

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6131492号
(P6131492)

(45) 発行日 平成29年5月24日 (2017. 5. 24)

(24) 登録日 平成29年4月28日 (2017. 4. 28)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 307/78 (2006. 01)

C O 7 D 307/78 C S P

C O 7 D 405/12 (2006. 01)

C O 7 D 405/12

C O 7 D 407/12 (2006. 01)

C O 7 D 407/12

C O 7 D 409/12 (2006. 01)

C O 7 D 409/12

C O 7 D 413/12 (2006. 01)

C O 7 D 413/12

請求項の数 15 (全 432 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-502285 (P2015-502285)
 (86) (22) 出願日 平成25年3月25日 (2013. 3. 25)
 (65) 公表番号 特表2015-511613 (P2015-511613A)
 (43) 公表日 平成27年4月20日 (2015. 4. 20)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/056313
 (87) 国際公開番号 W02013/144098
 (87) 国際公開日 平成25年10月3日 (2013. 10. 3)
 審査請求日 平成28年3月25日 (2016. 3. 25)
 (31) 優先権主張番号 12161240.2
 (32) 優先日 平成24年3月26日 (2012. 3. 26)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

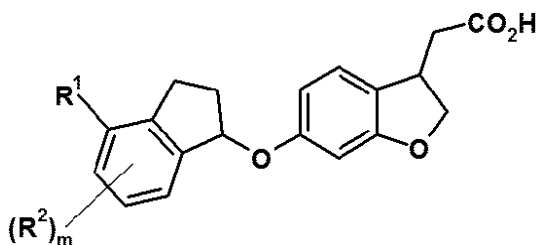
(54) 【発明の名称】 新しいインダニルオキシジヒドロベンゾフラニル酢酸誘導体およびGPR40受容体作動薬としてのそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) の化合物またはその塩。

【化1】



I

(式中、

R^1 は、フェニル環、テトラゾリル環、ならびに $=N-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ および $-S-$ から互いに独立に選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有している 5 員または 6 員の芳香族複素環からなる群から選択され、

前記フェニルまたは芳香族複素環には第 2 の環が縮合環化されていてもよく、

前記第 2 の環は、5 員または 6 員の不飽和または芳香族であり、 $=N-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ および $-S-$ から互いに独立に選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有していてもよく、ただしヘテロ原子の 2 つまでのみが、 O および S であり、 $O-O$ 、 $S-S$ およ

び S-O 結合は形成されず、前記第 2 の環において、ヘテロ原子の存在とは独立に、1 つまたは 2 つの CH_2 基は、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ または $-\text{S}(=\text{O})_2-$ によって置き換えられていてもよく、

前記フェニル環、テトラゾリル環、芳香族複素環、縮合環化したフェニル環、および縮合環化した芳香族複素環は、1 つの基 R^3 で置換されており、

フェニル環、テトラゾリル環、芳香族複素環、縮合環化したフェニル環、および縮合環化した芳香族複素環のそれぞれは、 R^4 から独立に選択される 1 ~ 4 個の基でさらに置換されていてもよく、

前記芳香族複素環および／または前記第 2 の環において、1 つまたは複数の NH 基中の H 原子は、存在する場合には、 R^N または R^3 によって置き換えられており、

R^2 は、m が 1 である場合には、Cl、Br、 $\text{H}_2\text{FC}-$ 、 $\text{F}_3\text{C}-$ 、 $\text{NC}-$ および $\text{F}_3\text{C}-\text{O}-$ からなる群から選択され、

あるいは、m が 2 である場合には、一方の基 R^2 は F であり、他方の基 R^2 は F、Cl、Br、 $\text{H}_2\text{FC}-$ 、 $\text{F}_3\text{C}-$ 、 $\text{NC}-$ および $\text{F}_3\text{C}-\text{O}-$ からなる群から選択され、

R^3 は、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-4} -アルキル-NH-、 $(\text{C}_{1-4}$ -アルキル) $_2$ N-、 C_{1-6} -アルキル-O-、 C_{3-6} -シクロアルキル-O-、 C_{1-4} -アルキル-S-、 C_{1-4} -アルキル-S(=O)-、および C_{1-4} -アルキル-S(=O) $_2$ からなる群から選択され、

列挙されている基に含まれる各アルキルおよびシクロアルキル基は、 R^5 から独立に選択される 1 ~ 3 個の基で置換されており、1 つまたは複数の F 原子で置換されていてもよく、

あるいは、 R^3 は、 C_{1-4} -アルキル-C(=O)-、ヘテロシクリル-C(=O)-、 $\text{HNR}^N-\text{C}(=\text{O})-$ 、 C_{1-4} -アルキル-NR ^{N} -C(=O)-、 C_{3-6} -シクロアルキル-NR ^{N} -C(=O)-、ヘテロシクリル-NR ^{N} -C(=O)-、フェニル-NR ^{N} -C(=O)-、ヘテロアリール-NR ^{N} -C(=O)-、 $\text{HO}_2\text{C}-$ 、 C_{1-4} -アルキル-O-C(=O)-、 C_{3-6} -シクロアルキル-O-C(=O)-、ヘテロシクリル-O-C(=O)-、-NHR ^{N} 、 C_{1-4} -アルキル-C(=O)NR ^{N} -、 C_{3-6} -シクロアルキル-C(=O)NR ^{N} -、ヘテロシクリル-C(=O)NR ^{N} -、フェニル-C(=O)NR ^{N} -、ヘテロアリール-C(=O)NR ^{N} -、 C_{1-4} -アルキル-S(=O) $_2$ NR ^{N} -、 C_{3-6} -シクロアルキル-S(=O) $_2$ NR ^{N} -、ヘテロシクリル-S(=O) $_2$ NR ^{N} -、フェニル-S(=O) $_2$ NR ^{N} -、ヘテロアリール-S(=O) $_2$ NR ^{N} -、ヘテロシクリル-O-、フェニル-O-、ヘテロアリール-O-、 C_{3-6} -シクロアルキル-S-、ヘテロシクリル-S-、フェニル-S-、ヘテロアリール-S-、 C_{3-6} -シクロアルキル-S(=O)-、ヘテロシクリル-S(=O)-、フェニル-S(=O)-、ヘテロアリール-S(=O)-、 C_{3-6} -シクロアルキル-S(=O) $_2$ -、ヘテロシクリル-S(=O) $_2$ -、フェニル-S(=O) $_2$ -、ヘテロアリール-S(=O) $_2$ -、 $\text{HNR}^N-\text{S}(=\text{O})_2$ -、 C_{1-4} -アルキル-NR ^{N} -S(=O) $_2$ -、ヘテロシクリル、フェニル、およびヘテロアリールから選択され、

列挙されている基に含まれる各アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基は、 R^5 から独立に選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよく、1 つまたは複数の F 原子で置換されていてもよく、

各フェニルおよびヘテロアリール基は、 R^6 から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロシクリルは、

1 つの CH_2 基が-NH-または-O-によって置き換えられている、シクロブチル基、1 つの CH_2 基が-C(=O)-、-NH-、-O-、-S(=O)-もしくは-S(=O) $_2$ -によって置き換えられており、かつ／または 1 つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-7} -シクロアルキル基、

1 つの CH_2 基が-NH-もしくは-O-によって置き換えられており、第 2 の CH_2 基が-NH-、-C(=O)-、-S(=O)-もしくは-S(=O) $_2$ -によって置き換え

10

20

30

40

50

られており、かつ／または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和のC₅₋₇-シクロアルキル基、ならびに

2つのCH₂基が-NH-によって置き換えられているか、または一方のCH₂基が-NH-によって置き換えられており、他方のCH₂基が-O-によって置き換えられており、第3のCH₂基が-C(=O)-、-S(=O)-もしくは-S(=O)₂-によって置き換えられており、かつ／または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和のC₅₋₇-シクロアルキル基

から選択され、

ヘテロアリールは、

テトラゾリル環、ならびに=N-、-NH-、-O-および-S-から互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有している5員または6員の芳香族複素環から選択され、-HC=N-単位を含有している複素芳香族基において、この基は、-NH-C(=O)-によって置き換えられていてもよく、

1つまたは複数のNH基を有するヘテロアリールおよびヘテロシクリル環において、NH基のそれぞれは、NR^NまたはNR⁵によって置き換えられており、

ただし、R³は全体で、C₁₋₄-アルキル-、C₁₋₄-アルキル-O-C₁₋₄アルキル、HO-C₁₋₄-アルキル、C₂₋₄-アルケニル、C₂₋₄-アルキニル、H₂N-、C₁₋₄-アルキル-NH-、(C₁₋₄-アルキル)₂N-、C₁₋₄-アルキル-O-、C₁₋₄-アルキル-S-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)-、およびC₁₋₄-アルキル-S(=O)₂になることはできず、

R⁴は、F、Cl、Br、I、CN、-OH、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-、HO-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル-O-C₁₋₄-アルキル、-NR^NH、C₁₋₄-アルキル-NR^N-、C₁₋₄-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-、C₁₋₄-アルキル-O-C₁₋₄-アルキル-O-、C₁₋₄-アルキル-S-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)-、およびC₁₋₄-アルキル-S(=O)₂からなる群から選択され、
 列挙されている基に含まれる任意のアルキルおよびシクロアルキル基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、

