８ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３２２ｍｇ、１．７１９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．３７５ｍＬ、２．７５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（７７ｍｇ、０．２７５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９４ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（８４ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）を使用し、１２５℃で４時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出 ０～７０％］による精製の後に、５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－２－カルボン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｃ）（１５６ｍｇ、収率３８％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５９６．１ （Ｍ＋１）。

【０４０５】

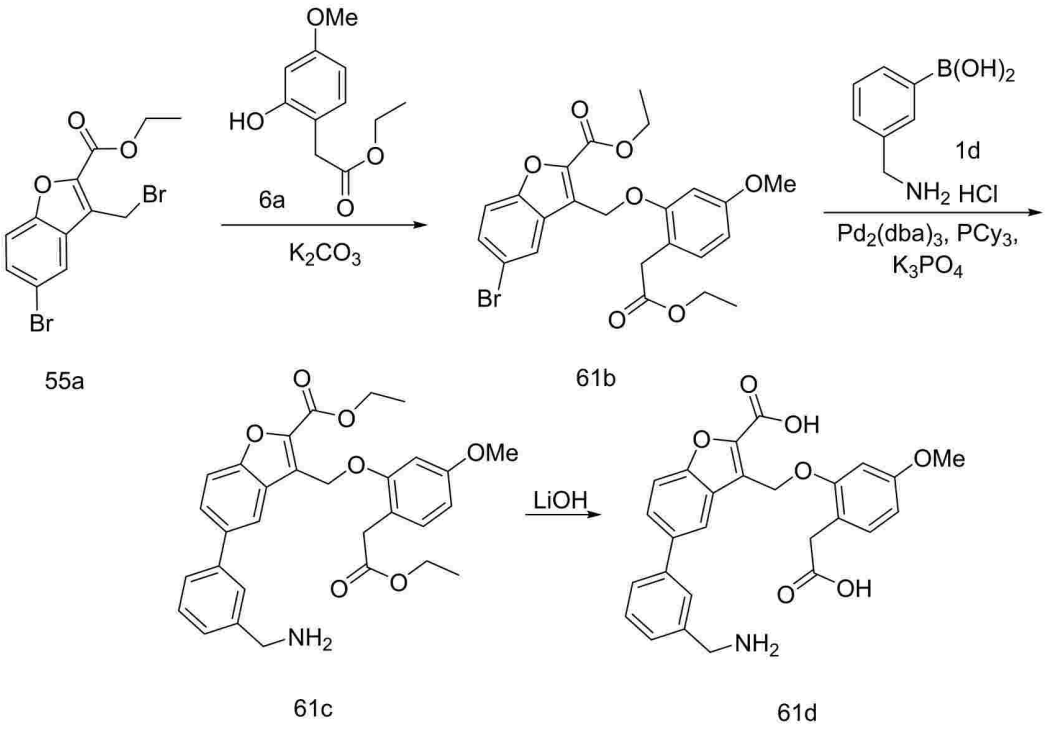
ステップ－３：５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（６０ｄ）の調製

化合物６０ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－２－カルボン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｃ）（１５６ｍｇ、０．２６２ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（４３ｍｇ、１．０３１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出 ０～４０％］による精製の後に、５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（６０ｄ）（３６ｍｇ、収率１０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ １４．１２ （ｓ， １Ｈ， D_2O 交換可能 ）， １２．１５ （ｓ， １Ｈ， D_2O 交換可能），８．４６ （ｓ， １Ｈ），８．３６ （ｓ， ３Ｈ， D_2O 交換可能），８．２７ （ｓ， １Ｈ），８．１４ （ｄ， Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ， １Ｈ），８．００ － ７．９３ （ｍ， ２Ｈ），７．８２ （ｄ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ），７．５４ （ｔ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ），７．４８ （ｄ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ），７．３０ － ７．１８ （ｍ， ３Ｈ），６．９８ － ６．８８ （ｍ， １Ｈ），５．７０ （ｓ， ２Ｈ），４．１７ － ４．０８ （ｍ， ２Ｈ），３．９８ （ｓ， ３Ｈ），３．５５ （ｓ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５１２．１ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ５１０．１ （Ｍ－１）；解析 $C_{29}H_{25}N_3O_6 . 1.25HCl . 2.25H_2O$に関する計算値：Ｃ， ５８．２８；Ｈ， ５．１９；Ｃｌ， ７．４２；Ｎ， ７．０３；実測値： Ｃ， ５８．３７；Ｈ， ５．４３；Ｃｌ， ７．４７；Ｎ， ７．０２。

【０４０６】

スキーム６１

【化１４７】



５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（６１ｄ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸エチル（６１ｂ）の調製

化合物６１ｂを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、アセトン（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸エチル（５５ａ）（５００ｍｇ、１．３８１ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号７６３２２－２９－７）から、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（３３４ｍｇ、１．５８８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（６６８ｍｇ、４．８３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸エチル（６１ｂ）（３２０ｍｇ、収率４７％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９　－　７．６８　（ｍ，　２Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５８　（ｓ，　２Ｈ），　４．３９　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８９　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７５　（ｓ，　３Ｈ），　３．４６　（ｓ，　２Ｈ），　１．３２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９１．０及び４９３．１（Ｍ＋１）。

【０４０７】

ステップ－２：５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸エチル（６１ｃ）の調製

化合物６１ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（

３ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸エチル（６１ｂ）（３２０ｍｇ、０．６５１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１８３ｍｇ、０．９７７ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．５５４ｍＬ、１．１０７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（７３．１ｍｇ、０．２６１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１１９ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸エチル（６１ｃ）（１３４ｍｇ、収率４０％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１８．１　（Ｍ＋１）。

【０４０８】

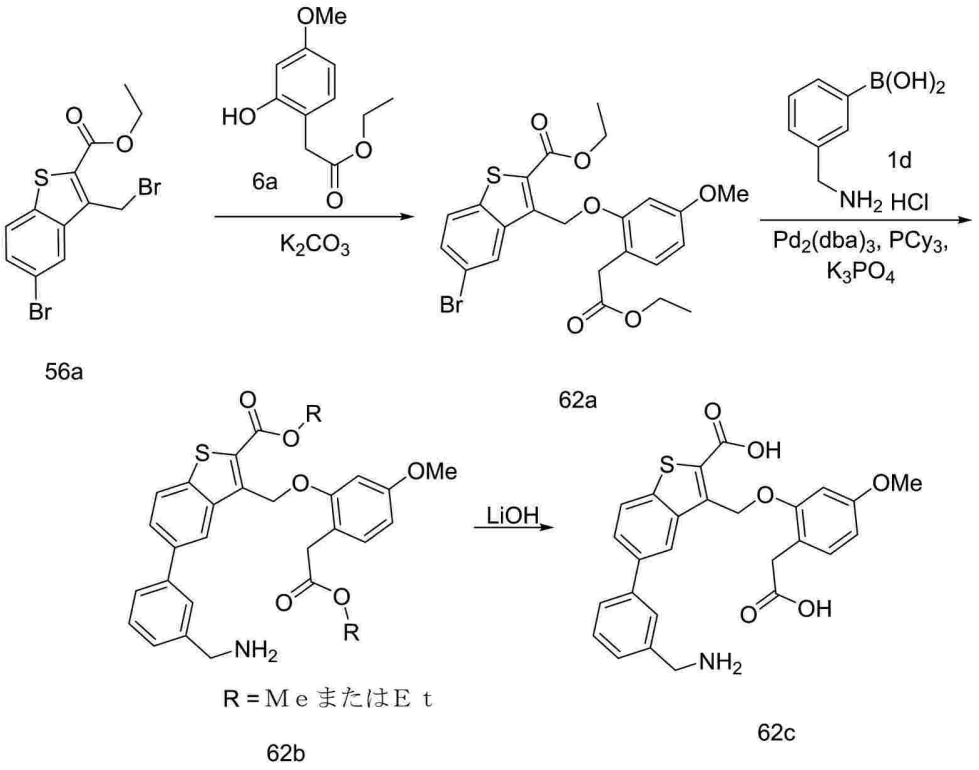
ステップ－３：５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（６１ｄ）の調製

化合物６１ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸エチル（６１ｃ）（１３４ｍｇ、０．２５９ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１６８ｍｇ、４．０１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（６１ｄ）（１６ｍｇ、収率５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１４．１４　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　１２．１０　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．３２　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．１３　（ｓ，　１Ｈ），　７．８５　（ｄ，　Ｊ　＝　４．３　Ｈｚ，　３Ｈ），　７．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６０　－　７．４３　（ｍ，　２Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６９　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．７３　（ｓ，　３Ｈ），　３．４５　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６２．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４６０．０　（Ｍ－１）。

【０４０９】

スキーム６２

【化１４８】



５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（６２ｃ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸エチル（６２ａ）の調製

化合物６２ａを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、アセトン（１２ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸エチル（５６ａ）（６５０ｍｇ、１．７１９ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（４１６ｍｇ、１．９７７ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（８３２ｍｇ、６．０２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸エチル（６２ａ）（３７５ｍｇ、収率４３％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５０７．０及び５０９．０　（Ｍ＋１）。

【０４１０】

ステップ－２：５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸エチル（６２ｂ）の調製

化合物６２ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸エチル（６２ａ）（３７５ｍｇ、０．７３９ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２０８ｍｇ、１．１０９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．６２８ｍＬ、１．２５６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（８３ｍｇ、０．２９６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１３５ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３

０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（５－メトキシ－２－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸エチル及び５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸メチル／エチルを含む混合物（６２ｂ）（８６ｍｇ、収率２３％）が透明な油状物として得られた、ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５２０．１　（Ｍ＋１）。

【０４１１】

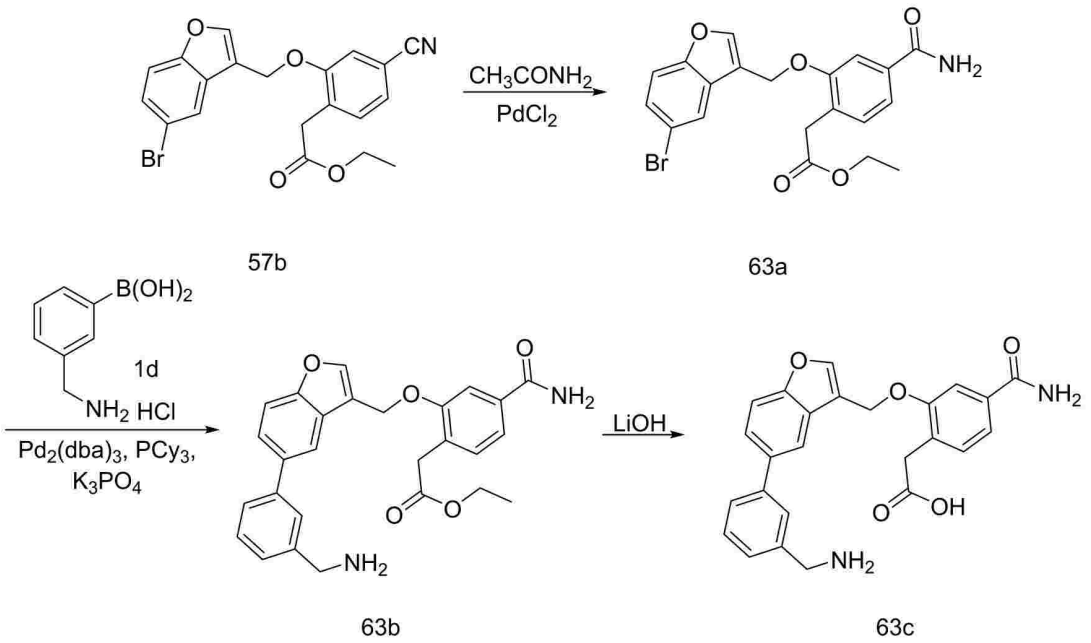
ステップ－３：５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（６２ｃ）の調製

化合物６２ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸エチル（６２ｂ）（２０１ｍｇ、０．４６８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１１９ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（６２ｃ）（５ｍｇ、収率１．４％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１４．０３　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），１２．０５　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３０　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９３　－　７．８６　（ｍ，　２Ｈ），　７．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６０　－　７．４５　（ｍ，　２Ｈ），　７．０６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．８４　（ｓ，　２Ｈ），　４．１８　－　４．０９　（ｍ，　２Ｈ），　３．７４　（ｓ，　３Ｈ），　３．３７　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７８．０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４７６．０　（Ｍ－１）。

【０４１２】

スキーム６３

【化１４９】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－カルバモイルフェニル）酢酸（６３ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－カルバモイルフェニル）酢酸エチル（６３ａ）の調製

ＴＨＦ（５ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中のアセトアミド（３４２ｍｇ、５．７９ｍｍｏｌ）、塩化パラジウム（ＩＩ）（２５．７ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）、及び２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－シアノフェニル）酢酸エチル（５７ｂ）（４００ｍｇ、０．９６６ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１３時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］により精製し、２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－カルバモイルフェニル）酢酸エチル（６３ａ）（３６０ｍｇ、収率８６％）を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．１６　（ｓ，　１Ｈ），　８．０１　（ｓ，　１Ｈ），　７．８７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５５　－　７．４５　（ｍ，　２Ｈ），　７．４３　（ｓ，　１Ｈ），　７．３０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３０　（ｓ，　２Ｈ），　３．９４　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６２　（ｓ，　２Ｈ），　０．９７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０４１３】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－カルバモイルフェニル）酢酸エチル（６３ｂ）の調製

化合物６３ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－カルバモイルフェニル）酢酸エチル（６３ａ）（３６０ｍｇ、０．８３３ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２３４ｍｇ、１．２４９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．７０８ｍＬ、１．４１６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（９３ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１５３ｍｇ、０．１６７ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これ

により、後処理及びカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－カルバモイルフェニル）酢酸エチル（６３ｂ）（３６ｍｇ、収率９％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５９．１　（Ｍ＋１）。

【０４１４】

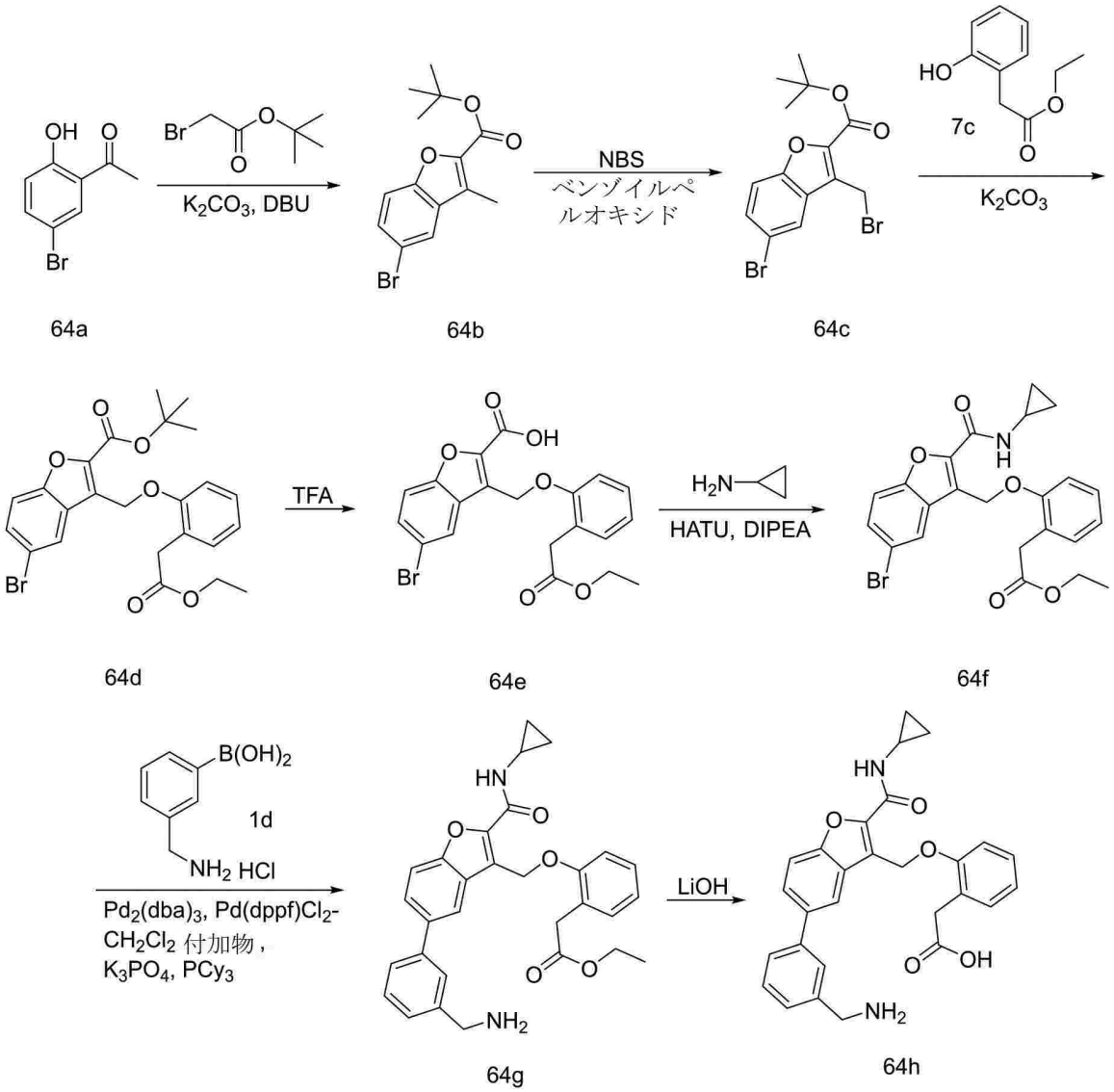
ステップ３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－カルバモイルフェニル）酢酸（６３ｃ）の調製

化合物６３ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－カルバモイルフェニル）酢酸エチル（６３ｂ）（３６ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（３４．９ｍｇ、０．８３３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－カルバモイルフェニル）酢酸（６３ｃ）（１．１ｍｇ、収率０．３０７％）のＨＣｌ塩が、白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．２４　（ｓ，１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．３３　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．１４　（ｓ，　１Ｈ），　８．０３　（ｓ，　２Ｈ），　７．８８　（ｓ，　１Ｈ），　７．８１　－　７．６２　（ｍ，　４Ｈ），　７．５６　－　７．３８　（ｍ，　４Ｈ），　７．３０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３９　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｄ，Ｊ　＝　５．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６０　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３１．０　（Ｍ＋１）。

【０４１５】

スキーム６４

【化１５０】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（シクロプロピルカルバモイル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（６４ｈ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－３－メチルベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（６４ｂ）の調製

化合物６４ｂを、スキーム５８のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の１－（５－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）エタノン（６４ａ）（１０ｇ、４６．５ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１４５０－７５－５）から、２－ブロモ酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１０．８８ｇ、５５．８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（９．６４ｇ、６９．８ｍｍｏｌ）、ＤＢＵ（１０．５１ｍＬ、６９．８ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］による精製の後に、５－ブロモ－３－メチルベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（６４ｂ）（１０．１ｇ、収率７０％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$－ｄ）　δ　７．７３　（ｄ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４２　－　７．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．５０　（ｓ，　３Ｈ），　１．６４　（ｓ，　９Ｈ）。

【０４１６】
ステップ－２：５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（６４ｃ）の調製
化合物６４ｃを、スキーム５８のステップ－２で報告された手順に従って、四塩化炭素（２０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－メチルベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（６４ｂ）（５ｇ、１６．０７ｍｍｏｌ）から、ＮＢＳ（３．１５ｇ、１７．６８ｍｍｏｌ）、ベンゾイルペルオキシド（０．５８４ｇ、２．４１０ｍｍｏｌ）を使用し、２４時間還流して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　５～１０％］による精製の後に、５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（６４ｃ）（５ｇ、収率８０％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），７．７９　－　７．６７　（ｍ，　２Ｈ），　５．１０　（ｓ，　２Ｈ），　１．６０　（ｓ，　９Ｈ）。

【０４１７】
ステップ－３：５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（６４ｄ）の調製
化合物６４ｄを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、アセトン（３０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（６４ｃ）（２．５ｇ、６．４１ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（１．３２８ｇ、７．３７ｍｍｏｌ）、$K_{2}CO_{3}$（３．１０ｇ、２２．４３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（６４ｄ）（１．４ｇ、収率４５％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８　－　７．６５　（ｍ，　２Ｈ），　７．３６　－　７．２４　（ｍ，　１Ｈ），　７．２２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１９　－　７．１３　（ｍ，　１Ｈ），　６．９５　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５５　（ｓ，　２Ｈ），　３．９０　（ｑ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　１．５６　（ｓ，　９Ｈ），　０．９４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１０．９０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０４１８】
ステップ－４：５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（６４ｅ）の調製
化合物６４ｅを、スキーム３のステップ－９で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（６４ｄ）（２．２ｇ、４．５０ｍｍｏｌ）から、ＴＦＡ（１．７３２ｍＬ、２２．５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で６時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨで溶出　０～１００％］による精製の後に、５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（６４ｅ）（１．６８ｇ、収率８６％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１４．１７　（ｓ，　１Ｈ），　８．００　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７　－　７．６３　（ｍ，　２Ｈ），　７．２８　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．８，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１２　（ｍ，　２Ｈ），　６．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５９　（ｓ，　２Ｈ），　３．９０　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　０．９４　（ｔ，　Ｊ　＝　７

．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０４１９】

ステップ－５：２－（２－（（５－ブロモ－２－（シクロプロピルカルバモイル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６４ｆ）の調製

化合物６４ｆを、スキーム１０のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（６４ｅ）（５００ｍｇ、１．１５４ｍｍｏｌ）から、シクロプロピルアミン（０．０９８ｍＬ、１．３８５ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（ＤＩＰＥＡ）（０．３０２ｍＬ、１．７３１ｍｍｏｌ）、２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート（Ｖ）（ＨＡＴＵ）（５２７ｍｇ、１．３８５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－（シクロプロピルカルバモイル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６４ｆ）（５２０ｍｇ、収率９５％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　４．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８　－　７．５７　（ｍ，　２Ｈ），　７．２７　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．７，　７．２，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２２　－　７．１３　（ｍ，　２Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６５　（ｓ，　２Ｈ），　３．９４　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　２．９０　（ｄｄｔ，　Ｊ　＝　１１．５，　７．０，　４．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　０．９７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．７４　－　０．５８　（ｍ，　４Ｈ）。

【０４２０】

ステップ－６：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（シクロプロピルカルバモイル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６４ｇ）の調製

化合物６４ｇを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（６ｍＬ、比率１：１）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－（シクロプロピルカルバモイル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６４ｆ）（３２０ｍｇ、０．６７７ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２５４ｍｇ、１．３５５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．３５５ｍＬ、２．７１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３８．０ｍｇ、０．１３５ｍｍｏｌ）及び$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（５５．３ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（６２．０ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）を使用し、９５℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（シクロプロピルカルバモイル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６４ｇ）（１８１ｍｇ、収率５４％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．９２　（ｄ，　Ｊ　＝　４．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．００　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７１　－　７．６４　（ｍ，　２Ｈ），　７．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．３０　（ｍ，　２Ｈ），　７．２９　－　７．２３　（ｍ，　２Ｈ），　７．２２　－　７．１５　（ｍ，　２Ｈ），　６．９１　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．１，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．７６　（ｓ，　２Ｈ），　３．７８　（ｓ，　２Ｈ），　３．６５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　２．９７　－　２．８５　（ｍ，　１Ｈ），　０．８１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．７５　－　０．

６６（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４９９．１（Ｍ＋１）。

【０４２１】

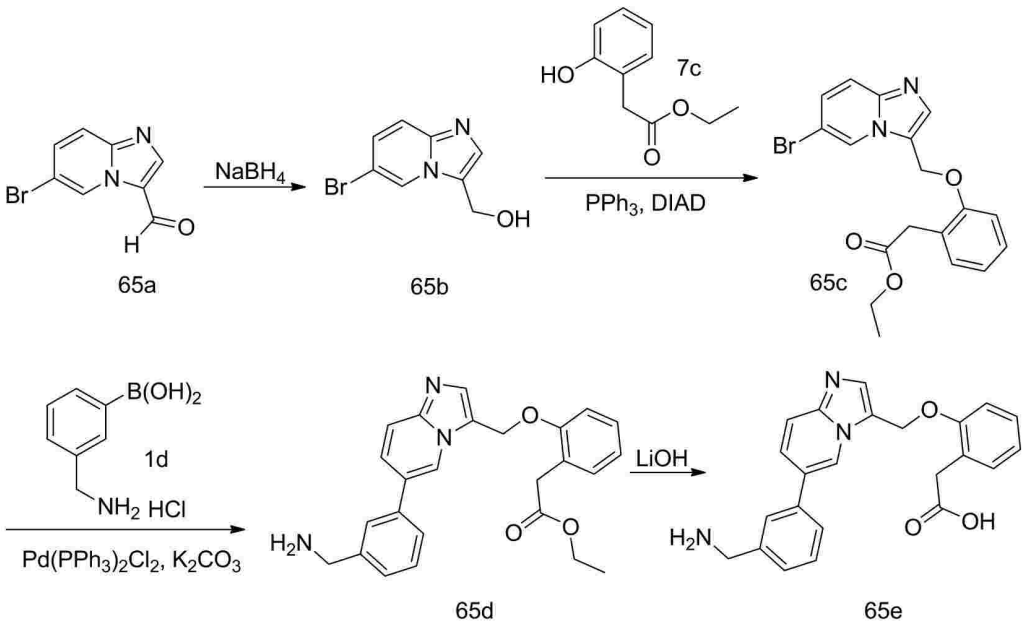
ステップ－７：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（シクロプロピルカルバモイル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（６４ｈ）の調製

化合物６４ｈを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（シクロプロピルカルバモイル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６４ｇ）（１８１ｍｇ、０．３６３ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（８５ｍｇ、２．０３２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（シクロプロピルカルバモイル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（６４ｈ）（１１４ｍｇ、収率６７％）のＨＣｌ塩がオフホワイトの固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．２０（ｓ，１Ｈ，Ｄ２Ｏ交換可能），８．９４（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ，Ｄ２Ｏ交換可能），８．５０（ｓ，３Ｈ，Ｄ２Ｏ交換可能），８．０９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．７，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．５８－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．１２（ｍ，３Ｈ），６．９５－６．８４（ｍ，１Ｈ），５．７５（ｓ，２Ｈ），４．１０（ｑ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ），２．９９－２．８５（ｍ，１Ｈ），０．８０－０．６３（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４７１．０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４６９．１（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{28}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{5}$．１．２５ＨＣｌ．２．７５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，５９．４６；Ｈ，５．８４；Ｃｌ，７．８３；Ｎ，４．９５；実測値：Ｃ，５９．０９；Ｈ，５．５９；Ｃｌ，７．８４；Ｎ，４．８８。

【０４２２】

スキーム６５

【化１５１】



２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）フェニル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジ

ン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（６５ｅ）の調製
ステップ－１：（６－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）メタノール（６５ｂ）の調製
ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の６－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルバルデヒド（６５ａ）（１ｇ、４．４４ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（０．３３６ｇ、８．８９ｍｍｏｌ）を２分間にわたって加えた。反応混合物を０℃で３０分間撹拌し、３０分間かけて室温まで温めた。反応をアセトン（１ｍＬ）で１０分間撹拌してクエンチし、水（１０ｍＬ）で希釈し、真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチル（１００ｍＬ）に溶解し、水（２×２０ｍＬ）、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］により精製して、（６－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）メタノール（６５ｂ）（０．６ｇ、収率６０％）を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．６５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１．９，　０．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．６，　０．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５４　（ｓ，　１Ｈ），　７．３８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．５，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３０　（ｔ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　２２７．００　（Ｍ＋１）。

【０４２３】
ステップ－２：２－（２－（（６－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６５ｃ）の調製
ＴＨＦ中のトリフェニルホスフィン（０．３８１ｇ、１．４５３ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（０．２６２ｇ、１．４５３ｍｍｏｌ）及び（６－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）メタノール（６５ｂ）（０．３ｇ、１．３２１ｍｍｏｌ）の０℃の撹拌溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（ＤＩＡＤ）（０．２８３ｍＬ、１．４５３ｍｍｏｌ）を滴下し、０℃で１０分間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～６０％］により精製し、２－（２－（（６－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６５ｃ）（０．３５ｇ、収率６８％）を黄色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．９８　－　７．７６　（ｍ，　１Ｈ），　７．４９　－　７．１３　（ｍ，　６Ｈ），　６．９４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４９　（ｓ，　２Ｈ），　３．８６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５０　（ｓ，　２Ｈ），　０．９１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３８９．００　（Ｍ＋１）。

【０４２４】
ステップ－３：２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）フェニル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６５ｄ）の調製
化合物６５ｄを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（６ｍＬ）中の２－（２－（（６－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６５ｃ）（０．３５ｇ、０．８９９ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（０．３３７ｇ、１．７９８ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０９５ｇ、０．１３５ｍｍｏｌ）、水（２ｍＬ）中のK_2CO_3（０．３７３ｇ、２．７０ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、９０℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）フェニル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６５ｄ）（０．１５ｇ、収率４０％）が赤色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．５９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．

７６（ｓ，１Ｈ），７．７４－７．６３（ｍ，３Ｈ），７．６０（ｄｔ，Ｊ＝７．４，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．９３（ｍ，１Ｈ），５．５６（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，２Ｈ），３．６０（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．４９（ｓ，２Ｈ），０．７７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４１６．２０（Ｍ＋１）。

【０４２５】

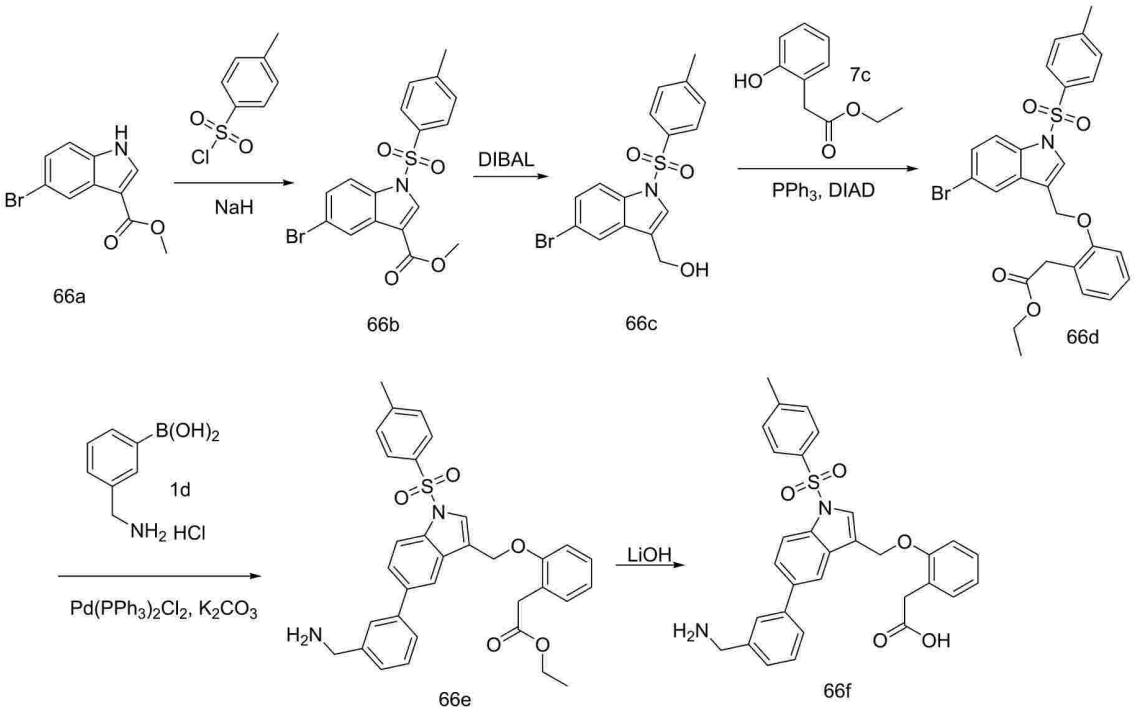
ステップ－４：２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）フェニル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（６５ｅ）の調製

化合物６５ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各４ｍＬ）中の２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）フェニル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６５ｄ）（０．１５ｇ、０．３６１ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（０．０６１ｇ、１．４４４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）フェニル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（６５ｅ）（０．０９ｇ、収率６４％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．１０（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），９．１８（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，３Ｈ，D_2O交換可能），８．３４（ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，２Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．８９（ｄｑ，Ｊ＝５．５，３．７，２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４１－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝７．３，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｔｄ，Ｊ＝７．２，１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．７２（ｓ，２Ｈ），４．１４（ｑ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．５０（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：３８８．１０（Ｍ＋１）；解析：$C_{23}H_{21}N_3O_3$．２ＨＣｌ．２．７５H_2Oに関する計算値．Ｃ，５４．１８；Ｈ，５．６３；Ｃｌ，１３．９０；Ｎ，８．２４；実測値：Ｃ，５４．１２；Ｈ，５．６６；Ｃｌ，１３．８１；Ｎ，８．３３。

【０４２６】

スキーム６６

【化１５２】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－トシル－１Ｈ－インドール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（６６ｆ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－１－トシル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸メチル（６６ｂ）の調製

ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の５－ブロモ－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸メチル（６６ａ）（３ｇ、１１．８１ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号７７３８７３－７７－１）の０℃の溶液に、水素化ナトリウム（１．４１７ｇ、３５．４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１５分間撹拌した。この混合物に、０℃で４－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリド（６．７５ｇ、３５．４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を一晩室温に温めた。混合物をＥｔＯＡｃに注ぎ、３Ｍ　ＨＣｌで酸性化した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出　０～１００％］により精製し、５－ブロモ－１－トシル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸メチル（６６ｂ）（３．５ｇ、収率７３％）を黄色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．４９　（ｓ，　１Ｈ），　８．１４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０３　（ｓ，　１Ｈ），　７．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．９，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８６　（ｓ，　３Ｈ），　２．３４　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０７．９０　（Ｍ＋１）。

【０４２７】

ステップ－２：（５－ブロモ－１－トシル－１Ｈ－インドール－３－イル）メタノール（６６ｃ）の調製

化合物６６ｃを、スキーム３のステップ－４で報告された手順に従って、５－ブロモ－１－トシル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸メチル（６６ｂ）（０．５ｇ、１．２２５ｍｍｏｌ）から、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（ＤＣＭ中で１Ｍ、３．０６ｍＬ、３．０６ｍｍｏｌ）を使用し、－７８℃で１時間撹拌して調製した。メタノール（１５ｍＬ）、フッ化ナト

リウム（２ｇ）及びロッシェル塩溶液（２０ｍＬ）を加えることにより反応をクエンチした。混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、１時間激しく撹拌した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥＡ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出　０～１００％］による精製の後に、（５－ブロモ－１－トシル－１Ｈ－インドール－３－イル）メタノール（６６ｃ）（０．４ｇ、収率８６％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．９１　－　７．８１　（ｍ，　４Ｈ），　７．７０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４０　（ｑ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３７　（ｔ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２１　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．６，　１．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．３１　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０１．９０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０４２８】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－１－トシル－１Ｈ－インドール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６６ｄ）の調製

化合物６６ｄを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、０℃のＴＨＦ中の（５－ブロモ－１－トシル－１Ｈ－インドール－３－イル）メタノール（６６ｃ）（１．１ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（０．８３５ｇ、３．１８ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（０．５７３ｇ、３．１８ｍｍｏｌ）及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル（ＤＩＡＤ）（０．６１９ｍＬ、３．１８ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で１０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～６０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－１－トシル－１Ｈ－インドール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６６ｄ）（１．０ｇ、収率６４％）が白色のシロップとして得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５６４．００　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０４２９】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－トシル－１Ｈ－インドール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６６ｅ）の調製

化合物６６ｅを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（９ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－トシル－１Ｈ－インドール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６６ｄ）（１ｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（０．６９１ｇ、３．６９ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．１９４ｇ、０．２７７ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中の$K_{2}CO_{3}$（０．７６４ｇ、５．５３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、９０℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－トシル－１Ｈ－インドール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６６ｅ）（０．４５ｇ、収率４３％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５６９．２０　（Ｍ＋１）。

【０４３０】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－トシル－１Ｈ－インドール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（６６ｆ）の調製

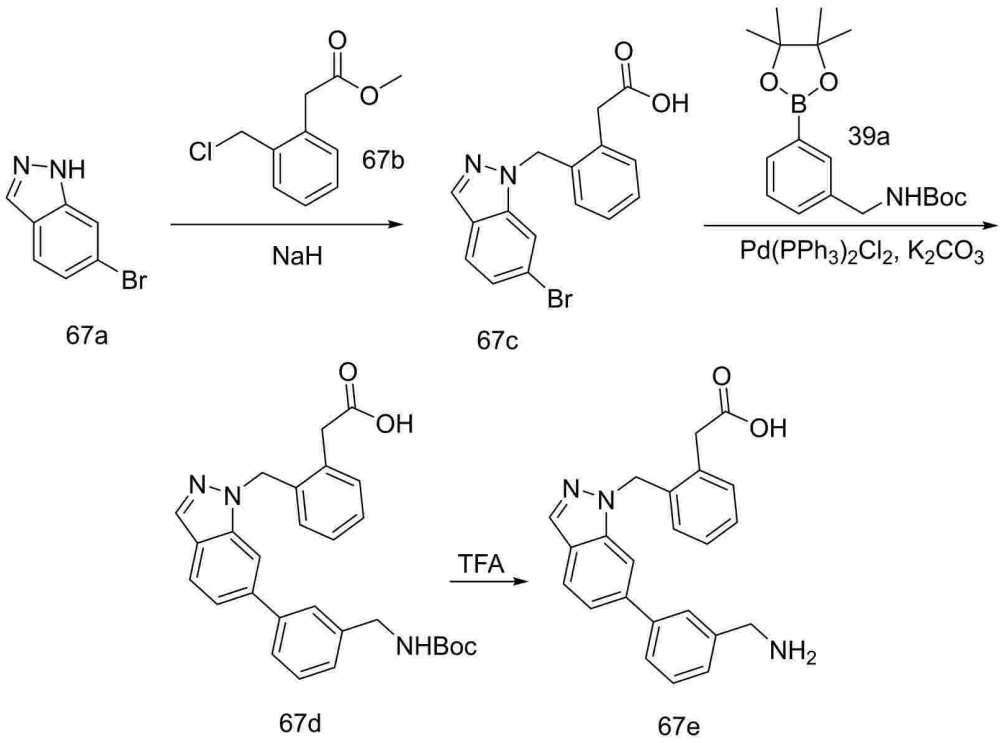
化合物６６ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（４ｍＬ、比率：１：１）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－トシル－１Ｈ－インドール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６６ｅ）（０．１５ｇ、０．２６４ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（０．０４４ｇ、１．０５５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１４時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、

水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－トシル－１Ｈ－インドール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（６６ｆ）（０．０８ｇ、収率５６％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１２．１９　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．４２　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ２Ｏ　交換可能），　８．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９６　（ｓ，　１Ｈ），　７．８９　－　７．８２　（ｍ，　３Ｈ），　７．７１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，　１．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．５４　－　７．４１　（ｍ，　２Ｈ），　７．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３０　－　７．１２　（ｍ，　３Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３３　（ｓ，　２Ｈ），　４．０９　（ｓ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　２．３２　（ｓ，　３Ｈ）；；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５４１．１０（Ｍ＋１）；解析：　Ｃ$_{31}$Ｈ$_{28}$Ｎ$_2$Ｏ$_5$Ｓ．ＨＣｌ．１．２５Ｈ$_2$Ｏに関する計算値．Ｃ，　６２．１０；Ｈ，　５．３０；Ｃｌ，　５．９１；Ｎ，　４．６７；実測値：Ｃ，　６１．９８；Ｈ，　５．３２；Ｃｌ，　５．９７；Ｎ，　４．７５。

【０４３１】

スキーム６７

【化１５３】



２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル）フェニル）酢酸（６７ｅ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（６－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル）フェニル）酢酸（６７ｃ）の調製

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（２－（クロロメチル）フェニル）酢酸メチル（６７ｂ）（１００８ｍｇ、５．０８ｍｍｏｌ）及び６－ブロモ－１Ｈ－インダゾール（６７ａ）（５００ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）の溶液に、アルゴン雰囲気下で水素化ナトリウム（２０３ｍｇ、５．０８ｍｍｏｌ）を加え、室温で撹拌した。反応が完了した後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー

［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出　０～５０％］により精製し、２－（２－（（６－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル）フェニル）酢酸（６７ｃ）（２４４ｍｇ、収率２８％）がオフホワイトの固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．５４　（ｓ，　１Ｈ），　８．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９４　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３０　－　７．２２　（ｍ，　２Ｈ），　７．１３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．６０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．７０　（ｓ，　２Ｈ），　３．８６　（ｓ，　２Ｈ）。

【０４３２】

ステップ－２：２－（２－（（６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル）フェニル）酢酸（６７ｄ）の調製

化合物６７ｄを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（８ｍＬ）中の２－（２－（（６－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル）フェニル）酢酸（６７ｃ）（２４４ｍｇ、０．７０７ｍｍｏｌ）から、３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３９ａ）（２３６ｍｇ、０．７０７ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（７４．４ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中の$K_{2}CO_{3}$（２９３ｍｇ、２．１２１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、９０℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル）フェニル）酢酸（６７ｄ）（２４７ｍｇ、収率７４％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７２．２０（Ｍ＋１）。

【０４３３】

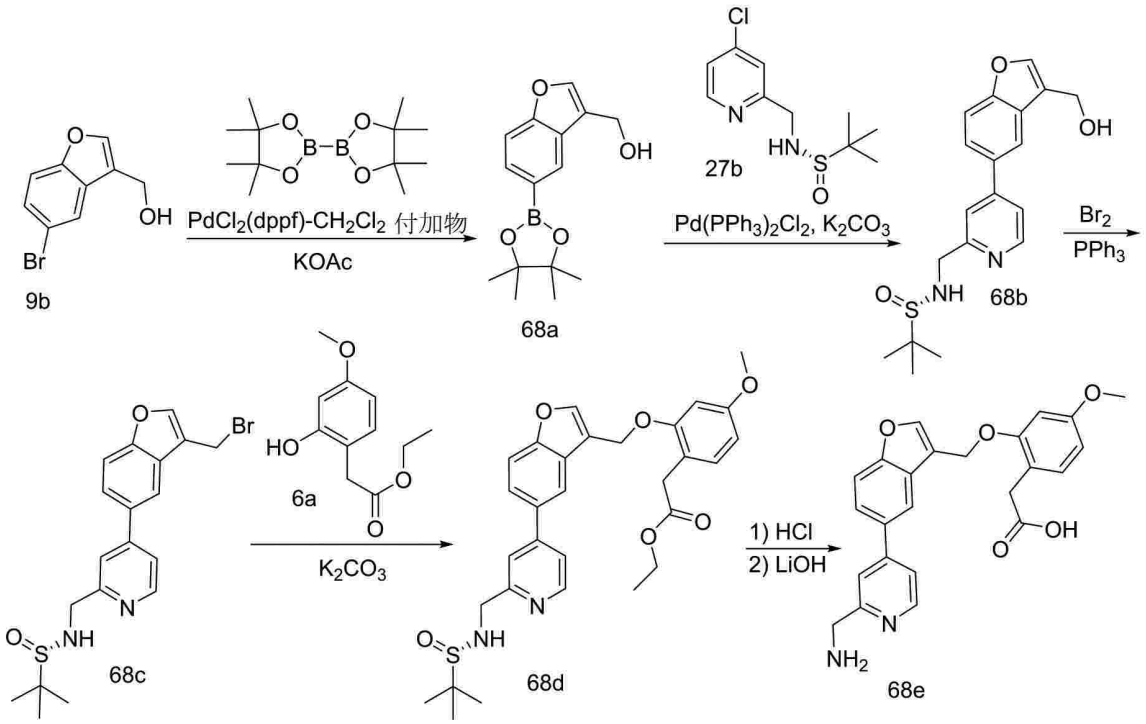
ステップ－３：２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル）フェニル）酢酸（６７ｅ）の調製

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－（２－（（６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル）フェニル）酢酸（６７ｄ）（２４７ｍｇ、０．５２４ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（５ｍＬ、０．５２４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で撹拌し、真空下で濃縮乾固させた。得られた残留物を逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］により精製し、２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル）フェニル）酢酸（６７ｅ）（２１ｍｇ、収率１１％）の塩酸塩を固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．３５　（ｓ，　３Ｈ，　$D_{2}O$　交換可能），８．１９　（ｓ，　１Ｈ），　７．９５　（ｓ，　１Ｈ），　７．９４　－　７．８９　（ｍ，　２Ｈ），　７．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５８　－　７．４４　（ｍ，　３Ｈ），　７．３１　－　７．２３　（ｍ，　１Ｈ），　７．２３　－　７．１８　（ｍ，　１Ｈ），　７．１８　－　７．０７　（ｍ，　１Ｈ），　６．６９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．７８　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．９０　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３７２．１　（Ｍ＋１）；解析　$C_{23}H_{21}N_{3}O_{2}$　１．１ＨＣｌ．１．６$H_{2}O$に関する計算値：Ｃ，　６２．７３；Ｈ，　５．７９；Ｃｌ，　８．８６；Ｎ，　９．５４；実測値：Ｃ，　６２．８５；Ｈ，　５．４７；Ｃｌ，　８．６０；Ｎ，　９．６３。

【０４３４】

スキーム６８

【化１５４】



２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（６８ｅ）の調製

ステップ－１：（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（６８ａ）の調製

化合物６８ａを、スキーム２７のステップ－１で報告された手順に従って、無水ジオキサン（３０ｍＬ）中の（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メタノール（９ｂ）（１．５ｇ、６．６１ｍｍｏｌ）から、ＢｉｓＰｉｎ（２．５２ｇ、９．９１ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１．９４５ｇ、１９．８２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（０．５３９ｇ、０．６６１ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１６時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～４０％］による精製の後に、（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（６８ａ）（１．８ｇ、収率９９％）が、薄茶色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．０７（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５２（ｍ，２Ｈ），５．２１（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄｄ，Ｊ＝５．４，１．１Ｈｚ，２Ｈ），１．３２（ｓ，１２Ｈ）。

【０４３５】

ステップ－２：（＋）－Ｎ－（（４－（３－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－５－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（６８ｂ）の調製

化合物６８ｂを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（２４ｍＬ）中の（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（６８ａ）（９００ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ）から、（＋）－Ｎ－（（４－クロロピリジン－２－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２７ｂ）（８９１ｍｇ、３．６１ｍｍｏｌ）、ビス（

トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（３４６ｍｇ、０．４９２ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中のK_2CO_3（１３６１ｍｇ、９．８５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、反応混合物を１００℃で５時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～３０％］による精製の後に、（＋）－Ｎ－（（４－（３－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－５－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（６８ｂ）（８０７ｍｇ、収率６９％）が褐色の油状物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６５（ｄｄ，Ｊ＝５．３，１．８Ｈｚ，１Ｈ），５．９８（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２４（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄｄ，Ｊ＝５．５，１．１Ｈｚ，２Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝６．１，２．９Ｈｚ，２Ｈ），１．１９（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：３５９．１（Ｍ＋１）；旋光度［α］Ｄ＝＋３０．０（ｃ＝０．１，ＭｅＯＨ）。

【０４３６】

ステップ－３：Ｎ－（（４－（３－（ブロモメチル）ベンゾフラン－５－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（６８ｃ）の調製

ＤＣＭ（３ｍＬ）中のトリフェニルホスフィン（２３４ｍｇ、０．８９３ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、ジブロミン（０．０４６ｍＬ、０．８９３ｍｍｏｌ）を加え、室温で１０分間撹拌した。これにＤＣＭ（６ｍＬ）中の（＋）－Ｎ－（（４－（３－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－５－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（６８ｂ）（２００ｍｇ、０．５５８ｍｍｏｌ）を５分間にわたって加え、室温で１０分間撹拌した。重炭酸ナトリウム（１０ｍＬ）、ジクロロメタン（２５ｍＬ）の溶液で反応をクエンチした。有機層を分離し、水（１５ｍＬ）、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、そして真空中で濃縮した。粗製の残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～４０％］により精製し、Ｎ－（（４－（３－（ブロモメチル）ベンゾフラン－５－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（６８ｃ）（３５ｍｇ、収率１５％）を淡黄色の油状物で得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５９（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），５．９９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３７（ｄｄ，Ｊ＝６．０，３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）。

【０４３７】

ステップ－４：２－（２－（（５－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６８ｄ）の調製

化合物６８ｄを、スキーム１のステップ１で報告された手順に従って、アセトン（２ｍＬ）中のＮ－（（４－（３－（ブロモメチル）ベンゾフラン－５－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（６８ｃ）（３２ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（１８．４ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（３１．５ｍｇ、０．２２８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６８ｄ）（５ｍｇ、収率１２％）が淡黄色の油状物

として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　８．５０　（ｄ，　Ｊ　＝　５．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．７６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．３，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２５　（ｓ，　２Ｈ），　４．６１　（ｓ，　１Ｈ），　４．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　３．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８１　（ｓ，　３Ｈ），　３．６９　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．４８　（ｓ，　２Ｈ），　１．２２　（ｓ，　９Ｈ），　０．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）　５５１．２　（Ｍ＋１）。

【０４３８】

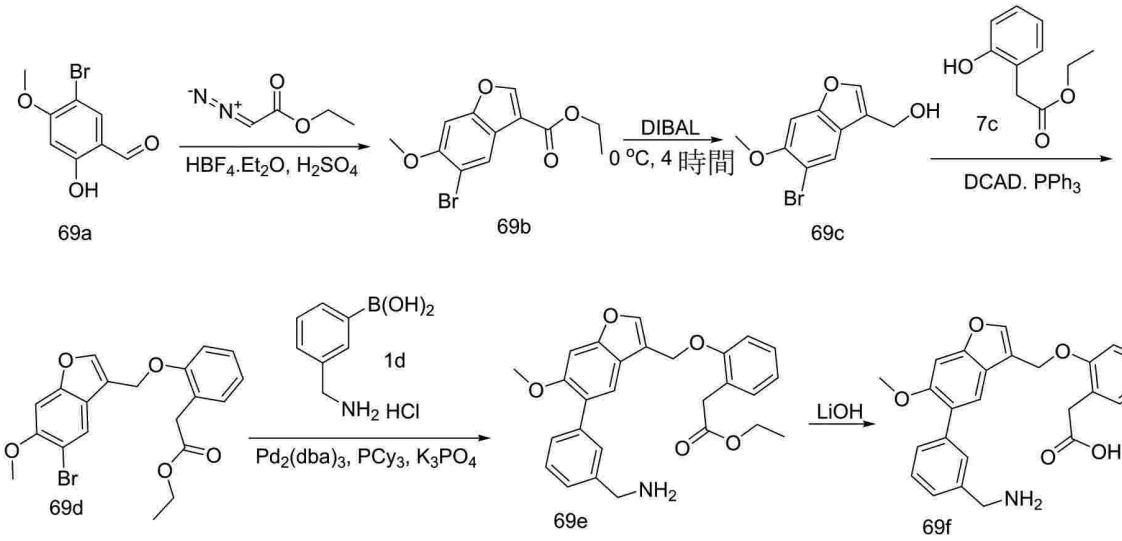
ステップ－５：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（６８ｅ）の調製

化合物６８ｅを、スキーム３９のステップ－４で報告された手順に従って、ＴＨＦ（０．６ｍＬ）中の２－（２－（（５－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（５ｍｇ、９．０８μｍｏｌ）（６８ｄ）から、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中で４Ｍ、４．５４μＬ）を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。エステルを、ＴＨＦ（０．４０ｍＬ）、アセトニトリル（０．２ｍＬ）中で、水酸化リチウム水和物の１Ｎ溶液（０．０８２ｍＬ、０．０８２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３６時間撹拌することにより加水分解した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（６８ｅ）（１．１ｍｇ、収率２９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　８．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２１　（ｔ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　８．０９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．７，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０１　（ｓ，　１Ｈ），　７．８８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３１　（ｓ，　２Ｈ），　４．４７　（ｓ，　１Ｈ），　３．８０　（ｓ，　３Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１９．１　（Ｍ＋１）。

【０４３９】

スキーム６９

【化１５５】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－６－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（６９ｆ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－６－メトキシベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（６９ｂ）の調製

ＤＣＭ（２５ｍＬ）中の５－ブロモ－２－ヒドロキシ－４－メトキシベンズアルデヒド（６９ａ）（２．５ｇ、１０．８２ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号５７５４３－３６－９）の溶液に、ＨＢＦ$_4$．Ｅｔ$_2$Ｏ（０．２６８ｍＬ、１．０８２ｍｍｏｌ）を加え、続いてジアゾ酢酸エチル（トルエン中１５％）（１１．９７ｍＬ、１７．３１ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号６２３－７３－４））の溶液を室温で加えた。［注：添加後にガスが発生した］。得られた混合物を室温で２０分間撹拌し、濃縮乾固して、褐色の濃厚な油状物を得た。得られた油状物に硫酸（１．４４２ｍＬ、２７．１ｍｍｏｌ）をゆっくりと加え、得られた混合物を室温で１０分間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２５ｍＬ）、ＮａＨＣＯ$_3$（６ｇ）で希釈し、室温で２０時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出０～５０％］により精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ－１８カラム、１５０ｇ、０．１％ＨＣｌ水溶液及びアセトニトリルで溶出　０～１００％］により精製し、５－ブロモ－６－メトキシベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（６９ｂ）（０．９７ｇ、収率３０％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．７２　（ｓ，　１Ｈ），　８．０５　（ｓ，　１Ｈ），　７．５８　（ｓ，　１Ｈ），　４．３５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９２　（ｓ，３Ｈ），　１．３５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０４４０】

ステップ－２：（５－ブロモ－６－メトキシベンゾフラン－３－イル）メタノール（６９ｃ）の調製

ＤＣＭ（２．５９ｍＬ）中の５－ブロモ－６－メトキシベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（６９ｂ）（４６５ｍｇ、１．５５５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（３．８９ｍＬ、３．８９ｍｍｏｌ）を、窒素下にて０℃で加えた。反応混合物を０℃で４時間撹拌し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。０℃でＨ$_2$Ｏ（０．１６ｍＬ）、１５％ＮａＯＨ水溶液（０．１６ｍＬ）、Ｈ$_2$Ｏ（０．３９ｍＬ）を連続して添加することにより反応をクエンチし、室温で１５分間撹拌し、続いて無水ＭｇＳＯ$_4$（０．６ｇ）を加え、１５分間撹拌した。反応混合物を濾過し、残留物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、得られた残留物をフラッシュカラムク

ロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］により精製し、（５－ブロモ－６－メトキシベンゾフラン－３－イル）メタノール（６９ｃ）（２３３ｍｇ、収率５８％）を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．８９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４０　（ｓ，　１Ｈ），　５．１８　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．７，　１．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８９　（ｓ，　３Ｈ）。

【０４４１】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－６－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６９ｄ）の調製

化合物６９ｄを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、（５－ブロモ－６－メトキシベンゾフラン－３－イル）メタノール（６９ｃ）（２３０ｍｇ、０．８９５ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（２５８ｍｇ、０．９８４ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（０．１７７ｇ、０．９８４ｍｍｏｌ）の溶液、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＤＣＡＤ（３６１ｍｇ、０．９８４ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－６－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６９ｄ）（２０５ｍｇ、収率５５％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．０２　（ｓ，　１Ｈ），　７．８４　（ｓ，　１Ｈ），　７．４６　（ｓ，　１Ｈ），　７．２９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２３　－７．１４　（ｍ，　２Ｈ），　６．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２１　（ｓ，　２Ｈ），　３．９５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９０　（ｓ，　３Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　１．００　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４４２】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－６－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６９ｅ）の調製

化合物６９ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－６－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６９ｄ）（２５０ｍｇ、０．５９６ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１３４ｍｇ、０．７１６ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の２Ｍ溶液（０．６２４ｍＬ、０．８１１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４０．１ｍｇ、０．１４３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（４３．７ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）を使用し、１２０℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－６－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６９ｅ）（２１ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ、収率１０％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４６．１０　（Ｍ＋１）。

【０４４３】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－６－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（６９ｆ）の調製

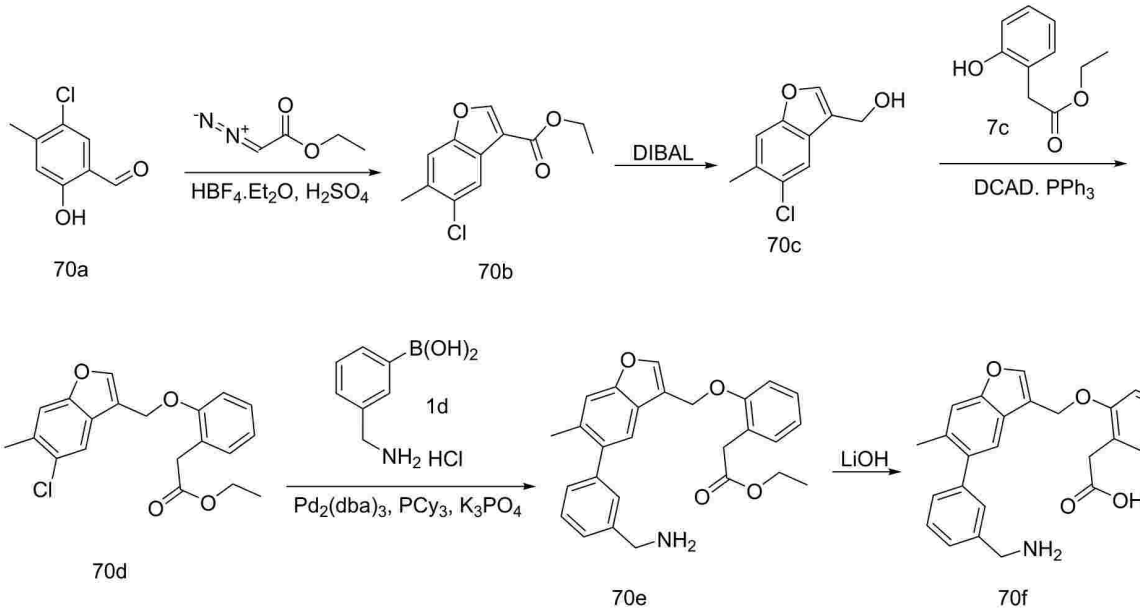
化合物６９ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／アセトニトリル（０．６ｍＬ；比率２：１）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－６－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６９ｅ）（２０ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（０．２２４ｍＬ、０．２２４ｍｍｏｌ）の１Ｎ溶液を使用し、室温で３５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡ

ＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－６－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（６９ｆ）（１２ｍｇ、収率６４％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．２６ （ｓ， ３Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能），７．９２ （ｓ， １Ｈ），７．５３ （ｓ， １Ｈ），７．５０ （ｓ， １Ｈ），７．４５ （ｔｄ， Ｊ ＝ ６．４， ３．４ Ｈｚ， １Ｈ），７．４１ － ７．３２ （ｍ， ３Ｈ），７．２３ － ７．０６ （ｍ， ３Ｈ），６．８４ （ｔｄ， Ｊ ＝ ７．３， １．２ Ｈｚ， １Ｈ），５．１９ （ｓ， ２Ｈ），４．０１ （ｓ， ２Ｈ），３．７５ （ｓ， ３Ｈ），３．４６ （ｓ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４１８．１（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ４１６．１ （Ｍ－１）。

【０４４４】

スキーム７０

【化１５６】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－６－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（７０ｆ）の調製

ステップ－１：５－クロロ－６－メチルベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７０ｂ）の調製

化合物７０ｂを、スキーム６９のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２５ｍＬ）中の５－クロロ－２－ヒドロキシ－４－メチルベンズアルデヒド（７０ａ）（２．５ｇ、１４．６５ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号３３２８－６８－５）から、ＨＢＦ$_{4}$．Ｅｔ$_{2}$Ｏ（０．３６３ｍＬ、１．４６５ｍｍｏｌ）、ジアゾ酢酸エチル（トルエン中で１５％）（１６．２１ｍＬ、２３．４５ｍｍｏｌ）、硫酸（１．９５３ｍＬ、３６．６ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及び精製［Ｃ－１８カラム（１５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有）で溶出 ０～１００％］の後に、５－クロロ－６－メチルベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７０ｂ）（１．３ｇ、収率３７％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．７８ （ｓ， １Ｈ），７．９２ （ｓ， １Ｈ），７．８０ （ｓ， １Ｈ），４．３６ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ），２．４５ （ｓ， ３Ｈ），１．３５ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）。

【０４４５】

ステップ－２：（５－クロロ－６－メチルベンゾフラン－３－イル）メタノール（７０

ｃ）の調製
化合物７０ｃを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（８．７３ｍＬ）中の５－クロロ－６－メチルベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７０ｂ）（１．２５ｇ、５．２４ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（１３．０９ｍＬ、１３．０９ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中ＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、（５－クロロ－６－メチルベンゾフラン－３－イル）メタノール（７０ｃ）（９１０ｍｇ、収率８８％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７４　（ｓ，　１Ｈ），　５．１９　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．６，　１．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．４２　（ｓ，　３Ｈ）。

【０４４６】
ステップ－３：２－（２－（（５－クロロ－６－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７０ｄ）の調製
化合物７０ｄを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、（５－クロロ－６－メチルベンゾフラン－３－イル）メタノール（７０ｃ）（３００ｍｇ、１．５２６ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（４４０ｍｇ、１．６７８ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（３０２ｍｇ、１．６７８ｍｍｏｌ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＤＣＡＤ（６１６ｍｇ、１．６７８ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－６－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７０ｄ）（１５９ｍｇ、収率２９％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．０８　（ｓ，　１Ｈ），　７．７０　（ｓ，　１Ｈ），　７．６６　（ｓ，　１Ｈ），　７．２９　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．８，　７．４，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２０　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　９．４，　７．９，　１．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９４　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　２．４３　（ｓ，　３Ｈ），　０．９９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０４４７】
ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－６－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７０ｅ）の調製
化合物７０ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、２－（２－（（５－クロロ－６－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７０ｄ）（１５０ｍｇ、０．４１８ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１１８ｍｇ、０．６２７ｍｍｏｌ）、$K_{3}PO_{4}$の２Ｍ溶液（０．５４７ｍＬ、０．７１１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３５．２ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）、$Pd_{2}(dba)_{3}$（３８．３ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を使用し、１２０℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－６－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７０ｅ）（４８ｍｇ、収率２７％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３０．１　（Ｍ＋１）。

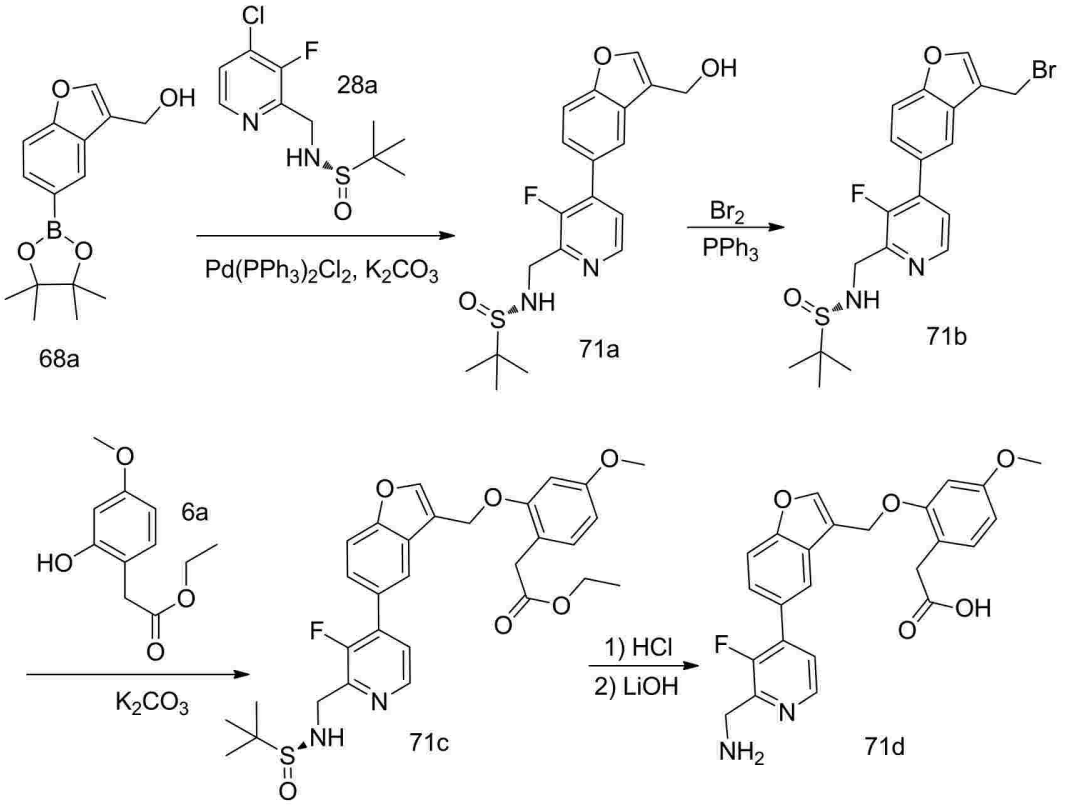
【０４４８】
ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－６－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（７０ｆ）の調製
化合物７０ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／アセトニトリル（１．０５ｍＬ；比率２：１）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル

）フェニル）－６－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７０ｅ）（４７ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物の１Ｎ溶液（０．４３８ｍＬ、０．４３８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－６－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（７０ｆ）（１７ｍｇ、収率３９％）のＨＣｌ塩が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１２．１６　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．３９　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．０３　（ｓ，　１Ｈ），　７．５７　（ｓ，　１Ｈ），　７．５３　－　７．４６　（ｍ，　４Ｈ），　７．４５　－　７．３４　（ｍ，　１Ｈ），　７．２９　－　７．１３　（ｍ，　３Ｈ），　６．９６　－　６．８６　（ｍ，　１Ｈ），　５．２６　（ｓ，　２Ｈ），　４．０９　（ｓ，　２Ｈ），　３．５１　（ｓ，　２Ｈ），　２．３４　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０２．１（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４００．１　（Ｍ－１）。

【０４４９】

スキーム７１

【化１５７】



２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（７１ｄ）の調製

ステップ－１：Ｎ－（（３－フルオロ－４－（３－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－５－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（７１ａ）の調製

化合物７１ａを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（２４ｍＬ）中の（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（６８ａ）（９００ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ）から、（＋）－Ｎ－（（４－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）メチル

）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２８ａ）（９５６ｍｇ、３．６１ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（３４６ｍｇ、０．４９２ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中のK_2CO_3（１３６１ｍｇ、９．８５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で５時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～３０％］による精製の後に、Ｎ－（（３－フルオロ－４－（３－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－５－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（７１ａ）（８４０ｍｇ、収率６８％）が褐色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．４５　（ｄ，　Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０１　－　７．９５　（ｍ，　２Ｈ），　７．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６４　－　７．５５　（ｍ，　２Ｈ），　５．８２　（ｔ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２４　（ｔ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．５，　１．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．３９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．９，　２．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．１２　（ｓ，　９Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）　３７７．１０　（Ｍ＋１）。

【０４５０】

ステップ－２：Ｎ－（（４－（３－（ブロモメチル）ベンゾフラン－５－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（７１ｂ）の調製

化合物７１ｂを、スキーム６８のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＮ－（（３－フルオロ－４－（３－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－５－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（７１ａ）（６００ｍｇ、１．５９４ｍｍｏｌ）から、ジブロミン（０．１０３ｍＬ、１．９９２ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のトリフェニルホスフィン（５２３ｍｇ、１．９９２ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～４０％］による精製の後に、Ｎ－（（４－（３－（ブロモメチル）ベンゾフラン－５－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（７１ｂ）（２１０ｍｇ、収率３０％）が淡黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．４７　（ｄ，　Ｊ　＝　５．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２９　（ｓ，　１Ｈ），　８．０３　（ｓ，　１Ｈ），　７．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　（ｓ，　１Ｈ），　７．６１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．８３　（ｔ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．９６　（ｓ，　２Ｈ），　４．４０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．８，　２．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．１２　（ｓ，　９Ｈ）。

【０４５１】

ステップ－３：２－（２－（（５－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（７１ｃ）の調製

化合物７１ｃを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（３ｍＬ）中のＮ－（（４－（３－（ブロモメチル）ベンゾフラン－５－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（７１ｂ）（２００ｍｇ、０．４５５ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（１１０ｍｇ、０．５２４ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１８９ｍｇ、１．３６６ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（７１ｃ）（１０ｍｇ、収率４％）が淡黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５６９．１０　（Ｍ＋

１）。

【０４５２】

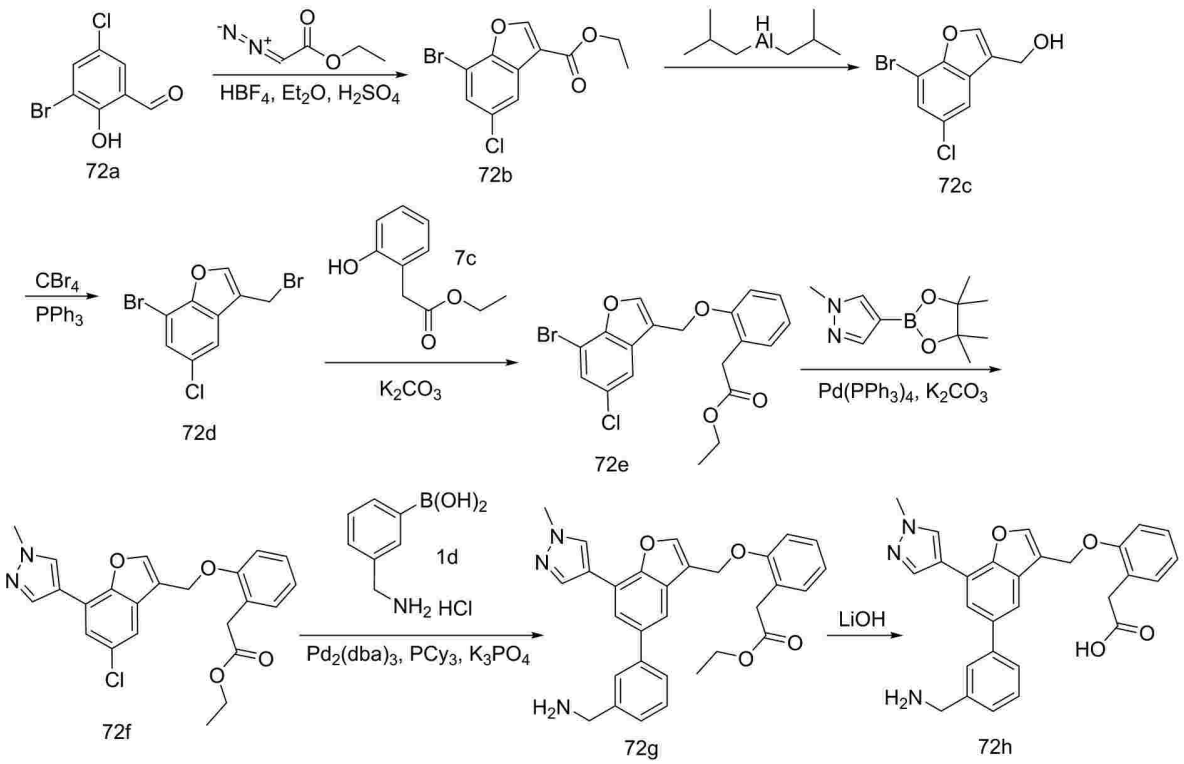
ステップ－４：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（７１ｄ）の調製

化合物７１ｄを、スキーム３９のステップ－４で報告された手順に従って、ＴＨＦ（０．４５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（７１ｃ）（９ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）から、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中で４Ｍ、７．９１μＬ、０．０３２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。エステルを、ＴＨＦ（０．３０ｍＬ）、アセトニトリル（０．１５ｍＬ）中で、水酸化リチウム水和物の溶液（１Ｎ、０．１１１ｍＬ、０．１１１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１６時間撹拌して加水分解した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（７１ｄ）（１．８ｍｇ、収率２６％）のＨＣｌ塩が淡黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_{4}$）δ　８．５０　（ｄ，　Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９７　（ｓ，　１Ｈ），　７．７３　－　７．６１　（ｍ，　３Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．４５　－　４．３７　（ｍ，　２Ｈ），　３．７９　（ｓ，　３Ｈ），　３．５１　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　－１３４．９３；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３７．１（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４３５．０　（Ｍ－１）。

【０４５３】

スキーム７２

【化１５８】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（７２ｈ）の調製

ステップ－１：７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７２ｂ）の調製

化合物７２ｂを、スキーム６９のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の３－ブロモ－５－クロロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（７２ａ）（１０ｇ、４２．５ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１９６５２－３２－５）から、$HBF_4 . Et_2O$（１．２５０ｇ、４．２５ｍｍｏｌ）、ジアゾ酢酸エチル（トルエン中で１５％）（４７．０ｍＬ、６８．０ｍｍｏｌ）、及び硫酸（５．６６ｍＬ、１０６ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ－１８カラム（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７２ｂ）（９．４７２ｇ、収率７４％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３３６．３０　（Ｍ＋Ｃｌ）。

【０４５４】

ステップ－２：（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メタノール（７２ｃ）の調製

化合物７２ｃを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７２ｂ）（１．２５ｇ、５．２４ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（７８ｍＬ、７８ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ　０～５０％］による精製の後に、（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メタノール（７２ｃ）（４．５２ｇ、収率５５％）が白色の固形物として得られた；^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．０８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，

Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ），５．２９ （ｔ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ， １Ｈ），４．６０ （ｄｄ，Ｊ ＝ ５．６，１．１ Ｈｚ， ２Ｈ）。

【０４５５】

ステップ－３：７－ブロモ－３－（ブロモメチル）－５－クロロベンゾフラン（７２ｄ）の調製

（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メタノール（７２ｃ）（１ｇ、３．８２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のCBr_4（２．５４ｇ、７．６５ｍｍｏｌ）の溶液、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）中のトリフェニルホスフィン（２．００６ｇ、７．６５ｍｍｏｌ）を０℃で１５分間にわたって加え、０℃で２時間撹拌した。反応物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル４０ｇ、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出 ０～３０％］により精製し、７－ブロモ－３－（ブロモメチル）－５－クロロベンゾフラン（７２ｄ）（１．０４６ｇ、収率８４％）を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．３７ （ｓ， １Ｈ），７．８６ （ｄ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．７６ （ｄ，Ｊ ＝ １．９ Ｈｚ， １Ｈ），４．８９ （ｓ， ２Ｈ）。

【０４５６】

ステップ－４：２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｅ）の調製

化合物７２ｅを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の７－ブロモ－３－（ブロモメチル）－５－クロロベンゾフラン（７２ｄ）（１．０４６ｇ、３．２２ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（０．５２８ｇ、２．９３ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１．２１５ｇ、８．７９ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｅ）（８７２ｍｇ、収率７０％）が得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４４４．９０ （Ｍ＋Ｎａ）。

【０４５７】

ステップ－５：２－（２－（（５－クロロ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｆ）の調製

化合物７２ｆを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｅ）（２５０ｍｇ、０．５９０ｍｍｏｌ）から、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１８４ｍｇ、０．８８５ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（３４．１ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）、水（５ｍＬ）中のK_2CO_3（１２２ｍｇ、０．８８５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、８０℃で４時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出 ０～５０％］による精製、続いて逆相カラムクロマトグラフィーによる精製［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｆ）（１００ｍｇ、収率４０％）が透明なガムとして得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．４５ （ｓ， １Ｈ），８．２４ （ｓ， １Ｈ），８．１８ （ｓ，１Ｈ），７．７２ （ｄ，Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ， １Ｈ），７．５３ （ｄ，Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ， １Ｈ），７．３０ （ｔｄ，Ｊ ＝ ７．８，７．３，１．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．２２ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ７．７，５．５，３．１ Ｈｚ， ２Ｈ），７．００ － ６．８６ （ｍ， １Ｈ），５．２７ （ｓ， ２Ｈ），４．０３ － ３．８６ （ｍ， ５Ｈ），３．５７ （ｓ， ２Ｈ），０．９９ （ｔ，Ｊ

＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４２５．００ （Ｍ＋１）。

【０４５８】

ステップ－６：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｇ）の調製

化合物７２ｇを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｆ）（９７ｍｇ、０．２２８ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（５３．５ｍｇ、０．２８５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の１．２７Ｍ溶液（０．３０６ｍＬ、０．３８８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２５．６ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４１．８ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で９０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出 ０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｇ）（３ｍｇ、収率３％）が得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４９６．１０ （Ｍ＋１）。

【０４５９】

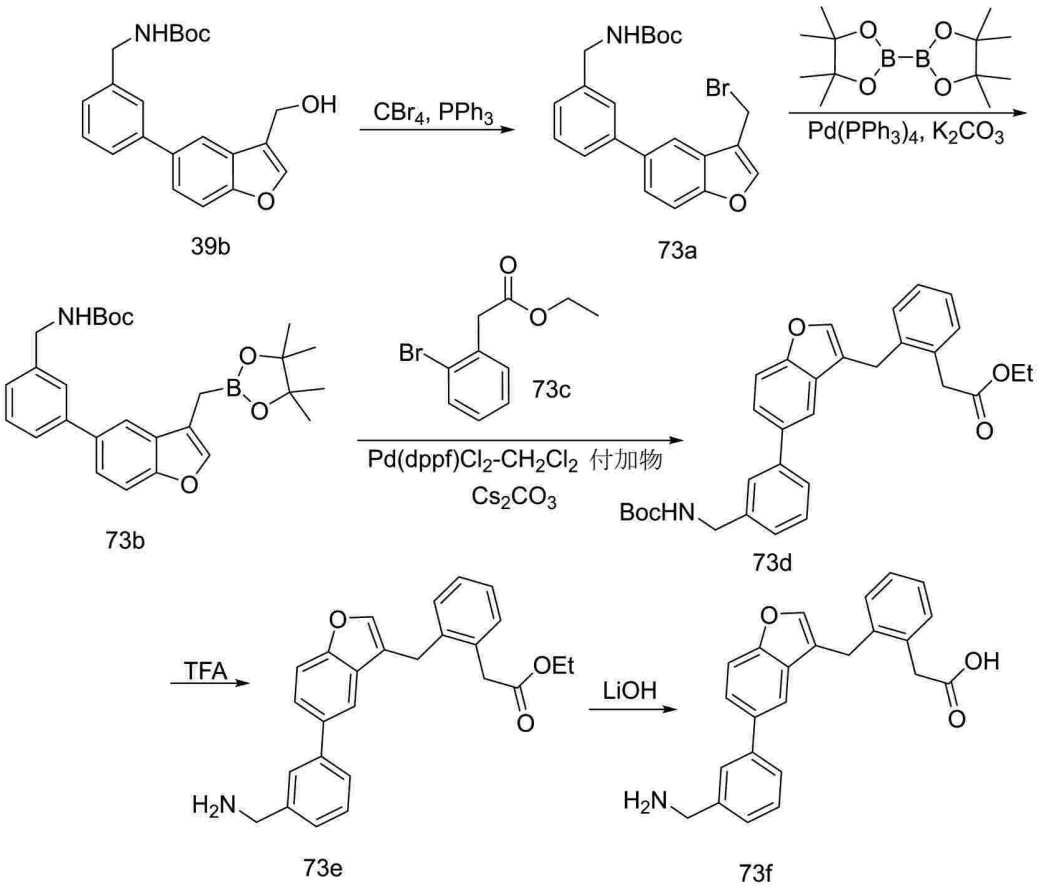
ステップ－７：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（７２ｈ）の調製

化合物７２ｈを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／アセトニトリル（０．０９ｍＬ；比率２：１）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｇ）（３ｍｇ、６．０５μｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物の１Ｎ溶液（０．０３０ｍＬ、０．０３０ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（７２ｈ）（２．１ｍｇ、収率７４％）のＨＣｌ塩が固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， メタノール－d_4） δ ８．４６ （ｓ， １Ｈ），８．３１ （ｓ， １Ｈ），８．０３ （ｓ， １Ｈ），７．８９ （ｑ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， ２Ｈ），７．８７ － ７．７９ （ｍ， ２Ｈ），７．５５ （ｔ， Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．４３ （ｄ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ），７．３３ － ７．２４ （ｍ， １Ｈ），７．２４ － ７．１６ （ｍ， ２Ｈ），６．９５ （ｔｄ， Ｊ ＝ ７．４， １．２ Ｈｚ， １Ｈ），５．３３ （ｓ， ２Ｈ），４．２２ （ｓ， ２Ｈ），４．０４ （ｓ， ３Ｈ），３．６３ （ｓ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４６８．１ （Ｍ＋１）。

【０４６０】

スキーム７３

【化１５９】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メチル）フェニル）酢酸（７３ｆ）の調製

ステップ－１：３－（３－（ブロモメチル）ベンゾフラン－５－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（７３ａ）の調製

化合物７３ａを、スキーム７２のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－（３－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－５－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３９ｂ）（５００ｍｇ、１．４１５ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のCBr_4（０．９３８ｇ、２．８３ｍｍｏｌ）の溶液、トリフェニルホスフィン（７４２ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出　０～３０％］による精製の後に、３－（３－（ブロモメチル）ベンゾフラン－５－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（７３ａ）（２４７ｍｇ、収率４２％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．２２　（ｓ，　１Ｈ），　７．９６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７０　（ｓ，　２Ｈ），　７．６４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　－　７．４０　（ｍ，　２Ｈ），　７．２５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．９６　（ｓ，　２Ｈ），　４．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　９Ｈ）。

【０４６１】

ステップ－２：３－（３－（（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）メチル）ベンゾフラン－５－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒ

ｔ－ブチル（７３ｂ）の調製
化合物７３ｂを、スキーム２７のステップ－１で報告された手順に従って、無水ジオキサン（２３ｍＬ）中の３－（３－（ブロモメチル）ベンゾフラン－５－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（７３ａ）（０．２４７ｇ、０．５９３ｍｍｏｌ）から、ＢｉｓＰｉｎ（０．１８１ｇ、０．７１２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．２４６ｇ、１．７８０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（０．０６９ｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）を使用し、８０℃で２３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～７０％］による精製の後に、３－（３－（（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）メチル）ベンゾフラン－５－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（７３ｂ）（０．１１８ｇ、収率４３％）が固形物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：　４８６．２　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０４６２】
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メチル）フェニル）酢酸エチル（７３ｄ）の調製
化合物７３ｄを、スキーム２７のステップ－１で報告された手順に従って、無水ジオキサン（３ｍＬ）中の３－（３－（（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）メチル）ベンゾフラン－５－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（７３ｂ）（８４ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ）から、２－（２－ブロモフェニル）酢酸エチル（７３ｃ）（４４．１ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（７５ｍｇ、０．５４４ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加物（２２．２１ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メチル）フェニル）酢酸エチル（７３ｄ）（７２ｍｇ、収率７９％）が黄色のシロップとして得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４００．２　（Ｍ－Ｂｏｃ＋２）。

【０４６３】
ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７３ｅ）の調製
化合物７３ｅを、スキーム３のステップ－９で報告された手順に従って、ＤＣＭ（８ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メチル）フェニル）酢酸エチル（７３ｄ）（９１ｍｇ、０．１８２ｍｍｏｌ）から、ＴＦＡ（８ｍＬ、０．１８２ｍｍｏｌ）を使用して調製した。反応混合物を真空中で濃縮し、次のステップでそのまま使用した；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４００．２　（Ｍ＋１）。

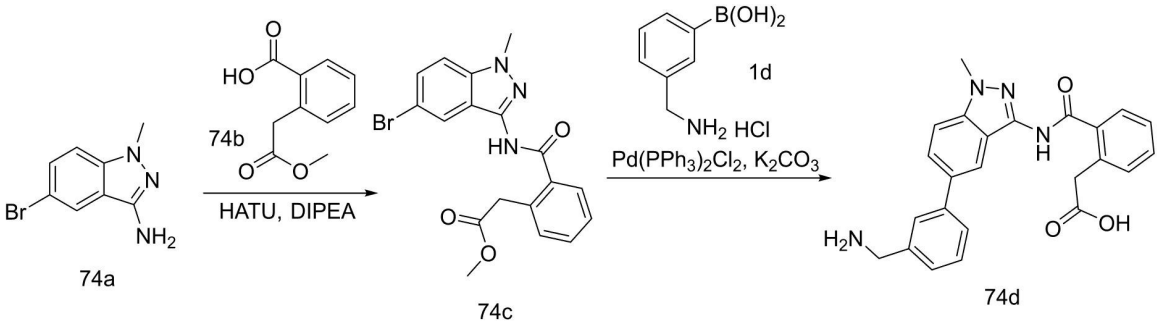
【０４６４】
ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メチル）フェニル）酢酸（７３ｆ）の調製
化合物７３ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）、メタノール（１ｍＬ）、及び水（１ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メチル）フェニル）酢酸エチル（７３ｅ）（７３ｍｇ、０．１８３ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（１７．５１ｍｇ、０．７３１ｍｍｏｌ）の１Ｎ溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メチル）フェニル）酢酸（７３ｆ）（１２ｍｇ、収率１０％）のＨＣｌ塩が薄茶色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　７．７１　－　７．６３

（ｍ，３Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．１８（ｍ，３Ｈ），４．１７（ｓ，２Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ），３．７４（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：３７２．１（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：３７０．０（Ｍ－１）。

【０４６５】

スキーム７４

【化１６０】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）カルバモイル）フェニル）酢酸（７４ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）カルバモイル）フェニル）酢酸メチル（７４ｃ）の調製

化合物７４ｃを、スキーム１０のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（７４ａ）（０．４ｇ、１．７６９ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１０００００１８－０６－３）から、２－（２－メトキシ－２－オキソエチル）安息香酸（７４ｂ）（０．３４４ｇ、１．７６９ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１４７３６－５０－６）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（ＤＩＰＥＡ）（０．６３４ｍＬ、３．６３ｍｍｏｌ）、２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート（Ｖ）（ＨＡＴＵ）（６９０ｍｇ、１．８１５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１６時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（比率９：１）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）カルバモイル）フェニル）酢酸メチル（７４ｃ）（０．３２ｇ、収率４５％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：４０２．００（Ｍ＋１）。

【０４６６】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）カルバモイル）フェニル）酢酸（７４ｄ）の調製

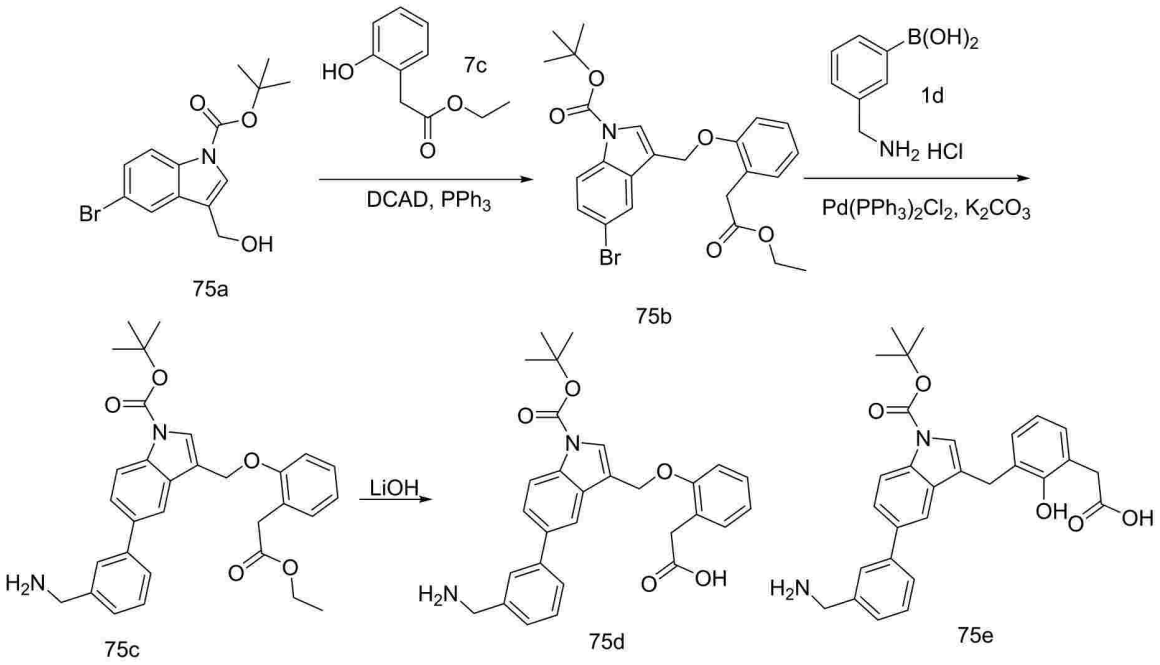
化合物７４ｄを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（８ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）カルバモイル）フェニル）酢酸メチル（７４ｃ）（０．３２ｇ、０．７９６ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（０．２９８ｇ、１．５９１ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（０．０８４ｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）、水（２ｍＬ）中のK_2CO_3（０．３３０ｇ、２．３８７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、９０℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］、続いて逆相カラ

ムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）カルバモイル）フェニル）酢酸（７４ｄ）（１５ｍｇ、収率５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．２７　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　１０．８７　（ｓ，　１Ｈ．　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．３２　（ｓ，３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８４　－　７．８１　（ｍ，　１Ｈ），　７．７８　－　７．６８　（ｍ，　４Ｈ），　７．５５　－　７．４６　（ｍ，　２Ｈ），　７．４６　－　７．３６　（ｍ，　３Ｈ），　４．１５　－　４．０６　（ｍ，　２Ｈ），　４．０３　（ｓ，　３Ｈ），　３．９２　（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１５．１５　（Ｍ＋１）。

【０４６７】

スキーム７５

【化１６１】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（７５ｄ）及び２－（３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）メチル）－２－ヒドロキシフェニル）酢酸（７５ｅ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－１Ｈ－インドール－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（７５ｂ）の調製

化合物７５ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７５ａ）（１ｇ、３．０７ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号９０５７１０－１４－７）から、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（０．６６３ｇ、３．６８ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（０．９６５ｇ、３．６８ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１５ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（１．３５１ｇ、３．６８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４

ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（比率９：１）で溶出　０～３０％］による精製の後に、５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－１Ｈ－インドール－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（７５ｂ）（０．５８ｇ、収率３９％）が白色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．０５　－　７．９７　（ｍ，　１Ｈ），　７．８５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３０　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．７，　７．３，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１７　（ｍ，　２Ｈ），　７．０６　－　６．９６　（ｍ，　１Ｈ），　５．２４　（ｓ，　２Ｈ），　３．９４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　１．６４　（ｓ，　９Ｈ），　０．９９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０４６８】

ステップ－２：５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－１Ｈ－インドール－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（７５ｃ）の調製

化合物７５ｃを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－１Ｈ－インドール－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（７５ｂ）（０．５５ｇ、１．１２６ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（０．４２２ｇ、２．２５２ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．１１９ｇ、０．１６９ｍｍｏｌ）、水（２ｍＬ）中のK_2CO_3（０．４６７ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、反応混合物を９０℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－１Ｈ－インドール－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（７５ｃ）（０．２５ｇ、収率４３％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１５．２０　（Ｍ＋１）。

【０４６９】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（７５ｄ）及び２－（３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）メチル）－２－ヒドロキシフェニル）酢酸（７５ｅ）の調製

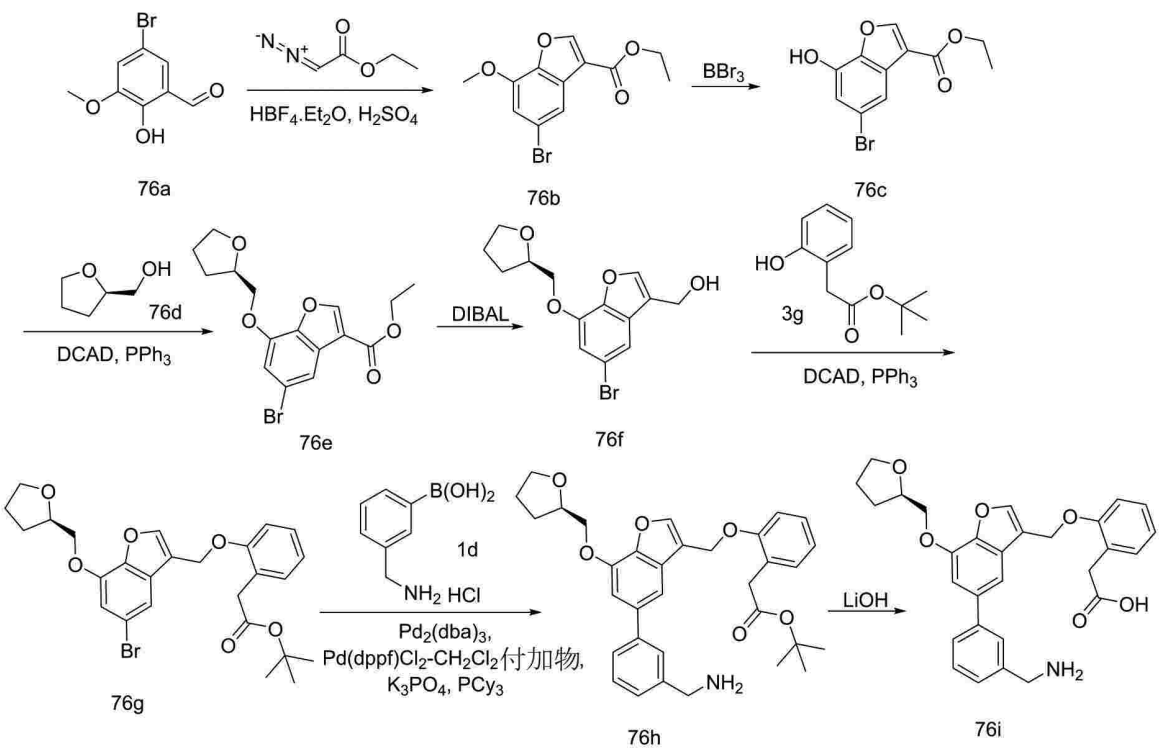
化合物７５ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各４ｍＬ）中の５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－１Ｈ－インドール－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（７５ｃ）（０．２５ｇ、０．４８６ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（０．０８２ｇ、１．９４３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮで溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（７５ｄ）（１０ｍｇ、収率４％）が白色の固形物として得られ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．４０　（ｓ，　１Ｈ），　８．１３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９０　（ｓ，　１Ｈ），　７．７２　－　７．６３　（ｍ，　２Ｈ），　７．４１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２１　－　７．１２　（ｍ，　１Ｈ），　７．１２　－　７．０５　（ｍ，　２Ｈ），　６．８５　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１９　（ｓ，　２Ｈ），　４．０３　（ｓ，　２Ｈ），　３

．３２（ｓ，２Ｈ），１．６６（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４８７．１０（Ｍ＋１）；５０９．２０（Ｍ＋Ｎａ）；９７３．４０（２Ｍ＋１）、続いて２－（３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）メチル）－２－ヒドロキシフェニル）酢酸（７５ｅ）（１０ｍｇ、収率４％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １３．９４（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｔ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．４３（ｓ，２Ｈ），１．６５（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４８７．２０（Ｍ＋１）。

【０４７０】

スキーム７６

【化１６２】



（Ｒ）－２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（７６ｉ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７６ｂ）の調製

化合物７６ｂを、スキーム６９のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－ヒドロキシ－３－メトキシベンズアルデヒド（７６ａ）（１０ｇ、４３．３ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号５０３４－７４－２）から、ＨＢＦ$_{4}$．Ｅｔ$_{2}$Ｏ（１．０７１ｍＬ、４．３３ｍｍｏｌ）、ジアゾ酢酸エチル（トルエン中で１５％）（６２．９ｍＬ、９１ｍｍｏｌ）、及び濃硫酸（１．９５３ｍＬ、３６．６ｍｍｏｌ）を使用

して調製した。これにより、後処理及び精製［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］の後に、５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７６ｂ）（５．９ｇ、収率４６％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．７９　（ｓ，　１Ｈ），　７．６５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９８　（ｓ，　３Ｈ），　１．３４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０４７１】

ステップ－２：５－ブロモ－７－ヒドロキシベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７６ｃ）の調製

化合物７６ｃを、スキーム６９のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７６ｂ）（２ｇ、６．６９ｍｍｏｌ）から、三臭化ホウ素（１．４５４ｍＬ、１５．３８ｍｍｏｌ）を使用し、－７８℃で４時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出］による精製の後に、５－ブロモ－７－ヒドロキシベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７６ｃ）（１．２５ｇ、収率６６％）が透明な固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．９３　（ｓ，　１Ｈ），　８．７７　（ｓ，　１Ｈ），　７．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３４　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．３４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０４７２】

ステップ－３：（Ｒ）－エチル　５－ブロモ－７－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－カルボキシレート（７６ｅ）の調製

化合物７６ｅを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の５－ブロモ－７－ヒドロキシベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７６ｃ）（５１０ｍｇ、１．７８９ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（５４０ｍｇ、２．０５７ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－（テトラヒドロフラン－２－イル）メタノール（７６ｄ）（１９２ｍｇ、１．８７８ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）の溶液（７５５ｍｇ、２．０５７ｍｍｏｌ）を使用し、反応混合物を室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２５％］による精製の後に、（Ｒ）－エチル　５－ブロモ－７－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－カルボキシレート（７６ｅ）（３５０ｍｇ、収率５３％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．７９　（ｓ，　１Ｈ），　７．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２９　－　４．０９　（ｍ，　３Ｈ），　３．８５　－　３．６２　（ｍ，　２Ｈ），　２．１０　－　１．９６　（ｍ，　１Ｈ），　１．９６　－　１．７９　（ｍ，　２Ｈ），　１．７９　－　１．６４　（ｍ，　１Ｈ），　１．３５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３９０．９０　（Ｍ＋Ｎａ）；旋光度　［α］Ｄ　＝　－１３．３３　（ｃ　＝　０．０３，　ＭｅＯＨ）。

【０４７３】

ステップ－４：（Ｒ）－（５－ブロモ－７－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（７６ｆ）の調製

化合物７６ｆを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１．５３ｍＬ）中の（Ｒ）－エチル　５－ブロモ－７－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－カルボキシレート（７６ｅ）（３４０ｍｇ、０．９２１ｍｍｏｌ）から、ＤＩＢＡＬ（２．３０２ｍｍｏｌ；ＤＣＭ中の１．０Ｍ溶液）を使用し、０℃で４時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグ

ラフィー［SiO_2（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ］による精製の後に、（Ｒ）－（５－ブロモ－７－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（７６ｆ）（１３５ｍｇ、収率４５％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ７．９０ （ｓ， １Ｈ），７．４６ （ｄ， Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．１２ （ｄ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ），５．２１ （ｔ， Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ， １Ｈ），４．５８ （ｄｄ， Ｊ ＝ ５．６，１．１ Ｈｚ， ２Ｈ），４．２９ － ４．０８ （ｍ， ３Ｈ），３．８５ － ３．６１ （ｍ， ２Ｈ），２．１１ － １．６３ （ｍ， ４Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ３４８．９０ （Ｍ＋Ｎａ）；旋光度 ［α］Ｄ ＝ －３０．０（ｃ ＝ ０．０２， ＭｅＯＨ）。

【０４７４】

ステップ－５：（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（２－（（５－ブロモ－７－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（７６ｇ）の調製

化合物７６ｇを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（Ｒ）－（５－ブロモ－７－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（７６ｆ）（１３０ｍｇ、０．３９７ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（１２０ｍｇ、０．４５７ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸 ｔｅｒｔ－ブチル（３ｇ）（９１ｍｇ、０．４３７ｍｍｏｌ）、ビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（１６８ｍｇ、０．４５７ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～２５％］による精製の後に、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（２－（（５－ブロモ－７－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（７６ｇ）（７７ｍｇ、収率３８％）が無色のゲルとして得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．１０ （ｓ， １Ｈ），７．４８ （ｄ， Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．３１ － ７．２３ （ｍ， １Ｈ），７．２１ － ７．１２ （ｍ， ３Ｈ），６．９６ － ６．８８ （ｍ， １Ｈ），５．２３ （ｓ， ２Ｈ），４．２７ － ４．０８ （ｍ， ３Ｈ），３．８４ － ３．７６ （ｍ， １Ｈ），３．７０ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， １Ｈ），３．４８ （ｓ， ２Ｈ），２．０９ － ２．０１ （ｍ， １Ｈ），１．９４ － １．８０ （ｍ， ２Ｈ），１．７９ － １．６３ （ｍ， １Ｈ），１．２４ （ｓ， ９Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５３９．００ （Ｍ＋Ｎａ）；旋光度 ［α］Ｄ ＝ －１２．０ （ｃ ＝ ０．１， ＭｅＯＨ）。

【０４７５】

ステップ－６：（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（７６ｈ）の調製

化合物７６ｈを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各１．５ｍＬ）中の（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（２－（（５－ブロモ－７－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（７６ｇ）（５０．７ｍｇ、０．２７１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（５０．７ｍｇ、０．２７１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．２７１ｍＬ、０．５４１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１１．４ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（１１．０５ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１２．３９ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出 ０～５０％］による精製の後に、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メ

トキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（７６ｈ）（４７ｍｇ、収率６４％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．０８ （ｓ， １Ｈ）， ７．７０ － ７．６３ （ｍ， １Ｈ）， ７．５８ － ７．４８ （ｍ， ２Ｈ）， ７．４３ － ７．１２ （ｍ， ６Ｈ）， ６．９８ － ６．８４ （ｍ， １Ｈ）， ５．２９ （ｓ， ２Ｈ）， ４．２５ （ｑ， Ｊ ＝ ８．８， ８．１ Ｈｚ， ３Ｈ）， ３．９１ － ３．６８ （ｍ， ４Ｈ）， ３．５０ （ｓ， ２Ｈ）， ２．１３ － １．６９ （ｍ， ４Ｈ）， １．１７ （ｓ， ９Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋） ５４４．２ （Ｍ＋１）。

【０４７６】

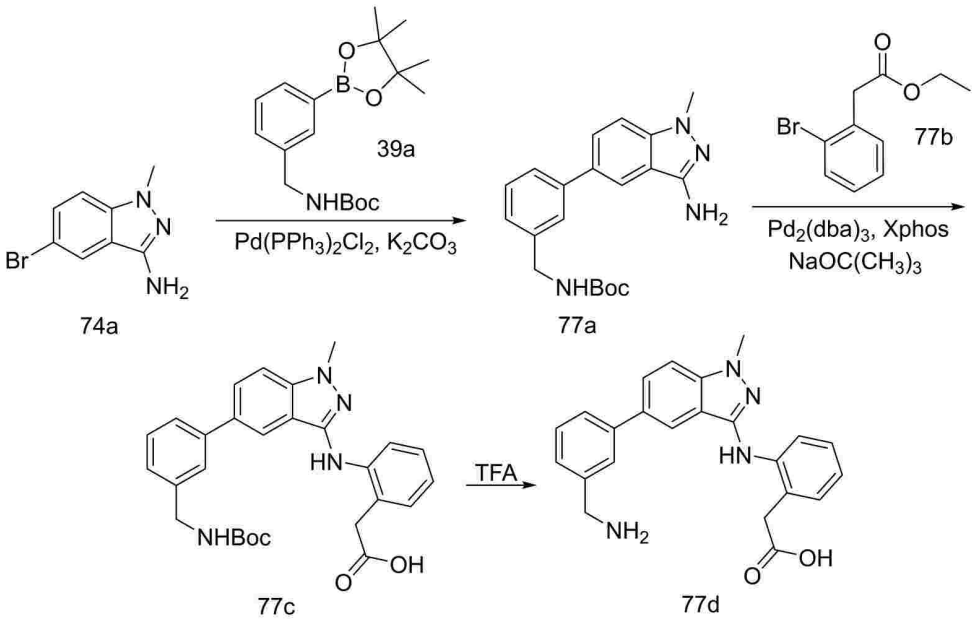
ステップ－６：（Ｒ）－２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（７６ｉ）の調製

化合物７６ｉを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（６００μＬ）、ＭｅＯＨ（２００μＬ）及び水（２００μＬ）中の（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（７６ｈ）（４３ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（１６．５９ｍｇ、０．３９５ｍｍｏｌ）を使用し、５０℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］による精製の後に、（Ｒ）－２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（７６ｉ）（２２ｍｇ、収率５７％）のＨＣｌ塩がオフホワイトの固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １２．１５ （ｓ， １Ｈ， Ｄ$_2$Ｏ 交換可能）， ８．３５ （ｓ， ３Ｈ， Ｄ$_2$Ｏ 交換可能）， ８．１０ （ｓ， １Ｈ）， ７．９０ （ｓ， １Ｈ）， ７．７７ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．７， １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６３ － ７．３９ （ｍ， ３Ｈ）， ７．３４ － ７．１３ （ｍ， ４Ｈ）， ６．９３ （ｔｄ， Ｊ ＝ ７．２， １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．３０ （ｓ， ２Ｈ）， ４．３３ － ４．２０ （ｍ， ３Ｈ）， ４．１２ （ｓ， ２Ｈ）， ３．８８ － ３．７７ （ｍ， １Ｈ）， ３．７７ － ３．６６ （ｍ， １Ｈ）， ３．５４ （ｓ， ２Ｈ）， ２．１７ － １．６１ （ｍ， ４Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４８８．１ （Ｍ＋１）；ＭＳ （ＥＳ－）： ４８６．１ （Ｍ－１）；解析 Ｃ$_{29}$Ｈ$_{29}$ＮＯ$_6$．ＨＣｌ．１．５Ｈ$_2$Ｏに関する計算値：Ｃ， ６３．２１；Ｈ， ６．０４；Ｃｌ， ６．４３；Ｎ， ２．５４；実測値：Ｃ， ６３．３１；Ｈ， ５．９１；Ｃｌ， ６．６０；Ｎ， ２．５５。

【０４７７】

スキーム７７

【化１６３】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）アミノ）フェニル）酢酸（７７ｄ）の調製

ステップ－１：３－（３－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（７７ａ）の調製

化合物７７ａを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（７４ａ）（１ｇ、４．４２ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１０００１８－０６－３）から、３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３９ａ）（１．４７４ｇ、４．４２ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．４６６ｇ、０．６６４ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中のK_2CO_3（１．８３４ｇ、１３．２７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、９０℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］による精製の後に、黄色のシロップとしての３－（３－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（７７ａ）（０．４２ｇ、収率２７％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．９９（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６１　－　７．３４　（ｍ，　６Ｈ），　７．１７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５１　（ｓ，　２Ｈ），　４．２０（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７４　（ｓ，　３Ｈ），　１．４０　（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３５３．２０　（Ｍ＋１）。

【０４７８】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）アミノ）フェニル）酢酸（７７ｃ）の調製

トルエン（４．００ｍＬ）及びｎ－ブタノール（４．００ｍＬ）中のジシクロヘキシル（２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン（ＸＰｈｏｓ）（０．１０８ｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）の脱気溶液に２－メチルプロパン－２－オレイン酸ナトリウム（０．１６４ｇ、１．７０２ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（０．１０４ｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を脱気し、１１０℃で１５分間加熱した。この混合物に、３－（３－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ベン

ジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（７７ａ）（０．２ｇ、０．５６７ｍｍｏｌ）及び２－（２－ブロモフェニル）酢酸エチル（７７ｂ）（０．２７６ｇ、１．１３５ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号２１７８－２４－７）を加え、脱気してＡｒで満たした。得られた混合物を１１０℃で１７時間加熱し、セライトのパッドに通して濾過した。濾液を真空中で濃縮し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］により精製し、２－（２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）アミノ）フェニル）酢酸（７７ｃ）（０．１ｇ、収率３６％）が黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１１．４５　（ｓ，　１Ｈ），　８．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．６４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５８　－　７．３５　（ｍ，　５Ｈ），　７．２２　－　７．０３　（ｍ，　４Ｈ），　６．７５　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９１　（ｓ，　３Ｈ），　３．１７　（ｓ，　２Ｈ），　１．４０　（ｓ，　９Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８７．２０　（Ｍ＋１）。

【０４７９】

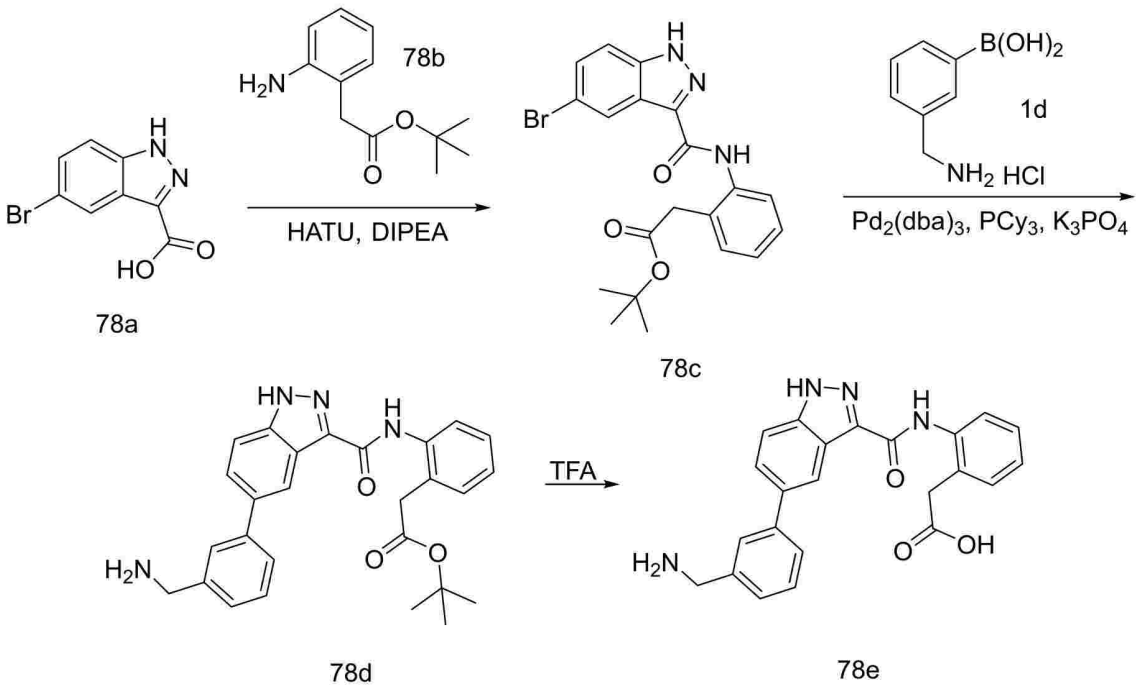
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）アミノ）フェニル）酢酸（７７ｄ）の調製

化合物７７ｄを、スキーム３のステップ－９で報告された手順に従って、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）アミノ）フェニル）酢酸（７７ｃ）（０．１ｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）から、ＴＦＡ（０．３１５ｍＬ、４．１１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）アミノ）フェニル）酢酸（７７ｄ）（５０ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ、収率６３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．３８　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．０１　（ｓ，　１Ｈ），　７．９２　－　７．８４　（ｍ，　１Ｈ），　７．８２　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　－　７．５９　（ｍ，　４Ｈ），　７．５１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　６．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５　－　７．１４　（ｍ，　２Ｈ），　６．８９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１０　（ｑ，　Ｊ　＝　４．８，　３．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９３　（ｓ，　３Ｈ），　３．７８　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３８７．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　３８５．００　（Ｍ－１）。

【０４８０】

スキーム７８

【化１６４】



２－（２－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸（７８ｅ）の調製

ステップ－１：２－（２－（５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（７８ｃ）の調製

化合物７８ｃを、スキーム１０のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸（７８ａ）（０．３ｇ、１．２４５ｍｍｏｌ；ＣＡＳ１０７７－９４－７）から、２－（２－アミノフェニル）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（７８ｂ）（０．２８４ｇ、１．３６９ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号９８９１１－３４－３）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（ＤＩＰＥＡ）（０．８６７ｍＬ、４．９８ｍｍｏｌ）、２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート（Ｖ）（ＨＡＴＵ）（７１０ｍｇ、１．８６７ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１６時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（７８ｃ）（０．３２ｇ、収率６０％）が黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１４．０１　（ｓ，１Ｈ），　９．９１　（ｓ，　１Ｈ），　８．３４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１．９，　０．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７０　－　７．６７　（ｍ，　１Ｈ），　７．６７　－　７．６３　（ｍ，　１Ｈ），　７．５８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．９，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３７　－　７．２８　（ｍ，　２Ｈ），　７．２３　－　７．１４　（ｍ，　１Ｈ），　３．６９　（ｓ，　２Ｈ），　１．２８　（ｓ，　９Ｈ）．

ＭＳ　（ＥＳ－）：　４２８．０　（Ｍ－１）。

【０４８１】

ステップ－２：２－（２－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（７８ｄ）の調製

化合物７８ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（５ｍＬ）中の２－（２－（５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）フェ

ニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（７８ｃ）（０．２２ｇ、０．５１１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（０．１４４ｇ、０．７６７ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．５７９ｍＬ、０．８６９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（０．０５７ｇ、０．２０５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（０．０９４ｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（７８ｄ）（０．１２ｇ、収率５１％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５７．２０　（Ｍ＋１）。

【０４８２】

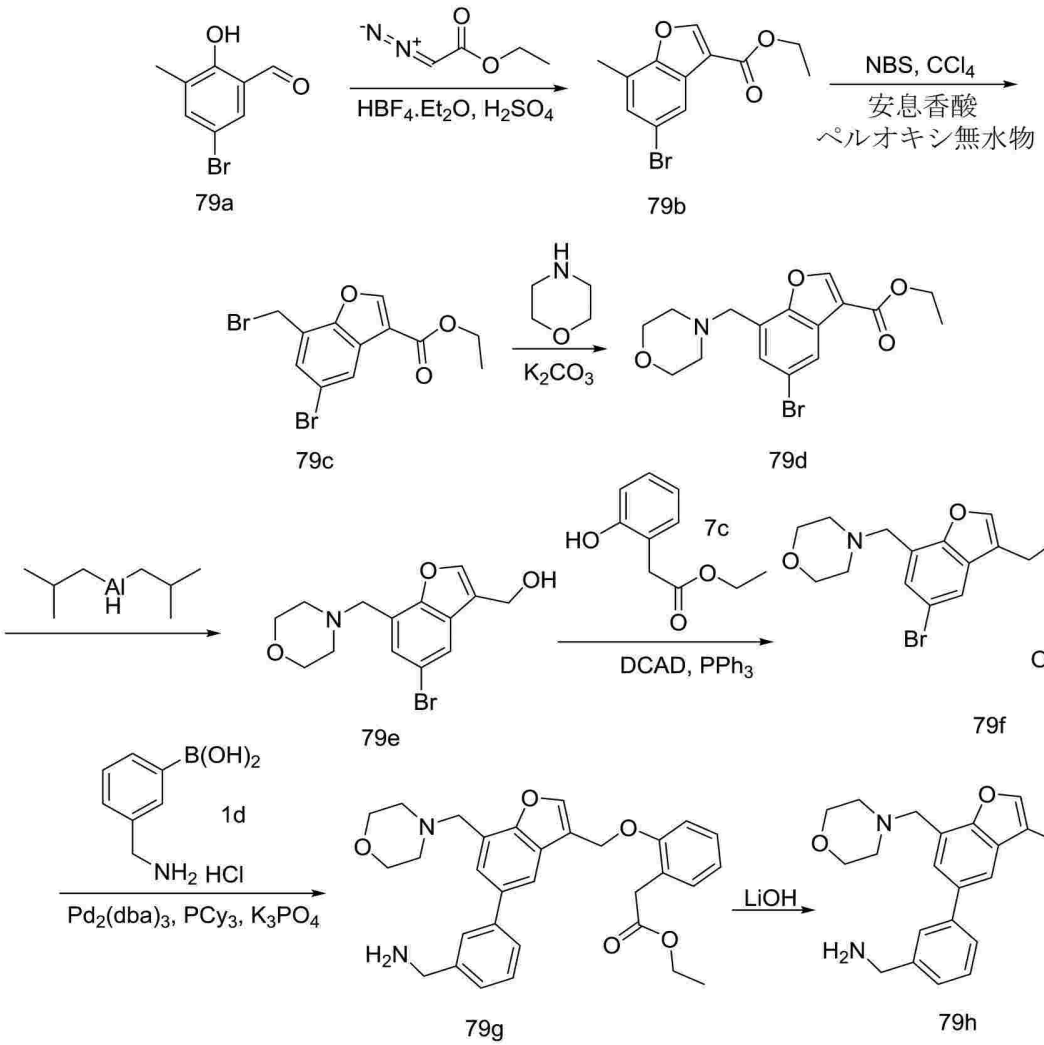
ステップ－３：２－（２－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸（７８ｅ）の調製

化合物７８ｅを、スキーム３のステップ－９で報告された手順に従って、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－（２－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（７８ｄ）（０．１２ｇ、０．２６３ｍｍｏｌ）から、ＴＦＡ（０．４０３ｍＬ、５．２６ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸（７８ｅ）（１０ｍｇ、収率１０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）δ　１３．９３　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　１２．５８　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　１０．０３　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．５２　（ｓ，　１Ｈ），　８．２９　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　７．８９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８４　－　７．６４　（ｍ，　４Ｈ），　７．５５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２４　－　７．１４　（ｍ，　１Ｈ），　４．１４　（ｓ，　２Ｈ），　３．７２　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０１．１０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：　３９９．１０　（Ｍ－１）。

【０４８３】

スキーム７９

【化１６５】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（モルホリノメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（７９ｈ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－７－メチルベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７９ｂ）の調製

化合物７９ｂを、スキーム６９のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－ヒドロキシ－３－メチルベンズアルデヒド（７９ａ）（２ｇ、９．３０ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号３３１７２－５６－）から、$HBF_4.Et_2O$（０．２３０ｍＬ、０．９３０ｍｍｏｌ）、ジアゾ酢酸エチル（トルエン中で１５％）（１０．２９ｍＬ、１１．３２ｍｍｏｌ）及び硫酸（１．２３９ｍＬ、２３．２５ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及び精製［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］の後に、５－ブロモ－７－メチルベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７９ｂ）（２．１ｇ、収率８０％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．８１　（ｓ，　１Ｈ），　７．８７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　－　７．３４　（ｍ，　１Ｈ），　４．３４　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．４８　（ｓ，　３Ｈ），　１．３４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）．

ＭＳ　（ＥＳ＋）：　２８２．９０　（Ｍ＋１）。

【０４８４】

ステップ－２：５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチ

ル（７９ｃ）の調製
化合物７９ｃを、スキーム５８のステップ－２で報告された手順に従って、四塩化炭素（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－メチルベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７９ｂ）（０．５ｇ、１．７６６ｍｍｏｌ）から、ＮＢＳ（０．３４６ｇ、１．９４３ｍｍｏｌ）、安息香酸ペルオキシ無水物（０．０６４ｍｇ、０．２６５ｍｍｏｌ）を使用し、還流下で１４時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～６０％］による精製の後に、５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７９ｃ）（０．４３ｇ、収率６８％）が白色の固形物として得られた。ＭＳ　（ＥＳ＋）：３６０．８０　（Ｍ＋１）。

【０４８５】
ステップ－３：５－ブロモ－７－（モルホリノメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７９ｄ）の調製
アセトニトリル（５ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７９ｃ）（０．３２ｇ、０．８８４ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（０．３６６ｇ、２．６５ｍｍｏｌ）、モルホリン（０．１５４ｇ、１．７６８ｍｍｏｌ）を使用し、アルゴン雰囲気下、室温で１５時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］により精製し、５－ブロモ－７－（モルホリノメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７９ｄ）（０．１ｇ、収率３１％）が黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．８３　（ｓ，　１Ｈ），　７．９６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７６　（ｓ，　２Ｈ），　３．５６　（ｔ，　Ｊ　＝　４．６　Ｈｚ，　４Ｈ），　２．４０　（ｔ，　Ｊ　＝　４．６　Ｈｚ，　４Ｈ），　１．３４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３６８．００　（Ｍ＋１）。

【０４８６】
ステップ－４：（５－ブロモ－７－（モルホリノメチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（７９ｅ）の調製
化合物７９ｅを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（モルホリノメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７９ｄ）（０．３５ｇ、０．９５１ｍｍｏｌ）から、１．０ＭのＤＩＢＡＬ溶液（２．３７６ｍＬ、２．３７６ｍｍｏｌ）を使用し、－７８℃で１時間撹拌して調製した。後処理の後に得られた残留物を、次のステップにそのまま使用した；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．９４　（ｓ，　１Ｈ），　７．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２１　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．５，　１．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７３　（ｓ，　２Ｈ），　３．５６　（ｔ，　Ｊ　＝　４．６　Ｈｚ，　４Ｈ），　２．３９　（ｔ，　Ｊ　＝　４．７　Ｈｚ，　４Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３２６．００　（Ｍ＋１）。

【０４８７】
ステップ－５：２－（２－（（５－ブロモ－７－（モルホリノメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７９ｆ）の調製
化合物７９ｆを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－（モルホリノメチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（７９ｅ）（７５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（９０ｍｇ、０．３４５ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（４５．６ｍｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（３ｍＬ）中のＤＣＡＤ（１２７ｍｇ、０．３４５ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶

出　０～３０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（モルホリノメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７９ｆ）（１００ｍｇ、収率８９％）が白色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８８．００　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４８６．００　（Ｍ－１）。

【０４８８】

ステップ－６：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（モルホリノメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７９ｇ）の調製

化合物７９ｇを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（４ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－（モルホリノメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７９ｆ）（１００ｍｇ、０．２０５ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（７７ｍｇ、０．４１０ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の１．５Ｍ溶液（０．２３２ｍＬ、０．３４８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２２．９７ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（３７．５ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（モルホリノメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７９ｇ）（３０ｍｇ、収率２９％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１５．２　（Ｍ＋１）。

【０４８９】

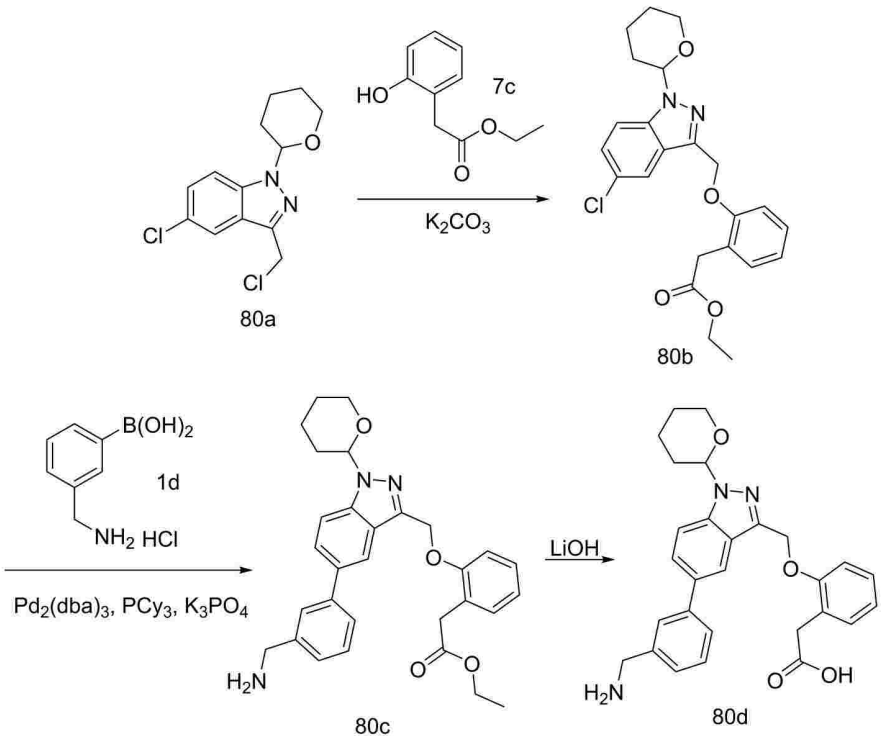
ステップ－７：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（モルホリノメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（７９ｈ）の調製

化合物７９ｈを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（４ｍＬ；１：１）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（モルホリノメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７９ｇ）（３０ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（１９．５７ｍｇ、０．４６６ｍｍｏｌ）の１Ｎ溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（モルホリノメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（７９ｈ）（８ｍｇ、収率２８％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１７　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　１１．４６　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．４５　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．２５　（ｓ，　１Ｈ），　８．１３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　－　７．４６　（ｍ，　２Ｈ），　７．３２　－　７．１８　（ｍ，　３Ｈ），　６．９４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　４．６８　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｑ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．０２　－　３．７５　（ｍ，　４Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　３．４０　－　３．１９　（ｍ，　４Ｈ）．；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８７．１０　（Ｍ＋１）。

【０４９０】

スキーム８０

【化１６６】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８０ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８０ｂ）の調製

化合物８０ｂを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、アセトニトリル（１０ｍＬ）中の５－クロロ－３－（クロロメチル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール（８０ａ）（０．５８ｇ、２．０３４ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１８０１２５３－９０－６）から、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（０．７３３ｇ、４．０７ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（０．８４３ｇ、６．１０ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８０ｂ）（０．４３ｇ、収率４９％）が黄色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５１．００　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０４９１】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８０ｃ）の調製

化合物８０ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（５ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８０ｂ）（０．４ｇ、０．９３３ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（０．３５ｇ、１．８６５ｍｍｏｌ）を使用し、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．０５７ｍＬ、１．５８５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（０．１０５ｇ、０．３７３

ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（０．１７１ｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８０ｃ）（９０ｍｇ、収率１９％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５００．１０　（Ｍ＋１）。

【０４９２】

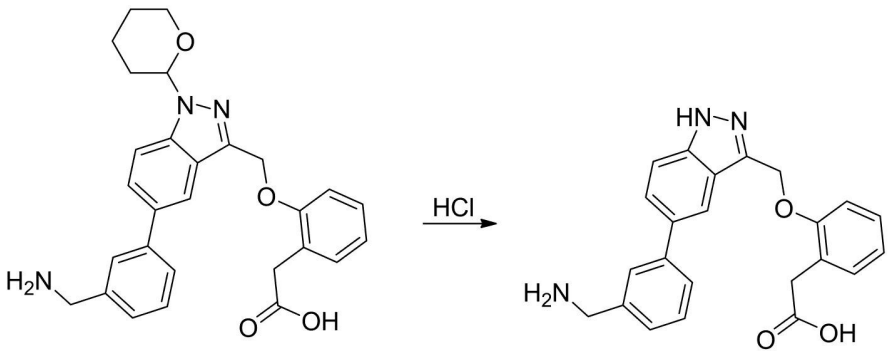
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８０ｄ）の調製

化合物８０ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各４ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８０ｃ）（９０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（６０．５ｍｇ、１．４４１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８０ｄ）（２０ｍｇ、収率２３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１２　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．３５　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．１０　（ｓ，　１Ｈ），　７．９０　－　７．８４　（ｍ，　２Ｈ），　７．８４　－　７．７０　（ｍ，　２Ｈ），　７．５７　－　７．４０　（ｍ，　２Ｈ），　７．２７　（ｄ，　Ｊ　＝　４．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９４　（ｄｑ，　Ｊ　＝　８．１，　４．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．９６　－　５．８６　（ｍ，　１Ｈ），　５．４５　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｑ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９６　－　３．８３　（ｍ，　１Ｈ），　３．８３　－　３．６９　（ｍ，　１Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ），　２．４８　－　２．３１　（ｍ，　１Ｈ），　２．１３　－　１．９４　（ｍ，　２Ｈ），　１．８７　－　１．６８　（ｍ，　１Ｈ），　１．６８　－　１．５１　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７２．１０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４７０．１０　（Ｍ－１）。

【０４９３】

スキーム８１

【化１６７】

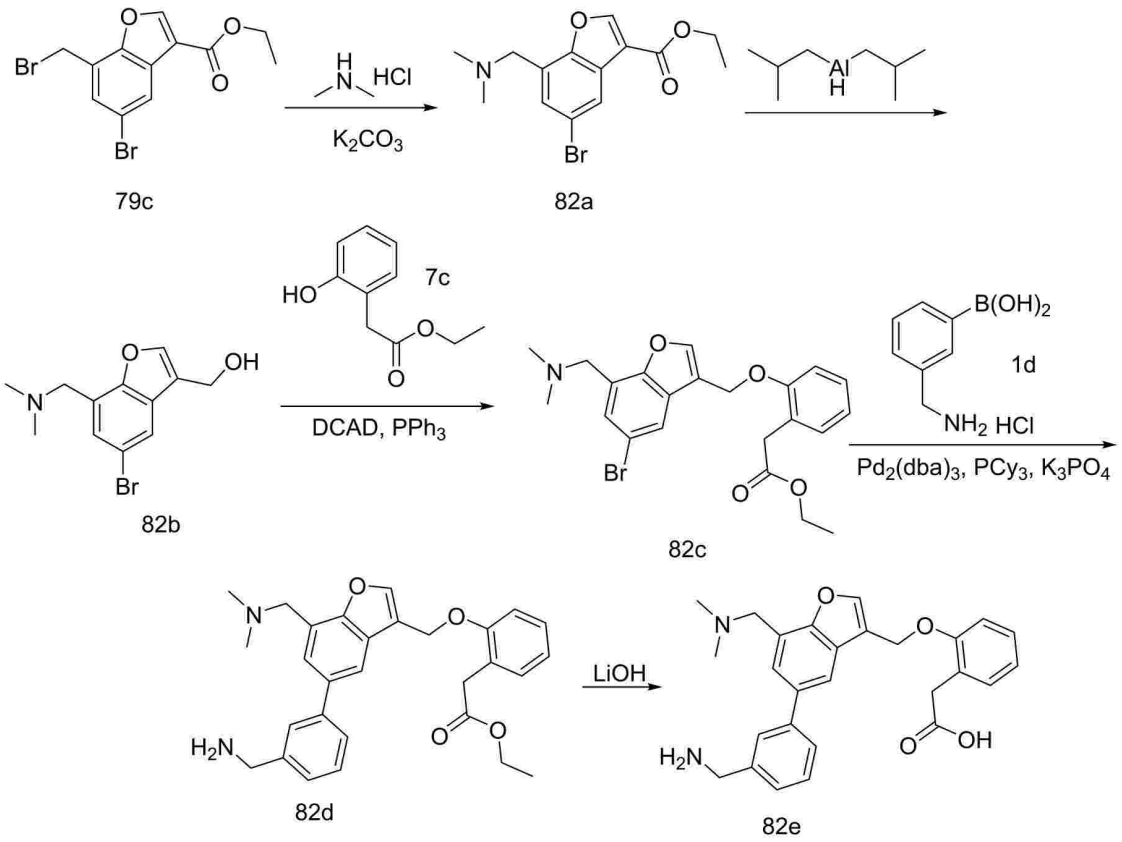


80d　　81a

２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－イ

ル）メトキシ）フェニル）酢酸（８１ａ）の調製
化合物８１ａを、スキーム７のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８０ｄ）（１０ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）から、ＨＣｌ（ジオキサン中で４Ｍ、０．１０６ｍＬ、０．４２４ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８１ａ）（２ｍｇ、収率２４％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１３．２２（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．２５　（ｓ，　２Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８５　（ｓ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．４，　４．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．６６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），７．５１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２９　－　７．２４　（ｍ，　２Ｈ），　７．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９７　－　６．８６　（ｍ，　１Ｈ），　６．５５　（ｓ，１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　５．４６　（ｓ，　２Ｈ），　４．１３　－　４．０７　（ｍ，　２Ｈ），　３．５２　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３８８．１０　（Ｍ＋１）。

【０４９４】
スキーム８２
【化１６８】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８２ｅ）の調製
ステップ－１：５－ブロモ－７－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゾフラン－３－カ

ルボン酸エチル（８２ａ）の調製
化合物８２ａを、スキーム７９のステップ－３で報告された手順に従って、アセトン（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７９ｃ）（０．６ｇ、１．６５７ｍｍｏｌ）から、炭酸カリウム（０．６８７ｇ、４．９７ｍｍｏｌ）、塩酸ジメチルアミン（０．４０５ｇ、４．９７ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、５－ブロモ－７－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（８２ａ）（０．４１ｇ、収率７６％）が黄色の固形物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８４（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７２（ｓ，２Ｈ），２．１８（ｓ，６Ｈ），１．３４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：３２６．００（Ｍ＋１）。

【０４９５】
ステップ－２：（５－ブロモ－７－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（８２ｂ）の調製
化合物８２ｂを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（８２ａ）（０．４ｇ、１．２２６ｍｍｏｌ）から、ＤＩＢＡＬの溶液（３．０７ｍＬ、３．０７ｍｍｏｌ；ＤＣＭ中で１Ｍ）を使用し、－７８℃で１時間撹拌して調製した。後処理後に得られた残留物を、次のステップにそのまま使用した；ＭＳ（ＥＳ＋）：２８４．００（Ｍ＋１）。

【０４９６】
ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－７－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８２ｃ）の調製
化合物８２ｃを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（８２ｂ）（０．１３ｇ、０．４５８ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（０．２４０ｇ、０．９１５ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（０．０９１ｇ、０．５０３ｍｍｏｌ）、及びＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（０．３３６ｍｇ、０．９１５ｍｍｏｌ）の溶液を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８２ｃ）（０．１３ｇ、収率６４％）が白色の油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：４４６．００（Ｍ＋１）。

【０４９７】
ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８２ｄ）の調製
化合物８２ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各４ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８２ｃ）（１３０ｍｇ、０．２９１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１０９ｍｇ、０．５８３ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の１．５Ｍ溶液（０．５８３ｍＬ、１．１６５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１６．３４ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（２６．７ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２

－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８２ｄ）（６５ｍｇ、収率４７％）が得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４７３．１５ （Ｍ＋１）。

【０４９８】

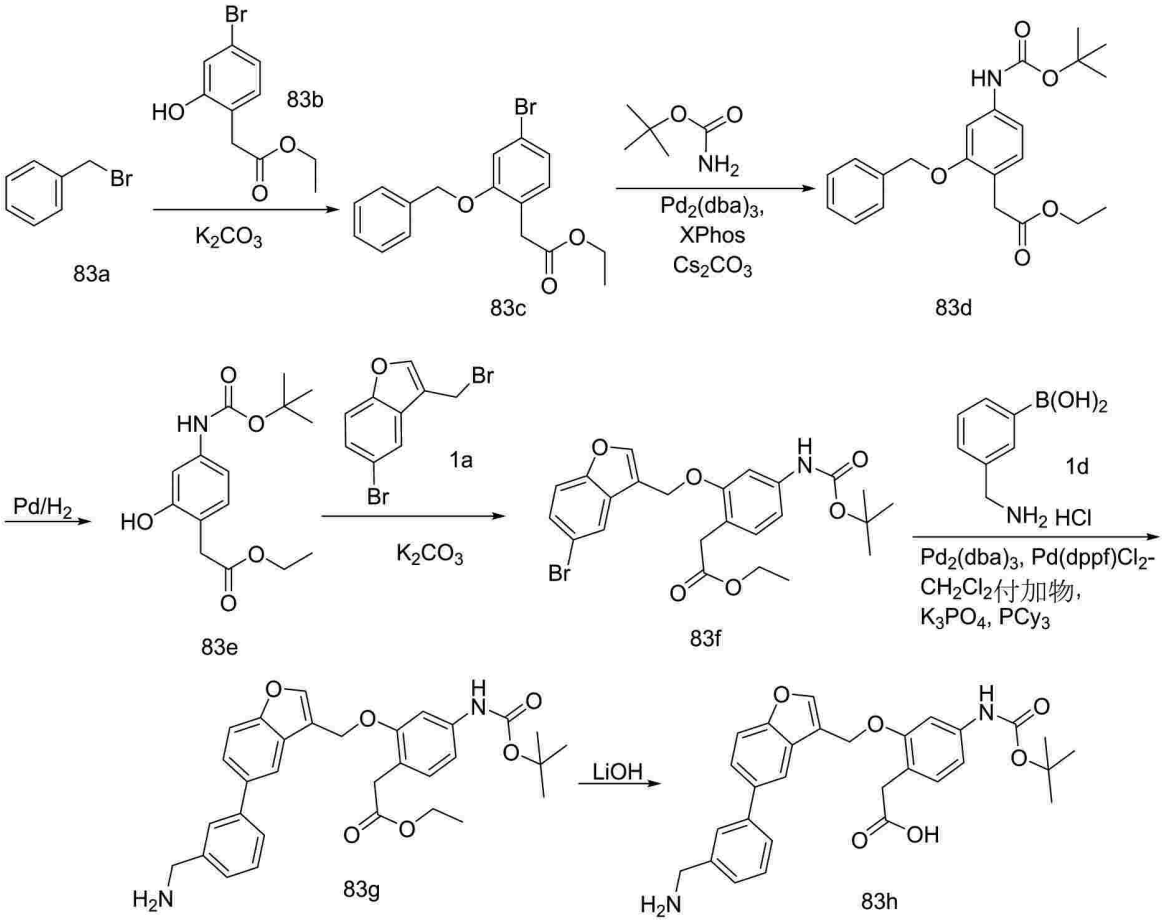
ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８２ｅ）の調製

化合物８２ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各４ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８２ｄ）（６０ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（２１ｍｇ、０．５０８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８２ｅ）（４０ｍｇ、収率７１％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．１８ （ｓ， １Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能），１０．９７ （ｓ， １Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能），８．４７ （ｓ， ３Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能），８．２４ （ｓ， １Ｈ），８．１６ － ８．０６ （ｍ， ２Ｈ），７．９９ （ｓ， １Ｈ），７．８３ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．４， １．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．６２ － ７．４５ （ｍ， ２Ｈ），７．３３ － ７．１８ （ｍ， ３Ｈ），７．００ － ６．８８ （ｍ， １Ｈ），５．３５ （ｓ， ２Ｈ），４．６３ （ｓ， ２Ｈ），４．１１ （ｓ， ２Ｈ），３．５５ （ｓ， ２Ｈ），２．８０ （ｓ， ６Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４４５．１０ （Ｍ＋１）；ＭＳ （ＥＳ－）： ４４３．１０ （Ｍ－１）；解析 Ｃ$_{27}$Ｈ$_{28}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{4}$．２．０５ＨＣｌ．３．５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ， ５５．６９；Ｈ， ６．４１；Ｃｌ， １２．４８；Ｎ， ４．８１；実測値：Ｃ， ５５．９１；Ｈ， ６．５８；Ｃｌ， １２．７４；Ｎ， ５．１４。

【０４９９】

スキーム８３

【化１６９】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸（８３ｈ）の調製

ステップ－１：２－（２－（ベンジルオキシ）－４－ブロモフェニル）酢酸エチル（８３ｃ）の調製

化合物８３ｃを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、アセトニトリル（５０ｍＬ）中の（ブロモメチル）ベンゼン（８３ａ）（４．９５ｇ、２８．９ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１００－３９－０）から、２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（８３ｂ）（５ｇ、１９．３０ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（８．０ｇ、６．１０ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１６時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出０～８０％］による精製の後に、２－（２－（ベンジルオキシ）－４－ブロモフェニル）酢酸エチル（８３ｃ）（６．６ｇ、収率９８％）が白色の固形物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．４３－７．２９（ｍ，５Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），４．００（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．６０（ｓ，２Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：３７０．９０（Ｍ＋Ｎａ）。

【０５００】

ステップ－２：２－（２－（ベンジルオキシ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸エチル（８３ｄ）の調製

化合物８３ｄを、スキーム７７のステップ－２で報告された手順に従って、トルエン（２５ｍＬ）及びｎ－ブタノール（１０ｍＬ）中の２－（２－（ベンジルオキシ）－４－ブロモフェニル）酢酸エチル（８３ｃ）（１．５ｇ、４．３０ｍｍｏｌ）から、炭酸セシウム（４．２０ｇ、１２．８９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（０．７８７ｇ、０．８５９ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（０．８１９ｇ、１．７１８ｍｍｏｌ）、カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１．００６ｇ、８．５９ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で１７時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（ベンジルオキシ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸エチル（８３ｄ）（１．４ｇ、収率８５％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．３３（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．３３（ｍ，５Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｓ，２Ｈ），４．０５－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．５３（ｓ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４０８．１０（Ｍ＋Ｎａ）。

【０５０１】

ステップ－３：２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（８３ｅ）の調製

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の２－（２－（ベンジルオキシ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸エチル（８３ｄ）（１．４ｇ、３．６３ｍｍｏｌ）の溶液に、パラジウム（０．７７３ｇ、０．７２６ｍｍｏｌ）を加え、バルーンを使用して２日間水素化した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出　０～５０％］により精製し、２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（８３ｅ）（０．６５ｇ、収率６１％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．４１（ｓ，１Ｈ），９．１９（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．４３（ｓ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．１９－１．１４（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：３１８．１０（Ｍ＋Ｎａ）。

【０５０２】

ステップ－４：２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸エチル（８３ｆ）の調製

化合物８３ｆを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾフラン（１ａ）（０．５８ｇ、２．００１ｍｍｏｌ）から、２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（８３ｅ）（０．６５ｇ、２．２０１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（０．８３０ｇ、６．００ｍｍｏｌ）を使用し、４５℃で２日間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸エチル（８３ｆ）（０．４３ｇ、収率４３％）が黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．３５（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０１－６．９１（ｍ，１Ｈ），５．１６（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．４６（ｓ，

２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．００－０．９３（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５２５．９５（Ｍ＋Ｎａ）。

【０５０３】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸エチル（８３ｇ）の調製

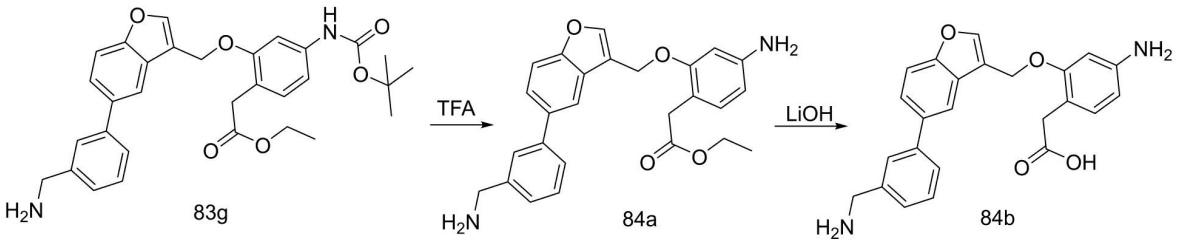
化合物８３ｇを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各６ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸エチル（８３ｆ）（０．４３ｇ、０．８５３ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（０．３２０ｇ、１．７０５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．７０５ｍＬ、３．４１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（０．０４８ｇ、０．１７１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（０．０７８ｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2－CH_2Cl_2付加物（０．０７０ｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）を使用し、９０°Ｃで１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカ（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸エチル（８３ｇ）（０．２２ｇ、収率４９％）が黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．３６（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．５１（ｍ，４Ｈ），７．４５－７．２９（ｍ，３Ｈ），７．０７－６．９３（ｍ，２Ｈ），５．２２（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，２Ｈ），３．６９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．４６（ｓ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），０．８２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５３１．１０（Ｍ＋１）。

【０５０４】

ステップ－６：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸（８３ｈ）の調製

化合物８３ｈを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各４ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸エチル（８３ｇ）（６０ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１９ｍｇ、０．４５２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸（８３ｈ）（２４ｍｇ、収率４２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１２．０７（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），９．３５（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，３Ｈ，D_2O交換可能），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝８．７，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２４（ｓ，２Ｈ），４．１１（ｓ，２Ｈ），３．４４（ｓ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５０３．１０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：５０１．１０（Ｍ－１）。

【０５０５】
スキーム８４
【化１７０】



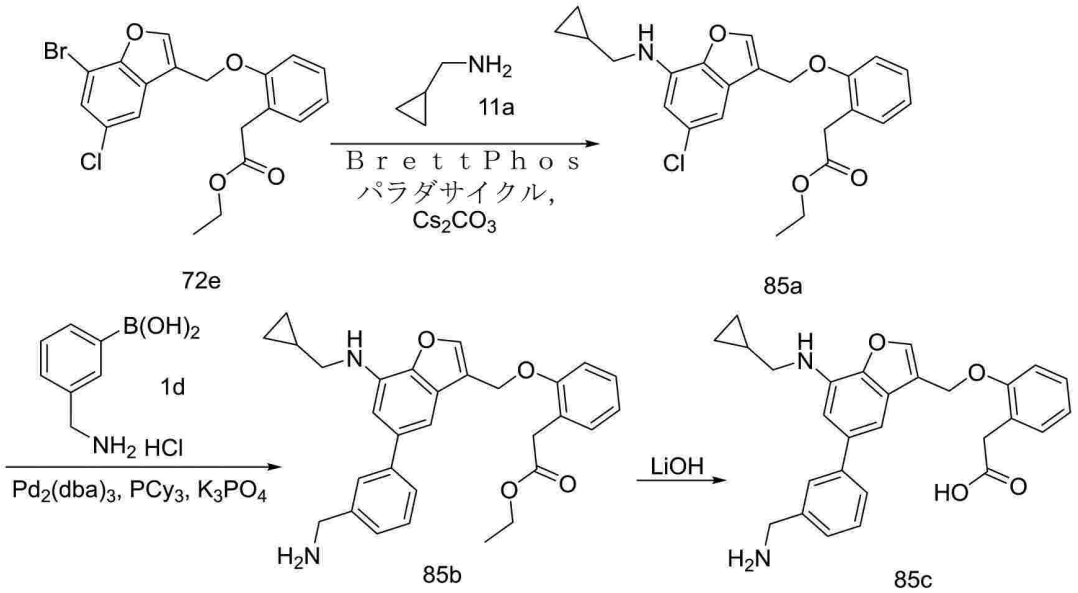
２－（４－アミノ－２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８４ｂ）の調製
ステップ－１：２－（４－アミノ－２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８４ａ）の調製
化合物８４ａを、スキーム３のステップ－９で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸エチル（８３ｇ）（１６０ｍｇ、０．３０２ｍｍｏｌ）から、ＴＦＡ（０．４６２ｍＬ、６．０３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出０～５０％］による精製の後に、２－（４－アミノ－２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８４ａ）（１３０ｍｇ、収率１００％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．３０ － ８．１８ （ｍ， ５Ｈ）， ８．１６ （ｓ，１Ｈ）， ７．９３ （ｄ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８２ （ｓ， １Ｈ），７．７５ （ｄ， Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．６７ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．６， １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５３ （ｔ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ），７．４４ （ｄ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２２ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．０４ （ｓ， １Ｈ）， ６．７７ （ｄ， Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ，１Ｈ）， ５．２９ （ｓ， ２Ｈ）， ４．１２ （ｄ， Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ， ２Ｈ），３．７０ （ｑ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．５４ （ｓ， ２Ｈ），０．８２ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４３１．１０（Ｍ＋１）；
【０５０６】
ステップ－２：２－（４－アミノ－２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８４ｂ）の調製
化合物８４ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各４ｍＬ）中の２－（４－アミノ－２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８４ａ）（１３０ｍｇ、０．３０２ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１０１ｍｇ、２．４１６ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］による精製の後に、２－（４－アミノ－２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８４ｂ）（６５ｍｇ、収率５４％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ９．６８ （ｓ， ２Ｈ，D_2O 交換可能）， ８．４１ （ｓ， ３Ｈ， D_2O 交換可能）， ８．１８ （ｓ，

１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．７８－７．６６（ｍ，３Ｈ），７．５７－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．３１（ｓ，２Ｈ），４．１１（ｍ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．５２（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４０３．１０（Ｍ＋１）。

【０５０７】

スキーム８５

【化１７１】



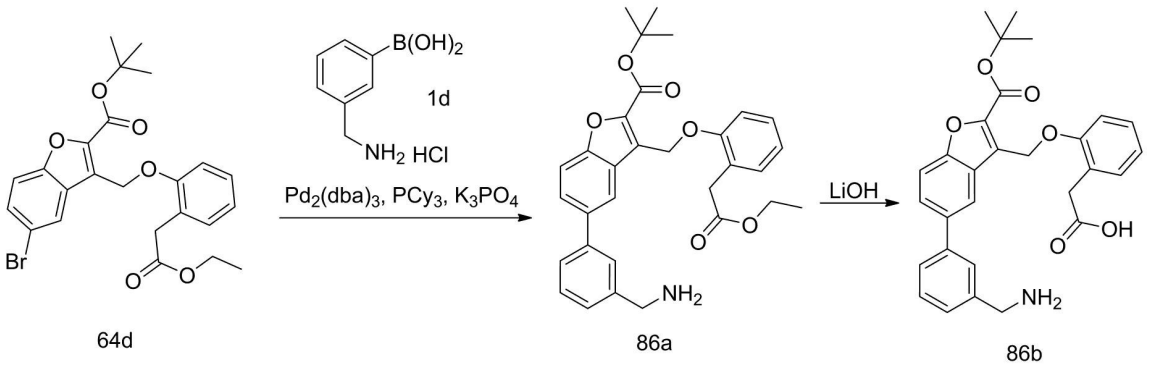
２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８５ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８５ａ）の調製

化合物８５ａを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、アセトニトリル（３ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｅ）（２００ｍｇ、０．４７２ｍｍｏｌ）から、シクロプロピルメタンアミン（１１ａ）（５０ｍｇ、０．７０８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓパラダサイクル（１９ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４６１ｍｇ、１．４１６ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で１時間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８５ａ）（７７ｍｇ、収率３９％）が得られた；^{1} Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．０４（ｓ，１Ｈ），７．３２－７．２４（ｍ，１Ｈ），７．２４－７．１４（ｍ，２Ｈ），６．９２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．１１（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｓ，２Ｈ），３．９６（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５５（ｓ，２Ｈ），３．０９（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），１．１８－１．０５（ｍ，１Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），０．５０－０．３８（ｍ，２Ｈ），０．２９－０．２０（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４１４．００（Ｍ＋１）。

【０５０８】
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８５ｂ）の調製
化合物８５ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８５ａ）（７７ｍｇ、０．１８６ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（５２．３ｍｇ、０．２７９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．１５８ｍＬ、０．３１６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２０．８７ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３４．１ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）を使用し、１２０℃で３０分間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８５ｂ）（８８ｍｇ、収率９８％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．０３　（ｓ，　１Ｈ），　７．６２　（ｓ，　１Ｈ），　７．５６　－　７．４８　（ｍ，　１Ｈ），　７．３７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．３１　（ｍ，　２Ｈ），　７．２９　－　７．２６　（ｍ，　１Ｈ），　７．２６　－　７．１７　（ｍ，　４Ｈ），　７．１１　－　７．０８　（ｍ，　１Ｈ），　６．９７　－　６．８８　（ｍ，　１Ｈ），　６．８２　－　６．７８　（ｍ，　１Ｈ），　５．２４　（ｓ，　２Ｈ），　３．８４　－　３．７６　（ｍ，　４Ｈ），　３．５７　（ｓ，　２Ｈ），　３．２３　－　３．１３　（ｍ，　２Ｈ），　１．２１　－　１．１２　（ｍ，　１Ｈ），　０．９２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．５３　－　０．４３　（ｍ，　２Ｈ），　０．３１　－　０．２３　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８５．１０　（Ｍ＋１）。
【０５０９】
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８５ｃ）の調製
化合物８５ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．２ｍＬ）、水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８５ｂ）（８８ｍｇ、０．１８２ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（１７．４０ｍｇ、０．７２６ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１０時間攪拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８５ｃ）（６ｍｇ、収率７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．３０　（ｓ，　４Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．０４　（ｓ，　１Ｈ），　７．７９　（ｓ，　１Ｈ），　７．６９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．２３　（ｍ，　１Ｈ），　７．２３　－　７．１７　（ｍ，　３Ｈ），　６．９２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２６　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　３．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．２７　－　１．０９　（ｍ，　１Ｈ），　０．５５　－　０．４３　（ｍ，　２Ｈ），　０．３６　－　０．２２　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５７．１　（Ｍ＋１）。
【０５１０】

スキーム８６
【化１７２】



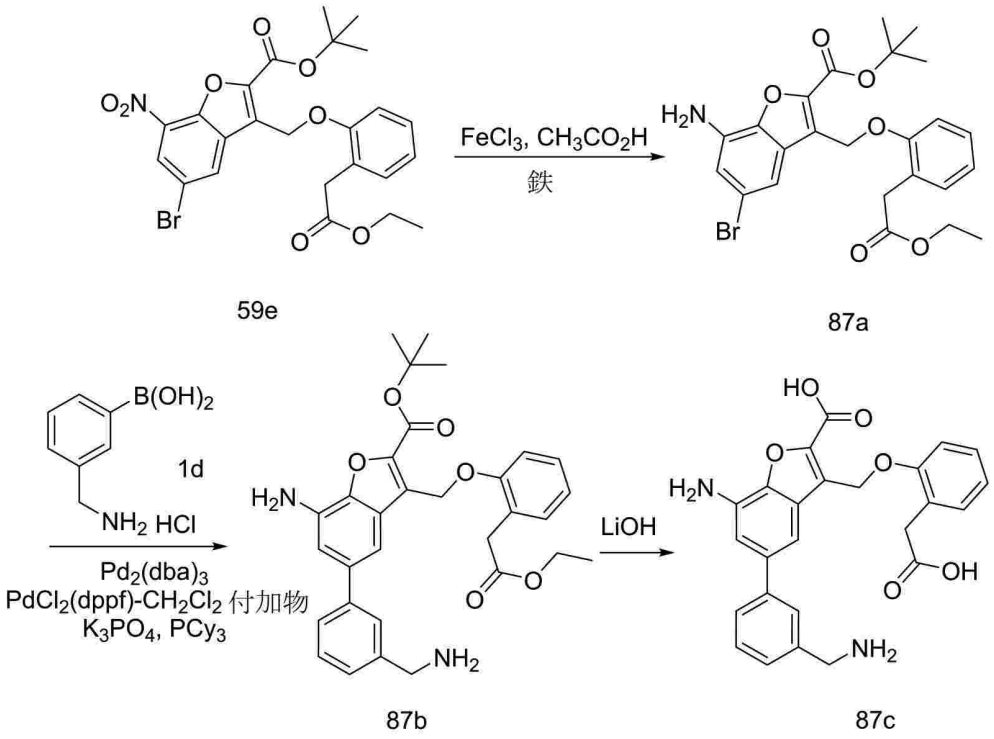
２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８６ｂ）の調製
ステップ－１：５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（８６ａ）の調製
化合物８６ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（６４ｄ）（３５０ｍｇ、０．７１５ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２６８ｍｇ、１．４３０ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．４３０ｍＬ、２．８６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４０．１ｍｇ、０．１４３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（６５．５ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）を使用し、９５℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（８６ａ）（３０ｍｇ、収率９８％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．０８　（ｓ，　１Ｈ），７．８３　（ｓ，　２Ｈ），　７．６８　（ｓ，　１Ｈ），　７．５９　－　７．５０　（ｍ，　２Ｈ），　７．３１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　４Ｈ），　７．２１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６２　（ｓ，　２Ｈ），　３．８０　（ｓ，　２Ｈ），　３．６６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　１．５７　（ｓ，　９Ｈ），　０．８０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１６．１　（Ｍ＋１）。
【０５１１】
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８６ｂ）の調製
化合物８６ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（８６ａ）（２１５ｍｇ、０．４１７ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（３０．０ｍｇ、０．７１５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８６ｂ）（３１ｍｇ、収

率９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１２．１３　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．４０　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．１８　（ｓ，　１Ｈ），　７．９５　－　７．８１　（ｍ，　３Ｈ），　７．７５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５６　－　７．４６　（ｍ，　２Ｈ），　７．３１　－　７．２４　（ｍ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１６　（ｍ，　２Ｈ），　６．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６３　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　１．５７　（ｓ，　９Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８８．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４８６．１　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{29}$Ｈ$_{29}$ＮＯ$_6$．ＨＣｌ．１．５Ｈ$_2$Ｏに関する計算値：Ｃ，　６３．２１；Ｈ，　６．０４；Ｃｌ，　６．４３；Ｎ，　２．５４；実測値：Ｃ，　６３．１１；Ｈ，　５．８９；Ｃｌ，　６．５５；Ｎ，　２．５８。

【０５１２】

スキーム８７

【化１７３】



７－アミノ－５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（８７ｃ）の調製

ステップ－１：７－アミノ－５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（８７ａ）の調製

無水エタノール（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－ニトロベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５９ｅ）（７５０ｍｇ、１．４０４ｍｍｏｌ）と酢酸（０．３２１ｍＬ、５．６１ｍｍｏｌ）の溶液（機械的撹拌機を使用して）を１０分間加熱還流した。この混合物に鉄（６２７ｍｇ、１１．２３ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、続いて塩化第二鉄六水和物（７６ｍｇ、０．２８１ｍｍｏｌ）を加え、５時間還流した。混合物を濾過し、濾液をＥｔＯＡｃ及び水で希釈した。水層を分離し、エーテルで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃを使用　０～８０％］により精

製し、７－アミノ－５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（８７ａ）（６２５ｍｇ、収率８８％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．２８　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．７，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），７．２１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．５，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１７　－　７．０９（ｍ，　２Ｈ），　６．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８５　（ｄ，Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．８８　（ｓ，　２Ｈ），　５．４７　（ｓ，　２Ｈ），　３．９３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），１．５５　（ｓ，　９Ｈ），　０．９９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：　５２５．９０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０５１３】

ステップ－２：７－アミノ－５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８７ｂ）の調製

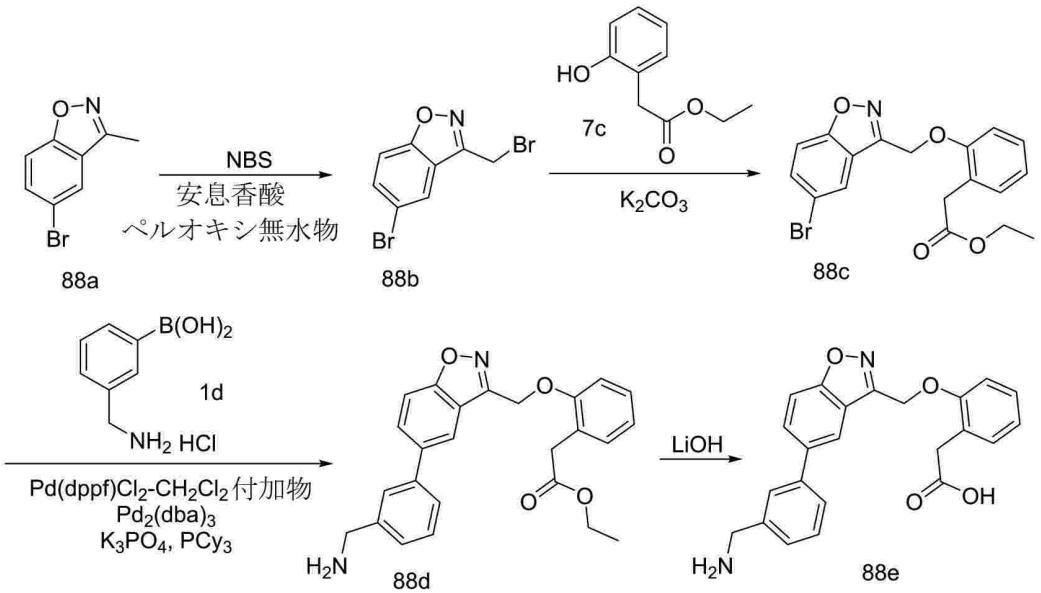
化合物８７ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各５ｍＬ）中の７－アミノ－５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（８７ａ）（２９５ｍｇ、０．５８５ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２５４ｍｇ、１．３５５ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の２Ｍ溶液（１．３５５ｍＬ、２．７１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２１９ｍｇ、１．１７０ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加物（４７．８ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（５３．６ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、７－アミノ－５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（８７ｂ）（１９７ｍｇ、収率６４％）が黄色の半固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５３１．２　（Ｍ＋１）。

【０５１４】

ステップ－３：７－アミノ－５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（８７ｃ）の調製

化合物８７ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の７－アミノ－５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（８７ｂ）（１９７ｍｇ、０．３７１ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（７３．６ｍｇ、１．７５５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、７－アミノ－５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（８７ｃ）（１００ｍｇ、収率３８％）のＨＣｌ塩がオフホワイトの固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１４．０８　（ｂｒｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　１１．９７　（ｂｒｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．５６　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　７．７４　（ｓ，　１Ｈ），　７．６４　－　７．５４　（ｍ，１Ｈ），　７．５２　－　７．４５　（ｍ，　２Ｈ），　７．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２８　－　７．１３　（ｍ，　３Ｈ），　７．１１　（ｓ，　１Ｈ），　６．９７　－　６．８６　（ｍ，　１Ｈ），　５．６２　（ｓ，　２Ｈ），　４．９０（ｂｒｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　４．０７　（ｑ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４７．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４４５．０　（Ｍ－１）。

【０５１５】
スキーム８８
【化１７４】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８８ｅ）の調製
ステップ－１：５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール（８８ｂ）の調製
化合物８８ｂを、スキーム５８のステップ－２で報告された手順に従って、四塩化炭素（２０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－メチルベンゾ［ｄ］イソキサゾール（８８ａ）（０．５ｇ、２．３５８ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号６６０３３－７６－９）から、ＮＢＳ（０．４６２ｇ、２．５９ｍｍｏｌ）、安息香酸ペルオキシ無水物（０．０８６ｇ、０．３５４ｍｍｏｌ）を使用し、５日間還流して調製した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール（８８ｂ）（０．６２ｇ、収率９０％）を取得し、これを精製せずに次のステップにそのまま使用した。

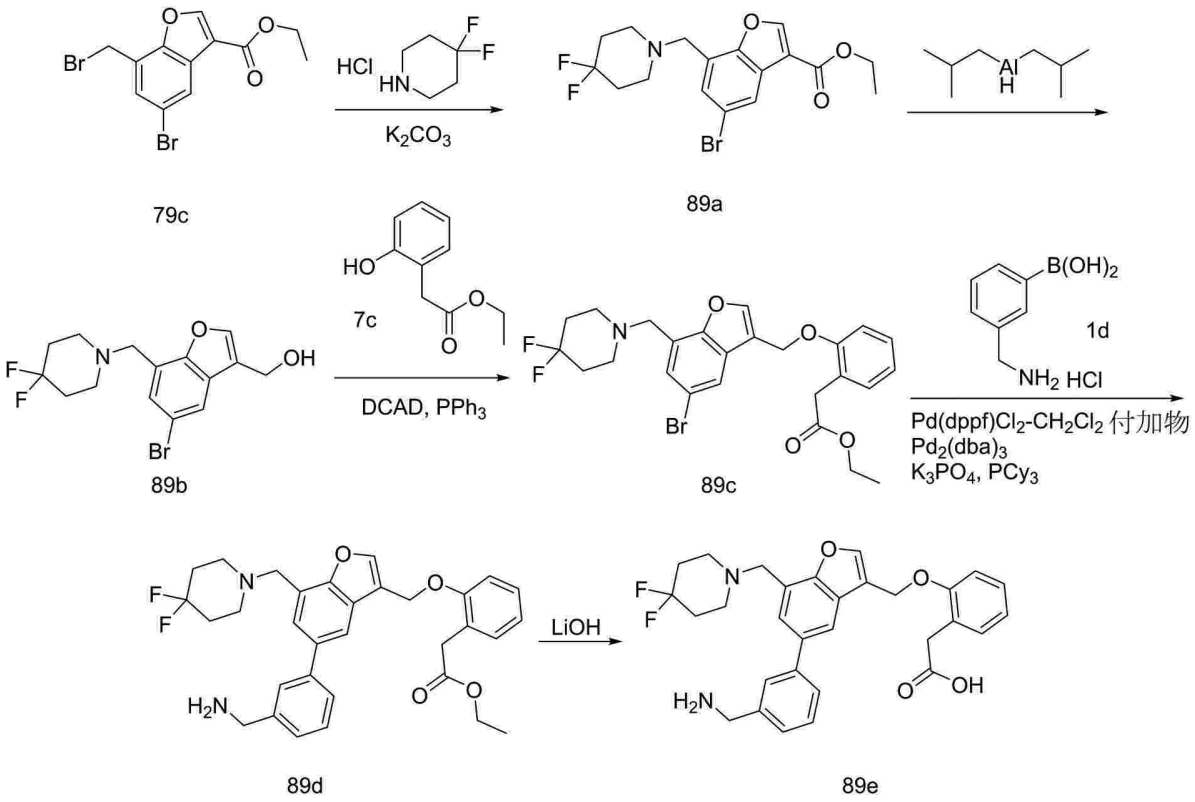
【０５１６】
ステップ－２：２－（２－（（５－ブロモベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８８ｃ）の調製
化合物８８ｃを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール（８８ｂ）（０．６ｇ、２．０６２ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（０．３７２ｇ、２．０６２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．８５５ｇ、６．１９ｍｍｏｌ）を使用し、７０℃で１５時間加熱して得た。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８８ｃ）（２０ｍｇ、収率２％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．１２ （ｄ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９２ － ７．７８ （ｍ， ２Ｈ）， ７．３２ （ｔ， Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２７ － ７．１９ （ｍ， ２Ｈ）， ６．９８ （ｔ， Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．５６ （ｓ， ２Ｈ），３．９３ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ），３．５９ （ｓ， ２Ｈ），０．９８ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ３９０．００ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ３８８．８５ （Ｍ－１）。

【０５１７】
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８８ｄ）の調製
化合物８８ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８８ｃ）（２０ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１９．２１ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．１０３ｍＬ、０．２０５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２．８７ｍｇ、１０．２５μｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（４．１９ｍｇ、５．１３μｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（４．６９ｍｇ、５．１３μｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８８ｄ）（１０ｍｇ、収率４７％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１７．１０　（Ｍ＋１）。

【０５１８】
ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８８ｅ）の調製
化合物８８ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各４ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８８ｄ）（１０ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（８．０６ｍｇ、０．１９２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８８ｅ）（５ｍｇ、収率５４％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１５　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ２Ｏ　交換可能），　８．３７　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ２Ｏ　交換可能），　８．２１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９０　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．５，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５９　－　７．４７　（ｍ，　２Ｈ），　７．３４　－　７．１９　（ｍ，　３Ｈ），　６．９７　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６２　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ）．　ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３８９．１０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　３８７．１０　（Ｍ－１）。

【０５１９】
スキーム８９

【化１７５】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８９ｅ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－７－（（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（８９ａ）の調製

化合物８９ａを、スキーム７９のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７９ｃ）（０．４ｇ、１．１０５ｍｍｏｌ）から、炭酸カリウム（０．４５８ｇ、３．３１ｍｍｏｌ）、４，４－ジフルオロピペリジン塩酸塩（０．５２２ｇ、３．３１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、５－ブロモ－７－（（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（８９ａ）（０．３６ｇ、収率８１％）が黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．８１　（ｓ，　１Ｈ），　７．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８３　（ｓ，　２Ｈ），　２．４７　－　２．４５　（ｍ，　４Ｈ），　２．００　－　１．８４　（ｍ，　４Ｈ），　１．３０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０２．００　（Ｍ＋１）。

【０５２０】

ステップ－２：（５－ブロモ－７－（（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（８９ｂ）の調製

化合物８９ｂを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（８９ａ）（０．３６ｇ、０．８９５ｍｍｏｌ）か

ら、ＤＩＢＡＬの溶液（２．２３８ｍＬ、２．２３８ｍｍｏｌ；ＤＣＭ中で１Ｍ）を使用し、－７８℃で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、（５－ブロモ－７－（（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（８９ｂ）（０．２８ｇ、収率８７％）が白色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．９４　（ｓ，　１Ｈ），　７．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２１　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．６，　１．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８３　（ｓ，　２Ｈ），　２．５８　－　２．５２　（ｍ，　４Ｈ），　２．０７　－　１．８５　（ｍ，　４Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３６０．００　（Ｍ＋１）。

【０５２１】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－７－（（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８９ｃ）の調製

化合物８９ｃを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－（（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（８９ｂ）（０．２８ｇ、０．７７７ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（０．４０８ｇ、１．５５５ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（０．１５４ｇ、０．８５５ｍｍｏｌ）、及びＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（０．５７１ｍｇ、１．５５５ｍｍｏｌ）の溶液を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８９ｃ）（０．２２ｇ、収率５４％）が白色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１６　（ｓ，　１Ｈ），　７．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．２４　（ｍ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１４　（ｍ，　２Ｈ），　６．９６　－　６．８６　（ｍ，　１Ｈ），　５．２３　（ｓ，　２Ｈ），　３．９２　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８５　（ｓ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　２．５７　－　２．５２　（ｍ，　４Ｈ），　１．９９　－　１．８８　（ｍ，　４Ｈ），　０．９６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５２２．００　（Ｍ＋１）。

【０５２２】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８９ｄ）の調製

化合物８９ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各４ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－（（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８９ｃ）（０．２５ｇ、０．４７９ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（０．１７９ｇ、０．９５７ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．９５７ｍＬ、１．９１４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（０．０２７ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（０．０４４ｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（０．０３９ｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８９ｄ）（０．１４ｇ、収率５３％）が無色の油状物として得られ

た；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．１４ （ｓ， １Ｈ），７．８２ （ｄ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ），７．６７ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．５９ （ｄ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ），７．５４ （ｔｄ， Ｊ ＝ ５．９， ３．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．４０ （ｔ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ），７．３５ － ７．２９ （ｍ， ２Ｈ），７．２９ － ７．１７ （ｍ， ２Ｈ），６．９２ （ｔｄ， Ｊ ＝ ７．３， １．２ Ｈｚ， １Ｈ），５．２９ （ｓ， ２Ｈ），３．９２ （ｓ， ２Ｈ），３．８１ （ｓ， ２Ｈ），３．７２ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ），３．５６ （ｓ， ２Ｈ），２．６１ － ２．５４ （ｍ， ４Ｈ），２．０６ － １．８６ （ｍ， ４Ｈ），０．８３ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）。

【０５２３】

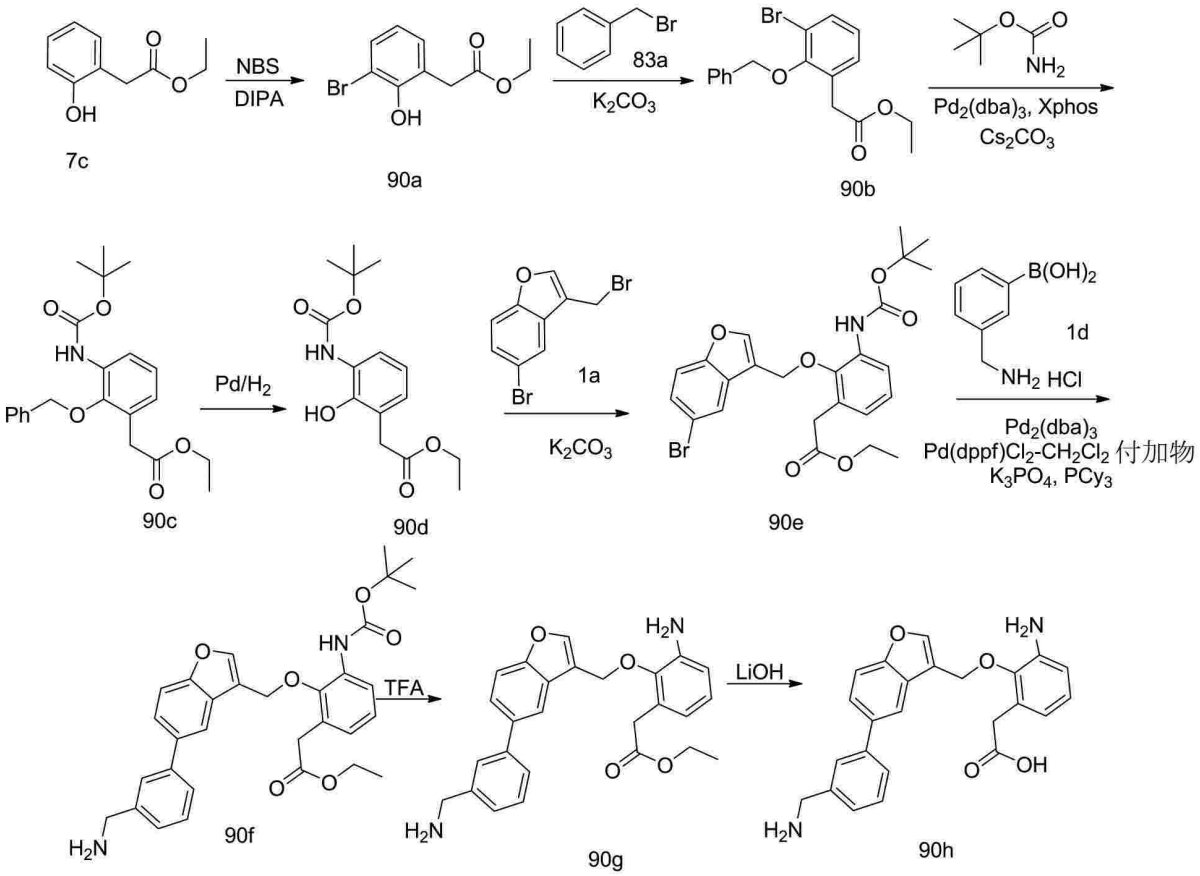
ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８９ｅ）の調製

化合物８９ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各４ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（８９ｄ）（１４０ｍｇ、０．２５５ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（０．０８６ｇ、２．０４１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８９ｅ）（９０ｍｇ、収率６８％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．１７ （ｓ， １Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能），１１．６９ （ｓ， １Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能），８．４２ （ｓ， ３Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能），８．２３ （ｓ， １Ｈ），８．１４ （ｄ， Ｊ ＝ １６．０ Ｈｚ， ２Ｈ），７．９９ （ｓ， １Ｈ），７．８６ （ｄ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ），７．５３ （ｄｔ， Ｊ ＝ １４．２， ７．７ Ｈｚ， ２Ｈ），７．３３ － ７．２５ （ｍ， １Ｈ），７．２５ － ７．１８ （ｍ， ２Ｈ），６．９４ （ｔ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， １Ｈ），５．３５ （ｓ， ２Ｈ），４．７５ （ｓ， ２Ｈ），４．１１ （ｍ， Ｊ ＝ ５．８ Ｈｚ， ２Ｈ），３．５６ （ｓ， ２Ｈ），３．５１ － ３．２９ （ｍ， ４Ｈ），２．４９ － ２．２４ （ｍ， ４Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ （２８２ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ －９４．９２， －１００．６３；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５２１．１０ （Ｍ＋１）；ＭＳ （ＥＳ－）： ５１９．１０ （Ｍ－１）；解析 Ｃ$_{30}$Ｈ$_{30}$Ｆ$_{2}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{4}$．２ＨＣｌ．２．２５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ， ５６．８３；Ｈ， ５．８０；Ｃｌ， １１．１８；Ｎ， ４．４２；実測値：Ｃ， ５６．７２；Ｈ， ５．４６；Ｃｌ， １１．３３；Ｎ， ４．５２。

【０５２４】

スキーム９０

【化１７６】



２－（３－アミノ－２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９０ｈ）の調製

ステップ－１：２－（３－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（９０ａ）の調製

ＤＣＭ（１５０ｍＬ）中の２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（６．０ｇ、３３．２９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ジイソプロピルアミン（ＤＩＰＡ）（３．７８ｇ、３７．３６ｍｍｏｌ）、続いてＮＢＳ（２．０６ｇ、１１．５７ｍｍｏｌ）（少しずつ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、水（１００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２×２５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ｎ－ヘプタン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１５％］により精製し、２－（３－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（９０ａ）（５．０ｇ、収率５８％）を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．８４　（ｓ，　１Ｈ），　７．３７　－　７．１８　（ｍ，　２Ｈ），　６．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　１．１７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０５２５】

ステップ－２：２－（２－（ベンジルオキシ）－３－ブロモフェニル）酢酸エチル（９０ｂ）の調製

化合物９０ｂを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、アセトン（４６０ｍＬ）中の２－（３－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（９０ａ）（２３ｇ、８８．７６ｍｍｏｌ）から、（ブロモメチル）ベンゼン（８３ａ）（１８．２１ｇ、１０６．４７ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（３６．８０ｇ、２６６．２７ｍｍｏｌ）を使用

し、５０℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ｎ－ヘプタン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１５％］による精製の後に、２－（２－（ベンジルオキシ）－３－ブロモフェニル）酢酸エチル（９０ｂ）（１２ｇ、収率３９％）がオフホワイトの固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．４８　－　７．４４　（ｍ，　２Ｈ），　７．４２　－　７．３８　（ｍ，　４Ｈ），　７．３６　－　７．１８　（ｍ，　１Ｈ），　７．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１０　（ｓ，　２Ｈ），　４．０１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　３．６３　（ｓ，　２Ｈ），　１．１０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０５２６】

ステップ－３：２－（２－（ベンジルオキシ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸エチル（９０ｃ）の調製

化合物９０ｃを、スキーム７７のステップ－２で報告された手順に従って、トルエン（１８．０ｍＬ）及びｎ－ブタノール（６．０ｍＬ）中の２－（２－（ベンジルオキシ）－３－ブロモフェニル）酢酸エチル（９０ｂ）（０．６ｇ、１．７１８ｍｍｏｌ）から、炭酸セシウム（５．１５ｇ、１．６７９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（０．３１５ｇ、０．３４４ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（０．３２８ｇ、０．６８７ｍｍｏｌ）、カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（０．４０３ｇ、３．４４ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で１７時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（ベンジルオキシ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸エチル（９０ｃ）（０．５５ｇ、収率８３％）が黄色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０８．１０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０５２７】

ステップ－４：２－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（９０ｄ）の調製

化合物９０ｄを、スキーム８３のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の２－（２－（ベンジルオキシ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸エチル（９０ｃ）（０．５５ｇ、１．４２７ｍｍｏｌ）から、パラジウム（０．３０４ｇ、０．２８５ｍｍｏｌ）を使用し、水素を満たしたバルーンを２日間使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（９０ｄ）（０．２７ｇ、収率６４％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．８９　（ｓ，　１Ｈ），　８．５４　（ｓ，　１Ｈ），　７．２８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．０，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．６，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５９　（ｓ，　２Ｈ），　１．４７　（ｓ，　９Ｈ），　１．１８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３１８．１０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０５２８】

ステップ－５：２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸エチル（９０ｅ）の調製

化合物９０ｅを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、アセトン（４６０ｍＬ）中の２－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（９０ｄ）（２３．０ｍｇ、８８．７６ｍｍｏｌ）から、５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾフラン（１ａ）（０．２６５ｇ、０．９１４ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（０．３７９ｇ、２．７４ｍｍｏｌ）を使用し、７０℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－

（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸エチル（９０ｅ）（０．３９ｇ、収率８５％）が黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．２４ （ｓ， １Ｈ）， ８．０６ （ｓ， １Ｈ）， ７．８７ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６１ （ｄ， Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５０ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．９， ２．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．１１ － ６．９８ （ｍ， ２Ｈ）， ５．００ （ｓ， ２Ｈ）， ４．００ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．６４ （ｓ， ２Ｈ）， １．３９ （ｓ， ９Ｈ）， １．０９ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５２６．００ （Ｍ＋Ｎａ）。

【０５２９】

ステップ－６：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸エチル（９０ｆ）の調製

化合物９０ｆを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各４ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸エチル（９０ｅ）（５０ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３７．２ｍｇ、０．１９８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．１９８ｍＬ、０．３９７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５．５６ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９．０８ｍｇ、９．９１μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2－CH_2Cl_2付加物（８．１０ｍｇ、９．９１μｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出 ０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸エチル（９０ｆ）（２０ｍｇ、収率３８％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ９．１７ （ｓ， １Ｈ）， ８．１０ （ｓ， １Ｈ）， ７．８９ （ｓ， １Ｈ）， ７．７２ － ７．６６ （ｍ， ２Ｈ）， ７．６６ － ７．５９ （ｍ， １Ｈ）， ７．５５ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４１ （ｔ， Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３７ － ７．２３ （ｍ， ３Ｈ）， ７．１２ （ｄ， Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．２４ （ｓ， ２Ｈ）， ４．１１ （ｄ， Ｊ ＝ ５．３ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．７５ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．５０ （ｓ， ２Ｈ）， １．４６ （ｓ， ９Ｈ）， ０．８７ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５３１．１０ （Ｍ＋１）。

【０５３０】

ステップ－７：２－（３－アミノ－２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９０ｇ）の調製

化合物９０ｇを、スキーム３のステップ－９で報告された手順に従って、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸エチル（９０ｆ）（７０ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ）から、ＴＦＡ（０．２０２ｍＬ、２．６４ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出 ０～５０％］による精製の後に、２－（３－アミノ－２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９０ｇ）（５６．８ｍｇ、収率１００％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．２２ （ｓ， ３Ｈ）， ８．１６ （ｓ， １Ｈ）， ７．９４ （ｄ， Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８２ （ｄ， Ｊ ＝ １．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７５ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．６７ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．７， １．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５３ （ｔ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈ

ｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｓ，２Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），０．８５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ＋）：４３１．１０（Ｍ＋１）。

【０５３１】

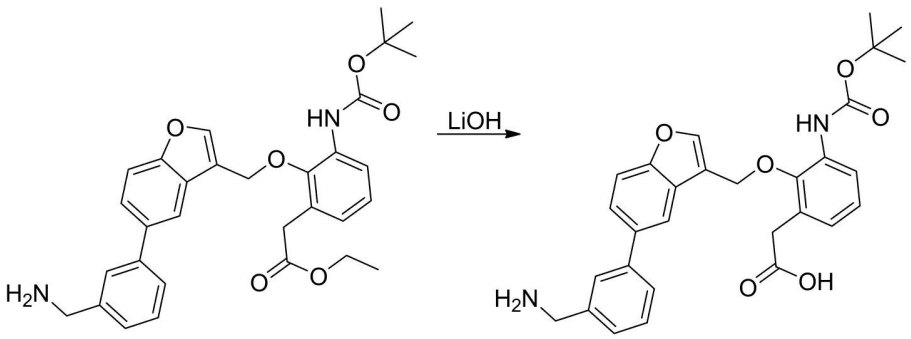
ステップ－８：２－（３－アミノ－２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９０ｈ）の調製

化合物９０ｈを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各４ｍＬ）中の２－（３－アミノ－２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９０ｇ）（５０ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（３９ｍｇ、０．９２９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（３－アミノ－２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９０ｈ）（２５ｍｇ、収率５４％）のＨＣｌ塩が黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．３１（ｓ，３Ｈ，D_2O 交換可能），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．１０（ｍ，２Ｈ），５．３４（ｓ，２Ｈ），４．１２（ｓ，２Ｈ），３．５８（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４０３．０５（Ｍ＋１）；解析　$C_{24}H_{22}N_2O_4$．２ＨＣｌ．２．５H_2Oに関する計算値：Ｃ，５５．３９；Ｈ，５．６２；Ｎ，５．３８；実測値：Ｃ，５５．１４；Ｈ，５．５３；Ｎ，５．４７。