R⁵は、Cl、Br、I、C₁₋₄-アルキル-、CN、C₃₋₆-シクロアルキル-、ヘテロシクリル-C(=O)-、H₂N-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-NR^N-C(=O)-、C₃₋₆-シクロアルキル-NR^N-C(=O)-、ヘテロシクリル-NR^N-C(=O)-、フェニル-NR^N-C(=O)-、ヘテロアリール-NR^N-C(=O)-、HO-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-O-C(=O)-、-NHR^N、C₁₋₄-アルキル-NR^N-、C₁₋₄-アルキル-C(=O)NR^N-、C₃₋₆-シクロアルキル-C(=O)NR^N-、ヘテロシクリル-C(=O)NR^N-、フェニル-C(=O)NR^N-、ヘテロアリール-C(=O)NR^N-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂NR^N-、C₃₋₆-シクロアルキル-S(=O)₂NR^N-、ヘテロシクリル-S(=O)₂NR^N-、フェニル-S(=O)₂NR^N-、ヘテロアリール-S(=O)₂NR^N-、-OH、C₁₋₄-アルキル-O-、C₁₋₄-アルキル-O-C₁₋₄-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-、ヘテロシクリル-O-、フェニル-O-、ヘテロアリール-O-、C₁₋₄-アルキル-S-、C₃₋₆-シクロアルキル-S-、ヘテロシクリル-S-、フェニル-S-、ヘテロアリール-S-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)-、C₃₋₆-シクロアルキル-S(=O)-、ヘテロシクリル-S(=O)-、フェニル-S(=O)-、ヘテロアリール-S(=O)-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-、C₃₋₆-シクロアルキル-S(=O)₂-、ヘテロシクリル-S(=O)₂-、フェニル-S(=O)₂-、ヘテロアリール-S(=O)₂-、H₂N-S(=O)₂-、C₁₋₄-アルキル-NR^N-S(=O)₂-、ヘテロシクリル、フェニル、およびヘテロアリールからなる群から選択され、

列挙されている基に含まれる任意のアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、H₃C-、HO-、H₃C-O-および-CNから独立に選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく、

ヘテロシクリルは、

10

20

30

40

50

1つの CH_2 基が $-\text{NR}^{\text{N}}-$ または $-\text{O}-$ によって置き換えられている、シクロブチル基、
1つの CH_2 基が $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{N}}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ もしくは $-\text{S}(=\text{O})_2-$ によって置き換えられており、かつ／または1つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-7} -シクロアルキル基、

1つの CH_2 基が $-\text{NR}^{\text{N}}-$ もしくは $-\text{O}-$ によって置き換えられており、第2の CH_2 基が $-\text{NR}^{\text{N}}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ もしくは $-\text{S}(=\text{O})_2-$ によって置き換えられており、かつ／または1つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-7} -シクロアルキル基、ならびに

2つの CH_2 基が $-\text{NR}^{\text{N}}-$ によって置き換えられているか、または一方の CH_2 基が $-\text{NR}^{\text{N}}-$ によって置き換えられており、他方の CH_2 基が $-\text{O}-$ によって置き換えられており、第3の CH_2 基が $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ もしくは $-\text{S}(=\text{O})_2-$ によって置き換えられており、かつ／または1つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-7} -シクロアルキル基

から選択され、

ヘテロアリールは、

テトラゾリル環、ならびに $=\text{N}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ および $-\text{S}-$ から互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有している5員または6員の芳香族複素環から選択され、 $-\text{HC}=\text{N}-$ 単位を含有している複素芳香族基において、この基は、 $-\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{O})-$ によって置き換えられていてもよく、1つまたは複数の NH 基を有する芳香族複素環において、 NH 基のそれぞれは、 NR^{N} によって置き換えられており、各ヘテロアリール基は、 F 、 Cl 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ および $-\text{O}-\text{CH}_3$ から独立に選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、

R^6 は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 $\text{H}-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 C_{1-4} -アルキル- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{R}^{\text{N}}\text{HN}-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $\text{O}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ -アルキル、および $\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-4}$ -アルキルからなる群から選択され、

列挙されている基に含まれる任意のアルキルおよびシクロアルキル基は、1つまたは複数の F 原子で置換されていてもよく、

R^{N} は、互いに独立に、 H 、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル- $\text{C}(=\text{O})-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})-\text{C}(=\text{O})-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、および C_{1-4} -アルキル- $\text{S}(=\text{O})_2-$ からなる群から選択され、

m は、1または2であり、

先に言及した任意の定義において、別段指定されない限り、任意のアルキル基は、直鎖または分岐であってよい)

【請求項2】

R^1 が、フェニル環、テトラゾリル環、 $=\text{N}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ および $-\text{S}-$ から互いに独立に選択される2つまたは3つのヘテロ原子を含有している5員の芳香族複素環(ただし、ヘテロ原子の1つまでは、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ である)、ならびに1つまたは2つの $=\text{N}-$ 原子を含有している6員の芳香族複素環からなる群から選択され、前記フェニル環ならびに5員および6員の芳香族複素環には第2の環が縮合環化されていてもよく、前記第2の環は、5員または6員の不飽和または芳香族であり、 $=\text{N}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ および $-\text{S}-$ から互いに独立に選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含有していてもよく、ただし、 $\text{O}-\text{O}$ 、 $\text{S}-\text{S}$ および $\text{S}-\text{O}$ 結合は形成されず、前記第2の環において、ヘテロ原子の存在とは独立に、1つまたは2つの $-\text{CH}_2-$ 基は、 $-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{S}(=\text{O})_2-$ によって置き換えられていてもよく、

前記芳香族複素環および／または前記第2の環中、1つまたは複数の NH 基における H 原子は、存在する場合には、 R^{N} または R^3 によって置き換えられており、

前記フェニル環、テトラゾリル環、芳香族複素環、縮合環化したフェニル環、および縮合環化した芳香族複素環のそれぞれは、1つの基 R^3 で置換されており、 R^4 から独立に選択

10

20

30

40

50

される1つまたは2つの置換基でさらに置換されていてもよく、

R^2 が、 m が1である場合には、 Cl 、 Br 、 H_2FC- 、 F_3C- 、 $NC-$ および F_3C-O- からなる群から選択され、

あるいは、 m が2である場合には、一方の基 R^2 は F であり、他方の基 R^2 は F 、 Cl 、 Br 、 H_2FC- 、 F_3C- 、 $NC-$ および F_3C-O- からなる群から選択され、

R^3 が、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-4} -アルキル- $O-$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル- $O-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $S(=O)-$ 、および C_{1-4} -アルキル- $S(=O)_2-$ からなる群から選択され、

列挙されている基に含まれる各アルキルおよびシクロアルキル基は、 R^5 から独立に選択される1~3個の基で置換されており、1つまたは複数の F 原子で置換されていてもよく、

10

あるいは、 R^3 が、 C_{1-4} -アルキル- $C(=O)-$ 、ヘテロシクリル- $C(=O)-$ 、 $HN(R^N)-C(=O)-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $NR^N-C(=O)-$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル- $NR^N-C(=O)-$ 、ヘテロシクリル- $NR^N-C(=O)-$ 、フェニル- $NR^N-C(=O)-$ 、ヘテロアリール- $NR^N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $C(=O)NR^N-$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル- $C(=O)NR^N-$ 、ヘテロシクリル- $C(=O)NR^N-$ 、フェニル- $C(=O)NR^N-$ 、ヘテロアリール- $C(=O)NR^N-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $S(=O)_2NR^N-$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル- $S(=O)_2NR^N-$ 、ヘテロシクリル- $S(=O)_2NR^N-$ 、フェニル- $S(=O)_2NR^N-$ 、ヘテロアリール- $S(=O)_2NR^N-$ 、ヘテロシクリル- $O-$ 、フェニル- $O-$ 、ヘテロアリール- $O-$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル- $S(=O)-$ 、ヘテロシクリル- $S(=O)-$ 、フェニル- $S(=O)-$ 、ヘテロアリール- $S(=O)-$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル- $S(=O)_2-$ 、ヘテロシクリル- $S(=O)_2-$ 、フェニル- $S(=O)_2-$ 、ヘテロアリール- $S(=O)_2-$ 、 $HN(R^N)-S(=O)_2-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $NR^N-S(=O)_2-$ 、ヘテロシクリル、フェニル、およびヘテロアリールから選択され、

20

列挙されている基に含まれる各アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基は、 R^5 から独立に選択される1~3個の基で置換されていてもよく、1つまたは複数の F 原子で置換されていてもよく、

各フェニルおよびヘテロアリール基は、 R^6 から独立に選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく、

30

ヘテロシクリルは、

1つの CH_2 基が $-NH-$ または $-O-$ によって置き換えられている、シクロブチル基、1つの CH_2 基が $-C(=O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S(=O)-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ/または1つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和または一不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、

1つの CH_2 基が $-NH-$ もしくは $-O-$ によって置き換えられており、第2の CH_2 基が $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ/または1つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和または一不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、ならびに

2つの CH_2 基が $-NH-$ によって置き換えられているか、または一方の CH_2 基が $-NH-$ によって置き換えられており、他方の CH_2 基が $-O-$ によって置き換えられており、第3の CH_2 基が $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ/または1つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和または一不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基

40

から選択され、

ヘテロアリールは、

テトラゾリル環、ピリジン-2-オニル環、 $=N-$ 、 $-NH-$ 、 O および S から互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有している5員の芳香族複素環、ならびに1つまたは2つの $=N-$ 原子を含有している6員の芳香族複素環から選択され、