【０５３２】

スキーム９１

【化１７７】



90f　　91a

２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸（９１ａ）の調製

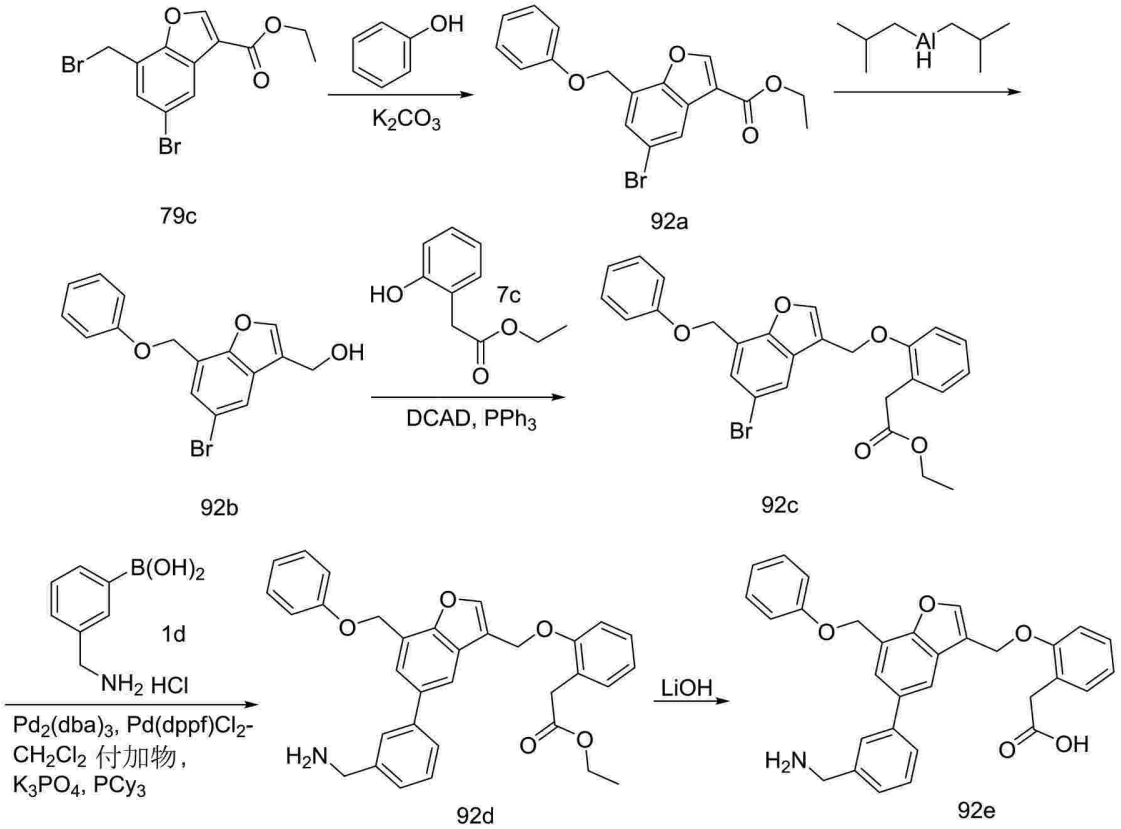
化合物９１ａを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各４ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸エチル（９０ｆ）（７０ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸

化リチウム水和物（４４．３ｍｇ、１．０５５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）酢酸（９１ａ）（３３ｍｇ、収率５０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．１８（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ交換可能），９．１７（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，３Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ交換可能），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｔｄ，Ｊ＝１０．４，９．５，７．２Ｈｚ，３Ｈ），７．５７－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），７．３１－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），５．２６（ｓ，２Ｈ），４．１１（ｓ，２Ｈ），３．４８（ｓ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５０３．１０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：５０１．１０（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{29}$Ｈ$_{30}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{6}$．ＨＣｌ．２Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，６０．５７；Ｈ，６．１４；Ｎ，４．８７；実測値：Ｃ，６０．４１；Ｈ，５．７５；Ｎ，４．９６。

【０５３３】

スキーム９２

【化１７８】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９２ｅ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－７－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（９２ａ）の調製

化合物９２ａを、スキーム７９のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（

７９ｃ）（０．４ｇ、１．１０５ｍｍｏｌ）から、炭酸カリウム（０．４５８ｇ、３．３１ｍｍｏｌ）、フェノール（０．３１２ｇ、３．３１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、５－ブロモ－７－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（９２ａ）（０．３７ｇ、収率８９％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．９０　（ｓ，　１Ｈ），　８．０６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３７　－　７．２６　（ｍ，　２Ｈ），　７．１１　－　７．０２　（ｍ，　２Ｈ），　７．０２　－　６．９０　（ｍ，　１Ｈ），　５．４０　（ｓ，　２Ｈ），　４．３６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．３５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３９６．９０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０５３４】

ステップ－２：（５－ブロモ－７－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（９２ｂ）の調製

化合物９２ｂを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（９２ａ）（０．３７ｇ、０．９８６ｍｍｏｌ）から、ＤＩＢＡＬの溶液（２．４６５ｍＬ、２．４６５ｍｍｏｌ；ＤＣＭ中で１Ｍ）を使用し、－７８℃で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、（５－ブロモ－７－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（９２ｂ）（０．２７ｇ、収率８２％）が淡黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．２６　（ｍ，　２Ｈ），　７．０９　－　７．０１　（ｍ，　２Ｈ），　７．００　－　６．９２　（ｍ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　５．２５　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．６，　１．１　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３５４．９０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０５３５】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－７－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９２ｃ）の調製

化合物９２ｃを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（９２ｂ）（０．２７ｇ、０．８１０ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（０．４２５ｇ、１．６２１ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（０．１６１ｇ、０．８９１ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（０．５９５ｇ、１．６２１ｍｍｏｌ）の溶液を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９２ｃ）（０．２３ｇ、収率５７％）が白色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．２０　（ｓ，　１Ｈ），　７．８５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３０　（ｑｄ，　Ｊ　＝　７．１，　１．８　Ｈｚ，　３Ｈ），　７．２０　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．０９　－　７．０２　（ｍ，　２Ｈ），　７．０１　－　６．８９　（ｍ，　２Ｈ），　５．３７　（ｓ，　２Ｈ），　５．２５　（ｓ，　２Ｈ），　３．９３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　０．９８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９５．００　（Ｍ＋１）。

【０５３６】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９２ｄ）の調製
化合物９２ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各４ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９２ｃ）（０．２３ｇ、０．４６４ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１７４ｍｇ、０．９２９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．９２９ｍＬ、１．８５７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２６．０ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（３８．０ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（４３．０ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９２ｄ）（１１０ｍｇ、収率４５％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５２２．１０　（Ｍ＋１）。

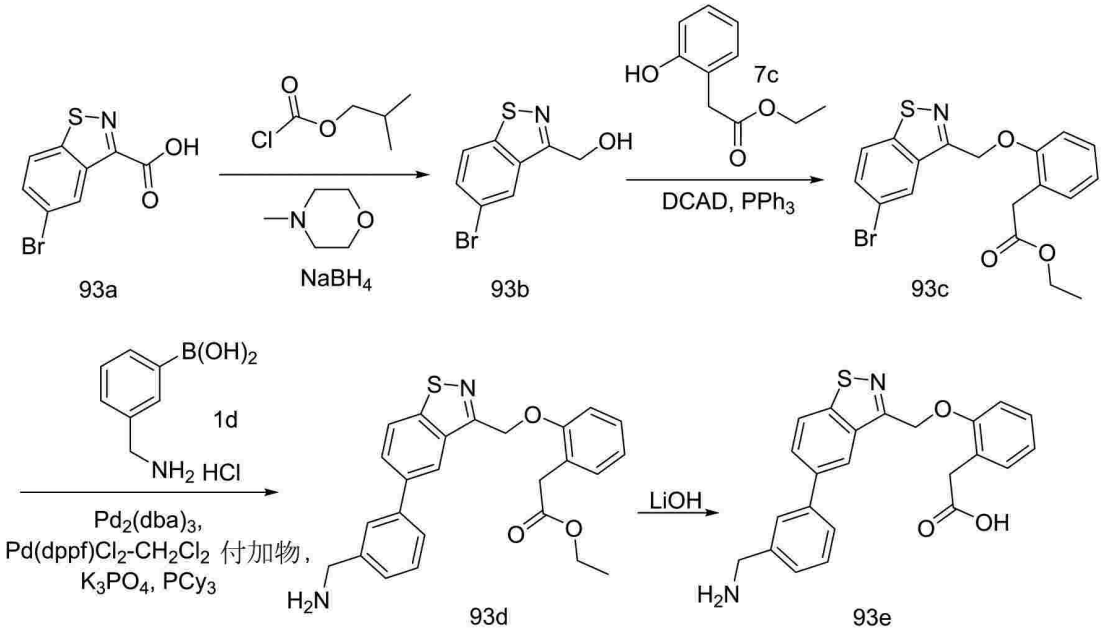
【０５３７】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９２ｅ）の調製
化合物９２ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各４ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９２ｄ）（１１０ｍｇ、１．６８７ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（７１ｍｇ、１．６８７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（フェノキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９２ｅ）（５５ｍｇ、収率５３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１３　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．２８　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．１９　（ｓ，　１Ｈ），　８．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８７　（ｓ，　１Ｈ），　７．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　－　７．２４　（ｍ，　３Ｈ），　７．２２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．１２　－　７．０６　（ｍ，　２Ｈ），　６．９５　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１２．０，　７．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　５．４４　（ｓ，　２Ｈ），　５．３４　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９４．１０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４９２．１０　（Ｍ－１）；解析　$C_{31}H_{27}NO_5.HCl.0.75H_2O$に関する計算値：Ｃ，　６８．５０；Ｈ，　５．４７；Ｃｌ，　６．５２；Ｎ，　２．５８；実測値：Ｃ，　６８．３７；Ｈ，　５．３３；Ｃｌ，　６．７８；Ｎ，　２．７３。

【０５３８】

スキーム９３

【化１７９】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９３ｅ）の調製

ステップ－１：（５－ブロモベンゾ［ｄ］イソチアゾール－３－イル）メタノール（９３ｂ）の調製

化合物９３ｂを、スキーム８のステップ－１で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の５－ブロモベンゾ［ｄ］イソチアゾール－３－カルボン酸（９３ａ）（５００ｍｇ、５．８１ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号６７７３０４－７８－８）から、Ｎ－メチルモルホリン（０．２５６ｍＬ、２．３２５ｍｍｏｌ）、クロロギ酸イソブチル（０．２２６ｍＬ、２．３２５ｍｍｏｌ）、水（１．０ｍＬ）中の$NaBH_4$（２２０ｍｇ、５．８１ｍｍｏｌ）の溶液を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］による精製の後に、（５－ブロモベンゾ［ｄ］イソチアゾール－３－イル）メタノール（９３ｂ）（２９０ｍｇ、収率６１％）が黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６９　（ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８８（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　２Ｈ）。

【０５３９】

ステップ－２：２－（２－（（５－ブロモベンゾ［ｄ］イソチアゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９３ｃ）の調製

化合物９３ｃを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモベンゾ［ｄ］イソチアゾール－３－イル）メタノール（９３ｂ）（２８０ｍｇ、１．１４７ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（６０２ｍｇ、２．２９４ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（２２７ｍｇ、１．２６２ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（８４２ｍｇ、２．２９４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾ［ｄ］イソチアゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９３ｃ）（２２０ｍｇ、収率４７％）が淡黄色の固形

物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．３９ （ｄ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．２３ （ｄ， Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７９ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．７， １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３２ － ７．２４ （ｍ， １Ｈ）， ７．２１ （ｄｔ， Ｊ ＝ ８．３， １．６ Ｈｚ， ２Ｈ）， ６．９４ （ｔｄ， Ｊ ＝ ７．３， １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．５４ （ｓ， ２Ｈ）， ３．８８ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．５６ （ｓ， ２Ｈ）， ０．９４ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４２７．９０ （Ｍ＋Ｎａ）。

【０５４０】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９３ｄ）の調製

化合物９３ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各４ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾ［ｄ］イソチアゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９３ｃ）（０．２ｇ、０．４９２ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１８５ｍｇ、０．９８５ｍｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$の２Ｍ溶液（０．９８５ｍＬ、１．９６９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２８．０ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加物（４０．０ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（４５．０ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出 ０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９３ｄ）（１２０ｍｇ、収率５６％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．４１ （ｄ， Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．３２ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９６ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．６， １．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７７ （ｓ， １Ｈ）， ７．６５ （ｄ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４２ （ｄｔ， Ｊ ＝ １５．７， ７．６ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．２８ （ｄｄ， Ｊ ＝ ７．１， １．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．２４ － ７．１７ （ｍ， １Ｈ）， ６．９８ － ６．８９ （ｍ， １Ｈ）， ５．６０ （ｓ， ２Ｈ）， ３．８４ （ｓ， ２Ｈ）， ３．６６ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．５５ （ｓ， ２Ｈ）， ０．８２ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４３３．１０ （Ｍ＋１）。

【０５４１】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９３ｅ）の調製

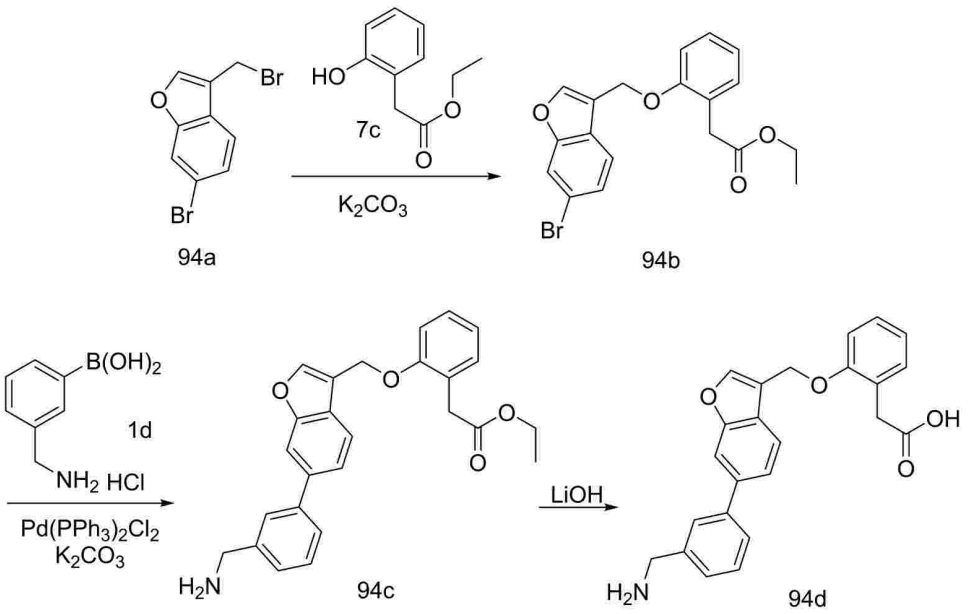
化合物９３ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各４ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９３ｄ）（１２０ｍｇ、０．２７７ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（９３ｍｇ、２．２１９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９３ｅ）（７５ｍｇ、収率６７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １２．１２ （ｓ， １Ｈ， Ｄ$_2$Ｏ 交換可能）， ８．５２ （ｄ， Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．４５ （ｓ， ２Ｈ， Ｄ$_2$Ｏ 交換可能）， ８．３６ （ｄ， Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０３ － ７．９５ （ｍ， ２Ｈ）， ７．８３ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．３， １．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６０ － ７．４８ （ｍ， ２Ｈ）， ７．２８ － ７．１７ （ｍ， ３Ｈ）， ６．９７ － ６．８８ （ｍ， １Ｈ）， ５．６４ （ｓ，

２Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ），３．５５（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４０５．１０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４０３．１０（Ｍ－１）；解析 $C_{23}H_{20}N_2O_3S.1.05HCl.1.25H_2O$に関する計算値：Ｃ，５９．３７；Ｈ，５．１０；Ｃｌ，８．００；Ｎ，６．０２；実測値：Ｃ，５９．５３；Ｈ，５．２６；Ｃｌ，８．４２；Ｎ，６．０２。

【０５４２】

スキーム９４

【化１８０】



２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９４ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（６－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９４ｂ）の調製

化合物９４ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、アセトン（１５ｍＬ）中の６－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾフラン（９４ａ）（７６４ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１１３３００５－３２－９）から、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（６１７ｍｇ、３．４３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．２７５ｇ、９．２２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）ヘキサン中の酢酸エチルで溶出 ０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（６－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９４ｂ）（７４４ｍｇ、収率７３％）が白黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．１２（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｔｄ，Ｊ＝７．８，７．３，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．１４（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｔｄ，Ｊ＝７．３，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．２５（ｄ，Ｊ＝１．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｑ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ），０．９９（ｔ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５４３】

ステップ－２：２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９４ｃ）の調製

化合物９４ｃを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（５ｍＬ）中の２－（２－（（６－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９４ｂ）（２５７ｍｇ、０．６６０ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１８６ｍｇ、０．９９０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（６９．５ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）、水（０．５ｍＬ）中のＫ$_2$ＣＯ$_3$（２７４ｍｇ、１．９８１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で１００分間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９４ｃ）（１１０ｍｇ、収率４０％）が褐色の油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：　４１６．１０　（Ｍ＋１）。

【０５４４】

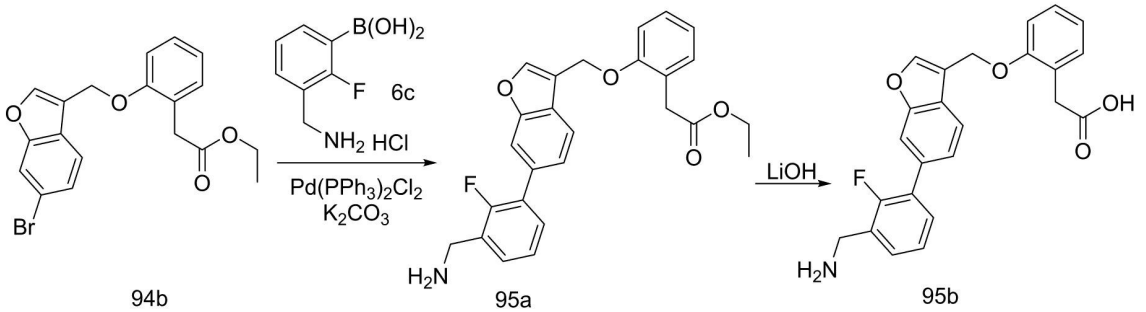
ステップ－３：２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９４ｄ）の調製

化合物９４ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（各６ｍＬ）中の２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９４ｃ）（１１０ｍｇ、０．２６５ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（８６ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９４ｄ）（４８ｍｇ、収率４７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１２．１４　（ｓ，　１Ｈ），　８．７７　－　８．３６　（ｍ，３Ｈ），　８．２３　－　６．７３　（ｍ，　１１Ｈ），　５．３１　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　２．５１　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３８８．１（Ｍ＋１）；解析：　Ｃ$_{24}$Ｈ$_{20}$ＦＮＯ$_4$．ＨＣｌ．１．１Ｈ２Ｏに関する計算値：Ｃ，６２．４３；Ｈ，　５．０６；Ｎ，　３．０３；Ｃｌ，　７．６８；実測値：Ｃ，　６２．２９；Ｈ，　４．７３；Ｎ，　３．０５；Ｃｌ，　７．５０。

【０５４５】

スキーム９５

【化１８１】



２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９５ｂ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９５ａ）の調製

化合物９５ａを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（５ｍＬ）中の２－（２－（（６－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９４ｂ）（１９９ｍｇ、０．５１１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）

－２－フルオロフェニルボロン酸塩酸塩（６ｃ）（１５８ｍｇ、０．７６７ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（５３．８ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）、水（０．５ｍＬ）中のK_2CO_3（２１２ｍｇ、１．５３４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で９０分間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９５ａ）（１７０ｍｇ、収率７７％）が褐色の油状物として得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ８６７．３０ （２Ｍ＋１）。

【０５４６】

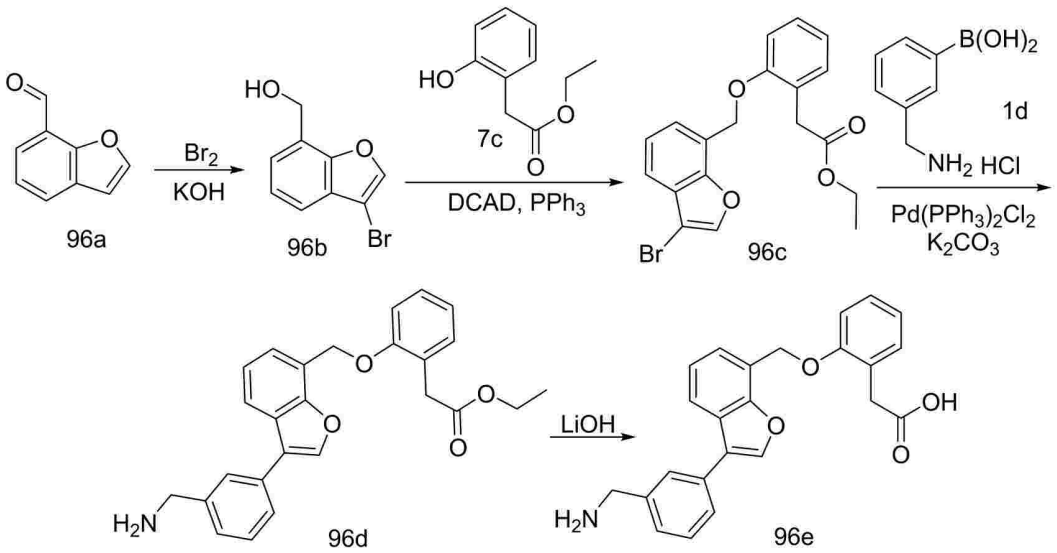
ステップ－２：２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９５ｂ）の調製

化合物９５ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各６ｍＬ）中の２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９５ａ）（１７０ｍｇ、０．３９２ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（８８ｍｇ、２．０９７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９５ｂ）（５５ｍｇ、収率３５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．９７ （ｓ， １Ｈ），８．６２ （ｓ， ３Ｈ），８．１８ （ｓ， １Ｈ），７．８２ （ｄ， Ｊ ＝ ９．４ Ｈｚ， ２Ｈ），７．７２ － ７．５５ （ｍ， ２Ｈ），７．５０ （ｄ， Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ， １Ｈ），７．３８ （ｔ， Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ， １Ｈ），７．３３ － ７．０９ （ｍ， ３Ｈ），６．９３ （ｔ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， １Ｈ），５．３２ （ｓ， ２Ｈ），４．１５ （ｓ， ２Ｈ），３．５５ （ｓ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４０６．１ （Ｍ＋１）；解析： $C_{24}H_{20}FNO_4.HCl.1H_2O$に関する計算値：Ｃ， ６２．６８；Ｈ， ５．０４；Ｎ， ３．０５；Ｃｌ， ７．７１ 実測値：Ｃ， ６２．２９；Ｈ， ４．７３；Ｎ， ３．０５；Ｃｌ， ７．５０。

【０５４７】

スキーム９６

【化１８２】



２－（２－（（３－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－７－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９６ｅ）の調製

ステップ－１：（３－ブロモベンゾフラン－７－イル）メタノール（９６ｂ）の調製

－１０℃のクロロホルム（８ｍＬ）中のベンゾフラン－７－カルバルデヒド（９６ａ）（１．０５ｇ、７．１８ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号９５３３３－１４－５）に、$CHCl_3$（１０ｍＬ）中の臭素（０．３７４ｍＬ、７．２６ｍｍｏｌ）の溶液を加え、反応混合物を室温に温めながら１時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して白色の固形物を取得し、これをエタノール（２０ｍＬ）に溶解し、ＫＯＨ（９１８ｍｇ、１６．３６ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で９０分間加熱した。反応混合物を濾過し、固形物をＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］により精製し、（３－ブロモベンゾフラン－７－イル）メタノール（９６ｂ）（６３７ｍｇ、収率３９．０％）を黄色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．３１（ｓ，　１Ｈ），　７．５１　－　７．４２　（ｍ，　２Ｈ），　７．４２　－　７．３３（ｍ，　１Ｈ），　５．３８　（ｔ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８０　（ｄ，Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　２２６．９５　（Ｍ＋１）。

【０５４８】

ステップ－２：２－（２－（（３－ブロモベンゾフラン－７－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９６ｃ）の調製

化合物９６ｃを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（３－ブロモベンゾフラン－７－イル）メタノール（９６ｂ）（４７０ｍｇ、２．０７０ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（１．０２ｇ、３．８９ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（７３３ｍｇ、４．０７ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（１．４４ｇ、３．９２ｍｍｏｌ）の溶液を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（３－ブロモベンゾフラン－７－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９６ｃ）（５５７ｍｇ、収率６９％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．３８　（ｓ，　１Ｈ），　７．５９　－　７．４９　（ｍ，　２Ｈ），　７．４５　－　７．３８　（ｍ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．２０　（ｍ，　２Ｈ），　７．１９　－　７．１０　（ｍ，　１Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．１Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４０　（ｓ，　２Ｈ），　３．９２　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，２Ｈ），　３．５９　（ｓ，　２Ｈ），　１．０１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０５４９】

ステップ－３：２－（２－（（３－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－７－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９６ｄ）の調製

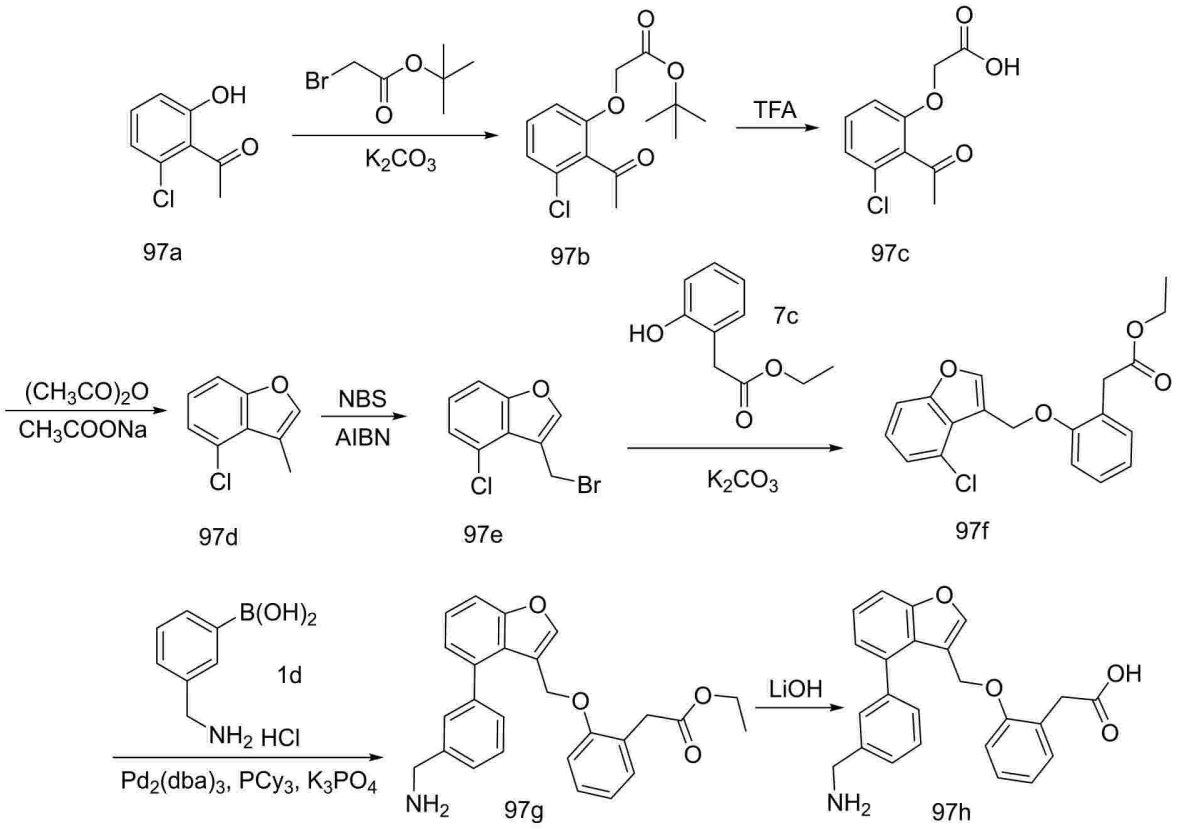
化合物９６ｄを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（５ｍＬ）中の２－（２－（（３－ブロモベンゾフラン－７－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９６ｃ）（２１０ｍｇ、０．５４０ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１５２ｍｇ、０．８０９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（PPh_3）$_2Cl_2$（５６．８ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）、水（０．５ｍＬ）中のK_2CO_3（２２４ｍｇ、１．６１９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で２．５時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出　０～２０％］による精製の後に、２－（２－（（３－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－７－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９６ｄ）（１４４ｍｇ、収率６４％）が暗色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１６．１０　（　（Ｍ＋１）。

【０５５０】

ステップ－４：２－（２－（（３－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－

７－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９６ｅ）の調製
化合物９６ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（各６ｍＬ）中の２－（２－（（３－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－７－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９６ｄ）（１４３ｍｇ、０．３４４ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（９９ｍｇ、２．３５９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（３－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－７－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９６ｅ）（７３ｍｇ、収率５５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．１８　（ｓ，　１Ｈ），　８．５７　（ｓ，　３Ｈ），　８．４６　（ｓ，　１Ｈ），　８．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９６　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６０　－　７．４７　（ｍ，　３Ｈ），　７．３８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３０　－　７．１１　（ｍ，　３Ｈ），　６．９２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４６　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．５８　（ｓ，　２Ｈ）．ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３８８．１　（Ｍ＋１），　００．００　（Ｍ＋Ｎａ）；（ＥＳ－）：　３８６．０　（Ｍ－１）；解析：　Ｃ$_{24}$Ｈ$_{21}$ＮＯ$_{4}$．ＨＣｌ．Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　６５．２３；Ｈ，　５．４７；Ｎ，　３．１７；Ｃｌ，　８．０２；実測値：Ｃ，　６５．６３；Ｈ，　５．１９；Ｎ，　３．２８；Ｃｌ，　８．１３。

【０５５１】
スキーム９７
【化１８３】



２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９７ｈ）の調製
ステップ－１：２－（２－アセチル－３－クロロフェノキシ）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル

（９７ｂ）の調製
化合物９７ｂを、スキーム５８のステップ－１で報告された手順に従って、アセトン（５０ｍＬ）中の１－（２－クロロ－６－ヒドロキシフェニル）エタノン（９７ａ）（１０ｇ、４６．５ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号５５７３６－０４－４）から、２－ブロモ酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（４．５３ｇ、２３．２４ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（５．６８ｇ、４１．１ｍｍｏｌ）を使用し、一晩加熱還流して調製した。これにより、後処理の後に、２－（２－アセチル－３－クロロフェノキシ）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（９７ｂ）（５．０１ｇ、収率９８％）が無色の油状物として得られ、これを次のステップでそのまま使用した；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．３８　（ｔ，　Ｊ　＝　８．３Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．２，　０．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　０．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８０　（ｓ，　２Ｈ），　２．５０　（ｓ，　３Ｈ），　１．４２　（ｓ，　９Ｈ）。

【０５５２】
ステップ－２：２－（２－アセチル－３－クロロフェノキシ）酢酸（９７ｃ）の調製
化合物９７ｃを、スキーム３のステップ９で報告された手順に従って、２－（２－アセチル－３－クロロフェノキシ）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（９７ｂ）（５．０１ｇ、１７．６０ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のＴＦＡ（１０ｍＬ、１３０ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理の後に、２－（２－アセチル－３－クロロフェノキシ）酢酸（９７ｃ）（４．０２ｇ、収率１００％）が灰色の固形物として得られ、これを精製せずに次のステップでそのまま使用した；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　２２９．００　（Ｍ＋１）。

【０５５３】
ステップ－３：４－クロロ－３－メチルベンゾフラン（９７ｄ）の調製
２－（２－アセチル－３－クロロフェノキシ）酢酸（９７ｃ）（４．０２ｇ、１７．５８ｍｍｏｌ）と無水酢酸（４０ｍＬ、４２４ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸ナトリウム（２．１６４ｇ、２６．４ｍｍｏｌ）を加え、１４５℃で一晩加熱した。反応混合物を７０℃に冷却し、エタノール（４０ｍＬ）を加え、７０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を分離し、２Ｎ　ＮａＯＨ、水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～４０％］により精製し、４－クロロ－３－メチルベンゾフラン（９７ｄ）（２．７６ｇ、収率９４％）を無色の油状物として得た。（注：生成物は揮発性であり、真空乾燥は避けること。生成物をロータリーエバポレーターで４６℃、２５０～３００ｐｓｉにて乾燥させ、溶媒を除去することができる）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．８６　（ｑ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　６．４，　２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　－　７．２２　（ｍ，　２Ｈ），　２．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０５５４】
ステップ－４：３－（ブロモメチル）－４－クロロベンゾフラン（９７ｅ）の調製
化合物９７ｅを、スキーム５８のステップ－２で報告された手順に従って、四塩化炭素（１０ｍＬ）中の４－クロロ－３－メチルベンゾフラン（９７ｄ）（５６７ｍｇ、３．４０ｍｍｏｌ）から、ＮＢＳ（６０６ｍｇ、３．４０ｍｍｏｌ）、ＡＩＢＮ（５５．９ｍｇ、０．３４０ｍｍｏｌ）を使用し、４時間加熱還流して調製した。これにより、後処理の後に、３－（ブロモメチル）－４－クロロベンゾフラン（９７ｅ）（８３６ｍｇ、収率１００％）が淡黄色の油状物として得られ、これをさらに精製せずに次のステップでそのまま使用した。

【０５５５】
ステップ－５：２－（２－（（４－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９７ｆ）の調製
化合物９７ｆを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、アセトン（１

５ｍＬ）中の３－（ブロモメチル）－４－クロロベンゾフラン（９７ｅ）（０．８３６ｇ、３．４１ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（０．７９８ｇ、４．４３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．６４７ｇ、１１．９２ｍｍｏｌ）を使用し、５０℃で１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）酢酸エチル及びヘキサンで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（４－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９７ｆ）（６７１ｍｇ、収率５７％）が白黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．２１　（ｓ，　１Ｈ），　７．６５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．９，　３．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４２　－　７．３３　（ｍ，　２Ｈ），　７．３０　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．８，　７．３，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１５　（ｍ，　２Ｈ），　６．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３１　（ｓ，　２Ｈ），　３．８８　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５８　（ｓ，　２Ｈ），　０．９５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０５５６】

ステップ－６：２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９７ｇ）の調製

化合物９７ｇを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（４ｍＬ）中の２－（２－（（４－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９７ｆ）（２１１ｍｇ、０．６１２ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１３９ｍｇ、０．９１８ｍｍｏｌ）、$K_{3}PO_{4}$の２Ｍ溶液（０．５２０ｍＬ、１．０４０ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６８．６ｍｇ、０．２４５ｍｍｏｌ）、$Pd_{2}(dba)_{3}$（１１２ｍｇ、０．１２２ｍｍｏｌ）を使用し、１３５℃で３０分間、１３０℃で１時間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出　０～２０％］による精製の後に、２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９７ｇ）（２０５ｍｇ、収率８１％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１６．１０（Ｍ＋１）。

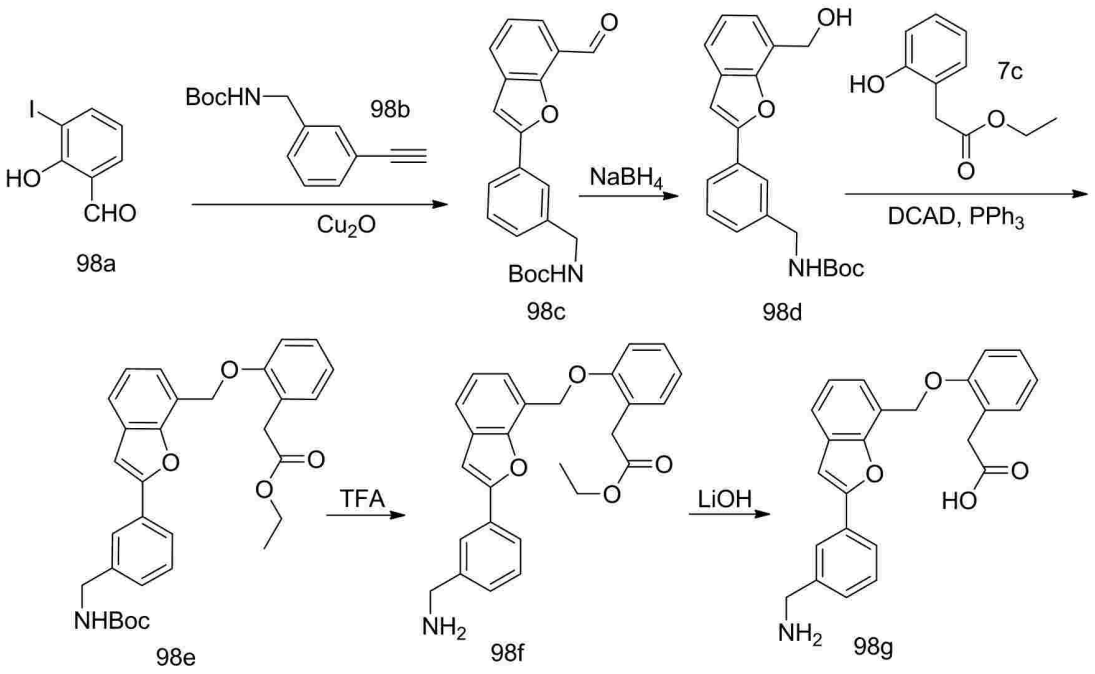
【０５５７】

ステップ－７：２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９７ｈ）の調製

化合物９７ｈを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（６ｍＬ、比率１：１）中の２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９７ｇ）（２０３ｍｇ、０．４８９ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１０２ｍｇ、２．４３１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９７ｈ）（４８ｍｇ、収率２５％）のＨＣｌ塩が灰色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．１８　（ｓ，　１Ｈ），　８．４７　（ｓ，　３Ｈ），　８．１１　（ｓ，　１Ｈ），　７．７４　－　７．０５　（ｍ，　９Ｈ），　６．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．７５　（ｓ，　２Ｈ），　３．９３　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３８８．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　３８６．０　（Ｍ－１）；解析：　$C_{24}H_{21}NO_{4}.HCl.H_{2}O$に関する計算値：Ｃ，　６５．２３；Ｈ，　５．４７；Ｎ，　３．１７；Ｃｌ，　８．０２；実測値：Ｃ，　６５．１７；Ｈ，　５．３５；Ｎ，　３．２０；Ｃｌ，　７．９３。

【０５５８】

スキーム９８
【化１８４】



２－（２－（（２－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－７－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９８ｇ）の調製

ステップ－１：３－（７－ホルミルベンゾフラン－２－イル）ベンジルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９８ｃ）の調製

化合物９８ｃを、スキーム３のステップ－１で報告された手順に従って、ピリジン（５ｍＬ）中の２－ヒドロキシ－３－ヨードベンズアルデヒド（９８ａ）（２５７ｍｇ、１．０３８ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号２３６０２－６４－４）から、３－エチニルベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（９８ｂ）（２００ｍｇ、０．８６５ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号８７１０２３－９２－６）、酸化銅（Ｉ）（６２ｍｇ、０．４３２ｍｍｏｌ）を使用し、１２５℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～７０％］による精製の後に、３－（７－ホルミルベンゾフラン－２－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（９８ｃ）（２２０ｍｇ、収率７２％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．４５　（ｓ，　１Ｈ），８．０４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．７，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９３　－　７．８１　（ｍ，　３Ｈ），　７．５９　－　７．４４　（ｍ，　４Ｈ），　７．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．４３　（ｓ，　９Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３７４．１０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０５５９】

ステップ－２：３－（７－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（９８ｄ）の調製

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各６ｍＬ）中の３－（７－ホルミルベンゾフラン－２－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（９８ｃ）（２２０ｍｇ、０．６２６ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（８９．２ｍｇ、３．８８ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。そして３０分かけて室温まで温めた。飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液で反応をクエンチし、１０分間撹拌し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマ

トグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ　０～８０％］により精製し、３－（７－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）ベンジルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９８ｄ）（１５５ｍｇ、収率７０％）を白色の泡状物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．８２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．５８　－　７．４３　（ｍ，　３Ｈ），　７．４１　（ｓ，　１Ｈ），　７．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．２２　（ｍ，２Ｈ），　５．３５　（ｔ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８８　（ｄ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．４３　（ｓ，　９Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３７６．１　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０５６０】

ステップ－３：２－（２－（（２－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－７－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９８ｅ）の調製

化合物９８ｅを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（８ｍＬ）中の３－（７－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（９８ｄ）（１５５ｍｇ、０．８７７ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（２３０ｍｇ、０．８７７ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（１５８ｍｇ、０．８７７ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（３２２ｍｇ、０．８７７ｍｍｏｌ）の溶液を使用して、室温で１．５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（２－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－７－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９８ｅ）（１８９ｍｇ、収率８４％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．６６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．７，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　－　７．３７　（ｍ，　４Ｈ），　７．３４　－　７．２０　（ｍ，　５Ｈ），　６．９５　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．１，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４７　（ｓ，　２Ｈ），　４．２２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６３　（ｓ，　２Ｈ），　１．４１　（ｓ，　９Ｈ），　１．００　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１６．８５　（Ｍ＋１）。

【０５６１】

ステップ－４：２－（２－（（２－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－７－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９８ｆ）の調製

化合物９８ｆを、スキーム３のステップ－９で報告された手順に従って、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－（２－（（２－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－７－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９８ｅ）（１８７ｍｇ、０．３６３ｍｍｏｌ）から、ＴＦＡ（０．５５９ｍＬ、０．７２５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理の後に、２－（２－（（２－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－７－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９８ｆ）（１５１ｍｇ、収率１００％）が淡黄色の油状物として得られ、これをさらに精製せずに次のステップでそのまま使用した；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１６．１０　（Ｍ＋１）。

【０５６２】

ステップ－５：２－（２－（（２－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－７－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９８ｇ）の調製

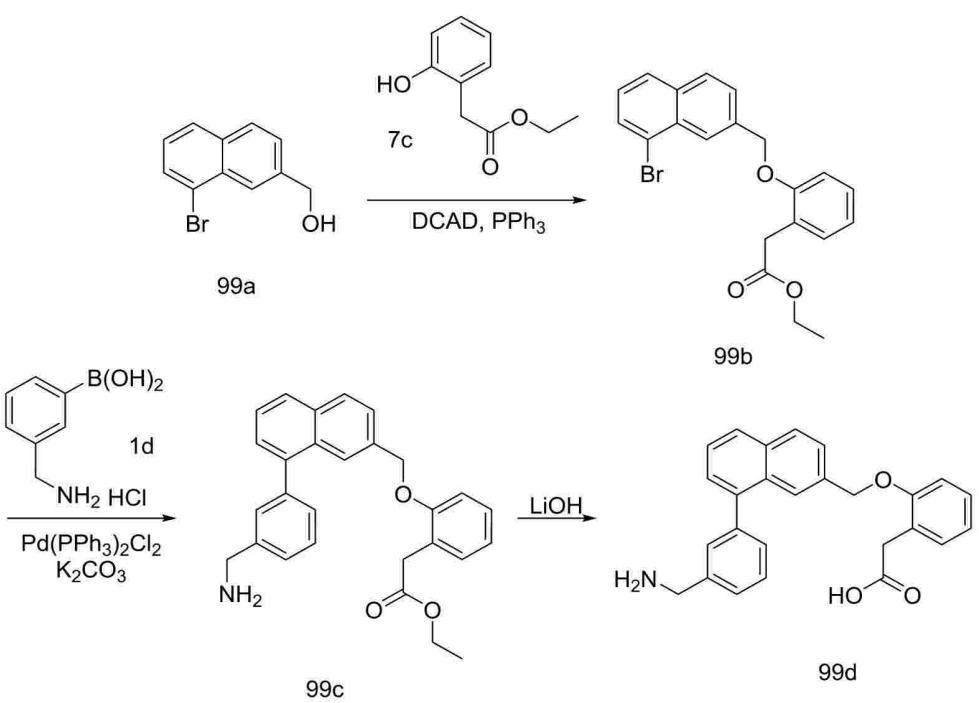
化合物９８ｇを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（各６ｍＬ）中の２－（２－（（２－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－７－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９８ｆ）（１５１ｍｇ、０．３６３ｍ

ｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１６０ｍｇ、３．８１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（２－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－７－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９８ｇ）（１２０ｍｇ、収率８５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；１Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　９．２０　（ｓ，　３Ｈ），　８．１９　（ｓ，　１Ｈ），　７．９７　（ｄ，　１Ｈ），　７．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　－　７．４１　（ｍ，　４Ｈ），　７．３６　－　７．１４　（ｍ，　４Ｈ），　６．９４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５１　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．５９　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３８８．１　（Ｍ＋１），　００．００　（Ｍ＋Ｎａ）；（ＥＳ－）：　３８６．１　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{24}$Ｈ$_{21}$ＮＯ$_4$．ＨＣｌ．１．５Ｈ$_2$Ｏに関する計算値：Ｃ，　６３．９３；Ｈ，　５．５９；Ｃｌ，　７．８６；Ｎ，　３．１１；実測値：Ｃ，　６３．５５；Ｈ，　５．３０；Ｃｌ，　８．２６；Ｎ，　３．３６。

【０５６３】

スキーム９９

【化１８５】



２－（２－（（８－（３－（アミノメチル）フェニル）ナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９９ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（８－ブロモナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９９ｂ）の調製

化合物９９ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（８－ブロモナフタレン－２－イル）メタノール（９９ａ）（３５０ｍｇ、１．４７６ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１２７８１０－６３－３）から、トリフェニルホスフィン（４２６ｍｇ、１．６２４ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（０．２６６ｇ、１．４７６ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（５９６ｍｇ、１．６２４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及

びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（８－ブロモナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９９ｂ）（３００ｍｇ、収率５１％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７，　０．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０４　（ｓ，　１Ｈ），　７．９６　（ｄｔ，　Ｊ　＝　８．４，　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１　－　７．４１　（ｍ，　１Ｈ），　７．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．１１　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．７，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３２　（ｓ，　２Ｈ），　４．０１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６８　（ｓ，　２Ｈ），　１．０６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０５６４】

ステップ－２：２－（２－（（８－（３－（アミノメチル）フェニル）ナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９９ｃ）の調製

化合物９９ｃを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（６ｍＬ）中の２－（２－（（８－ブロモナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９９ｂ）（２００ｍｇ、０．５０１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１６９ｍｇ、０．９０２ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（５３ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中のK_2CO_3（２０８ｍｇ、１．５０３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（８－（３－（アミノメチル）フェニル）ナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９９ｃ）（８２ｍｇ、収率３９％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４２６．２　（Ｍ＋１）。

【０５６５】

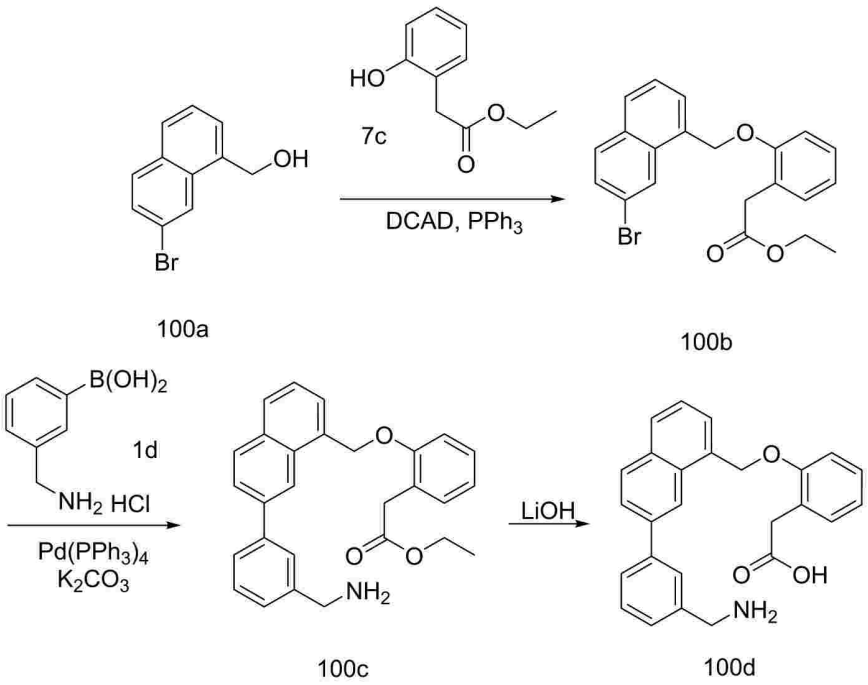
ステップ－３：２－（２－（（８－（３－（アミノメチル）フェニル）ナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９９ｄ）の調製

化合物９９ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（８－（３－（アミノメチル）フェニル）ナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９９ｃ）（８２ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（２１．０２ｍｇ、０．５０１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（８－（３－（アミノメチル）フェニル）ナフタレン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９９ｄ）（２５ｍｇ、収率１３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．２３　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．５６　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　－　７．５４　（ｍ，　５Ｈ），　７．５３　－　７．４８　（ｍ，　１Ｈ），　７．４５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２６　－　７．１８　（ｍ，　２Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３１　（ｓ，　２Ｈ），　４．１３　（ｓ，　２Ｈ），　３．６１　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３９８．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　３９６．１　（Ｍ－１）。

【０５６６】

スキーム１００

【化１８６】



２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ナフタレン－１－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１００ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（７－ブロモナフタレン－１－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１００ｂ）の調製

化合物１００ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（７－ブロモナフタレン－１－イル）メタノール（１００ａ）（３５８ｍｇ、１．５１０ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１０５８１１５－７５－５）から、トリフェニルホスフィン（４３６ｍｇ、１．６６１ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（０．２９９ｇ、１．６６１ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（６１０ｍｇ、１．６６１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（７－ブロモナフタレン－１－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１００ｂ）（３８１ｍｇ、収率６３％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．３０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．７６　－　７．６７　（ｍ，　２Ｈ），　７．５７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．２８　（ｍ，　２Ｈ），　７．２６　－　７．２０　（ｍ，　１Ｈ），　６．９５　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．４，　４．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５４　（ｓ，　２Ｈ），　３．８８　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５８　（ｓ，　２Ｈ），　０．９５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４２１．００　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０５６７】

ステップ－２：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ナフタレン－１－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１００ｃ）の調製

化合物１００ｃを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモナフタレン－１－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１００ｂ）（３８０ｍｇ、０．９５２ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチ

ル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２６８ｍｇ、１．４２８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１６５ｍｇ、０．１４３ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中のＫ$_2$ＣＯ$_3$（３２９ｍｇ、２．３７９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ナフタレン－１－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１００ｃ）（２１５ｍｇ、収率５３％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４２６．２　（Ｍ＋１）。

【０５６８】

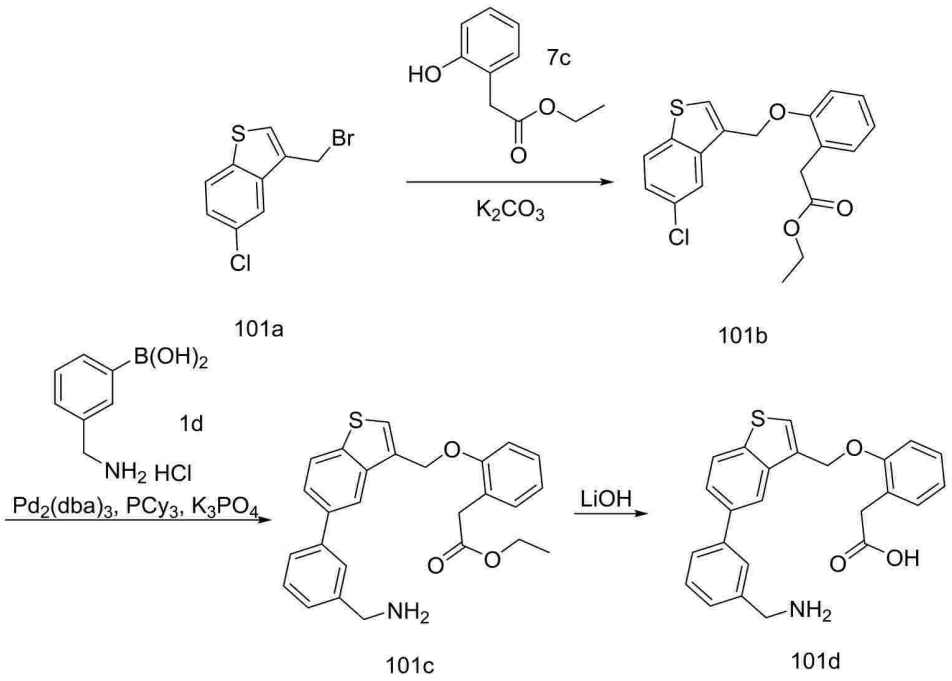
ステップ－３：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ナフタレン－１－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１００ｄ）の調製

化合物１００ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ナフタレン－１－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１００ｃ）（２１５ｍｇ、０．５０５ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１６０ｍｇ、３．８１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ナフタレン－１－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１００ｄ）（２５ｍｇ、収率１３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１２．２０　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．５９　（ｓ，３Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１４　－　８．０６　（ｍ，　２Ｈ），　７．９８　－　７．９１　（ｍ，　２Ｈ），　７．９０　－　７．８３　（ｍ，　１Ｈ），　７．７６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．１，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６０　－　７．４８　（ｍ，　３Ｈ），　７．３５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．１８　（ｍ，　２Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．７２　（ｓ，　２Ｈ），４．１３　（ｓ，　２Ｈ），　３．５９　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）　３９８．１（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）　３９６．１　（Ｍ－１）。

【０５６９】

スキーム１０１

【化１８７】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１０１ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１０１ｂ）の調製

化合物１０１ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の３－（ブロモメチル）－５－クロロベンゾ［ｂ］チオフェン（１０１ａ）（２．５ｇ、９．５６ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１１９８－５１－２）から、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（１．８９５ｇ、１０．５１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３．９６ｇ、２８．７ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）酢酸エチルとヘキサンで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－クロロベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１０１ｂ）（１．６ｇ、収率４６％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３８３．０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０５７０】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１０１ｃ）の調製

化合物１０１ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１０１ｂ）（４５０ｍｇ、１．２４７ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３５１ｍｇ、１．８７１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．０６０ｍＬ、２．１２０ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１０５ｍｇ、０．３７４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１１４ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）を使用し、１２５℃で４０分間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１０１ｃ）（２６５ｍｇ、収率４９％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３

２．１　（Ｍ＋１）。

【０５７１】

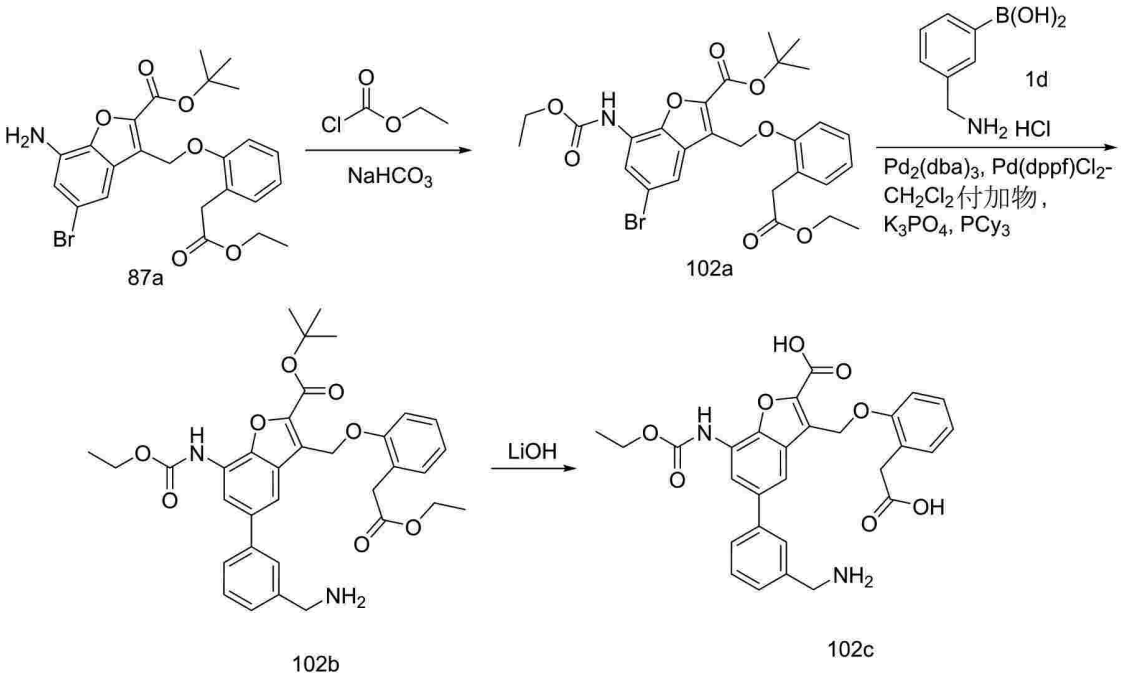
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１０１ｄ）の調製

化合物１０１ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１０１ｃ）（２６５ｍｇ、０．６１４ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１３５ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１０１ｄ）（１７７ｍｇ、収率３５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．６３　（ｓ，　２Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．２８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０４　（ｓ，　１Ｈ），　７．８９　－　７．７１　（ｍ，　３Ｈ），　７．５８　－　７．４１　（ｍ，　２Ｈ），　７．３４　－　７．１６　（ｍ，　３Ｈ），　６．９８　－　６．８６　（ｍ，　１Ｈ），　５．４７　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．５９　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）　４０４．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）　４０１．９　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{24}$Ｈ$_{21}$ＮＯ$_{3}$Ｓ．ＨＣｌ．０．２５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　６４．８６；Ｈ，　５．１０；Ｃｌ，　７．９８；Ｎ，　３．１５；実測値：Ｃ，　６４．８２；Ｈ，　５．０８；Ｃｌ，　８．１１；Ｎ，　３．２５。

【０５７２】

スキーム１０２

【化１８８】



５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）－７－（（エトキシカルボニル）アミノ）ベンゾフラン－２－カルボン酸（１０２ｃ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノ

キシ）メチル）－７－（（エトキシカルボニル）アミノ）ベンゾフラン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０２ａ）の調製

ＴＨＦ（２ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の７－アミノ－５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（８７ａ）（３２６ｍｇ、０．６４６ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、重炭酸ナトリウム（８１ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、クロロギ酸エチル（０．０９３ｍＬ、０．９７ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］により精製し、５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－（（エトキシカルボニル）アミノ）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１０２ａ）（３３１ｍｇ、収率８９％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．００　（ｓ，　１Ｈ），　７．８４　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．２４　（ｍ，　１Ｈ），　７．２２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５３　（ｓ，　２Ｈ），　４．１８　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９０　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　１．５６　（ｓ，　９Ｈ），　１．２７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５９８．００　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０５７３】

ステップ－２：５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－（（エトキシカルボニル）アミノ）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１０２ｂ）の調製

化合物１０２ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各５ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－（（エトキシカルボニル）アミノ）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１０２ａ）（３３１ｍｇ、０．５７４ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２１５ｍｇ、１．１４８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．１４８ｍＬ、２．２９７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４８．３ｍｇ、０．１７２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（４６．９ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（５２．６ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－（（エトキシカルボニル）アミノ）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１０２ｂ）（１８６ｍｇ、収率５４％）が黄色の半固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　６０３．１　（Ｍ＋１）。

【０５７４】

ステップ－３：５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）－７－（（エトキシカルボニル）アミノ）ベンゾフラン－２－カルボン酸（１０２ｃ）の調製

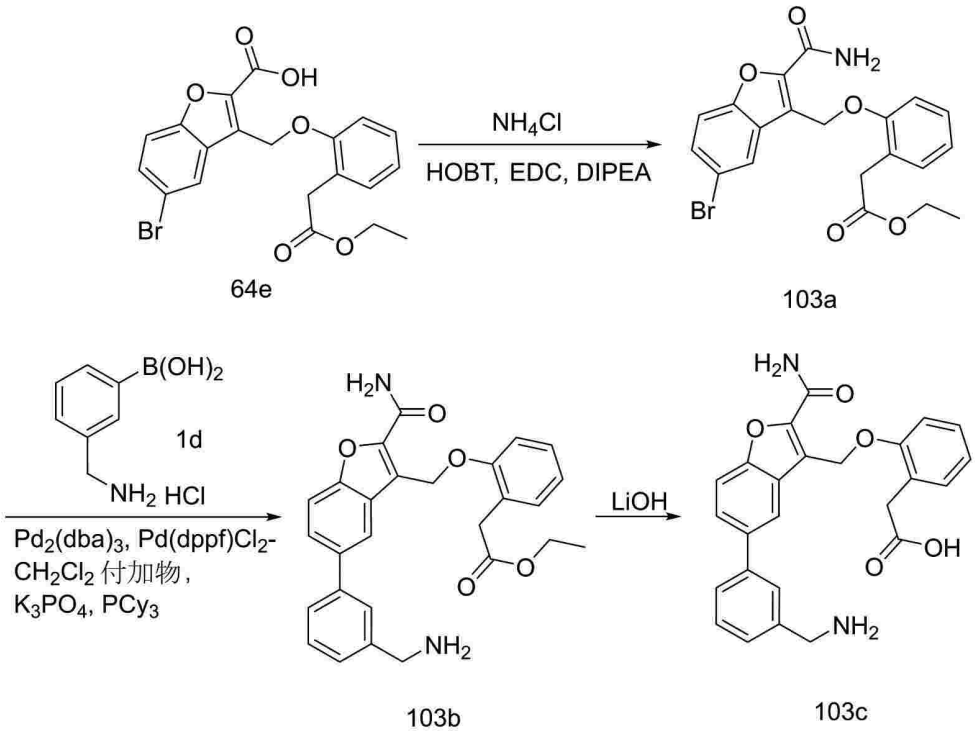
化合物１０２ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）－７－（（エトキシカルボニル）アミノ）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１０２ｂ）（１８６ｍｇ、０．３０９ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（７２．３ｍｇ、１．７２３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラ

ムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（カルボキシメチル）フェノキシ）メチル）－７－（（エトキシカルボニル）アミノ）ベンゾフラン－２－カルボン酸（１０２ｃ）（６２ｍｇ、収率２１％）のＨＣｌ塩がオフホワイトの固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．６３　（ｂｒｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　９．８２　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．４４　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　７．８９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．９，　１．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７２　－　７．６２　（ｍ，　１Ｈ），　７．５９　－　７．４５　（ｍ，　２Ｈ），　７．２９　－　７．１４　（ｍ，　３Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６７　（ｓ，　２Ｈ），　４．１７　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　１．２７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１９．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　５１７．１　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{28}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{8}$．ＨＣｌ．２Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　５６．９０；Ｈ，　５．２９；Ｃｌ，　６．００；Ｎ，　４．７４；実測値：Ｃ，　５７．２０；Ｈ，　５．３４；Ｃｌ，　５．８２；Ｎ，　４．６８。

【０５７５】

スキーム１０３

【化１８９】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－カルバモイルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１０３ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－カルバモイルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１０３ａ）の調製

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（６４ｅ）（４００ｍｇ、０．９２３ｍｍｏｌ）の室温の溶液に、ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢＴ）（１５６ｍｇ、１．０１６ｍｍｏｌ）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイ

ミド塩酸塩（ＥＤＣ）（２６５ｍｇ、１．３８５ｍｍｏｌ）、塩化アンモニウム（９９ｍｇ、１．８４７ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．３２２ｍＬ、１．８４７ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、水（３×）、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］により精製し、２－（２－（（５－ブロモ－２－カルバモイルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１０３ａ）（４１０ｍｇ、収率８８％）が半固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．２９　（ｓ，　１Ｈ），　７．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．６８　－　７．６０　（ｍ，　２Ｈ），　７．３０　－　７．１５　（ｍ，　３Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６６　（ｓ，　２Ｈ），　３．９５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５７　（ｓ，　２Ｈ），　０．９８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０５７６】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－カルバモイルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１０３ｂ）の調製

化合物１０３ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各５ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－カルバモイルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１０３ａ）（４００ｍｇ、０．９２５ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３４７ｍｇ、１．８５１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．８５１ｍＬ、３．７０ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（７８．０ｍｇ、０．２７８ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（７６．０ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（８５．０ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカ（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－カルバモイルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１０３ｂ）（２０１ｍｇ、収率４７％）が黄色の半固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５９．１　（Ｍ＋１）。

【０５７７】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－カルバモイルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１０３ｃ）の調製

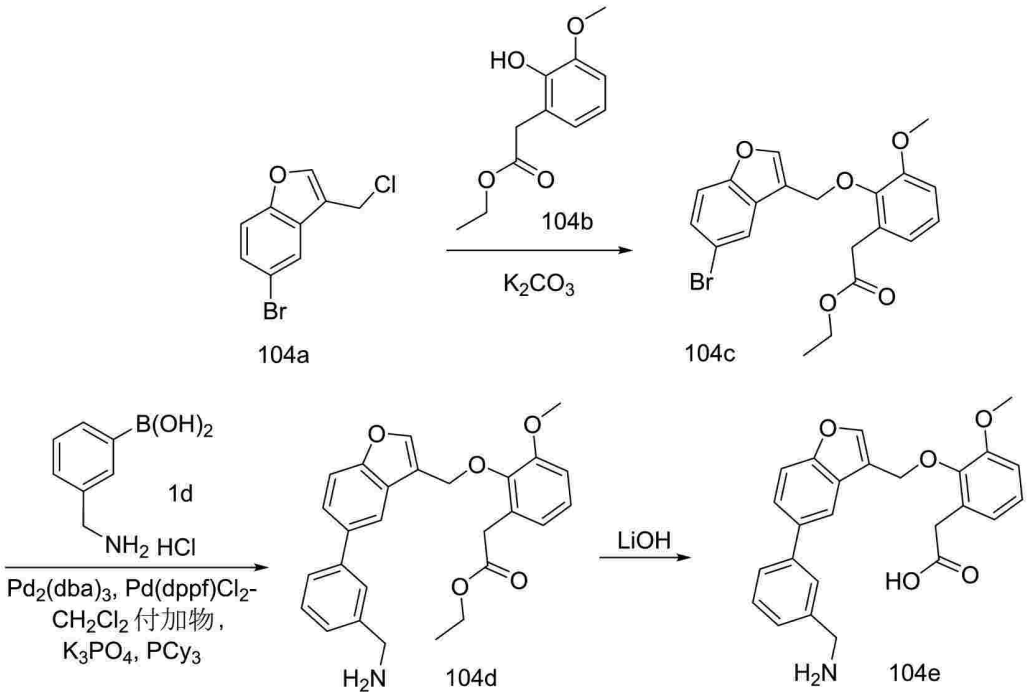
化合物１０３ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－カルバモイルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１０３ｂ）（２０１ｍｇ、０．４３８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１１６ｍｇ、２．７８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－カルバモイルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１０３ｃ）（４１ｍｇ、収率１０％）のＨＣｌ塩がオフホワイトの固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．１６　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．４３　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．２６　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９５　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　７．８９　－　７．７９　（ｍ，　２Ｈ），　７．７７　－　７．６９　（ｍ，　２Ｈ），　７．５７　－　７．４５　（ｍ，　２Ｈ），　７．２８　－　７．１４　（ｍ，　３Ｈ），　６．９５　－　６．８５　（ｍ，　１Ｈ），　５．７５　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　５．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３１．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４２９．１　（Ｍ－１）；解析　$C_{25}H_{22}N_2O_5.HCl.1.75H_2O$

に関する計算値：Ｃ，　６０．２４；Ｈ，　５．３６；Ｃｌ，　７．１１；Ｎ，　５．６２；実測値：Ｃ，　６０．２６；Ｈ，　５．２６；Ｃｌ，　７．０４；Ｎ，　５．５３。

【０５７８】

スキーム１０４

【化１９０】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メトキシフェニル）酢酸（１０４ｅ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メトキシフェニル）酢酸エチル（１０４ｃ）の調製

化合物１０４ｃを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＭＦ（４ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（クロロメチル）ベンゾフラン（１０４ａ）（５００ｍｇ、２．０３７ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）酢酸エチル（１０４ｂ）（０．３８９；１．８５２ｍｍｏｌ　ＣＡＳ番号１２６１６２０－２３－８）、炭酸カリウム（０．７６８ｇ、５．５５ｍｍｏｌ）を使用して、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、酢酸エチル及びヘキサンで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メトキシフェニル）酢酸エチル（１０４ｃ）（６３３ｍｇ、収率８２％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．９３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１０　－　７．０１　（ｍ，　２Ｈ），　６．８２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．５，　３．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１３　－　５．０４　（ｍ，　２Ｈ），　４．０１　－　３．９０　（ｍ，　２Ｈ），　３．８９　（ｓ，　３Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　１．０９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０５７９】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メトキシフェニル）酢酸エチル（１０４ｄ）の調製

化合物１０４ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン

／ＴＨＦ（各６ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メトキシフェニル）酢酸エチル（１０４ｃ）（６３３ｍｇ、１．６９３ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（６３５ｍｇ、３．３９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（３．３９ｍＬ、６．７７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（９５ｍｇ、０．３３９ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（１３８ｍｇ、０．１６９ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１５５ｍｇ、０．１６９ｍｍｏｌ）、９５℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メトキシフェニル）酢酸エチル（１０４ｄ）（１６７ｍｇ、収率２２％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．０５　（ｓ，　１Ｈ），　７．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７１　－　７．６２　（ｍ，　３Ｈ），　７．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　４．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．８１　（ｔ，　Ｊ　＝　４．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１７　（ｓ，　２Ｈ），　３．９５　－　３．８６　（ｍ，　４Ｈ），　３．８１　（ｓ，　３Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　１．０１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４６．１０　（Ｍ＋１）。

【０５８０】

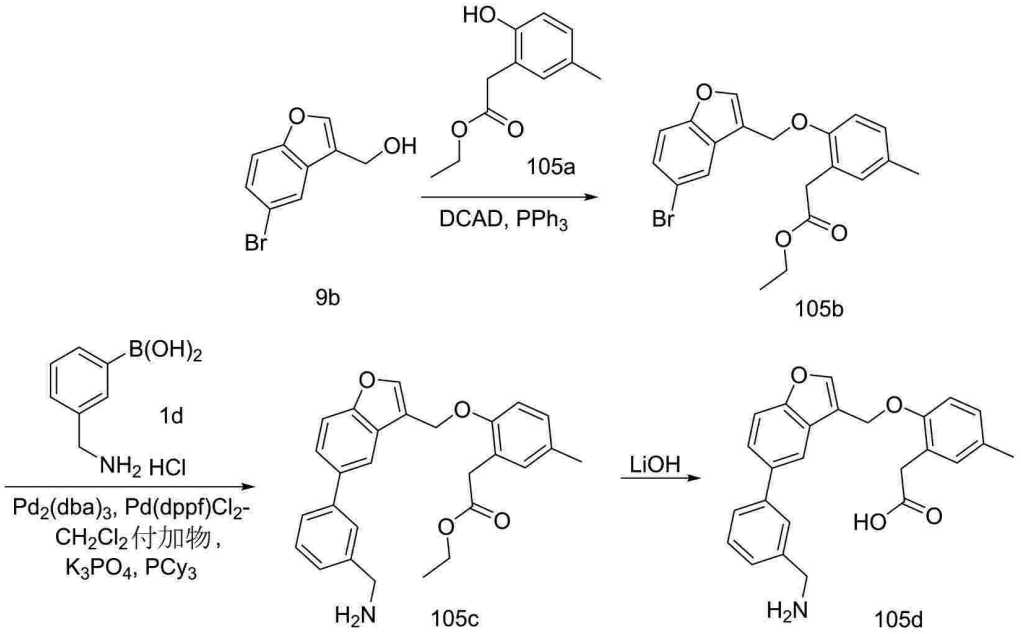
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メトキシフェニル）酢酸（１０４ｅ）の調製

化合物１０４ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メトキシフェニル）酢酸エチル（１０４ｄ）（１６７ｍｇ、０．３７５ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（３５．９ｍｇ、１．４９９ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メトキシフェニル）酢酸（１０４ｅ）（７９ｍｇ、収率５１％）のＨＣｌ塩が淡褐色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．４５　－　８．２５　（ｍ，　３Ｈ），　８．０８　（ｓ，　１Ｈ），　８．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８６　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　－　７．７４　（ｍ，　１Ｈ），　７．７３　（ｓ，　１Ｈ），　７．６８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０４　（ｓ，　１Ｈ），　６．８３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．７，　３．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１７　（ｓ，　２Ｈ），　４．１３　（ｓ，　２Ｈ），　３．８９　（ｓ，　３Ｈ），　３．５１　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１８．２０　（Ｍ＋１）．　解析　$C_{25}H_{23}NO_5$．ＨＣｌ．H_2Oに関する計算値：Ｃ，　６３．６３；Ｈ，　５．５５；Ｃｌ，　７．５１；Ｎ，　２．９７；実測値：Ｃ，　６３．８５；Ｈ，　５．６９；Ｃｌ，　７．８１；Ｎ，　３．１５。

【０５８１】

スキーム１０５

【化１９１】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－メチルフェニル）酢酸（１０５ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－メチルフェニル）酢酸エチル（１０５ｂ）の調製

化合物１０５ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（７ｍＬ）中の（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メタノール（９ｂ）（２５０ｍｇ、１．１０１ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（３７５ｍｇ、１．４３１ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－５－メチルフェニル）酢酸エチル（１０５ａ）（３２１ｍｇ、１．６５２ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号４１８７３－６７－０）から、ＤＣＭ（３ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（５２６ｍｇ、１．４３１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－メチルフェニル）酢酸エチル（１０５ｂ）（２２４ｍｇ、収率５０％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１３　（ｓ，　１Ｈ），　７．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．０２　（ｓ，　１Ｈ），　５．２４　－　５．１６　（ｍ，　２Ｈ），　３．９４　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５２　（ｓ，　２Ｈ），　２．２４　（ｓ，　３Ｈ），　０．９９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４２５．００　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０５８２】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－メチルフェニル）酢酸エチル（１０５ｃ）の調製

化合物１０５ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各６ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－メチルフェニル）酢酸エチル（１０５ｂ）（２２４ｍｇ、０．５５５ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２０８ｍｇ、１．１１１ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の２Ｍ溶液（１．１１１ｍＬ、２．２２２ｍｍｏｌ）、トリシク

ロヘキシルホスフィン（３１．２ｍｇ、０．１１１ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加物（４５．４ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（５０．９ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－メチルフェニル）酢酸エチル（１０５ｃ）（１５４ｍｇ、収率６４％）が無色の油状物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．１０（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．６４（ｍ，３Ｈ），７．５９－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｔ，１Ｈ），７．３３（ｄ，１Ｈ），７．１０（ｓ，２Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），５．２６（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，２Ｈ），３．７４（ｑ，２Ｈ），３．５２（ｓ，２Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４３０．１０（Ｍ＋１）。

【０５８３】

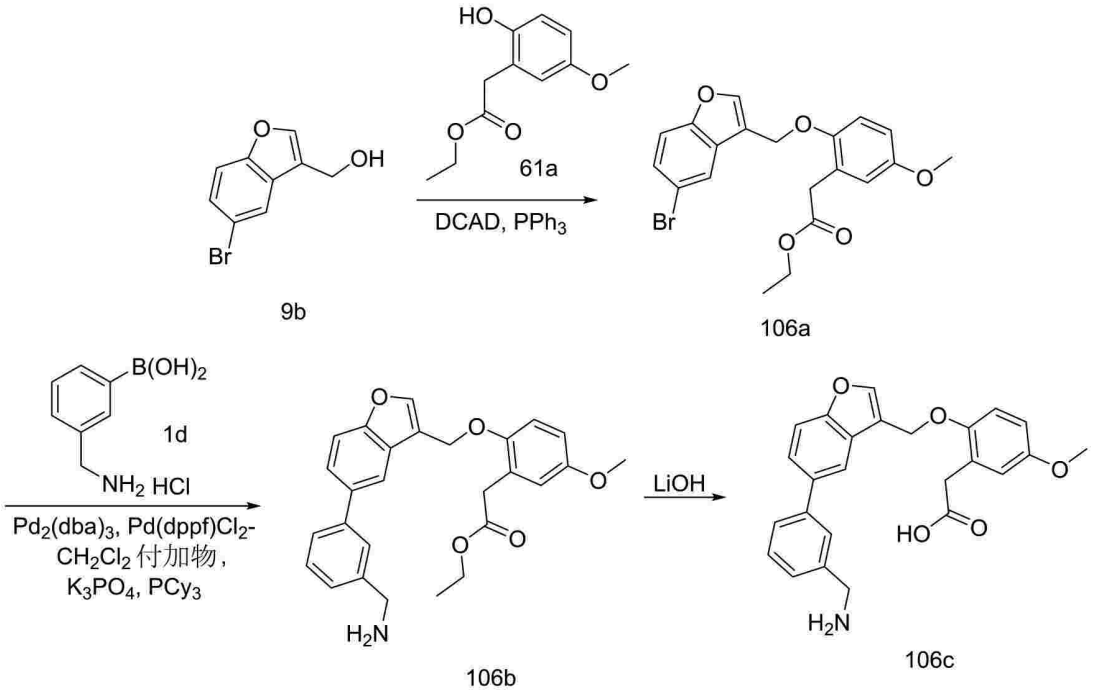
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－メチルフェニル）酢酸（１０５ｄ）の調製

化合物１０５ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ、比率：１０．０）、メタノール（０．２ｍＬ、比率：１．０）、及び水（０．２ｍＬ、比率：１．０００）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－メチルフェニル）酢酸エチル（１０５ｃ）（１５４ｍｇ、０．３５９ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（３４．３ｍｇ、１．４３４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－メチルフェニル）酢酸（１０５ｄ）（４７ｍｇ、収率３３％）のＨＣｌ塩が淡褐色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．１６（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，３Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．６９（ｍ，３Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．０６（ｍ，２Ｈ），７．０４－７．００（ｍ，１Ｈ），５．２９（ｓ，２Ｈ），４．１２（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ）；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ／Ｄ$_2$Ｏ）δ８．０３（ｓ，１Ｈ），７．９４－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．７４－７．６４（ｍ，３Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｓ，２Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），５．２５（ｓ，２Ｈ），４．０８（ｓ，２Ｈ），３．４６（ｓ，２Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４０２．１０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４００．１０（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{25}$Ｈ$_{23}$ＮＯ$_4$．１ＨＣｌ．１Ｈ$_2$Ｏに関する計算値：Ｃ，６５．８６；Ｈ，５．７５；Ｃｌ，７．７８；Ｎ，３．０７；実測値：Ｃ，６５．４６；Ｈ，５．５９；Ｃｌ，７．８４；Ｎ，３．１７。

【０５８４】

スキーム１０６

【化１９２】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－メトキシフェニル）酢酸（１０６ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－メトキシフェニル）酢酸エチル（１０６ａ）の調製

化合物１０６ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（７ｍＬ）中の（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メタノール（９ｂ）（５００ｍｇ、２．２０２ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（７５１ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－５－メトキシフェニル）酢酸エチル（６１ａ）（９６４ｍｇ、３．３０ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（３ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（１０５１ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－メトキシフェニル）酢酸エチル（１０６ａ）（４６２ｍｇ、収率５０％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１２　（ｓ，１Ｈ），　７．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１５　－　７．０８　（ｍ，　１Ｈ），　６．９０　－　６．７９　（ｍ，　２Ｈ），　５．１７　（ｓ，　２Ｈ），　３．９５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７１　（ｓ，　３Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　１．０１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４０．９０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０５８５】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－メトキシフェニル）酢酸エチル（１０６ｂ）の調製

化合物１０６ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各６ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－メトキシフェニル）酢酸エチル（１０６ａ）（４６２ｍｇ、１．１０２ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（４１３ｍｇ、２．２０

４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（２．２０４ｍＬ、４．４１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６１．８ｍｇ、０．２２０ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（９０ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１０１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を使用し、９０～１００℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカ（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－メトキシフェニル）酢酸エチル（１０６ｂ）（３１９ｍｇ、収率６７％）が無色の油状物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．０９（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．６２（ｍ，３Ｈ），７．５７－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），６．８４（ｓ，２Ｈ），５．２４（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，２Ｈ），３．７８（ｑ，２Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．５５（ｓ，２Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４４６．１０（Ｍ＋１）。

【０５８６】

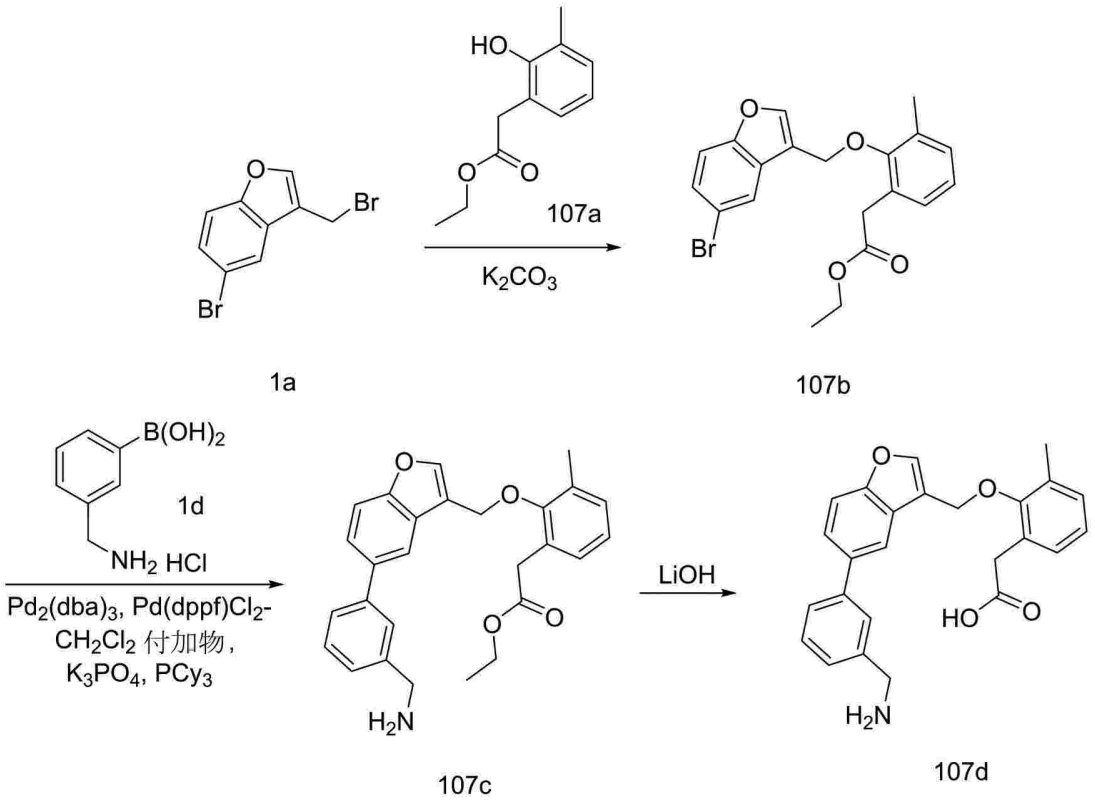
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－メトキシフェニル）酢酸（１０６ｃ）の調製

化合物１０６ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－メトキシフェニル）酢酸エチル（１０６ｂ）（３１９ｍｇ、０．７１６ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（６８．６ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－５－メトキシフェニル）酢酸（１０６ｃ）（１２５ｍｇ、収率４０％）のＨＣｌ塩が淡褐色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．１７（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，３Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．７８－７．６３（ｍ，３Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８６－６．８２（ｍ，２Ｈ），５．２５（ｓ，２Ｈ），４．１１（ｓ，２Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．５１（ｓ，２Ｈ）；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ／D_2O）δ８．０２（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．７３－７．６０（ｍ，３Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８３－６．７５（ｍ，２Ｈ），５．２１（ｓ，２Ｈ），４．０７（ｓ，２Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），３．４７（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４１８．１（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４１６．１（Ｍ－１）；解析　$C_{25}H_{23}NO_5.HCl.2H_2O$に関する計算値：Ｃ，６３．６３；Ｈ，５．５５；Ｃｌ，７．５１；Ｎ，２．９７；実測値：Ｃ，６３．７９；Ｈ，５．２５；Ｃｌ，７．３９；Ｎ，２．９３。

【０５８７】

スキーム１０７

【化１９３】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸（１０７ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸エチル（１０７ｂ）の調製

化合物１０７ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＭＦ（３ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾフラン（１ａ）（５００ｍｇ、１．７２４ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシ－３－メチルフェニル）酢酸エチル（１０７ａ）（０．７９８ｇ、４．４３ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１２６１６２０－２３－８）、炭酸カリウム（０．６５０ｇ、４．７０ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、酢酸エチル及びヘキサンで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸エチル（１０７ｂ）（６０３ｍｇ、収率９５％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．１６　（ｓ，　１Ｈ），　７．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．５，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．６，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．９８　（ｓ，　２Ｈ），　４．０１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６６　（ｓ，　２Ｈ），　２．３０　（ｓ，　３Ｈ），　１．０９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０２．９０　（Ｍ＋１）。

【０５８８】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸エチル（１０７ｃ）の調製

化合物１０７ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン

／ＴＨＦ（各６ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸エチル（１０７ｂ）（６０３ｍｇ、１．４３８ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（５３９ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（２．８８ｍＬ、５．７５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（８１ｍｇ、０．２８８ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（１１７ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１３２ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ）を使用し、９０～１００℃で１時間加熱して調製した。これは、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸エチル（１０７ｃ）（３４９ｍｇ、収率５７％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．１３　（ｓ，　１Ｈ），　７．９２　（ｓ，　１Ｈ），　７．７５　－　７．６１　（ｍ，　３Ｈ），　７．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．０５　（ｓ，　２Ｈ），　４．０３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８１　（ｓ，　２Ｈ），　３．６９　（ｓ，　２Ｈ），　２．３３　（ｓ，　３Ｈ），　１．０２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３０．１０　（Ｍ＋１）。

【０５８９】

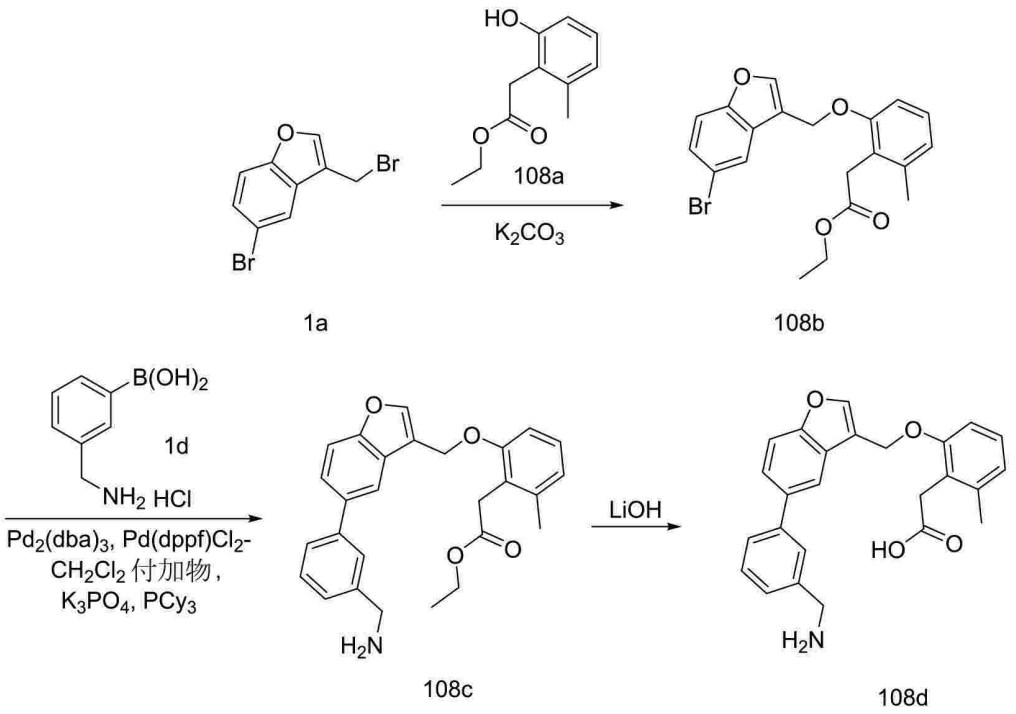
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸（１０７ｄ）の調製

化合物１０７ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸エチル（１０７ｃ）（３４９ｍｇ、０．８１３ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（７８ｍｇ、３．２５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸（１０７ｄ）（１６０ｍｇ、収率４９％）のＨＣｌ塩が淡褐色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．３１　（ｓ，　１Ｈ），　８．４９　（ｓ，　３Ｈ），　８．１６　（ｓ，　１Ｈ），　８．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７　－　７．６６　（ｍ，　３Ｈ），　７．５９　－　７．４４　（ｍ，　２Ｈ），　７．２２　－　７．１１　（ｍ，　２Ｈ），　７．０３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．０４　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．６４　（ｓ，　２Ｈ），　２．３２　（ｓ，　３Ｈ）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6／D_2O）　δ　８．０７　（ｓ，　１Ｈ），　７．９２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７４　－　７．６３　（ｍ，　３Ｈ），　７．５２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．７，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．００　（ｓ，　２Ｈ），　４．０９　（ｓ，　２Ｈ），　３．５９　（ｓ，　２Ｈ），　２．２８　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０２．１　（Ｍ＋１）　；（ＥＳ－）：　４００．１　（Ｍ－１）。

【０５９０】

スキーム１０８

【化１９４】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－メチルフェニル）酢酸（１０８ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－メチルフェニル）酢酸エチル（１０８ｂ）の調製

化合物１０８ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＭＦ（３ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾフラン（１ａ）（５００ｍｇ、１．７２４ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシ－６－メチルフェニル）酢酸エチル（１０８ａ）（０．３０４ｇ、１．５６８ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１２６１８６２－５３－６）、炭酸カリウム（０．６５０ｇ、４．７０ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、酢酸エチル及びヘキサンで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－メチルフェニル）酢酸エチル（１０８ｂ）（４３８ｍｇ、収率６９％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　７．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，１Ｈ），　７．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９７　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６１　（ｓ，　２Ｈ），　２．２２　（ｓ，３Ｈ），　１．０３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０３．００　（Ｍ＋１），　４２４．９０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０５９１】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－メチルフェニル）酢酸エチル（１０８ｃ）の調製

化合物１０８ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各６ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－メチルフェニル）酢酸エチル（１０８ｂ）（４３８ｍｇ、１．０８６ｍｍｏｌ）

から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（４０７ｍｇ、２．１７２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（２．１７２ｍＬ、４．３４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６０．９ｍｇ、０．２１７ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（８９ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（９９ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）を使用し、９０～１００℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－メチルフェニル）酢酸エチル（１０８ｃ）（３７４ｍｇ、収率８０％）が無色の油状物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．１３（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．１９（ｔ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２９（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｓ，２Ｈ），３．７６（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｓ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４３０．１０（Ｍ＋１）。

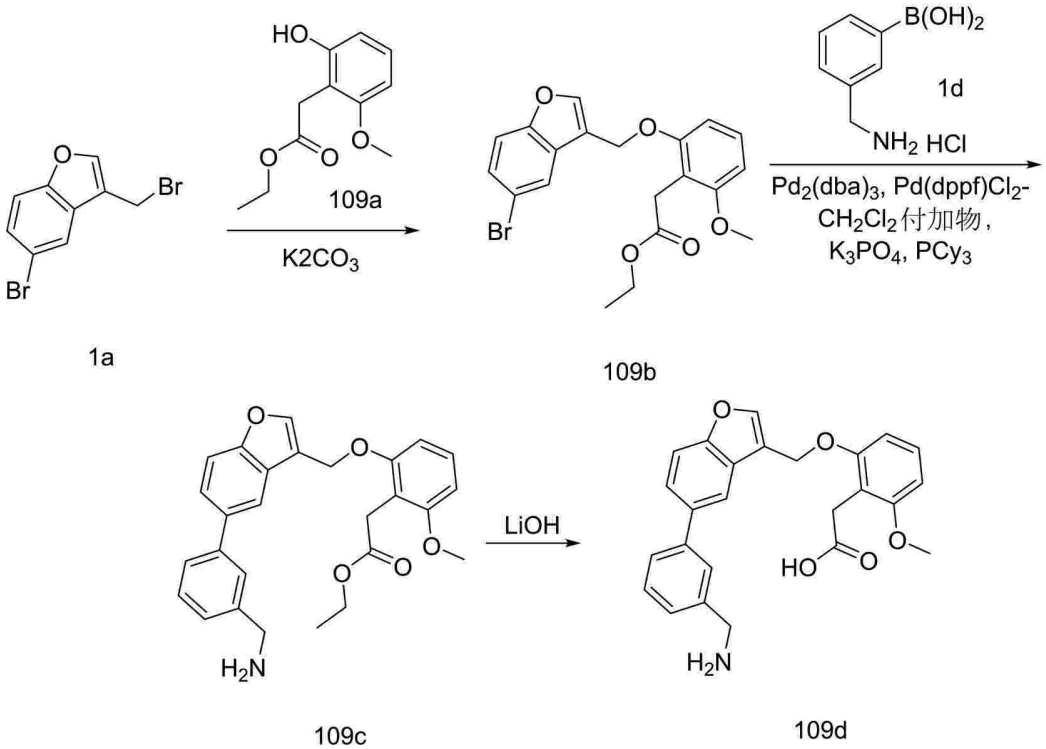
【０５９２】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－メチルフェニル）酢酸（１０８ｄ）の調製

化合物１０８ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－メチルフェニル）酢酸エチル（１０８ｃ）（３７４ｍｇ、０．８７１ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（８３ｍｇ、３．４８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－メチルフェニル）酢酸（１０８ｄ）（１０３ｍｇ、収率３０％）のＨＣｌ塩が淡褐色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．４０（ｓ，３Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９０－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．７７－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３１（ｓ，２Ｈ），４．１２（ｓ，２Ｈ），３．６１（ｓ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6／D_2O）δ８．０７（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．７４－７．６３（ｍ，３Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２６（ｓ，２Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），３．５７（ｓ，２Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４０２．１（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４００．１（Ｍ－１）；解析　$C_{25}H_{23}NO_4.HCl.1.25H_2O$に関する計算値：Ｃ，６５．２１；Ｈ，５．８０；Ｃｌ，７．７０；Ｎ，３．０４；実測値：Ｃ，６５．２０；Ｈ，５．８０；Ｃｌ，８．１１；Ｎ，３．０３。

【０５９３】

スキーム１０９
【化１９５】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－メトキシフェニル）酢酸（１０９ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－メトキシフェニル）酢酸エチル（１０９ｂ）の調製

化合物１０９ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＭＦ（３ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾフラン（１ａ）（５００ｍｇ、１．７２４ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシ－６－メトキシフェニル）酢酸エチル（１０９ａ）（０．３３０ｇ、１．５６８ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１８７９６８－４６－３）、炭酸カリウム（０．６５０ｇ、４．７０ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、酢酸エチル及びヘキサンで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－メトキシフェニル）酢酸エチル（１０９ｂ）（４２２ｍｇ、収率６４％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　７．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２６　（ｔ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．６９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２４　（ｓ，　２Ｈ），　３．９５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７５　（ｓ，　３Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ），　１．０３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４０．９０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０５９４】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－メトキシフェニル）酢酸エチル（１０９ｃ）の調製

化合物１０９ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各６ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ

）－６－メトキシフェニル）酢酸エチル（１０９ｂ）（４２２ｍｇ、１．０４６ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３９２ｍｇ、２．０９３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（２．０９３ｍＬ、４．１９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５８．７ｍｇ、０．２０９ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（８５ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（９６ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）を使用し、９０～１００℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカ（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－メトキシフェニル）酢酸エチル（１０９ｃ）（１５４ｍｇ、収率３３％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．１２（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．６２（ｍ，３Ｈ），７．５８－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），５．３１（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．７７－３．７１（ｍ，５Ｈ），３．５３（ｓ，２Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４４６．１０（Ｍ＋１）。

【０５９５】

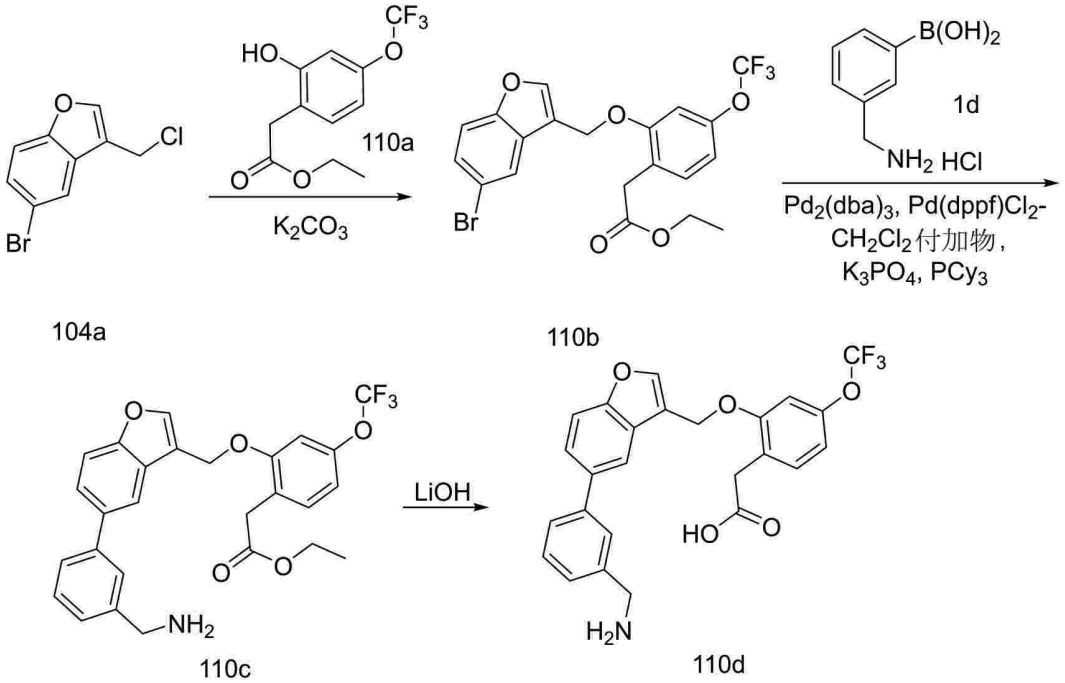
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－メトキシフェニル）酢酸（１０９ｄ）の調製

化合物１０９ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－メトキシフェニル）酢酸エチル（１０９ｃ）（１５６ｍｇ、０．３５０ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（６３．５ｍｇ、１．４０１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－メトキシフェニル）酢酸（１０９ｄ）（２６ｍｇ、収率１８％）のＨＣｌ塩が淡褐色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．１０－１２．００（ｍ，１Ｈ），８．４０－８．２９（ｍ，３Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．７，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｔ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｓ，２Ｈ），４．１２（ｓ，２Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．５１（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４１８．１０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４１６．１０（Ｍ－１）；解析 $C_{25}H_{23}NO_5.1HCl.1H_2O$に関する計算値：Ｃ，６３．６３；Ｈ，５．５５；Ｃｌ，７．５１；Ｎ，２．９７；実測値：Ｃ，６３．８３；Ｈ，５．４４；Ｃｌ，７．８１；Ｎ，２．９９。

【０５９６】

スキーム１１０

【化１９６】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）酢酸（１１０ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１０ｂ）の調製

化合物１１０ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＭＦ（４ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（クロロメチル）ベンゾフラン（１０４ａ）（５００ｍｇ、２．０３７ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１０ａ）（０．４８９ｇ；１．８５２ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１２６１６７３－７１－５）、炭酸カリウム（０．７６８ｇ、５．５５ｍｍｏｌ）を使用して、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、酢酸エチル及びヘキサンで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１０ｂ）（８１５ｍｇ、収率９３％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１６　（ｓ，　１Ｈ），　７．８７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５９　－　７．４８　（ｍ，　１Ｈ），　７．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９６　（ｄ，　１Ｈ），　５．３０　（ｓ，　２Ｈ），　３．９４　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６０　（ｓ，　２Ｈ），　０．９８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　－５６．６５；ＭＳ（ＥＳ＋）：　４９４．９０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０５９７】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１０ｃ）の調製

化合物１１０ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各６ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１０ｂ）（８１５ｍｇ、１

．７２２ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（６４６ｍｇ、３．４４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（３．４４ｍＬ、６．８９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（９７ｍｇ、０．３４４ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（１４１ｍｇ、０．１７２ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１５８ｍｇ、０．１７２ｍｍｏｌ）を使用し、９０～１００℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１０ｃ）（２６３ｍｇ、収率３１％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．１４　（ｓ，　１Ｈ），　７．９３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　－　７．６４　（ｍ，　３Ｈ），　７．６０　－　７．４８　（ｍ，　２Ｈ），　７．４０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　－　７．３１　（ｍ，　１Ｈ），　７．２９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９９　－　６．９２　（ｍ，　１Ｈ），　５．３６　（ｓ，　２Ｈ），　３．８１　（ｓ，　２Ｈ），　３．７２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５９　（ｓ，　２Ｈ），　０．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－５６．６３；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５００．１０　（Ｍ＋１）。

【０５９８】

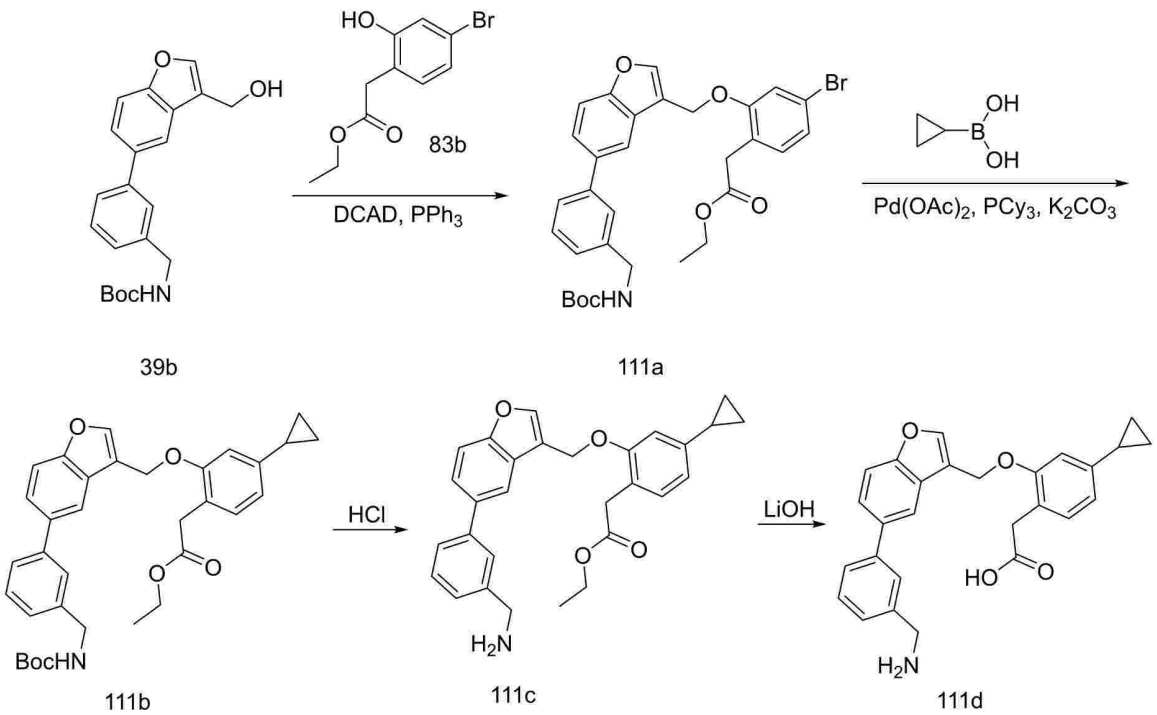
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）酢酸（１１０ｄ）の調製

化合物１１０ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１０ｃ）（２６３ｍｇ、０．５２７ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（５０．４ｍｇ、２．１０６ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）酢酸（１１０ｄ）（１１４ｍｇ、収率４６％）のＨＣｌ塩が淡褐色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．２３　（ｓ，　１Ｈ），　８．３７　－　８．２８　（ｍ，　３Ｈ），　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　８．０４　－　８．０１　（ｍ，　１Ｈ），　７．８８　（ｓ，　１Ｈ），　７．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．６９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３８　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．５７　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－５６．７０；ＭＳ　（ＥＳ＋）　４７２．００　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４７０．００　（Ｍ－１）；解析　$C_{25}H_{20}F_3NO_5$．１．１ＨＣｌ．H_2Oに関する計算値：Ｃ，　５６．７０；Ｈ，　４．４０；Ｃｌ，　７．３６；Ｎ，　２．６５；実測値：Ｃ，　５６．６２；Ｈ，　４．４２；Ｃｌ，　７．１２；Ｎ，　２．７２。

【０５９９】

スキーム１１１

【化１９７】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－シクロプロピルフェニル）酢酸（１１１ｄ）の調製

ステップ－１：２－（４－ブロモ－２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１１ａ）の調製

化合物１１１ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（７ｍＬ）中の３－（３－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－５－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３９ｂ）（４００ｍｇ、１．１３２ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３８６ｍｇ、１．４７１ｍｍｏｌ）、２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（８３ｂ）（４４０ｍｇ、１．６９８ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（３ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（５４０ｍｇ、１．４７１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（４－ブロモ－２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１１ａ）（３５８ｍｇ、収率５３％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１３　（ｓ，　１Ｈ），　７．８９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５９　－　７．５３　（ｍ，　２Ｈ），　７．４８　－　７．４０　（ｍ，　３Ｈ），　７．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２１　－　７．１０　（ｍ，　１Ｈ），　６．９５　（ｍ，　１Ｈ），　５．３３　（ｓ，　２Ｈ），　４．２１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　１．３９　（ｓ，　９Ｈ），　０．８７　－　０．７６　（ｍ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　６１６．００　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０６００】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミ

ノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－シクロプロピルフェニル）酢酸エチル（１１１ｂ）の調製
トルエン（５ｍＬ）及び水（０．２５ｍＬ）中の２－（４－ブロモ－２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１１ａ）（３５８ｍｇ、０．６０２ｍｍｏｌ）の溶液に、シクロプロピルボロン酸（６７．２ｍｇ、０．７８３ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（６．７６ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１５２ｍｇ、０．５４２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２９１ｍｇ、２．１０８ｍｍｏｌ）を加え、アルゴン雰囲気下で８０℃にて１時間加熱した。反応混合物を冷却し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、（４０ｇ）ヘキサン中の酢酸エチルで溶出　０～２０％］により精製し、２－（２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－シクロプロピルフェニル）酢酸エチル（１１１ｂ）（２２６ｍｇ、収率６７．５％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１２（ｓ，　１Ｈ），　７．８９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６５　－　７．５６　（ｍ，　３Ｈ），　７．５３　－　７．３５　（ｍ，　２Ｈ），　７．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．６５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．８，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２８　（ｓ，　２Ｈ），　４．２１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７２（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．４９　（ｓ，　２Ｈ），　１．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　８．４，　４．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．３９　（ｓ，　９Ｈ），　０．９９　－　０．８８　（ｍ，　２Ｈ），　０．８４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．７３　（ｄｔ，　Ｊ　＝　５．２，　３．０　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５７８．１０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０６０１】
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－シクロプロピルフェニル）酢酸エチル（１１１ｃ）の調製
化合物１１１ｃを、スキーム７のステップ－２で報告された手順に従って、２－（２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－シクロプロピルフェニル）酢酸エチル（１１１ｂ）（２０１ｍｇ、０．４１４ｍｍｏｌ）から、ＥｔＯＨ（４ｍＬ）中のＨＣｌ（ジオキサン中で４Ｎ、０．５１７ｍＬ、２．０７０ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１６時間撹拌して調製した。これにより、後処理後、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－シクロプロピルフェニル）酢酸エチル（１１１ｃ）（１５５ｍｇ、収率９７％）が得られ、次のステップでそのまま使用した；^{1}ＨＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．３２　（ｓ，　３Ｈ），　８．１４　（ｓ，　１Ｈ），　７．９６　（ｓ，　１Ｈ），　７．８６　（ｓ，　１Ｈ），　７．８２　－　７．７１　（ｍ，　２Ｈ），　７．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９２　（ｓ，１Ｈ），　６．６５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２９　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．７３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．４８　（ｓ，　２Ｈ），　２．００　－　１．８９　（ｍ，　１Ｈ），　１．０１　－　０．８９　（ｍ，　２Ｈ），　０．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．８０　－　０．６７　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５６．１０　（Ｍ＋１）。

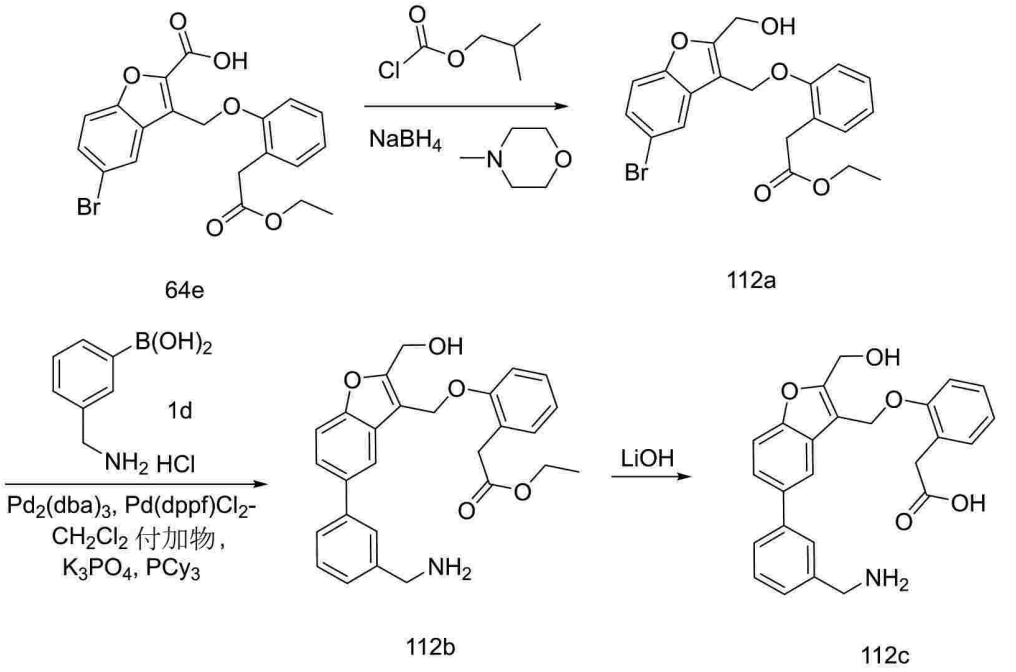
【０６０２】
ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－シクロプロピルフェニル）酢酸（１１１ｄ）の調製
化合物１１１ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２

ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－シクロプロピルフェニル）酢酸エチル（１１１ｃ）（１５５ｍｇ、０．３４０ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（３２．６ｍｇ、１．３６１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－シクロプロピルフェニル）酢酸（１１１ｄ）（４３ｍｇ、収率３０％）のＨＣｌ塩が淡褐色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．０９　（ｂｓ，　１　Ｈ）　８．３０　（ｂｓ，　３Ｈ），　８．１３　（ｓ，　１Ｈ），　８．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８８　（ｓ，　１Ｈ），　７．８０　－　７．７２　（ｍ，　２Ｈ），　７．７２　－　７．６３　（ｍ，　１Ｈ），　７．５４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．６９　－　６．６１　（ｍ，　１Ｈ），　５．３２　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．４７　（ｓ，　２Ｈ），　１．９８　－　１．８６　（ｍ，　１Ｈ），　０．９９　－　０．８９　（ｍ，　２Ｈ），　０．７５　－　０．６４　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４２８．１０　（Ｍ＋１），ＥＳ－）　４２６．１　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{27}$Ｈ$_{25}$ＮＯ$_{4}$．１．１ＨＣｌ．１．２５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　６６．１７；Ｈ，　５．８８；Ｃｌ，　７．９６；Ｎ，　２．８６；実測値：Ｃ，　６６．１８；Ｈ，　５．７２；Ｃｌ，　８．０９；Ｎ，　３．０４。

【０６０３】

スキーム１１２

【化１９８】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１１２ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１２ａ）の調製

化合物１１２ａを、スキーム８のステップ－１で報告された手順に従って、ＴＨＦ（４

０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（６４ｅ）（５．５ｇ、１２．６９ｍｍｏｌ）から、Ｎ－メチルモルホリン（１．６７５ｍＬ、１５．２３ｍｍｏｌ）、クロロギ酸イソブチル（２．００１ｍＬ、１５．２３ｍｍｏｌ）及び水（２．０ｍＬ）中の$NaBH_4$（１．４４１ｇ、３８．１ｍｍｏｌ）の溶液を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカ（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１２ａ）（３．８ｇ、収率７１％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３０　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．９，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．９７　－　６．８８　（ｍ，　１Ｈ），　５．５７　（ｔ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２６　（ｓ，　２Ｈ），　４．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　０．９７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０６０４】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１２ｂ）の調製

化合物１１２ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各１５ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１２ａ）（５００ｍｇ、１．１９３ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（４４７ｍｇ、２．３８５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（１．１９３ｍＬ、４．７７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１００ｍｇ、０．３５８ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（９７ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１０９ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカ（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１２ｂ）（２４２ｍｇ、収率４６％）が黄色の半固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４６．３　（Ｍ＋１）。

【０６０５】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１１２ｃ）の調製

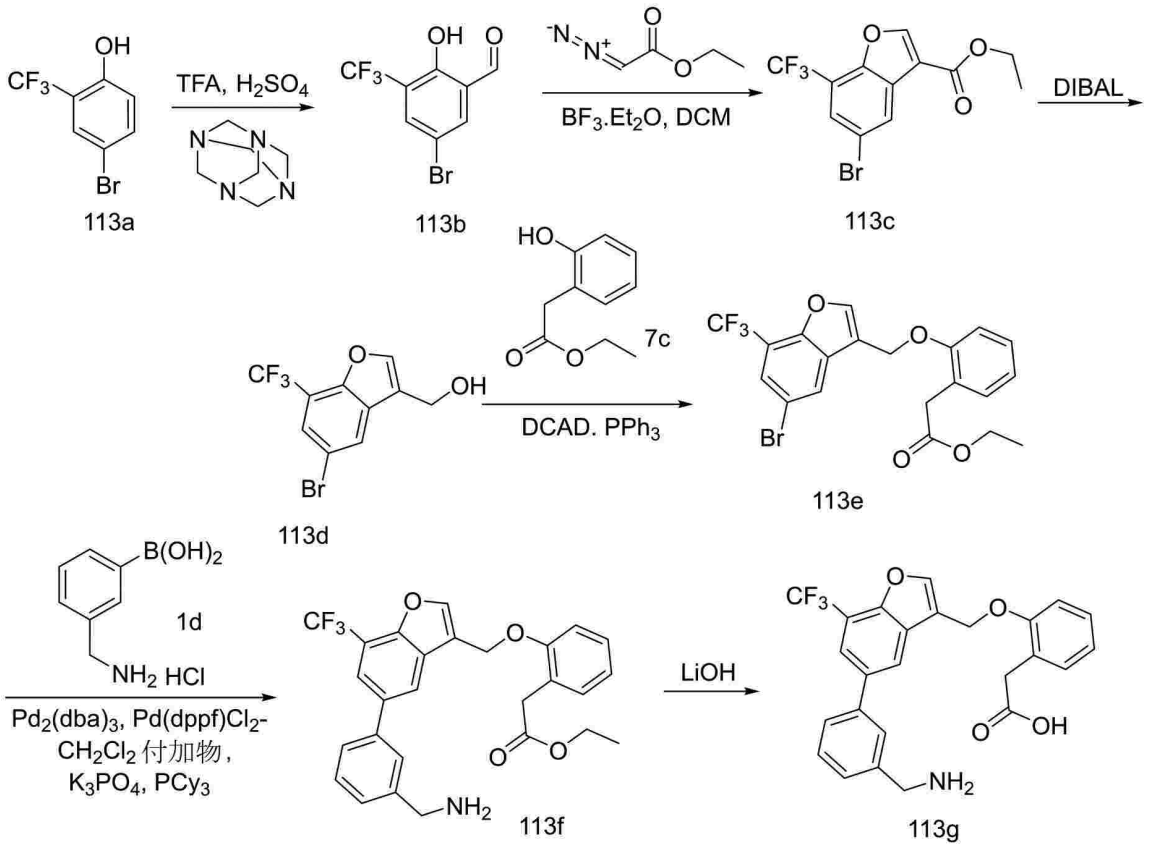
化合物１１２ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１２ｂ）（２４２ｍｇ、０．５４３ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１５０ｍｇ、３．５８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１１２ｃ）（７４ｍｇ、収率１５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１２　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．３９　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　７．９８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８７　（ｓ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　６．６，　４．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７０　－　７．６２

（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｄｔ，Ｊ＝１４．５，７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｄｄ，Ｊ＝６．６，１．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２３－７．１７（ｍ，１Ｈ），６．９７－６．８８（ｍ，１Ｈ），５．５６（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），５．３３（ｓ，２Ｈ），４．６９（ｓ，２Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ），３．５１（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４１８．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４１６．１（Ｍ－１）；解析 $C_{25}H_{23}NO_5.HCl.0.75H_2O$に関する計算値：Ｃ，６４．２４；Ｈ，５．５０；Ｃｌ，７．５８；Ｎ，３．００；実測値：Ｃ，６４．４６；Ｈ，５．３２；Ｃｌ，７．７８；Ｎ，３．１９。

【０６０６】

スキーム１１３

【化１９９】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１１３ｇ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－２－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（１１３ｂ）の調製

ＴＦＡ（５．０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノール（１１３ａ）（２．０ｇ、８．３０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ヘキサメチレンテトラミン（２．３２ｇ、１６．５４ｍｍｏｌ）を加え、９０℃で２４時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃硫酸（５．０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）の溶液に注ぎ、室温で３時間撹拌し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）、水（１００ｍＬ）で希釈した。有機層を真空中で分離濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ヘプタン中の５％ＥｔＯＡｃを使用］により精製し、５－ブロモ－２－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（１１３ｂ）（１．０ｇ、収率４５．４％）を黄色の固形物として得た；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ １１．６１（ｓ，１Ｈ），９．８９（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ）。

【０６０７】
ステップ－２：５－ブロモ－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１１３ｃ）の調製
ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（１１３ｂ）（１．０ｇ、３．７１７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、三フッ化ホウ素エーテラート（０．１１４ｍＬ、０．３７１ｍｍｏｌ）を室温で加え、１０分間撹拌した。この混合物に、ジアゾ酢酸エチルの溶液（４．５２ｍＬ、５．９４ｍｍｏｌ、トルエン中で１５％）を滴下した。ガスの発生が止まったら、溶媒を真空中で蒸発させ、得られた油状物に、激しく撹拌しながら硫酸（０．５ｍＬ）を滴下した。酸性反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（１００ｍＬ）をゆっくりと加えることにより中和し、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（メッシュサイズ：３２０～４００）、ｎ－ヘプタン中のＥｔＯＡｃで溶出　０％～５％］により精製し、５－ブロモ－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１１３ｃ）（０．６３ｇ、５０％）を得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　８．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２６　（ｓ，　１Ｈ），　７．６８　（ｓ，　１Ｈ），　４．３７　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．３７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。
【０６０８】
ステップ－３：（５－ブロモ－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１１３ｄ）の調製
ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１１３ｃ）（４．０ｇ、１１．８６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＩＢＡＬ（４０．０ｍＬ、５．３３ｍｍｏｌ、トルエン中の１Ｍ溶液）を－６５℃で滴下し、－６５℃で３０分間撹拌した。反応混合物をＭｅＯＨ（４０ｍＬ）及び１Ｎ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）で－６５℃にてクエンチし、室温に温め、そして酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（メッシュサイズ：３２０～４００）、ｎ－ヘプタン中のＥｔＯＡｃで溶出　０％～３０％］により精製し、（５－ブロモ－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１１３ｄ）（１．０８ｇ、３１．０３％）を得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．３７　－　８．１９　（ｍ，　１Ｈ），　８．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３４　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６６　（ｄ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　２Ｈ）。
【０６０９】
ステップ－４：２－（２－（（５－ブロモ－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１３ｅ）の調製
化合物１１３ｅを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３５ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１１３ｄ）（５００ｍｇ、１．６９５ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（５７８ｍｇ、２．２０３ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（４５８ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（８０９ｍｇ、２．２０３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカ（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１３ｅ）（５７１ｍｇ、収率７４％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．３６　（ｓ，　１Ｈ），　８．２２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，

１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．２７－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．００－６．８６（ｍ，１Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，２Ｈ），０．９５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（２８２ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ －５９．８９；ＭＳ（ＥＳ＋）：４７８．９０（Ｍ＋Ｎａ）。

【０６１０】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１３ｆ）の調製

化合物１１３ｆを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各６ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１３ｅ）（５７１ｍｇ、１．２４９ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（４６８ｍｇ、２．４９８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（２．４９８ｍＬ、５．００ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（７０ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（１０２ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１１４ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）を使用し、９０～１００℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１３ｆ）（４０８ｍｇ、収率６８％）が得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．３４（ｓ，１Ｈ），８．２９－８．２０（ｍ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．６６－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．１６（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｔｄ，Ｊ＝７．３，１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３６（ｓ，２Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），３．６９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ），０．８２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（２８２ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ －５９．６１；ＭＳ（ＥＳ＋）：４８４．１０（Ｍ＋１）。

【０６１１】

ステップ－６：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１１３ｇ）の調製

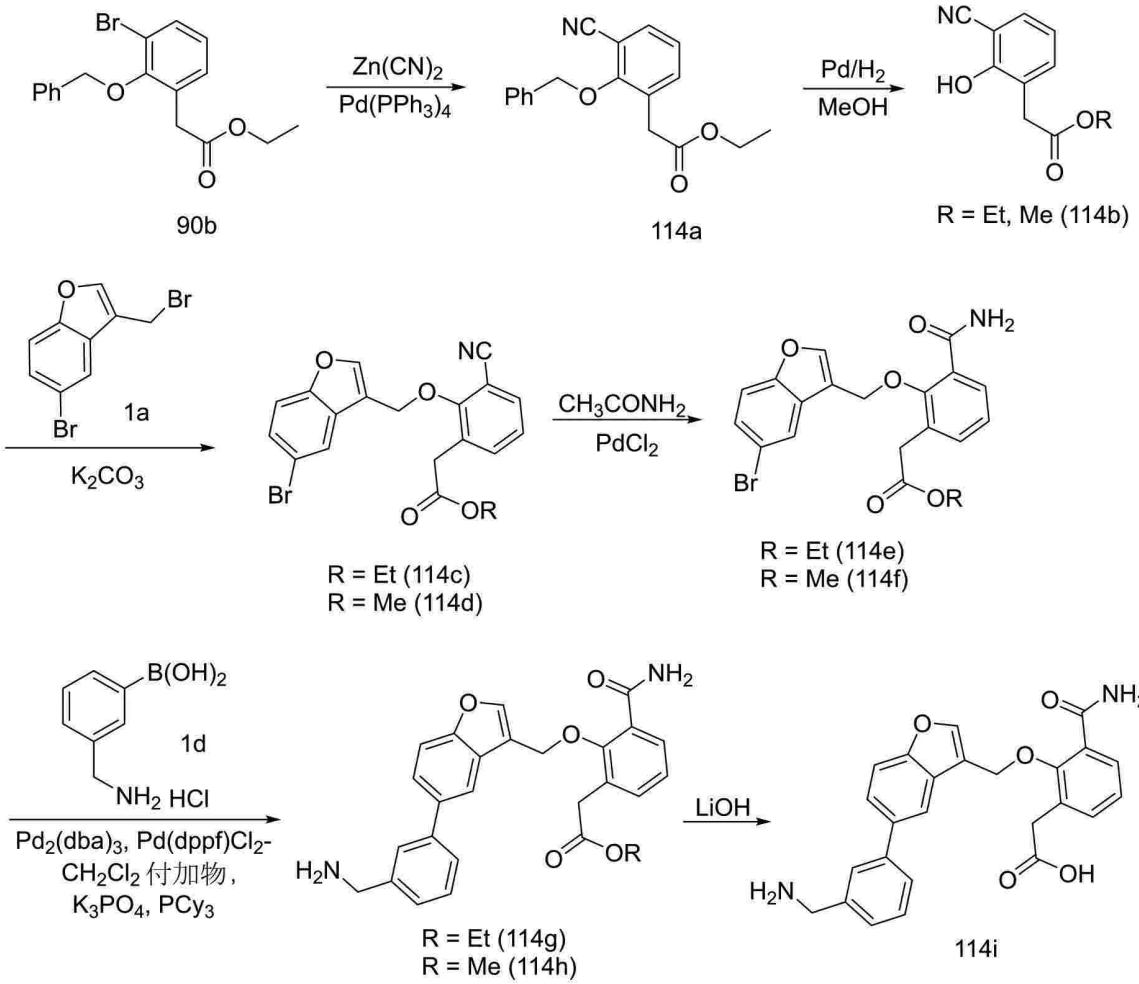
化合物１１３ｇを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ、比率：１０．０）、メタノール（０．２ｍＬ、比率：１．０）、及び水（０．２ｍＬ、比率：１．０００）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１３ｆ）（４０８ｍｇ、０．８４４ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（８１ｍｇ、３．３８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１１３ｇ）（１８２ｍｇ、収率４７％）のＨＣｌ塩が淡褐色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．０４（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．２６

－７．１８（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），５．３９（ｓ，２Ｈ），４．１４（ｓ，２Ｈ），３．５５（ｓ，２Ｈ）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$／Ｄ$_{2}$Ｏ）δ ８．２３（ｄ，Ｊ＝４．１ Ｈｚ，２Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｔ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｔ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，２Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（２８２ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ －５９．６９；ＭＳ（ＥＳ＋）：４５６．００（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４５４．００（Ｍ－１）；解析 Ｃ$_{25}$Ｈ$_{20}$Ｆ$_{3}$ＮＯ$_{4}$．ＨＣｌ．Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，５８．８９；Ｈ，４．５５；Ｃｌ，６．９５；Ｎ，２．７５；実測値：Ｃ，５８．７２；Ｈ，４．７４；Ｃｌ，６．８７；Ｎ，２．７１。

【０６１２】

スキーム１１４

【化２００】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－カルバモイルフェニル）酢酸（１１４ｉ）の調製

ステップ－１：２－（２－（ベンジルオキシ）－３－シアノフェニル）酢酸エチル（１１４ａ）の調製

無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２－（２－（ベンジルオキシ）－３－ブロモフェニル）酢

酸エチル（９０ｂ）（０．５ｇ、１．４３２ｍｍｏｌ）、ジシアノ亜鉛（０．５０４ｇ、４．３０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（０．２４８ｇ、０．２１５ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下で１００℃にて一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（１００ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中の酢酸エチルで０～６０％］により精製し、２－（２－（ベンジルオキシ）－３－シアノフェニル）酢酸エチル（１１４ａ）（０．３１ｇ、収率７３％）を白色の固形物として得た；ＭＳ （ＥＳ＋） ： ２９６．１０ （Ｍ＋１）。

【０６１３】

ステップ－２：２－（３－シアノ－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル／メチル（１１４ｂ）の調製

化合物１１４ｂを、スキーム８３のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中の２－（２－（ベンジルオキシ）－３－シアノフェニル）酢酸エチル（１１４ａ）（０．３１ｇ、１．０５ｍｍｏｌ）から、パラジウム（０．２２３ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を使用し、３時間水素化して調製した。これにより、後処理及び精製［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～５０％］の後に、２－（３－シアノ－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル／メチル（１１４ｂ）の不可分の混合物（６０ｍｇ、収率２８％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ２０６．００（Ｍ＋１） 及びＭＳ （ＥＳ＋）： １９２．１０ （Ｍ＋１）。

【０６１４】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸エチル（１１４ｃ）及び２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸メチル（１１４ｄ）の調製

化合物１１４ｃ及び１１４ｄを、スキーム５８のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（６ｍＬ）中の２－（３－シアノ－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル／メチル（１１４ｂ）を含有する混合物（４２５ｍｇ）から、５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾフラン（１ａ）（３１１ｍｇ、１．０７２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４４４ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸エチル（１１４ｃ）（０．３ｇ、収率６８％）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４３６．００ （Ｍ＋Ｎａ）及び２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸メチル（１１４ｄ）（０．１ｇ、収率２３％）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４２２．００ （Ｍ＋Ｎａ）， （ＥＳ－） ： ３９８．００（Ｍ－１）が得られた。

【０６１５】

ステップ－４：２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－カルバモイルフェニル）酢酸エチル（１１４ｅ）及び２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－カルバモイルフェニル）酢酸メチル（１１４ｆ）の調製

化合物１１４ｅ及び１１４ｆを、スキーム６３のステップ－１で報告された手順に従って、ＴＨＦ（５ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸エチル（１１４ｃ）及び２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸メチル（１１４ｄ）の混合物（０．２５ｇ、０．６０４ｍｍｏｌ）から、アセトアミド（０．２１４ｇ、３．６２ｍｍｏｌ）、塩化パラジウム（ＩＩ）（１６ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－カルバモイルフェニル）酢酸エチル（１１４ｅ）（０．１２ｇ、収率４６％）ＭＳ （Ｅ

Ｓ＋）：　４３２．００　（Ｍ＋１）、及び２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－カルバモイルフェニル）酢酸メチル（１１４ｆ）（０．０８ｇ、収率３２％）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４０．００　（Ｍ＋Ｎａ）が得られた。

【０６１６】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－カルバモイルフェニル）酢酸エチル（１１４ｇ）及び２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－カルバモイルフェニル）酢酸メチル（１１４ｈ）の調製

化合物１１４ｇ及び１１４ｈを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各４ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－カルバモイルフェニル）酢酸エチル（１１４ｅ）及び２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－カルバモイルフェニル）酢酸メチル（１１４ｆ）の混合物（０．２ｇ、０．４６３ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（０．１７３ｇ、０．９２５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．９２５ｍＬ、１．８５１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（０．０２６ｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（３８ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（４２ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－カルバモイルフェニル）酢酸エチル（１１４ｇ）（６０ｍｇ、収率２８％）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５９．２０　（Ｍ＋１），　（ＥＳ－）：　４５７．１５　（Ｍ－１）及び２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－カルバモイルフェニル）酢酸メチル（１１４ｈ）（４０ｍｇ、収率１９％）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４５．２０　（Ｍ＋１），　（ＥＳ－）：　４４３．１５　（Ｍ－１）が得られた。

【０６１７】

ステップ－６：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－カルバモイルフェニル）酢酸（１１４ｉ）の調製

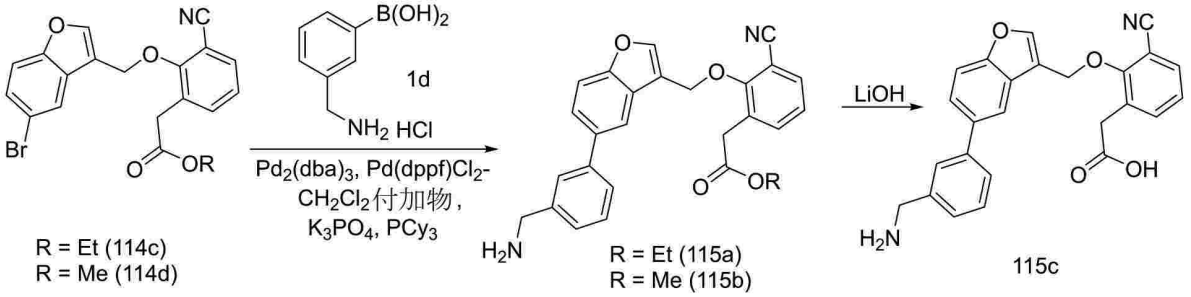
化合物１１４ｉを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各４ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－カルバモイルフェニル）酢酸エチル（１１４ｇ）及び２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－カルバモイルフェニル）酢酸メチル（１１４ｈ）の混合物（１００ｍｇ、０．２１８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（７３．２ｍｇ、１．７４５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－カルバモイルフェニル）酢酸（１１４ｉ）（６５ｍｇ、収率６９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１４　（ｓ，１Ｈ），　８．３８　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　８．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　７．８４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．４，　２．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．７８　－　７．７１　（ｍ，　３Ｈ），　７．６９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１５．６，　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２０　（ｓ，１Ｈ），　５．４０　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｑ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５７　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３１．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４２９．１５　（Ｍ－１）；解析　$C_{25}H_{22}N_2O_5$．１．２５ＨＣｌ．

２Ｈ$_2$Ｏに関する計算値：Ｃ，　５８．６４；Ｈ，　５．３６；Ｃｌ，　８．６５；Ｎ，　５．４７；実測値：Ｃ，　５８．６８；Ｈ，　５．１９；Ｃｌ，　８．３３；Ｎ，　５．５５。

【０６１８】

スキーム１１５

【化２０１】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸（１１５ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸エチル（１１５ａ）及び２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸メチル（１１５ｂ）の調製

化合物１１５ａ及び１１５ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各４ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸エチル（１１４ｃ）及び２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸メチル（１１４ｄ）の混合物（１５０ｍｇ、０．３６２ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１３６ｍｇ、０．７２４ｍｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$の２Ｍ溶液（０．７２４ｍＬ、１．４４８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２０ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加物（３０ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（３３ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸エチル（１１５ａ）（６０ｍｇ、収率３８％）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４１．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４３９．１０　（Ｍ－１）；及び２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸メチル（１１５ｂ）（４０ｍｇ、収率２６％）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４２７．３０　（Ｍ＋１）が得られた。

【０６１９】

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸（１１５ｃ）の調製

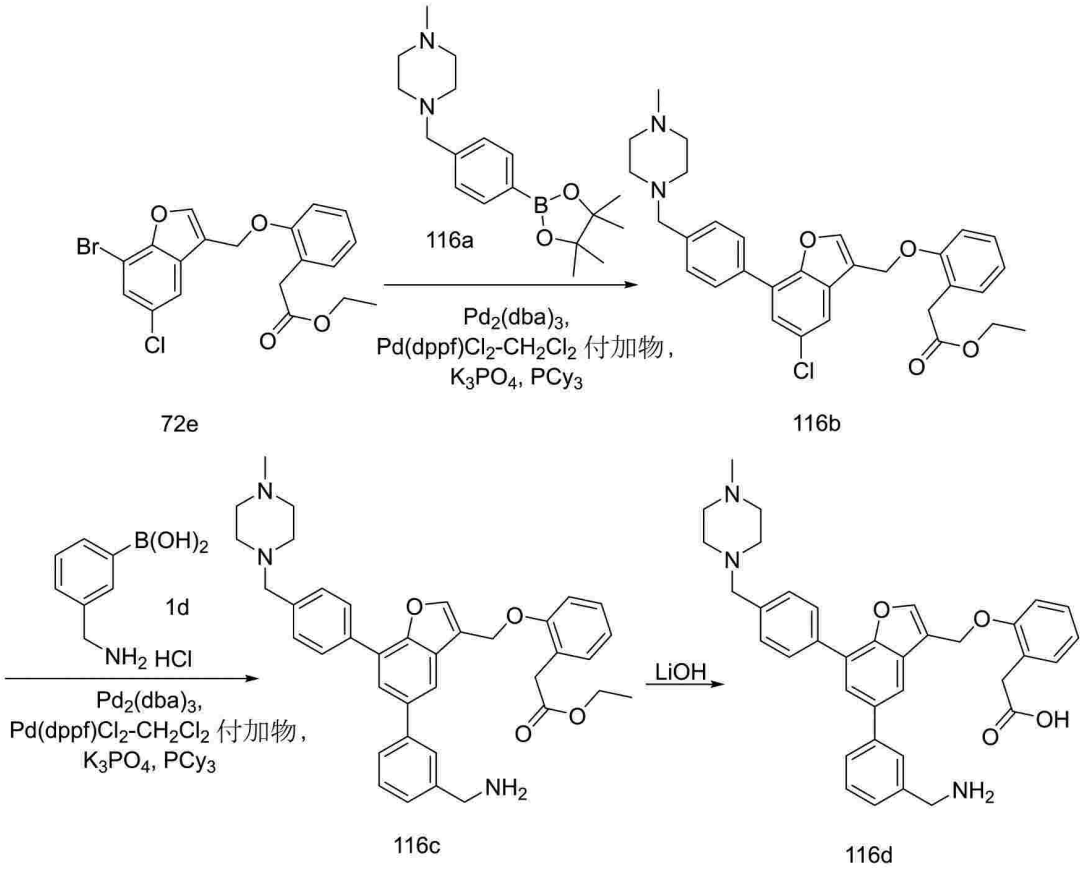
化合物１１５ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各４ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸エチル（１１５ａ）及び２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸メチル（１１５ｂ）の混合物（５０ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（３８．１ｍｇ、０．９０８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有す

る）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸（１１５ｃ）（８ｍｇ、収率１７％）のＨＣｌ塩が、白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１２．３６　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．３７　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　８．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８７　（ｓ，　１Ｈ），　７．８１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７　－　７．６５　（ｍ，　４Ｈ），　７．５７　－　７．３６　（ｍ，　３Ｈ），　５．４５　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．６０　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１３．２０　（Ｍ＋１）。

【０６２０】

スキーム１１６

【化２０２】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１１６ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－（４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１６ｂ）の調製

化合物１１６ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、２－メチルテトラヒドロフラン／ジオキサン（各１０ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｅ）（１．３ｇ、３．０７ｍｍｏｌ）から、１－メチル－４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）ピペラジン（１１６ａ）（１．９４１ｇ、６．１４ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号９３８０４３－３０－２）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$の２Ｍ溶液

（６．１４ｍＬ、１２．２７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１７２ｍｇ、０．６１４ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加物（２５１ｍｇ、０．３０７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（２８１ｍｇ、０．３０７ｍｍｏｌ）を使用し、８０℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカ（８０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－（４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１６ｂ）（１．２ｇ、収率７３％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５３３．１０　（Ｍ＋１）。

【０６２１】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１６ｃ）の調製

化合物１１６ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各５０ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）ベンゾフラン）－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１６ｂ）（９１０ｍｇ、１．７０７ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（６４０ｍｇ、３．４１ｍｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$の４Ｍ溶液（１．７０７ｍＬ、６．８３ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１９１ｍｇ、０．６８３ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加物（１３９ｍｇ、０．１７１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１５６ｍｇ、０．１７１ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で４時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１６ｃ）（４５６ｍｇ、収率４４％）が無色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　６０４．３　（Ｍ＋１）。

【０６２２】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１１６ｄ）の調製

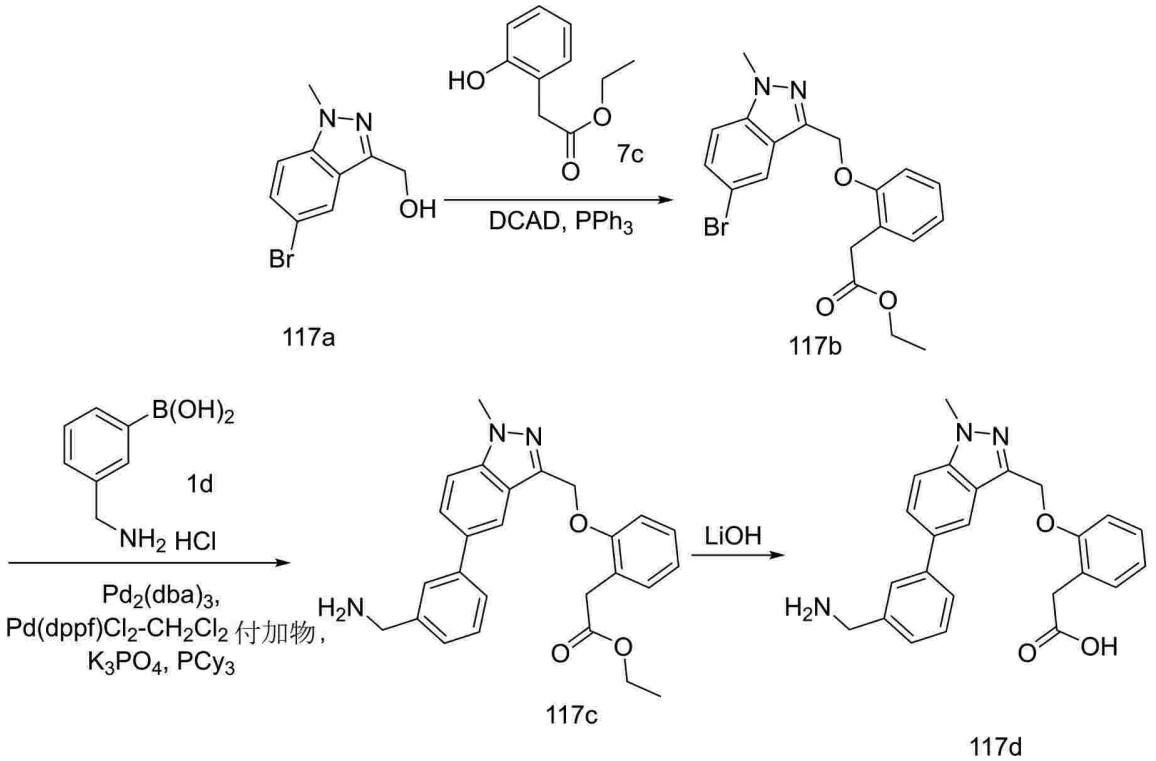
化合物１１６ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（６ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１６ｃ）（４５６ｍｇ、０．７５５ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１０７ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ）の溶液を使用して、５０℃で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１１６ｄ）（１５７ｍｇ、収率１６％）のＨＣｌ塩が黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１２．２５　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．４８　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．２３　（ｓ，　１Ｈ），　８．１１　－　７．９９　（ｍ，　４Ｈ），　７．９５　－　７．７２　（ｍ，　５Ｈ），　７．５９　－　７．４６　（ｍ，　２Ｈ），　７．３２　－　７．１９　（ｍ，　３Ｈ），　６．９５　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．１，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３８　（ｓ，　２Ｈ），　４．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　２７．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．１５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．５，　５．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５７　（ｓ，　４Ｈ），　３．５０　－　３．３２　（ｍ，　４Ｈ），　２．８１　（ｓ，　４Ｈ）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$＋Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．２０　（

ｓ，１Ｈ），８．０７－７．９９（ｍ，３Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．８８－７．８１（ｍ，２Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．５５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．１８（ｍ，３Ｈ），６．９４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），５．３６（ｓ，２Ｈ），４．３０（ｓ，２Ｈ），４．１２（ｓ，２Ｈ），３．５５（ｓ，４Ｈ），３．４７－３．３１（ｍ，４Ｈ），３．２７－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．８５（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５７６．３（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：５７４．３（Ｍ－１）；解析　$C_{36}H_{37}N_3O_4 . 3HCl . 4.25H_2O$に関する計算値：Ｃ，５６．７７；Ｈ，６．４２；Ｃｌ，１３．９６；Ｎ，５．５２；実測値：Ｃ，５６．７６；Ｈ，６．１５；Ｃｌ，１３．７３；Ｎ，５．７６。

【０６２３】

スキーム１１７

【化２０３】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１１７ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１７ｂ）の調製

化合物１１７ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１１７ａ）（４００ｍｇ、１．６５９ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１３５２４９４－９３－９）から、トリフェニルホスフィン（８７０ｍｇ、３．３２ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（３２９ｍｇ、１．８２５ｍｍｏｌ）を使用し、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（１．２１８ｇ、３．３２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－

（（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１７ｂ）（２５０ｍｇ、収率３７％）を黄色の固形物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．９７－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．１７（ｍ，３Ｈ），６．９２（ｔｄ，Ｊ＝７．２，１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．３６（ｓ，２Ｈ），４．０５（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５２（ｓ，２Ｈ），０．９５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４０３．１０（Ｍ＋１）。

【０６２４】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１７ｃ）の調製

化合物１１７ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各４ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１７ｂ）（２５０ｍｇ、０．６２０ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２３２ｍｇ、１．２４０ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の２Ｍ溶液（１．２４０ｍＬ、２．４８０ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３５ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加物（５１ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（５７ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１７ｃ）（１００ｍｇ、収率３８％）が得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：４３０．２０（Ｍ＋１）。

【０６２５】

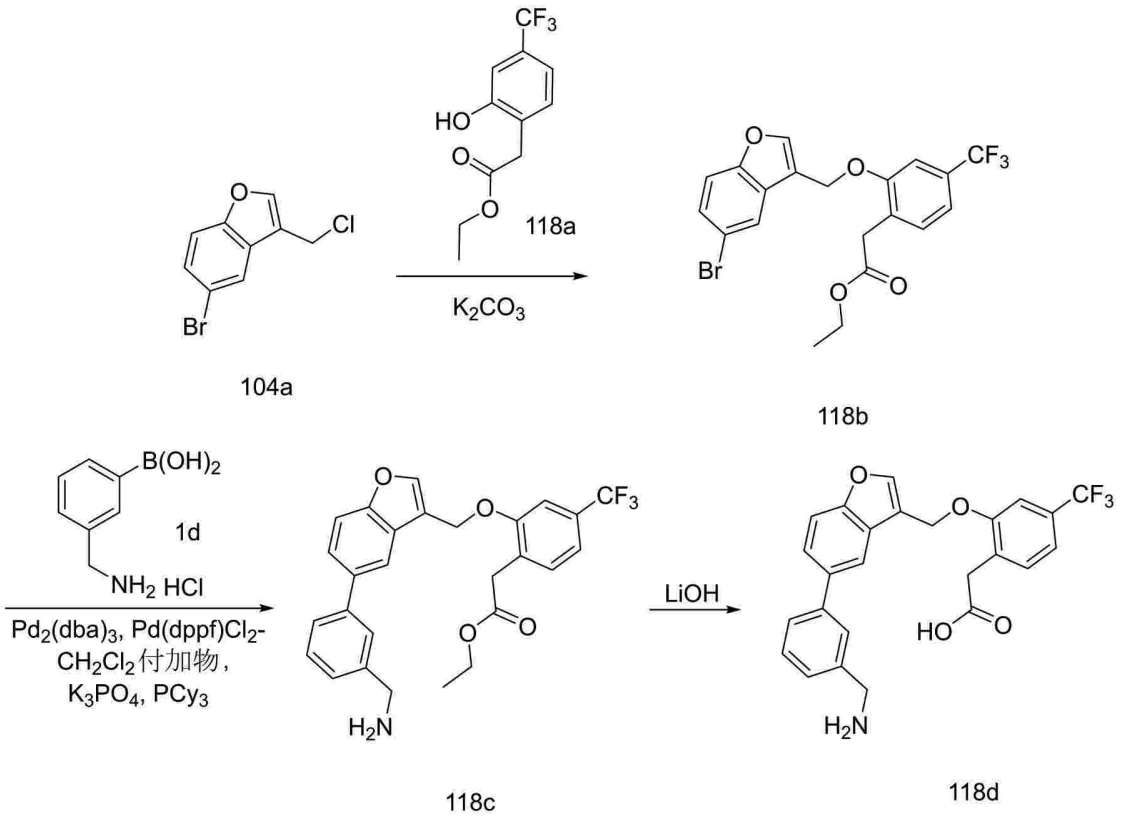
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１１７ｄ）の調製

化合物１１７ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各４ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１７ｃ）（１００ｍｇ、１．８６３ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（７８ｍｇ、１．８６３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１１７ｄ）（６５ｍｇ、収率７０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．９５（ｂｓ，１Ｈ），８．３４（ｂｓ，３Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｓ，２Ｈ），７．７８－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－６．８８（ｍ，１Ｈ），５．４４（ｓ，２Ｈ），４．５５－４．１２（ｍ，２Ｈ），４．１０（ｓ，３Ｈ），３．５１（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４０２．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）　４００．１５（Ｍ－１）。

【０６２６】

スキーム１１８

【化２０４】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）酢酸（１１８ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸エチル（１１８ｂ）の調製

化合物１１８ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＭＦ（４ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（クロロメチル）ベンゾフラン（１０４ａ）（５００ｍｇ、２．０３７ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸エチル（１１８ａ）（０．４６０ｇ；１．８５２ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１２６１５００－５０－８）、炭酸カリウム（０．７６８ｇ、５．５５ｍｍｏｌ）を使用して、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、酢酸エチル及びヘキサンで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸エチル（１１８ｂ）（６３０ｍｇ、収率７４％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），７．８８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　－　７．４８　（ｍ，　２Ｈ），　７．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　３．９３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６７　（ｓ，２Ｈ），　０．９６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　－６０．７４　ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５８．００　（Ｍ＋１）。

【０６２７】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸エチル（１１８ｃ）の調製

化合物１１８ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各６ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸エチル（１１８ｂ）（６３０ｍｇ、１．３７８ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（５１６ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（２．７６ｍＬ、５．５１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（７７ｍｇ、０．２７６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（１１３ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１２６ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）を使用し、９０～１００℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸エチル（１１８ｃ）（４２６ｍｇ、収率６４％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８４．１０　（Ｍ＋１）。

【０６２８】

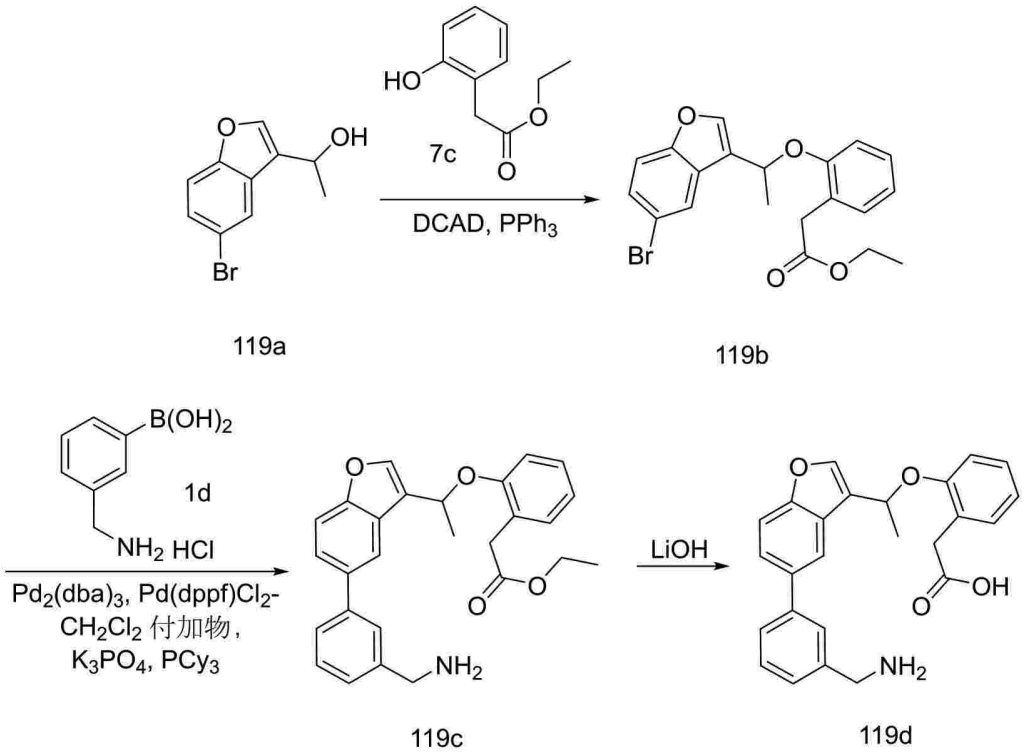
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）酢酸（１１８ｄ）の調製

化合物１１８ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸エチル（１１８ｃ）（２１３ｍｇ、０．４４１ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（４２．２ｍｇ、１．７６２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸（１１８ｄ）（５８ｍｇ、収率２９％）のＨＣｌ塩が淡褐色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．３０　（ｂｓ，　１Ｈ），　８．３２　（ｂｓ，　３Ｈ），　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　８．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８９　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｓ，　１Ｈ），　７．７５　（ｓ，　１Ｈ），　７．６９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７　－　７．５０　（ｍ，　１Ｈ），　７．４９　－　７．４３　（ｍ，　２Ｈ），　７．３７　－　７．２７　（ｍ，　１Ｈ），　７．１２　－　７．０５　（ｍ，　１Ｈ），　５．４５　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．６５　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－６０．６８；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５６．１０（Ｍ＋１）；解析　$C_{25}H_{20}F_3NO_4$．０．９０ＨＣｌ．１．５０H_2Oに関する計算値：Ｃ，　５８．２７；Ｈ，　４．６８；Ｃｌ，　６．１９；Ｎ，　２．７２；実測値：Ｃ，　５８．４３；Ｈ，　４．３９；Ｃｌ，　６．２９；Ｎ，　２．７１。

【０６２９】

スキーム１１９

【化２０５】



２－（２－（１－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）エトキシ）フェニル）酢酸（１１９ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（１－（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）エトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１９ｂ）の調製

化合物１１９ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の１－（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）エタノール（１１９ａ）（６００ｍｇ、２．４８９ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１７８２５７７－２２－３）、トリフェニルホスフィン（７１８ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（４９３ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（１００５ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（１－（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）エトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１９ｂ）（４５０ｍｇ、収率４５％）が無色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４２５．０及び４２７．０（Ｍ＋Ｎａ）。

【０６３０】

ステップ－２：２－（２－（１－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）エトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１９ｃ）の調製

化合物１１９ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各５０ｍＬ）中の２－（２－（１－（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）エトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１９ｂ）（４５０ｍｇ、１．１１６ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（４１８ｍｇ、２．２３２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（１．１１６ｍＬ、４．４６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１２５ｍｇ、０．４４６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（１３７ｍｇ、０．１６７ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１５３ｍｇ、０．１

６７ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（１－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）エトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１９ｃ）（２２７ｍｇ、収率４７％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３０．２　（Ｍ＋１）。

【０６３１】

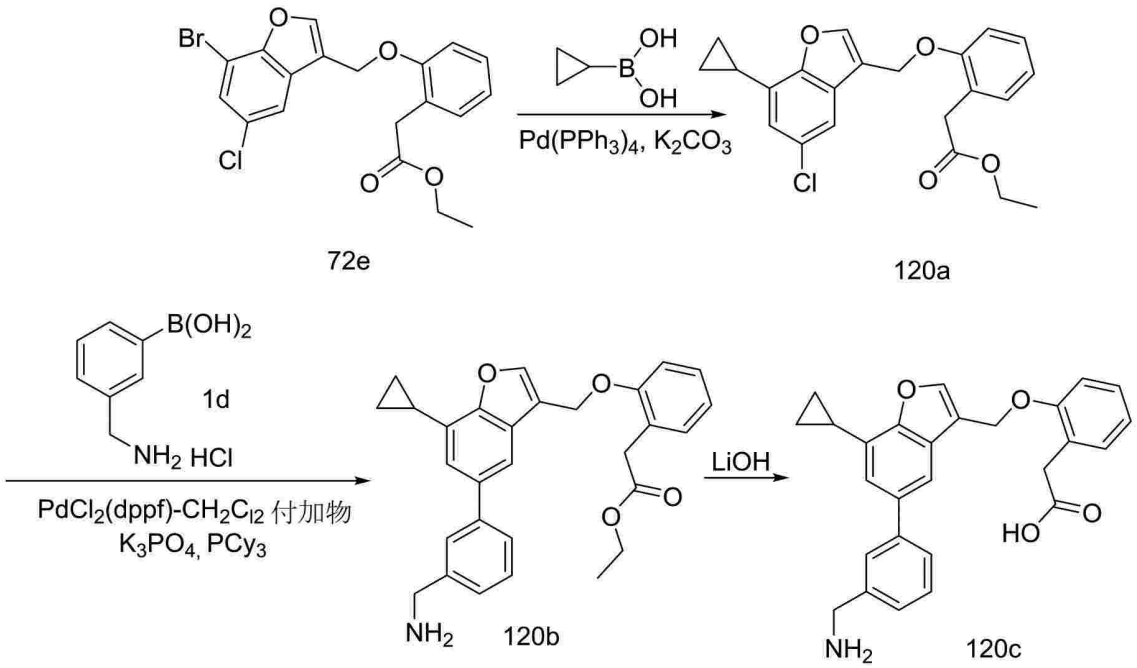
ステップ－３：２－（２－（１－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）エトキシ）フェニル）酢酸（１１９ｄ）の調製

化合物１１９ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｎｍＬ）中の２－（２－（１－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）エトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１９ｃ）（２２７ｍｇ、０．５２９ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（７０．２ｍｇ、１．６７４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（１－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）エトキシ）フェニル）酢酸（１１９ｄ）（１００ｍｇ、収率３８％）のＨＣｌ塩がオフホワイトの固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．２５　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．４８　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０１　（ｓ，　１Ｈ），　７．９０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８　－　７．６３　（ｍ，　３Ｈ），　７．５７　－　７．４４　（ｍ，　２Ｈ），　７．２４　－　７．１１　（ｍ，　２Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８６　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．８９　（ｑ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１２　（ｍ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．７１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０２．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４００．２　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{25}$Ｈ$_{23}$ＮＯ$_{4}$．ＨＣｌ．１．５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　６４．５８；Ｈ，　５．８５；Ｎ，　３．０１；実測値：Ｃ，　６４．３６；Ｈ，　５．６１；Ｎ，　２．９８。

【０６３２】

スキーム１２０

【化２０６】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２０ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２０ａ）の調製

化合物１２０ａを、スキーム１１１のステップ－２で報告された手順に従って、ＴＨＦ（５ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｅ）（５００ｍｇ、１．１８０ｍｍｏｌ）から、シクロプロピルボロン酸（１５２ｍｇ、１．７７０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１３６ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）、水（２．５ｍＬ）中のK_2CO_3（２４５ｍｇ、１．７７０ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、８０℃で４時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２０ａ）（２６９ｍｇ、収率５９％）が透明なガムとして得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．１６　（ｓ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２６　－　７．１３　（ｍ，　２Ｈ），　６．９９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９４　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．２６　（ｔｔ，　Ｊ　＝　８．４，　５．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．１２　－　１．０２　（ｍ，　２Ｈ），　０．９９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９６　－　０．９２　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：４０７．１０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０６３３】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－シクロプロピルメチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２０ｂ）の調製

化合物１２０ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン

／２－ＭｅＴＨＦ（１２ｍＬ、比率２：１）中の２－（２－（（５－クロロ－７－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２０ａ）（２６９ｍｇ、０．６９９ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３２８ｍｇ、１．７４７ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．６９９ｍＬ、２．８０ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（７８ｍｇ、０．２８０ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（１１４ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２０ｂ）（１１３ｍｇ、収率３６％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５６．３０　（Ｍ＋１）。

【０６３４】

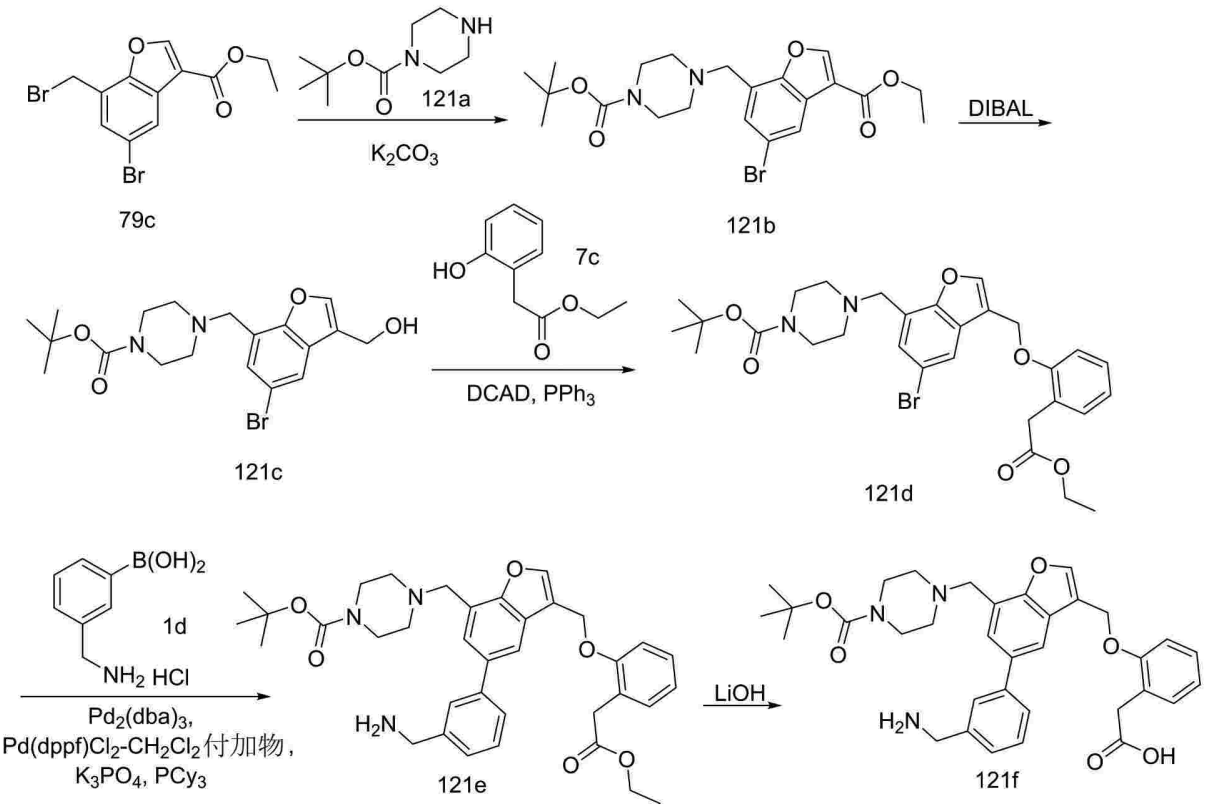
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２０ｃ）の調製

化合物１２０ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２０ｂ）（１１３ｍｇ、０．２４８ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（２３．７６ｍｇ、０．９９２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２０ｃ）（５６ｍｇ、収率５３％）のＨＣｌ塩が淡褐色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１７　（ｓ，　１Ｈ），　８．３６　（ｓ，　３Ｈ），　８．１２　（ｓ，　１Ｈ），　７．８５　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７５　－　７．６９　（ｍ，　１Ｈ），　７．５４　－　７．３８　（ｍ，　２Ｈ），　７．２９　－　７．１８　（ｍ，　４Ｈ），　６．９２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３０　（ｓ，　２Ｈ），　４．１７　－　４．０７　（ｍ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　２．３９　－　２．２６　（ｍ，　１Ｈ），　１．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　２０．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．１３　－　０．９５　（ｍ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４２８．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４２６．２　（Ｍ－１）。

【０６３５】

スキーム１２１

【化２０７】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２１ｆ）の調製

ステップ－１：４－（（５－ブロモ－３－（エトキシカルボニル）ベンゾフラン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１２１ｂ）の調製

化合物１２１ｂを、スキーム７９のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７９ｃ）（１ｇ、２．７６ｍｍｏｌ）から、ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１２１ａ）（１．５４３ｇ、８．２９ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号５７２６０－７１－６）及び炭酸カリウム（１．１４５ｇ、８．２９ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～６０％］による精製の後に、４－（（５－ブロモ－３－（エトキシカルボニル）ベンゾフラン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１２１ｂ）（０．６３ｇ、収率４９％）が黄色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）　４６７．１０　（Ｍ＋１）。

【０６３６】

ステップ－２：４－（（５－ブロモ－３－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１２１ｃ）の調製

化合物１２１ｃを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－（（５－ブロモ－３－（エトキシカルボニル）ベンゾフラン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１２１ｂ）（０．６３ｇ、１．３４８ｍｍｏｌ）から、ＤＩＢＡＬ（２．３７６ｍＬ、２．３７６ｍｍｏｌ；ＤＣＭ中で１Ｍ）を使用し、－７８℃で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～１００％］による精製の後に、４－（（５－ブロモ－３－（ヒドロキシメチル

）ベンゾフラン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１２１ｃ）（０．４７ｇ、収率８２％）が淡黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）　４２５．１０　（Ｍ＋１）。

【０６３７】

ステップ－３：４－（（５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２１ｄ）の調製

化合物１２１ｄを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、４－（（５－ブロモ－３－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１２１ｃ）（０．４７ｇ、１．１０５ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（５８０ｍｇ、２．２１０ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（２１９ｍｇ、１．２１６ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（８１２ｍｇ、２．２１０ｍｍｏｌ）の０℃の溶液を使用し、室温にて３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、４－（（５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１２１ｄ）（６００ｍｇ、収率９２％）が淡黄色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５８７．２０　（Ｍ＋１）。

【０６３８】

ステップ－４：４－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１２１ｅ）の調製

化合物１２１ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、４－（（５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１２１ｄ）（６００ｍｇ、１．０２１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３８３ｍｇ、２．０４３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（２．０４３ｍＬ、４．０９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５７ｍｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９４ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2－CH_2Cl_2付加物（８３ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、４－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１２１ｅ）（２３０ｍｇ、収率３７％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　６１４．３５　（Ｍ＋１）。

【０６３９】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２１ｆ）の調製

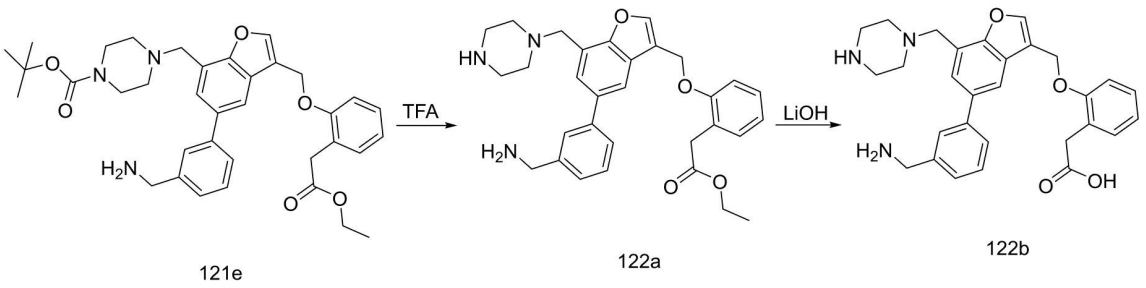
化合物１２１ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各４ｍＬ）中の４－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１２１ｅ）（７５ｍｇ、０．１２２ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（４１ｍｇ、０．９７８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－

１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２１ｆ）（３５ｍｇ、収率４９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．１７　（ｓ，　１Ｈ），　１１．４０　（ｓ，１Ｈ），　８．４５　（ｓ，　３Ｈ），　８．２４　（ｓ，　１Ｈ），　８．１２　（ｓ，２Ｈ），　７．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５９　－　７．４６　（ｍ，　２Ｈ），　７．２９　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．７，７．１，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．８，　１．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　４．６８　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．０８　－　３．９４　（ｍ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　３．４２　－　３．２３　（ｍ，　６Ｈ），　１．４１　（ｓ，　９Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５８６．３０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　５８４．３０　（Ｍ－１）。

【０６４０】

スキーム１２２

【化２０８】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピペラジン－１－イルメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２２ｂ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピペラジン－１－イルメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２２ａ）の調製

化合物１２２ａを、スキーム３のステップ－９で報告された手順に従って、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の４－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１２１ｅ）（１６０ｍｇ、０．２６１ｍｍｏｌ）から、ＴＦＡ（０．３９９ｍＬ、５．２１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピペラジン－１－イルメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２２ａ）（１３４ｍｇ、収率１００％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１４．３０　（Ｍ＋１）。

【０６４１】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピペラジン－１－イルメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２２ｂ）の調製

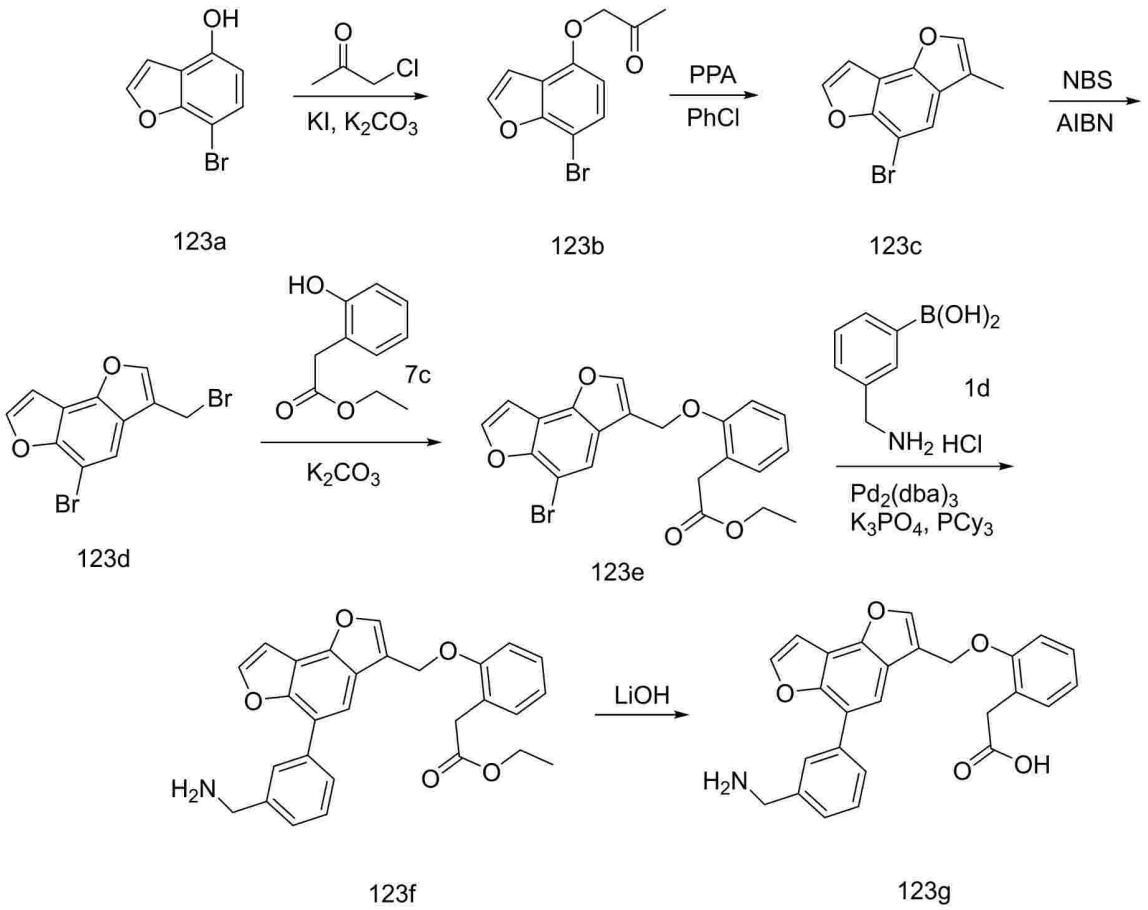
化合物１２２ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各４ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピペラジン－１－イルメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２２ａ）（１３０ｍｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチ

ウム水和物（４２ｍｇ、１．０１２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピペラジン－１－イルメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２２ｂ）（６０ｍｇ、収率４９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．２７　（ｂｓ，　１Ｈ），　９．５５　（ｂｓ，　２Ｈ），　８．５１　（ｂｓ，　３Ｈ），　８．２４　（ｓ，　１Ｈ），　８．１１　（ｓ，　１Ｈ），　８．０５　（ｓ，　１Ｈ），　７．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５８　－　７．４７　（ｍ，　２Ｈ），　７．２９　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．６，　７．０，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５　－　７．１９　（ｍ，　２Ｈ），　６．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　４．７９　－　４．４５　（ｍ，　２Ｈ），　４．１１　（ｑ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７４　－　３．６３　（ｍ，　４Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　３．４５　－　３．３６　（ｍ，　４Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８６．２５　（Ｍ＋１）。

【０６４２】

スキーム１２３

【化２０９】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２３ｇ）の調製

ステップ－１：１－（（７－ブロモベンゾフラン－４－イル）オキシ）プロパン－２－オン（１２３ｂ）の調製

ＤＭＦ（６ｍＬ）中の７－ブロモベンゾフラン－４－オール（１２３ａ）（５２９ｍｇ、２．４８３ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号４０５８７６－５１－９）の溶液に、炭酸カリウム（１０３０ｍｇ、７．４５ｍｍｏｌ）、１－クロロプロパン－２－オン（９１９ｍｇ、９．９３ｍｍｏｌ）ＫＩ（４１２ｍｇ、２．４８３ｍｍｏｌ）を加え、密閉チューブ内で一晩、８０℃で加熱した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］により精製し、１－（（７－ブロモベンゾフラン－４－イル）オキシ）プロパン－２－オン（１２３ｂ）（５２３ｍｇ、収率７８％）が白黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．０６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．９９　（ｓ，　２Ｈ），　２．２０　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　２９０．９０，　２９２．９０（Ｍ＋１）。

【０６４３】

ステップ－２：５－ブロモ－３－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン（１２３ｃ）の調製

クロロベンゼン（１５ｍＬ）中のポリリン酸（ＰＰＡ）（１．７ｇ）の混合物を８０℃に加熱し、この混合物に、クロロベンゼン（１０ｍＬ）中の１－（（７－ブロモベンゾフラン－４－イル）オキシ）プロパン－２－オン（１２３ｂ）（４９０ｍｇ、１．８２１ｍｍｏｌ）の溶液を１０分間かけて滴下し、８０℃で２時間、次いで１２０℃で１６時間撹拌しながら加熱した。反応混合物を室温に冷却し、クロロベンゼン溶液をポリリン酸相からデカントした。残りの残留物をＭＴＢＥで洗浄した。合わせた有機物を真空中で濃縮して暗琥珀色の油状物を取得し、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２５％］により精製し、５－ブロモ－３－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン（１２３ｃ）（２８９ｍｇ、収率６３．２％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．２２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８７　（ｑ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８２　（ｓ，　１Ｈ），　７．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．２６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０６４４】

ステップ－３：５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン（１２３ｄ）の調製

化合物１２３ｄを、スキーム５８のステップ－２で報告された手順に従って、５－ブロモ－３－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン（１２３ｃ）（３１２ｍｇ、１．２４３ｍｍｏｌ）から、ＮＢＳ（２２１ｍｇ、１．２４３ｍｍｏｌ）及び四塩化炭素（１０ｍＬ）中のＡＩＢＮ（２０．４１ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）を使用し、６時間還流して調製した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン（１２３ｄ）（４１０ｍｇ、収率１００％）を黄色の固形物として得て、これを精製せずに次のステップでそのまま使用した。

【０６４５】

ステップ－４：２－（２－（（５－ブロモベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２３ｅ）の調製

化合物１２３ｅを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、アセトン（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン（１２３ｄ）（０．４１０ｇ、１．２４３ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（０．３３６ｇ、１．８６４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（６０１ｍｇ、４．３５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中の

酢酸エチルで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２３ｅ）（２３１ｍｇ、収率４３％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．２５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），８．１８　（ｓ，　１Ｈ），　７．８４　（ｓ，　１Ｈ），　７．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．２６　（ｍ，　１Ｈ），　７．２６　－　７．１６　（ｍ，　２Ｈ），　６．９４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３０　（ｓ，　２Ｈ），　３．９３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５７　（ｓ，２Ｈ），　０．９６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０６４６】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２３ｆ）の調製

化合物１２３ｆを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／２Ｍｅ－ＴＨＦ（１２ｍＬ、比率２：１）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２３ｅ）（１１５ｍｇ、０．２６８ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１２６ｍｇ、０．６７０ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．２６８ｍＬ、１．０７２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３０．１ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４９．１ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２３ｆ）（１０２ｍｇ、収率８４％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５６．２０　（Ｍ＋１）。

【０６４７】

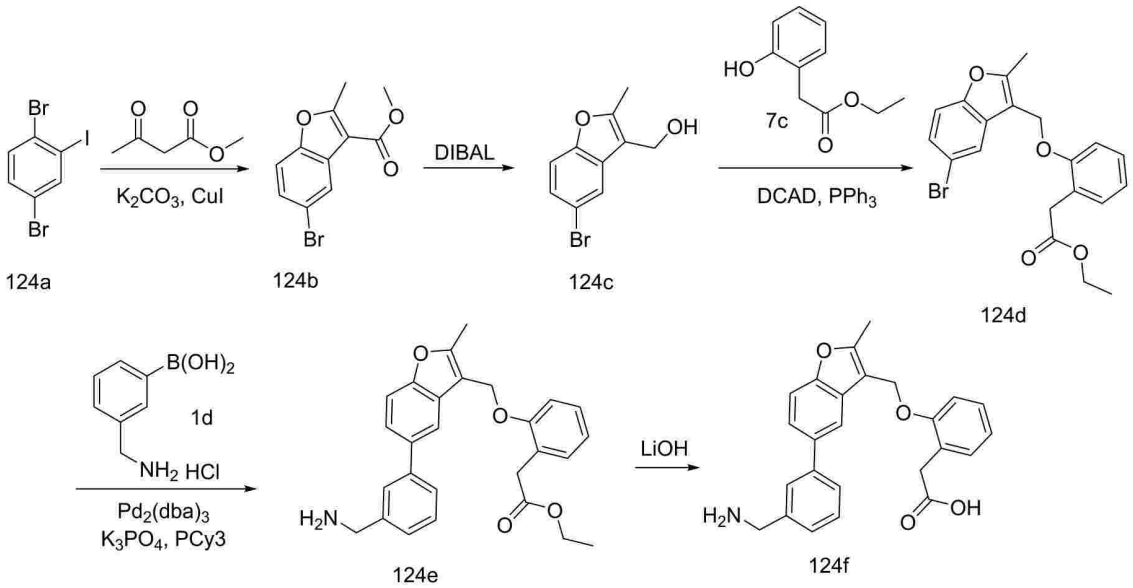
ステップ－６：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２３ｇ）の調製

化合物１２３ｇを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（各６ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２３ｆ）（１０２ｍｇ、０．２２４ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（８０ｍｇ、１．９０７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２３ｇ）（４０ｍｇ、収率４５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．３６　（ｓ，　３Ｈ），　８．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），８．１６　（ｓ，　１Ｈ），　７．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．９１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８２　（ｓ，　１Ｈ），　７．６４　－　７．５０　（ｍ，２Ｈ），　７．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．１６　（ｍ，　３Ｈ），　６．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３７　（ｓ，２Ｈ），　４．１４　（ｓ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４２８．２０　（Ｍ＋１），　（ＥＳ－）：　４２６．１０　（Ｍ－１）。

【０６４８】

スキーム１２４

【化２１０】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２４ｆ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－カルボン酸メチル（１２４ｂ）の調製

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のヨウ化銅（Ｉ）（１．３６９ｇ、７．１９ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１９．１０ｇ、１３８ｍｍｏｌ）の溶液に、１，４－ジブロモ－２－ヨードベンゼン（１２４ａ）（２０ｇ、５５．３ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号８９２８４－５２－６）及びアセト酢酸メチル（８．９５ｍＬ、８３ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下で加え、９０℃で４日間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］により精製し、５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－カルボン酸メチル（１２４ｂ）（４．２ｇ、収率２８．２％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　７．９６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．８９　（ｓ，　３Ｈ），　２．７３　（ｓ，　３Ｈ）。

【０６４９】

ステップ－２：（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メタノール（１２４ｃ）の調製

化合物１２４ｃを、スキーム３のステップ－４で報告された手順に従って、５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－カルボン酸メチル（１２４ｂ）（２ｇ、７．４３ｍｍｏｌ）から、ＤＩＢＡＬ（１８．５８ｍＬ、１８．５８ｍｍｏｌ；ＤＣＭ中で１Ｍ）を使用し、０℃で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］による精製の後に、（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メタノール（１２４ｃ）（１．４８ｇ、収率８３％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）　δ　７．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．０６　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５５　（ｄ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．４３　（ｓ，　３Ｈ）。

【０６５０】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２４ｄ）の調製

化合物１２４ｄを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メタノール（１２４ｃ）（７５０ｍｇ、３．１１ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（８９８ｍｇ、３．４２ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（６１７ｍｇ、３．４２ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（１２５７ｍｇ、３．４２ｍｍｏｌ）を使用して調製した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２４ｄ）（８１２ｍｇ、収率６４．７％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．７，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５　－　７．１６　（ｍ，　２Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１８　（ｓ，　２Ｈ），　３．９２　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５２　（ｓ，　２Ｈ），　２．５０　（ｓ，　３Ｈ），　０．９６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４２５．１及び４２７．０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０６５１】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２４ｅ）の調製

化合物１２４ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（４０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２４ｄ）（４００ｍｇ、０．９９２ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３７２ｍｇ、１．９８４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．９９２ｍＬ、３．９７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１１１ｍｇ、０．３９７ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（１３６ｍｇ、０．１４９ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２４ｅ）（２２０ｍｇ、収率５２％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６６　（ｓ，　１Ｈ），　７．６１　－　７．５１　（ｍ，　３Ｈ），　７．３８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１７　（ｍ，　１Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２５　（ｓ，　２Ｈ），　３．７９　（ｓ，　２Ｈ），　３．７１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５２　（ｓ，　２Ｈ），　２．５２　（ｓ，　３Ｈ），　０．８３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３０．２　（Ｍ＋１）。

【０６５２】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２４ｆ）の調製

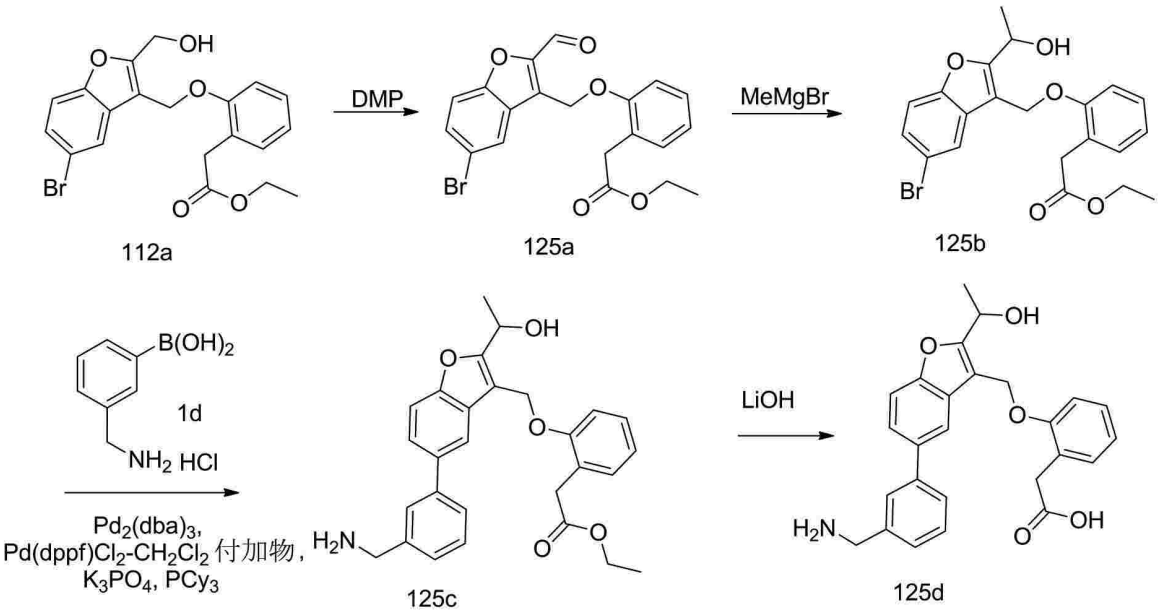
化合物１２４ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（６ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２４ｅ）（２２０ｍｇ、０．５１２ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（６２．４ｍｇ、１．４８８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び

逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２４ｆ）（６６ｍｇ、収率１７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１２．０９　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ２Ｏ　交換可能），　８．４２　（ｓ，　２Ｈ，　Ｄ２Ｏ　交換可能），　７．９２　（ｓ，１Ｈ），　７．８７　（ｓ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６６　－　７．５５　（ｍ，　２Ｈ），　７．５３　－　７．４０　（ｍ，　２Ｈ），　７．３２　－　７．２３　（ｍ，　２Ｈ），　７．２３　－　７．１５　（ｍ，　１Ｈ），　６．９２　（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２５　（ｓ，　２Ｈ），　４．１０　（ｓ，　２Ｈ），　３．４９　（ｓ，　２Ｈ），　２．５２　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０２．２　（Ｍ＋１），　（ＥＳ－）：　４００．２　（Ｍ－１）。

【０６５３】

スキーム１２５

【化２１１】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２５ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－ホルミルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２５ａ）の調製

ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１２ａ）（２．５ｇ、５．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（ＤＭＰ）（３．０３ｇ、７．１６ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で蒸発させた。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］により精製し、２－（２－（（５－ブロモ－２－ホルミルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２５ａ）（１．７ｇ、収率６８％）を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１０．１２　（ｓ，　１Ｈ），　８．１７　（ｔ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３２　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　８．９，　７．４，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２６　－　７．１８　（ｍ，　２Ｈ），　６．９７

（ｔｄ，Ｊ＝７．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５８（ｓ，２Ｈ），０．９７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６５４】

ステップ－２：２－（２－（（５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２５ｂ）の調製

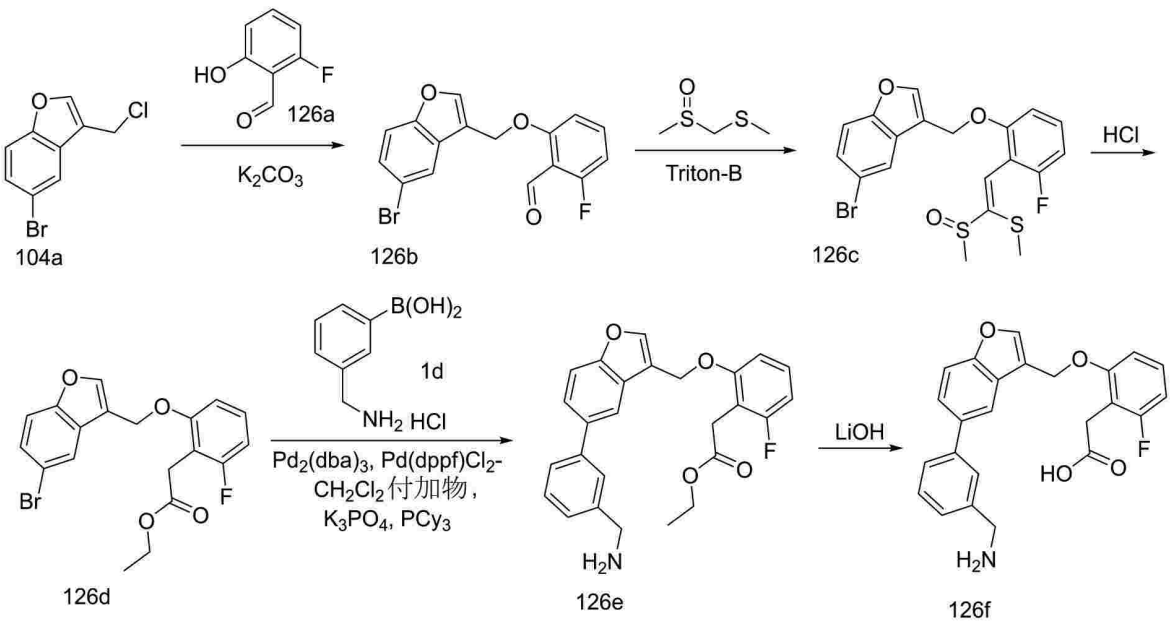
化合物１２５ｂを、スキーム３のステップ－７で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－ホルミルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２５ａ）（１ｇ、２．３９７ｍｍｏｌ）から、臭化メチルマグネシウム（１．８８３ｍＬ、２．６４ｍｍｏｌ；ＴＨＦ中で１．４Ｍ）を使用し、０℃で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２５ｂ）（８２５ｍｇ、収率７９％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．７９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｔｄ，Ｊ＝７．８，７．２，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．１７（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｔｄ，Ｊ＝７．３，１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３６－５．２１（ｍ，２Ｈ），５．１６－５．０３（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５３（ｓ，２Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４５５．０及び４５７．０（Ｍ＋Ｎａ）。

【０６５５】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２５ｃ）の調製

化合物１２５ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（４０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２５ｂ）（３５０ｍｇ、０．８０８ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３０３ｍｇ、１．６１６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．８０８ｍＬ、３．２３ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（９１ｍｇ、０．３２３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$－CH_2Cl_2付加物（９９ｍｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_{3}$（１１１ｍｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２５ｃ）（２９８ｍｇ、収率８０％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．８６（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．５９（ｍ，３Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．２５（ｍ，３Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝７．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｔｄ，Ｊ＝７．１，１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｓ，１Ｈ），５．４２－５．２８（ｍ，２Ｈ），５．１２（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｓ，２Ｈ），３．６９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５４（ｓ，２Ｈ），２．００（ｓ，２Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），０．８３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４６０．２（Ｍ＋１）。

【０６５６】
ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２５ｄ）の調製
化合物１２５ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（６ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２５ｃ）（２９８ｍｇ、０．６４８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（５０．８ｍｇ、１．２１２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２５ｄ）（１８７ｍｇ、収率５４％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．１１　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．５４　（ｓ，　２Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　７．９８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７　－　７．５９　（ｍ，　３Ｈ），　７．４９　（ｑ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３３　－　７．２３　（ｍ，　２Ｈ），　７．２３　－　７．１４　（ｍ，　１Ｈ），　６．９２　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　７．９，　５．４，　３．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６３　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　５．３６　（ｑ，　Ｊ　＝　１１．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　５．１３　（ｑ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０９　（ｓ，　２Ｈ），　３．５１　（ｓ，　２Ｈ），　１．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３２．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）　４３０．１　（Ｍ－１）。
【０６５７】
スキーム１２６
【化２１２】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－フルオロフェニル）酢酸（１２６ｆ）の調製
ステップ－１：２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－フルオロベンズアルデヒド（１２６ｂ）の調製
化合物１２６ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＭＦ（８

ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（クロロメチル）ベンゾフラン（１０４ａ）（１ｇ、４．０７ｍｍｏｌ）から、２－フルオロ－６－ヒドロキシベンズアルデヒド（１２６ａ）（５１９ｍｇ、３．７０ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号３８２２６－１０－７）及び炭酸カリウム（１．５３５ｇ、１１．１１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、酢酸エチル及びヘキサンで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－フルオロベンズアルデヒド（１２６ｂ）（８９５ｍｇ、収率６９％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２７　（ｓ，　１Ｈ），　８．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７５　－　７．６６　（ｍ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．７，　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．０　Ｈｚ，　２Ｈ）．　^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　－１１５．４３。

【０６５８】

ステップ－２：５－ブロモ－３－（（３－フルオロ－２－（２－（メチルスルフィニル）－２－（メチルチオ）ビニル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン（１２６ｃ）の調製

化合物１２６ｃを、スキーム１２のステップ－１で報告された手順に従って、２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－フルオロベンズアルデヒド（１２６ｂ）（８９５ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ）から、メチル（メチルスルフィニルメチル）スルファン（０．４１８ｍＬ、４．１０ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（１０ｍＬ）中のＴｒｉｔｏｎ　Ｂ（０．５８２ｍＬ、１．２８２ｍｍｏｌ；ＭｅＯＨ中で４０重量％）を使用し、１２時間還流して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～４０％］による精製の後に、５－ブロモ－３－（（３－フルオロ－２－（２－（メチルスルフィニル）－２－（メチルチオ）ビニル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン（１２６ｃ）（５１５ｍｇ、収率４４％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７６．９０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０６５９】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－フルオロフェニル）酢酸エチル（１２６ｄ）の調製

化合物１２６ｄを、スキーム７のステップ－２で報告された手順に従って、エタノール（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（（３－フルオロ－２－（２－（メチルスルフィニル）－２－（メチルチオ）ビニル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン（１２６ｃ）（５１５ｍｇ、１．１３１ｍｍｏｌ）から、４Ｍ　ＨＣｌ（１．４１４ｍＬ、５．６５ｍｍｏｌ）を使用し、２時間還流して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－フルオロフェニル）酢酸エチル（１２６ｄ）（８７ｍｇ、収率１９％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４２９．００　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０６６０】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－フルオロフェニル）酢酸エチル（１２６ｅ）の調製

化合物１２６ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（各６ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－フルオロフェニル）酢酸エチル（１２６ｄ）（８７ｍｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（７８ｍｇ、０．４１５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．４１５ｍＬ、０．８３０ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１１．６４ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2

－CH_2Cl_2付加物（１６．９５ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１９．０ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ及び９５℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－フルオロフェニル）酢酸エチル（１２６ｅ）（２７ｍｇ、収率２９％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３４．２０　（Ｍ＋１）。

【０６６１】

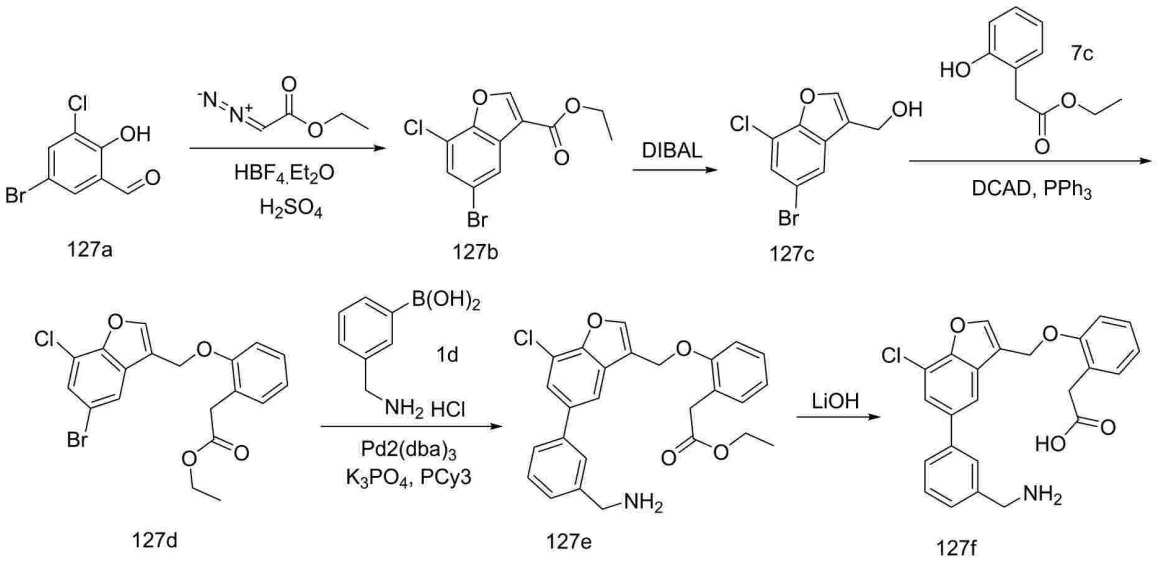
ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－フルオロフェニル）酢酸（１２６ｆ）の調製

化合物１２６ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－フルオロフェニル）酢酸エチル（１２６ｅ）（２７ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（６．３９ｍｇ、０．２６７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－６－フルオロフェニル）酢酸（１２６ｆ）（１４ｍｇ、収率５６％）のＨＣｌ塩が淡褐色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．３３　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ２Ｏ　交換可能），　８．１７　（ｓ，　１Ｈ），　８．００　（ｓ，　１Ｈ），　７．８８　（ｓ，　１Ｈ），　７．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　３．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７４　（ｓ，　１Ｈ），　７．６９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　（ｑ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３７　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－１１６．２５；ＭＳ（ＥＳ＋）：　４０６．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４０４．１（Ｍ－１）。

【０６６２】

スキーム１２７

【化２１３】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２７ｆ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－７－クロロベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１２７ｂ）の調製

化合物１２７ｂを、スキーム６９のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２００ｍＬ）中の５－ブロモ－３－クロロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（１２７ａ）（３６ｇ、１５３ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１９６５２－３３－６）から、$HBF_4 . Et_2O$（３．７８ｍＬ、１５．２９ｍｍｏｌ）、ジアゾ酢酸エチル（トルエン中で１５％）（１６９ｍＬ、２４５ｍｍｏｌ）、硫酸（２０．３７ｍＬ、３８２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２２０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、５－ブロモ－７－クロロベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１２７ｂ）（２２．４ｇ、収率４８％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．９６　（ｓ，　１Ｈ），　８．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３７　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．３６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０６６３】

ステップ－２：（５－ブロモ－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メタノール（１２７ｃ）の調製

化合物１２７ｃを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１２３ｍＬ）中の５－ブロモ－７－クロロベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１２７ｂ）（２２．４ｇ、７３．８ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１４８６８４２－１０－７）から、ＤＩＢＡＬ（１８４ｍＬ、１８４ｍｍｏｌ；ＤＣＭ中の１．０Ｍ溶液）を使用し、０℃で４時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［SiO_2（３２０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ　０～５０％］による精製の後に、（５－ブロモ－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メタノール（１２７ｃ）（１５．７ｇ、収率８１％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３１　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．６，　１．１　Ｈｚ，　２Ｈ）。

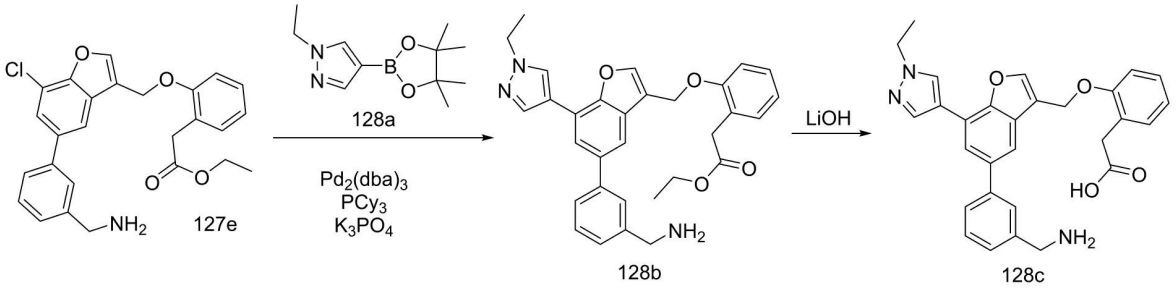
【０６６４】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ｄ）の調製

化合物１２７ｄを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３００ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メタノール（１２７ｃ）（１０ｇ、３８．２ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（１１．０３ｇ、４２．１ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（８．２７ｇ、４５．９ｍｍｏｌ）、０℃のＤＣＭ（２４０ｍＬ）中のＤＣＡＤ（１５．４５ｇ、４２．１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカ（２２０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２５％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ｄ）（１１．５ｇ、収率２７％）が白色固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．２７　（ｓ，　１Ｈ），　７．８７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．２６　（ｍ，　１Ｈ），　７．２０　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１０．６，　７．９，　１．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３１　－　５．１８　（ｍ，　２Ｈ），　３．９３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　０．９９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４

４．９０　（Ｍ＋Ｎａ）。
【０６６５】
ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ｅ）の調製
化合物１２７ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、２－（２－（（５－ブロモ－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ｄ）（２．２５ｇ、０．５．３１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１．２４４ｍｇ、６．６４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（５．３１ｍＬ、２１．２４ｍｍｏｌ）の４Ｍ溶液、トリシクロヘキシルホスフィン（２９８ｍｇ、１．０６２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４８６ｍｇ、０．５３１ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１．５時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ｅ）（１．４５ｇ、収率６１％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．２５　（ｓ，　１Ｈ），　７．９１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５８　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．５，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　－　７．２６　（ｍ，　３Ｈ），　７．２６　－　７．１６　（ｍ，　２Ｈ），　６．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３２　（ｓ，　２Ｈ），　３．７９　（ｓ，　２Ｈ），　３．７３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　０．８６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５０．１　（Ｍ＋１）。
【０６６６】
ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２７ｆ）の調製
化合物１２７ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／アセトニトリル（１．８ｍＬ；比率２：１）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ｅ）（９０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（０．７０ｍＬ、０．７０ｍｍｏｌ）の１Ｎ溶液を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２７ｆ）（７２ｍｇ、収率８５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１５　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．４５　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．２６　（ｓ，　１Ｈ），　８．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８４　－　７．７６　（ｍ，　２Ｈ），　７．５８　－　７．４５　（ｍ，　２Ｈ），　７．２９　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．７，　７．１，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２２　（ｄｔ，　Ｊ　＝　８．３，　２．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４２２．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４２０．１　（Ｍ－１）。
【０６６７】
スキーム１２８

【化２１４】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２８ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２８ｂ）の調製

化合物１２８ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３０ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ｅ）（４００ｍｇ、０．８８９ｍｍｏｌ）から、（２－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４，５，５－トリメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－４－イル）メチリウム（１２８ａ）（ＣＡＳ番号８４７８１８－７０－６、２４６ｍｇ、１．１１１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．８８９ｍＬ、３．５６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４９．９ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（８１ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）を使用し、油浴で１１５℃にて１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２８ｂ）（２８０ｍｇ、０．５４９ｍｍｏｌ、収率６１．８％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．５０　（ｓ，　１Ｈ），　８．２１　（ｄ，　Ｊ　＝　４．６　Ｈｚ，２Ｈ），　７．９１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８０　－　７．７０（ｍ，　２Ｈ），　７．６６　－　７．５９　（ｍ，　１Ｈ），　７．４２　（ｔ，　Ｊ　＝７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３７　－　７．１８　（ｍ，　４Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３３　（ｓ，　２Ｈ），　４．２５（ｑ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８２　（ｓ，　２Ｈ），　３．７６　（ｑ，Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５８　（ｓ，　２Ｈ），　２．３２　（ｓ，　２Ｈ），　１．４６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．８７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１０．３０。

【０６６８】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２８ｃ）の調製

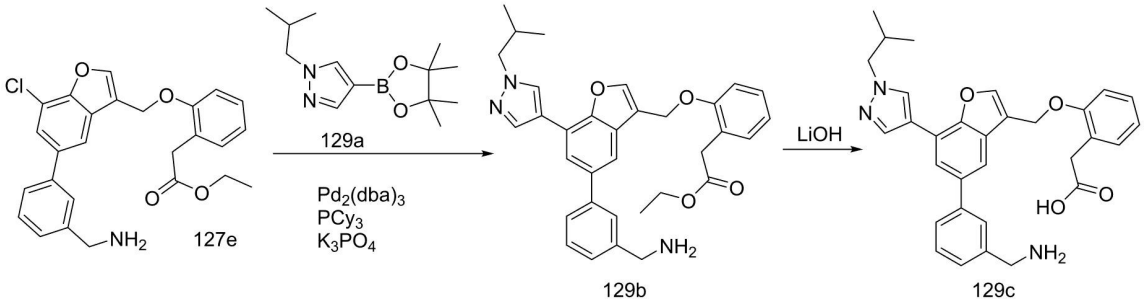
化合物１２８ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３．３ｍＬ）、アセトニトリル（１．６５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２８ｂ）（２４０ｍｇ、０．４７１ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（１．６４８ｍＬ、１．６４８ｍｍｏｌ）の１Ｎ溶液を

使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２８ｃ）（２１０ｍｇ、０．４３６ｍｍｏｌ、収率９３％）の塩酸塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）　δ　８．６１　（ｓ，　３Ｈ），　８．５７　（ｓ，　１Ｈ），　８．２７　（ｓ，　１Ｈ），　８．２０　（ｓ，　１Ｈ），　８．０８　－　８．０１　（ｍ，　２Ｈ），　７．８８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８３　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．４，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５６　－　７．４６　（ｍ，　２Ｈ），　７．３２　－　７．１７　（ｍ，　３Ｈ），　６．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３６　（ｓ，　２Ｈ），　４．２５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．１３　（ｑ，　Ｊ　＝　５．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５７　（ｓ，　２Ｈ），　１．４６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８２．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４８０．１　（Ｍ－１）。

【０６６９】

スキーム１２９

【化２１５】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２９ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２９ｂ）の調製

化合物１２９ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３０ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ｅ）（４００ｍｇ、０．８８９ｍｍｏｌ）から、１－イソブチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１２９ａ）（ＣＡＳ番号８２７６１４－６６－４、２７７ｍｇ、１．１１１ｍｍｏｌ）、$Ｋ_{3}ＰＯ_{4}$の４Ｍ溶液（０．８８９ｍＬ、３．５６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４９．９ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ）、$Ｐｄ_{2}（ｄｂａ）_{3}$（８１ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）を使用し、油浴で１１５℃にて１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２９ｂ）（３０９ｍｇ、０．５７５ｍｍｏｌ、収率６４．６％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）　δ　８．４８　（ｓ，　１Ｈ），　８．２４　（ｓ，　１Ｈ），　８．２１　（ｓ，　１Ｈ）

，７．９２（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７９－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．６６－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．１７（ｍ，４Ｈ），６．９３（ｔｄ，Ｊ＝７．２，１．３Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｓ，２Ｈ），４．０３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．８３（ｓ，２Ｈ），３．７６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５８（ｓ，２Ｈ），２．１９（ｄｑ，Ｊ＝１３．５，６．８Ｈｚ，１Ｈ），０．９４－０．８２（ｍ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５３８．３０（Ｍ＋１）。

【０６７０】

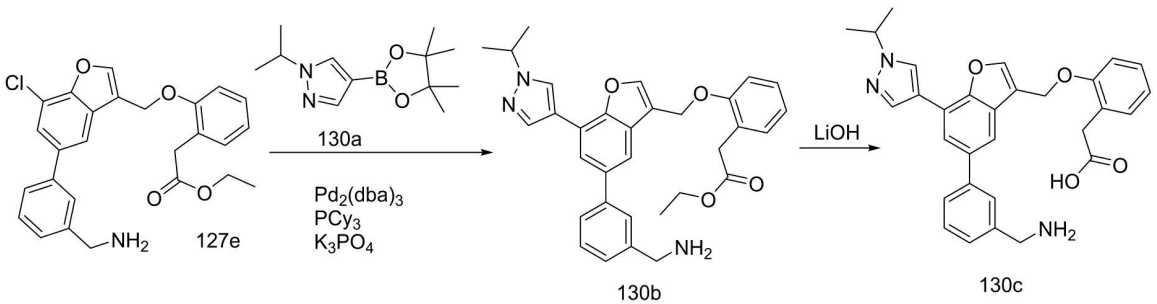
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２９ｃ）の調製

化合物１２９ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３．４ｍＬ）、アセトニトリル（１．７ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２９ｂ）（２６０ｍｇ、０．４８４ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（１．６９３ｍＬ、１．６９３ｍｍｏｌ）の１Ｎ溶液を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２９ｃ）（１９１ｍｇ、０．３７５ｍｍｏｌ、収率７８％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．５８（ｓ，３Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，２Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄｔ，Ｊ＝７．６，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．１７（ｍ，３Ｈ），６．９４（ｔｄ，Ｊ＝７．２，１．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３６（ｓ，２Ｈ），４．１３（ｑ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，２Ｈ），２．２０（ｄｔ，Ｊ＝１３．６，６．８Ｈｚ，１Ｈ），０．９０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５１０．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：５０８．２（Ｍ－１）。

【０６７１】

スキーム１３０

【化２１６】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１３０ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３０ｂ）の調製

化合物１３０ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ｅ）（２４５ｍｇ、０．５４５ｍｍｏｌ）から、１－イソプロピル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１３０ａ）（ＣＡＳ番号８７９４８７－１０－２、１６１ｍｇ、０．６８１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．５４５ｍＬ、２．１７８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３０．５ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４９．９ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）を使用し、油浴で１１５℃にて１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３０ｂ）（１７２ｍｇ、収率６０．３％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．５１（ｓ， １Ｈ）， ８．２１ （ｓ， ２Ｈ）， ７．９２ （ｄ， Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ，１Ｈ）， ７．７６ （ｄ， Ｊ ＝ １．９ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．６５ （ｄ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４４ （ｔ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３９ － ７．１９ （ｍ， ４Ｈ）， ６．９８ － ６．８８ （ｍ， １Ｈ）， ５．３３（ｓ， ２Ｈ）， ４．６３ （ｐ， Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．８６ （ｓ，２Ｈ）， ３．７６ （ｑ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．５８ （ｓ， ２Ｈ），１．５１ （ｄ， Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ， ６Ｈ）， ０．８７ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５２４．３ （Ｍ＋１）。

【０６７２】

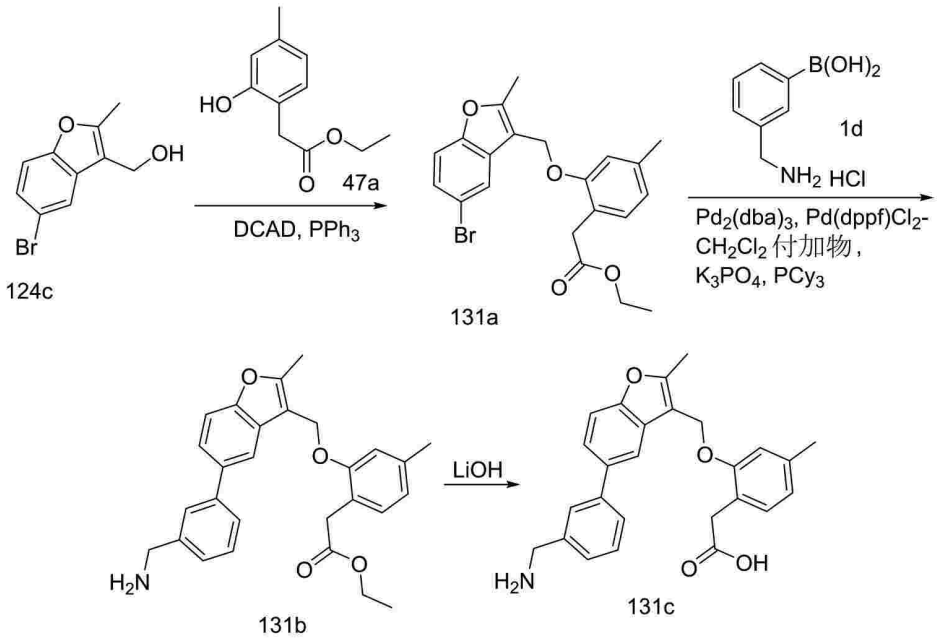
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１３０ｃ）の調製

化合物１３０ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、アセトニトリル（１ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３０ｂ）（１５０ｍｇ、０．２８６ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（１．００３ｍＬ、１．００３ｍｍｏｌ）の１Ｎ溶液を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１３０ｃ）（１１５ｍｇ、収率８１％）の塩酸塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．５１（ｄ， Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ， ４Ｈ）， ８．１８ （ｓ， １Ｈ）， ８．１３ （ｓ，１Ｈ）， ７．９９ （ｔ， Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．８０ （ｄ， Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７８ － ７．７１ （ｍ， １Ｈ）， ７．５０ － ７．３６ （ｍ， ２Ｈ）， ７．２６ － ７．１２ （ｍ， ３Ｈ）， ６．８６ （ｔｄ， Ｊ ＝ ７．２， １．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．２９ （ｓ， ２Ｈ）， ４．５５（ｐ， Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．０６ （ｑ， Ｊ ＝ ５．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．４９ （ｓ， ２Ｈ）， １．４３ （ｄ， Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ， ６Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４９６．３ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ４９４．２ （Ｍ－１）。

【０６７３】

スキーム１３１

【化２１７】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（１３１ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（１３１ａ）の調製

化合物１３１ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メタノール（１２４ｃ）（３５５ｍｇ、１．４７３ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（４２５ｍｇ、１．６２０ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）酢酸エチル（４７ａ）（３１５ｍｇ、１．６２０ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（５９５ｍｇ、１．６２０ｍｍｏｌ）を使用し、反応混合物を室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカ（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（１３１ａ）（３３８ｍｇ、収率５５％）が無色の油状物として得られた；１Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　７．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．８２　－　６．６７　（ｍ，　１Ｈ），　５．１６　（ｓ，　２Ｈ），　３．９１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．４６　（ｓ，　２Ｈ），　２．５１　（ｓ，　３Ｈ），　２．３３　（ｓ，　３Ｈ），　０．９６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０６７４】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（１３１ｂ）の調製

化合物１３１ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（１３１ａ）（３３８ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３０４ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$の４Ｍ溶液（０．８１０ｍＬ、３．２４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６８．１ｍｇ、０．２４３ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－

CH_2Cl_2付加物（６６．１ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（７４．２ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（１３１ｂ）（２５５ｍｇ、収率７１％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４４．２　（Ｍ＋１）。

【０６７５】

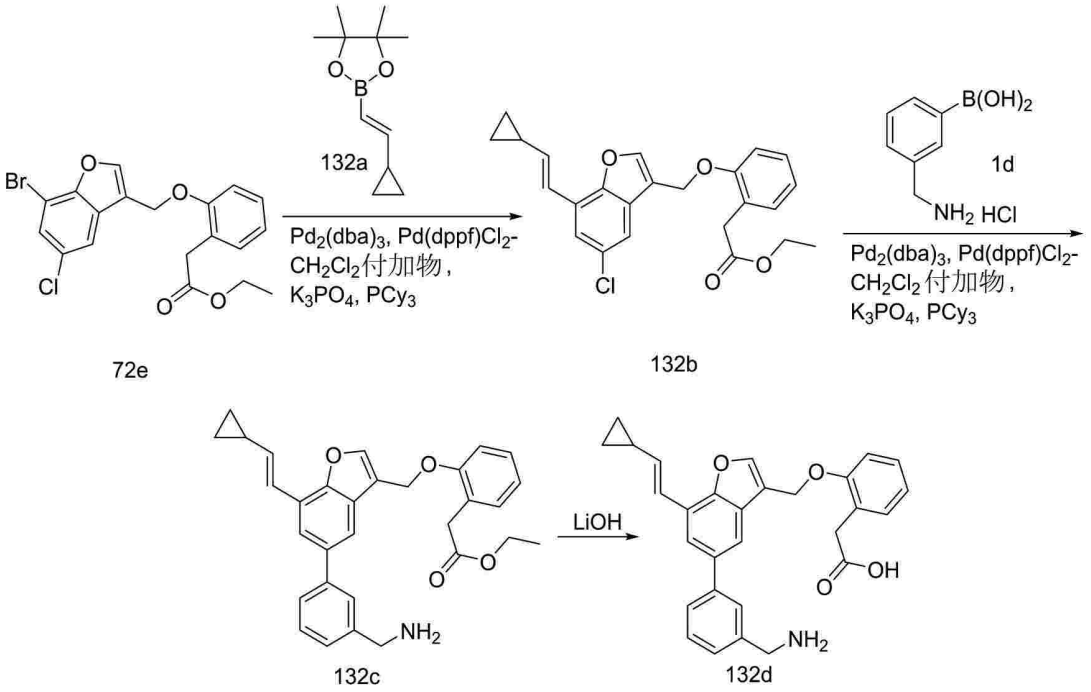
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（１３１ｃ）の調製

化合物１３１ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（６ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（１３１ｂ）（２５５ｍｇ、０．５７５ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（３４ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（１３１ｃ）（１３４ｍｇ、収率４０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１１．９５　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．４６　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O　交換可能），　７．９２　（ｓ，　１Ｈ），　７．８８　（ｓ，　１Ｈ），　７．７６　－　７．６７　（ｍ，　１Ｈ），　７．６６　－　７．５５　（ｍ，　２Ｈ），　７．５５　－　７．４０　（ｍ，　２Ｈ），　７．１２　－　７．００　（ｍ，　２Ｈ），　６．７３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２３　（ｓ，　２Ｈ），　４．０９　（ｓ，　２Ｈ），　３．４３　（ｓ，　２Ｈ），　２．５２　（ｓ，　３Ｈ），　２．３２　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１６．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４１４．２　（Ｍ－１）；解析：　$C_{26}H_{25}NO_4$．ＨＣｌ．１．２５H_2Oに関する計算値：Ｃ，　６５．８２；Ｈ，　６．０５；Ｃｌ，　７．４７；Ｎ，　２．９５；実測値：Ｃ，　６５．７７；Ｈ，　６．０９；Ｃｌ，　７．７５；Ｎ，　３．０８。

【０６７６】

スキーム１３２

【化２１８】



（Ｅ）－２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－シクロプロピルビニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１３２ｄ）の調製

ステップ－１：（Ｅ）－エチル　２－（２－（（５－クロロ－７－（２－シクロプロピルビニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１３２ｂ）の調製

化合物１３２ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（５０ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｅ）（１．５ｇ、３．５４ｍｍｏｌ）から、（Ｅ）－２－（２－シクロプロピルビニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１３２ａ）（１．０３１ｇ、５．３１ｍｍｏｌ、ＣＡＳ番号８４９０６１－９９－０）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（３．５４ｍＬ、１４．１６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（０．２８９ｇ、０．３５４ｍｍｏｌ）及び$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（０．２８９ｇ、０．３５４ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（０．３２４、０．３５４ｍｍｏｌ）を使用し、８０℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］による精製の後に、（Ｅ）－エチル　２－（２－（（５－クロロ－７－（２－シクロプロピルビニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１３２ｂ）（１．４ｇ、収率９６％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３３．１及び４３５．１　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０６７７】

ステップ－２：（Ｅ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－シクロプロピルビニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１３２ｃ）の調製

化合物１３２ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（４０ｍＬ）中の（Ｅ）－エチル　２－（２－（（５－クロロ－７－（２－シクロプロピルビニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１３２ｂ）（１ｇ、２．４３４ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（０．９１２ｇ、４．８７ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（２．４３４ｍＬ、３．２４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（０．２０５ｇ、０．７３０ｍｍｏｌ）、

ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加物（０．１９９ｇ、０．２４３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（０．２２３ｇ、０．２４３ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］による精製の後に、（Ｅ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－シクロプロピルビニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１３２ｃ）（５２０ｍｇ、収率４４％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８２．２　（Ｍ＋１）。

【０６７８】

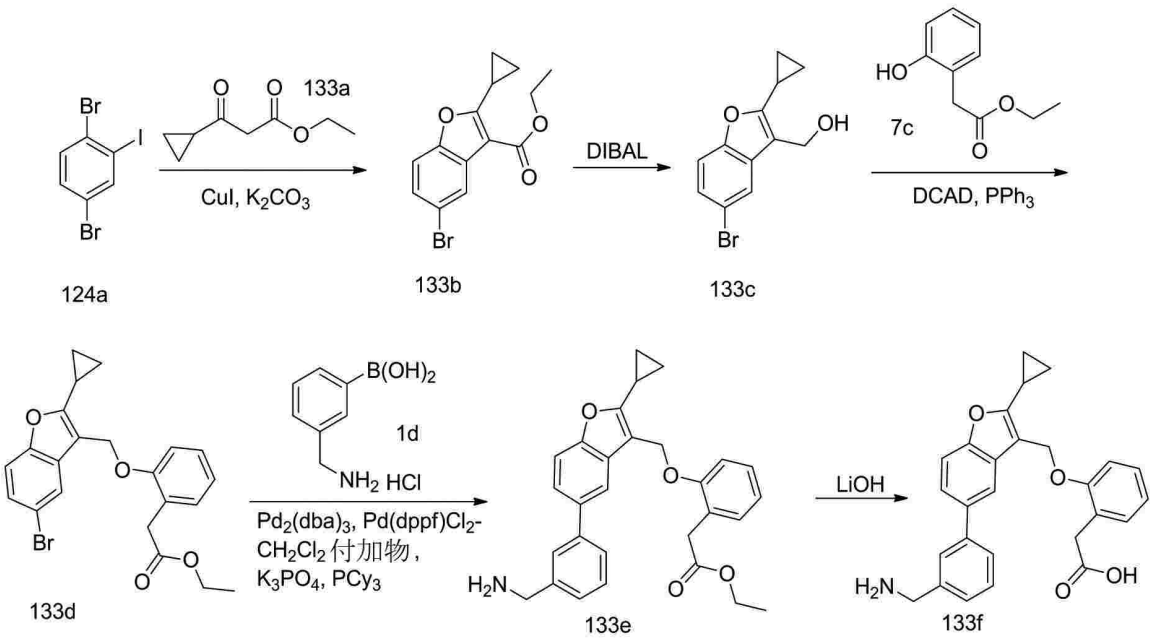
ステップ－３：（Ｅ）－２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－シクロプロピルビニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１３２ｄ）の調製

化合物１３２ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（６ｍＬ）中の（Ｅ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－シクロプロピルビニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１３２ｃ）（５２０ｍｇ、１．０８０ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（０．２０４ｇ、４．８７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、（Ｅ）－２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－シクロプロピルビニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１３２ｄ）（７２ｍｇ、収率７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１２．１２　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．３６　（ｓ，　２Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．１４　（ｓ，　１Ｈ），　７．９０　（ｓ，　１Ｈ），　７．８２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．１４　（ｍ，　３Ｈ），　６．９７　－　６．８７　（ｍ，　１Ｈ），　６．７８　（ｄ，　Ｊ　＝　１５．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．３５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１６．０，　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３２　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ），　１．８０　－　１．６２　（ｍ，　１Ｈ），　０．９５　－　０．７９　（ｍ，　２Ｈ），　０．６９　－　０．５３　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５４．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４５２．１　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{29}$Ｈ$_{27}$ＮＯ$_4$．０．９５ＨＣｌ．０．２５Ｈ$_2$Ｏに関する計算値：Ｃ，　７０．７０；Ｈ，　５．８２；Ｃｌ，　６．８４；Ｎ，　２．８４；実測値：Ｃ，　７０．５３；Ｈ，　５．８９；Ｃｌ，　６．７０；Ｎ，　２．８７。

【０６７９】

スキーム１３３

【化２１９】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１３３ｆ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１３３ｂ）の調製

化合物１３３ｂを、スキーム１２４のステップ－１で報告された手順に従って、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の１，４－ジブロモ－２－ヨードベンゼン（１２４ａ）（２０ｇ、５５．３ｍｍｏｌ）から、３－シクロプロピル－３－オキソプロパン酸エチル（１３３ａ）（１７．２７ｇ、１１１ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１．３６９ｇ、７．１９ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１９．１０ｇ、１３８ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で４日間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］による精製の後に、５－ブロモ－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１３３ｂ）（４．３ｇ、収率２５％）が淡緑色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３７　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．０５　－　２．９０　（ｍ，　１Ｈ），　１．３７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．２８　－　１．１８　（ｍ，　４Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３０９．００　（Ｍ＋１）。

【０６８０】

ステップ－２：（５－ブロモ－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メタノール（１３３ｃ）の調製

化合物１３３ｃを、スキーム３のステップ－４で報告された手順に従って、ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１３３ｂ）（４．３ｇ、１４．５７ｍｍｏｌ）から、ＤＩＢＡＬ（３６．４ｍＬ、３６．４ｍｍｏｌ；ＤＣＭ中で１Ｍ）を使用し、０℃で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］による精製の後に、（５－ブロモ－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メタノール（１３３ｃ）（２．３ｇ、収率５９％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１

Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３１－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．０６－０．９６（ｍ，４Ｈ）。

【０６８１】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３３ｄ）の調製

化合物１３３ｄを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メタノール（１３３ｃ）（７４０ｍｇ、２．７７ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（７９９ｍｇ、３．０５ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（５４９ｍｇ、３．０５ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（１１１９ｍｇ、３．０５ｍｍｏｌ）を使用し、反応混合物を室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３３ｄ）（６５０ｍｇ、収率５５％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．７，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５　－　７．１６　（ｍ，　２Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１８　（ｓ，　２Ｈ），　３．９２　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５２　（ｓ，　２Ｈ），　２．５０　（ｓ，　３Ｈ），　０．９６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０６８２】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３３ｅ）の調製

化合物１３３ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３３ｄ）（３５０ｍｇ、０．８１５ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３０６ｍｇ、１．６３１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．８１５ｍＬ、３．２６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６８．６ｍｇ、０．２４５ｍｍｏｌ）及び$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（６６．６ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（７４．７ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３３ｅ）（１５６ｍｇ、収率４２％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５６．２　（Ｍ＋１）。

【０６８３】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１３３ｆ）の調製

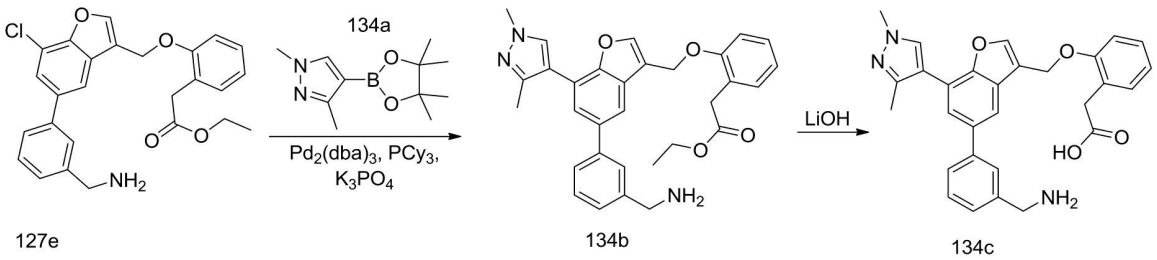
化合物１３３ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（６ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３３ｅ）（１５６ｍｇ、０．３４２ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１０３ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（

アミノメチル）フェニル）－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１３３ｆ）（４５ｍｇ、収率１３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １２．０９ （ｓ，１Ｈ， Ｄ$_2$Ｏ 交換可能），８．４２ （ｓ，３Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ 交換可能），７．９１－７．８２ （ｍ，２Ｈ），７．７２ （ｄ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．５６ （ｓ，２Ｈ），７．５３ － ７．４０ （ｍ，２Ｈ），７．２８ （ｄ，Ｊ ＝ ４．１ Ｈｚ，２Ｈ），７．２０ （ｄ，Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．９７ － ６．８７ （ｍ，１Ｈ），５．３４ （ｓ，２Ｈ），４．０９ （ｓ，２Ｈ），３．５１ （ｓ，２Ｈ），２．４５ － ２．３４ （ｍ，１Ｈ），１．１３ － ０．９４ （ｍ，４Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４２８．１ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ４２６．２ （Ｍ－１）；解析 Ｃ$_{27}$Ｈ$_{25}$ＮＯ$_4$．１．０５（ＨＣｌ）．０．１５（Ｈ$_2$Ｏ）に関する計算値：Ｃ，６９．２２；Ｈ，５．６７；Ｃｌ，７．９５；Ｎ，２．９９；実測値：Ｃ，６９．１７；Ｈ，５．６７；Ｃｌ，８．１１；Ｎ，３．０４。

【０６８４】

スキーム１３４

【化２２０】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１３４ｃ）の調製

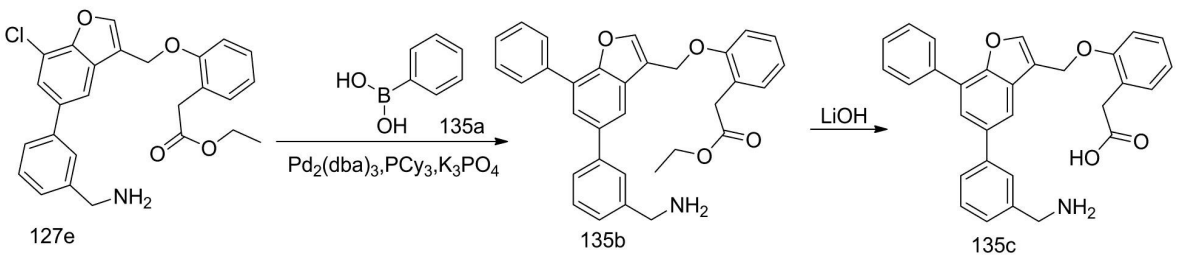
ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３４ｂ）の調製

化合物１３４ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ｅ）（３００ｍｇ、０．６６７ｍｍｏｌ）から、１，３－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１３４ａ）（１８４ｍｇ、０．８３３ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１０４６８３２－２１－６）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$の４Ｍ溶液（０．６６７ｍＬ、２．６７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３７．４ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（６１．１ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）を使用し、油浴で１２５℃にて９時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３４ｂ）（３３ｍｇ、収率１０％）が黄色のゲルとして得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５１０．２ （Ｍ＋１）。

【０６８５】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニ

ル）酢酸（１３４ｃ）の調製
化合物１３４ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（０．４ｍＬ）、アセトニトリル（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３４ｂ）（３０ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（０．２０６ｍＬ、０．２０６ｍｍｏｌ）の１Ｎ溶液を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１３４ｃ）（２３ｍｇ、収率８１％）の塩酸塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．３８　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．１７　（ｄ，　Ｊ　＝　４．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．９０　（ｄ，　Ｊ　＝　４．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．７８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　（ｓ，　１Ｈ），　７．５９　－　７．４２　（ｍ，　２Ｈ），　７．２５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１５．２，　７．８　Ｈｚ，　３Ｈ），　６．９４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　４．１３　（ｑ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８８　（ｓ，　３Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　２．３９　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８２．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４８０．２　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{29}$Ｈ$_{27}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{4}$　２．５Ｈ$_{2}$Ｏ．１．７５ＨＣｌに関する計算値：Ｃ，　５９．００；Ｈ，　５．７６；Ｎ，　７．１２；実測値：Ｃ，　５８．６９；Ｈ，　５．７０；Ｎ，　７．０３。
【０６８６】
スキーム１３５
【化２２１】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－フェニルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１３５ｃ）の調製
ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－フェニルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３５ｂ）の調製
化合物１３５ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ｅ）（１５０ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ）から、フェニルボロン酸（１３５ａ）（５０．８ｍｇ、０．４１７ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号９８－８０－６）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の４Ｍ溶液（０．３３３ｍＬ、１．３３４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１８．７０ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（３０．５ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を使用し、油浴で１１５℃にて１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－フェニルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３５ｂ）（１５２ｍｇ、収率９３％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－

ｄ$_6$）　δ　８．２１　（ｓ，　１Ｈ），　８．０２　－　７．８５　（ｍ，　３Ｈ），　７．８４　－　７．７４　（ｍ，　２Ｈ），　７．７１　－　７．６２　（ｍ，　１Ｈ），　７．６２　－　７．１６　（ｍ，　８Ｈ），　６．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　３．８２　（ｓ，　２Ｈ），　３．７５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５８　（ｓ，　２Ｈ），　０．８７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９２．３　（Ｍ＋１）。

【０６８７】

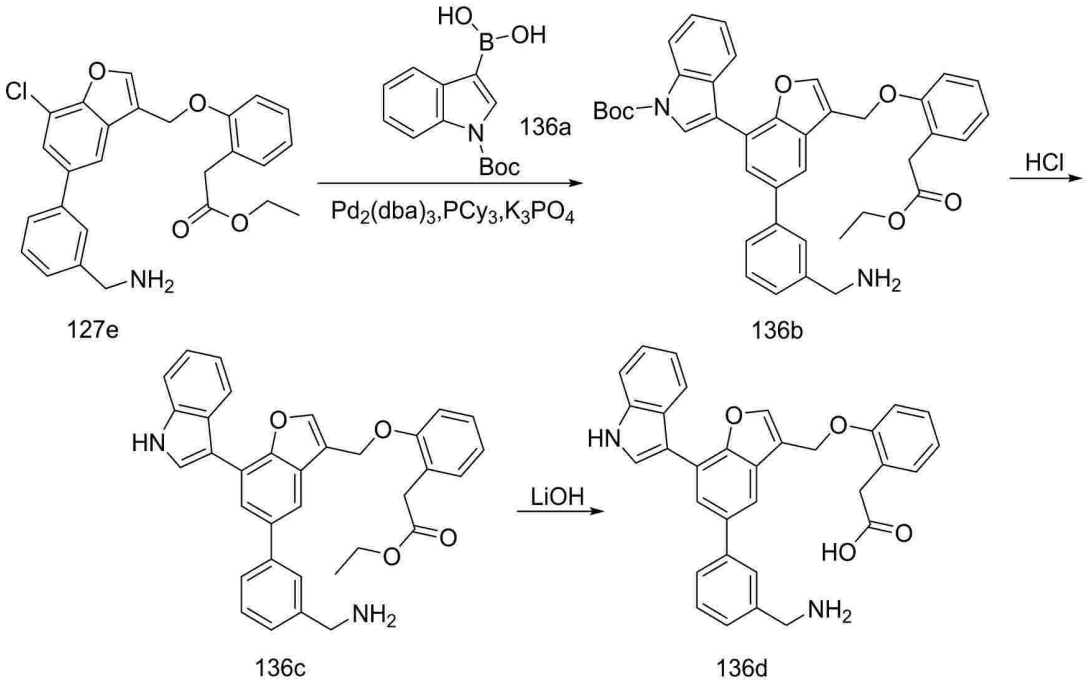
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－フェニルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１３５ｃ）の調製

化合物１３５ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２．０ｍＬ）、アセトニトリル（１ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－フェニルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３５ｂ）（１４５ｍｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（１．０３２ｍＬ、１．０３２ｍｍｏｌ）の１Ｎ溶液を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－フェニルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１３５ｃ）（８５ｍｇ、収率６２％）の塩酸塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．５１　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．２２　（ｓ，　１Ｈ），　８．０７　－　８．００　（ｍ，　２Ｈ），　８．００　－　７．９３　（ｍ，　２Ｈ），　７．８９　－　７．８２　（ｍ，　２Ｈ），　７．６３　－　７．４２　（ｍ，　５Ｈ），　７．３３　－　７．１９　（ｍ，　３Ｈ），　６．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３８　（ｓ，　２Ｈ），　４．１３　（ｓ，　２Ｈ），　３．５７　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６４．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４６２．１　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{30}$Ｈ$_{25}$ＮＯ$_4$．ＨＣｌに関する計算値：Ｃ，　７２．０７；Ｈ，　５．２４；Ｃｌ，　７．０９；Ｎ，　２．８０；実測値：Ｃ，　７１．８９；Ｈ，　５．３９；Ｃｌ，　７．０５；Ｎ，　２．７１。

【０６８８】

スキーム１３６

【化２２２】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１３６ｄ）の調製

ステップ－１：３－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－７－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１３６ｂ）の調製

化合物１３６ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ｅ）（１５０ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ）から、（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ボロン酸（１３６ａ）（１０９ｍｇ、０．４１７ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１８１３６５－２６－４）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．３３３ｍＬ、１．３３４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１８．７０ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３０．５ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を使用し、油浴で１１５℃にて１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、３－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－７－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１３６ｂ）（１６０ｍｇ、収率７６％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．２９　－　８．１５　（ｍ，　３Ｈ），　７．９９　－　７．９０　（ｍ，　２Ｈ），　７．８７　－　７．７４　（ｍ，　３Ｈ），　７．５７　－　７．１７　（ｍ，　７Ｈ），　６．９５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３６　（ｓ，　２Ｈ），　４．０２　（ｓ，　２Ｈ），　３．７６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５９　（ｓ，　２Ｈ），　１．６９　（ｓ，　９Ｈ），　０．８７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：　６３１．３　（Ｍ＋１）。

【０６８９】

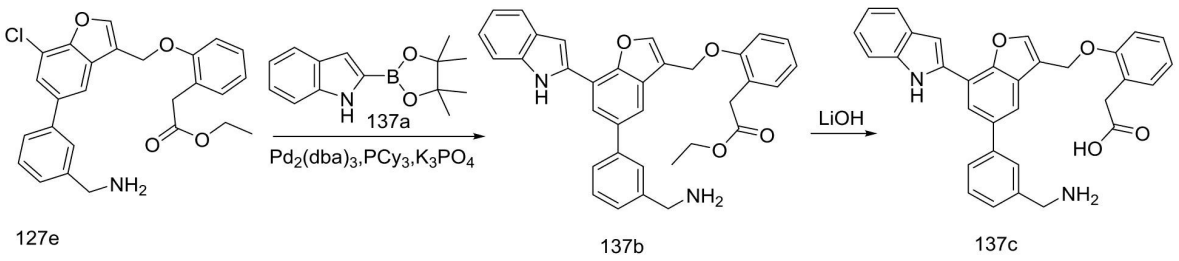
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１

３６ｃ）の調製
化合物１３６ｃを、スキーム７のステップ－２で報告された手順に従って、３－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－７－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３６ｂ）（１５０ｍｇ、０．２３８ｍｍｏｌ）から、ＨＣｌ（ジオキサン中で４Ｎ）（０．８９２ｍＬ、３．５７ｍｍｏｌ）を使用し、反応混合物を室温で８時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３６ｃ）（５５ｍｇ、収率４４％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１１．６１　（ｓ，　１Ｈ），　８．２０　（ｓ，　１Ｈ），　８．００　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９７　－　７．８５　（ｍ，　２Ｈ），　７．８１　－　７．７３　（ｍ，　２Ｈ），　７．６６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４１　－　７．０９　（ｍ，　６Ｈ），　６．９４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　３．８６　（ｓ，　２Ｈ），　３．７７　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５９　（ｓ，　２Ｈ），　０．８９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：５３１．３０　（Ｍ＋１）。

【０６９０】
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１３６ｄ）の調製
化合物１３６ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（０．６６０ｍＬ）及びアセトニトリル（０．３３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３６ｃ）（５０ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（０．３３０ｍＬ、０．３３０ｍｍｏｌ）の１Ｎ溶液を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１３６ｄ）（２９ｍｇ、収率６１％）の塩酸塩が白色の固形物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．２０　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ交換可能），　１１．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．４５　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．２１　（ｓ，　１Ｈ），　８．０４　－　７．８０　（ｍ，　６Ｈ），　７．６２　－　７．４６　（ｍ，　３Ｈ），　７．３５　－　７．１０　（ｍ，　５Ｈ），　６．９５　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．１，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３８　（ｓ，　２Ｈ），　４．１５　（ｓ，　２Ｈ），　３．５８　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５０３．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　５０１．１　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{32}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{4}$．１．２５Ｈ$_{2}$Ｏ．ＨＣｌに関する計算値：Ｃ，　６８．４４；Ｈ，　５．３０；Ｎ，　４．９９；実測値：Ｃ，　６８．５２；Ｈ，　５．２３；Ｎ，　５．０９。

【０６９１】
スキーム１３７

【化２２３】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１Ｈ－インドール－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１３７ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１Ｈ－インドール－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３７ｂ）の調製

化合物１３７ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ｅ）（１５０ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ）から、２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール（１３７ａ）（１０１ｍｇ、０．４１７ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号４７６００４－８１－６）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．３３３ｍＬ、１．３３４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１８．７０ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３０．５ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を使用し、油浴で１１５℃にて１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１Ｈ－インドール－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３７ｂ）（５６ｍｇ、収率３２％）が淡黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１１．７９　（ｓ，　１Ｈ），　８．３０　（ｓ，　１Ｈ），　８．２１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８０　（ｓ，　１Ｈ），　７．６７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１３．８，　８．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．５４　－　７．１３　（ｍ，　８Ｈ），　７．０６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９９　－　６．８９　（ｍ，　１Ｈ），　５．３７　（ｓ，　２Ｈ），　３．８５　（ｓ，　２Ｈ），　３．７５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　５．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５９　（ｓ，　２Ｈ），　０．８７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５３１．３　（Ｍ＋１）。

【０６９２】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１Ｈ－インドール－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１３７ｃ）の調製

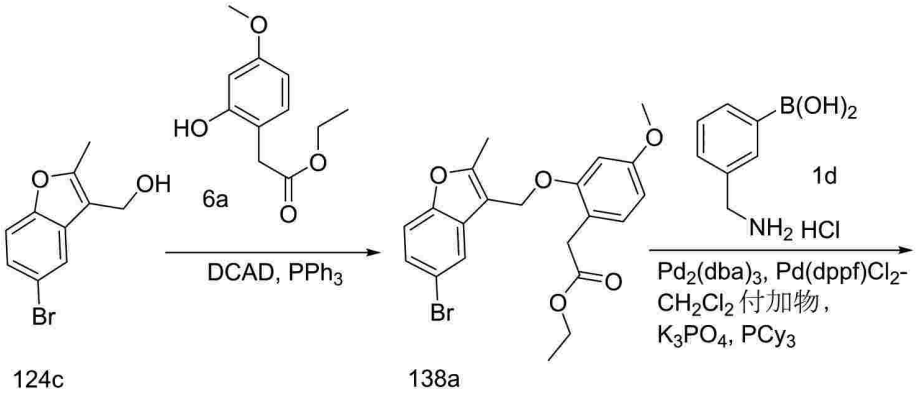
化合物１３７ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（０．６６０ｍＬ）、アセトニトリル（０．３３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１Ｈ－インドール－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３７ｂ）（５０ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物（０．３３０ｍＬ、０．３３０ｍｍｏｌ）の１Ｎ溶液を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１Ｈ－インドール－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸

（１３７ｃ）（２１ｍｇ、収率４４％）の塩酸塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １２．１９ （ｓ， １Ｈ， Ｄ$_2$Ｏ 交換可能），１１．９４ （ｄ， Ｊ ＝ ２．２ Ｈｚ， １Ｈ， Ｄ$_2$Ｏ 交換可能），８．４８ （ｓ， ３Ｈ， Ｄ$_2$Ｏ 交換可能），８．３９ （ｄ， Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ， １Ｈ），８．３０ （ｓ， １Ｈ），８．１３ （ｄ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ），８．０１ （ｄ， Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．９６ － ７．８５ （ｍ， １Ｈ），７．６５ （ｄ， Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ， １Ｈ），７．５９ （ｔ， Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．５２ （ｔｄ， Ｊ ＝ ５．２， ２．５ Ｈｚ， ２Ｈ），７．４０ － ７．３４ （ｍ， １Ｈ），７．３４ － ７．２１ （ｍ， ３Ｈ），７．１８ （ｄｄｄ， Ｊ ＝ ８．２， ７．０， １．２ Ｈｚ， １Ｈ），７．１２ － ７．０１ （ｍ， １Ｈ），６．９５ （ｔｄ， Ｊ ＝ ７．１， １．５ Ｈｚ， １Ｈ），５．４０ （ｓ， ２Ｈ），４．１７ （ｍ， Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ， ２Ｈ），３．５８ （ｓ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５０３．２ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ５０１．２ （Ｍ－１）。

【０６９３】

スキーム１３８

【化２２４】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（１３８ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１３８ａ）の調製

化合物１３８ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メタノール（１２４ｃ）（１ｇ、４．１５ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（１．１９７ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（９５９ｍｇ、４．５６ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（１．６７５ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）を使用し、混合物を室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュ

カラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１３８ａ）（８７５ｍｇ、収率４９％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１８　（ｓ，　２Ｈ），　３．９１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７８　（ｓ，　３Ｈ），　３．４３　（ｓ，　２Ｈ），　２．５１　（ｓ，　３Ｈ），　０．９６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５４．６　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０６９４】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１３８ｂ）の調製

化合物１３８ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１３８ａ）（２６４ｍｇ、０．６０９ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２２８ｍｇ、１．２１９ｍｍｏｌ）、$K_{3}PO_{4}$の４Ｍ溶液（０．６０９ｍＬ、２．４３７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５１．３ｍｇ、０．１８３ｍｍｏｌ）、$Pd_{2}(dba)_{3}$（５５．８ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）、$PdCl_{2}$（ｄｐｐｆ）－$CH_{2}Cl_{2}$付加物（４９．８ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１３８ｂ）（１６５ｍｇ、収率５９％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６０．２　（Ｍ＋１）。

【０６９５】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（１３８ｃ）の調製

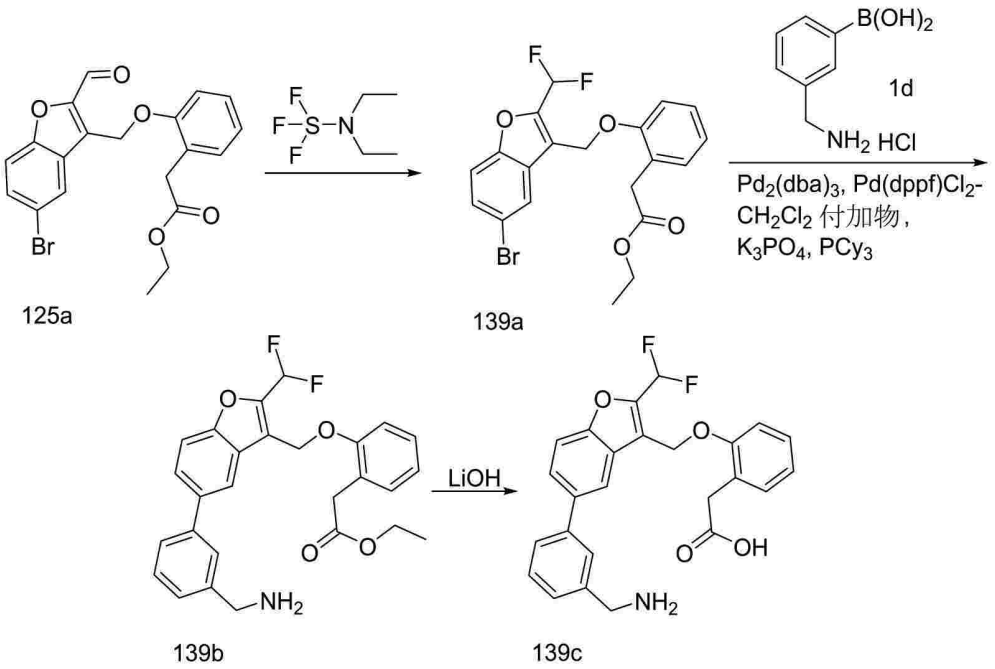
化合物１３８ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（６ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１３８ｂ）（０．１６５ｇ、０．３５９ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（２５．６ｍｇ、０．６０９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（１３８ｃ）（８４ｍｇ、収率３２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．５９　（ｓ，　２Ｈ，　$D_{2}O$　交換可能），　７．９５　（ｓ，　１Ｈ），　７．９０　（ｓ，　１Ｈ），　７．７２　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．３，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６１　（ｓ，　２Ｈ），　７．５４　－　７．４１　（ｍ，　２Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２６　（ｓ，　２Ｈ），　４．０９　（ｓ，　２Ｈ），　３．７６　（ｓ，　３Ｈ），　３．４１　（ｓ，　２Ｈ），　２．５２　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３２．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ

－）：４３０．２（Ｍ－１）；解析 $C_{26}H_{25}NO_5 \cdot HCl \cdot H_2O$に関する計算値：Ｃ，６４．２６；Ｈ，５．８１；Ｃｌ，７．３０；Ｎ，２．８８；実測値：Ｃ，６４．０１；Ｈ，５．７５；Ｃｌ，７．１６；Ｎ，２．８９。

【０６９６】

スキーム１３９

【化２２５】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１３９ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３９ａ）の調製

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－ホルミルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２５ａ）（１ｇ、２．３９７ｍｍｏｌ）の溶液に、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド（ＤＡＳＴ）（０．４１２ｍＬ、３．１２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、ＤＣＭで抽出し、合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出０～１００％］により精製し、２－（２－（（５－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３９ａ）（３５０ｍｇ、収率３３％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．０２（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｄｄｄ，Ｊ＝９．０，６．１，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．１６（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．４１（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｑ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ），０．９６（ｔ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（２８２ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ －１１６．１４。

【０６９７】

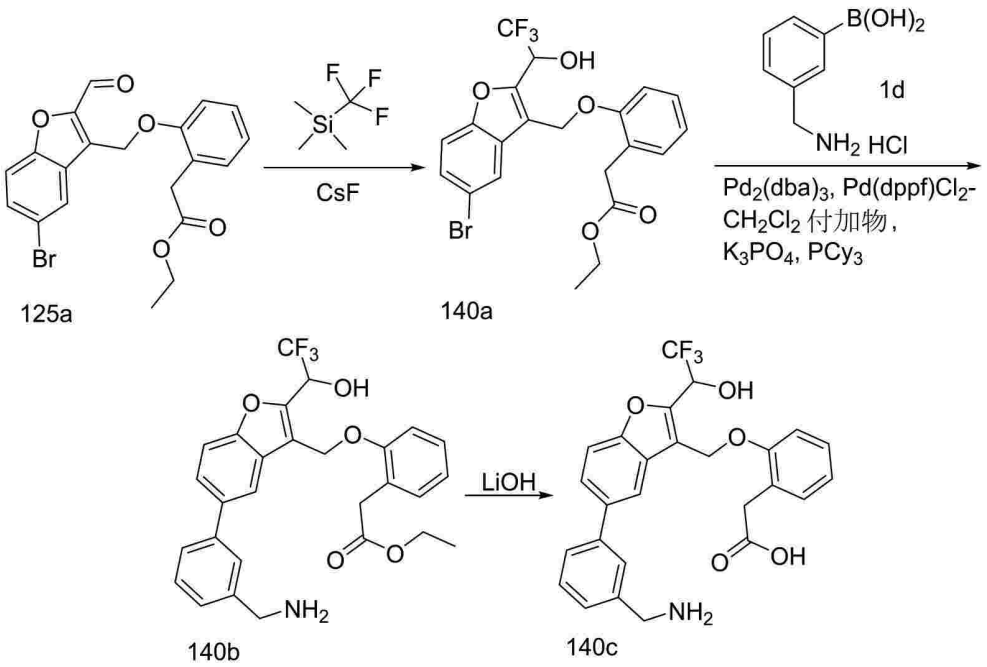
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３９ｂ）の

調製
化合物１３９ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３９ａ）（３５０ｍｇ、０．７９７ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２９９ｍｇ、１．５９４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．７９７ｍＬ、３．１９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６７．０ｍｇ、０．２３９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（７３．０ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)$－CH_2Cl_2付加物（６５．１ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３９ｂ）（２５２ｍｇ、収率６８％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６６．２　（Ｍ＋１）。

【０６９８】
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１３９ｃ）の調製
化合物１３９ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１３９ｂ）（２５２ｍｇ、０．５４１ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１００ｍｇ、２．３９０ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１３９ｃ）（１８８ｍｇ、収率５４％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１６　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．６０　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．１９　（ｓ，　１Ｈ），　７．９６　（ｓ，　１Ｈ），　７．８６　（ｓ，　２Ｈ），　７．８０　－　７．６９　（ｍ，　１Ｈ），　７．５９　－　７．４４　（ｍ，　３Ｈ，　１Ｈ　D_2O 交換可能），　７．３７　－　７．１９　（ｍ，　３Ｈ），　６．９６　（ｔ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５０　（ｓ，　２Ｈ），　４．１０　（ｓ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－１１５．６４；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３８．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４３６．１　（Ｍ－１）；解析　$C_{25}H_{21}F_2NO_4.HCl.0.75H_2O$に関する計算値：Ｃ，　６１．６０；Ｈ，　４．８６；Ｃｌ，　７．２７；Ｎ，　２．８７；実測値：Ｃ，　６１．９７；Ｈ，　４．７６；Ｃｌ，　６．８７；Ｎ，　２．９６。

【０６９９】
スキーム１４０

【化２２６】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４０ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４０ａ）の調製

無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－ホルミルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２５ａ）（１ｇ、２．３９７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチル（トリフルオロメチル）シラン（０．４４３ｇ、３．１２ｍｍｏｌ）及びＣｓＦ（０．３６４ｇ、２．３９７ｍｍｏｌ）を、Ａｒ雰囲気下で室温にて加え、混合物を２０分間超音波処理して反応を開始させた。混合物を室温で１２時間撹拌し、その後、ＨＣｌ水溶液（１Ｍ、１５ｍＬ）を加え、混合物をさらに１５分間撹拌した。次いで、混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、有機層を飽和ＮａＨＣＯ$_3$、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～７０％］を使用して精製し、２－（２－（（５－ブロモ－２－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４０ａ）（５５０ｍｇ、収率４７％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　７．８８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２６　－　７．１６　（ｍ，　２Ｈ），　６．９５　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．７７　（ｐ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４２　－　５．３０　（ｍ，　２Ｈ），　３．９２　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　０．９４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０７００】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２，２

，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４０ｂ）の調製

化合物１４０ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４０ａ）（３００ｍｇ、０．６１６ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２３１ｍｇ、１．２３１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．６１６ｍＬ、２．４６３ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５１．８ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５６．４ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（５０．３ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４０ｂ）（１６５ｍｇ、０．３２１ｍｍｏｌ）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１４．２　（Ｍ＋１）。

【０７０１】

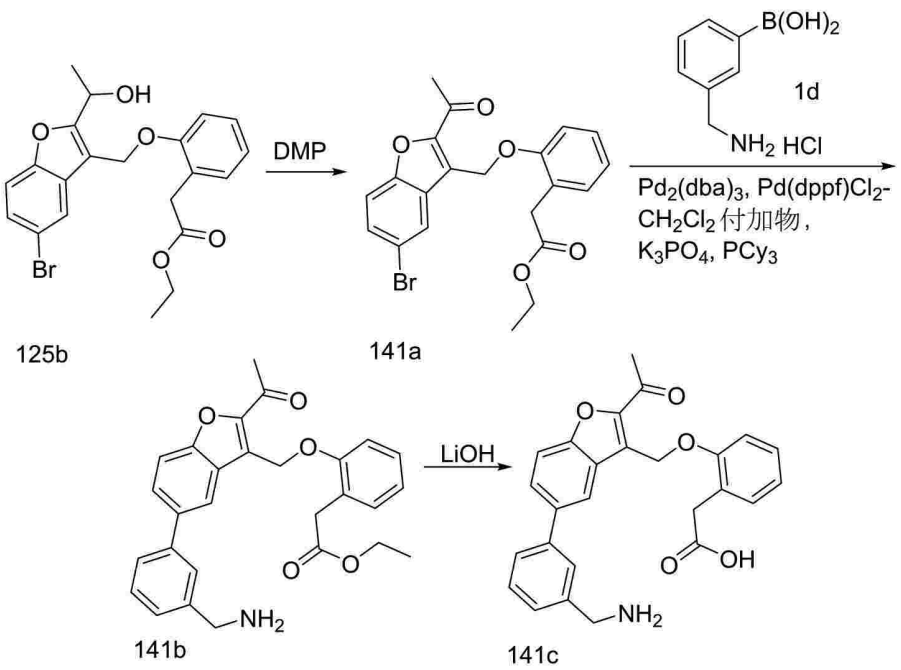
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４０ｃ）の調製

化合物１４０ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４０ｂ）（１６５ｍｇ、０．３２１ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（７８ｍｇ、１．８４７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４０ｃ）（１８８ｍｇ、収率５４％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１４　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．４４　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８８　（ｓ，　１Ｈ），　７．８２　－　７．６９　（ｍ，　３Ｈ），　７．５７　－　７．４３　（ｍ，　２Ｈ），　７．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　７．３３　－　７．１８　（ｍ，　３Ｈ），　６．９９　－　６．８９　（ｍ，　１Ｈ），　５．７８　（ｐ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５０　－　５．３３　（ｍ，　２Ｈ），　４．１０　（ｓ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－７５．１５；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８６．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４８４．１　（Ｍ－１）；解析　$C_{26}H_{22}F_3NO_5.HCl.H_2O$に関する計算値：Ｃ，　５７．８４；Ｈ，　４．６７；Ｃｌ，　６．５７；Ｎ，　２．５９；実測値：Ｃ，　５７．５４；Ｈ，　４．６９；Ｃｌ，　６．５８；Ｎ，　２．７１。

【０７０２】

スキーム１４１

【化２２７】



２－（２－（（２－アセチル－５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４１ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（２－アセチル－５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４１ａ）の調製

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２５ｂ）（５５０ｍｇ、１．２６９ｍｍｏｌ）の溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（ＤＭＰ）（７００ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］により精製し、２－（２－（（２－アセチル－５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４１ａ）（５４０ｍｇ、収率９９％）を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．０６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９　－７．６９　（ｍ，　２Ｈ），　７．３２　－　７．１８　（ｍ，　２Ｈ），　７．１６　－７．０８　（ｍ，　１Ｈ），　６．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６０　（ｓ，　２Ｈ），　３．９３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），３．５８　（ｓ，　２Ｈ），　２．６４　（ｓ，　３Ｈ），　０．９８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０７０３】

ステップ－２：２－（２－（（２－アセチル－５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４１ｂ）の調製

化合物１４１ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（各２０ｍＬ）中の２－（２－（（２－アセチル－５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４１ａ）（４００ｍｇ、０．９２７ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３４８ｍｇ、１．８５５ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の４Ｍ溶液（０．９２７ｍＬ、３．７１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（７８ｍｇ、０．２７８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（８５ｍｇ、０

．０９３ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加物（７６ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（２－アセチル－５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４１ｂ）（１６５ｍｇ、収率３９％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：４５８．２　（Ｍ＋１）。

【０７０４】

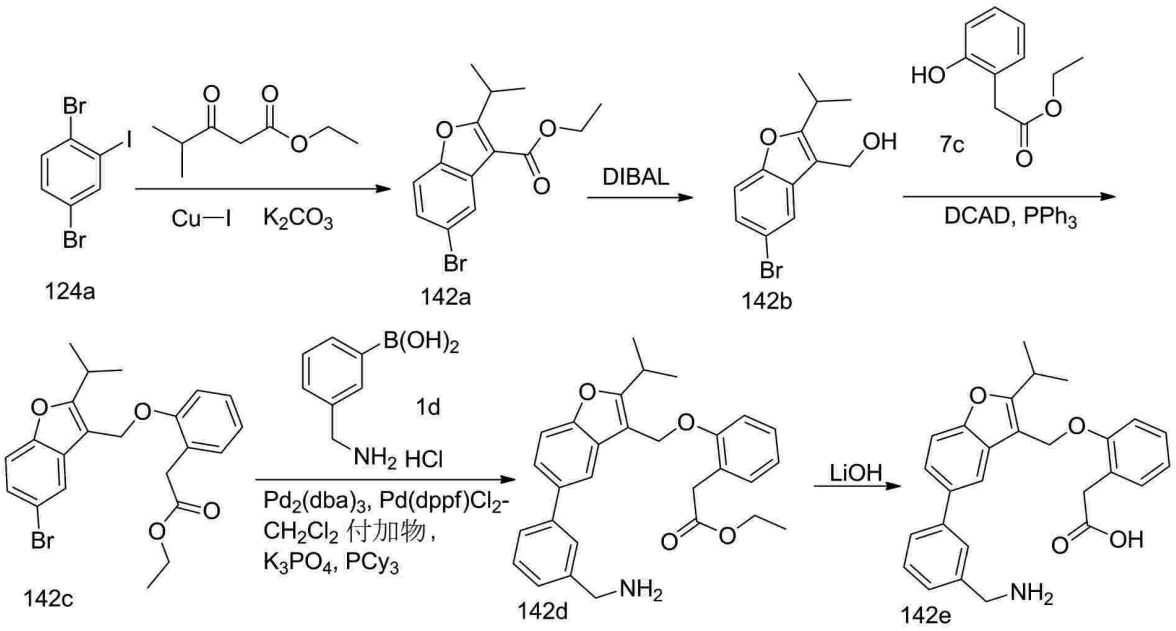
ステップ－３：２－（２－（（２－アセチル－５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４１ｃ）の調製

化合物１４１ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（２－アセチル－５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４１ｂ）（１６５ｍｇ、０．３６１ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１１７ｍｇ、２．７８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（２－アセチル－５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４１ｃ）（２８ｍｇ、収率７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１２．１６　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．４１　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．１９　（ｓ，　１Ｈ），　７．９６　－　７．８３　（ｍ，　３Ｈ），　７．７４　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．４，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７　－　７．４３　（ｍ，　２Ｈ），　７．２９　－　７．１８　（ｍ，　２Ｈ），　７．１４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６８　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　２．６６　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３０．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４２８．１　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{26}$Ｈ$_{23}$ＮＯ$_5$．ＨＣｌ．１．５Ｈ$_2$Ｏに関する計算値：Ｃ，　６３．３５；Ｈ，　５．５２；Ｎ，　２．８４；実測値：Ｃ，　６３．１２；Ｈ，　５．３８；Ｎ，　２．８８。

【０７０５】

スキーム１４２

【化２２８】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４２ｅ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－２－イソプロピルベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１４２ａ）の調製

化合物１４２ａを、スキーム１２４のステップ－１で報告された手順に従って、ＴＨＦ（８０ｍＬ）中の１，４－ジブロモ－２－ヨードベンゼン（１２４ａ）（２０ｇ、５５．３ｍｍｏｌ）から、４－メチル－３－オキソペンタン酸エチル（１１．３７ｇ、７１．９ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１．３６９ｇ、７．１９ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１９．１０ｇ、１３８ｍｍｏｌ）を使用し、アルゴン雰囲気下で１００℃にて２日間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－２－イソプロピルベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１４２ａ）（１．５ｇ、収率９％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．００　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３７　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９４　（ｐ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．４０　－　１．２９　（ｍ，　９Ｈ）。

【０７０６】

ステップ－２：（５－ブロモ－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メタノール（１４２ｂ）の調製

化合物１４２ｂを、スキーム３のステップ－４で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の５－ブロモ－２－イソプロピルベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１４２ａ）（１．５ｇ、４．８２ｍｍｏｌ）から、ＤＩＢＡＬ（ＴＨＦ中で１．０Ｍ）（１２．０５ｍＬ、１２．０５ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］による精製の後に、（５－ブロモ－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メタノール（１４２ｂ）（９４７ｍｇ、収率７３％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．

０６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３６－３．２６（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）。

【０７０７】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４２ｃ）の調製

化合物１４２ｃを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メタノール（１４２ｂ）（４５０ｍｇ、１．６７２ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（４８２ｍｇ、１．８３９ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（３３１ｍｇ、１．８３９ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（６７５ｍｇ、１．８３９ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカ（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４２ｃ）（５２１ｍｇ、収率７２％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．７８　（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．２４－７．１８（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｔｄ，Ｊ＝７．４，１．３Ｈｚ，１Ｈ），５．２０（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５０（ｓ，２Ｈ），３．４５－３．３５（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，６Ｈ），０．９５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【０７０８】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピルメチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４２ｄ）の調製

化合物１４２ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４２ｃ）（５００ｍｇ、１．１５９ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（４３５ｍｇ、２．３１８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（１．１５９ｍＬ、４．６４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（９８ｍｇ、０．３４８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１０６ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（９５ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４２ｄ）（１６７ｍｇ、収率３２％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５８．２　（Ｍ＋１）。

【０７０９】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４２ｅ）の調製

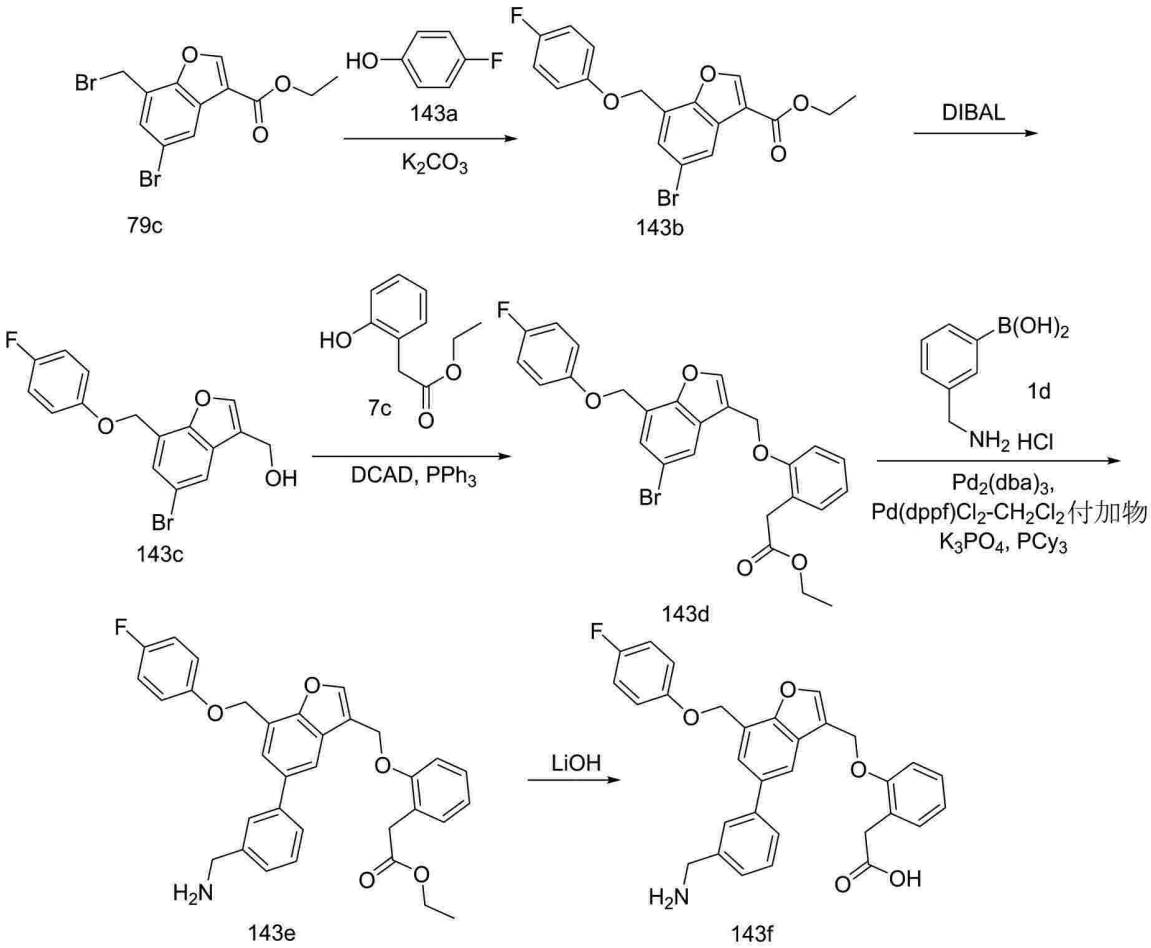
化合物１４２ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４２ｄ）（１６７ｍｇ、０．３６５ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１４６ｍｇ、３．４８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（ア

ミノメチル）フェニル）－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４２ｅ）（４４ｍｇ、収率９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １２．０４ （ｓ， １Ｈ， Ｄ$_2$Ｏ 交換可能）， ８．５４ （ｓ， ３Ｈ， Ｄ$_2$Ｏ 交換可能）， ７．９９ － ７．８１ （ｍ， ２Ｈ）， ７．７２ （ｄ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６７ － ７．５７ （ｍ， ２Ｈ）， ７．５５ － ７．４１ （ｍ， ２Ｈ）， ７．３３ － ７．２３ （ｍ， ２Ｈ）， ７．１９ （ｄ， Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９６ － ６．８９ （ｍ， １Ｈ）， ５．２７ （ｓ， ２Ｈ）， ４．０９ （ｓ， ２Ｈ）， ３．４８ （ｓ， ２Ｈ）， ３．４５ － ３．３９ （ｍ， １Ｈ）， １．３０ （ｄ， Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， ６Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４３０．２ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ４２８．１ （Ｍ－１）；解析 Ｃ$_{27}$Ｈ$_{27}$ＮＯ$_4$．１．１５ＨＣｌ．Ｈ$_2$Ｏに関する計算値：Ｃ， ６６．２６；Ｈ， ６．２１；Ｃｌ， ８．３３；Ｎ， ２．８６；実測値：Ｃ， ６６．４２；Ｈ， ５．５９；Ｃｌ， ８．２７；Ｎ， ３．１５。

【０７１０】

スキーム１４３

【化２２９】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４３ｆ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－７－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１４３ｂ）の調製

化合物１４３ｂを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（

７９ｃ）（０．５ｇ、１．３８１ｍｍｏｌ）から、４－フルオロフェノール（１４３ａ）（０．４６４ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（０．５７３ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）を使用し、Ａｒ雰囲気下で室温にて３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～８０％］による精製の後に、５－ブロモ－７－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１４３ｂ）（０．３６ｇ、収率６６％）が黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．８８　（ｓ，　１Ｈ），　８．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１６　－　７．１０　（ｍ，　４Ｈ），　５．３７　（ｓ，　２Ｈ），　４．３６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．３５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３９３．００　（Ｍ＋１）。

【０７１１】

ステップ－２：（５－ブロモ－７－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１４３ｃ）の調製

化合物１４３ｃを、スキーム３のステップ－４で報告された手順に従って、５－ブロモ－７－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１４３ｂ）（０．３５ｇ、０．８９０ｍｍｏｌ）から、ＤＩＢＡＬ（ＤＣＭ中で１．０Ｍ、２．２２５ｍＬ、２．２２５ｍｍｏｌ）を使用し、－７８℃で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］による精製の後に、（５－ブロモ－７－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１４３ｃ）（０．２６ｍｇ、収率８３％）が淡黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．９８　（ｄ，　Ｊ　＝　４．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１５　－　７．０８　（ｍ，　４Ｈ），　５．３３　（ｓ，　２Ｈ），　５．２９　－　５．１９　（ｍ，　１Ｈ），　４．６３　－　４．５９　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３５１．００　（Ｍ＋１）。

【０７１２】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－７－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４３ｄ）の調製

化合物１４３ｄを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１４３ｃ）（２５０ｍｇ、０．７１２ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（３７３ｍｇ、１．４２４ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（１４１ｍｇ、０．７８３ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（５２３ｍｇ、１．４２４ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～３０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４３ｄ）（２４０ｍｇ、収率６６％）が淡黄色の油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：　５３５．１０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０７１３】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４３ｅ）の調製

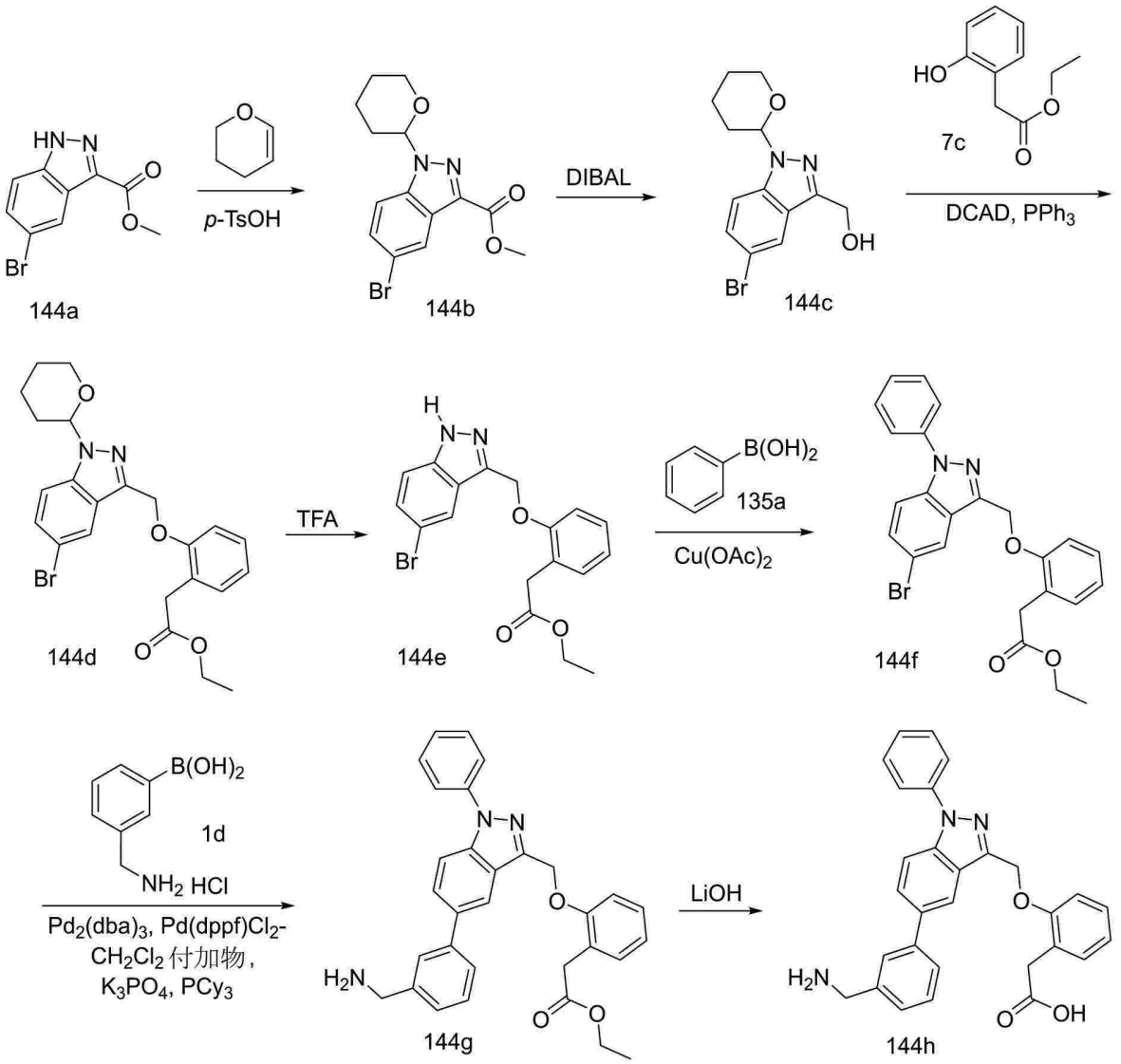
化合物１４３ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４

３ｄ）
（０．２４ｇ、０．４６８ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１７５ｍｇ、０．９３５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．９３５ｍＬ、１．８７０ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２６ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４３ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2－CH_2Cl_2付加物（３８ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１．５時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４３ｅ）（１１０ｍｇ、収率４４％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５４０．２０　（Ｍ＋１）

【０７１４】
ステップ－５、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４３ｆ）の調製
化合物１４３ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（４ｍＬ；１：１）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４３ｅ）（１１０ｍｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（６８．４ｍｇ、１．６３１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で１．５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（４－フルオロフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４３ｆ）（４０ｍｇ、収率３８％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１４　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．３７　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．１８　（ｓ，１Ｈ），　８．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７５　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．６，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１５．４，　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２８　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．７，　７．１，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１７　（ｍ，　２Ｈ），　７．１７　－　７．０７　（ｍ，　４Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４１　（ｓ，　２Ｈ），　５．３４　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－１２３．４５；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１２．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　５１０．１０　（Ｍ－１）；解析　$C_{31}H_{26}FNO_5$．１．０５ＨＣｌ．０．７５H_2Oに関する計算値：Ｃ，　６６．１０；Ｈ，　５．１１；Ｃｌ，　６．６１；Ｎ，　２．４９；実測値：Ｃ，　６６．４１；Ｈ，　５．１２；Ｃｌ，　６．８５；Ｎ，　２．５７。

【０７１５】
スキーム１４４

【化２３０】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－フェニル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４４ｈ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸メチル（１４４ｂ）の調製

ＤＣＭ（２０ｍＬ）及びＴＨＦ（２０ｍＬ）中の５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸メチル（１４４ａ）（３ｇ、１１．７６ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号７８１５５－７４－５）の溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸（ｐ－ＴｓＯＨ）（０．３０４ｇ、１．７６４ｍｍｏｌ）、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（１．６１０ｍＬ、１７．６４ｍｍｏｌ）を加え、室温で４時間撹拌し、真空中で濃縮した。得られた残留物を塩化メチレン（１００ｍＬ）に溶解し、飽和Ｎａ２ＣＯ３水溶液、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］により精製し、５－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸メチル（１４４ｂ）（３．６ｇ、収率９０％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．２２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８９　（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．０，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．０２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．５，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９４　（ｓ，　３Ｈ），　３．８８　（ｄｔ，　Ｊ　＝

１２．３，３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．４，７．５，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３５（ｔｄｄ，Ｊ＝１３．０，９．６，４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０２（ｄｄ，Ｊ＝９．４，４．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７３（ｔｄ，Ｊ＝１４．２，１３．７，７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．６０（ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：３６１．００＆３６３．００（Ｍ＋Ｎａ）。

【０７１６】

ステップ－２：（５－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１４４ｃ）の調製

化合物１４４ｃを、スキーム３のステップ－４で報告された手順に従って、５－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸メチル（１４４ｂ）（０．６ｇ、１．７６９ｍｍｏｌ）から、ＤＩＢＡＬ（ＤＣＭ中で１．０Ｍ）（４．４２ｍＬ、４．４２ｍｍｏｌ）を使用し、－７８℃で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１４４ｃ）（０．３５ｇ、収率６４％）が淡黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ　８．０７（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．９Ｈｚ，１Ｈ），５．８０（ｄｄ，Ｊ＝９．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３９（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９２－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．６２（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１２－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．４５（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：３３３．００（Ｍ＋Ｎａ）。

【０７１７】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４４ｄ）の調製

化合物１４４ｄを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の（５－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１４４ｃ）（２ｇ、６．４３ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（３．３７ｇ、１２．８５ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（１．３９０ｇ、７．７１ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（４．７２ｇ、１２．８５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～３０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４４ｄ）（２．２４ｇ、収率７４％）が白色の油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：４７３．１０（Ｍ＋１）。

【０７１８】

ステップ－４：２－（２－（（５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４４ｅ）の調製

化合物１４４ｅを、スキーム３のステップ－９で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４４ｄ）（２ｇ、４．２３ｍｍｏｌ）から、ＴＦＡ（３．２４ｍＬ、４２．３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフ

ィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４４ｅ）（１．４４ｇ、収率８８％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１３．２９　（ｓ，　１Ｈ），　７．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５６　－　７．５１　（ｍ，　１Ｈ），　７．４８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．２３　（ｍ，　２Ｈ），　７．２３　－　７．１６　（ｍ，　１Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．１，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３８　（ｓ，　２Ｈ），　３．９１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ），　０．９５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３８９．０５　（Ｍ＋１）。

【０７１９】

ステップ－５：２－（２－（（５－ブロモ－１－フェニル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４４ｆ）の調製

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４４ｅ）（０．４６ｇ、１．１８２ｍｍｏｌ）の溶液に、フェニルボロン酸（１３５ａ）（０．２８８ｇ、２．３６４ｍｍｏｌ）、ピリジン（０．１９１ｍＬ、２．３６４ｍｍｏｌ）、酢酸銅（ＩＩ）（０．３２２ｇ、１．７７３ｍｍｏｌ）、４°Ａモレキュラーシーブ（１ｇ）を加え、野外で室温にて２４時間撹拌した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用して精製し、２－（２－（（５－ブロモ－１－フェニル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４４ｆ）（０．４５ｇ、収率８２％）を透明な油状物として得た；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６５．１０　＆　４６７．１０　（Ｍ＋１）。

【０７２０】

ステップ－６：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－フェニル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４４ｇ）の調製

化合物１４４ｇを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（４ｍＬ）及びＴＨＦ（４ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－フェニル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４４ｆ）（０．４４ｇ、０．９４６ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３５４ｍｇ、１．８９１ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の２Ｍ溶液（１．８９１ｍＬ、３．７８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５３ｍｇ、０．１８９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（８７ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加物（７７ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－フェニル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４４ｇ）（０．３５ｇ、収率７５％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９２．２０　（Ｍ＋１）。

【０７２１】

ステップ－７：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－フェニル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４４ｈ）の調製

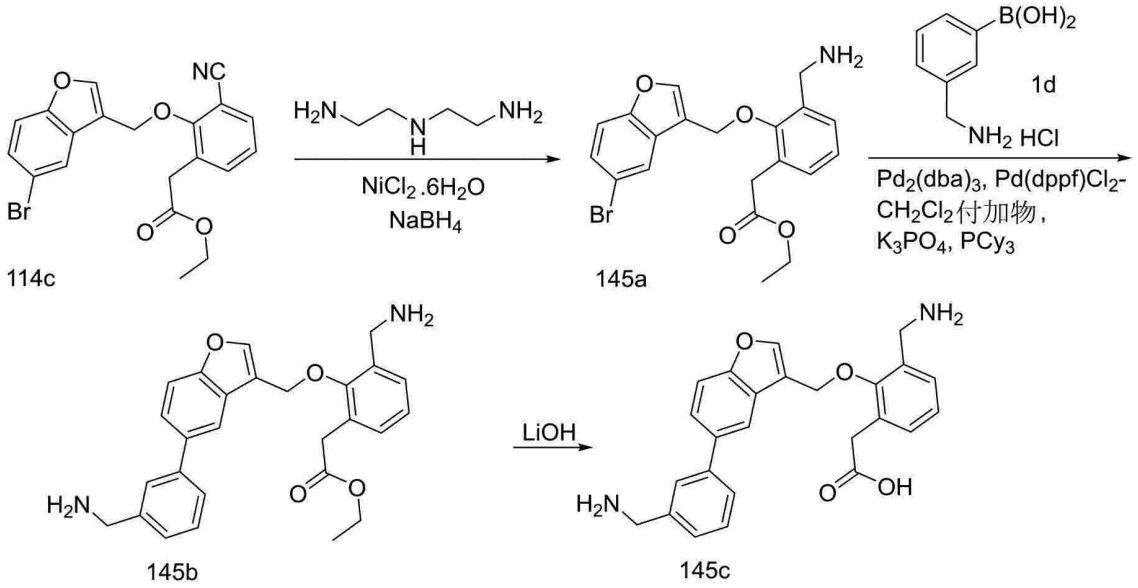
化合物１４４ｈを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（４ｍＬ；１：１）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－フェニル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４４ｇ）（０．３５ｇ、０．７１２ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（０．１２０ｇ、２．８５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で１．５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製

の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－フェニル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４４ｈ）（１５０ｍｇ、収率４６％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．１０ （ｓ， １Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能）， ８．４８ （ｓ，２Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能）， ８．２５ （ｄ， Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９８ （ｄ， Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９５ （ｓ， １Ｈ）， ７．９２ － ７．７５ （ｍ， ４Ｈ）， ７．６４ （ｔ， Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．５９ － ７．４０ （ｍ， ３Ｈ）， ７．３６ － ７．２７ （ｍ， ２Ｈ）， ７．２７ － ７．１８ （ｍ， １Ｈ）， ６．９４ （ｔｄ， Ｊ ＝ ７．１， １．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．５８ （ｓ， ２Ｈ）， ４．１２ （ｓ， ２Ｈ）， ３．５６ （ｓ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４６４．２０ （Ｍ＋１）；ＭＳ （ＥＳ－）： ４６２．２０ （Ｍ－１）；解析 Ｃ$_{29}$Ｈ$_{25}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{3}$．１．２ ＨＣｌ． ０．７５ Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ， ６６．８８；Ｈ， ５．３６；Ｃｌ， ８．１７；Ｎ， ８．０７；実測値：Ｃ， ６７．１９；Ｈ， ５．４２；Ｃｌ， ７．８５；Ｎ， ７．９８。

【０７２２】

スキーム１４５

【化２３１】



２－（３－（アミノメチル）－２－（（５－（３－アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４５ｃ）の調製

ステップ－１：２－（３－（アミノメチル）－２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４５ａ）の調製

無水メタノール（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸エチル（１１４ｃ）（０．６ｇ、１．４４８ｍｍｏｌ）の０℃の撹拌溶液に、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物（０．０８６ｇ、０．３６２ｍｍｏｌ）を加え、続いて水素化ホウ素ナトリウム（０．１６４ｇ、４．３５ｍｍｏｌ）を１０分間かけて少しずつ加え、室温で３時間撹拌した。Ｎ１－（２－アミノエチル）エタン－１，２－ジアミン（０．３１３ｍＬ、２．９０ｍｍｏｌ）で１時間撹拌を続けて反応をクエンチし、真空中で濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルに取り、ブラインで洗浄し、ブライン層を酢酸エチル（２×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出 ０～６０％］を使用して精製し、２－（３－（アミノメチル）－２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メト

キシ）フェニル）酢酸エチル（１４５ａ）（０．２１ｇ、収率３５％）を淡黄色のワックスとして得た；ＭＳ（＋）：　４１８．１０　＆　４２０．１０　（Ｍ＋１）。

【０７２３】

ステップ－２：２－（３－（アミノメチル）－２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４５ｂ）の調製

化合物１４５ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（３－（アミノメチル）－２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４５ａ）（０．２ｇ、０．４７８ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１７９ｍｇ、０．９５６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．９５６ｍＬ、１．９１３ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２７ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４４ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2－CH_2Cl_2付加物（３９ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（３－（アミノメチル）－２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４５ｂ）（４０ｍｇ、収率１９％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４５．２０　（Ｍ＋１）；８８９．４０　（２Ｍ＋１）。

【０７２４】

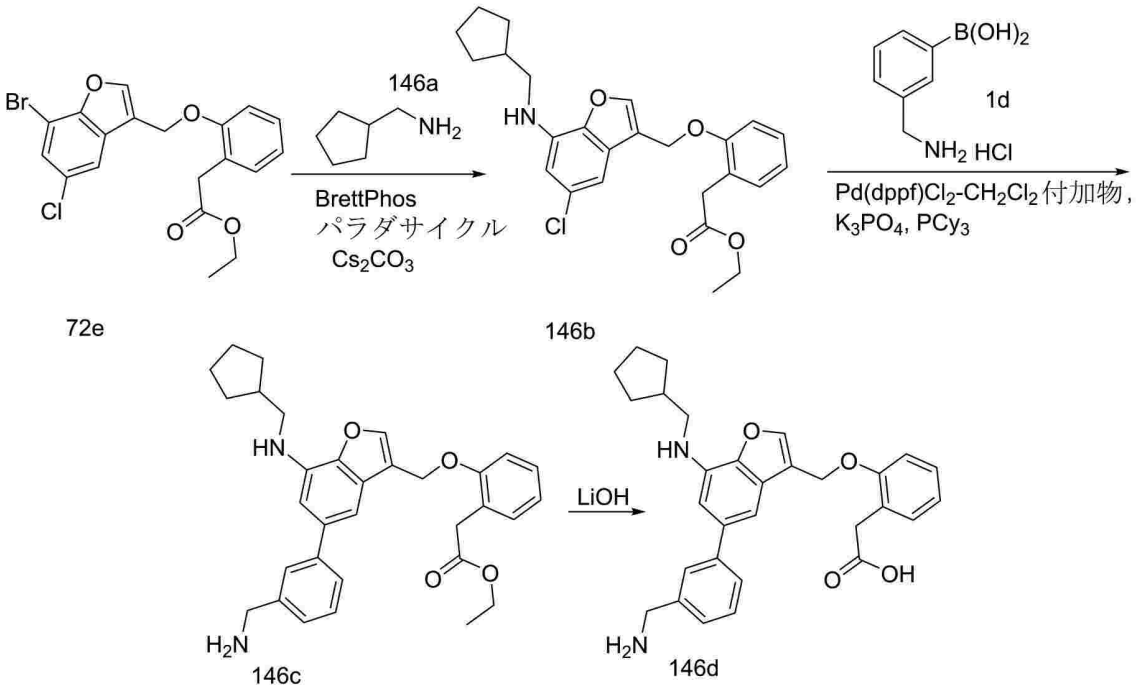
ステップ－３：２－（３－（アミノメチル）－２－（（５－（３－アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４５ｃ）の調製

化合物１４５ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（４ｍＬ；１：１）中の２－（３－（アミノメチル）－２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４５ｂ）（４０ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１５ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で１．５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（３－（アミノメチル）－２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４５ｃ）（１５ｍｇ、収率４０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）δ　１２．４５　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．３５　（ｓ，　５Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．２０　（ｓ，　１Ｈ），　８．０１　（ｓ，　１Ｈ），　７．８９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８０　－　７．６７　（ｍ，　３Ｈ），　７．５３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１２　（ｓ，　２Ｈ），　４．１３　（ｓ，　２Ｈ），　４．０９　（ｓ，　２Ｈ），　３．７４　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１７．２０　（Ｍ＋１）；８３３．３０　（２Ｍ＋１）。

【０７２５】

スキーム１４６

【化２３２】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４６ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４６ｂ）の調製

ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中のＢｒｅｔｔＰｈｏｓパラダサイクル（０．０９４ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２．３０７ｇ、７．０８ｍｍｏｌ）、及びシクロペンチルメタンアミン（１４６ａ）（０．３５１ｇ、３．５４ｍｍｏｌ）の溶液に、２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｅ）（１ｇ、２．３６０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を脱気し、Ａｒを充填し、９０℃で４時間マイクロ波を照射した。酢酸エチル（２０ｍＬ）を溶液に加え、セライトのパッドを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用して精製し、２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４６ｂ）（２９７ｍｇ、収率２９％）を得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．０５　（ｓ，　１Ｈ），　７．２８　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　８．２，　７．３，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１９　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１０．７，　７．８，　１．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．１２　（ｔ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１７　（ｓ，　２Ｈ），　３．９６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　３．１８　－　３．０８　（ｍ，　２Ｈ），　２．３２　－　２．１５　（ｍ，　１Ｈ），　１．８２　－　１．６７　（ｍ，　２Ｈ），　１．６５　－　１．５６　（ｍ，　２Ｈ），　１．５６　－　１．４５　（ｍ，　２Ｈ），　１．３５　－　１．２１　（ｍ，　２Ｈ），　１．０３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４２．２０　（Ｍ＋１）。

【０７２６】

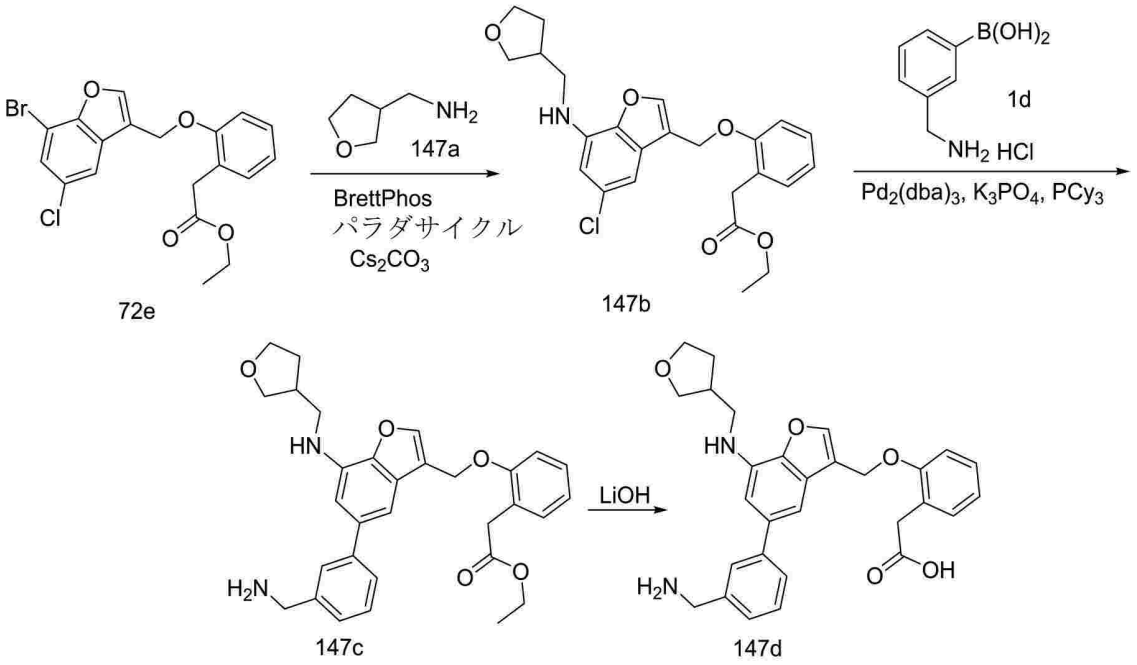
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル

（１４６ｃ）の調製
化合物１４６ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（８ｍＬ）及び２－Ｍｅ－ＴＨＦ（４ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４６ｂ）（０．２９７ｇ、０．６６９ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３１３ｍｇ、１．６７３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．６６９ｍＬ、２．６８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１５０ｍｇ、０．５３５ｍｍｏｌ）、ＰｄCl_2（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（２１９ｍｇ、０．２６８ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４６ｃ）が透明な油状物として得られ、これを精製せずに次のステップに持ち越した；ＭＳ（ＥＳ＋）：５１３．３０（Ｍ＋１）。

【０７２７】
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４６ｄ）の調製
化合物１４６ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４６ｃ）（０．６６９ｍｍｏｌ、上記のステップ－２由来）から、水酸化リチウム一水和物（６４．５ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４６ｄ）（６５ｍｇ、収率２０％）のＨＣｌ塩が淡褐色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．２８（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．０３　（ｓ，　１Ｈ），　７．７８　（ｓ，　１Ｈ），　７．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　－　７．４１　（ｍ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．２４　（ｍ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１７　（ｍ，　２Ｈ），　７．１７　－　７．１３　（ｍ，　１Ｈ），　６．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８０　－　６．７３　（ｍ，　１Ｈ），　５．２６　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　３．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．３９　－　２．２０　（ｍ，　１Ｈ），　１．８８　－　１．７１　（ｍ，　２Ｈ），　１．７０　－　１．４５　（ｍ，　４Ｈ），　１．４１　－　１．２１　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８５．３　（Ｍ＋１）；解析　$C_{30}H_{32}N_2O_4$．１．５ＨＣｌ．H_2Oに関する計算値：Ｃ，　６４．６６；Ｈ，　６．４２；Ｃｌ，　９．５４；Ｎ，　５．０３；実測値：Ｃ，　６４．９２；Ｈ，　６．５０；Ｃｌ，　９．５１；Ｎ，　４．８９。

【０７２８】
スキーム１４７

【化２３３】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４７ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－（（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４７ｂ）の調製

化合物１４７ｂを、スキーム１４６のステップ－１で報告された手順に従って、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｅ）（１ｇ、２．３６ｍｍｏｌ）から、（テトラヒドロフラン－３－イル）メタンアミン（１４７ａ）（０．３５８ｇ、３．５４ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓパラダサイクル（０．０９４ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２．３０７ｇ、７．０８ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で２時間マイクロ波を照射して調製した。これにより、後処理とフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後、２－（２－（（５－クロロ－７－（（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４７ｂ）（３６４ｍｇ、収率３５％）が得られた；

ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４４．２０　（Ｍ＋１）。

【０７２９】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４７ｃ）の調製

化合物１４７ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（８ｍＬ）及び２－Ｍｅ－ＴＨＦ（４ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４７ｂ）（０．３６４ｇ、０．８２ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３８４ｍｇ、２．０５０ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．８２０ｍＬ、３．２８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフ

ィン（１８４ｍｇ、０．６５６ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（３００ｍｇ、０．３２８ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１６時間加熱して調製した。これにより、後処理の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４７ｃ）が得られ、これを精製せずに次のステップにそのまま使用した；ＭＳ（ＥＳ＋）：５１５．２０（Ｍ＋１）。

【０７３０】

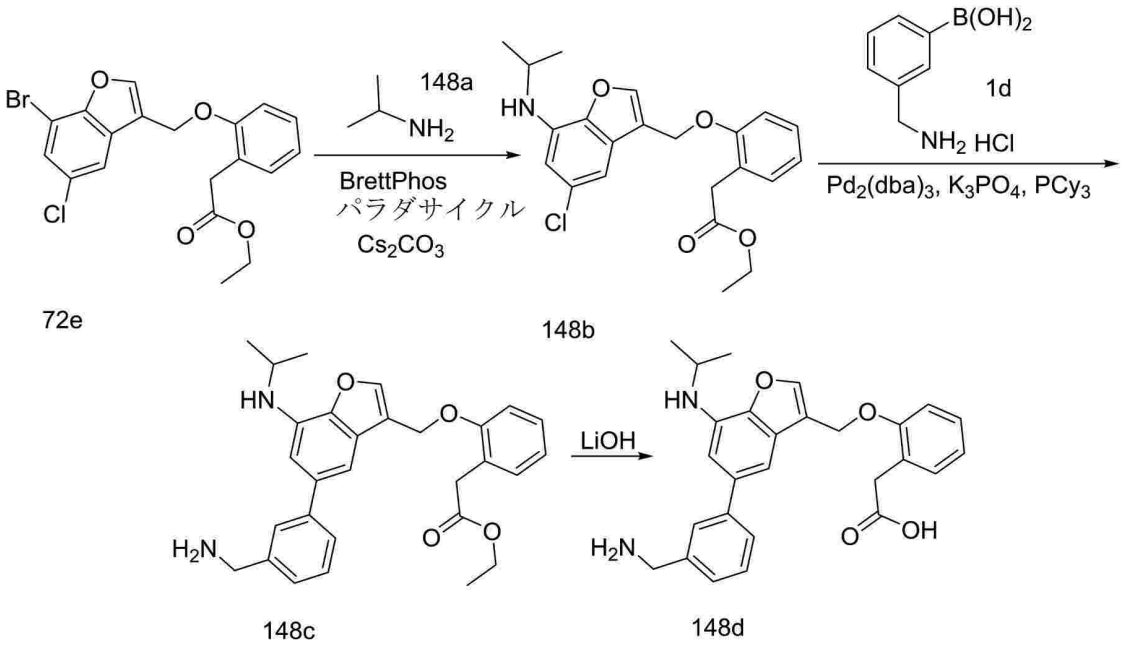
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４７ｄ）の調製

化合物１４７ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４７ｃ）（０．８２ｍｍｏｌ、上記のステップ－２由来）から、水酸化リチウム一水和物（７９ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４７ｄ）（５１ｍｇ、収率１３％）のＨＣｌ塩が白色固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４２（ｓ，４Ｈ，D_2O 交換可能），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．１８（ｍ，３Ｈ），６．９３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），５．２７（ｓ，２Ｈ），４．１４－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．８４－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．６４（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６０－３．５０（ｍ，３Ｈ），３．２７（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７５－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６０（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４８７．３（Ｍ＋１）；解析　$C_{29}H_{30}N_2O_5$ １．７５ＨＣｌ １．２５H_2Oに関する計算値：Ｃ，６０．８０；Ｈ，６．０３；Ｃｌ，１０．８３；Ｎ，４．８９；実測値：Ｃ，６０．７０；Ｈ，６．０６；Ｃｌ，１０．６６；Ｎ，４．８３。

【０７３１】

スキーム１４８

【化２３４】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（イソプロピルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４８ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－（イソプロピルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４８ｂ）の調製

化合物１４８ｂを、スキーム１４６のステップ－１で報告された手順に従って、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｅ）（１ｇ、２．３６ｍｍｏｌ）から、プロパン－２－アミン（１４８ａ）（０．２０９ｇ、３．５４ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔＰｈｏｓパラダサイクル（０．０９４ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２．３０７ｇ、７．０８ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で４時間マイクロ波を照射して調製した。これにより、後処理とフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－（イソプロピルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４８ｂ）（２１１ｍｇ、収率２２％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．０４　（ｓ，　１Ｈ），　７．３６　－　７．２３　（ｍ，　１Ｈ），　７．２３　－　７．１１　（ｍ，　２Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１７　（ｓ，　２Ｈ），　３．９６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８６　－　３．７４　（ｍ，　１Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　１．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　６Ｈ），　１．０２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：　４０２．１０　（Ｍ＋１）。

【０７３２】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（イソプロピルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４８ｃ）の調製

化合物１４８ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（８ｍＬ）及び２－Ｍｅ－ＴＨＦ（４ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（イソプロピルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４８ｂ）（０．２１１ｇ、０．５２５ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸

塩酸塩（１ｄ）（２４６ｍｇ、１．３１３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．５２５ｍＬ、２．１０ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１１８ｍｇ、０．４２０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１９２ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１６時間加熱して調製した。これにより、後処理の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（イソプロピルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４８ｃ）が得られ、これをさらに精製せずにそのまま次のステップに使用した；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４７３．２０ （Ｍ＋１）。

【０７３３】

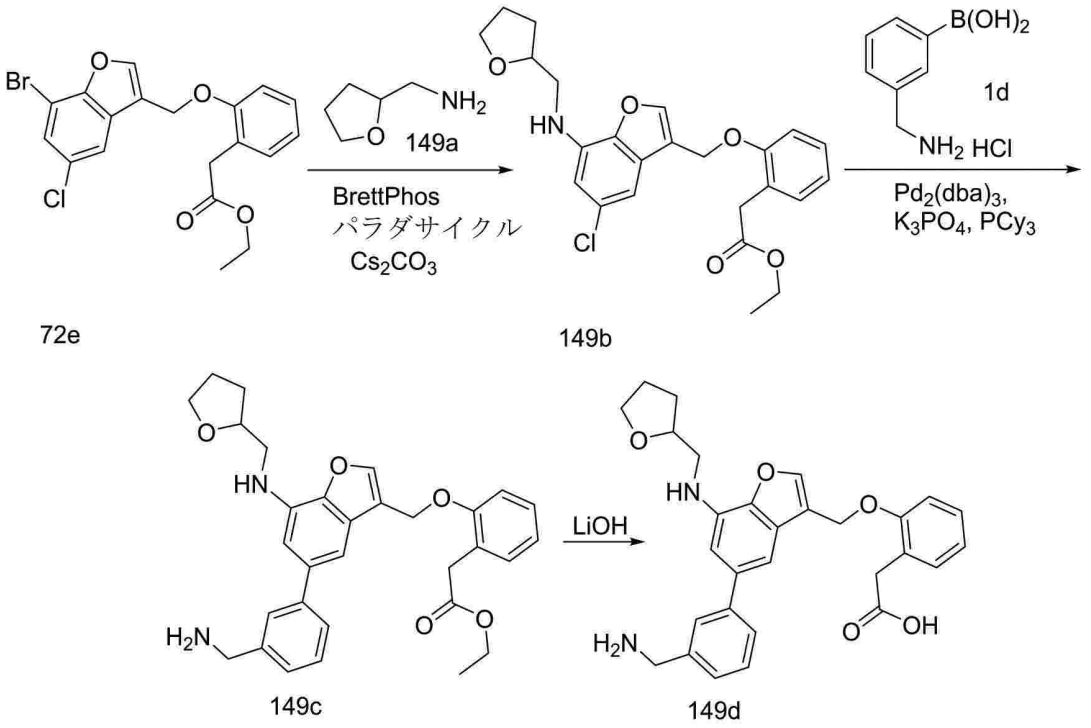
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（イソプロピルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４８ｄ）の調製

化合物１４８ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（イソプロピルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４８ｃ）（０．５２５ｍｍｏｌ、上記のステップ－２由来）から、水酸化リチウム一水和物（５０．３ｍｇ、２．０９９ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（イソプロピルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４８ｄ）（２４ｍｇ、収率１０％）のＨＣｌ塩が淡褐色の固形物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．２７ （ｓ， ３Ｈ， D_2O 交換可能）， ８．０４ （ｓ， １Ｈ）， ７．７９ （ｓ， ２Ｈ）， ７．６９ （ｄ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４９ （ｔ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４２ （ｄ， Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３２ － ７．２５ （ｍ， １Ｈ）， ７．２５ － ７．１７ （ｍ， ３Ｈ）， ６．９３ （ｔ， Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．８４ （ｓ， １Ｈ）， ５．２６ （ｓ， ２Ｈ）， ４．１６ － ４．０７ （ｍ， ２Ｈ）， ３．９７ － ３．８９ （ｍ， １Ｈ）， ３．５５ （ｓ， ２Ｈ）， １．２５ （ｄ， Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ， ６Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４４５．２ （Ｍ＋１）；解析 $C_{27}H_{28}N_2O_4$．１．８５ＨＣｌ．１．５H_2Oに関する計算値：Ｃ， ６０．１７；Ｈ， ６．１４；Ｃｌ， １２．１７；Ｎ， ５．２０；実測値：Ｃ， ５９．８６；Ｈ， ５．８８；Ｃｌ， １２．５０；Ｎ， ５．０２。

【０７３４】

スキーム１４９

【化２３５】



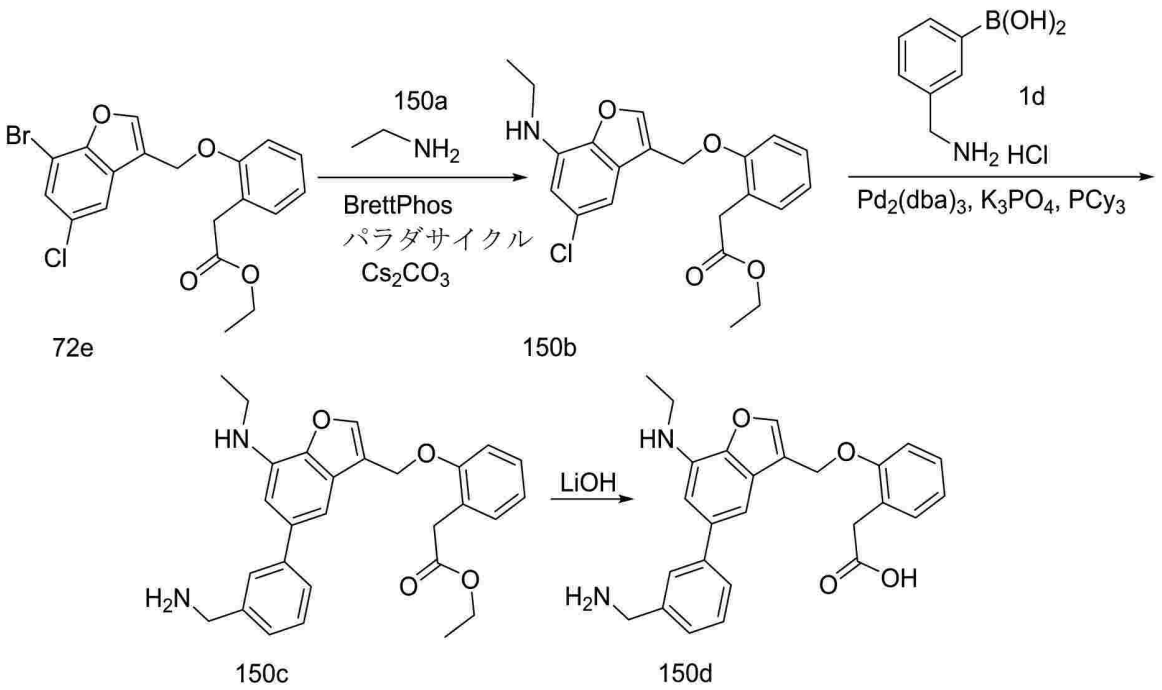
２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４９ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－（（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４９ｂ）の調製

化合物１４９ｂを、スキーム１４６のステップ－１で報告された手順に従って、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｅ）（２ｇ、４．７２ｍｍｏｌ）から、（テトラヒドロフラン－２－イル）メタンアミン（１４９ａ）（０．９５５ｇ、９．４４ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓパラダサイクル（０．１８８ｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．６１ｇ、１４．１６ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で２時間マイクロ波を照射して調製した。これにより、後処理とフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－（（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４９ｂ）（５７６ｍｇ、収率２８％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．０５（ｓ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．２５　（ｍ，　１Ｈ），　７．２５　－　７．１６（ｍ，　２Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．９８　（ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１７　（ｓ，２Ｈ），　４．０９　－　４．００　（ｍ，　１Ｈ），　３．９５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８６　－　３．７０　（ｍ，　１Ｈ），　３．７０　－　３．５８（ｍ，　１Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　３．３２　－　３．１７　（ｍ，　２Ｈ），　１．９８　－　１．７５　（ｍ，　２Ｈ），　１．７２　－　１．５７　（ｍ，　２Ｈ），１．０３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４４．２０（Ｍ＋１）。

【０７３５】
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４９ｃ）の調製
化合物１４９ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（８ｍＬ）及び２－Ｍｅ－ＴＨＦ（４ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４９ｂ）（０．５７６ｇ、１．２９８ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（６０８ｍｇ、３．２４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（１．２９８ｍＬ、５．１９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２９１ｍｇ、１．０３８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４７５ｍｇ、０．５１９ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１６時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４９ｃ）（１６５ｍｇ、収率２５％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１５．３０　（Ｍ＋１）。
【０７３６】
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４９ｄ）の調製
化合物１４９ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４９ｃ）（１６５ｍｇ、０．３２１ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（３０．７ｍｇ、１．２８３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１４９ｄ）（１４ｍｇ、収率９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．２８　（ｓ，　４Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．０４　（ｓ，　１Ｈ），　７．７９　（ｓ，　１Ｈ），　７．６９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．２３　（ｍ，　１Ｈ），　７．２３　－　７．１６　（ｍ，　３Ｈ），　６．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８９　－　６．８５　（ｍ，　１Ｈ），　５．２６　（ｓ，　２Ｈ），　４．１７　－　４．０６　（ｍ，　３Ｈ），　３．８６　－　３．７４　（ｍ，　１Ｈ），　３．７２　－　３．６１　（ｍ，　１Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　３．３８　－　３．３１　（ｍ，　２Ｈ），　２．０５　－　１．９１　（ｍ，　１Ｈ），　１．９４　－　１．７７　（ｍ，　２Ｈ），　１．７６　－　１．６１　（ｍ，　１Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８７．２　（Ｍ＋１）。
【０７３７】
スキーム１５０

【化２３６】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（エチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１５０ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－（エチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５０ｂ）の調製

化合物１５０ｂを、スキーム１４６のステップ－１で報告された手順に従って、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｅ）（２ｇ、４．７２ｍｍｏｌ）から、エチルアミン（１５０ａ）（３．５４ｍＬ、７．０８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓパラダサイクル（０．１８８ｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．６１ｇ、１４．１６ｍｍｏｌ）を使用し、６０℃で１時間マイクロ波を照射して調製した。これにより、後処理とフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－（エチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５０ｂ）（４１７ｍｇ、収率２３％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．０５　（ｓ，　１Ｈ），　７．３６　－　７．２３　（ｍ，　１Ｈ），　７．２３　－　７．１４　（ｍ，　２Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．０７　（ｔ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１７　（ｓ，　２Ｈ），　３．９７　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　３．２９　－　３．１５　（ｍ，　２Ｈ），　１．１９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３８８．１０　（Ｍ＋１）。

【０７３８】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（エチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５０ｃ）の調製

化合物１５０ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（８ｍＬ）及び２－Ｍｅ－ＴＨＦ（４ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（エチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５０ｂ）（０

．４１７ｇ、１．０７５ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（５０４ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（１．０７５ｍＬ、４．３０ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２４１ｍｇ、０．８６０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３９４ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１６時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（エチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５０ｃ）（１３７ｍｇ、収率２８％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５９．２０　（Ｍ＋１）。

【０７３９】

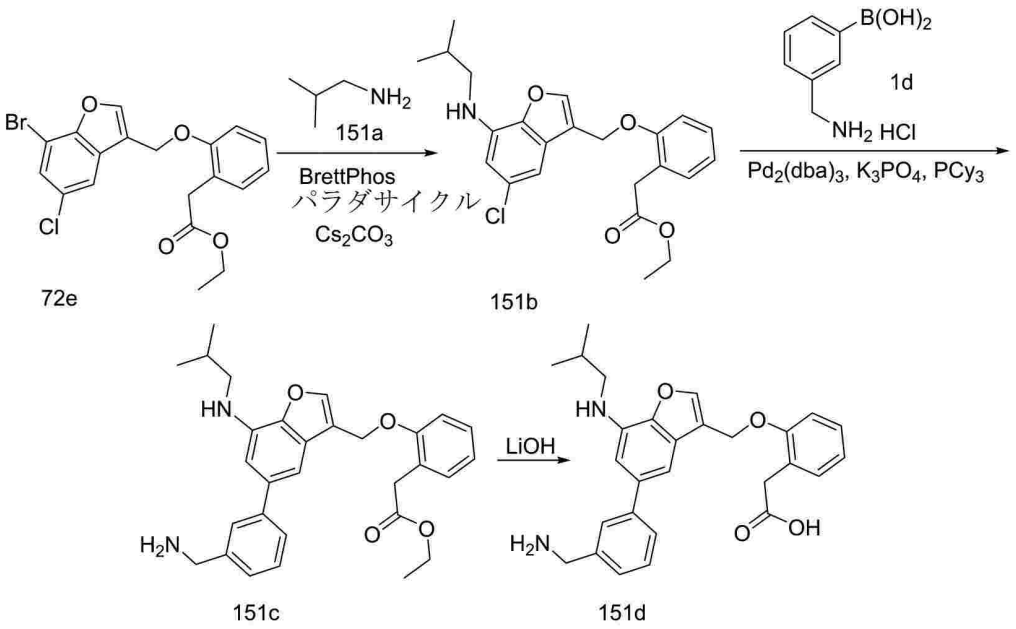
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（エチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１５０ｄ）の調製

化合物１５０ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（エチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５０ｃ）（１３７ｍｇ、０．２９９ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（２８．６ｍｇ、１．１９５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（エチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１５０ｄ）（８ｍｇ、収率６％）のＨＣｌ塩が淡褐色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．３２　（ｓ，　４Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．０４　（ｓ，　１Ｈ），　７．８１　（ｓ，　１Ｈ），　７．６９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．２４　（ｍ，　１Ｈ），　７．２５　－　７．１４　（ｍ，　３Ｈ），　６．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８２　（ｓ，　１Ｈ），　５．２７　（ｓ，　２Ｈ），　４．１７　－　４．０８　（ｍ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　３．３３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．２６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３１．２　（Ｍ＋１）。

【０７４０】

スキーム１５１

【化２３７】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（イソブチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１５１ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－（イソブチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５１ｂ）の調製

化合物１５１ｂを、スキーム１４６のステップ－１で報告された手順に従って、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｅ）（２ｇ、４．７２ｍｍｏｌ）から、２－メチルプロパン－１－アミン（１５１ａ）（０．７０４ｍＬ、７．０８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔＰｈｏｓパラダサイクル（０．１８８ｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．６１ｇ、１４．１６ｍｍｏｌ）を使用し、６０℃で１時間マイクロ波を照射して調製した。これにより、後処理とフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－（イソブチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５１ｂ）（７０１ｍｇ、収率３６％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．０５　（ｓ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．２５　（ｍ，１Ｈ），　７．２５　－　７．１７　（ｍ，　２Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．１７　（ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１７　（ｓ，　２Ｈ），　３．９６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　３．０１　（ｔ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．９８　－　１．８５　（ｍ，　１Ｈ），　１．０３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：４１６．１　（Ｍ＋１）。

【０７４１】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（イソブチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５１ｃ）の調製

化合物１５１ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２４ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（イソブチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５１ｂ）（０．７０１ｇ、１．６８５ｍ

ｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（７９０ｍｇ、４．２１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（１．６８５ｍＬ、６．７４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３７８ｍｇ、１．３４８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（６１７ｍｇ、０．６７４ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１６時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（イソブチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５１ｃ）（３８３ｍｇ、収率４７％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８７．３０　（Ｍ＋１）。

【０７４２】

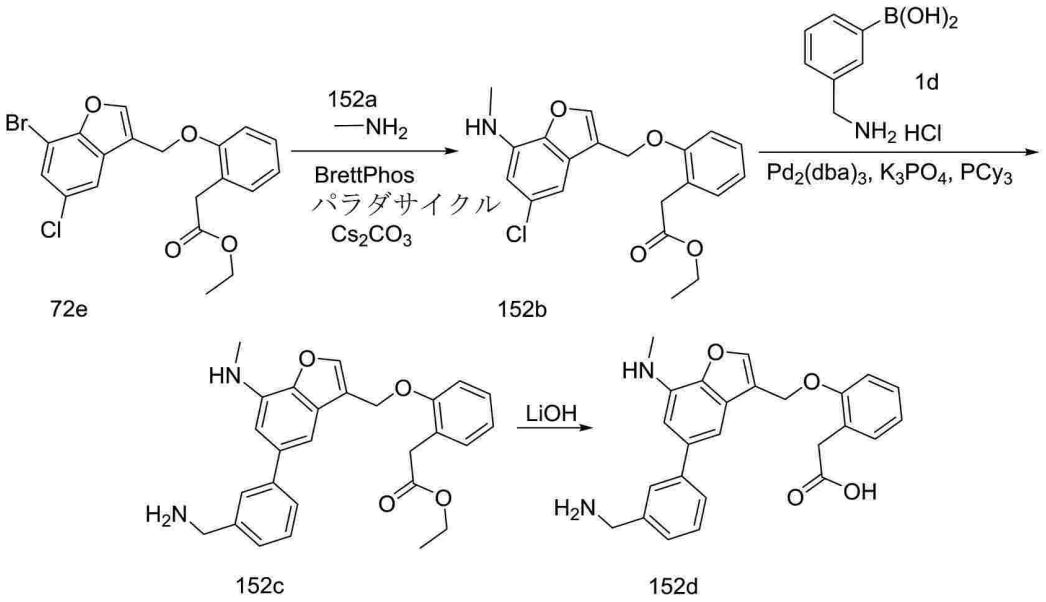
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（イソブチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１５１ｄ）の調製

化合物１５１ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（イソブチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５１ｃ）（３８３ｍｇ、０．７８７ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（７５ｍｇ、３．１５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（イソブチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１５１ｄ）（７５ｍｇ、収率２１％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．４１　（ｓ，　４Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．０４　（ｓ，　１Ｈ），　７．８１　（ｓ，　１Ｈ），　７．７０　－　７．６５　（ｍ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４４　（ｔ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２７　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．７，　７．２，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２３　－　７．１９　（ｍ，　２Ｈ），　７．１９　－　７．１５　（ｍ，　１Ｈ），　６．９７　－　６．８７　（ｍ，　１Ｈ），　６．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２６　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｑ，　Ｊ　＝　５．２，　４．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　３．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．０７　－　１．９０　（ｍ，　１Ｈ），　０．９８　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５９．３　（Ｍ＋１）；解析　$C_{28}H_{30}N_2O_4$．１．５ＨＣｌ．１．２５H_2Oに関する計算値：Ｃ，　６２．７７；Ｈ，　６．４０；Ｃｌ，　９．９３；Ｎ，　５．２３；実測値：Ｃ，　６２．６５；Ｈ，　６．２６；Ｃｌ，　１０．１４；Ｎ，　５．１９。

【０７４３】

スキーム１５２

【化２３８】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（メチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１５２ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－（メチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５２ｂ）の調製

化合物１５２ｂを、スキーム１４６のステップ－１で報告された手順に従って、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｅ）（２ｇ、４．７２ｍｍｏｌ）から、メタンアミン（１５２ａ）（３．５４ｍＬ、７．０８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓパラダサイクル（０．１８８ｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．６１ｇ、１４．１６ｍｍｏｌ）を使用し、６０℃で１時間マイクロ波を照射して調製した。これにより、後処理とフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－（メチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５２ｂ）（６２６ｍｇ、収率３６％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．０５　（ｓ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．２４　（ｍ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１３　（ｍ，　２Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．２９　－　６．１６　（ｍ，　１Ｈ），　５．１７　（ｓ，　２Ｈ），　３．９７　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　２．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３７４．１０　（Ｍ＋１）。

【０７４４】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（メチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５２ｃ）の調製

化合物１５２ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（８ｍＬ）及び２－Ｍｅ－ＴＨＦ（４ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（メチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５２ｂ）（０．６２６ｇ、１．６７５ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（７８５ｍｇ、４．１９ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の４Ｍ溶液（１．６７５ｍＬ、６．７０ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３７６ｍｇ、１．３４０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（６１３ｍｇ、０．６７０ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１６

時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（メチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５２ｃ）（３２６ｍｇ、収率４４％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４５．２０　（Ｍ＋１）。

【０７４５】

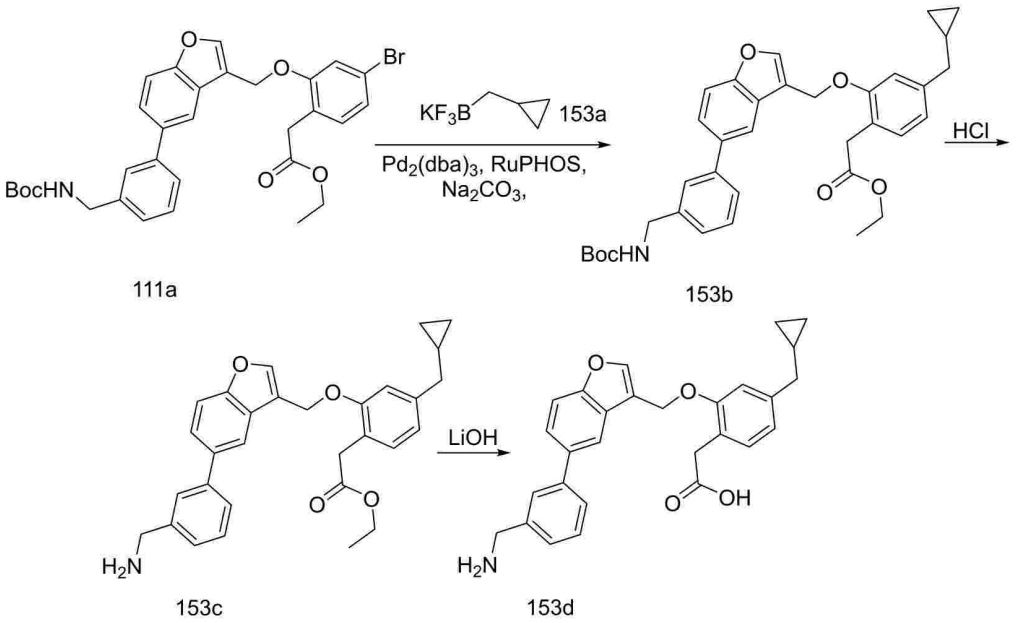
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（メチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１５２ｄ）の調製

化合物１５２ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（メチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５２ｃ）（３２６ｍｇ、０．７３３ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（７０．３ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（メチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１５２ｄ）（３１ｍｇ、収率１０％）のＨＣｌ塩が淡褐色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．４０　（ｓ，　４Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．０４　（ｓ，１Ｈ），　７．８４　（ｓ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．２２　（ｍ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１７　（ｍ，　３Ｈ），　６．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７８（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２７　（ｓ，　２Ｈ），　４．１８　－　４．０４　（ｍ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　２．９２　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：　４１７．２　（Ｍ＋１）；解析　Ｃ$_{25}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{4}$．１．６５ＨＣｌ．１．７５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　５９．０９；Ｈ，　５．７８；Ｃｌ，　１１．５１；Ｎ，　５．５１；実測値：Ｃ，　５８．９９；Ｈ，　５．５８；Ｃｌ，　１１．５３；Ｎ，５．４３。

【０７４６】

スキーム１５３

【化２３９】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（シクロプロピルメチル）フェニル）酢酸（１５３ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（シクロプロピルメチル）フェニル）酢酸エチル（１５３ｂ）の調製

化合物１５３ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、トルエン（１０ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の２－（４－ブロモ－２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１１ａ）（０．４９１ｇ、０．８２６ｍｍｏｌ）から、（シクロプロピルメチル）トリフルオロホウ酸カリウム（１５３ａ）（０．２０１ｇ、１．２３９ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（０．３５ｇ、３．３０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（０．０３８ｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）、ＲｕＰＨＯＳ（０．０３９ｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で１０時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（シクロプロピルメチル）フェニル）酢酸エチル（１５３ｂ）（２４５ｍｇ、収率５２％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．１３ （ｓ， １Ｈ）， ７．８９ （ｓ， １Ｈ）， ７．７０ （ｄ， Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６２ （ｄ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５７ （ｓ， ３Ｈ）， ７．４２ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２２ （ｄ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１４ － ７．０５ （ｍ， ２Ｈ）， ６．７９ （ｄｄ， Ｊ ＝ １２．８， ７．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．２８ （ｓ， ２Ｈ）， ４．２０ （ｄ， Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．０３ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．５１ （ｓ， ２Ｈ）， ２．６０ － ２．４４ （ｍ， ２Ｈ）， １．３８ （ｓ， ９Ｈ）， １．１７ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）， １．０４ － ０．９０ （ｍ， １Ｈ）， ０．４９ － ０．３９ （ｍ， ２Ｈ）， ０．２６ － ０．１４ （ｍ， ２Ｈ）。

【０７４７】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－

３－イル）メトキシ）－４－（シクロプロピルメチル）フェニル）酢酸エチル（１５３ｃ）の調製

化合物１５３ｃを、スキーム７のステップ－２で報告された手順に従って、２－（２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（シクロプロピルメチル）フェニル）酢酸エチル（１５３ｂ）（２５４ｍｇ、０．４４６ｍｍｏｌ）から、ＥｔＯＨ（４ｍＬ）中のＨＣｌ（ジオキサン中で４Ｍ）（０．５５７ｍＬ、２．２２９ｍｍｏｌ）を使用し、反応混合物を室温で４時間撹拌して調製した。これにより、後処理の後に２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（シクロプロピルメチル）フェニル）酢酸エチル（１５３ｃ）が得られ、これをそのままステップに使用した；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４７０．３０ （Ｍ＋１）。

【０７４８】

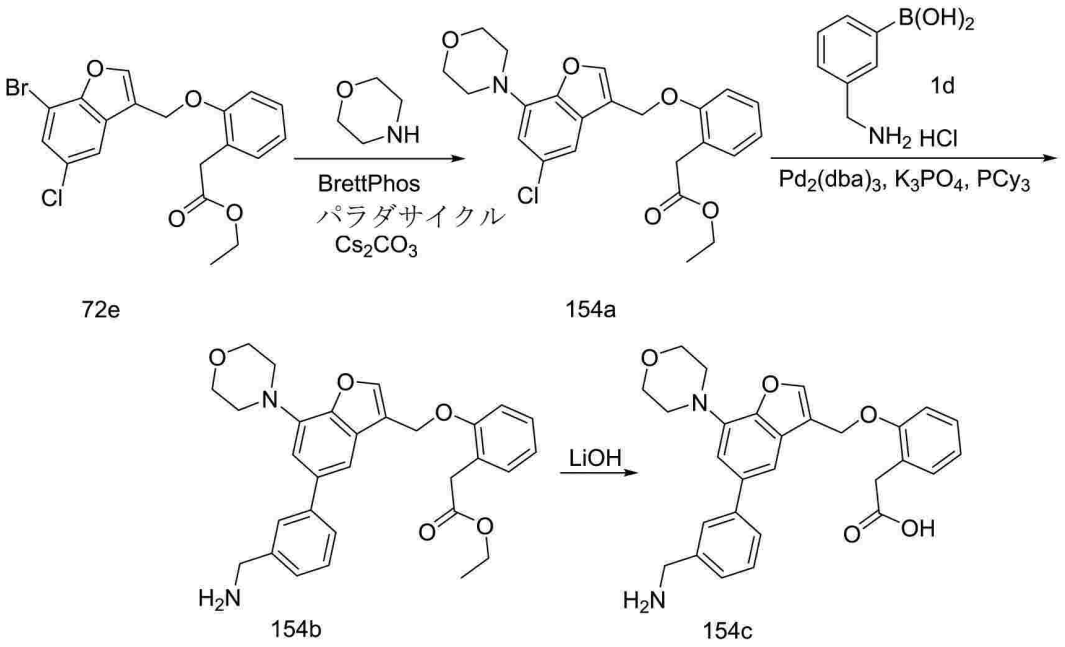
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（シクロプロピルメチル）フェニル）酢酸（１５３ｄ）の調製

化合物１５３ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（シクロプロピルメチル）フェニル）酢酸エチル（１５３ｃ）（上記のステップ－２由来）から、水酸化リチウム一水和物（３５．１ｍｇ、１．４６５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（シクロプロピルメチル）フェニル）酢酸（１５３ｄ）（３２ｍｇ、収率２０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．１０ （ｓ， １Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能）， ８．２７ （ｓ， ３Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能）， ８．１４ （ｓ， １Ｈ）， ８．０１ （ｄ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８６ （ｓ， １Ｈ）， ７．７８ － ７．７１ （ｍ， ２Ｈ）， ７．７１ － ７．６３ （ｍ， １Ｈ）， ７．５３ （ｔ， Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４６ （ｄ， １Ｈ）， ７．１１ （ｓ， １Ｈ）， ７．０９ （ｓ， １Ｈ）， ６．８４ － ６．７８ （ｍ， １Ｈ）， ５．３２ （ｓ， ２Ｈ）， ４．１２ （ｓ， ２Ｈ）， ３．４９ （ｓ， ２Ｈ）， ２．５２ － ２．４７ （ｍ， ２Ｈ）， １．０５ － ０．９０ （ｍ， １Ｈ）， ０．５４ － ０．３８ （ｍ， ２Ｈ）， ０．２３ － ０．１３ （ｍ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４４２．３ （Ｍ＋１）；解析 Ｃ$_{28}$Ｈ$_{27}$ＮＯ$_{4}$．ＨＣｌ．１．２５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ， ６７．１９；Ｈ， ６．１４；Ｃｌ， ７．０８；Ｎ， ２．８０；実測値：Ｃ， ６７．３７ Ｈ，５．９１；Ｃｌ， ６．８７；Ｎ， ２．８４。

【０７４９】

スキーム１５４

【化２４０】



72e　154a　154b　154c

２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－モルホリノベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１５４ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－モルホリノベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５４ａ）の調製

化合物１５４ａを、スキーム１４６のステップ－１で報告された手順に従って、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｅ）（１．８ｇ、４．２５ｍｍｏｌ）から、モルホリン（０．５５０ｍＬ、６．３７ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓパラダサイクル（０．１６９ｇ、０．２１２ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．１５ｇ、１２．７５ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で１時間マイクロ波を照射して調製した。これにより、後処理とフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出０～５０％］を使用した精製の後、２－（２－（（５－クロロ－７－モルホリノベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５４ａ）（１２１ｍｇ、収率６．５％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３０．１０　（Ｍ＋１）。

【０７５０】

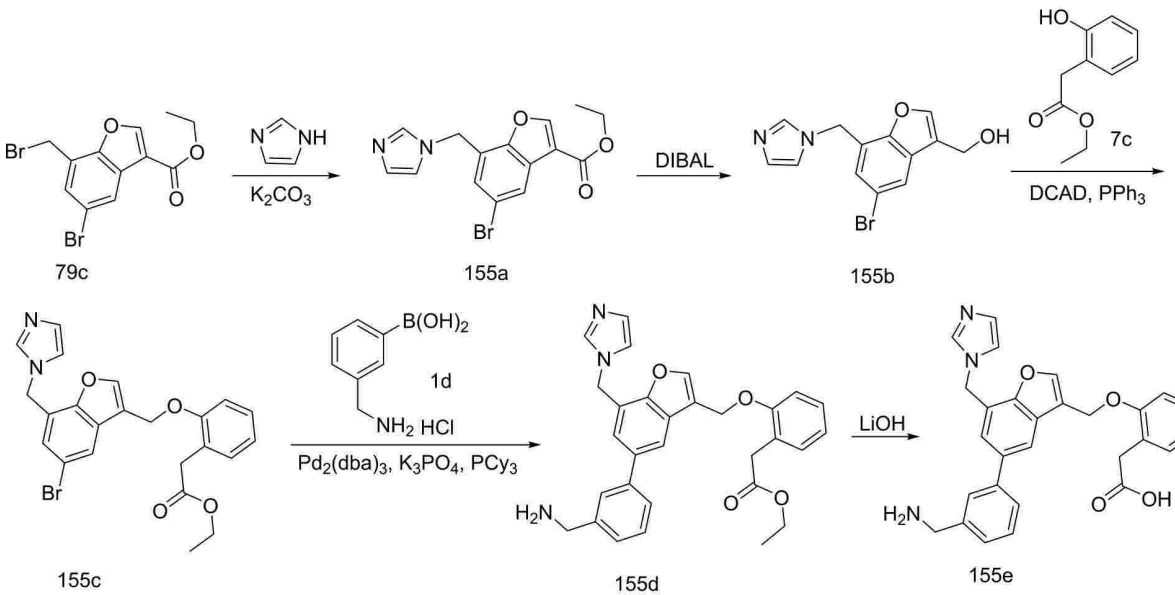
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－モルホリノベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５４ｂ）の調製

化合物１５４ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（８ｍＬ）及び２－Ｍｅ－ＴＨＦ（４ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－モルホリノベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５４ａ）（０．１２１ｇ、０．２８１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１３２ｍｇ、０．７０４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．２８１ｍＬ、１．１２６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６３．１ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１０３ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１６時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－モルホリノベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５４ｂ）（２６ｍｇ、収率１８％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５０１．３０　（Ｍ＋１）。

【０７５１】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－モルホリノベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１５４ｃ）の調製
化合物１５４ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（０．２ｍＬ）、メタノール（０．０２ｍＬ）及び水（０．０２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－モルホリノベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５４ｂ）（２６ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（４．９８ｍｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－モルホリノベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１５４ｃ）（２．２ｍｇ、収率１０％）のＨＣｌ塩が淡褐色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）　δ　７．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８５　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７４　－　７．７１　（ｍ，　１Ｈ），　７．５４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４０　－　７．３５　（ｍ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．２５（ｍ，　１Ｈ），　７．２５　－　７．１５　（ｍ，　２Ｈ），　６．９５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３２　（ｓ，　２Ｈ），　４．２１　（ｓ，　２Ｈ），　４．０５　－　３．９７　（ｍ，　４Ｈ），　３．６２　（ｓ，　２Ｈ），　３．６１　－　３．５７　（ｍ，　４Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７３．２　（Ｍ＋１）。

【０７５２】
スキーム１５５
【化２４１】



２－（２－（（７－（（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル）－５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１５５ｅ）の調製
ステップ－１：７－（（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル）－５－ブロモベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１５５ａ）の調製
化合物１５５ａを、スキーム７９のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７９ｃ）（０．６ｇ、１．６５７ｍｍｏｌ）から、１Ｈ－イミダゾール（０．３３８ｇ、４．９７ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．６８７ｇ、４．９７ｍｍｏｌ）を使用し、室

温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、７－（（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル）－５－ブロモベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１５５ａ）（０．５３ｇ、収率９２％）が黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．９０　（ｓ，　１Ｈ），　８．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８０　（ｔ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２４　（ｔ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９２　（ｔ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５４　（ｓ，　２Ｈ），　４．３５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．３４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（＋）：　３４９．０５　（Ｍ＋１）。

【０７５３】

ステップ－２：（７－（（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル）－５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メタノール（１５５ｂ）の調製

化合物１５５ｂを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の７－（（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル）－５－ブロモベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１５５ａ）（０．５３ｇ、１．５１８ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（３．７９ｍＬ、３．７９ｍｍｏｌ）中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液を使用し、－７８℃で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（７－（（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル）－５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メタノール（１５５ｂ）（０．３ｇ、収率６４％）が淡黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９　（ｓ，　１Ｈ），　７．２７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２２　（ｔ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９０　（ｔ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４８　（ｓ，　２Ｈ），　５．２４　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．６，　１．１　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３０７．００　＆　３０９．００　（Ｍ＋１）。

【０７５４】

ステップ－３：２－（２－（（７－（（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル）－５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５５ｃ）の調製

化合物１５５ｃを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（７－（（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル）－５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メタノール（１５５ｂ）（３００ｍｇ、０．９７７ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（９０ｍｇ、０．３４５ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（１９４ｍｇ、１．０７４ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（７１７ｍｇ、１．９５３ｍｍｏｌ）の０℃の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（７－（（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル）－５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５５ｃ）（２５０ｍｇ、収率５５％）が淡黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６９．１０　（Ｍ＋１）。

【０７５５】

ステップ－４：２－（２－（（７－（（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル）－５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５５ｄ）の調製

化合物１５５ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、２－（２－（（７－（（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル）－５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５５ｃ）（２５０ｍｇ、０．５３３ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２００ｍｇ、１．

０６５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．０６５ｍＬ、２．１３１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２９．９ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（４８．８ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（７－（（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル）－５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５５ｄ）（１００ｍｇ、収率３８％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９６．２５　（Ｍ＋１）。

【０７５６】

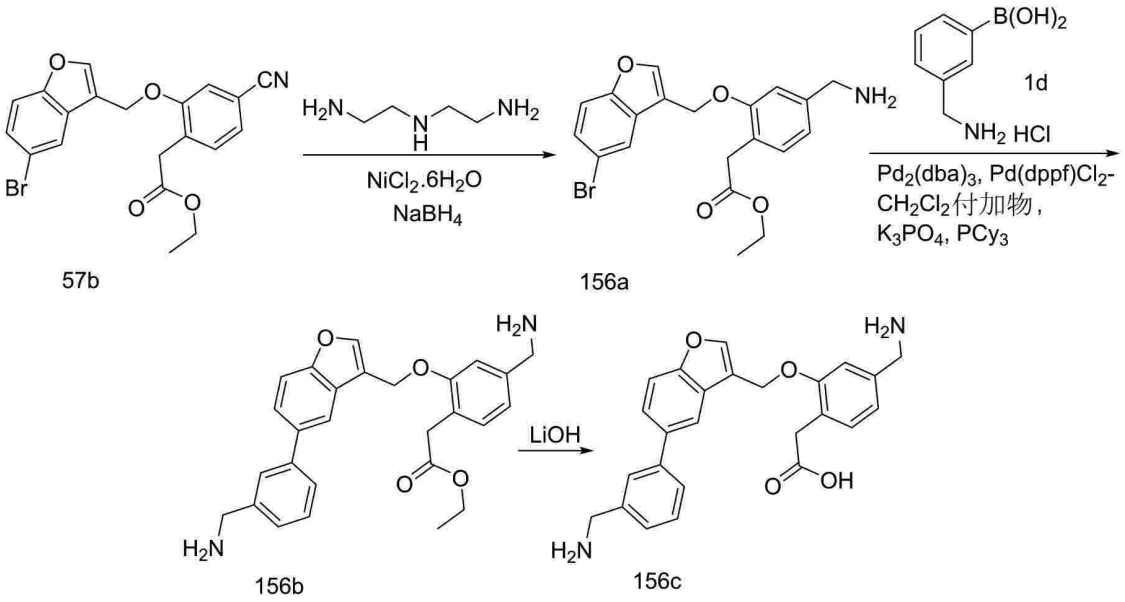
ステップ－５：２－（２－（（７－（（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル）－５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１５５ｅ）の調製

化合物１５５ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各２ｍＬ）中の２－（２－（（７－（（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル）－５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５５ｄ）（１００ｍｇ、０．２０２ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（５０．８ｍｇ、１．２１１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で１．５時間加熱して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（７－（（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル）－５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１５５ｅ）（６５ｍｇ、収率６９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１４．９０　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　９．４８　（ｓ，　１Ｈ），　８．６６　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．１９　（ｓ，　１Ｈ），　８．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０２　（ｓ，　１Ｈ），　７．９１　（ｔ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７５　（ｄｔ，　Ｊ　＝　６．７，　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７１　（ｔ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７　－　７．４７　（ｍ，　２Ｈ），　７．２７　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．６，　７．０，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２１　（ｄｔ，　Ｊ　＝　８．２，　２．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．８２　（ｓ，　２Ｈ），　５．３３　（ｓ，　２Ｈ），　４．２０－４．０２　（ｍ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６８．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４６６．１０　（Ｍ－１）；解析　$C_{28}H_{25}N_3O_4.2HCl.3.25H_2O$に関する計算値：Ｃ，　５６．１５；Ｈ，　５．６４；Ｎ，　７．０２；実測値：Ｃ，　５６．１６；Ｈ，　５．６６；Ｎ，　６．８２。

【０７５７】

スキーム１５６

【化２４２】



２－（４－（アミノメチル）－２－（（５－（３－アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１５６ｃ）の調製

ステップ－１：２－（４－（アミノメチル）－２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５６ａ）の調製

化合物１５６ａを、スキーム１４５のステップ－１で報告された手順に従って、無水メタノール（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－シアノフェニル）酢酸エチル（５７ｂ）（１ｇ、２．４１４ｍｍｏｌ）から、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物（０．１４３ｇ、０．６０４ｍｍｏｌ）、水素化ホウ素ナトリウム（０．２７４ｇ、７．２４ｍｍｏｌ）、Ｎ１－（２－アミノエチル）エタン－１，２－ジアミン（０．５２２ｍＬ、４．８３ｍｍｏｌ）を使用し、１時間撹拌して調製した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出　０～６０％］を使用して精製し、２－（４－（アミノメチル）－２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５６ａ）（０．２５ｇ、収率２５％）を淡黄色のワックスとして得た；ＭＳ（＋）：　４１８．１０　（Ｍ＋１）。

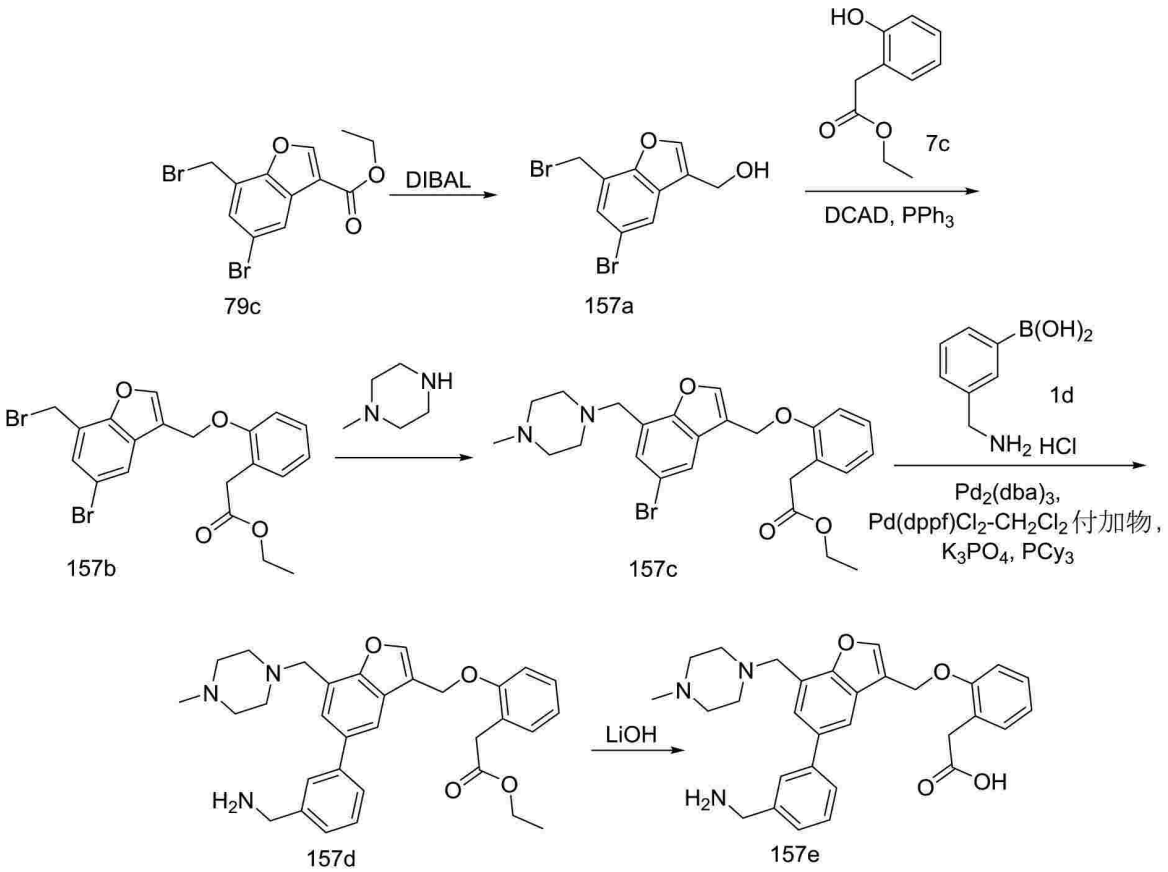
【０７５８】

ステップ－２：２－（４－（アミノメチル）－２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５６ｂ）の調製

化合物１５６ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（４ｍＬ）及びＴＨＦ（４ｍＬ）中の２－（４－（アミノメチル）－２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５６ａ）（０．５ｇ、１．１９５ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（４４８ｍｇ、２．３９１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（２．３９１ｍＬ、４．７８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６７ｍｇ、０．２３９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１０９ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（９８ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（４－（アミノメチル）－２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５６ｂ）（１３０ｍｇ、収率２５％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４５．２０　（Ｍ＋１）。

【０７５９】
ステップ－３：２－（４－（アミノメチル）－２－（（５－（３－アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１５６ｃ）の調製
化合物１５６ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各２ｍＬ）中の２－（４－（アミノメチル）－２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５６ｂ）（１２０ｍｇ、０．２７０ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（６８ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で１．５時間加熱して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（４－（アミノメチル）－２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１５６ｃ）（９０ｍｇ、収率８０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．２１　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．６１　－　８．３６　（ｓ，５Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．２２　（ｓ，　１Ｈ），　８．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９２　（ｓ，　１Ｈ），　７．７９　－　７．６５　（ｍ，３Ｈ），　７．５４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３－７．４４　（ｍ，　２Ｈ），　７．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．５，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３６　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　４．０２　（ｓ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１７．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４１５．１０　（Ｍ－１）；解析Ｃ$_{25}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{4}$．２ＨＣｌ．１．５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　５８．１５；Ｈ，５．６６；Ｃｌ，　１３．７３；Ｎ，　５．４２；実測値：Ｃ，　５８．０８；Ｈ，　５．６７；Ｃｌ，　１３．９６；Ｎ，　５．５０。
【０７６０】
スキーム１５７

【化２４３】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１５７ｅ）の調製

ステップ－１：（５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１５７ａ）の調製

化合物１５７ａを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７９ｃ）（５００ｍｇ、１．３８１ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（３．４５ｍＬ、３．４５ｍｍｏｌ）を使用し、－７８℃で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１５７ａ）（０．３８ｇ、収率８６％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．０２　（ｓ，　１Ｈ），　７．８８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２５　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．９０　（ｓ，　２Ｈ），　４．６０　（ｄ，　Ｊ　＝　５．１　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３１８．２０　（Ｍ＋１）。

【０７６１】

ステップ－２：２－（２－（（５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５７ｂ）の調製

化合物１５７ｂを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１５７ａ）（３８０ｍｇ、１．１８８ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３２７ｍｇ、１．２４７ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）

（２２５ｍｇ、１．２４７ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（４５８ｍｇ、１．２４７ｍｍｏｌ）の０℃の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカ（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５７ｂ）（３００ｍｇ、収率５２％）が淡黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．２３　（ｓ，　１Ｈ），　７．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２９　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．７，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１５　（ｍ，　２Ｈ），　６．９７　－　６．８８　（ｍ，　１Ｈ），　５．２４　（ｓ，　２Ｈ），　４．９２　（ｓ，　２Ｈ），　３．９２　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　０．９７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５０２．９５　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０７６２】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－７－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５７ｃ）の調製

化合物１５７ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５７ｂ）（３００ｍｇ、０．６２２ｍｍｏｌ）から、１－メチルピペラジン（０．１８７ｇ、１．８６７ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５７ｃ）（０．２２０ｇ、収率７１％）が白色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　７．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２９　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．７，　７．３，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１４　（ｍ，　２Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２２　（ｓ，　２Ｈ），　３．９２　（ｑ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７４　（ｓ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　２．４８　－　２．２０　（ｍ，　８Ｈ），　２．１４　（ｓ，　３Ｈ），　０．９６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５０１．１０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４９９．１０　（Ｍ－１）。

【０７６３】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５７ｄ）の調製

化合物１５７ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、２－（２－（（５－ブロモ－７－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５７ｃ）（２２０ｍｇ、０．４３９ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１６４ｍｇ、０．８７８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．８７８ｍＬ、１．７５５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２４．６１ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（４０．２ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（３５．８ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で３０分間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５７ｄ）（１００ｍｇ、収率４３％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５２８．３０　（Ｍ＋１）；５

２６．３０　（Ｍ－１）。

【０７６４】

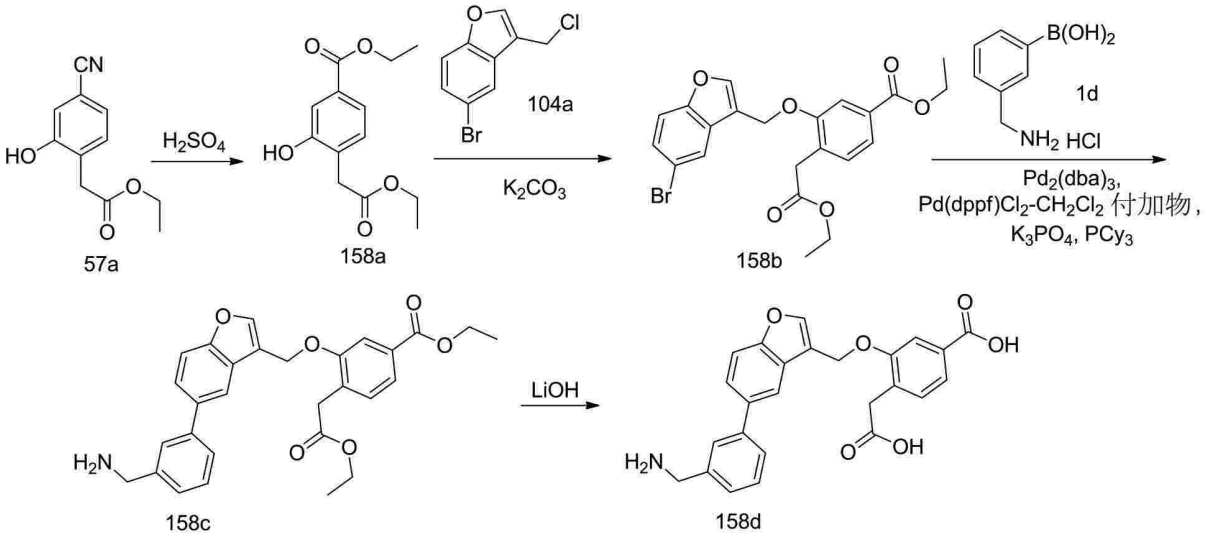
ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１５７ｅ）の調製

化合物１５７ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５７ｄ）（１００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（４７．７ｍｇ、１．１３７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で１．５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１５７ｅ）（８０ｍｇ、収率８４％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１１．８５　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．６１　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．２３　（ｓ，　１Ｈ），　８．１３　（ｓ，　１Ｈ），　８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　８．０１　（ｓ，　１Ｈ），　７．８８　－　７．７８　（ｍ，　１Ｈ），　７．５８　－　７．４７　（ｍ，　２Ｈ），　７．２９　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．６，　６．９，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５　－　７．１７　（ｍ，　２Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　４．６２　（ｓ，　２Ｈ），　４．１５　－　４．０５　（ｍ，　２Ｈ），　３．７２　－　３．５９　（ｍ，　４Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　３．５５　－　３．２５　（ｍ，　４Ｈ），　２．９３　－　２．６４　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５００．３０　（Ｍ＋１）；解析　Ｃ$_{30}$Ｈ$_{33}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{4}$．３ＨＣｌ．３．７５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　５３．２６；Ｈ，６．４８；Ｃｌ，　１５．７２；Ｎ，　６．２１；実測値：Ｃ，　５３．２８；Ｈ，　６．３３；Ｃｌ，　１５．９３；Ｎ，　６．１２。

【０７６５】

スキーム１５８

【化２４４】



３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（カルボキシメチル）安息香酸（１５８ｄ）の調製

ステップ－１：４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３－ヒドロキシ安息香酸エチル（１５８ａ）の調製

エタノール（２０ｍＬ）中の２－（４－シアノ－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（５７ａ）（１ｇ、４．８７ｍｍｏｌ）の溶液に、濃硫酸（２．６０ｍＬ、４８．７ｍｍｏｌ）を加え、４８時間還流した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（２４０ｍＬ）で希釈し、水（２×７５ｍＬ）、ブライン（７５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～８０％］を使用して精製し、４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３－ヒドロキシ安息香酸エチル（１５８ａ）（０．５８ｇ、収率４７％）を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．９７　（ｓ，　１Ｈ），　７．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．８，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２８　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．０６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６１　（ｓ，　２Ｈ），　１．３０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０７６６】

ステップ－２：３－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）安息香酸エチル（１５８ｂ）の調製

化合物１５８ｂを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３－ヒドロキシ安息香酸エチル（１５８ａ）（５８０ｍｇ、２．２９９ｍｍｏｌ）から、５－ブロモ－３－（クロロメチル）ベンゾフラン（１０４ａ）（５６４ｍｇ、２．２９９ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（９５３ｍｇ、６．９０ｍｍｏｌ）を使用し、Ａｒ雰囲気下で室温にて３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～８０％］を使用した精製の後に、３－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）安息香酸エチル（１５８ｂ）（６００ｍｇ、収率５７％）が黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１３　（ｓ，　１Ｈ），　７．９０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．７，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３３　（ｓ，　２Ｈ），　４．３３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６６　（ｓ，　２Ｈ），　１．３３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８３．００　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０７６７】

ステップ－３：３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）安息香酸エチル（１５８ｃ）の調製

化合物１５８ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（４ｍＬ）及びＴＨＦ（４ｍＬ）中の３－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）安息香酸エチル（１５８ｂ）（０．５ｇ、１．０８４ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（４０６ｍｇ、２．１６８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（２．１６８ｍＬ、４．３４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６１ｍｇ、０．２１７ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９９ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（８９ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）

、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）安息香酸エチル（１５８ｃ）（２００ｍｇ、収率３８％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１１　（ｓ，　１Ｈ），　７．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７４　－　７．７０　（ｍ，　１Ｈ），　７．７０　－　７．６５　（ｍ，　２Ｈ），　７．６０　－　７．５２　（ｍ，　３Ｈ），　７．３９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３９　（ｓ，　２Ｈ），　４．３３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７９　（ｓ，　２Ｈ），　３．７３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６６　（ｓ，　２Ｈ），　１．３３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．８４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８８．２０　（Ｍ＋１）。

【０７６８】

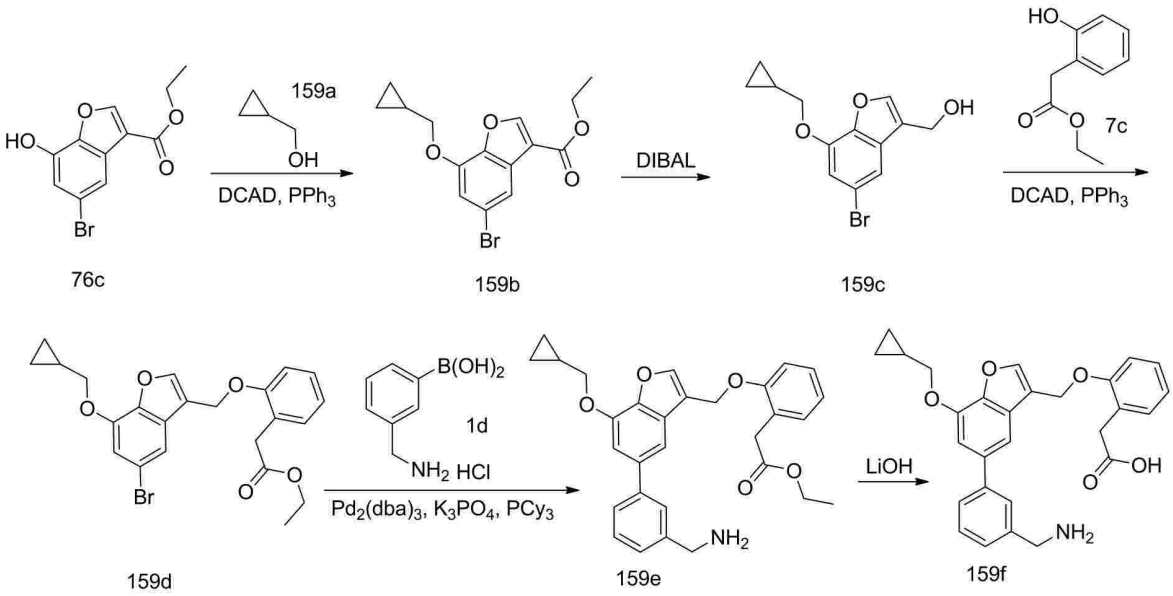
ステップ－４：３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（カルボキシメチル）安息香酸（１５８ｄ）の調製

化合物１５８ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各６ｍＬ）中の３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（２－エトキシ－２）－オキソエチル）安息香酸エチル（１５８ｃ）（２００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１０３ｍｇ、２．４６１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で１．５時間加熱して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（カルボキシメチル）安息香酸（１５８ｄ）（１２０ｍｇ、収率６８％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１２　（ｓ，　１Ｈ），　８．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９３　（ｓ，　１Ｈ），　７．７９　－　７．６３　（ｍ，　４Ｈ），　７．５９　－　７．３９　（ｍ，　３Ｈ），　７．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４０　（ｓ，　２Ｈ），　４．１０　（ｓ，　２Ｈ），　３．６２　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３２．１５　（Ｍ＋１）；解析　Ｃ$_{25}$Ｈ$_{21}$ＮＯ$_{6}$．ＨＣｌ．２．５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　５８．５４；Ｈ，　５．３１；Ｃｌ，　６．９１；Ｎ，　２．７３；実測値：Ｃ，　５８．５８；Ｈ，　５．２１；Ｃｌ，　６．７７；Ｎ，　２．７４。

【０７６９】

スキーム１５９

【化２４５】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１５９ｆ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１５９ｂ）の調製

化合物１５９ｂを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の５－ブロモ－７－ヒドロキシベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７６ｃ）（５１０ｍｇ、１．７８９ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（５４０ｍｇ、２．０５７ｍｍｏｌ）、シクロプロピルメタノール（１５９ａ）（０．２１７ｍＬ、２．６８ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号２５１６－３３－８）、０℃のＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＤＣＡＤ（７５５ｍｇ、２．０５７ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２５％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１５９ｂ）（４０４ｍｇ、収率６７％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．７８　（ｓ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．０６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．４２　－　１．２０　（ｍ，　４Ｈ），　０．６７　－　０．５４　（ｍ，　２Ｈ），　０．４０　－　０．３４　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３３９．１０　（Ｍ＋１）。

【０７７０】

ステップ－２：（５－ブロモ－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１５９ｃ）の調製

化合物１５９ｃを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２．８７ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１５９ｂ）（３９０ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（２．８７ｍＬ、２．８７ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、（５－ブロモ－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１５９ｃ）（０．２２４ｇ、収率６６％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．８９　（ｓ，　１Ｈ），　７．４４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，

１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｄｄ，Ｊ＝５．６，１．１Ｈｚ，２Ｈ），４．０２（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．３９－１．１７（ｍ，１Ｈ），０．６７－０．５５（ｍ，２Ｈ），０．４５－０．２９（ｍ，２Ｈ）。

【０７７１】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５９ｄ）の調製

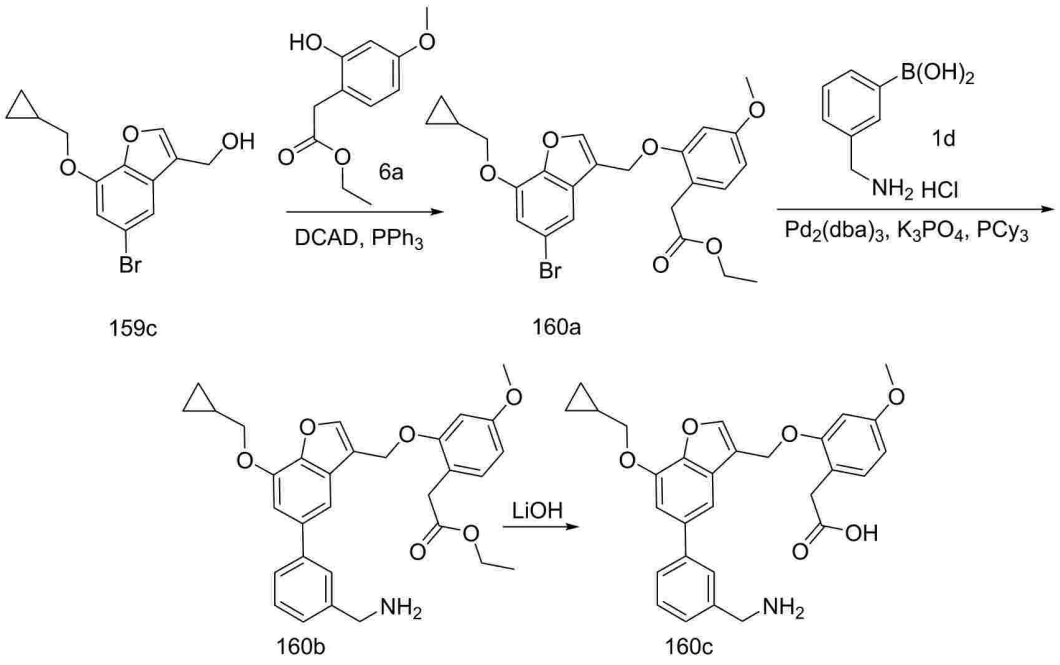
化合物１５９ｄを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１５９ｃ）（２１０ｍｇ、０．７０７ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（２１３ｍｇ、０．８１３ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（１４０ｍｇ、０．７７７ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（２９８ｍｇ、０．８１３ｍｍｏｌ）の０℃の溶液を使用し、室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカ（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２５％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５９ｄ）（２３１ｍｇ、収率７１％）が白色の固形物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．１０（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｔｄ，Ｊ＝７．８，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄｄｄ，Ｊ＝９．７，７．９，１．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｔｄ，Ｊ＝７．４，１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２１（ｓ，２Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ），１．３５－１．２２（ｍ，１Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），０．６６－０．５４（ｍ，２Ｈ），０．４１－０．３１（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４８１．１０（Ｍ＋１）。

【０７７２】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５９ｅ）の調製

化合物１５９ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、２－（２－（（５－ブロモ－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５９ｄ）（２１０ｍｇ、０．４５７ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１０７ｍｇ、０．５７１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．４５７ｍＬ、１．８２９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２５．６ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４１．９ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５９ｅ）（７２ｍｇ、収率３２％）が得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．０８（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．１３（ｍ，６Ｈ），６．９３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｓ，２Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．８６－３．７０（ｍ，４Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ），１．４１－１．２６（ｍ，１Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），０．６６－０．５８（ｍ，２Ｈ），０．４４－０．３５（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４８６．２（Ｍ＋１）。

【０７７３】
ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１５９ｆ）の調製
化合物１５９ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（０．９ｍＬ）及びアセトニトリル（０．４５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５９ｅ）（７０ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物の１Ｎ水溶液（０．４３２ｍＬ、０．４３２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１５９ｆ）（５１ｍｇ、収率７７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５１（ｓ，３Ｈ，D_2O交換可能），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄｔ，Ｊ＝７．４，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．３８（ｍ，３Ｈ），７．３２－７．１４（ｍ，４Ｈ），６．９３（ｔｄ，Ｊ＝７．３，１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ），４．１９－４．０４（ｍ，４Ｈ），３．５４（ｓ，２Ｈ），１．４６－１．１９（ｍ，１Ｈ），０．７２－０．５２（ｍ，２Ｈ），０．４７－０．２９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ＋）：４５８．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４５６．２（Ｍ－１）；解析　$C_{28}H_{27}NO_5 \cdot H_2O \cdot HCl$に関する計算値：Ｃ，６５．６８；Ｈ，５．９１；Ｃｌ，６．９２；Ｎ，２．７４；実測値：Ｃ，６５．８１；Ｈ，５．８５；Ｃｌ，６．６５；Ｎ，２．８３。
【０７７４】
スキーム１６０
【化２４６】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルメトキ

シ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（１６０ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１６０ａ）の調製

化合物１６０ａを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１５９ｃ）（３００ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３０５ｍｇ、１．１６１ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（２３３ｍｇ、１．１１１ｍｍｏｌ）、０℃のＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（４２６ｍｇ、１．１６１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２５％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１６０ａ）（２２０ｍｇ、収率４５％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．４０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．０，　３．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２１　（ｓ，　２Ｈ），　４．０４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．１，　２．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７７　（ｓ，　３Ｈ），　３．４７　（ｓ，　２Ｈ），　１．３５　－　１．２２　（ｍ，　１Ｈ），　１．０２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．６８　－　０．５２　（ｍ，　２Ｈ），　０．４２　－　０．２７　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８９．１　（Ｍ＋１）。

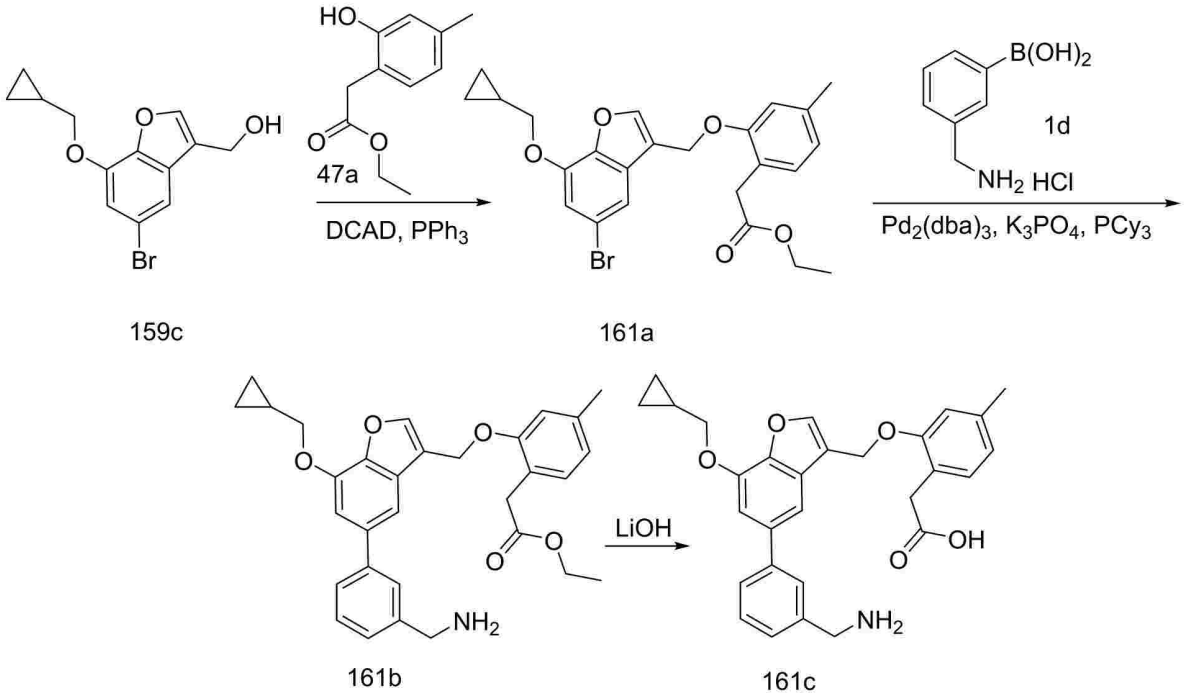
【０７７５】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１６０ｂ）の調製

化合物１６０ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、２－（２－（（５－ブロモ－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１６０ａ）（２１０ｍｇ、０．４２９ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１０１ｍｇ、０．５３６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．４２９ｍＬ、１．７１７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２４．０７ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３９．３ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）を使用し、１０５℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１６０ｂ）（８３ｍｇ、収率３８％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．０８　（ｓ，　１Ｈ），　７．６８　（ｓ，　１Ｈ），　７．５７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２７　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８９　－　３．６８　（ｍ，　７Ｈ），　３．４７　（ｓ，　２Ｈ），　１．３９　－　１．２７　（ｍ，　１Ｈ），　０．８９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．６９　－　０．５７　（ｍ，　２Ｈ），　０．４０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　４．７，　１．７　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１６．２　（Ｍ＋１）。