1つまたは複数の NH 基を有するヘテロアリールおよびヘテロシクリル環において、 NH

50

基のそれぞれは、 NR^{N} または NR^5 によって置き換えられており、
ただし、 R^3 が全体で、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル- O - C_{1-4} -アルキル、 H
 O - C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル- O -、 C_{1-4} -アルキル- S ($=\text{O}$) -、およ
び C_{1-4} -アルキル- S ($=\text{O}$)₂になることはできず、

R^4 が、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 C_{1-3} -アルキル、 C_{3-4} -シクロアルキル、 HO -
 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルキル- O - C_{1-3} -アルキル、 $-\text{NR}^{\text{N}}\text{H}$ 、 C_{1-4} -アルキ
ル- O -、 C_{3-5} -シクロアルキル- O -、 $\text{H}_3\text{C}-\text{S}$ ($=\text{O}$) -、 $\text{H}_3\text{C}-\text{S}$ ($=\text{O}$)₂-
からなる群から選択され、任意のアルキルおよびシクロアルキル基は、1つまたは複数の
 F 原子で置換されていてもよく、

R^5 が、 Cl 、 C_{1-4} -アルキル、 $-\text{CN}$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル、ヘテロシクリ
ル- C ($=\text{O}$) -、 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}$ ($=\text{O}$) -、 C_{1-4} -アルキル- $\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}$ ($=\text{O}$) -、 C_3
- C_{6-6} -シクロアルキル- $\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}$ ($=\text{O}$) -、ヘテロシクリル- $\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}$ ($=\text{O}$) -、ヘ
テロアリール- $\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}$ ($=\text{O}$) -、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-4} -アルキル- NR^{N} -、 C_{1-4} -ア
ルキル- C ($=\text{O}$) NR^{N} -、 C_{3-6} -シクロアルキル- C ($=\text{O}$) NR^{N} -、ヘテロシク
リル- C ($=\text{O}$) NR^{N} -、ヘテロアリール- C ($=\text{O}$) NR^{N} -、 C_{1-4} -アルキル- S
($=\text{O}$)₂ NR^{N} -、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} -アルキル- O -、 C_{1-4} -アルキル- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -ア
ルキル- O -、 C_{3-6} -シクロアルキル- O -、ヘテロシクリル- O -、フェニル- O -
、ヘテロアリール- O -、 C_{1-4} -アルキル- S ($=\text{O}$) -、 C_{3-6} -シクロアルキル- S
($=\text{O}$) -、 C_{1-4} -アルキル- S ($=\text{O}$)₂-、 C_{3-6} -シクロアルキル- S ($=\text{O}$)₂-
、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群から選択され、

列挙されている基に含まれる任意のアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基は
、1つまたは複数の F 原子で置換されていてもよく、 H_3C -、 HO -、 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}$ -およ
び $-\text{CN}$ から独立に選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく、
ヘテロシクリルは、

1つの CH_2 基が $-\text{NR}^{\text{N}}$ -または $-\text{O}-$ によって置き換えられている、シクロブチル基、
1つの CH_2 基が $-\text{C}$ ($=\text{O}$) -、 $-\text{NR}^{\text{N}}$ -、 $-\text{O}$ -、 $-\text{S}$ ($=\text{O}$) -もしくは $-\text{S}$ ($=\text{O}$)₂-
によって置き換えられており、かつ/または1つの CH 基が N によって置き換え
られている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、

1つの CH_2 基が $-\text{NR}^{\text{N}}$ -もしくは $-\text{O}-$ によって置き換えられており、第2の CH_2 基
が $-\text{NR}^{\text{N}}$ -、 $-\text{C}$ ($=\text{O}$) -、 $-\text{S}$ ($=\text{O}$) -もしくは $-\text{S}$ ($=\text{O}$)₂-によって置き換
えられており、かつ/または1つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和または
部分的に不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、ならびに

2つの CH_2 基が $-\text{NR}^{\text{N}}$ -によって置き換えられているか、または一方の CH_2 基が $-\text{N}$
 R^{N} -によって置き換えられており、他方の CH_2 基が $-\text{O}-$ によって置き換えられており
、第3の CH_2 基が $-\text{C}$ ($=\text{O}$) -、 $-\text{S}$ ($=\text{O}$) -もしくは $-\text{S}$ ($=\text{O}$)₂-によって置
き換えられており、かつ/または1つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和ま
たは部分的に不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基
から選択され、

ヘテロアリールは、テトラゾリル環、ピリジン-2-オニル環、 $=\text{N}$ -、 $-\text{NH}$ -、 $-\text{O}$ -
および $-\text{S}$ -から互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有してい
る5員の芳香族複素環、ならびに1つまたは2つの $=\text{N}$ -原子を含有している6員の芳香
族複素環から選択され、1つまたは複数の NH 基を有する芳香族複素環において、 NH 基
のそれぞれは、 NR^{N} によって置き換えられており、各ヘテロアリール基は、 F 、 Cl 、
 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ および $-\text{O}-\text{CH}_3$ から独立に選択される1~3個の置換基で置換されて
いてもよく、

R^6 が、 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} -アルキル、シクロプロピル、 $\text{HO}-\text{C}_{1-3}$ -アルキ
ル、 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -アルキル、 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}$ -、 $-\text{S}$ ($=\text{O}$) CH_3 、および $-\text{S}$ ($=\text{O}$)₂-
 CH_3 からなる群から選択され、列挙されている基に含まれる任意のアルキルおよ
びシクロアルキル基は、1つまたは複数の F 原子で置換されていてもよく、

R^{N} が、 H 、 C_{1-3} -アルキル、 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}$ ($=\text{O}$) -または C_{1-3} -アルキル- S ($=\text{O}$

10

20

30

40

50

)₂−である、

請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

R¹が、フェニル環、テトラゾリル環、=N−、−NH−、−O−および−S−から互いに独立に選択される 2 つまたは 3 つのヘテロ原子を含有している 5 員の芳香族複素環、ならびに 1 つまたは 2 つの=N−原子を含有している 6 員の芳香族複素環からなる群から選択され、

前記 5 員の芳香族複素環中、1 つまたは複数の NH 基における H 原子は、R^Nまたは R³で置き換えられており、

前記フェニル環、テトラゾリル環および芳香族複素環のそれぞれは、1 つの基 R³で置換されており、R⁴から独立に選択される 1 つまたは 2 つの置換基でさらに置換されているもよい、

請求項 2 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】

R¹が、フェニル環、=N−、−NH−、−O−および−S−から互いに独立に選択される 2 つまたは 3 つのヘテロ原子を含有している 5 員の芳香族複素環、ならびに 1 つまたは 2 つの=N−原子を含有している 6 員の芳香族複素環からなる群から選択され、前記フェニル環、ならびに 5 員および 6 員の芳香族複素環に第 2 の 5 員または 6 員の不飽和または芳香環が縮合環化しており、前記第 2 の環は、=N−、−NH−、−O−および−S−から互いに独立に選択される 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含有しているもよく、ただし、O−O、S−S および S−O 結合は形成されず、前記第 2 の環中、1 つまたは 2 つの−CH₂−基は、−C(=O)−または−S(=O)₂−によって置き換えられていてもよく、

前記芳香族複素環および前記第 2 の環中、1 つまたは複数の NH 基における H 原子は、存在する場合には、R^Nまたは R³によって置き換えられており、

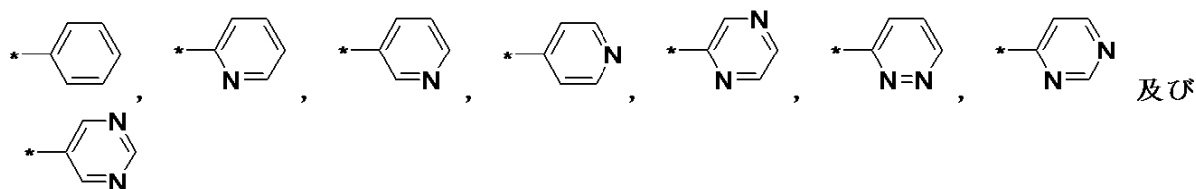
各縮合環化したフェニル環および縮合環化した芳香族複素環は、1 つの基 R³で置換されており、R⁴から独立に選択される 1 つまたは 2 つの置換基でさらに置換されているもよい、

請求項 2 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 5】

R¹が、

【化 2】



からなる群から選択され、

各基は、1 つの基 R³で置換されており、R⁴から独立に選択される 1 つまたは 2 つの基でさらに置換されているもよく、

R²が、m が 1 である場合には、Cl、Br、H₂FC−、F₃C−、NC−および F₃C−O−からなる群から選択され、

あるいは、m が 2 である場合には、一方の基 R²は F であり、他方の基 R²は F、Cl、Br、H₂FC−、F₃C−、NC−および F₃C−O−からなる群から選択され、

R³が、C₁₋₄−アルキル、C₃₋₆−シクロアルキル、C₁₋₄−アルキル−O−、および C₃₋₆−シクロアルキル−O−からなる群から選択され、

列挙されている基に含まれる各アルキルおよびシクロアルキル基は、R⁵から独立に選択される 1〜3 個の基で置換されており、1 つまたは複数の F 原子で置換されているもよく、

10

20

30

40

50

あるいは、 R^3 が、 $H_3C-C(=O)-$ 、ヘテロシクリル- $C(=O)-$ 、 $H_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-3} -アルキル- $NR^N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $C(=O)NR^N-$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル- $C(=O)NR^N-$ 、ヘテロシクリル- $C(=O)NR^N-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $S(=O)_2NR^N-$ 、ヘテロシクリル- $O-$ 、フェニル- $O-$ 、ヘテロアリール- $O-$ 、ヘテロシクリル- $S(=O)_2-$ 、 $H_2N-S(=O)_2-$ 、ヘテロシクリル、フェニル、およびヘテロアリールから選択され、

列挙されている基に含まれる各アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基は、 R^5 から独立に選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、

各フェニルおよびヘテロアリール基は、 R^6 から独立に選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロシクリルは、

1つの CH_2 基が $-NH-$ または $-O-$ によって置き換えられている、シクロブチル基、1つの CH_2 基が $-C(=O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ／または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または一不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、

1つの CH_2 基が $-NH-$ もしくは $-O-$ によって置き換えられており、第2の CH_2 基が $-C(=O)-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ／または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または一不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基

から選択され、

ヘテロアリールは、ピリジン-2-オニル環、 $=N-$ 、 $-NH-$ 、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有している5員の芳香族複素環、ならびに1つまたは2つの $=N-$ 原子を含有している6員の芳香族複素環から選択され、

1つまたは複数のNH基を有するヘテロアリールおよびヘテロシクリル環において、NH基のそれぞれは、 NR^N または NR^5 によって置き換えられており、

ただし、 R^3 が全体で、 C_{1-4} -アルキル-、 C_{1-4} -アルキル- $O-C_{1-4}$ -アルキル、 $HO-C_{1-4}$ -アルキル、および C_{1-4} -アルキル- $O-$ になることはできず、

R^4 が、F、Cl、CN、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、イソプロピル、シクロプロピル、 $H_3C-O-CH_2-$ 、 H_3C-O- および F_3C-O- からなる群から選択され、

R^5 が、 C_{1-4} -アルキル-、 $-CN$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル-、ヘテロシクリル- $C(=O)-$ 、 $H_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $NR^N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} -アルキル- NR^N- 、 C_{1-4} -アルキル- $C(=O)NR^N-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $S(=O)_2NR^N-$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} -アルキル- $O-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $O-C_{1-4}$ -アルキル- $O-$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル- $O-$ 、ヘテロシクリル- $O-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $S(=O)-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $S(=O)_2-$ 、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群から選択され、

列挙されている基に含まれる任意のアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、 H_3C- 、 H_3C-O- および $-CN$ から独立に選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく、

ヘテロシクリルは、

1つの CH_2 基が $-NR^N-$ または $-O-$ によって置き換えられている、シクロブチル基、1つの CH_2 基が $-C(=O)-$ 、 $-NR^N-$ 、 $-O-$ 、 $-S(=O)-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ／または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、

1つの CH_2 基が $-NR^N-$ もしくは $-O-$ によって置き換えられており、第2の CH_2 基が $-NR^N-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ／または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、ならびに

2つの CH_2 基が $-NR^N-$ によって置き換えられているか、または一方の CH_2 基が $-N$

10

20

30

40

50

R^N —によって置き換えられており、他方の CH_2 基が $-O-$ によって置き換えられており、第3の CH_2 基が $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ／または1つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基

から選択され、

ヘテロアリールは、ピリジン-2-オニル環、 $=N-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ および $-S-$ から互いに独立に選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含有している5員の芳香族複素環、ならびに1つまたは2つの $=N-$ 原子を含有している6員の芳香族複素環から選択され、1つまたは複数の NH 基を有する芳香族複素環において、 NH 基のそれぞれは、 NR^N によって置き換えられており、各ヘテロアリール基は、 F 、 Cl 、 $-CH_3$ 、 $-CN$ およ

10

び $-O-CH_3$ から独立に選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく、 R^6 が、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、および $-S(=O)_2-CH_3$ からなる群から選択され、

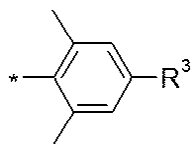
R^N が、 H 、 H_3C- 、 $H_3C-C(=O)-$ および C_{1-3} -アルキル- $S(=O)_2-$ からなる群から選択される、

請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項6】

R^1 が、

【化3】



20

であり、

R^2 が、 m が1である場合には、 Cl 、 F_3C- および $NC-$ からなる群から選択され、あるいは、 m が2である場合には、一方の基 R^2 は F であり、他方の基 R^2 は F 、 Cl 、 F_3C- および $NC-$ からなる群から選択され、

R^3 が、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-4} -アルキル- $O-$ 、および C_{3-6} -シクロアルキル- $O-$ からなる群から選択され、

30

列挙されている基に含まれる各アルキルおよびシクロアルキル基は、 R^5 から選択される1つの基で置換されており、1つまたは2つの H_3C- 基で置換されていてもよく、あるいは、 R^3 が、 $H_3C-C(=O)-$ 、ヘテロシクリル- $C(=O)-$ 、 $H_2N-C(=O)-$ 、 $H_3C-NR^N-C(=O)-$ 、ヘテロシクリル- $O-$ 、ヘテロアリール- $O-$ 、 $H_2N-S(=O)_2-$ 、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリールから選択され、

列挙されている基に含まれる各ヘテロシクリル基は、 R^5 から独立に選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく、1つまたは複数の F 原子で置換されていてもよく、各フェニルおよびヘテロアリール基は、 R^6 から独立に選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく、

40

ヘテロシクリルは、

1つの CH_2 基が $-NH-$ または $-O-$ によって置き換えられている、シクロブチル基、1つの CH_2 基が $-C(=O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ／または1つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和または一不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、

1つの CH_2 基が $-NH-$ もしくは $-O-$ によって置き換えられており、第2の CH_2 基が $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ／または1つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和または一不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基

から選択され、

50

ヘテロアリールは、 $=N-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ および $-S-$ から互いに独立に選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含有している5員の芳香族複素環、ならびに1つまたは2つの $=N-$ 原子を含有している6員の芳香族複素環から選択され、1つまたは複数のNH基を有するヘテロアリールおよびヘテロシクリル環において、NH基のそれぞれは、 NR^N または NR^5 で置き換えられており、

ただし、 R^3 が全体で、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル- O - C_{1-4} -アルキル、 H
 O - C_{1-4} -アルキル、および C_{1-4} -アルキル- $O-$ になることはできず、

R^5 が、 C_{1-4} -アルキル、 $-CN$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル、ヘテロシクリル- C
 $(=O)-$ 、 $H_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $NR^N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} -ア
 ルキル- NR^N- 、 C_{1-4} -アルキル- $C(=O)NR^N-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $S(=O)$
 $_2NR^N-$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} -アルキル- $O-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $O-C_{1-4}$ -アルキル-
 $O-$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル- $O-$ 、ヘテロシクリル- $O-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $S(=$
 $O)-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $S(=O)_2-$ 、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールから
 なる群から選択され、

列挙されている基に含まれる任意のアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基は
 、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、 H_3C- 、 H_3C-O- および $-CN$
 から独立に選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく、

ヘテロシクリルは、

1つの CH_2 基が $-NR^N-$ または $-O-$ によって置き換えられている、シクロブチル基、
 1つの CH_2 基が $-C(=O)-$ 、 $-NR^N-$ 、 $-O-$ 、 $-S(=O)-$ もしくは $-S(=$
 $O)_2-$ によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換え
 られている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、

1つの CH_2 基が $-NR^N-$ もしくは $-O-$ によって置き換えられており、第2の CH_2 基
 が $-NR^N-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換
 えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または
 部分的に不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、ならびに

2つの CH_2 基が $-NR^N-$ によって置き換えられているか、または一方の CH_2 基が $-N$
 R^N- によって置き換えられており、他方の CH_2 基が $-O-$ によって置き換えられており
 、第3の CH_2 基が $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置
 き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和ま
 たは部分的に不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基

から選択され、

ヘテロアリールは、ピリジン-2-オニル環、 $=N-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ および $-S-$ か
 ら互いに独立に選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含有している5員の芳香族複素
 環、ならびに1つまたは2つの $=N-$ 原子を含有している6員の芳香族複素環から選択さ
 れ、1つまたは複数のNH基を有する芳香族複素環において、NH基のそれぞれは、 NR^N
 によって置き換えられており、各ヘテロアリール基は、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CN$ およ
 び $-O-CH_3$ から独立に選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく、