【０７７６】
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（１６０ｃ）の調製
化合物１６０ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１ｍＬ）及びアセトニトリル（０．５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１６０ｂ）（８１ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物の１Ｎ溶液（０．４７１ｍＬ、０．４７１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（１６０ｃ）（４７ｍｇ、収率６１％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．０６　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．３０　（ｓ，　２Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８７　（ｓ，　１Ｈ），　７．８０　－　７．６８　（ｍ，　１Ｈ），　７．６１　－　７．４０　（ｍ，　３Ｈ），　７．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２９　（ｓ，　２Ｈ），　４．１８　－　４．０６　（ｍ，　４Ｈ），　３．７６　（ｓ，　３Ｈ），　３．４５　（ｓ，　２Ｈ），　１．４２　－　１．２６　（ｍ，　１Ｈ），　０．７０　－　０．５６　（ｍ，　２Ｈ），　０．４７　－　０．３２　（ｍ，　２Ｈ）．　ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８８．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４８６．２　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{29}$Ｈ$_{29}$ＮＯ$_{6}$　Ｈ$_{2}$Ｏ．ＨＣｌに関する計算値：Ｃ，　６４．２６；Ｈ，　５．９５；Ｃｌ，　６．５４；Ｎ，　２．５８；実測値：Ｃ，　６４．３５；Ｈ，　５．８３；Ｃｌ，　６．７５；Ｎ，　２．６７。
【０７７７】
スキーム１６１

【化２４７】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（１６１ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（１６１ａ）の調製

化合物１６１ａを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１５９ｃ）（３００ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３０５ｍｇ、１．１６１ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）酢酸エチル（４７ａ）（２１６ｍｇ、１．１１１ｍｍｏｌ）、０℃のＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（４２６ｍｇ、１．１６１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２５％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（１６１ａ）（３４０ｍｇ、収率７１％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１３　－　７．０５　（ｍ，　２Ｈ），　７．０２　（ｓ，　１Ｈ），　６．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１９　（ｓ，　２Ｈ），　４．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５０　（ｓ，　２Ｈ），　２．３２　（ｓ，　３Ｈ），　１．３７　－　１．２６　（ｍ，　１Ｈ），　１．０１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．６６　－　０．５３　（ｍ，　２Ｈ），　０．４６　－　０．２５　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７３．１　（Ｍ＋１）。

【０７７８】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（１６１ｂ）の調製

化合物１６１ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、２－（２－

（（５－ブロモ－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（１６１ａ）（２７０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１３４ｍｇ、０．７１３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．５７０ｍＬ、２．２８２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４８．０ｍｇ、０．１７１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（７８ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７　０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（１６１ｂ）（１８５ｍｇ、収率６５％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．０７　（ｓ，　１Ｈ），　７．６７　（ｓ，　１Ｈ），　７．５５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１０　－　７．０２　（ｍ，　２Ｈ），　６．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２５　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８８　－　３．６６　（ｍ，　４Ｈ），　３．５０　（ｓ，　２Ｈ），　２．３３　（ｓ，　３Ｈ），　１．４０　－　１．２９　（ｍ，　１Ｈ），　０．８９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．７２　－　０．５４　（ｍ，　２Ｈ），　０．３９　（ｄｔ，　Ｊ　＝　６．１，　３．０　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５００．２０　（Ｍ＋１）。

【０７７９】

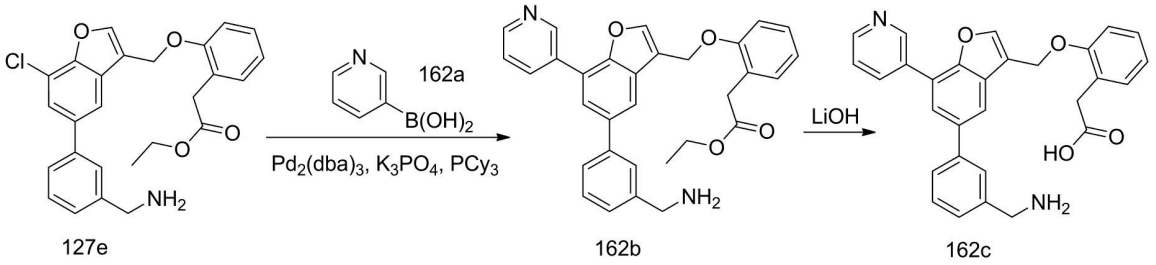
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（１６１ｃ）の調製

化合物１６１ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２．５ｍＬ）及びアセトニトリル（１．２５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（１６１ｂ）（２１０ｍｇ、０．４２０ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物の１Ｎ溶液（１．２６１ｍＬ、１．２６１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（１６１ｃ）（１２７ｍｇ、収率６４％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．０８　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．３０　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８７　（ｓ，　１Ｈ），　７．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７　－　７．４１　（ｍ，　３Ｈ），　７．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１３　－　７．０２　（ｍ，　２Ｈ），　６．８０　－　６．６９　（ｍ，　１Ｈ），　５．２８　（ｓ，　２Ｈ），　４．２０　－　４．０６　（ｍ，　４Ｈ），　３．４８　（ｓ，　２Ｈ），　２．３２　（ｓ，　３Ｈ），　１．４４　－　１．２３　（ｍ，　１Ｈ），　０．７０　－　０．５７　（ｍ，　２Ｈ），　０．４４　－　０．３４　（ｍ，　２Ｈ）．　ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７２．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４７０．２　（Ｍ－１）；解析　$C_{29}H_{29}NO_5$．０．５H_2O．ＨＣｌに関する計算値：Ｃ，　６７．３７；Ｈ，　６．０４；Ｃｌ，　６．８６；Ｎ，　２．７１；実測値：Ｃ，　６７．２５；Ｈ，　６．０１；Ｃｌ，　７．０５；Ｎ，　２．８０。

【０７８０】

スキーム１６２

【化２４８】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピリジン－３－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１６２ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピリジン－３－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６２ｂ）の調製

化合物１６２ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ｅ）（２００ｍｇ、０．４４５ｍｍｏｌ）から、ピリジン－３－イルボロン酸（１６２ａ）（６０．１ｍｇ、０．４８９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．４４５ｍＬ、１．７７８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２４．９３ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４０．７ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピリジン－３－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６２ｂ）（７５ｍｇ、収率３４％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９３．２０　（Ｍ＋１）。

【０７８１】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピリジン－３－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１６２ｃ）の調製

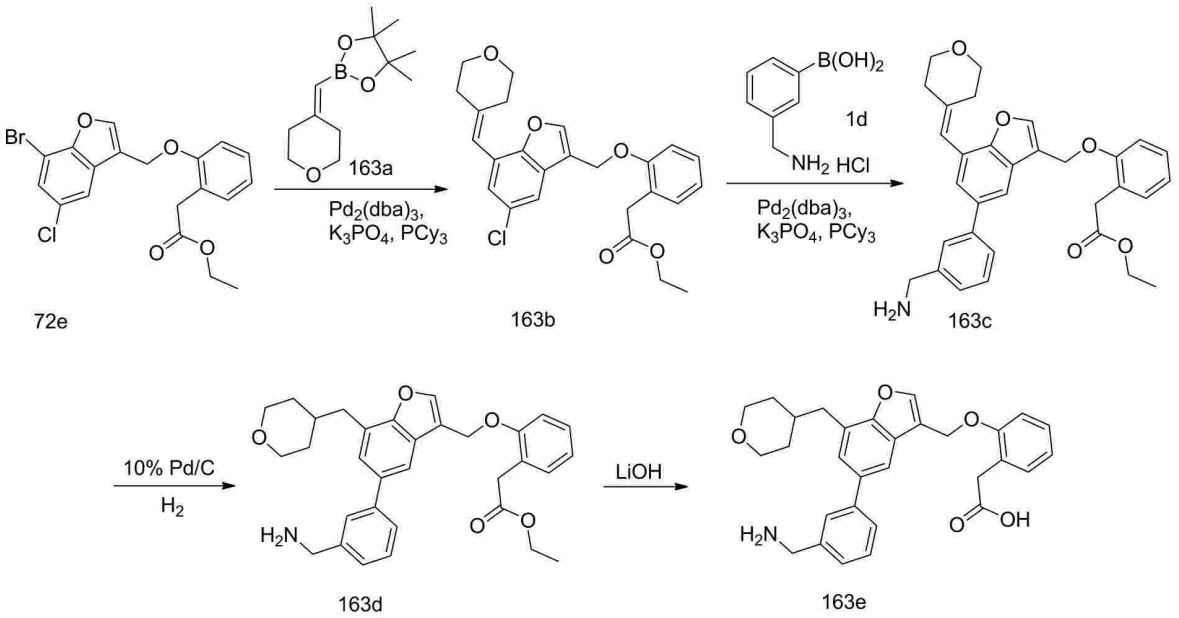
化合物１６２ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１ｍＬ）及びアセトニトリル（０．５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピリジン－３－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６２ｂ）（７０ｍｇ、０．１４２ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物の１Ｎ溶液（０．４２６ｍＬ、０．４２６ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピリジン－３－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１６２ｃ）（２３ｍｇ、収率３５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．２９　（ｓ，　１Ｈ），　８．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３６　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．２７　（ｓ，　１Ｈ），　８．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０５　－　７．９９　（ｍ，　２Ｈ），　７．９０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８４　－　７．７３　（ｍ，　１Ｈ），　７．５７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　－　７．１８　（ｍ，　３Ｈ），　６．９５　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．１，　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３９　（ｓ，　２Ｈ），　４．１９　－　４．０７　（ｍ，　２Ｈ），　３．５７　（ｓ，　２Ｈ）。ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６５．２　（Ｍ＋１

）；（ＥＳ－）：　４６３．２　（Ｍ－１）。

【０７８２】

スキーム１６３

【化２４９】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１６３ｅ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－（（ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－イリデン）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６３ｂ）の調製

化合物１６３ｂを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（３０ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｅ）（０．８ｇ、１．８８８ｍｍｏｌ）から、２－（（ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－イリデン）メチル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１６３ａ）（４６５ｍｇ、２．０７７ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号２３０４６３４－３６－２）、$Pd_2(dba)_3$（１７３ｍｇ、０．１８９ｍｍｏｌ）、PCy_3（１０６ｍｇ、０．３７８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（１．８８８ｍＬ、７．５５ｍｍｏｌ）を使用し、８０℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理とフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－（（ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－イリデン）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６３ｂ）（０．６ｇ、収率７２％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．１６　（ｓ，　１Ｈ），　７．５９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５－　７．１０　（ｍ，　４Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４８　（ｓ，　１Ｈ），　５．２４　（ｓ，　２Ｈ），　３．９３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７１　（ｔ，　Ｊ　＝　５．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６４　－　３．５１　（ｍ，　４Ｈ），　２．４０　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１７．９，　５．４　Ｈｚ，　４Ｈ），　０．９８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６３．２０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０７８３】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－イリデン）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６３ｃ）の調製

化合物１６３ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１５ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（（ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－イリデン）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６３ｂ）（２００ｍｇ、０．４５４ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１０２ｍｇ、０．５４４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．４５４ｍＬ、１．８１４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２５．４ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４１．５ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－イリデン）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６３ｃ）（９７ｍｇ、収率４２％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９３．２０　（Ｍ＋１）。

【０７８４】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６３ｄ）の調製

化合物１６３ｄを、スキーム８３のステップ－３で報告された手順に従って、ＥｔＯＨ（５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－イリデン）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６３ｃ）（９５ｍｇ、０．１８６ｍｍｏｌ）から、水素雰囲気で４時間、１０％パラジウム炭素（２０ｍｇ）を使用して調製した。これにより、後処理の後に２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６３ｄ）（０．０８５ｇ、収率８９％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）　５１４．３　（Ｍ＋１）。

【０７８５】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１６３ｅ）の調製

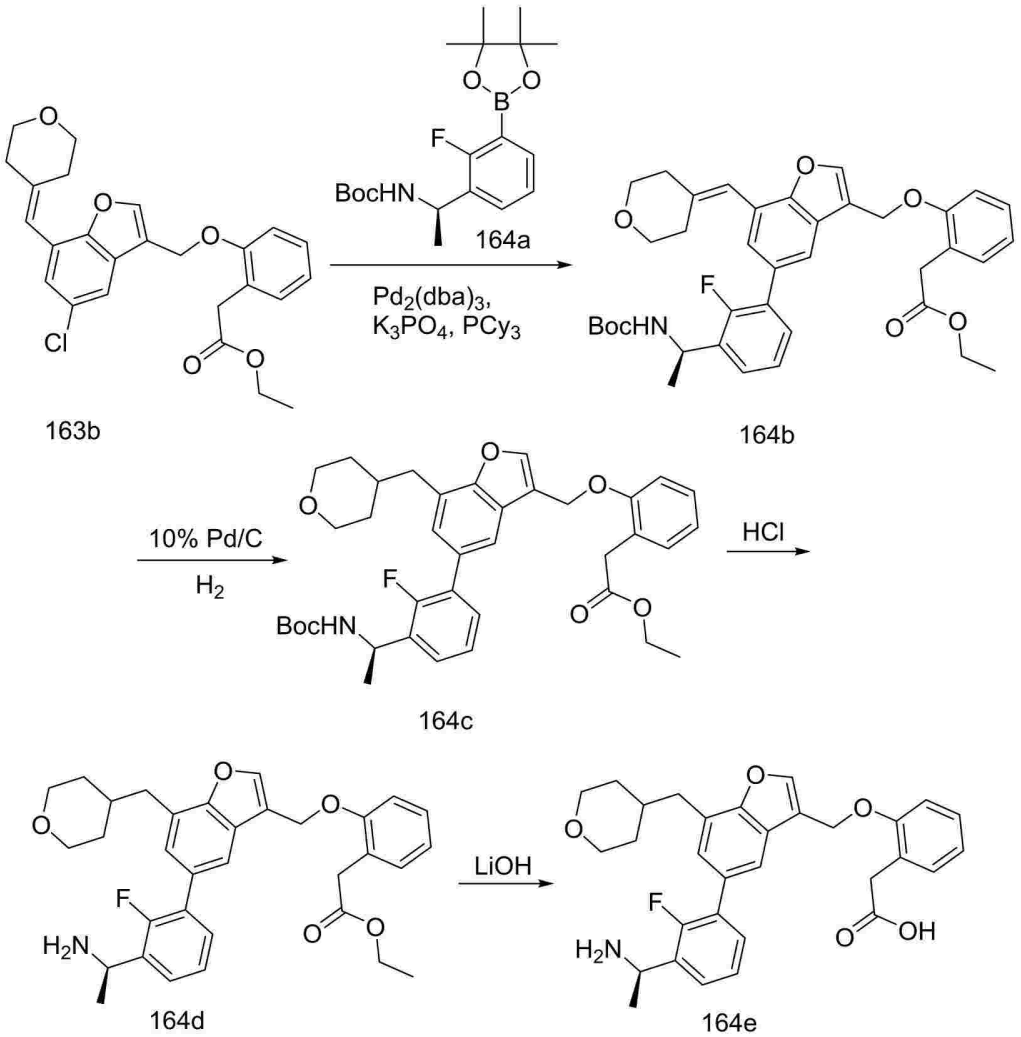
化合物１６３ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１ｍＬ）及びアセトニトリル（０．５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６３ｄ）（８０ｍｇ、０．１５６ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物の１Ｎ溶液（０．４６７ｍＬ、０．４６７ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１６３ｅ）（４５ｍｇ、収率６０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１４　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．２４　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．１３　（ｓ，　１Ｈ），　７．８５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５８　－　７．４０　（ｍ，　３Ｈ），　７．３２　－　７．１７　（ｍ，　３Ｈ），　６．９７　－　６．８９　（ｍ，　１Ｈ），　５．３１　（ｓ，　２Ｈ），　４．１３　（ｓ，　２Ｈ），　３．９０　－　３．７４　（ｍ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　３．２５　（ｔ，　Ｊ　＝

１１．６ Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），２．２９－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝１２．８ Ｈｚ，２Ｈ），１．４０－１．１７（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４８６．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４８４．２（Ｍ－１）；解析 $C_{30}H_{31}NO_5 . H_2O . HCl$ に関する計算値：Ｃ，６６．７２；Ｈ，６．３５；Ｃｌ，６．５６；Ｎ，２．５９；実測値：Ｃ，６６．９４；Ｈ，６．２４；Ｃｌ，６．４５；Ｎ，２．６１。

【０７８６】

スキーム１６４

【化２５０】



（Ｒ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）－２－フルオロフェニル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１６４ｅ）の調製

ステップ－１：（Ｒ）－エチル ２－（２－（（５－（３－（１－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）－２－フルオロフェニル）－７－（（ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－イリデン）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１６４ｂ）の調製

化合物１６４ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１５ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（（ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－イリデン）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６３ｂ）（２００ｍｇ、０．４５４ｍｍｏｌ）から、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－

（２－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）エチル）カルバメート（１６４ａ）（２０７ｍｇ、０．５６７ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１６４６５５６－７４－２）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．４５４ｍＬ、１．８１４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２５．４ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４１．５ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（Ｒ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）－２－フルオロフェニル）－７－（（ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－イリデン）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１６４ｂ）（２２５ｍｇ、収率７７％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　７．６８　（ｓ，１Ｈ），　７．５７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４９　－　７．３４（ｍ，　２Ｈ），　７．３４　－　７．１５　（ｍ，　５Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝７．３，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５７　（ｓ，　１Ｈ），　５．２８　（ｓ，　２Ｈ），　５．０６　－　４．８７　（ｍ，　１Ｈ），　３．７８　－　３．５１　（ｍ，　８Ｈ），　２．４５　（ｄ，　Ｊ　＝　５．１　Ｈｚ，　４Ｈ），　１．４２　－　１．２９　（ｍ，　１２Ｈ），　０．８６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５４４．２０　（Ｍ－Ｂｏｃ＋２）；旋光度：　［α］$_D$　＝　（＋）　８．６０８　［CH_3OH，　０．３９５］。

【０７８７】

ステップ－２：（Ｒ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）－２－フルオロフェニル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１６４ｃ）の調製

化合物１６４ｃを、スキーム８３のステップ－３で報告された手順に従って、ＥｔＯＨ（５ｍＬ）中の（Ｒ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）－２－フルオロフェニル）－７－（（ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－イリデン）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１６４ｂ）（２１０ｍｇ、０．３２６ｍｍｏｌ）から、水素雰囲気下で４時間、１０％パラジウム炭素（５０ｍｇ）を使用して調製した。これにより、後処理の後に（Ｒ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）－２－フルオロフェニル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１６４ｃ）（０．２０１ｇ、収率９５％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：５４６．３０　（Ｍ－Ｂｏｃ＋２）。

【０７８８】

ステップ－３：（Ｒ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）－２－フルオロフェニル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１６４ｄ）の調製

化合物１６４ｄを、スキーム７のステップ－２で報告された手順に従って、（Ｒ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）－２－フルオロフェニル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１６４ｃ）（１９０ｍｇ、０．２９４ｍｍｏｌ）から、ＥｔＯＨ（３ｍＬ）中のＨＣｌ（ジオキサン中で４ＭのＨＣｌ）（０．３６８ｍＬ、１．４７１ｍｍｏｌ）を使用し、反応混合物を室温で４時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（Ｒ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）－２－フルオロフェニル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）ベンゾフラン－

３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１６４ｄ）（９０ｍｇ、収率５６％）が白色の固形物として得られた；１Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　７．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６１　－　７．５２　（ｍ，　１Ｈ），　７．４４　－　７．３３　（ｍ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．１５　（ｍ，　５Ｈ），　６．９８　－　６．８６　（ｍ，　１Ｈ），　５．２７　（ｓ，　２Ｈ），　４．３４　（ｑ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　３．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　３．３０　－　３．１８　（ｍ，　２Ｈ），　２．８５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．９１　（ｓ，　１Ｈ），　１．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．３９　－　１．１９　（ｍ，　５Ｈ），　０．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５４６．３０　（Ｍ＋１）。

【０７８９】

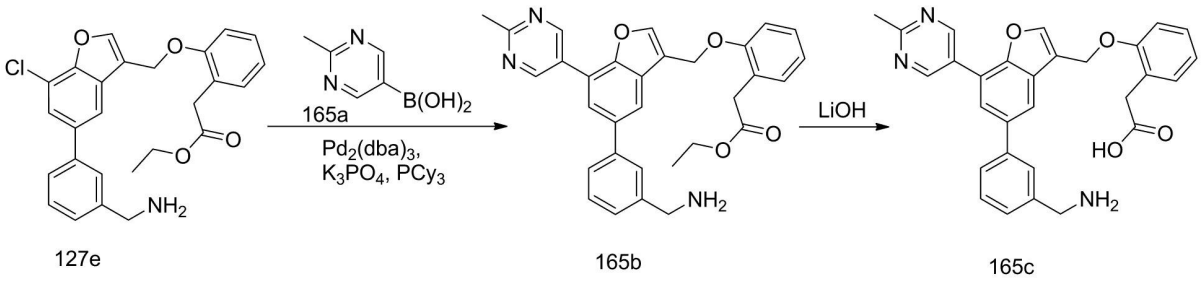
ステップ－４：（Ｒ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）－２－フルオロフェニル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１６４ｅ）の調製

化合物１６４ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１ｍＬ）及びアセトニトリル（０．５ｍＬ）中の（Ｒ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）－２－フルオロフェニル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１６４ｄ）（８０ｍｇ、０．１４７ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物の１Ｎ溶液（０．４４０ｍＬ、０．４４０ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（Ｒ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）－２－フルオロフェニル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１６４ｅ）（６５ｍｇ、収率８６％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　７．７２　（ｓ，　１Ｈ），　７．６８　－　７．５５　（ｍ，　２Ｈ），　７．４１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　（ｓ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．１６　（ｍ，　３Ｈ），　６．９８　－　６．８７　（ｍ，　１Ｈ），　５．３０　（ｓ，　２Ｈ），　４．７１　（ｑ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．８２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．９，　３．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　３．２７　－　３．１５　（ｍ，　２Ｈ），　２．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．０３　－　１．８５　（ｍ，　１Ｈ），　１．６４　－　１．４３　（ｍ，　５Ｈ），　１．３９　－　１．１９　（ｍ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　－１２３．４８；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１８．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　５１６．２　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{31}$Ｈ$_{32}$ＦＮＯ$_5$．０．７５Ｈ$_2$Ｏ．１．１ＨＣｌに関する計算値：Ｃ，　６５．１８；Ｈ，　６．１１；Ｃｌ，　６．８３；Ｎ，　２．４５；実測値：Ｃ，　６５．１７；Ｈ，　６．２；Ｃｌ，　６．８０；Ｎ，　２．５３；旋光度：　［α］$_D$　＝　（＋）　９．２　［ＣＨ$_3$ＯＨ，　０．５］。

【０７９０】

スキーム１６５

【化２５１】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－メチルピリミジン－５－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１６５ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－メチルピリミジン－５－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６５ｂ）の調製

化合物１６５ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ｅ）（２００ｍｇ、０．４４５ｍｍｏｌ）から、（２－メチルピリミジン－５－イル）ボロン酸（１６５ａ）（６７．４ｍｇ、０．４８９ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１０３４９２４－０６－５）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．４５４ｍＬ、１．７７８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２４．９３ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４０．７ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－メチルピリミジン－５－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６５ｂ）（１２１ｍｇ、収率５４％）が得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：　５０８．２　（Ｍ＋１）。

【０７９１】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－メチルピリミジン－５－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１６５ｃ）の調製

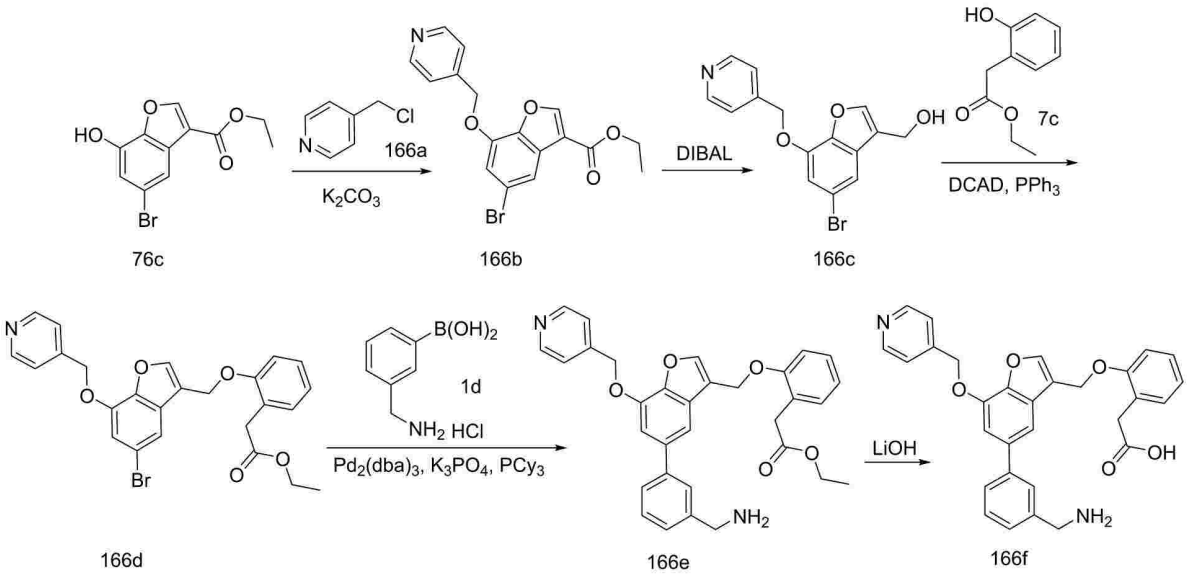
化合物１６５ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１．５ｍＬ）及びアセトニトリル（０．７５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－メチルピリミジン－５－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６５ｂ）（１２５ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物の１Ｎ溶液（０．７３９ｍＬ、０．７３９ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－メチルピリミジン－５－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１６５ｃ）（３７ｍｇ、収率３１％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．３０　（ｓ，　２Ｈ），　８．４８　（ｓ，　１Ｈ），　８．３０　（ｓ，　１Ｈ），　８．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　－　７．３１　（ｍ，　１Ｈ），　７．２２　－　７．０８　（ｍ，　３Ｈ），　６．８８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２６　（ｓ，　２Ｈ

），４．０６（ｓ，２Ｈ），３．３６（ｓ，２Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４８０．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４７８．２（Ｍ－１）；解析 $C_{29}H_{25}N_3O_4$．１．５H_2O．１．６５ＨＣｌに関する計算値：Ｃ，６１．４６；Ｈ，５．２７；Ｃｌ，１０．３２；Ｎ，７．４１；実測値：Ｃ，６１．１８；Ｈ，５．２５；Ｃｌ，１０．１４；Ｎ，７．４３。

【０７９２】

スキーム１６６

【化２５２】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピリジン－４－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１６６ｆ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－７－（ピリジン－４－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１６６ｂ）の調製

化合物１６６ｂを、スキーム５８のステップ－１で報告された手順に従って、４－（クロロメチル）ピリジン（１６６ａ）（２８８ｍｇ、１．７５４ｍｍｏｌ）のＨＣｌ塩から、ＤＭＦ（５ｍＬ）中のK_2CO_3（７２７ｍｇ、５．２６ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１４時間撹拌して調製した。これにより、後処理の後に、５－ブロモ－７－（ピリジン－４－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１６６ｂ）（４４７ｍｇ、収率６８％）が淡褐色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．８３（ｓ，１Ｈ），８．６７ － ８．５８（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３ － ７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｓ，２Ｈ），４．３６（ｑ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，２Ｈ），１．３５（ｔ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：３７６．１（Ｍ＋１）。

【０７９３】

ステップ－２：（（５－ブロモ－７－（ピリジン－４－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１６６ｃ）の調製

化合物１６６ｃを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１．８６ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（ピリジン－４－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１６６ｂ）（４２０ｍｇ、１．１１６ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（２．７９ｍＬ、２．７９ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で４時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～５０％］による精製の後に、（

（５－ブロモ－７－（ピリジン－４－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１６６ｃ）（０．２２ｇ、収率５９％）が得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．６３ － ８．５９ （ｍ，２Ｈ），７．９４ （ｄ，Ｊ ＝ １．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．５４ － ７．４５ （ｍ，３Ｈ），７．２０ （ｄ，Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．４１ （ｓ，２Ｈ），５．２３ （ｔ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．５９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ５．６，１．１ Ｈｚ，２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ３３４．０ （Ｍ＋１）。

【０７９４】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－７－（ピリジン－４－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６６ｄ）の調製

化合物１６６ｄを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（（５－ブロモ－７－（ピリジン－４－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１６６ｃ）（２１０ｍｇ、０．６２８ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（１９０ｍｇ、０．７２３ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（１２５ｍｇ、０．６９１ｍｍｏｌ）、０℃のＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（２６５ｍｇ、０．７２３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～２５％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（ピリジン－４－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６６ｄ）（３０５ｍｇ、収率９８％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．６６ － ８．５７ （ｍ，２Ｈ），８．１５ （ｓ，１Ｈ），７．５２ － ７．４４ （ｍ，３Ｈ），７．３３ － ７．２５ （ｍ，１Ｈ），７．２５ － ７．１６ （ｍ，３Ｈ），６．９３ （ｔｄ，Ｊ ＝ ７．４，１．１ Ｈｚ，１Ｈ），５．４３ （ｓ，２Ｈ），５．２３ （ｓ，２Ｈ），３．９４ （ｑ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，２Ｈ），３．５６ （ｓ，２Ｈ），０．９９ （ｔ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４９６．１ （Ｍ＋１）。

【０７９５】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピリジン－４－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６６ｅ）の調製

化合物１６６ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、２－（２－（（５－ブロモ－７－（ピリジン－４－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６６ｄ）（２８０ｍｇ、０．５６４ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１３２ｍｇ、０．７０５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．５６４ｍＬ、２．２５６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３１．６ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５１．７ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）を使用し、９５℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出 ０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピリジン－４－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６６ｅ）（９０ｍｇ、収率３１％）が得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５２３．２ （Ｍ＋１）。

【０７９６】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピリジン－４－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１６６ｆ）の調製

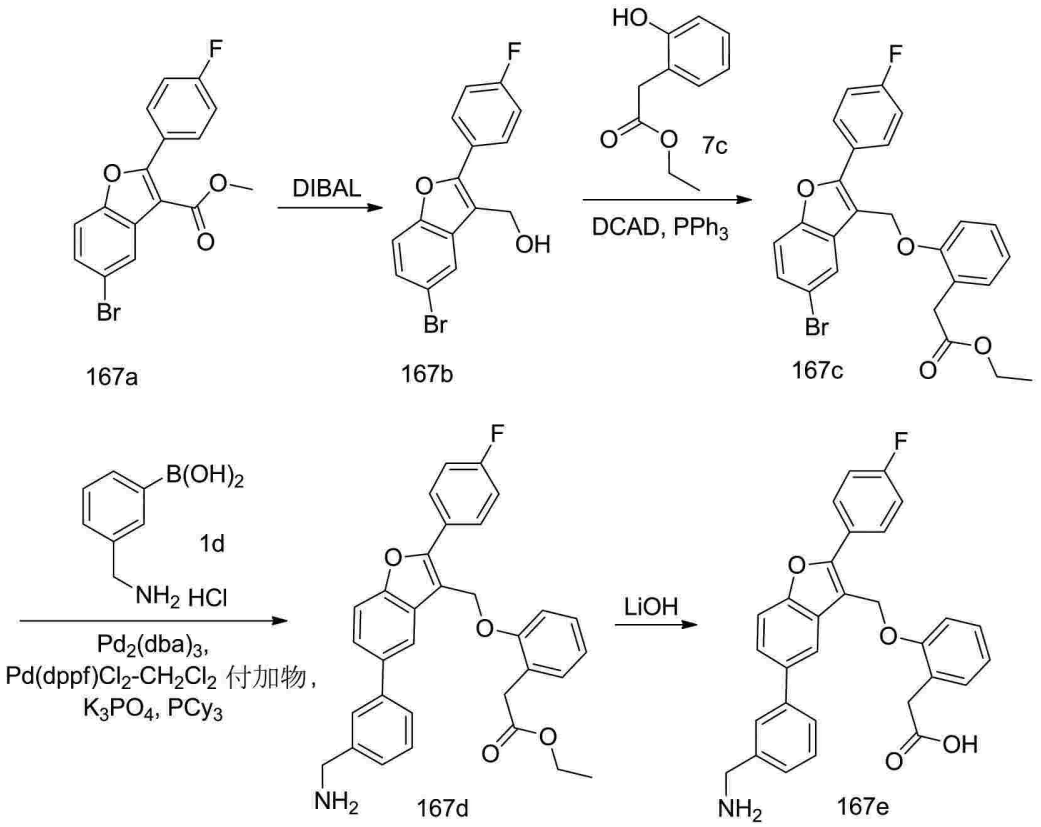
化合物１６６ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１ｍＬ）及びアセトニトリル（０．５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピリジン－４－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ

）フェニル）酢酸エチル（１６６ｅ）（８７ｍｇ、０．１６６ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物の１Ｎ溶液（０．４９９ｍＬ、０．４９９ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピリジン－４－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１６６ｆ）（４９ｍｇ、収率６０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．８９　－　８．７５　（ｍ，　２Ｈ），　８．４４　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．１６　（ｓ，　１Ｈ），　８．０１　－　７．８７　（ｍ，　３Ｈ），　７．８０　－　７．７２　（ｍ，　１Ｈ），　７．６６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７　－　７．４０　（ｍ，　３Ｈ），　７．３４　－　７．１９　（ｍ，　３Ｈ），　６．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．７４　（ｓ，　２Ｈ），　５．３２　（ｓ，　２Ｈ），　４．１５　－　４．０７　（ｍ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９５．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４９３．２　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{30}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{5}$．２．２５Ｈ$_{2}$Ｏ．２ＨＣｌに関する計算値：Ｃ，　５９．２６；Ｈ，　５．３９；Ｃｌ，　１１．６６；Ｎ，　４．６１；実測値：Ｃ，　５９．３２；Ｈ，　５．２６；Ｃｌ，　１１．７７；Ｎ，　４．６５。

【０７９７】

スキーム１６７

【化２５３】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１６７ｅ）の調製

ステップ－１：（５－ブロモ－２－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１６７ｂ）の調製

化合物１６７ｂを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＴＨＦ（

４０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－カルボン酸メチル（１６７ａ）（１．５ｇ、４．３０ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１３３３２２５－３１－２）から、ＴＨＦ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（１０．７４ｍＬ、１０．７４ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－２－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１６７ｂ）（１．０１ｇ、収率７３％）が得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．９８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９５－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．３８（ｍ，３Ｈ），５．４３（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ）；^{19}ＦＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ－１１１．４１。

【０７９８】

ステップ－２：２－（２－（（５－ブロモ－２－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６７ｃ）の調製

化合物１６７ｃを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１６７ｂ）（４５０ｍｇ、１．４０１ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（４０４ｍｇ、１．５４１ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（２７８ｍｇ、１．５４１ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＤＣＡＤ（５６６ｍｇ、１．５４１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６７ｃ）（５３７ｍｇ、収率７９％）が白色の固形物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．９６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８９－７．８１（ｍ，２Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝７．５，１．５Ｈｚ，２Ｈ），６．９６（ｔ，Ｊ＝７．３，１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５０（ｓ，２Ｈ），０．８５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ－１１０．６２；ＭＳ（ＥＳ＋）：５０５．０及び５０７．０（Ｍ＋Ｎａ）。

【０７９９】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６７ｄ）の調製

化合物１６７ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６７ｃ）（５００ｍｇ、１．０３４ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３８８ｍｇ、２．０６９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（１．０３４ｍＬ、４．１４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（８７ｍｇ、０．３１０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９５ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2－付加物（８４ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６７ｄ）（２６８ｍｇ、収率５１％）が黄色

の油状物として得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５１０．２ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：５０８．２ （Ｍ－１）。

【０８００】

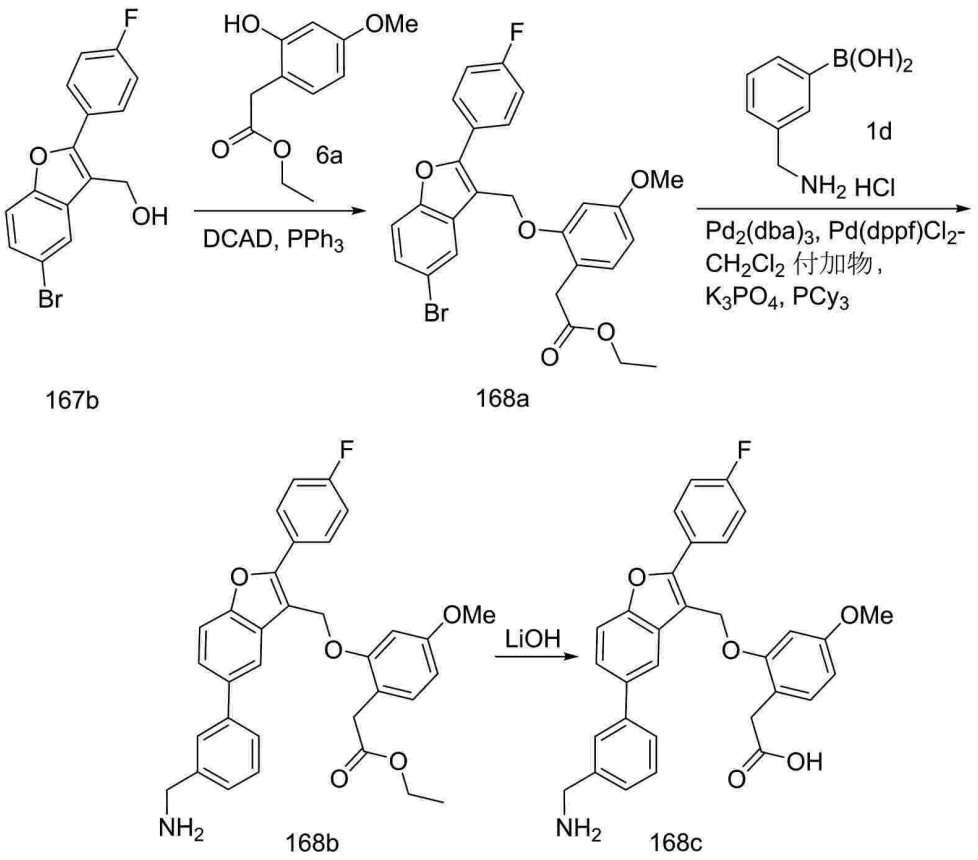
ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１６７ｅ）の調製

化合物１６７ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１６７ｄ）（１６８ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１３０ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１６７ｅ）（５８ｍｇ、収率１２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．０５ （ｓ， １Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能）， ８．５１ （ｓ， ２Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能），８．１０ （ｄ， Ｊ ＝１．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．９８ － ７．８５ （ｍ，３Ｈ），７．８３ － ７．６７ （ｍ，３Ｈ），７．５６ － ７．４５ （ｍ，２Ｈ），７．４０ （ｔ， Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ， ２Ｈ），７．３３ － ７．１７ （ｍ，３Ｈ），７．０１ － ６．８９ （ｍ，１Ｈ），５．３９ （ｓ，２Ｈ），４．１０ （ｓ，２Ｈ），３．４８ （ｓ，２Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ （２８２ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ －１１１．０５；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４８２．１ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ４８０．１ （Ｍ＋１）；解析 Ｃ$_{30}$Ｈ$_{24}$ＦＮＯ$_{4}$．ＨＣｌ．０．５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，６８．３７；Ｈ，４．９７；Ｃｌ，６．７３；Ｎ，２．６６；実測値：Ｃ，６８．５６；Ｈ，４．８４；Ｃｌ，６．９５；Ｎ，２．７３。

【０８０１】

スキーム１６８

【化２５４】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（１６８ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１６８ａ）の調製

化合物１６８ａを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１６７ｂ）（４５０ｍｇ、１．４０１ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（４０４ｍｇ、１．５４１ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（３２４ｍｇ、１．５４１ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＤＣＡＤ（５６６ｍｇ、１．５４１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１６８ａ）（３９４ｍｇ、収率５５％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．９８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９０　－　７．８３　（ｍ，　２Ｈ），　７．６６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４２　（ｔ，　２Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　３．８４　－　３．７０　（ｍ，　５Ｈ），　３．４０　（ｓ，　２Ｈ），　０．８７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０８０２】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（４－フ

ルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１６８ｂ）の調製

化合物１６８ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１６８ａ）（３９０ｍｇ、０．７６０ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２８５ｍｇ、１．５１９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．７６０ｍＬ、３．０４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６３．９ｍｇ、０．２２８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（６９．６ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$－付加物（６２．０ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１６８ｂ）（１５５ｍｇ、収率３８％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：５４０．２　（Ｍ＋１）。

【０８０３】

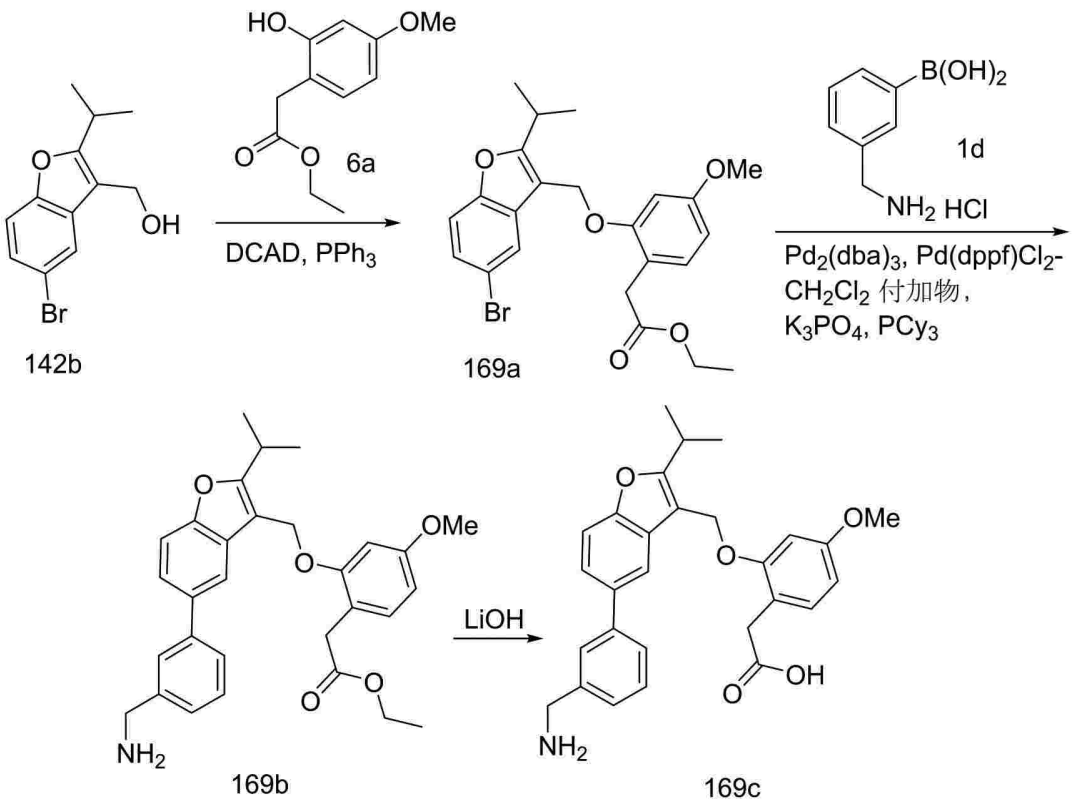
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（１６８ｃ）の調製

化合物１６８ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１６８ｂ）（１５５ｍｇ、０．２８７ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（９６ｍｇ、２．２７９ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（１６８ｃ）（５１ｍｇ、収率１３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．００　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．４６　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９６　－　７．８５　（ｍ，　３Ｈ），　７．８５　－　７．６８　（ｍ，　３Ｈ），　７．６０　－　７．３２　（ｍ，　４Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４０　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．７３　（ｓ，　３Ｈ），　３．３７　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－１１１．０７；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１２．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）　５１０．１　（Ｍ－１）；解析　$C_{31}H_{26}FNO_5$．ＨＣｌに関する計算値：Ｃ，　６７．９４；Ｈ，　４．９７；Ｃｌ，　６．４７；Ｎ，　２．５６；実測値：Ｃ，　６８．００；Ｈ，　５．０２；Ｃｌ，　６．５２；Ｎ，　２．６５。

【０８０４】

スキーム１６９

【化２５５】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（１６９ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１６９ａ）の調製

化合物１６９ａを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メタノール（１４２ｂ）（４５０ｍｇ、１．６７２ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（４８２ｍｇ、１．８３９ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（３８７ｍｇ、１．８３９ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＤＣＡＤ（６７５ｍｇ、１．８３９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１６９ａ）（３８０ｍｇ、収率４９％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２０　（ｓ，　２Ｈ），　３．８８　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７８　（ｓ，　３Ｈ），　３．４７　－　３．３６　（ｍ，　３Ｈ），　１．２８　（ｄ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　６Ｈ），　０．９５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０８０５】

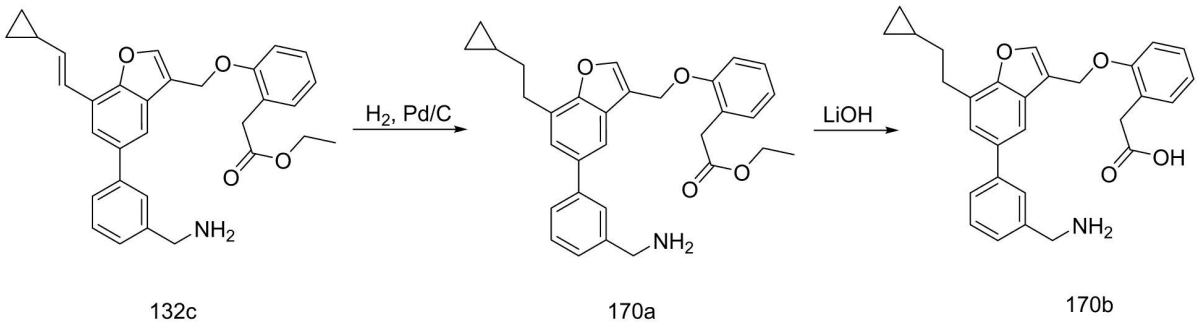
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１６９

ｂ）の調製
化合物１６９ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１６９ａ）（３８０ｍｇ、０．８２４ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３０９ｍｇ、１．６４７ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．８２４ｍＬ、３．２９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６９．３ｍｇ、０．２４７ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（７５ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2－付加物（６７．３ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１６９ｂ）（２１２ｍｇ、収率５３％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８８．２　（Ｍ＋１）。

【０８０６】
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（１６９ｃ）の調製
化合物１６９ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１６９ｂ）（２１２ｍｇ、０．４３５ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１０４ｍｇ、２．４７１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（１６９ｃ）（１２９ｍｇ、収率３４％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）δ　１２．０２　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．４９　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O 交換可能），　７．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８９　（ｔ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．５，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６９　－　７．５７　（ｍ，　２Ｈ），　７．５３　－　７．４１　（ｍ，　２Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２８　（ｓ，　２Ｈ），　４．０９　（ｓ，　２Ｈ），　３．７６　（ｓ，　３Ｈ），　３．４７　－　３．４０　（ｍ，　１Ｈ），　３．３９　（ｓ，　２Ｈ），　１．３０　（ｄ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）　４６０．２　（Ｍ＋１）　（ＥＳ－）　４５８．２　（Ｍ－１）；解析　$C_{28}H_{29}NO_5.HCl.0.75H_2O$に関する計算値：Ｃ，　６６．０１；Ｈ，　６．２３；Ｃｌ，　６．９６；Ｎ，　２．７５；実測値：Ｃ，　６５．９５；Ｈ，　５．９４；Ｃｌ，　７．０１；Ｎ，　２．８３。

【０８０７】
スキーム１７０

【化２５６】



132c　　170a　　170b

２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－シクロプロピルエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１７０ｂ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－シクロプロピルエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７０ａ）の調製

化合物１７０ａを、スキーム８３のステップ－３で報告された手順に従って、ＥｔＯＡｃ（７０ｍＬ）中の（Ｅ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－シクロプロピルビニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１３２ｃ）（２３５ｍｇ、０．４８８ｍｍｏｌ）から、パラジウム炭素（７８ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）を使用し、水素雰囲気下で室温にて一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－シクロプロピルビニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７０ａ）（０．１０１ｇ、収率４３％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８４．２　（Ｍ＋１）。

【０８０８】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－シクロプロピルエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１７０ｂ）の調製

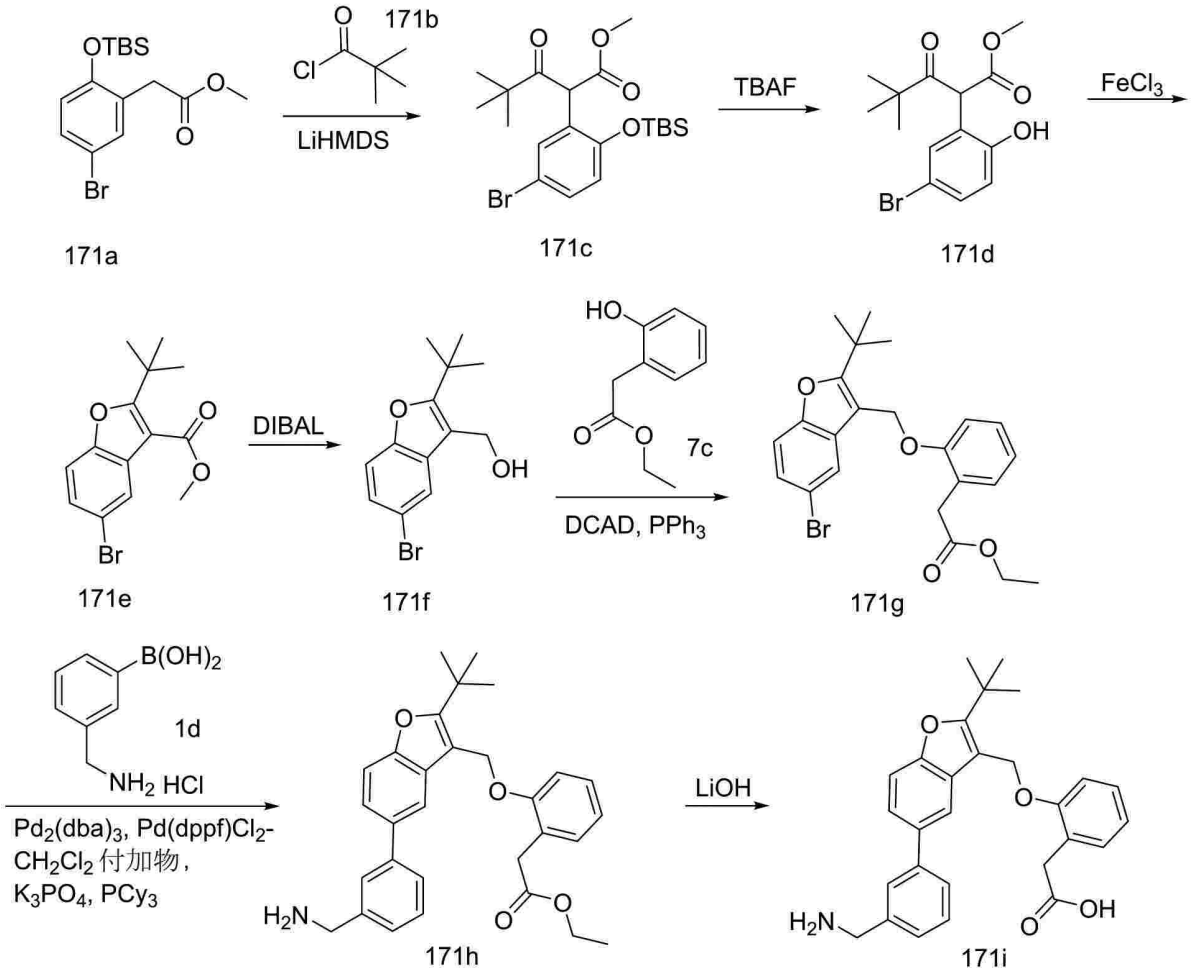
化合物１７０ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－シクロプロピルエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７０ａ）（１０１ｍｇ、０．２０９ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（８２ｍｇ、１．９５２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－シクロプロピルエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１７０ｂ）（２８ｍｇ、収率１３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．１４　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．３６　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．１１　（ｓ，　１Ｈ），　７．８８　－　７．８０　（ｍ，　２Ｈ），　７．７７　－　７．７０　（ｍ，　１Ｈ），　７．５６　－　７．３９　（ｍ，　３Ｈ），　７．３１　－　７．２４　（ｍ，　１Ｈ），　７．２３　－　７．１６　（ｍ，　２Ｈ），　６．９７　－　６．８６　（ｍ，　１Ｈ），　５．３０　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　３．０７　－　２．９５　（ｍ，　２Ｈ），　１．７３　－　１．５７　（ｍ，　２Ｈ），　０．８５　－　０．６８　（ｍ，　１Ｈ），　０．４７　－　０．３７　（ｍ，　２Ｈ），　０．１３　－　０．０１　（ｍ，　２Ｈ）；Ｍ

Ｓ（ＥＳ＋）４５６．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）４５４．２（Ｍ－１）；解析 Ｃ$_{25}$Ｈ$_{23}$ＮＯ$_4$．ＨＣｌ．０．７５Ｈ$_2$Ｏに関する計算値：Ｃ，６６．５２；Ｈ，５．６９；Ｃｌ，７．８５；Ｎ，３．１０；実測値：Ｃ，６６．４２；Ｈ，５．５９；Ｃｌ，８．２７；Ｎ，３．１５。

【０８０９】

スキーム１７１

【化２５７】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１７１ｉ）の調製

ステップ－１：２－（５－ブロモ－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）フェニル）－４，４－ジメチル－３－オキソペンタン酸メチル（１７１ｃ）の調製

－７８℃のＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２－（５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）フェニル）酢酸メチル（１７１ａ）（６ｇ、１６．７０ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１３３３２２５－２８－７）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（ＴＨＦ中で１Ｎ）（２０．０４ｍＬ、２０．０４ｍｍｏｌ）を加え、３０分間撹拌した後、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の塩化ピバロイル（１７１ｂ）（２．３１５ｇ、１９．２０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を－７８℃で１時間撹拌し、０℃に温め、１時間撹拌した。反応をＨＣｌ（１Ｎ）でクエンチし、真空中で濃縮してＴＨＦを除去し、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用して精製し、２－（５－ブロモ－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）フェニル）－４，４－ジメチル－３－オキソペンタン酸メチル

（１７１ｃ）（７．０１ｇ、収率９５％）が透明な油状物として得られ、これは室温で数時間放置すると白色の固形物に変化した；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$） δ ７．２４ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．７， ２．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１０ （ｄ， Ｊ ＝ ２．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．７４ （ｄ， Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．４４ （ｓ， １Ｈ）， ３．４６ （ｓ， ３Ｈ）， ０．８８ （ｓ， ９Ｈ）， ０．８１ （ｓ， ９Ｈ）， ０．１２ （ｓ， ３Ｈ）， －０．００ （ｓ， ３Ｈ）。

【０８１０】

ステップ－２：２－（５－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）－４，４－ジメチル－３－オキソペンタン酸メチル（１７１ｄ）の調製

化合物１７１ｄを、スキーム３のステップ－２で報告された手順に従って、２－（５－ブロモ－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）フェニル）－４，４－ジメチル－３－オキソペンタン酸メチル（１７１ｃ）（７ｇ、１５．７９ｍｍｏｌ）から、ＴＨＦ（８０ｍＬ）中のＴＢＡＦ（１９．７３ｍＬ、１９．７３ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～１００％］を使用した精製の後に、２－（５－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）－４，４－ジメチル－３－オキソペンタン酸メチル（１７１ｄ）（２．３８ｇ、収率４６％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$） δ １０．３２ （ｓ， １Ｈ）， ７．３６ － ７．２７ （ｍ， １Ｈ）， ７．１８ （ｄ， Ｊ ＝ ２．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．８９ － ６．７５ （ｍ， １Ｈ）， ５．６４ （ｓ， １Ｈ）， ３．６４ （ｓ， ３Ｈ）， １．０９ （ｓ， ９Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ３２９．０及び３３１．０ （Ｍ＋１）。

【０８１１】

ステップ－３：５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸メチル（１７１ｅ）の調製

ＤＣＥ（２０ｍＬ）中の２－（５－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）－４，４－ジメチル－３－オキソペンタン酸メチル（１７１ｄ）（２．３ｇ、６．９９ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化鉄（ＩＩＩ）（０．１８９ｇ、０．６９９ｍｍｏｌ）を室温で加え、室温で２日間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～１００％］を使用して精製し、５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸メチル（１７１ｅ）（１．７ｇ、収率７８％）を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$） δ ８．００ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６３ （ｄ， Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５１ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．８， ２．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．９２ （ｓ， ３Ｈ）， １．５０ （ｓ， ９Ｈ）。

【０８１２】

ステップ－４：（５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１７１ｆ）の調製

化合物１７１ｆを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸メチル（１７１ｅ）（１．５ｇ、４．８２ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（１２．０５ｍＬ、１２．０５ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～１００％］による精製の後に、（５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１７１ｆ）（１．３５ｇ、収率９９％）が得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$） δ ７．８３ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４６ （ｄ， Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３６ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．６， ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．０７ （ｔ， Ｊ ＝ ５．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．６７ （ｄ， Ｊ ＝ ５．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．４２ （ｓ， ９Ｈ）。

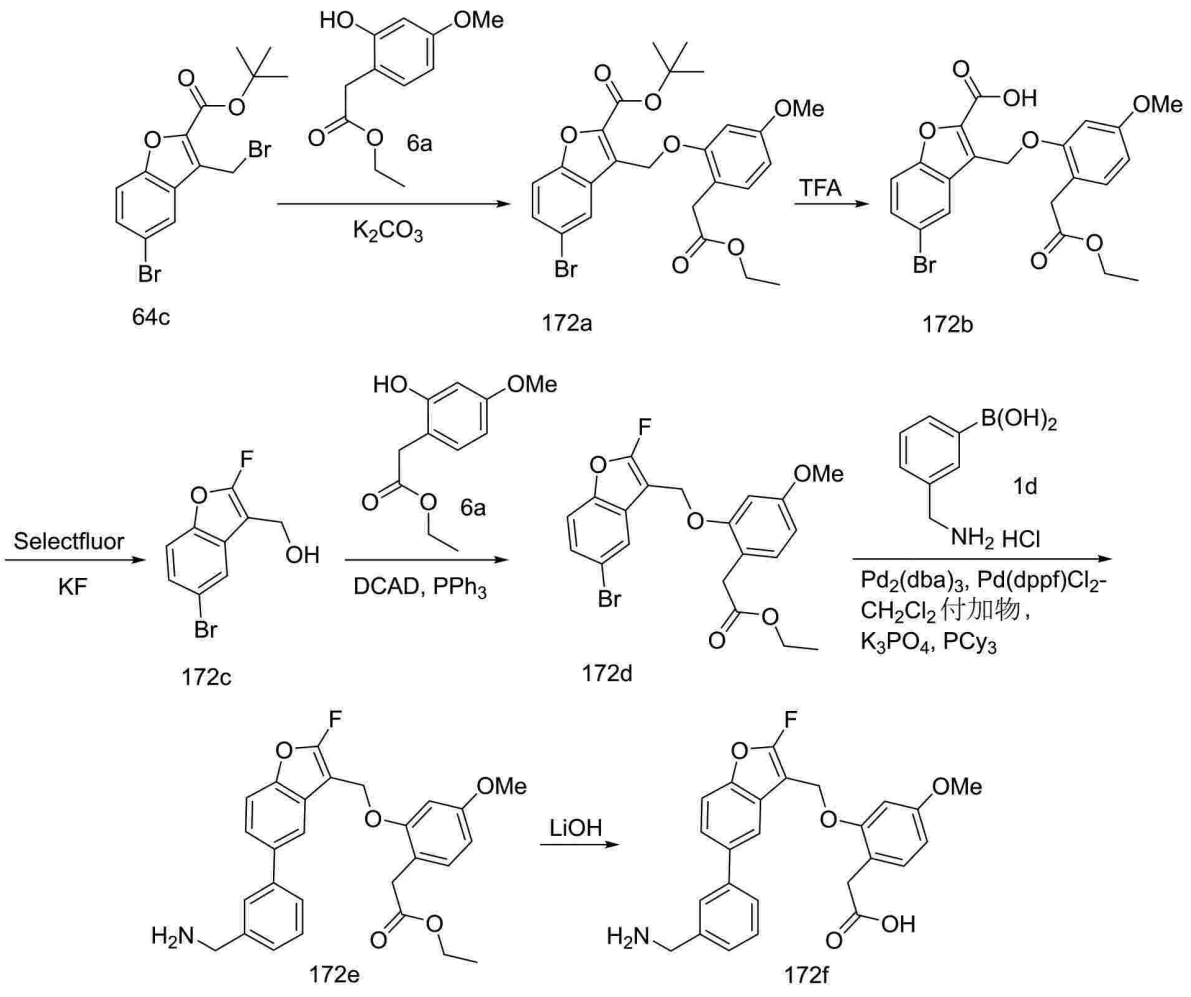
【０８１３】
ステップ－５：２－（２－（（５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７１ｇ）の調製
化合物１７１ｇを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１７１ｆ）（３００ｍｇ、１．０５９ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３０６ｍｇ、１．１６５ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（２１０ｍｇ、１．１６５ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（４２８ｍｇ、１．１６５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７１ｇ）（３９０ｍｇ、収率８３％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．８７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３７　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．８，　７．２，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．２２　（ｍ，　２Ｈ），　７．００　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２９　（ｓ，　２Ｈ），　３．８６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　１．４８　（ｓ，　９Ｈ），　０．９４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。
【０８１４】
ステップ－６：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７１ｈ）の調製
化合物１７１ｈを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７１ｇ）（３９０ｍｇ、０．８７６ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３２８ｍｇ、１．７５１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．８７６ｍＬ、３．５０ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（７３．７ｍｇ、０．２６３ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（８０ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2－付加物（７１．５ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７１ｈ）（１５２ｍｇ、収率３７％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７２．３　（Ｍ＋１）。
【０８１５】
ステップ－７：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１７１ｉ）の調製
化合物１７１ｉを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７１ｈ）（１５２ｍｇ、０．３２２ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１１０ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１７１ｉ）（８４ｍｇ、収率２２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．５８

（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．６９－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．２３－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．８５（ｍ，１Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ），４．０８（ｓ，２Ｈ），３．４７（ｓ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４４４．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４４２．２（Ｍ－１）；解析Ｃ$_{28}$Ｈ$_{29}$ＮＯ$_4$．ＨＣｌ．０．５Ｈ$_2$Ｏに関する計算値：Ｃ，６８．７７；Ｈ，６．３９；Ｃｌ，７．２５；Ｎ，２．８６；実測値：Ｃ，６８．８１；Ｈ，６．１２；Ｃｌ，７．２６；Ｎ，２．９８。

【０８１６】

スキーム１７２

【化２５８】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－フルオロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（１７２ｆ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１７２ａ）の調製

化合物１７２ａを、スキーム５８のステップ－１で報告された手順に従って、アセトン（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（６４ｃ）（１ｇ、２．５６ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（０．６２０ｇ、２．９５ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$Ｃ

O_3（０．７０９ｇ、５．１３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１７２ａ）（１．２２３ｇ、収率９２％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７　－　７．６５　（ｍ，　２Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５５　（ｓ，　２Ｈ），　３．９０　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７５　（ｓ，　３Ｈ），　３．４７　（ｓ，　２Ｈ），　１．５６　（ｓ，　９Ｈ），　０．９５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５４２．１　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０８１７】

ステップ－２：５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（１７２ｂ）の調製

化合物１７２ｂを、スキーム３のステップ－９で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１７２ａ）（４ｇ、７．７０ｍｍｏｌ）から、ＴＦＡ（２．３７３ｍＬ、３０．８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２時間撹拌して調製した。得られた固形物を濾過により回収して、５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（１７２ｂ）（２ｇ、収率５６％）を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１４．２３　（ｓ，　１Ｈ），　８．０４　－　７．９７　（ｍ，　１Ｈ），　７．７６　－　７．６４　（ｍ，２Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６０　（ｓ，　２Ｈ），　３．９２　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７５　（ｓ，　３Ｈ），　３．４８　（ｓ，　２Ｈ），　０．９７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０８１８】

ステップ－３：（５－ブロモ－２－フルオロベンゾフラン－３－イル）メタノール（１７２ｃ）の調製

ＤＣＥ／H_2O（３０ｍＬ、比率２：１）中の５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（１７２ｂ）（２ｇ、４．３２ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｓｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒ（３．０６ｇ、８．６３ｍｍｏｌ）、フッ化カリウム（１．００３ｇ、１７．２７ｍｍｏｌ）を室温で加え、混合物を７０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×）で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用して精製し、（５－ブロモ－２－フルオロベンゾフラン－３－イル）メタノール（１７２ｃ）（２３５ｍｇ、収率２２％）を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．８８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２８　（ｔ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－１１５．１５。

【０８１９】

ステップ－４：２－（２－（（５－ブロモ－２－フルオロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１７２ｄ）の調製

化合物１７２ｄを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－フルオロベンゾフラン－３－イル）メタノール（１７２ｃ）（２３０ｍｇ、０．９３９ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（２７１ｍｇ、１．０３２ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（２１７ｍｇ、１．０３２ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（３７９ｍｇ、１．０３２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－フルオロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１７２ｄ）（２０２ｍｇ、収率４９％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．８５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１８　（ｓ，　２Ｈ），　３．９１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７８　（ｓ，　３Ｈ），　３．４５　（ｓ，　２Ｈ），　０．９８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０８２０】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－フルオロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１７２ｅ）の調製

化合物１７２ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１５ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－フルオロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１７２ｄ）（２００ｍｇ、０．４５７ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１７１ｍｇ、０．９１５ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の４Ｍ溶液（０．４５７ｍＬ、１．８３０ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３８．５ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（４１．９ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加物（３７．４ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で５時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－フルオロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１７２ｅ）（８８ｍｇ、収率４２％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６４．２　（Ｍ＋１）。

【０８２１】

ステップ－６：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－フルオロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（１７２ｆ）の調製

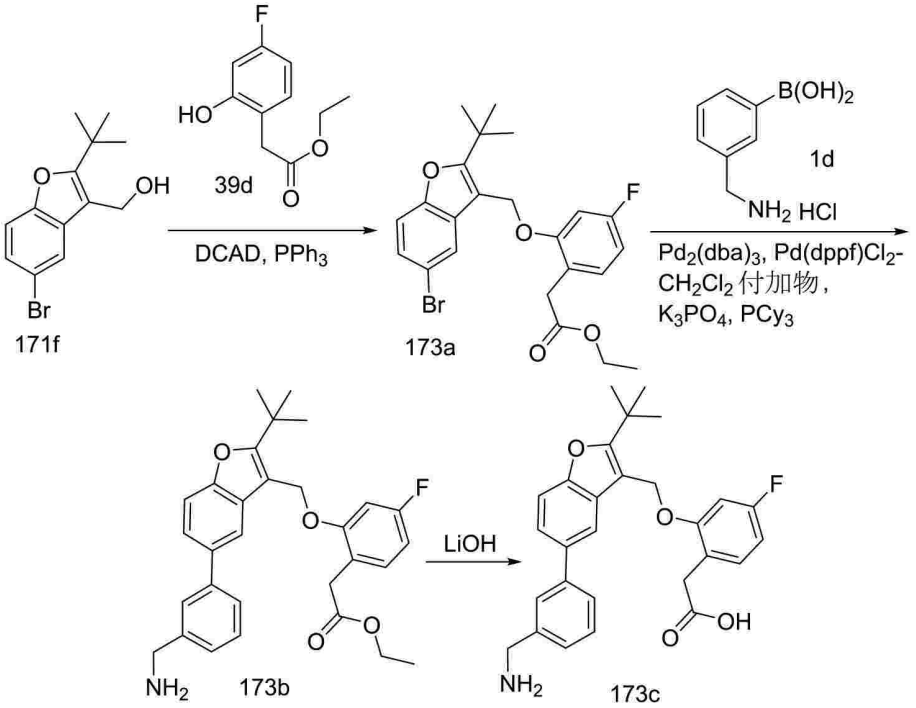
化合物１７２ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－フルオロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１７２ｅ）（８８ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（５７．６ｍｇ、１．３７２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－フルオロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（１７２ｆ）（４ｍｇ、収率２％）のＨＣｌ塩がオフホワイトの固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．０２　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．３１　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　７．９８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８６　（ｓ，　１Ｈ），　７．７８　－　７．７０　（ｍ，　２Ｈ），　７．６６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，

１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．５６－６．４７（ｍ，１Ｈ），５．２５（ｓ，２Ｈ），４．１１（ｓ，２Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．４１（ｓ，２Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（２８２ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ －１１３．０４；ＭＳ（ＥＳ＋）：４３６．１（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４３４．２（Ｍ－１）。

【０８２２】

スキーム１７３

【化２５９】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸（１７３ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸エチル（１７３ａ）の調製

化合物１７３ａを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１７１ｆ）（２３０ｍｇ、０．９３９ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（２７１ｍｇ、１．０３２ｍｍｏｌ）、２－（４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（３９ｄ）（２１７ｍｇ、１．０３２ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（３７９ｍｇ、１．０３２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸エチル（１７３ａ）（２０２ｍｇ、収率４９％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ７．８４（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．７７（ｔｄ

，Ｊ＝８．５，２．５Ｈｚ，１Ｈ），５．２５（ｓ，２Ｈ），３．８１（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．４７（ｓ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ －１１２．６５。

【０８２３】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸エチル（１７３ｂ）の調製

化合物１７３ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸エチル（１７３ａ）（４６０ｍｇ、０．９９３ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３７２ｍｇ、１．９８６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．９９３ｍＬ、３．９７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（８４ｍｇ、０．２９８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９１ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2－付加物（８１ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸エチル（１７３ｂ）（２１２ｍｇ、収率４４％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：４９０．３（Ｍ＋１）。

【０８２４】

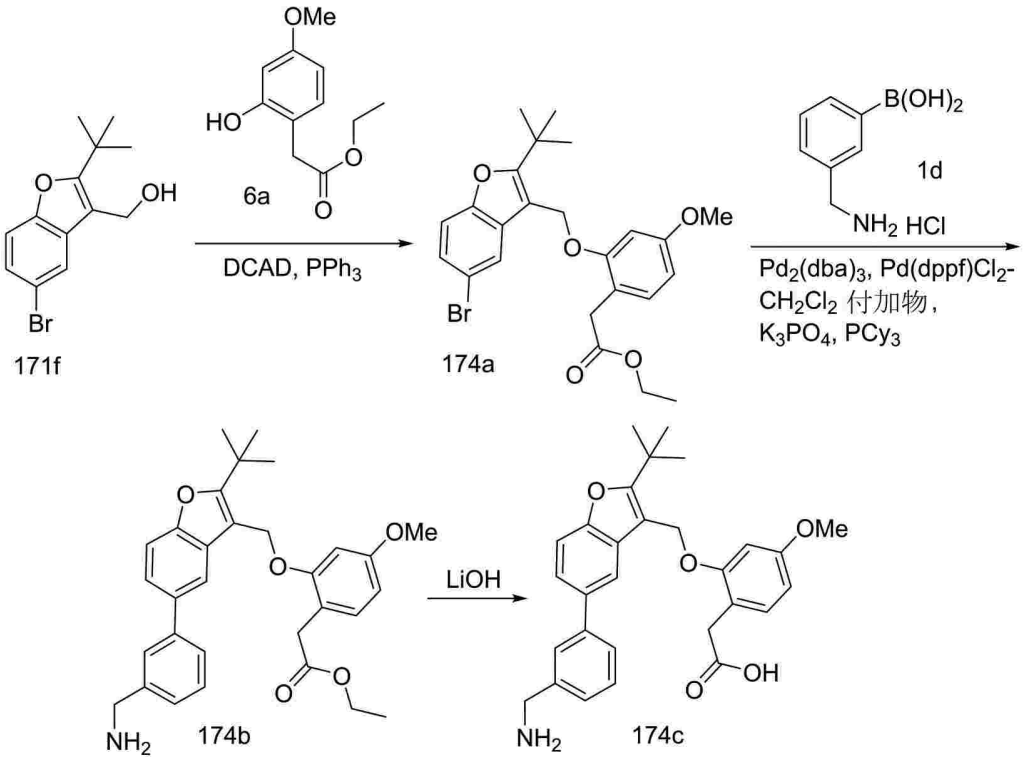
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸（１７３ｃ）の調製

化合物１７３ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸エチル（１７３ｂ）（２１２ｍｇ、０．４３３ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１２５ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸（１７３ｃ）（８４ｍｇ、収率１８％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．５１（ｓ，２Ｈ，D_2O 交換可能），７．９８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄｔ，Ｊ＝７．５，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５３－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．１６（ｍ，２Ｈ），６．７６（ｔｄ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｓ，２Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），３．４３（ｓ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（２８２ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ －１１３．００；ＭＳ（ＥＳ＋）：４６２．２（Ｍ＋１），（ＥＳ－）：４６０．２（Ｍ－１）；解析 $C_{28}H_{28}FNO_4.HCl.0.75H_2O$に関する計算値：Ｃ，６５．７５；Ｈ，６．０１；Ｃｌ，６．９３；Ｎ，２．７４；実測値：Ｃ，６５．７１；Ｈ，５．９７；Ｃｌ，７．２１；Ｎ，２．８６。

【０８２５】

スキーム１７４

【化２６０】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（１７４ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１７４ａ）の調製

化合物１７４ａを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１７１ｆ）（３５０ｍｇ、１．２３６ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３５７ｍｇ、１．３６０ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（２８６ｍｇ、１．３６０ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（４９９ｍｇ、１．３６０ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１７４ａ）（２３５ｍｇ、収率４０％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２３　（ｓ，　２Ｈ），　３．８５　－　３．７６　（ｍ，　５Ｈ），　３．４１　（ｓ，　２Ｈ），　１．４３　（ｓ，　９Ｈ），　０．８９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０８２６】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１７４ｂ）の調製

化合物１７４ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン

（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１７４ａ）（２３０ｍｇ、０．４８４ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１８１ｍｇ、０．９６８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．４８４ｍＬ、１．９３５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４０．７ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４４．３ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$－付加物（３９．５ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１７４ｂ）（１２１ｍｇ、収率５０％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５０２．３　（Ｍ＋１）。

【０８２７】

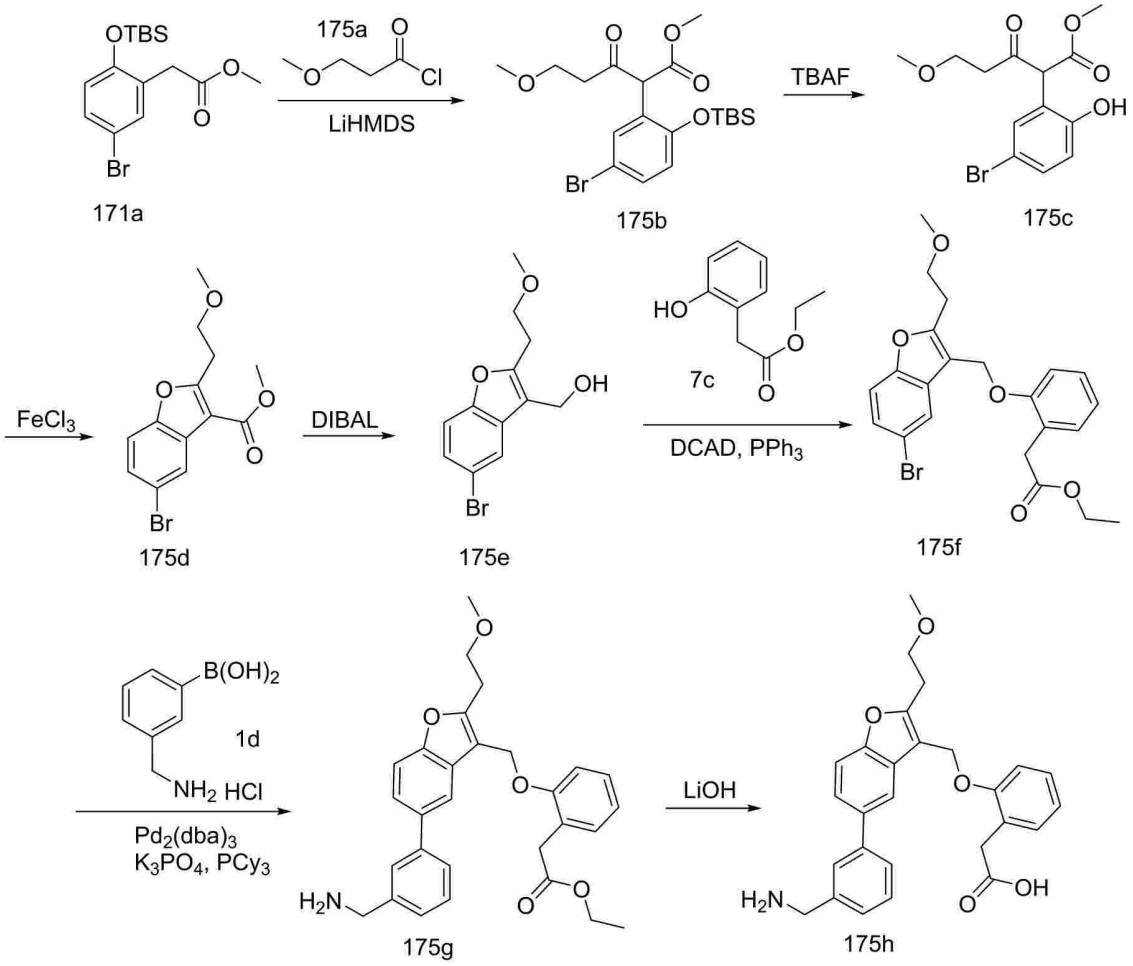
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（１７４ｃ）の調製

化合物１７４ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１７４ｂ）（１２１ｍｇ、０．２４１ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（６０．９ｍｇ、１．４５１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（１７４ｃ）（５０ｍｇ、収率２２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．５６　（ｓ，　２Ｈ，　Ｄ２Ｏ　交換可能），　７．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．９２　（ｓ，　１Ｈ），　７．７５　－　７．６９　（ｍ，　１Ｈ），　７．６８　－　７．６０　（ｍ，　２Ｈ），　７．５２　－　７．４２　（ｍ，　２Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３１　（ｓ，　２Ｈ），　４．０９　（ｓ，　２Ｈ），　３．７８　（ｓ，　３Ｈ），　３．３８　（ｓ，　２Ｈ），　１．４６　（ｓ，　９Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７４．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４７２．２　（Ｍ－１）；解析　$C_{29}H_{31}NO_5.HCl.0.75H_2O$に関する計算値：Ｃ，　６６．５３；Ｈ，　６．４５；Ｃｌ，　６．７７；Ｎ，　２．６８；実測値：Ｃ，　６６．４２；Ｈ，　６．５１；Ｃｌ，　７．１１；Ｎ，　２．８３。

【０８２８】

スキーム１７５

【化２６１】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１７５ｈ）の調製

ステップ－１：２－（５－ブロモ－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）フェニル）－５－メトキシ－３－オキソペンタン酸メチル（１７５ｂ）の調製

化合物１７５ｂを、スキーム１７１のステップ－１で報告された手順に従って、ＴＨＦ（６０ｍＬ）中の２－（５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）フェニル）酢酸メチル（１７１ａ）（８ｇ、２２．２６ｍｍｏｌ）から、ＬｉＨＭＤＳ（ＴＨＦ中で１Ｎ）（２２．２６ｍＬ、２２．２６ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の３－メトキシプロパノイルクロリド（１７５ａ）（２．７３ｇ、２２．２６ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号４２４４－５９－１）を使用し、－７８℃で１時間、続いて０℃で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（５－ブロモ－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）フェニル）－５－メトキシ－３－オキソペンタン酸メチル（１７５ｂ）（５．２ｇ、収率５２％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．２５（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，　２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．５１　（ｓ，　１Ｈ），　３．４７　（ｓ，　３Ｈ），　３．４０　－　３．３２　（ｍ，　１Ｈ），　３．３２　－　３．２６　（ｍ，　１Ｈ），　３．００　（ｓ，　３Ｈ），　２．２１　－　２．０２　（ｍ，　２Ｈ），　０．７２　（ｓ，　９Ｈ），　－０．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　６Ｈ）。

【０８２９】
ステップ－２：２－（５－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）－５－メトキシ－３－オキソペンタン酸メチル（１７５ｃ）の調製
化合物１７５ｃを、スキーム３のステップ－２で報告された手順に従って、２－（５－ブロモ－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）フェニル）－５－メトキシ－３－オキソペンタン酸メチル（１７５ｂ）（５．２ｇ、１１．６７ｍｍｏｌ）から、ＴＨＦ（８０ｍＬ）中のＴＢＡＦ（１４．５９ｍＬ、１４．５９ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理の後に２－（５－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）－５－メトキシ－３－オキソペンタン酸メチル（１７５ｃ）（１．３ｇ、収率３４％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ３５３．０及び３５５．０ （Ｍ＋Ｎａ）。
【０８３０】
ステップ－３：５－ブロモ－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸メチル（１７５ｄ）の調製
化合物１７５ｄを、スキーム１７１のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＥ（２０ｍＬ）中の２－（５－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）－５－メトキシ－３－オキソペンタン酸メチル（１７５ｃ）（１．３ｇ、３．９３ｍｍｏｌ）から、塩化鉄（ＩＩＩ）（０．２１２ｇ、０．７８５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２日間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～１００％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸メチル（１７５ｄ）（０．５８１ｇ、収率４７％）がオフホワイトの固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．０５ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６９ （ｄ， Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５７ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．７， ２．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．９５ （ｓ， ３Ｈ）， ３．７７ （ｔ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．４６ （ｔ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．２８ （ｓ， ３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ３３５．０及び３３７．０ （Ｍ＋Ｎａ）。
【０８３１】
ステップ－４：（５－ブロモ－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１７５ｅ）の調製
化合物１７５ｅを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸メチル（１７５ｄ）（０．５８０ｇ、１．８５２ｍｍｏｌ）から、ＴＨＦ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（４．６３ｍＬ、４．６３ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～１００％］による精製の後に、（５－ブロモ－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１７５ｅ）（０．４３ｇ、収率８１％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ７．８２ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４８ （ｄ， Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３８ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．６， ２．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．０７ （ｔ， Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．５６ （ｄ， Ｊ ＝ ５．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．６３ （ｔ， Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．２４ （ｓ， ３Ｈ）， ３．０５ （ｔ， Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ３０７．０及び３０９．０ （Ｍ＋Ｎａ）。
【０８３２】
ステップ－５：２－（２－（（５－ブロモ－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７５ｆ）の調製
化合物１７５ｆを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１７５ｅ）（２１０ｍｇ、０．７３６ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィ

ン（２１２ｍｇ、０．８１０ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（１４６ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（２９７ｍｇ、０．８１０ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７５ｆ）（２１０ｍｇ、収率６４％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６９．１０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０８３３】

ステップ－６：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７５ｇ）の調製

化合物１７５ｇを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７５ｆ）（２３０ｍｇ、０．５１４ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１９３ｍｇ、１．０２８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．５１４ｍＬ、２．０５７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５７．７ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９４ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で５時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７５ｇ）（１２２ｍｇ、収率５０％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７４．２　（Ｍ＋１）。

【０８３４】

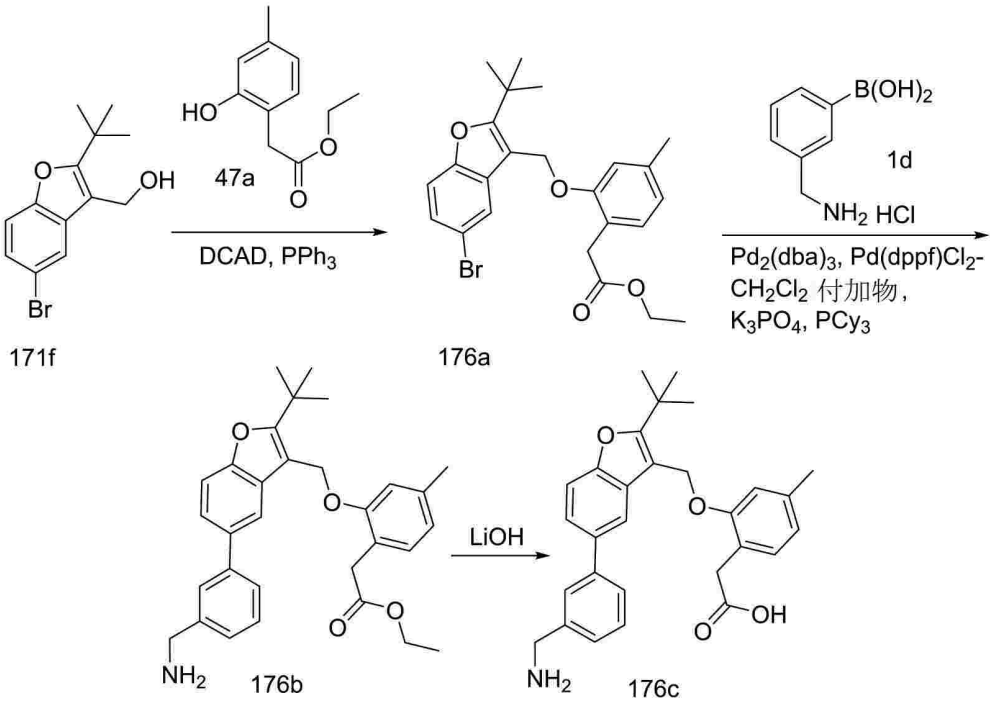
ステップ－７：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１７５ｈ）の調製

化合物１７５ｈを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７５ｇ）（１２２ｍｇ、０．２５８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（６４．７ｍｇ、１．５４３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１７５ｈ）（７３ｍｇ、収率３２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１０　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．４６　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O　交換可能），　７．９４　（ｓ，　１Ｈ），　７．８８　（ｓ，　１Ｈ），　７．７２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６９　－　７．５８　（ｍ，　２Ｈ），　７．５４　－　７．４０　（ｍ，　２Ｈ），　７．３１　－　７．２２　（ｍ，　２Ｈ），　７．２２　－　７．１４　（ｍ，　１Ｈ），　６．９６　－　６．８７　（ｍ，　１Ｈ），　５．２６　（ｓ，　２Ｈ），　４．１０　（ｓ，　２Ｈ），　３．６６　（ｔ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５０　（ｓ，　２Ｈ），　３．２５　（ｓ，　３Ｈ），　３．１４　（ｔ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４６．２　（Ｍ＋１），　（ＥＳ－）：　４４４．２　（Ｍ－１）；解析　$C_{27}H_{27}NO_5$．１．１ＨＣｌ．０．５H_2Oに関する計算値：Ｃ，　６５．５６；Ｈ，　５．９３；Ｃｌ，　７．８８；Ｎ，　２．８３；実測値：Ｃ，　６５．８０；Ｈ，　６．０１；Ｃｌ，　７．７８；Ｎ，　３．０２。

【０８３５】

スキーム１７６

【化２６２】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（１７６ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（１７６ａ）の調製

化合物１７６ａを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１７１ｆ）（３５０ｍｇ、１．２３６ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３５７ｍｇ、１．３６０ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）酢酸エチル（４７ａ）（２６４ｍｇ、１．３６０ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（４９９ｍｇ、１．３６０ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（１７６ａ）（３００ｍｇ、収率５３％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．８２　（ｄ，Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），７．４１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２２　（ｓ，　２Ｈ），　３．８１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．４４（ｓ，　２Ｈ），　２．３４　（ｓ，　３Ｈ），　１．４３　（ｓ，　９Ｈ），　０．８９（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ）：　４８１．１及び４８３．１（Ｍ＋Ｎａ）。

【０８３６】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（１７６ｂ）の調製

化合物１７６ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン

（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（１７６ａ）（３００ｍｇ、０．６５３ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２４５ｍｇ、１．３０６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．６５３ｍＬ、２．６１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５４．９ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５９．８ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（５３．３ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で５時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（１７６ｂ）（１１０ｍｇ、収率３５％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８６．２　（Ｍ＋１）。

【０８３７】

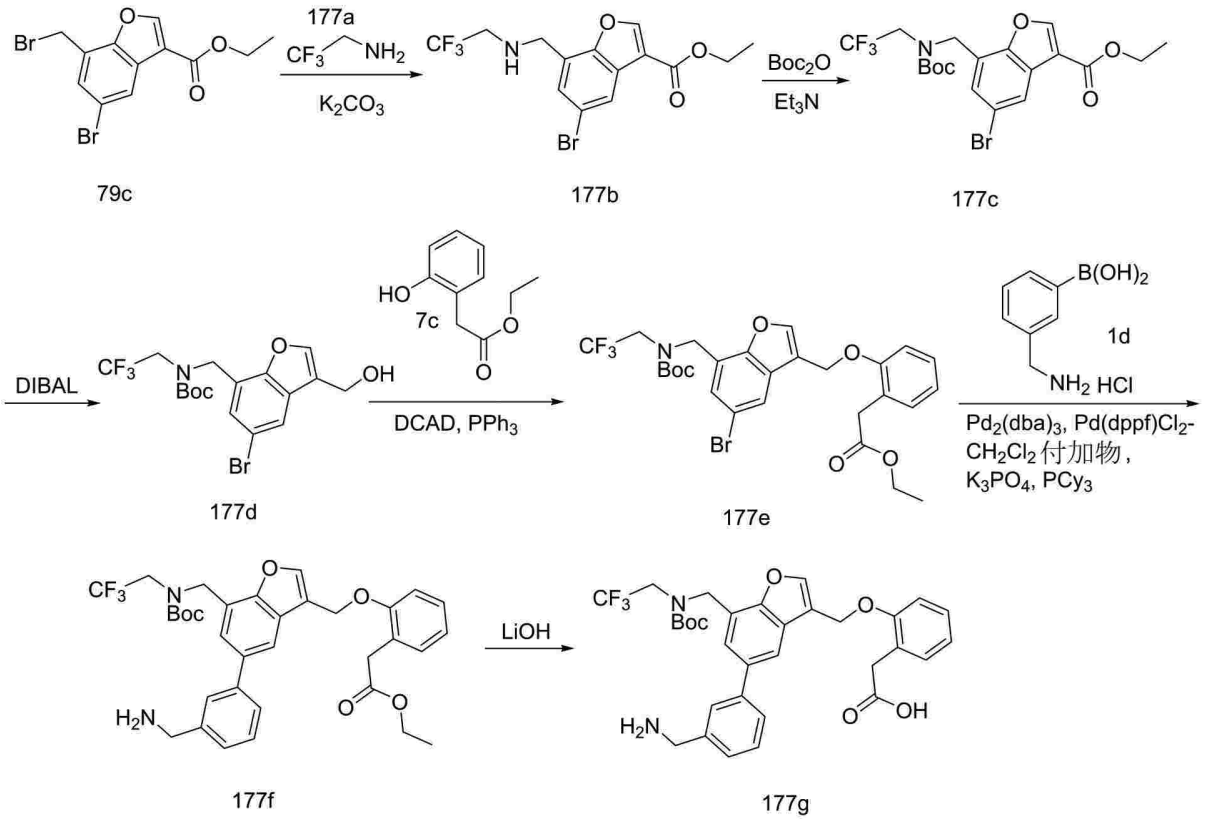
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（１７６ｃ）の調製

化合物１７６ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（１７６ｂ）（１１０ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（８２ｍｇ、１．９５９ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（１７６ｃ）（８０ｍｇ、収率２７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．５２　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O 交換可能），　７．９６　（ｓ，　１Ｈ），　７．９０　（ｓ，　１Ｈ），　７．７２　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．４，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８　－　７．５８　（ｍ，　２Ｈ），　７．５３　－　７．３８　（ｍ，　２Ｈ），　７．１２　（ｓ，　１Ｈ），　７．０６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２８　（ｓ，　２Ｈ），　４．０８　（ｓ，　２Ｈ），　３．４１　（ｓ，　２Ｈ），　２．３３　（ｓ，　３Ｈ），　１．４５　（ｓ，　９Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５８．２　（Ｍ＋１），　（ＥＳ－）：　４５６．２　（Ｍ－１）；Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　$C_{29}H_{31}NO_4.HCl.H_2O$に関する計算値：Ｃ，　６８．０２；Ｈ，　６．６９；Ｃｌ，　６．９２；Ｎ，　２．７４；実測値：Ｃ，　６７．８０；Ｈ，　６．８５；Ｃｌ，　６．９０；Ｎ，　２．８２。

【０８３８】

スキーム１７７

【化２６３】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１７７ｇ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－７－（（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１７７ｂ）の調製

化合物１７７ｂを、スキーム５８のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７９ｃ）（０．５ｇ、１．３８１ｍｍｏｌ）から、２，２，２－トリフルオロエタンアミン（１７７ａ）（０．４１０ｇ、４．１４ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号７５３－９０－２）、K_2CO_3（０．５７３ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～８０％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－７－（（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１７７ｂ）（０．２ｇ、収率３８％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．８４　（ｓ，　１Ｈ），　７．９６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．３３　－　３．２２　（ｍ，　２Ｈ），　３．２１　－　３．０８　（ｍ，　１Ｈ，　Ｄ２Ｏ　交換可能），　１．３５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－７０．３３　（ｔ，　Ｊ　＝　１０．１　Ｈｚ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３８０．００　（Ｍ＋１）。

【０８３９】

ステップ－２：５－ブロモ－７－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１７７ｃ）の調製

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（（２，２，２－トリフルオロエチルアミノ）メチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１７７ｂ）（０．７ｇ、１．８４１ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃にてトリエチルアミン（０．５１３ｍＬ、３．６８ｍｍｏｌ）及び二炭酸 ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．６０３ｇ、２．７６ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を氷浴中でゆっくりと室温に温め、１５時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃに注ぎ、水及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～５０％］を使用して精製し、５－ブロモ－７－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１７７ｃ）（０．５８ｇ、収率６６％）を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．８８ （ｓ， １Ｈ），８．００ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．３９ （ｄ， Ｊ ＝ １６．８ Ｈｚ， １Ｈ），４．７８ （ｓ， ２Ｈ），４．３６ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，２Ｈ），４．３０ － ４．０８ （ｍ， ２Ｈ），１．４３ （ｓ， ３Ｈ），１．３５ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ），１．２８ － １．１１ （ｍ， ６Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５０２．０５ （Ｍ＋Ｎａ）。

【０８４０】

ステップ－３：（（５－ブロモ－３－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－７－イル）メチル）（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（１７７ｄ）の調製

化合物１７７ｄを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１７７ｃ）（０．５８ｇ、１．２０８ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（３．０２ｍＬ、３．０２ｍｍｏｌ）を使用し、－７８℃で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～１００％］を使用した精製の後に、（（５－ブロモ－３－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－７－イル）メチル）（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（１７７ｄ）（０．４２０ｇ、収率７９％）が淡黄色の油状物として得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４６０．１０ （Ｍ＋Ｎａ）。

【０８４１】

ステップ－４：２－（２－（（５－ブロモ－７－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７７ｅ）の調製

化合物１７７ｅを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（（５－ブロモ－３－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－７－イル）メチル）（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（１７７ｄ）（４２０ｍｇ、０．９５８ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（５０３ｍｇ、１．９１７ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（１９０ｍｇ、１．０５４ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（７０４ｍｇ、１．９１７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出 ０～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７７ｅ）（４５０ｍｇ、収率７８％）が淡黄色の油状物として得られた；６２２．１０ （Ｍ＋Ｎａ）；（ＥＳ－）： ５９８．１０ （Ｍ－１）。

【０８４２】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）ベ

ンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７７ｆ）の調製
化合物１７７ｆを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７７ｅ）（４５０ｍｇ、０．７４９ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２８１ｍｇ、１．４９９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．４９９ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４２ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（６８．６ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$－付加物（６１．２ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７７ｆ）（２６０ｍｇ、収率５５％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．１４　（ｓ，１Ｈ），　７．８３　（ｓ，　１Ｈ），　７．６３　（ｓ，　１Ｈ），　７．４８　（ｔ，Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），７．３６　－　７．２６　（ｍ，　２Ｈ），　７．２５　－　７．１６　（ｍ，　２Ｈ），６．９７　－　６．８７　（ｍ，　１Ｈ），　５．３０　（ｓ，　２Ｈ），　４．８３　（ｓ，　２Ｈ），　４．２８　－　４．１０　（ｍ，　２Ｈ），　３．７９　（ｓ，　２Ｈ），３．７３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　１．４８　－　１．１８　（ｍ，　９Ｈ），　０．８６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　６２７．３０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　６２５．２０　（Ｍ－１）。

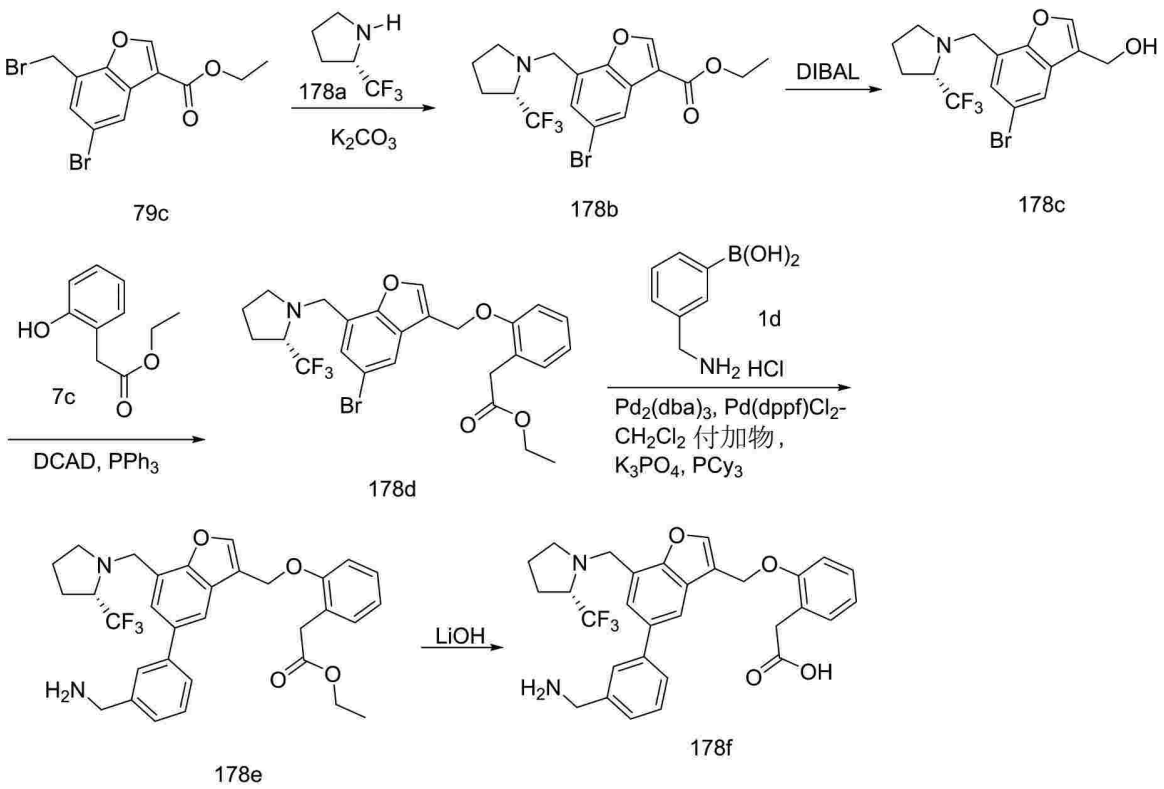
【０８４３】
ステップ－６：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１７７ｇ）の調製
化合物１７７ｇを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７７ｆ）（９０ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（３６．２ｍｇ、０．８６２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１７７ｇ）（４５ｍｇ、収率５２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１３　（ｓ，１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．３４　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．１５（ｓ，　１Ｈ），　７．９３　（ｓ，　１Ｈ），　７．８３　（ｓ，　１Ｈ），　７．６８（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３１　－　７．２３　（ｍ，　１Ｈ），　７．２３　－　７．１５　（ｍ，　２Ｈ），　６．９６　－　６．８８　（ｍ，　１Ｈ），　５．３２　（ｓ，　２Ｈ），　４．８４　（ｓ，　２Ｈ），　４．３１　－　４．１２　（ｍ，　２Ｈ），　４．１０　（ｓ，　２Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ），１．４８　－　１．１７　（ｍ，　９Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－６９．５５；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５９９．２５　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　５９７．２０　（Ｍ－１）；解析　$C_{32}H_{33}F_3N_2O_6.1.05HCl.1.$

２５Ｈ$_2$Ｏに関する計算値：Ｃ，　５８．２９；Ｈ，　５．５９；Ｃｌ，　５．６４；Ｎ，４．２５；実測値：Ｃ，　５８．４８；Ｈ，　５．４８；Ｃｌ，　５．８５；Ｎ，　４．２９。

【０８４４】

スキーム１７８

【化２６４】



（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１７８ｆ）の調製

ステップ－１：（Ｓ）－エチル　５－ブロモ－７－（（２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－カルボキシレート（１７８ｂ）の調製

化合物１７８ｂを、スキーム５８のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７９ｃ）（０．６ｇ、１．６５７ｍｍｏｌ）から、（Ｓ）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン（１７８ａ）（０．６９２ｇ、４．９７ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１１９５８０－４１－５）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（０．６８７ｇ、４．９７ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～８０％］を使用した精製の後に、（Ｓ）－エチル　５－ブロモ－７－（（２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－カルボキシレート（１７８ｂ）（０．３７ｇ、収率５３％）が黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３６　（ｑｄ，　Ｊ　＝　７．１，　２．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．３１　－　４．０５　（ｍ，　２Ｈ），　３．７２　－　３．５４　（ｍ，　１Ｈ），　２．９４　－　２．８３　（ｍ，　１Ｈ），　２．４８　－　２．４４　（ｍ，　１Ｈ），　２．１５　－　１．９６　（ｍ，　１Ｈ），　１．９３　－　１．５９　（ｍ，　３Ｈ），　１．３５　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．１，　２．２　Ｈｚ，　３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$

）　δ　－７４．９１；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４２０．００　（Ｍ＋１）。
【０８４５】
　ステップ－２：（Ｓ）－（５－ブロモ－７－（（２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１７８ｃ）の調製
　化合物１７８ｃを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－エチル　５－ブロモ－７－（（２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－カルボキシレート（１７８ｂ）（０．３７ｇ、０．８８ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（２．２０１ｍＬ、２．２０１ｍｍｏｌ）を使用し、－７８℃で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（Ｓ）－（５－ブロモ－７－（（２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１７８ｃ）（０．２８ｇ、収率８４％）が淡黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．９４　（ｓ，　１Ｈ），７．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２１　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．６，　１．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２６　－　４．０２　（ｍ，　２Ｈ），　３．６９　－　３．５０　（ｍ，　１Ｈ），　２．８７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．４５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．１，　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．１２　－　１．９５　（ｍ，　１Ｈ），　１．９０　－　１．６１　（ｍ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３７８．０５　（Ｍ＋１）。
【０８４６】
　ステップ－３：（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－ブロモ－７－（（２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１７８ｄ）の調製
　化合物１７８ｄを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－（５－ブロモ－７－（（２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１７８ｃ）（２８０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３８８ｍｇ、１．４８１ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（１４７ｍｇ、０．８１４ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（５４４ｍｇ、１．４８１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－ブロモ－７－（（２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１７８ｄ）（２３０ｍｇ、収率５８％）が淡黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１６　（ｓ，１Ｈ），　７．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２９　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．８，　７．３，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１４　（ｍ，　２Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２３　（ｓ，　２Ｈ），　４．３１　－　４．０２　（ｍ，　２Ｈ），　３．９３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６２　（ｔ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　２．８８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．４８　－　２．４２　（ｍ，　１Ｈ），　２．１５　－　１．９５　（ｍ，　１Ｈ），　１．９２　－　１．６１　（ｍ，　３Ｈ），　０．９７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。
【０８４７】
　ステップ－４：（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１７８ｅ）の調製

化合物１７８ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－ブロモ－７－（（２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１７８ｄ）（２３０ｍｇ、０．４２６ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１６０ｍｇ、０．８５１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．８５１ｍＬ、１．７０３ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２３．８７ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３９．０ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2－付加物（３４．８ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１７８ｅ）（７２ｍｇ、収率３０％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５６７．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　５６５．１０　（Ｍ－１）。

【０８４８】

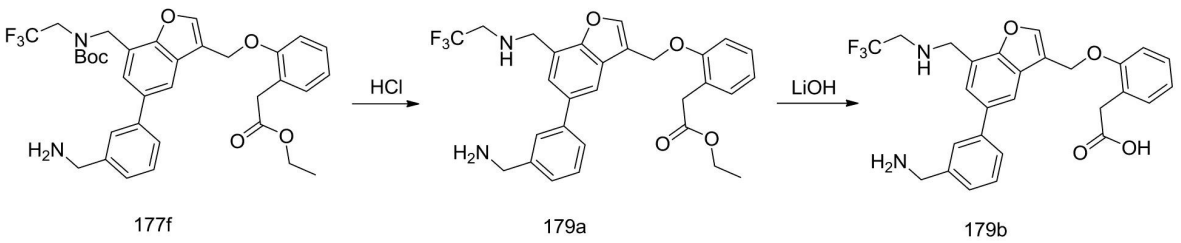
ステップ－５：（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１７８ｆ）の調製

化合物１７８ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各２ｍＬ）中の（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１７８ｅ）（７０ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（３１．１ｍｇ、０．７４１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１７８ｆ）（５８ｍｇ、収率８７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．４７　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．１４　（ｓ，　１Ｈ），　７．９３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８７　（ｓ，　１Ｈ），　７．７５　－　７．６７　（ｍ，　１Ｈ），　７．６５　（ｓ，　１Ｈ），　７．５７　－　７．４４　（ｍ，　２Ｈ），　７．２８　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．７，　７．１，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１５　（ｍ，　２Ｈ），　６．９７　－　６．８６　（ｍ，　１Ｈ），　５．３２　（ｓ，　２Ｈ），　４．４３　－　４．２８　（ｍ，　１Ｈ），　４．２３　－　４．０３　（ｍ，　３Ｈ），　３．８１　－　３．６３　（ｍ，　１Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　３．０４　－　２．８９　（ｍ，　１Ｈ），　２．７６　－　２．５５　（ｍ，　１Ｈ），　２．１８　－　１．９５　（ｍ，　１Ｈ），　１．９４　－　１．５９　（ｍ，　３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－７４．４２；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５３９．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　５３７．２０　（Ｍ－１）；解析　$C_{30}H_{29}F_3N_2O_4 . 2HCl . 2H_2O$に関する計算値：Ｃ，　５５．６５；Ｈ，　５．４５；Ｃｌ，　１０．９５；Ｎ，　４．３３；実測値：Ｃ，　５５．４９；Ｈ，　５．３６；Ｃｌ，　１１．２８；Ｎ，　４．２８；旋光度：　［α］$_D$　＝　（－）　２３．４１４　［CH_3OH，　０．２０５］。

【０８４９】

スキーム１７９

【化２６５】



177f　　179a　　179b

２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１７９ｂ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７９ａ）の調製

化合物１７９ａを、スキーム７のステップ－２で報告された手順に従って、ＥｔＯＨ（５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７７ｆ）（１７０ｍｇ、０．２７１ｍｍｏｌ）から、ＨＣｌ（ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ）（０．６７８ｍＬ、２．７１ｍｍｏｌ）を使用し、反応混合物を室温で２日間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７９ａ）（１４０ｍｇ、収率９８％）が黄色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５２７．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　５２５．１５　（Ｍ－１）。

【０８５０】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１７９ｂ）の調製

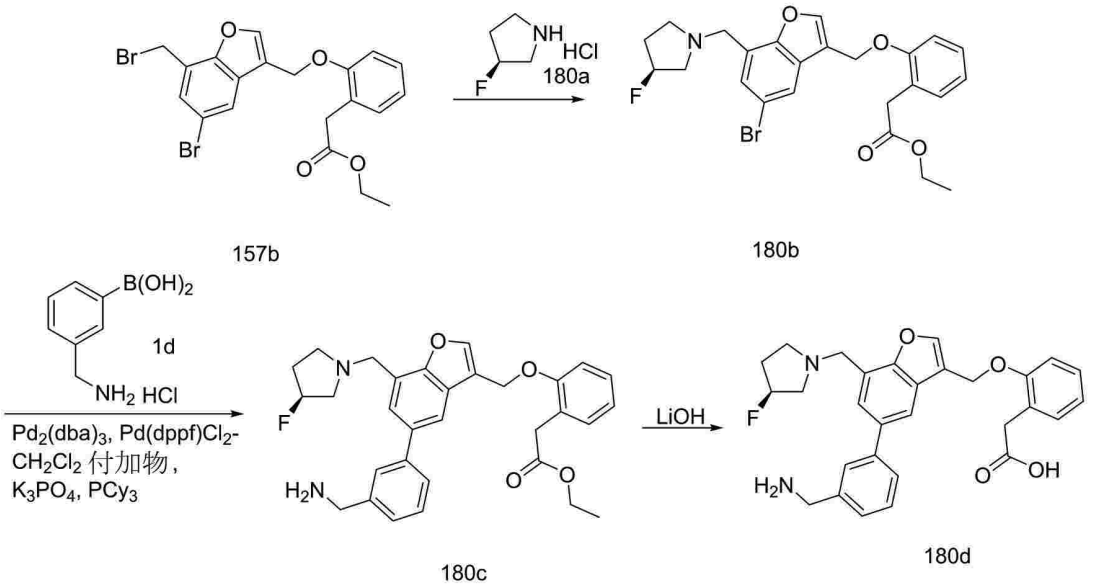
化合物１７９ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１７９ａ）（１４０ｍｇ、０．２６６ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（６６．９ｍｇ、１．５９５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１７９ｂ）（９０ｍｇ、収率６８％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．４４　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．２１　（ｓ，　１Ｈ），　８．０３　（ｓ，　１Ｈ），　７．９８　（ｓ，　１Ｈ），　７．９３　（ｓ，　１Ｈ），　７．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．２４　（ｍ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１７　（ｍ，　２Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３４　（ｓ，　２Ｈ），　４．４５　（ｓ，　２

Ｈ），４．１４－４．０７（ｍ，２Ｈ），３．９６－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．５４（ｓ，２Ｈ）；^{19}ＦＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ－６７．２３；ＭＳ（ＥＳ＋）：４９９．２０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４９７．２０（Ｍ－１）；解析Ｃ$_{27}$Ｈ$_{25}$Ｆ$_3$Ｎ$_2$Ｏ$_4$．２ＨＣｌ．１．５Ｈ$_2$Ｏに関する計算値：Ｃ，５４．１９；Ｈ，５．０５；Ｃｌ，１１．８５；Ｎ，４．６８；実測値：Ｃ，５４．０９；Ｈ，５．００；Ｃｌ，１１．７６；Ｎ，４．６６。

【０８５１】

スキーム１８０

【化２６６】



（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（３－フルオロピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８０ｄ）の調製

ステップ－１：（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－ブロモ－７－（（３－フルオロピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１８０ｂ）の調製

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５７ｂ）（２７０ｍｇ、０．５６０ｍｍｏｌ）の溶液に、（Ｓ）－３－フルオロピロリジン塩酸塩（１８０ａ）（２１１ｍｇ、１．６８０ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１３６７２５－５３－６）を加え、アルゴン雰囲気下で室温にて１５時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用して精製し、（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－ブロモ－７－（（３－フルオロピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１８０ｂ）（２２０ｍｇ、収率８０％）が白色の油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：４９０．１０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４８８．０５（Ｍ－１）。

【０８５２】

ステップ－２：（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（３－フルオロピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１８０ｃ）の調製

化合物１８０ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－ブロモ－７－（（３－フルオロピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）

フェニル）アセテート（１８０ｂ）（２２０ｍｇ、０．４４９ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１６８ｍｇ、０．８９７ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．８９７ｍＬ、１．７９５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２５．２ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４１．１ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$－付加物（３６．６ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（３－フルオロピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１８０ｃ）（９０ｍｇ、収率３８％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１７．２０　（Ｍ＋１）。

【０８５３】

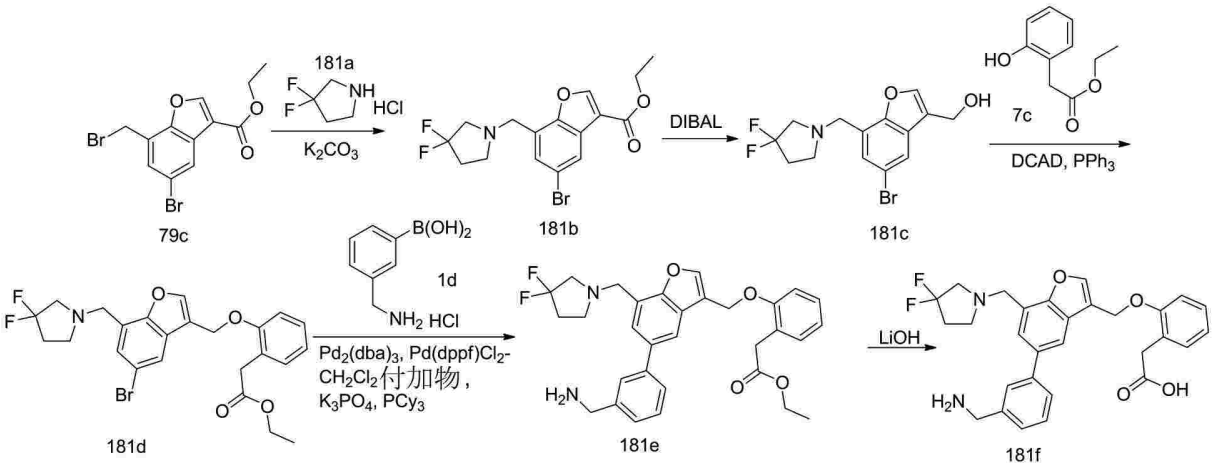
ステップ－３：（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（３－フルオロピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８０ｄ）の調製

化合物１８０ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各２ｍＬ）中の（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（３－フルオロピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（１８０ｃ）（９０ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（２１．９３ｍｇ、０．５２３ｍ）を使用し、５０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（３－フルオロピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８０ｄ）（５０ｍｇ、収率５９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１９　（ｓ，　１Ｈ），　８．４９　（ｓ，　３Ｈ），　８．２５　（ｓ，　１Ｈ），　８．１４　（ｍ，　２Ｈ），　７．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８２　（ｍ，　１Ｈ），　７．６１　－　７．４６　（ｍ，　２Ｈ），　７．２６　（ｍ，　３Ｈ），　６．９４　（ｍ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　４．７７　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５６　（ｍ，　４Ｈ），　３．３７　（ｍ，　２Ｈ），　２．４１　－　２．０２　（ｍ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－１６９．２１　－　－１７３．５５　（ｍ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８９．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４８７．２０　（Ｍ－１）；解析　$C_{29}H_{29}FN_2O_4.2HCl.1.75H_2O$に関する計算値：Ｃ，　５８．７４；Ｈ，　５．８６；Ｃｌ，　１１．９６；Ｎ，　４．７２；実測値：Ｃ，　５８．６４；Ｈ，　５．７４；Ｃｌ，　１２．２８；Ｎ，　４．７３。

【０８５４】

スキーム１８１

【化２６７】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８１ｆ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－７－（（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１８１ｂ）の調製

化合物１８１ｂを、スキーム５８のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７９ｃ）（０．６ｇ、１．６５７ｍｍｏｌ）から、３，３－ジフルオロピロリジン塩酸塩（１８１ａ）（０．７１４ｇ、４．９７ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１６３４５７－２３－６）、K_2CO_3（０．６８７ｇ、４．９７ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～８０％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－７－（（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１８１ｂ）（０．４６ｇ、収率７２％）が黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．８５　（ｓ，　１Ｈ），７．９９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９３　（ｓ，２Ｈ），　２．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　１３．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．７４　（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．２５　（ｔｔ，　Ｊ　＝　１４．９，　６．９　Ｈｚ，２Ｈ），　１．３４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－９０．８４；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３８８．１０　（Ｍ＋１）。

【０８５５】

ステップ－２：（５－ブロモ－７－（（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１８１ｃ）の調製

化合物１８１ｃを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１８１ｂ）（０．４６ｇ、１．１８５ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（２．９６ｍＬ、２．９６ｍｍｏｌ）を使用し、－７８℃で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－７－（（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１８１ｃ）（０．３６ｇ、収率８８％）が淡黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳ

Ｏ－ｄ$_6$）　δ　７．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２２　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．６，　１．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９０　（ｓ，　２Ｈ），　２．９１　（ｔ，　Ｊ　＝　１３．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．７３　（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．２５　（ｔｔ，　Ｊ　＝　１５．０，　６．９　Ｈｚ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　－９０．８０；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３４６．１０　（Ｍ＋１）。

【０８５６】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－７－（（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８１ｄ）の調製

化合物１８１ｄを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－（（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１８１ｃ）（３６０ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（５４６ｍｇ、２．０８０ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（２０６ｍｇ、１．１４４ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（７６４ｍｇ、２．０８０ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８１ｄ）（３００ｍｇ、収率５７％）が淡黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．１６　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．２５　（ｍ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１５　（ｍ，　２Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２３　（ｓ，　２Ｈ），　３．９７　－　３．８４　（ｍ，　４Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　２．９２　（ｔ，　Ｊ　＝　１３．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．７４　（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．２５　（ｔｔ，　Ｊ　＝　１４．９，　６．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　０．９６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５０８．１０　（Ｍ＋１）。

【０８５７】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８１ｅ）の調製

化合物１８１ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－（（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８１ｄ）（３００ｍｇ、０．５９０ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２２１ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．１８０ｍＬ、２．３６１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３３．１ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５４ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2－付加物（４８．２ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８１ｅ）（８５ｍｇ、収率２７％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　７．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　（ｓ，　１Ｈ），　７．６１　－　７．５２　（ｍ，　２Ｈ），　７．４１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６

Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．１７（ｍ，２Ｈ），６．９２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），５．２９（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５５（ｓ，２Ｈ），３．０３－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．８２－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．２０（ｍ，２Ｈ），０．８３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５３５．２０（Ｍ＋１）。

【０８５８】

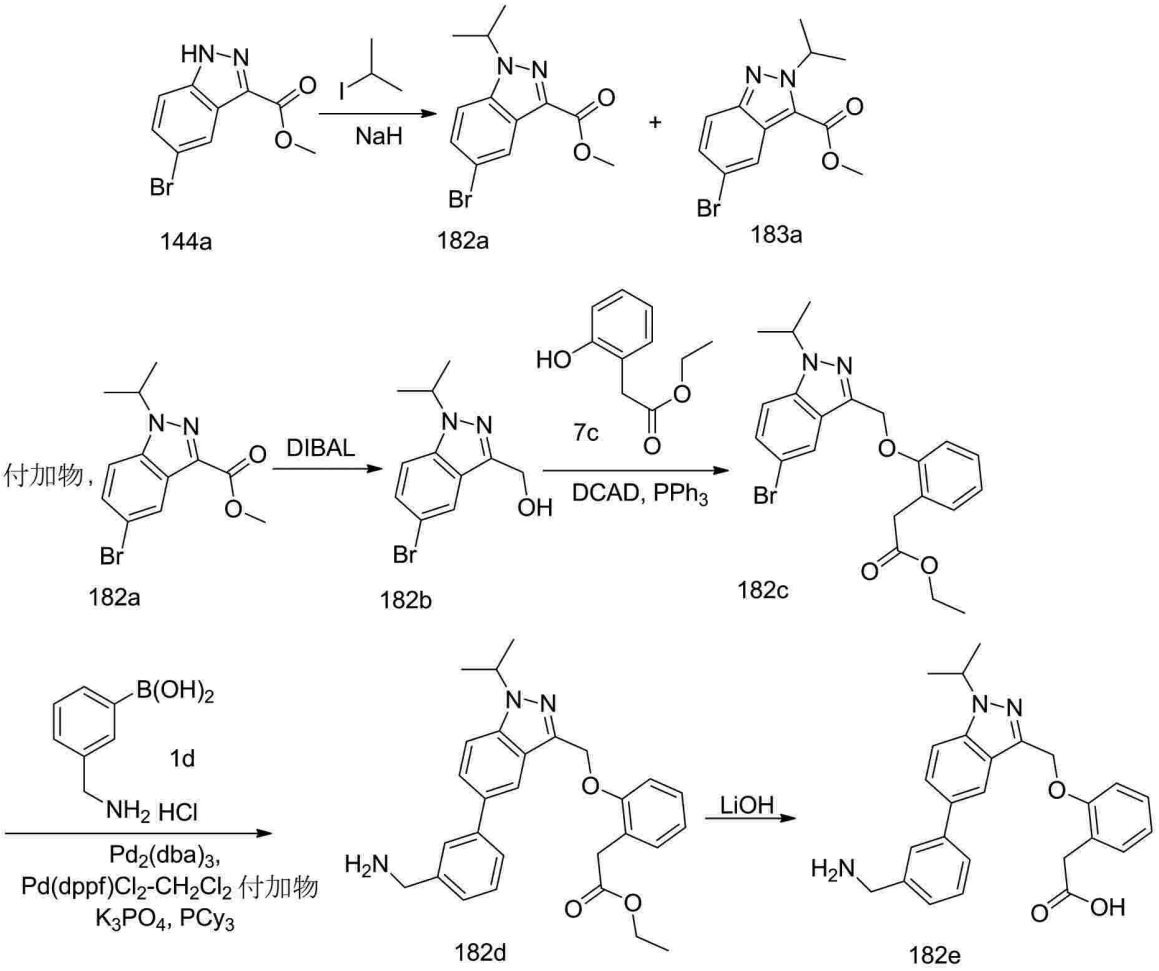
ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８１ｆ）の調製

化合物１８１ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８１ｅ）（８０ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（３７．７ｍｇ、０．８９８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８１ｆ）（４０ｍｇ、収率５３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．５２（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ交換可能），８．５１（ｓ，３Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ交換可能），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，２Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｔｄ，Ｊ＝７．７，７．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．１７（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｔｄ，Ｊ＝７．２，１．３Ｈｚ，１Ｈ），５．３５（ｓ，２Ｈ），４．７１（ｓ，２Ｈ），４．１７－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．９７－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ），２．７３（ｔ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，２Ｈ），２．７３－２．５１（ｍ，２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ－９２．３８；ＭＳ（ＥＳ＋）：５０７．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：５０５．２０（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{29}$Ｈ$_{28}$Ｆ$_{2}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{4}$．２．０５ＨＣｌ．２Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，５６．４２；Ｈ，５．５６；Ｃｌ，１１．７７；Ｎ，４．５４；実測値：Ｃ，５６．５０；Ｈ，５．４３；Ｃｌ，１２．０７；Ｎ，４．５６。

【０８５９】

スキーム１８２

【化２６８】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８２ｅ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸メチル（１８２ａ）及び５－ブロモ－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸メチル（１８３ａ）の調製

化合物１８２ａ及び１８３ａを、スキーム６７のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸メチル（１４４ａ）（１ｇ、３．９２ｍｍｏｌ）から、２－ヨードプロパン（１．１８７ｍＬ、１１．７６ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号７５－３０－９）及び水素化ナトリウム（１７２ｍｇ、４．３１ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸メチル（１８２ａ）（０．４５ｇ、収率３９％）が白色の固形物として得られ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．２７　－　８．１２　（ｍ，　１Ｈ），　７．８９　（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．０，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２４　－　４．９８　（ｍ，　Ｊ　＝　６．７，　６．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９３　（ｓ，　３Ｈ），　１．５０　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　６Ｈ）；さらに溶出することにより、５－ブロモ－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸メチル（１８３ａ）（０．５４ｇ、収率４６％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１

Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝９．１，１．９Ｈｚ，１Ｈ），５．８４（ｈｅｐｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）。

【０８６０】

ステップ－２：（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１８２ｂ）の調製

化合物１８２ｂを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸メチル（１８２ａ）（０．４５ｇ、１．５１４ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（３．７９ｍＬ、３．７９ｍｍｏｌ）を使用し、－７８℃で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１８２ｂ）（０．３５ｇ、収率８６％）が淡黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０５（ｄｄ，Ｊ＝１．９，０．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．４７（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．９Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．９４（ｈｅｐｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：２６９．００（Ｍ＋１）。

【０８６１】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８２ｃ）の調製

化合物１８２ｃを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１８２ｂ）（３５０ｍｇ、１．３００ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３５８ｍｇ、１．３６５ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（２４６ｍｇ、１．３６５ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＤＣＡＤ（５０１ｍｇ、１．３６５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で６０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８２ｃ）（２４０ｍｇ、収率４３％）が淡黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９３（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．１７（ｍ，３Ｈ），６．９２（ｔｄ，Ｊ＝７．１，１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３７（ｓ，２Ｈ），５．０７－４．９３（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５３（ｓ，２Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ），０．９４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４３１．１０（Ｍ＋１）。

【０８６２】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８２ｄ）の調製

化合物１８２ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（４ｍＬ）及びＴＨＦ（４ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８２ｃ）（２４０ｍｇ、０．５５６ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２０９ｍｇ、１．１１３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．１１３ｍＬ、２

．２２６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３１．２ｍｇ、０．１１１ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（５１．０ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2－付加物（４５．４ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１．５時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８２ｄ）（１５０ｍｇ、収率５９％）が透明な油状物として得られた；
ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５８．２５　（Ｍ＋１）。

【０８６３】

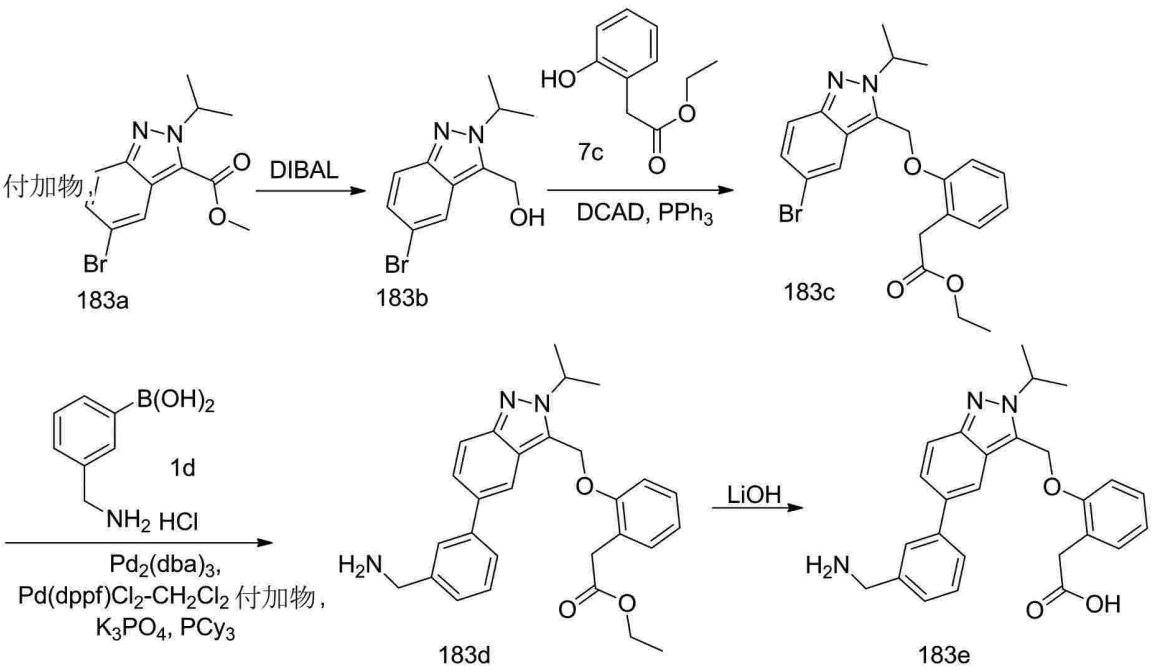
ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８２ｅ）の調製

化合物１８２ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８２ｄ）（１５０ｍｇ、０．３２８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（８３ｍｇ、１．９６７ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８２ｅ）（６５ｍｇ、収率４６％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１３　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．４２　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．０８　（ｓ，　１Ｈ），　７．８８　（ｓ，　１Ｈ），　７．８４　（ｄ，　１Ｈ），　７．８０　－　７．７０　（ｍ，　２Ｈ），　７．５１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４７　－　７．３９　（ｍ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．２３　（ｍ，　２Ｈ），　７．２３　－　７．１６　（ｍ，　１Ｈ），　６．９２　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　７．４，　５．９，　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４５　（ｓ，　２Ｈ），　５．１１　－　４．９２　（ｍ，　１Ｈ），　４．２０　－　３．９４　（ｍ，　２Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ），　１．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３０．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４２８．２０　（Ｍ－１）；解析　$C_{26}H_{27}N_3O_3.1HCl.0.75H_2O$に関する計算値：Ｃ，　６５．１３；Ｈ，　６．２０；Ｃｌ，　７．３９；Ｎ，　８．７６；実測値：Ｃ，　６５．００；Ｈ，　５．７１；Ｃｌ，　７．３５；Ｎ，　８．７９。

【０８６４】

スキーム１８３

【化２６９】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８３ｅ）の調製

ステップ－１：（５－ブロモ－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１８３ｂ）の調製

化合物１８３ｂを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸メチル（１８３ａ）（０．５４０ｇ、１．８１７ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（４．５４ｍＬ、４．５４ｍｍｏｌ）を使用し、－７８℃で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１８３ｂ）（０．４６ｇ、収率９４％）が淡黄色の油状物として得られた；１Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．０１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　２．０，　０．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．１，　０．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．１，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４５　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．０１　（ｈ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８９　（ｄ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　２６９．００　（Ｍ＋１）。

【０８６５】

ステップ－２：２－（２－（（５－ブロモ－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８３ｃ）の調製

化合物１８３ｃを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１８３ｂ）（４６０ｍｇ、１．７０９ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（４７１ｍｇ、１．７９５ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（３２３ｍｇ、１．７９５ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＤＣＡＤ（６５９ｍｇ、１．７９５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で６０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭ

Ａ－８０で溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８３ｃ）（１４０ｍｇ、収率１９％）が淡黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　２．０，　０．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．１，　０．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３７　－　７．２５　（ｍ，　３Ｈ），　７．２２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９６　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．１，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５７　（ｓ，　２Ｈ），　４．９９　（ｐ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７９　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５１　（ｓ，　２Ｈ），　１．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　６Ｈ），　０．８７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３１．１０　（Ｍ＋１）。

【０８６６】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８３ｄ）の調製

化合物１８３ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８３ｃ）（１４０ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１２２ｍｇ、０．６４９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．６４９ｍＬ、１．２９８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１８．２０ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２９．７ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2－付加物（２６．５ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１．５時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８３ｄ）（６０ｍｇ、収率４０％）が透明な油状物として得られた；
ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５８．２０　（Ｍ＋１）。

【０８６７】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８３ｅ）の調製

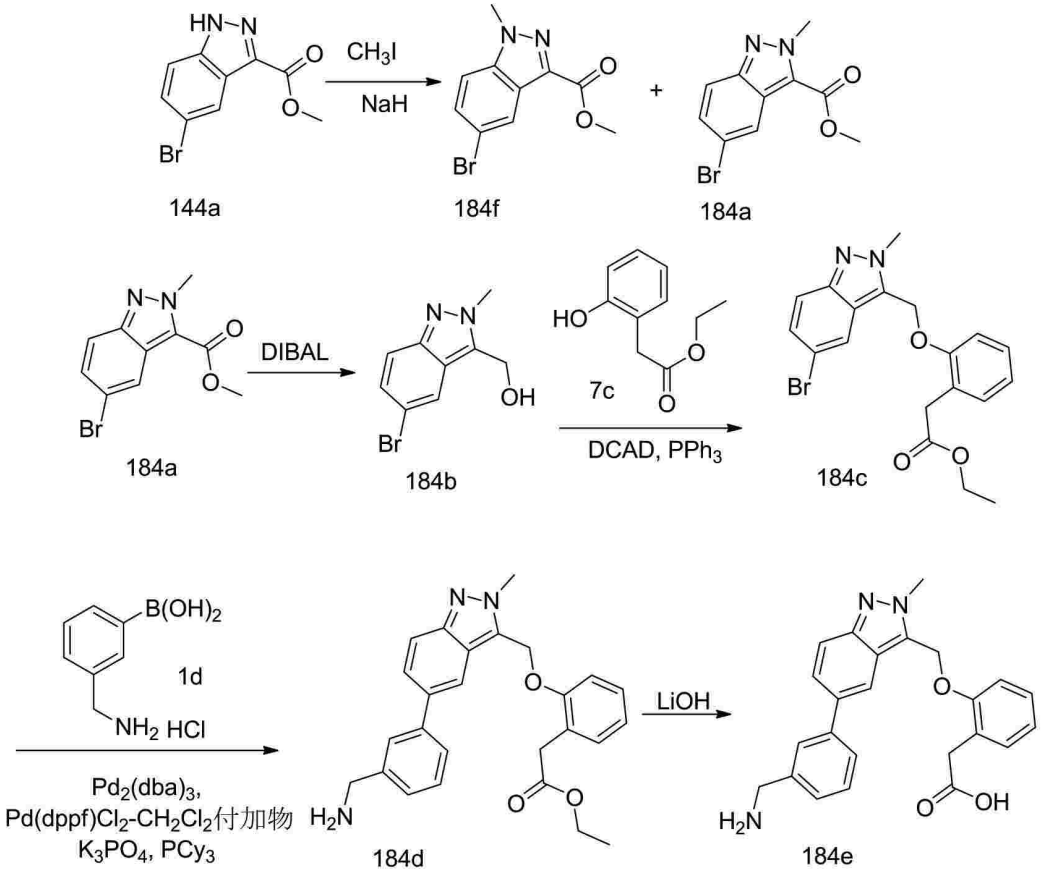
化合物１８３ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８３ｄ）（６０ｍｇ、０．１３１ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（３３ｍｇ、０．７８７ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８３ｅ）（３０ｍｇ、収率５３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．３２　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．２０　（ｓ，　１Ｈ），　７．８９　（ｓ，　１Ｈ），　７．７８　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．６５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．１，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３８　－　７．３０　（ｍ，　２Ｈ），　７．２６　－　７．１９　（ｍ，　１Ｈ），　６．９６　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　８．２，　６．０，　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６３　（ｓ，　２Ｈ），　５．１１　－　４．９０　（ｍ，　１Ｈ），　４．１４　－　４．０６　（ｍ，　２Ｈ），　３．４９　（ｓ，　２Ｈ），　１．５６　（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＭＳ

（ＥＳ＋）：４３０．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４２８．１０（Ｍ－１）；解析 $C_{26}H_{27}N_3O_3 \cdot 1.5HCl \cdot 2.25H_2O$に関する計算値：Ｃ，５９．５１；Ｈ，６．３４；Ｎ，８．０１；実測値：Ｃ，５９．６４；Ｈ，６．０７；Ｎ，７．９６。

【０８６８】

スキーム１８４

【化２７０】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８４ｅ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸メチル（１８４ａ）及び５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸メチル（１８４ｆ）の調製

化合物１８４ａ及び１８４ｆを、スキーム６７のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸メチル（１４４ａ）（３ｇ、１１．７６ｍｍｏｌ）から、ヨードメタン（２．１９７ｍＬ、３５．３ｍｍｏｌ）及び水素化ナトリウム（５１７ｍｇ、１２．９４ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～５０％］による精製の後に、５－ブロモ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸メチル（１８４ａ）（１．１ｇ、収率３５％）が白色の固形物として得られ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．１４（ｄｄ，Ｊ＝１．９，０．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝９．０，０．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝９．１，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｓ，３Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ）、さらに溶出することにより、５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸メチル（１８４ｆ）（２．２ｇ、収率７０％）が白色の固形物として得られた；１Ｈ Ｎ

ＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．１９（ｄｄ，Ｊ＝１．８，０．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．９，０．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ）。

【０８６９】

ステップ－２：（５－ブロモ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１８４ｂ）の調製

化合物１８４ｂを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸メチル（１８４ａ）（１．１ｇ、４．０９ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（１０．２２ｍＬ、１０．２２ｍｍｏｌ）を使用し、－７８℃で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出 ０～１００％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１８４ｂ）（０．７７ｇ、収率７８％）が淡黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．０２（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝９．１，０．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝９．１，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｔ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．８７（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），４．１２（ｓ，３Ｈ）。

【０８７０】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８４ｃ）の調製

化合物１８４ｃを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１８４ｂ）（２５０ｍｇ、１．０３７ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（２８６ｍｇ、１．０８９ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（１９６ｍｇ、１．０８９ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＤＣＡＤ（４００ｍｇ、１．０８９ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～８０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８４ｃ）（１１０ｍｇ、収率２６％）が淡黄色の油状物として得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４０３．００ （Ｍ＋１）；４２５．００ （Ｍ＋Ｎａ）。

【０８７１】

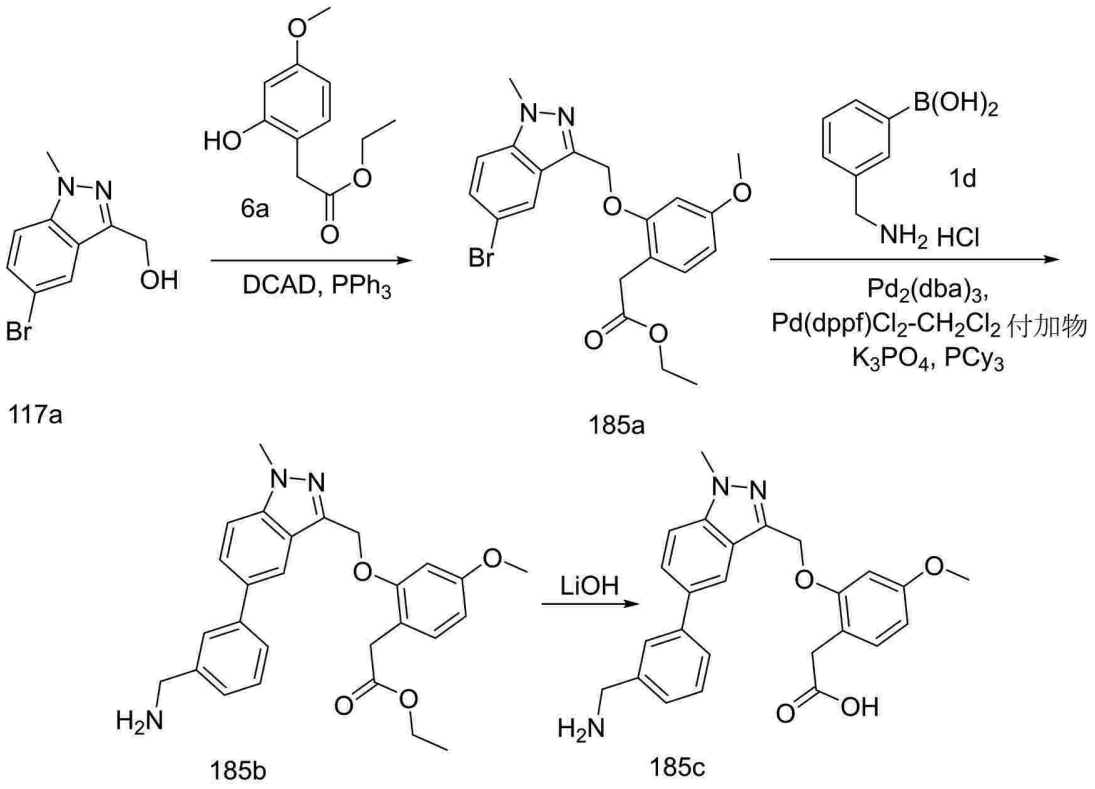
ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８４ｄ）の調製

化合物１８４ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８４ｃ）（１１０ｍｇ、０．２７３ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１０２ｍｇ、０．５４６ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の２Ｍ溶液（０．５４６ｍＬ、１．０９１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１５．３０ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（２４．９８ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$－付加物（２２．２８ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出 ０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８４ｄ）（８０ｍｇ、収率６８％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４３０．２０ （Ｍ＋１）。

【０８７２】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８４ｅ）の調製
化合物１８４ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８４ｄ）（８０ｍｇ、０．１８６ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（２３．４５ｍｇ、０．５５９ｍｍｏｌ）を使用し、５０℃で１時間加熱し、撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８４ｅ）（４０ｍｇ、収率５４％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．３７　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．２２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９１　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．０，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．２８　（ｍ，　２Ｈ），　７．２２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９９　－　６．９０　（ｍ，　１Ｈ），　５．６３　（ｓ，　２Ｈ），　４．１９　（ｓ，　３Ｈ），　４．１５　－　４．０５　（ｍ，　２Ｈ），　３．４９　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０２．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４００．１５　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{24}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_3$Ｏ$_3$．２ＨＣｌ．０．５Ｈ$_2$Ｏに関する計算値：Ｃ，　５９．６３；Ｈ，　５．４２；Ｃｌ，　１４．６７；Ｎ，　８．６９；実測値：Ｃ，　５９．９６；Ｈ，　５．３１；Ｃｌ，　１４．４８；Ｎ，　８．８４。

【０８７３】
スキーム１８５
【化２７１】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（１８５ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１８５ａ）の調製

化合物１８５ａを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１１７ａ）（７３０ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（９５３ｍｇ、３．６３ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（６６８ｍｇ、３．１８ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＤＣＡＤ（１３３４ｍｇ、３．６３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で６０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～８０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１８５ａ）（７００ｍｇ、収率５３％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３３．１０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４３１．００　（Ｍ－１）。

【０８７４】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１８５ｂ）の調製

化合物１８５ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（４ｍＬ）及びＴＨＦ（４ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１８５ａ）（３５０ｍｇ、０．８０８ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３０３ｍｇ、１．６１６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．６１６ｍＬ、３．２３ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４５．３ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（７４ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$－付加物（６６ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１８５ｂ）（２３０ｍｇ、収率６２％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６０．２５（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４５８．２０　（Ｍ－１）。

【０８７５】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（１８５ｃ）の調製

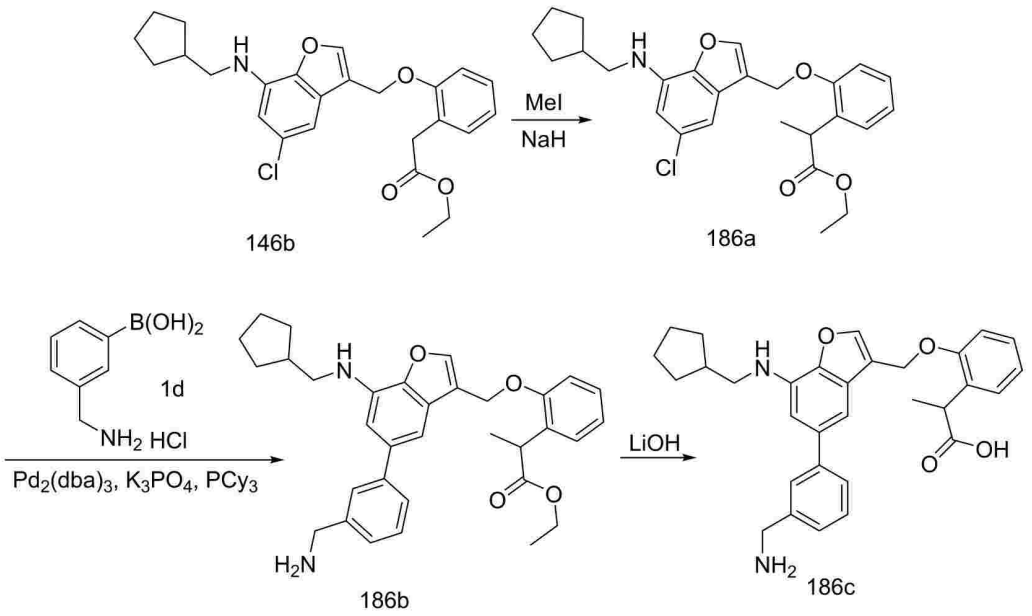
化合物１８５ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１８５ｂ）（２２０ｍｇ、０．４７９ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（６０．３ｍｇ、１．４３６ｍｍｏｌ）を使用し、５０℃で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（１８５ｃ）（８５ｍｇ、収率４１％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．０３　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．４１（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．１０　（ｓ，　１Ｈ），　７．８９　（ｓ，１Ｈ），　７．８５　－　７．７０　（ｍ，　３Ｈ），　７．５１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６

Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｓ，２Ｈ），４．１５－４．１０（ｍ，２Ｈ），４．０９（ｓ，３Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．４２（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４３２．１５（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４３０．２０（Ｍ－１）；解析 $C_{25}H_{25}N_3O_4$．１．０５ＨＣｌ．１．５H_2Oに関する計算値：Ｃ，６０．４４；Ｈ，５．８９；Ｃｌ，７．４９；Ｎ，８．４６；実測値：Ｃ，６０．６０；Ｈ，５．７７；Ｃｌ，７．７９；Ｎ，８．５５。

【０８７６】

スキーム１８６

【化２７２】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸（１８６ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（１８６ａ）の調製

化合物１８６ａを、スキーム６７のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４６ｂ）（２２７ｍｇ、０．５１４ｍｍｏｌ）から、ヨードメタン（０．０９６ｍＬ、１．５４１ｍｍｏｌ）及び水素化ナトリウム（６１．６ｍｇ、１．５４１ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（１８６ａ）（０．１７８ｇ、収率７６％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．０６（ｓ，１Ｈ），７．３１－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．１２（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｔ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．４９（ｓ，１Ｈ），６．１２（ｔ，１Ｈ），５．１９（ｓ，２Ｈ），４．０１－３．８７（ｍ，３Ｈ），３．１０（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３３－２

．１５　（ｍ，　１Ｈ），　１．８２　－　１．６６　（ｍ，　２Ｈ），　１．６６　－　１．４６　（ｍ，　４Ｈ），　１．３１　（ｄ，　３Ｈ），　１．３１　－　１．１７　（ｍ，　２Ｈ），　１．０１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１，　１．２　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５６．２　（Ｍ＋１）。

【０８７７】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（１８６ｂ）の調製

化合物１８６ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（４ｍＬ）及び２－Ｍｅ－ＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（１８６ａ）（０．１７８ｇ、０．３９０ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１８３ｍｇ、０．９７６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．３９０ｍＬ、１．５６２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（８８ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１４３ｍｇ、０．１５６ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１６時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（１８６ｂ）（１２９ｍｇ、収率６３％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５２７．３　（Ｍ＋１）。

【０８７８】

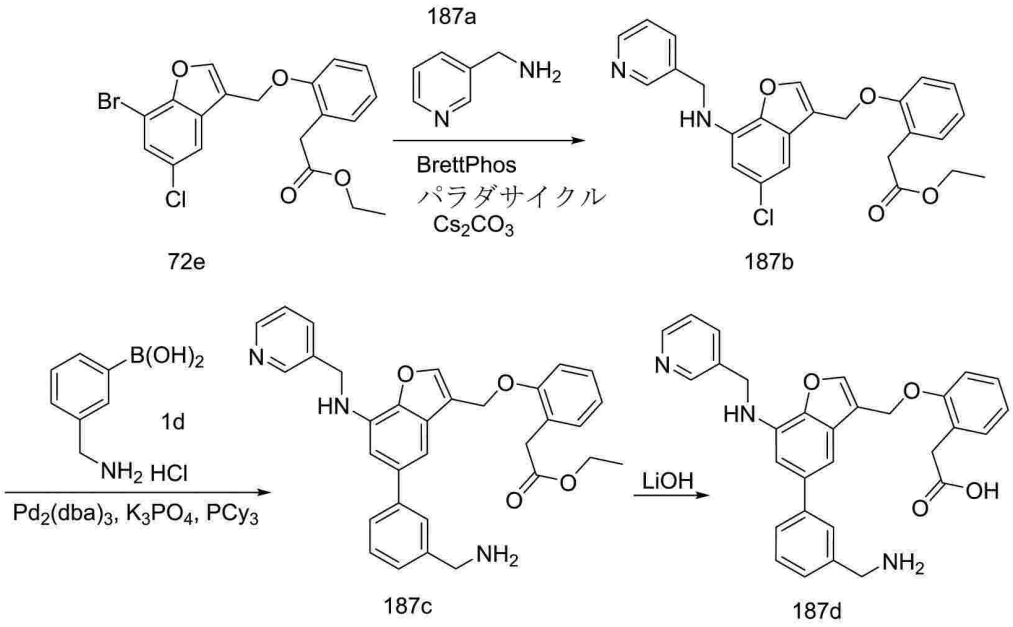
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸（１８６ｃ）の調製

化合物１８６ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸エチル（１８６ｂ）（１２９ｍｇ、０．２４５ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（２３．４６ｍｇ、０．９８０ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸（１８６ｃ）（３８ｍｇ、収率３１％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．２６　（ｓ，　４Ｈ），　８．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　４．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７５　－　７．６２　（ｍ，　１Ｈ），　７．５５　－　７．４６　（ｍ，　１Ｈ），　７．４７　－　７．３７　（ｍ，　１Ｈ），　７．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２８　－　７．１２　（ｍ，　３Ｈ），　７．００　－　６．９４　（ｍ，　１Ｈ），　６．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　２８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３３　－　５．２３　（ｍ，　２Ｈ），　４．１７　－　４．０３　（ｍ，　２Ｈ），　３．９７　（ｑ，　Ｊ　＝　７．８，　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．０７　（ｓ，　２Ｈ），　２．３３　－　２．１７　（ｍ，　１Ｈ），　１．８９　－　１．６７　（ｍ，　２Ｈ），　１．７２　－　１．４３　（ｍ，　４Ｈ），　１．３７　－　１．１４　（ｍ，　５Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９９．３　（Ｍ＋１）。

【０８７９】

スキーム１８７

【化２７３】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（ピリジン－３－イルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８７ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－（（ピリジン－３－イルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８７ｂ）の調製

化合物１８７ｂを、スキーム１４６のステップ－１で報告された手順に従って、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｅ）（２ｇ、４．７２ｍｍｏｌ）から、ピリジン－３－イルメタンアミン（１８７ａ）（０．７２１ｍＬ、７．０８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓパラダサイクル（０．１８８ｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．６１ｇ、１４．１６ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で２時間マイクロ波を照射して調製した。これにより、後処理とフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－（（ピリジン－３－イルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８７ｂ）（８２２ｍｇ、収率３９％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．６３　（ｄ，　１Ｈ），　８．５１　－　８．４２　（ｍ，　１Ｈ），　８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．８，　４．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．２４　（ｍ，　１Ｈ），　７．２３　－　７．１５　（ｍ，　２Ｈ），　６．９７　－　６．８９　（ｍ，　２Ｈ），　６．８５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１７　（ｓ，　２Ｈ），　４．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　０．９８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５１．１０　（Ｍ＋１）。

【０８８０】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（ピリジン－３－イルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８７ｃ）の調製

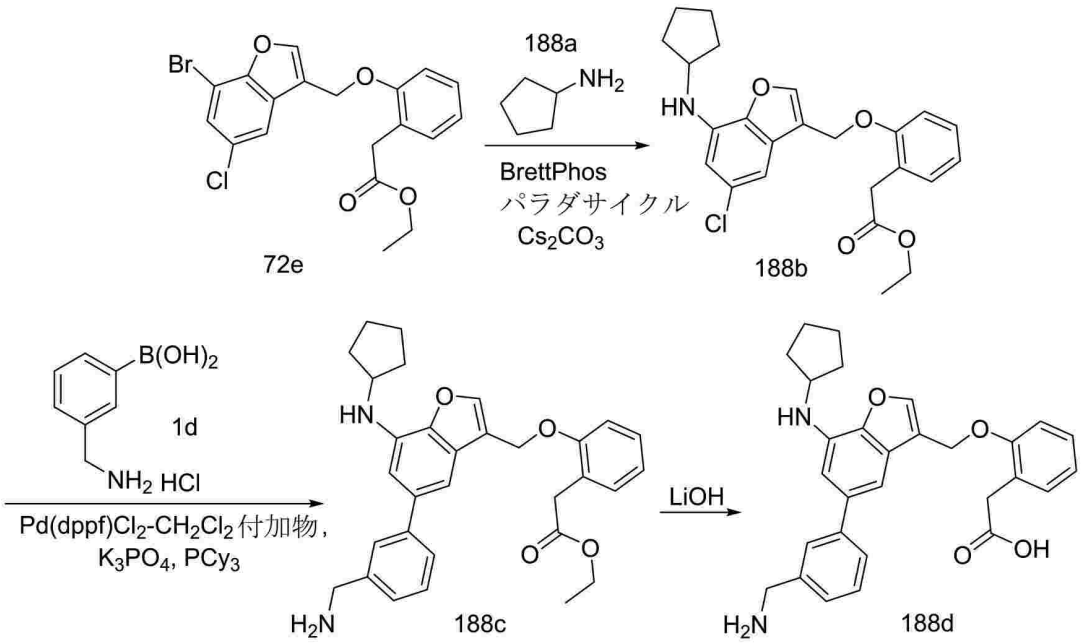
化合物１８７ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（８ｍＬ）及び２－Ｍｅ－ＴＨＦ（４ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（（ピリジン－３－イルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸

エチル（１８７ｂ）
（０．６９２ｇ、１．５３５ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（７１９ｍｇ、３．８４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（１．５３５ｍＬ、６．１４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３４４ｍｇ、１．２２８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５６２ｍｇ、０．６１４ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１６時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（ピリジン－３－イルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８７ｃ）（２７４ｍｇ、収率３４％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５２２．２０（Ｍ＋１）。

【０８８１】
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（ピリジン－３－イルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８７ｄ）の調製
化合物１８７ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（ピリジン－３－イルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８７ｃ）（２７４ｍｇ、０．５２５ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（５０．３ｍｇ、２．１０１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（ピリジン－３－イルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８７ｄ）（８０ｍｇ、収率３１％）のＨＣｌ塩が黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．７１　－　８．６５　（ｍ，　１Ｈ），　８．６１　（ｓ，　４Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　８．０１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．１，　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８９　（ｓ，　１Ｈ），　７．６４　－　７．５７　（ｍ，　１Ｈ），　７．４８　－　７．３７　（ｍ，　２Ｈ），　７．３０　－　７．２３　（ｍ，　２Ｈ），　７．２３　－　７．１６　（ｍ，　２Ｈ），　６．９６　－　６．８７　（ｍ，　２Ｈ），　５．２７　（ｓ，　２Ｈ），　４．８４　（ｓ，　２Ｈ），　４．１４　－　４．０１　（ｍ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ）。ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９４．２　（Ｍ＋１）；解析　$C_{30}H_{27}N_3O_4$．２．４ＨＣｌ．２H_2Oに関する計算値：Ｃ，　５８．３９；Ｈ，　５．４６；Ｃｌ，　１３．７９；Ｎ，　６．８１；実測値：Ｃ，　５８．４７；Ｈ，　５．４１；Ｃｌ，　１３．６９；Ｎ，　６．８４。

【０８８２】
スキーム１８８

【化２７４】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロペンチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８８ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－（シクロペンチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８８ｂ）の調製

化合物１８８ｂを、スキーム１４６のステップ－１で報告された手順に従って、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｅ）（２ｇ、４．７２ｍｍｏｌ）から、シクロペンタンアミン（１８８ａ）（０．５９６ｇ、７．０８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓパラダサイクル（０．１８８ｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．６１ｇ、１４．１６ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で２時間マイクロ波を照射して調製した。これにより、後処理とフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－（シクロペンチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８８ｂ）（１７０ｍｇ、収率８％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．０４　（ｓ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．２３　（ｍ，　１Ｈ），　７．２３　－　７．１４　（ｍ，　２Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．１Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４９　（ｄ，Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　１Ｈ），５．１７　（ｓ，　２Ｈ），　３．９６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９３　－　３．８５　（ｍ，　１Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　１．９８　－　１．９１　（ｍ，　２Ｈ），　１．７５　－　１．６２　（ｍ，　２Ｈ），　１．６４　－　１．５０　（ｍ，　４Ｈ），　１．０３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４２８．１０　（Ｍ＋１）。

【０８８３】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロペンチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８８ｃ）の調製

化合物１８８ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（６ｍＬ）及び２－Ｍｅ－ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（シクロペンチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８８

ｂ）（０．１７０ｇ、０．３９７ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１８６ｍｇ、０．９９３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．３９７ｍＬ、１．５８９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（８９ｍｇ、０．３１８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１４６ｍｇ、０．１５９ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１６時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロペンチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８８ｃ）（８６ｍｇ、収率４３％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９９．３０　（Ｍ＋１）。

【０８８４】

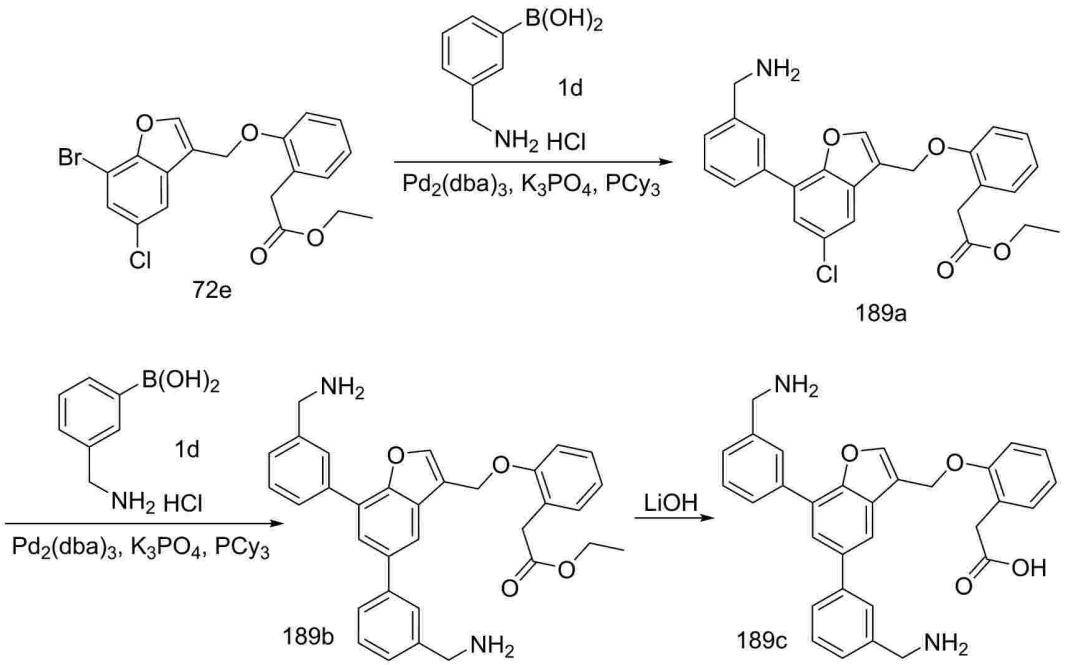
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロペンチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８８ｄ）の調製

化合物１８８ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロペンチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８８ｃ）（８６ｍｇ、０．１７２ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（１６ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロペンチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８８ｄ）（７ｍｇ、収率９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　メタノール－d_4）　δ　８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．９３　（ｓ，　１Ｈ），　７．８９　（ｓ，　１Ｈ），　７．７８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６１　－　７．５４　（ｍ，　２Ｈ），　７．４７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　－　７．２４　（ｍ，　１Ｈ），　７．２５　－　７．１６　（ｍ，　２Ｈ），　６．９６　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　４．３５　－　４．２２　（ｍ，　１Ｈ），　４．２２　（ｓ，　２Ｈ），　３．６３　（ｓ，　２Ｈ），　２．２０　－　２．００　（ｍ，　２Ｈ），　１．９９　－　１．７８　（ｍ，　４Ｈ），　１．８０　－　１．６３　（ｍ，　２Ｈ）。ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７１．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４６９．２　（Ｍ－１）。

【０８８５】

スキーム１８９

【化２７５】



２－（２－（（５，７－ビス（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８９ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８９ａ）の調製

化合物１８９ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（８ｍＬ）及び２－Ｍｅ－ＴＨＦ（４ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｅ）（０．５ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（６６４ｍｇ、３．５４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（１．１８０ｍＬ、４．７２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２６５ｍｇ、０．９４４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４３２ｍｇ、０．４７２ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８９ａ）（４４９ｍｇ、収率８５％）が得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：　４５０．２０　（Ｍ＋１）。

【０８８６】

ステップ－２：２－（２－（（５，７－ビス（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８９ｂ）の調製

化合物１８９ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（８ｍＬ）及び２－Ｍｅ－ＴＨＦ（４ｍＬ）中の２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８９ａ）（０．２２５ｇ、０．５ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２８１ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．５００ｍＬ、２．０００ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１１２ｍｇ、０．４００ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１８３ｍｇ、０．２００ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用

した精製の後に、２－（２－（（５，７－ビス（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８９ｂ）（６２ｍｇ、収率２４％）が得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５２１．２０ （Ｍ＋１）。

【０８８７】

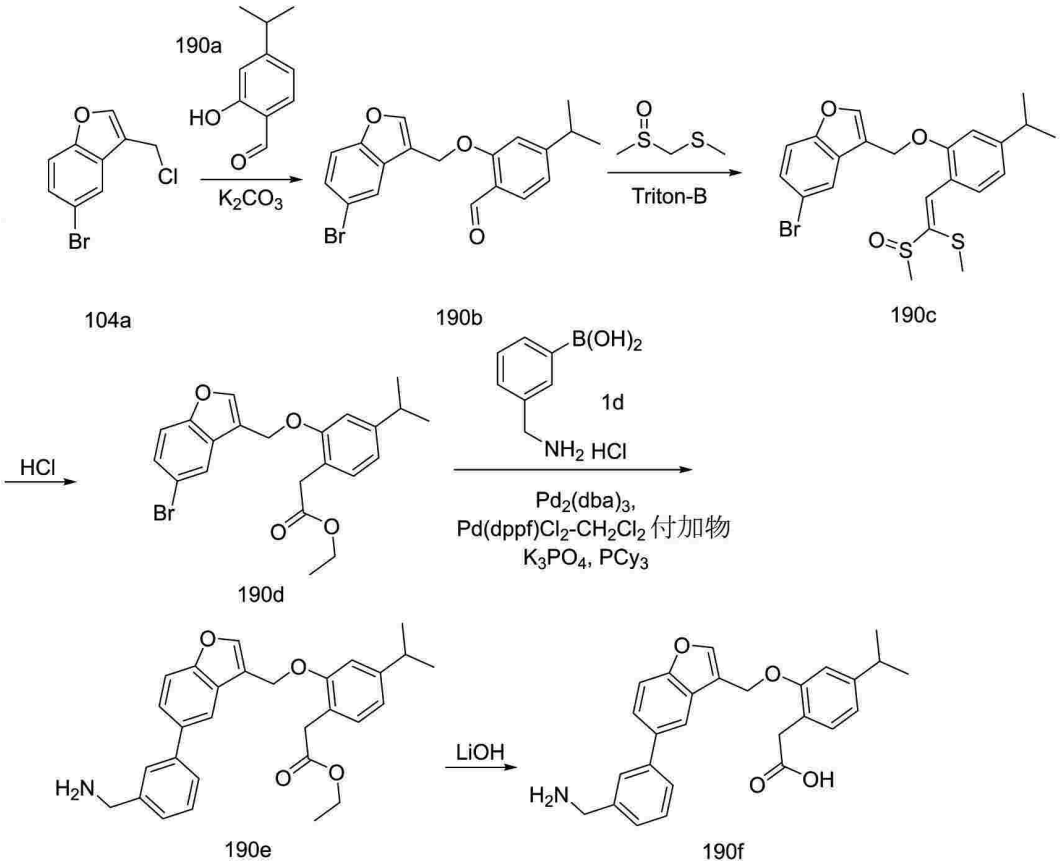
ステップ－３：２－（２－（（５，７－ビス（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８９ｃ）の調製

化合物１８９ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５，７－ビス（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８９ｂ）（６２ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（１１．４２ｍｇ、０．４７７ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５，７－ビス（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１８９ｃ）（２０ｍｇ、収率３４％）のＨＣｌ塩が黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， メタノール－ｄ$_{4}$） δ ８．１０ （ｓ， １Ｈ）， ８．０６ － ７．９８ （ｍ， ３Ｈ）， ７．９５ （ｓ， １Ｈ）， ７．８８ － ７．８６ （ｍ， １Ｈ）， ７．８５ － ７．８０ （ｍ， １Ｈ）， ７．６７ － ７．５９ （ｍ， １Ｈ）， ７．５７ － ７．５０ （ｍ， ２Ｈ）， ７．４５ （ｄ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３４ － ７．２７ （ｍ， １Ｈ）， ７．２６ － ７．１６ （ｍ， ２Ｈ）， ６．９６ （ｔ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．３７ （ｓ， ２Ｈ）， ４．２５ （ｓ， ２Ｈ）， ４．２３ （ｓ， ２Ｈ）， ３．６５ （ｓ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４９３．２ （Ｍ＋１）。

【０８８８】

スキーム１９０

【化２７６】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－イソプロピルフェニル）酢酸（１９０ｆ）の調製

ステップ－１：２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－イソプロピルベンズアルデヒド（１９０ｂ）の調製

化合物１９０ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＭＦ（８ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（クロロメチル）ベンゾフラン（１０４ａ）（１ｇ、４．０７ｍｍｏｌ）から、２－ヒドロキシ－４－イソプロピルベンズアルデヒド（１９０ａ）（６０８ｍｇ、３．７ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．５３５ｇ、１１．１１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、酢酸エチル及びヘキサンで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－イソプロピルベンズアルデヒド（１９０ｂ）（９３６ｍｇ、収率６８％）が得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．３１（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｓ，２Ｈ），３．０５－２．９２（ｍ，１Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：３９６．０（Ｍ＋Ｎａ）。

【０８８９】

ステップ－２：５－ブロモ－３－（（５－イソプロピル－２－（２－（メチルスルフィニル）－２－（メチルチオ）ビニル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン（１９０ｃ）の調製

化合物１９０ｃを、スキーム１２のステップ－１で報告された手順に従って、２－（（

５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－イソプロピルベンズアルデヒド（１９０ｂ）（９３６ｍｇ、２．５０８ｍｍｏｌ）から、メチル（メチルスルフィニルメチル）スルファン（０．４０９ｍＬ、４．０１ｍｍｏｌ）、及びＴＨＦ（１０ｍＬ）中のＴｒｉｔｏｎＢ（０．５７ｍＬ、１．２５４ｍｍｏｌ；ＭｅＯＨ中で４０重量％）を使用し、１２時間還流して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－３－（（５－イソプロピル－２－（２－（メチルスルフィニル）－２－（メチルチオ）ビニル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン（１９０ｃ）（５８８ｍｇ、収率４９％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１７　（ｓ，　１Ｈ），　７．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９　（ｓ，　１Ｈ），　７．５９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０，　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４０　（ｓ，　２Ｈ），　３．０２　－　２．８４　（ｍ，　１Ｈ），　２．６８　（ｓ，　３Ｈ），　２．２４　（ｓ，　３Ｈ），　１．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　６Ｈ）。

【０８９０】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－イソプロピルフェニル）酢酸エチル（１９０ｄ）の調製

化合物１９０ｄを、スキーム７のステップ－２で報告された手順に従って、エタノール（６ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（（５－イソプロピル－２－（２－（メチルスルフィニル）－２－（メチルチオ）ビニル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン（１９０ｃ）（５８８ｍｇ、１．２２６ｍｍｏｌ）から、４Ｎ　ＨＣｌ（１．５３３ｍＬ、６．１３ｍｍｏｌ）を使用し、反応混合物を２時間還流して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－イソプロピルフェニル）酢酸エチル（１９０ｄ）（２９５ｍｇ、収率５６％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　７．８７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．７，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２８　－　５．１８　（ｍ，　２Ｈ），　３．９３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５１　（ｓ，　２Ｈ），　２．８９　（ｐ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　６Ｈ），　０．９９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３１．１０　（Ｍ＋１）。

【０８９１】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－イソプロピルフェニル）酢酸エチル（１９０ｅ）の調製

化合物１９０ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、２－（２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－イソプロピルフェニル）酢酸エチル（１９０ｄ）（２９５ｍｇ、０．６８４ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２５６ｍｇ、１．３６８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．３６８ｍＬ、２．７４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３８．４ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（５５．９ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）、ジオキサン／ＴＨＦ（各３ｍＬ）中のPd_2（ｄｂａ）$_3$（６２．６ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）を使用し、９０～１００℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－イ

ソプロピルフェニル）酢酸エチル（１９０ｅ）（２０２ｍｇ、収率６５％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４５８．２０ （Ｍ＋１）。

【０８９２】

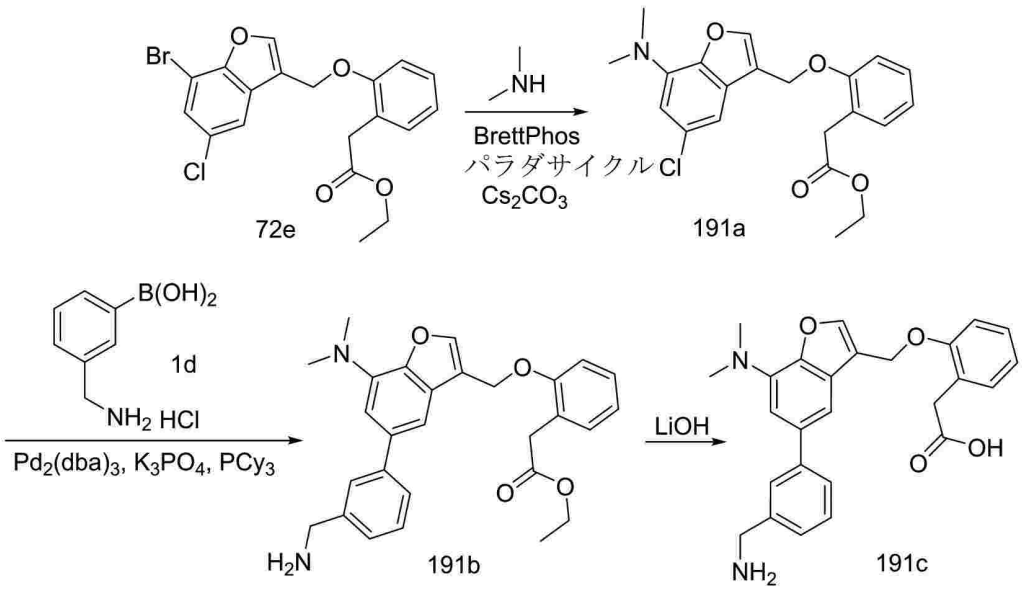
ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－イソプロピルフェニル）酢酸（１９０ｆ）の調製

化合物１９０ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－イソプロピルフェニル）酢酸エチル（１９０ｅ）（２０２ｍｇ、０．４４１ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（４２．３ｍｇ、１．７６６ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－イソプロピルフェニル）酢酸（１９０ｆ）（１０１ｍｇ、収率５３％）のＨＣｌ塩が淡褐色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １２．１４ （ｓ， １Ｈ， Ｄ$_2$Ｏ 交換可能）， ８．４１ （ｓ，３Ｈ， Ｄ$_2$Ｏ 交換可能）， ８．１４ （ｓ， １Ｈ）， ８．０４ （ｄ， １Ｈ），７．９０ （ｓ， １Ｈ）， ７．８１ － ７．７２ （ｍ， ２Ｈ）， ７．６９ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．６， １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５３ （ｔ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４９ － ７．４５ （ｍ， １Ｈ）， ７．１５ － ７．０７ （ｍ， ２Ｈ）， ６．８０ （ｄｄ， Ｊ ＝ ７．７， １．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．３３ （ｓ， ２Ｈ）， ４．１２ （ｓ， ２Ｈ）， ３．４９ （ｓ， ２Ｈ）， ２．９８ － ２．８３ （ｍ， １Ｈ）， １．２３ （ｄ， Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ， ６Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４３０．２ （Ｍ＋１）；解析 Ｃ$_{27}$Ｈ$_{27}$ＮＯ$_4$．ＨＣｌ ０．７５Ｈ$_2$Ｏに関する計算値：Ｃ， ６７．６３；Ｈ， ６．２０；Ｃｌ， ７．３９；Ｎ，２．９２；実測値：Ｃ， ６７．４９；Ｈ， ５．８９；Ｃｌ， ７．２２；Ｎ， ２．９４。

【０８９３】

スキーム１９１

【化２７７】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ジメチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９１ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－（ジメチルアミノ）ベンゾフラン－３

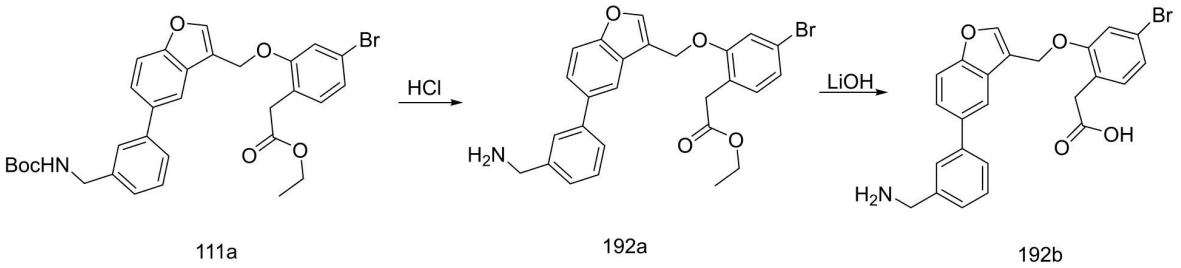
－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９１ａ）の調製
化合物１９１ａを、スキーム１４６のステップ－１で報告された手順に従って、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｅ）（２ｇ、４．７２ｍｍｏｌ）から、ジメチルアミン（３．５４ｍＬ、７．０８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓパラダサイクル（０．１８８ｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．６１ｇ、１４．１６ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で２時間マイクロ波を照射して調製した。これにより、後処理とフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－（ジメチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９１ａ）（１０６ｍｇ、収率６％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３８８．２０　（Ｍ＋１）。

【０８９４】
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ジメチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９１ｂ）の調製
化合物１９１ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（８ｍＬ）及び２－Ｍｅ－ＴＨＦ（４ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（ジメチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９１ａ）（０．１７ｇ、０．３９７ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１３０ｍｇ、０．６９６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．２７８ｍＬ、１．１１４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６２．５ｍｇ、０．２２３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１０２ｍｇ、０．１１１ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１６時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ジメチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９１ｂ）（１８ｍｇ、収率１４％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５９．２０　（Ｍ＋１）。

【０８９５】
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ジメチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９１ｃ）の調製
化合物１９１ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（０．２ｍＬ）、メタノール（０．０２ｍＬ）及び水（０．０２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ジメチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９１ｂ）（１８ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（３．７６ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ジメチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９１ｃ）（３ｍｇ、収率１８％）のＨＣｌ塩が灰色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　メタノール－d_4）　δ　８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．９１　（ｓ，　１Ｈ），　７．８９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６３　（ｓ，　１Ｈ），　７．５７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４９　－　７．４２　（ｍ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．２６　（ｍ，　１Ｈ），　７．２６　－　７．１５　（ｍ，　２Ｈ），　７．００　－　６．９２　（ｍ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　４．２２　（ｓ，　２Ｈ），　３．６２　（ｓ，　２Ｈ），　３．４０　（ｓ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３１．２　（Ｍ＋１）。

【０８９６】
スキーム１９２

【化２７８】



111a　192a　192b

２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－ブロモフェニル）酢酸（１９２ｂ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－ブロモフェニル）酢酸エチル（１９２ａ）の調製

化合物１９２ａを、スキーム７のステップ－２で報告された手順に従って、２－（４－ブロモ－２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１１ａ）（２００ｍｇ、０．３３６ｍｍｏｌ）から、ＥｔＯＨ（２ｍＬ）中のＨＣｌ（ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ）（０．４２１ｍＬ、１．６８２ｍｍｏｌ）を使用し、反応混合物を室温で４時間撹拌して調製した。これにより、後処理の後に２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－ブロモフェニル）酢酸エチル（１９２ａ）（１５４ｍｇ、収率９３％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９４．１０　（Ｍ＋１）。

【０８９７】

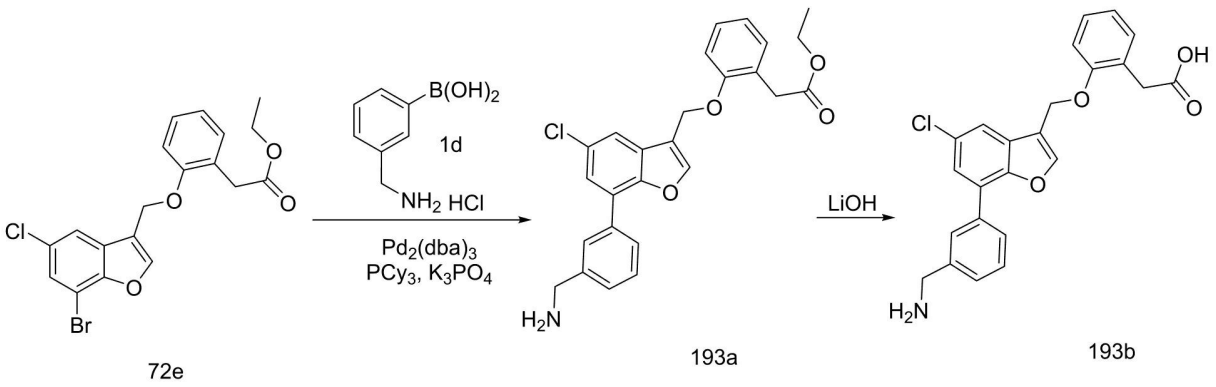
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－ブロモフェニル）酢酸（１９２ｂ）の調製

化合物１９２ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－ブロモフェニル）酢酸エチル（１９２ａ）（１５４ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（２９．８ｍｇ、１．２４６ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－ブロモフェニル）酢酸（１９２ｂ）（３７ｍｇ、収率２６％）のＨＣｌ塩が淡褐色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）δ　１２．２４　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．２８　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．１３　（ｓ，　１Ｈ），　８．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８６　（ｓ，　１Ｈ），　７．７９　－　７．７３　（ｍ，　１Ｈ），　７．７３　－　７．６５　（ｍ，　１Ｈ），　７．５４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４９　－　７．４１　（ｍ，　３Ｈ），　７．２４　－　７．１２　（ｍ，　２Ｈ），　５．３７　（ｓ，　２Ｈ），　４．１３　（ｓ，　２Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６６．００　（Ｍ＋１）；解析　$C_{24}H_{20}BrNO_4$．１．２５ＨＣｌ．１．５H_2Oに関する計算値：Ｃ，　５３．４９；Ｈ，　４．５４；Ｃｌ，　８．２２；Ｎ，　２．６０；実測値：Ｃ，　５３．５３；Ｈ，　４．５４；Ｃｌ，　８．５７；Ｎ，　２．７４。

【０８９８】

スキーム１９３

【化２７９】



72e　193a　193b

２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９３ｂ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９３ａ）の調製

化合物１９３ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／２－メチルテトラヒドロフラン（１２ｍＬ、比率２：１）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｅ）（５００ｍｇ、１．１８０ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（６６４ｍｇ、３．５４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（１．１８０ｍＬ、４．７２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２６５ｍｇ、０．９４４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４３２ｍｇ、０．４７２ｍｍｏｌ）を使用し、予熱したホットブロック上で１１５℃にて３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９３ａ）（４４９ｍｇ、収率８５％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．２５　（ｓ，　１Ｈ），　７．８３　（ｓ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２２　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．２，　２．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　７．００　－　６．８９　（ｍ，　１Ｈ），　５．２９　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．９５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８３　（ｓ，　２Ｈ），　１．００　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）．

ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５０．２　（Ｍ＋１）。

【０８９９】

ステップ－２：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９３ｂ）の調製

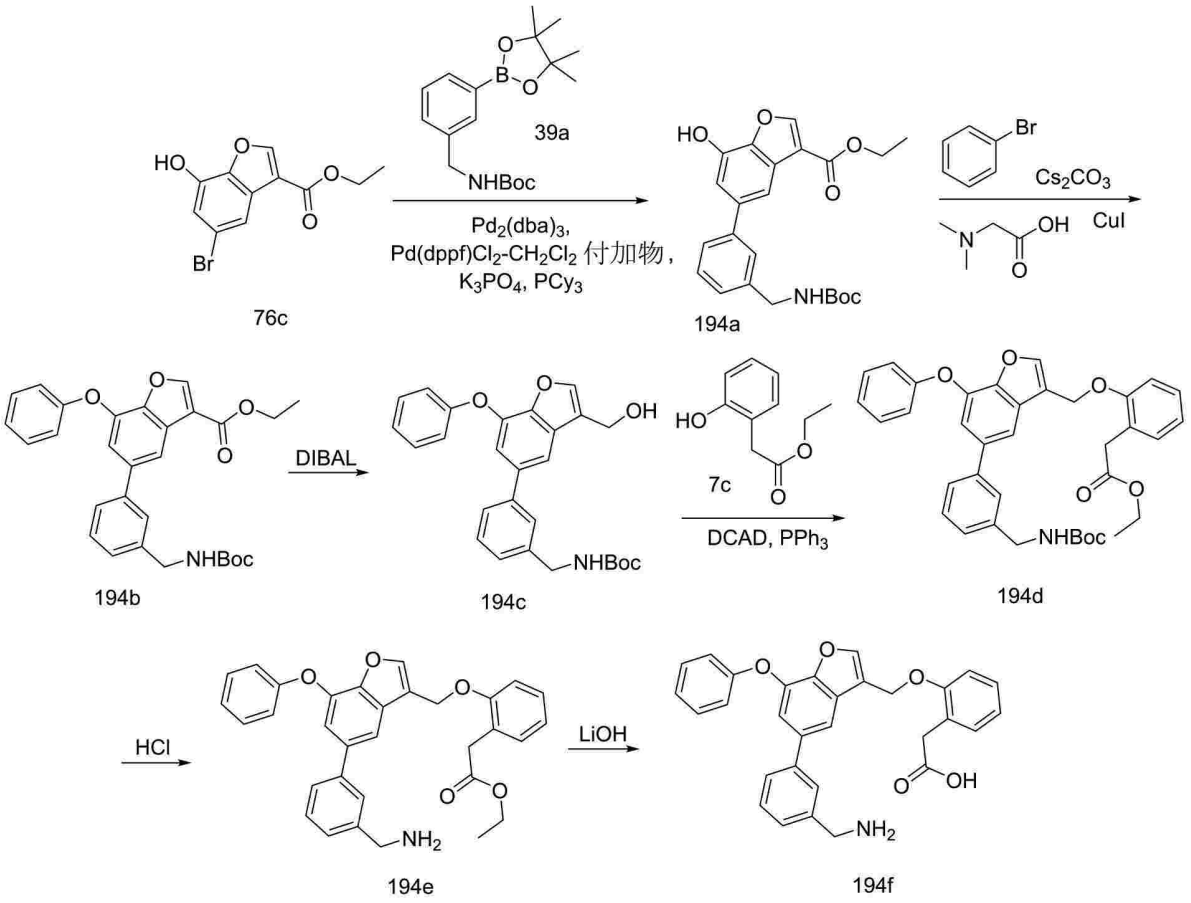
化合物１９３ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９３ａ）（１００ｍｇ、０．２２２ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（２１．２９ｍｇ、０．８８９ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－５－クロロベンゾフラン