R^6 が、F、 $-CH_3$ 、CNおよび $-OCH_3$ からなる群から選択され、

R^N が、H、 H_3C- 、 $H_3C-C(=O)-$ および C_{1-3} -アルキル- $S(=O)_2-$ か
 らなる群から選択される、

請求項1に記載の化合物またはその塩。

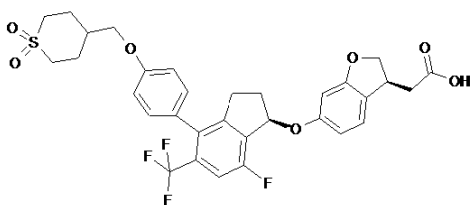
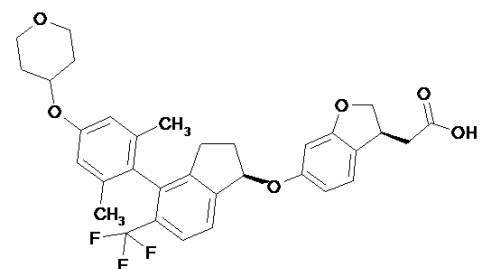
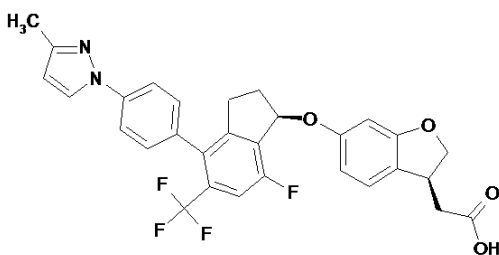
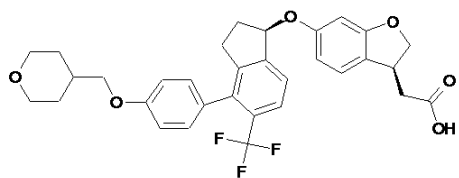
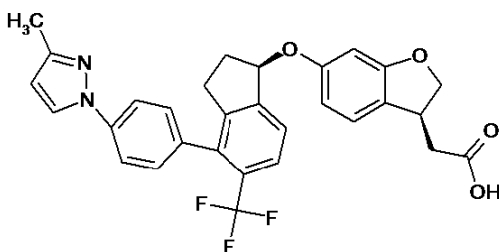
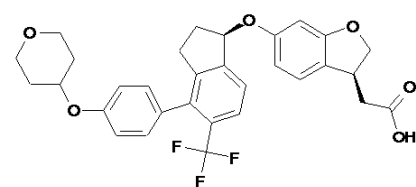
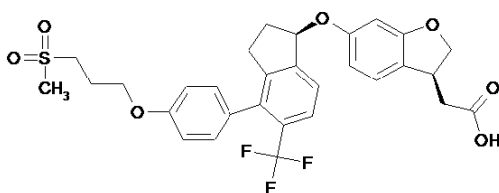
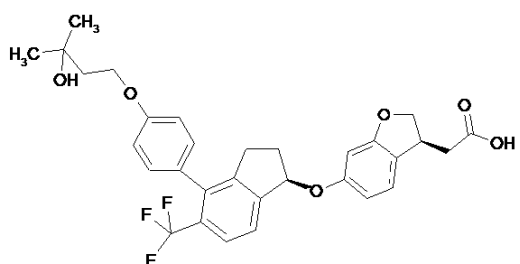
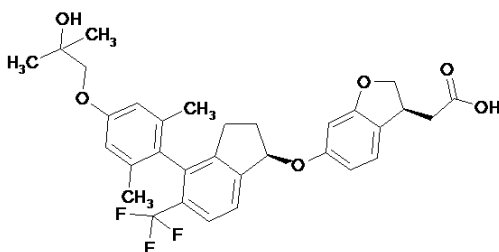
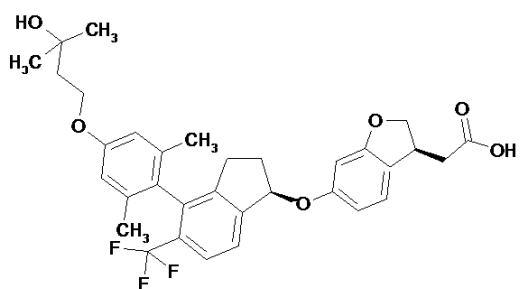
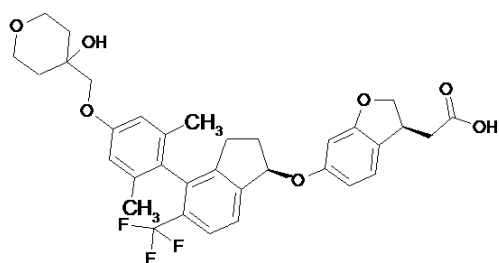
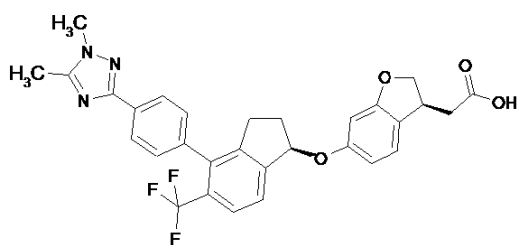
【請求項7】

R^2 が F_3C- であり、

mが1である、

請求項1から6までのいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

【請求項8】

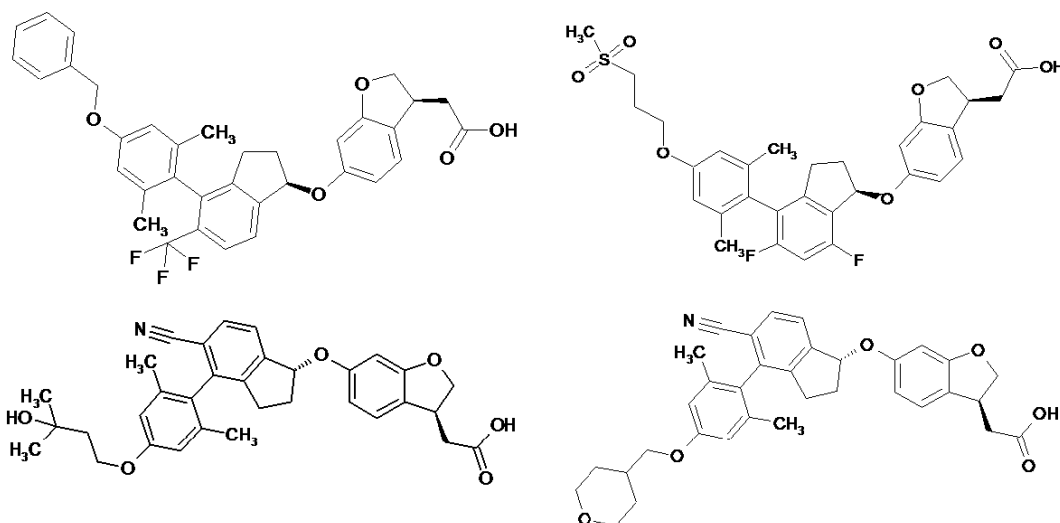


10

20

30

40



10

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 9】

請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の化合物の、薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の 1 つもしくは複数の化合物、または 1 つもしくは複数の薬学的に許容されるその塩を含む、医薬組成物。

20

【請求項 11】

代謝性疾患ならびにその疾患に関連する状態の予防および／または治療に使用するための、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の 1 つもしくは複数の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物。

【請求項 12】

代謝性疾患またはその疾患に関連する状態が、糖尿病、インスリン抵抗性、肥満、心血管疾患および脂質異常症から選択される、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

代謝性疾患が 2 型真性糖尿病である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 14】

請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の 1 つもしくは複数の化合物、または 1 つもしくは複数の薬学的に許容されるその塩、および 1 つまたは複数の追加の治療剤を含む、医薬組成物。

【請求項 15】

追加の治療剤が、抗糖尿病剤、体重過多および／または肥満を治療するための薬剤、ならびに高血圧、心不全および／またはアテローム性動脈硬化症を治療するための薬剤からなる群から選択される、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、Gタンパク質共役受容体 40（GPR40、遊離脂肪酸受容体 FFAR1 としても公知）の作動薬である新規なインダニルオキシジヒドロベンゾフラニル酢酸、これらの調製方法、これらの化合物を含有している医薬組成物、および GPR40 の機能を調節することによって影響を受け得る疾患を予防し、かつ／または治療するためのそれらの医療用途に関する。特に、本発明の医薬組成物は、代謝性疾患、例えば糖尿病、より具体的には 2 型真性糖尿病、ならびにその疾患に関連する、インスリン抵抗性、肥満、心血管疾患および脂質異常症を含めた状態の予防および／または治療に適している。

【背景技術】

【0002】

50

代謝性疾患は、異常代謝過程によって引き起こされる疾患であり、遺伝的酵素異常に起因して先天性の場合があり、あるいは内分泌臓器の疾患または肝臓もしくは膵臓などの代謝的に重要な臓器の不全に起因して後天性の場合もある。

真性糖尿病は、複数の原因因子に由来する病態または過程であり、臓器が受けた損傷および代謝過程の機能障害に関連する慢性高血糖症と定義される。糖尿病は、その病因に応じて、絶対的な事象（インスリン分泌の欠乏または低下）に起因するか、またはインスリンの相対的な欠乏に起因する、いくつかの形態の糖尿病に区別される。I型真性糖尿病（I D D M、インスリン依存性真性糖尿病）は、一般に20歳未満の青年に生じる。I型真性糖尿病は、自己免疫的病因を有し、それによって膵島炎が生じると共に、後に、インスリン合成に関与するランゲルハンス島のベータ細胞が破壊されると想定されている。さらに、成人における潜在性自己免疫性糖尿病（L A D A ; Diabetes Care. 8: 1460-1467, 2001）では、ベータ細胞は、自己免疫攻撃に起因して破壊される。残りの膵島細胞によって産生されるインスリンの量が非常に少なくなり、その結果、血糖レベルが上昇する（高血糖症）。I I型真性糖尿病は、一般に高齢で生じる。I I型真性糖尿病は、とりわけ、肝臓および骨格筋におけるインスリン抵抗性だけでなく、ランゲルハンス島の欠陥にも関連している。同じく、高血糖レベル（および高血中脂質レベル）によって、ベータ細胞機能の機能障害が生じ、ベータ細胞のアポトーシスが増大する。

持続的な高血糖症または不適切に制御された高血糖症は、広範な病理に関連する。現在の一般的な抗糖尿病薬物は、血糖レベルの上昇および低下の発生を完全に防止するのに十分には血糖レベルを制御しないので、糖尿病は、身体に大きな障害をもたらす疾患である。血糖レベルが範囲外になると、毒性が生じ、長期間の合併症、例えば網膜症、腎症、神経障害および末梢血管疾患が引き起こされる。糖尿病を有するヒトが実質的に危険に曝される、肥満、高血圧、脳卒中、心疾患および高脂血症などの多くの関連状態も存在する。