－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９３ｂ）（２８ｍｇ、収率３０％）のＨＣｌ塩が黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１２．１７　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．２８　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．２４　（ｓ，　１Ｈ），　８．００　－　７．９７　（ｍ，　２Ｈ），　７．９５　（ｓ，　１Ｈ），　７．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　－　７．６０　（ｍ，　１Ｈ），　７．５９　－　７．５２　（ｍ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．２５　（ｍ，　１Ｈ），　７．２５　－　７．１８　（ｍ，　２Ｈ），　６．９８　－　６．８５　（ｍ，　１Ｈ），　５．３３　（ｓ，　２Ｈ），　４．１６　（ｓ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４２２．１　（Ｍ＋１）。

【０９００】

スキーム１９４

【化２８０】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－フェノキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９４ｆ）の調製

ステップ－１：５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）－７－ヒドロキシベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１９４ａ）の調製

化合物１９４ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３０ｍＬ）及びＴＨＦ（３０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－ヒドロキシベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７６ｃ）（５ｇ、１７．５４ｍｍｏｌ）から、３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３９ａ）（８．７７ｇ、２６．３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（３５．１ｍＬ、７０．２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（０．９８４ｇ、３．５１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１．６０６ｇ、１．７５４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ

Cl_2（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2－付加物（１．４３２ｇ、１．７５４ｍｍｏｌ）を使用し、９０～１００℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）－７－ヒドロキシベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１９４ａ）（５．４６３ｇ、収率７６％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３４．２０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０９０１】

ステップ－２：５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）－７－フェノキシベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１９４ｂ）の調製

ジオキサン（１５ｍＬ）中のCs_2CO_3（１．１８８ｇ、３．６５ｍｍｏｌ）及びヨウ化銅（Ｉ）（０．０４６ｇ、０．２４３ｍｍｏｌ）の溶液に、５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）－７－ヒドロキシベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１９４ａ）（１ｇ、２．４３０ｍｍｏｌ）、ブロモベンゼン（０．３３１ｍＬ、３．１６ｍｍｏｌ）、及び２－（ジメチルアミノ）酢酸（０．０７５ｇ、０．７２９ｍｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下で１００℃にて３日間加熱して調製した。反応混合物を水で希釈し、酸性化し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～７５％］を使用した精製の後に、５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）－７－フェノキシベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１９４ｂ）（７３０ｍｇ、収率６２％）が白色の固形物として得られた。ＭＳ（ＥＳ＋）：　５１０．２０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０９０２】

ステップ－３：３－（３－（ヒドロキシメチル）－７－フェノキシベンゾフラン－５－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１９４ｃ）の調製

化合物１９４ｃを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）－７－フェノキシベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１９４ｂ）（１．１０８ｇ、２．２７３ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（５．６８ｍＬ、５．６８ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、３－（３－（ヒドロキシメチル）－７－フェノキシベンゾフラン－５－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１９４ｃ）（０．８７３ｇ、収率８６％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６８．２０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０９０３】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）－７－フェノキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９４ｄ）の調製

化合物１９４ｄを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の３－（３－（ヒドロキシメチル）－７－フェノキシベンゾフラン－５－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１９４ｃ）（８７３ｍｇ、１．９６０ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（６６８ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（５２９ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（７ｍＬ）中のＤＣＡＤ（９３５ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）－７－フェノキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９４ｄ）（４７４ｍｇ、収率４０％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（

３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ９．４７（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｓ，２Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，４Ｈ），７．３３－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．１８（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．０５（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．８２－６．７５（ｍ，１Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．７４（ｑ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，２Ｈ），３．５８（ｓ，２Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ），０．８６（ｔ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５０８．２０（Ｍ－Ｂｏｃ＋１）。

【０９０４】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－フェノキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９４ｅ）の調製

化合物１９４ｅを、スキーム７のステップ－２で報告された手順に従って、２－（２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）－７－フェノキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９４ｄ）（４７４ｍｇ、０．７８０ｍｍｏｌ）から、ＥｔＯＨ（２ｍＬ）中のＨＣｌ（ジオキサン中の４Ｍ ＨＣｌ）（０．９７５ｍＬ、３．９０ｍｍｏｌ）を使用し、反応混合物を室温で４時間撹拌して調製した。これにより、後処理の後に２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－フェノキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９４ｅ）（３９２ｍｇ、収率９９％）が得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：５０８．２０（Ｍ＋１）。

【０９０５】

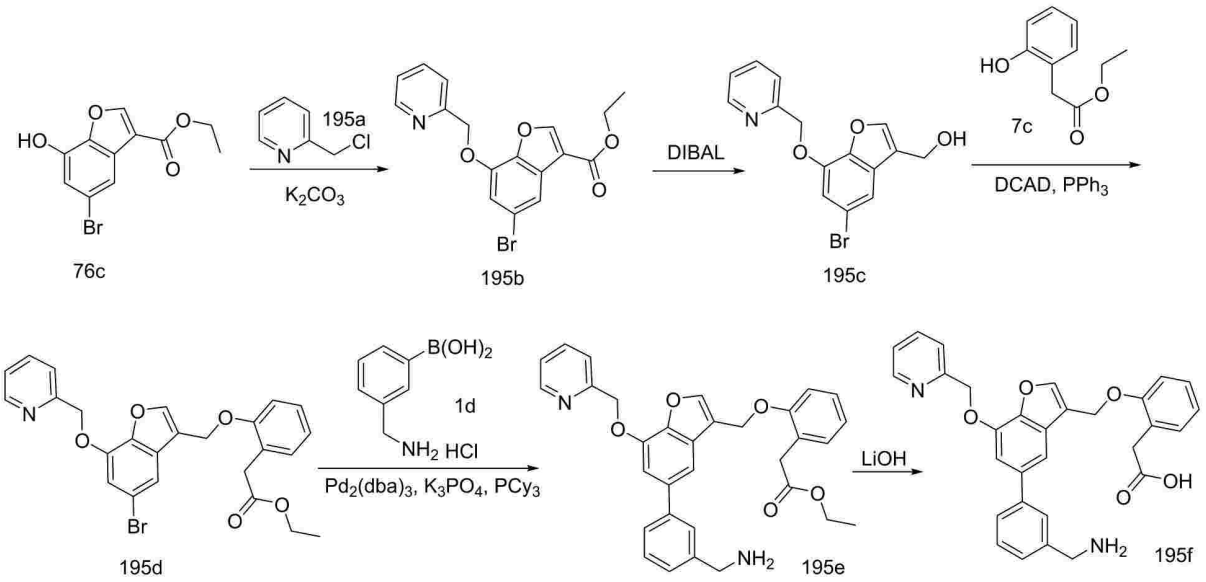
ステップ－６：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－フェノキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９４ｆ）の調製

化合物１９４ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－フェノキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９４ｅ）（３９６ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（７４．７ｍｇ、３．１２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－フェノキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９４ｆ）（１５２ｍｇ、収率４１％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １２．２０（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ 交換可能），８．４１（ｓ，３Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ 交換可能），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄｔ，Ｊ＝７．４，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．３４－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．２０（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０３（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｔｄ，Ｊ＝７．３，１．３ Ｈｚ，１Ｈ），５．３４（ｓ，２Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），３．５７（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４８０．７０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）４７７．８（Ｍ－１）；解析 Ｃ$_{30}$Ｈ$_{25}$ＮＯ$_5$ １ＨＣｌ．０．５Ｈ$_2$Ｏに関する計算値：Ｃ，６８．６３；Ｈ，５．１８；Ｃｌ，６．７５；Ｎ，２．６７；実測値：Ｃ，６８．８２；Ｈ，５．１０；Ｃｌ，６．８６；Ｎ，２．８０。

【０９０６】

スキーム１９５

【化２８１】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピリジン－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９５ｆ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－７－（ピリジン－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１９５ｂ）の調製

化合物１９５ｂを、スキーム５８のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の５－ブロモ－７－ヒドロキシベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７６ｃ）（４５０ｍｇ、１．５７８ｍｍｏｌ）から、２－（クロロメチル）ピリジン（１９５ａ）（２５９ｍｇ、１．５７８ｍｍｏｌ）のＨＣｌ塩、K_2CO_3（６５４ｍｇ、４．７４ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１４時間撹拌して調製した。これにより、後処理の後に、５－ブロモ－７－（ピリジン－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１９５ｂ）（５６８ｍｇ、収率９６％）がオフホワイトの固形物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．８２（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄｄｄ，Ｊ＝４．９，１．８，０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｔｄ，Ｊ＝７．７，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３４（ｍ，２Ｈ），５．４２（ｓ，２Ｈ），４．３６（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．３５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：３７６．０（Ｍ＋１）。

【０９０７】

ステップ－２：（５－ブロモ－７－（ピリジン－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１９５ｃ）の調製

化合物１９５ｃを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２．６６ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（ピリジン－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１９５ｂ）（５００ｍｇ、１．３２９ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（３．９９ｍＬ、３．９９ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で４時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（比率９：１）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－７－（ピリジン－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１９５ｃ）（０．１４１ｇ、収率３２％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．６３－８．５９（ｍ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｔｄ，Ｊ＝７．７，１．８

Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３９（ｓ，２Ｈ），５．２２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄｄ，Ｊ＝５．６，１．１Ｈｚ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：３３４．０（Ｍ＋１）。

【０９０８】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－７－（ピリジン－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９５ｄ）の調製

化合物１９５ｄを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－（ピリジン－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１９５ｃ）（１３０ｍｇ、０．３８９ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（１１７ｍｇ、０．４４７ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（７７ｍｇ、０．４２８ｍｍｏｌ）、０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中のＤＣＡＤ（１６４ｍｇ、０．４４７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２５％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（ピリジン－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９５ｄ）（１４８ｍｇ、収率７７％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：４９６．１（Ｍ＋１）。

【０９０９】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピリジン－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９５ｅ）の調製

化合物１９５ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、２－（２－（（５－ブロモ－７－（ピリジン－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９５ｄ）（１４０ｍｇ、０．２８２ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（６６．１ｍｇ、０．３５３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．２８２ｍＬ、１．１２８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１５．８２ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２５．８ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）を使用し、１０５℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピリジン－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９５ｅ）（７３ｍｇ、収率５０％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：５２３．２（Ｍ＋１）。

【０９１０】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピリジン－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９５ｆ）の調製

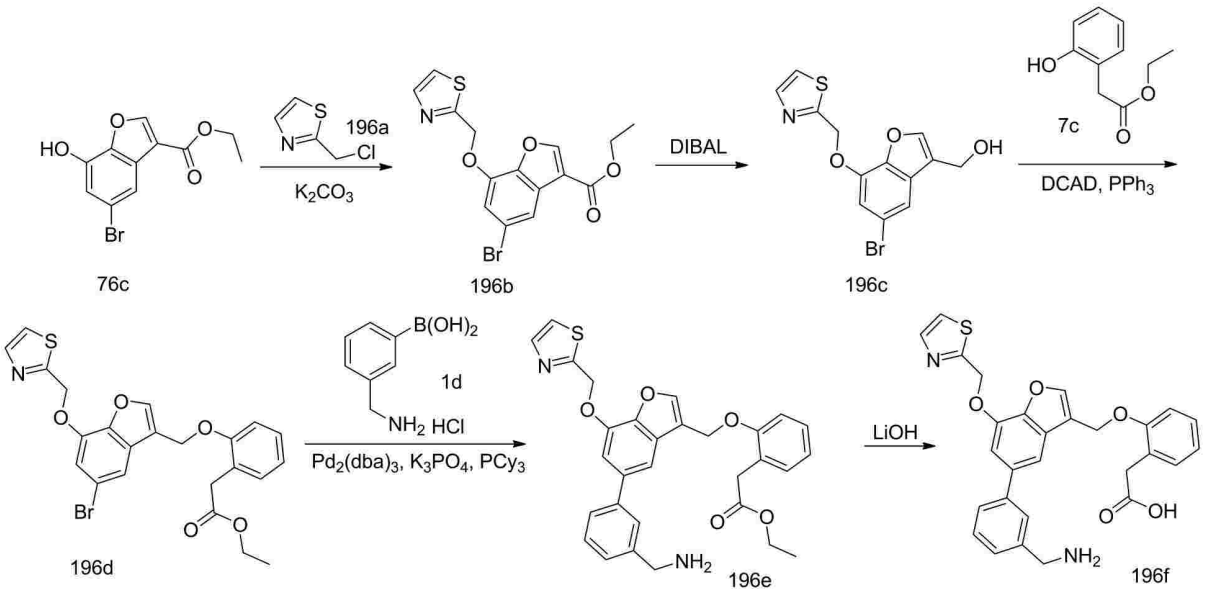
化合物１９５ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（０．８ｍＬ）、アセトニトリル（０．４ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピリジン－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９５ｅ）（７０ｍｇ、０．１３４ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物の１Ｎ溶液（０．４０２ｍＬ、０．４０２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピリジン－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９５ｆ）（３１ｍｇ、収率４７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．７１－８．６４（ｍ，１

Ｈ），８．４０（ｓ，３Ｈ，D_2O交換可能），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｔｄ，Ｊ＝７．７，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．３８（ｍ，４Ｈ），７．３２－７．１６（ｍ，３Ｈ），６．９７－６．８９（ｍ，１Ｈ），５．５６（ｓ，２Ｈ），５．３１（ｓ，２Ｈ），４．１９－４．０５（ｍ，２Ｈ），３．５４（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４９５．２（Ｍ＋１），５１７．２（Ｍ＋Ｎａ）；（ＥＳ－）：４９３．１（Ｍ－１）；解析 $C_{30}H_{26}N_2O_5.2H_2O.2HCl$に関する計算値：Ｃ，５９．７１；Ｈ，５．３４；Ｃｌ，１１．７５；Ｎ，４．６４；実測値：Ｃ，５９．６５；Ｈ，５．２６；Ｃｌ，１１．４７；Ｎ，４．７７。

【０９１１】

スキーム１９６

【化２８２】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（チアゾール－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９６ｆ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－７－（チアゾール－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１９６ｂ）の調製

化合物１９６ｂを、スキーム５８のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の５－ブロモ－７－ヒドロキシベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７６ｃ）（４５０ｍｇ、１．５７８ｍｍｏｌ）から、２－（クロロメチル）チアゾール（１９６ａ）（２１１ｍｇ、１．５７８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（６５４ｍｇ、４．７４ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１４時間撹拌して調製した。これにより、後処理の後に、５－ブロモ－７－（チアゾール－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１９６ｂ）（５８７ｍｇ、収率９７％）がオフホワイトの固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．８３（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７１（ｓ，２Ｈ），４．３６（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．３５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：３８１．９８（Ｍ＋１）。

【０９１２】

ステップ－２：（５－ブロモ－７－（チアゾール－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－

３－イル）メタノール（１９６ｃ）の調製
化合物１９６ｃを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２．６１ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（チアゾール－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１９６ｂ）（５００ｍｇ、１．３０８ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（３．９２ｍＬ、３．９２ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で４時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（比率９：１）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－７－（チアゾール－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１９６ｃ）（０．２４３ｇ、収率５５％）がオフホワイトの固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．９３　（ｓ，　１Ｈ），　７．８９　（ｄ，　Ｊ　＝　３．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　３．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６７　（ｓ，　２Ｈ），　５．２３　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．６，　１．１　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３３９．９　（Ｍ＋１）。

【０９１３】
ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－７－（チアゾール－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９６ｄ）の調製
化合物１９６ｄを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－（チアゾール－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１９６ｃ）（２３５ｍｇ、０．６９１ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（２０８ｍｇ、０．７９４ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（１３７ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）、０℃のＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（２９２ｍｇ、０．７９４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２５％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（チアゾール－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９６ｄ）（２８５ｍｇ、収率８２％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１４　（ｓ，　１Ｈ），　７．８９　（ｄ，　Ｊ　＝　３．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　３．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．２６　（ｍ，　１Ｈ），　７．２３　－　７．１５　（ｍ，　２Ｈ），　６．９７　－　６．８８　（ｍ，　１Ｈ），　５．６９　（ｓ，　２Ｈ），　５．２２　（ｓ，　２Ｈ），　３．９４　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　０．９９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５０２．０　（Ｍ＋１）。

【０９１４】
ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ピリジン－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９６ｅ）の調製
化合物１９６ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、２－（２－（（５－ブロモ－７－（チアゾール－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９６ｄ）（２８０ｍｇ、０．５５７ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１３１ｍｇ、０．６９７ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．５５７ｍＬ、２．２２９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３１．３ｍｇ、０．１１１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５１．０ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）を使用し、１０５℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（チアゾール－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３

－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９６ｅ）（１１４ｍｇ、収率３９％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．１３ （ｓ， １Ｈ）， ７．８９ （ｄ， Ｊ ＝ ３．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８２ （ｄ， Ｊ ＝ ３．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７０ （ｓ， １Ｈ）， ７．６１ － ７．５２ （ｍ， ２Ｈ）， ７．４６ － ７．２６ （ｍ， ４Ｈ）， ７．２６ － ７．１７ （ｍ， ２Ｈ）， ６．９３ （ｄｄ， Ｊ ＝ ７．９， ６．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．７７ （ｓ， ２Ｈ）， ５．２９ （ｓ， ２Ｈ）， ３．８４ （ｓ， ２Ｈ）， ３．７４ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．５６ （ｓ， ２Ｈ）， ０．８６ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５２９．２ （Ｍ＋１）。

【０９１５】

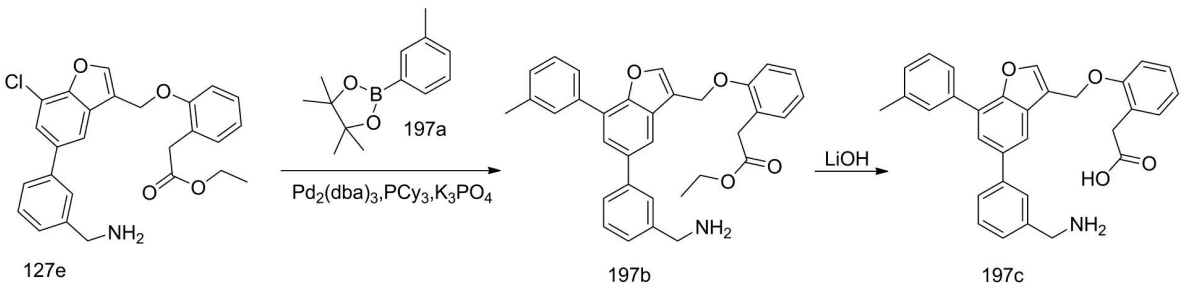
ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（チアゾール－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９６ｆ）の調製

化合物１９６ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１．３ｍＬ）及びアセトニトリル（０．６５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（チアゾール－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９６ｅ）（１１０ｍｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム水和物の１Ｎ溶液（０．６２４ｍＬ、０．６２４ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（チアゾール－２－イルメトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９６ｆ）（６１ｍｇ、収率５９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．３５ （ｓ， ３Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ 交換可能）， ８．１４ （ｓ， １Ｈ）， ７．９２ － ７．８７ （ｍ， ２Ｈ）， ７．８３ （ｄ， Ｊ ＝ ３．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７９ － ７．７４ （ｍ， １Ｈ）， ７．６５ （ｄ， Ｊ ＝ １．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５４ （ｔ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４９ － ７．４３ （ｍ， ２Ｈ）， ７．２８ （ｔｄ， Ｊ ＝ ７．７， ７．２， １．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２４ － ７．１７ （ｍ， ２Ｈ）， ６．９４ （ｔｄ， Ｊ ＝ ７．３， １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．７８ （ｓ， ２Ｈ）， ５．３１ （ｓ， ２Ｈ）， ４．１９ － ４．０３ （ｍ， ２Ｈ）， ３．５３ （ｓ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５０１．１ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ４９９．１ （Ｍ－１）；解析 Ｃ$_{28}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_2$Ｏ$_5$Ｓ．１．２５Ｈ$_2$Ｏ．１．１５ＨＣｌに関する計算値：Ｃ， ５９．５２；Ｈ， ４．９３；Ｃｌ， ７．２２；Ｎ， ４．９６；実測値：Ｃ， ５９．２９；Ｈ， ４．６０；Ｃｌ， ７．０７；Ｎ， ５．１３。

【０９１６】

スキーム１９７

【化２８３】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ｍ－トリル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９７ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ｍ－トリル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９７ｂ）の調製

化合物１９７ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ｅ）（２００ｍｇ、０．４４５ｍｍｏｌ）から、４，４，５，５－テトラメチル－２－（ｍ－トリル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１９７ａ）（１４５ｍｇ、０．６６７ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号２５３３４２－４８－２）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（４２．２ｍｇ、０．４４５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２４．９３ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４０．７ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）を使用し、油浴で１１５℃にて１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ｍ－トリル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９７ｂ）（８０ｍｇ、収率３６％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５０６．２　（Ｍ＋１）。

【０９１７】

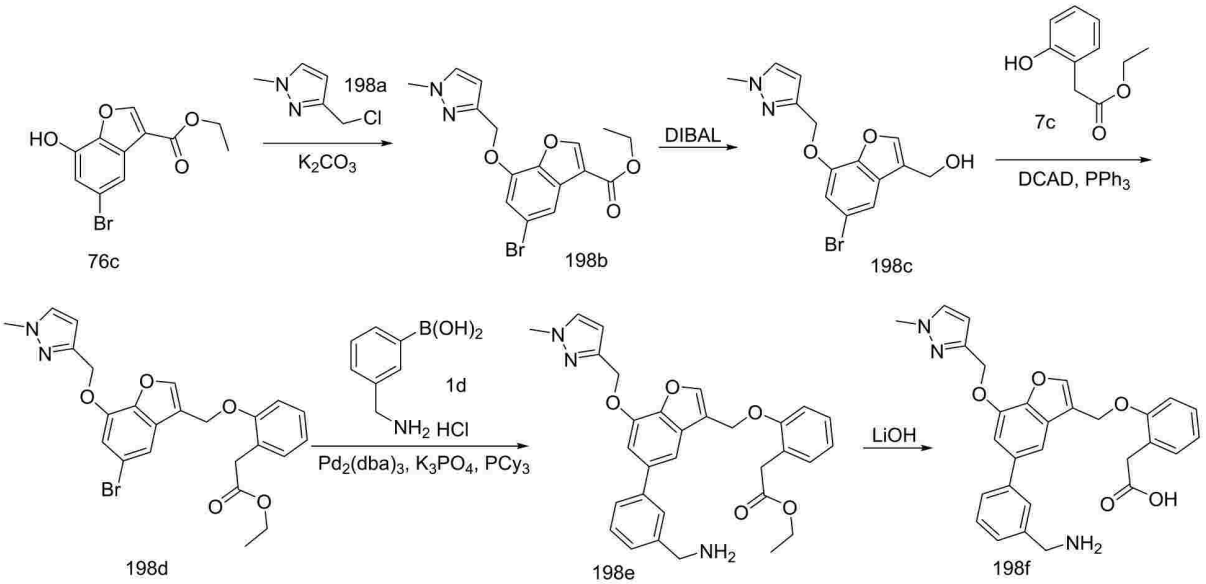
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ｍ－トリル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９７ｃ）の調製

化合物１９７ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１．０ｍＬ）及びアセトニトリル（０．５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ｍ－トリル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９７ｂ）（８０ｍｇ、０．１５８ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物の１Ｎ溶液（０．４７５ｍＬ、０．４７５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ｍ－トリル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９７ｃ）（２５ｍｇ、収率３３％）の塩酸塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．４０　－　８．１３　（ｍ，　４Ｈ，　３Ｈ　Ｄ２Ｏ　交換可能），８．０３　－　７．９３　（ｍ，　２Ｈ），　７．８９　－　７．８０　（ｍ，　２Ｈ），７．７５　（ｓ，　１Ｈ），　７．７２　（ｓ，　１Ｈ），　７．５５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　－　７．４１　（ｍ，　２Ｈ），　７．３３　－　７．２７　（ｍ，　２Ｈ），　７．２７　－　７．１９　（ｍ，　２Ｈ），　６．９４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３７　（ｓ，　２Ｈ），　４．１４　（ｓ，　２Ｈ），３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　２．４４　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７８．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４７６．２　（Ｍ－１）。

【０９１８】

スキーム１９８

【化２８４】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９８ｆ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－７－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１９８ｂ）の調製

化合物１９８ｂを、スキーム５８のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の５－ブロモ－７－ヒドロキシベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７６ｃ）（２０５ｍｇ、０．７１８ｍｍｏｌ）から、３－（クロロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（１９８ａ）（１２０ｍｇ、０．７１８ｍｍｏｌ）のＨＣｌ塩、K_2CO_3（２９８ｍｇ、２．１５５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１４時間撹拌して調製した。これにより、後処理の後に、５－ブロモ－７－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１９８ｂ）（２４７ｍｇ、収率９１％）がオフホワイトの固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．７７ （ｓ， １Ｈ）， ７．７０ （ｄ， Ｊ ＝ ２．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６５ （ｄ， Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４２ （ｄ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．３７ （ｄ， Ｊ ＝ ２．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．２３ （ｓ， ２Ｈ）， ４．３５ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．８５ （ｓ， ３Ｈ）， １．３４ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ３７９．０ （Ｍ＋１）。

【０９１９】

ステップ－２：（５－ブロモ－７－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１９８ｃ）の調製

化合物１９８ｃを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１．０５５ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１９８ｂ）（２４０ｍｇ、０．６３３ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（１．５８２ｍＬ、１．５８２ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で４時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～５０％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－７－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１９８ｃ）（０．１０２ｇ、収率４８％）が得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ

７．８８（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２６－５．１１（ｍ，３Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝５．６，１．１Ｈｚ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：３３７．０（Ｍ＋１）。

【０９２０】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－７－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９８ｄ）の調製

化合物１９８ｄを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２．５ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１９８ｃ）（１００ｍｇ、０．２９７ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（８９ｍｇ、０．３４１ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（５８．８ｍｇ、０．３２６ｍｍｏｌ）、０℃のＤＣＭ（２．５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（１２５ｍｇ、０．３４１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（比率９：１）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９８ｄ）（９０ｍｇ、収率６１％）が透明なゲルとして得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：４９９．０（Ｍ＋１）。

【０９２１】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９８ｅ）の調製

化合物１９８ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、２－（２－（（５－ブロモ－７－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９８ｄ）（８５ｍｇ、０．１７０ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３９．９ｍｇ、０．２１３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．１７０ｍＬ、０．６８１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（９．５５ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１５．５９ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で４時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９８ｅ）（２６ｍｇ、収率２９％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：５２６．２（Ｍ＋１）。

【０９２２】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９８ｆ）の調製

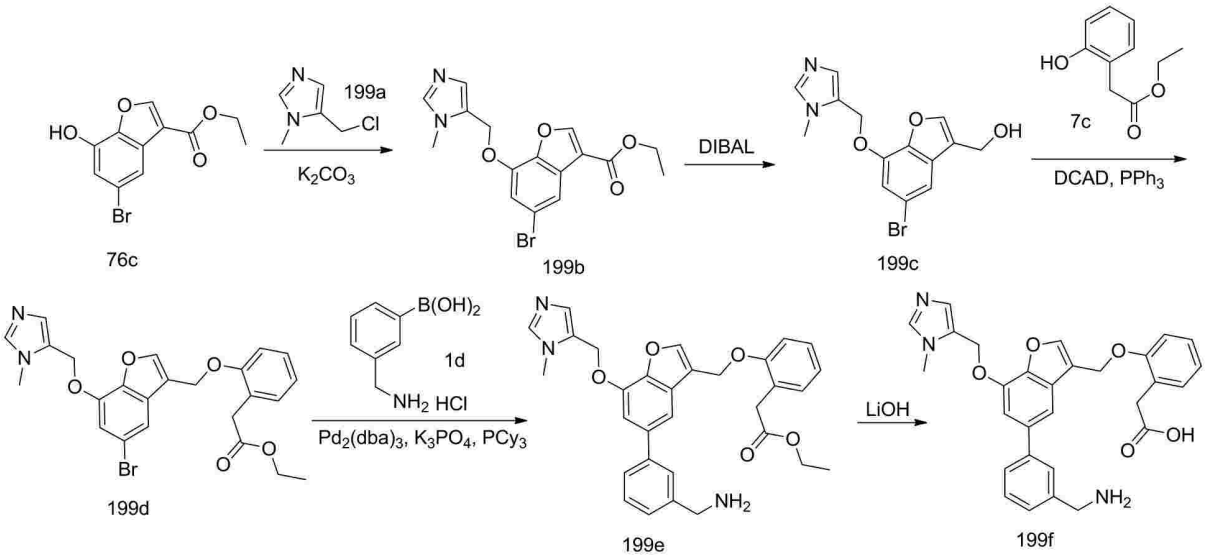
化合物１９８ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（０．３ｍＬ）及びアセトニトリル（０．１５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９８ｅ）（２５ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物の１Ｎ溶液（０．１４３ｍＬ、０．１４３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（

アミノメチル）フェニル）－７－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９８ｆ）（８ｍｇ、収率３４％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， メタノール－ｄ$_4$） δ ７．９０ （ｓ， １Ｈ）， ７．８２ （ｓ， １Ｈ）， ７．７４ （ｄ， Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６３ （ｓ， １Ｈ）， ７．５８ － ７．４９ （ｍ， ２Ｈ）， ７．４１ （ｄ， Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３３ － ７．１３ （ｍ， ４Ｈ）， ６．９４ （ｔ， Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．４９ － ６．４１ （ｍ， １Ｈ）， ５．３６ （ｓ， ２Ｈ）， ５．２９ （ｓ， ２Ｈ）， ４．２０ （ｓ， ２Ｈ）， ３．９２ （ｓ， ３Ｈ）， ３．６２ （ｓ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４９８．２ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ４９６．１ （Ｍ－１）。

【０９２３】

スキーム１９９

【化２８５】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９９ｆ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－７－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１９９ｂ）の調製

化合物１９９ｂを、スキーム５８のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－ヒドロキシベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７６ｃ）（１ｇ、３．５１ｍｍｏｌ）から、５－（クロロメチル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール（１９９ａ）（５８６ｍｇ、３．５１ｍｍｏｌ）のＨＣｌ塩、K_2CO_3（１．４５４ｇ、１０．５２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１４時間撹拌して調製した。これにより、後処理の後に、５－ブロモ－７－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１９９ｂ）（４０１ｍｇ、収率３０％）がオフホワイトの固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．７８ （ｓ， １Ｈ）， ７．７２ － ７．６４ （ｍ， ２Ｈ）， ７．４７ （ｄ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．０８ （ｄ， Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．３８ （ｓ， ２Ｈ）， ４．３５ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．６７ （ｓ， ３Ｈ）， １．３４ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ３７９．０ （Ｍ＋１）。

【０９２４】

ステップ－２：（５－ブロモ－７－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１９９ｃ）の調製
化合物１９９ｃを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１．７１３ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（１９９ｂ）（３９０ｍｇ、１．０２８ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（２．５７ｍＬ、２．５７ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で４時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－７－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１９９ｃ）（０．１５０ｇ、収率４３％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　７．８８　（ｓ，　１Ｈ），　７．６８　（ｓ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３３　（ｓ，　２Ｈ），　５．２１　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．６，　１．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６７　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３３７．０　（Ｍ＋１）。

【０９２５】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－７－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９９ｄ）の調製
化合物１９９ｄを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１９９ｃ）（１４５ｍｇ、０．４３０ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（１３０ｍｇ、０．４９５ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（８５ｍｇ、０．４７３ｍｍｏｌ）及び０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中のＤＣＡＤ（１８２ｍｇ、０．４９５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（比率９：１）　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９９ｄ）（１００ｍｇ、収率４７％）が透明なゲルとして得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．１０　（ｓ，　１Ｈ），　７．６９　（ｓ，　１Ｈ），　７．４５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．２５　（ｍ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１４　（ｍ，　２Ｈ），　７．０７　（ｓ，　１Ｈ），　６．９５　－　６．８９　（ｍ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　５．２１　（ｓ，　２Ｈ），　３．９５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６７　（ｓ，　３Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　１．００　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９９．０　（Ｍ＋１）。

【０９２６】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９９ｅ）の調製
化合物１９９ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、２－（２－（（５－ブロモ－７－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９９ｄ）（９５ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（４４．６ｍｇ、０．２３８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．１９０ｍＬ、０．７６１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１０．６７ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（１７．４２ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で４

時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９９ｅ）（５６ｍｇ、収率５６％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５２６．２　（Ｍ＋１）。

【０９２７】

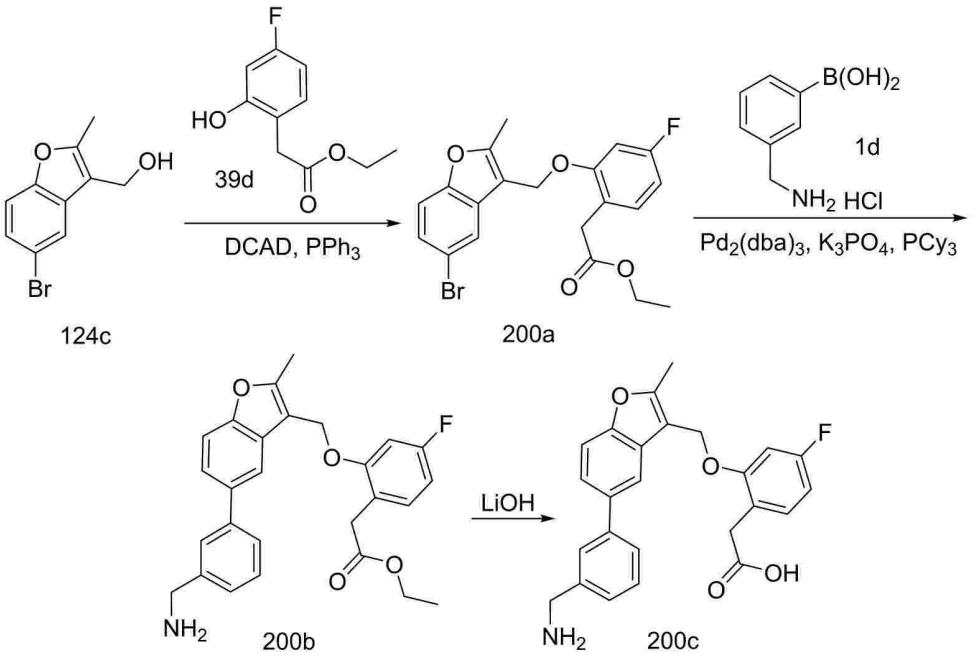
ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９９ｆ）の調製

化合物１９９ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（０．６ｍＬ）及びアセトニトリル（０．３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１９９ｅ）（５４ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物の１Ｎ溶液（０．３０８ｍＬ、０．３０８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１９９ｆ）（３１ｍｇ、収率６１％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．１４　（ｓ，　１Ｈ），　８．６２　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．１２　（ｓ，　１Ｈ），　８．０８　（ｓ，　１Ｈ），　７．９７　（ｄ，Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８２　－　７．７６　（ｍ，　１Ｈ），　７．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７　－　７．４４　（ｍ，　２Ｈ），　７．３２　－　７．１７　（ｍ，　３Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６６　（ｓ，　２Ｈ），　５．３１　（ｓ，　２Ｈ），　４．１８　－　４．０５　（ｍ，　２Ｈ），　３．９７　（ｓ，　３Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９８．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４９６．２　（Ｍ－１）；解析　$C_{29}H_{27}N_3O_5 \cdot 3H_2O \cdot 2HCl$に関する計算値：Ｃ，　５５．７７；Ｈ，　５．６５；Ｃｌ，　１１．３５；Ｎ，　６．７３；実測値：Ｃ，　５５．６２；Ｈ，　５．４９；Ｃｌ，　１１．２５；Ｎ，　６．７０。

【０９２８】

スキーム２００

【化２８６】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸（２００ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸エチル（２００ａ）の調製

化合物２００ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メタノール（１２４ｃ）（３５０ｍｇ、１．４５２ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（４１９ｍｇ、１．５９７ｍｍｏｌ）、２－（４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（３９ｄ）（３１７ｍｇ、１．５９７ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（５８６ｍｇ、１．５９７ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸エチル（２００ａ）（３８０ｍｇ、収率６２％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ７．７４ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５２ （ｄ， Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４２ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．７， ２．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２３ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．４， ６．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１４ （ｄｄ， Ｊ ＝ １１．４， ２．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．７７ （ｔｄ， Ｊ ＝ ８．５， ２．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．２０ （ｓ， ２Ｈ）， ３．９１ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．５０ （ｓ， ２Ｈ）， ２．５１ （ｓ， ３Ｈ）， ０．９４ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ （２８２ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ －１１２．７２；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４４３．０及び４４５．０ （Ｍ＋Ｎａ）。

【０９２９】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸エチル（２００ｂ）の調製

化合物２００ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸エチル（２００ａ）（３８０ｍｇ、０．９０２ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３３８ｍｇ、１．８０４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．９０２ｍＬ、３．６１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１０１ｍｇ、０．３６１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１６５ｍｇ、０．１８０ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で５時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸エチル（２００ｂ）（２９１．３ｍｇ、収率７２％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４８．２　（Ｍ＋１）。

【０９３０】

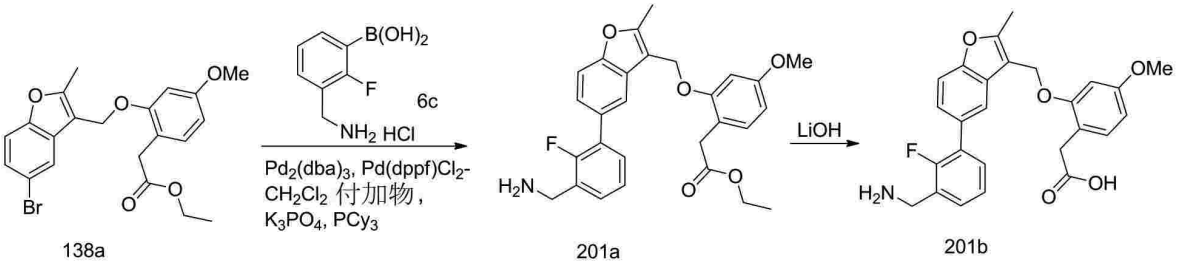
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸（２００ｃ）の調製

化合物２００ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸エチル（２００ｂ）（２９１．３ｍｇ、０．６５１ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１１４ｍｇ、２．７１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸（２００ｃ）（１１３ｍｇ、収率３０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１８　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．５５　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O 交換可能），　７．９５　（ｓ，　１Ｈ），　７．９０　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　－　７．６８　（ｍ，　１Ｈ），　７．６６　－　７．５６　（ｍ，　２Ｈ），　７．５３　－　７．４０　（ｍ，　２Ｈ），　７．２５　－　７．１２　（ｍ，　２Ｈ），　６．７５　（ｔｄ，　Ｊ　＝　８．４，　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２８　（ｓ，　２Ｈ），　４．０９　（ｓ，　２Ｈ），　３．４７　（ｓ，　２Ｈ），　２．５３　（ｓ，　３Ｈ）；^{19}ＦＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－１１３．０５；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４２０．２　（Ｍ＋１），　（ＥＳ－）：　４１８．１　（Ｍ－１）；解析　$C_{25}H_{22}FNO_4$．０．９ＨＣｌ．１．５H_2Oに関する計算値：Ｃ，　６２．６５；Ｈ，　５．４５；Ｃｌ，　６．６６；Ｎ，　２．９２；実測値：Ｃ，　６２．８４；Ｈ，　５．２９；Ｃｌ，　６．７３；Ｎ，　２．７８。

【０９３１】

スキーム２０１

【化２８７】



138a　　201a　　201b

２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２０１ｂ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２０１ａ）の調製

化合物２０１ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／２－Ｍｅ　ＴＨＦ（３５ｍＬ；５：２体積／体積）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１３８ａ）（４６０ｍｇ、１．０６２ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニルボロン酸塩酸塩（６ｃ）（４３６ｍｇ、２．１２３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（１．０６２ｍＬ、４．２５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（８９ｍｇ、０．３１８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９７ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（８７ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２０１ａ）（２３８ｍｇ、収率４７％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：　４７７．７　（Ｍ＋１）。

【０９３２】

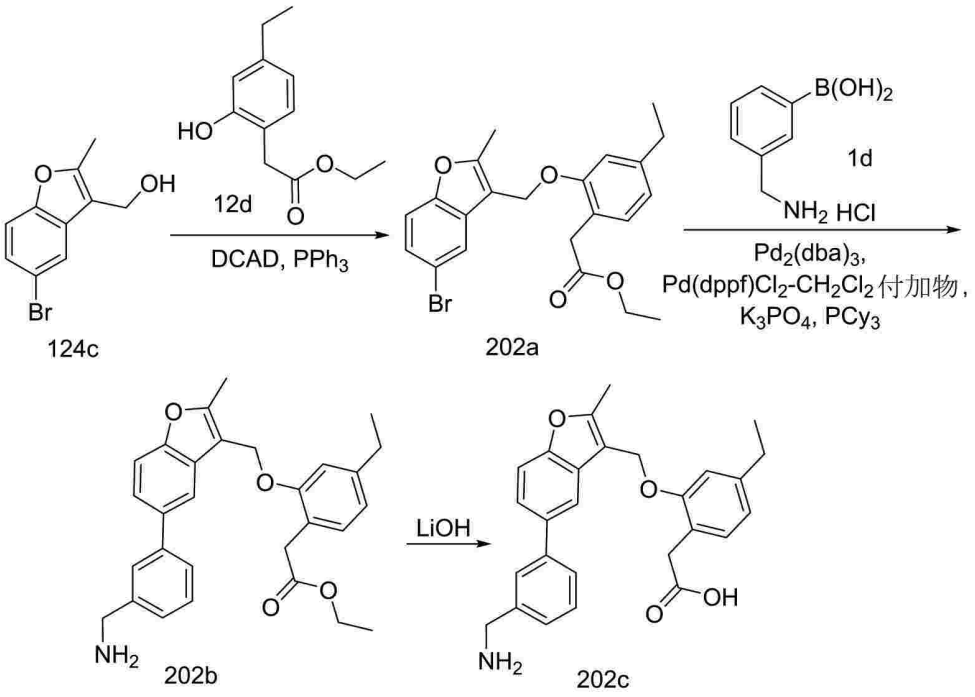
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２０１ｂ）の調製

化合物２０１ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２０１ａ）（０．２３８ｇ、０．４９８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（４４．６ｍｇ、１．０６２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２０１ｂ）（１１８ｍｇ、収率２５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．７１　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O 交換可能），　７．７９　（ｓ，　１Ｈ），　７．６８　－　７．５４　（ｍ，　３Ｈ），　７．４４　（ｄｔ，　Ｊ　＝　８．５，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２４　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．７５　（ｓ，　３Ｈ），　３．４０　（ｓ，　２Ｈ），　２．５３　（ｓ，　３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－１２２．３８；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５０．７　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４４８．８　（Ｍ－１）；解析　$C_{26}H_{24}FNO_5.HCl.0.75H_2O$に関する計算値：Ｃ，　６２．５３；Ｈ，　５．３５；Ｃｌ，　７．１０；Ｎ，　２．８０；実測値：Ｃ，　６２．５１；Ｈ，　５．３６；Ｃｌ，　６．９４；Ｎ，　２．８４。

【０９３３】

スキーム２０２

【化２８８】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸（２０２ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸エチル（２０２ａ）の調製

化合物２０２ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メタノール（１２４ｃ）（０．４ｇ、１．６５９ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（０．４７９ｍｇ、１．８２５ｍｍｏｌ）、２－（４－エチル－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（１２ｄ）（３８０ｍｇ、１．８２５ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（６７０ｍｇ、１．８２５ｍｍｏｌ）を使用して調製した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸エチル（２０２ａ）（４３０ｍｇ、収率６０％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５２．６及び４５４．６　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０９３４】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸エチル（２０２ｂ）の調製

化合物２０２ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸エチル（２０２ａ）（４００ｍｇ、０．９２７ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３４８ｍｇ、１．８５５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．９２７ｍＬ、３．７１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（７８ｍｇ、０．２７８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（８５ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（７６ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭ

Ａ－８０で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸エチル（２０２ｂ）（２４５ｍｇ、収率５８％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５８．２　（Ｍ＋１）。

【０９３５】

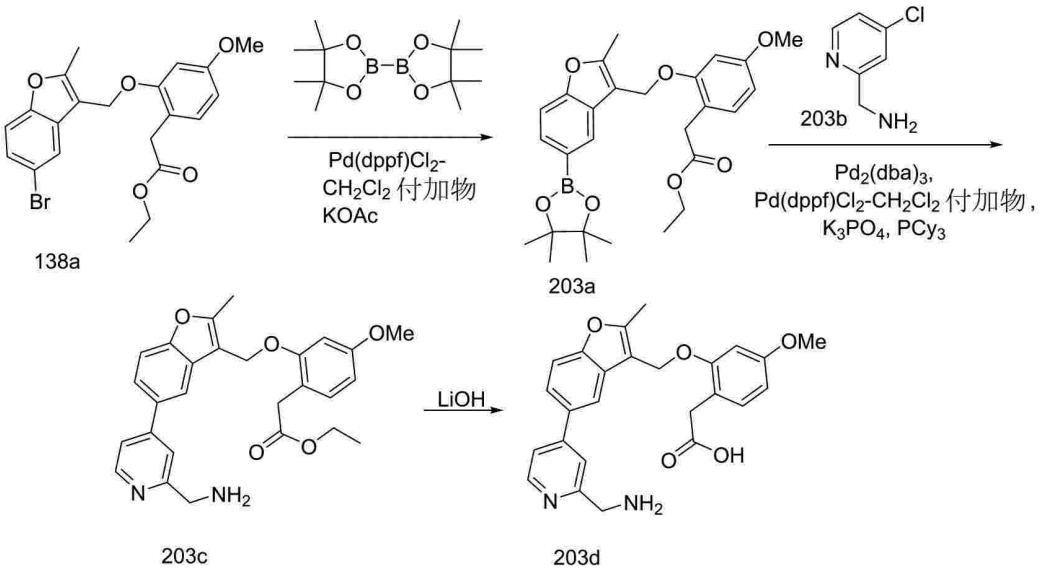
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸（２０２ｃ）の調製

化合物２０２ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸エチル（２０２ｂ）（２４５ｍｇ、０．５３５ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１１７ｍｇ、２．７８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－エチルフェニル）酢酸（２０２ｃ）（１６０ｍｇ、収率４０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．１１　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．６２　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　７．９６　（ｓ，　１Ｈ），　７．９２　（ｓ，　１Ｈ），　７．７８　－　７．６６　（ｍ，　１Ｈ），　７．６１　（ｓ，　２Ｈ），　７．５３　－　７．４４　（ｍ，　２Ｈ），　７．１２　（ｓ，　１Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．６，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２６　（ｓ，　２Ｈ），　４．０９　（ｓ，　２Ｈ），　３．４５　（ｓ，　２Ｈ），　２．６０　（ｑ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５２　（ｓ，　３Ｈ），　１．１９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３０．２　（Ｍ＋１），　（ＥＳ－）：　４２８．２　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{27}$Ｈ$_{27}$ＮＯ$_{4}$．ＨＣｌ．０．７５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　６７．６３；Ｈ，　６．２０；Ｃｌ，　７．３９；Ｎ，　２．９２；実測値：Ｃ，　６７．７４；Ｈ，　６．１３；Ｃｌ，　７．０６；Ｎ，　３．１９。

【０９３６】

スキーム２０３

【化２８９】



２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）－２－メチルベンゾ

フラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２０３ｄ）の調製
ステップ－１：２－（４－メトキシ－２－（（２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０３ａ）の調製
化合物２０３ａを、スキーム２７のステップ－１で報告された手順に従って、無水ジオキサン（５０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１３８ａ）（８７０ｍｇ、２．００８）から、ＢｉｓＰｉｎ（５１０ｍｇ、２．００８ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．６９０ｇ、７．０３ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（０．１６４ｇ、０．２０１ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で６時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～４０％］を使用した精製の後に、２－（４－メトキシ－２－（（２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０３ａ）（７５０ｍｇ、収率７８％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．９４　（ｓ，　１Ｈ），　７．５８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．２，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１１　－　７．０５　（ｍ，　１Ｈ），　６．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７８　（ｓ，　３Ｈ），　３．４２　（ｓ，　２Ｈ），　２．５０　（ｓ，　３Ｈ），　１．３０　（ｓ，　１２Ｈ），　０．９０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５０２．７　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０９３７】

ステップ－２：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２０３ｃ）の調製
化合物２０３ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（４－メトキシ－２－（（２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０３ａ）（３００ｍｇ、０．６２５ｍｍｏｌ）から、（４－クロロピリジン－２－イル）メタンアミン（２０３ｂ）（１７８ｍｇ、１．２４９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．６２５ｍＬ、２．４９８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５２．５ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１１４ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（１０２ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で一晩加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２０３ｃ）（４７ｍｇ、収率１６％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６１．３　（Ｍ＋１）。

【０９３８】

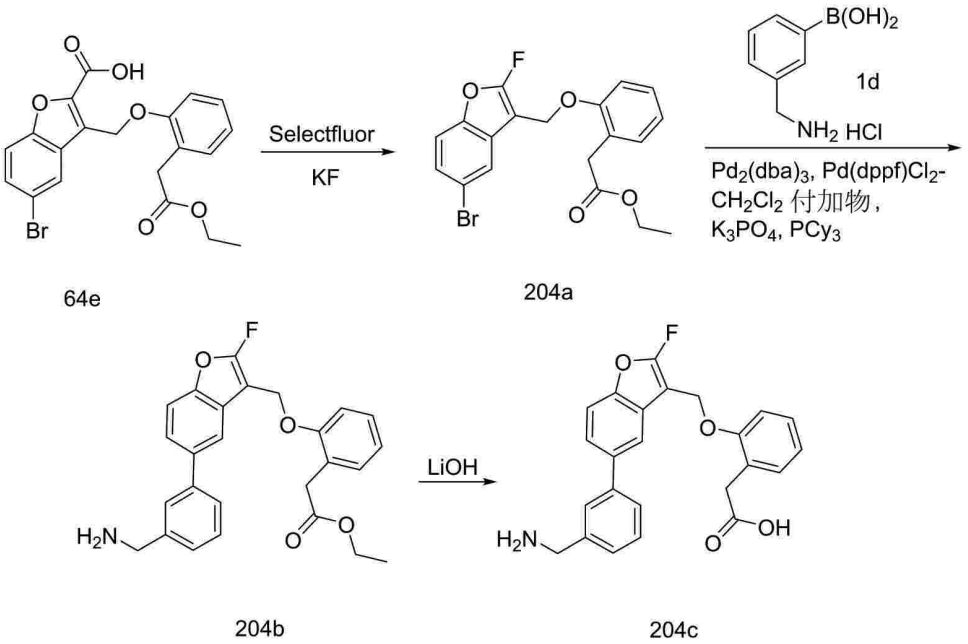
ステップ－３：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２０３ｄ）の調製
化合物２０３ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２０３ｃ）（４７ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１０５ｍｇ、２．４９８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これに

より、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２０３ｄ）（５ｍｇ、収率２％）のＨＣｌ塩が黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　５．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．４３　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９５　（ｓ，　１Ｈ），　７．８３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．４，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８　－　７．６８　（ｍ，　２Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２８　（ｓ，　２Ｈ），　４．２７　（ｓ，　２Ｈ），　３．７７　（ｓ，　３Ｈ），　３．４１　（ｓ，　２Ｈ），　２．５５　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）　４３３．２　（Ｍ＋１）。

【０９３９】

スキーム２０４

【化２９０】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－フルオロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２０４ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－フルオロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０４ａ）の調製

化合物２０４ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＥ（２０ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（６４ｅ）（２ｇ、４．６２ｍｍｏｌ）から、Ｓｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒ（３．２７ｇ、９．２３ｍｍｏｌ）、フッ化カリウム（１．０７３ｇ、１８．４７ｍｍｏｌ）を使用し、７０℃で１５時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－フルオロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０４ａ）（３３４ｍｇ、収率１８％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　７．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄｄ，　Ｊ　＝

８．８，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．２０（ｔｄ，Ｊ＝８．１，１．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｔｄ，Ｊ＝７．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２２－５．１３（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（２８２ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ －１１２．３０。

【０９４０】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－フルオロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０４ｂ）の調製

化合物２０４ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－フルオロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０４ａ）（３３４ｍｇ、０．８２０ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３０７ｍｇ、１．６４０ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．８２ｍＬ、３．２８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６９．０ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（７５ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（６７．０ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－フルオロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０４ｂ）（９０ｍｇ、収率２５％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：４３４．２（Ｍ＋１）。

【０９４１】

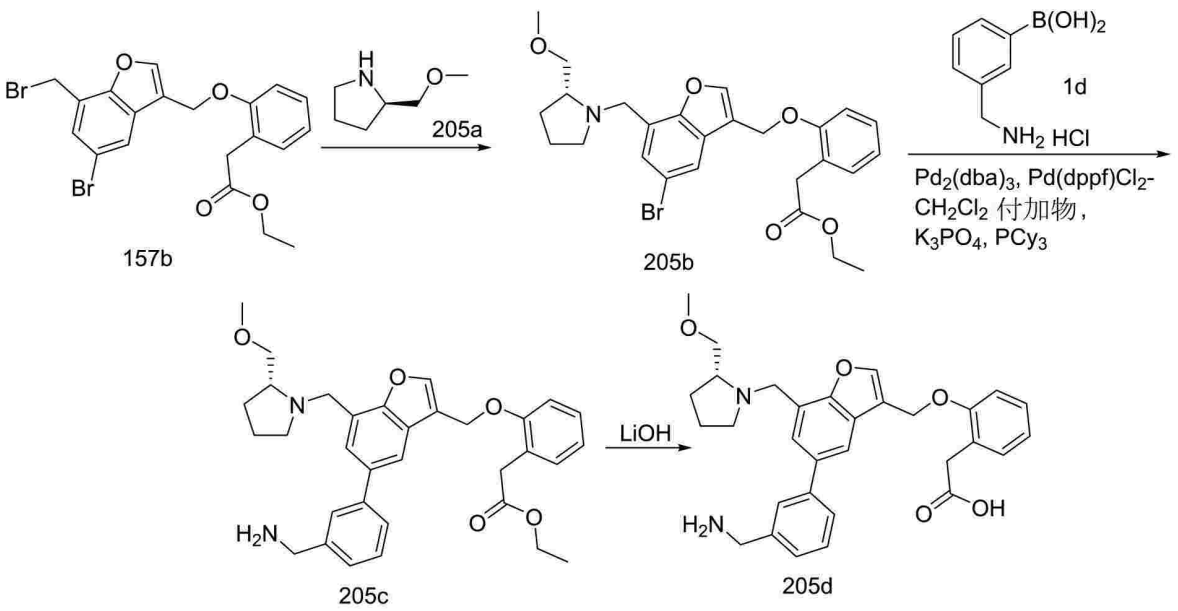
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－フルオロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２０４ｃ）の調製

化合物２０４ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－フルオロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０４ｂ）
（９０ｍｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１０３ｍｇ、２．４６１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－フルオロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２０４ｃ）（１８．５ｍｇ、収率６％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １２．１２（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．３６（ｓ，３Ｈ，D_2O交換可能），７．９８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｔ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７８－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝８．７，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄｔ，Ｊ＝７．７，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．１６（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｔｄ，Ｊ＝７．３，１．３Ｈｚ，１Ｈ），５．２６（ｓ，２Ｈ），４．１２（ｓ，２Ｈ），３．５１（ｓ，２Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（２８２ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ －１１３．１６；ＭＳ（ＥＳ＋）：４０６．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）４０４．１（Ｍ－１）。

【０９４２】

スキーム２０５

【化２９１】



（Ｒ）－２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２０５ｄ）の調製

ステップ－１：（Ｒ）－エチル　２－（２－（（５－ブロモ－７－（（２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（２０５ｂ）の調製

化合物２０５ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５７ｂ）（２７０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）から、（Ｒ）－２－（メトキシメチル）ピロリジン（２０５ａ）（０．１９３ｇ、１．６８ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号８４０２５－８１－０）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、（Ｒ）－エチル　２－（２－（（５－ブロモ－７－（（２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（２０５ｂ）（０．２４０ｇ、収率８３％）が白色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１６．１０　＆　５１８．１０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　５１４．１０　＆　５１６．１０　（Ｍ－１）。

【０９４３】

ステップ－２：（Ｒ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（２０５ｃ）の調製

化合物２０５ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、（Ｒ）－エチル　２－（２－（（５－ブロモ－７－（（２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（２０５ｂ）（２４０ｍｇ、０．４６５ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１７４ｍｇ、０．９２９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．９２９ｍＬ、１．８５９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２６．１ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４２．６ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（３８．０ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を使用し、１０

０℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、（Ｒ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（２０５ｃ）（１９０ｍｇ、収率７５％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５４３．３０　（Ｍ＋１）；５６５．３０（Ｍ＋Ｎａ）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　５４１．２０　（Ｍ－１）。

【０９４４】

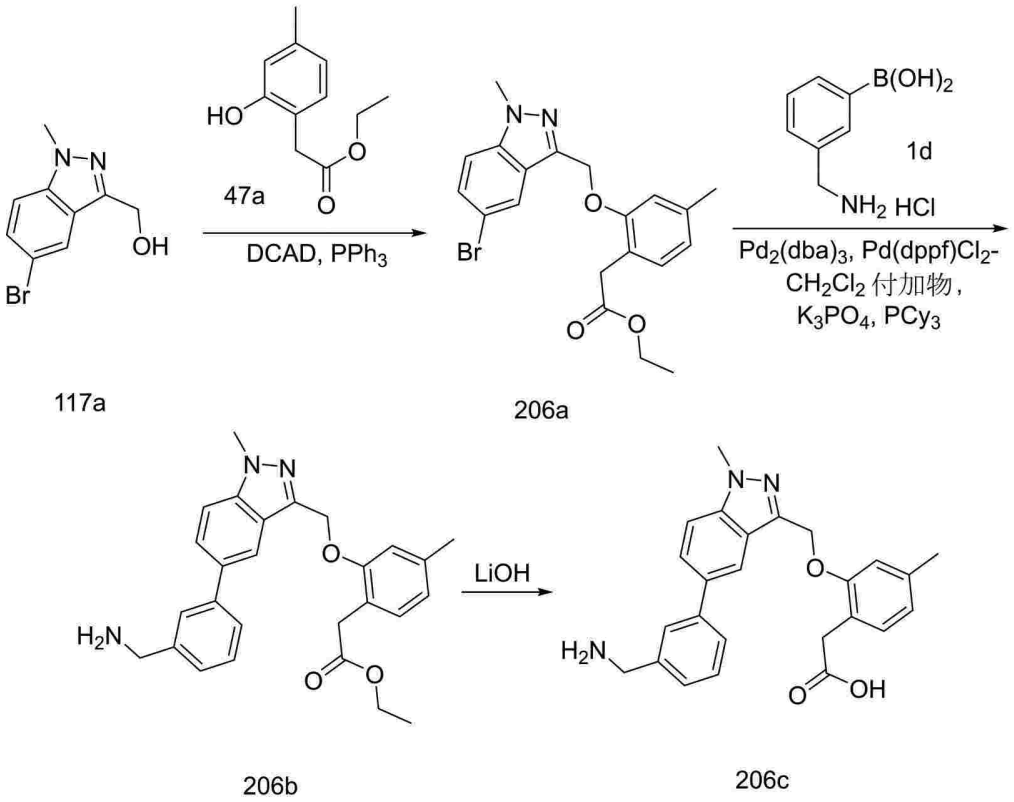
ステップ－３：（Ｒ）－２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２０５ｄ）の調製

化合物２０５ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各２ｍＬ）中の（Ｒ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（２０５ｃ）（１９０ｍｇ、０．３５０ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（４４．１ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）を使用し、５０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（Ｒ）－２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２０５ｄ）（７０ｍｇ、収率３９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１１．２３　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．７７　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．２４　（ｓ，　１Ｈ），　８．２０　－　８．１１　（ｍ，　２Ｈ），　８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．９１　－　７．７９　（ｍ，　１Ｈ），　７．５７　－　７．４７　（ｍ，　２Ｈ），　７．３２　－　７．１７　（ｍ，　３Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　４．９０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１３．７，　３．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１３．６，　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１０　（ｑ，　Ｊ　＝　５．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９９　－　３．８５　（ｍ，　２Ｈ），　３．７４　－　３．６３　（ｍ，　１Ｈ），　３．５７　（ｓ，　２Ｈ），　３．４２　－　３．３４　（ｍ，　１Ｈ），　３．３２　（ｓ，　３Ｈ），　３．２８　－　３．１３　（ｍ，　１Ｈ），　２．２８　－　２．１１　（ｍ，　１Ｈ），　２．０８　－　１．７９　（ｍ，　２Ｈ），　１．７９　－　１．６０　（ｍ，　１Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１５．３０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　５１３．２０　（Ｍ－１）；解析　$C_{31}H_{34}N_2O_5$．２．２５ＨＣｌ．H_2Oに関する計算値：Ｃ，　６０．５８；Ｈ，　６．２７；Ｃｌ，　１２．９８；Ｎ，　４．５６；実測値：Ｃ，　６０．４５；Ｈ，　６．１９；Ｃｌ，　１２．９２；Ｎ，　４．５２；旋光度：　［α］$_D$　＝　（－）　４．８９８　［CH_3OH，　０．２４５］。

【０９４５】

スキーム２０６

【化２９２】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（２０６ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２０６ａ）の調製

化合物２０６ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１１７ａ）（７３０ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（９５３ｍｇ、３．６３ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）酢酸エチル（４７ａ）（６１８ｍｇ、３．１８ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（１．３３４ｇ、３．６３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で６０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出０～８０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２０６ａ）（６０ｍｇ、収率５２％）が淡黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ７．９５ （ｄｄ， Ｊ ＝ １．９， ０．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．６６ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．９， ０．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．５４ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．９， １．８ Ｈｚ， １Ｈ），７．１１ － ７．０２ （ｍ， ２Ｈ），６．７３ （ｄ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ），５．３３ （ｓ， ２Ｈ），４．０５ （ｓ， ３Ｈ），３．９０ （ｑ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ２Ｈ），３．４６ （ｓ， ２Ｈ），２．３１ （ｓ， ３Ｈ），０．９４ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４１７．０５ ＆ ４１９．１０ （Ｍ＋１）；４３９．００ ＆ ４４１．１０ （Ｍ＋Ｎａ）；ＭＳ （ＥＳ－）： ４１５．００ ＆ ４１７．１０ （Ｍ－１）。

【０９４６】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２０６ｂ）の調製

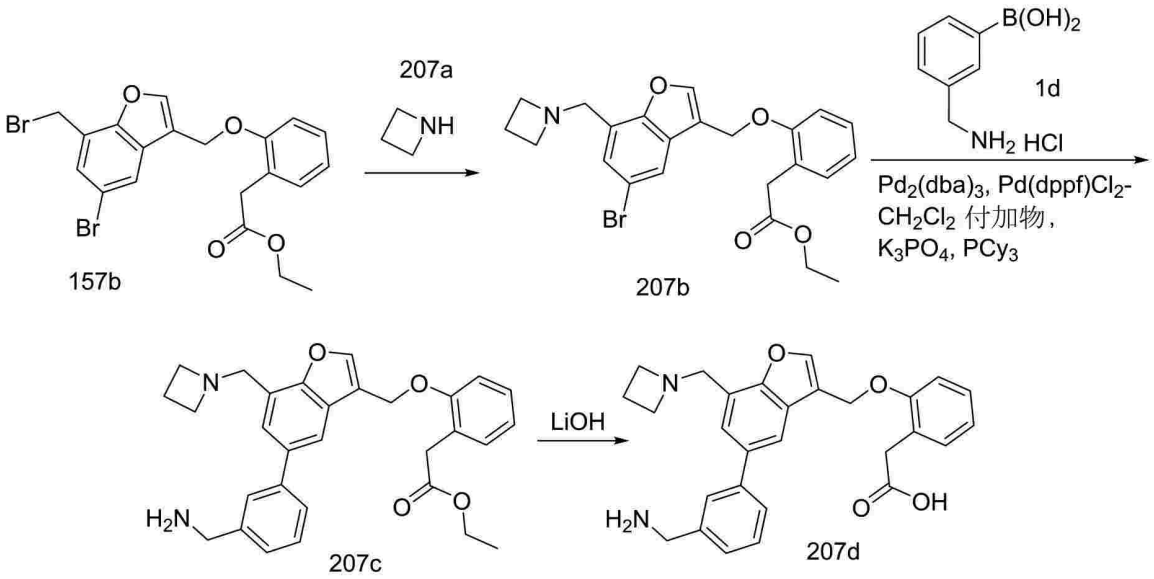
化合物２０６ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（４ｍＬ、比率１：１）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２０６ａ）（３３０ｍｇ、０．７９１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２９６ｍｇ、１．５８２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．５８２ｍＬ、３．１６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４４．４ｍｇ、０．１５８ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（６４．６ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（７２．４ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２０６ｂ）（２５０ｍｇ、収率７１％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．９８　（ｓ，　１Ｈ），　７．７５　（ｓ，　１Ｈ），　７．６８　（ｓ，　１Ｈ），　７．５７　－　７．５１　（ｍ，　２Ｈ），　７．３８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１２　（ｓ，　１Ｈ），　７．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３８　（ｓ，　２Ｈ），　４．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　３Ｈ），　３．７８　（ｓ，　２Ｈ），　３．７２　－　３．６１　（ｍ，　２Ｈ），　３．４５　（ｓ，　２Ｈ），　２．３２　（ｓ，　３Ｈ），　０．７８　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．１，　１．３　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４４．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４４２．１０　（Ｍ－１）。

【０９４７】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（２０６ｃ）の調製

化合物２０６ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２０６ｂ）（２５０ｍｇ、０．５６４ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（７１ｍｇ、１．６９１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（２０６ｃ）（１４５　ｍｇ、収率６２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．０３　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．４０　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８９　（ｔ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８４　－　７．７１　（ｍ，　３Ｈ），　７．５１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４７　－　７．４０　（ｍ，　１Ｈ），　７．１２　（ｓ，　１Ｈ），　７．０６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４１　（ｓ，　２Ｈ），　４．１６　－　４．０４　（ｍ，　５Ｈ），　３．４５　（ｓ，　２Ｈ），　２．３１　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１６．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４１４．２０　（Ｍ－１）；解析　$C_{25}H_{25}N_3O_3$．１．１ＨＣｌ．H_2Oに関する計算値：Ｃ，　６３．４０；Ｈ，　５．９８；Ｃｌ，　８．２３；Ｎ，　８．８７；実測値：Ｃ，　６３．７３；Ｈ，　５．８３；Ｃｌ，　８．２８；Ｎ，　８．８６。

【０９４８】
スキーム２０７
【化２９３】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（アゼチジン－１－イルメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２０７ｄ）の調製
ステップ－１：２－（２－（（７－（アゼチジン－１－イルメチル）－５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０７ｂ）の調製
化合物２０７ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＭＦ（４ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５７ｂ）（３００ｍｇ、０．６２２ｍｍｏｌ）から、アゼチジン（２０７ａ）（０．１０７ｇ、１．８６７ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（７－（アゼチジン－１－イルメチル）－５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０７ｂ）（０．２１０ｇ、収率７４％）が白色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１４　（ｓ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２８　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．８，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１５　（ｍ，　２Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２２　（ｓ，　２Ｈ），　３．９３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７８　（ｓ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　３．１８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　４Ｈ），　１．９８　（ｐ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　０．９７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５８．１０　＆　４６０．１０　（Ｍ＋１）。

【０９４９】
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（アゼチジン－１－イルメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０７ｃ）の調製
化合物２０７ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／ＴＨＦ（４ｍＬ、比率１：１）中の２－（２－（（７－（アゼチジン－１－イルメチル）－５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０７ｂ）（２１０ｍｇ、０．４５８ｍｍｏｌ）から、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の２Ｍ溶液（０．９１６ｍＬ、１

．８３３ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２５．７ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（４２．０ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（３７．４ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（アゼチジン－１－イルメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０７ｃ）（１４０ｍｇ、収率６３％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８５．３０　（Ｍ＋１）；５０７．２０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０９５０】

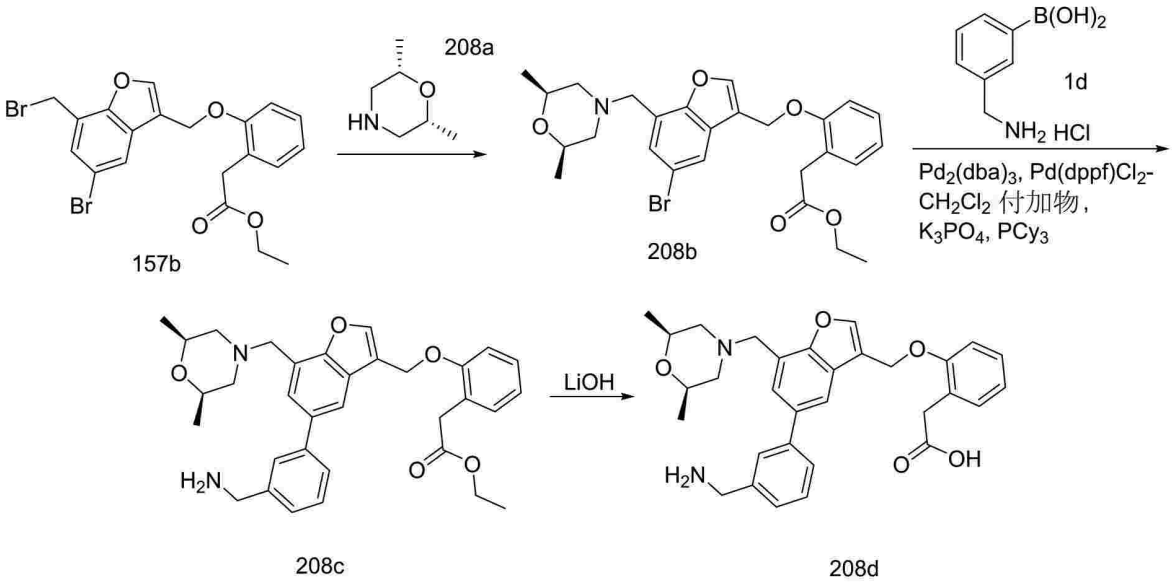
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（アゼチジン－１－イルメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２０７ｄ）の調製

化合物２０７ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（アゼチジン－１－イルメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０７ｃ）（１４０ｍｇ、０．２８９ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（３６．４ｍｇ、０．８６７ｍｍｏｌ）を使用し、５０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（アゼチジン－１－イルメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２０７ｄ）（１０５ｍｇ、収率８０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１１．６８　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．５４　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．２４　（ｓ，　１Ｈ），　８．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０３　－　７．９２　（ｍ，　２Ｈ），　７．８１　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．３，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５９　－　７．４５　（ｍ，　２Ｈ），　７．２８　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．６，　７．１，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．９９　－　６．８６　（ｍ，　１Ｈ），　５．３４　（ｓ，　２Ｈ），　４．７１　（ｓ，　２Ｈ），　４．２１　－　３．９７　（ｍ，　６Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　２．４４　－　２．２４　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５７．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４５５．２０　（Ｍ－１）；解析　$C_{28}H_{28}N_2O_4.2HCl.2.5H_2O$に関する計算値：Ｃ，　５８．５４；Ｈ，　６．１４；Ｃｌ，　１２．３４；Ｎ，　４．８８；実測値：Ｃ，　５８．７１；Ｈ，　５．８０；Ｃｌ，　１２．２８；Ｎ，　４．８６。

【０９５１】

スキーム２０８

【化２９４】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２０８ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－７－（（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０８ｂ）の調製

化合物２０８ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＭＦ（４ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５７ｂ）（３００ｍｇ、０．６２２ｍｍｏｌ）から、（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリン（２０８ａ）（０．２１５ｇ、１．８６７ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号６４８５－５５－８）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０８ｂ）（０．２５ｇ、収率７８％）が白色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１６．１０　＆　５１８．１０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　５１４．１０　＆　５１６．１０　（Ｍ－１）。

【０９５２】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０８ｃ）の調製

化合物２０８ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、２－（２－（（５－ブロモ－７－（（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０８ｂ）（２５０ｍｇ、０．４８４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．９６８ｍＬ、１．９３６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２７．２ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４４．３ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（３９．５ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）から、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ

）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０８ｃ）（１４０ｍｇ、収率５３％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５４３．３０ （Ｍ＋１）。

【０９５３】

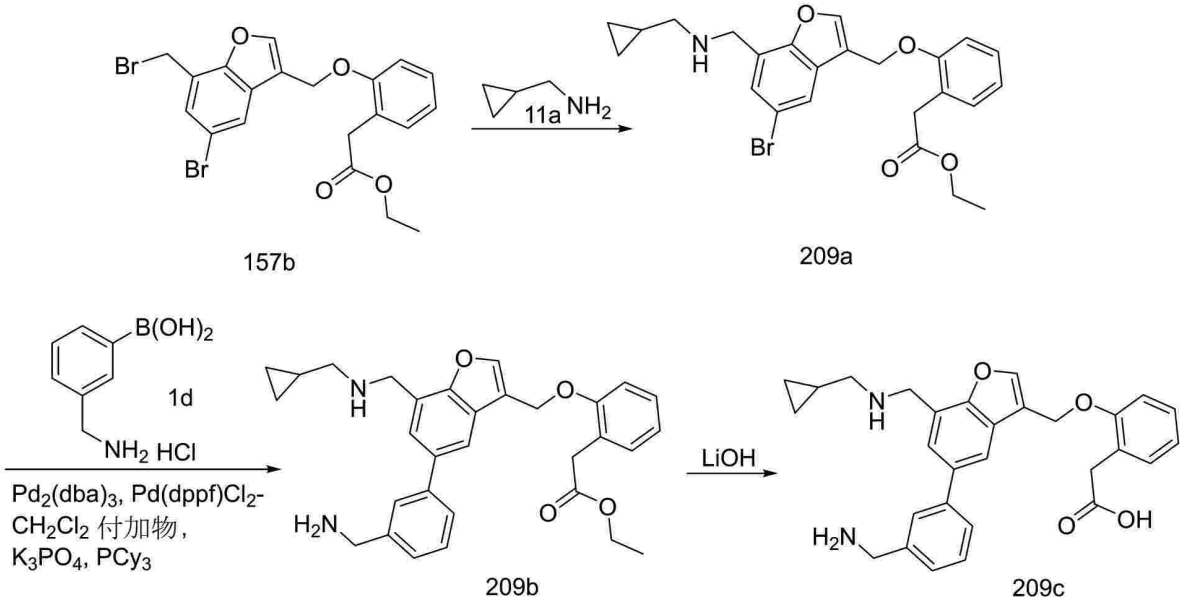
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２０８ｄ）の調製

化合物２０８ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（２Ｒ、６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０８ｃ）（１４０ｍｇ、０．２５８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（３２．５ｍｇ、０．７７４ｍｍｏｌ）を使用し、５０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２０８ｄ）（７０ｍｇ、収率５３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．２０ （ｓ， １Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能），１１．９４ （ｓ， １Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能），８．５５ （ｓ， ３Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能），８．２４ （ｓ， ２Ｈ），８．１３ （ｓ， １Ｈ），８．０２ （ｓ， １Ｈ），７．８９ － ７．８１ （ｍ， １Ｈ），７．５９ － ７．４６ （ｍ， ２Ｈ），７．２９ （ｔｄ， Ｊ ＝ ７．６， ７．０， １．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．２２ （ｄ， Ｊ ＝ ７．９， １．５ Ｈｚ， ２Ｈ），６．９４ （ｔｄ， Ｊ ＝ ７．２， １．３ Ｈｚ， １Ｈ），５．３５ （ｓ， ２Ｈ），４．６５ （ｓ， ２Ｈ），４．１７ － ３．９１ （ｍ， ４Ｈ），３．５６ （ｓ， ２Ｈ），３．３７ － ３．２７ （ｍ， ２Ｈ），２．９５ － ２．６８ （ｍ， ２Ｈ），１．１１ （ｄ， Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ， ６Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５１５．２０ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ５１３．２０ （Ｍ－１）；解析 Ｃ$_{31}$Ｈ$_{34}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{5}$．１．９ＨＣｌ．３Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，５８．３７；Ｈ，６．６２；Ｃｌ，１０．５６；Ｎ，４．３９；実測値：Ｃ，５８．３３；Ｈ，６．４４；Ｃｌ，１０．９１；Ｎ，４．３６；旋光度： ［α］$_{D}$ ＝ （＋） １．９５１ ［ＣＨ$_{3}$ＯＨ， ０．２０５］。

【０９５４】

スキーム２０９

【化２９５】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２０９ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－７－（（（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０９ａ）の調製

化合物２０９ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＭＦ（４ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１５７ｂ）（３００ｍｇ、０．６２２ｍｍｏｌ）から、シクロプロピルメタンアミン（１１ａ）（０．２２１ｇ、３．１１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（（（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０９ａ）（０．２４ｇ、収率８２％）が白色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１３　（ｓ，　１Ｈ），　７．７０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２８　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．８，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１９　（ｔｄ，　Ｊ　＝　８．０，　１．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２２　（ｓ，　２Ｈ），　３．９９　（ｓ，　２Ｈ），　３．９４　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　２．４０　（ｄ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　０．９８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９５　－　０．８１　（ｍ，　１Ｈ），　０．４６　－　０．３３　（ｍ，　２Ｈ），　０．１７　－　０．０３　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７２．１０　＆　４７４．１０　（Ｍ＋１）。

【０９５５】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０９ｂ）の調製

化合物２０９ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、２－（２－（（５－ブロモ－７－（（（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０９ａ）（２４０ｍｇ、０．５０８ｍｍｏ

ｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．０１６ｍＬ、２．０３２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２８．５ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４６．５ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（４１．５ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）から、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０９ｂ）（１５０ｍｇ、収率５９％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．１１　（ｓ，　１Ｈ），　７．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６９　－　７．６４　（ｍ，　２Ｈ），　７．５４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．２，　１．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２８　－　７．１６　（ｍ，　３Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２９　（ｓ，　２Ｈ），　４．０６　（ｓ，　２Ｈ），　３．８０　（ｓ，　２Ｈ），　３．７３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　２．４４　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　０．９７　－　０．８９　（ｍ，　１Ｈ），　０．８６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．４５　－　０．３４　（ｍ，　２Ｈ），　０．１３　－　０．０３　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９９．３０　（Ｍ＋１）；５２１．２０　（Ｍ＋Ｎａ）。

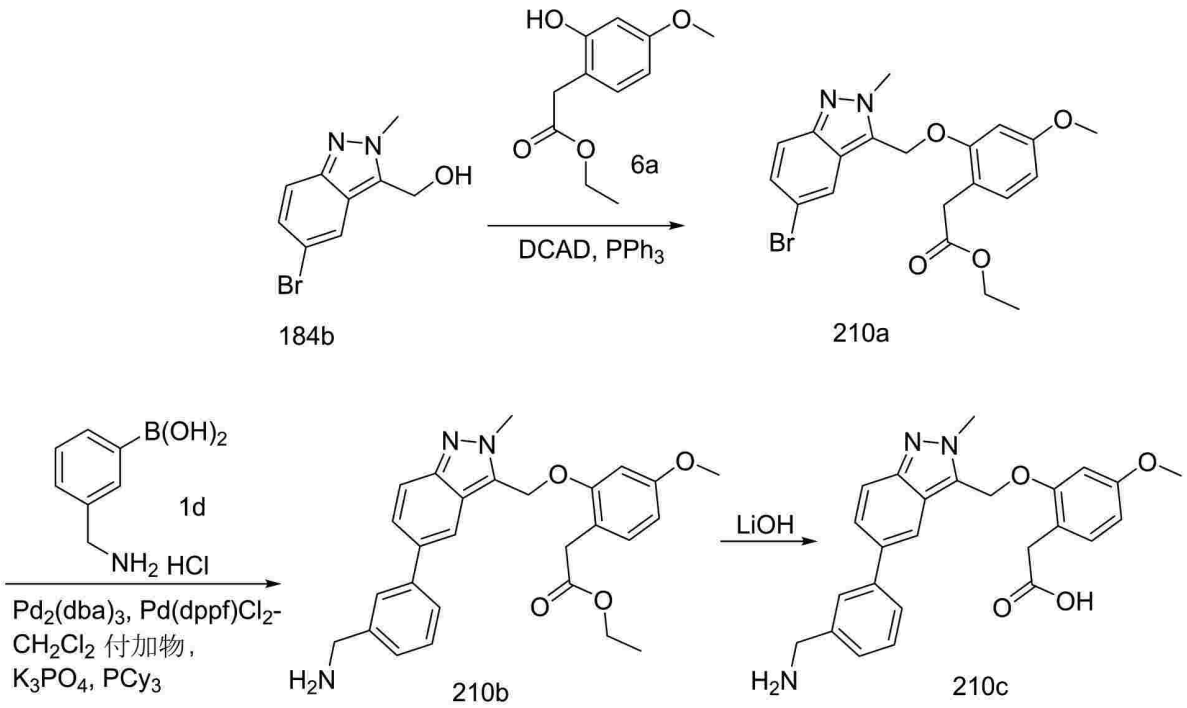
【０９５６】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２０９ｃ）の調製

化合物２０９ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０９ｂ）（１５０ｍｇ、０．３０１ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（３７．９ｍｇ、０．９０３ｍｍｏｌ）を使用し、５０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２０９ｃ）（８０ｍｇ、収率５７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．２０　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　９．７１　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．５９　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．３１　－　８．１５　（ｍ，　２Ｈ），　８．１５　－　７．９５　（ｍ，　２Ｈ），　７．８３　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．１，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５８　－　７．４７　（ｍ，　２Ｈ），　７．２８　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．６，　７．０，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５　－　７．１７　（ｍ，　２Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　４．４９　（ｔ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．１９　－　４．０１　（ｍ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　３．０４－２．８７　（ｍ，　２Ｈ），　１．３０　－　１．１１　（ｍ，　１Ｈ），　０．６８　－　０．５４　（ｍ，　２Ｈ），　０．４７　－　０．３７　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７１．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４６９．２０　（Ｍ－１）；解析　$C_{29}H_{30}N_2O_4 . 2HCl . 2H_2O$に関する計算値：Ｃ，　６０．１１；Ｈ，　６．２６；Ｃｌ，　１２．２３；Ｎ，　４．８３；実測値：Ｃ，　６０．１３；Ｈ，　６．１２；Ｃｌ，　１２．１２；Ｎ，　４．８３。

【０９５７】

スキーム２１０
【化２９６】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２１０ｃ）の調製
ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１０ａ）の調製
化合物２１０ａを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１８４ｂ）（２５０ｍｇ、１．０３７ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３２６ｍｇ、１．２４４ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（２２９ｍｇ、１．０８９ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＤＣＡＤ（４５７ｍｇ、１．２４４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～８０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１０ａ）（１００ｍｇ、収率２２％）が淡黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３３．００　＆　４３５．０５　（Ｍ＋１）。

【０９５８】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１０ｂ）の調製
化合物２１０ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１０ａ）（１００ｍｇ、０．２３１ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（８７ｍｇ、０．４６２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．４６２ｍＬ、０．９２３ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１２．９４ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２１．１３ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（

ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加物（１８．８５ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１０ｂ）（８０ｍｇ、収率７５％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６０．２０　（Ｍ＋１）。

【０９５９】

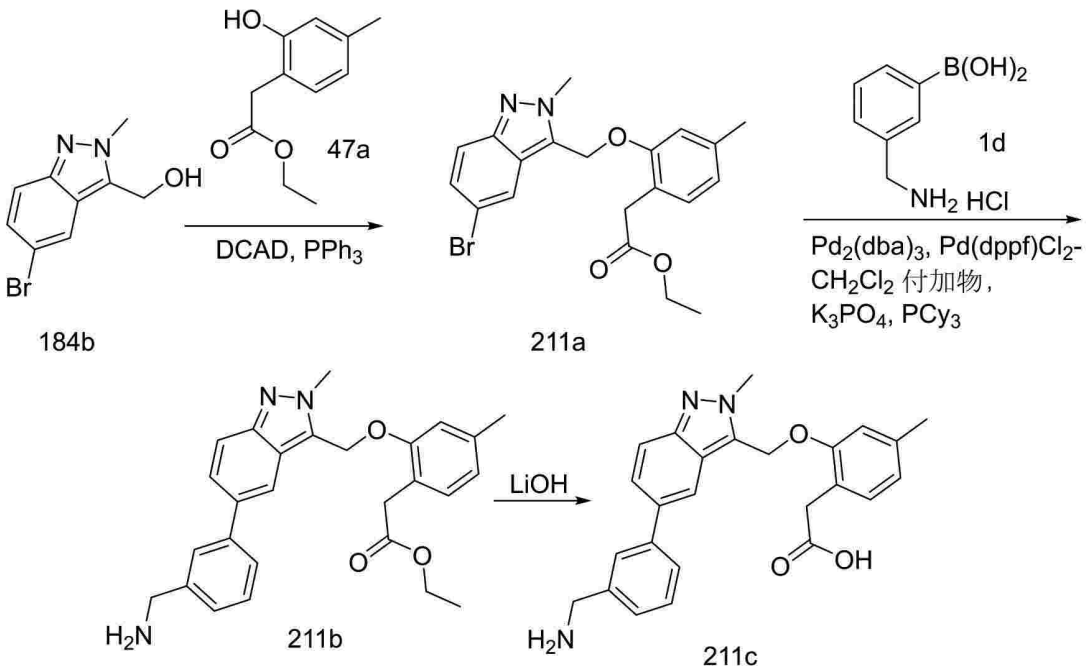
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２１０ｃ）の調製

化合物２１０ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１０ｂ）（８０ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（２１．９２ｍｇ、０．５２２ｍｍｏｌ）を使用し、５０℃で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２１０ｃ）（５５ｍｇ、収率７３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．３６　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．２６　（ｓ，　１Ｈ），　７．９０　（ｓ，　１Ｈ），　７．７８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．０，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６５　（ｓ，　２Ｈ），　４．１９　（ｓ，　３Ｈ），　４．１６　－　４．０５　（ｍ，　２Ｈ），　３．７５　（ｓ，　３Ｈ），　３．４０　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３２．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４３０．１０　（Ｍ－１）。

【０９６０】

スキーム２１１

【化２９７】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（２１１ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２１１ａ）の調製

化合物２１１ａを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１８４ｂ）（２５０ｍｇ、１．０３７ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３２６ｍｇ、１．２４４ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）酢酸エチル（４７ａ）（２１１ｍｇ、１．０８９ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＤＣＡＤ（４５７ｍｇ、１．２４４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～８０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２１１ａ）（２００ｍｇ、収率４６％）が淡黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３９．００　＆　４４１．０５　（Ｍ＋Ｎａ）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４１５．００　（Ｍ－１）。

【０９６１】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２１１ｂ）の調製

化合物２１１ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２１１ａ）（２００ｍｇ、０．４７９ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１８０ｍｇ、０．９５９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．９５９ｍＬ、１．９１７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２６．９ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４３．９ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（３９．１ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）を使用し、１００

℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２１１ｂ）（１５０ｍｇ、収率７１％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４４．２０　（Ｍ＋１）。

【０９６２】

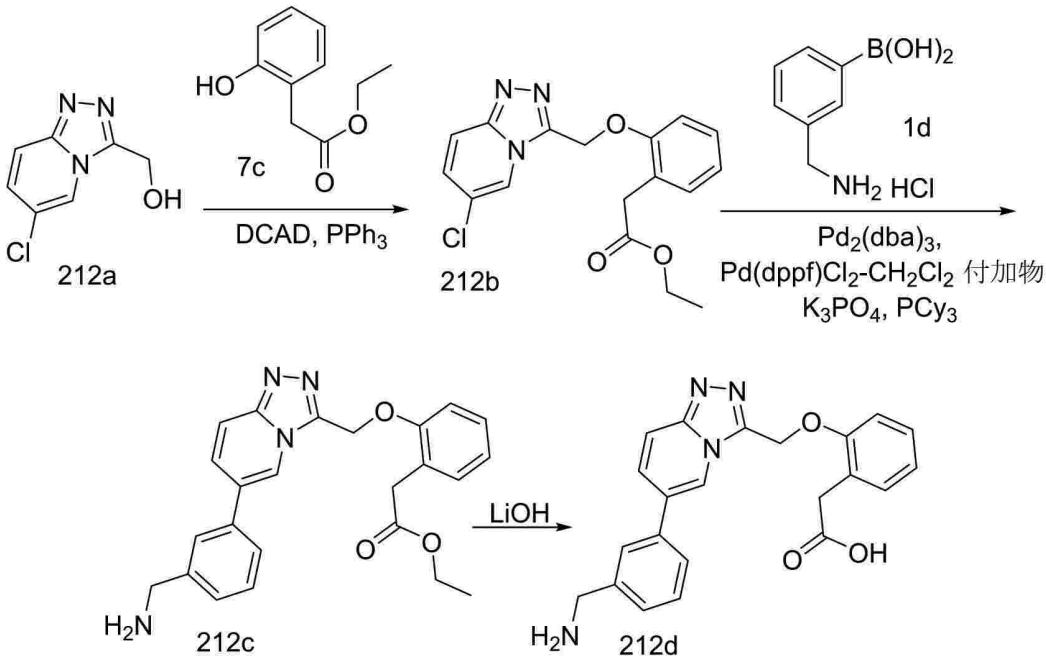
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（２１１ｃ）の調製

化合物２１１ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２１１ｂ）（１５０ｍｇ、０．３３８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（４２．６ｍｇ、１．０１５ｍｍｏｌ）を使用し、５０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（２１１ｃ）（７０ｍｇ、収率５０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．３６　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．２４　（ｓ，１Ｈ），　７．９１　（ｓ，　１Ｈ），　７．７８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．１，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１８　（ｓ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６１　（ｓ，　２Ｈ），　４．１９　（ｓ，　３Ｈ），　４．１５　－　４．０５　（ｍ，　２Ｈ），　３．４３　（ｓ，　２Ｈ），　２．３２　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１６．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４１４．１５　（Ｍ－１）；解析　$C_{25}H_{25}N_3O_3$．１．３ＨＣｌ．　２．２５H_2Oに関する計算値：Ｃ，５９．６５；Ｈ，　６．１７；Ｃｌ，　９．１６；Ｎ，　８．３５；実測値：Ｃ，　５９．７０；Ｈ，　６．０８；Ｃｌ，　９．２８；Ｎ，　８．２７。

【０９６３】

スキーム２１２

【化２９８】



２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）フェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２１２ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（６－クロロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２１２ｂ）の調製

化合物２１２ｂを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（６－クロロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－３－イル）メタノール（２１２ａ）（５００ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１７８１１７１－５５－８）から、トリフェニルホスフィン（８５７ｍｇ、３．２７ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（５１５ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のＤＣＡＤ（１２００ｍｇ、３．２７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（６－クロロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２１２ｂ）（６００ｍｇ、収率６４％）が淡黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．７５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１．９，　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．８，　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．８，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．２８　（ｍ，　２Ｈ），　７．２１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９６　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　７．４，　５．７，　２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６７　（ｓ，　２Ｈ），　３．８６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５２　（ｓ，　２Ｈ），　０．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３４６．１０　＆　３４８．０５　（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：　３４４．１０　＆　３４６．００　（Ｍ－１）。

【０９６４】

ステップ－２：２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）フェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２１２ｃ）の調製

化合物２１２ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン

（４ｍＬ）及びＴＨＦ（４ｍＬ）中の２－（２－（（６－クロロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２１２ｂ）（４００ｍｇ、１．１５７ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（４３４ｍｇ、２．３１４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（２．３１４ｍＬ、４．６３ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６４．９ｍｇ、０．２３１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１０６ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（９４ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）フェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２１２ｃ）（２８０ｍｇ、収率５８％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１７．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４１５．１５　（Ｍ－１）。

【０９６５】

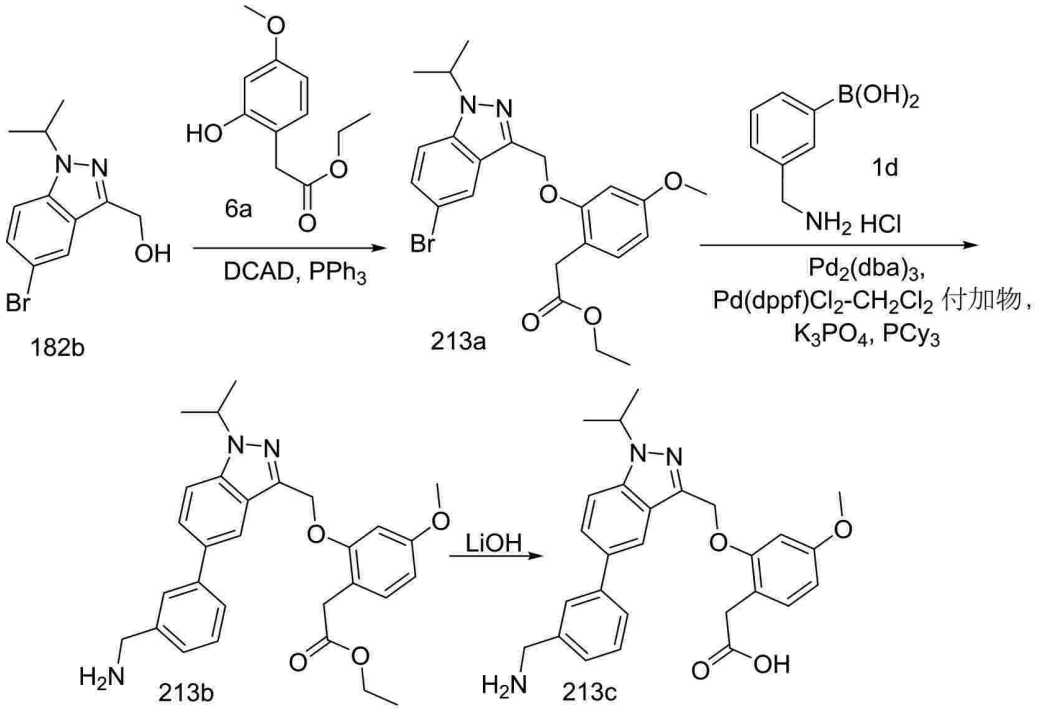
ステップ－３：２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）フェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２１２ｄ）の調製

化合物２１２ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各２ｍＬ）中の２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）フェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２１２ｃ）（２８０ｍｇ、０．６７２ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１６９ｍｇ、４．０３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（６－（３－（アミノメチル）フェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２１２ｄ）（１２５ｍｇ、収率４８％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．２５　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O 交換可能），　９．１３　（ｓ，　１Ｈ），　８．７６　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　９．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２０　－　８．０８　（ｍ，　２Ｈ），　７．８７　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．１，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　－　７．５２　（ｍ，　２Ｈ），　７．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３０　（ｔｄ，　Ｊ　＝　８．２，　７．７，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．５，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０３　－　６．８９　（ｍ，　１Ｈ），　５．８６　（ｓ，　２Ｈ），　４．２３　－　３．９６　（ｍ，　２Ｈ），　３．５１　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３８９．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　３８７．１０　（Ｍ－１）；解析　$C_{22}H_{20}N_4O_3 . 2.05HCl . 2H_2O$に関する計算値：Ｃ，５２．９３；Ｈ，　５．２６；Ｃｌ，　１４．５６；Ｎ，　１１．２２；実測値：Ｃ，　５３．０７；Ｈ，　５．０１；Ｃｌ，　１４．７１；Ｎ，　１１．３２。

【０９６６】

スキーム２１３

【化２９９】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２１３ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１３ａ）の調製

化合物２１３ａを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１８２ｂ）（３２０ｍｇ、１．１８９ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３７４ｍｇ、１．４２７ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（２６２ｍｇ、１．２４８ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＤＣＡＤ（５２４ｍｇ、１．４２７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１３ａ）（３２０ｍｇ、収率５８％）が淡黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６１．１０　＆　４６３．１０　（Ｍ＋１），４８３．１０　＆　４８５．１０　（Ｍ＋Ｎａ）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４５９．００　＆　４６１．０５　（Ｍ－１）。

【０９６７】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１３ｂ）の調製

化合物２１３ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１３ａ）（３２０ｍｇ、０．６９４ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２６０ｍｇ、１．３８７ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．３８７ｍＬ、２．７７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３８．９ｍｇ、０．

１３９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（６３．５ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加物（５６．６ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１３ｂ）（２２０ｍｇ、収率６５％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　７．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．９，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６６　（ｓ，　１Ｈ），　７．５７　－　７．５０　（ｍ，　２Ｈ），　７．３８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３０　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４３　（ｓ，　２Ｈ），　５．１０　－　４．９３　（ｍ，　１Ｈ），　３．７８　（ｓ，　２Ｈ），　３．７７　（ｓ，　３Ｈ），　３．６７　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．４５　（ｓ，　２Ｈ），　１．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　６Ｈ），　０．７９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８８．３０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４８６．２５　（Ｍ－１）。

【０９６８】

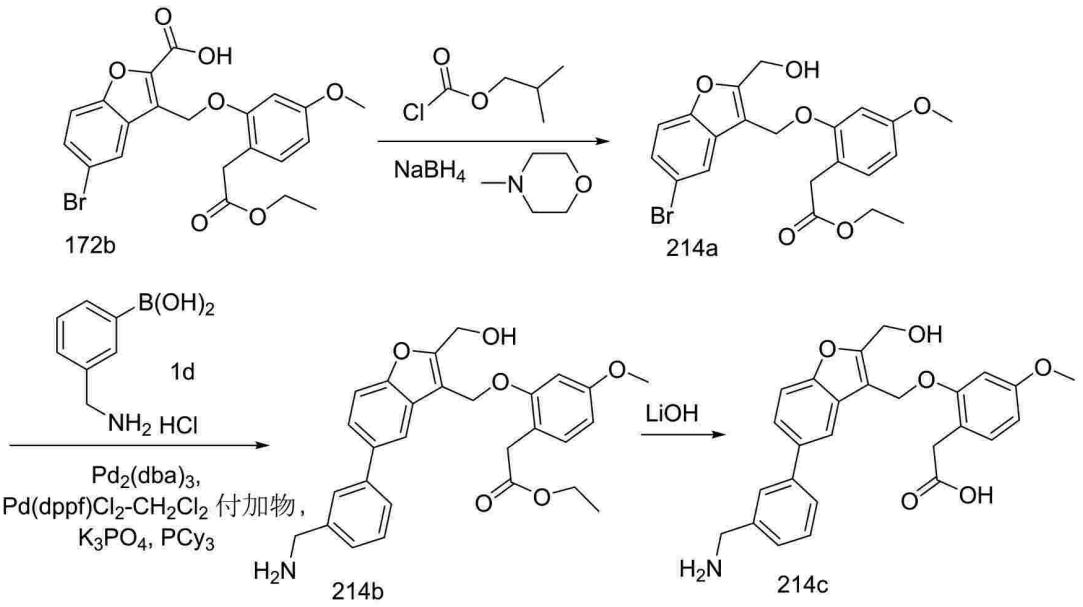
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２１３ｃ）の調製

化合物２１３ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（各２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１３ｂ）（２２０ｍｇ、０．４５１ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（５６．８ｍｇ、１．３５４ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２１３ｃ）（８５ｍｇ、収率４１％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１２．０５　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．３８　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．０７　（ｓ，　１Ｈ），　７．９０　－　７．８０　（ｍ，　２Ｈ），　７．８０　－　７．７１　（ｍ，　２Ｈ），　７．５１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４５　（ｓ，　２Ｈ），　５．１６　－　４．９４　（ｍ，　１Ｈ），　４．１６　－　４．０６　（ｍ，　２Ｈ），　３．７６　（ｓ，　３Ｈ），　３．４４　（ｓ，　２Ｈ），　１．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６０．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４５８．２０　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{27}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_3$Ｏ$_4$．ＨＣｌ．Ｈ$_2$Ｏに関する計算値：Ｃ，　６３．０９；Ｈ，　６．２８；Ｃｌ，　６．９０；Ｎ，　８．１７；実測値：Ｃ，　６３．２０；Ｈ，　６．１２；Ｃｌ，　６．７５；Ｎ，　８．２１。

【０９６９】

スキーム２１４

【化３００】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２１４ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１４ａ）の調製

化合物２１４ａを、スキーム８のステップ－１で報告された手順に従って、５－ブロモ－３－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－５－メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－カルボン酸（１７２ｂ）（１．１６ｇ、２．５０４ｍｍｏｌ）から、ＴＨＦ（８ｍＬ）中のＮ－メチルモルホリン（０．３３０ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）、クロロギ酸イソブチル（０．３９５ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）及び水（２．０ｍＬ）中の$NaBH_4$（０．２８４ｇ、７．５１ｍｍｏｌ）の溶液を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカ（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１４ａ）（６５０ｍｇ、収率５８％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．８０　（ｓ，　１Ｈ），　７．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４８　（ｄ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５８　（ｔ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２５　（ｓ，　２Ｈ），　４．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７８　（ｓ，　３Ｈ），　３．４５　（ｓ，　２Ｈ），　０．９７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０９７０】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１４ｂ）の調製

化合物２１４ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１４ａ）（５００ｍｇ、１．１１３ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）

（４１７ｍｇ、２．２２６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（１．１１３ｍＬ、４．４５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（９４ｍｇ、０．３３４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１０２ｍｇ、０．１１１ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（９１ｍｇ、０．１１１ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１４ｂ）（２７０ｍｇ、収率５１％）が褐色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７６．２　（Ｍ＋１）。

【０９７１】

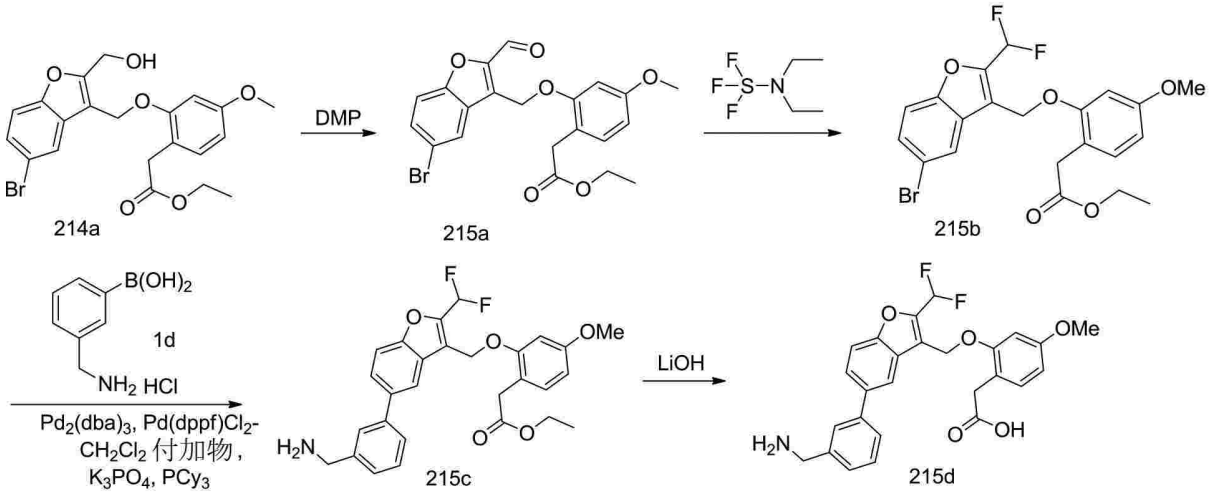
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２１４ｃ）の調製

化合物２１４ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１４ｂ）（２７０ｍｇ、０．５６８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１４０ｍｇ、３．３４ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２１４ｃ）（６５ｍｇ、収率１３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．０５　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．４１　（ｓ，３Ｈ，　D_2O　交換可能），　７．９８　（ｓ，　１Ｈ），　７．８７　（ｓ，　１Ｈ），７．７９　－　７．６２　（ｍ，　３Ｈ），　７．５７　－　７．４３　（ｍ，　２Ｈ），７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５８　（ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　５．３２　（ｓ，２Ｈ），　４．６９　（ｄ，　Ｊ　＝　４．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．１０　（ｓ，　２Ｈ），　３．７６　（ｓ，　３Ｈ），　３．４２　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４８．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４４６．１　（Ｍ－１）；解析　$C_{26}H_{25}NO_6.HCl.H_2O$に関する計算値：Ｃ，　６２．２１；Ｈ，　５．６２；Ｃｌ，　７．０６；Ｎ，　２．７９；実測値：Ｃ，　６２．５９；Ｈ，　５．６２；Ｃｌ，　７．４１；Ｎ，３．０５。

【０９７２】

スキーム２１５

【化３０１】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２１５ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－ホルミルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１５ａ）の調製

化合物２１５ａを、スキーム１４１のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１４ａ）（６５０ｍｇ、１．４４７ｍｍｏｌ）から、デス－マーチンペルヨージナン（ＤＭＰ）（７３６ｍｇ、１．７３６ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－ホルミルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１５ａ）（３８０ｍｇ、収率５９％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１０．１３　（ｓ，　１Ｈ），　８．１８　（ｔ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６４　（ｓ，　２Ｈ），　３．９０　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７７　（ｓ，　３Ｈ），　３．４９　（ｓ，　２Ｈ），　０．９７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６９．０　（Ｍ＋Ｎａ）。

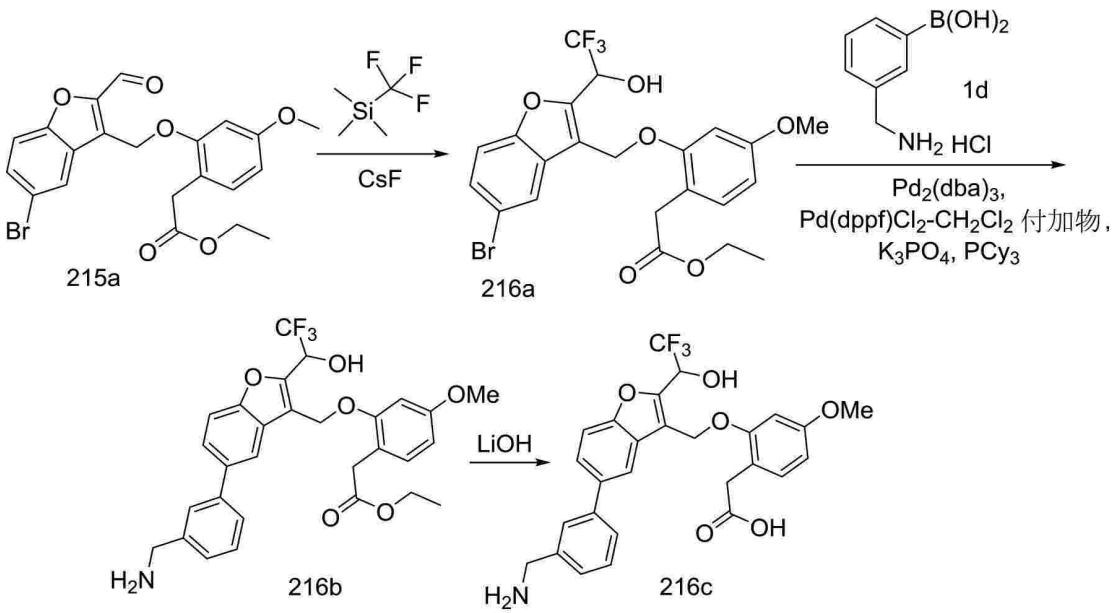
【０９７３】

ステップ－２：２－（２－（（５－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１５ｂ）の調製

化合物２１５ｂを、スキーム１３９のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－ホルミルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１５ａ）（５００ｍｇ、１．１１８ｍｍｏｌ）から、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド（ＤＡＳＴ、０．１９２ｍＬ、１．４５３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１５ｂ）（１５０ｍｇ、収率２９％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９１．００　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０９７４】
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１５ｃ）の調製
化合物２１５ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１５ｂ）（１５０ｍｇ、０．３２０ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１２０ｍｇ、０．６３９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．３２０ｍＬ、１．２７９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２６．９ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２９．３ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（２６．１ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１５ｃ）（１３６ｍｇ、収率８６％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９６．２（Ｍ＋１）。
【０９７５】
ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２１５ｄ）の調製
化合物２１５ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１５ｃ）（１３６ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（４０．２ｍｇ、０．９５９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２１５ｄ）（３５ｍｇ、収率２３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１０　（ｓ，　１Ｈ），　８．３４　（ｓ，　３Ｈ），　８．１６　（ｓ，　１Ｈ），　７．９７　－　７．３０　（ｍ，　７Ｈ），　７．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４９　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．７６　（ｓ，　３Ｈ），　３．４４　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－１１５．５８，　－１１５．７６；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６８．１０　（Ｍ＋１）；解析　$C_{26}H_{23}F_2NO_5$．１．１ＨＣｌ．０．５Ｈ２Ｏに関する計算値：Ｃ，　６０．４５；Ｈ，　４．９０；Ｃｌ，　７．５５；Ｎ，　２．７１；実測値：Ｃ，　６０．３０；Ｈ，　４．９０；Ｃｌ，　７．３５；Ｎ，　２．９７。
【０９７６】
スキーム２１６

【化３０２】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２１６ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１６ａ）の調製

化合物２１６ａを、スキーム１４０のステップ－１で報告された手順に従って、無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－ホルミルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１５ａ）（１ｇ、２．２３６ｍｍｏｌ）から、トリメチル（トリフルオロメチル）シラン（０．４１３ｇ、２．９１ｍｍｏｌ）、ＣｓＦ（０．３４０ｇ、２．２３６ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１６ａ）（８００ｍｇ、収率６９％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５３９．０及び５４１．０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）　５１５．０及び５１７．０　（Ｍ－１）。

【０９７７】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１６ｂ）の調製

化合物２１６ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１６ａ）（８００ｍｇ、１．５４７ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（５８０ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（１．５４７ｍＬ、６．１９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１３０ｍｇ、０．４６４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１４２ｍｇ、０．１５５ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（１２６ｍｇ、０．１５５ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマト

グラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１６ｂ）（４００ｍｇ、収率４８％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５４４．２　（Ｍ＋１）。

【０９７８】

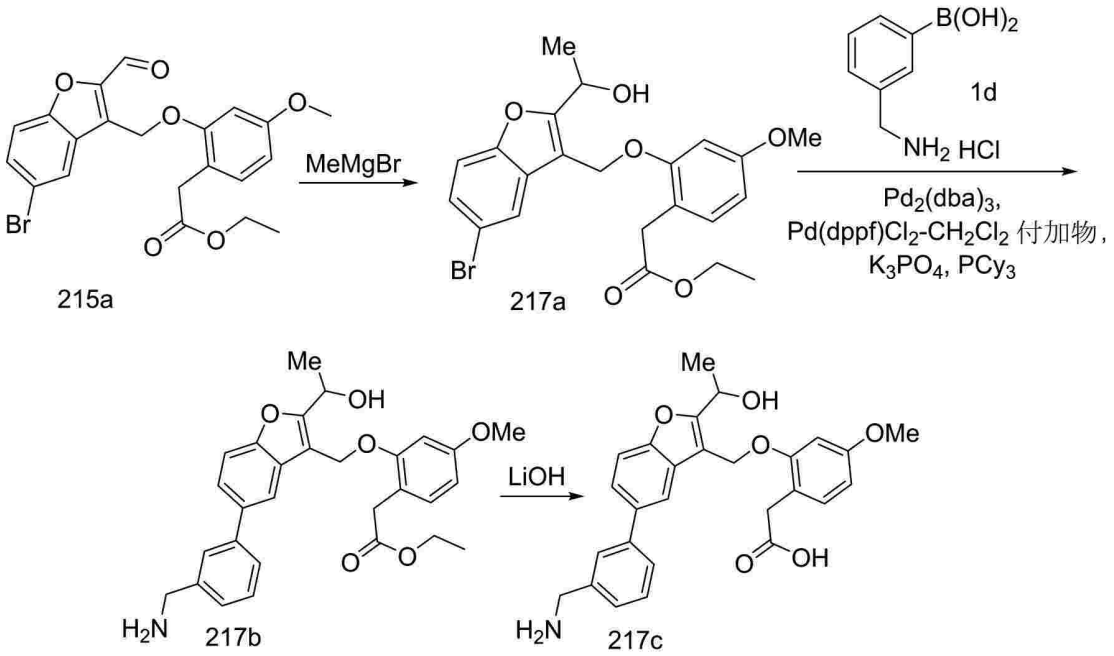
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２１６ｃ）の調製

化合物２１６ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１６ｂ）（４００ｍｇ、０．７３６ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１９５ｍｇ、４．６４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２１６ｃ）（２４０ｍｇ、収率３０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．０７　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．４８　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．０５　（ｓ，　１Ｈ），　７．９０　（ｓ，　１Ｈ），　７．８４　－　７．７０　（ｍ，　３Ｈ），　７．５８　－　７．４４　（ｍ，　２Ｈ），　７．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　７．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．７９　（ｓ，　１Ｈ），　５．５７　－　５．３０　（ｍ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．７８　（ｓ，　３Ｈ），　３．４５　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　－７５．１０；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１６．０　（Ｍ＋１）；解析　Ｃ$_{27}$Ｈ$_{24}$Ｆ$_{3}$ＮＯ$_{6}$．ＨＣｌ．０．７５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　５７．３５；Ｈ，　４．７２；Ｃｌ，　６．２７；Ｎ，　２．４８；実測値：Ｃ，　５７．５６；Ｈ，　４．７１；Ｃｌ，　５．９７；Ｎ，　２．６９。

【０９７９】

スキーム２１７

【化３０３】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２１７ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１７ａ）の調製

化合物２１７ａを、スキーム３のステップ－７で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－ホルミルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１５ａ）（３ｇ、６．７１ｍｍｏｌ）から、臭化メチルマグネシウム（５．２７ｍＬ、７．３８ｍｍｏｌ；ＴＨＦ中で１．４Ｍ）を使用し、０℃で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１７ａ）（２．４ｇ、収率７７％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　７．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　４．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３７　－　５．２０　（ｍ，　２Ｈ），　５．１７　－　５．０２　（ｍ，　１Ｈ），　３．９２　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７８　（ｓ，　３Ｈ），　３．４４　（ｓ，　２Ｈ），　１．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８５．１０　ａｎｄ　４８７．１０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０９８０】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１７ｂ）の調製

化合物２１７ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラ

ン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１７ａ）（５００ｍｇ、１．０７９ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（４０５ｍｇ、２．１５８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（１．０７９ｍＬ、４．３２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（９１ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９９ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（８８ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１７ｂ）（１００ｍｇ、収率１９％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９０．２　（Ｍ＋１）。

【０９８１】

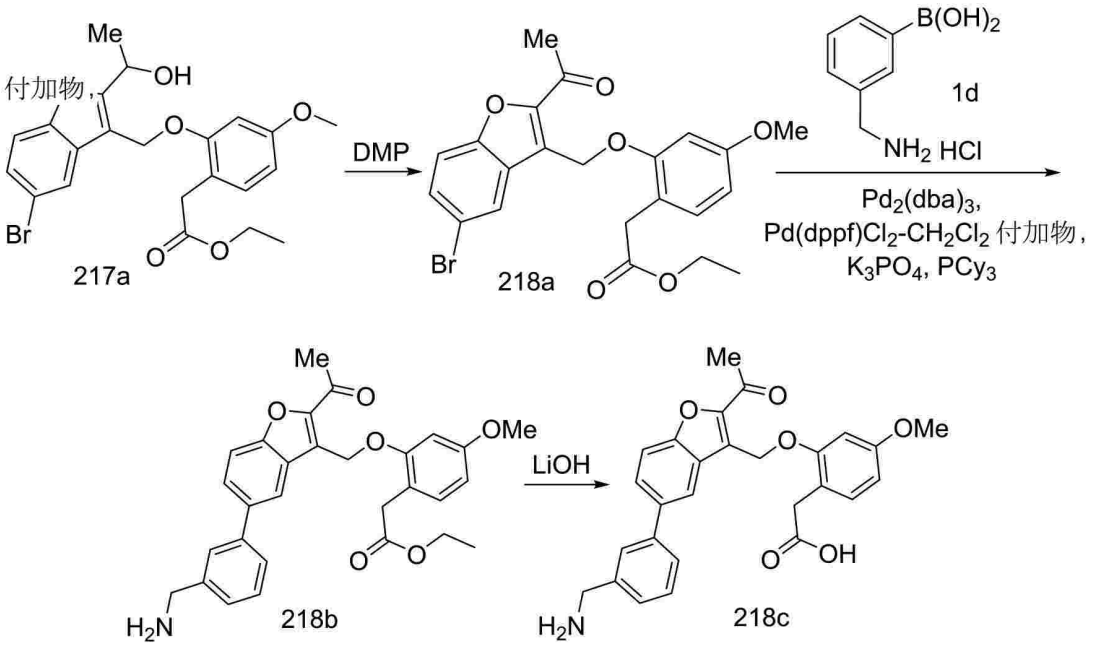
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２１７ｃ）の調製

化合物２１７ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１７ｂ）（１００ｍｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１３６ｍｇ、３．２４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２１７ｃ）（４．８ｍｇ、収率１％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．０２　（ｓ，　１Ｈ），　８．２５　（ｓ，　３Ｈ），　７．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８５　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　－　７．６８　（ｍ，　２Ｈ），　７．６４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５７　－　６．４７　（ｍ，　１Ｈ），　５．５９　（ｄ，　Ｊ　＝　４．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３５　（ｑ，　Ｊ　＝　１１．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　５．２０　－　５．０７　（ｍ，　１Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．７７　（ｓ，　３Ｈ），　３．４２　（ｓ，　２Ｈ），　１．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ）；（ＥＳ＋）：　４６２．２　（Ｍ＋１）。

【０９８２】

スキーム２１８

【化３０４】



２－（２－（（２－アセチル－５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２１８ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（２－アセチル－５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１８ａ）の調製

化合物２１８ａを、スキーム１４１のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１７ａ）（１．６ｇ、３．４５ｍｍｏｌ）から、デス－マーチンペルヨージナン（ＤＭＰ、２．０５１ｇ、４．８３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（２－アセチル－５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１８ａ）（１．３ｇ、収率８２％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．０５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　２．０，　０．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８１　－　７．６８　（ｍ，　２Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５９　（ｓ，　２Ｈ），　３．９２　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７４　（ｓ，　３Ｈ），　３．４８　（ｓ，　２Ｈ），　２．６３　（ｓ，　３Ｈ），　０．９７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；（ＥＳ＋）：　４８３．０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【０９８３】

ステップ－２：２－（２－（（２－アセチル－５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１８ｂ）の調製

化合物２１８ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３０ｍＬ）中の２－（２－（（２－アセチル－５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１８ａ）（５００ｍｇ、１．０８４ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（４０６ｍｇ、２．１６８ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の４Ｍ溶液（０．３２０ｍＬ、１．２７９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（９１ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$

（２３．０７ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（８９ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（２－アセチル－５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１８ｂ）（３００ｍｇ、収率５７％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８８．２　（Ｍ＋１）。

【０９８４】

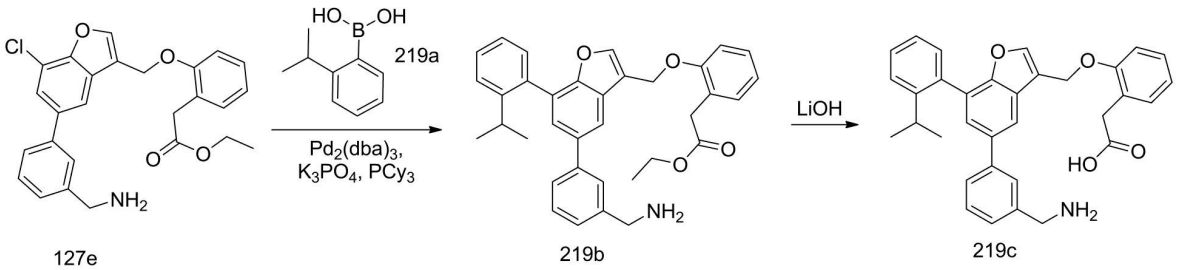
ステップ－３：２－（２－（（２－アセチル－５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２１８ｃ）の調製

化合物２１８ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（２－アセチル－５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２１８ｂ）（３００ｍｇ、０．６１５ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１３６ｍｇ、３．２５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（２－アセチル－５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２１８ｃ）（２．５ｍｇ、収率０．５０２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．３４　（ｓ，　２Ｈ），　８．１９　（ｓ，　１Ｈ），　７．９３　－　７．８５　（ｍ，　３Ｈ），　７．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６７　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．７２　（ｓ，　３Ｈ），　３．４４　（ｓ，　２Ｈ），　２．６６　（ｓ，　３Ｈ）；（ＥＳ＋）：　４６０．２　（Ｍ＋１）。

【０９８５】

スキーム２１９

【化３０５】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－イソプロピルフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２１９ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－イソプロピルフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２１９ｂ）の調製

化合物２１９ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ｅ）（３５０ｍｇ、０．７７８ｍｍｏｌ）から、（２－イソプロピルフェニル）ボロン酸（２１９ａ）（１５９ｍｇ、０．９７２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．７７８ｍＬ、３．１１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４３．６ｍｇ、０．１５６ｍｍｏｌ）、Pd_2（

ｄｂａ）$_3$（７１．２ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－イソプロピルフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２１９ｂ）（１２０ｍｇ、収率２９％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５３４．３０　（Ｍ＋１）。

【０９８６】

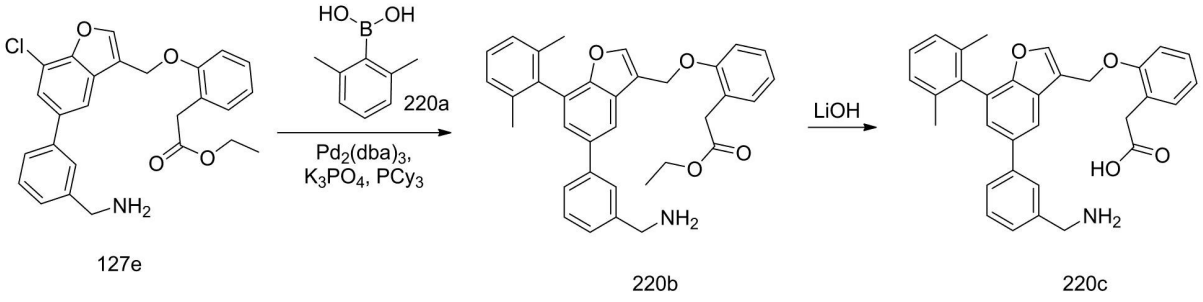
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－イソプロピルフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２１９ｃ）の調製

化合物２１９ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－イソプロピルフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２１９ｂ）（１２０ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（２８．３ｍｇ、０．６７５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－イソプロピルフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２１９ｃ）（３５．７ｍｇ、収率３１％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１２．１５　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．３２　（ｓ，　２Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．１０　（ｓ，　１Ｈ），　８．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９２　（ｓ，　１Ｈ），　７．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７　－　７．４０　（ｍ，　５Ｈ），　７．３６　－　７．２８　（ｍ，　３Ｈ），　７．２４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．９４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　４．１０　（ｓ，２Ｈ），　３．５７　（ｓ，　２Ｈ），　２．８５　－　２．６９　（ｍ，　１Ｈ），　１．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　６Ｈ）；（ＥＳ＋）：　５０６．２０　（Ｍ＋１）。

【０９８７】

スキーム２２０

【化３０６】



127e　　220b　　220c

２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２，６－ジメチルフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２０ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２，６－ジメチルフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２０ｂ）の調製

化合物２２０ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－クロロベ

ンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ｅ）（３５０ｍｇ、０．７７８ｍｍｏｌ）から、（２，６－ジメチルフェニル）ボロン酸（２２０ａ）（１４６ｍｇ、０．９７２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．７７８ｍＬ、３．１１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４３．６ｍｇ、０．１５６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（７１．２ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２，６－ジメチルフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２０ｂ）（１６８ｍｇ、収率４２％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５２０．２０　（Ｍ＋１）。

【０９８８】

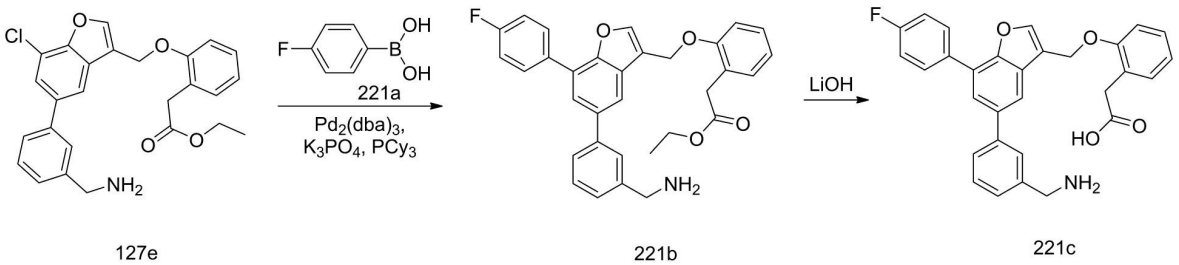
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２，６－ジメチルフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２０ｃ）の調製

化合物２２０ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２，６－ジメチルフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２０ｂ）（１６８ｍｇ、０．３２３ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（４０．７ｍｇ、０．９７０ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２，６－ジメチルフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２０ｃ）（３４．８ｍｇ、収率２２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１１　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．２６　（ｓ，　２Ｈ，　Ｄ２Ｏ　交換可能），　８．０６　（ｓ，　２Ｈ），　７．９４　（ｓ，　１Ｈ），　７．８２　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．８，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５５　－７．４６　（ｍ，　２Ｈ），　７．４４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．１７　（ｍ，　６Ｈ），　６．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３６　（ｓ，　２Ｈ），　４．０９　（ｓ，　２Ｈ），　３．５７　（ｓ，　２Ｈ），　２．００　（ｓ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９２．２０　（Ｍ＋１）。

【０９８９】

スキーム２２１

【化３０７】



127e　　221b　　221c

２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２１ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２１ｂ）の調製

化合物２２１ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン

（１２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ｅ）（３５０ｍｇ、０．７７８ｍｍｏｌ）から、（４－フルオロフェニル）ボロン酸（２２１ａ）（１３６ｍｇ、０．９７２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．７７８ｍＬ、３．１１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４３．６ｍｇ、０．１５６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（７１．２ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２１ｂ）（３７５ｍｇ、収率９５％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１０．２０　（Ｍ＋１）。

【０９９０】

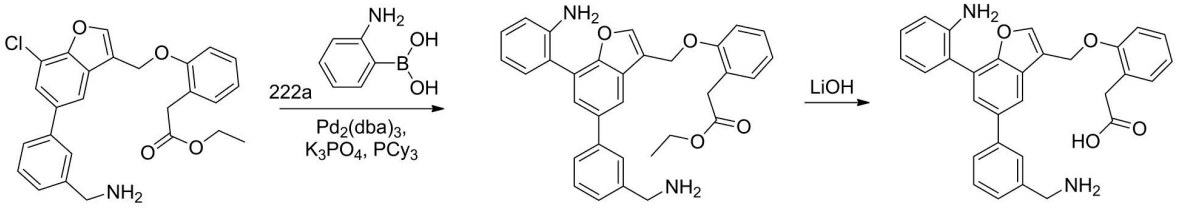
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２１ｃ）の調製

化合物２２１ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２１ｂ）（３７５ｍｇ、０．７３６ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（９３ｍｇ、２．２０８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（４－フルオロフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２１ｃ）（３２５ｍｇ、収率９２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４４　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．２２　（ｓ，　１Ｈ），　８．０６　－　７．９６　（ｍ，　４Ｈ），　７．８９　－　７．７９　（ｍ，　２Ｈ），　７．５４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　－　７．３６　（ｍ，　３Ｈ），　７．３２　－　７．１８　（ｍ，　３Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３６　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－１１３．７８；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８２．２０　（Ｍ＋１）。

【０９９１】

スキーム２２２

【化３０８】



127e　　222b　　222c

２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－アミノフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２２ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－アミノフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２２ｂ）の調製

化合物２２２ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－クロロベ

ンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ｅ）（２８０ｍｇ、０．６２２ｍｍｏｌ）から、（２－アミノフェニル）ボロン酸（２２２ａ）（１０７ｍｇ、０．７７８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．６２２ｍＬ、２．４８９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３４．９ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５７．０ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－アミノフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２２ｂ）（１６８ｍｇ、収率５３％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５０７．３０　（Ｍ＋１）。

【０９９２】

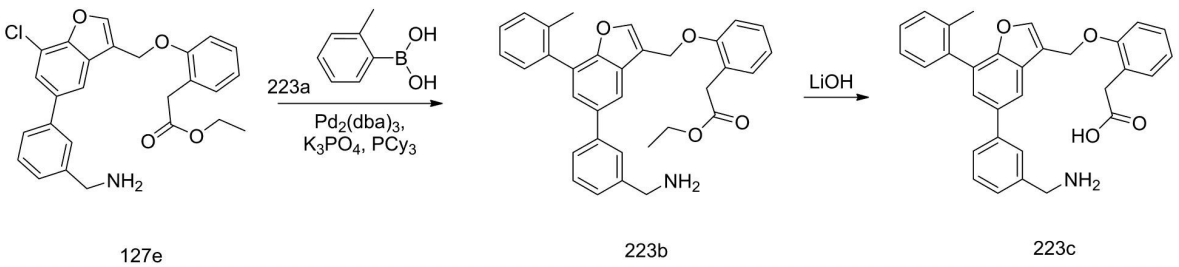
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－アミノフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２２ｃ）の調製

化合物２２２ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－アミノフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２２ｂ）（１５０ｍｇ、０．２９６ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（３７．３ｍｇ、０．８８８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－アミノフェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２２ｃ）（２．３ｍｇ、収率２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．２８　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ２Ｏ　交換可能），　８．１４　（ｓ，　１Ｈ），　８．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９４　（ｓ，　１Ｈ），　７．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７４　－　７．６４　（ｍ，　１Ｈ），　７．５４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３７　－　７．１６　（ｍ，　５Ｈ），　６．９５　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．５　Ｈｚ，　３Ｈ），　５．３６　（ｓ，　２Ｈ），　４．１７　－　４．０６　（ｍ，　２Ｈ），　３．５８　（ｓ，　２Ｈ），　３．４７　（ｓ，　２Ｈ）；（ＥＳ＋）：　４７９．２０　（Ｍ＋１）。

【０９９３】

スキーム２２３

【化３０９】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ｏ－トリル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２３ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ｏ－トリル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２３ｂ）の調製

化合物２２３ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ｅ）（３５０ｍｇ、０

．７７８ｍｍｏｌ）から、ｏ－トリルボロン酸（２２３ａ）（１３２ｍｇ、０．９７２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．７７８ｍＬ、３．１１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４３．６ｍｇ、０．１５６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（７１．２ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ｏ－トリル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２３ｂ）（８０ｍｇ、収率２０％）が透明な油状物として得られた；（ＥＳ＋）：　５０６．２０　（Ｍ＋１）。

【０９９４】

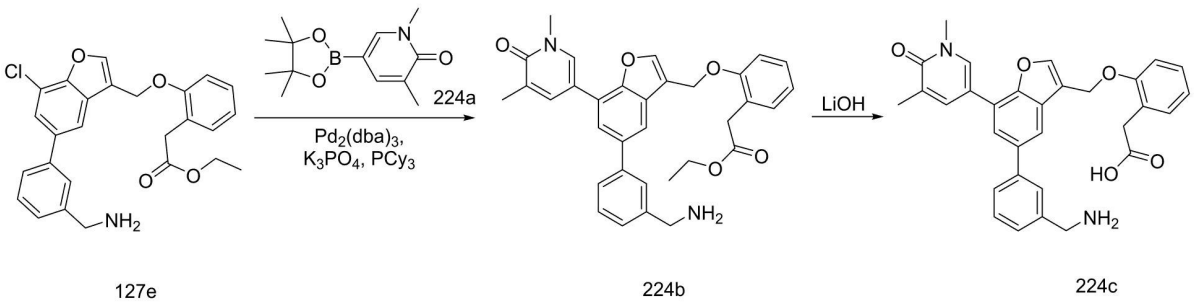
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ｏ－トリル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２３ｃ）の調製

化合物２２３ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ｏ－トリル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２３ｂ）（８０ｍｇ、０．１５８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１９．９２ｍｇ、０．４７５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ｏ－トリル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２３ｃ）（２１．９ｍｇ、収率２９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．０７　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．４０　－　８．１１　（ｍ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．０５　（ｓ，　１Ｈ），　７．９８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，１Ｈ），　７．９２　－　７．８１　（ｍ，　２Ｈ），　７．７８　－　７．７２　（ｍ，１Ｈ），　７．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４７　－　７．４１（ｍ，　１Ｈ），　７．４０　－　７．２９　（ｍ，　４Ｈ），　７．２２　－　７．１２（ｍ，　３Ｈ），　６．８７　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２９　（ｓ，　２Ｈ），　４．０４　（ｓ，　２Ｈ），　３．４９　（ｓ，　２Ｈ），　２．１２　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７８．２０　（Ｍ＋１）。

【０９９５】

スキーム２２４

【化３１０】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１，５－ジメチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２４ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１，５－ジメチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２４ｂ）の調製

化合物２２４ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ｅ）（２８０ｍｇ、０．６２２ｍｍｏｌ）から、１，３－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン（２２４ａ）（１９４ｍｇ、０．７７８ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１４２５０４５－０１－７）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．６２２ｍＬ、２．４８９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３４．９ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５７．０ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１，５－ジメチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２４ｂ）（１６８ｍｇ、収率５０％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５３７．３０　（Ｍ＋１）。

【０９９６】

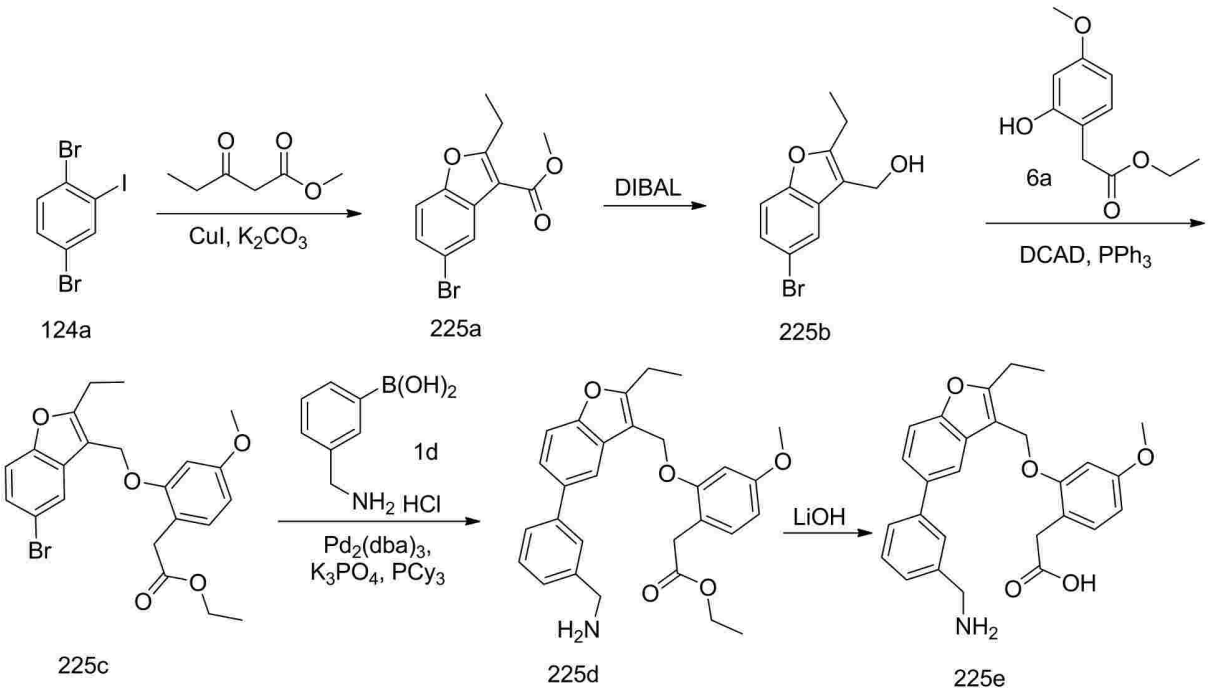
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１，５－ジメチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２４ｃ）の調製

化合物２２４ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１，５－ジメチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２４ｂ）（１１７ｍｇ、０．２１８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（２７．４ｍｇ、０．６５４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１，５－ジメチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２４ｃ）（６９ｍｇ、収率６２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１６　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．３８　（ｓ，３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２１　（ｓ，　１Ｈ），　８．０４　－　７．９７　（ｍ，　２Ｈ），　７．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８７　－　７．７７　（ｍ，　２Ｈ），　７．５４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．１７　（ｍ，　３Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３６　（ｓ，　２Ｈ），　４．２４　－　４．０６　（ｍ，２Ｈ），　３．５９　（ｓ，　３Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　２．１４　（ｓ，３Ｈ）；（ＥＳ＋）：　５０９．２０　（Ｍ＋１）；５０７．２０　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{31}$Ｈ$_{28}$Ｎ$_2$Ｏ$_5$．ＨＣｌ．２Ｈ$_2$Ｏに関する計算値：Ｃ，　６４．０８；Ｈ，　５．７２；Ｃｌ，　６．１０；Ｎ，　４．８２；実測値：Ｃ，　６４．１４；Ｈ，　５．４３；Ｃｌ，　５．９６；Ｎ，　４．７４。

【０９９７】

スキーム２２５

【化３１１】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２２５ｅ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－２－エチルベンゾフラン－３－カルボン酸メチル（２２５ａ）の調製

化合物２２５ａを、スキーム１２４のステップ１で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２５０ｍＬ）中の１，４－ジブロモ－２－ヨードベンゼン（１２４ａ）（２５ｇ、６９．１ｍｍｏｌ）から、３－オキソペンタン酸メチル（１３．０１ｍＬ、１０４ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（２．６３ｇ、１３．８２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（４７．７ｇ、３４５ｍｍｏｌ））を使用し、アルゴン雰囲気下で８０℃にて１５時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－２－エチルベンゾフラン－３－カルボン酸メチル（２２５ａ）（８８０ｍｇ、収率５％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．９９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９０　（ｓ，　３Ｈ），　３．１７　（ｑ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．２８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　３Ｈ）；（ＥＳ＋）：　２８３．１０　（Ｍ＋１）。

【０９９８】

ステップ－２：（５－ブロモ－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メタノール（２２５ｂ）の調製

化合物２２５ｂを、スキーム３のステップ－４で報告された手順に従って、５－ブロモ－２－エチルベンゾフラン－３－カルボン酸メチル（２２５ａ）（９．２５ｇ、３２．７ｍｍｏｌ）から、ＤＩＢＡＬ（ＤＣＭ中１Ｍ）（８２ｍＬ、８２ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メタノール（２２５ｂ）（５．０１１ｇ、収率６０％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），

７．４８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８１（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９９９】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２２５ｃ）の調製

化合物２２５ｃを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（８０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メタノール（２２５ｂ）（２ｇ、７．８４ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（２．２６２ｇ、８．６２ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（１．８１３ｇ、８．６２ｍｍｏｌ）を使用し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、３．１７ｇ、８．６２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で９０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２２５ｃ）（２．５ｇ、収率７１％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１９　（ｓ，　２Ｈ），　３．９０　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７８　（ｓ，　３Ｈ），　３．４２　（ｓ，　２Ｈ），　２．８９　（ｑ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．２４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；（ＥＳ＋）：　４４７．００　（Ｍ＋１）。

【１０００】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２２５ｄ）の調製

化合物２２５ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２２５ｃ）（２５０ｍｇ、０．５５９ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１０５ｍｇ、０．６９９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．５５９ｍＬ、２．２３６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３１．３ｍｇ、０．１１２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５１．２ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２２５ｄ）（７５ｍｇ、収率２８％）が得られた（ＥＳ＋）：　４７４．３０　（Ｍ＋１）。

【１００１】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２２５ｅ）の調製

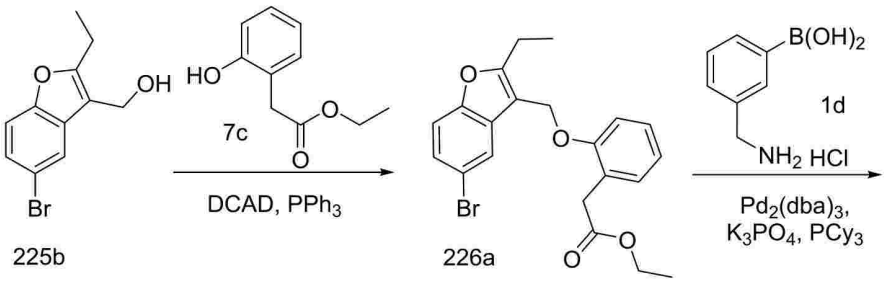
化合物２２５ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２２５ｄ）（７０ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１８．６１ｍｇ、０．４４３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、

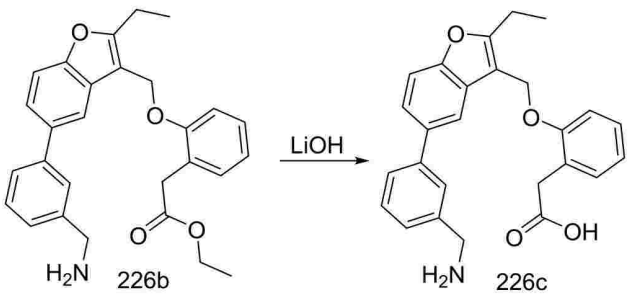
後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２２５ｅ）（６３．８ｍｇ、収率９７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．０５　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．４２　（ｓ，　２Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　７．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８８　（ｓ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．７，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６９　－　７．５６　（ｍ，　２Ｈ），　７．５４　－　７．３８　（ｍ，　２Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２６　（ｓ，　２Ｈ），　４．１０　（ｓ，　２Ｈ），　３．７６　（ｓ，　３Ｈ），　３．３９　（ｓ，　２Ｈ），　２．９１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．２６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４６．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４４４．２０　（Ｍ－１）。

【１００２】

スキーム２２６

【化３１２】





２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２６ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２６ａ）の調製

化合物２２６ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メタノール（２２５ｂ）（０．５ｇ、１．９６ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（０．５６５ｇ、２．１５６ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（０．３８９ｇ、２．１５６ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、０．７９２ｇ、２．１５６ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２６ａ）（３７５ｍｇ、収率４６％）が透明な油状

物として得られた；（ＥＳ＋）： ４１７．１０ （Ｍ＋１）。

【１００３】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２６ｂ）の調製

化合物２２６ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２６ａ）（３７０ｍｇ、０．８８７ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１６７ｍｇ、１．１０８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．８８７ｍＬ、３．５５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４９．７ｍｇ、０．１７７ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（８１ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－フェニル）酢酸エチル（２２６ｂ）（１１５ｍｇ、収率２９％）が得られた（ＥＳ＋）： ４４４．２ （Ｍ＋１）。

【１００４】

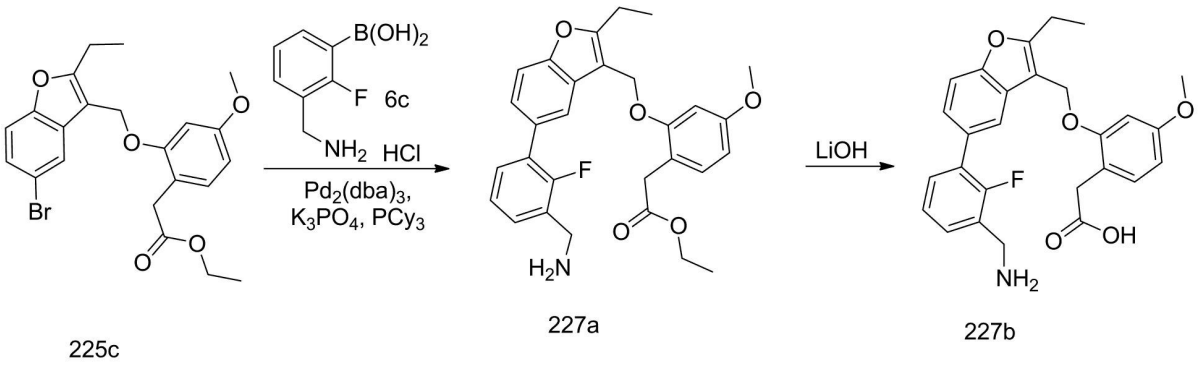
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２６ｃ）の調製

化合物２２６ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２６ｂ）（１０９ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（３０．９ｍｇ、０．７３７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２６ｃ）（９７．５ｍｇ、収率９５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ １２．０８ （ｓ， １Ｈ，D_2O 交換可能）， ８．３５ （ｓ， ３Ｈ， D_2O 交換可能）， ７．９３ （ｄ，Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８６ （ｓ， １Ｈ）， ７．７３ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．６， １．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６７ － ７．５５ （ｍ， ２Ｈ）， ７．５１ （ｔ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４４ （ｄ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３３ － ７．２２ （ｍ， ２Ｈ）， ７．１９ （ｄｄ， Ｊ ＝ ７．４， １．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９２ （ｔｄ， Ｊ ＝ ７．０， １．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．２６ （ｓ， ２Ｈ）， ４．１０ （ｓ， ２Ｈ）， ３．４９ （ｓ， ２Ｈ）， ２．９０ （ｑ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．２５ （ｔ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４１６．２０ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ４１４．１０ （Ｍ－１）。

【１００５】

スキーム２２７

【化３１３】



225c　227a　227b

２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２２７ｂ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２２７ａ）の調製

化合物２２７ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２２５ｃ）（２５０ｍｇ、０．５５９ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニルボロン酸塩酸塩（６ｃ）（１１８ｍｇ、０．６９９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．５５９ｍＬ、２．２３６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３１．３ｍｇ、０．１１２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５１．２ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２２７ａ）（２５０ｍｇ、０．５５９ｍｍｏｌ）が得られた；（ＥＳ＋）：　４９２．２０　（Ｍ＋１）。

【１００６】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２２７ｂ）の調製

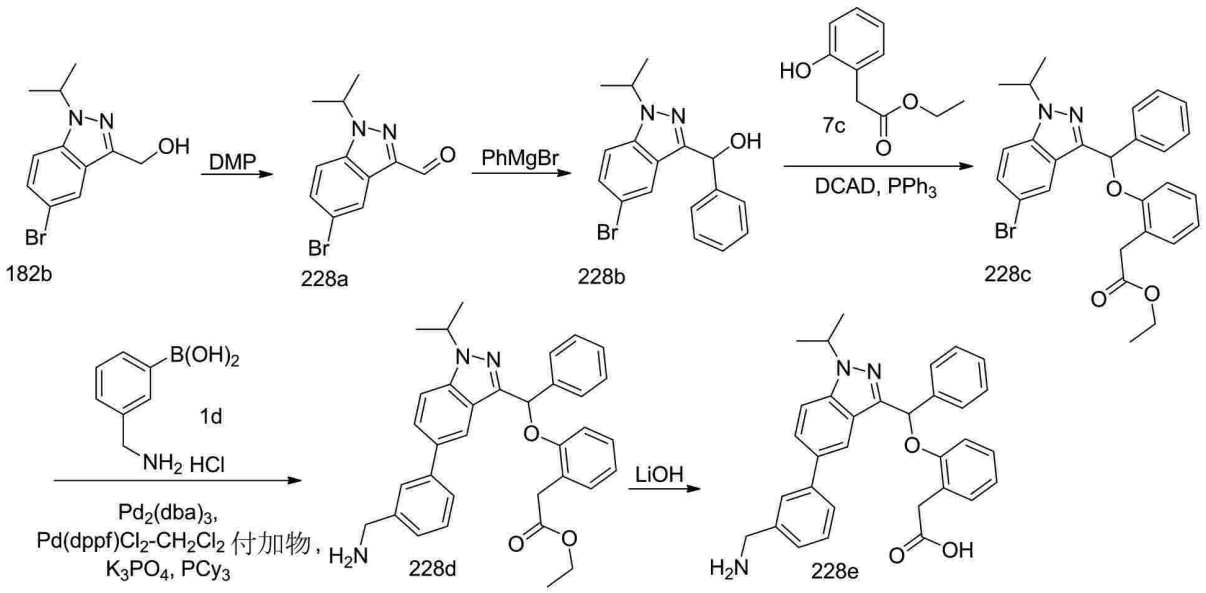
化合物２２７ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２２７ａ）（２４０ｍｇ、０．４８８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（６１．５ｍｇ、１．４６５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２２７ｂ）（３０ｍｇ、収率１３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．７９　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O 交換可能），　７．８０　（ｓ，　１Ｈ），　７．６８　－　７．４９　（ｍ，　３Ｈ），　７．４４　（ｄｔ，　Ｊ　＝　８．５，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２４　（ｓ，　２Ｈ），　４．１４　（ｓ，　２Ｈ），　３．７５　（ｓ，　３Ｈ），　３

．３８（ｓ，２Ｈ），２．９１（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ －１２２．２６；（ＥＳ＋）：４６４．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４６２．１０（Ｍ－１）。

【１００７】

スキーム２２８

【化３１４】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）（フェニル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２８ｅ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒド（２２８ａ）の調製

化合物２２８ａを、スキーム１４１のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１８２ｂ）（２ｇ、７．４３ｍｍｏｌ）から、デス－マーチンペルヨージナン（ＤＭＰ、３．７８ｇ、８．９２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒド（２２８ａ）（１．５７ｇ、収率７９％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．１５（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｔ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０１－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．６８（ｄｔ，Ｊ＝８．９，１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２０（ｈｅｐｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：２６７．００＆２６９．００（Ｍ＋１）。

【１００８】

ステップ－２：（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）（フェニル）メタノール（２２８ｂ）の調製

化合物２２８ｂを、スキーム３のステップ－７で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒド（２２８ａ）（５００ｍｇ、１．８７２ｍｍｏｌ）から、フェニルマグネシウムブロミド（ＴＨＦ中で１Ｍ）（０．８１１ｍＬ、２．４３３ｍｍｏｌ）を使用し、－７８℃で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シ

リカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）（フェニル）メタノール（２２８ｂ）（５２０ｍｇ、収率８０％）が白色の油状物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．８０（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３８（ｍ，３Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，６．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２７－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．２０（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ，D_2O交換可能），６．０６（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９４（ｐ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４６（ｄｄ，Ｊ＝６．６，１．９Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：３４５．１０＆３４７．０５（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：３４３．００＆３４５．０５（Ｍ－１）。

【１００９】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）（フェニル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２８ｃ）の調製

化合物２２８ｃを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）（フェニル）メタノール（２２８ｂ）（５００ｍｇ、１．４４８ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（４５６ｍｇ、１．７３８ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（２７４ｍｇ、１．５２１ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ，６３８ｍｇ、１．７３８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）（フェニル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２８ｃ）（１００ｍｇ、収率１４％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：５０７．１０＆５０９．１０（Ｍ＋１）。

【１０１０】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）（フェニル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２８ｄ）の調製

化合物２２８ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）（フェニル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２８ｃ）（１００ｍｇ、０．１９７ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（７３．９ｍｇ、０．３９４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．３９４ｍＬ、０．７８８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１１．０５ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１８．０５ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（１６．０９ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）（フェニル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２８ｄ）（５０ｍｇ、収率４８％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：５３４．３０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：５３２．３０（Ｍ－１）。

【１０１１】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）（フェニル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２８ｅ）の調製

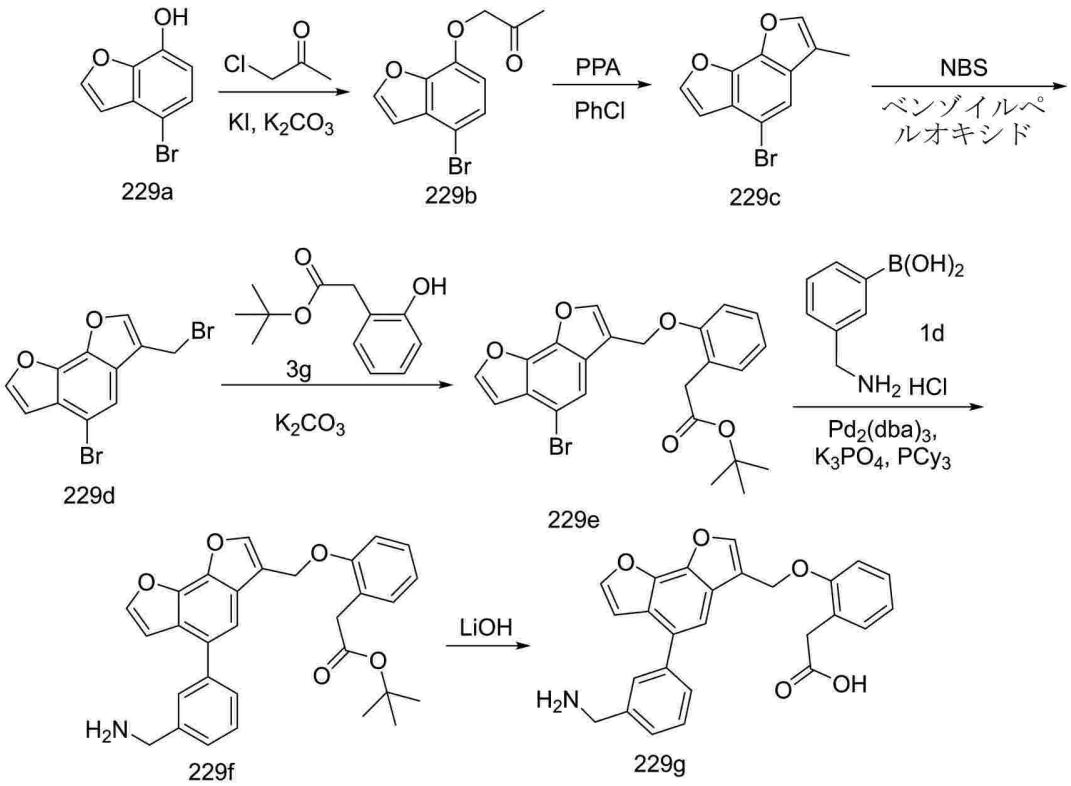
化合物２２８ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル

）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）（フェニル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２２８ｄ）（５０ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（２３．５９ｍｇ、０．５６２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）（フェニル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２８ｅ）（５ｍｇ、収率１１％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．２０（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．３０（ｓ，３Ｈ，D_2O交換可能），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．７，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．２３（ｍ，５Ｈ），７．２３－７．１１（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｓ，１Ｈ），５．１４－４．８３（ｍ，１Ｈ），４．２１－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．５６（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４９（ｄｄ，Ｊ＝６．６，２．６Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５０６．３０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：５０４．２０（Ｍ－１）。

【１０１２】

スキーム２２９

【化３１５】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：６，５－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２９ｇ）の調製

ステップ－１：１－（（４－ブロモベンゾフラン－７－イル）オキシ）プロパン－２－オン（２２９ｂ）の調製

化合物２２９ｂを、スキーム１２３のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（８ｍＬ）中の４－ブロモベンゾフラン－７－オール（２２９ａ）（５５０ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１５２２１９７－５８－５）から、炭酸カリウム（１０７０ｍｇ、７．７５ｍｍｏｌ）、１－クロロプロパン－２－オン（９５６ｍｇ、１０．３３ｍｍｏｌ）、ＫＩ（４２９ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）を使用し、密閉チューブ内で８０℃にて一晩加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、１－（（４－ブロモベンゾフラン－７－イル）オキシ）プロパン－２－オン（２２９ｂ）（５４８ｍｇ、収率７９％）が淡黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．０４　（ｓ，　２Ｈ），　２．１９　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　２９０．９　ａｎｄ　２９３．０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１０１３】

ステップ－２：５－ブロモ－３－メチルベンゾ［１，２－ｂ：６，５－ｂ’］ジフラン（２２９ｃ）の調製

化合物２２９ｃを、スキーム１２３のステップ－１で報告された手順に従って、クロロベンゼン（８ｍＬ）中の１－（（４－ブロモベンゾフラン－７－イル）オキシ）プロパン－２－オン（２２９ｂ）（５４６ｍｇ、２．０２９ｍｍｏｌ）から、クロロベンゼン（１６ｍＬ）中のポリリン酸（ＰＰＡ）（２．４３ｇ、２．０２９ｍｍｏｌ）を使用し、８０℃で３０分間、次いで１２０℃で１６時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出　０～２５％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－３－メチルベンゾ［１，２－ｂ：６，５－ｂ’］ジフラン（２２９ｃ）（３０６ｍｇ、収率６０％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９０　（ｑ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７　（ｓ，　１Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．２６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【１０１４】

ステップ－３：５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾ［１，２－ｂ：６，５－ｂ’］ジフラン（２２９ｄ）の調製

化合物２２９ｄを、スキーム５８のステップ－２で報告された手順に従って、５－ブロモ－３－メチルベンゾ［１，２－ｂ：６，５－ｂ’］ジフラン（２２９ｃ）（２５５ｍｇ、１．０１６ｍｍｏｌ）から、ＮＢＳ（１９９ｍｇ、１．１１７ｍｍｏｌ）、四塩化炭素（８ｍＬ）中のベンゾイルペルオキシド（３６．９ｍｇ、０．１５２ｍｍｏｌ）を使用し、一晩還流して調製した。これにより、後処理の後に、５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾ［１，２－ｂ：６，５－ｂ’］ジフラン（２２９ｄ）（３３５ｍｇ）が黄色の油状物として得られ、これを次のステップでそのまま使用した；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．３０　（ｓ，　１Ｈ），　８．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８８　（ｓ，　１Ｈ），　７．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．９７　（ｓ，　２Ｈ）。

【１０１５】

ステップ－４：２－（２－（（５－ブロモベンゾ［１，２－ｂ：６，５－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（２２９ｅ）の調製

化合物２２９ｅを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、アセトン（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾ［１，２－ｂ：６，５－ｂ’］ジフラン（２２９ｄ）（０．３３２ｇ、１．００６ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３ｇ）（０．３１４ｇ、１．５０９ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（４１７ｍｇ、３．０２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。

これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出　０～２０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾ［１，２－ｂ：６，５－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（２２９ｅ）（３１０ｍｇ、収率６７％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．２６　－　８．１７　（ｍ，　２Ｈ），　７．８６　（ｓ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．２４　（ｍ，　１Ｈ），　７．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９８　－　６．８８　（ｍ，　１Ｈ），　５．３２　（ｓ，　２Ｈ），　３．５０　（ｓ，　２Ｈ），　１．２０　（ｓ，　９Ｈ）。

【１０１６】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：６，５－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（２２９ｆ）の調製

化合物２２９ｆを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／２Ｍｅ－ＴＨＦ（１２ｍＬ、比率２：１）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾ［１，２－ｂ：６，５－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（２２９ｅ）（１１５ｍｇ、０．２５１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１１８ｍｇ、０．６２９ｍｍｏｌ）、$K_{3}PO_{4}$の４Ｍ溶液（０．２５１ｍＬ、１．００６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２８．２ｍｇ、０．１０１ｍｍｏｌ）、$Pd_{2}(dba)_{3}$（４６．１ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～９０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：６，５－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（２２９ｆ）（７２ｍｇ、収率５９％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１９　（ｓ，　１Ｈ），　８．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６９　（ｓ，　１Ｈ），　７．６６　（ｓ，　１Ｈ），　７．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．２８　（ｍ，　１Ｈ），　７．２５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２２　－　７．１６　（ｍ，　２Ｈ），　６．９２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３６　（ｓ，　２Ｈ），　３．８４　（ｓ，　２Ｈ），　３．５１　（ｓ，　２Ｈ），　１．１２　（ｓ，　９Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８４．２　（Ｍ＋１）。

【１０１７】

ステップ－６：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：６，５－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２９ｇ）の調製

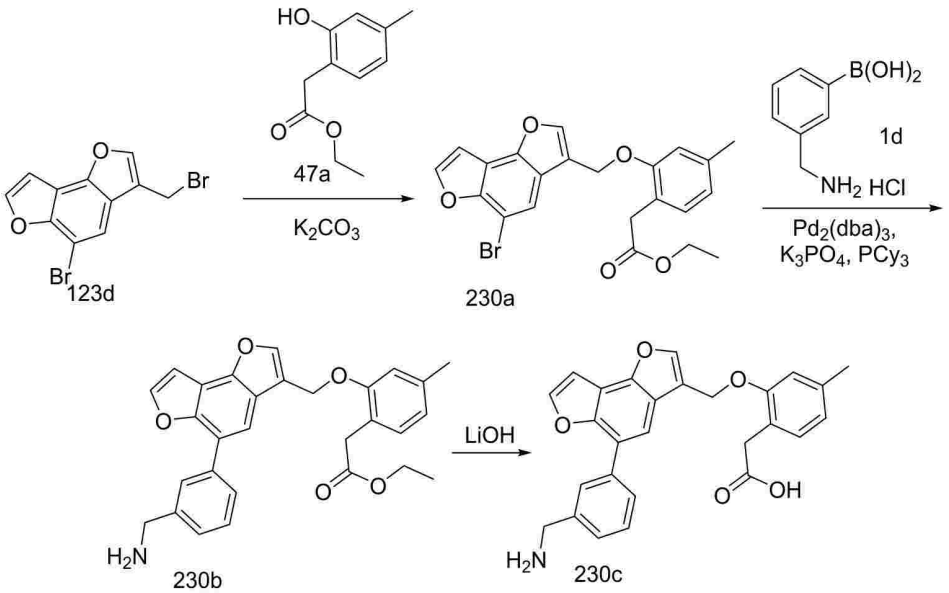
化合物２２９ｇを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（各３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：６，５－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（２２９ｆ）（７０ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム（５０ｍｇ、１．９０７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、４６℃で４８時間加熱して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：６，５－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２２９ｇ）（４０ｍｇ、収率６５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．１７　（ｓ，　１Ｈ，　$D_{2}O$　交換可能），　８．４２　（ｓ，　３Ｈ，　$D_{2}O$　交換可能），　８．２６　－　８．１２　（ｍ，　２Ｈ），　７．８３　（ｓ，　１Ｈ），　７．７６　－　７．６６　（ｍ，　２Ｈ），　７．６４　－　７．４９　（ｍ，　２Ｈ），　７．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　－　７

．１６（ｍ，３Ｈ），６．９４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），５．３８（ｓ，２Ｈ），４．１５（ｓ，２Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４２８．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４２６．１（Ｍ－１）；解析：$C_{26}H_{21}NO_5$．１．０５ＨＣｌ．１．１H_2Oに関する計算値：Ｃ，６４．３１；Ｈ，５．０３；Ｎ，２．８８；Ｃｌ，７．６７；実測値：Ｃ，６４．２４；Ｈ，４．９６；Ｎ，２．９７；Ｃｌ，７．８４。

【１０１８】

スキーム２３０

【化３１６】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（２３０ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２３０ａ）の調製

化合物２３０ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、アセトン（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン（１２３ｄ）（０．２６ｇ、０．７８８ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）酢酸エチル（４７ａ）（０．２３０ｇ、１．１８２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３８１ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出　０～３０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２３０ａ）（２４５ｍｇ、収率７０％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：４６５．０及び４６７．０（Ｍ＋Ｎａ）。

【１０１９】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２３０ｂ）の調製

化合物２３０ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／２Ｍｅ－ＴＨＦ（１２ｍＬ、比率２：１）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２３０ａ）（１２３ｍｇ、０．２７７ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１３０ｍｇ、０．６９４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液

（０．２７７ｍＬ、１．１１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３１．１ｍｇ、０．１１１ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（５０．８ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２３０ｂ）（１２５ｍｇ、収率９６％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７０．２　（Ｍ＋１）。

【１０２０】

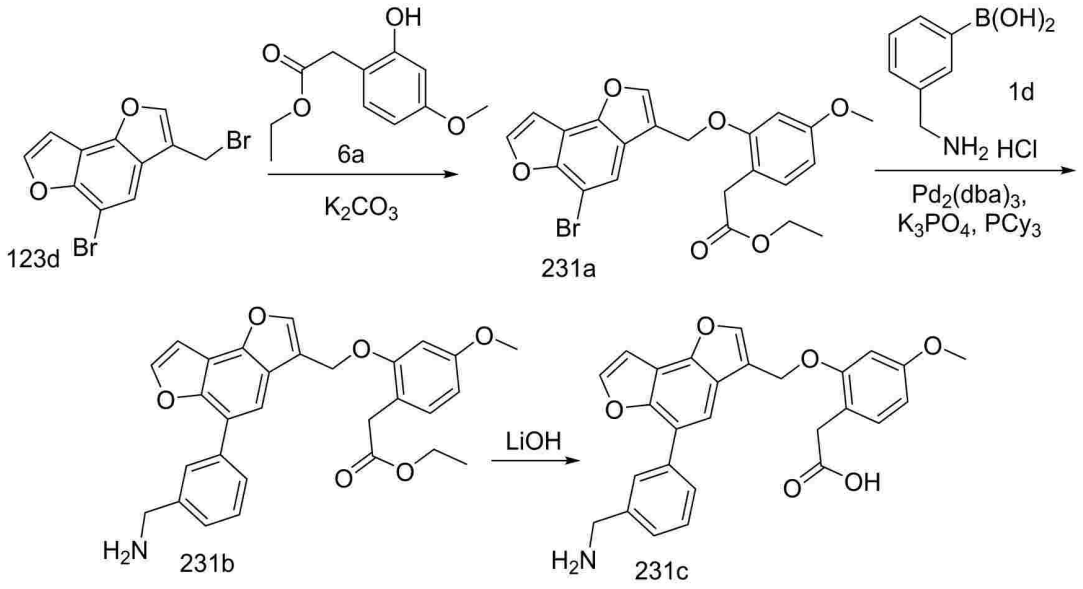
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（２３０ｃ）の調製

化合物２３０ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（各３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２３０ｂ）（１２５ｍｇ、０．２６６ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（４４．７ｍｇ、１．０６５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（２３０ｃ）（４５ｍｇ、収率３８％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．３７　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．５３　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　１３．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　８．０２　（ｓ，　１Ｈ），　７．９７　－　７．７６　（ｍ，　２Ｈ），　７．５９　（ｓ，　２Ｈ），　７．３６　（ｓ，　１Ｈ），　７．０８　（ｓ，　２Ｈ），　６．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　４．１４　（ｓ，　２Ｈ），　３．５０　（ｓ，　２Ｈ），　２．３２　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４２．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４４０．１　（Ｍ－１）；解析：　$C_{27}H_{23}NO_5$．ＨＣｌ．H_2Oに関する計算値：Ｃ，　６５．３９；Ｈ，　５．２８；Ｎ，　２．８２；Ｃｌ，　７．１５；実測値：Ｃ，　６５．４７；Ｈ，　５．１６；Ｎ，　２．９２；Ｃｌ，　７．００。

【１０２１】

スキーム２３１

【化３１７】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２３１ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３１ａ）の調製

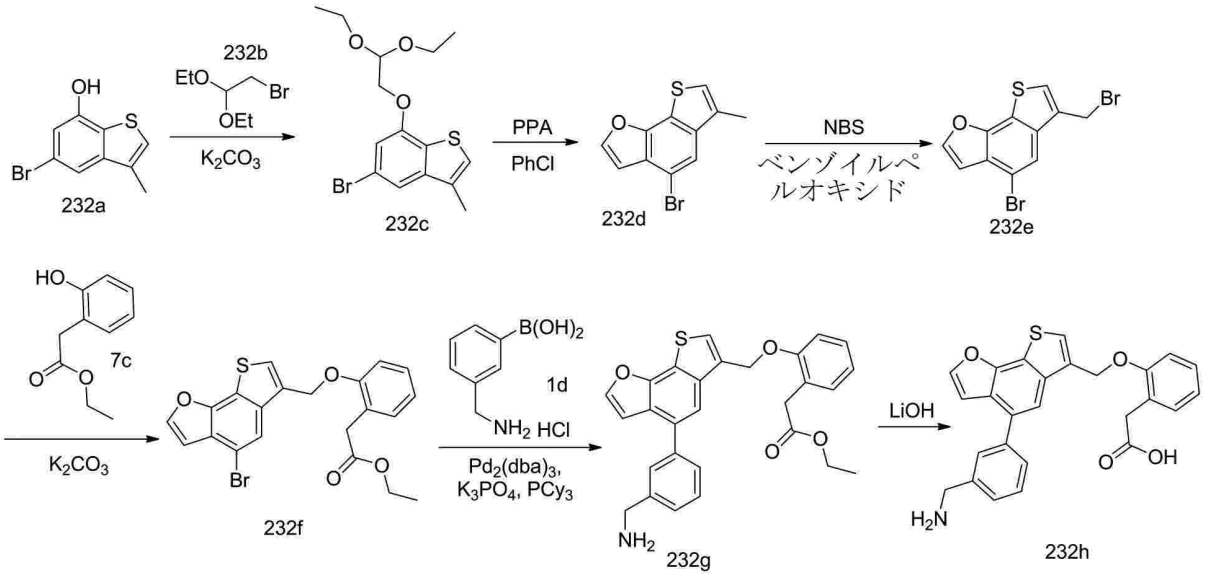
化合物２３１ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、アセトン（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン（１２３ｄ）（０．２６０ｇ、０．７８８ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（０．２４８ｇ、１．１８２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３８１ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出　０～４０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３１ａ）（２７６ｍｇ、収率７６％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８１．０及び４８３．０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１０２２】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３１ｂ）の調製

化合物２３１ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／２Ｍｅ－ＴＨＦ（１２ｍＬ、比率２：１）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３１ａ）（１３８ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１４１ｍｇ、０．７５１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．３００ｍＬ、１．２０２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３３．７ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３１ｂ）（７２ｍｇ、収率４９％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８６．２　（Ｍ＋１）。

【１０２３】
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２３１ｃ）の調製
化合物２３１ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（各３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３１ｂ）（７２ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（２４．８９ｍｇ、０．５９３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２３１ｃ）（４０ｍｇ、収率５９％）のＨＣｌ塩が黄色の固形物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．１２（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．５８（ｓ，３Ｈ，D_2O交換可能），８．３０－８．１０（ｍ，２Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．９９－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．３７（ｓ，２Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．４７（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４５８．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４５６．１（Ｍ－１）；解析：$C_{27}H_{23}NO_6 \cdot HCl \cdot H_2O$に関する計算値：Ｃ，６３．３４；Ｈ，５．１２；Ｃｌ，６．９３；Ｎ，２．７４；実測値：Ｃ，６３．５７；Ｈ，４．９５；Ｎ，２．８６；Ｃｌ，７．２２。
【１０２４】
スキーム２３２
【化３１８】



２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）フェニル）チエノ［３，２－ｇ］ベンゾフラン－６－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２３２ｈ）の調製
ステップ－１：５－ブロモ－７－（２，２－ジエトキシエトキシ）－３－メチルベンゾ［ｂ］チオフェン（２３２ｃ）の調製

化合物２３２ｃを、スキーム１２３のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（８ｍＬ）中の５－ブロモ－３－メチルベンゾ［ｂ］チオフェン－７－オール（２３２ａ）（３４５ｍｇ、１．４１９ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１９３６１９１－９４－４）から、炭酸カリウム（５８８ｍｇ、４．２６ｍｍｏｌ）、２－ブロモ－１，１－ジエトキシエタン（２３２ｂ）（５５９ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号２０３２－３５－１）を使用し、密封されたチューブ内で１２０℃にて一晩加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２０％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－７－（２，２－ジエトキシエトキシ）－３－メチルベンゾ［ｂ］チオフェン（２３２ｃ）（４９９ｍｇ、収率９８％）が透明な黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３８１．０及び３８３．０（Ｍ＋Ｎａ）。

【１０２５】

ステップ－２：４－ブロモ－６－メチルチエノ［３，２－ｇ］ベンゾフラン（２３２ｄ）の調製

化合物２３２ｄを、スキーム１２３のステップ－１で報告された手順に従って、クロロベンゼン（６ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（２，２－ジエトキシエトキシ）－３－メチルベンゾ［ｂ］チオフェン（２３２ｃ）（４９５ｍｇ、１．３７８ｍｍｏｌ）から、クロロベンゼン（１２ｍＬ）中のポリリン酸（ＰＰＡ）（８８０ｍｇ、１．３７８ｍｍｏｌ）を使用し、８０℃で９０分間加熱した後、１２０℃で１６時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出　０～２０％］を使用した精製の後に、４－ブロモ－６－メチルチエノ［３，２－ｇ］ベンゾフラン（２３２ｄ）（２３９ｍｇ、収率６５％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９２　（ｓ，　１Ｈ），　７．４９　（ｑ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【１０２６】

ステップ－３：４－ブロモ－６－（ブロモメチル）チエノ［３，２－ｇ］ベンゾフラン（２３２ｅ）の調製

化合物２３２ｅを、スキーム５８のステップ－２で報告された手順に従って、四塩化炭素（８ｍＬ）中の４－ブロモ－６－メチルチエノ［３，２－ｇ］ベンゾフラン（２３２ｄ）（１２０ｍｇ、０．４４９ｍｍｏｌ）から、ＮＢＳ（８８ｍｇ、０．４９４ｍｍｏｌ）、ベンゾイルペルオキシド（１６．３２ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）を使用し、７時間還流して調製した。これにより、後処理の後に、４－ブロモ－６－（ブロモメチル）チエノ［３，２－ｇ］ベンゾフラン（２３２ｅ）（１５５ｍｇ）が黄色の固形物として得られ、これを次のステップでそのまま使用した。

【１０２７】

ステップ－４：２－（２－（（４－ブロモチエノ［３，２－ｇ］ベンゾフラン－６－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３２ｆ）の調製

化合物２３２ｆを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、アセトン（１０ｍＬ）中の４－ブロモ－６－（ブロモメチル）チエノ［３，２－ｇ］ベンゾフラン（２３２ｅ）（０．１５５ｇ、０．４４８ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（０．１６１ｇ、０．８９６ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１８６ｍｇ、１．３４４ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出　０～４０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（４－ブロモチエノ［３，２－ｇ］ベンゾフラン－６－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３２ｆ）（１２３ｍｇ、収率６２％）が白黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０３　（ｓ，　１Ｈ），　７．８８　（ｓ，　１Ｈ），　７．３６　－　７．２０　（ｍ，　３

Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｔｄ，Ｊ＝７．１，１．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４１（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５９（ｓ，２Ｈ），０．９５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【１０２８】

ステップ－５：２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）フェニル）チエノ［３，２－ｇ］ベンゾフラン－６－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３２ｇ）の調製

化合物２３２ｇを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／２Ｍｅ－ＴＨＦ（１２ｍＬ、比率２：１）中の２－（２－（（４－ブロモチエノ［３，２－ｇ］ベンゾフラン－６－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３２ｆ）（１２０ｍｇ、０．２６９ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１２６ｍｇ、０．６７４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．２６９ｍＬ、１．０７８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３０．２ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４９．４ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～９０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）フェニル）チエノ［３，２－ｇ］ベンゾフラン－６－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３２ｇ）（９０ｍｇ、収率７１％）が黄色の泡状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７２．１　（Ｍ＋１）．

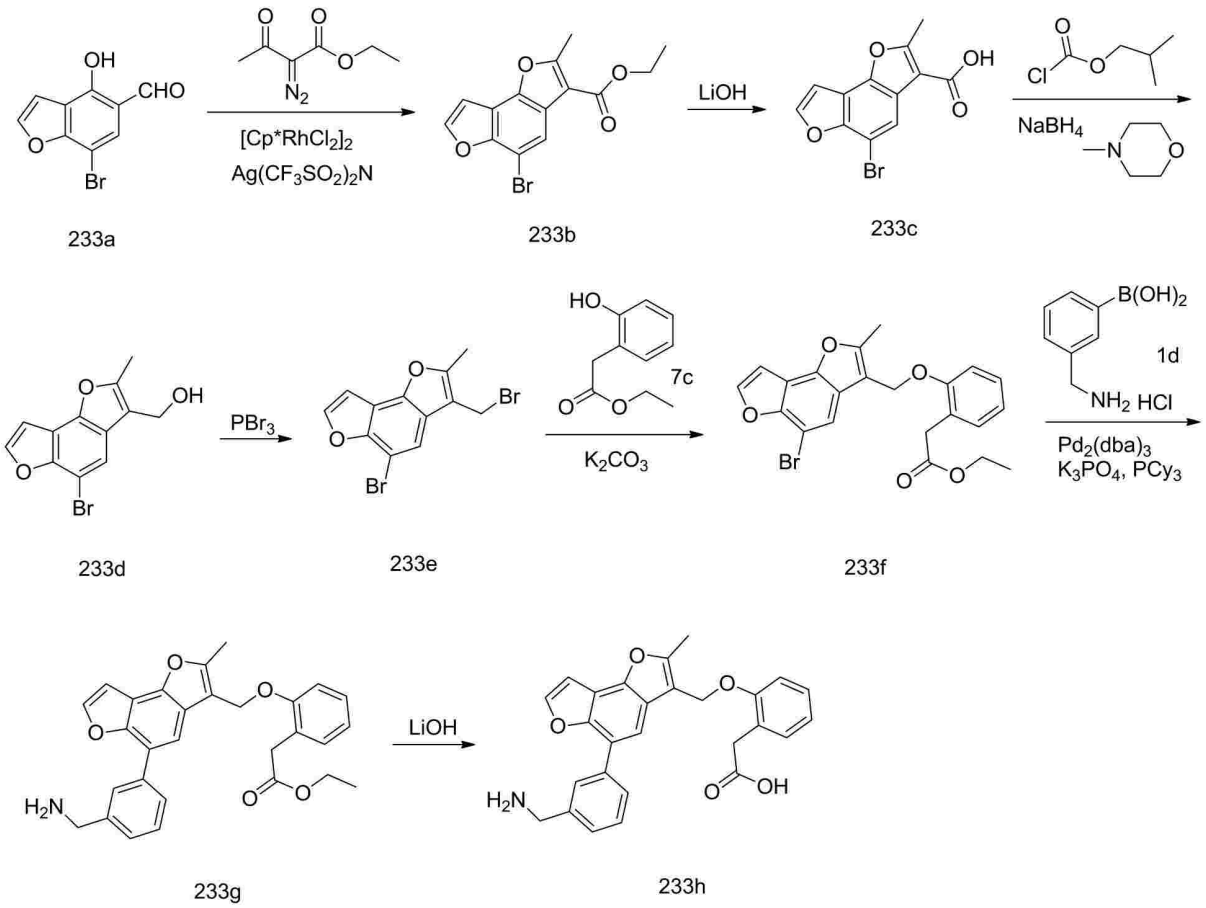
ステップ－６：２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）フェニル）チエノ［３，２－ｇ］ベンゾフラン－６－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２３２ｈ）の調製

化合物２３２ｈを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（各３ｍＬ）中の２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）フェニル）チエノ［３，２－ｇ］ベンゾフラン－６－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３２ｇ）（９０ｍｇ、０．１９１ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（５５ｍｇ、１．３１１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）フェニル）チエノ［３，２－ｇ］ベンゾフラン－６－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２３２ｈ）（６９ｍｇ、収率８２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．２９　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．４７　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９５　（ｓ，　１Ｈ），７．９０　（ｓ，　１Ｈ），　７．８５　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６６　－　７．５０　（ｍ，　２Ｈ），　７．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３０　－　７．１８　（ｍ，　３Ｈ），　７．００　－　６．８５　（ｍ，　１Ｈ），　５．４９　（ｓ，　２Ｈ），　４．１６　（ｓ，　２Ｈ），　３．５８　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４４．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４４２．１　（Ｍ－１）；解析：　$C_{26}H_{21}NO_4S$．　ＨＣｌ．　１．２５H_2Oに関する計算値：Ｃ，　６２．１５；Ｈ，　４．９１；Ｎ，　２．７９；Ｃｌ，　７．０６；実測値：Ｃ，　６２．１６；Ｈ，　４．８４；Ｎ，　２．８５；Ｃｌ，　６．９７。

【１０２９】

スキーム２３３

【化３１９】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２３３ｈ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－２－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－カルボン酸エチル（２３３ｂ）の調製

ＤＣＥ（５ｍＬ）中の７－ブロモ－４－ヒドロキシベンゾフラン－５－カルバルデヒド（２３３ａ）（５０９ｍｇ、２．１１２ｍｍｏｌ）、ペンタメチルシクロペンタジエニルロジウムクロリド二量体（６５．３ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ）の溶液、銀ビス（トリフルオロメタンスルホニル）イミド（１６４ｍｇ、０．４２２ｍｍｏｌ）、２－ジアゾ－３－オキソブタン酸エチル（６５９ｍｇ、４．２２ｍｍｏｌ）を、密閉チューブ内で５０℃にて一晩激しく撹拌した。溶媒を真空中で除去し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～４０％］を使用して精製し、５－ブロモ－２－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－カルボン酸エチル（２３３ｂ）（２２３ｍｇ、収率３３％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．２８　（ｄ，Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．００　（ｓ，　１Ｈ），　７．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３９　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．８１　（ｓ，　３Ｈ），　１．３９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【１０３０】

ステップ－２：５－ブロモ－２－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－カルボン酸（２３３ｃ）の調製

化合物２３３ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（各３ｍＬ）中の５－ブロモ－２－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－カルボン酸エチル（２３３ｂ）（２００ｍｇ、０．６１９ｍｍｏｌ）から、水

（２ｍＬ）中の水酸化リチウム（２６ｍｇ、０．６１９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理の後に、５－ブロモ－２－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－カルボン酸（２３３ｃ）（１８３ｍｇ）が得られ、これを次のステップでそのまま使用した；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １３．２２ （ｓ， １Ｈ）， ８．２６ （ｄ， Ｊ ＝ ２．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０３ （ｓ， １Ｈ）， ７．４１ （ｄ， Ｊ ＝ ２．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ２．７９ （ｓ， ３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ－）： ２９３．０及び２９４．９ （Ｍ－１）。

【１０３１】

ステップ－３：（５－ブロモ－２－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メタノール（２３３ｄ）の調製

化合物２３３ｄを、スキーム８のステップ－１で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－カルボン酸（２３３ｃ）（１８３ｍｇ、０．６２０ｍｍｏｌ）から、Ｎ－メチルモルホリン（０．０８２ｍＬ、０．７４４ｍｍｏｌ）、クロロギ酸イソブチル（０．０９８ｍＬ、０．７４４ｍｍｏｌ）及び水（１ｍＬ）中のＮａＢＨ$_{4}$（７０．４ｍｇ、１．８６０ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～６０％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－２－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メタノール （２３３ｄ）（１６４ｍｇ、収率９４％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．１９ （ｄ， Ｊ ＝ ２．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７９ （ｓ， １Ｈ）， ７．３４ （ｄ， Ｊ ＝ ２．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．１０ （ｔ， Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．６０ （ｄ， Ｊ ＝ ５．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．４８ （ｓ， ３Ｈ）。

【１０３２】

ステップ－４：５－ブロモ－３－（ブロモメチル）－２－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン（２３３ｅ）の調製