【0003】

肥満は、心血管疾患、高血圧、糖尿病、高脂血症などのその後の疾患に罹患する危険性の増大、および死亡率の増大に関連する。糖尿病（インスリン抵抗性）および肥満は、「メタボリック症候群」の一部であり、これはいくつかの疾患に関連すると定義されている（シンドロームX、インスリン抵抗性症候群、または死の四重奏とも呼ばれる）。これらは、しばしば同じ患者に生じ、I I型糖尿病および心血管疾患の発症の主な危険因子である。I I型糖尿病、心疾患、およびメタボリック症候群の他の発症を治療するには、脂質レベルおよびグルコースレベルの制御が必要であることが示唆されている（例えば、Diabetes 48: 1836-1841, 1999; JAMA 288: 2209-2716, 2002参照）。

遊離脂肪酸受容体G P R 4 0（F F A R、F F A R 1、またはF F A 1とも呼ばれる）は、細胞表面受容体であり、Gタンパク質共役受容体の遺伝子スーパーファミリーの一員であり、当初は、対応するタンパク質における7つの推定上の膜貫通領域が存在すると推定されたことに基づいて、いわゆるオーファン受容体、すなわち公知の配位子が見つからない受容体と識別された（Sawzdargo et al. (1997) Biochem. Biophys. Res. Commun. 239: 543-547）。G P R 4 0は、いくつかの特定の細胞型、すなわち膵臓β細胞およびインスリン分泌細胞株、ならびに腸内分泌細胞、味覚細胞に高度に発現することが見出されており、免疫細胞、脾細胞、ならびにヒトおよびサルに発現することが報告されている。一方、G sタンパク質およびG iタンパク質の活性化は、c A M Pの細胞内レベルを調節することも報告されているが、様々な鎖長の脂肪酸がG P R 4 0の内因性リガンドになると考えられ、その脂肪酸の活性化は、主に、細胞内シグナル伝達Gタンパク質のG qファミリーの調節、およびそれに付随する高カルシウムレベルの誘発に関連する。G P R 4 0は、特に長鎖F F A、特にオレイン酸、ならびにP P A Rガンマ作動薬であるロシグリタゾンによって活性化される。

【0004】

G P R 4 0の活性化因子として働く脂肪酸は、インスリン分泌細胞に発現するG P R 4 0受容体を介して、インスリンの血漿グルコース誘発性分泌の上昇を増大すると認識されている（Itoh et al. (2003) Nature 422: 173-176; Briscoe et al. (2003) J. Biol. C

10

20

30

40

50

hem. 278: 11303-11311; Kotarsky et al. (2003) Biochem. Biophys. Res. Commun. 301: 406-410)。当初の議論にかかわらず、GPR40作動薬の使用は、糖尿病の治療のためにインスリン放出を増大するのに適していると思われる（例えばDiabetes 2008, 57, 2211; J. Med. Chem. 2007, 50, 2807参照）。典型的に、長期の糖尿病治療によって、島活性が次第に低下するので、2型糖尿病患者は、長期間の治療が終了した後も、その代わりに毎日のインスリン注射による治療を必要とする。GPR40作動薬は、島機能を修復または保存する潜在的な可能性を有することができ、したがって、GPR40作動薬は、2型糖尿病患者の島機能の低下および喪失を遅延または防止できるという点でも有益となり得る。

【0005】

インクレチンGLP-1（グルカゴン様ペプチド-1）およびGIP（グルコース依存性インスリン分泌性ペプチド；胃抑制ペプチドとしても公知）は、インスリン分泌を刺激し、DPP-4によってインビボで急速に不活化されることが十分に確立されている。これらのペプチジルホルモンは、小腸上皮に位置する内分泌細胞によって分泌される。これらの内分泌細胞は、消化管腔内のグルコース濃度の増大を感知すると、インクレチン放出の誘発因子として作用する。インクレチンは、膵臓のベータ細胞への循環を介して運ばれ、食事の消化から生じる血糖の増大に関与して、より多量のインスリンをベータ細胞に分泌させる。さらに、CCK、GLP-1、GIP、PYYおよび可能な他のペプチドを含めた、腸内分泌細胞からのインクレチンの放出に対するGPR40調節因子の役割を示す研究によって、GPR40調節因子は、例えばインスリン放出に対するGLP-1と可能なGIPの相乗効果によって、間接的に膵ベータ細胞からのインスリンの放出が増強されることに寄与することもでき、他のインクレチン放出は、代謝性疾患に対するGPR40の調節の全体的に有益な貢献にも寄与し得ることが示唆されている。インクレチン血漿レベルの上昇を介する、インスリン放出に対するGPR40の調節の間接的な貢献は、DPP-4の阻害剤などのインクレチン分解に関与する酵素の阻害剤を併用投与することによって、さらに増強することができる。

インスリン不均衡は、重篤な代謝性疾患であるI型真性糖尿病などの状態をもたらす。インスリン分泌を調節するGPR40機能の調節は、GPR40機能を調節することができる治療剤が、糖尿病、ならびにその疾患に関連する、インスリン抵抗性、肥満、心血管疾患および脂質異常症を含めた状態などの障害を治療するのに有用となり得ることを示している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の目的は、Gタンパク質共役受容体GPR40に関して活性な、特にGタンパク質共役受容体GPR40の作動薬である、式(I)の化合物と以下に記載される新しい化合物、特に新しい2, 3-インダニルオキシジヒドロベンゾフラニル酢酸を提供することである。

本発明のさらなる一目的は、Gタンパク質共役受容体GPR40に対してインビトロおよび／またはインビボで活性化効果を有し、医薬として使用するのに適した薬理学的特性および薬物動態特性を有する新しい化合物、特に新しいインダニルオキシジヒドロベンゾフラニル酢酸を提供することである。

本発明のさらなる一目的は、特に、代謝性障害、例えば糖尿病、脂質異常症および／または肥満を治療するのに有効なGPR40作動薬を提供することである。

【0007】

本発明のさらなる一目的は、患者のGタンパク質共役受容体GPR40を活性化することによって媒介される疾患または状態を治療する方法を提供することである。

本発明のさらなる一目的は、本発明による少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物を提供することである。

本発明のさらなる一目的は、本発明による少なくとも1つの化合物と、1つまたは複数

10

20

30

40

50

の追加の治療剤の組合せを提供することである。

本発明のさらなる目的は、本明細書で先および以下に記載する説明、ならびに例によって当業者に明らかになる。

【0008】

GPR40調節因子、例えば国際公開第2004041266号（欧州特許第1559422号）、国際公開第2007033002号および国際公開第2009157418号に開示の化合物が、当技術分野で公知である。本発明のインダニルオキシジヒドロベンゾフラニル酢酸は、増強された効力、高い代謝的および／または化学的安定性、高い選択性および耐用性、増強された可溶性、ならびに安定な塩を形成する可能性などのいくつかの利点を提供することができる。

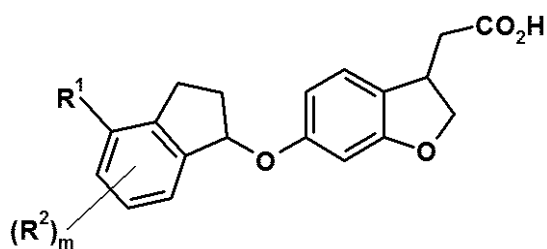
10

【課題を解決するための手段】

【0009】

第1の態様では、本発明は、式Iの化合物

【化1】



20

I

（式中、

R^1 は、フェニル環、テトラゾリル環、ならびに=N-、-NH-、-O-および-S-から互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有している5員または6員の芳香族複素環からなる群 R^1-G1 から選択され、

第2の環は、前記フェニルまたは芳香族複素環に縮合環化されていてもよく、

前記第2の環は、5員または6員の不飽和または芳香族であり、=N-、-NH-、-O-および-S-から互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有してもよく、ただしヘテロ原子の2つまでのみが、OおよびSであり、O-O、S-SおよびS-O結合は形成されず、前記第2の環において、ヘテロ原子の存在とは独立に、1つまたは2つの CH_2 基は、-C(=O)-、-S(=O)-または-S(=O)₂-によって置き換えられていてもよく、

30

前記フェニル環、テトラゾリル環、芳香族複素環、縮合環化したフェニル環、および縮合環化した芳香族複素環は、1つの基 R^3 で置換されており、

フェニル環、テトラゾリル環、芳香族複素環、縮合環化したフェニル環、および縮合環化した芳香族複素環のそれぞれは、 R^4 から独立に選択される1～4個の基でさらに置換されていてもよく、

前記芳香族複素環および／または前記第2の環において、1つまたは複数のNH基中のH原子は、存在する場合には、 R^N または R^3 によって置き換えられており、

40

【0010】

R^2 は、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、NC-、 $H_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} -アルキル-N $R^N-C(=O)-$ 、 $HO-C(=O)-$ 、 C_{1-4} -アルキル-O-C(=O)-、 C_{1-4} -アルキルオキシ、および C_{1-4} -アルキル-S(=O)₂-からなる群 R^2-G1 から選択され、

列挙されている基に含まれる任意のアルキルおよびシクロアルキル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、複数の R^2 は、mが2または3である場合には同じでも異なってもよく、

【0011】

R^3 は、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロア

50

ルキル、 C_{1-4} -アルキル-NH-、 $(C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ N-、 C_{1-6} -アルキル-O-、 C_{3-6} -シクロアルキル-O-、 C_{1-4} -アルキル-S-、 C_{1-4} -アルキル-S(=O)-、および C_{1-4} -アルキル-S(=O) $_2$ からなる群 R^3 -G1から選択され、
 列挙されている基に含まれる各アルキルおよびシクロアルキル基ならびに各アルキルおよびシクロアルキルサブ基は、 R^5 から独立に選択される1~3個の基で置換されており、
 1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、

あるいは、 R^3 は、 C_{1-4} -アルキル-C(=O)-、ヘテロシクリル-C(=O)-、HNR^N-C(=O)-、 C_{1-4} -アルキル-NR^N-C(=O)-、 C_{3-6} -シクロアルキル-NR^N-C(=O)-、ヘテロシクリル-NR^N-C(=O)-、フェニル-NR^N-C(=O)-、ヘテロアリール-NR^N-C(=O)-、HO₂C-、 C_{1-4} -アルキル-O-C(=O)-、 C_{3-6} -シクロアルキル-O-C(=O)-、ヘテロシクリル-O-C(=O)-、-NHR^N、 C_{1-4} -アルキル-C(=O)NR^N-、 C_{3-6} -シクロアルキル-C(=O)NR^N-、ヘテロシクリル-C(=O)NR^N-、フェニル-C(=O)NR^N-、ヘテロアリール-C(=O)NR^N-、 C_{1-4} -アルキル-S(=O) $_2$ NR^N-、 C_{3-6} -シクロアルキル-S(=O) $_2$ NR^N-、ヘテロシクリル-S(=O) $_2$ NR^N-、フェニル-S(=O) $_2$ NR^N-、ヘテロアリール-S(=O) $_2$ NR^N-、ヘテロシクリル-O-、フェニル-O-、ヘテロアリール-O-、 C_{3-6} -シクロアルキル-S-、ヘテロシクリル-S-、フェニル-S-、ヘテロアリール-S-、 C_{3-6} -シクロアルキル-S(=O)-、ヘテロシクリル-S(=O)-、フェニル-S(=O)-、ヘテロアリール-S(=O)-、 C_{3-6} -シクロアルキル-S(=O) $_2$ -、ヘテロシクリル-S(=O) $_2$ -、フェニル-S(=O) $_2$ -、ヘテロアリール-S(=O) $_2$ -、HNR^N-S(=O) $_2$ -、 C_{1-4} -アルキル-NR^N-S(=O) $_2$ -、ヘテロシクリル、フェニル、およびヘテロアリールから選択され、

【0012】

列挙されている基に含まれる各アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基またはサブ基は、 R^5 から独立に選択される1~3個の基で置換されていてもよく、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、

各フェニルおよびヘテロアリール基は、 R^6 から独立に選択される1~5個の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロシクリルは、

1つのCH₂基が-NH-または-O-によって置き換えられている、シクロブチル基、
 1つのCH₂基が-C(=O)-、-NH-、-O-、-S(=O)-もしくは-S(=O) $_2$ -によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和のC₅₋₇-シクロアルキル基、

1つのCH₂基が-NH-もしくは-O-によって置き換えられており、第2のCH₂基が-NH-、-C(=O)-、-S(=O)-もしくは-S(=O) $_2$ -によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和のC₅₋₇-シクロアルキル基、ならびに

2つのCH₂基が-NH-によって置き換えられているか、または一方のCH₂基が-NH-によって置き換えられており、他方のCH₂基が-O-によって置き換えられており、
 第3のCH₂基が-C(=O)-、-S(=O)-もしくは-S(=O) $_2$ -によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和のC₅₋₇-シクロアルキル基

から選択され、

【0013】

ヘテロアリールは、

テトラゾリル環、ならびに=N-、-NH-、-O-および-S-から互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有している5員または6員の芳香族複素環から選択され、-HC=N-単位を含有している複素芳香族基において、この基は、-NH-C(=O)-によって置き換えられていてもよく、

1つまたは複数のNH基を有するヘテロアリアルおよびヘテロシクリル環において、NH基のそれぞれは、 NR^{N} または NR^5 によって置き換えられており、
ただし、 R^3 は全体で、 C_{1-4} -アルキル-、 C_{1-4} -アルキル-O- C_{1-4} -アルキル、 H
 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 C_{3-4} -アルケニル、 C_{3-4} -アルキニル、 $\text{H}_2\text{N}-$ 、 C_{1-4} -アル
キル-NH-、 $(\text{C}_{1-4}-\text{アルキル})_2\text{N}-$ 、 C_{1-4} -アルキル-O-、 C_{1-4} -アルキル-
S-、 C_{1-4} -アルキル-S(=O)-、および C_{1-4} -アルキル-S(=O)₂になるこ
とはできず、

【0014】

R^4 は、F、Cl、Br、I、CN、-OH、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキ
ル-、 $\text{HO}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-O- C_{1-4} -アルキル、 $-\text{NR}^{\text{N}}\text{H}$ 、 C_{1-4} -アルキル- $\text{NR}^{\text{N}}-$ 、 C_{1-4} -アルキル-O-、 C_{3-6} -シクロアルキル-O-、 C_{1-4} -アルキル-O- C_{1-4} -アルキル-O-、 C_{1-4} -アルキル-S-、 C_{1-4} -アルキル-S(=O)-、および C_{1-4} -アルキル-S(=O)₂-からなる群 $\text{R}^4-\text{G}1$ から選択され、

列挙されている基に含まれる任意のアルキルおよびシクロアルキル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、

【0015】

R^5 は、Cl、Br、I、 C_{1-4} -アルキル-、CN、 C_{3-6} -シクロアルキル-、ヘテ
ロシクリル-C(=O)-、 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル- $\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{O})-$ 、ヘテロシクリル- $\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{O})-$ 、フェニル- $\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{O})-$ 、ヘテロアリアル- $\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 C_{1-4} -アルキル-O-C(=O)-、 $-\text{NHR}^{\text{N}}$ 、 C_{1-4} -アルキル- $\text{NR}^{\text{N}}-$ 、 C_{1-4} -アルキル-C(=O) $\text{NR}^{\text{N}}-$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル-C(=O) $\text{NR}^{\text{N}}-$ 、ヘテロシクリル-C(=O) $\text{NR}^{\text{N}}-$ 、フェニル-C(=O) $\text{NR}^{\text{N}}-$ 、ヘテロアリアル-C(=O) $\text{NR}^{\text{N}}-$ 、 C_{1-4} -アルキル-S(=O)₂ $\text{NR}^{\text{N}}-$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル-S(=O)₂ $\text{NR}^{\text{N}}-$ 、ヘテロシクリル-S(=O)₂ $\text{NR}^{\text{N}}-$ 、フェニル-S(=O)₂ $\text{NR}^{\text{N}}-$ 、ヘテロアリアル-S(=O)₂ $\text{NR}^{\text{N}}-$ 、-OH、 C_{1-4} -アルキル-O-、 C_{1-4} -アルキル-O- C_{1-4} -アルキル-O-、 C_{3-6} -シクロアルキル-O-、ヘテロシクリル-O-、フェニル-O-、ヘテロアリアル-O-、 C_{1-4} -アルキル-S-、 C_{3-6} -シクロアルキル-S-、ヘテロシクリル-S-、フェニル-S-、ヘテロアリアル-S-、 C_{1-4} -アルキル-S(=O)-、 C_{3-6} -シクロアルキル-S(=O)-、ヘテロシクリル-S(=O)-、フェニル-S(=O)-、ヘテロアリアル-S(=O)-、 C_{1-4} -アルキル-S(=O)₂-、 C_{3-6} -シクロアルキル-S(=O)₂-、ヘテロシクリル-S(=O)₂-、フェニル-S(=O)₂-、ヘテロアリアル-S(=O)₂-、 $\text{H}_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $\text{NR}^{\text{N}}-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、ヘテロシクリル、フェニル、およびヘテロアリアルからなる群 $\text{R}^5-\text{G}1$ から選択され、

列挙されている基に含まれる任意のアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、 $\text{H}_3\text{C}-$ 、 $\text{HO}-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-$ およびCNから独立に選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく、

【0016】

ヘテロシクリルは、

1つの CH_2 基が $-\text{NR}^{\text{N}}-$ または $-\text{O}-$ によって置き換えられている、シクロブチル基、
1つの CH_2 基が $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{N}}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ もしくは $-\text{S}(=\text{O})_2-$ によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-7} -シクロアルキル基、

1つの CH_2 基が $-\text{NR}^{\text{N}}-$ もしくは $-\text{O}-$ によって置き換えられており、第2の CH_2 基が $-\text{NR}^{\text{N}}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ もしくは $-\text{S}(=\text{O})_2-$ によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-7} -シクロアルキル基、ならびに

10

20

30

40

50

2つのCH₂基が-NR^N-によって置き換えられているか、または一方のCH₂基が-NR^N-によって置き換えられており、他方のCH₂基が-O-によって置き換えられており、第3のCH₂基が-C(=O)-、-S(=O)-もしくは-S(=O)₂-によって置き換えられており、かつ／または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和のC₅₋₇-シクロアルキル基から選択され、

【0017】

ヘテロアリアルは、

テトラゾリル環、ならびに=N-、-NH-、-O-および-S-から互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有している5員または6員の芳香族複素環から選択され、-HC=N-単位を含有している複素芳香族基において、この基は、-NR^N-C(=O)-によって置き換えられていてもよく、1つまたは複数のNH基を有する芳香族複素環において、NH基のそれぞれは、NR^Nによって置き換えられており、各ヘテロアリアル基は、F、Cl、-CH₃、-CNおよび-O-CH₃から独立に選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、