化合物２３３ｅを、スキーム２２８のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（８ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メタノール（２３３ｄ）（１４１ｍｇ、０．５０２ｍｍｏｌ）から、ＰＢｒ$_{3}$（０．０５７ｍＬ、０．６０２ｍｍｏｌ）を使用し、６０分間撹拌して調製した。これにより、後処理の後に、５－ブロモ－３－（ブロモメチル）－２－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン（２３３ｅ）が得られ、これを次のステップでそのまま使用した。

【１０３３】

ステップ－５：２－（２－（（５－ブロモ－２－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３３ｆ）の調製

化合物２３３ｆを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、アセトン（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）－２－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン（２３３ｅ）（０．１７３ｇ、０．５０３ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（０．１８１ｇ、１．００６ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２０９ｍｇ、１．５０９ｍｍｏｌ）を使用し、室温で４８時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出 ０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３３ｆ）（１７３ｍｇ、収率７８％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．２２ （ｄ， Ｊ ＝ ２．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７３ （ｓ， １Ｈ）， ７．３７ （ｄ， Ｊ ＝ ２．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３５ － ７．２６ （ｍ， １Ｈ）， ７．２５ － ７．１８ （ｍ， ２Ｈ）， ６．９８ － ６．８８ （ｍ， １Ｈ）， ５．２４

（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５３（ｓ，２Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），０．９２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【１０３４】

ステップ－６：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３３ｇ）の調製

化合物２３３ｇを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／２Ｍｅ－ＴＨＦ（１２ｍＬ、比率２：１）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３３ｆ）（１７０ｍｇ、０．３８３ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１８０ｍｇ、０．９５９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．３８３ｍＬ、１．５３４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４３．０ｍｇ、０．１５３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（７０．２ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～８０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３３ｇ）（１２０ｍｇ、収率６７％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．１５（ｄ，Ｊ＝２．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｔ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝７．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．２３（ｍ，３Ｈ），７．２３－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．８８（ｍ，１Ｈ），５．２９（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｓ，２Ｈ），３．６９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５２（ｓ，２Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），０．８０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４７０．１（Ｍ＋１）。

【１０３５】

ステップ－７：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２３３ｈ）の調製

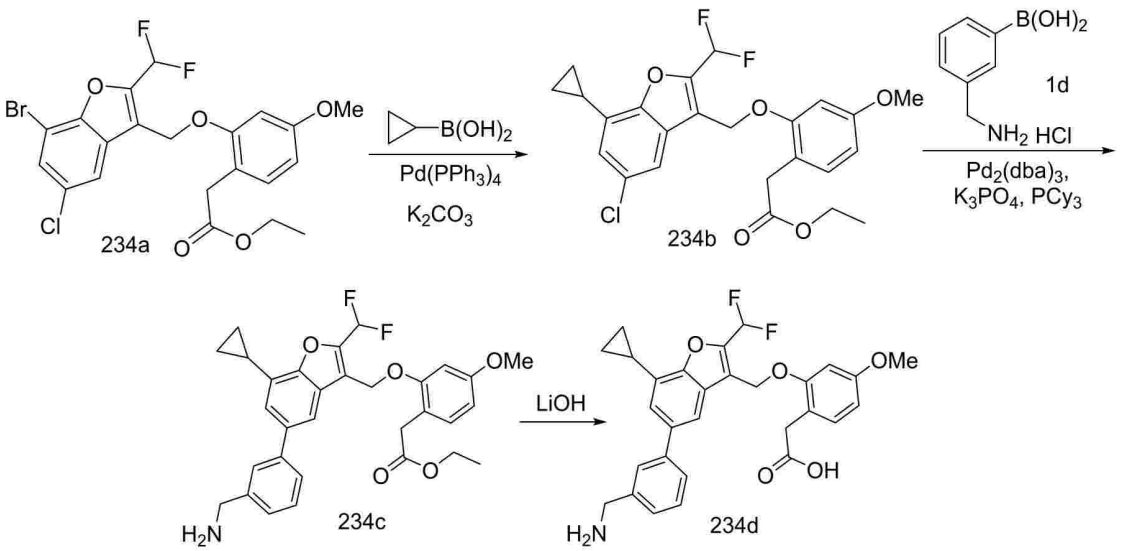
化合物２３３ｈを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（各３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３３ｇ）（１１８ｍｇ、０．２５１ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（８０ｍｇ、１．９０７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２３３ｈ）（９４ｍｇ、収率８５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１２．０５（ｓ，１Ｈ，D_2O 交換可能），８．７１（ｓ，３Ｈ，D_2O 交換可能），８．１７（ｄ，Ｊ＝２．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．９５－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．２２（ｍ，３Ｈ），７．２２－７．１３（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．８５（ｍ，１Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ），４．１２（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，２Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４４２．１（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４４０．１（Ｍ－１）；解析：$C_{27}H_{23}NO_5$。ＨＣｌ．０．５H_2Oに関する計算値：Ｃ，６６．６０；Ｈ，５．１７；Ｎ，２．８８；

Ｃｌ，　７．２８；実測値：Ｃ，　６６．３５；Ｈ，　５．１３；Ｎ，　２．９７；Ｃｌ，７．４１。

【１０３６】

スキーム２３４

【化３２０】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－シクロプロピル－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２３４ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－シクロプロピル－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３４ｂ）の調製

化合物２３４ｂを、スキーム１１１のステップ－２で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２．５ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロ－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３４ａ）（２５０ｍｇ、０．４９６ｍｍｏｌ）から、シクロプロピルボロン酸（６３．９ｍｇ、０．７４４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（５７．４ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）、水（１．２５ｍＬ）中のK_2CO_3（１０３ｍｇ、０．７４４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、８０℃で４時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＡＯｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－シクロプロピル－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３４ｂ）（１４８ｍｇ、収率６４％）が透明なガムとして得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　７．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１　（ｓ，　１Ｈ），　７．１４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１０　（ｓ，　１Ｈ），　６．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３９　（ｓ，　２Ｈ），　３．９１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７８　（ｓ，　３Ｈ），　３．４６　（ｓ，２Ｈ），　２．３７　－　２．１９　（ｍ，　１Ｈ），　１．１３　－　１．０８　（ｍ，２Ｈ），　１．０３　－　０．９２　（ｍ，　５Ｈ）。

【１０３７】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－シクロプロピル－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３４ｃ）の調製

化合物２３４ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（６ｍＬ）及び２－Ｍｅ－ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－シクロプロピル－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３４ｂ）（０．１４８ｇ、０．３１９ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１４９ｍｇ、０．７９７ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．３１９ｍＬ、１．２７６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（７１．５ｍｇ、０．２５５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１１７ｍｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１６時間加熱して調製した。これにより、後処理の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－シクロプロピル－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３４ｃ）（１７１ｍｇ）が得られ、これを次のステップでそのまま使用した；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５３６．２ （Ｍ＋１）。

【１０３８】

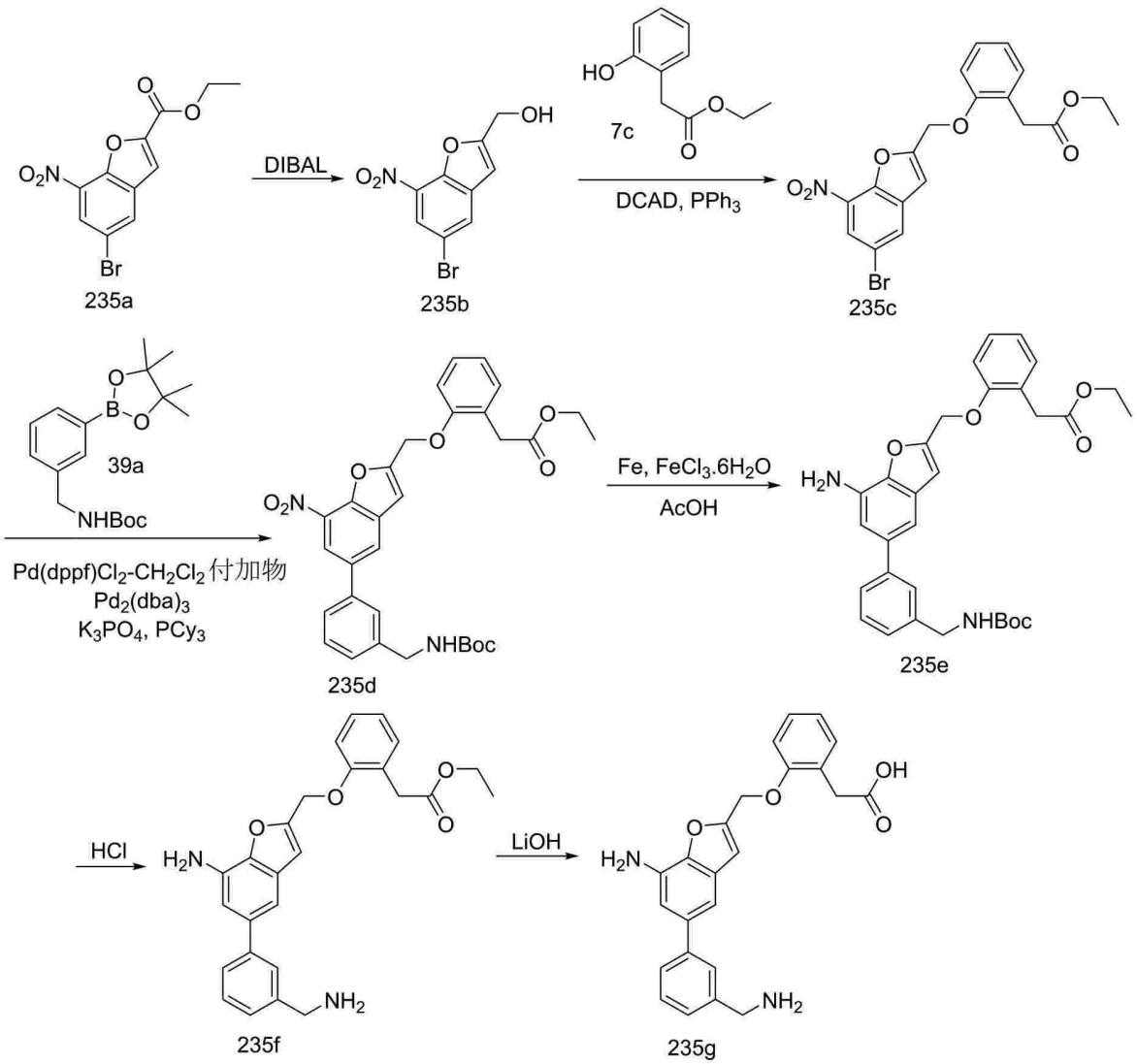
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－シクロプロピル－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２３４ｄ）の調製

化合物２３４ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－シクロプロピル－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３４ｃ）（１７１ｍｇ、０．３１９ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（３０．６ｍｇ、１．２７７ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－シクロプロピル－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２３４ｄ）（５６ｍｇ、収率３５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ １２．１２ （ｓ， １Ｈ， D_2O 交換可能）， ８．３５ （ｓ，３Ｈ， D_2O 交換可能）， ７．９３ （ｄ， Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８９ （ｓ， １Ｈ）， ７．７９ － ７．７０ （ｍ， １Ｈ）， ７．５３ （ｄ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５０ － ７．４３ （ｍ， ２Ｈ）， ７．３８ （ｓ， １Ｈ）， ７．１２ （ｄ， Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．８３ （ｄ， Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．５４ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．３， ２．４ Ｈｚ，１Ｈ）， ５．４８ （ｓ， ２Ｈ）， ４．１２ （ｓ， ２Ｈ）， ３．７７ （ｓ，３Ｈ）， ３．４４ （ｓ， ２Ｈ）， ２．４２ － ２．２９ （ｍ， １Ｈ）， １．２３ － １．０９ （ｍ， ２Ｈ）， １．０９ － ０．９９ （ｍ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５０８．２ （Ｍ＋１）；解析 $C_{29}H_{27}F_2NO_5 . HCl . H_2O$ に関する計算値：Ｃ， ６１．９８；Ｈ， ５．３８；Ｃｌ， ６．３１；Ｎ， ２．４９；実測値：Ｃ， ６１．７７；Ｈ， ５．５０；Ｃｌ， ６．６１；Ｎ， ２．６４。

【１０３９】

スキーム２３５

【化３２１】



２－（２－（（７－アミノ－５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２３５ｇ）の調製

ステップ－１：（５－ブロモ－７－ニトロベンゾフラン－２－イル）メタノール（２３５ｂ）の調製

化合物２３５ｂを、スキーム３のステップ－４で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－ニトロベンゾフラン－２－カルボン酸エチル（２３５ａ）（１．９６８ｇ、６．２７ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１２２１４４８－６６－３）から、ＤＩＢＡＬ（ＤＣＭ中で１Ｍ）（１５．６６ｍＬ、１５．６６ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－７－ニトロベンゾフラン－２－イル）メタノール（２３５ｂ）（０．８１７ｇ、収率４８％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．００　（ｓ，　１Ｈ），　５．７５　（ｔ，　Ｊ　＝　５．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６８　（ｄ，　２Ｈ）。

【１０４０】

ステップ－２：２－（２－（（５－ブロモ－７－ニトロベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３５ｃ）の調製

化合物２３５ｃを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１４ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－ニトロベンゾフラン－２－イル）メタノール（２３５ｂ）（８１７ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（１．０２４ｇ、３．９０ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（８１１ｍｇ、４．５０ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（６ｍＬ）中のＤＣＡＤ（１．４３３ｇ、３．９０ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－ニトロベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３５ｃ）（９１　５ｍｇ、収率７０％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．４７　（ｓ，　１Ｈ），　８．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５　－　７．２０　（ｍ，　２Ｈ），　７．１２　－　７．０５　（ｍ，　２Ｈ），　５．３９　（ｓ，　２Ｈ），　４．０１　－　３．９３　（ｍ，　２Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ），　１．０５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【１０４１】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）－７－ニトロベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３５ｄ）の調製

化合物２３５ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（４ｍＬ）及びＴＨＦ（４ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－ニトロベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３５ｃ）（４５７ｍｇ、１．０５２ｍｍｏｌ）から、３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３９ａ）（５２６ｍｇ、１．５７９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．０５２ｍＬ、４．２１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５９ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９６ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（８６ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）を使用し、アルゴン雰囲気下で９０～１００℃にて１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）－７－ニトロベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３５ｄ）（２１６ｇ、収率３７％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５８２．６０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１０４２】

ステップ－４：２－（２－（（７－アミノ－５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３５ｅ）の調製

無水エタノール（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）－７－ニトロベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３５ｄ）（２１６ｍｇ、０．４０４ｍｍｏｌ）及び酢酸（０．０９３ｍＬ、１．６１７ｍｍｏｌ）の溶液を、１０分間還流し、続いて鉄（１８１ｍｇ、３．２３ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、次いで塩化第二鉄六水和物（２１．８５ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）を加え、５時間加熱し、還流して調製した。混合物を濾過し、濾液をＥｔＯＡｃで希釈した。水を加え、相を分離した。水層をエーテルで抽出し、合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃを使用　０～８０％］を使用して精製し、２－（２－（（７－アミノ－５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３５ｅ）（１６２ｍｇ、収率７９％）が黄色の油状物として得られた

；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５３０．７０ （Ｍ＋１）。

【１０４３】

ステップ－５：２－（２－（（７－アミノ－５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３５ｆ）の調製

化合物２３５ｆを、スキーム７のステップ－２で報告された手順に従って、ＥｔＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（７－アミノ－５－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３５ｅ）（１６２ｍｇ、０．３０５ｍｍｏｌ）から、ＨＣｌ（ジオキサン中の４Ｍ ＨＣｌ）（０．３８２ｍＬ、１．５２７ｍｍｏｌ）を使用し、室温で４時間撹拌して調製した。これにより、後処理の後に、２－（２－（（７－アミノ－５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３５ｆ）（１２６ｍｇ）が得られ、これを次のステップにそのまま使用した；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４３０．８０ （Ｍ＋１）。

【１０４４】

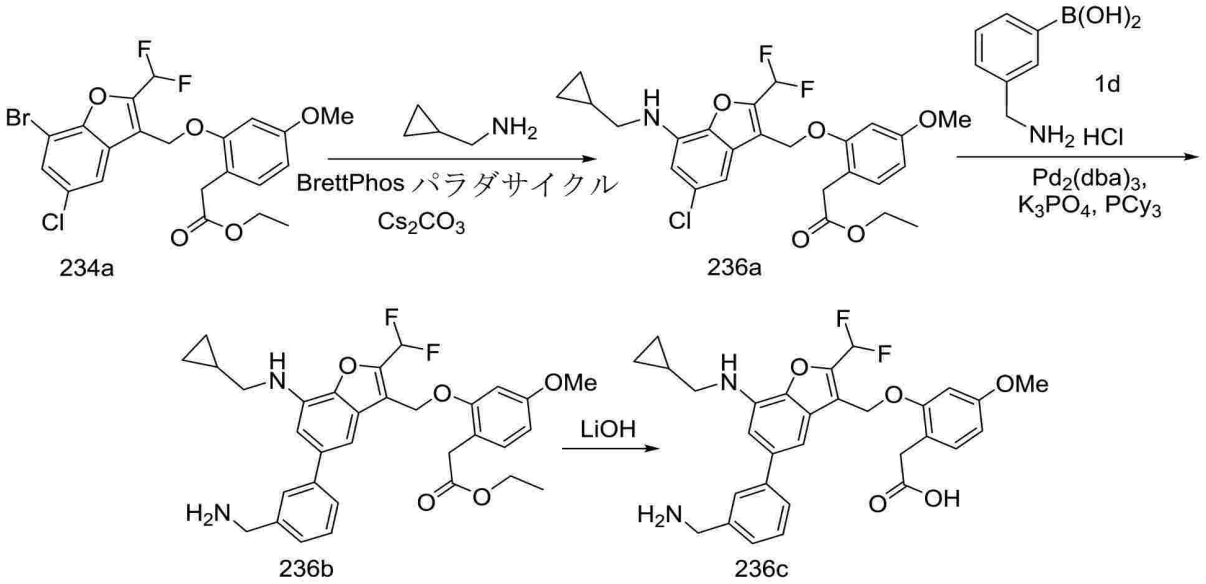
ステップ－６：２－（２－（（７－アミノ－５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２３５ｇ）の調製

化合物２３５ｇを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（７－アミノ－５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３５ｆ）（０．１２６ｇ、０．２９３ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（０．０２８ｇ、１．１７１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（７－アミノ－５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２３５ｇ）（７４ｍｇ、収率６３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．３８ （ｓ， ３Ｈ， D_2O 交換可能），７．７７ （ｓ， １Ｈ），７．６０ （ｄ， Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．５０ （ｔ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ），７．４４ （ｄ， Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．２７ （ｄ， Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．２６ － ７．１７ （ｍ， ３Ｈ），７．０３ － ６．９９ （ｍ， ２Ｈ），６．９５ （ｔｄ， Ｊ ＝ ７．２， １．４ Ｈｚ， １Ｈ），５．２８ （ｓ， ２Ｈ），４．１４ － ４．０４ （ｍ， ２Ｈ），３．５７ （ｓ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４０３．２ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ４０１．１ （Ｍ－１）；解析 $C_{24}H_{22}N_2O_4$ １．７５ＨＣｌ． ２．２５H_2Oに関する計算値：Ｃ， ５６．８８；Ｈ， ５．６２；Ｃｌ， １２．２４；Ｎ， ５．５３ 実測値：Ｃ， ５６．９７；Ｈ， ５．３７；Ｃｌ， １２．３８；Ｎ， ５．４１。

【１０４５】

スキーム２３６

【化３２２】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２３６ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３６ａ）の調製

化合物２３６ａを、スキーム１４６のステップ－１で報告された手順に従って、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロ－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３４ａ）（０．３１８ｇ、０．６３１ｍｍｏｌ）から、シクロプロピルメタンアミン（０．１０８ｍＬ、１．２６３ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔＰｈｏｓ　パラダサイクル（２５．２ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（６１７ｍｇ、１．８９４ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で２時間マイクロ波を照射して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３６ａ）（２１５ｍｇ、収率６９％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９３．７０　（Ｍ＋１）。

【１０４６】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３６ｂ）の調製

化合物２３６ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（４ｍＬ）及び２－Ｍｅ－ＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロプロピル）アミノ）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３６ａ）（０．２１５ｇ、０．４３５ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２０４ｍｇ、１．０８８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．４３５ｍＬ、１．７４１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（９８ｍｇ、０．３４８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１５９ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１６時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣ

Ｍ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３６ｂ）（９６　ｍｇ、収率３９％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５６４．７０　（Ｍ＋１）。

【１０４７】

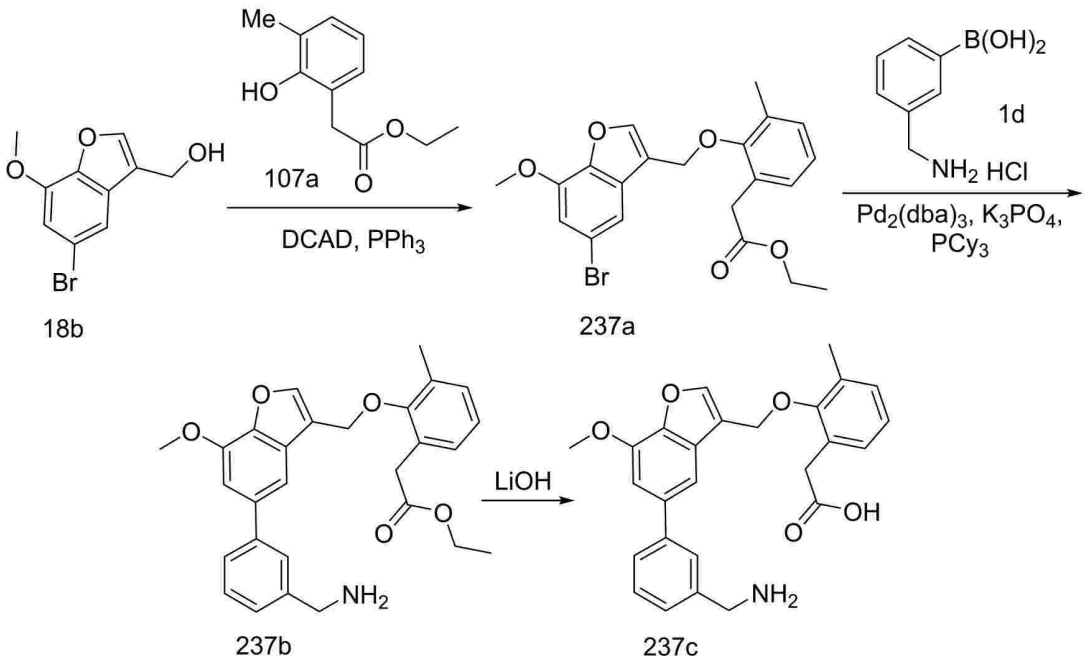
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２３６ｃ）の調製

化合物２３６ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、テトラヒドロフラン（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３６ｂ）（９６ｍｇ、０．１７０ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（１６．２９ｍｇ、０．６８０ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２３６ｃ）（５９ｍｇ、収率６５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．３５　（ｓ，　４Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　７．８３　（ｓ，　１Ｈ），　７．７６　－　７．６６　（ｍ，　１Ｈ），　７．５６　－　７．４１　（ｍ，　３Ｈ），　７．３０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９５　（ｓ，　１Ｈ），　６．８２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４３　（ｓ，　２Ｈ），　４．１９　－　４．０２　（ｍ，　２Ｈ），　３．７７　（ｓ，　３Ｈ），　３．４５　（ｓ，　２Ｈ），　３．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．３０　－　１．０８　（ｍ，　１Ｈ），　０．５７　－　０．４４　（ｍ，　２Ｈ），　０．３７　－　０．２３　（ｍ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　－１１４．９１；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５３７．３　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　５３５．２　（Ｍ－１）；Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{30}$Ｈ$_{30}$Ｆ$_{2}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{5}$．１．６５ＨＣｌ．２．２５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　５６．５４；Ｈ，　５．７２；Ｃｌ，　９．１８；Ｎ，　４．４０；実測値：Ｃ，　５６．８４；Ｈ，　５．５１；Ｃｌ，　９．０３；Ｎ，　４．１６。

【１０４８】

スキーム２３７

【化３２３】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸（２３７ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸エチル（２３７ａ）の調製

化合物２３７ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メタノール（１８ｂ）（０．５ｇ、１．９４５ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（０．５８７ｇ、２．２３７ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－３－メチルフェニル）アセテート（１０７ａ）（０．４１６　ｇ、２．１３９　ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、０．８２１ｇ、２．２３７ｍｍｏｌ）を使用し、反応混合物を室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカ（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２５％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸エチル（２３７ａ）（４３０ｍｇ、収率５１％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１１　（ｓ，　１Ｈ），　７．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２０　－　６．９９　（ｍ，　４Ｈ），　４．９５　（ｓ，　２Ｈ），　４．０５　－　３．９４　（ｍ，　５Ｈ），　３．６５　（ｓ，　２Ｈ），　２．３０　（ｓ，　３Ｈ），　１．１０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３３．０　（Ｍ＋１）。

【１０４９】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸エチル（２３７ｂ）の調製

化合物２３７ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸エチル（２３７ａ）（１５０ｍｇ、０．３４６ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（８１ｍｇ、０．４

３３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（０．３４６ｍＬ、１．３８５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２９．１ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（４７．６ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で３時間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸エチル（２３７ｂ）（８８ｍｇ、収率５５％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．０９（ｓ，　１Ｈ），　７．６７　（ｓ，　１Ｈ），　７．５７　－　７．３０　（ｍ，　４Ｈ），　７．２５　－　６．９９　（ｍ，　４Ｈ），　５．０２　（ｓ，　２Ｈ），　４．０５（ｓ，　３Ｈ），　３．９５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８２　（ｓ，２Ｈ），　３．６７　（ｓ，　２Ｈ），　２．３３　（ｓ，　３Ｈ），　１．０３　（ｔ，Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６０．１　（Ｍ＋１）。

【１０５０】

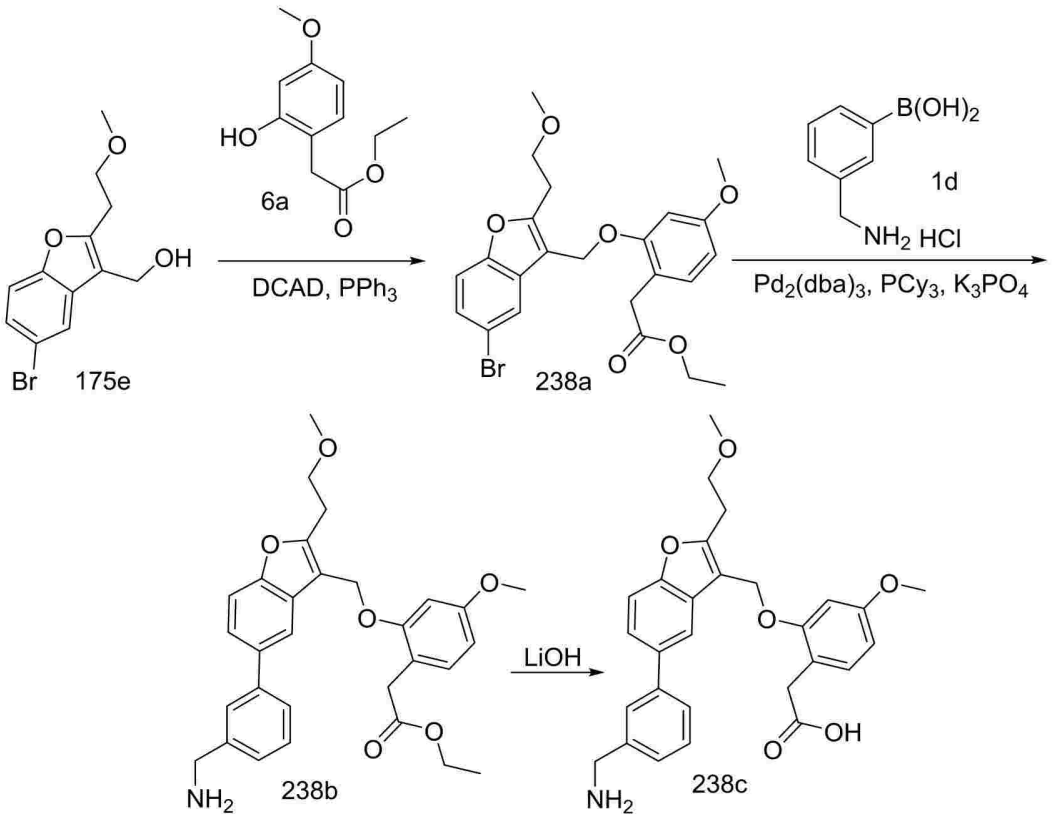
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸（２３７ｃ）の調製

化合物２３７ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１．２ｍＬ）、アセトニトリル（０．６ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸エチル（２３７ｂ）（８５ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウムの溶液（０．５５５ｍＬ、０．５５５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸（２３７ｃ）（７３ｍｇ、収率９１％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．３１　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．２８　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．１２　（ｓ，　１Ｈ），　７．８７　（ｓ，　１Ｈ），　７．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６０　－　７．４２　（ｍ，　３Ｈ），７．２７　（ｓ，　１Ｈ），　７．１５　（ｔ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．０３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．０２　（ｓ，　２Ｈ），　４．１４（ｓ，　２Ｈ），　４．０６　（ｓ，　３Ｈ），　３．６３　（ｓ，　２Ｈ），　２．３１（ｓ，　３Ｈ）。ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３２．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４３０．１（Ｍ－１）。

【１０５１】

スキーム２３８

【化３２４】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２３８ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３８ａ）の調製

化合物２３８ａを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１７５ｅ）（２１０ｍｇ、０．７３６ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（２１２ｍｇ、０．８１０ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（１７０ｍｇ、０．８１０ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（２９７ｍｇ、０．８１０ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３８ａ）（２０３ｍｇ、収率５８％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９８．６０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１０５２】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３８ｂ）の調製

化合物２３８ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３８ａ）（２３０ｍｇ、０．４８２ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１８１ｍｇ、０．９６４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．４８２ｍＬ、１．９２７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５４．０ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ

）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（８８ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で５時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３８ｂ）（６７ｍｇ、収率２８％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５０４．２　（Ｍ＋１）。

【１０５３】

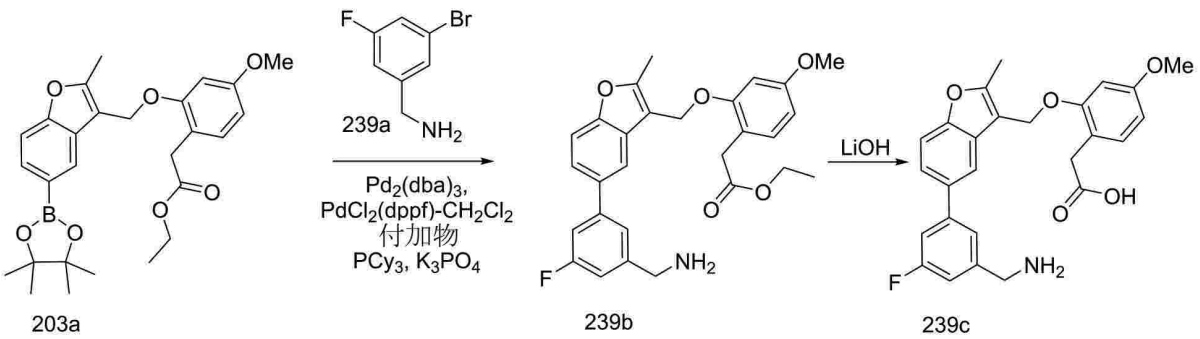
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２３８ｃ）の調製

化合物２３８ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３８ｂ）（６７ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（６０．７ｍｇ、１．４４５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－（２－メトキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２３８ｃ）（４８ｍｇ、収率２１％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．０４　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．５２　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O　交換可能），　７．９６　（ｓ，　１Ｈ），　７．９０　（ｓ，　１Ｈ），　７．７２　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．３，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８　－　７．５９　（ｍ，　２Ｈ），　７．５３　－　７．４２　（ｍ，　２Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２７　（ｓ，　２Ｈ），　４．０９　（ｓ，　２Ｈ），　３．７６　（ｓ，　３Ｈ），　３．６６　（ｔ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．４１　（ｓ，　２Ｈ），　３．２５　（ｓ，　３Ｈ），　３．１５　（ｔ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７６．２　（Ｍ＋１），　（ＥＳ－）：　４７４．２　（Ｍ－１）；Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　$C_{28}H_{29}NO_6$．ＨＣｌ．H_2Oに関する計算値：Ｃ，　６３．４５；Ｈ，　６．０９；Ｃｌ，　６．６９；Ｎ，　２．６４；実測値：Ｃ，　６３．２９；Ｈ，　６．１４；Ｃｌ，　６．５１；Ｎ，　２．６５。

【１０５４】

スキーム２３９

【化３２５】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－フルオロフェニル）－２－メチルベ

ンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２３９ｃ）の調製
ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－フルオロフェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３９ｂ）の調製
化合物２３９ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（４－メトキシ－２－（（２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０３ａ）（３００ｍｇ、０．６２５ｍｍｏｌ）から、（３－ブロモ－５－フルオロフェニル）メタンアミン（２３９ａ）（２５５ｍｇ、１．２４９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．６２５ｍＬ、２．４９８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５２．５ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１１４ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（１０２ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で一晩加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－フルオロフェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３９ｂ）（１２４ｍｇ、収率４２％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７８．２　（Ｍ＋１）。

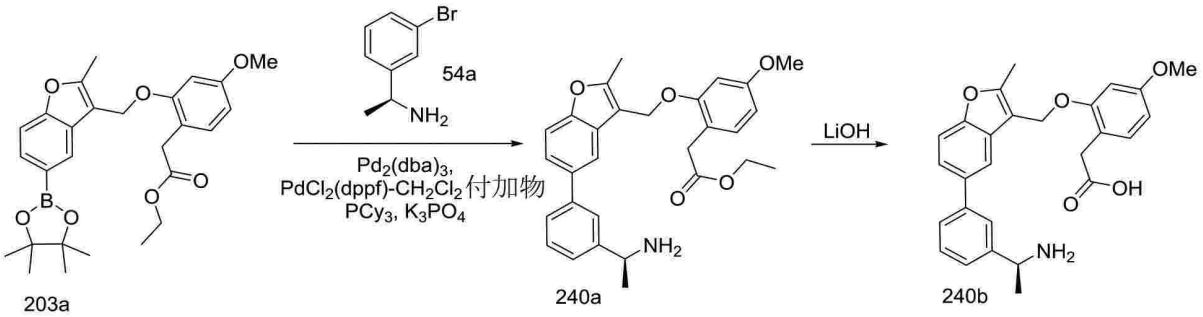
【１０５５】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－フルオロフェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２３９ｃ）の調製
化合物２３９ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－フルオロフェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２３９ｂ）（１２４ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１０５ｍｇ、２．４９８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－フルオロフェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２３９ｃ）（５４ｍｇ、収率１９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．５０　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O　交換可能），　７．９９　（ｓ，１Ｈ），　７．７６　（ｓ，　１Ｈ），　７．６７　－　７．５４　（ｍ，　３Ｈ），　７．３４　（ｄｔ，　Ｊ　＝　９．７，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２６　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．７６　（ｓ，　３Ｈ），　３．３９　（ｓ，　２Ｈ），　２．５２　（ｓ，　３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－１１２．７４。ＭＳ　（ＥＳ＋）　４５０．２　（Ｍ＋１），　（ＥＳ－）　４４８．１　（Ｍ－１）；Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　$C_{26}H_{24}FNO_5.HCl.0.5H_2O$に関する計算値：Ｃ，　６３．０９；Ｈ，　５．２９；Ｃｌ，　７．１６；Ｎ，　２．８３；実測値：Ｃ，　６３．０８；Ｈ，　５．２４；Ｃｌ，　７．３０；Ｎ，　２．９３。

【１０５６】

スキーム２４０

【化３２６】



（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２４０ｂ）の調製

ステップ－１：（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）アセテート（２４０ａ）の調製

化合物２４０ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（４－メトキシ－２－（（２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０３ａ）（３００ｍｇ、０．６２５ｍｍｏｌ）から、（Ｓ）－１－（３－ブロモフェニル）エタンアミン（５４ａ）（２５０ｍｇ、１．２４９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（１０．６２５ｍＬ、２．４９８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５２．５ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１１４ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（１０２ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）アセテート（２４０ａ）（１４７ｍｇ、収率５０％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７４．２　（Ｍ＋１）。

【１０５７】

ステップ－２：（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２４０ｂ）の調製

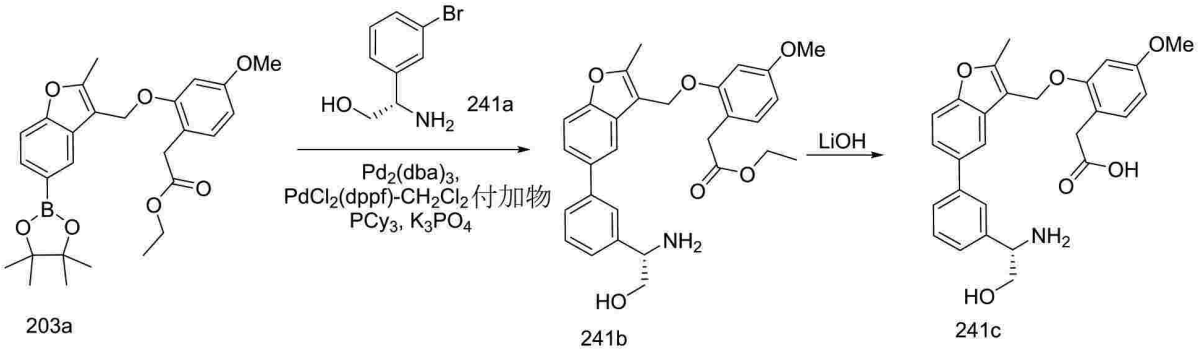
化合物２４０ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）アセテート（２４０ａ）（１４７ｍｇ、０．３１０ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１０５ｍｇ、２．４９８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２４０ｂ）（８８ｍｇ、収率３２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．０７　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．７１　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　７．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．７６　－　７．６６　（ｍ，　１Ｈ），　７．６６　－　７．５６　（ｍ，　２Ｈ），　７．５０　（ｄ，　Ｊ　＝　４．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４９

（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｓ，２Ｈ），４．５２－４．３８（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．４２（ｓ，２Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）４４６．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）４４４．２（Ｍ－１）；解析　$C_{27}H_{27}NO_5$．１．１ＨＣｌ．０．２５H_2Oに関する計算値：Ｃ，６６．１７；Ｈ，５．８８；Ｃｌ，７．９６；Ｎ，２．８６；実測値：Ｃ，６６．１２；Ｈ，５．８９；Ｃｌ，７．９９；Ｎ，３．００。旋光度　［ａ］$_D$＝（＋）３．２６５［CH_3OH，０．２４５］。

【１０５８】

スキーム２４１

【化３２７】



（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノ－２－ヒドロキシエチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２４１ｃ）の調製

ステップ－１：（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノ－２－ヒドロキシエチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）アセテート（２４１ｂ）の調製

化合物２４１ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（４－メトキシ－２－（（２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０３ａ）（３００ｍｇ、０．６２５ｍｍｏｌ）から、（Ｓ）－２－アミノ－２－（３－ブロモフェニル）エタノール（２４１ａ）（２７０ｍｇ、１．２４９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．６２５ｍＬ、２．４９８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５２．５ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１１４ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（１０２ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で一晩加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノ－２－ヒドロキシエチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）アセテート（２４１ｂ）（１４３ｍｇ、収率４７％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：４９０．２（Ｍ＋１）。

【１０５９】

ステップ－２：（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノ－２－ヒドロキシエチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２４１ｃ）の調製

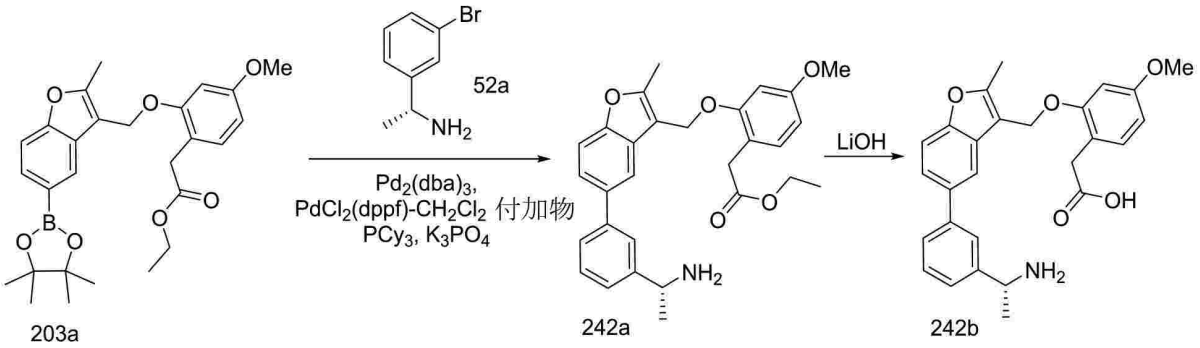
化合物２４１ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノ－２－ヒドロキシエ

チル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）アセテート（２４１ｂ）（１４３ｍｇ、０．２９２ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１０５ｍｇ、２．４９８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノ－２－ヒドロキシエチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２４１ｃ）（８１ｍｇ、収率２８％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．０４　（ｓ，　１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．５８　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．０２　－　７．８６　（ｍ，　２Ｈ），　７．７３　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．４，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６６　－　７．５６　（ｍ，　２Ｈ），　７．５５　－　７．４０　（ｍ，　２Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），５．６０　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　５．２７　（ｓ，　２Ｈ），　４．３５　（ｔ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７９　（ｓ，　２Ｈ），　３．７６　（ｓ，３Ｈ），　３．４１　（ｓ，　２Ｈ），　２．５２　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：４６２．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４６０．２　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{27}$Ｈ$_{27}$ＮＯ$_{6}$．１．０５ＨＣｌ．０．５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　６３．７４；Ｈ，　５．７５；Ｃｌ，　７．３２；Ｎ，　２．７５；実測値：Ｃ，　６３．９２；Ｈ，　５．６３；Ｃｌ，　７．２２；Ｎ，　２．９７；旋光度　［ａ］$_{Ｄ}$　＝　（＋）　８．６２７　［ＣＨ$_{3}$ＯＨ，　０．２５５］。

【１０６０】

スキーム２４２

【化３２８】



（Ｒ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２４２ｂ）の調製

ステップ－１：（Ｒ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）アセテート（２４２ａ）の調製

化合物２４２ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（４－メトキシ－２－（（２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０３ａ）（３００ｍｇ、０．６２５ｍｍｏｌ）から、（Ｒ）－１－（３－ブロモフェニル）エタンアミン（５２ａ）（２５０ｍｇ、１．２４９ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の４Ｍ溶液（０．６２５ｍＬ、２．４９８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５２．５ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（１１４ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加物（１０２ｍ

ｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、（Ｒ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）アセテート（２４２ａ）（１０２ｍｇ、収率３５％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７４．２　（Ｍ＋１）。

【１０６１】

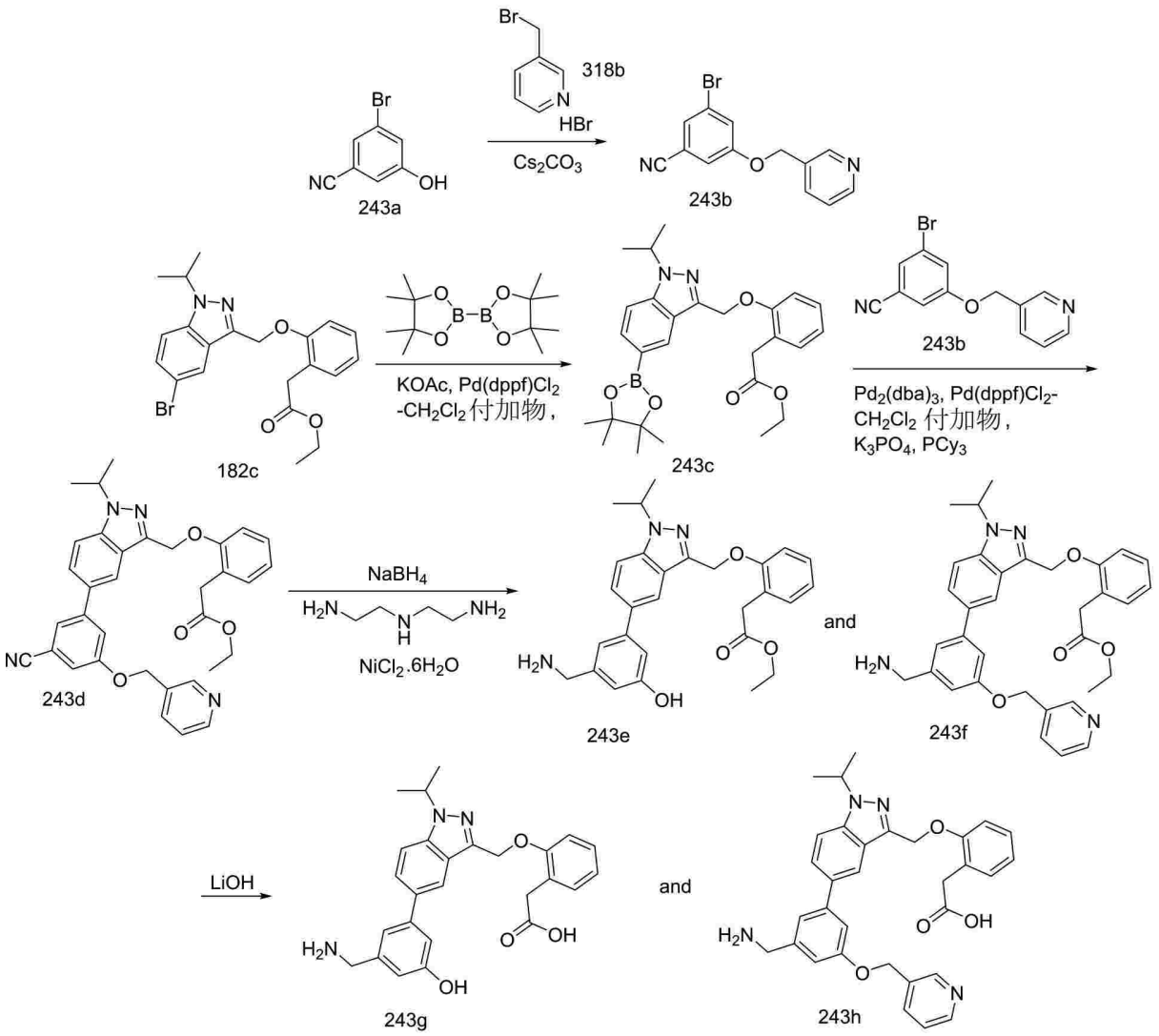
ステップ－２：（Ｒ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２４２ｂ）の調製

化合物２４２ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の（Ｒ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）アセテート（２４２ａ）（１０２ｍｇ、０．２１５ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１０５ｍｇ、２．４９８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（Ｒ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２４２ｂ）（５７ｍｇ、収率２０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．０６　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．５７　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　７．９７　（ｓ，　１Ｈ），　７．９２　（ｓ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．１，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．５５　－　７．４５　（ｍ，　２Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２８　（ｓ，　２Ｈ），　４．５５　－　４．３９　（ｍ，　１Ｈ），　３．７６　（ｓ，　３Ｈ），　３．４２　（ｓ，　２Ｈ），　２．５３　（ｓ，　３Ｈ），　１．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４６．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４４４．２　（Ｍ－１）。

【１０６２】

スキーム２４３

【化３２９】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－ヒドロキシフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２４３ｇ）及び２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－（ピリジン－３－イルメトキシ）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２４３ｈ）の調製

ステップ－１：３－ブロモ－５－（ピリジン－３－イルメトキシ）ベンゾニトリル（２４３ｂ）の調製

化合物２４３ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の３－ブロモ－５－ヒドロキシベンゾニトリル（２４３ａ）（１ｇ、５．０５ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号７７０７１８－９２－８）から、３－（ブロモメチル）ピリジン臭化水素酸塩（３１８ｂ）（１．２７７ｇ、５．０５ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．９４ｇ、１５．１５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～８０％］を使用した精製の後に、３－ブロモ－５－（ピリジン－３－イルメトキシ）ベンゾニトリル（２４３ｂ）（１．３ｇ、収率８９％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．５７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　４．８，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８８　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．９，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７

．７４（ｔ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄｄｄ，Ｊ＝７．９，４．８，０．９Ｈｚ，１Ｈ），５．２５（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：２８９．００＆２９１．００（Ｍ＋１）。

【１０６３】

ステップ－２：２－（２－（（１－イソプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｃ）の調製

化合物２４３ｃを、スキーム２７のステップ－１で報告された手順に従って、無水ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８２ｃ）（５７０ｍｇ、１．３２２ｍｍｏｌ）から、ＢｉｓＰｉｎ（６７１ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（３２４ｍｇ、３．３０ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（６４．８ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～４０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（１－イソプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｃ）（５００ｍｇ、収率７９％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：４７９．３０（Ｍ＋１）；５０１．３０（Ｍ＋Ｎａ）；ＭＳ（ＥＳ－）：４７７．１５（Ｍ－１）。

【１０６４】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－シアノ－５－（ピリジン－３－イルメトキシ）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｄ）の調製

化合物２４３ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（１－イソプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｃ）（２００ｍｇ、０．４１８ｍｍｏｌ）から、３－ブロモ－５－（ピリジン－３－イルメトキシ）ベンゾニトリル（２４３ｂ）（１８１ｍｇ、０．６２７ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．８３６ｍＬ、１．６７２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２３．４５ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３８．３ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（３４．１ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－シアノ－５－（ピリジン－３－イルメトキシ）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｄ）（２００ｍｇ、収率８５％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．７１（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄｔ，Ｊ＝７．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｑ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，３Ｈ），７．７４－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝７．９，４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄｔ，Ｊ＝８．０，４．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｓ，２Ｈ），５．３１（ｓ，２Ｈ），５．０５（ｐ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５３（ｓ，２Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ），０．７６（ｔ，Ｊ＝７

．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５６１．２５　（Ｍ＋１）。

【１０６５】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－ヒドロキシフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｅ）及び２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－（ピリジン－３－イルメトキシ）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｆ）の調製

化合物２４３ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、無水エタノール（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－シアノ－５－（ピリジン－３－イルメトキシ）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｄ）（２００ｍｇ、０．３５７ｍｍｏｌ）から、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物（４２．４ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ）、水素化ホウ素ナトリウム（４０．５ｍｇ、１．０７０ｍｍｏｌ）、Ｎ１－（２－アミノエチル）エタン－１，２－ジアミン（０．０７７ｍＬ、０．７１３ｍｍｏｌ）を使用し、１時間撹拌して調製した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～６０％］を使用して精製し、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－ヒドロキシフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｅ）と２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－（ピリジン－３－イルメトキシ）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｆ）の混合物（１００ｍｇ）を白色の固形物として得た；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７４．２０，　５６５．３０　（Ｍ＋１）。

【１０６６】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－ヒドロキシフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２４３ｇ）及び２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－（ピリジン－３－イルメトキシ）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２４３ｈ）の調製

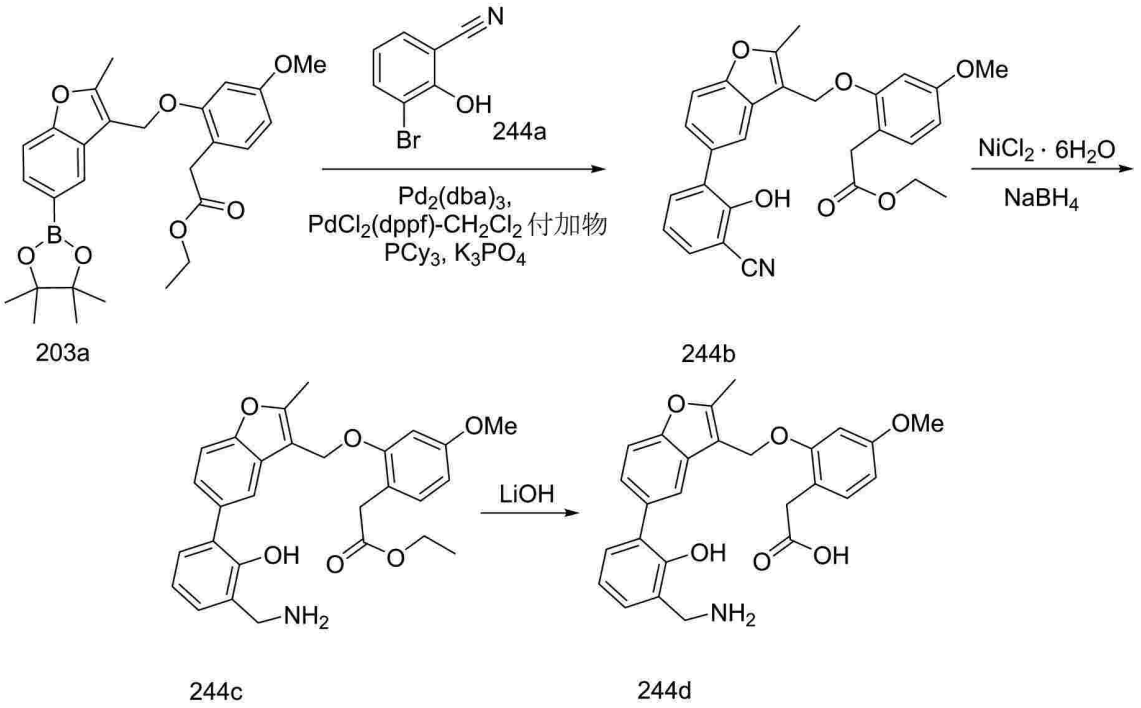
化合物２４３ｇ及び２４３ｈを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の上記の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－ヒドロキシフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｅ）と２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－（ピリジン－３－イルメトキシ）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｆ）の混合物（ステップ－３）（１００ｍｇ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（２２．２９ｍｇ、０．５３１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－ヒドロキシフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２４３ｇ）（１８ｍｇ、収率２３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．０７　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　９．７６　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．２１　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．００　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．２２　（ｍ，　３Ｈ），　７．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９２　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　７．６，　５．６，　２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８３　（ｔ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４４　（ｓ，　２Ｈ），　５．１１　－　４．９３　（ｍ，　１Ｈ），　４．０１　（ｓ，　２Ｈ），　３．５２　（ｓ，　２Ｈ），　１．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６

Ｈｚ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４６．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４４４．２０　（Ｍ－１）；及び２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－（ピリジン－３－イルメトキシ）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２４３ｈ）（１５ｍｇ、収率１６％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．８５（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．７１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．２，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３６　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．２２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０８　（ｓ，　１Ｈ），　７．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９　－　７．６７　（ｍ，　２Ｈ），　７．４８　（ｓ，　１Ｈ），　７．４５　－　７．３８　（ｍ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．２４　（ｍ，　２Ｈ），　７．２４　－　７．１６　（ｍ，　２Ｈ），　６．９７　－　６．８６　（ｍ，　１Ｈ），　５．４５　（ｓ，　２Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　５．１３　－　４．９３　（ｍ，　１Ｈ），　４．１２　－　４．０５　（ｍ，　２Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ），　１．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５３７．３０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　５３５．２０　（Ｍ－１）。

【１０６７】

スキーム２４４

【化３３０】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－ヒドロキシフェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２４４ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－シアノ－２－ヒドロキシフェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２４４ｂ）の調製

化合物２４４ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（４－メトキシ－２－（（２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０３ａ）（３５０ｍｇ、０．７２９ｍｍｏｌ）から、３－ブロモ－２－ヒドロキシベンゾニトリル（２４４ａ）（２８９ｍｇ、１．４５７ｍｍｏ

ｌ；ＣＡＳ番号１３０７３－２８－４）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．７２９ｍＬ、２．９１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６１．３ｍｇ、０．２１９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１３３ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（１１９ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で一晩加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－シアノ－２－ヒドロキシフェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２４４ｂ）（１８０ｍｇ、収率５２％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９４．２０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１０６８】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－ヒドロキシフェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２４４ｃ）の調製

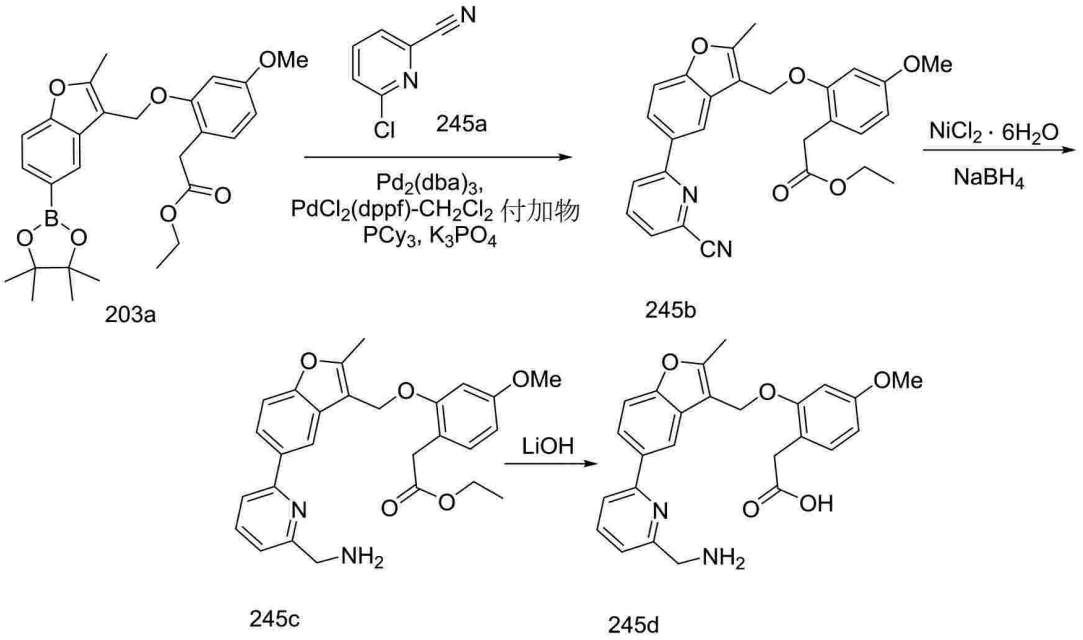
化合物２４４ｃを、スキーム１４５のステップ－２で報告された手順に従って、ＥｔＯＨ（５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－シアノ－２－ヒドロキシフェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２４４ｂ）（１８０ｍｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）から、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物（９１ｍｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）、水素化ホウ素ナトリウム（８７ｍｇ、２．２９１ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－ヒドロキシフェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２４４ｃ）（８６ｍｇ、収率４７％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７６．２　（Ｍ＋１）。

【１０６９】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－ヒドロキシフェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２４４ｄ）の調製

化合物２４４ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－ヒドロキシフェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２４４ｃ）（８６ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（４８．１ｍｇ、１．１４５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－ヒドロキシフェニル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２４４ｄ）（３０ｍｇ、収率１８％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１１．９０　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．３４　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　７．６９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４２　－　７．２５　（ｍ，　３Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．００　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２２　（ｓ，　２Ｈ），　４．０６　（ｓ，　２Ｈ），　３．７５　（ｓ，　３Ｈ），　３．３９　（ｓ，　２Ｈ），　２．５２　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４８．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４４６．１　（Ｍ－１）；解析　$C_{26}H_{25}NO_6.HCl.H_2O$に関する計算値：Ｃ，６２．２１；Ｈ，　５．６２；Ｎ，　２．７９；実測値：Ｃ，　６２．３１；Ｈ，　５．４８；Ｎ，　３．０３。

【１０７０】
スキーム２４５
【化３３１】



２－（２－（（５－（６－（アミノメチル）ピリジン－２－イル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２４５ｄ）の調製
ステップ－１：２－（２－（（５－（６－シアノピリジン－２－イル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２４５ｂ）の調製
化合物２４５ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（４－メトキシ－２－（（２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０３ａ）（４００ｍｇ、０．８３３ｍｍｏｌ）から、６－クロロピコリノニトリル（２４５ａ）（２３１ｍｇ、１．６６５ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号３３２５２－２９－８）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．８３３ｍＬ、３．３３ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（７０．１ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１５３ｍｇ、０．１６７ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（１３６ｍｇ、０．１６７ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で一晩加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（６－シアノピリジン－２－イル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２４５ｂ）（３２０ｍｇ、収率８４％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７９．２０　（Ｍ＋Ｎａ）。
【１０７１】
ステップ－２：２－（２－（（５－（６－（アミノメチル）ピリジン－２－イル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２４５ｃ）の調製
化合物２４５ｃを、スキーム１４５のステップ－２で報告された手順に従って、エタノール（５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（６－シアノピリジン－２－イル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２４５ｂ）（３２０ｍｇ、０．７０１ｍｍｏｌ）から、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物（１６７ｍｇ、０．７０１ｍｍｏｌ）及び水素化ホウ素ナトリウム（１５９ｍｇ、４．２１ｍｍｏｌ）

を使用し、０℃で撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（６－（アミノメチル）ピリジン－２－イル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２４５ｃ）（１２２ｍｇ、収率３８％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６１．２　（Ｍ＋１）。

【１０７２】

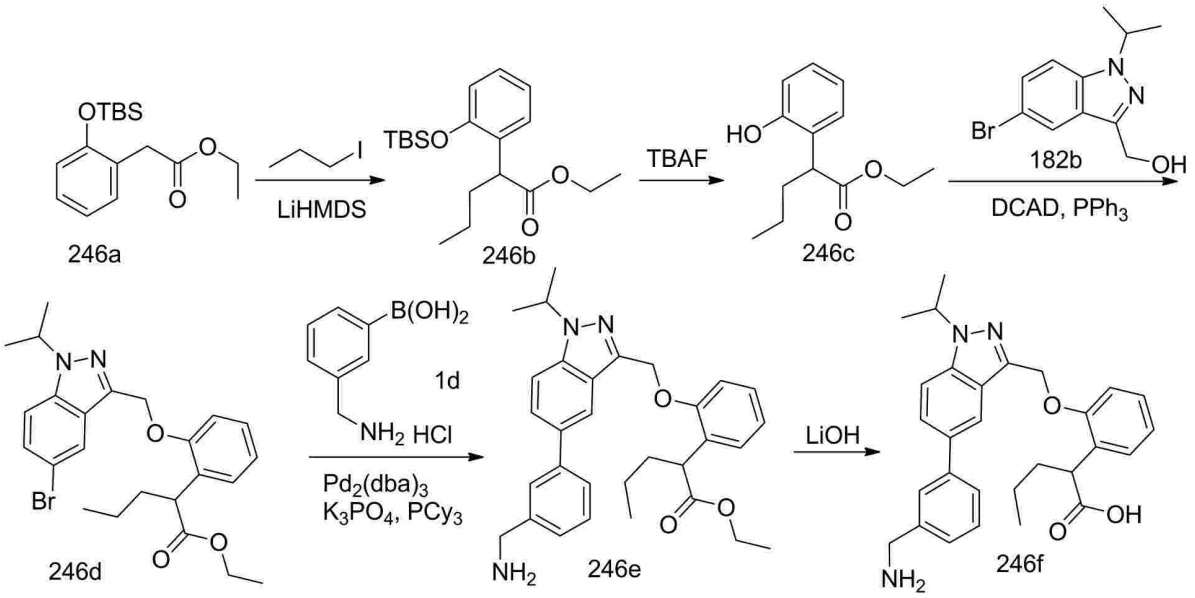
ステップ－３：２－（２－（（５－（６－（アミノメチル）ピリジン－２－イル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２４５ｄ）の調製

化合物２４５ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（６－（アミノメチル）ピリジン－２－イル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２４５ｃ）（１２２ｍｇ、０．２６５ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（８８ｍｇ、２．１０３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（６－（アミノメチル）ピリジン－２－イル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２４５ｄ）（２５ｍｇ、収率８％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．９８　－　８．３１　（ｍ，　３Ｈ，　２Ｈ　ｉｓ　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．２３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２９　（ｓ，　２Ｈ），　４．２６　（ｓ，　２Ｈ），　３．７６　（ｓ，　３Ｈ），　３．４１　（ｓ，　２Ｈ），　２．５２　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３３．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４３１．１　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{25}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{5}$。ＨＣｌ．１．５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　６０．５４；Ｈ，　５．６９；Ｎ，　５．６５；実測値：Ｃ，　６０．６９；Ｈ，　５．３５；Ｎ，　５．５９。

【１０７３】

スキーム２４６

【化３３２】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）ペンタン酸（２４６ｆ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）フェニル）ペンタン酸エチル（２４６ｂ）の調製

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２－（２－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）フェニル）酢酸エチル（２４６ａ）（５ｇ、１６．９８ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１１９７８１４－１４－４）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（ＴＨＦ中で１Ｎ）（２０．３８ｍＬ、２０．３８ｍｍｏｌ）を－７８℃で加え、３０分間撹拌し、続いてＴＨＦ（３ｍＬ）中の１－ヨードプロパン（２．８９ｇ、１６．９８ｍｍｏｌ）の溶液を加え、－７８℃で１時間、０℃で１時間撹拌した。反応をＨＣｌ（１Ｎ）でクエンチし、真空中で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用して精製し、２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）フェニル）ペンタン酸エチル（２４６ｂ）（５ｇ、収率８７％）を透明な油状物として得た；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３３７．２（Ｍ＋１）；３５９．２　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１０７４】

ステップ－２：２－（２－ヒドロキシフェニル）ペンタン酸エチル（２４６ｃ）の調製

化合物２４６ｃを、スキーム３のステップ－２で報告された手順に従って、２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）フェニル）ペンタン酸エチル（２４６ｂ）（５ｇ、１４．８６ｍｍｏｌ）から、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のＴＢＡＦ（５．８３ｇ、２２．２９ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－ヒドロキシフェニル）ペンタン酸エチル（２４６ｃ）（３．１ｇ、収率９４％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．４９　（ｓ，　１Ｈ），　７．１３　－　６．９７　（ｍ，　２Ｈ），　６．８３　－　６．６７　（ｍ，　２Ｈ），　４．０７　－　３．９８　（ｍ，　２Ｈ），　３．９０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．９２　－　１．７８　（ｍ，　１Ｈ），　１．６７　－　１．５３　（ｍ，　１Ｈ），　１．２５　－　１．１７　（ｍ，　２Ｈ），　１．１１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．８８　－　０．８５　（ｍ，　３Ｈ）。

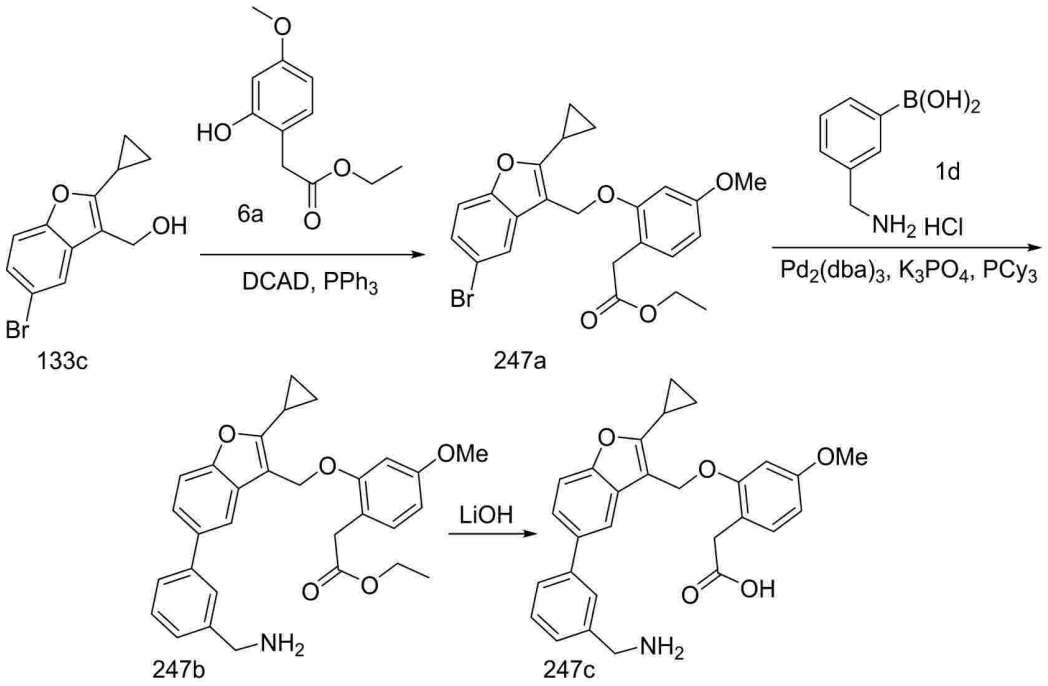
【１０７５】
ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）ペンタン酸エチル（２４６ｄ）の調製
化合物２４６ｄを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１８２ｂ）（５００ｍｇ、１．８５８ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（２－ヒドロキシフェニル）ペンタン酸エチル（２４６ｃ）（４５４ｍｇ、２．０４４ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（５３６ｍｇ、２．０４４ｍｍｏｌ）、ビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、７５０ｍｇ、２．０４４ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）ペンタン酸エチル（２４６ｄ）（３００ｍｇ、収率３４％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．９，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　－　７．１９　（ｍ，　３Ｈ），　７．０５　－　６．９３　（ｍ，　１Ｈ），　５．５４　－　５．３７　（ｍ，　２Ｈ），　５．１５　－　４．９９　（ｍ，　１Ｈ），　４．０４　－　３．８７　（ｍ，　３Ｈ），　１．９５　－　１．７９　（ｍ，　１Ｈ），　１．６６　－　１．５５　（ｍ，　１Ｈ），　１．５２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　６．６，　２．８　Ｈｚ，　６Ｈ），　１．２７　－　１．０９　（ｍ，　２Ｈ），　１．０４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．８２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　（Ｍ＋１）。
【１０７６】
ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）ペンタン酸エチル（２４６ｅ）の調製
化合物２４６ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（２－（（２－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）ペンタン酸エチル（２４６ｄ）（３００ｍｇ、０．６３４ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２３８ｍｇ、１．２６７ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．６３４ｍＬ、２．５３ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５３．３ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５８．０ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）ペンタン酸エチル（２４６ｅ）（１６６ｍｇ、収率５２％）が黄色の油状物として得られた；（ＥＳ＋）：　５００．３　（Ｍ＋１）。
【１０７７】
ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）ペンタン酸（２４６ｆ）の調製
化合物２４６ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）ペンタン酸エチル（２４６ｅ）（１６６ｍｇ、０．３３２ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（８０ｍｇ、１．９０１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－

（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）ペンタン酸（２４６ｆ）（７４ｍｇ、収率２５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．１７ （ｓ， １Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能）， ８．４９ （ｓ， ３Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能）， ８．１１ （ｓ， １Ｈ）， ７．９０ － ７．８２ （ｍ， ２Ｈ）， ７．７８ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．９， １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７１ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．２， １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５３ － ７．４０ （ｍ， ２Ｈ）， ７．３３ － ７．１７ （ｍ， ３Ｈ）， ６．９５ （ｔｄ， Ｊ ＝ ７．３， １．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．５３ － ５．３８ （ｍ， ２Ｈ）， ５．１３ － ４．９７ （ｍ， １Ｈ）， ４．１５ － ４．０１ （ｍ， ２Ｈ）， ３．９２ （ｔ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ）， １．８５ － １．６９ （ｍ， １Ｈ）， １．５８ － １．３９ （ｍ， ７Ｈ）， １．１６ － ０．８７ （ｍ， ２Ｈ）， ０．５８ （ｔ， Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋） ４７２．３ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－） ４７０．３ （Ｍ－１）。

【１０７８】

スキーム２４７

【化３３３】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２４７ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２４７ａ）の調製

化合物２４７ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メタノール（１３３ｃ）（５００ｍｇ、１．８７２ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（４３３ｍｇ、２．０５９ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（５４０ｍｇ、２．０５９ｍｍｏｌ）、ビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、７５６ｍｇ、２．０５９ｍｍｏｌ）を使用し、反応混合物を室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中の

ＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２４７ａ）（３００ｍｇ、収率３５％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．６９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２７　（ｓ，　２Ｈ），　３．９２　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７８　（ｓ，　３Ｈ），　３．４４　（ｓ，　２Ｈ），　２．４６　－　２．３５　（ｍ，　１Ｈ），　１．１０　－　１．０３　（ｍ，　４Ｈ），　０．９６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８１．１及び４８３．１　（Ｍ＋Ｎａ）；（ＥＳ－）：　４５７．０及び４５９．１　（Ｍ－１）。

【１０７９】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２４７ｂ）の調製

化合物２４７ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２４７ａ）（２２０ｍｇ、０．４７９ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１８０ｍｇ、０．９５８ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の４Ｍ溶液（０．４７９ｍＬ、１．９１６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５３．７ｍｇ、０．１９２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（６５．８ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２４７ｂ）（８６ｍｇ、収率３７％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８６．３　（Ｍ＋１）。

【１０８０】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２４７ｃ）の調製

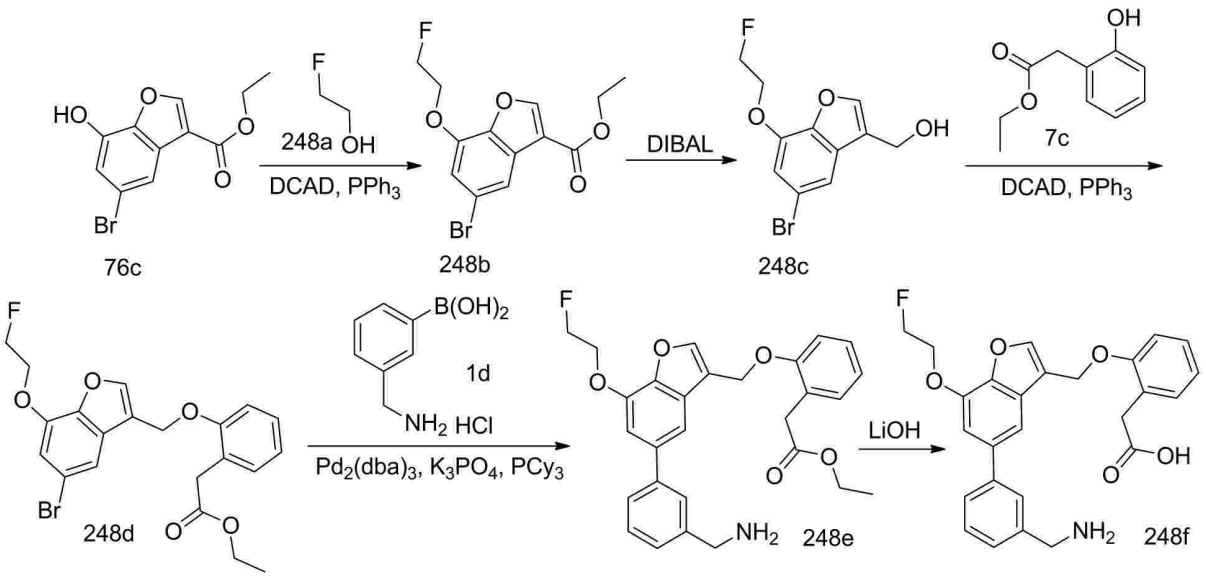
化合物２４７ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２４７ｂ）（８６ｍｇ、０．１７７ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（６０．３ｍｇ、１．４３７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－シクロプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２４７ｃ）（２４ｍｇ、収率１１％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．０４　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．４３　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　７．８８　（ｄｔ，　Ｊ　＝　９．３，　１．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．７２　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．５，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５４　－　７．５９　（ｍ，　２Ｈ），　７．５２　－　７．４２　（ｍ，　２Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　４．０９　（ｓ，　２Ｈ），　３．７６　（ｓ，　３Ｈ），　３．４２　（ｓ，　２Ｈ），　２．４５　－　２．３７　（ｍ，　１Ｈ），　１．１１　－　０．９９　（ｍ，　４

Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４５８．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４５６．１（Ｍ－１）。

【１０８１】

スキーム２４８

【化３３４】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－フルオロエトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２４８ｆ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－７－（２－フルオロエトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２４８ｂ）の調製

化合物２４８ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の５－ブロモ－７－ヒドロキシベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７６ｃ）（５００ｍｇ、１．７５４ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－フルオロエタノール（２４８ａ）（１６９ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号３７１－６２－０）、トリフェニルホスフィン（５２９ｍｇ、２．０１７ｍｍｏｌ）、ビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、７４１ｍｇ、２．０１７ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２５％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－７－（２－フルオロエトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２４８ｂ）（１６０ｍｇ、収率２８％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．８１　（ｓ，１Ｈ），７．６８　（ｄ，Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），７．３０　（ｄ，Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），４．９５　－　４．８６　（ｍ，　１Ｈ），４．７９　－　４．６８　（ｍ，　１Ｈ），４．５９　－　４．５１　（ｍ，　１Ｈ），４．４７　－　４．４１　（ｍ，　１Ｈ），４．３５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），１．３５（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：３３１．０（Ｍ＋１）。

【１０８２】

ステップ－２：（５－ブロモ－７－（２－フルオロエトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（２４８ｃ）の調製

化合物２４８ｃを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２．１１３ｍＬ、比率１）中の５－ブロモ－７－（２－フルオロエトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２４８ｂ）（４２０ｍｇ、１．２６８ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（３．１７ｍＬ、３．１７ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で４時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［

シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ　０～１００％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－７－（２－フルオロエトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（２４８ｃ）（２４５ｍｇ、収率６７％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．９１　（ｓ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２２　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．９２　－　４．８３　（ｍ，　１Ｈ），　４．７７　－　４．６８　（ｍ，　１Ｈ），　４．５８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．６，　１．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．５２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　４．９，　２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．０，　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ）。

【１０８３】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－７－（２－フルオロエトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４８ｄ）の調製

化合物２４８ｄを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ中（５ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－（２－フルオロエトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（２４８ｃ）（２１９ｍｇ、０．７５７ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（１５０ｍｇ、０．８３２ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（２２８ｍｇ、０．８７０ｍｍｏｌ）、ビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、３２０ｍｇ、０．８７０ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２５％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（２－フルオロエトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４８ｄ）（１００ｍｇ、収率２９％）が無色のゲルとして得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１２　（ｓ，　１Ｈ），　７．４５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．２４　（ｍ，　１Ｈ），　７．２３　－　７．１５　（ｍ，３Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２２　（ｓ，　２Ｈ），　４．９４　－　４．８０　（ｍ，　１Ｈ），　４．７９　－　４．６６　（ｍ，　１Ｈ），　４．５８　－　４．４８　（ｍ，　１Ｈ），　４．４３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　４．８，　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．０１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７３．０／４７５．０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１０８４】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－フルオロエトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４８ｅ）の調製

化合物２４８ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（７ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－（２－フルオロエトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４８ｄ）（９５ｍｇ、０．２１１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（４９．３ｍｇ、０．２６３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．２１１ｍＬ、０．８４２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１１．８１ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１９．２８ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で４時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－フルオロエトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４８ｅ）（４４ｍｇ、収率４４％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１０　（ｓ，　１Ｈ），　７．７０　（ｓ，　１Ｈ），　７．５９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３７　－　７．１７　（ｍ，　５Ｈ），　６

．９３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｓ，２Ｈ），４．９３（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｓ，１Ｈ），４．６２（ｓ，１Ｈ），４．５１（ｓ，１Ｈ），３．８２（ｓ，２Ｈ），３．７６（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４７８．２（Ｍ＋１）。

【１０８５】

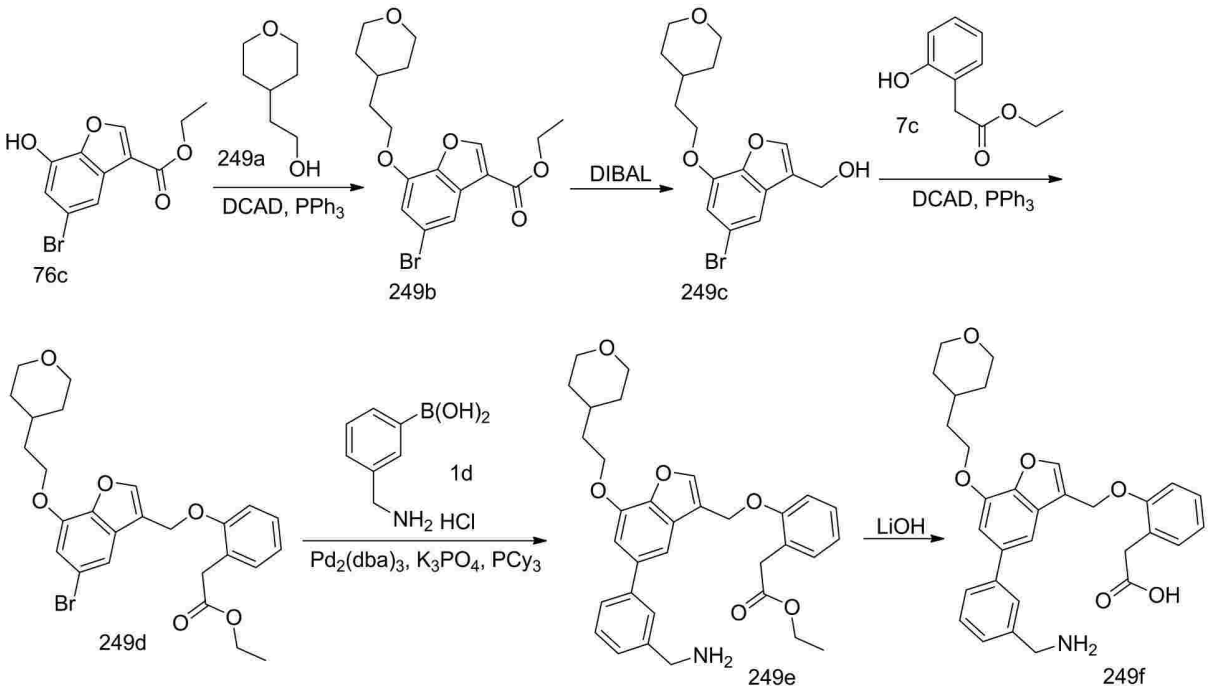
ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－フルオロエトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２４８ｆ）の調製

化合物２４８ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（０．５ｍＬ）、アセトニトリル（０．２５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－フルオロエトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４８ｅ）（４０ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物、１Ｎ（０．２５１ｍＬ、０．２５１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－フルオロエトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２４８ｆ）（１９ｍｇ、収率５１％）のＨＣｌ塩がオフホワイトの固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．１７　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．４８　（ｓ，　２Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．１１　（ｓ，　１Ｈ），　７．９５　（ｓ，　１Ｈ），　７．７８　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．５，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５９　－　７．４２　（ｍ，　２Ｈ），　７．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．１４　（ｍ，　３Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３１　（ｓ，　２Ｈ），　４．９９　－　４．８９　（ｍ，　１Ｈ），　４．７８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　４．９，　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６８　－　４．６１　（ｍ，　１Ｈ），　４．５６　－　４．５１　（ｍ，　１Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１５．０７。ＭＳ（ＥＳ＋）：４５０．１（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４４８．２（Ｍ－１）。

【１０８６】

スキーム２４９

【化３３５】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２４９ｆ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－７－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２４９ｂ）の調製

化合物２４９ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－ヒドロキシベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７６ｃ）（１ｇ、３．５１ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エタノール（２４９ａ）（５７１ｍｇ、４．３８ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号４６７７－１８－３）、トリフェニルホスフィン（１．０５８ｇ、４．０３ｍｍｏｌ）、ビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、１．４８１ｇ、４．０３ｍｍｏｌ）を使用し、反応混合物を室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２５％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－７－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２４９ｂ）（１．３ｇ、収率９３％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．７８（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｑ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，２Ｈ），４．２５（ｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．８４（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．２，４．６，１．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．２９（ｔｄ，Ｊ＝１１．７，１０．８，２．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．８１－１．６１（ｍ，５Ｈ），１．３４（ｔ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，３Ｈ），１．２８－１．２０（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４１９．１／４２１．１（Ｍ＋Ｎａ）。

【１０８７】

ステップ－２：（５－ブロモ－７－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（２４９ｃ）の調製

化合物２４９ｃを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（

５．２５ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２４９ｂ）（１．２５ｇ、３．１５ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（７．８７ｍＬ、７．８７ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で４時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－７－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（２４９ｃ）（８９２ｍｇ、収率８０％）が透明なゲルとして得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．８９　（ｓ，　１Ｈ），　７．４５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２１　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．６，　１．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２２　（ｔ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８４　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１１．２，　４．５，　１．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．３２　－　３．２３　（ｍ，　２Ｈ），　１．８０　－　１．５９　（ｍ，　５Ｈ），　１．２５　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１８．５，　８．７，　４．０　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３７７．１／３７９．０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１０８８】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－７－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４９ｄ）の調製

化合物２４９ｄを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ中（５ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（２４９ｃ）（２６９ｍｇ、０．７５７ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（１５０ｍｇ、０．８３２ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（２２８ｍｇ、０．８７０ｍｍｏｌ）、ビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、３２０ｍｇ、０．８７０ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２５％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４９ｄ）（２００ｍｇ、収率５１％）が無色のゲルとして得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１０　（ｓ，　１Ｈ），　７．４０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．２５　（ｍ，　１Ｈ），　７．２３　－　７．１５　（ｍ，　３Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２１　（ｓ，　２Ｈ），　４．２４　（ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８８　－　３．７９　（ｍ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　３．３２　－　３．２２　（ｍ，　２Ｈ），　１．８５　－　１．５９　（ｍ，　５Ｈ），　１．３８　－　１．１８　（ｍ，　２Ｈ），　１．０１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１７．１／５１９．１　（Ｍ＋１）。

【１０８９】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４９ｅ）の調製

化合物２４９ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４９ｄ）（１９５ｍｇ、０．３７７ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（８８ｍｇ、０．４７１ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の４Ｍ溶液（０．３７７ｍＬ、１．５０８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２１．１４ｍｇ、０

．０７５ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（３４．５ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で４時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４９ｅ）（１５４ｍｇ、収率７５％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．６８　（ｓ，　１Ｈ），　７．６０　－　７．５２　（ｍ，　１Ｈ），　７．４７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．２６　（ｍ，　２Ｈ），　７．２６　－　７．１８　（ｍ，　３Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２８　（ｓ，　２Ｈ），　４．３３　（ｔ，　Ｊ　＝　５．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９０　－　３．６９　（ｍ，　６Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　３．３３　－　３．２４　（ｍ，　２Ｈ），　１．８６　－　１．６０　（ｍ，　５Ｈ），　１．３１　－　１．２２　（ｍ，　２Ｈ），　０．８９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５４４．２　（Ｍ＋１）。

【１０９０】

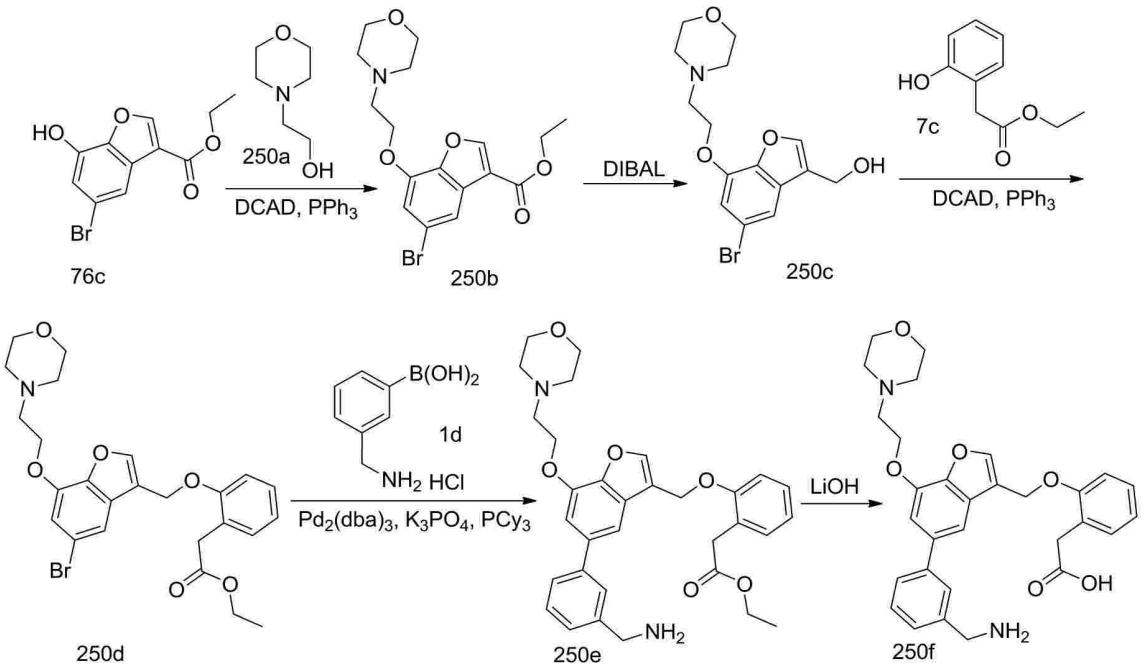
ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２４９ｆ）の調製

化合物２４９ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１．６６ｍＬ）、アセトニトリル（０．８３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４）－イル）エトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４９ｅ）（１５０ｍｇ、０．２７６ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物、１Ｎ（０．８２８ｍＬ、０．８２８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２４９ｆ）（８７ｍｇ、収率６１％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１８　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．５２　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．９５　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．４，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５５　－　７．４３　（ｍ，　２Ｈ），　７．３４　－　７．１５　（ｍ，　４Ｈ），　６．９９　－　６．８６　（ｍ，　１Ｈ），　５．３０　（ｓ，　２Ｈ），　４．３５　（ｔ，　Ｊ　＝　５．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．８５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．４，　４．５，　１．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　３．３３　－　３．２２　（ｍ，　２Ｈ），　１．８８　－　１．６０　（ｍ，　５Ｈ），　１．３９　－　１．１６　（ｍ，　２Ｈ）。ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１６．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　５１４．２　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{31}$Ｈ$_{33}$ＮＯ$_6$．０．５H_2O．　ＨＣｌに関する計算値：Ｃ，　６６．３６；Ｈ，　６．２９；Ｃｌ，　６．３２；Ｎ，　２．５０；実測値：Ｃ，　６６．０８；Ｈ，　６．０３；Ｃｌ，　６．０８；Ｎ，　２．４９。

【１０９１】

スキーム２５０

【化３３６】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－モルホリノエトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２５０ｆ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－７－（２－モルホリノエトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２５０ｂ）の調製

化合物２５０ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－ヒドロキシベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７６ｃ）（１ｇ、３．５１ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２－モルホリノエタノール（２５０ａ）（９２０ｍｇ、７．０２ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号６２２－４０－２）、トリフェニルホスフィン（１．０５８ｇ、４．０３ｍｍｏｌ）、ビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、１．４８１ｇ、４．０３ｍｍｏｌ）を使用し、反応混合物を室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出０～２５％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－７－（２－モルホリノエトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２５０ｂ）（０．９ｇ、収率６４％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．７９ （ｓ， １Ｈ）， ７．６４ （ｔ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３０ （ｄ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．４２ － ４．２７ （ｍ， ４Ｈ）， ３．６２ － ３．５３ （ｍ， ４Ｈ）， ２．７６ （ｔ， Ｊ ＝ ５．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．５０ （ｓ， ４Ｈ）， １．３５ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ３９８．１／４００．１ （Ｍ＋１）。

【１０９２】

ステップ－２：（５－ブロモ－７－（２－モルホリノエトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（２５０ｃ）の調製

化合物２５０ｃを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３．５６ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（２－モルホリノエトキシ）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２５０ｂ）（０．８５ｇ、２．１３４ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（５．３４ｍＬ、５．３４ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で４時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲ

ル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－７－（２－モルホリノエトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（２５０ｃ）（０．７ｇ、収率９２％）が透明なゲルとして得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．９０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２１　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．６，　１．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２９　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６７　－　３．５０　（ｍ，　４Ｈ），　２．７５　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　４Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３５６．１／３５８．１　（Ｍ＋１）。

【１０９３】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－７－（２－モルホリノエトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５０ｄ）の調製

化合物２５０ｄを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－（２－モルホリノエトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（２５０ｃ）（２７０ｍｇ、０．７５７ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（１５０ｍｇ、０．８３２ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（２２８ｍｇ、０．８７０ｍｍｏｌ）、ビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、３２０ｍｇ、０．８７０ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１時間撹拌して調製した。これは、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨで溶出（比率９：１）　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（２－モルホリノエトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５０ｄ）（２９０ｍｇ、収率７４％）が無色のゲルとして得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．２５　（ｍ，　２Ｈ），　７．２４　－　７．１４　（ｍ，　２Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２３　（ｓ，　２Ｈ），　４．６６　（ｄ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９７　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　４Ｈ），　３．７６　（ｔ，　Ｊ　＝　１２．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６５　（ｓ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　４Ｈ），　３．２５　（ｄ，　Ｊ　＝　１１．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．０３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１８．１／５２０．１　（Ｍ＋１）。

【１０９４】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－モルホリノエトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５０ｅ）の調製

化合物２５０ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（７ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－（２－モルホリノエトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５０ｄ）（１１０ｍｇ、０．２１２ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（４９．７ｍｇ、０．２６５ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の４Ｍ溶液（０．２１２ｍＬ、０．８４９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１１．９０ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（１９．４３ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で４時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－モルホリノエトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５０ｅ）（１５ｍｇ、収率１３％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５４５．３　（Ｍ＋１）。

【１０９５】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－モ

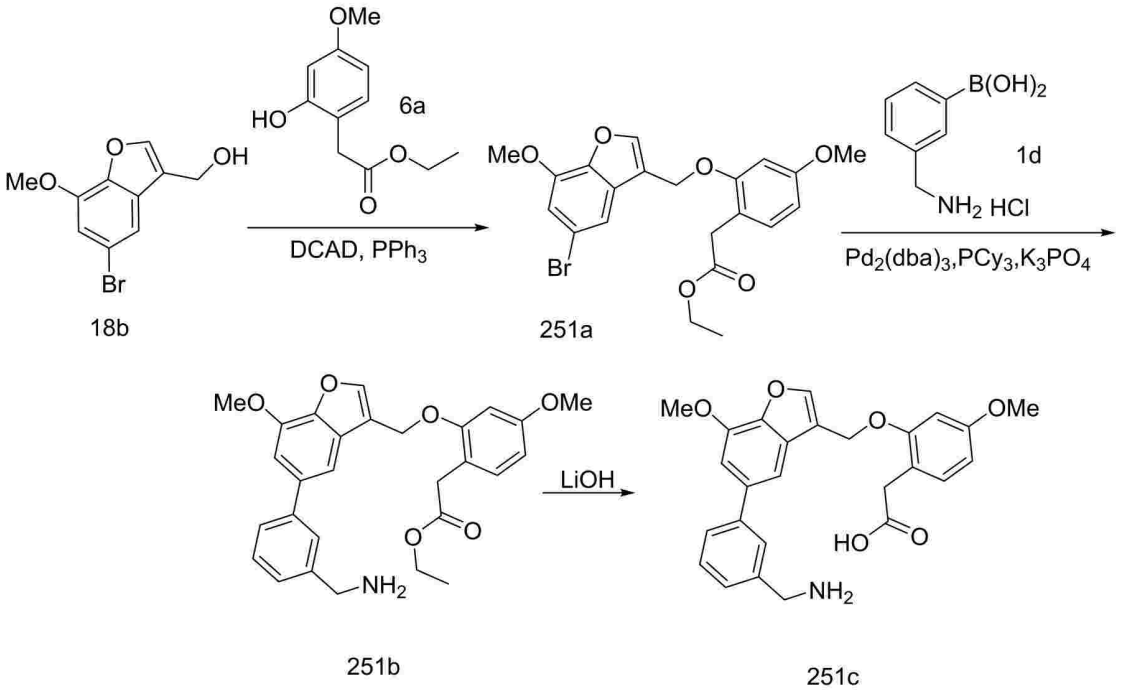
ルホリノエトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２５０ｆ）の調製

化合物２５０ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（０．２ｍＬ）、アセトニトリル（０．１ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－モルホリノエトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５０ｅ）（１４ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物、１Ｎ（０．１０３ｍＬ、０．１０３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２－モルホリノエトキシ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２５０ｆ）（７ｍｇ、収率５３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　７．９５　（ｓ，　１Ｈ），　７．９２　（ｔ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．７，　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２８　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．８，　７．４，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１４　（ｍ，　２Ｈ），　６．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３１　（ｓ，　２Ｈ），　４．７８　（ｔ，　Ｊ　＝　４．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２１　（ｓ，　２Ｈ），　４．１０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１３．１，　３．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９０　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１３．３，　１１．６，　２．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８０　－　３．６７　（ｍ，　４Ｈ），　３．６１　（ｓ，　２Ｈ），　３．４６　－　３．３３　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１７．２　（Ｍ＋１）。

【１０９６】

スキーム２５１

【化３３７】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２５１ｃ）の調製

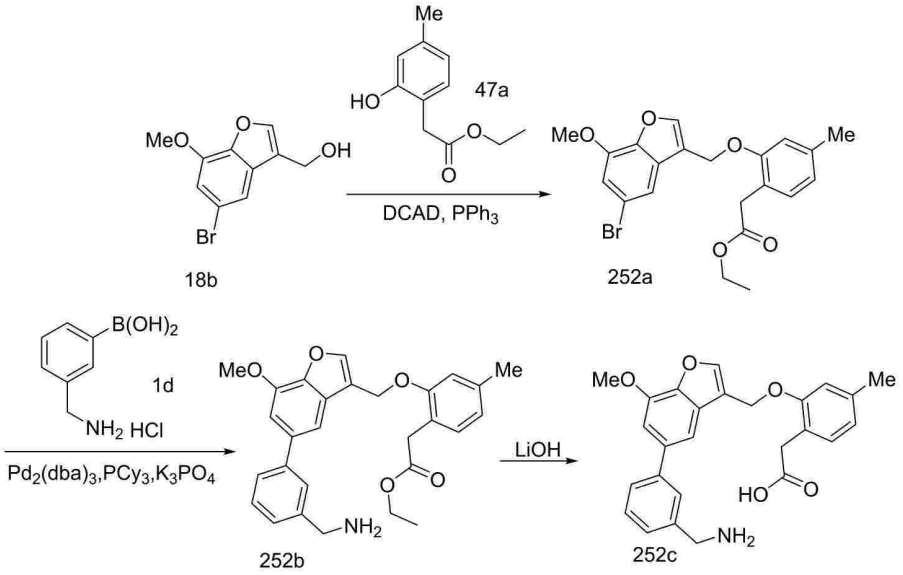
ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２５１ａ）の調製
化合物２５１ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メタノール（１８ｂ）（３００ｍｇ、１．１６７ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（２７０ｍｇ、１．２８４ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（３５２ｍｇ、１．３４２ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、４９３ｍｇ、１．３４２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２５％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２５１ａ）（３７０ｍｇ、収率７１％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４９．０／４５１．０　（Ｍ＋１）；４７１．０／４７３．０　（Ｍ＋Ｎａ）。
【１０９７】
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２５１ｂ）の調製
化合物２５１ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２５１ａ）（３００ｍｇ、０．６６８ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１５６ｍｇ、０．８３５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．６６８ｍＬ、２．６７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（０．０５６ｇ、０．２００ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９２ｍｇ、０．１００ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２５１ｂ）（１５０ｍｇ、収率４７％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．０８　（ｓ，　１Ｈ），　７．６９　（ｓ，　１Ｈ），　７．５７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，１Ｈ），　７．４７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２７　（ｓ，　２Ｈ），　４．０４　（ｓ，　３Ｈ），　３．８４　－　３．６６　（ｍ，　７Ｈ），　３．４７　（ｓ，　２Ｈ），　０．８９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７６．２　（Ｍ＋１）。
【１０９８】
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２５１ｃ）の調製
化合物２５１ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１．８ｍＬ）、アセトニトリル（０．９ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２５１ｂ）（１４０ｍｇ、０．２９４ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物、１Ｎ（０．８８３ｍＬ、０．８８３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２５１ｃ）（１１

１ｍｇ、収率８４％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．３８　（ｓ，　２Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．９１　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．７，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４９　－　７．４２　（ｍ，　１Ｈ），　７．２８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２９　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　４．０５　（ｓ，　３Ｈ），　３．７６　（ｓ，　３Ｈ），　３．４５　（ｓ，　２Ｈ）。ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４８．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４４６．１　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{26}$Ｈ$_{25}$ＮＯ$_6$．０．７５Ｈ$_2$Ｏ．ＨＣｌに関する計算値：Ｃ，　６２．７８；Ｈ，　５．５７；Ｃｌ，　７．１３；Ｎ，　２．８２；実測値：Ｃ，　６２．７３；Ｈ，　５．５９；Ｃｌ，　６．９１；Ｎ，　２．８８。

【１０９９】

スキーム２５２

【化３３８】



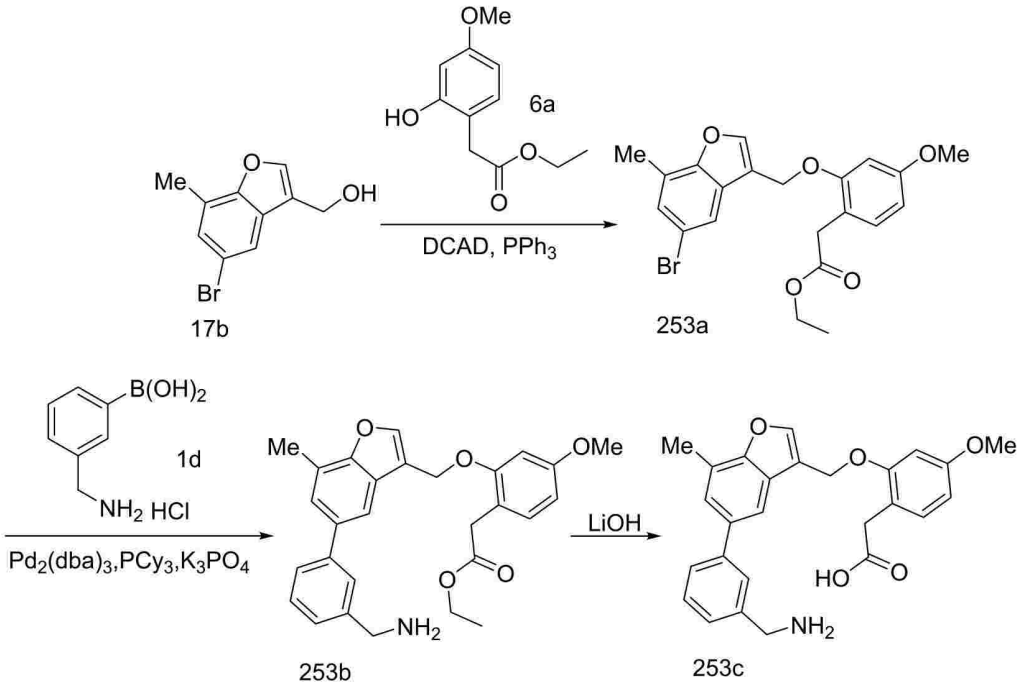
２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（２５２ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２５２ａ）の調製

化合物２５２ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メタノール（１８ｂ）（３００ｍｇ、１．１６７ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）酢酸エチル（４７ａ）（２４９ｍｇ、１．２８４ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（３５２ｍｇ、１．３４２ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、４９３ｍｇ、１．３４２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２５％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２５２ａ）（３７５ｍｇ、収率７４％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３３．０／４３５．０（Ｍ＋１）；４５５．０／４５７．０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１１００】
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２５２ｂ）の調製
化合物２５１ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２５２ａ）（３００ｍｇ、０．６９２ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１６２ｍｇ、０．８６５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．６９２ｍＬ、２．７７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（０．０５８ｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９５ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２５２ｂ）（１７５ｍｇ、収率５５％）が無色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６０．２　（Ｍ＋１）。
【１１０１】
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（２５２ｃ）の調製
化合物２５２ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２．１ｍＬ）、アセトニトリル（１．０５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２５２ｂ）（１６０ｍｇ、０．３４８ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物、１Ｎ（１．０４５ｍＬ、１．０４５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（２５２ｃ）（９５ｍｇ、収率６３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．４５　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．０８　（ｓ，　１Ｈ），　７．９３　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．６，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５４　－　７．４３　（ｍ，　２Ｈ），　７．２９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１０　－　７．０３　（ｍ，　２Ｈ），　６．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２７　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　４．０６　（ｓ，　３Ｈ），　３．４８　（ｓ，　２Ｈ），　２．３１　（ｓ，　３Ｈ）。ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３２．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４３０．１　（Ｍ－１）；解析　$C_{26}H_{25}NO_5$　H_2O．１．０５ＨＣｌに関する計算値：Ｃ，　６４．０２；Ｈ，　５．８０；Ｃｌ，　７．６３；Ｎ，　２．８７；実測値：Ｃ，　６４．２９；Ｈ，　５．７９；Ｃｌ，７．７４；Ｎ，　３．０４。
【１１０２】
スキーム２５３

【化３３９】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２５３ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２５３ａ）の調製

化合物２５３ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（８ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メタノール（１７ｂ）（２４０ｍｇ、０．９９６ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（２３０ｍｇ、１．０９５ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（３００ｍｇ、１．１４５ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（４ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、４２０ｍｇ、１．１４５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２５％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２５３ａ）（２６５ｍｇ、収率６１％）が無色のガムとして得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５５．０／４５７．０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１１０３】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２５３ｂ）の調製

化合物２５３ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２５３ａ）（２６０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１４１ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．６ｍＬ、２．４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５０．５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（８２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８

０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２５３ｂ）（１６０ｍｇ、収率５８％）が無色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６０．２　（Ｍ＋１）。

【１１０４】

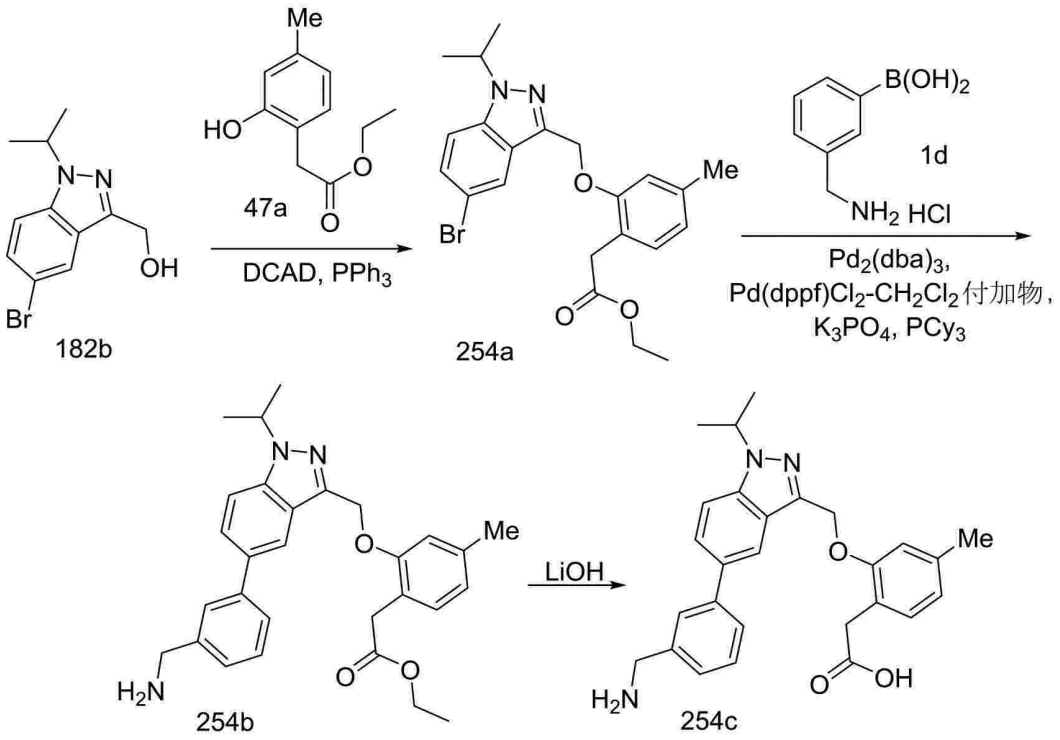
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２５３ｃ）の調製

化合物２５３ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、アセトニトリル（１ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２５３ｂ）（１５０ｍｇ、０．３２６ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物、１Ｎ（０．９７９ｍＬ、０．９７９ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２５３ｃ）（８５ｍｇ、収率６０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．３３　（ｓ，　２Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．１３　（ｓ，　１Ｈ），　７．８６　（ｓ，　１Ｈ），　７．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７４　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．７，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７　－　７．４２　（ｍ，　３Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３１　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．７７　（ｓ，　３Ｈ），　３．４５　（ｓ，　２Ｈ），　２．５６　（ｓ，　３Ｈ）。ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３２．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４３０．１　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{26}$Ｈ$_{25}$ＮＯ$_{5}$．０．５Ｈ$_{2}$Ｏ．ＨＣｌに関する計算値：Ｃ，　６５．４７；Ｈ，　５．７１；Ｃｌ，　７．４３；Ｎ，　２．９４；実測値：Ｃ，　６５．５２；Ｈ，　５．４４；Ｃｌ，　７．８２；Ｎ，　３．０４。

【１１０５】

スキーム２５４

【化３４０】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（２５４ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２５４ａ）の調製

化合物２５４ａを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１８２ｂ）（３２０ｍｇ、１．１８９ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３７４ｍｇ、１．４２７ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）酢酸エチル（４７ａ）（２４２ｍｇ、１．２４８ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＤＣＡＤ（５２４ｍｇ、１．４２７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２５４ａ）（４００ｍｇ、収率７６％）が淡黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４５．１０　＆　４４７．１０　（Ｍ＋１）；４６７．０５　＆　４６９．１０　（Ｍ＋Ｎａ）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４４３．１０　＆　４４５．０５　（Ｍ－１）。

【１１０６】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２５４ｂ）の調製

化合物２５４ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（４ｍＬ）及びＴＨＦ（４ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２５４ａ）（４００ｍｇ、０．８９８ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３３７ｍｇ、１．７９６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．７９６ｍＬ、３．５９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５０．４ｍｇ、０．１

８０ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（８２ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（７３．３ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２５４ｂ）（２７０ｍｇ、収率６４％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：４７２．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４７０．２０　（Ｍ－１）。

【１１０７】

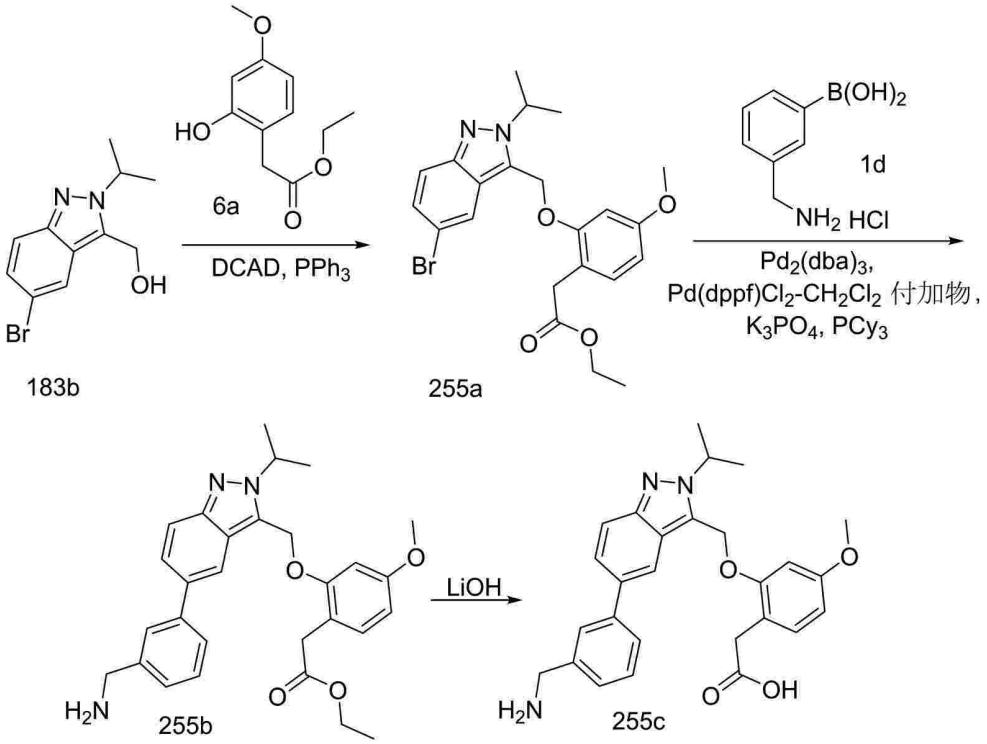
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（２５４ｃ）の調製

化合物２５４ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２５４ｂ）（２７０ｍｇ、０．５７３ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（７２．１ｍｇ、１．７１８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（２５４ｃ）（９５ｍｇ、収率３７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．０８　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．４１　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．０７　（ｓ，　１Ｈ），　７．８７　（ｓ，　１Ｈ），　７．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９　－　７．６９　（ｍ，　２Ｈ），　７．５１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４７　－　７．４１　（ｍ，　１Ｈ），　７．１３　（ｓ，　１Ｈ），　７．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４４　（ｓ，　２Ｈ），　５．０４　（ｈ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１０　（ｓ，　２Ｈ），　３．４７　（ｓ，　２Ｈ），　２．２９　（ｓ，　３Ｈ），　１．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４４．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４４２．２０　（Ｍ－１）；解析　$C_{27}H_{29}N_3O_3$．ＨＣｌ．H_2Oに関する計算値：Ｃ，　６５．１２；Ｈ，　６．４８；Ｃｌ，　７．１２；Ｎ，　８．４４；実測値：Ｃ，　６５．４１；Ｈ，　６．３５；Ｃｌ，　６．９７；Ｎ，　８．５０。

【１１０８】

スキーム２５５

【化３４１】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２５５ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２５５ａ）の調製

化合物２５５ａを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１８３ｂ）（５５０ｍｇ、２．０４４ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（６４３ｍｇ、２．４５２ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（４５１ｍｇ、２．１４６ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＤＣＡＤ（９００ｍｇ、２．４５２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２５５ａ）（２２０ｍｇ、収率２３％）が淡黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６１．１０　＆　４６３．０５　（Ｍ＋１）。

【１１０９】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２５５ｂ）の調製

化合物２５５ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２５５ａ）（２２０ｍｇ、０．４７７ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１７９ｍｇ、０．９５４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．９５４ｍＬ、１．９０７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２６．７ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４３．７ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（３８．９ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）を使用し

、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２５５ｂ）（７０ｍｇ、収率３０％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８８．２０　（Ｍ＋１）。

【１１１０】

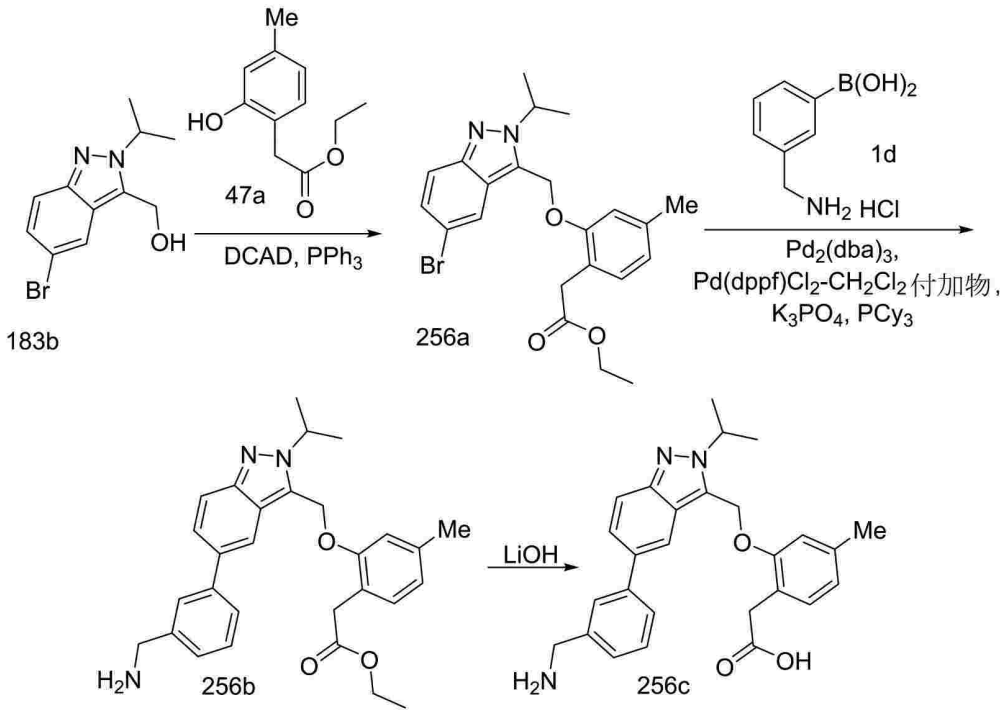
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２５５ｃ）の調製

化合物２５５ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２５５ｂ）（７０ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１８．０７ｍｇ、０．４３１ｍｍｏｌ）を使用し、５０℃で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２５５ｃ）（４０ｍｇ、収率６１％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．３４（ｓ，３Ｈ，Ｄ２Ｏ交換可能），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝９．０，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｓ，２Ｈ），５．１１－４．８３（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．４０（ｓ，２Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４６０．８０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４５８．８０（Ｍ－１）；解析　$C_{27}H_{29}N_3O_4$．１．５ＨＣｌ．２H_2Oに関する計算値：Ｃ，５８．９３；Ｈ，６．３２；Ｃｌ，９．６６；Ｎ，７．６４；実測値：Ｃ，５９．１０；Ｈ，６．１０；Ｃｌ，９．９５；Ｎ，７．４２。

【１１１１】

スキーム２５６

【化３４２】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（２５６ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２５６ａ）の調製

化合物２５６ａを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１８３ｂ）（５５０ｍｇ、２．０４４ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（６４３ｍｇ、２．４５２ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）酢酸エチル（４７ａ）（４１７ｍｇ、２．１４６ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＤＣＡＤ（９００ｍｇ、２．４５２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２５６ａ）（１９０ｍｇ、収率２１％）が淡黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．１，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１５　（ｓ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５５　（ｓ，　２Ｈ），　４．９８　（ｐ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．８０　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．４５　（ｓ，　２Ｈ），　２．３３　（ｓ，　３Ｈ），　１．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　６Ｈ），　０．８８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４５．１０　＆　４４７．１０　（Ｍ＋１）。

【１１１２】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２５６ｂ）の調製

化合物２５６ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２５６ａ）（１９０ｍｇ、０．４２７ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１６０ｍｇ、０．８５３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．８５３ｍＬ、１．７０７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２３．９３ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３９．１ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（３４．８ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２５６ｂ）（１３０ｍｇ、収率６５％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７２．２０　（Ｍ＋１）。

【１１１３】

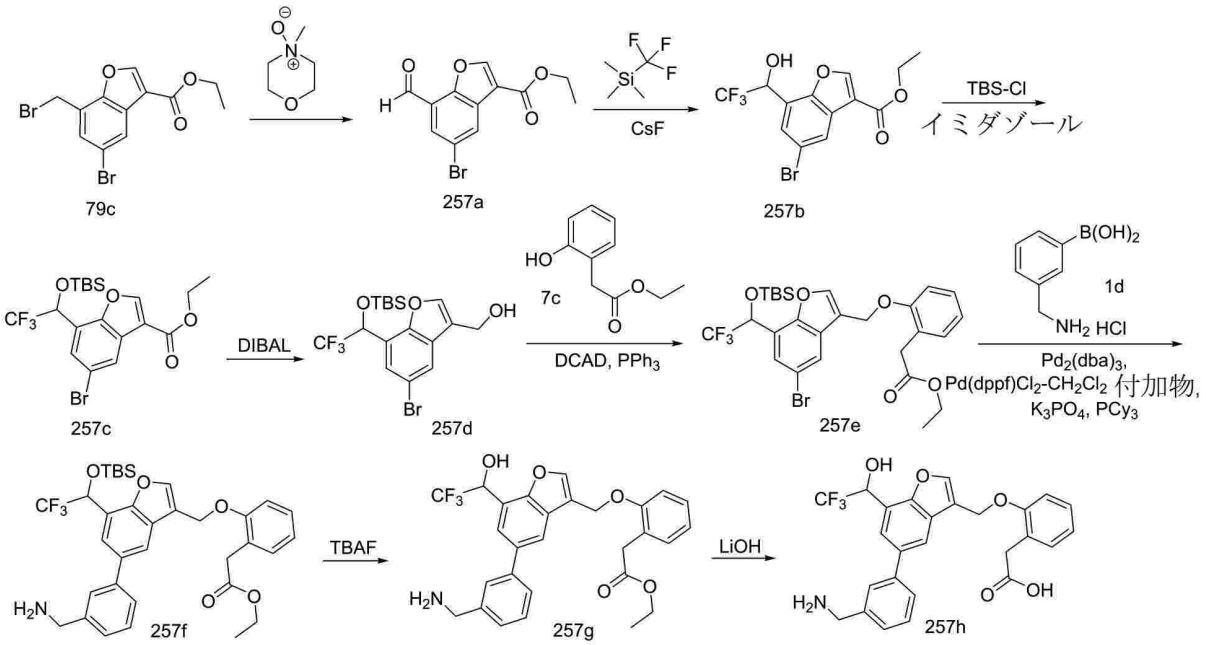
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（２５６ｃ）の調製

化合物２５６ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２５６ｂ）（１３０ｍｇ、０．２７６ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（３４．７ｍｇ、０．８２７ｍｍｏｌ）を使用し、５０℃で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－イソプロピル－２Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（２５６ｃ）（８０ｍｇ、収率６５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．３７　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ２Ｏ　交換可能），　８．２３　（ｓ，　１Ｈ），　７．９１　（ｓ，　１Ｈ），　７．７８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．２，　２．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．６６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．１，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２０　（ｓ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６１　（ｓ，　２Ｈ），　５．１７　－　４．８９　（ｍ，　１Ｈ），　４．１４　－　４．０７　（ｍ，　２Ｈ），　３．４３　（ｓ，　２Ｈ），　２．３４　（ｓ，　３Ｈ），　１．５５　（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４４．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４４２．２０　（Ｍ－１）；解析　$C_{27}H_{29}N_3O_3$．１．２５ＨＣｌ．１．５H_2Oに関する計算値：Ｃ，　６２．８３；Ｈ，　６．４９；Ｃｌ，　８．５９；Ｎ，　８．１４；実測値：Ｃ，　６２．５２；Ｈ，　６．３６；Ｃｌ，　９．００；Ｎ，　８．０１。

【１１１４】

スキーム２５７

【化３４３】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２５７ｈ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－７－ホルミルベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２５７ａ）の調製

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７９ｃ）（５００ｍｇ、１．３８１ｍｍｏｌ）の溶液に、４－メチルモルホリン４－オキシド（４８５ｍｇ、４．１４ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で６時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～７０％］を使用して精製し、５－ブロモ－７－ホルミルベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２５７ａ）（１５０ｍｇ、収率３７％）を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．２４　（ｓ，　１Ｈ），　９．００　（ｓ，　１Ｈ），　８．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３８　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．３６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　２９６．９０　（Ｍ＋１）。

【１１１５】

ステップ－２：５－ブロモ－７－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２５７ｂ）の調製

化合物２５７ｂを、スキーム１４０のステップ－１で報告された手順に従って、無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－ホルミルベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２５７ａ）（０．４５ｇ、１．５１５ｍｍｏｌ）から、トリメチル（トリフルオロメチル）シラン（０．２８０ｇ、１．９６９ｍｍｏｌ）、ＣｓＦ（０．２３０ｇ、１．５１５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－７－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２５７ｂ）（８００ｍｇ、収率６９％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳ

Ｏ－ｄ$_6$）　δ　８．９２　（ｓ，　１Ｈ），　８．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　１Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　５．６５　（ｐ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．３４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【１１１６】

ステップ－３：５－ブロモ－７－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２，２－トリフルオロエチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２５７ｃ）の調製

化合物２５７ｃを、スキーム１４０のステップ－１で報告された手順に従って、無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２５７ｂ）（４００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）から、ＴＢＳ－Ｃｌ（２４６ｍｇ、１．６３４ｍｍｏｌ）、イミダゾール（１４８ｍｇ、２．１７９ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１８時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－７－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２，２－トリフルオロエチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２５７ｃ）（２７０ｍｇ、収率５２％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．９６　（ｓ，　１Ｈ），　８．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．８３　（ｑ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．３４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．８４　（ｓ，　９Ｈ），　０．１３　（ｓ，　３Ｈ），　－０．０８　（ｓ，　３Ｈ）。

【１１１７】

ステップ－４：（５－ブロモ－７－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２，２－トリフルオロエチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（２５７ｄ）の調製

化合物２５７ｄを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２，２－トリフルオロエチル）ベンゾフラン－３－カルボキシレートエチル（２５７ｃ）（２７０ｍｇ、０．５６１ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（１．４０２ｍＬ、１．４０２ｍｍｏｌ）を使用し、－７８℃で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－７－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２，２－トリフルオロエチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（２５７ｄ）（１０５ｍｇ、収率４３％）が淡黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．０４　（ｓ，　１Ｈ），　７．９８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．７９　－　５．７２　（ｍ，　１Ｈ），　５．２６　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．６，　１．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　０．８４　（ｓ，　９Ｈ），　０．１２　（ｓ，　３Ｈ），　－０．０７　（ｓ，　３Ｈ）。

【１１１８】

ステップ－５：２－（２－（（５－ブロモ－７－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２，２－トリフルオロエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５７ｅ）の調製

化合物２５７ｅを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２，２－トリフルオロエチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（２５７ｄ）（１００ｍｇ、０．２２８ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（７１．６ｍｇ、

０．２７３ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（４３．１ｍｇ、０．２３９ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（１００ｍｇ、０．２７３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で６０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～８０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２，２－トリフルオロエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５７ｅ）（１００ｍｇ、収率７３％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．２５　（ｓ，　１Ｈ），　７．９２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．２５　（ｍ，　１Ｈ），　７．２５　－　７．１６　（ｍ，　２Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．８４　－　５．７４　（ｍ，　１Ｈ），　５．２４　（ｓ，　２Ｈ），　３．８７　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，２Ｈ），　０．９２　－　０．８６　（ｍ，　３Ｈ），　０．８５　（ｓ，　９Ｈ），　０．１４　（ｓ，　３Ｈ），　－０．０６　（ｓ，　３Ｈ）。

【１１１９】

ステップ－６：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２，２－トリフルオロエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５７ｆ）の調製

化合物２５７ｆを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２，２－トリフルオロエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５７ｅ）（１００ｍｇ、０．１６６ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（６２．３ｍｇ、０．３３２ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の２Ｍ溶液（０．３３２ｍＬ、０．６６５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（９．３２ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（１５．２２ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加物（１３．５８ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２，２－トリフルオロエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５７ｆ）（８０ｍｇ、収率７７％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　６２８．７０　（Ｍ＋１）。

【１１２０】

ステップ－７：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５７ｇ）の調製

化合物２５７ｇを、スキーム３のステップ－２で報告された手順に従って、ＴＨＦ（５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２，２－トリフルオロエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５７ｆ）（８０ｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）から、ＴＨＦ中の１Ｍ　ＴＢＡＦ（０．１９１ｍＬ、０．１９１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５７ｇ）（６０ｍｇ、収率９２％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：　５１４．７０　（Ｍ＋１）。

【１１２１】

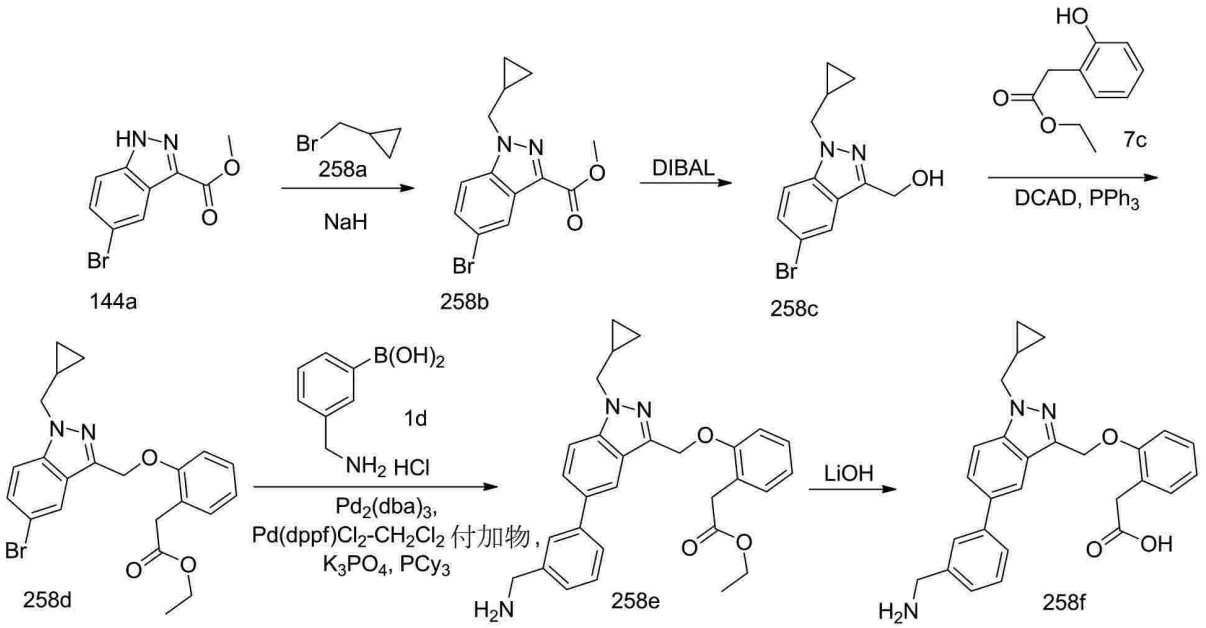
ステップ－８：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２５７ｈ）の調製

化合物２５７ｈを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５７ｇ）（６０ｍｇ、０．１１７ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１４．７１ｍｇ、０．３５１ｍｍｏｌ）を使用し、５０℃で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２５７ｈ）（２０ｍｇ、収率３５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．１３ （ｓ， １Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能）， ８．２４ （ｓ， ２Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能）， ８．２０ （ｓ， １Ｈ）， ８．０４ （ｓ， １Ｈ）， ７．８７ － ７．７９ （ｍ， ２Ｈ）， ７．７４ （ｄ， Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５５ （ｔ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５１ － ７．４３ （ｍ， １Ｈ）， ７．２８ （ｔ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２５ － ７．１７ （ｍ， ３Ｈ）， ６．９３ （ｔ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．７３ － ５．６１ （ｍ， １Ｈ）， ５．３４ （ｓ， ２Ｈ）， ４．１３ （ｓ， ２Ｈ）， ３．５４ （ｓ， ２Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ （２８２ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ －７６．５９；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４８６．１０ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ４８４．１０ （Ｍ－１）。

【１１２２】

スキーム２５８

【化３４４】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２５８ｆ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸メチル（２５８ｂ）の調製

化合物２５８ｂを、スキーム６７のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（

４０ｍＬ）中の５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸メチル（１４４ａ）（３ｇ、１１．７６ｍｍｏｌ）から、（ブロモメチル）シクロプロパン（２５８ａ）（４．７６ｇ、３５．３ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号７０５１－３４－５）、水素化ナトリウム（９４１ｍｇ、２３．５２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸メチル（２５８ｂ）（０．８１０ｇ、収率２２％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．２１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８，　０．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９０　（ｄ，　Ｊ　＝　９．０，　０．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．０，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９３　（ｓ，　３Ｈ），　１．４０　－　１．２３　（ｍ，　１Ｈ），　０．５６　－　０．３９　（ｍ，　４Ｈ）。

【１１２３】

ステップ－２：（５－ブロモ－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（２５８ｃ）の調製

化合物２５８ｃを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸メチル（２５８ｂ）（０．８ｇ、２．５９ｍｍｏｌ）から、ＴＨＦ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（６．４７ｍＬ、６．４７ｍｍｏｌ）を使用し、－７８℃で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（２５８ｃ）（０．５３ｇ、収率７３％）が淡黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．９，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　５．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　３．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．３０　－　１．１８　（ｍ，　１Ｈ），　０．５０　－　０．３４　（ｍ，　４Ｈ）。

【１１２４】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５８ｄ）の調製

化合物２５８ｄを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（２５８ｃ）（１５０ｍｇ、０．５３４ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３５８ｍｇ、１．３６５ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（２４６ｍｇ、１．３６５ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（１６８ｍｇ、０．６４０ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で６０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～８０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５８ｄ）（１２０ｍｇ、収率５１％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．９，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．１７　（ｍ，　３Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．１，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３８　（ｓ，　２Ｈ），　４．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　１．３３　－　１．２１　（ｍ，　１Ｈ），　０．９５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．５０

－ ０．３７ （ｍ， ４Ｈ）。

【１１２５】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５８ｅ）の調製

化合物２５８ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５８ｄ）（１２０ｍｇ、０．２７１ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１０１ｍｇ、０．５４１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．５４１ｍＬ、１．０８３ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１５．１８ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２４．７９ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（２２．１ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出 ０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５８ｅ）（１００ｍｇ、収率７９％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４７０．３０ （Ｍ＋１）。

【１１２６】

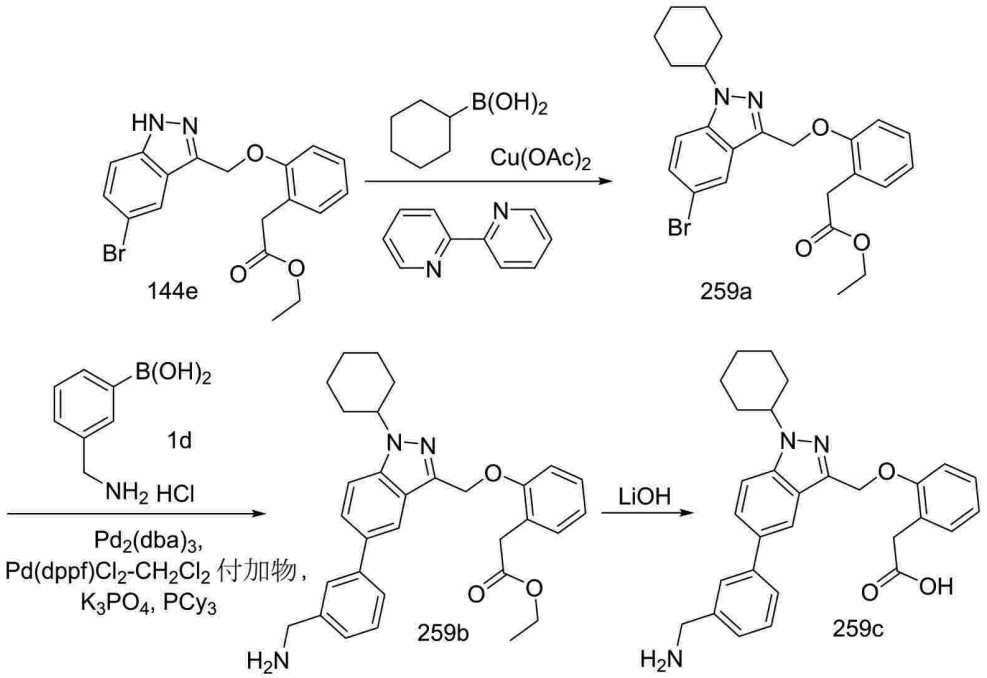
ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２５８ｆ）の調製

化合物２５８ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５８ｅ）（１００ｍｇ、０．２１３ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（２６．８ｍｇ、０．６３９ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２５８ｆ）（４０ｍｇ、収率４３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．４６ （ｓ， ３Ｈ， Ｄ２Ｏ 交換可能）， ８．０９ （ｓ， １Ｈ）， ７．９０ （ｓ， １Ｈ）， ７．８５ （ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８０ － ７．７１ （ｍ， ２Ｈ）， ７．５５ － ７．４２ （ｍ， ２Ｈ）， ７．３２ － ７．２４ （ｍ， ２Ｈ）， ７．２４ － ７．１４ （ｍ， １Ｈ）， ６．９２ （ｄｄｄ， Ｊ ＝ ７．８， ６．３， ２．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．４６ （ｓ， ２Ｈ）， ４．３５ （ｄ， Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．１５ － ４．０４ （ｍ， ２Ｈ）， ３．５３ （ｓ， ２Ｈ）， １．３９ － １．１４ （ｍ， １Ｈ）， ０．５７ － ０．３３ （ｍ， ４Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４４２．２０ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ４４０．２０ （Ｍ－１）；解析 $C_{27}H_{27}N_3O_3 . 1.5HCl . 1.25H_2O$に関する計算値：Ｃ， ６２．５２；Ｈ， ６．０２；Ｃｌ， １０．２５；Ｎ， ８．１０；実測値：Ｃ， ６２．７７；Ｈ， ６．００；Ｃｌ， １０．７０；Ｎ， ８．３１。

【１１２７】

スキーム２５９

【化３４５】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロヘキシル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２５９ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－１－シクロヘキシル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５９ａ）の調製

化合物２５９ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＥ（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４４ｅ）（０．５００ｇ、１．２８５ｍｍｏｌ）から、シクロヘキシルボロン酸（０．３２９ｇ、２．５７ｍｍｏｌ）、２，２’－ビピリジン（２０１ｍｇ、１．２８５ｍｍｏｌ）、酢酸銅（ＩＩ）（０．２３３ｇ、１．２８５ｍｍｏｌ）を使用し、７０℃で６時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－１－シクロヘキシル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５９ａ）（０．３３０ｇ、収率５５％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７１．１０　＆　４７３．１０　（Ｍ＋１）；４９３．１０　＆　４９５．１０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１１２８】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロヘキシル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５９ｂ）の調製

化合物２５９ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－シクロヘキシル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５９ａ）（０．３３ｇ、０．７ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２６２ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$の２Ｍ溶液（１．４ｍＬ、２．８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３９．３ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（６４．１ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加物（５７．２ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、Ｄ

ＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロヘキシル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５９ｂ）（０．２００ｇ、収率５７％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９８．３０　（Ｍ＋１）。

【１１２９】

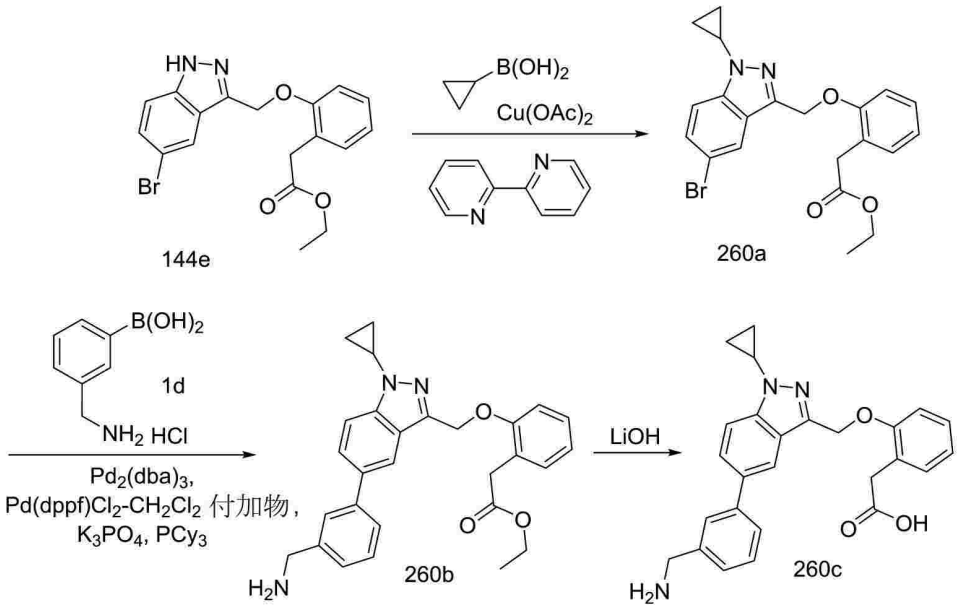
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロヘキシル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２５９ｃ）の調製

化合物２５９ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロヘキシル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２５９ｂ）（２００ｍｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１０１ｍｇ、２．４１１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロヘキシル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２５９ｃ）（６５ｍｇ、収率３４％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．１６　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．５８　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．０８　（ｓ，　１Ｈ），　７．９１　（ｓ，　１Ｈ），　７．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７　－　７．６９　（ｍ，　１Ｈ），　７．５３　－７．４３　（ｍ，　２Ｈ），　７．３２　－　７．２４　（ｍ，　２Ｈ），　７．２４　－　７．１６　（ｍ，　１Ｈ），　６．９６　－　６．８８　（ｍ，　１Ｈ），　５．４４　（ｓ，　２Ｈ），　４．８０　－　４．５３　（ｍ，　１Ｈ），　４．２５　－　３．９７　（ｍ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　２．０６　－　１．７９　（ｍ，　６Ｈ），　１．７９　－　１．６４　（ｍ，　１Ｈ），　１．６４　－　１．４１　（ｍ，　２Ｈ），　１．４１　－　１．１５　（ｍ，　１Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７０．３０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４６８．２０　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{29}$Ｈ$_{31}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{3}$．ＨＣｌ．Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　６６．４７；Ｈ，　６．５４；Ｃｌ，　６．７６；Ｎ，　８．０２；実測値：Ｃ，　６６．２９；Ｈ，　６．４０；Ｃｌ，　６．９９；Ｎ，　７．８７。

【１１３０】

スキーム２６０

【化３４６】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６０ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－１－シクロプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６０ａ）の調製

化合物２６０ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＥ（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４４ｅ）（５００ｍｇ、１．２８５ｍｍｏｌ）から、シクロプロピルボロン酸（２２１ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ）、２，２’－ビピリジン（２０１ｍｇ、１．２８５ｍｍｏｌ）、酢酸銅（ＩＩ）（２３３ｍｇ、１．２８５ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（２７２ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌し、続いて７０℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－１－シクロプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６０ａ）（２２０ｍｇ、収率４０％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．９５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１．９，　０．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．９，　０．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．９，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２８　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．７，　７．１，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２１　（ｄｄｔ，　Ｊ　＝　７．２，　５．５，　２．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３４　（ｓ，　２Ｈ），　３．９２　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８３　－　３．７２　（ｍ，　１Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ），　１．１９　－　１．０８　（ｍ，　４Ｈ），　０．９５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【１１３１】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６０ｂ）の調製

化合物２６０ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－シクロプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６０ａ）（２００

ｍｇ、０．４６６ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１７５ｍｇ、０．９３２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．９３２ｍＬ、１．８６３ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２６．１ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）、及び$Pd_2(dba)_3$（４２．７ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（３８ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６０ｂ）（１５０ｍｇ、収率７１％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５６．３０　（Ｍ＋１）。

【１１３２】

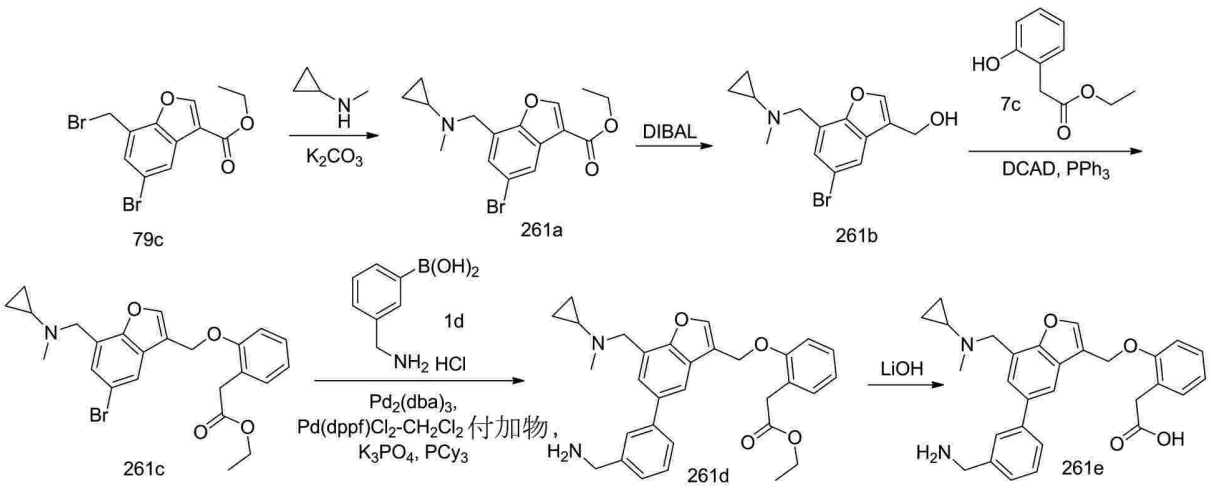
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６０ｃ）の調製

化合物２６０ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６０ｂ）（１５０ｍｇ、０．３２９ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（４１．５ｍｇ、０．９８８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６０ｃ）（６０ｍｇ、収率４３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．４０　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８８　（ｓ，　１Ｈ），　７．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，２Ｈ），　７．７４　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．５，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２９　－　７．２３　（ｍ，　２Ｈ），　７．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９８　－　６．８７　（ｍ，　１Ｈ），　５．４２　（ｓ，　２Ｈ），　４．１６　－　４．０６　（ｍ，　２Ｈ），　３．８６　－　３．７４　（ｍ，　１Ｈ），　３．５２　（ｓ，　２Ｈ），　１．２０　－　１．１１　（ｍ，　４Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４２８．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４２６．１０　（Ｍ－１）；解析　$C_{26}H_{25}N_3O_3$．１．２ＨＣｌ．　０．２５H_2Oに関する計算値：Ｃ，　６５．６４；Ｈ，５．６６；Ｃｌ，　８．９４；Ｎ，　８．８３；実測値：Ｃ，　６５．４８；Ｈ，　５．５２；Ｃｌ，　８．７０；Ｎ，　８．８５。

【１１３３】

スキーム２６１

【化３４７】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピル（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６１ｅ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－７－（（シクロプロピル（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２６１ａ）の調製

化合物２６１ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７９ｃ）（５００ｍｇ、１．３８１ｍｍｏｌ）から、Ｎ－メチルシクロプロパンアミン（１９６ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号５１６３－２０－２）、炭酸カリウム（５７３ｍｇ、４．１４ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－７－（（シクロプロピル（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２６１ａ）（４５０ｍｇ、収率９３％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３５２．０５　（Ｍ＋１）。

【１１３４】

ステップ－２：（５－ブロモ－７－（（シクロプロピル（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（２６１ｂ）の調製

化合物２６１ｂを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（（シクロプロピル（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２６１ａ）（４５０ｍｇ、１．２７８ｍｍｏｌ）から、ＴＨＦ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（３．１９ｍＬ、３．１９ｍｍｏｌ）を使用し、－７８℃で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－７－（（シクロプロピル（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（２６１ｂ）（２４０ｍｇ、収率６１％）が淡黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．９２　（ｓ，　１Ｈ），　７．７８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２５　－　５．１２　（ｍ，　１Ｈ），　４．６３　－　４．５３　（ｍ，　２Ｈ），　３．８８　（ｓ，　２Ｈ），　２．１９　（ｓ，　３Ｈ），　１．８１　－　１．７１　（ｍ，　１Ｈ），　０．４５　－　０．３４　（ｍ，　４Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３１０．１０　＆　３１２．１５　（Ｍ＋１）。

【１１３５】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－７－（（シクロプロピル（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６１ｃ）の調製
化合物２６１ｃを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－（（シクロプロピル（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（２６１ｂ）（２４０ｍｇ、０．７７４ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のトリフェニルホスフィン（２４４ｍｇ、０．９２８ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（１４６ｍｇ、０．８１２ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（３４１ｍｇ、０．９２８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で６０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（（シクロプロピル（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６１ｃ）（３５０ｍｇ、収率９６％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７２．１０　＆　４７４．１０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４７０．１０　＆　４７２．１０　（Ｍ－１）。

【１１３６】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピル（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６１ｄ）の調製
化合物２６１ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ＭＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－（（シクロプロピル（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６１ｃ）（３５０ｍｇ、０．７４１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２７８ｍｇ、１．４８２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．４８２ｍＬ、２．９６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４１．６ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（６７．８ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（６０．５ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピル（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６１ｄ）（２００ｍｇ、収率５４％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９９．２５　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４９７．２０　（Ｍ－１）。

【１１３７】

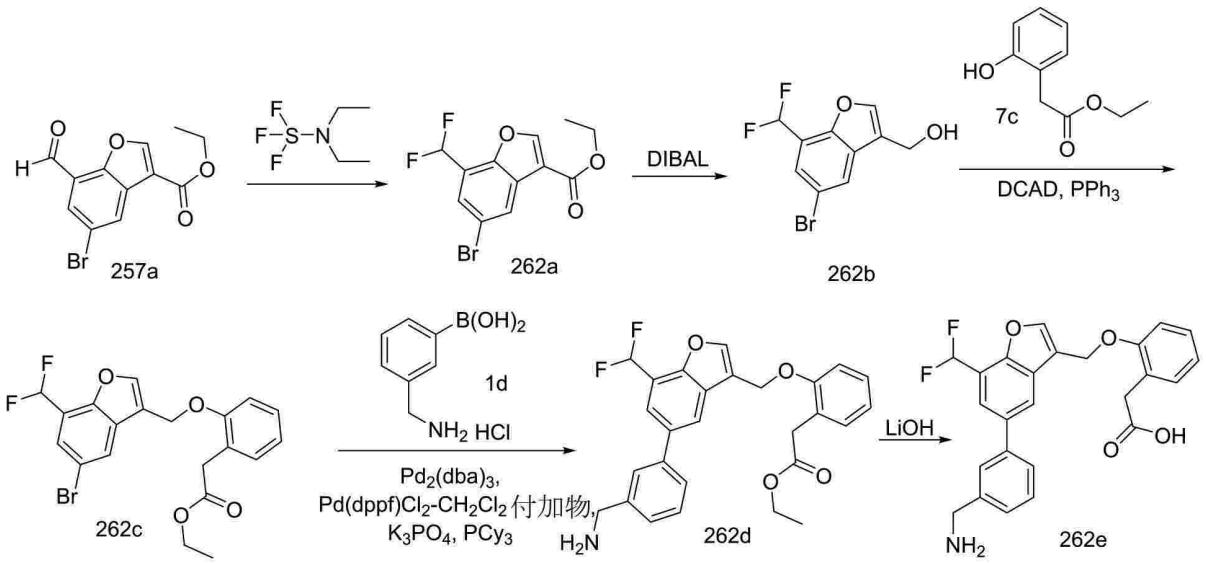
ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピル（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６１ｅ）の調製
化合物２６１ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピル（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６１ｄ）（２００ｍｇ、０．４０１ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（６７．３ｍｇ、１．６０４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピル（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６１ｅ）（５５ｍｇ、収率２９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１８　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　１１．０９　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能

），８．５１（ｓ，３Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．２２（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｔｄ，Ｊ＝７．７，７．１，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．６Ｈｚ，２Ｈ），６．９８－６．８８（ｍ，１Ｈ），５．３５（ｓ，２Ｈ），４．７４（ｓ，２Ｈ），４．２２－４．００（ｍ，２Ｈ），３．５５（ｓ，２Ｈ），３．０５－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．８５（ｓ，３Ｈ），１．１７－０．６３（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４７１．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４６９．２０（Ｍ－１）；解析Ｃ$_{29}$Ｈ$_{30}$Ｎ$_2$Ｏ$_4$．２ＨＣｌ．１．７５Ｈ$_2$Ｏに関する計算値：Ｃ，６０．５８；Ｈ，６．２２；Ｃｌ，１２．３３；Ｎ，４．８７；実測値：Ｃ，６０．７９；Ｈ，６．１６；Ｃｌ，１２．５７；Ｎ，５．０３。

【１１３８】

スキーム２６２

【化３４８】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６２ｅ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－７－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２６２ａ）の調製

化合物２６２ａを、スキーム１３９のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－ホルミルベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２５７ａ）（７５０ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ）から、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド（ＤＡＳＴ）（０．４３４ｍＬ、３．２８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－７－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２６２ａ）（５２０ｍｇ、収率６５％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：３１８．２０（Ｍ＋１）。

【１１３９】

ステップ－２：（５－ブロモ－７－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（２６２ｂ）の調製

化合物２６２ｂを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エ

チル（２６２ａ）（５２０ｍｇ、１．６３０ｍｍｏｌ）から、ＴＨＦ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（４．０７ｍＬ、４．０７ｍｍｏｌ）を使用し、－７８℃で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－７－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（２６２ｂ）（２３０ｍｇ、収率５１％）が淡黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１０　（ｄｔ，　Ｊ　＝　２．２，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８　（ｑ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４４　－　７．１１　（ｍ，　１Ｈ），　５．３０　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．６，　１．１　Ｈｚ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　－１１０．４１　－－１１５．１２　（ｍ）。

【１１４０】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６２ｃ）の調製

化合物２６２ｃを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（２６２ｂ）（２３０ｍｇ、０．８３０ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（２６１ｍｇ、０．９９６ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（１５７ｍｇ、０．８７２ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤの溶液（３６６ｍｇ、０．９９６ｍｍｏｌ）を使用し、室温で６０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～８０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６２ｃ）（０．２ｇ、収率５５％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３９．００　（Ｍ＋１）。

【１１４１】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６２ｄ）の調製

化合物２６２ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ＭＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６２ｃ）（２００ｍｇ、０．４５５ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１７１ｍｇ、０．９１１ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の２Ｍ溶液（０．９１１ｍＬ、１．８２１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２５．５ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（４１．７ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加物（３７．２ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６２ｄ）（１５０ｍｇ、収率７１％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６６．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４６４．１０　（Ｍ－１）。

【１１４２】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６２ｅ）の調製

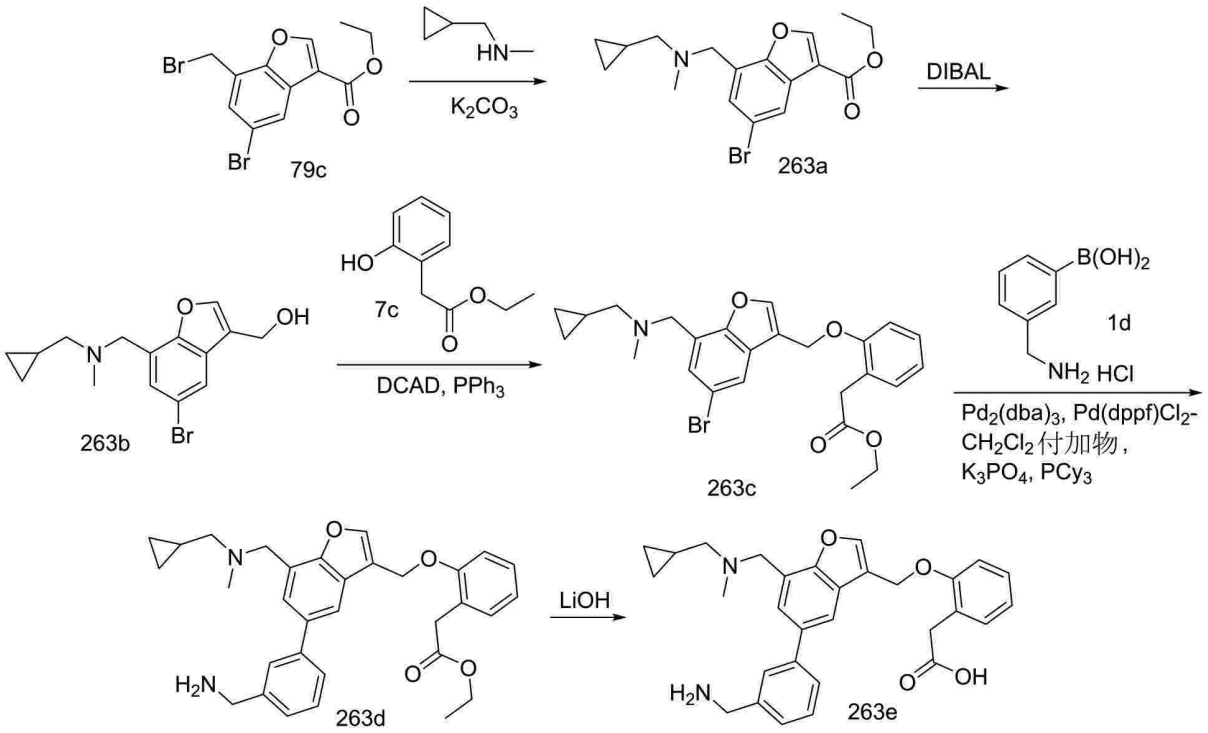
化合物２６２ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチ

ル（２６２ｄ）（１５０ｍｇ、０．３２２ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（５４．１ｍｇ、１．２８９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（ジフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６２ｅ）（３５ｍｇ、収率２５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．１１　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．４０　（ｓ，　２Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．２６　（ｓ，　１Ｈ），　８．２１　（ｓ，　１Ｈ），　７．９１　（ｄ，　Ｊ　＝　１１．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．８３　－　７．７２　（ｍ，　１Ｈ），　７．６７　－　７．４１　（ｍ，　３Ｈ），　７．２８　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５　－　７．１３　（ｍ，　２Ｈ），　６．９８　－　６．８８　（ｍ，　１Ｈ），　５．３６　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　－１１２．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　５４．６　Ｈｚ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３８．１５　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４３６．１０　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{25}$Ｈ$_{21}$Ｆ$_{2}$ＮＯ$_{4}$．ＨＣｌ．０．２５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　６２．７７；Ｈ，　４．７４；Ｃｌ，　７．４１；Ｎ，　２．９３　実測値：Ｃ，　６２．６１；Ｈ，　４．７７；Ｃｌ，　７．１５；Ｎ，　２．９２。

【１１４３】

スキーム２６３

【化３４９】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６３ｅ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－７－（（（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２６３ａ）の調製

化合物２６３ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＭＦ（５

ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（ブロモメチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（７９ｃ）（５００ｍｇ、１．３８１ｍｍｏｌ）から、１－シクロプロピル－Ｎ－メチルメタンアミン（２３５ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１８９７７－４５－２）、炭酸カリウム（５７３ｍｇ、４．１４ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－７－（（（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２６３ａ）（３８０ｍｇ、収率７５％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：　３６６．１０　（Ｍ＋１）。

【１１４４】

ステップ－２：（５－ブロモ－７－（（（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（２６３ｂ）の調製

化合物２６３ｂを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－（（（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２６３ａ）（３８０ｍｇ、１．０３８ｍｍｏｌ）から、ＴＨＦ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（２．５９ｍＬ、２．５９ｍｍｏｌ）を使用し、－７８℃で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－７－（（（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（２６３ｂ）（１５０ｍｇ、収率４５％）が淡黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３２４．１０　＆　３２６．１０　（Ｍ＋１）。

【１１４５】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－７－（（（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６３ｃ）の調製

化合物２６３ｃを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－（（（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（２６３ｂ）（１５０ｍｇ、０．４６３ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（１４６ｍｇ、０．５５５ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（８８ｍｇ、０．４８６ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（２０４ｍｇ、０．５５５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で６０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（（（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６３ｃ）（２００ｍｇ、収率８９％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８６．１０　＆　４８８．１０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４８４．１０　＆　４８６．１０　（Ｍ－１）。

【１１４６】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６３ｄ）の調製

化合物２６３ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ＭＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－（（（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６３ｃ）（２００ｍｇ、０．４１１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１５４ｍｇ、０．８２２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．８２２ｍＬ、１．６４５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２３．０６ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３７．７ｍｇ、０．０４

１ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加物（３３．６ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６３ｄ）（６０ｍｇ、収率２９％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１３．３０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　５１１．２０　（Ｍ－１）。

【１１４７】

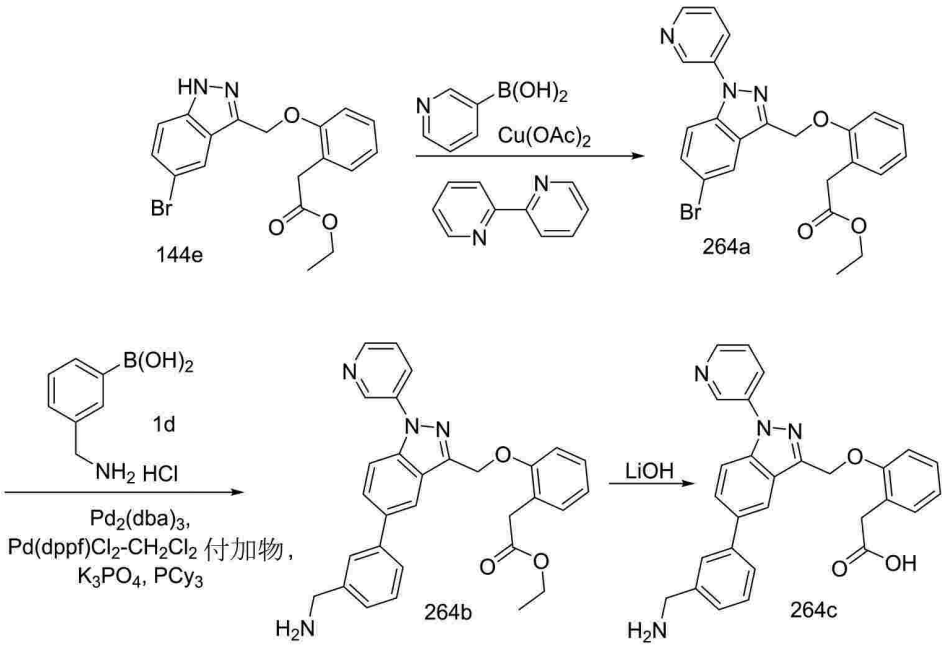
ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６３ｅ）の調製

化合物２６３ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６３ｄ）（６０ｍｇ、０．１１７ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（２９．５ｍｇ、０．７０２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６３ｅ）（２０ｍｇ、収率３５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１０．８４　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．４８　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．２４　（ｓ，　１Ｈ），　８．１７　－　８．１０　（ｍ，２Ｈ），　８．０１　（ｓ，　１Ｈ），　７．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５８　－　７．４６　（ｍ，　２Ｈ），　７．３２　－　７．２５　（ｍ，　１Ｈ），　７．２５　－　７．１７　（ｍ，　２Ｈ），　６．９７　－　６．８９　（ｍ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　４．８４　－　４．５１　（ｍ，　２Ｈ），　４．１６　－　４．０６　（ｍ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　３．２９　－　２．９１　（ｍ，　２Ｈ），　２．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　４．７　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．３４　－　１．１８　（ｍ，　１Ｈ），　０．７１　－　０．６２　（ｍ，　２Ｈ），　０．５１　－　０．３６　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８５．２５　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４８３．２０　（Ｍ－１）。

【１１４８】

スキーム２６４

【化３５０】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６４ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－１－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６４ａ）の調製

化合物２６４ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＥ（８ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４４ｅ）（５００ｍｇ、１．２８５ｍｍｏｌ）から、ピリジン－３－イルボロン酸（３９５ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ）、２，２’－ビピリジン（２０１ｍｇ、１．２８５ｍｍｏｌ）、酢酸銅（ＩＩ）（２３３ｍｇ、１．２８５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３５５ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ）を使用し、７０℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－１－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６４ａ）（２５０ｍｇ、収率４２％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６６．１０　＆　４６８．０５　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４６４．９０　（Ｍ－１）。

【１１４９】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６４ｂ）の調製

化合物２６４ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６４ａ）（２５０ｍｇ、０．５３６ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２０１ｍｇ、１．０７２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．０７２ｍＬ、２．１４４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３０．１ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４９．１ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（４３．８ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した

精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６４ｂ）（１００ｍｇ、収率３８％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４９３．２０ （Ｍ＋１）。

【１１５０】

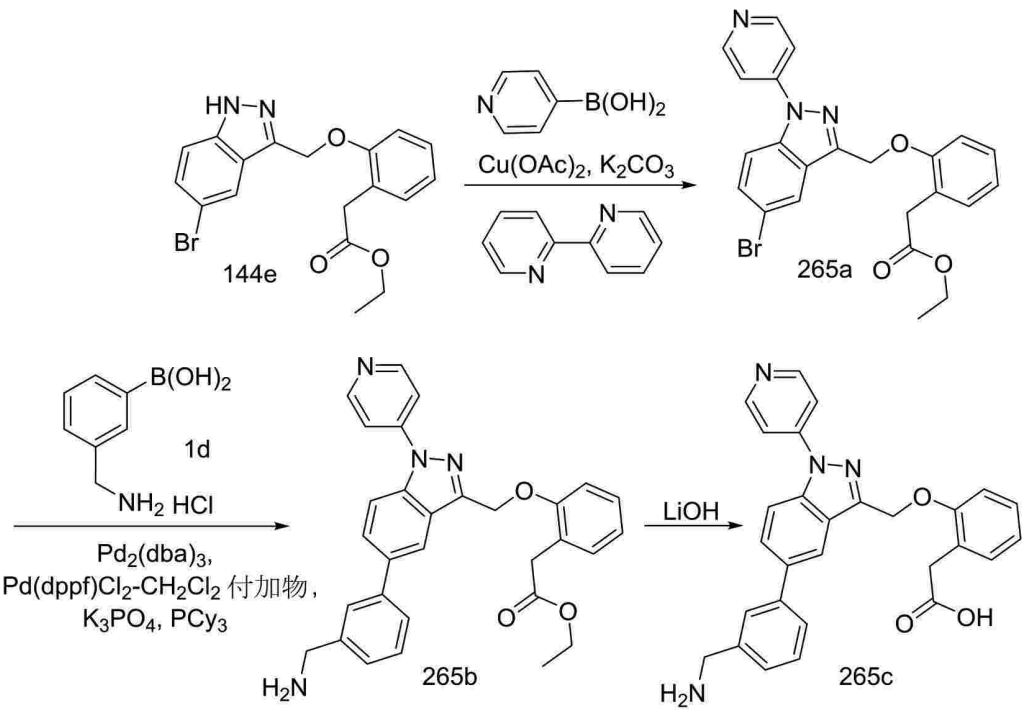
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６４ｃ）の調製

化合物２６４ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（６ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６４ｂ）（１００ｍｇ、０．２０３ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（５１．１ｍｇ、１．２１８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６４ｃ）（５５ｍｇ、収率５８％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ９．１７ （ｄ， Ｊ ＝ ２．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．６９ （ｄｄ， Ｊ ＝ ４．９， １．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．５３ － ８．３７ （ｍ， ４Ｈ， ３Ｈ D_2O 交換可能）， ８．２８ （ｄ， Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０９ （ｄ， Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９９ － ７．８９ （ｍ， ２Ｈ）， ７．８４ － ７．７２ （ｍ， ２Ｈ）， ７．５５ （ｔ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４９ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．７， １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３７ － ７．２５ （ｍ， ２Ｈ）， ７．２３ （ｄｄ， Ｊ ＝ ７．５， １．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９５ （ｔｄ， Ｊ ＝ ７．０， １．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．６０ （ｓ， ２Ｈ）， ４．１４ － ４．１０ （ｍ， ２Ｈ）， ３．５７ （ｓ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４６５．２０ （Ｍ＋１）；ＭＳ （ＥＳ－）： ４６３．２０ （Ｍ－１）；解析 $C_{28}H_{24}N_4O_3 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$に関する計算値：Ｃ， ５８．６４；Ｈ， ５．２７；Ｎ， ９．７７；実測値：Ｃ， ５８．３０；Ｈ， ５．２７；Ｎ， ９．６４。

【１１５１】

スキーム２６５

【化３５１】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６５ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－１－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６５ａ）の調製

化合物２６５ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＥ（８ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４４ｅ）（５００ｍｇ、１．２８５ｍｍｏｌ）から、ピリジン－４－イルボロン酸（３９５ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ）、２，２’－ビピリジン（２０１ｍｇ、１．２８５ｍｍｏｌ）、酢酸銅（ＩＩ）（２３３ｍｇ、１．２８５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３５５ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ）を使用し、７０℃で６時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－１－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６５ａ）（３３０ｍｇ、収率５５％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６６．１０　＆　４６８．１０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４６４．９５　（Ｍ－１）。

【１１５２】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６５ｂ）の調製

化合物２６５ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６５ａ）（３３０ｍｇ、０．７０８ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２６５ｍｇ、１．４１５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．４１５ｍＬ、２．８３ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３９．７ｍｇ、０．１４２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（６４．８ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐ

ｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（４３．８ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６５ｂ）（１５０ｍｇ、収率４３％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９３．３０　（Ｍ＋１）。

【１１５３】

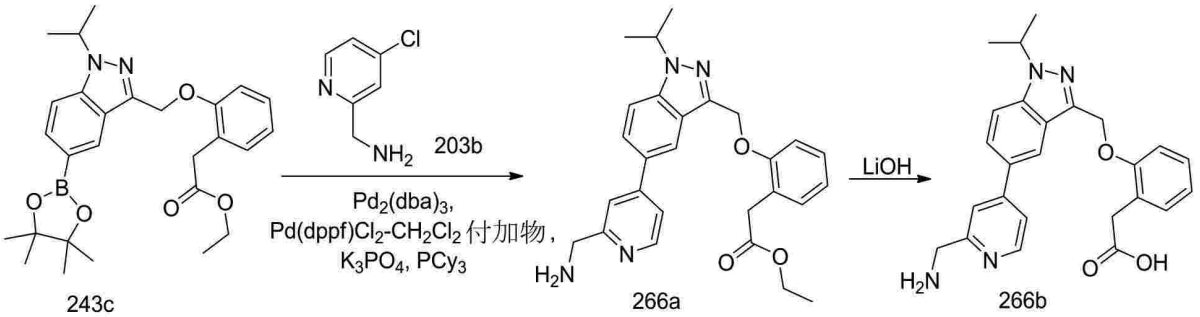
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６５ｃ）の調製

化合物２６５ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６５ｂ）（１５０ｍｇ、０．３０５ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（７７ｍｇ、１．８２７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６５ｃ）（８５ｍｇ、収率６０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．９６　－　８．８７　（ｍ，　２Ｈ），　８．４８　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．４６　－　８．４０　（ｍ，　２Ｈ），　８．４０　－　８．３５　（ｍ，　２Ｈ），　８．０９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．９，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．００　（ｓ，　１Ｈ），　７．８４　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．６，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６１　－　７．４８　（ｍ，　２Ｈ），　７．３４　－　７．２８　（ｍ，　２Ｈ），　７．２８　－　７．１９　（ｍ，　１Ｈ），　６．９６　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　７．８，　５．６，　２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６５　（ｓ，　２Ｈ），　４．１７　－　４．０９　（ｍ，　２Ｈ），　３．５８　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６５．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４６３．１０　（Ｍ－１）；解析　Ｃ　$C_{28}H_{24}N_4O_3 \cdot 2HCl \cdot 2.5H_2O$に関する計算値：Ｃ，　５７．７４；Ｈ，　５．３６；Ｃｌ，　１２．１７；Ｎ，　９．６２；実測値：Ｃ，　５７．８８；Ｈ，　５．１９；Ｃｌ，　１１．９０；Ｎ，　９．６２。

【１１５４】

スキーム２６６

【化３５２】



２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６６ｂ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）－１

－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６６ａ）の調製

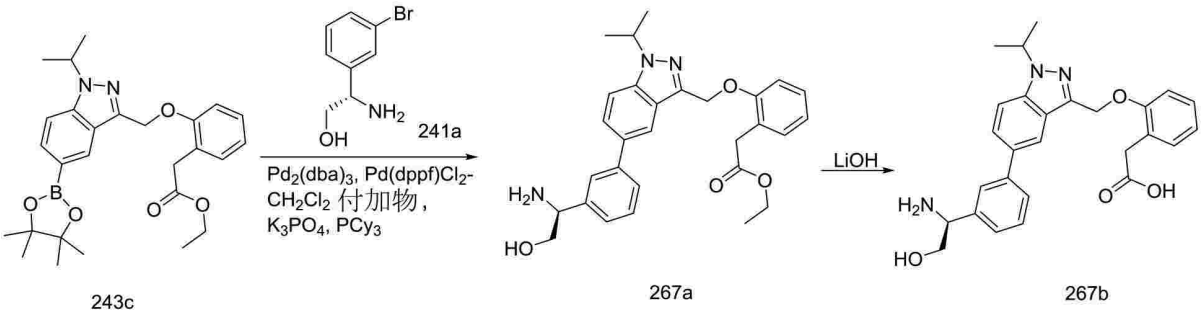
化合物２６６ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（１－イソプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｃ）（２００ｍｇ、０．４１８ｍｍｏｌ）から、（４－クロロピリジン－２－イル）メタンアミン（２０３ｂ）（１１９ｍｇ、０．８３６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．８３６ｍＬ、１．６７２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２３．４５ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３８．３ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（３４．１ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６６ａ）（１５０ｍｇ、０．３２７ｍｍｏｌ、収率７８％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．７６　－　８．２５　（ｍ，　１Ｈ），　８．２５　－　７．９５　（ｍ，　１Ｈ），　７．９４　－　７．６９　（ｍ，　２Ｈ），　７．６９　－　７．４６　（ｍ，　１Ｈ），　７．４７　－　７．０７　（ｍ，　４Ｈ），　６．９８　－　６．８４　（ｍ，　１Ｈ），　５．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　５．１６　－　４．７６　（ｍ，　１Ｈ），　４．０５　－　３．７２　（ｍ，　２Ｈ），　３．６７　（ｐ，　Ｊ　＝　６．６，　６．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５７　－　３．４９　（ｍ，　２Ｈ），　１．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　６Ｈ），　０．７５　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１５．８，　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５９．２０　（Ｍ＋１）。

【１１５５】

ステップ－２：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６６ｂ）の調製

化合物２６６ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６６ａ）（１５０ｍｇ、０．３２７ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（８２ｍｇ、１．９６３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６６ｂ）（４５ｍｇ、収率３２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．８４　－　８．７２　（ｍ，　４Ｈ，　３Ｈ　D_2O　交換可能），　８．３９　（ｓ，　１Ｈ），　８．２８　（ｓ，　１Ｈ），　８．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０１　－　７．９０　（ｍ，　２Ｈ），　７．３３　－　７．２５　（ｍ，　２Ｈ），　７．２１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９８　－　６．８７　（ｍ，　１Ｈ），　５．４７　（ｓ，　２Ｈ），　５．２１　－　４．９６　（ｍ，　１Ｈ），　４．３６　（ｓ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　１．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３１．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４２９．１０　（Ｍ－１）；解析　$C_{25}H_{26}N_4O_3$．２．３ＨＣｌ．１．５H_2Oに関する計算値：Ｃ，　５５．４６；Ｈ，　５．８３；Ｃｌ，　１５．０６；Ｎ，　１０．３５；実測値：Ｃ，　５５．４４；Ｈ，　５．６７；Ｃｌ，　１５．４２；Ｎ，　１０．４５。

【１１５６】
スキーム２６７
【化３５３】



（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノ－２－ヒドロキシエチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６７ｂ）の調製

ステップ－１：（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノ－２－ヒドロキシエチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（２６７ａ）の調製

化合物２６７ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（１－イソプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｃ）（２００ｍｇ、０．４１８ｍｍｏｌ）から、（Ｓ）－２－アミノ－２－（３－ブロモフェニル）エタノール（２４１ａ）（１８１ｍｇ、０．８３６ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号２０９９６３－０５－３）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．８３６ｍＬ、１．６７２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２３．４５ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３８．３ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（３４．１ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノ－２－ヒドロキシエチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（２６７ａ）（１６０ｍｇ、収率７８％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８８．２５　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４８６．２０　（Ｍ－１）；旋光度：　［α］$_D$　＝　（＋）　３２．０　［CH_3OH，　０．０５］

【１１５７】

ステップ－２：（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノ－２－ヒドロキシエチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６７ｂ）の調製

化合物２６７ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノ－２－ヒドロキシエチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（２６７ａ）（１６０ｍｇ、０．３２８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（８３ｍｇ、１．９６９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノ－２－ヒドロキシエチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾー

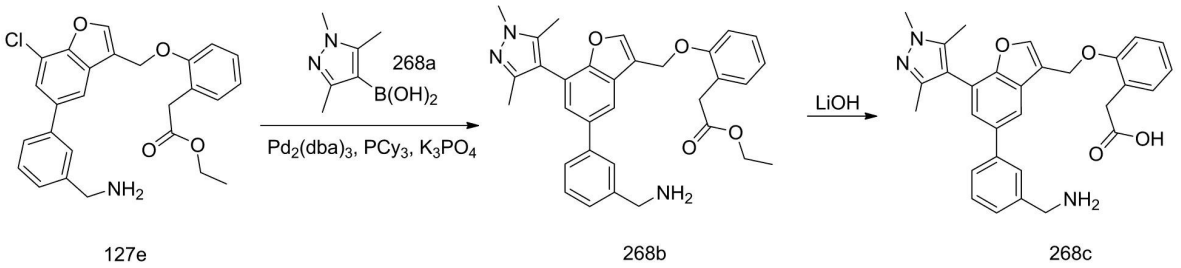
ル－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６７ｂ）（５５ｍｇ、収率３７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１２．１１　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．５２　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．０８　（ｓ，　１Ｈ），　７．９１　－　７．８０　（ｍ，　２Ｈ），　７．８０　－　７．６７　（ｍ，　２Ｈ），　７．５６　－　７．４０　（ｍ，　２Ｈ），　７．３３　－　７．２３　（ｍ，　２Ｈ），　７．２３　－　７．１４　（ｍ，　１Ｈ），　６．９７　－　６．８７　（ｍ，　１Ｈ），　５．６７　－　５．５３　（ｍ，　１Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　５．４５　（ｓ，　２Ｈ），　５．１１　－　４．９３　（ｍ，　１Ｈ），　４．３６　（ｓ，　１Ｈ），　３．７８　（ｓ，　２Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ），　１．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６０．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４５８．２０　（Ｍ－１）。

旋光度：　［α］$_D$　＝　（＋）　７．１７９　［ＣＨ$_3$ＯＨ，　０．１９５］。

【１１５８】

スキーム２６８

【化３５４】

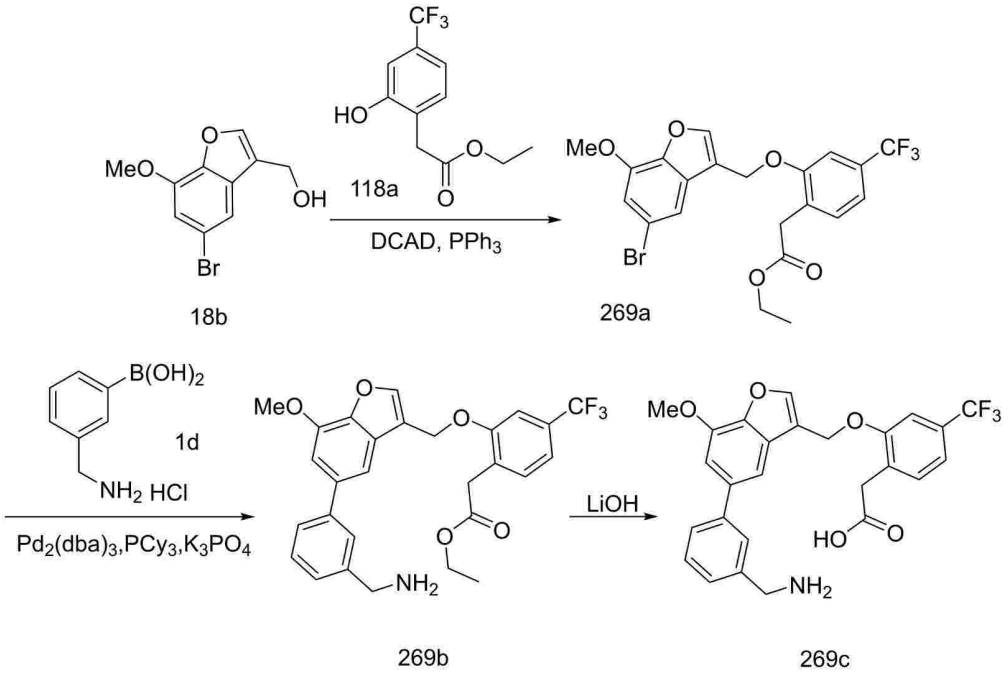


２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１，３，５－トリメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６８ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１，３，５－トリメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６８ｂ）の調製

化合物２６８ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（４０ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ｅ）（５００ｍｇ、１．１１１ｍｍｏｌ）から、（１，３，５－トリメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ボロン酸（２６８ａ）（２５７ｍｇ、１．６６７ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号８４７８１８－６２－６）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$の４Ｍ溶液（１．１１１ｍＬ、４．４５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６２．３ｍｇ、０．２２２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１０２ｍｇ、０．１１１ｍｍｏｌ）を使用し、１３０℃で６時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１，３，５－トリメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６８ｂ）（１５１ｍｇ、０．２８８ｍｍｏｌ、収率２５．９％）が透明なゲルとして得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．１１　（ｓ，　１Ｈ），　７．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８　（ｓ，　１Ｈ），　７．５５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４４　－　７．１８　（ｍ，　６Ｈ），　６．９４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３１　（ｓ，　２Ｈ），　３．８３　－　３．６６　（ｍ，　７Ｈ），　３．５８　（ｓ，　２Ｈ），　２．１９　（ｓ，　３Ｈ），　２．１０　（ｓ，　３Ｈ），　０．８３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５２４．３　（Ｍ＋１）。

【１１５９】
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１，３，５－トリメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６８ｃ）の調製
化合物２６８ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１．６ｍＬ）、アセトニトリル（０．８ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１，３，５－トリメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２６８ｂ）（１４０ｍｇ、０．２６７ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物、１Ｎ（０．８０２ｍＬ、０．８０２ｍｍｏｌ）を使用し、反応物を室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（１，３，５－トリメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６８ｃ）（７１ｍｇ、収率５４％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．２８　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．１３　（ｓ，１Ｈ），　７．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８７　（ｓ，　１Ｈ），　７．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６０　－　７．４０　（ｍ，　３Ｈ），　７．３３　－　７．１９　（ｍ，　３Ｈ），　６．９９　－　６．９０　（ｍ，１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　４．２０　－　４．０３　（ｍ，　２Ｈ），　３．７７　（ｓ，　３Ｈ），　３．５７　（ｓ，　２Ｈ），　２．２１　（ｓ，　３Ｈ），　２．１２　（ｓ，　３Ｈ）。ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９６．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４９４．２　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{30}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{4}$．２．５　Ｈ$_{2}$Ｏ．１．７５　ＨＣｌ．に関する計算値：Ｃ，　５９．６１；Ｈ，　５．９６；Ｃｌ，　１０．２６；Ｎ，　６．９５；実測値：Ｃ，　５９．６０；Ｈ，　５．８３；Ｃｌ，　１０．４２；Ｎ，　６．７６．
【１１６０】
スキーム２６９
【化３５５】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－

３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸（２６９ｃ）の調製
ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸エチル（２６９ａ）の調製
化合物２６９ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メタノール（１８ｂ）（３００ｍｇ、１．１６７ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３５２ｍｇ、１．３４２ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸エチル（１１８ａ）（３１９ｍｇ、１．２８４ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、４９３ｍｇ、１．３４２ｍｍｏｌ）を使用し、反応混合物を室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２５％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸エチル（２６９ａ）（４５２ｍｇ、収率７９％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．２０　－　８．０５　（ｍ，　１Ｈ），　７．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　１７．０　Ｈｚ，　３Ｈ），　７．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１６　（ｓ，　１Ｈ），　５．３３　（ｓ，　２Ｈ），　４．０５　－　３．９０　（ｍ，　５Ｈ），　３．６７　（ｓ，　２Ｈ），　１．０７　－　０．９２　（ｍ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５０９．１／５１１．１　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１１６１】
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸エチル（２６９ｂ）の調製
化合物２６９ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１５ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸エチル（２６９ａ）（２００ｍｇ、０．４１０ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（９６ｍｇ、０．５１３ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の４Ｍ溶液（０．４１０ｍＬ、１．６４２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３４．５ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（５６．４ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸エチル（２６９ｂ）（１２９ｍｇ、収率６１％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１０　（ｓ，　１Ｈ），　７．７０　（ｓ，　１Ｈ），　７．６２　－　７．５２　（ｍ，　２Ｈ），　７．５２　－　７．３７　（ｍ，　３Ｈ），　７．３７　－　７．２８　（ｍ，　２Ｈ），　７．２２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４０　（ｓ，　２Ｈ），　４．０４　（ｓ，　３Ｈ），　３．８２　（ｓ，　２Ｈ），　３．７５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６７　（ｓ，　２Ｈ），　０．８７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１４．２　（Ｍ＋１）。

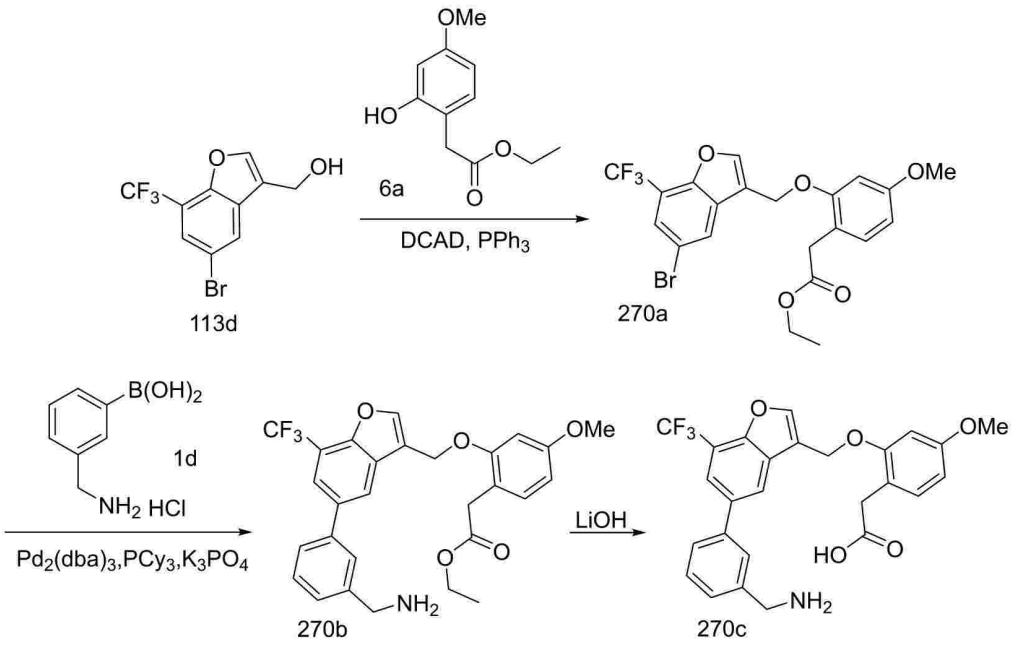
【１１６２】
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸（２６９ｃ）の調製
化合物２６９ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１．５ｍＬ）、アセトニトリル（０．７５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフル

オロメチル）フェニル）酢酸エチル（２６９ｂ）（１２０ｍｇ、０．２３４ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物、１Ｎ（０．７０１ｍＬ、０．７０１ｍｍｏｌ）を使用し、反応物を室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸（２６９ｃ）（９９ｍｇ、収率８７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．３３　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．４０　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．１１　（ｓ，　１Ｈ），　７．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．６，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５６　－　７．４５　（ｍ，　４Ｈ），　７．３５　－　７．２７　（ｍ，　２Ｈ），　５．４２　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　４．０６　（ｓ，　３Ｈ），　３．６４　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　－６０．６６。ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８６．１　（Ｍ＋１）；解析　Ｃ$_{26}$Ｈ$_{22}$Ｆ$_{3}$ＮＯ$_{5}$．０．５Ｈ$_{2}$Ｏ．１．１ＨＣｌに関する計算値：Ｃ，　５８．４２；Ｈ，　４．５４；Ｃｌ，　７．３０；Ｎ，　２．６２；実測値：Ｃ，　５８．１１；Ｈ，　４．５７；Ｃｌ，　７．３０；Ｎ，　２．７３。

【１１６３】

スキーム２７０

【化３５６】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２７０ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７０ａ）の調製

化合物２７０ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メタノール（１１３ｄ）（３００ｍｇ、１．０１７ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（３０７ｍｇ、１．１６９ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（２５７ｍｇ、１．２２０ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、４２９ｍｇ、１．

１６９ｍｍｏｌ）から、反応混合物を室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２５％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７０ａ）（４０４ｍｇ、０．８２９ｍｍｏｌ、収率８２％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．３５　（ｓ，　１Ｈ），　８．２２　（ｓ，　１Ｈ），　７．９１　（ｓ，　１Ｈ），　７．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７９　（ｓ，　１Ｈ），　６．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２９　（ｓ，　２Ｈ），　３．９１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７８　（ｓ，　３Ｈ），　３．４８　（ｓ，　２Ｈ），　０．９５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５０９．０／５１１．０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１１６４】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７０ｂ）の調製

化合物２７０ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１５ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７０ａ）（２００ｍｇ、０．４１０ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（９６ｍｇ、０．５１３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．４１０ｍＬ、１．６４２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３４．５ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（５６．４ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７０ｂ）（１２５ｍｇ、０．２４３ｍｍｏｌ、収率５９．３％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．３４　（ｓ，　１Ｈ），　８．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９４　（ｓ，　１Ｈ），　７．７５　（ｓ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．５，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４２　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１４．７，　７．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　３．８２　（ｓ，　２Ｈ），　３．７８　（ｓ，　３Ｈ），　３．６８　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．４７　（ｓ，　２Ｈ），　０．８２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１４．２　（Ｍ＋１）。

【１１６５】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２７０ｃ）の調製

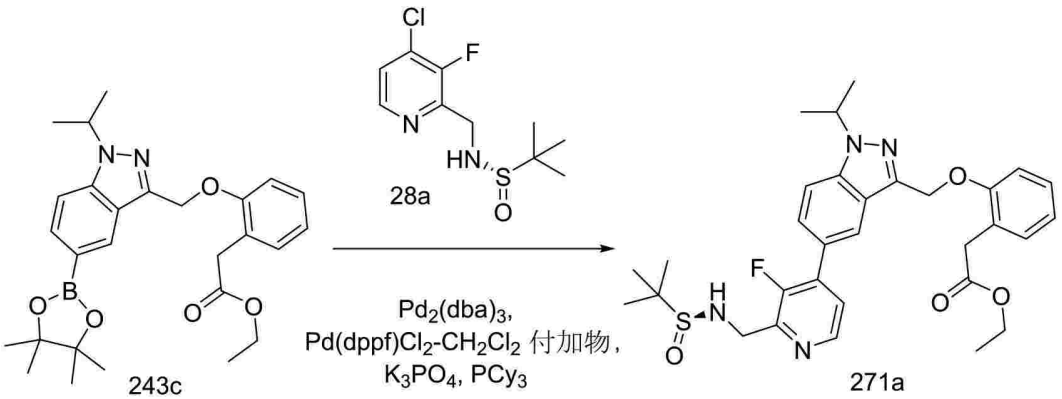
化合物２７０ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１．５ｍＬ）、アセトニトリル（０．７５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７０ｂ）（１２０ｍｇ、０．２３４ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物、１Ｎ（０．７０１ｍＬ、０．７０１ｍｍｏｌ）を使用し、反応物を室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキ

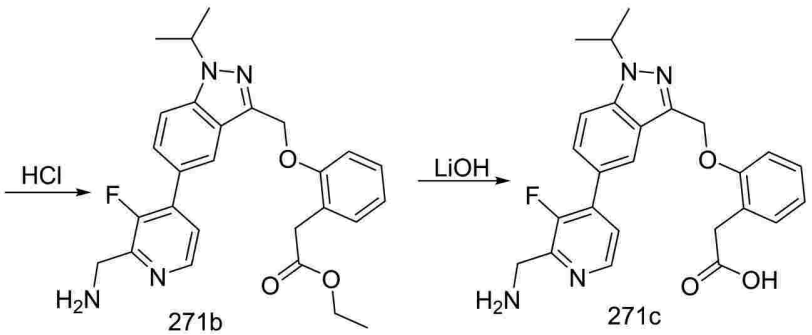
シフェニル）酢酸（２７０ｃ）（８２ｍｇ、収率７２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．４７ － ８．２１ （ｍ， ４Ｈ， ２Ｈ Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能）， ８．０４ － ７．９３ （ｍ， ２Ｈ）， ７．８５ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．６， １．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６４ － ７．４３ （ｍ， ２Ｈ）， ７．１１ （ｄ， Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．８２ （ｄ， Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．５２ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．３， ２．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．３８ （ｓ， ２Ｈ）， ４．１４ （ｓ， ２Ｈ）， ３．７７ （ｓ， ３Ｈ）， ３．４６ （ｓ， ２Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ （２８２ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ） δ －５９．５６。ＭＳ （ＥＳ＋）： ４８６．１ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ４８４．１ （Ｍ－１）；解析 Ｃ$_{26}$Ｈ$_{22}$Ｆ$_{3}$ＮＯ$_{5}$．１．２５Ｈ$_{2}$Ｏ．ＨＣｌ に関する計算値：Ｃ， ５７．３６；Ｈ， ４．７２；Ｃｌ， ６．５１；Ｎ， ２．５７；実測値：Ｃ， ５７．３５；Ｈ， ４．６３；Ｃｌ， ６．４８；Ｎ， ２．６０。

【１１６６】

スキーム２７１

【化３５７】





２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２７１ｃ）の調製

ステップ－１：（－）－エチル ２－（２－（（５－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（２７１ａ）の調製

化合物２７１ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）及び２Ｍｅ－ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（１－イソプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｃ）（２００ｍｇ、０．４１８ｍｍｏｌ）から、（＋）－Ｎ－（（４－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２８ａ）（２２１ｍｇ、０

．８３６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．８３６ｍＬ、１．６７２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２３．４５ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（３８．３ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（３４．１ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、（－）－エチル　２－（２－（（５－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィナミド）メチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（２７１ａ）（１６０ｍｇ、収率６６％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５８１．３０　（Ｍ＋１）；旋光度：　［α］$_D$　＝　（－）　６．１０７　［CH_3OH，　０．６５５］。

【１１６７】

ステップ－２：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２７１ｂ）の調製

化合物２７１ｂを、スキーム７のステップ－２で報告された手順に従って、ＴＨＦ（５ｍＬ）中の（－）－エチル　２－（２－（（５－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（２７１ａ）（１８０ｍｇ、０．３１０ｍｍｏｌ）から、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中で４Ｍ）（０．２３２ｍＬ、０．９３ｍｍｏｌ）を使用し、反応物を３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２７１ｂ）（１４８ｍｇ、収率１００％）が淡黄色の油状物として得られ、これを次のステップにそのまま使用した；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．５４　（ｄ，　Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．４７　－　８．４４　（ｍ，２Ｈ），　８．１０　（ｓ，　１Ｈ），　７．９２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８２　－　７．６９　（ｍ，　２Ｈ），　７．３５　－　７．２４　（ｍ，　２Ｈ），　７．２２　－　７．１４　（ｍ，　１Ｈ），　７．０２　－　６．８９　（ｍ，　１Ｈ），　５．４３　（ｓ，　２Ｈ），　５．１７　－　４．９５　（ｍ，　１Ｈ），　４．３４　－　４．２６　（ｍ，　２Ｈ），　３．６６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ），　１．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　６Ｈ），　０．７８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７７．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４７５．１５　（Ｍ－１）。

【１１６８】

ステップ－３：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２７１ｃ）の調製

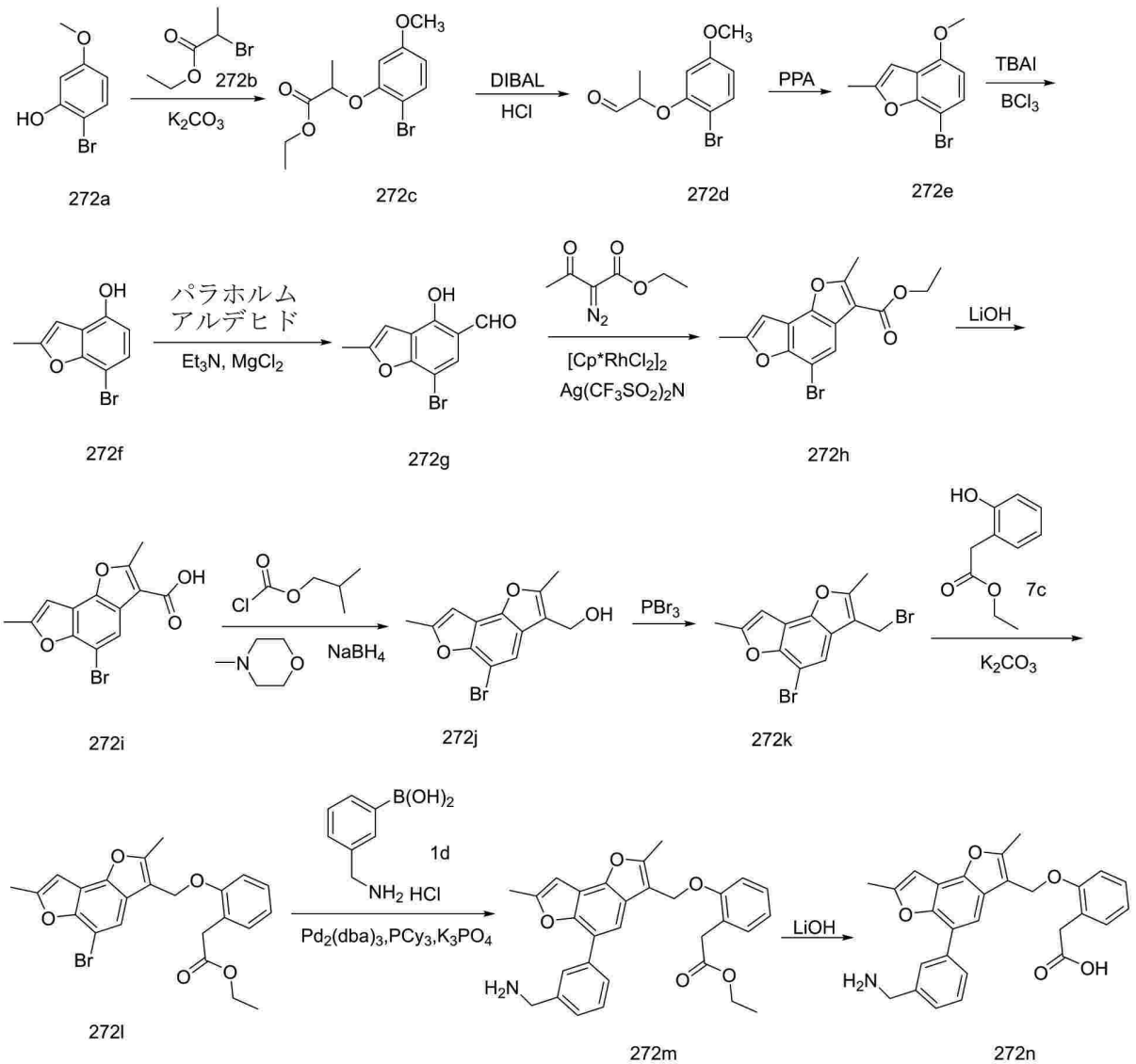
化合物２７１ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２７１ｂ）（１５０ｍｇ、０．３１５ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（７９ｍｇ、１．８８９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２７１ｃ）（５０ｍｇ、収率３５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．５８　－　８．４４　（ｍ，　４Ｈ，　３Ｈ　D_2O　交換可能），　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　７

．９１（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８０－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９８－６．８４（ｍ，１Ｈ），５．４６（ｓ，２Ｈ），５．２１－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．５２（ｓ，２Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}ＦＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ－１３２．９２；ＭＳ（ＥＳ＋）：４４９．２０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４４７．１５（Ｍ－１）。

【１１６９】

スキーム２７２

【化３５８】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２，７－ジメチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２７２ｎ）の調製

ステップ－１：２－（２－ブロモ－５－メトキシフェノキシ）プロパン酸エチル（２７２ｃ）の調製

化合物２７２ｃを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、アセトン（３０ｍＬ）中の２－ブロモ－５－メトキシフェノール（２７２ａ）（３ｇ、１４．７８ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号６３６０４－９４－４）から、２－ブロモプロパン酸エチル（２７２

ｂ）（５．３５ｇ、２９．６ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号５３５－１１－５）、炭酸カリウム（６．１３ｇ、４４．３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）酢酸エチル及びヘキサンで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－ブロモ－５－メトキシフェノキシ）プロパン酸エチル（２７２ｃ）（４．４８ｇ、収率１００％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．４７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５９　－　６．４８　（ｍ，　２Ｈ），　５．０８　（ｑ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７３　（ｓ，　３Ｈ），　１．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【１１７０】

ステップ－２：２－（２－ブロモ－５－メトキシフェノキシ）プロパナール（２７２ｄ）の調製

化合物２７２ｄを、スキーム３のステップ－４で報告された手順に従って、ＤＣＭ（６０ｍＬ）中の２－（２－ブロモ－５－メトキシフェノキシ）プロパン酸エチル（２７２ｃ）（４．４ｇ、１４．５１ｍｍｏｌ）から、ＤＩＢＡＬ（ＤＣＭ中で１Ｍ）（１７．４２ｍＬ、１７．４２ｍｍｏｌ）を使用し、－７８℃で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）ヘキサン中のＥＡ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－ブロモ－５－メトキシフェノキシ）プロパナール（２７２ｄ）（３．４ｇ、収率９０％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．６６　（ｓ，　１Ｈ），　７．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．６６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７４　（ｓ，　３Ｈ），　１．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【１１７１】

ステップ－３：７－ブロモ－４－メトキシ－２－メチルベンゾフラン（２７２ｅ）の調製

化合物２７２ｅを、スキーム１２３のステップ－１で報告された手順に従って、クロロベンゼン（１０ｍＬ）中の２－（２－ブロモ－５－メトキシフェノキシ）プロパナール（２７２ｄ）（３．４ｇ、１３．１２ｍｍｏｌ）から、クロロベンゼン（５０ｍＬ）中のポリリン酸（ＰＰＡ）（３．９ｇ、１３．１２ｍｍｏｌ）を使用し、８０℃で９０分間、続いて１２０℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出　０～３５％］を使用した精製の後に、７－ブロモ－４－メトキシ－２－メチルベンゾフラン（２７２ｅ）（３．０１ｇ、収率９５％）が白黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．３７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．６９　（ｑ，　Ｊ　＝　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．８８　（ｓ，　３Ｈ），　２．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【１１７２】

ステップ－４：７－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－４－オール（２７２ｆ）の調製

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の７－ブロモ－４－メトキシ－２－メチルベンゾフラン（２７２ｅ）（３．０１ｇ、１２．４９ｍｍｏｌ）及びヨウ化テトラブチルアンモニウム（ＴＢＡＩ、４．６１ｇ、１２．４９ｍｍｏｌ）の溶液に、１Ｍ　ＤＣＭ中の三塩化ホウ素の溶液（２４．９７ｍＬ、２４．９７ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下し、３０分間撹拌し、次いで室温に温め、１時間撹拌した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$で希釈し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～８０％］を使用して精製し、７－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－４－オール（２７２ｆ）（２．６３ｇ、収率９３％）を白黄色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．０７　（ｓ，　１Ｈ

），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｑ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１７３】

ステップ－５：７－ブロモ－４－ヒドロキシ－２－メチルベンゾフラン－５－カルバルデヒド（２７２ｇ）の調製

アセトニトリル（８０ｍＬ）中の７－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－４－オール（２７２ｆ）（２．６２ｇ、１１．５４ｍｍｏｌ）、塩化マグネシウム（２．１９７ｇ、２３．０８ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（８．０４ｍＬ、５７．７ｍｍｏｌ）の溶液に、パラホルムアルデヒド（２．０７９ｇ、６９．２ｍｍｏｌ）を加え、還流下で５時間加熱した。混合物を冷却し、水を加えることによりクエンチした。反応混合物をＨＣｌ（５．５Ｎ）を使用して酸性化し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）を使用して抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ　０～５０％］を使用して精製し、７－ブロモ－４－ヒドロキシ－２－メチルベンゾフラン－５－カルバルデヒド（２７２ｇ）（１．３８ｇ、収率４７％）を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．４６（ｓ，１Ｈ），１０．２１（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ）。

【１１７４】

ステップ－６：５－ブロモ－２，７－ジメチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－カルボン酸エチル（２７２ｈ）の調製

化合物２７２ｈを、スキーム２３３のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＣＥ（５ｍＬ）中の７－ブロモ－４－ヒドロキシ－２－メチルベンゾフラン－５－カルバルデヒド（２７２ｇ）（２５５ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）から、ペンタメチルシクロペンタジエニルロジウムクロリド二量体（６５．３ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ）、銀ビス（トリフルオロメタンスルホニル）イミド（１６４ｍｇ、０．４２２ｍｍｏｌ）、２－ジアゾ－３－オキソブタン酸エチル（６５９ｍｇ、４．２２ｍｍｏｌ）を使用し、密閉チューブ内で５０℃にて１４時間激しく撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～４０％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－２，７－ジメチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－カルボン酸エチル（２７２ｈ）（１８１ｍｇ、収率５４％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．８９（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），２．５５（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，３Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１７５】

ステップ－７：５－ブロモ－２，７－ジメチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－カルボン酸（２７２ｉ）の調製

化合物２７２ｉを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の５－ブロモ－２，７－ジメチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－カルボン酸エチル（２７２ｈ）（１７９ｍｇ、０．５３１ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム（８９ｍｇ、２．１２４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で４８時間撹拌して調製した。これにより、後処理の後に、５－ブロモ－２，７－ジメチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－カルボン酸（２７２ｉ）（１６４ｍｇ、収率１００％）が得られ、これを次のステップでそのまま使用した；ＭＳ（ＥＳ－）：３０７．０，３０９．０（Ｍ－Ｈ）。

【１１７６】

ステップ－８：（５－ブロモ－２，７－ジメチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジ

フラン－３－イル）メタノール（２７２ｊ）の調製
化合物２７２ｊを、スキーム８のステップ－１で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－２，７－ジメチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－カルボン酸（２７２ｉ）（１６４ｍｇ、０．５３１ｍｍｏｌ）から、Ｎ－メチルモルホリン（０．０７ｍＬ、０．６３７ｍｍｏｌ）、クロロギ酸イソブチル（０．０８４ｍＬ、０．６３７ｍｍｏｌ）及び水（１ｍＬ）中のＮａＢＨ$_4$（６０．２ｍｇ、１．５９２ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～８０％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－２，７－ジメチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メタノール（２７２ｊ）（１５７ｍｇ、収率１００％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　７．６８　（ｓ，　１Ｈ），　６．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．０７　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５９　（ｓ，　３Ｈ），　２．４６　（ｓ，　３Ｈ）。

【１１７７】
ステップ－９：５－ブロモ－３－（ブロモメチル）－２，７－ジメチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン（２７２ｋ）の調製
化合物２７２ｋを、スキーム２２８のステップ－３で報告された手順に従って、乾燥ＤＣＭ（８ｍＬ）中の（５－ブロモ－２，７－ジメチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メタノール（２７２ｊ）（１５７ｍｇ、０．５３２ｍｍｏｌ）から、ＰＢｒ$_3$（０．０６０ｍＬ、０．６３８ｍｍｏｌ）を使用し、９０分間撹拌して調製した。これにより、後処理の後に、５－ブロモ－３－（ブロモメチル）－２，７－ジメチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン（２７２ｋ）（１９０ｍｇ、収率１００％）が得られ、これを次のステップでそのまま使用した。

【１１７８】
ステップ－１０：２－（２－（（５－ブロモ－２，７－ジメチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２７２ｌ）の調製
化合物２７２ｌを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、アセトン（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）－２，７－ジメチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン（２７２ｋ）（１９０ｍｇ、０．５３１ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（１４３ｍｇ、０．７９６ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２２０ｍｇ、１．５９２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２，７－ジメチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２７２ｌ）（１３１ｍｇ、収率５４．０％）が淡黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　７．６２　（ｓ，　１Ｈ），　７．３６　－　７．２７　（ｍ，　１Ｈ），　７．２５　－　７．１７　（ｍ，　２Ｈ），　６．９９　－　６．８９　（ｍ，　２Ｈ），　５．２２　（ｓ，　２Ｈ），　３．９０　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５２　（ｓ，　２Ｈ），　２．５６　－　２．５３　（ｍ，　６Ｈ），　０．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【１１７９】
ステップ－１１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２，７－ジメチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２７２ｍ）の調製
化合物２７２ｍを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／２Ｍｅ－ＴＨＦ（１２ｍＬ、比率２：１）中の２－（２－（（５－ブロモ－２，７－ジメチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２７２ｌ）（１３０ｍｇ、０．２８４ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）

フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１３３ｍｇ、０．７１１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．２８４ｍＬ、１．１３７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３１．９ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５２．１ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出０～８０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２，７－ジメチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２７２ｍ）（１１８　ｍｇ、収率８６％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．７６　（ｓ，　１Ｈ），　７．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　（ｓ，　１Ｈ），　７．４４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．５，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９７　－　６．８７　（ｍ，　２Ｈ），　５．２７　（ｓ，　２Ｈ），　３．８１　（ｓ，　２Ｈ），　３．７０　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５２　（ｓ，　２Ｈ），　２．５５　（ｓ，　３Ｈ），　２．５１　（ｓ，　３Ｈ），　０．８１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）　４８４．２　（Ｍ＋１）。

【１１８０】

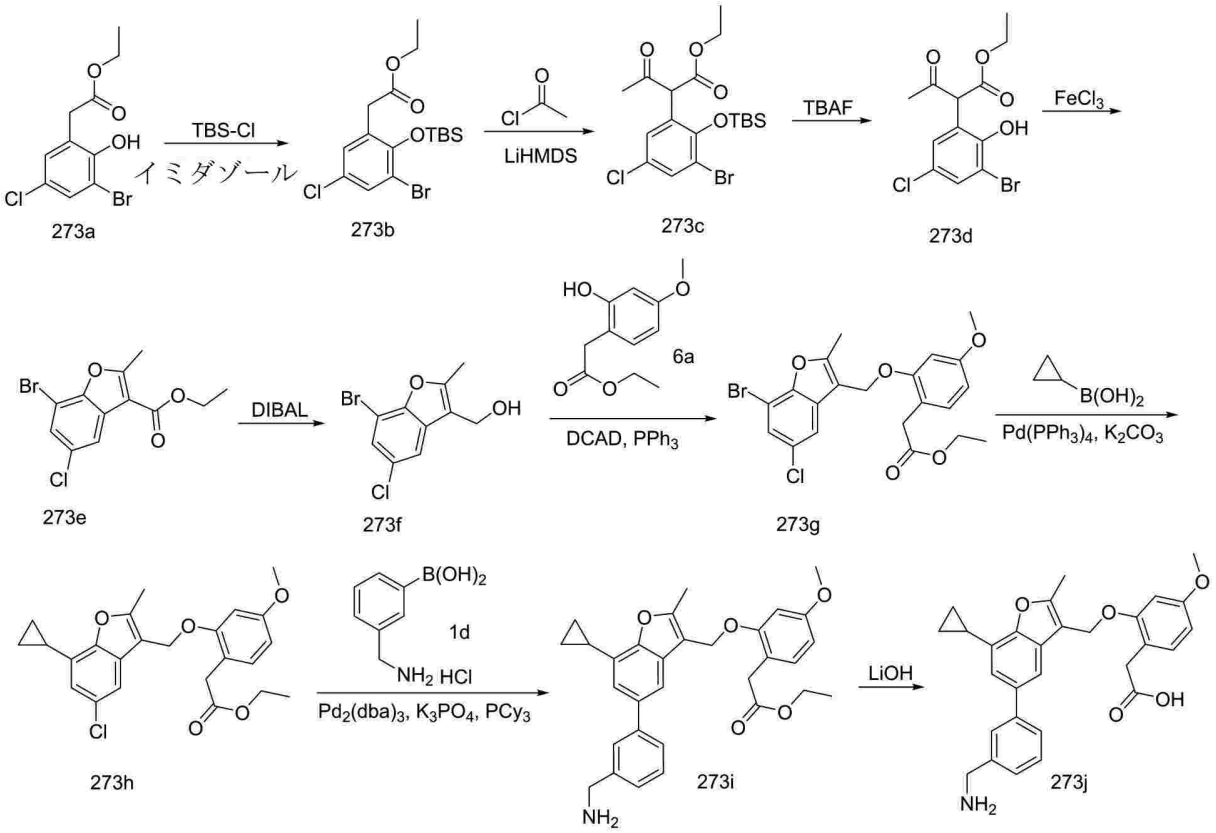
ステップ－１２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２，７－ジメチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２７２ｎ）の調製

化合物２７２ｎを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２，７－ジメチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２７２ｍ）（１１６ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（８０ｍｇ、１．９０７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２，７－ジメチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２７２ｎ）（９５ｍｇ、収率８７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１１　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．３５　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　７．９４　（ｓ，１Ｈ），　７．８９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　－　７．４６　（ｍ，　３Ｈ），　７．３４　－　７．１６　（ｍ，　３Ｈ），　６．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　９．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　５．２８　（ｓ，　２Ｈ），　４．１４　（ｓ，　２Ｈ），　３．５０　（ｓ，　２Ｈ），　２．５６　（ｓ，　３Ｈ），　２．５３　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：　４５６．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４５４．１　（Ｍ－１）；解析：$C_{28}H_{25}NO_5$．１．０５ＨＣｌ．０．７５H_2Oに関する計算値：Ｃ，　６６．２９；Ｈ，　５．４７；Ｃｌ，　７．３４；Ｎ，　２．７６；実測値：Ｃ，　６６．４１；Ｈ，５．３５；Ｎ，　３．１０；Ｃｌ，　７．５４。

【１１８１】

スキーム２７３

【化３５９】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－シクロプロピル－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２７３ｊ）の調製

ステップ－１：２－（３－ブロモ－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－クロロフェニル）酢酸エチル（２７３ｂ）の調製

化合物２７３ｂを、スキーム１７１のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（５００ｍＬ）中の２－（３－ブロモ－５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（２７３ａ）（５０．０ｇ、１７０．３３ｍｍｏｌ）から、ＴＢＳ－Ｃｌ（５１．３４ｇ、３４０．６６ｍｍｏｌ）、イミダゾール（２３．１８ｇ、３４０．６６ｍｍｏｌ）を使用し、６０℃で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ｎ－ヘプタン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２０％］を使用した精製の後に、２－（３－ブロモ－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－クロロフェニル）酢酸エチル（２７３ｂ）（６９．０ｇ、収率９９％）が油状塊として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４２９．０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１１８２】

ステップ－２：２－（３－ブロモ－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－クロロフェニル）－３－オキソブタン酸エチル（２７３ｃ）の調製

化合物２７３ｃを、スキーム１７１のステップ－１で報告された手順に従って、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２－（３－ブロモ－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－クロロフェニル）酢酸エチル（２７３ｂ）（５ｇ、１２．２６ｍｍｏｌ）から、ＬｉＨＭＤＳ（ＴＨＦ中で１Ｎ）（１４．７１ｍＬ、１４．７１ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の塩化アセチル（１．００２ｍＬ、１４．１ｍｍｏｌ）を使用し、－７８℃で１時間、続いて０℃で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（３－ブロモ－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシ

リル）オキシ）－５－クロロフェニル）－３－オキソブタン酸エチル（２７３ｃ）（（３．５１８ｇ、収率６４％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１３．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　０．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２４　－　４．０１　（ｍ，　２Ｈ），　１．８２　（ｓ，　３Ｈ），　１．１１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９４　（ｓ，　９Ｈ），　０．０９　（ｓ，　３Ｈ），　０．０６　（ｓ，　３Ｈ）。

【１１８３】

ステップ－３：２－（３－ブロモ－５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）－３－オキソブタン酸エチル（２７３ｄ）の調製

化合物２７３ｄを、スキーム３のステップ－２で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２５ｍＬ）中の２－（３－ブロモ－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－クロロフェニル）－３－オキソブタン酸エチル（２７３ｃ）（３．５１８ｇ、７．８２ｍｍｏｌ）から、ＴＢＡＦ（９．７８ｍＬ、９．７８ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（３－ブロモ－５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）－３－オキソブタン酸エチル（２７３ｄ）（０．８５９ｇ、収率３３％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：　３５６．９０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１１８４】

ステップ－４：７－ブロモ－５－クロロ－２－メチルベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２７３ｅ）の調製

化合物２７３ｅを、スキーム１７１のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＥ（１０ｍＬ）中の２－（３－ブロモ－５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）－３－オキソブタン酸エチル（２７３ｄ）（０．８５９ｇ、２．６１ｍｍｏｌ）から、塩化鉄（ＩＩＩ）（０．０７１ｇ、０．２６１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２日間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、７－ブロモ－５－クロロ－２－メチルベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２７３ｅ）（４５５ｍｇ、収率５５％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　７．８５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３７　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．８０　（ｓ，　３Ｈ），　１．３７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【１１８５】

ステップ－５：（７－ブロモ－５－クロロ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メタノール（２７３ｆ）の調製

化合物２７３ｆを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の７－ブロモ－５－クロロ－２－メチルベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２７３ｅ）（４５５ｍｇ、１．４３３ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（３．５８ｍＬ、３．５８ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、（７－ブロモ－５－クロロ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メタノール（２７３ｆ）（３１７ｍｇ、収率８０％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　７．７０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１３　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５５　（ｄ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．４８　（ｓ，　３Ｈ）。

【１１８６】

ステップ－６：２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７３ｇ）の調製

化合物２７３ｇを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（７ｍＬ）中の（７－ブロモ－５－クロロ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メタノール（２７３ｆ）（３１７ｍｇ、１．１５１ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３９２ｍｇ、１．４９６ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（３６３ｍｇ、１．７２６ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（３ｍＬ）中のＤＣＡＤ（５４９ｍｇ、１．４９６ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７３ｇ）（２０９ｍｇ、収率３９％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８９．０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１１８７】

ステップ－７：２－（２－（（５－クロロ－７－シクロプロピル－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチルの調製（２７３ｈ）

化合物２７３ｈを、スキーム１１１のステップ－２で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２．５ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７３ｇ）（２０９ｍｇ、０．４４７ｍｍｏｌ）から、シクロプロピルボロン酸（５７．６ｍｇ、０．６７０ｍｍｏｌ）、水（１．２５ｍＬ）中の炭酸カリウム（９３ｍｇ、０．６７０ｍｍｏｌ）の溶液、$Pd(PPh_3)_4$（５１．６ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）を使用し、８０℃で４時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－シクロプロピル－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７３ｈ）（１０８ｍｇ、収率５８％）が透明なガムとして得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５１．０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１１８８】

ステップ－８：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－シクロプロピル－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７３ｉ）の調製

化合物２７３ｉを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（６ｍＬ）及び２－Ｍｅ　ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－シクロプロピル－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７３ｈ）（１０２ｍｇ、０．２３８ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１１１ｍｇ、０．５９５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．２３８ｍＬ、０．９５１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５３．４ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（８７ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１６時間加熱して調製した。これにより、後処理の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－シクロプロピル－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７３ｉ）が得られ、これを次のステップにそのまま使用した。

【１１８９】

ステップ－９：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－シクロプロピル－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２７３ｊ）の調製

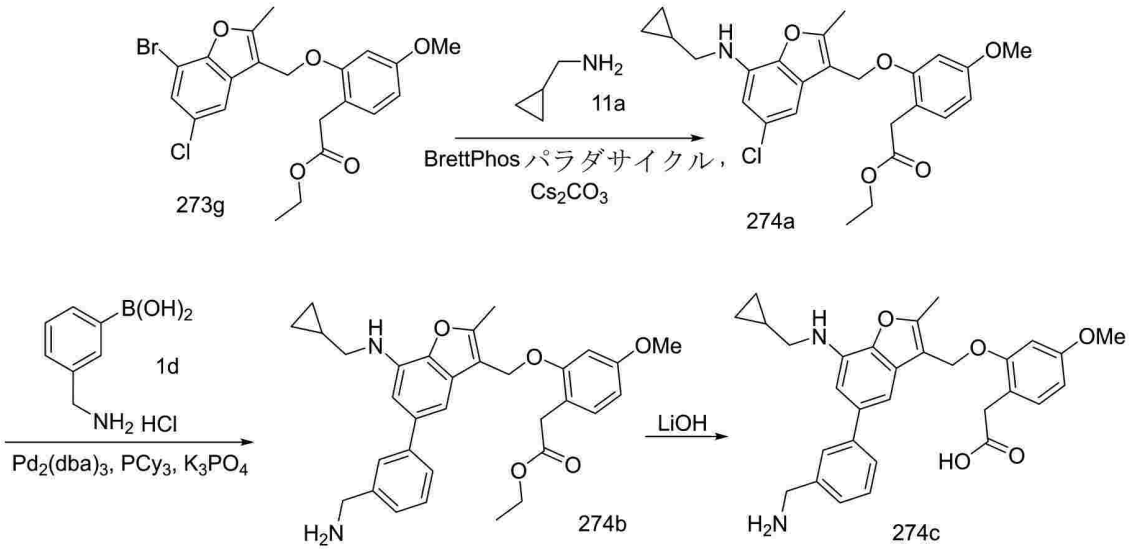
化合物２７３ｊを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－シクロプロピル－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７３ｉ）（１１９ｍｇ、０．２３８ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（２２．８２ｍｇ、０．９５３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマト

グラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－シクロプロピル－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２７３ｊ）（３０ｍｇ、収率２７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．２３（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　７．８１　（ｓ，　１Ｈ），　７．７２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２４　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．７６　（ｓ，　３Ｈ），　３．４０　（ｓ，　２Ｈ），　２．５４　（ｓ，　３Ｈ），　２．３４　－　２．２２　（ｍ，　１Ｈ），　１．１９　－　１．０３　（ｍ，　２Ｈ），　１．０３　－　０．９３　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７２．２　（Ｍ＋１）；解析　Ｃ$_{29}$Ｈ$_{29}$ＮＯ$_{5}$．ＨＣｌ．１．５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　６５．１０；Ｈ，　６．２２；Ｃｌ，　６．６３；Ｎ，　２．６２；実測値：Ｃ，　６４．９４；Ｈ，　６．１８；Ｃｌ，　６．４８；Ｎ，　２．５８。

【１１９０】

スキーム２７４

【化３６０】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２７４ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７４ａ）の調製

化合物２７４ａを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、アセトニトリル（２ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロ－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７３ｇ）（６７９ｍｇ、１．４５２ｍｍｏｌ）から、シクロプロピルメタンアミン（１１ａ）（０．２４９ｍＬ、２．９０ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓパラダサイクル（５７．９ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１４１９ｍｇ、４．３６ｍｍｏｌ）を使用し、マイクロ波中で９０℃にて２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマト

グラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７４ａ）（３６７ｍｇ、収率５５％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５７．７０　（Ｍ＋１）。

【１１９１】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７４ｂ）の調製

化合物２７４ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（４ｍＬ）及び２－メチルテトラヒドロフラン（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７４ａ）（３６７ｍｇ、０．８０１ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３７６ｍｇ、２．００４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．８０１ｍＬ、３．２１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１８０ｍｇ、０．６４１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２９４ｍｇ、０．３２１ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１６時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７４ｂ）（１０２ｍｇ、収率２４％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５２８．８０　（Ｍ＋１）。

【１１９２】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２７４ｃ）の調製

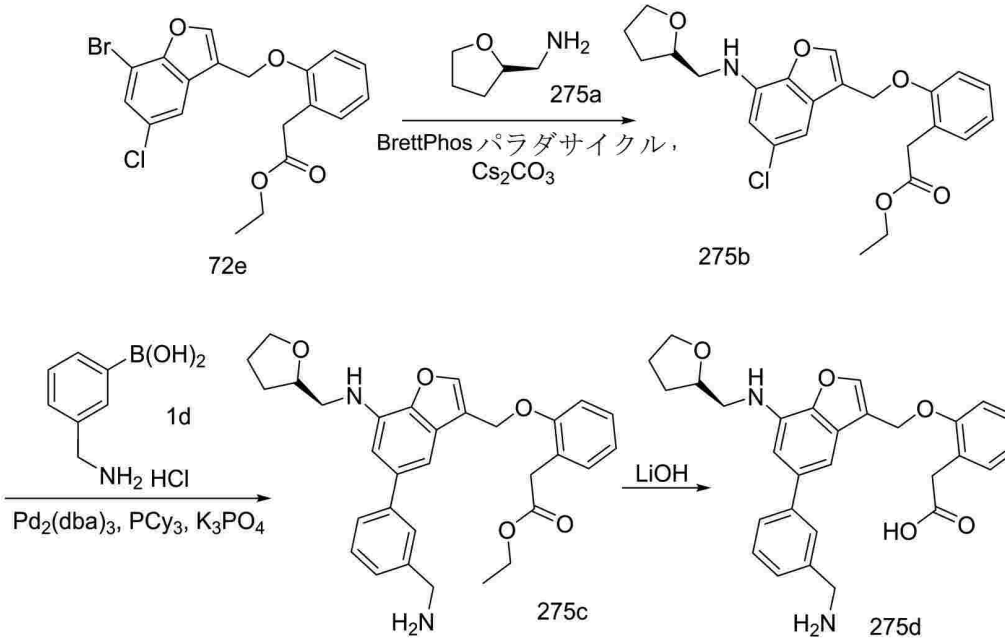
化合物２７４ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、メタノール（０．２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７４ｂ）（１０２ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（１８．４８ｍｇ、０．７７２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２７４ｃ）（２７ｍｇ、収率２８％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．３４　（ｓ，　４Ｈ，　D_2O 交換可能），　７．８０　（ｓ，　１Ｈ），　７．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１７　（ｓ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８３　（ｓ，　１Ｈ），　６．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．２，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２０　（ｓ，　２Ｈ），　４．１６　－　４．０４　（ｍ，　２Ｈ），　３．７６　（ｓ，　３Ｈ），　３．４１　（ｓ，　２Ｈ），　３．１８　（ｄ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５１　（ｓ，　３Ｈ），　１．２６　－　１．０９　（ｍ，　１Ｈ），　０．５３　－　０．４３　（ｍ，　２Ｈ），　０．３６　－　０．１８　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５０１．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４９９．２　（Ｍ－１）；解析　$C_{30}H_{32}N_2O_5.2HCl.2H_2O$に関する計算値：Ｃ，　５９．１１；Ｈ，　６．２８；Ｎ，　４．６０；実測値：

Ｃ，　５８．８２；Ｈ，　６．０８；Ｎ，　４．５５。

【１１９３】

スキーム２７５

【化３６１】



（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２７５ｄ）の調製

ステップ－１：（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－クロロ－７－（（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（２７５ｂ）の調製

化合物２７５ｂを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、アセトニトリル（３ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｅ）（２ｇ、４．７２ｍｍｏｌ）から、（Ｓ）－（テトラヒドロフラン－２－イル）メタンアミン（２７５ａ）（０．２４９ｍＬ、２．９０ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号７２０２－４３－９）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓパラダサイクル（０．１８８ｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．６１ｇ、１４．１６ｍｍｏｌ）を使用し、マイクロ波中で９０℃にて２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－クロロ－７－（（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（２７５ｂ）（０．８９６ｇ、収率４３％）が得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：　４４３．７０　（Ｍ＋１）。

【１１９４】

ステップ－２：（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（２７５ｃ）の調製

化合物２７５ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（８ｍＬ）及び２－メチルテトラヒドロフラン（４ｍＬ）中の（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－クロロ－７－（（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（２７５ｂ）（８９６ｍｇ、２．０１８ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（９４

６ｍｇ、５．０５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（２．０１８ｍＬ、８．０７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４５３ｍｇ、１．６１５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（７３９ｍｇ、０．８０７ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１６時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、（Ｓ）－エチル２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（２７５ｃ）（１．０３９ｇ、収率１００％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１４．８０　（Ｍ＋１）。

【１１９５】

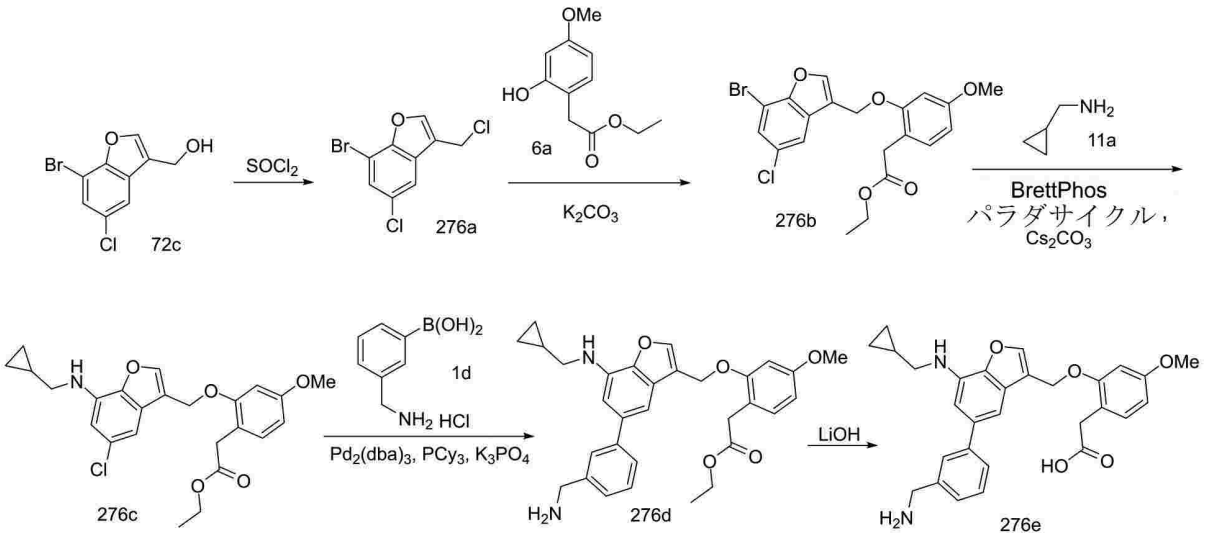
ステップ－３：（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２７５ｄ）の調製

化合物２７５ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（６ｍＬ）、メタノール（０．６ｍＬ）及び水（０．６ｍＬ）中の（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（２７５ｃ）（１．０３９ｇ、２．０１９ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（０．１９３ｇ、８．０８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２７５ｄ）（１４ｍｇ、収率１．４％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．２９　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．０４　（ｓ，　１Ｈ），　７．８０　（ｓ，　１Ｈ），　７．７０　（ｄ，　１Ｈ），　７．５０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．２４　（ｍ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１４　（ｍ，　４Ｈ），　６．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８７　（ｓ，　１Ｈ），　５．２６　（ｓ，　２Ｈ），　４．２０　－　４．０３　（ｍ，　３Ｈ），　３．８６　－　３．７４　（ｍ，　１Ｈ），　３．７３　－　３．６５　（ｍ，　１Ｈ），　３．６４　（ｍ，　２Ｈ），　３．３８　－　３．３０　（ｍ，　２Ｈ），　２．０６　－　１．９０　（ｍ，　１Ｈ），　１．９２　－　１．７５　（ｍ，　２Ｈ），　１．７５　－　１．６１　（ｍ，　１Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８７．３　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４８５．２　（Ｍ－１）。

【１１９６】

スキーム２７６

【化３６２】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２７６ｅ）の調製

ステップ－１：７－ブロモ－５－クロロ－３－（クロロメチル）ベンゾフラン（２７６ａ）の調製

化合物２７６ａを、スキーム３９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（３０８０ｍＬ）中の（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メタノール（７２ｃ）（８８．０ｇ、３３６．５２ｍｍｏｌ）から、塩化チオニル（４８．８ｍＬ、６７３．０４ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（１１．５ｍＬ）を１０℃で使用し、室温で４時間撹拌して調製した。これにより、後処理の後に、７－ブロモ－５－クロロ－３－（クロロメチル）ベンゾフラン（２７６ａ）（８４．０ｇ、８９．２％）が得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．３４ （ｓ， １Ｈ）， ７．８６ （ｄ， Ｊ ＝ １．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７５ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．９８ （ｓ， ２Ｈ）。

【１１９７】

ステップ－２：２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７６ｂ）の調製

化合物２７６ｂを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、アセトン（１０ｍＬ）中の７－ブロモ－５－クロロ－３－（クロロメチル）ベンゾフラン（２７６ａ）（１０ｇ、３５．７ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（６．８３ｇ、３２．５ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１３．４６ｇ、９７ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７６ｂ）（９．９７２ｇ、収率６８％）が得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ９．５１ （ｓ， １Ｈ）， ８．２９ （ｓ， １Ｈ）， ７．７５ （ｑ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．１１ （ｄ， Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９９ （ｄ， Ｊ ＝ ８．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．２４ （ｓ， ２Ｈ）， ３．９２ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．７７ （ｓ， ３Ｈ）， ３．４５ （ｓ， ２Ｈ）， ０．９９ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）。

【１１９８】

ステップ－３：２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７６ｃ）の調製

化合物２７６ｃを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、アセトニトリル（２ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７６ｂ）（２ｇ、４．４１ｍｍｏｌ）から、シクロプロピルメタンアミン（１１ａ）（０．７５５ｍＬ、８．８２ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓパラダサイクル（０．１７６ｇ、０．２２０ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（４．３１ｇ、１３．２２ｍｍｏｌ）を使用し、マイクロ波中で９０℃にて２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７６ｃ）（４０７ｍｇ、収率２１％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４４．２０　（Ｍ＋１）。

【１１９９】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７６ｄ）の調製

化合物２７６ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（６ｍＬ）及び２－メチルテトラヒドロフラン（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７６ｃ）（４０７ｍｇ、０．９１７ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（４３０ｍｇ、２．２９２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．９１７ｍＬ、３．６７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２０６ｍｇ、０．７３３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３３６ｍｇ、０．３６７ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１６時間加熱して調製した。これにより、後処理の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７６ｄ）（３３８ｍｇ）が得られ、これを次のステップにそのまま使用した；ＭＳ（ＥＳ＋）：　５１５．３０　（Ｍ＋１）。

【１２００】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２７６ｅ）の調製

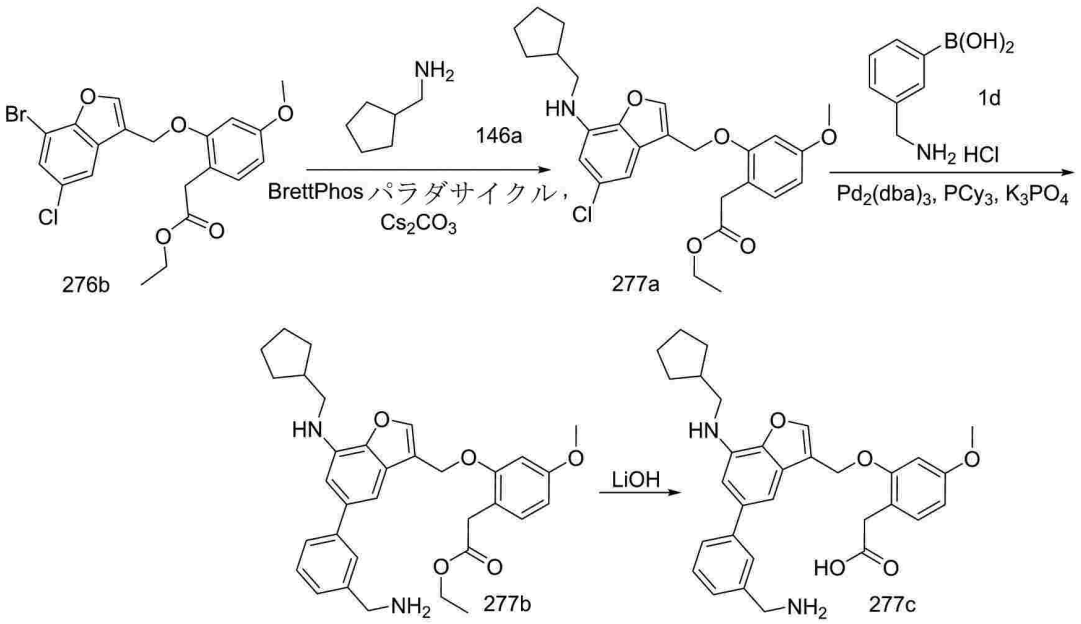
化合物２７６ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（６ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．６ｍＬ）、水（０．６ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７６ｄ）（３３８ｍｇ、０．６５７ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（６２．９ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２７６ｅ）（４１ｍｇ、収率１３％）のＨＣｌ塩が淡褐色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．２０　（ｓ，　４Ｈ，　D_2O 交換可能），　７．９７　（ｓ，　１Ｈ），　７．７２　（ｓ，　１Ｈ），　７．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７６　（ｓ，　１Ｈ），　６．７１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４

Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１８（ｓ，２Ｈ），４．１１－３．９３（ｍ，２Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．３９（ｓ，２Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），１．２７－１．０３（ｍ，１Ｈ），０．４６－０．３６（ｍ，２Ｈ），０．２５－０．１７（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４８７．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４８５．２（Ｍ－１）。

【１２０１】

スキーム２７７

【化３６３】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２７７ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７７ａ）の調製

化合物２７７ａを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、アセトニトリル（２ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７６ｂ）（２ｇ、４．４１ｍｍｏｌ）から、シクロペンチルメタンアミン（１４６ａ）（１．０５３ｍＬ、８．８２ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓパラダサイクル（０．１７６ｇ、０．２２０ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．３１ｇ、１３．２２ｍｍｏｌ）を使用し、マイクロ波中で９０℃にて２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７７ａ）（０．８４５ｇ、収率４１％）が得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．０４（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｑ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７８－６．７４（ｍ，１Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．１３（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｓ，２Ｈ），３．９８－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．４７（ｓ，２Ｈ），３．１５－３．０５（ｍ

，２Ｈ），２．３４－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．２１（ｍ，２Ｈ），１．０６－１．００（ｍ，３Ｈ），０．９９－０．９４（ｍ，２Ｈ）。

【１２０２】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７７ｂ）の調製

化合物２７７ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（６ｍＬ）及び２－メチルテトラヒドロフラン（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７７ａ）（８４５ｍｇ、１．７９０ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（１ｄ）（８３９ｍｇ、４．４８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（１．７９０ｍＬ、７．１６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４０２ｍｇ、１．４３２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（６５６ｍｇ、０．７１６ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１６時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７７ｂ）（２４７ｍｇ、収率２５％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５４３．３０　（Ｍ＋１）。

【１２０３】

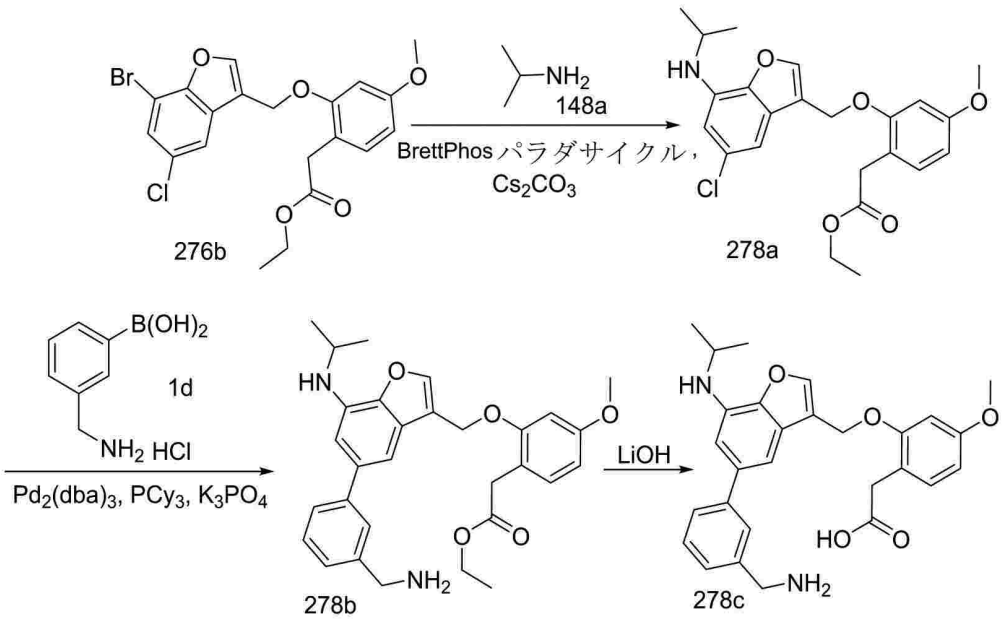
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２７７ｃ）の調製

化合物２７７ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．２ｍＬ）、水（０．２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７７ｂ）（２４７ｍｇ、０．４５５ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（４３．６ｍｇ、１．８２１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロペンチルメチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２７７ｃ）（２０ｍｇ、収率９％）のＨＣｌ塩が淡褐色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．２６　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．０３　（ｓ，　１Ｈ），　７．７８　（ｓ，　１Ｈ），　７．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７８　（ｓ，　２Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２５　（ｓ，　２Ｈ），　４．１７－４．０５　（ｍ，　２Ｈ），　３．７６　（ｓ，　３Ｈ），　３．４５　（ｓ，　２Ｈ），　３．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．３５－２．２４　（ｍ，　１Ｈ），　１．７８　（ｓ，　３Ｈ），　１．６９－１．４４　（ｍ，　２Ｈ），　１．４４－１．２１　（ｍ，　３Ｈ）。ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１５．３　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　５１３．２　（Ｍ－１）。

【１２０４】

スキーム２７８

【化３６４】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（イソプロピルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２７８ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－（イソプロピルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７８ａ）の調製

化合物２７８ａを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、アセトニトリル（２ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７６ｂ）（２ｇ、４．４１ｍｍｏｌ）から、プロパン－２－アミン（１４８ａ）（０．７２２ｍＬ、８．８２ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓパラダサイクル（０．１７６ｇ、０．２２０ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．３１ｇ、１３．２２ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で２時間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－（イソプロピルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７８ａ）（５９６ｍｇ、収率３１％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３２．２０　（Ｍ＋１）。

【１２０５】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（イソプロピルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７８ｂ）の調製

化合物２７８ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２４ｍＬ）及び２－Ｍｅ　ＴＨＦ（１２ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（イソプロピルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７８ａ）（５９６ｍｇ、１．３８０ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（６４７ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（１．３８ｍＬ、５．５２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３１０ｍｇ、１．１０４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５０５ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１６時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（イソプロピルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル

）酢酸エチル（２７８ｂ）（２２４ｍｇ、収率３２％）が得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）：５０３．３ （Ｍ＋１）。

【１２０６】

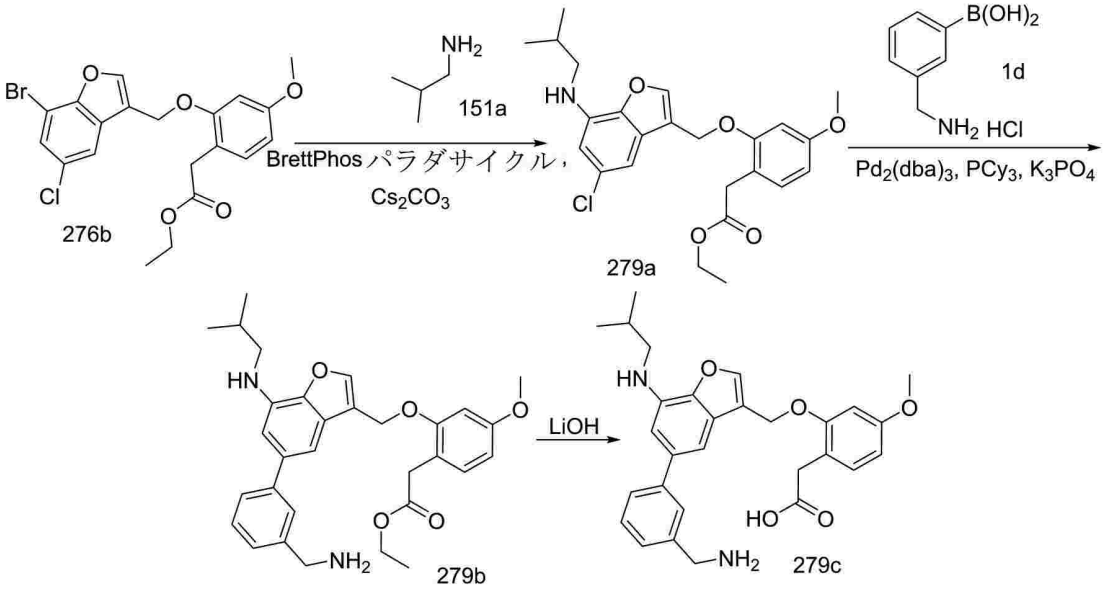
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（イソプロピルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２７８ｃ）の調製

化合物２７８ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（４ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．４ｍＬ）、水（０．４ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（イソプロピルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７８ｂ）（２２４ｍｇ、０．４４６ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（４２．７ｍｇ、１．７８３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（イソプロピルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２７８ｃ）（５３ｍｇ、収率２５％）のＨＣｌ塩が淡褐色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．４３ （ｓ，４Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能），８．０８ （ｓ，１Ｈ），７．８３ （ｓ，１Ｈ），７．７６ － ７．６５ （ｍ，１Ｈ），７．５２ （ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．４９ － ７．４１ （ｍ，１Ｈ），７．３７ （ｓ，１Ｈ），７．１０ （ｄ，Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６ （ｓ，１Ｈ），６．７９ （ｄ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．５１ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．３，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），５．２７ （ｓ，２Ｈ），４．１５ － ４．０６ （ｍ，２Ｈ），４．０３ － ３．８７ （ｍ，１Ｈ），３．７６ （ｓ，３Ｈ），３．４６ （ｓ，２Ｈ），１．２７ （ｄ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４７５．２ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ４７３．２ （Ｍ－１）。

【１２０７】

スキーム２７９

【化３６５】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（イソブチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２７９ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－（イソブチルアミノ）ベンゾフラン－

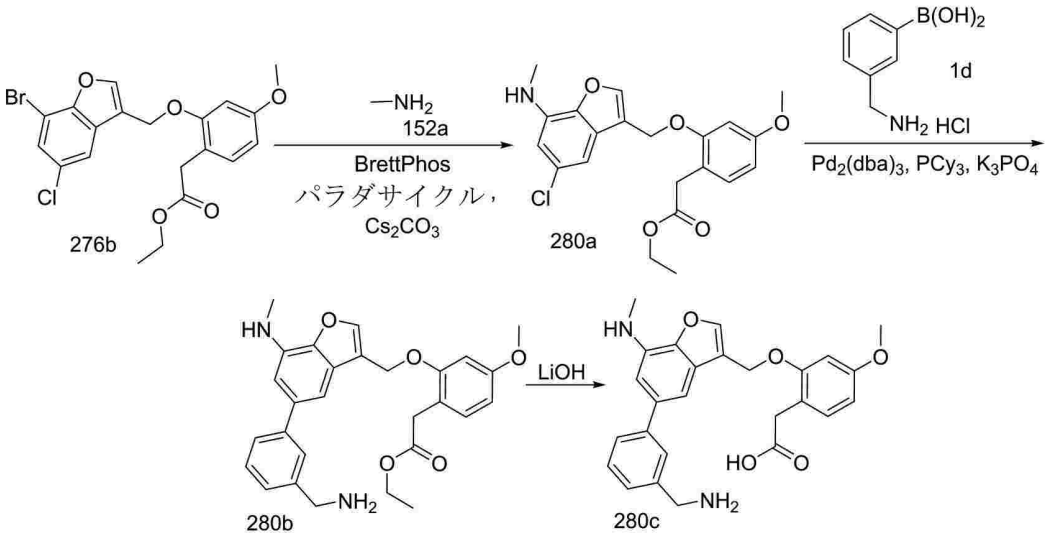
３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７９ａ）の調製
化合物２７９ａを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、アセトニトリル（２ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７６ｂ）（２ｇ、４．４１ｍｍｏｌ）から、２－メチルプロパン－１－アミン（１５１ａ）（０．８７６ｍＬ、８．８２ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓパラダサイクル（０．１７６ｇ、０．２２０ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．３１ｇ、１３．２２ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で２時間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－（イソブチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７９ａ）（６４８ｍｇ、収率３３％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４６．２　（Ｍ＋１）。
【１２０８】
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（イソブチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７９ｂ）の調製
化合物２７９ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３６ｍＬ）及び２－Ｍｅ　ＴＨＦ（１８ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（イソブチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７９ａ）（６４８ｍｇ、１．４５３ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（６８１ｍｇ、３．６３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（１．４５３ｍＬ、５．８１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３２６ｍｇ、１．１６２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５３２ｍｇ、０．５８１ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１６時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（イソブチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７９ｂ）（３７９ｍｇ、収率５１％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１７．３０　（Ｍ＋１）。
【１２０９】
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（イソブチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２７９ｃ）の調製
化合物２７９ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（４ｍＬ）、メタノール（０．４ｍＬ）及び水（０．４ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（イソブチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７９ｂ）（３７９ｍｇ、０．７３４ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（７０．３ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（イソブチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２７９ｃ）（６３ｍｇ、収率１８％）のＨＣｌ塩が淡褐色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．３８　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．０３　（ｓ，　１Ｈ），　７．８０　（ｓ，　１Ｈ），　７．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２５　（ｓ，　２Ｈ），　４．２０　－　４．０４　（ｍ，　２Ｈ）

，３．７６（ｓ，３Ｈ），３．４６（ｓ，２Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．１１－１．９２（ｍ，１Ｈ），０．９８（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）。ＭＳ（ＥＳ＋）：４８９．３（Ｍ＋１）：（ＥＳ－）：４８７．２（Ｍ－１）；解析 $C_{29}H_{32}N_2O_5 \cdot 1.5H_2O \cdot 1.5HCl$に関する計算値：Ｃ，６１．０８；Ｈ，６．４５；Ｃｌ，９．３３；Ｎ，４．９１；実測値：Ｃ，６０．８３；Ｈ，６．５７；Ｃｌ，９．２０；Ｎ，４．７０。

【１２１０】

スキーム２８０

【化３６６】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（メチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２８０ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－（メチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２８０ａ）の調製

化合物２８０ａを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、アセトニトリル（２ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２７６ｂ）（２ｇ、４．４１ｍｍｏｌ）から、メタンアミン（１５２ａ）（４．４１ｍＬ、８．８２ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓパラダサイクル（０．１７６ｇ、０．２２０ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．３１ｇ、１３．２２ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で２時間マイクロ波で加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－（メチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２８０ａ）（４６７ｍｇ、収率２６％）が得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：４０４．１０（Ｍ＋１）。

【１２１１】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（メチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２８０ｂ）の調製

化合物２８０ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２４ｍＬ）及び２－Ｍｅ　ＴＨＦ（１２ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（メチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２８０ａ）（４６７ｍｇ、１．１５６ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（５４２ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（

１．１５６ｍＬ、４．６３ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２５９ｍｇ、０．９２５ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（４２４ｍｇ、０．４６３ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１６時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（メチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２８０ｂ）（２５２ｍｇ、収率４６％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７５．２０　（Ｍ＋１）。

【１２１２】

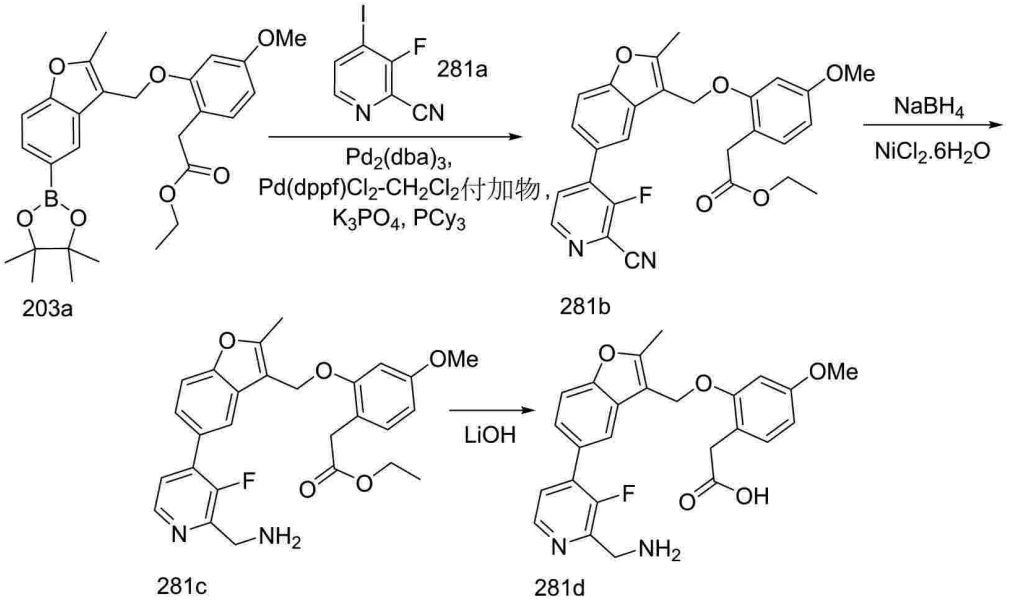
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（メチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２８０ｃ）の調製

化合物２８０ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（４ｍＬ）、メタノール（０．４ｍＬ）及び水（０．４ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（メチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２８０ｂ）（２５２ｍｇ、０．５３１ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（５０．９ｍｇ、２．１２４ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（メチルアミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２８０ｃ）（１００ｍｇ、収率４２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．３２　（ｓ，　４Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．０３　（ｓ，　１Ｈ），　７．８３　（ｓ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２６　（ｓ，　２Ｈ），　４．１６　－　４．０６　（ｍ，　２Ｈ），　３．７６　（ｓ，　３Ｈ），　３．４５　（ｓ，　２Ｈ），　２．９１　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４７．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４４５．２　（Ｍ－１）；解析　$C_{26}H_{26}N_2O_5 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$に関する計算値：Ｃ，　５９．１０；Ｈ，　５．５３；Ｃｌ，　１３．４２；Ｎ，　５．３０；実測値：Ｃ，　５９．０３；Ｈ，　５．６０；Ｃｌ，　１３．１５；Ｎ，　５．６０。

【１２１３】

スキーム２８１

【化３６７】



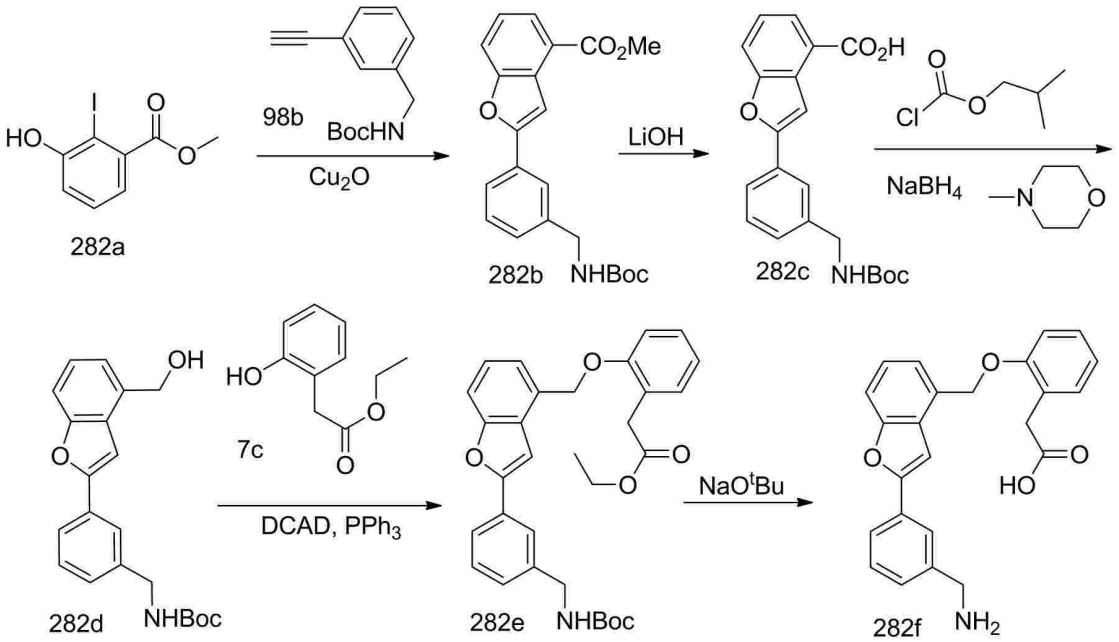
２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２８１ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（２－シアノ－３－フルオロピリジン－４－イル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２８１ｂ）の調製

化合物２８１ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（４－メトキシ－２－（（２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２０３ａ）（３５０ｍｇ、０．７２９ｍｍｏｌ）から、３－フルオロ－４－ヨードピコリノニトリル（２８１ａ）（３６１ｍｇ、１．４５７ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号６６９０６６－３５－７）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．７２９ｍＬ、２．９１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６１．３ｍｇ、０．２１９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１３３ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2－CH_2Cl_2付加物（１１９ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で一晩加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（２－シアノ－３－フルオロピリジン－４－イル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２８１ｂ）（１４５ｍｇ、収率４２％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１０　－　８．０２　（ｍ，　１Ｈ），　７．９６　－　７．９１　（ｍ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　（ｄｔ，　Ｊ　＝　８．５，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２４　（ｓ，　２Ｈ），　３．７７　（ｓ，　３Ｈ），　３．６９　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．４２　（ｓ，　２Ｈ），　２．５５　（ｓ，　３Ｈ），　０．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－１２３．２１；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９７．１０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１２１４】
ステップ－２：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２８１ｃ）の調製
化合物２８１ｃを、スキーム１４５のステップ－２で報告された手順に従って、乾燥ＥｔＯＨ（５ｍＬ）中の２－（２－（（５－（２－シアノ－３－フルオロピリジン－４－イル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２８１ｂ）（１４５ｍｇ、０．３０６ｍｍｏｌ）から、塩化ニッケル（ＩＩ）（７２．６ｍｇ、０．３０６ｍｍｏｌ）及び水素化ホウ素ナトリウム（６９．４ｍｇ、１．８３４ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２８１ｃ）（８２ｍｇ、収率５６％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８４　（ｓ，　１Ｈ），　７．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５８　－　７．４８　（ｍ，　２Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２３　（ｓ，　２Ｈ），　３．９１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７７　（ｓ，　３Ｈ），　３．６７　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．４１　（ｓ，　２Ｈ），　２．５４　（ｓ，　３Ｈ），　２．２６　（ｓ，　２Ｈ），　０．８３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　－１３４．９５。
【１２１５】
ステップ－３：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２８１ｄ）の調製
化合物２８１ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２８１ｃ）（８２ｍｇ、０．１７１ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（２１．５７ｍｇ、０．５１４ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－２－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２８１ｄ）（４５ｍｇ、収率５８％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．５９　（ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．５４　（ｄ，　Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９５　（ｓ，　１Ｈ），　７．７９　－　７．６８　（ｍ，　２Ｈ），　７．５８　（ｄｔ，　Ｊ　＝　８．５，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２６　（ｓ，　２Ｈ），　４．４２　－　４．１６　（ｍ，　２Ｈ），　３．７６　（ｓ，　３Ｈ），　３．４０　（ｓ，　２Ｈ），　２．５５　（ｓ，　３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　－１３２．７５；ＭＳ　（ＥＳ＋）　４５１．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）　４４９．１　（Ｍ－１）；解析　Ｃ$_{25}$Ｈ$_{23}$ＦＮ$_{2}$Ｏ$_{5}$．１．５ＨＣｌ．０．７５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：　Ｃ，　５７．８９；Ｈ，　５．０５；Ｃｌ，　１０．２５；Ｎ，　５．４０；実測値：Ｃ，　５８．０４；Ｈ，　４．９７；Ｃｌ，　１０．２５；Ｎ，　５．５２。

【１２１６】
スキーム２８２
【化３６８】



２－（２－（（２－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２８２ｆ）の調製
ステップ－１：２－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－４－カルボン酸メチル（２８２ｂ）の調製
化合物２８２ｂを、スキーム３のステップ－１で報告された手順に従って、ピリジン（６ｍＬ）中の３－ヒドロキシ－２－ヨード安息香酸メチル（２８２ａ）（３５８ｍｇ、１．２８７ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１８２３０５６－６３－８）から、３－エチニルベンジルカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（９８ｂ）（２４８ｍｇ、１．０７２ｍｍｏｌ）、酸化銅（Ｉ）（１５３ｍｇ、１．０７２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０分間及び１２５℃で３時間撹拌した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカ（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－４－カルボン酸メチル（２８２ｂ）（４０９ｍｇ、収率１００％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．９８　－　７．８６　（ｍ，　４Ｈ），　７．７８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５８　－　７．４２　（ｍ，　３Ｈ），　７．３７　－　７．３０　（ｍ，　１Ｈ），　４．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９７　（ｓ，　３Ｈ），　１．４３　（ｓ，　９Ｈ）。

【１２１７】
ステップ－２：２－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－４－カルボン酸（２８２ｃ）の調製
化合物２８２ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（各４．５ｍＬ）中の２－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－４－カルボン酸メチル（２８２ｂ）（４０９ｍｇ、１．０７２ｍｍｏｌ）から、水（３ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（１８０ｍｇ、４．２９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理の後に、２－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－４－カルボン酸（２８２ｃ）（３９４ｍｇ、収率１００％）が白色の固形物と

して得られた；ＭＳ （ＥＳ－）： ３６６．１ （Ｍ－Ｈ）。

【１２１８】

ステップ－３：３－（４－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）ベンジルカルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（２８２ｄ）の調製

化合物２８２ｄを、スキーム８のステップ－１で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１２ｍＬ）中の２－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－４－カルボン酸（２８２ｃ）（３９４ｍｇ、１．０７２ｍｍｏｌ）から、Ｎ－メチルモルホリン（０．１４１ｍＬ、１．２８７ｍｍｏｌ）、クロロギ酸イソブチル（０．１６９ｍＬ、１．２８７ｍｍｏｌ）、水（１ｍＬ）中のＮａＢＨ$_4$（１２２ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）の溶液を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～８０％］を使用した精製の後に、３－（４－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）ベンジルカルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（２８２ｄ）（３４８ｍｇ、収率９２％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ７．８５ － ７．７７ （ｍ， ２Ｈ）， ７．５６ － ７．４８ （ｍ， ３Ｈ）， ７．４５ （ｄ， Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３３ － ７．２３ （ｍ， ３Ｈ）， ５．３３ （ｔ， Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．７９ （ｄ， Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．２１ （ｄ， Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．４２ （ｓ， ９Ｈ）。

【１２１９】

ステップ－４：２－（２－（（２－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８２ｅ）の調製

化合物２８２ｅを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－（４－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－２－イル）ベンジルカルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（２８２ｄ）（３４８ｍｇ、０．９８５ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３８７ｍｇ、１．４７７ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（２６６ｍｇ、１．４７７ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、５４２ｍｇ、１．４７７ｍｍｏｌ）を使用して、室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（２－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８２ｅ）（３１５ｍｇ、０．６１１ｍｍｏｌ、収率６２．０％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ７．８７ － ７．７６ （ｍ， ２Ｈ）， ７．６５ － ７．５７ （ｍ， １Ｈ）， ７．５６ － ７．４８ （ｍ， ２Ｈ）， ７．４８ － ７．４３ （ｍ， １Ｈ）， ７．３９ － ７．３２ （ｍ， ２Ｈ）， ７．３２ － ７．２５ （ｍ， ２Ｈ）， ７．２４ （ｄｄ， Ｊ ＝ ７．５， １．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１８ （ｄ， Ｊ ＝ ８．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９４ （ｔｄ， Ｊ ＝ ７．４， １．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．３８ （ｓ， ２Ｈ）， ４．２１ （ｄ， Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．９０ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．６３ （ｓ， ２Ｈ），１．４１ （ｓ， ９Ｈ）， ０．９７ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）。

【１２２０】

ステップ－５：２－（２－（（２－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２８２ｆ）の調製

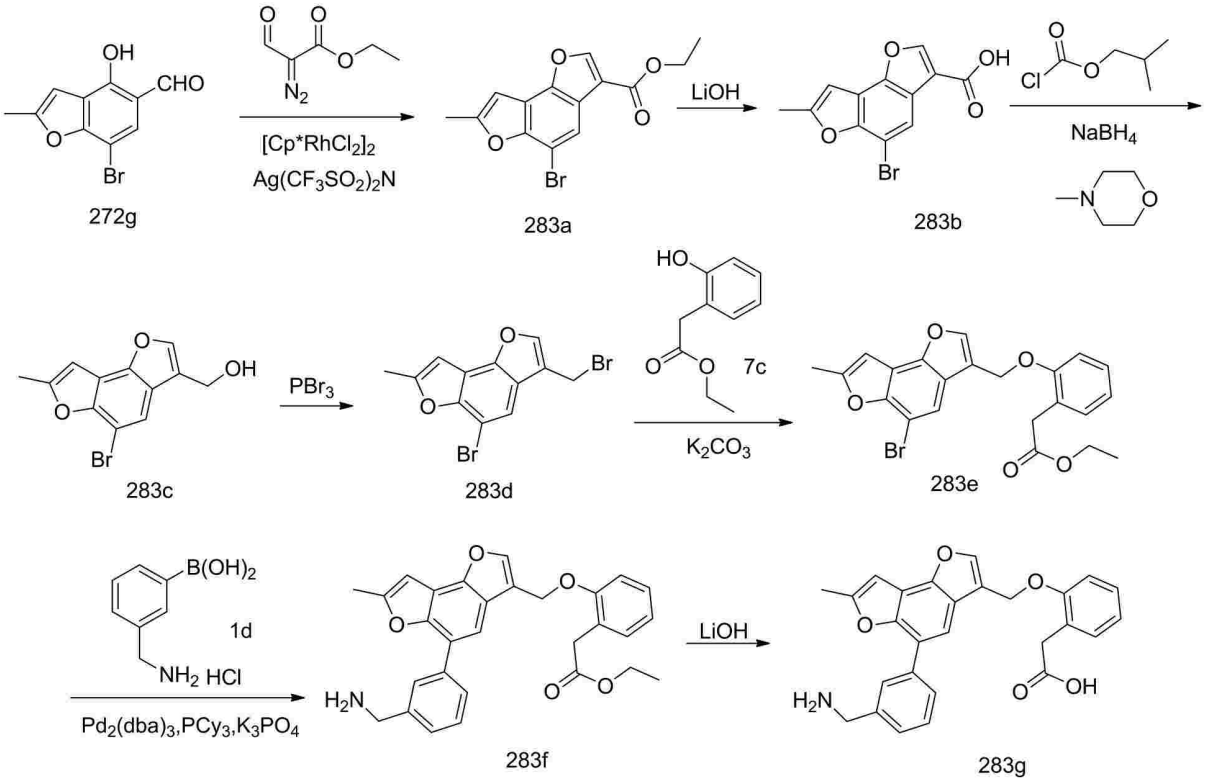
ＴＨＦ（４ｍＬ）中の２－（２－（（２－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８２ｅ）（１３５ｍｇ、０．２６２ｍｍｏｌ）に、ｔｅｒｔ－ブトキシドナトリウム（１６０ｍｇ、１．６６５ｍｍｏｌ）を加え、続いて水（０．０１５ｍＬ、０．８３３

ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６７℃に６６時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、得られた残留物を水に溶解し、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ－１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含む）で溶出　０～１００％］を使用して精製し、２－（２－（（２－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２８２ｆ）（５２ｍｇ、収率５１％）のＨＣｌ塩を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．６０　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　２１．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．６０　（ｓ，　１Ｈ），　７．４５　（ｓ，　１Ｈ），　７．３２　（ｓ，　３Ｈ），　７．１６　（ｓ，　２Ｈ），　７．０３　（ｓ，　１Ｈ），　６．８８　（ｓ，　１Ｈ），　５．３６　（ｓ，　２Ｈ），　３．９８　（ｓ，　２Ｈ），　３．４４　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３８８．１（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　３８６．１　（Ｍ－１）；解析：　Ｃ$_{24}$Ｈ$_{21}$ＮＯ$_{4}$．０．２５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ，　７３．５５；Ｈ，　５．５３；Ｎ，　３．５７；実測値：Ｃ，　７３．３７；Ｈ，　５．３５；Ｎ，　３．６９。

【１２２１】

スキーム２８３

【化３６９】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２８３ｇ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－７－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－カルボン酸エチル（２８３ａ）の調製

化合物２８３ａを、スキーム２３３のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＣＥ（３ｍＬ）中の７－ブロモ－４－ヒドロキシ－２－メチルベンゾフラン－５－カルバルデヒド（２７２ｇ）（３００ｍｇ、１．１７６ｍｍｏｌ）から、ペンタメチルシクロペンタジエニルロジウムクロリド二量体（３６．３ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）、銀ビス（トリフルオロメタンスルホニル）イミド（９１ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ）、２－ジアゾ－３－オキソプロパン酸エチル（３３４ｍｇ、２．３５２ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１４７６２－４８－２）を使用し、５０℃で２０時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラ

ッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～４０％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－７－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－カルボン酸エチル（２８３ａ）（１０５ｍｇ、収率２８％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．８４　（ｓ，　１Ｈ），　７．９７　（ｓ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３８　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．３７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【１２２２】

ステップ－２：５－ブロモ－７－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－カルボン酸（２８３ｂ）の調製

化合物２８３ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の５－ブロモ－７－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－カルボン酸エチル（２８３ａ）（１０４ｍｇ、０．３２２ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム（５４．０ｍｇ、１．２８７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理の後に、５－ブロモ－７－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－カルボン酸（２８３ｂ）（９５ｍｇ、収率１００％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ－）：　２９２．９及び２９４．９　（Ｍ－１）。

【１２２３】

ステップ－３：（５－ブロモ－７－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メタノール（２８３ｃ）の調製

化合物２８３ｃを、スキーム８のステップ－１で報告された手順に従って、ＴＨＦ（８ｍＬ）中の５－ブロモ－７－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－カルボン酸（２８３ｂ）（９５ｍｇ、０．３２２ｍｍｏｌ）から、Ｎ－メチルモルホリン（０．０４２ｍＬ、０．３８６ｍｍｏｌ）、クロロギ酸イソブチル（０．０５１ｍＬ、０．３８６ｍｍｏｌ）及び水（１ｍＬ）中の$NaBH_4$（３６．５ｍｇ、０．９６６ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～８０％］を使用した精製の後に、（５－ブロモ－７－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メタノール（２８３ｃ）（８０ｍｇ、収率８８％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．９３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７　（ｓ，　１Ｈ），　６．９９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２４　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６５　（ｄ，　Ｊ　＝　５．６，　１．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【１２２４】

ステップ－４：５－ブロモ－３－（ブロモメチル）－７－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン（２８３ｄ）の調製

化合物２８３ｄを、スキーム２２８のステップ－３で報告された手順に従って、乾燥エーテル（８ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メタノール（２８３ｃ）（７９ｍｇ、０．２８１ｍｍｏｌ）から、PBr_3（０．０４０ｍＬ、０．４２２ｍｍｏｌ）を使用し、９０分間撹拌して調製した。これにより、後処理の後に、５－ブロモ－３－（ブロモメチル）－７－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン（２８３ｄ）が得られ、これを次のステップでそのまま使用した。

【１２２５】

ステップ－５：２－（２－（（５－ブロモ－７－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８３ｅ）の調製

化合物２８３ｅを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、アセトン（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）－７－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン（２８３ｄ）（９７ｍｇ、０．２８２ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒ

ドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（７６ｍｇ、０．４２３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１１７ｍｇ、０．８４６ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８３ｅ）（６８ｍｇ、収率５４％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１４　（ｓ，　１Ｈ），　７．７２　（ｓ，　１Ｈ），　７．３０　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．８，　７．２，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２１　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．２，　２．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９８　－　６．９０　（ｍ，　１Ｈ），　５．２８　（ｓ，　２Ｈ），　３．９４　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５７　（ｓ，　２Ｈ），　２．５５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【１２２６】

ステップ－６：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８３ｆ）の調製

化合物２８３ｆを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／２Ｍｅ－ＴＨＦ（１２ｍＬ、比率２：１）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８３ｅ）（６７ｍｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（７０．８ｍｇ、０．３７８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．１５１ｍＬ、０．６０５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１６．９５ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２７．７ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～８０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８３ｆ）（４９ｍｇ、収率６９％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７０．２　（Ｍ＋１）。

【１２２７】

ステップ－７：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２８３ｇ）の調製

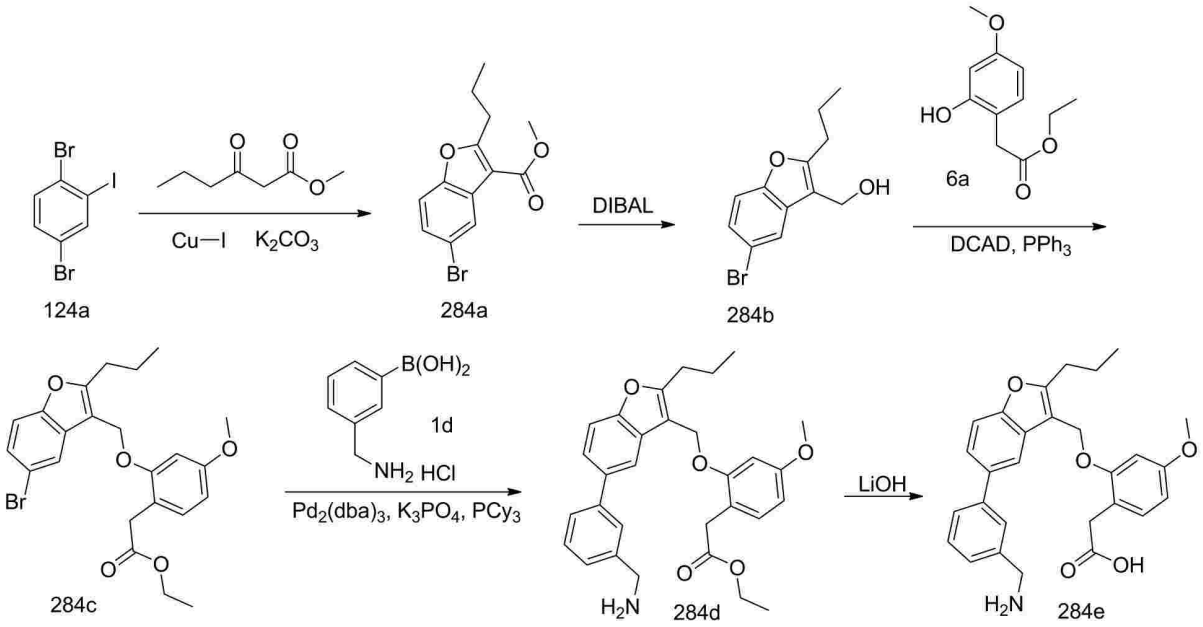
化合物２８３ｇを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（各３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８３ｆ）（４９ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（５０ｍｇ、１．１９２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メチルベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２８３ｇ）（３５ｍｇ、収率７６％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．６４　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．１１　（ｓ，　１Ｈ），　７．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８９　（ｄｔ，　Ｊ　＝　４．７，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　（ｓ，　１Ｈ），　７．６２　－　７．４９　（ｍ，　２Ｈ），　７．３３　－　７．１７　（ｍ，　３Ｈ），　６．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　５．３５　（ｓ，　２Ｈ），　４．１３　（ｓ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　２．５３　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４２．２

（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４４０．１　（Ｍ－１）；解析　$C_{27}H_{23}NO_5$．ＨＣｌ．H_2Oに関する計算値：Ｃ，　６５．３９；Ｈ，　５．２８；Ｎ，　２．８２；実測値：Ｃ，　６５．１７；Ｈ，　５．２１；Ｎ，　３．０３。

【１２２８】

スキーム２８４

【化３７０】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２８４ｅ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－２－プロピルベンゾフラン－３－カルボン酸メチル（２８４ａ）の調製

化合物２８４ａを、スキーム１２４のステップ－１で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２５０ｍＬ）中の１，４－ジブロモ－２－ヨードベンゼン（１２４ａ）（２５ｇ、６９．１ｍｍｏｌ）から、３－オキソヘキサン酸メチル（１４．４１ｍＬ、１０４ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（２．６３ｇ、１３．８２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（４７．７ｇ、３４５ｍｍｏｌ））を使用し、アルゴン雰囲気下で８０℃にて１５時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－２－プロピルベンゾフラン－３－カルボン酸メチル（２８４ａ）（８８０ｍｇ、収率４％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　２９７．２５　（Ｍ＋１）。

【１２２９】

ステップ－２：（５－ブロモ－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メタノール（２８４ｂ）の調製

化合物２８４ｂを、スキーム３のステップ－４で報告された手順に従って、ＤＣＭ（４５ｍＬ）中の５－ブロモ－２－プロピルベンゾフラン－３－カルボン酸メチル（２８４ａ）（４．２５ｇ、１４．３０ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ中の１．０Ｍ　ＤＩＢＡＬ（３５．８ｍＬ、３５．８ｍｍｏｌ）を使用して、０℃で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］による精製の後に、（５－ブロモ－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メタノール（２８４ｂ）（２．８０５ｇ、収率７３％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．８１（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１

Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．７５－１．６０（ｍ，２Ｈ），０．９１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２３０】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２８４ｃ）の調製

化合物２８４ｃを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（８０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メタノール（２８４ｂ）（１ｇ、３．７２ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（１．０７２ｇ、４．０９ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（０．８５９ｇ、４．０９ｍｍｏｌ）を使用し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、１．５０１ｇ、４．０９ｍｍｏｌ）を使用し、反応混合物を室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２８４ｃ）（７５０ｍｇ、収率４４％）が透明な油状物として得られた。（ＥＳ＋）：　４８３．１０（Ｍ＋Ｎａ）。

【１２３１】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２８４ｄ）の調製

化合物２８４ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２８４ｃ）（３００ｍｇ、０．６５０ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１２３ｍｇ、０．８１３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．６５０ｍＬ、２．６０ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３６．５ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５９．５ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２８４ｄ）（１４５ｍｇ、収率４６％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８８．２　（Ｍ＋１）。

【１２３２】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２８４ｅ）の調製

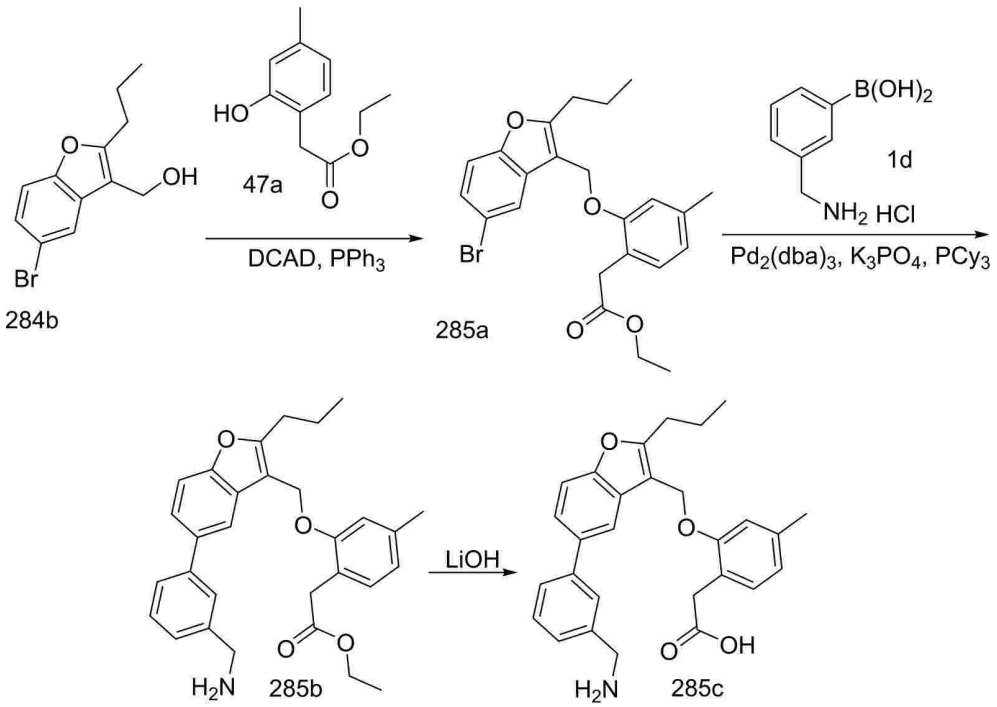
化合物２８４ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２８４ｄ）（１４０ｍｇ、０．２８７ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（３６．１ｍｇ、０．８６１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２８４ｅ）（９２．９ｍｇ、収率７０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１１．９６　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．４１　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O 交換可能），　７．９３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８７　（ｓ，

１Ｈ），７．７２（ｄｔ，Ｊ＝７．６，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２５（ｓ，２Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．３９（ｓ，２Ｈ），２．８７（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．７９－１．６２（ｍ，２Ｈ），０．９３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４６０．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）４５８．２０（Ｍ－１）。

【１２３３】

スキーム２８５

【化３７１】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（２８５ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２８５ａ）の調製

化合物２８５ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メタノール（２８４ｂ）（０．５ｇ、１．８５８ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（０．５３６ｇ、２．０４４ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）酢酸エチル（４７ａ）（０．３９７ｇ、２．０４４ｍｍｏｌ）を使用し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、０．７５ｇ、２．０４４ｍｍｏｌ）を使用し、反応混合物を室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２８５ａ）（４６０ｍｇ、収率５６％）が透明な油状物として得られた；（ＥＳ＋）：４６７．０５（Ｍ＋Ｎａ）。

【１２３４】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２８５ｂ）の調製

化合物２８５ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２８５ａ）（４５０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１９１ｍｇ、１．２６３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（１．０１ｍＬ、４．０４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５６．７ｍｇ、０．２０２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９３ｍｇ、０．１０１ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２８５ｂ）（１４５ｍｇ、０．３０７ｍｍｏｌ、収率３０．４％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７２．２０　（Ｍ＋１）。

【１２３５】

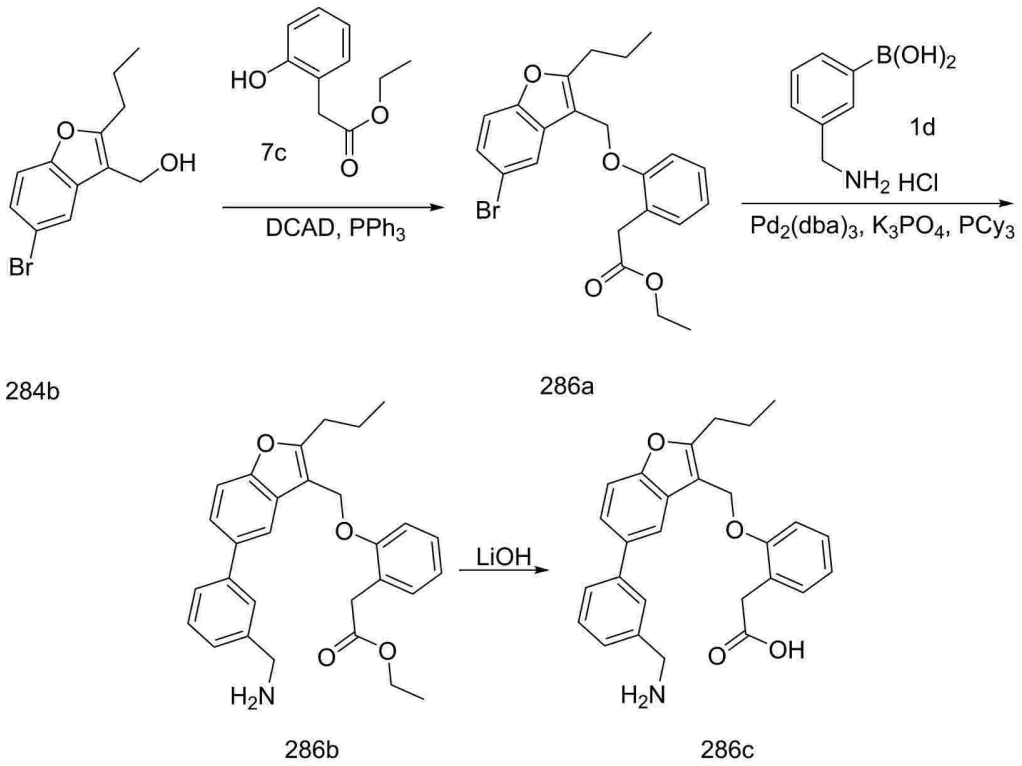
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（２８５ｃ）の調製

化合物２８５ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２８５ｂ）（１４０ｍｇ、０．２９７ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（３７．４ｍｇ、０．８９１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（２８５ｃ）（７４ｍｇ、０．１６７ｍｍｏｌ、収率５６．２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．０３　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．３４　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　７．９２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．７，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８　－　７．５５　（ｍ，　２Ｈ），　７．５０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４７　－　７．４０　（ｍ，　１Ｈ），　７．１０　（ｓ，　１Ｈ），　７．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２３　（ｓ，　２Ｈ），　４．１０　（ｓ，　２Ｈ），　３．４２　（ｓ，　２Ｈ），　２．８７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．３２　（ｓ，　３Ｈ），　１．７８　－　１．５９　（ｍ，　２Ｈ），　０．９４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　３Ｈ）；（ＥＳ＋）：　４４４．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４４２．２０　（Ｍ－１）。

【１２３６】

スキーム２８６

【化３７２】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２８６ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８６ａ）の調製

化合物２８６ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メタノール（２８４ｂ）（０．５ｇ、１．８５８ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（０．５３６ｇ、２．０４４ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（０．３６８ｇ、２．０４４ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、０．７５０ｇ、２．０４４ｍｍｏｌ）を使用し、反応混合物を室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８６ａ）（２９０ｍｇ、収率３６％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ７．７５ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５３ （ｄ， Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４２ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．７， ２．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３２ － ７．２７ （ｍ， １Ｈ）， ７．２４ － ７．１８ （ｍ， ２Ｈ）， ６．９７ － ６．９１ （ｍ， １Ｈ）， ５．１８ （ｓ， ２Ｈ）， ３．９３ － ３．８３ （ｍ， ２Ｈ）， ３．５０ （ｓ， ２Ｈ）， ２．８４ （ｔ， Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．７２ － １．６３ （ｍ， ２Ｈ）， ０．９６ － ０．８９ （ｍ， ６Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ－）： ４３１．００ （Ｍ－１）。

【１２３７】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８６ｂ）の調製

化合物２８６ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン

（１２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８６ａ）（２８０ｍｇ、０．６４９ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１２３ｍｇ、０．８１１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．６４９ｍＬ、２．６０ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３６．４ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５９．４ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８６ｂ）（１４５ｍｇ、０．３１７ｍｍｏｌ、収率４８．８％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５８．２０　（Ｍ＋１）。

【１２３８】

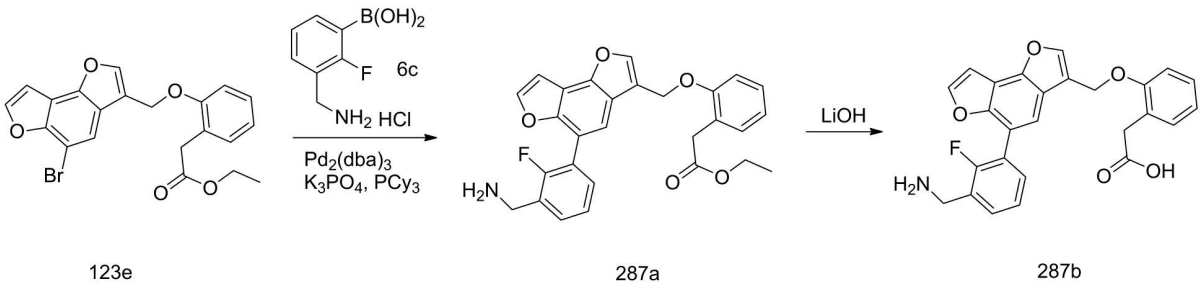
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２８６ｃ）の調製

化合物２８６ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８６ｂ）（１４０ｍｇ、０．３０６ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（３８．５ｍｇ、０．９１８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２８６ｃ）（６９ｍｇ、０．１６１ｍｍｏｌ、収率５２．５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．０６　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．３１　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　７．９２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８５　（ｓ，　１Ｈ），　７．７５　－　７．６９　（ｍ，　１Ｈ），　７．６８　－　７．５６　（ｍ，　２Ｈ），　７．５１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．２２　（ｍ，　２Ｈ），　７．１９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　６．８，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２５　（ｓ，　２Ｈ），　４．１０　（ｓ，　２Ｈ），　３．４８　（ｓ，　２Ｈ），　２．８６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．７９　－　１．６１　（ｍ，　２Ｈ），　０．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：　４３０．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４２８．２０　（Ｍ－１）。

【１２３９】

スキーム２８７

【化３７３】



123e　　287a　　287b

２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２８７ｂ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８７ａ）の調製

化合物２８７ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／２Ｍｅ－ＴＨＦ（１２ｍＬ、比率２：１）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２３ｅ）（１２３ｍｇ、０．２８７ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニルボロン酸塩酸塩（６ｃ）（１４７ｍｇ、０．７１６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．２８７ｍＬ、１．１４６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３２．１ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５２．５ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～８０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８７ａ）（１３６ｍｇ、収率１００％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７４．２　（Ｍ＋１）。

【１２４０】

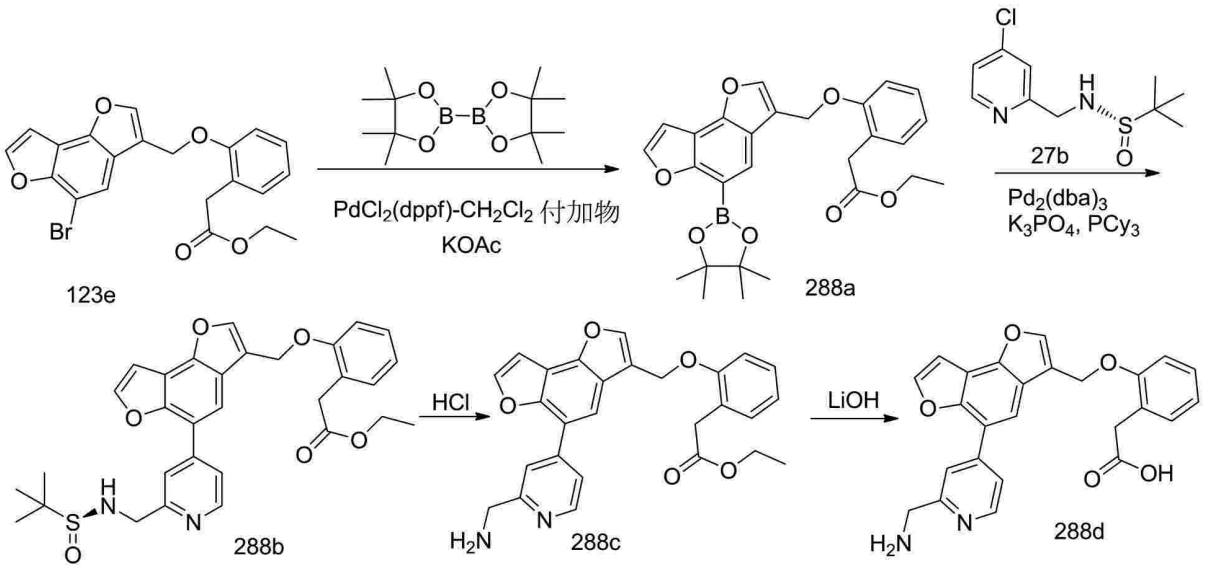
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２８７ｂ）の調製

化合物２８７ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（各３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８７ａ）（１３７ｍｇ、０．２８９ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（６７ｍｇ、１．５９７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２８７ｂ）（７９ｍｇ、収率６１％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．２５　－　８．３１　（ｍ，　２Ｈ，　D_2O交換可能），　８．１７　（ｄ，　Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．７１　（ｄ，　Ｊ　＝　１０．３　Ｈｚ，　３Ｈ），　７．５４　－　７．１０　（ｍ，　５Ｈ），　６．９２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３６　（ｓ，　２Ｈ），　４．１８　（ｓ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－１１８．７１；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４６．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４４４．１　（Ｍ－１）；解析：　$C_{26}H_{20}FNO_5.HCl.1.25H_2O$に関する計算値：Ｃ，　６１．９１；Ｈ，　４．７０；Ｎ，　２．７８；Ｃｌ，　７．０３；実測値：Ｃ，　６２．２１；Ｈ，　４．５３；Ｎ，　２．９０；Ｃｌ，　６．９４。

【１２４１】

スキーム２８８

【化３７４】



２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２８８ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８８ａ）の調製

化合物２８８ａを、スキーム２７のステップ－１で報告された手順に従って、無水ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２３ｅ）（２４５ｍｇ、０．５７１ｍｍｏｌ）から、ＢｉｓＰｉｎ（２１７ｍｇ、０．８５６ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１６８ｍｇ、１．７１２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（６９．９ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）を使用し、９５℃で一晩加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～４０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８８ａ）（１８５ｍｇ、収率６８％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．１７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１２　（ｓ，　１Ｈ），　７．９４　（ｓ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．１８　（ｍ，　４Ｈ），　６．９４　（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３４　（ｓ，　２Ｈ），　３．９０　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５７　（ｓ，　２Ｈ），　１．３５　（ｓ，　１２Ｈ），　０．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【１２４２】

ステップ－２：２－（２－（（５－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィナミド）メチル）ピリジン－４－イル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８８ｂ）の調製

化合物２８８ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（６ｍＬ）及び２Ｍｅ－ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８８ａ）（９５ｍｇ、０．１９９ｍｍｏｌ）から、（＋）－Ｎ－（（４－クロロピリジン－２－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２７ｂ）（１２３ｍｇ、０．４９９ｍｍｏ

ｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．１９９ｍＬ、０．７９８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２２．３７ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（３６．５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ（９：１）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）ピリジン－４－イル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８８ｂ）（１１２ｍｇ、収率１００％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５６１．２　（Ｍ＋１）。

【１２４３】

ステップ－３：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８８ｃ）の調製

化合物２８８ｃを、スキーム７のステップ－２で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の２－（２－（（５－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）ピリジン－４－イル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８８ｂ）（１１２ｍｇ、０．２００ｍｍｏｌ）から、ＨＣｌ（ジオキサン中の４Ｍ）（０．３ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）を使用し、反応混合物を室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８８ｃ）（９１ｍｇ、収率１００％）が黄色の固形物として得られ、これを次のステップでそのまま使用した；ＭＳ　（ＥＳ＋）：４５７．２　（Ｍ＋１）。

【１２４４】

ステップ－４：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２８８ｄ）の調製

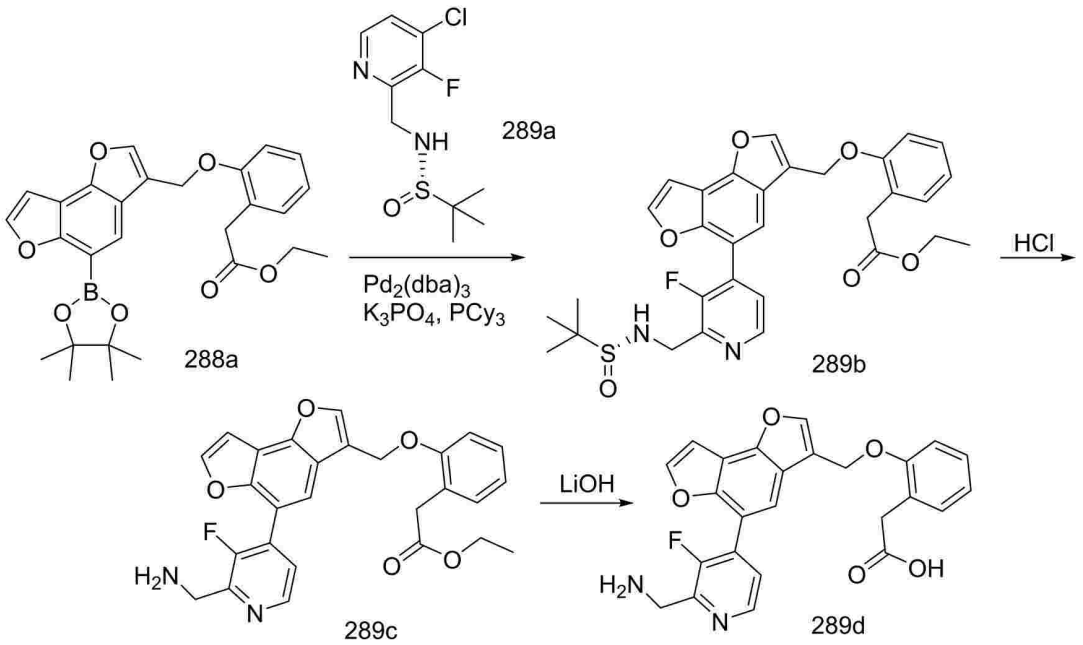
化合物２８８ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８８ｃ）（９１ｍｇ、０．１９９ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（７９ｍｇ、１．８８３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２８８ｄ）（４５ｍｇ、収率５３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　５．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．５８　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．２８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２２　（ｓ，　１Ｈ），　８．１６　（ｓ，　１Ｈ），　８．１０　－　８．００　（ｍ，　２Ｈ），　７．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．１８　（ｍ，　３Ｈ），　６．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３９　（ｓ，　２Ｈ），　４．４２　－　４．２７　（ｍ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6／D_2O）　δ　８．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　５．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２２　－　８．１４　（ｍ，　２Ｈ），　８．０６　（ｓ，　１Ｈ），　８．０３　－　７．９３　（ｍ，　２Ｈ），　７．３７　（ｓ，　１Ｈ），　７．２８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５　－　７．１６　（ｍ，　２Ｈ），　６．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３６　（ｓ，　２Ｈ），　４．３０　（ｓ，　２Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４２９．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４２７．１　（Ｍ－１

）；解析： $C_{25}H_{20}N_2O_5 \cdot 1.8HCl \cdot 3.5H_2O$に関する計算値：Ｃ，５３．９０；Ｈ，５．２１；Ｎ，５．０３；Ｃｌ，１１．４５；実測値：Ｃ，５３．９２；Ｈ，４．９５；Ｎ，５．０２；Ｃｌ，１１．６６。

【１２４５】

スキーム２８９

【化３７５】


Cl
N
F
NH
289a
O
S
O
O
O
O
O
O
O
B
O
O
O
O
O
O
O

化合物２８９ｃを、スキーム７のステップ－２で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の２－（２－（（５－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８９ｂ）（１１３ｍｇ、０．１９５ｍｍｏｌ）から、ＨＣｌ（ジオキサン中の４Ｍ）（０．４ｍＬ、１．６００ｍｍｏｌ）を使用し、反応混合物を室温で１．５時間撹拌して調製した。これにより、後処理の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８９ｃ）（９３ｍｇ、収率１００％）が褐色の油状物として得られ、これを次のステップでそのまま使用した；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４７５．１ （Ｍ＋１）。

【１２４７】

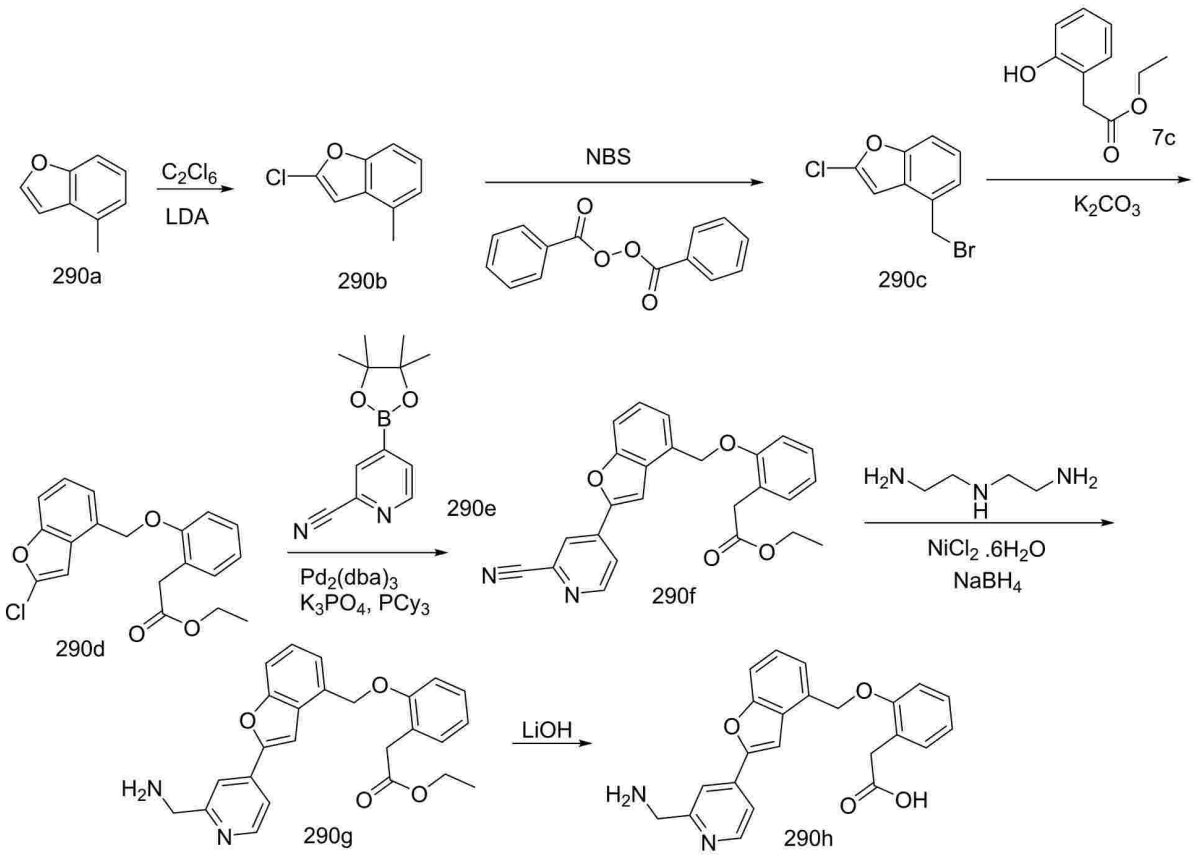
ステップ－３：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２８９ｄ）の調製

化合物２８９ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（各３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２８９ｃ）（９３ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（７７ｍｇ、１．８３５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）ベンゾ［１，２－ｂ：３，４－ｂ’］ジフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２８９ｄ）（５３ｍｇ、収率６１％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．７６ － ８．５１ （ｍ， ４Ｈ， ３Ｈ Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能）， ８．３４ － ８．１６ （ｍ， ２Ｈ）， ７．９２ － ７．７７ （ｍ， ２Ｈ）， ７．３９ （ｄ， Ｊ ＝ ２．２ Ｈｚ， １Ｈ），７．３３ － ７．１５ （ｍ， ３Ｈ）， ６．９２ （ｔ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．３６ （ｓ， ２Ｈ）， ４．４６ － ４．２９ （ｍ， ２Ｈ）， ３．５４ （ｓ， ２Ｈ）；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$／Ｄ$_{2}$Ｏ） δ ８．６１ （ｄ， Ｊ ＝ ４．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．１８ （ｄ， Ｊ ＝ １０．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．８８ － ７．７４ （ｍ， ２Ｈ）， ７．３７ （ｓ， １Ｈ）， ７．３２ － ７．１３ （ｍ， ３Ｈ）， ６．９２ （ｔ， Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．３４ （ｓ， ２Ｈ）， ４．３７ （ｓ， ２Ｈ）， ３．５２ （ｓ， ２Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ （２８２ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ －１２８．６７。ＭＳ （ＥＳ＋）： ４４７．１ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ４４５．１ （Ｍ－１）；解析： Ｃ$_{25}$Ｈ$_{19}$ＦＮ$_{2}$Ｏ$_{5}$．１．２５ＨＣｌ．２．２５Ｈ$_{2}$Ｏに関する計算値：Ｃ， ５６．３８；Ｈ， ４．６８；Ｎ， ５．２６；Ｃｌ， ８．３２；実測値：Ｃ， ５６．３２；Ｈ， ４．４０；Ｎ， ５．４３；Ｃｌ， ８．４０。

【１２４８】

スキーム２９０

【化３７６】



２－（２－（（２－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２９０ｈ）の調製

ステップ－１：２－クロロ－４－メチルベンゾフラン（２９０ｂ）の調製

乾燥ＴＨＦ（２４ｍＬ）中の４－メチルベンゾフラン（２９０ａ）（２．２ｇ、１６．６５ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号５６７０－２３－５）に、ＬＤＡ（ヘキサン中１．５Ｍ、１６．６５ｍＬ、２４．９７ｍｍｏｌ）を、N_2雰囲気下、－７８℃で滴下した。混合物を１．５時間にわたって－７８℃に維持し、乾燥ＴＨＦ（５ｍＬ）中のパークロロエタン（５．９１ｇ、２４．９７ｍｍｏｌ）の溶液を－７８℃で添加し、混合物をゆっくりと一晩室温に温めた。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残留物を２Ｍ　ＨＣｌでクエンチし、ＭＴＢＥで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２０％］を使用してさらに精製し、２－クロロ－４－メチルベンゾフラン（２９０ｂ）（２．７７ｇ、１００％）をオレンジ色の油状物として得た。

【１２４９】

ステップ－２：４－（ブロモメチル）－２－クロロベンゾフラン（２９０ｃ）の調製

化合物２９０ｃを、スキーム５８のステップ－２で報告された手順に従って、四塩化炭素（４０ｍＬ）中の２－クロロ－４－メチルベンゾフラン（２９０ｂ）（２．７ｇ、１６．２１ｍｍｏｌ）から、ＮＢＳ（３．１７ｇ、１７．８３ｍｍｏｌ）、ベンゾイルペルオキシド（０．５８９ｇ、２．４３１ｍｍｏｌ）を使用し、一晩還流して調製した。これにより、後処理の後に４－（ブロモメチル）－２－クロロベンゾフラン（２９０ｃ）（３．９８ｇ、収率１００％）が黄色の油状物として得られ、これをそのまま次のステップに使用した。

【１２５０】

ステップ－３：２－（２－（（２－クロロベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９０ｄ）の調製

化合物２９０ｄを、スキーム５８のステップ－１で報告された手順に従って、アセトン（３０ｍＬ）中の４－（ブロモメチル）－２－クロロベンゾフラン（２９０ｃ）（３．９ｇ、１５．８９ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（３．１５ｇ、１７．４７ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（６．５９ｇ、４７．７ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカ（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～３０％］による精製の後に、２－（２－（（２－クロロベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９０ｄ）（１．７０ｇ、収率３１％）が黄色の油状物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．６３－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．２４（ｄｄｄ，Ｊ＝９．３，７．５，１．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９３（ｔｄ，Ｊ＝７．４，１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｓ，２Ｈ），１．０６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２５１】

ステップ－４：２－（２－（（２－（２－シアノピリジン－４－イル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９０ｆ）の調製

化合物２９０ｆを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（６ｍＬ）及び２Ｍｅ－ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（２－クロロベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９０ｄ）（２０１ｍｇ、０．５８３ｍｍｏｌ）から、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリノニトリル（２９０ｅ）（２０１ｍｇ、０．８７４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１０７ｍｇ、０．１１７ｍｍｏｌ）、リン酸三カリウム（４Ｍ水性、０．５８３ｍＬ、２．３３２ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で４．５時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（２－（２－シアノピリジン－４－イル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９０ｆ）（１３９ｍｇ、収率５８％）が黄色の固形物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．８７（ｄｄ，Ｊ＝５．２，０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５８（ｄｄ，Ｊ＝１．８，０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９９－６．９０（ｍ，１Ｈ），５．４０（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），０．９５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４１３．１（Ｍ＋１）。

【１２５２】

ステップ－５：２－（２－（（２－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９０ｇ）の調製

化合物２９０ｇを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、無水メタノール（１０ｍＬ）中の２－（２－（（２－（２－シアノピリジン－４－イル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９０ｆ）（１３５ｍｇ、０．３２７ｍｍｏｌ）から、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物（１９．４５ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）、水素化ホウ素ナトリウム（３７．２ｍｇ、０．９８２ｍｍｏｌ）、Ｎ１－（２－アミノエチル）エタン－１，２－ジアミン（０．０７１ｍＬ、０．６５５ｍｍｏｌ）を使用して調製した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＭｅＯＨで０～２０％）］を使用して精製し、２－（２－（（２－（

２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９０ｇ）（７８ｍｇ、収率５７％）を黄色の油状物として得た；ＭＳ（ＥＳ＋）：　４１７．２　（Ｍ＋１）。

【１２５３】

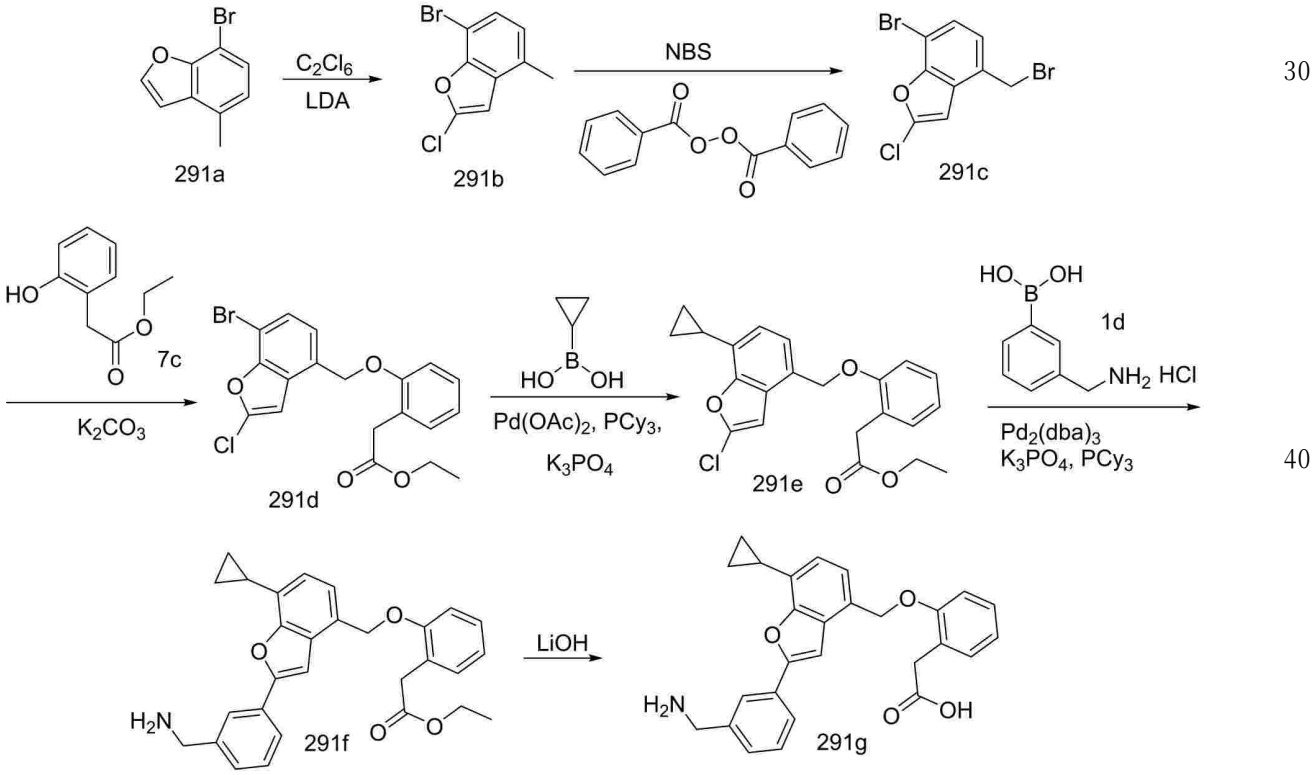
ステップ－６：２－（２－（（２－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２９０ｈ）の調製

化合物２９０ｈを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（各３ｍＬ）中の２－（２－（（２－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９０ｇ）（７８ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（５０ｍｇ、１．１９２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（２－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２９０ｈ）（６９ｍｇ、収率９５％）のＨＣｌ塩が黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　５．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．６４　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．１１　（ｓ，１Ｈ），　８．００　（ｓ，　１Ｈ），　７．９６　（ｄ，　Ｊ　＝　５．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７４　－　７．６３　（ｍ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　４．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３３　－　７．１９　（ｍ，　２Ｈ），　７．１４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４３　（ｓ，　２Ｈ），　４．３４　－　４．２７　（ｍ，　２Ｈ），　３．６１　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３８９．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　３８７．１　（Ｍ－１）。

【１２５４】

スキーム２９１

【化３７７】



２－（２－（（２－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－シクロプロピルベンゾフ

ラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２９１ｇ）の調製
ステップ－１：７－ブロモ－２－クロロ－４－メチルベンゾフラン（２９１ｂ）の調製
化合物２９１ｂを、スキーム２９０のステップ－１で報告された手順に従って、乾燥ＴＨＦ（１２ｍＬ）中の７－ブロモ－４－メチルベンゾフラン（２９１ａ）（６１５ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号７９９７６６－１３－５）から、ＬＤＡ（ヘキサン中１．５Ｍ、２．９１ｍＬ、４．３７ｍｍｏｌ）、パークロロエタン（１０３５ｇ、４．３７ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２０％］を使用した精製の後に、７－ブロモ－２－クロロ－４－メチルベンゾフラン（２９１ｂ）（７１５ｍｇ、収率１００％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２９　（ｓ，　１Ｈ），　７．０７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．０，　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　０．８　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【１２５５】
ステップ－２：７－ブロモ－４－（ブロモメチル）－２－クロロベンゾフラン（２９１ｃ）の調製
化合物２９１ｃを、スキーム５８のステップ－２で報告された手順に従って、四塩化炭素（８ｍＬ）中の７－ブロモ－２－クロロ－４－メチルベンゾフラン（２９１ｂ）（７１０ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ）から、ＮＢＳ（５６６ｍｇ、３．１８ｍｍｏｌ）、ベンゾイルペルオキシド（１０５ｍｇ、０．４３４ｍｍｏｌ）を使用し、一晩還流して調製した。これにより、後処理の後に、７－ブロモ－４－（ブロモメチル）－２－クロロベンゾフラン（２９１ｃ）（９３８ｍｇ、収率１００％）が黄色の油状物として得られ、これをそのまま次のステップに使用した。

【１２５６】
ステップ－３：２－（２－（（７－ブロモ－２－クロロベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９１ｄ）の調製
化合物２９１ｄを、スキーム５８のステップ－１で報告された手順に従って、アセトン（１０ｍＬ）中の７－ブロモ－４－（ブロモメチル）－２－クロロベンゾフラン（２９１ｃ）（９３６ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（７ｃ）（６２４ｍｇ、３．４６ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１１９６ｍｇ、８．６６ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～３０％］による精製の後に、２－（２－（（７－ブロモ－２－クロロベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９１ｄ）（４０９ｍｇ、収率３４％）が淡黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．６１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．１９　（ｍ，　３Ｈ），　７．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９９　－　６．８７　（ｍ，　１Ｈ），　５．３０　（ｓ，　２Ｈ），　３．９６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６１　（ｓ，　２Ｈ），　１．０５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【１２５７】
ステップ－４：２－（２－（（２－クロロ－７－シクロプロピルベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９１ｅ）の調製
化合物２９１ｅを、スキーム１１１のステップ－２で報告された手順に従って、トルエン（１０ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－２－クロロベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９１ｄ）（３６０ｍｇ、０．８５０ｍｍｏｌ）から、シクロプロピルボロン酸（９５ｍｇ、１．１０５ｍｍｏｌ）、水（１ｍＬ）中のK_3PO_4（５４１ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ）の溶液、酢酸パラジウム（ＩＩ）（９．５４ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で５時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯ

Ａｃで溶出　０～３５％］を使用した精製の後に、２－（２－（（２－クロロ－７－シクロプロピルベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９１ｅ）（２７８ｍｇ、０．７２２ｍｍｏｌ、収率８５％）が黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．３０　－　７．１８　（ｍ，　３Ｈ），　７．１６　－　７．０５　（ｍ，　２Ｈ），　６．９６　－　６．８７　（ｍ，　２Ｈ），　５．２４　（ｓ，　２Ｈ），　３．９６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５８　（ｓ，　２Ｈ），　２．３０　－　２．１６　（ｍ，　１Ｈ），　１．１１　－　０．９９　（ｍ，　５Ｈ），　０．９１　－　０．８２　（ｍ，　２Ｈ）。

【１２５８】

ステップ－５：２－（２－（（２－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－シクロプロピルベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９１ｆ）の調製

化合物２９１ｆを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（６ｍＬ）及び２－メチルテトラヒドロフラン（３ｍＬ）中の２－（２－（（２－クロロ－７－シクロプロピルベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９１ｅ）（１４０ｍｇ、０．３６４ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１０２ｍｇ、０．５４６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．３６４ｍＬ、１．４５５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４０．８ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（６６．６ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で４．５時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～９０％］による精製の後に、２－（２－（（２－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－シクロプロピルベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９１ｆ）（９１ｍｇ、０．２００ｍｍｏｌ、収率５４．９％）が黄色の固形物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：　４７８．２　（Ｍ＋Ｎａ），　９１１．３（２Ｍ＋１）。

【１２５９】

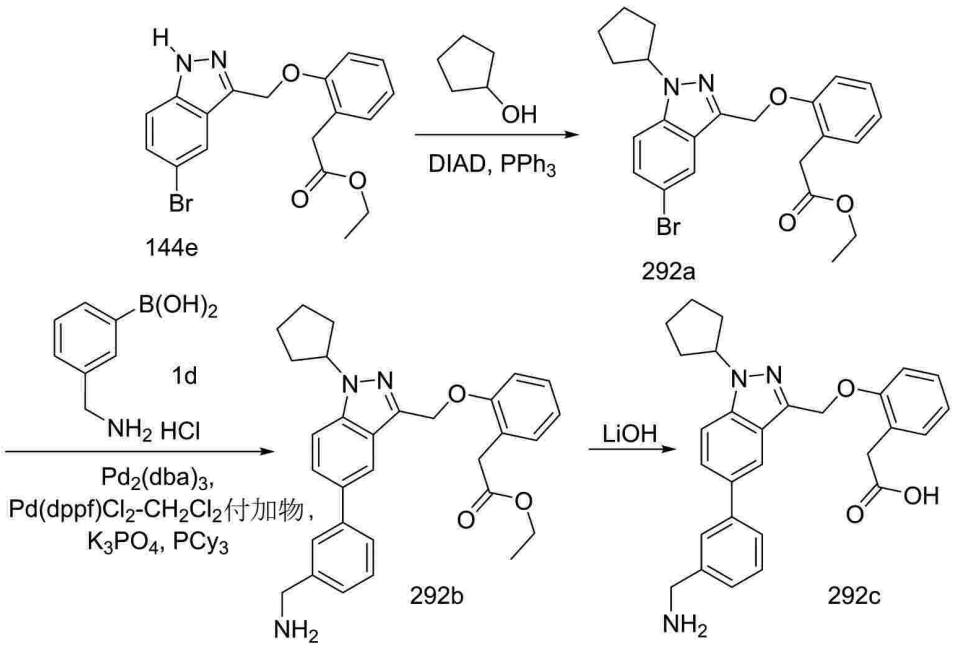
ステップ－６：２－（２－（（２－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－シクロプロピルベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２９１ｇ）の調製

化合物２９１ｇを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（各３ｍＬ）中の２－（２－（（２－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－シクロプロピルベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９１ｆ）（８８ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（５５ｍｇ、１．３１１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（２－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－シクロプロピルベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２９１ｇ）（６１ｍｇ、収率７４％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．２１　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．５１　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．００　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．７０　－　７．５９　（ｍ，　３Ｈ），　７．３１　－　７．１９　（ｍ，　３Ｈ），　７．１３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９７　－６．８７　（ｍ，　２Ｈ），　５．３４　（ｓ，　２Ｈ），　４．０９　（ｓ，　２Ｈ），　３．５８　（ｓ，　２Ｈ），　２．４６　－　２．３１　（ｍ，　１Ｈ），　１．１８　－　１．０４　（ｍ，　２Ｈ），　１．０４　－　０．９１　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４２６．１　（Ｍ－１）。

【１２６０】

スキーム２９２

【化３７８】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロペンチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２９２ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－１－シクロペンチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９２ａ）の調製

化合物２９２ａを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４４ｅ）（５００ｍｇ、１．２８５ｍｍｏｌ）から、シクロペンタノール（１９９ｍｇ、２．３１２ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（６０６ｍｇ、２．３１２ｍｍｏｌ）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（ＤＩＡＤ、０．４５０ｍＬ、２．３１２ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－１－シクロペンチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９２ａ）（２００ｍｇ、収率３４％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７２　（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．９，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．１５　（ｍ，　３Ｈ），　６．９７　－　６．８４　（ｍ，　１Ｈ），　５．３６　（ｓ，　２Ｈ），　５．２４　－　５．０８　（ｍ，　１Ｈ），　３．９１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ），　２．２１　－　２．０６　（ｍ，　２Ｈ），　２．０４　－　１．８２　（ｍ，　４Ｈ），　１．７６　－　１．６１　（ｍ，　２Ｈ），　０．９４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：　４５７．１０　＆　４５９．１０　（Ｍ＋１）；４７９．１０　＆　４８１．１０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１２６１】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロペンチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９２ｂ）の調製

化合物２９２ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－シクロペンチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９２ａ）（２００

ｍｇ、０．４３７ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１６４ｍｇ、０．８７５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．８７５ｍＬ、１．７４９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２４．５３ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）、及び$Pd_2(dba)_3$（４０．０ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（３５．７ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロペンチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９２ｂ）（１５０ｍｇ、収率７１％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．９８　（ｓ，　１Ｈ），　７．８１　－　７．６４　（ｍ，　３Ｈ），　７．５８　－　７．５１　（ｍ，　１Ｈ），　７．４０　－　７．２４　（ｍ，　４Ｈ），　７．２２　－　７．１４　（ｍ，　１Ｈ），　７．００　－　６．７９　（ｍ，　１Ｈ），　５．４２　（ｓ，　２Ｈ），　５．２８　－　５．０８　（ｍ，　１Ｈ），　３．８０　（ｓ，　２Ｈ），　３．７１　－　３．６３　（ｍ，　２Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ），　２．０７　－　１．７６　（ｍ，　６Ｈ），　１．３９　－　１．１４　（ｍ，　２Ｈ），　０．８６　－　０．６５　（ｍ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８４．２０　（Ｍ＋１）；５０６．２０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１２６２】

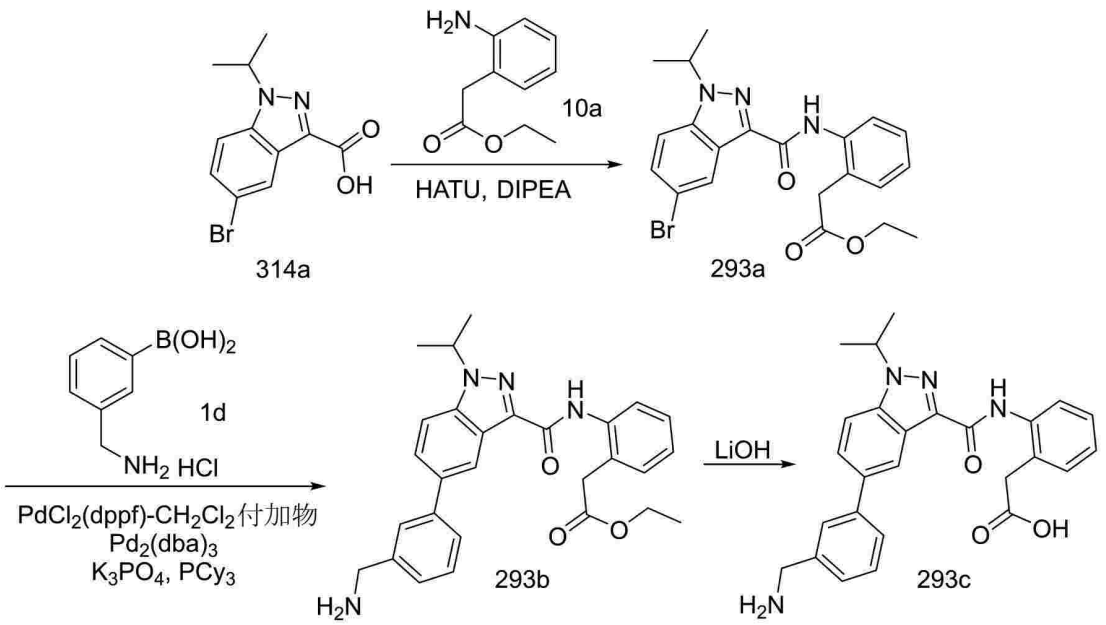
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロペンチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２９２ｃ）の調製

化合物２９２ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロペンチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９２ｂ）（１５０ｍｇ、０．３１０ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（７８ｍｇ、１．８６１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロペンチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２９２ｃ）（１０５ｍｇ、収率７４％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１１　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．４５　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．０８　（ｓ，　１Ｈ），　７．８９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８０　－　７．７０　（ｍ，　２Ｈ），　７．５５　－　７．４０　（ｍ，　２Ｈ），　７．３３　－　７．２３　（ｍ，　２Ｈ），　７．２３　－　７．１５　（ｍ，　１Ｈ），　６．９６　－　６．８６　（ｍ，　１Ｈ），　５．４５　（ｓ，　２Ｈ），　５．３２　－　５．０７　（ｍ，　１Ｈ），　４．２３　－　３．９８　（ｍ，　２Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ），　２．２２　－　２．１０　（ｍ，　２Ｈ），　２．１０　－　２．００　（ｍ，　２Ｈ），　１．９６　－　１．８４　（ｍ，　２Ｈ），　１．７８　－　１．６７　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５６．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４５４．２０　（Ｍ－１）。

【１２６３】

スキーム２９３

【化３７９】



２－（２－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸（２９３ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（２９３ａ）の調製

化合物２９３ａを、スキーム１０のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（８ｍＬ）中の５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸（３１４ａ）（４００ｍｇ、１．４１３ｍｍｏｌ）から、２－（２－アミノフェニル）酢酸エチル（１０ａ）（２６６ｍｇ、１．４８３ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（ＤＩＰＥＡ、０．９８４ｍＬ、５．６５ｍｍｏｌ）、及び２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート（Ｖ）（ＨＡＴＵ、８０６ｍｇ、２．１１９ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１６時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～６０％］による精製の後に、２－（２－（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（２９３ａ）（４５０ｍｇ、収率７２％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．８７　（ｓ，　１Ｈ），　８．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８８　（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．０，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　６．９，　６．２，　１．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２８　－　７．１７　（ｍ，　１Ｈ），　５．２４　－　５．０２　（ｍ，　１Ｈ），　４．０６　－　３．９８　（ｍ，　２Ｈ），　３．７９　（ｓ，　２Ｈ），　１．５６　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　６Ｈ），　１．０５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４４．１０　＆　４４６．１０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４４２．００　＆　４４４．００　（Ｍ－１）。

【１２６４】

ステップ－２：２－（２－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（２９３ｂ）の調製

化合物２９３ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ

－インダゾール－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（２９３ａ）（１５０ｍｇ、０．３３８ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１２７ｍｇ、０．６７５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．６７５ｍＬ、１．３５０ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１８．９３ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３０．９ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（２７．６ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（２９３ｂ）（１００ｍｇ、収率６３％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．８４　（ｓ，　１Ｈ），　８．４４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８５　－　７．７０　（ｍ，　３Ｈ），　７．６４　－　７．５５　（ｍ，　１Ｈ），　７．４６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　７．２５　－　７．１５　（ｍ，　１Ｈ），　５．２５　－　５．０８　（ｍ，　１Ｈ），　４．０５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９０　（ｓ，　２Ｈ），　３．８１　（ｓ，　２Ｈ），　１．５９　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　６Ｈ），　１．０８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７１．２０　（Ｍ＋１）。

【１２６５】

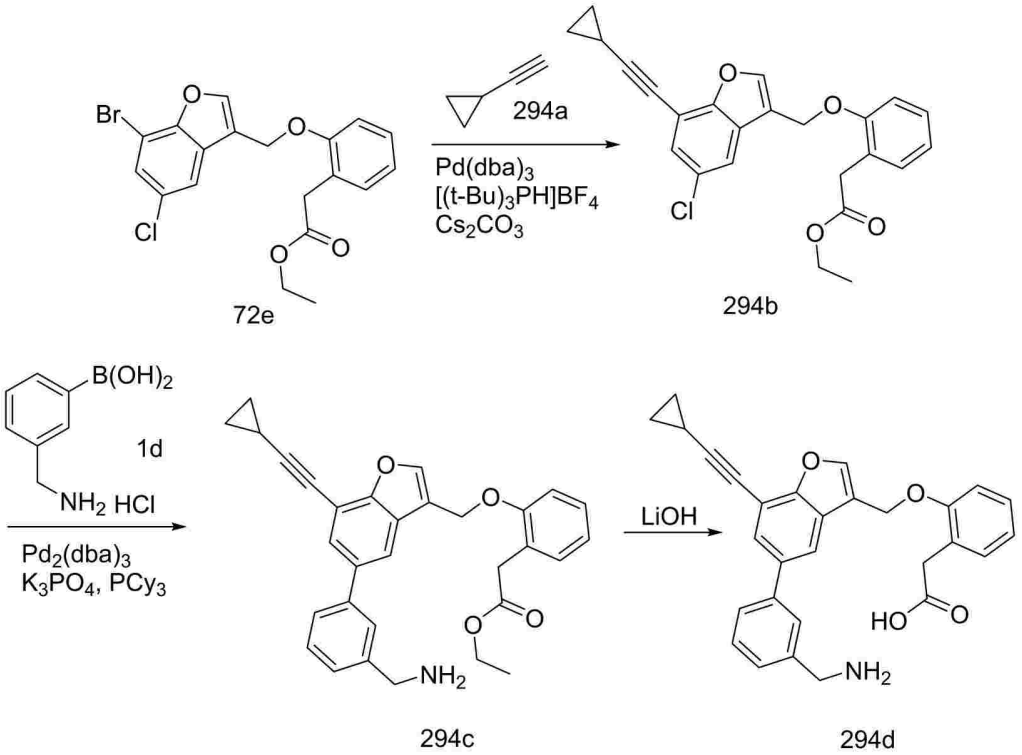
ステップ－３：２－（２－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸（２９３ｃ）の調製

化合物２９３ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（２９３ｂ）（１００ｍｇ、０．２１３ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（５３．５ｍｇ、１．２７５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）フェニル）酢酸（２９３ｃ）（５５ｍｇ、収率５９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．０５　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．５０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．４１　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．００　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９１　（ｓ，　１Ｈ），　７．８９　－　７．８１　（ｍ，　２Ｈ），　７．７７　－　７．７１　（ｍ，　１Ｈ），　７．５５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２２　－　７．１４　（ｍ，　１Ｈ），　５．２６　－　５．０９　（ｍ，　１Ｈ），　４．１３　（ｓ，　２Ｈ），　３．７２　（ｓ，　２Ｈ），　１．５９　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４３．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４４１．２０　（Ｍ－１）；解析　$C_{26}H_{26}N_4O_3.HCl.1.5H_2O$に関する計算値：Ｃ，　６１．７２；Ｈ，　５．９８；Ｃｌ，　７．０１；Ｎ，　１１．０７；実測値：Ｃ，　６１．７３；Ｈ，　５．９３；Ｃｌ，　６．８４；Ｎ，　１１．０９。

【１２６６】

スキーム２９４

【化３８０】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルエチニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２９４ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－（シクロプロピルエチニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９４ｂ）の調製

ジオキサン（５ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｅ）（５００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４４１ｍｇ、１．３５４ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（２２．６９ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）、及びトリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート（２８．１ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）の溶液に、エチニルシクロプロパン（２９４ａ）（１２２ｍｇ、１．８４０ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号６７４６－９４－７）を加え、６０℃で６時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～７０％］を使用して精製し、２－（２－（（５－クロロ－７－（シクロプロピルエチニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９４ｂ）（３２７ｍｇ、収率６８％）を得た；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３１．１　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１２６７】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルエチニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９４ｃ）の調製

化合物２９４ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（シクロプロピルエチニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９４ｂ）（２００ｍｇ、０．４８９ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１１５ｍｇ、０．６１１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．４８９ｍＬ、１．９５７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２７．４ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（４４．８ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で一晩加熱して調製

した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルエチニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９４ｃ）（５５ｍｇ、収率２３％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８０．３　（Ｍ＋１）。

【１２６８】

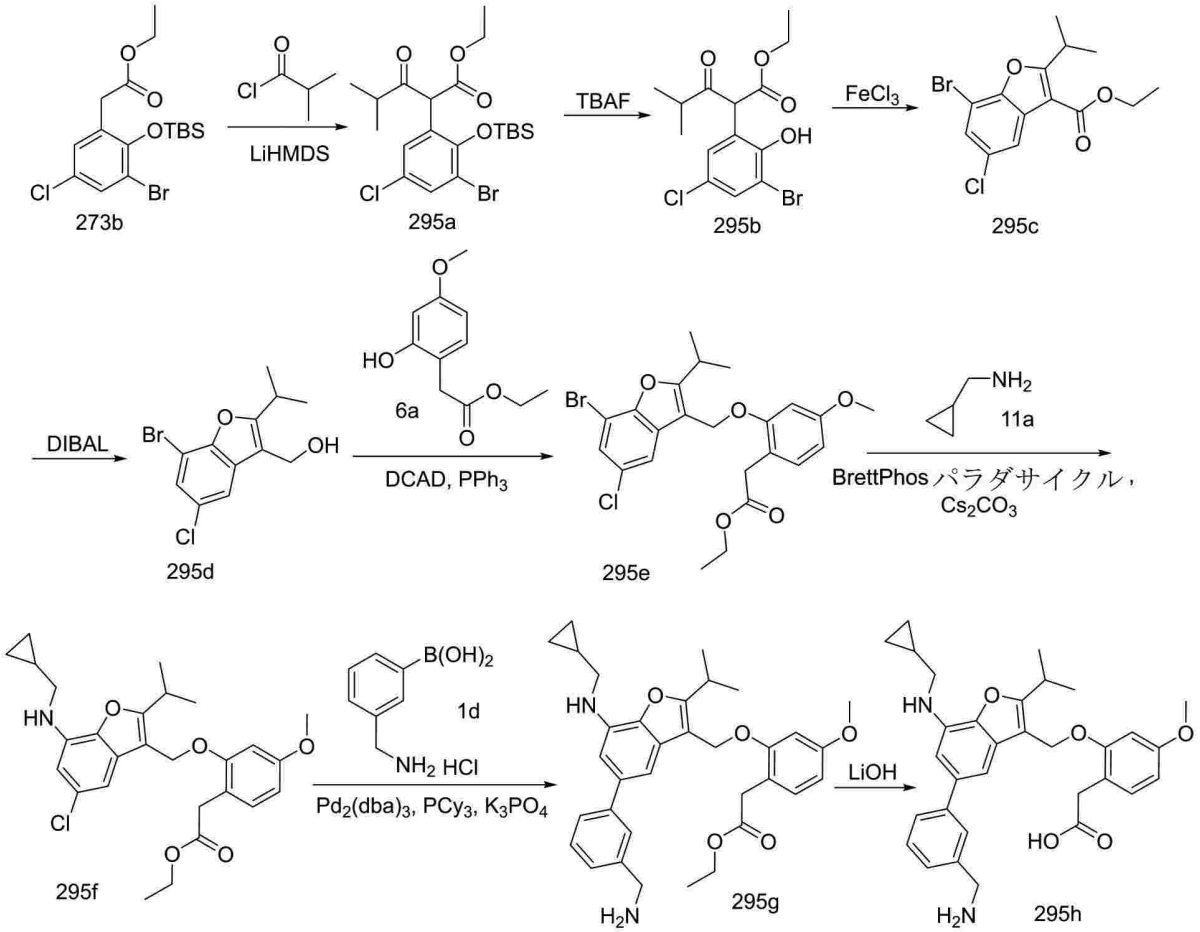
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルエチニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２９４ｄ）の調製

化合物２９４ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルエチニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９４ｃ）（５５ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１４．４４ｍｇ、０．３４４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルエチニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２９４ｄ）（１２．１ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、収率２３．３７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．１６　（ｓ，　１Ｈ），　８．２９　（ｓ，　３Ｈ），　８．１７　（ｓ，　１Ｈ），　７．９８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８８　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．２４　（ｍ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１７　（ｍ，　２Ｈ），　６．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３１　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ），　１．７０　－　１．６４　（ｍ，　１Ｈ），　１．０３　－　０．９１　（ｍ，　２Ｈ），　０．９０　－　０．７４　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５２．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４５０．１　（Ｍ－１）。

【１２６９】

スキーム２９５

【化３８１】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２９５ｈ）の調製

ステップ－１：２－（３－ブロモ－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－クロロフェニル）－４－メチル－３－オキソペンタン酸エチル（２９５ａ）の調製

化合物２９５ａを、スキーム１７１のステップ－１で報告された手順に従って、ＴＨＦ（７５ｍＬ）中の２－（３－ブロモ－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－クロロフェニル）酢酸エチル（２７３ｂ）（１０ｇ、２４．５２ｍｍｏｌ）から、ＬｉＨＭＤＳ（ＴＨＦ中１Ｎ、２９．４ｍＬ、２９．４ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の塩化イソブチリル（２．９８ｍＬ、２８．２ｍｍｏｌ）を使用し、－７８℃で１時間及び０℃で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（３－ブロモ－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－クロロフェニル）－４－メチル－３－オキソペンタン酸エチル（２９５ａ）（１０．００２ｇ、収率８５％）が透明な油状物として得られた。

【１２７０】

ステップ－２：２－（３－ブロモ－５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－３－オキソペンタン酸エチル（２９５ｂ）の調製

化合物２９５ｂを、スキーム３のステップ－２で報告された手順に従って、ＴＨＦ（６０ｍＬ）中の２－（３－ブロモ－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－クロロフェニル）－４－メチル－３－オキソペンタン酸エチル（２９５ａ）（１０．００２ｇ、２２．２３ｍｍｏｌ）から、ＴＢＡＦ（２７．８ｍＬ、２７．８ｍｍｏｌ）を

使用し、０℃で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（３－ブロモ－５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－３－オキソペンタン酸エチル（２９５ｂ）（４．７７８ｇ、収率５９％）が得られた。

【１２７１】

ステップ－３：７－ブロモ－５－クロロ－２－イソプロピルベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２９５ｃ）の調製

化合物２９５ｃを、スキーム１７１のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＥ（４０ｍＬ）中の２－（３－ブロモ－５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－３－オキソペンタン酸エチル（２９５ｂ）（４．７７８ｇ、１３．１４ｍｍｏｌ）から、塩化鉄（ＩＩＩ）（０．３５５ｇ、１．３１４ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２日間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、７－ブロモ－５－クロロ－２－イソプロピルベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２９５ｃ）（３．８１ｇ、収率８４％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．８５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３７　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９３　（ｐ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．３６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．１，　７．０　Ｈｚ，　９Ｈ）。

【１２７２】

ステップ－４：（７－ブロモ－５－クロロ－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メタノール（２９５ｄ）の調製

化合物２９５ｄを、スキーム６９のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の７－ブロモ－５－クロロ－２－イソプロピルベンゾフラン－３－カルボン酸エチル（２９５ｃ）（３．８１ｇ、１１．０２ｍｍｏｌ）から、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬの１．０Ｍ溶液（２７．６ｍＬ、２７．６ｍｍｏｌ）を使用し、０℃で２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、（７－ブロモ－５－クロロ－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メタノール（２９５ｄ）（２．１３３ｇ、収率６４％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．７０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１２　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５６　（ｄ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．４１　－　３．２８　（ｍ，　１Ｈ），　１．２９　（ｄ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　６Ｈ）。

【１２７３】

ステップ－５：２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロ－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２９５ｅ）の調製

化合物２９５ｅを、スキーム６５のステップ－２で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の（７－ブロモ－５－クロロ－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メタノール（２９５ｄ）（１．０７ｇ、３．５２ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（１．２０２ｇ、４．５８ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（６ａ）（１．１１１ｇ、５．２９ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＣＡＤ（１．６８２ｇ、４．５８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロ－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２９５ｅ）（５２９ｍｇ、収率３０％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．６９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１

Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２０（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．４９－３．３７（ｍ，３Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ），０．９４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２７４】

ステップ－６：２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２９５ｆ）の調製

化合物２９５ｆを、スキーム１１１のステップ－２で報告された手順に従って、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロ－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２９５ｅ）（５２９ｍｇ、１．０６７ｍｍｏｌ）から、シクロプロピルメタンアミン（１１ａ）（０．１８３ｍＬ、２．１３４ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１０４３ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔＰｈｏｓパラダサイクル（４２．６ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２９５ｆ）（３４１ｍｇ、収率６６％）が得られた；^{1} Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．０７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８１－６．７４（ｍ，２Ｈ），６．５３－６．４１（ｍ，２Ｈ），５．９６（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．８０－３．７４（ｍ，３Ｈ），３．４１（ｓ，２Ｈ），３．３８－３．２７（ｍ，２Ｈ），３．０９（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），１．３１－１．２６（ｍ，６Ｈ），１．１８－１．０７（ｍ，０Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），０．５５－０．４２（ｍ，２Ｈ），０．３１－０．２０（ｍ，２Ｈ）。

【１２７５】

ステップ－７：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２９５ｇ）の調製

化合物２９５ｇを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１２ｍＬ）及びＴＨＦ（６ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２９５ｆ）（３４１ｍｇ、０．７０２ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３２９ｍｇ、１．７５４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．７０２ｍＬ、２．８１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１５７ｍｇ、０．５６１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２５７ｍｇ、０．２８１ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１６時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２９５ｇ）（３２１ｍｇ、収率８２％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５５７．３０　（Ｍ＋１）。

【１２７６】

ステップ－８：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２９５ｈ）の調製

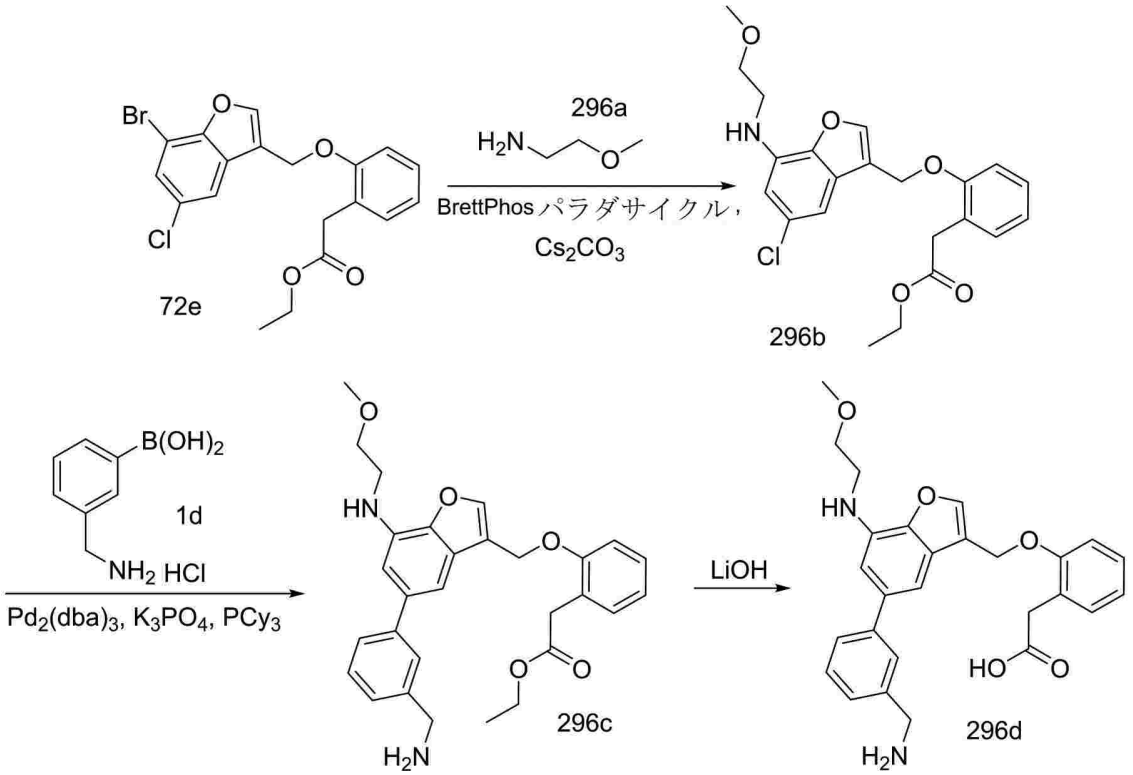
化合物２９５ｈを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（６

ｍＬ）、メタノール（０．６ｍＬ）及び水（０．６ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２９５ｇ）（３２１ｍｇ、０．５７７ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（５５．２ｍｇ、２．３０６ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－２－イソプロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２９５ｈ）（７３ｍｇ、収率２４％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．３０　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　７．７９　（ｓ，　１Ｈ），　７．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１７　（ｓ，　１Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．４９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２１　（ｓ，　２Ｈ），　４．１６　－　４．０５　（ｍ，　２Ｈ），　３．７６　（ｓ，　３Ｈ），　３．５０　－　３．３９　（ｍ，　１Ｈ），　３．３９　（ｓ，　２Ｈ），　３．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　６Ｈ），　１．２８　－　１．０８　（ｍ，　１Ｈ），　０．５８　－　０．４３　（ｍ，　２Ｈ），　０．３６　－　０．２４　（ｍ，　２Ｈ）。ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５２９．３　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　５２７．２　（Ｍ－１）。

【１２７７】

スキーム２９６

【化３８２】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（２－メトキシエチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２９６ｄ）の調製

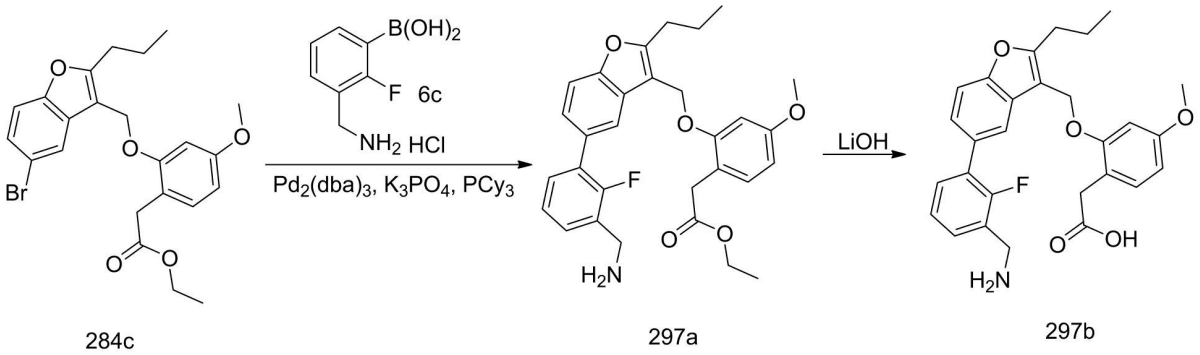
ステップ－１：２－（２－（（５－クロロ－７－（（２－メトキシエチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９６ｂ）の調製
化合物２９６ｂを、スキーム１１１のステップ－２で報告された手順に従って、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブロモ－５－クロロベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（７２ｅ）（２ｇ、４．７２ｍｍｏｌ）から、２－メトキシエタンアミン（２９６ａ）（０．８３２ｍＬ、９．４４ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．６１ｇ、１４．１６ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔＰｈｏｓパラダサイクル（０．１８８ｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－クロロ－７－（（２－メトキシエチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９６ｂ）（８１１ｍｇ、収率４１％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１８．１０（Ｍ＋１）。
【１２７８】
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（２－メトキシエチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９６ｃ）の調製
化合物２９６ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２４ｍＬ）及びＴＨＦ（１２ｍＬ）中の２－（２－（（５－クロロ－７－（（２－メトキシエチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９６ｂ）（８１１ｍｇ、１．９４１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（９０９ｍｇ、４．８５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（１．９４１ｍＬ、７．７６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４３５ｍｇ、１．５５３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（７１１ｍｇ、０．７７６ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１６時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（２－メトキシエチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９６ｃ）（９２５ｍｇ、収率９８％）が得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８９．３０　（Ｍ＋１）。
【１２７９】
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（２－メトキシエチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２９６ｄ）の調製
化合物２９６ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（６ｍＬ）、メタノール（０．６ｍＬ）及び水（０．６ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（２－メトキシエチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９６ｃ）（９２５ｍｇ、１．６６２ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物（１５９ｍｇ、６．６５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１０時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（４０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（（２－メトキシエチル）アミノ）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２９６ｄ）（８２ｍｇ、収率９％）のＨＣｌ塩が淡褐色の固形物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５０（ｓ，４Ｈ，D_2O交換可能），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄｔ，Ｊ＝７．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２０（ｍ，３Ｈ），７．２３－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．９６－６．８８（ｍ，２Ｈ），５．２７（ｓ，２Ｈ），４．１４－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．６０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．

５５（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ）。ＭＳ（ＥＳ＋）：４６１．１（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４５９．１（Ｍ－１）。

【１２８０】

スキーム２９７

【化３８３】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２９７ｂ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２９７ａ）の調製

化合物２９７ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２８４ｃ）（３００ｍｇ、０．６５０ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニルボロン酸塩酸塩（６ｃ）（１３７ｍｇ、０．８１３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．６５０ｍＬ、２．６０ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３６．５ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（５９．５ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２９７ａ）（２５０ｍｇ、収率７６％）が得られた；（ＥＳ＋）：５０６．２０（Ｍ＋１）。

【１２８１】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２９７ｂ）の調製

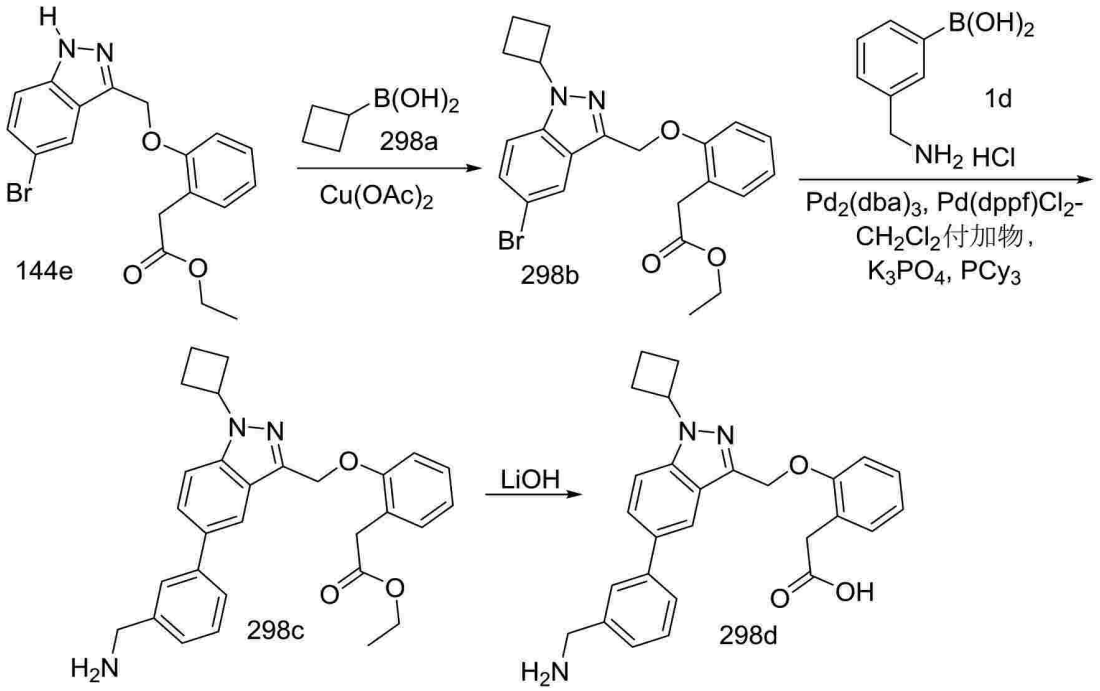
化合物２９７ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（２９７ａ）（２４４ｍｇ、０．４８３ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（６０．８ｍｇ、１．４４８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－プロピルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（２９７ｂ）（１３８．８ｍｇ、０．２９１ｍｍｏｌ、収率６０．２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．６９（ｓ，１Ｈ，

Ｄ$_2$Ｏ 交換可能），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．４４（ｄｔ，Ｊ＝８．５，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２３（ｓ，２Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．３８（ｓ，２Ｈ），２．８７（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．７６－１．６１（ｍ，２Ｈ），０．９３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}ＦＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ－１２２．２９；ＭＳ（ＥＳ＋）：４７８．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４７６．２０（Ｍ－１）。

【１２８２】

スキーム２９８

【化３８４】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロブチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２９８ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－１－シクロブチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９８ｂ）の調製

化合物２９８ｂを、スキーム１４４のステップ－５で報告された手順に従って、ＤＣＭ（８ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１４４ｅ）（０．５００ｇ、１．２８５ｍｍｏｌ）から、シクロブチルボロン酸（２９８ａ）（０．３２１ｇ、３．２１ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号８４９０５２－２６－２）、２，２’－ビピリジン（２０１ｍｇ、１．２８５ｍｍｏｌ）、酢酸銅（ＩＩ）（０．２３３ｇ、１．２８５ｍｍｏｌ）を使用し、７０℃で６時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－１－シクロブチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９８ｂ）（０．１８０ｇ、収率３２％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ７．９４（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（

ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．１８（ｍ，３Ｈ），６．９３（ｔｄ，Ｊ＝７．１，１．７Ｈｚ，１Ｈ），５．３９（ｓ，２Ｈ），５．２９（ｐ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ），２．６９－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．４０（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．７８（ｍ，２Ｈ），０．９３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４４３．１０＆４４５．１０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４４１．００（Ｍ－１）。

【１２８３】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロブチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９８ｃ）の調製

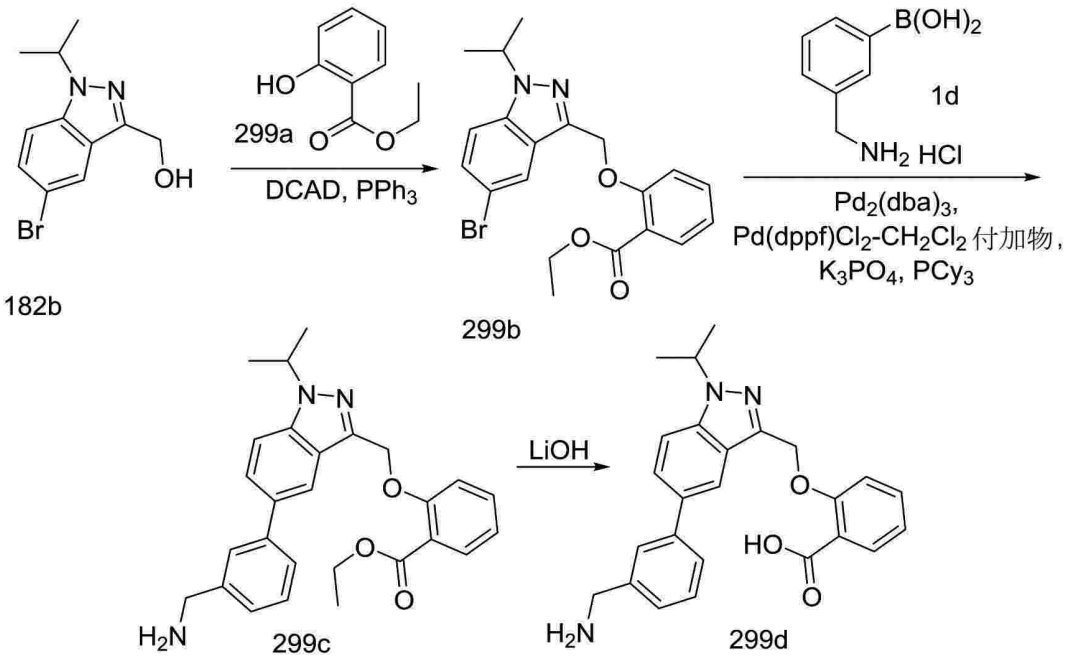
化合物２９８ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－シクロブチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９８ｂ）（１８０ｍｇ、０．４０６ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１５２ｍｇ、０．８１２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．８１２ｍＬ、１．６２４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２２．７７ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）、及び$Pd_2(dba)_3$（３７．２ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（３３．２ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロブチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９８ｃ）（１２０ｍｇ、収率６３％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：４７０．２０（Ｍ＋１）。

【１２８４】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロブチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２９８ｄ）の調製

化合物２９８ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロブチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９８ｃ）（１２０ｍｇ、０．２５６ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（６４．３ｍｇ、１．５３３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロブチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２９８ｄ）（４５ｍｇ、収率４０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１２．１２（ｓ，１Ｈ，D_2O　交換可能），８．３９（ｓ，３Ｈ，D_2O　交換可能），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７９－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．２３－７．１７（ｍ，１Ｈ），６．９２（ｄｄｄ，Ｊ＝８．１，６．１，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｓ，２Ｈ），５．３３（ｐ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１７－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．５３（ｓ，２Ｈ），２．７６－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．３８（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．８０（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４４２．２０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４４０．２０（Ｍ－１）；解析　$C_{27}H_{27}N_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$に関する計算値：Ｃ，６５．３８；Ｈ，６．１０；Ｃｌ，７．１５；Ｎ，８．４７；実測値：Ｃ，６５．６２；Ｈ，５．９８；Ｃｌ，

７．０３；Ｎ，　８．４６。
【１２８５】
スキーム２９９
【化３８５】



２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）安息香酸（２９９ｄ）の調製
ステップ－１：２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）安息香酸エチル（２９９ｂ）の調製
化合物２９９ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１８２ｂ）（５５０ｍｇ、２．０４４ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（６４３ｍｇ、２．４５２ｍｍｏｌ）、２－ヒドロキシ安息香酸エチル（２９９ａ）（３５７ｍｇ、２．１４６ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１１８－６１－６）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、９００ｍｇ、２．４５２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で６０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）安息香酸エチル（２９９ｂ）（１５０ｍｇ、収率１８％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１７．１０　＆　４１９．０５　（Ｍ＋１）。
【１２８６】
ステップ－２：２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）安息香酸エチル（２９９ｃ）の調製
化合物２９９ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）安息香酸エチル（２９９ｂ）（３００ｍｇ、０．７１９ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２６９ｍｇ、１．４３８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．４３８ｍＬ、２．８８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４０．３ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂ

ａ）$_3$（６５．８ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加物（５８．７ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）安息香酸エチル（２９９ｃ）（５０ｍｇ、収率１６％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４４．２０　（Ｍ＋１）。

【１２８７】

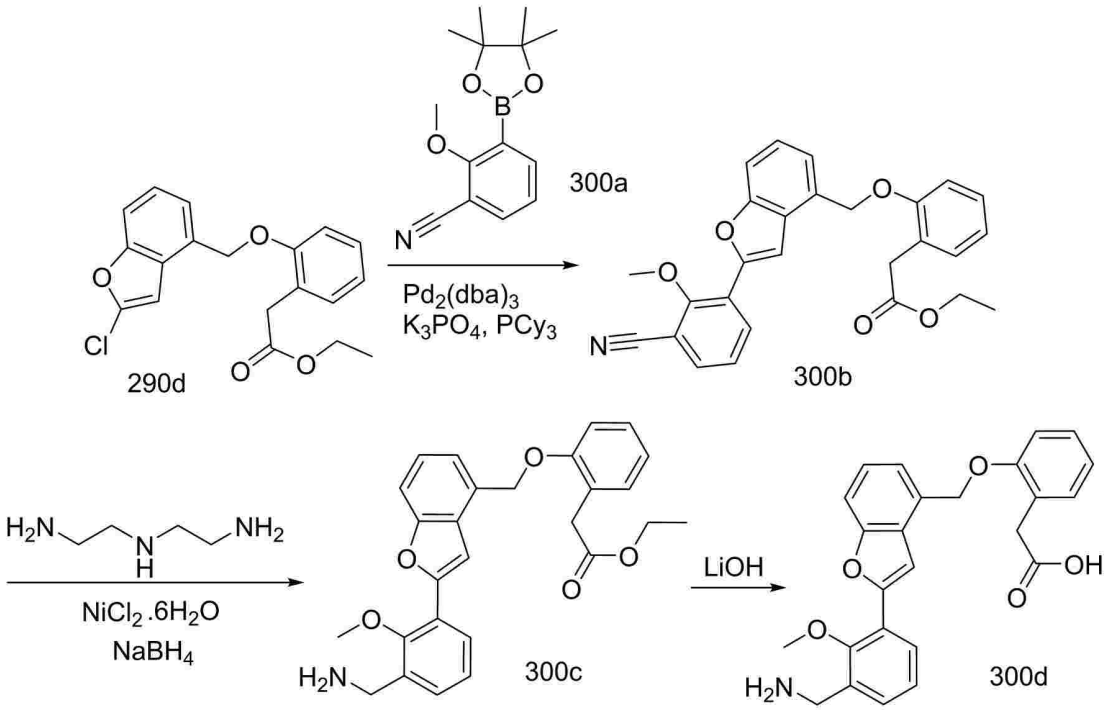
ステップ－３：２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）安息香酸（２９９ｄ）の調製

化合物２９９ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）安息香酸エチル（２９９ｃ）（５０ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１８．９２ｍｇ、０．４５１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）安息香酸（２９９ｄ）（６ｍｇ、収率１３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１２．５８　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．５２　（ｓ，　２Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．２４　（ｓ，　１Ｈ），　７．８８　（ｓ，　１Ｈ），　７．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９　－　７．７１　（ｍ，　２Ｈ），　７．６０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．８，　４．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５４　（ｓ，　２Ｈ），　５．１６　－　４．９２　（ｍ，　１Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　１．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１６．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４１４．１０　（Ｍ－１）。

【１２８８】

スキーム３００

【化３８６】



２－（２－（（２－（３－（アミノメチル）－２－メトキシフェニル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３００ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（２－（３－シアノ－２－メトキシフェニル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３００ｂ）の調製

化合物３００ｂを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（６ｍＬ）及び２Ｍｅ－ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（２－クロロベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９０ｄ）（１５０ｍｇ、０．４３５ｍｍｏｌ）から、２－メトキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（３００ａ）（３２２ｍｇ、０．８７０ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号８７４４７２－８４－１）、$Pd_2(dba)_3$（８０ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）、リン酸三カリウム（４Ｍ）（０．４３５ｍＬ、１．７４０ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４８．８ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で４．５時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（２－（３－シアノ－２－メトキシフェニル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３００ｂ）（１６２ｍｇ、収率８４％）が黄色の半固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６４．１　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１２８９】

ステップ－２：２－（２－（（２－（３－（アミノメチル）－２－メトキシフェニル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３００ｃ）の調製

化合物３００ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、無水メタノール（１０ｍＬ）中の２－（２－（（２－（３－シアノ－２－メトキシフェニル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３００ｂ）（１６０ｍｇ、０．３６２ｍｍｏｌ）から、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物（２１．５４ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）、水素化ホウ素ナトリウム（２００ｍｇ、５．２９ｍｍｏｌ）及びＮ１－（２－アミノエチル）エタン－１，２－ジアミン（０．０７８ｍＬ、０．７２５ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲ

ル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出　０～２０％］による精製の後に、２－（２－（（２－（３－（アミノメチル）－２－メトキシフェニル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３００ｃ）（６４ｍｇ、収率４０％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４６．２　（Ｍ＋１）。

【１２９０】

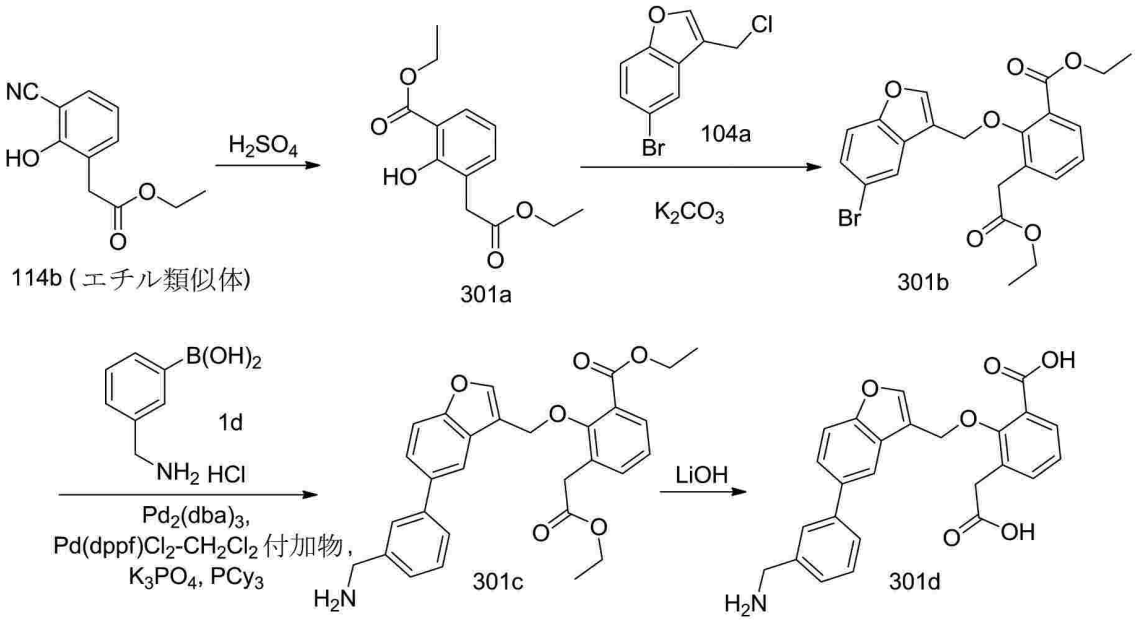
ステップ－３：２－（２－（（２－（３－（アミノメチル）－２－メトキシフェニル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３００ｄ）の調製

化合物３００ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（各３ｍＬ）中の２－（２－（（２－（３－（アミノメチル）－２－メトキシフェニル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３００ｃ）（６５ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（５０ｍｇ、１．１９２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（２－（３－（アミノメチル）－２－メトキシフェニル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３００ｄ）（４９ｍｇ、収率８０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．１９　（ｓ，１Ｈ），　８．５８　（ｓ，　３Ｈ），　７．９８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．９，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６９　－　７．５９　（ｍ，　２Ｈ），　７．５７　（ｓ，　１Ｈ），　７．４５　－　７．３３　（ｍ，　３Ｈ），　７．２９　－　７．１５　（ｍ，　３Ｈ），　６．９２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４４　（ｓ，　２Ｈ），　４．１５　（ｑ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７７　（ｓ，　３Ｈ），　３．５９　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１８．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４１６．１　（Ｍ－１）。

【１２９１】

スキーム３０１

【化３８７】



２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－（カルボキシメチル）安息香酸（３０１ｄ）の調製

ステップ－１：３－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２－ヒドロキシ安息香酸エチル（３０１ａ）の調製

エタノール（２０ｍＬ）中の２－（３－シアノ－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（１１４ｂ、エチル類似体）（１ｇ、４．８７ｍｍｏｌ）の溶液に、濃硫酸（２．６０ｍＬ、４８．７ｍｍｏｌ）を加え、４８時間加熱して還流した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～８０％］を使用した精製の後に、３－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２－ヒドロキシ安息香酸エチル（３０１ａ）（０．３４ｇ、収率２８％）が白色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．９４（ｓ，　１Ｈ），　７．７５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．０，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．４，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３８　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．０７（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６６　（ｓ，　２Ｈ），　１．３４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【１２９２】

ステップ－２：２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－（２－エトキシ－２－オキソエチル）安息香酸エチル（３０１ｂ）の調製

化合物３０１ｂを、スキーム１のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（クロロメチル）ベンゾフラン（１０４ａ）（３３１ｍｇ、１．３４８ｍｍｏｌ）から、３－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２－ヒドロキシ安息香酸エチル（３０１ａ）（３４０ｍｇ、１．３４８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（５５９ｍｇ、４．０４ｍｍｏｌ）を使用し、Ａｒ雰囲気下、室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～８０％］を使用した精製の後に、２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－（２－エトキシ－２－オキソエチル）安息香酸エチル（３０１ｂ）（５６０ｍｇ、収率９０％）が白色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．０７　（ｓ，　１Ｈ），　７．９１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．８，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１（ｔｄ，　Ｊ　＝　８．７，　７．９，　１．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１２　－　４．９９　（ｍ，　２Ｈ），　４．２８　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．２８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【１２９３】

ステップ－３：２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－（２－エトキシ－２－オキソエチル）安息香酸エチル（３０１ｃ）の調製

化合物３０１ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、２－（（５－ブロモベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－（２－エトキシ－２－オキソエチル）安息香酸エチル（３０１ｂ）（２８０ｍｇ、０．６０７ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２２８ｍｇ、１．２１４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．２１４ｍＬ、２．４２８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３４．０ｍｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５５．６ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2－CH_2Cl_2付加物（４９．６ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－（２－エトキシ－２－オキソエチル）安息香酸エチル（３０１ｃ）（４０ｍｇ、収率１４％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：　４８８．２０　（Ｍ＋１）。

【１２９４】

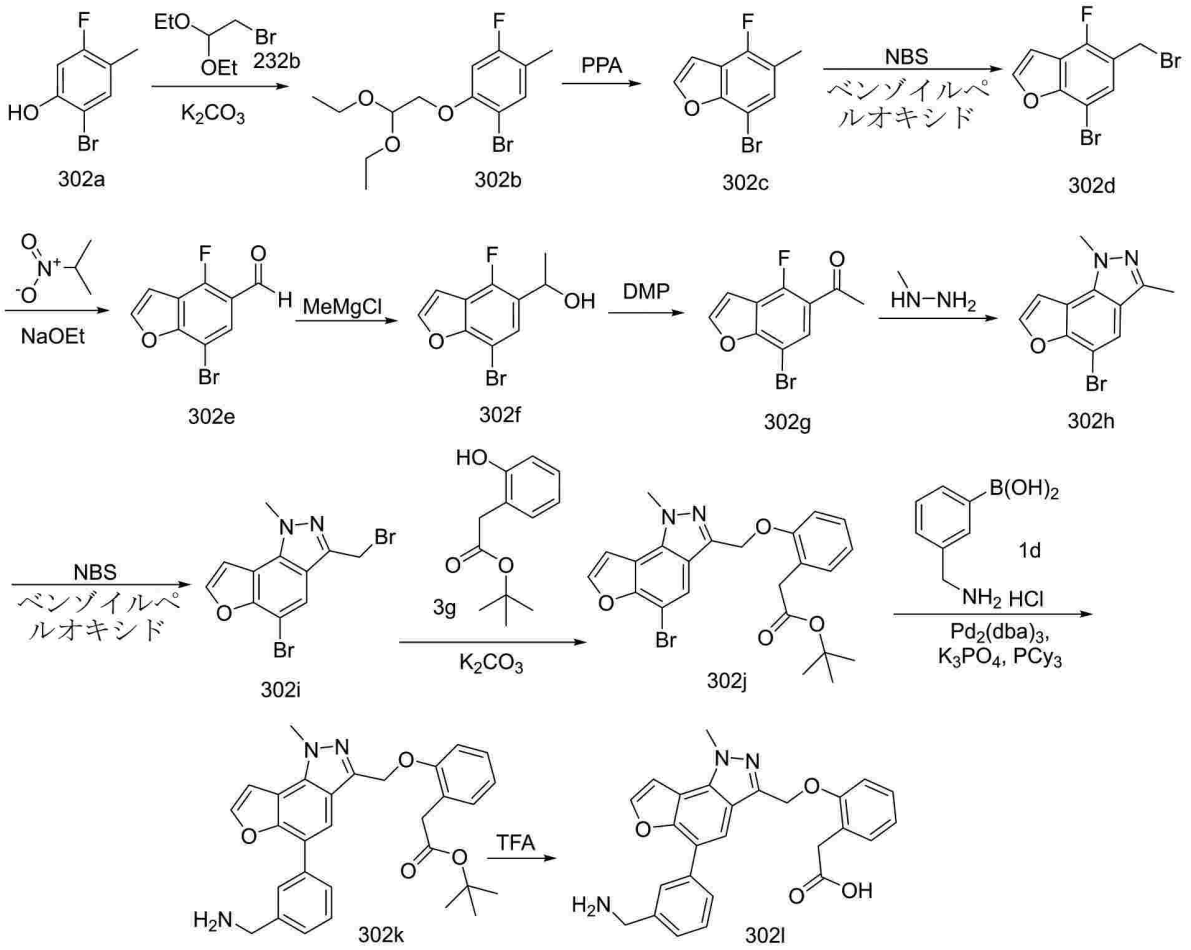
ステップ－４：２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－（カルボキシメチル）安息香酸（３０１ｄ）の調製

化合物３０１ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－（２－エトキシ－２－オキソエチル）安息香酸エチル（３０１ｃ）（４０ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（２０．６６ｍｇ、０．４９２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－３－（カルボキシメチル）安息香酸（３０１ｄ）（８ｍｇ、収率２３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１３．０５　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　１２．３７　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．２８　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０６　（ｓ，　１Ｈ），　７．８４　（ｓ，　１Ｈ），　７．７８　－　７．７１　（ｍ，　２Ｈ），　７．６８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５８　－　７．５０　（ｍ，　２Ｈ），　７．５０　－　７．４２　（ｍ，　２Ｈ），　７．２１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１５　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．６２　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：　４３２．１０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４３０．１０　（Ｍ－１）。

【１２９５】

スキーム３０２

【化３８８】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－フロ［２，３－ｇ］インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３０２ｌ）の調製

ステップ－１：１－ブロモ－２－（２，２－ジエトキシエトキシ）－４－フルオロ－５－メチルベンゼン（３０２ｂ）の調製

化合物３０２ｂを、スキーム１２３のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（６０ｍＬ）中の２－ブロモ－５－フルオロ－４－メチルフェノール（３０２ａ）（１６．４ｇ、８０ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１２６８５１１－８５－８）から、炭酸カリウム（２２．１１ｇ、１６０ｍｍｏｌ）、２－ブロモ－１，１－ジエトキシエタン（２３２ｂ）（２３．６５ｇ、１２０ｍｍｏｌ）を使用し、密封チューブ内で１２０℃にて一晩加熱した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２２０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２０％］を使用した精製の後に、１－ブロモ－２－（２，２－ジエトキシエトキシ）－４－フルオロ－５－メチルベンゼン（３０２ｂ）（２５．５ｇ、収率９９％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　１１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８１　（ｔ，　Ｊ　＝　５．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　５．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７６　－　３．４４　（ｍ，　４Ｈ），　２．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１９　－　１．０９　（ｍ，　６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　－１１５．１９；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　３２１．１０　（Ｍ＋１）。

【１２９６】

ステップ－２：７－ブロモ－４－フルオロ－５－メチルベンゾフラン（３０２ｃ）の調製

化合物３０２ｃを、スキーム１２３のステップ－１で報告された手順に従って、クロロベンゼン（５０ｍＬ）中の１－ブロモ－２－（２，２－ジエトキシエトキシ）－４－フルオロ－５－メチルベンゼン（３０２ｂ）（２５．５ｇ、７９ｍｍｏｌ）から、クロロベンゼン（５００ｍＬ）中のポリリン酸（ＰＰＡ）（２６ｇ、７９ｍｍｏｌ）を使用し、８０℃で９０分間、次いで１２０℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２０ｇ）、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出　０～２０％］を使用した精製の後に、７－ブロモ－４－フルオロ－５－メチルベンゾフラン（３０２ｃ）（６．７ｇ、収率３７％）が無色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　－１２４．６９。

【１２９７】

ステップ－３：７－ブロモ－５－（ブロモメチル）－４－フルオロベンゾフラン（３０２ｄ）の調製

化合物３０２ｄを、スキーム５８のステップ－２で報告された手順に従って、四塩化炭素（１００ｍＬ）中の７－ブロモ－４－フルオロ－５－メチルベンゾフラン（３０２ｃ）（６．７ｇ、２９．３ｍｍｏｌ）から、ＮＢＳ（５．２１ｇ、２９．３ｍｍｏｌ）、ベンゾイルペルオキシド（１．０６３ｇ、４．３９ｍｍｏｌ）を使用し、一晩還流して調製した。反応混合物を濃縮して、７－ブロモ－５－（ブロモメチル）－４－フルオロベンゾフラン（３０２ｄ）（９．０１ｇ、収率１００％）が黄色の固形物として得られ、これをそのまま次のステップに使用した。

【１２９８】

ステップ－４：７－ブロモ－４－フルオロベンゾフラン－５－カルバルデヒド（３０２ｅ）の調製

ＥｔＯＨ（８０ｍＬ）中のナトリウムエトキシド（１０．４２ｇ、３２．１ｍｍｏｌ）の溶液に、２－ニトロプロパン（２．８９ｍＬ、３２．１ｍｍｏｌ）、続いて７－ブロモ－５－（ブロモメチル）－４－フルオロベンゾフラン（３０２ｄ）（９．０ｇ、２９．２ｍｍｏｌ）を加え、室温で２０時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２０ｇ）、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出　０～３０％］を使用して精製し、７－ブロモ－４－フルオロベンゾフラン－５－カルバルデヒド（３０２ｅ）（２．６２ｇ、収率３７％）を白色の固形物として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．２４　（ｓ，　１Ｈ），　８．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　５．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　－１２５．８７。

【１２９９】

ステップ－５：１－（７－ブロモ－４－フルオロベンゾフラン－５－イル）エタノール（３０２ｆ）の調製

化合物３０２ｆを、スキーム３のステップ－７で報告された手順に従って、ＴＨＦ（４５ｍＬ）中の７－ブロモ－４－フルオロベンゾフラン－５－カルバルデヒド（３０２ｅ）（２ｇ、８．２３ｍｍｏｌ）から、塩化メチルマグネシウム（２．８８ｍＬ、８．６４ｍｍｏｌ；ＴＨＦ中で３Ｍ）を使用し、０℃で４５分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］による精製の後に、１－（７－ブロモ－４－フルオロベンゾフラン－５－イル）エタノール（３０２ｆ）（１．７７ｇ、収率８３％）が無色の油状物として得られ、静置すると白色の固形物に固化した；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　４．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．０９　（ｐ，　Ｊ　＝　６

．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　－１２７．２４。

【１３００】

ステップ－６：１－（７－ブロモ－４－フルオロベンゾフラン－５－イル）エタノン（３０２ｇ）の調製

化合物３０２ｇを、スキーム１４１のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＣＭ（６０ｍＬ）中の１－（７－ブロモ－４－フルオロベンゾフラン－５－イル）エタノール（３０２ｆ）（１．７７ｇ、６．８３ｍｍｏｌ）から、デス－マーチンペルヨージナン（ＤＭＰ、４．５８ｇ、１０．２５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１６時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～４０％］を使用した精製の後に、１－（７－ブロモ－４－フルオロベンゾフラン－５－イル）エタノン（３０２ｇ）（１．６９ｇ、収率９６％）が白色の針状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．３０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９６　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．６５　（ｄ，　Ｊ　＝　４．６　Ｈｚ，　３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　－１１５．２２。

【１３０１】

ステップ－７：５－ブロモ－１，３－ジメチル－１Ｈ－フロ［２，３－ｇ］インダゾール（３０２ｈ）の調製

メチルヒドラジン（２ｍＬ、０．５８４ｍｍｏｌ）中の１－（７－ブロモ－４－フルオロベンゾフラン－５－イル）エタノン（３０２ｇ）（１５０ｍｇ、０．５８４ｍｍｏｌ）の溶液を８０℃で１時間、次いで１３０℃で２時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、得られた固形物を濾過により回収し、乾燥時に５－ブロモ－１，３－ジメチル－１Ｈ－フロ［２，３－ｇ］インダゾール（３０２ｈ）（１４８ｍｇ、収率９６％）がピンク色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９１　（ｓ，　１Ｈ），　７．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１７　（ｓ，　３Ｈ），　２．４９　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　２６５．０及び２６７．０　（Ｍ＋１）。

【１３０２】

ステップ－８：５－ブロモ－３－（ブロモメチル）－１－メチル－１Ｈ－フロ［２，３－ｇ］インダゾール（３０２ｉ）の調製

化合物３０２ｉを、スキーム５８のステップ－２で報告された手順に従って、四塩化炭素（８ｍＬ）中の５－ブロモ－１，３－ジメチル－１Ｈ－フロ［２，３－ｇ］インダゾール（３０２ｈ）（１４６ｍｇ、０．５５１ｍｍｏｌ）から、ＮＢＳ（１１８ｍｇ、０．６６１ｍｍｏｌ）、ベンゾイルペルオキシド（２０．０１ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）を使用し、一晩還流して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－３－（ブロモメチル）－１－メチル－１Ｈ－フロ［２，３－ｇ］インダゾール（３０２ｉ）（１０９ｍｇ、収率５８％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．３０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０８　（ｓ，　１Ｈ），　７．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．０８　（ｓ，　２Ｈ），　４．２５　（ｓ，　３Ｈ）。

【１３０３】

ステップ－９：２－（２－（（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－フロ［２，３－ｇ］インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３０２ｊ）の調製

化合物３０２ｊを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、アセトン（６ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（ブロモメチル）－１－メチル－１Ｈ－フロ［２，３－ｇ］インダゾール（３０２ｉ）（１０７ｍｇ、０．３１１ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３ｇ）（９７ｍｇ、０．４６７ｍｍｏｌ）、

炭酸カリウム（８６ｍｇ、０．６２２ｍｍｏｌ）を使用し、室温で７２時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－フロ［２，３－ｇ］インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３０２ｊ）（９８ｍｇ、収率６７％）が無色の油状物として得られ、静置すると白色の固形物にゆっくりと固化した；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．２９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．６９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．２１　（ｍ，　２Ｈ），　７．２１　－　７．１４　（ｍ，　１Ｈ），　６．９６　－　６．８５　（ｍ，　１Ｈ），　５．４０　（ｓ，　２Ｈ），　４．２６　（ｓ，　３Ｈ），　３．４６　（ｓ，　２Ｈ），　１．１７　（ｓ，　９Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）　４７１．１，　４７３．０　（Ｍ＋１）。

【１３０４】

ステップ－１０：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－フロ［２，３－ｇ］インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３０２ｋ）の調製

化合物３０２ｋを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン／２Ｍｅ－ＴＨＦ（９ｍＬ、比率　２：１）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－フロ［２，３－ｇ］インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３０２ｊ）（９８ｍｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（９７ｍｇ、０．５２０ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．２０８ｍＬ、０．８３２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２３．３２ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$を使用（３８．１ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌを使用し、１１５℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～８０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－フロ［２，３－ｇ］インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３０２ｋ）（６４ｍｇ、収率６２％）が黄色の泡状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９８．２　（Ｍ＋１）。

【１３０５】

ステップ－１１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－フロ［２，３－ｇ］インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３０２ｌ）の調製

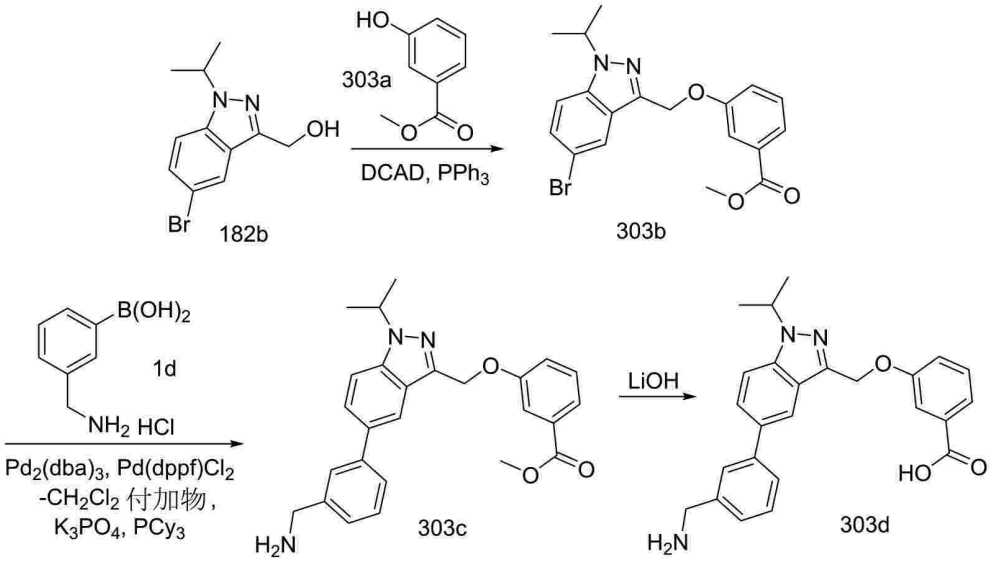
化合物３０２ｌを、スキーム３のステップ－９で報告された手順に従って、ＤＣＭ（４ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－フロ［２，３－ｇ］インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３０２ｋ）（６４ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）から、ＴＦＡ（０．４ｍＬ、５．１９ｍｍｏｌ）を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－フロ［２，３－ｇ］インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３０２ｌ）（３７ｍｇ、収率６５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．５２　（ｓ，３Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９７　（ｓ，　１Ｈ），　７．９３　－　７．８４　（ｍ，　２Ｈ），　７．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６０　－　７．５３　（ｍ，　２Ｈ），　７．３３　－　７．２５　（ｍ，　２Ｈ），　７．２５　－　７．１７　（ｍ，　１Ｈ），　６．９８　－　６．８６　（ｍ，　１Ｈ），　５．４６　（ｓ，　２Ｈ），　４．３０　（ｓ，　３Ｈ），　４．１７　－　４．０９　（ｍ，　２Ｈ），　３．５２　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４２．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４４０．１　（Ｍ－１）；解析：　$C_{26}H_2$

$_3$Ｎ$_3$Ｏ$_4$．１．６５ＨＣｌ．２．２　Ｈ$_2$Ｏに関する計算値：Ｃ，　５７．６９；Ｈ，５．４１；Ｎ，　７．７６；Ｃｌ，　１０．８１；実測値：Ｃ，　５７．７４；Ｈ，　５．２４；Ｎ，　８．０１；Ｃｌ，　１０．９８。

【１３０６】

スキーム３０３

【化３８９】



３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）安息香酸（３０３ｄ）の調製

ステップ－１：３－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）安息香酸メチル（３０３ｂ）の調製

化合物３０３ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１８２ｂ）（３００ｍｇ、１．１１５ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３５１ｍｇ、１．３３８ｍｍｏｌ）、３－ヒドロキシ安息香酸メチル（３０３ａ）（２０４ｍｇ、１．３３８ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１９４３８－１０－９）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、４９１ｍｇ、１．３３８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で６０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～８０％］を使用した精製の後に、３－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）安息香酸メチル（３０３ｂ）（１８０ｍｇ、収率４０％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４０３．００　＆　４０５．１０　（Ｍ＋１）；４２５．００　＆　４２７．０５　（Ｍ＋Ｎａ）；（ＥＳ－）：　４０１．１５　（Ｍ－１）。

【１３０７】

ステップ－２：３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）安息香酸メチル（３０３ｃ）の調製

化合物３０３ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の３－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）安息香酸メチル（３０３ｂ）（１８０ｍｇ、０４４６ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１６７ｍｇ、０．８９３ｍｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$の２Ｍ溶液（０．８９３ｍＬ、１．７８５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２５．０３ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（４０．９ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$

付加物（３６．５ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）安息香酸メチル（３０３ｃ）（１５０ｍｇ、収率７８％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３０．２０　（Ｍ＋１）。

【１３０８】

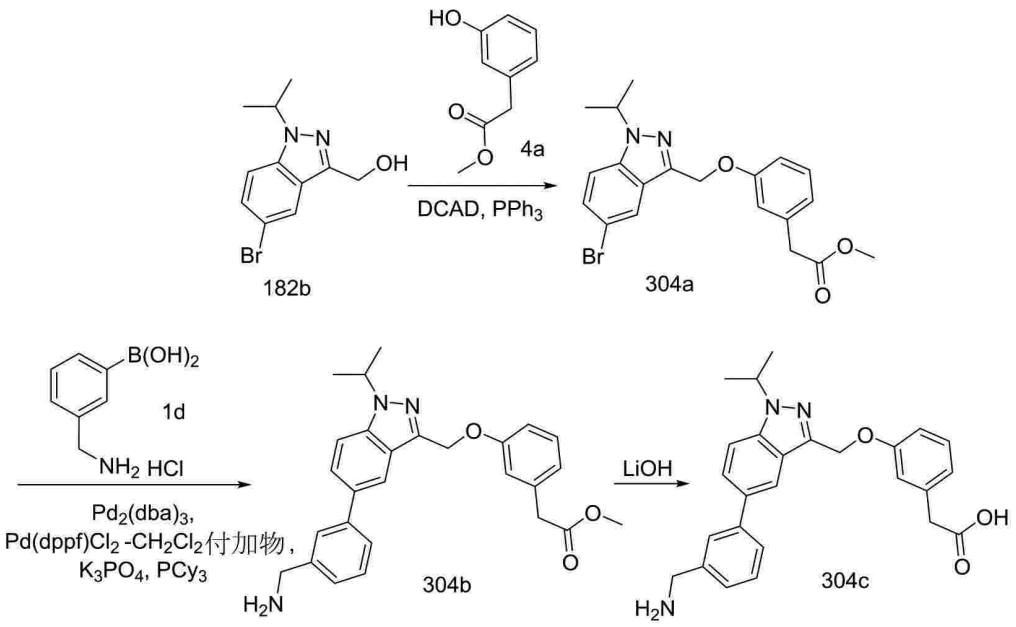
ステップ－３：３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）安息香酸（３０３ｄ）の調製

化合物３０３ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）安息香酸メチル（３０３ｃ）（１５０ｍｇ、０．３４９ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（８８ｍｇ、２．０９５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）安息香酸（３０３ｄ）（５０ｍｇ、収率３５％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１３．００　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．４０　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．１２　（ｓ，　１Ｈ），　７．９０　－　７．８１　（ｍ，　２Ｈ），　７．８０　－　７．６９　（ｍ，　２Ｈ），　７．６９　－　７．６３　（ｍ，　１Ｈ），　７．５７　－　７．４７　（ｍ，　２Ｈ），　７．４７　－　７．３８　（ｍ，　２Ｈ），　７．３８　－　７．３０　（ｍ，　１Ｈ），　５．５３　（ｓ，　２Ｈ），　５．１７　－　４．９０　（ｍ，　１Ｈ），　４．１８　－　４．０２　（ｍ，　２Ｈ），　１．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１６．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４１４．２０　（Ｍ－１）。

【１３０９】

スキーム３０４

【化３９０】



２－（３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－イ

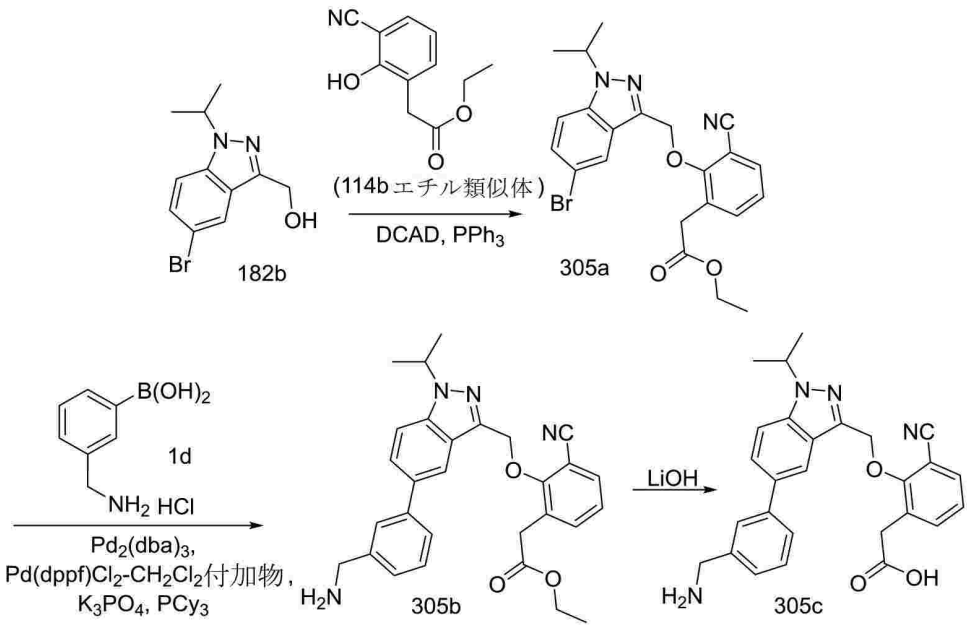
ンダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３０４ｃ）の調製
ステップ－１：２－（３－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（３０４ａ）の調製
化合物３０４ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１８２ｂ）（３００ｍｇ、１．１１５ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３５１ｍｇ、１．３３８ｍｍｏｌ）、２－（３－ヒドロキシフェニル）酢酸メチル（４ａ）（２０４ｍｇ、１．３３８ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、４９１ｍｇ、１．３３８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で６０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～８０％］を使用した精製の後に、２－（３－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（３０４ａ）（１２０ｍｇ、収率２６％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１７．１０　＆　４１９．１０　（Ｍ＋１）；４３９．１０　＆　４４１．０５　（Ｍ＋Ｎａ）；（ＥＳ－）：　４１５．０５　（Ｍ－１）。
【１３１０】
ステップ－２：２－（３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（３０４ｂ）の調製
化合物３０４ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（３－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（３０４ａ）（１２０ｍｇ、０．２８８ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１０８ｍｇ、０．５７５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．５７５ｍＬ、１．１５０ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１６．１３ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２６．３ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（２３．４８ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（３０４ｂ）（１００ｍｇ、収率７８％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４４．３０　（Ｍ＋１）。
【１３１１】
ステップ－３：２－（３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３０４ｃ）の調製
化合物３０４ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（３０４ｂ）（１００ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（５６．８ｍｇ、１．３５３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（３－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３０４ｃ）（８ｍｇ、収率８％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８３　－　７．７３　（ｍ，　２Ｈ），　７．７３　－　７．５９　（ｍ，　２Ｈ），　７．４６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ）

，７．２６（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｓ，２Ｈ），５．０９－４．９４（ｍ，１Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．３５（ｓ，２Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４３０．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４２８．２０（Ｍ－１）。

【１３１２】

スキーム３０５

【化３９１】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸（３０５ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸エチル（３０５ａ）の調製

化合物３０５ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１８２ｂ）（３００ｍｇ、１．１１５ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３５１ｍｇ、１．３３８ｍｍｏｌ）、２－（３－シアノ－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（（１１４ｂ、エチル類似体）（２０４ｍｇ、１．３３８ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、４９１ｍｇ、１．３３８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で６０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～８０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸メチル（３０５ａ）（３６０ｍｇ、収率７１％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：４５６．１０＆４５８．１０（Ｍ＋１）；４７８．０５＆４８０．１０（Ｍ＋Ｎａ）；（ＥＳ－）：４５４．０５＆４５６．０５（Ｍ－１）。

【１３１３】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸エチル（３０５ｂ）の調製

化合物３０５ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸エチル（３０５ａ）（１６０ｍｇ、０．３５１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１３１ｍｇ、０．７０１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．７０１ｍＬ、１．４０２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１９．６６ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３２．１ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（２８．６ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸エチル（３０５ｂ）（５０ｍｇ、収率３０％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：４８３．２５　（Ｍ＋１）。

【１３１４】

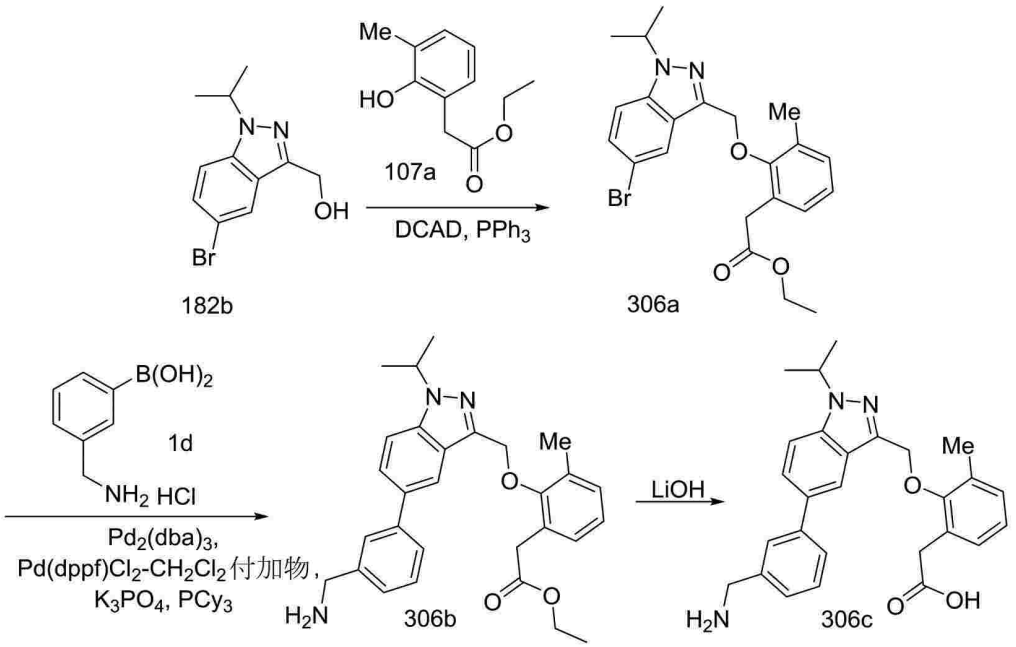
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸（３０５ｃ）の調製

化合物３０５ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸エチル（３０５ｂ）（５０ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（２６．１ｍｇ、０．６２２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－３－シアノフェニル）酢酸（３０５ｃ）（２２ｍｇ、収率４７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５０（ｓ，３Ｈ，D_2O交換可能），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），７．８１－７．６８（ｍ，３Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．５１（ｓ，２Ｈ），５．０３（ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．０５（ｍ，２Ｈ），３．６０（ｓ，２Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４５５．２０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４５３．２０（Ｍ－１）。

【１３１５】

スキーム３０６

【化３９２】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸（３０６ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸エチル（３０６ａ）の調製

化合物３０６ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１８２ｂ）（３００ｍｇ、１．１１５ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３５１ｍｇ、１．３３８ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－３－メチルフェニル）酢酸エチル（１０７ａ）（２３８ｍｇ、１．２２６ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、４９１ｍｇ、１．３３８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で６０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～８０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸メチル（３０６ａ）（１１０ｍｇ、０．２４７ｍｍｏｌ、収率２２．１６％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４５．１０　＆　４４７．１０　（Ｍ＋１）；４６７．１０　＆　４６９．１０　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１３１６】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸エチル（３０６ｂ）の調製

化合物３０６ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸エチル（３０６ａ）（１１０ｍｇ、０．２４７ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（９３ｍｇ、０．４９４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．４９４ｍＬ、０．９８８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１３．８５ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２２．６２ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（２０．１７ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマト

グラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸エチル（３０６ｂ）（６０ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ、収率５１．５％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７２．３０　（Ｍ＋１）。

【１３１７】

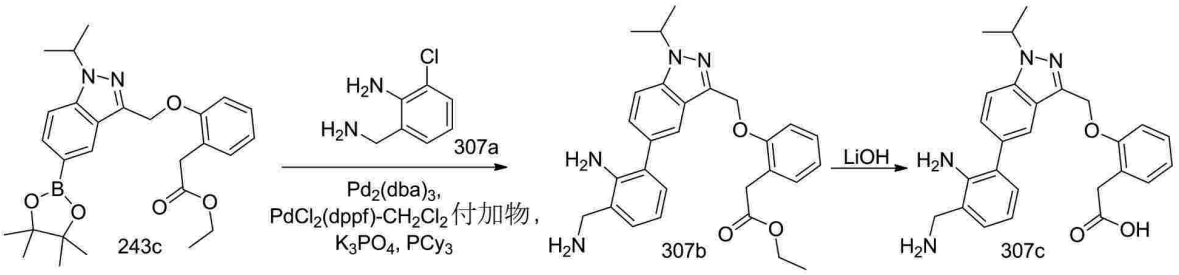
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸（３０６ｃ）の調製

化合物３０６ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸エチル（３０６ｂ）（６０ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（３２．０ｍｇ、０．７６３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェニル）酢酸（３０６ｃ）（３０ｍｇ、収率５３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．４７（ｓ，３Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．２０－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．８９－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．８０－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．５８－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．０５（ｍ，２Ｈ），７．０５－６．９１（ｍ，１Ｈ），５．１９（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，２Ｈ），５．１１－４．９４（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０７（ｍ，２Ｈ），３．６２（ｓ，２Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），１．５４－１．４６（ｍ，６Ｈ）．；ＭＳ（ＥＳ＋）：４４４．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４４２．２０（Ｍ－１）。

【１３１８】

スキーム３０７

【化３９３】



２－（２－（（５－（２－アミノ－３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３０７ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（２－アミノ－３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３０７ｂ）の調製

化合物３０７ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（１－イソプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｃ）（２００ｍｇ、０．４１８ｍｍｏｌ）から、２－（アミノメチル）－６－クロロアニリン（３０７ａ）（９８ｍｇ、０．６２７ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１２６１４９７－８９－５）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$の２Ｍ溶液（

０．８３６ｍＬ、１．６７２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２３．４５ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（３８．３ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（３４．１ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（２－アミノ－３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３０７ｂ）（１５０ｍｇ、収率７６％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：　４７３．２０　（Ｍ＋１）。

【１３１９】

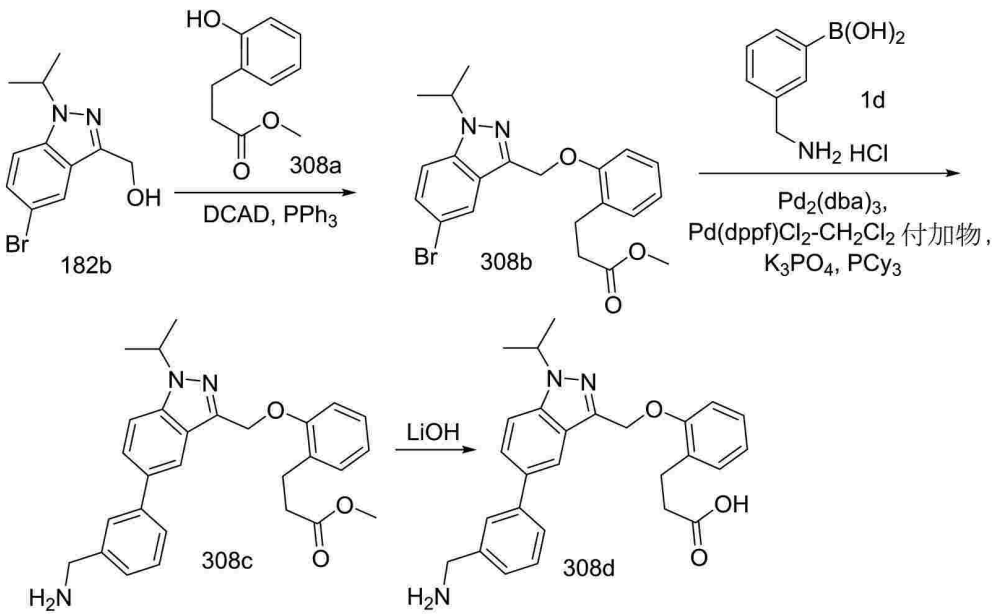
ステップ－２：２－（２－（（５－（２－アミノ－３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３０７ｃ）の調製

化合物３０７ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）及びＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（２－アミノ－３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３０７ｂ）（１５０ｍｇ、０．３１７ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（８０ｍｇ、１．９０４ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（２－アミノ－３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３０７ｃ）（２６ｍｇ、収率１８％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．３０　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O 交換可能），　７．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８　（ｓ，　１Ｈ），　７．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．２２　（ｍ，　３Ｈ），　７．１８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．９７　－　６．８３　（ｍ，　２Ｈ），　５．４３　（ｓ，　２Ｈ），　５．１２　－　４．９６　（ｍ，　１Ｈ），　４．０８　（ｓ，　２Ｈ），　３．４９　（ｓ，　２Ｈ），　１．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　６Ｈ）．；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４５．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４４３．１０　（Ｍ－１）。

【１３２０】

スキーム３０８

【化３９４】



３－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸（３０８ｄ）の調製

ステップ－１：３－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸メチル（３０８ｂ）の調製

化合物３０８ｂを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１８２ｂ）（３００ｍｇ、１．１１５ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（２４１ｍｇ、１．３３８ｍｍｏｌ）、３－（２－ヒドロキシフェニル）プロパン酸メチル（３０８ａ）（２３８ｍｇ、１．２２６ｍｍｏｌ；ＣＡＳ２０３４９－８９－７）、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、４９１ｍｇ、１．３３８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で６０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～８０％］を使用した精製の後に、３－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸メチル（３０８ｂ）（３００ｍｇ、収率６２％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３１．１０　＆　４３３．１０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４２９．１０　＆　４３１．１０　（Ｍ－１）。

【１３２１】

ステップ－２：３－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸メチル（３０８ｃ）の調製

化合物３０８ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の３－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸メチル（３０８ｂ）（３００ｍｇ、０．６９６ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（２６１ｍｇ、１．３９１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．３９１ｍＬ、２．７８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３９．０ｍｇ、０．１３９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（６３．７ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（５６．８ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［

シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、３－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸メチル（３０８ｃ）（１００ｍｇ、０．２１９ｍｍｏｌ、収率３１．４％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：　４５８．２０　（Ｍ＋１）。

【１３２２】

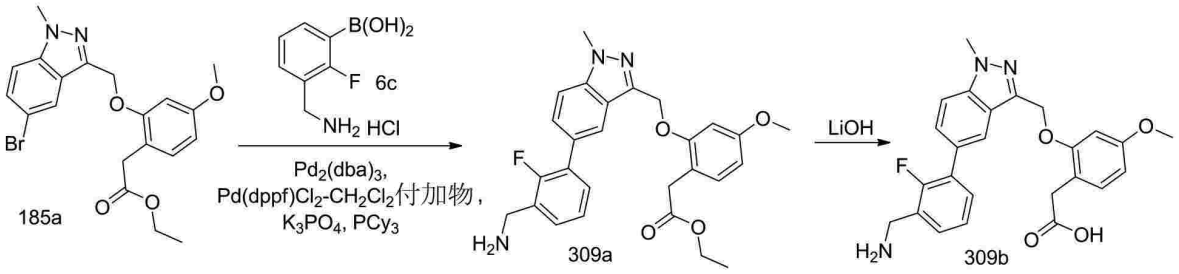
ステップ－３：３－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸（３０８ｄ）の調製

化合物３０８ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の３－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸メチル（３０８ｃ）（１００ｍｇ、０．２１９ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（５５ｍｇ、１．３１１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、３－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸（３０８ｄ）（３０ｍｇ、収率３１％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．５８　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　１９．５，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９７　－　７．６６　（ｍ，　４Ｈ），　７．５４　－　７．４３　（ｍ，　２Ｈ），　７．３１　－　６．９６　（ｍ，　３Ｈ），　６．９３　－　６．７７　（ｍ，　１Ｈ），　５．４８　（ｓ，　２Ｈ），　５．０４　（ｈｅｐｔ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１４　－　４．０３　（ｍ，　２Ｈ），　３．０２　－　２．９２　（ｍ，　１Ｈ），　２．８４　－　２．６８　（ｍ，　２Ｈ），　２．４８　－　２．４１　（ｍ，　１Ｈ），　１．５６　－　１．４５　（ｍ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４４．２０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４４２．２０　（Ｍ－１）。

【１３２３】

スキーム３０９

【化３９５】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（３０９ｂ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（３０９ａ）の調製

化合物３０９ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１８５ａ）（２００ｍｇ、０．４６２ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル

ボロン酸塩酸塩（６ｃ）（１９０ｍｇ、０．９２３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．９２３ｍＬ、１．８４６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２５．９ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４２．３ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（３７．７ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（３０９ａ）（１５０ｍｇ、収率６８％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７８．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４７６．１０　（Ｍ－１）。

【１３２４】

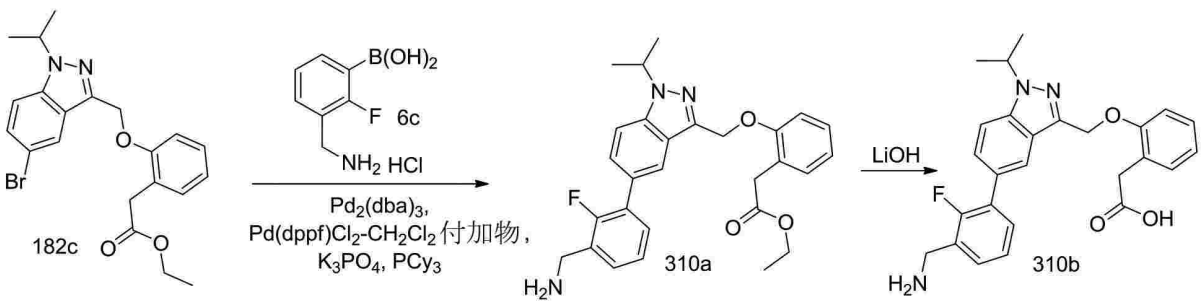
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（３０９ｂ）の調製

化合物３０９ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（３０９ａ）（１５０ｍｇ、０．３１４ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（７９ｍｇ、１．８８５ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（３０９ｂ）（６５ｍｇ、収率４６％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．５６　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　７．９７　（ｓ，　１Ｈ），　７．７８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８　－　７．５４　（ｍ，　３Ｈ），　７．３６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４２　（ｓ，　２Ｈ），　４．１９　－　４．１１　（ｍ，　２Ｈ），　４．０９　（ｓ，　３Ｈ），　３．７５　（ｓ，　３Ｈ），　３．４１　（ｓ，　２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（２８２　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　－１２２．３２；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４５０．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４４８．２０　（Ｍ－１）；解析　$C_{25}H_{24}FN_3O_4.HCl.0.5H_2O$に関する計算値：Ｃ，　６０．６７；Ｈ，　５．３０；Ｃｌ，　７．１６；Ｎ，　８．４９；実測値：Ｃ，　６０．７４；Ｈ，　５．３４；Ｃｌ，　６．９９；Ｎ，　８．５２。

【１３２５】

スキーム３１０

【化３９６】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３１０ｂ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１０ａ）の調製

化合物３１０ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８２ｃ）（２００ｍｇ、０．４６４ｍｍｏｌ）から、（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ボロン酸塩酸塩（６ｃ）（１９１ｍｇ、０．９２７ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．９２７ｍＬ、１．８５５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２６．０ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４２．５ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（３７．９ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１０ａ）（１３０ｍｇ、収率５９％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．８７（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄｔ，Ｊ＝８．７，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄｔ，Ｊ＝７．４，３．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｔｄ，Ｊ＝７．７，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝３．７ Ｈｚ，２Ｈ），７．２１－７．１０（ｍ，２Ｈ），６．９６－６．８６（ｍ，１Ｈ），５．４１（ｓ，２Ｈ），５．０４（ｐ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），３．６５（ｑ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．５２（ｓ，２Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，６Ｈ），０．８０（ｔ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４７６．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４７４．２０（Ｍ－１）。

【１３２６】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３１０ｂ）の調製

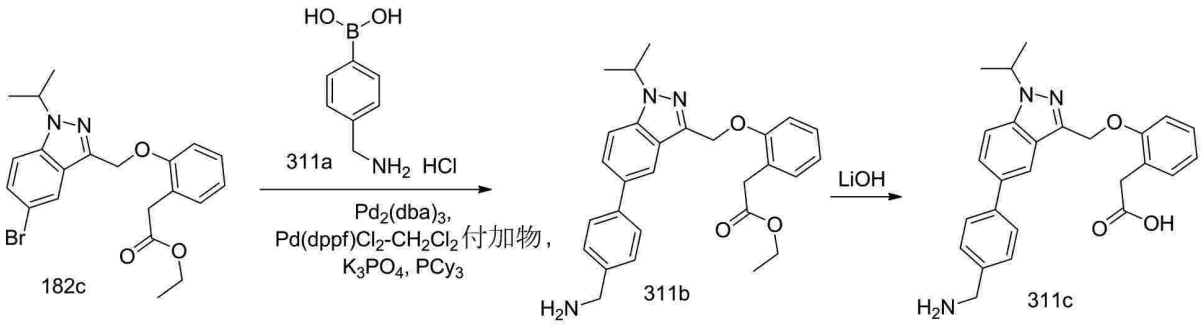
化合物３１０ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１０ａ）（１２０ｍｇ、０．２５６ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（６４．３ｍｇ、１．５３３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３１０ｂ）（４５ｍｇ、収率４０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．１１（ｓ，１Ｈ，D_2O 交換可能），８．４８（ｓ，３Ｈ，D_2O 交換可能），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｍ，３Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．２３－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．９６－６．８７（ｍ，１Ｈ），５．４４（ｓ，２Ｈ），５．１６－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．５１（ｓ，２Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（２８２ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ

－１２２．４４；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４４８．２０ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ４４６．２０ （Ｍ－１）。

【１３２７】

スキーム３１１

【化３９７】



２－（２－（（５－（４－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３１１ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（４－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１１ｂ）の調製

化合物３１１ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８２ｃ）（２００ｍｇ、０．４６４ｍｍｏｌ）から、４－（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（３１１ａ）（１７４ｍｇ、０．９２７ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号７５７０５－２１－４）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．９２７ｍＬ、１．８５５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２６．０ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４２．５ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（３７．９ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出 ０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（４－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１１ｂ）（１１０ｍｇ、収率５２％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ７．９６ （ｄ， Ｊ ＝ １．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７８ （ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７０ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．８， １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６４ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．４０ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．２９ （ｈ， Ｊ ＝ ４．３ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．１９ （ｄ， Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９７ － ６．８５ （ｍ， １Ｈ）， ５．４２ （ｓ， ２Ｈ）， ５．１２ － ４．８９ （ｍ， １Ｈ）， ３．７５ （ｓ， ２Ｈ）， ３．６８ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．５３ （ｓ， ２Ｈ）， １．５１ （ｄ， Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ， ６Ｈ）， ０．７８ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４５８．２０ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ４５６．３０ （Ｍ－１）。

【１３２８】

ステップ－２：２－（２－（（５－（４－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３１１ｃ）の調製

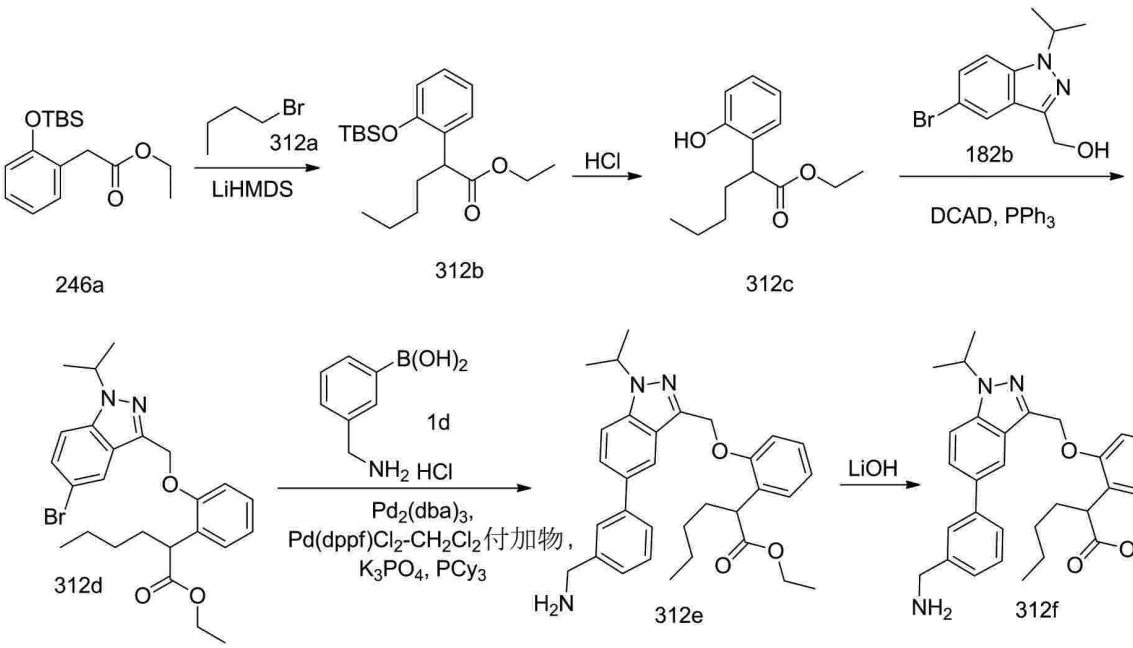
化合物３１１ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（４－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチ

ル（３１１ｂ）（１１０ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（６０．５ｍｇ、１．４４２ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（４－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３１１ｃ）（６５ｍｇ、収率６３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１２．１２　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．４０　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８５　－　７．７８　（ｍ，　２Ｈ），　７．７８　－　７．７１　（ｍ，　２Ｈ），　７．５７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３１　－　７．２２　（ｍ，　２Ｈ），　７．２２　－　７．１６　（ｍ，　１Ｈ），　６．９５　－　６．８８　（ｍ，　１Ｈ），　５．４６　（ｓ，　２Ｈ），　５．１１　－　４．９４　（ｍ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１０　－　３．９９　（ｍ，　２Ｈ），　３．５２　（ｓ，　２Ｈ），　１．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３０．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４２８．２０　（Ｍ－１）。

【１３２９】

スキーム３１２

【化３９８】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）ヘキサン酸（３１２ｆ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）フェニル）ヘキサン酸エチル（３１２ｂ）の調製

化合物３１２ｂを、スキーム１７１のステップ－１で報告された手順に従って、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２－（２－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）フェニル）酢酸エチル（２４６ａ）（５ｇ、１６．９８ｍｍｏｌ）から、ＬｉＨＭＤＳ（ＴＨＦ中１Ｎ、１８．６８ｍＬ、１８．６８ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の１－ブロモブタン（３１２ａ）（２．５６ｇ、１８．６８ｍｍｏｌ）を使用し、－７８℃で１時間及び０℃で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）フェニル）ヘキサン酸

エチル（３１２ｂ）（２．６９ｇ、収率４５％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ７．０７ － ６．９４ （ｍ， １Ｈ）， ６．９４ － ６．８５ （ｍ， １Ｈ）， ６．７６ － ６．６５ （ｍ， １Ｈ）， ６．６５ － ６．５５ （ｍ， １Ｈ）， ３．９２ － ３．６４ （ｍ， ３Ｈ）， １．７７ － １．６１ （ｍ， １Ｈ）， １．４９ － １．３１ （ｍ， １Ｈ）， １．１６ － ０．９０ （ｍ， ４Ｈ）， ０．８７ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）， ０．７０ （ｓ， ９Ｈ）， ０．５８ （ｔ， Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ， ３Ｈ）， －０．１５ （ｓ， ６Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ３５１．２ （Ｍ＋１）。

【１３３０】

ステップ－２：２－（２－ヒドロキシフェニル）ヘキサン酸エチル（３１２ｃ）の調製

化合物３１２ｃを、スキーム７のステップ－２で報告された手順に従って、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２－（２ －（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）フェニル）ヘキサン酸エチル（３１２ｂ）（２．３ｇ、４．２０ｍｍｏｌ）から、ＨＣｌ（水性４Ｎ、５ｍＬ）を使用し、反応混合物を室温で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出０～１００％］による精製の後に、２－（２－ヒドロキシフェニル）ヘキサン酸エチル（３１２ｃ）（２．１ｇ、収率５２％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ９．５４ （ｓ， １Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能），７．１７ － ７．１１ （ｍ， １Ｈ）， ７．１１ － ７．０３ （ｍ， １Ｈ），６．８６ － ６．７３ （ｍ， ２Ｈ）， ４．１５ － ３．９９ （ｍ， ２Ｈ），３．９２ （ｔ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ）， １．９８ － １．８４ （ｍ， １Ｈ）， １．７３ － １．５８ （ｍ， １Ｈ）， １．３９ － １．１９ （ｍ， ４Ｈ）， １．１６ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）， ０．８８ － ０．８１ （ｍ， ３Ｈ）。

【１３３１】

ステップ－３：２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）ヘキサン酸エチル（３１２ｄ）の調製

化合物３１２ｄを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メタノール（１８２ｂ）（５００ｍｇ、１．８５８ｍｍｏｌ）から、２－（２－ヒドロキシフェニル）ヘキサン酸エチル（３１２ｃ）（４８３ｍｇ、２．０４４ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（５３６ｍｇ、２．０４４ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）（７５０ｍｇ、２．０４４ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）ヘキサン酸エチル（３１２ｄ）（２５０ｍｇ、収率２８％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４８７．２ （Ｍ＋１）。

【１３３２】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）ヘキサン酸エチル（３１２ｅ）の調製

化合物３１２ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）ヘキサン酸エチル（３１２ｄ）（２５０ｍｇ、０．５１３ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１９２ｍｇ、１．０２６ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の４Ｍ溶液（０．５１３ｍＬ、２．０５２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４３．１ｍｇ、０．１５４ｍｍｏｌ）及びＰｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（４７．０ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ

$_2$付加物（４１．９ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）を使用し、１１０℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）ヘキサン酸エチル（３１２ｅ）（１０４ｍｇ、収率４０％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１４．３　（Ｍ＋１）。

【１３３３】

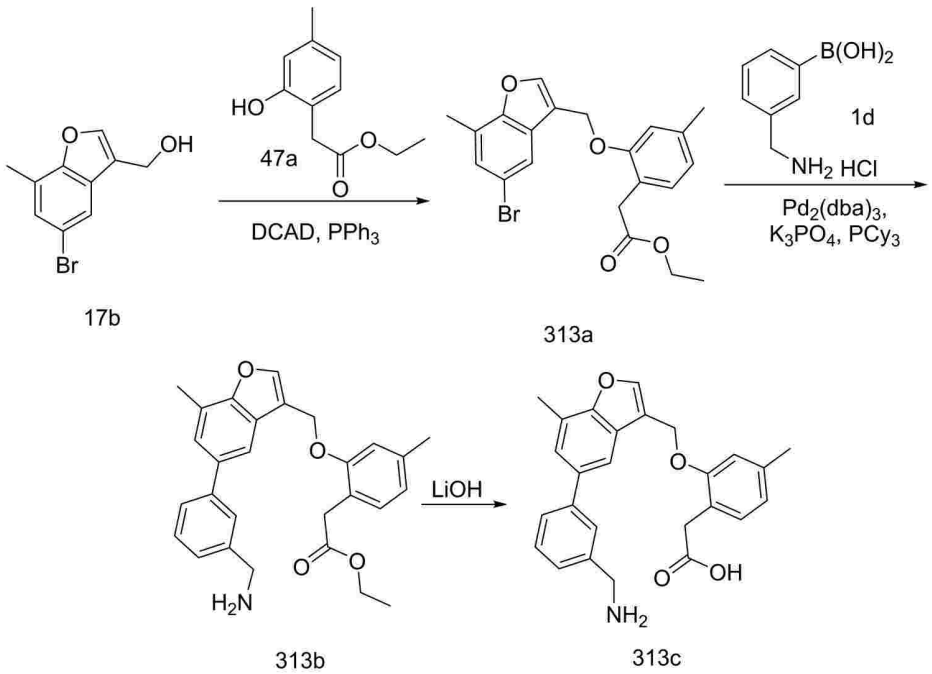
ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）ヘキサン酸（３１２ｆ）の調製

化合物３１２ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）ヘキサン酸エチル（３１２ｅ）（１０４ｍｇ、０．２０２ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（６４．６ｍｇ、１．５３９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）ヘキサン酸（３１２ｆ）（５５ｍｇ、収率２２％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１２．１７　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．４５　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．１０　（ｓ，　１Ｈ），　７．９０　－　７．８１　（ｍ，　２Ｈ），　７．７７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．９，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．４，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　－　７．４０　（ｍ，　２Ｈ），　７．３６　－　７．１７　（ｍ，　３Ｈ），　６．９５　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５５　－　５．３７　（ｍ，　２Ｈ），　５．１３　－　４．９３　（ｍ，　１Ｈ），　４．０９　（ｑ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．８７　－　１．６８　（ｍ，　１Ｈ），　１．５２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　６．６，　３．８　Ｈｚ，　７Ｈ），　１．１０　－　０．８１　（ｍ，　４Ｈ），　０．６６　－　０．４３　（ｍ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８６．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４８４．３　（Ｍ－１）。

【１３３４】

スキーム３１３

【化３９９】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（３１３ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（３１３ａ）の調製

化合物３１３ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（８ｍＬ）中の（５－ブロモ－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メタノール（１７ｂ）（２４０ｍｇ、０．９９６ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（３００ｍｇ、１．１４５ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）酢酸エチル（４７ａ）（２１３ｍｇ、１．０９５ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（４ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、４２０ｍｇ、１．１４５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～２５％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（３１３ａ）（３００ｍｇ、収率７２％）が無色のガムとして得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１９　（ｓ，　１Ｈ），　７．７２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　２．１，　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８６　－　６．７５　（ｍ，　１Ｈ），　５．２６　（ｓ，　２Ｈ），　４．００　（ｑ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　２Ｈ），　２．５３　（ｓ，　３Ｈ），　２．３８　（ｓ，　３Ｈ），　１．０６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３９．０／４４１．１　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１３３５】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（３１３ｂ）の調製

化合物３１３ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（３１３ａ）（２６０ｍｇ、０．６２３ｍｍｏ

ｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１４６ｍｇ、０．７７９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．６２３ｍＬ、２．４９２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５２．４ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（８６ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（３１３ｂ）（１４５ｍｇ、収率５３％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４４．２　（Ｍ＋１）。

【１３３６】

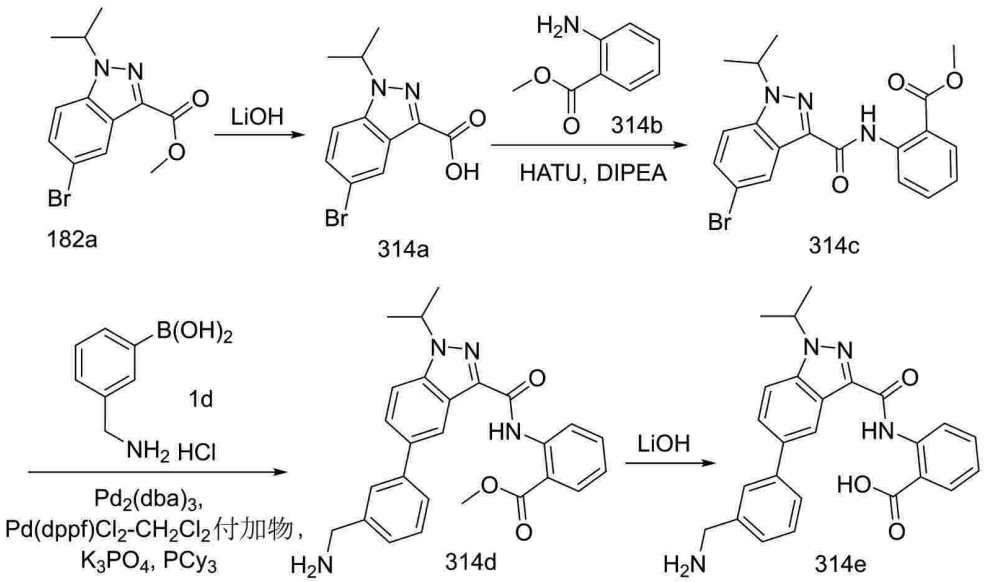
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（３１３ｃ）の調製

化合物３１３ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びアセトニトリル（１ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（３１３ｂ）（９５ｍｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物、（水性１Ｎ、０．９４７ｍＬ、０．９４７ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－メチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（３１３ｃ）（７５ｍｇ、収率５７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．３６　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O 交換可能），　８．１３　（ｓ，１Ｈ），　７．８７　（ｓ，　１Ｈ），　７．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９　－　７．７０　（ｍ，　１Ｈ），　７．５７　－　７．３９　（ｍ，　３Ｈ），　７．１２　－　７．０１　（ｍ，　２Ｈ），　６．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２９　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．４８　（ｓ，　２Ｈ），　２．５６　（ｓ，　３Ｈ），　２．３２　（ｓ，　３Ｈ）。ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１６．２　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４１４．１　（Ｍ－１）；解析　$C_{26}H_{25}NO_4 \cdot 0.5H_2O \cdot HCl$に関する計算値：Ｃ，　６７．７５；Ｈ，　５．９０；Ｃｌ，　７．６９；Ｎ，　３．０４；実測値：Ｃ，　６８．０８；Ｈ，　５．７９；Ｃｌ，　７．７８；Ｎ，　３．１６．

【１３３７】

スキーム３１４

【化４００】



２－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）安息香酸（３１４ｅ）の調製

ステップ－１：５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸（３１４ａ）の調製

化合物３１４ａを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（各５ｍＬ）中の５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸メチル（１８２ａ）（１．４ｇ、４．７１ｍｍｏｌ）から、水（３ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（０．５９３ｇ、１４．１３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸（３１４ａ）（１．２ｇ、収率９０％）が白色の固形物として得られた；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．３２（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｈｅｐｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：２８３．００＆２８５．００（Ｍ＋１）。

【１３３８】

ステップ－２：２－（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）安息香酸メチル（３１４ｃ）の調製

化合物３１４ｃを、スキーム１０のステップ－１で報告された手順に従って、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸（３１４ａ）（５００ｍｇ、１．７６６ｍｍｏｌ）から、２－アミノ安息香酸メチル（３１４ｂ）（０．２５１ｍＬ、１．９４３ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１３４－２０－３）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（ＤＩＰＥＡ、１．２３０ｍＬ、７．０６ｍｍｏｌ）、２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート（Ｖ）（ＨＡＴＵ、１００７ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１６時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）安息香酸メチル（３

１４ｃ）（６００ｍｇ、収率８２％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １２．２７ （ｓ， １Ｈ）， ８．８２ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．５， １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．３８ （ｄ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０７ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．０， １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９２ （ｄ， Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７５ － ７．６１ （ｍ， ２Ｈ）， ７．２３ （ｔｄ， Ｊ ＝ ７．６， １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．１８ （ｐ， Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．９５ （ｓ， ３Ｈ）， １．５９ （ｄ， Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ， ６Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４１６．００ ＆ ４１８．００ （Ｍ＋１）。

【１３３９】

ステップ－３：２－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）安息香酸メチル（３１４ｄ）の調製

化合物３１４ｄを、スキーム１のステップ２で報告された手順に従って、２－（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）安息香酸メチル（３１４ｃ）（４３．２ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（１９８ｍｇ、１．０５７ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．０５７ｍＬ、２．１１４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２９．６ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４８．４ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（４３．２ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出 ０～７０％］による精製の後に、２－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）安息香酸メチル（３１４ｄ）（１５０ｍｇ、収率６４％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １２．３１ （ｓ， １Ｈ）， ８．９３ － ８．８２ （ｍ， １Ｈ）， ８．４７ （ｄ， Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．１３ － ７．９６ （ｍ， ２Ｈ）， ７．８３ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．９， １．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７５ － ７．６５ （ｍ， ２Ｈ）， ７．５６ （ｄ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４４ （ｔ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３５ （ｄ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２６ － ７．１９ （ｍ， １Ｈ）， ５．３１ － ５．１１ （ｍ， １Ｈ）， ３．９７ （ｓ， ３Ｈ）， ３．８３ （ｓ， ２Ｈ）， １．６３ （ｄ， Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ， ６Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４４３．２０ （Ｍ＋１）。

【１３４０】

ステップ－２：２－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）安息香酸（３１４ｅ）の調製

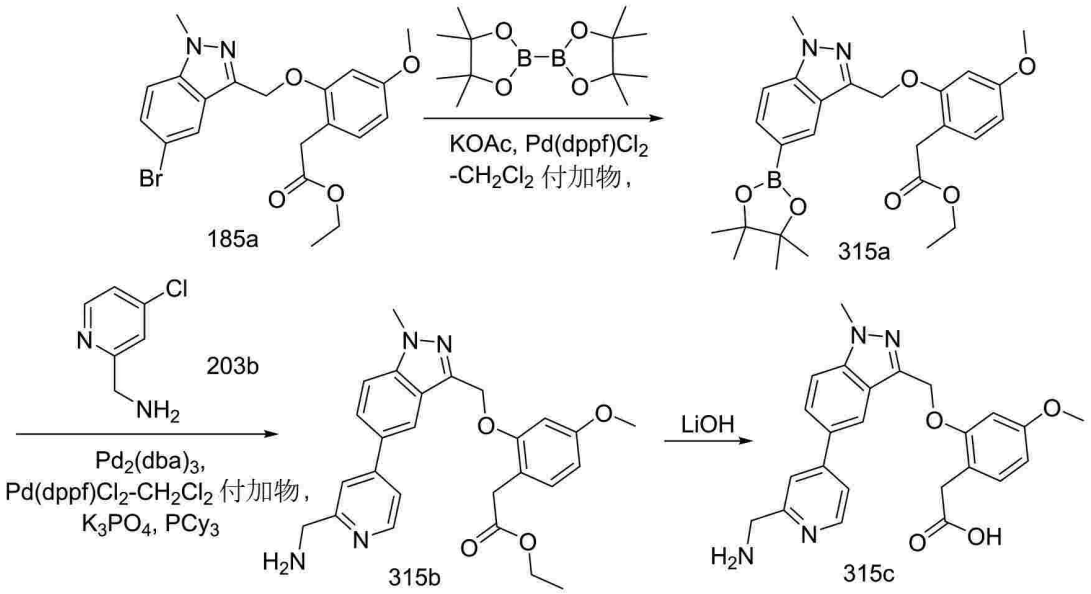
化合物３１４ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）安息香酸メチル（３１４ｄ）（１５０ｍｇ、０．３３９ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（８５ｍｇ、２．０３４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］による精製の後に、２－（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）安息香酸（３１４ｅ）（７５ｍｇ、収率５２％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １３．８２ （ｓ， １Ｈ， D_2O 交換可能）， １２．８１ （ｓ， １Ｈ， D_2O 交換可能）， ８．９０ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．５， １．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．５４ （ｄ， Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．４７ － ８．３３ （ｍ， ３Ｈ， D_2O 交換可能）， ８．０８ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．０， １．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０２ （ｄ， Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９３ （ｓ， １Ｈ）， ７．８６ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．９， １．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７６ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．７，

１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄｄｄ，Ｊ＝８．７，７．２，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．１３（ｍ，１Ｈ），５．３４－５．０５（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｓ，２Ｈ），１．６１（ｄ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４２９．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４２７．２０（Ｍ－１）。

【１３４１】

スキーム３１５

【化４０１】



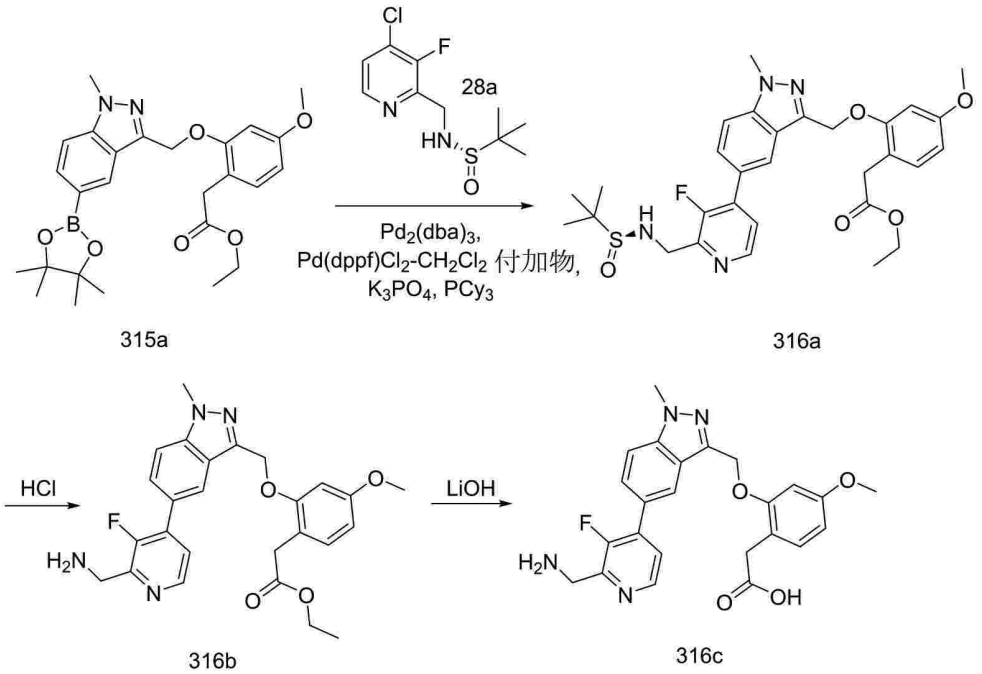
２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（３１５ｃ）の調製

ステップ－１：２－（４－メトキシ－２－（（１－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１５ａ）の調製

化合物３１５ａを、スキーム２７のステップ－１で報告された手順に従って、無水ジオキサン（４０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（１８５ａ）（２ｇ、４．６２ｍｍｏｌ）から、ＢｉｓＰｉｎ（２．３４４ｇ、９．２３ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１．１３３ｇ、１１．５４ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（０．２２６ｇ、０．２７７ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で３時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～４０％］を使用した精製の後に、２－（４－メトキシ－２－（（１－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１５ａ）（１．７ｇ、収率７７％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．１７（ｔ，Ｊ＝１．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．３８（ｓ，２Ｈ），４．０５（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｑ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，２Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．４１（ｓ，２Ｈ），１．３０（ｓ，１２Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４８１．３０（Ｍ＋１）。

【１３４２】
ステップ－２：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（３１５ｂ）の調製
化合物３１５ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（４－メトキシ－２－（（１－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１５ａ）（３００ｍｇ、０．６２５ｍｍｏｌ）から、（４－クロロピリジン－２－イル）メタンアミン（２０３ｂ）（１７８ｍｇ、１．２４９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．２４９ｍＬ、２．４９８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３５．０ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５７．２ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（５１ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（３１５ｂ）（２００ｍｇ、収率７０％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４６１．２５　（Ｍ＋１）。
【１３４３】
ステップ－３：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（３１５ｃ）の調製
化合物３１５ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（３１５ｂ）（２００ｍｇ、０．４３４ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１０９ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（３１５ｃ）（７０ｍｇ、収率３７％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．７２　（ｄ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．６４　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．３７　（ｓ，　１Ｈ），　８．１６　（ｓ，　１Ｈ），　７．９７　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．６，　１．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４６　（ｓ，　２Ｈ），　４．３２　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｓ，　３Ｈ），　３．７６　（ｓ，　３Ｈ），　３．４３　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３３．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４３１．１０　（Ｍ－１）；解析　$C_{24}H_{24}N_4O_4.2.25HCl.1.25H_2O$に関する計算値：Ｃ，　５３．６８；Ｈ，　５．４０；Ｃｌ，　１４．８５；Ｎ，　１０．４３；実測値：Ｃ，　５３．８７；Ｈ，　５．２９；Ｃｌ，　１４．７５；Ｎ，　１０．７２。
【１３４４】
スキーム３１６

【化４０２】



２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（３１６ｃ）の調製

ステップ－１：（＋）－エチル　２－（２－（（５－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）アセテート（３１６ａ）の調製

化合物３１６ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（４－メトキシ－２－（（１－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１５ａ）（３００ｍｇ、０．６２５ｍｍｏｌ）から、（＋）－Ｎ－（（４－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２８ａ）（３３１ｍｇ、１．２４９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．２４９ｍＬ、２．４９８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３５．０ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５７．２ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（５１ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、（＋）－エチル　２－（２－（（５－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）アセテート（３１６ａ）（２５０ｍｇ、収率６９％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５８３．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　５８１．００　（Ｍ－１）；旋光度：　［α］$_D$　＝　（＋）　２１．６２　［CH_3OH，０．５５５］。

【１３４５】

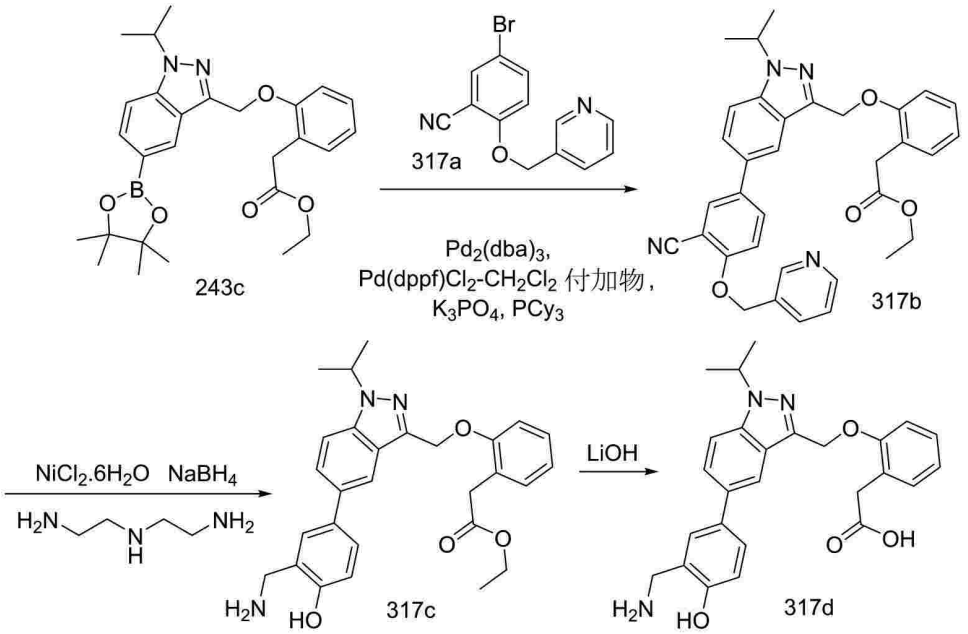
ステップ－２：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフ

ェニル）酢酸エチル（３１６ｂ）の調製
化合物３１６ｂを、スキーム７のステップ－２で報告された手順に従って、ＴＨＦ（５ｍＬ）中の（＋）－エチル ２－（２－（（５－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）アセテート（３１６ａ）（２５０ｍｇ、０．４２９ｍｍｏｌ）から、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中で４Ｍ）（０．２１５ｍＬ、０．８５８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（３１６ｂ）（２０５ｍｇ、収率１００％）が淡黄色の油状物として得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４７９．２０ （Ｍ＋１）。

【１３４６】
ステップ－３：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（３１６ｃ）の調製
化合物３１６ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸エチル（３１６ｂ）（２００ｍｇ、０．４１８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１０５ｍｇ、２．５０８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）－４－メトキシフェニル）酢酸（３１６ｃ）（８０ｍｇ、収率４３％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．５３ （ｄ， Ｊ ＝ ５．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．５０ （ｓ， ２Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能）， ８．１５ （ｓ， １Ｈ）， ７．８５ （ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８０ － ７．６８ （ｍ， ２Ｈ）， ７．０８ （ｄ， Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．８５ （ｄ， Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．４９ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．３， ２．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．４４ （ｓ， ２Ｈ）， ４．３７－４．３０ （ｍ， ２Ｈ）， ４．１１ （ｓ， ３Ｈ）， ３．７５ （ｓ， ３Ｈ）， ３．４１ （ｓ， ２Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ （２８２ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ －１３２．８２；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４５１．２０ （Ｍ＋１）；ＭＳ （ＥＳ－）： ４４９．１０ （Ｍ－１）；解析 Ｃ$_{24}$Ｈ$_{23}$ＦＮ$_{4}$Ｏ$_{4}$．１．１ＨＣｌ．１．７５Ｈ$_{2}$Ｏ に関する計算値：Ｃ， ５５．２１；Ｈ， ５．３３；Ｃｌ， ７．４７；Ｎ， １０．７３；実測値：Ｃ， ５５．３９；Ｈ， ５．０２；Ｃｌ， ７．６０；Ｎ， １０．７５。

【１３４７】
スキーム３１７

【化４０３】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－４－ヒドロキシフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３１７ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－シアノ－４－（ピリジン－３－イルメトキシ）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１７ｂ）の調製

化合物３１７ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（１－イソプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｃ）（２００ｍｇ、０．４１８ｍｍｏｌ）から、５－ブロモ－２－（ピリジン－３－イルメトキシ）ベンゾニトリル（３１７ａ）（１８１ｍｇ、０．６２７ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号１５５７１４９－０５－９）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．８３６ｍＬ、１．６７２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２３．４５ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３８．３ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（３４．１ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－シアノ－４－（ピリジン－３－イルメトキシ）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１７ｂ）（２２０ｍｇ、０．３９２ｍｍｏｌ、収率９４％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：　５６１．３０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　５５９．１５　（Ｍ－１）。

【１３４８】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－４－ヒドロキシフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１７ｃ）の調製

化合物３１７ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、無水エタノール（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－シアノ－４－（ピリジン－３－イルメトキシ）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１７ｂ）（２００ｍｇ、０．３５７ｍｍｏｌ）から、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物（４２．４ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ）、水素化ホウ素ナトリウム（６

０．７ｍｇ、１．６０５ｍｍｏｌ）、Ｎ１－（２－アミノエチル）エタン－１，２－ジアミン（０．０７７ｍＬ、０．７１３ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－４－ヒドロキシフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１７ｃ）（０．０３０ｇ、収率１８％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７４．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４７２．２０　（Ｍ－１）。

【１３４９】

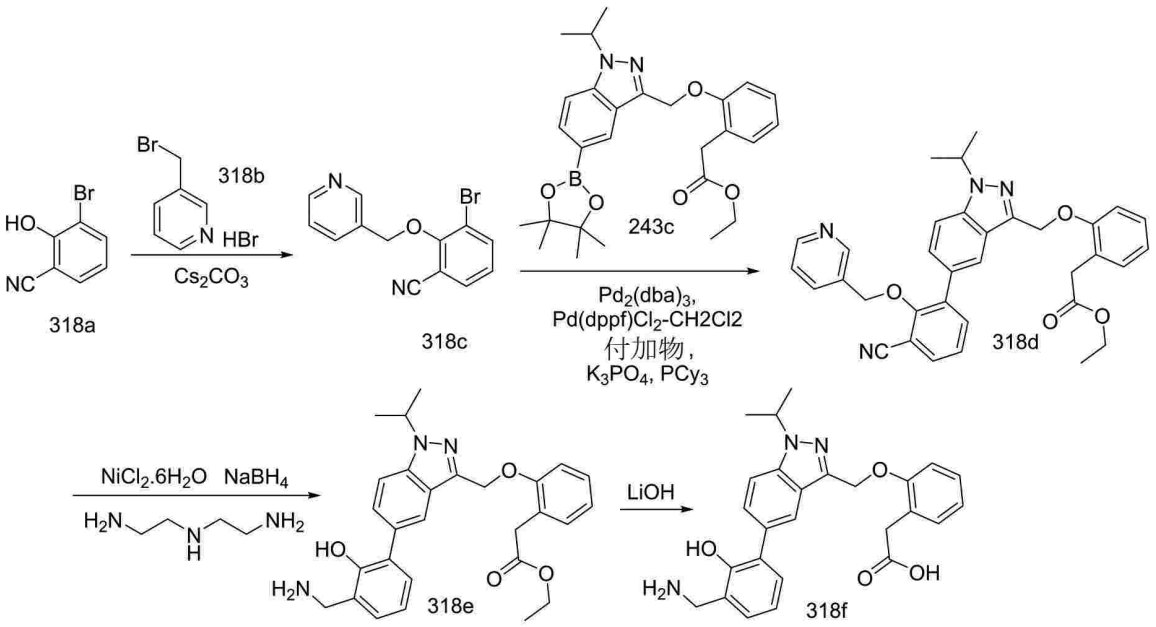
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－４－ヒドロキシフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３１７ｄ）の調製

化合物３１７ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－４－ヒドロキシフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１７ｃ）（３０ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１５．９５ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－４－ヒドロキシフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３１７ｄ）（１１ｍｇ、収率３９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１２　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　１０．２７　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．１３　（ｓ，　２Ｈ，　D_2O　交換可能），　７．９４　（ｓ，　１Ｈ），　７．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　－　７．６３　（ｍ，　２Ｈ），　７．５７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．４，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３０　－　７．２２　（ｍ，　２Ｈ），　７．２２　－　７．１６　（ｍ，　１Ｈ），　７．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９７　－　６．８６　（ｍ，　１Ｈ），　５．４３　（ｓ，　２Ｈ），　５．１２　－　４．８９　（ｍ，　１Ｈ），　４．０２　（ｓ，　２Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ），　１．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４６．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４４４．２０　（Ｍ－１）。

【１３５０】

スキーム３１８

【化４０４】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－ヒドロキシフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３１８ｆ）の調製

ステップ－１：３－ブロモ－２－（ピリジン－３－イルメトキシ）ベンゾニトリル（３１８ｃ）の調製

化合物３１８ｃを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の３－ブロモ－５－ヒドロキシ－２－ヒドロキシベンゾニトリル（３１８ａ）（１ｇ、５．０５ｍｍｏｌ）から、３－（ブロモメチル）ピリジン臭化水素酸塩（３１８ｂ）（１．２７７ｇ、５．０５ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．９４ｇ、１５．１５ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカ（４０ｇ）、ＥｔＯＡｃ中のヘキサンで溶出　０～８０％］を使用した精製の後に、３－ブロモ－２－（ピリジン－３－イルメトキシ）ベンゾニトリル（３１８ｃ）（１．３ｇ、４．５０ｍｍｏｌ、収率８９％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．７１　（ｄ，Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．６１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　４．８，　１．７　Ｈｚ，１Ｈ），　８．０５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．１，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９５　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．８，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．８，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　－　７．４２　（ｍ，　１Ｈ），　７．３０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２５　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　２８９．００　＆　２９１．００　（Ｍ＋１）。

【１３５１】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－シアノ－２－（ピリジン－３－イルメトキシ）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１８ｄ）の調製

化合物３１８ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（１－イソプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｃ）（２００ｍｇ、０．４１８ｍｍｏｌ）から、３－ブロモ－２－（ピリジン－３－イルメトキシ）ベンゾニトリル（３１８ｃ）（１８１ｍｇ、０．６２７ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．８３６ｍＬ、１．６７２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２３．４５ｍｇ、０．０８４

ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（３８．３ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（３４．１ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－シアノ－２－（ピリジン－３－イルメトキシ）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１８ｂ）（２００ｍｇ、収率８５％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５６１．２５　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　５５９．２０　（Ｍ－１）。

【１３５２】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－ヒドロキシフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１８ｅ）の調製

化合物３１８ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、無水エタノール（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－シアノ－２－（ピリジン－３－イルメトキシ）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１８ｄ）（２００ｍｇ、０．３５７ｍｍｏｌ）から、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物（４２．４ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ）、水素化ホウ素ナトリウム（６７．５ｍｇ、１．７８４ｍｍｏｌ）、Ｎ１－（２－アミノエチル）エタン－１，２－ジアミン（０．０７７ｍＬ、０．７１３ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－ヒドロキシフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１８ｅ）（６０ｍｇ、収率３６％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７４．２０　（Ｍ＋１）。

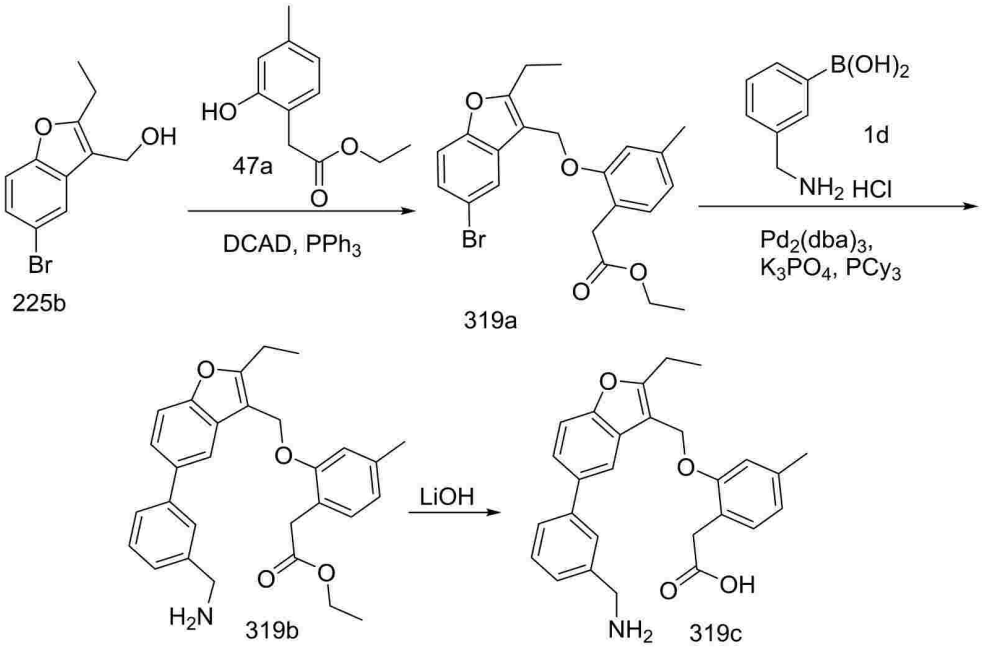
【１３５３】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－ヒドロキシフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３１８ｆ）の調製

化合物３１８ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－ヒドロキシフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３１８ｅ）（６０ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（３１．９ｍｇ、０．７６０ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－ヒドロキシフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３１８ｆ）（１１ｍｇ、収率１９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．０８　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　９．０１　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．１０　（ｓ，３Ｈ，　D_2O　交換可能），　７．８５　（ｓ，　１Ｈ），　７．７８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５６　－　７．４７　（ｍ，　１Ｈ），　７．３６　－　７．２８　（ｍ，　２Ｈ），　７．２８　－　７．２１　（ｍ，　２Ｈ），　７．２１　－　７．１５　（ｍ，　１Ｈ），　７．０１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９５　－　６．８４　（ｍ，　１Ｈ），　５．４２　（ｓ，　２Ｈ），　５．１１　－　４．９５　（ｍ，　１Ｈ），　４．１１　－　４．０２　（ｍ，　２Ｈ），　３．５０　（ｓ，　２Ｈ），　１．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４６．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４４４．２０　（Ｍ－１）。

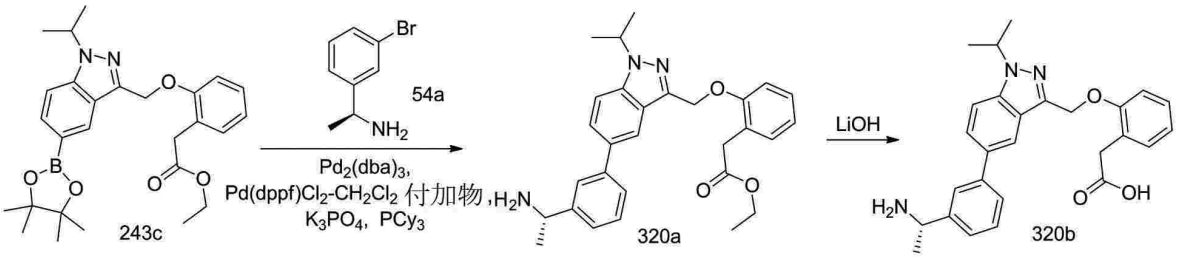
【１３５４】

スキーム３１９
【化４０５】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（３１９ｃ）の調製
ステップ－１：２－（２－（（５－ブロモ－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（３１９ａ）の調製
化合物３１９ａを、スキーム７のステップ－３で報告された手順に従って、ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メタノール（２２５ｂ）（１ｇ、３．９２ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（１．１３１ｇ、４．３１ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）酢酸エチル（４７ａ）（０．８３７ｇ、４．３１ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のビス（４－クロロベンジル）ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（ＤＣＡＤ、１．５８３ｇ、４．３１ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３０分間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～５０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－ブロモ－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（３１９ａ）（８６０ｍｇ、収率５１％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４３１．０５　（Ｍ＋１）。
【１３５５】
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（３１９ｂ）の調製
化合物３１９ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（３１９ａ）（８５０ｍｇ、１．９７１ｍｍｏｌ）から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（１ｄ）（３７２ｍｇ、２．４６３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（１．９７１ｍＬ、７．８８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１１１ｍｇ、０．３９４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１８０ｍｇ、０．１９７ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で１２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（３１９ｂ）（１００ｍｇ、０．２１９ｍｍｏｌ、収率１１

．０９％）が得られた （ＥＳ＋）： ４５８．２０ （Ｍ＋１）。
【１３５６】
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（３１９ｃ）の調製
化合物３１９ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（３１９ｂ）（９５ｍｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（２６．１ｍｇ、０．６２３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で一晩撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－エチルベンゾフラン－３－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（３１９ｃ）（８５ｍｇ、０．１９８ｍｍｏｌ、収率９５％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．２９ （ｓ， ２Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能）， ７．９４ （ｄ， Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８９ （ｓ， １Ｈ）， ７．７３ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．６， １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６８ － ７．５５ （ｍ， ２Ｈ）， ７．５４ － ７．３９ （ｍ， ２Ｈ）， ７．１２ － ６．９９ （ｍ， ２Ｈ）， ６．７３ （ｄ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．２４ （ｓ， ２Ｈ）， ４．０９ （ｓ， ２Ｈ）， ３．４２ （ｓ， ２Ｈ）， ２．９１ （ｑ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．３１ （ｓ， ３Ｈ）， １．２６ （ｔ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４３０．２０ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ４２８．２０ （Ｍ－１）。
【１３５７】
スキーム３２０
【化４０６】



（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２０ｂ）の調製
ステップ－１：（Ｓ）－エチル ２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（３２０ａ）の調製
化合物３２０ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（１－イソプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｃ）（２００ｍｇ、０．４１８ｍｍｏｌ）から、（Ｓ）－１－（３－ブロモフェニル）エタンアミン（５４ａ）（１６７ｍｇ、０．８３６ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の２Ｍ溶液（０．８３６ｍＬ、１．６７２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２３．４５ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（３８．３ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加物（３４．１ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出 ０～１００％］を使用した精製の後に、（

Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（３２０ａ）（１１０ｍｇ、収率５６％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７２．３０　（Ｍ＋１）。

【１３５８】

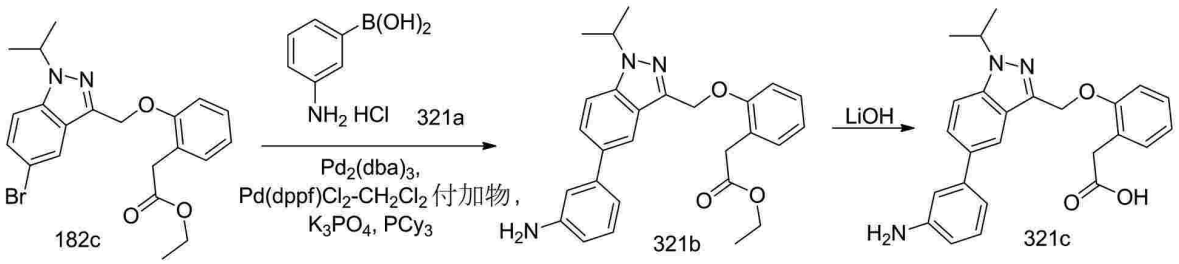
ステップ－２：（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２０ｂ）の調製

化合物３２０ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（３２０ａ）（１１０ｍｇ、０．２３３ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（５８．７ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（Ｓ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２０ｂ）（５０ｍｇ、収率４８％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．５４　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．９０　（ｓ，　１Ｈ），　７．８７　－　７．７７　（ｍ，　２Ｈ），　７．７７　－　７．６９　（ｍ，　１Ｈ），　７．５６　－　７．４０　（ｍ，　２Ｈ），　７．３１　－　７．２４　（ｍ，　２Ｈ），　７．２４　－　７．１５　（ｍ，　１Ｈ），　６．９６　－　６．８７　（ｍ，１Ｈ），　５．４５　（ｓ，２Ｈ），　５．１４　－　４．９０　（ｍ，　１Ｈ），　４．５６　－　４．３６　（ｍ，１Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ），　１．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４４．３０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４４２．２０　（Ｍ－１）；旋光度：　［ａ］$_{Ｄ}$　＝　（＋）　３．１５８　［ＣＨ$_{3}$ＯＨ，　０．１９］。

【１３５９】

スキーム３２１

【化４０７】



２－（２－（（５－（３－アミノフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２１ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－アミノフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２１ｂ）の調製

化合物３２１ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８２ｃ）（２００ｍｇ、０．４６４ｍｍｏｌ）から、（３－アミノフェニル）ボロン酸塩酸塩（３２１ａ）（１６１ｍｇ、０．９２７ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の２Ｍ溶液（０．９２７ｍＬ、１．８５５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２６．０ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）、

Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（４２．５ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加物（３７．９ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－アミノフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２１ｂ）（１００ｍｇ、収率４９％）が透明な油状物として得られた；１Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　７．８８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２９　（ｑ，　Ｊ　＝　４．４，　３．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１３　－　７．０５　（ｍ，　１Ｈ），　６．９６　－　６．８９　（ｍ，　１Ｈ），　６．８８　（ｔ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．７，　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４１　（ｓ，　２Ｈ），　５．１３　（ｓ，　３Ｈ），　５．０３　（ｄｑ，　Ｊ　＝　１３．１，　６．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７０　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ），　１．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　６Ｈ），　０．８０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４４．２０　（Ｍ＋１）；４６６．２０　（Ｍ＋Ｎａ）；（ＥＳ－）：　４４２．２０　（Ｍ－１）。

【１３６０】

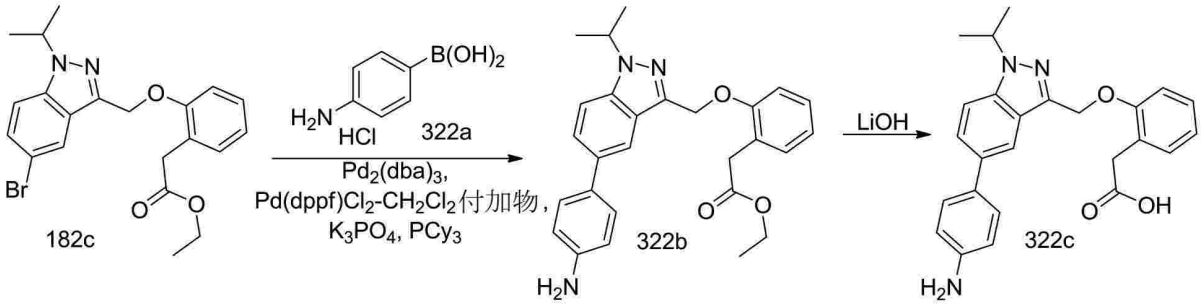
ステップ－２：２－（２－（（５－（３－アミノフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２１ｃ）の調製

化合物３２１ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－アミノフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（３２１ｂ）（１００ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（５６．８ｍｇ、１．３５３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－アミノフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２１ｃ）（２５ｍｇ、収率２７％）のＨＣｌ塩が淡黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７２　－　７．５８　（ｍ，　２Ｈ），　７．５８　－　７．４５　（ｍ，　２Ｈ），　７．３１　－　７．２４　（ｍ，　２Ｈ），　７．２４　－　７．１５　（ｍ，　２Ｈ），　６．９７　－　６．８６　（ｍ，　１Ｈ），　５．４５　（ｓ，　２Ｈ），　５．１３　－　４．９３　（ｍ，　１Ｈ），　３．５２　（ｓ，　２Ｈ），　１．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１６．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４１４．２０　（Ｍ－１）。

【１３６１】

スキーム３２２

【化４０８】



２－（２－（（５－（４－アミノフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２２ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（４－アミノフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２２ｂ）の調製

化合物３２２ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８２ｃ）（２００ｍｇ、０．４６４ｍｍｏｌ）から、（４－アミノフェニル）ボロン酸塩酸塩（３２２ａ）（１６１ｍｇ、０．９２７ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．９２７ｍＬ、１．８５５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３９２６．０ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４２．５ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（３７．９ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（４－アミノフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２２ｂ）（１００ｍｇ、収率４９％）が透明な油状物として得られた；１Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　７．８０　（ｓ，　１Ｈ），　７．６９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６３　－　７．６０　（ｍ，　１Ｈ），　７．３７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２８　（ｄ，　Ｊ　＝　４．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９９　－　６．８５　（ｍ，　１Ｈ），　６．６９　－　６．５６　（ｍ，　２Ｈ），　５．３９　（ｓ，　２Ｈ），　５．１６　（ｓ，　２Ｈ），　４．９７　（ｄｑ，　Ｊ　＝　１２．６，　６．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ），　１．４９　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　６Ｈ），　０．８１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４４．２０　（Ｍ＋１）；４６６．２０　（Ｍ＋Ｎａ）；（ＥＳ－）：　４４２．２０　（Ｍ－１）。

【１３６２】

ステップ－２：２－（２－（（５－（４－アミノフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２２ｃ）の調製

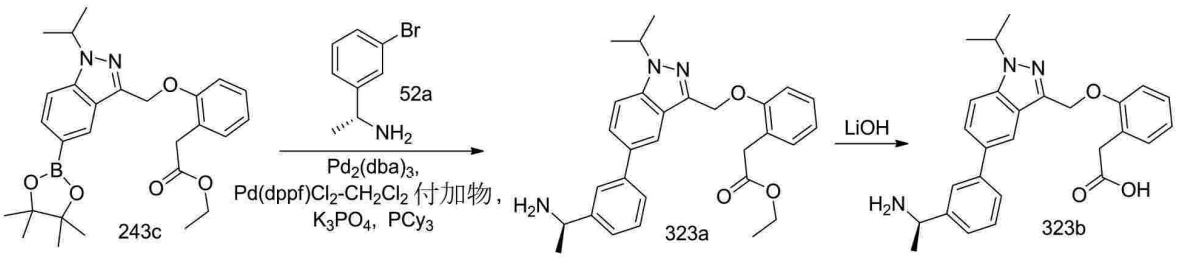
化合物３２２ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（４－アミノフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（３２２ｂ）（１００ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（５６．８ｍｇ、１．３５３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（４－アミノフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾー

ル－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２２ｃ）（３５ｍｇ、収率３７％）のＨＣｌ塩が淡黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１０．１０　（ｓ，　２Ｈ，　Ｄ$_2$Ｏ　交換可能），　８．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８５　－　７．７６　（ｍ，　３Ｈ），　７．７１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　－　７．３４　（ｍ，　２Ｈ），　７．３２　－　７．２３　（ｍ，　２Ｈ），　７．２３　－　７．１６　（ｍ，　１Ｈ），　６．９７　－　６．８５　（ｍ，　１Ｈ），　５．４５　（ｓ，　２Ｈ），　５．１５　－　４．８９　（ｍ，　１Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ），　１．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１６．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４１４．１０　（Ｍ－１）。

【１３６３】

スキーム３２３

【化４０９】



（Ｒ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２３ｂ）の調製

ステップ－１：（Ｒ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（３２３ａ）の調製

化合物３２３ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（１－イソプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｃ）（２００ｍｇ、０．４１８ｍｍｏｌ）から、（Ｒ）－１－（３－ブロモフェニル）エタンアミン（５２ａ）（１６７ｍｇ、０．８３６ｍｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$の２Ｍ溶液（０．８３６ｍＬ、１．６７２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２３．４５ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（３８．３ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加物（３４．１ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（Ｒ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）アセテート（３２３ａ）（１６０ｍｇ、収率８１％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７２．３０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４７０．２０　（Ｍ－１）；旋光度：　［ａ］$_D$　＝　（－）　１．１８　［ＣＨ$_3$ＯＨ，　１．０１５］。

【１３６４】

ステップ－２：（Ｒ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２３ｂ）の調製

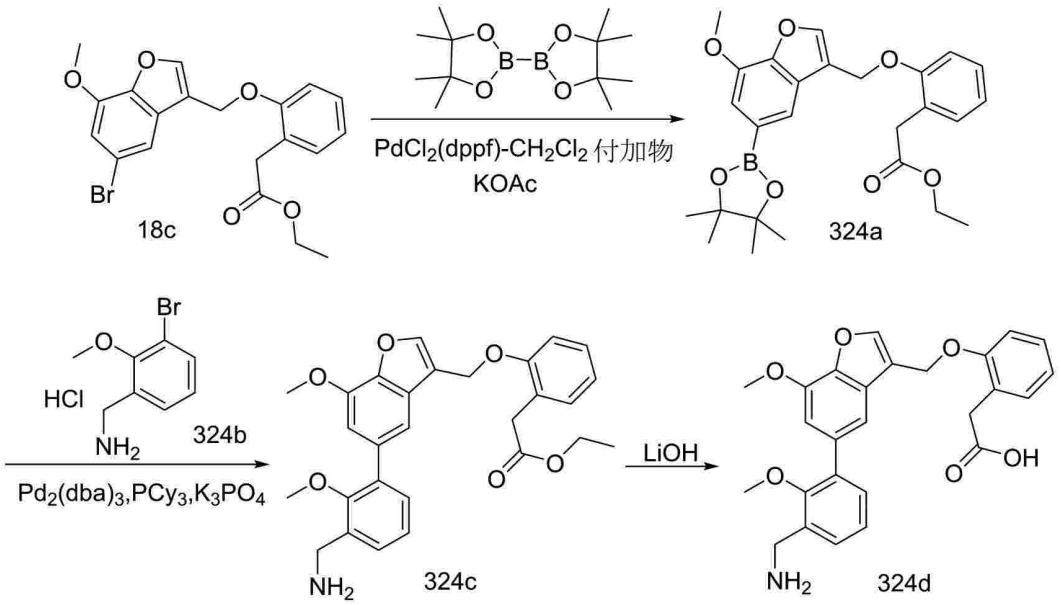
化合物３２３ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の（Ｒ）－エチル　２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ

）フェニル）アセテート（３２３ａ）（１６０ｍｇ、０．３３９ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（８５ｍｇ、２．０３６ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、５０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、（Ｒ）－２－（２－（（５－（３－（１－アミノエチル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２３ｂ）（６０ｍｇ、収率４０％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．１２　（ｓ，　１Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．５５　（ｓ，　３Ｈ，　Ｄ$_{2}$Ｏ　交換可能），　８．０９　（ｓ，１Ｈ），　７．９１　（ｓ，　１Ｈ），　７．８７　－　７．７７　（ｍ，　２Ｈ），　７．７７　－　７．６７　（ｍ，　１Ｈ），　７．５７　－　７．４３　（ｍ，　２Ｈ），　７．２７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．８，　１．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２３　－　７．１４　（ｍ，　１Ｈ），　６．９７　－　６．８５　（ｍ，　１Ｈ），　５．４５　（ｓ，　２Ｈ），　５．０３　（ｈ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６３　－　４．２３　（ｍ，　１Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　１．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４４．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４４２．２０　（Ｍ－１）；旋光度：　［α］$_{Ｄ}$　＝　（－）１．９０５　［ＣＨ$_{3}$ＯＨ，　０．２１］。

【１３６５】

スキーム３２４

【化４１０】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－メトキシフェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２４ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（７－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２４ａ）の調製

化合物３２４ａを、スキーム２７のステップ－１で報告された手順に従って、無水ジオキサン（６０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１８ｃ）（７００ｍｇ、１．６７０ｍｍｏｌ）から、ＢｉｓＰｉｎ（８４８ｍｇ、３．３４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（４９２ｍｇ、５．０１ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加物（２０５ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で１４時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラ

ッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～３０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（７－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２４ａ）（０．７２ｇ、収率９２％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８９．２　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１３６６】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－メトキシフェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２４ｃ）の調製

化合物３２４ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１８ｍＬ）中の２－（２－（（７－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン）－２－イル）ベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２４ａ）（０．２４ｇ、０．５１５ｍｍｏｌ）から、（３－ブロモ－２－メトキシフェニル）メタンアミン塩酸塩（３２４ｂ）（０．１９５ｇ、０．７７２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の４Ｍ溶液（０．５１５ｍＬ、２．０５９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（０．０４３ｇ、０．１５４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（０．０７１ｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～５０％］による精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－メトキシフェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２４ｃ）（１６６ｍｇ、収率６８％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７６．２　（Ｍ＋１）。

【１３６７】

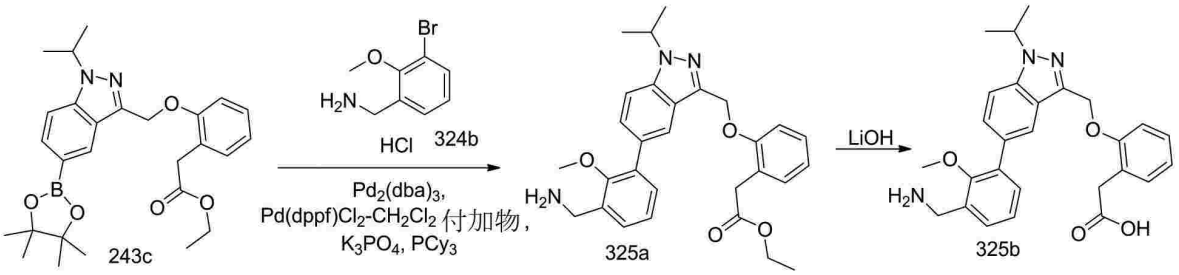
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－メトキシフェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２４ｄ）の調製

化合物３２４ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びアセトニトリル（１ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－メトキシフェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２４ｃ）（１６０ｍｇ、０．３３６ｍｍｏｌ）から、水酸化リチウム一水和物の１Ｎ溶液（１．００９ｍＬ、１．００９ｍｍｏｌ）を使用し、室温で２５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－メトキシフェニル）－７－メトキシベンゾフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２４ｄ）（７３ｍｇ、収率４９％）のＨＣｌ塩がオフホワイトの固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１１　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），８．３６　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．１１　（ｓ，　１Ｈ），　７．５５　－　７．４７　（ｍ，　２Ｈ），　７．４５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．１３　（ｍ，　５Ｈ），　６．９２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２８　（ｓ，　２Ｈ），　４．１０　（ｓ，　２Ｈ），　３．９８　（ｓ，　３Ｈ），　３．５３　（ｓ，　２Ｈ），　３．３７　（ｓ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４８．１　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４４６．１　（Ｍ－１）。

【１３６８】

スキーム３２５

【化４１１】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－メトキシフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２５ｂ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－メトキシフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２５ａ）の調製

化合物３２５ａを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（１－イソプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｃ）（２００ｍｇ、０．４１８ｍｍｏｌ）から、（３－ブロモ－２－メトキシフェニル）メタンアミン塩酸塩（３２４ｂ）（２１１ｍｇ、０．８３６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．８３６ｍＬ、１．６７２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２３．４５ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３８．３ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（３４．１ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＭＡ－８０中のＤＣＭで溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－メトキシフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２５ａ）（１５０ｍｇ、収率７４％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．８８　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４９　－　７．４４　（ｍ，　２Ｈ），　７．２７　（ｄ，　Ｊ　＝　３．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２０　－　７．１４　（ｍ，　２Ｈ），　７．０６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９５　－　６．８５　（ｍ，　１Ｈ），　５．４２　（ｓ，　２Ｈ），　５．１２　－　４．９５　（ｍ，　１Ｈ），　３．８３　－　３．８１　（ｍ，　２Ｈ），　３．７５　（ｓ，　３Ｈ），　３．７２　－　３．６２　（ｍ，　２Ｈ），　３．５２　（ｓ，　２Ｈ），　１．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　６Ｈ），　０．８６　－　０．７５　（ｍ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８８．３０　（Ｍ＋１）。

【１３６９】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－メトキシフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２５ｂ）の調製

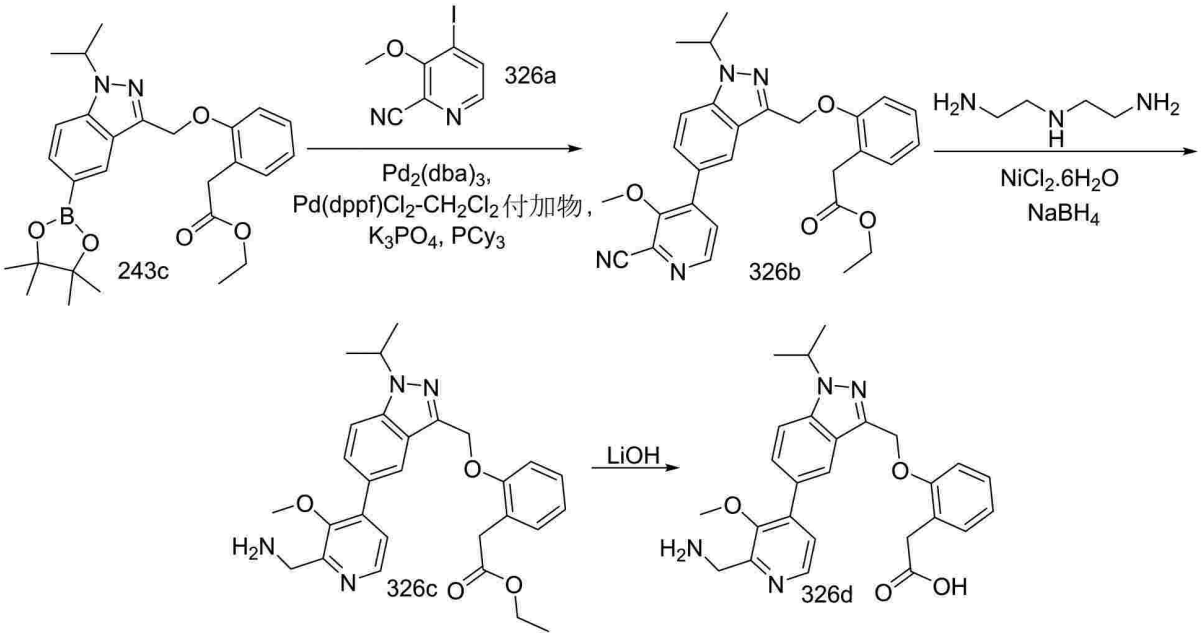
化合物３２５ｂを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－メトキシフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２５ａ）（１５０ｍｇ、０．３０８ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（７７ｍｇ、１．８４６ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使

用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－メトキシフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２５ｂ）（５５ｍｇ、収率３９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．０７（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能），８．３３（ｓ，３Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｔｄ，Ｊ＝７．７，１．７ Ｈｚ，２Ｈ），７．３２－７．２３（ｍ，３Ｈ），７．２３－７．１４（ｍ，１Ｈ），６．９７－６．８６（ｍ，１Ｈ），５．４３（ｓ，２Ｈ），５．１１－４．９５（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．５１（ｓ，２Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４６０．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４５８．２０（Ｍ－１）。

【１３７０】

スキーム３２６

【化４１２】



２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２６ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（２－シアノ－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２６ｂ）の調製

化合物３２６ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（１－イソプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｃ）（３００ｍｇ、０．６２７ｍｍｏｌ）から、４－ヨード－３－メトキシピコリノニトリル（３２６ａ）（１９６ｍｇ、０．７５３ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の２Ｍ溶液（１．２５４ｍＬ、２．５０８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３５．２ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（５７．４ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加物（５１．２ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製

した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（２－シアノ－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２６ｂ）（１８０ｍｇ、収率５９％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．５５　（ｄ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１２　－　８．０４　（ｍ，　１Ｈ），　７．９３　－　７．８７　（ｍ，　１Ｈ），　７．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．２３　（ｍ，　２Ｈ），　７．２３　－　７．１５　（ｍ，　１Ｈ），　６．９９　－　６．８４　（ｍ，　１Ｈ），　５．４４　（ｓ，　２Ｈ），　５．１４　－　４．９９　（ｍ，　１Ｈ），　３．７２　－　３．６６　（ｍ，　２Ｈ），　３．６５（ｓ，　３Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　１．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，６Ｈ），　０．８０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８５．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４８３．０５　（Ｍ－１）。

【１３７１】

ステップ－２：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２６ｃ）の調製

化合物３２６ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、無水エタノール（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－（２－シアノ－３－（メトキシピリジン－４－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２６ｂ）（１８０ｍｇ、０．３７１ｍｍｏｌ）から、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物（２２．０７ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）、水素化ホウ素ナトリウム（４２．２ｍｇ、１．１１４ｍｍｏｌ）、Ｎ１－（２－アミノエチル）エタン－１，２－ジアミン（０．０８０ｍＬ、０．７４３ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２６ｃ）（６０ｍｇ、収率３３％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０７　－　７．９８　（ｍ，　１Ｈ），　７．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７４　－　７．６５　（ｍ，　１Ｈ），　７．３７　（ｄ，　Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．２３　（ｍ，　２Ｈ），　７．１８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９５　－　６．８５　（ｍ，　１Ｈ），　５．４３　（ｓ，　２Ｈ），　５．１１　－　４．９７　（ｍ，　１Ｈ），　３．９０　（ｓ，　２Ｈ），　３．６７　（ｑ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），３．５６　－　３．５０　（ｍ，　２Ｈ），　３．３７　（ｓ，　３Ｈ），　１．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　６Ｈ），　０．７８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４８９．３０　（Ｍ＋１）。

【１３７２】

ステップ－３：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２６ｄ）の調製

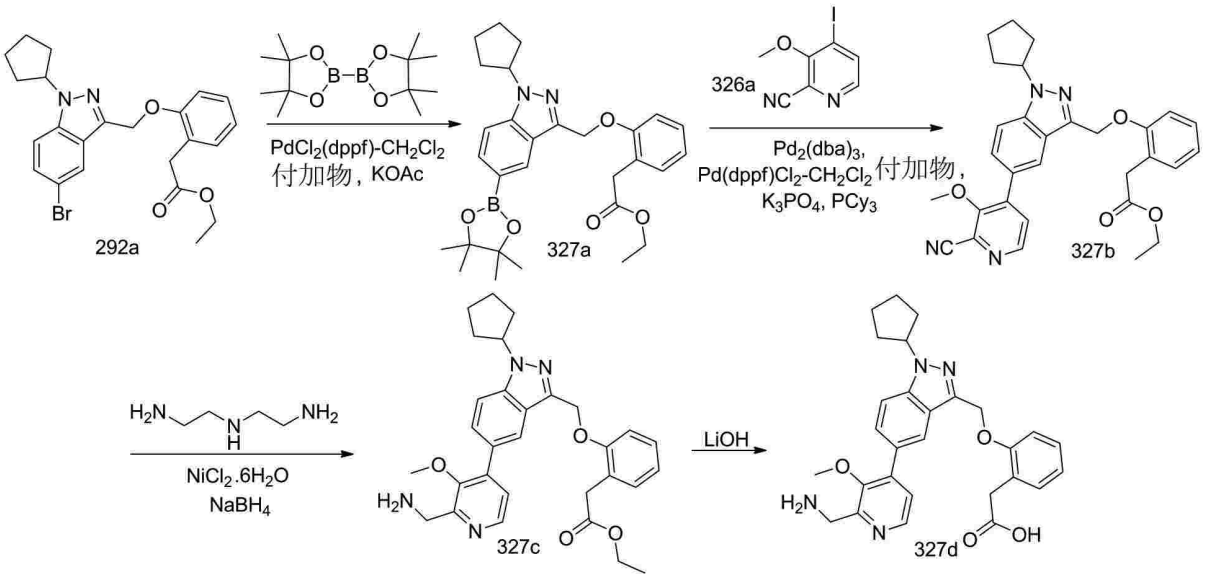
化合物３２６ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２６ｃ）（６０ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（３０．９ｍｇ、０．７３７ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１

００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２６ｄ）（２５ｍｇ、収率４４％）のＨＣｌ塩が淡黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．４５ （ｄ， Ｊ ＝ ５．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．４２ － ８．２９ （ｍ， ３Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ交換可能）， ８．１０ （ｄ， Ｊ ＝ １．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８８ （ｄ， Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７０ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．８， １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５５ （ｄ， Ｊ ＝ ５．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３０ － ７．２３ （ｍ， ２Ｈ）， ７．２０ （ｄ， Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９８ － ６．８６ （ｍ， １Ｈ）， ５．４５ （ｓ， ２Ｈ）， ５．１４ － ４．９８ （ｍ， １Ｈ）， ４．３４ － ４．２４ （ｍ， ２Ｈ）， ３．５２ （ｓ， ２Ｈ）， ３．３９ （ｓ， ３Ｈ）， １．５３ （ｄ， Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ， ６Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４６１．２０ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ４５９．２０ （Ｍ－１）。

【１３７３】

スキーム３２７

【化４１３】



２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－シクロペンチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２７ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（１－シクロペンチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２７ａ）の調製

化合物３２７ａを、スキーム２７のステップ－１で報告された手順に従って、無水ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－シクロペンチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９２ａ）（６５０ｍｇ、１．４２１ｍｍｏｌ）から、ＢｉｓＰｉｎ（７２２ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（３４９ｍｇ、３．５５ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加物（６９．６ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出 ０～４０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（１－シクロペンチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２７ａ

）（５８０ｍｇ、収率８１％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７４　－　７．６０　（ｍ，　２Ｈ），　７．３３　－　７．２３　（ｍ，　２Ｈ），　７．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９７　－　６．８５　（ｍ，　１Ｈ），　５．３９　（ｓ，　２Ｈ），　５．２５　－　５．０５　（ｍ，　１Ｈ），　３．８６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５０　（ｓ，　２Ｈ），　２．２０　－　２．０７　（ｍ，　２Ｈ），　２．０７　－　１．９４　（ｍ，　２Ｈ），　１．９４　－　１．７８　（ｍ，　２Ｈ），　１．７８　－　１．６３　（ｍ，　２Ｈ），　１．２９　（ｓ，　１２Ｈ），　０．８８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５０５．３０　（Ｍ＋１）。

【１３７４】

ステップ－２：２－（２－（（５－（２－シアノ－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－シクロペンチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２７ｂ）の調製

化合物３２７ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（１－シクロペンチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２７ａ）（３００ｍｇ、０．５９５ｍｍｏｌ）から、４－ヨード－３－メトキシピコリノニトリル（３２６ａ）（１８６ｍｇ、０．７１４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．１８９ｍＬ、２．３７９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（３３．４ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５４．５ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（４８．６ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（２－シアノ－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－シクロペンチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２７ｂ）（２００ｍｇ、収率６６％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．５５　（ｄ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７，　０．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９３　－　７．８０　（ｍ，　２Ｈ），　７．７０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．２２　（ｍ，　２Ｈ），　７．２２　－　７．１３　（ｍ，　１Ｈ），　６．９７　－　６．８４　（ｍ，　１Ｈ），　５．４４　（ｓ，　２Ｈ），　５．３１　－　５．１６　（ｍ，　１Ｈ），　３．６９　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６４　（ｓ，　３Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　２．２４　－　２．１０　（ｍ，　２Ｈ），　２．１０　－　１．９６　（ｍ，　２Ｈ），　１．９６　－　１．８１　（ｍ，　２Ｈ），　１．８１　－　１．６０　（ｍ，　２Ｈ），　０．８１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５１１．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　５０９．０５　（Ｍ－１）。

【１３７５】

ステップ－３：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－シクロペンチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２７ｃ）の調製

化合物３２７ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、無水エタノール（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－（２－シアノ－３－（メトキシピリジン－４－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２７ｂ）（２００ｍｇ、０．３９２ｍｍｏｌ）から、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物（２３．２８ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）、水素化ホウ素ナトリウム（４４．５ｍｇ、１．１７５ｍｍｏｌ）、Ｎ１－（２－アミノエチル）エタン－１，２－ジアミン（８１ｍｇ、０．７８３ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０

～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－シクロペンチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２７ｃ）（６０ｍｇ、収率３０％）が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．３５ （ｄ，Ｊ ＝ ４．９ Ｈｚ， １Ｈ），８．０２ （ｓ，１Ｈ），７．８３ （ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， １Ｈ），７．６９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．８，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６ （ｄ，Ｊ ＝ ５．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２７ （ｄ，Ｊ ＝ ４．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．１８ （ｄ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．９５ － ６．８６ （ｍ，１Ｈ），５．４３ （ｓ，２Ｈ），５．２９ － ５．１５ （ｍ，１Ｈ），３．９０ （ｓ，２Ｈ），３．６７ （ｑ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，２Ｈ），３．５３ （ｓ，２Ｈ），３．３６ （ｓ，３Ｈ），２．２２ － ２．１１ （ｍ，２Ｈ），２．０９ － １．９９ （ｍ，２Ｈ），１．９４ － １．８４ （ｍ，２Ｈ），１．７９ － １．６５ （ｍ，２Ｈ），０．８０ （ｔ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ５１５．３０ （Ｍ＋１）。

【１３７６】

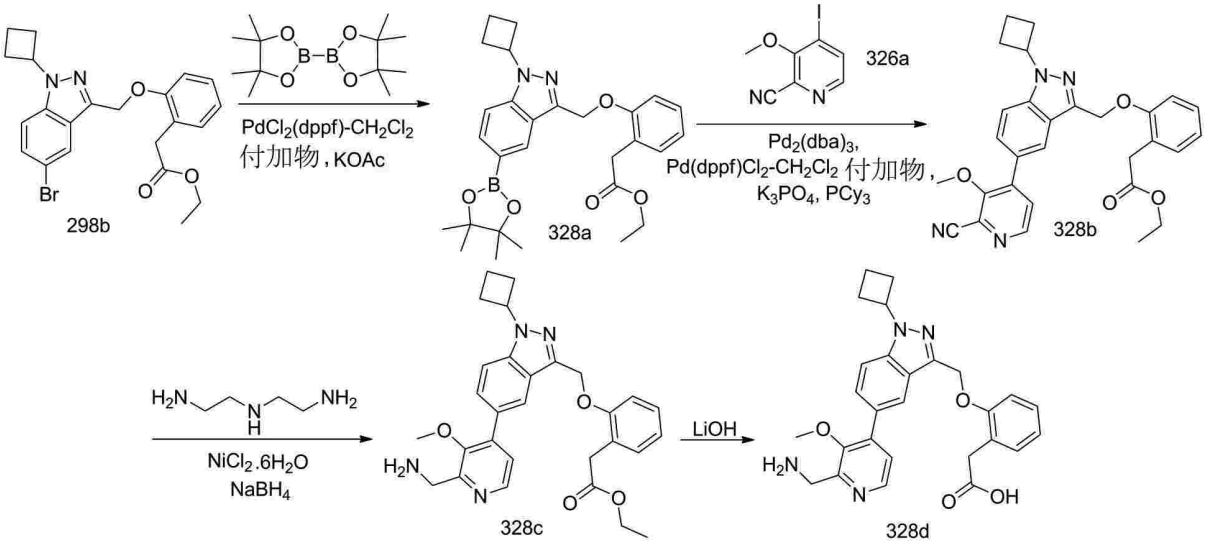
ステップ－３：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－シクロペンチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２７ｄ）の調製

化合物３２７ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－シクロペンチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２７ｃ）（６０ｍｇ、０．１１７ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（２９．４ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出 ０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－シクロペンチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２７ｄ）（２８ｍｇ、収率４９％）のＨＣｌ塩が淡黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．４５ （ｄ，Ｊ ＝ ５．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．３０ （ｓ，２Ｈ，Ｄ２Ｏ 交換可能），８．１０ （ｓ，１Ｈ），７．８７ （ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３ － ７．６６ （ｍ，１Ｈ），７．５６ （ｄ，Ｊ ＝ ５．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３０ － ７．２３（ｍ，２Ｈ），７．１９ （ｄ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．９７ － ６．８６ （ｍ，１Ｈ），５．４５ （ｓ，２Ｈ），５．２９ － ５．１６ （ｍ，１Ｈ），４．３３ － ４．２７ （ｍ，２Ｈ），３．５１ （ｓ，２Ｈ），３．３９ （ｓ，３Ｈ），２．２４ － ２．１０ （ｍ，２Ｈ），２．１０ － １．９６ （ｍ，２Ｈ），１．９６ － １．８４ （ｍ，２Ｈ），１．８０ － １．６６ （ｍ，２Ｈ）．；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４８７．２０ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ４８５．２０ （Ｍ－１）。

【１３７７】

スキーム３２８

【化４１４】



２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－シクロブチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２８ｄ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（１－シクロブチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２８ａ）の調製

化合物３２８ａを、スキーム２７のステップ－１で報告された手順に従って、無水ジオキサン（１５ｍＬ）中の２－（２－（（５－ブロモ－１－シクロブチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９８ｂ）（８００ｍｇ、１．８０５ｍｍｏｌ）から、ＢｉｓＰｉｎ（９１６ｍｇ、３．６１ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（４４３ｍｇ、４．５１ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（８８ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～４０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（１－シクロブチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２８ａ）（８４０ｍｇ、収率９５％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　７．７２　－　７．５８　（ｍ，　２Ｈ），　７．３５　－　７．２５　（ｍ，　２Ｈ），　７．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．００　－　６．８３　（ｍ，　１Ｈ），　５．４２　（ｓ，　２Ｈ），　５．３６　－　５．２０　（ｍ，　１Ｈ），　３．８５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５１　（ｓ，　２Ｈ），　２．７１　－　２．５６　（ｍ，　２Ｈ），　２．１９　－　２．０４　（ｍ，　２Ｈ），　１．９５　－　１．８５　（ｍ，　２Ｈ），　１．２９　（ｓ，　１２Ｈ），　０．８７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９１．３０　（Ｍ＋１）。

【１３７８】

ステップ－２：２－（２－（（５－（２－シアノ－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－シクロブチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２８ｂ）の調製

化合物３２８ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（１－シクロブチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾー

ル－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２８ａ）（５００ｍｇ、１．０２０ｍｍｏｌ）から、４－ヨード－３－メトキシピコリノニトリル（３２６ａ）（３９８ｍｇ、１．５２９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（２．０３９ｍＬ、４．０８ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５７．２ｍｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（９３ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（８３ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（２－シアノ－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－シクロブチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２８ｂ）（３５０ｍｇ、収率６９％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．５５　（ｄ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７，　０．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９０　－　７．８０　（ｍ，　２Ｈ），　７．７０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．９，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．２４　（ｍ，　２Ｈ），　７．２２　－　７．１５　（ｍ，　１Ｈ），　６．９６　－　６．８６　（ｍ，　１Ｈ），　５．４６　（ｓ，　２Ｈ），　５．４３　－　５．２７　（ｍ，　１Ｈ），　３．６８　（ｑ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６３　（ｓ，　３Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　２．７７　－　２．５８　（ｍ，　２Ｈ），　２．５０　－　２．４２　（ｍ，　２Ｈ），　１．９７　－　１．８２　（ｍ，　２Ｈ），　０．８１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９７．２０　（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：　４９５．０５　（Ｍ－１）。

【１３７９】

ステップ－３：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－シクロブチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２８ｃ）の調製

化合物３２８ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、無水エタノール（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－（２－シアノ－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－シクロブチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２８ｂ）（３５０ｍｇ、０．７０５ｍｍｏｌ）から、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物（４１．９ｍｇ、０．１７６ｍｍｏｌ）、水素化ホウ素ナトリウム（８０ｍｇ、２．１１５ｍｍｏｌ）、Ｎ１－（２－アミノエチル）エタン－１，２－ジアミン（１４５ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－シクロブチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２８ｃ）（１００ｍｇ、収率２８％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５０１．２０　（Ｍ＋１）。

【１３８０】

ステップ－３：２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－シクロブチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２８ｄ）の調製

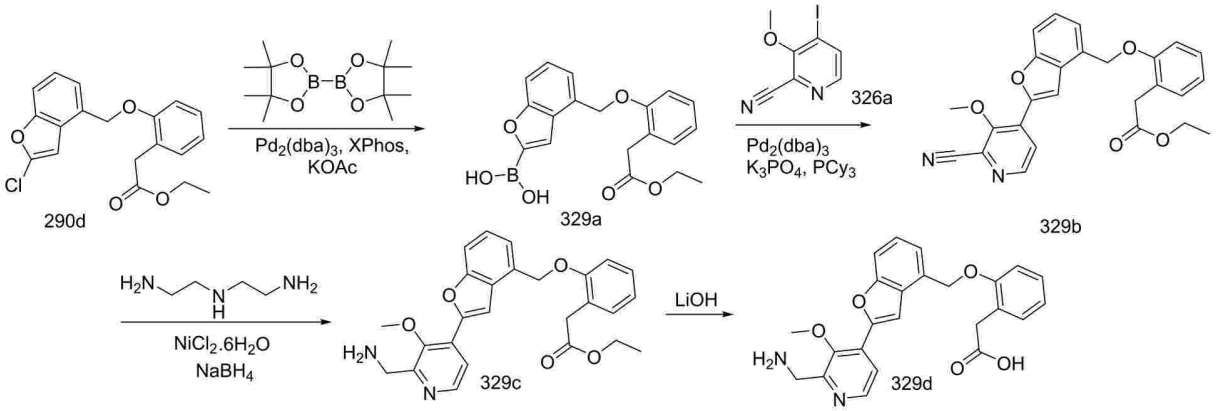
化合物３２８ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－シクロブチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２８ｃ）（１００ｍｇ、０．２００ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（５０．３ｍｇ、１．１９９ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（２－（アミノメチル）－３－メトキシピリジン－４－イル）－１－シクロブチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）

メトキシ）フェニル）酢酸（３２８ｄ）（３５ｍｇ、収率３７％）のＨＣｌ塩が黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．５２－ ８．４５ （ｍ， ２Ｈ， Ｄ$_2$Ｏ 交換可能）， ８．４４ （ｄ， Ｊ ＝ ５．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．１０ （ｓ， １Ｈ）， ７．８５ （ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７０ （ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５５ （ｄ， Ｊ ＝ ５．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２７ （ｄ， Ｊ ＝ ４．２ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．２０ （ｄ， Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９８ － ６．８５ （ｍ， １Ｈ）， ５．４８ （ｓ， ２Ｈ）， ５．４１ － ５．２７ （ｍ， １Ｈ）， ４．３３ － ４．２３ （ｍ， ２Ｈ）， ３．５２ （ｓ， ２Ｈ）， ３．３７ （ｓ， ３Ｈ）， ２．７６ － ２．５８ （ｍ， ２Ｈ）， ２．５８ － ２．５１ （ｍ， ２Ｈ）， ２．０１ － １．８０ （ｍ， ２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）： ４７３．２０ （Ｍ＋１）；（ＥＳ－）： ４７１．２０ （Ｍ－１）；解析 Ｃ$_{27}$Ｈ$_{28}$Ｎ$_4$Ｏ$_4$．２．２５ＨＣｌ．２．７５Ｈ$_2$Ｏに関する計算値：Ｃ， ５３．６８；Ｈ， ５．９７；Ｎ， ９．２７；実測値：Ｃ， ５３．７３；Ｈ， ５．７９；Ｎ， ９．２９。

【１３８１】

スキーム３２９

【化４１５】



２－（２－（（２－（２－（アミノメチル）－３－メトキシピリジン－４－イル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２９ｄ）の調製

ステップ－１：（４－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－イル）ボロン酸（３２９ａ）の調製

化合物３２９ａを、スキーム２７のステップ－１で報告された手順に従って、無水ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（２－（（２－クロロベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２９０ｄ）（２００ｍｇ、０．５８０ｍｍｏｌ）から、ＢｉｓＰｉｎ（２９５ｍｇ、１．１６０ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（２２８ｍｇ、２．３２０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（５３．１ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（５５．３ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で一晩加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１） ０～１００％］を使用した精製の後に、（４－（（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－イル）ボロン酸（３２９ａ）（２０５ｍｇ、収率１００％）が暗色の油状物として得られた；ＭＳ （ＥＳ＋）： ３７７．１ （Ｍ＋Ｎａ）；（ＥＳ－）： ３８９．０ （Ｍ＋Ｃｌ）。

【１３８２】

ステップ－２：２－（２－（（２－（２－シアノ－３－メトキシピリジン－４－イル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２９ｂ）の調製

化合物３２９ｂを、スキーム３のステップ－８で報告された手順に従って、ジオキサン（６ｍＬ）及び２Ｍｅ－ＴＨＦ（３ｍＬ）中の（４－（（２－（２－エトキシ－２－オキ

ソエチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン－２－イル）ボロン酸（３２９ａ）（２０５ｍｇ、０．５７９ｍｍｏｌ）から、４－ヨード－３－メトキシピコリノニトリル（３２６ａ）（１７６ｍｇ、０．６７７ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１０６ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）、リン酸トリポタシウム（４Ｍ）（０．５７９ｍＬ、２．３１５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６４．９ｍｇ、０．２３２ｍｍｏｌ）を使用し、１１５℃で４．５時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（２－（２－シアノ－３－メトキシピリジン－４－イル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２９ｂ）（１００ｍｇ、０．２２６ｍｍｏｌ、収率３９．０％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４３．１　（Ｍ＋Ｈ）。

【１３８３】

ステップ－３：２－（２－（（２－（２－（アミノメチル）－３－メトキシピリジン－４－イル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２９ｃ）の調製

化合物３２９ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、無水メタノール（１０ｍＬ）中の２－（２－（（２－（２－シアノ－３－メトキシピリジン－４－イル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２９ｂ）（１００ｍｇ、０．２２６ｍｍｏｌ）から、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物（２１．４９ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）、水素化ホウ素ナトリウム（９０ｍｇ、２．３７９ｍｍｏｌ）及びＮ１－（２－アミノエチル）エタン－１，２－ジアミン（０．０７３ｍＬ、０．６７８ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～８０％］による精製の後に、２－（２－（（２－（２－（アミノメチル）－３－メトキシピリジン－４－イル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２９ｃ）（５１ｍｇ、収率５１％）が黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４４７．２　（Ｍ＋１）。

【１３８４】

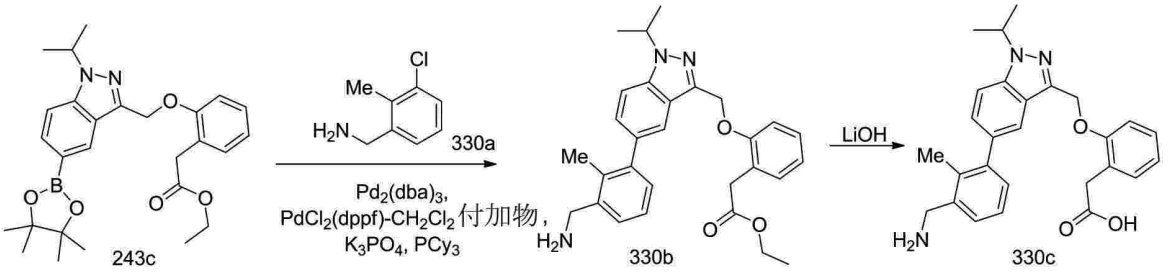
ステップ－６：２－（２－（（２－（２－（アミノメチル）－３－メトキシピリジン－４－イル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２９ｄ）の調製

化合物３２９ｄを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（各３ｍＬ）中の２－（２－（（２－（２－（アミノメチル）－３－メトキシピリジン－４－イル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３２９ｃ）（５１ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（４０ｍｇ、０．９５３ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］による精製の後に、２－（２－（（２－（２－（アミノメチル）－３－メトキシピリジン－４－イル）ベンゾフラン－４－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３２９ｄ）（４２ｍｇ、収率８８％）のＨＣｌ塩が黄色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．７２　－　８．４３　（ｍ，　４Ｈ，　３Ｈ　D_2O　交換可能），　７．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　５．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８５　（ｓ，　１Ｈ），　７．６９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　６．９，　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５９　－　７．４２　（ｍ，　２Ｈ），　７．３３　－　７．１５　（ｍ，　３Ｈ），　６．９３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．３，　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４９　（ｓ，　２Ｈ），　４．４１　－　４．２８　（ｍ，　２Ｈ），　３．８７　（ｓ，　３Ｈ），　３．６０　（ｓ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４１９．１０　（Ｍ＋１）；ＭＳ　（ＥＳ－）：　４１７．１０　（Ｍ－１）。

【１３８５】

スキーム３３０

【化４１６】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－メチルフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３３０ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－メチルフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３０ｂ）の調製

化合物３３０ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（１－イソプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｃ）（２００ｍｇ、０．４１８ｍｍｏｌ）から、（３－クロロ－２－メチルフェニル）メタンアミン（３３０ａ）（９８ｍｇ、０．６２７ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（０．８３６ｍＬ、１．６７２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２３．４５ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３８．３ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$付加物（３４．１ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－メチルフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３０ｂ）（１５０ｍｇ、収率７６％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４７２．３０　（Ｍ＋１）。

【１３８６】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－メチルフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３３０ｃ）の調製

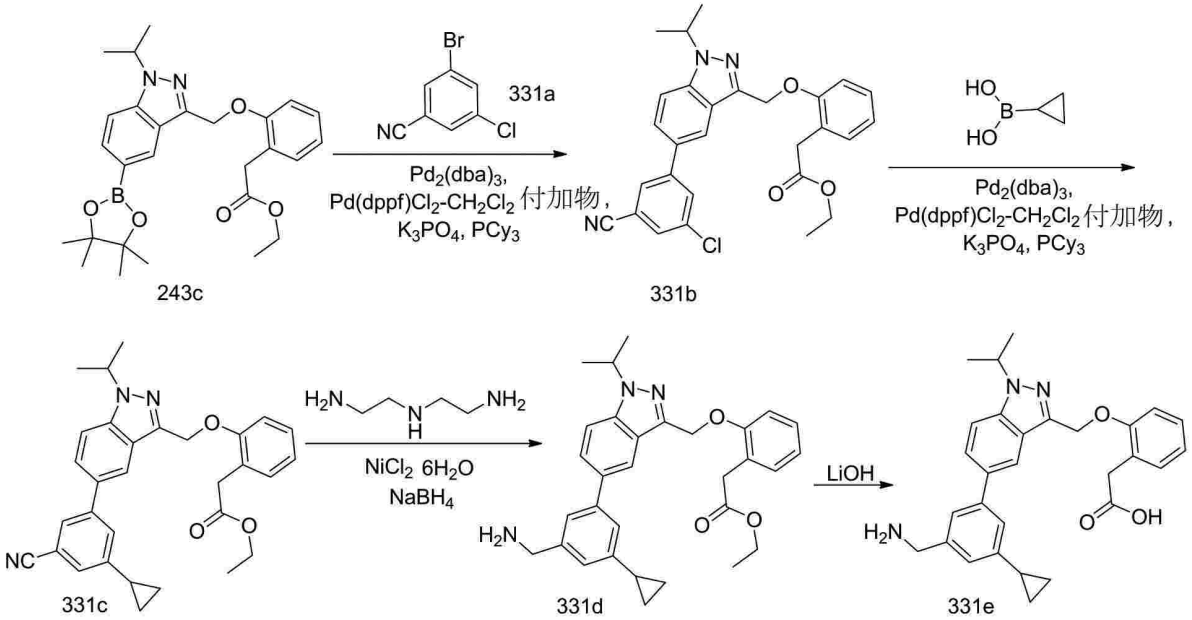
化合物３３０ｃを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）及びＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－メチルフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３０ｂ）（１５０ｍｇ、０．３１８ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（８０ｍｇ、１．９０８ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－２－メチルフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３３０ｃ）（５５ｍｇ、収率３９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．０７　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．２８　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　７．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６６　（ｓ，　１Ｈ），　７．４０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　－　７．２７　（ｍ，　３Ｈ），　７．２７　－　７．２２　（ｍ，　２Ｈ），　７．１８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９０　（ｔ，

Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｓ，２Ｈ），５．１３－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．２０－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．４８（ｓ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，６Ｈ）．；ＭＳ（ＥＳ＋）：４４４．２０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４４２．１０（Ｍ－１）。

【１３８７】

スキーム３３１

【化４１７】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－シクロプロピルフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３３１ｅ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－クロロ－５－シアノフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３１ｂ）の調製

化合物３３１ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（１－イソプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｃ）（４５０ｍｇ、０．９４１ｍｍｏｌ）から、３－ブロモ－５－クロロベンゾニトリル（３３１ａ）（２０４ｍｇ、０．９４１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．８８１ｍＬ、３．７６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５２．８ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（８６ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2－CH_2Cl_2付加物（７７ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）を使用し、９０℃で９０分間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－クロロ－５－シアノフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３１ｂ）（３００ｍｇ、収率６５％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ（ＥＳ＋）：４８８．１０＆４９０．００（Ｍ＋１）。

【１３８８】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－シアノ－５－シクロプロピルフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３

３１ｃ）の調製
化合物３３１ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－クロロ－５－シアノフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３１ｂ）（２６０ｍｇ、０．５３３ｍｍｏｌ）から、シクロプロピルボロン酸（９２ｍｇ、１．０６６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4の２Ｍ溶液（１．０６６ｍＬ、２．１３１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２９．９ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４８．８ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2－CH_2Cl_2付加物（４３．５ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で３時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－シアノ－５－シクロプロピルフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３１ｃ）（１５０ｍｇ、収率５７％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．０７　（ｓ，　１Ｈ），　７．９４　（ｓ，　１Ｈ），　７．８３　－　７．７３　（ｍ，　３Ｈ），　７．５１　－　７．４６　（ｍ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．２４　（ｍ，　２Ｈ），　７．２４　－　７．１６　（ｍ，　１Ｈ），　６．９８　－　６．９１　（ｍ，　１Ｈ），　５．４３　（ｓ，　２Ｈ），　５．１３　－　４．９７　（ｍ，　１Ｈ），　３．７１　－　３．５９　（ｍ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　２．１４　－　２．０４　（ｍ，　１Ｈ），　１．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　６Ｈ），　１．０８　－　０．９８　（ｍ，　２Ｈ），　０．９０　－　０．８２　（ｍ，　２Ｈ），　０．８１　－　０．７２　（ｍ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９４．２０　（Ｍ＋１）。

【１３８９】
ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－シクロプロピルフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３１ｄ）の調製
化合物３３１ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、無水エタノール（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－シアノ－５－シクロプロピルフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３１ｃ）（１５０ｍｇ、０．３０４ｍｍｏｌ）から、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物（１８．０６ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）、水素化ホウ素ナトリウム（３４．５ｍｇ、０．９１２ｍｍｏｌ）及びクエンチング用のＮ１－（２－アミノエチル）エタン－１，２－ジアミン（０．０６６ｍＬ、０．６０８ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－シクロプロピルフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３１ｄ）（１００ｍｇ、収率６６％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　４９８．３０　（Ｍ＋１）。

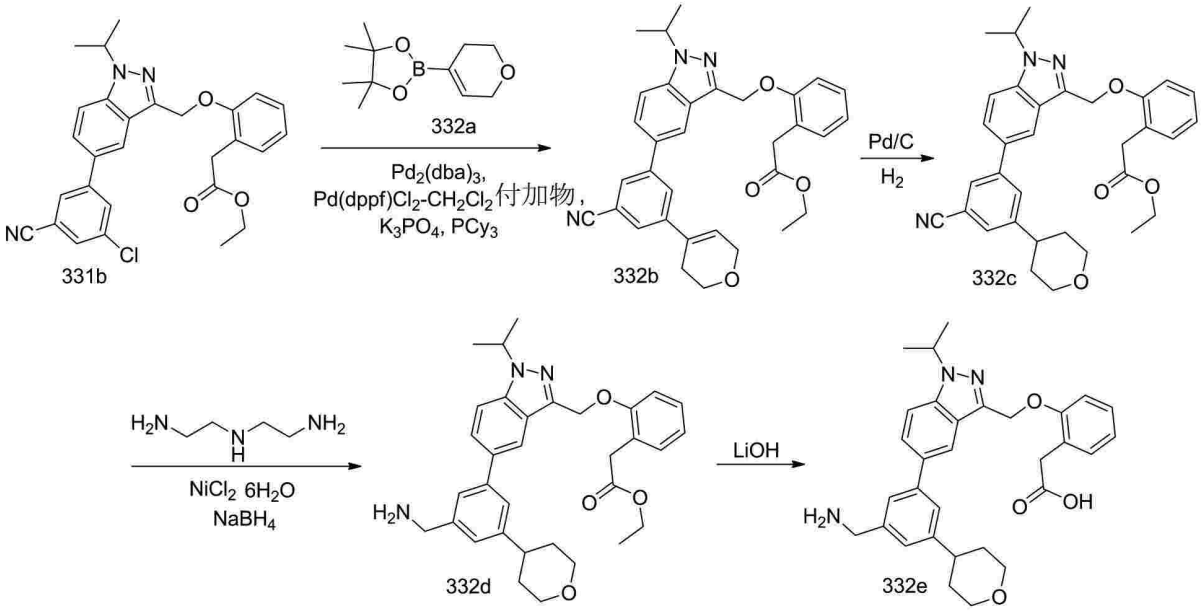
【１３９０】
ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－シクロプロピルフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３３１ｅ）の調製
化合物３３１ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）及びＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－シクロプロピルフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３１ｄ）（１００ｍｇ、０．２０１ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（５０．６ｍｇ、１．２０６ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１０

０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－シクロプロピルフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３３１ｅ）（６５ｍｇ、収率６９％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．１２ （ｓ，１Ｈ， Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能），８．４１ （ｓ，３Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ 交換可能），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．８９ － ７．６８ （ｍ，２Ｈ），７．６７ － ７．５４（ｍ，１Ｈ），７．４６ （ｓ，１Ｈ），７．３４ － ７．２４ （ｍ，２Ｈ），７．２４ － ７．１７ （ｍ，１Ｈ），７．１４ （ｓ，１Ｈ），６．９７ － ６．８１ （ｍ，１Ｈ），５．４５ （ｓ，２Ｈ），５．１２ － ４．９１ （ｍ，１Ｈ），４．０４ （ｓ，２Ｈ），３．５４ （ｓ，２Ｈ），２．０９ － １．９４ （ｍ，１Ｈ），１．５９ － １．４２ （ｍ，６Ｈ），１．０７ － ０．９３ （ｍ，２Ｈ），０．８８ － ０．６８ （ｍ，２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）：４７０．２ （Ｍ＋１）；ＭＳ （ＥＳ－）：４６８．１５ （Ｍ－１）。

【１３９１】

スキーム３３２

【化４１８】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３３２ｅ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（５－（３－シアノ－５－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３２ｂ）の調製

化合物３３２ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－クロロ－５－シアノフェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３１ｂ）（４５０ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）から、２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（３３２ａ）（２９１ｍｇ、１．３８３ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号２８７９４－１６－５）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の２Ｍ溶液（１．８４４ｍＬ、３．６９ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５１．７ｍｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（８４ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加物（７５ｍｇ、０．

０９２ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で９０分間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出　０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－シアノ－５－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３２ｂ）（２３０ｍｇ、収率４７％）が透明な油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５５８．８５　（Ｍ＋Ｎａ）。

【１３９２】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－シアノ－５－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３２ｃ）の調製

化合物３３２ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－シアノ－５－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３２ｂ）（２３０ｍｇ、０．４２９ｍｍｏｌ）から、１０％パラジウム炭素（４５．７ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）を使用し、６時間水素化して調製した。これにより、後処理の後に、２－（２－（（５－（３－シアノ－５－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３２ｃ）（１８０ｍｇ、収率７８％）が淡黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５３８．３０　（Ｍ＋１）。

【１３９３】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３２ｄ）の調製

化合物３３２ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、無水エタノール（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－シアノ－５－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３２ｃ）（１８０ｍｇ、０．３３５ｍｍｏｌ）から、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物（１９．８９ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、水素化ホウ素ナトリウム（３８．０ｍｇ、１．００４ｍｍｏｌ）、Ｎ１－（２－アミノエチル）エタン－１，２－ジアミン（０．０７２ｍＬ、０．６７０ｍｍｏｌ）を使用し、４時間撹拌して調製した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～６０％］を使用して精製し、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３２ｄ）（８０ｍｇ、収率４４％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：５４２．３０　（Ｍ＋１）。

【１３９４】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３３２ｅ）の調製

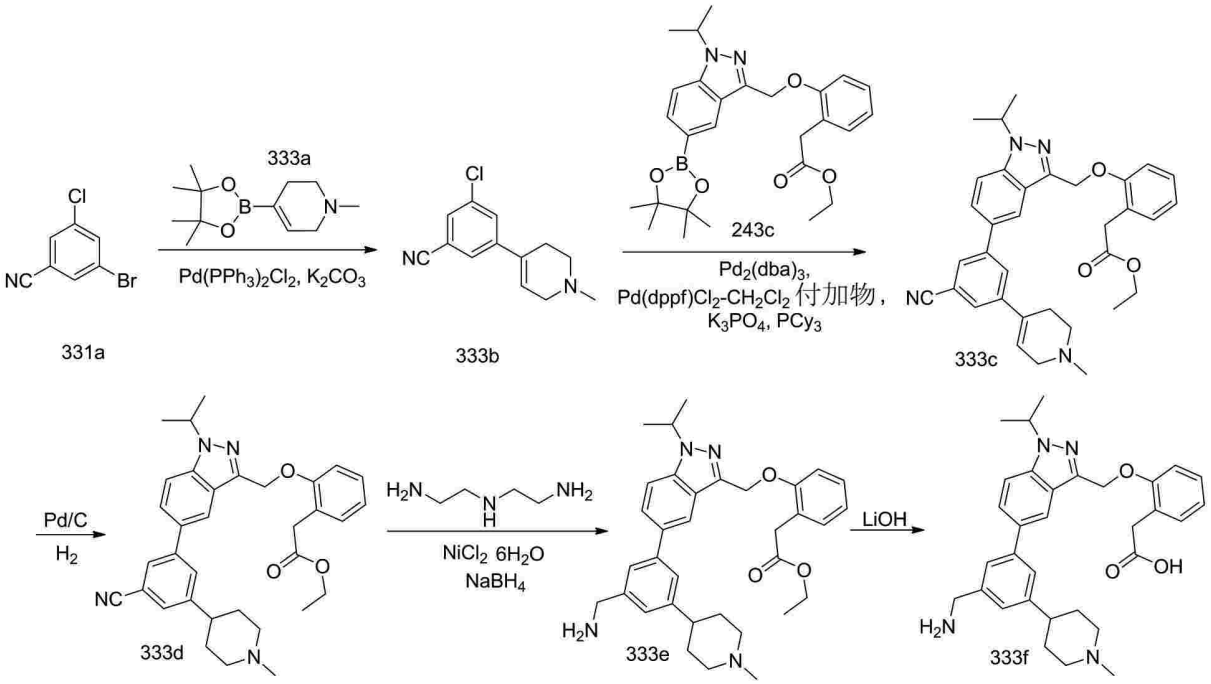
化合物３３２ｅを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）及びＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３２ｄ）（８０ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（３７．２ｍｇ、０．８８６ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）－１－イソプ

ロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３３２ｅ）（２０ｍｇ、収率２６％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １２．１０ （ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ 交換可能），８．３１ （ｓ，３Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ 交換可能），８．０７ （ｓ，１Ｈ），７．８７ －７．７９ （ｍ，１Ｈ），７．７９ － ７．７２ （ｍ，１Ｈ），７．６９ （ｓ，１Ｈ），７．６１ （ｓ，１Ｈ），７．３６ （ｓ，１Ｈ），７．２８ （ｓ，２Ｈ），７．２４ － ７．１６ （ｍ，１Ｈ），６．９７ － ６．８４ （ｍ，１Ｈ），５．４６ （ｓ，２Ｈ），５．１４ － ４．９０ （ｍ，１Ｈ），４．０９ （ｓ，２Ｈ），３．９９ （ｄ，Ｊ ＝ １１．１ Ｈｚ，２Ｈ），３．５４ （ｓ，２Ｈ），３．５１ － ３．４４ （ｍ，２Ｈ），２．９６ － ２．７６ （ｍ，１Ｈ），１．８５ － １．６６ （ｍ，４Ｈ），１．５１ （ｄ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ （ＥＳ＋）：５１４．２５ （Ｍ＋１）；ＭＳ （ＥＳ－）：５１２．２０ （Ｍ－１）。

【１３９５】

スキーム３３３

【化４１９】



２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３３３ｆ）の調製

ステップ－１：３－クロロ－５－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾニトリル（３３３ｂ）の調製

化合物３３３ｂを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の３－ブロモ－５－クロロベンゾニトリル（３３１ａ）（３００ｍｇ、１．３８６ｍｍｏｌ）から、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン（３３３ａ）（３０９ｍｇ、１．３８６ｍｍｏｌ；ＣＡＳ番号４５４４８２－１１－２）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（１４６ｍｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）中のＫ$_2$ＣＯ$_3$（５７５ｍｇ、４．１６ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、９０℃で１時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣ

Ｍ中のＤＭＡ８０で溶出　０～１００％］による精製の後に、３－クロロ－５－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾニトリル（３３３ｂ）（２５０ｍｇ、収率７８％）が淡黄色の油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．８３　（ｓ，　２Ｈ），　７．７５　（ｓ，　１Ｈ），　６．３８　（ｓ，　１Ｈ），　３．４４　（ｍ，　２Ｈ），　３．０３　－　２．９３　（ｍ，　２Ｈ），　２．４４　（ｓ，　３Ｈ），　２．３０　－　２．１９　（ｍ，　２Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　２３３．１０　＆　２３５．００　（Ｍ＋１）。

【１３９６】

ステップ－２：２－（２－（（５－（３－シアノ－５－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３３ｃ）の調製

化合物３３３ｃを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ジオキサン（３ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の３－クロロ－５－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾニトリル（３３３ｂ）（２３３ｍｇ、１．００３ｍｍｏｌ）から、２－（２－（（１－イソプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４３ｃ）（４００ｍｇ、０．８３６ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$の２Ｍ溶液（１．６７２ｍＬ、３．３４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４６．９ｍｇ、０．１６７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（７７ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加物（６８．３ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）を使用し、１００℃で２時間加熱して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出０～７０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－シアノ－５－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３３ｃ）（３６０ｍｇ、収率７８％）が透明な油状物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．１１　（ｓ，　１Ｈ），　８．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．８２　（ｓ，　３Ｈ），　７．２７　（ｓ，　２Ｈ），　７．２４　－　７．１２　（ｍ，　１Ｈ），　６．９９　－　６．７５　（ｍ，　１Ｈ），　６．４２　（ｓ，　１Ｈ），　５．４４　（ｓ，　２Ｈ），　５．１４　－　４．９６　（ｍ，　１Ｈ），　３．７３　－　３．６１　（ｍ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　３．０４　（ｓ，　２Ｈ），　２．５７　（ｓ，　４Ｈ），　２．２８　（ｄ，　Ｊ　＝　３．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　４．８　Ｈｚ，　６Ｈ），　０．７７　（ｑ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５４９．３０　（Ｍ＋１）。

【１３９７】

ステップ－３：２－（２－（（５－（３－シアノ－５－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３３ｄ）の調製

化合物３３３ｄを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－シアノ－５－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３３ｃ）（１８０ｍｇ、０．３２８ｍｍｏｌ）から、１０％パラジウム炭素（３４．９ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を使用し、６時間水素化して調製した。これにより、後処理の後に、２－（２－（（５－（３－シアノ－５－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３３ｄ）（１５０ｍｇ、収率８３％）が淡黄色の油状物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５５１．３０　（Ｍ＋１）。

【１３９８】

ステップ－４：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－（１－メチルピペリ

ジン－４－イル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３３ｅ）の調製

化合物３３３ｅを、スキーム１のステップ－２で報告された手順に従って、無水エタノール（１０ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－シアノ－５－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３３ｄ）（１５０ｍｇ、０．２７２ｍｍｏｌ）から、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物（１６．１９ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）、水素化ホウ素ナトリウム（３０．９ｍｇ、０．８１７ｍｍｏｌ）及びクエンチング用のＮ１－（２－アミノエチル）エタン－１，２－ジアミン（０．０５９ｍＬ、０．５４５ｍｍｏｌ）を使用して調製した。これにより、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出　０～６０％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３３ｅ）（２０ｍｇ、収率１３％）が白色の固形物として得られた；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５５５．３０　（Ｍ＋１）。

【１３９９】

ステップ－５：２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３３３ｆ）の調製

化合物３３３ｆを、スキーム１のステップ－３で報告された手順に従って、ＴＨＦ（３ｍＬ）及びＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３３ｅ）（２０ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（９．０８ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）を使用し、室温で１５時間撹拌して調製した。これにより、後処理及び逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出　０～１００％］を使用した精製の後に、２－（２－（（５－（３－（アミノメチル）－５－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３３３ｆ）（５ｍｇ、収率２６％）のＨＣｌ塩が白色の固形物として得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１２　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　１０．５２　（ｓ，　１Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．３８　（ｓ，　３Ｈ，　D_2O　交換可能），　８．０６　（ｓ，　１Ｈ），　７．８９　－　７．８１　（ｍ，　１Ｈ），　７．８０　－　７．６９　（ｍ，　２Ｈ），　７．６３　－　７．５６　（ｍ，　１Ｈ），　７．３６　－　７．３１　（ｍ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．２４　（ｍ，　２Ｈ），　７．２４　－　７．１７　（ｍ，　１Ｈ），　６．９７　－　６．８５　（ｍ，　１Ｈ），　５．４６　（ｓ，　２Ｈ），　５．１１　－　４．９６　（ｍ，　１Ｈ），　４．１０　（ｓ，　２Ｈ），　３．５８　－　３．５１　（ｍ，　４Ｈ），　３．５１　－　３．４７　（ｍ，　２Ｈ），　２．９８　－　２．８５　（ｍ，　１Ｈ），　２．７８　（ｓ，　３Ｈ），　２．１４　－　１．９８　（ｍ，　４Ｈ），　１．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＭＳ　（ＥＳ＋）：　５２７．３０　（Ｍ＋１）。

【１４００】

実施例３３４

化合物のIC_{50}値（すなわち、酵素活性の５０％を阻害する化合物の濃度）を、米国特許第６，６５３，３４０Ｂ１号、例えば、カラム７４（参照により援用される）に報告された手順に従って計算した。

【１４０１】

具体的には、化合物を、１０．０ｍＭまたは１００ｍＭのＤＭＳＯストック溶液に溶解した。このストック溶液の一部を、５０μＬの最終体積でアッセイ緩衝液に添加した。対照には、緩衝液のみ、及びＤＭＳＯを添加した酵素溶液が含まれていた。基質を反応ウェ

ルに直ちに、または室温でのインキュベーション後に加えた。反応速度は、４０５ｎｍでの６００秒間にわたる生成物の生成によって分光光度的に測定した。６９０ｎｍでのバックグラウンド吸光度を測定し、各ウェルの４０５ｎｍでの吸光度から差し引いた。

【１４０２】

酵素のみの反応速度を阻害剤の存在下での酵素の速度と比較し、阻害率を以下に示すように計算した。

【１４０３】

阻害率＝［阻害剤なしでの速度－阻害剤ありでの速度）／（阻害剤なしでの速度）］×１００

【１４０４】

Ｄ因子エステル分解アッセイ：

Ｄ因子活性の測定及びＤ因子活性の阻害のための確立されたエステル分解アッセイを使用した（Ｋａｍ，Ｃ．Ｍ．；ＭｃＲａｅ，Ｂ．　Ｊ．；Ｈａｒｐｅｒ，Ｊ．Ｗ．；Ｎｉｅｍａｎｎ，Ｍ．Ａ．；Ｖｏｌａｎａｋｉｓ，Ｊ．Ｅ．；Ｐｏｗｅｒｓ，Ｊ．Ｃ．Ｈｕｍａｎ ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ ｐｒｏｔｅｉｎｓ Ｄ，Ｃ２，ａｎｄ Ｂ Ａｃｔｉｖｅ ｓｉｔｅ ｍａｐｐｉｎｇ ｗｉｔｈ ｐｅｐｔｉｄｅ ｔｈｉｏｅｓｔｅｒ ｓｕｂｓｔｒａｔｅｓ．　Ｊ　Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．１９８７，２６２，３４４４－３４５１）。このアッセイでは、Ｚ－Ｌｙｓ－ＳＢｚｌ、１．２９　ｍＭ（Ｋｉｍ，Ｓ．；Ｎａｒａｙａｎａ，Ｓ．Ｖ．Ｌ；Ｖｏｌａｎａｋｉｓ，Ｊ．Ｅ．Ｍｕｔａｔｉｏｎａｌ ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ｔｈｅ ｓｕｂｓｔｒａｔｅ ｂｉｎｄｉｎｇ ｓｉｔｅ ｏｆ ｈｕｍａｎ ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ Ｆａｃｔｏｒ Ｄ．Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．１９９４，３３，１４３９３－１４３９９．）をＤ因子（１０４ｍＭ）の基質として使用した。Ｄ因子によるこの化合物の加水分解により、遊離のスルフヒドリル基が遊離し、次いで５，５’－ジチオビス（２ニトロ安息香酸）と反応して強い黄色を生成する（Ｈａｂｅｅｂ，Ａ．Ｆ．Ｓ．Ａ．Ｒｅａｃｔｉｏｎ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎ ｓｕｌｆｈｙｄｒｙｌ ｇｒｏｕｐｓ ｗｉｔｈ Ｅｌｌｍａｎ’ｓ Ｒｅａｇｅｎｔ．　Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌ．１９７６，２５，４５７－４６４．）。アッセイを９６ウェルマイクロタイタープレートで実施し、加水分解速度をＢｉｏｔｅｋ　Ｓｙｎｅｒｇｙ　Ｈ１プレートリーダーで４０５ｎｍにてモニタリングした。加水分解速度は、ｍＯＤ／分での変化で報告された。アッセイは、ウェルあたり５０μＬの最終体積で１０％ＤＭＳＯを含有する１００ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、５００ｍＭ　ＮａＣｌ、ｐＨ７．５において実施した。

【１４０５】

酵素活性の５０％を阻害する化合物濃度であるＩＣ$_{50}$を計算した。実施例の化合物は、最低３回テストした。下の表では、３つのプラス記号（＋＋＋）は、ＩＣ$_{50}$値が１μＭ未満の化合物を示すために使用され；２つのプラス記号（＋＋）は、ＩＣ$_{50}$値が１～１０μＭの化合物を示し；１つのプラス記号（＋）は、ＩＣ$_{50}$値が１０μＭを超える化合物を示す。

【１４０６】

【表２－１】

表１．測定した化合物のＫｉ（ＩＣ$_{50}$）値
３（＋＋＋）は、ＩＣ$_{50}$値が１μＭ濃度未満の化合物を示すために使用され；２（＋＋）は、ＩＣ$_{50}$値が１～１０μＭ濃度の化合物を示し；１（＋）は、ＩＣ$_{50}$値が１０μＭ濃度を超える化合物を示す。

化合物	ＩＣ$_{50}$		化合物	ＩＣ$_{50}$		化合物	ＩＣ$_{50}$
７ｆ	＋＋＋		２９ｂ	＋＋＋		３９ｆ	＋＋＋
１３ｂ	＋＋＋		３３ｆ	＋＋＋		４２ｂ	＋＋＋
１９ｅ	＋＋＋		３４ｃ	＋		４２ｃ	＋＋＋
２０ｊ	＋＋＋		３５ｃ	＋		４７ｄ	＋＋＋
２１ｂ	＋＋		８ｅ	＋＋＋		４０ｄ	＋＋
４１ｄ	＋		９ｅ	＋＋＋		４０ｃ	＋＋＋
２２ｅ	＋＋＋		３６ｅ	＋		３１	＋＋＋
３０ｄ	＋＋＋		３７ｂ	＋＋		４４ｄ	＋＋＋
４３ｃ	＋		１０ｃ	＋＋＋		４５ｂ	＋＋＋
２３ｃ	＋＋＋		１１ｄ	＋＋＋		５ｄ	＋＋＋
２４ａ	＋＋＋		３８ｅ	＋＋＋		４６ｂ	＋＋＋
９９ｄ	＋		１４ｃ	＋＋＋		６ｅ	＋＋＋
２７ｅ	＋＋＋		１５ｅ	＋＋＋		４８ｂ	＋＋＋
２６ａ	＋＋＋		１６ｅ	＋＋＋		１ｆ	＋＋＋
２８ｄ	＋＋＋		１００ｄ	＋＋＋		４ｄ	＋＋
２５ｃ	＋		１７ｅ	＋＋＋		２ｄ	＋＋
３１ｆ	＋＋＋		１８ｅ	＋＋＋		１２ｇ	＋＋＋
３２ｄ	＋＋＋		１０１ｄ	＋＋＋		４９ｂ	＋＋＋

【表２－２】

化合物	ＩＣ$_{50}$		化合物	ＩＣ$_{50}$		化合物	ＩＣ$_{50}$
７３ｆ	＋＋		６９ｆ	＋＋＋		８６ｂ	＋＋＋
５０ｄ	＋＋＋		７０ｆ	＋＋		８２ｅ	＋＋＋
５７ｄ	＋＋＋		７７ｄ	＋		８３ｈ	＋＋＋
５１ｃ	＋＋＋		６１ｄ	＋＋＋		８４ｂ	＋＋＋
７５ｄ	＋＋＋		６２ｃ	＋＋＋		５９ｇ	＋＋＋
７５ｅ	＋		９６ｅ	＋		６０ｄ	＋＋＋
７４ｄ	＋＋＋		９７ｈ	＋		９８ｇ	＋＋＋
５２ｃ	＋＋＋		７１ｄ	＋＋＋		１０５ｄ	＋＋＋
５３ｂ	＋＋＋		７８ｅ	＋＋＋		８７ｃ	＋＋＋
５４ｃ	＋＋＋		５８ｆ	＋＋＋		８８ｅ	＋＋＋
５６ｄ	＋＋＋		６３ｃ	＋＋＋		１０６ｃ	＋＋＋
５５ｄ	＋＋＋		８５ｃ	＋＋＋		１０７ｄ	＋＋＋
６６ｆ	＋＋＋		７２ｈ	＋＋＋		１０２ｃ	＋＋＋
６５ｅ	＋＋＋		７９ｈ	＋＋＋		１０８ｄ	＋＋＋
６７ｅ	＋＋＋		８０ｄ	＋＋＋		７６ｉ	＋＋＋
６８ｅ	＋＋＋		１０４ｅ	＋＋＋		１０３ｃ	＋＋＋
９４ｄ	＋		８１ａ	＋＋＋		１０９ｄ	＋＋
９５ｂ	＋		６４ｈ	＋＋＋		１１３ｇ	＋＋＋
１１０ｄ	＋＋＋		１１５ｃ	＋＋＋		１２４ｆ	＋＋＋
９０ｈ	＋＋＋		１１６ｄ	＋＋＋		１２５ｄ	＋＋＋
９１ａ	＋＋＋		１１７ｄ	＋＋＋		１２８ｃ	＋＋＋
１１１ｄ	＋＋＋		１１８ｄ	＋＋＋		１２９ｃ	＋＋＋
８９ｅ	＋＋＋		１１９ｄ	＋＋＋		１２７ｆ	＋＋＋
９２ｅ	＋＋＋		１２０ｃ	＋＋＋		１３０ｃ	＋＋＋
９３ｅ	＋＋＋		１２１ｆ	＋＋＋		１２６ｆ	＋＋＋
１１２ｃ	＋＋＋		１２２ｂ	＋＋＋			
１１４ｉ	＋＋		１２３ｇ	＋＋＋			

【表２－３】

化合物	ＩＣ$_{50}$		化合物	ＩＣ$_{50}$		化合物	ＩＣ$_{50}$
１３４ｃ	＋＋＋		１４１ｃ	＋＋＋		１４２ｅ	＋＋＋
１３５ｃ	＋＋＋		１５５ｅ	＋＋＋		１６７ｅ	＋＋＋
１３８ｃ	＋＋＋		１５６ｃ	＋＋＋		１８８ｄ	＋＋＋
１３１ｃ	＋＋＋		１５７ｅ	＋＋＋		２２９ｇ	＋＋＋
１４３ｆ	＋＋＋		１５８ｄ	＋＋＋		１７９ｂ	＋＋＋
１３３ｆ	＋＋＋		１５１ｄ	＋＋＋		１８２ｅ	＋＋＋
１４６ｄ	＋＋＋		１５２ｄ	＋＋＋		１８３ｅ	＋＋＋
１４７ｄ	＋＋＋		１５３ｄ	＋＋＋		１６２ｃ	＋＋＋
１３６ｄ	＋＋＋		１５９ｆ	＋＋＋		１６５ｃ	＋＋＋
１３７ｃ	＋＋＋		１６３ｅ	＋＋＋		１６８ｃ	＋＋＋
１３２ｄ	＋＋＋		１５４ｃ	＋＋＋		１６９ｃ	＋＋＋
１４４ｈ	＋＋＋		３０１ｄ	＋＋＋		１８９ｃ	＋＋＋
１４８ｄ	＋＋＋		１７７ｇ	＋＋＋		１９０ｆ	＋＋＋
１４９ｄ	＋＋＋		１７８ｆ	＋＋＋		１９１ｃ	＋＋＋
１５０ｄ	＋＋＋		１８１ｆ	＋＋＋		１９２ｃ	＋＋＋
１３９ｃ	＋＋＋		１６４ｅ	＋＋＋		１７０ｂ	＋＋＋
１４０ｃ	＋＋＋		１８６ｃ	＋＋＋		１８４ｅ	＋＋＋
１４５ｃ	＋＋＋		１８７ｄ	＋＋＋		１８５ｃ	＋＋＋

【表２－４】

化合物	ＩＣ$_{50}$		化合物	ＩＣ$_{50}$		化合物	ＩＣ$_{50}$
２３０ｃ	＋＋＋		２１０ｃ	＋＋＋		１９９ｆ	＋＋＋
２３１ｃ	＋＋＋		２１１ｃ	＋＋＋		２５０ｆ	＋＋＋
２０５ｄ	＋＋＋		１７４ｃ	＋＋＋		２１３ｃ	＋＋＋
１６６ｆ	＋＋＋		１７５ｈ	＋＋＋		２５４ｃ	＋＋＋
１９５ｆ	＋＋＋		１７６ｃ	＋＋＋		１９４ｆ	＋＋＋
１９６ｆ	＋＋＋		２００ｃ	＋＋＋		２５５ｃ	＋＋＋
１８０ｄ	＋＋＋		２３８ｃ	＋＋＋		２５６ｃ	＋＋＋
２０６ｃ	＋＋＋		２７３ｊ	＋＋＋		２０１ｂ	＋＋＋
２１２ｄ	＋＋＋		２３４ｄ	＋＋＋		２３５ｇ	＋
１９３ｂ	＋＋		２４８ｆ	＋＋＋		２３６ｃ	＋＋＋
１７２ｆ	＋＋＋		２４９ｆ	＋＋＋		２０２ｃ	＋＋＋
１７１ｉ	＋＋＋		２１４ｃ	＋＋＋		２５７ｈ	＋＋＋
１９７ｃ	＋＋＋		２１５ｄ	＋＋＋		２５８ｆ	＋＋＋
２３２ｈ	＋＋＋		２１６ｃ	＋＋＋		２０３ｄ	＋＋＋
１７３ｃ	＋＋＋		２１７ｃ	＋＋＋		２０４ｃ	＋＋＋
２０７ｄ	＋＋＋		２１８ｃ	＋＋＋		２７４ｃ	＋＋＋
２０８ｄ	＋＋＋		２３３ｈ	＋＋＋		２３９ｃ	＋＋＋
２０９ｃ	＋＋＋		１９８ｆ	＋＋＋		２４０ｂ	＋＋＋

【表２－５】

化合物	ＩＣ$_{50}$		化合物	ＩＣ$_{50}$		化合物	ＩＣ$_{50}$
２４１ｃ	＋＋＋		２７６ｅ	＋＋＋		３０３ｄ	＋
２４２ｂ	＋＋＋		２２４ｃ	＋＋＋		２４７ｃ	＋＋＋
２６０ｃ	＋＋＋		２６５ｃ	＋＋＋		３１２ｆ	＋＋
２７２ｎ	＋＋＋		２９８ｄ	＋＋＋		３０４ｃ	＋
２１９ｃ	＋＋＋		２４４ｄ	＋＋＋		３０５ｃ	＋＋＋
２２０ｃ	＋＋＋		３１４ｅ	＋		２２８ｅ	＋
２２１ｃ	＋＋＋		２８３ｇ	＋＋＋		２７８ｃ	＋＋＋
２８２ｆ	＋＋＋		２７７ｃ	＋＋＋		２２５ｅ	＋＋＋
２８１ｄ	＋＋＋		２９４ｄ	＋＋＋		２２６ｃ	＋＋＋
２２２ｃ	＋＋＋		２４５ｄ	＋＋＋		２８４ｅ	＋＋＋
２２３ｃ	＋＋＋		２９９ｄ	＋＋＋		２９７ｂ	＋＋＋
２７５ｄ	＋＋＋		２９５ｈ	＋＋＋		３０６ｃ	＋＋＋
２６８ｃ	＋＋＋		２９６ｄ	＋＋＋		３０２ｌ	＋＋＋
２５９ｃ	＋＋＋		２８７ｂ	＋＋＋		３０８ｄ	＋＋
２６２ｅ	＋＋＋		２８８ｄ	＋＋＋		３１９ｃ	＋＋＋
２６１ｅ	＋＋＋		２８９ｄ	＋＋＋		２２７ｂ	＋＋＋
２６３ｅ	＋＋＋		１６０ｃ	＋＋＋		２８６ｃ	＋＋＋
２６４ｃ	＋＋＋		２４６ｆ	＋＋		２８５ｃ	＋＋＋

【表２－６】

化合物	ＩＣ$_{50}$		化合物	ＩＣ$_{50}$		化合物	ＩＣ$_{50}$
２７９ｃ	＋＋＋		２６７ｂ	＋＋＋		２３７ｃ	＋＋＋
２８０ｃ	＋＋＋		２７１ｃ	＋＋＋		３３０ｃ	＋＋＋
３０９ｂ	＋＋＋		２５３ｃ	＋＋＋		３０７ｃ	＋＋＋
３１０ｂ	＋＋＋		３１３ｃ	＋＋＋		３３１ｅ	＋＋
３１１ｃ	＋		２９２ｃ	＋＋＋		３３３ｆ	＋
２４３ｇ	＋＋＋		２６９ｃ	＋＋＋		３３２ｅ	＋
３１５ｂ	＋＋＋		２７０ｃ	＋＋＋		３２３ｂ	＋＋＋
１６１ｃ	＋＋＋		２９３ｃ	＋＋＋		３２０ｂ	＋＋＋
３１６ｃ	＋＋＋		２９０ｈ	＋＋＋		２６６ｂ	＋＋＋
３１７ｄ	＋＋		２９１ｇ	＋＋		３２４ｄ	＋＋＋
３１８ｆ	＋＋＋		２４３ｈ	＋		３００ｄ	＋＋
３２１ｃ	＋＋		３２５ｂ	＋＋		３２９ｄ	＋＋
３２２ｃ	＋		３２６ｄ	＋＋		２５２ｃ	＋＋＋
２５１ｃ	＋＋＋		３２７ｄ	＋＋		３２８ｄ	＋

【１４０７】

参照による援用

本明細書に引用されるすべての米国特許ならびに米国及びＰＣＴ公開特許出願は、参照により本明細書に援用される。

【１４０８】

均等物

前述の本明細書は、当業者が本発明を実施することを可能にするのに十分であるとみなされる。実施例は、本発明の一態様の単一の例示として意図されており、他の機能的に同等の実施形態が本発明の範囲内にあるため、本発明は、提供される実施例によって範囲が限定されるべきではない。本明細書に示され、かつ記載される修正に加えて、本発明の様々な修正が前述の記述から当業者に明らかになり、添付の特許請求の範囲内に含まれる。本発明の利点及び目的は、必ずしも本発明の各実施形態に包含されるわけではない。

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
A61P 9/00 (2006.01)		A61P	9/00	
A61P 13/02 (2006.01)		A61P	13/02	
A61P 37/06 (2006.01)		A61P	37/06	
A61P 21/04 (2006.01)		A61P	21/04	
A61P 25/02 (2006.01)		A61P	25/02	
A61P 7/06 (2006.01)		A61P	7/06	
A61P 7/00 (2006.01)		A61P	7/00	
A61P 27/02 (2006.01)		A61P	27/02	
A61P 9/10 (2006.01)		A61P	9/10	
A61P 27/06 (2006.01)		A61P	27/06	
A61P 29/00 (2006.01)		A61P	29/00	
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	104Z
C07D 333/56 (2006.01)		C07D	333/56	
A61K 31/343 (2006.01)		A61K	31/343	
C07D 209/18 (2006.01)		C07D	209/18	
C07D 231/56 (2006.01)		C07D	231/56	F
C07D 405/04 (2006.01)		C07D	405/04	
C07D 307/85 (2006.01)		C07D	307/85	
C07D 333/70 (2006.01)		C07D	471/04	108A
C07D 261/20 (2006.01)		C07D	333/70	
C07D 407/12 (2006.01)		C07D	261/20	
C07D 275/04 (2006.01)		C07D	407/12	
C07D 493/04 (2006.01)		C07D	275/04	
C07D 307/80 (2006.01)		C07D	231/56	A
C07D 405/06 (2006.01)		C07D	493/04	101A
C07D 407/06 (2006.01)		C07D	307/80	
C07D 405/12 (2006.01)		C07D	405/06	
C07D 417/12 (2006.01)		C07D	407/06	
C07D 401/04 (2006.01)		C07D	405/12	
C07D 405/10 (2006.01)		C07D	417/12	
C07D 401/10 (2006.01)		C07D	401/04	
A61K 31/381 (2006.01)		C07D	231/56	C
A61K 31/192 (2006.01)		C07D	405/10	
A61K 31/443 (2006.01)		C07D	401/10	
A61K 31/437 (2006.01)		A61K	31/381	
A61K 31/404 (2006.01)		A61K	31/192	
A61K 31/416 (2006.01)		A61K	31/443	
A61K 31/5377 (2006.01)		A61K	31/437	
A61K 31/4155 (2006.01)		A61K	31/404	
A61K 31/423 (2006.01)		A61K	31/416	
A61K 31/4525 (2006.01)		A61K	31/5377	
A61K 31/428 (2006.01)		A61K	31/4155	
A61K 31/496 (2006.01)		A61K	31/423	
A61K 31/4178 (2006.01)		A61K	31/4525	
A61K 31/351 (2006.01)		A61K	31/428	
A61K 31/4025 (2006.01)		A61K	31/496	
A61K 31/506 (2006.01)		A61K	31/4178	
A61K 31/397 (2006.01)		A61K	31/351	
A61K 31/4439 (2006.01)		A61K	31/4025	

(51)国際特許分類
C07D 307/84 (2006.01)
C07D 307/81 (2006.01)
C07D 209/12 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)

FI
A61K 31/506
A61K 31/397
A61K 31/4439
C07D 307/84
C07D 307/81
C07D 209/12
C07D 471/04 101
C07D 495/04 101
A61K 31/427
C07D 401/06
C07D 413/06

バーミンガム サウスレイク パークウェイ ４８３６
(72)発明者 ヂャン，ウェイハァ
アメリカ合衆国 アラバマ州 ３５２２６ ヴェスタヴィア ヒルズ マンチェスター コート ２６４５
(72)発明者 ルゥ，ポン－チォン
アメリカ合衆国 アラバマ州 ３５２４３ ヴェスタヴィア ヒルズ アルタデナ リッジ プレイス １８１６
(72)発明者 スポルディング，アンドリュー イー
アメリカ合衆国 アラバマ州 ３５２２６ フーヴァー ハリケーン ロード ３４９３
(72)発明者 エルヴィ，ウェイ
アメリカ合衆国 アラバマ州 ３５２４４ フーヴァー パーク サイド サークル ５３７３
(72)発明者 ダン，ヂャオ
アメリカ合衆国 アラバマ州 ３５２１６ ヴェスタヴィア ヒルズ パーラメント レイン １２２６
(72)発明者 ラマン，クリシュナン
アメリカ合衆国 アラバマ州 ３５２１６ バーミンガム スペアーマン ドライヴ ３７３９

審査官 奥谷 暢子

(56)参考文献
特開２０１５－１７８４５７（ＪＰ，Ａ）
特表２０１２－５１４６０７（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１０／０２４９０３（WO，Ａ１）
特表２００９－５４４６２５（ＪＰ，Ａ）
特表２０１０－５００３５２（ＪＰ，Ａ）
特表２０１１－５２５１９２（ＪＰ，Ａ）
特表２０１２－５１４６５０（ＪＰ，Ａ）
特表２０１１－５２１９６８（ＪＰ，Ａ）
特表２００７－５０７５４６（ＪＰ，Ａ）
国際公開第９４／０１１３６９（WO，Ａ１）
特開平０６－２１１８４４（ＪＰ，Ａ）
特表平０６－５０７６０８（ＪＰ，Ａ）
特表平０６－５０５９７９（ＪＰ，Ａ）
特開平０３－２７１２８８（ＪＰ，Ａ）
特表２０１４－５０４２６９（ＪＰ，Ａ）
特表２０１６－５１６７１０（ＪＰ，Ａ）
特表２０１６－５４００２４（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００４／０９３８１２（WO，Ａ２）
国際公開第２０１４／０６９５１０（WO，Ａ１）
特表２０１６－５２９２３８（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１６／０８８０８２（WO，Ａ１）
国際公開第２０１９／０５７９４６（WO，Ａ１）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)

C07C
A61P
C07D
A61K
CAplus／REGISTRY（STN）