【0018】

R⁶は、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、H-O-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル-O-C₁₋₄-アルキル、R^NHN-、C₁₋₄-アルキル-O-、-S(=O)-C₁₋₄-アルキル、およびS(=O)₂-C₁₋₄-アルキルからなる群R⁶-G1から選択され、

列挙されている基に含まれる任意のアルキルおよびシクロアルキル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、

R^Nは、互いに独立に、H、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-NH-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-N(C₁₋₄-アルキル)-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-O-C(=O)-、およびC₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-からなる群R^N-G1から選択され、

mは、0、1、2および3から選択される整数であり、

本明細書で先に言及した任意の定義において、別段指定されない限り、任意のアルキル基またはサブ基は、直鎖または分岐であってよい、

そのイソ型、互変異性体、立体異性体、代謝産物、プロドラッグ、溶媒和物、水和物および塩、特に無機もしくは有機酸もしくは塩基との生理的に許容されるその塩、またはそれらの組合せに関する。

「1つまたは複数のF原子で置換されていてもよい」という表現は、それぞれの基またはサブ部分の炭素原子に結合した1つから逐次的にすべてのH原子が、F原子によって置き換えられていてもよく、または置き換えられていなくてもよいことを意味し、好ましくは1～5個のH原子、またはより好ましくは1～3個のH原子が、F原子によって置き換えられていてもよい。

定義内で使用される拡張文字-Gnは、それぞれの置換基の種数nを識別することを意味する。例えば、R¹-G1は、置換基R¹の種数1を定義する。

【0019】

さらなる一態様では、本発明は、一般式Iの1つもしくは複数の化合物、または本発明による1つもしくは複数の薬学的に許容されるその塩を含み、1つまたは複数の不活性な担体および／または希釈剤と一緒に含んでもよい医薬組成物に関する。

さらなる一態様では、本発明は、一般式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を患者に投与することを特徴とする、治療を必要としている患者のGタンパク質共役受容体GPR40を活性化することによって媒介される疾患または状態を治療する方法に関する。

本発明の別の態様によれば、治療有効量の一般式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を患者に投与することを特徴とする、治療を必要としている患者の糖尿病、脂質異常症および／または肥満などの代謝性疾患または障害を治療する方法を提供する。

本発明の別の態様によれば、本明細書で先および以下に記載する治療方法のための医薬を製造するための、一般式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用を提供する。

本発明の別の態様によれば、本明細書で先および以下に記載する治療方法で使用するための、一般式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0020】

さらなる一態様では、本発明は、治療を必要としている患者に、治療有効量の一般式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩を、治療有効量の 1 つまたは複数の追加の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む、患者の G タンパク質共役受容体 G P R 40 の活性化によって媒介される疾患または状態を治療する方法に関する。

10

さらなる一態様では、本発明は、G タンパク質共役受容体 G P R 40 の活性化によって媒介される疾患または状態を治療するために、一般式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩を、1 つまたは複数の追加の治療剤と組み合わせて使用することに関する。

さらなる一態様では、本発明は、一般式 I による化合物または薬学的に許容されるその塩および 1 つまたは複数の追加の治療剤を含み、1 つまたは複数の不活性な担体および／または希釈剤と一緒に含んでいてもよい、医薬組成物に関する。

本発明の他の態様は、本明細書で先および以下に記載の明細書および実験部分から、当業者に明らかになる。

【発明を実施するための形態】

【0021】

20

別段指定されない限り、基、残基および置換基、特に R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^N および m は、先および以下に定義の通りである。残基、置換基または基が、例えば R^N として化合物中に数回生じる場合、それらは同じまたは異なる意味を有することができる。本発明による化合物の個々の基および置換基のいくつかの好ましい意味を、以下に記載する。これらの定義は、どれもそれぞれ互いに組み合わせることができる。

【0022】

R^1 :

R^1-G1 :

基 R^1 は、好ましくは本明細書で先に定義の通り、群 R^1-G1 から選択される。

R^1-G2 :

30

一実施形態によれば、基 R^1 は、フェニル環、テトラゾリル環、 $=N-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ および $-S-$ から互いに独立に選択される 2 つまたは 3 つのヘテロ原子を含有している 5 員の芳香族複素環（ただし、ヘテロ原子の 1 つまでは、 $-O-$ または $-S-$ である）、ならびに 1 つまたは 2 つの $=N-$ 原子を含有している 6 員の芳香族複素環からなる群 R^1-G2 から選択され、

第 2 の環は、前記フェニル環ならびに 5 員および 6 員の芳香族複素環に縮合環化されていてもよく、前記第 2 の環は、5 員または 6 員の不飽和または芳香族であり、 $=N-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ および $-S-$ から互いに独立に選択される 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含有していてもよく、ただし、 $O-O$ 、 $S-S$ および $S-O$ 結合は形成されず、前記第 2 の環において、ヘテロ原子の存在とは独立に、1 つまたは 2 つの $-CH_2-$ 基は、 $-C(=O)-$ または $-S(=O)_2-$ によって置き換えられていてもよく、

40

前記芳香族複素環および／または前記第 2 の環中、1 つまたは複数の NH 基における H 原子は、存在する場合には、 R^N または R^3 によって置き換えられており、

前記フェニル環、テトラゾリル環、芳香族複素環、縮合環化したフェニル環、および縮合環化した芳香族複素環のそれぞれは、1 つの基 R^3 で置換されており、 R^4 から独立に選択される 1 つまたは 2 つの置換基でさらに置換されていてもよい。

【0023】

R^1-G2a :

一実施形態によれば、基 R^1 は、フェニル環、テトラゾリル環、 $=N-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ および $-S-$ から互いに独立に選択される 2 つまたは 3 つのヘテロ原子を含有してい

50

る5員の芳香族複素環、ならびに1つまたは2つの=N-原子を含有している6員の芳香族複素環からなる群 R^1-G2a から選択され、

前記5員の芳香族複素環中、1つまたは複数のNH基におけるH原子は、 R^N または R^3 で置き換えられており、

前記フェニル環、テトラゾリル環および芳香族複素環のそれぞれは、1つの基 R^3 で置換されており、 R^4 から独立に選択される1つまたは2つの置換基でさらに置換されているもよい。

【0024】

R^1-G2b :

一実施形態によれば、基 R^1 は、フェニル環、=N-、-NH-、-O-および-S-から互いに独立に選択される2つまたは3つのヘテロ原子を含有している5員の芳香族複素環、ならびに1つまたは2つの=N-原子を含有している6員の芳香族複素環からなる群 R^1-G2b から選択され、第2の5員または6員の不飽和または芳香環は、前記フェニル環、ならびに=N-、-NH-、-O-および-S-から互いに独立に選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含有しているもよい5員および6員の芳香族複素環に縮合環化しており、ただし、O-O、S-SおよびS-O結合は形成されず、前記第2の環中、1つまたは2つの-CH₂-基は、-C(=O)-または-S(=O)₂-によって置き換えられていてもよく、

前記芳香族複素環および前記第2の環中、1つまたは複数のNH基におけるH原子は、存在する場合には、 R^N または R^3 によって置き換えられており、

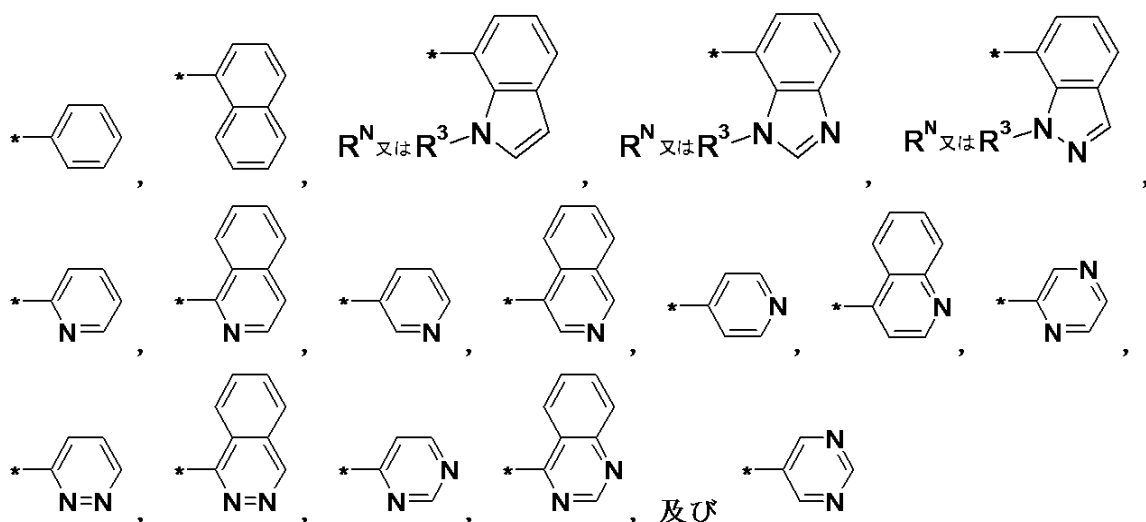
各縮合環化したフェニル環および縮合環化した芳香族複素環は、1つの基 R^3 で置換されており、 R^4 から独立に選択される1つまたは2つの置換基でさらに置換されているもよい。

【0025】

R^1-G3 :

一実施形態によれば、基 R^1 は、

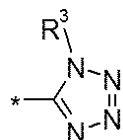
【化2】



からなる群 R^1-G3 から選択され、

各基は、1つの基 R^3 で置換されており、 R^4 および

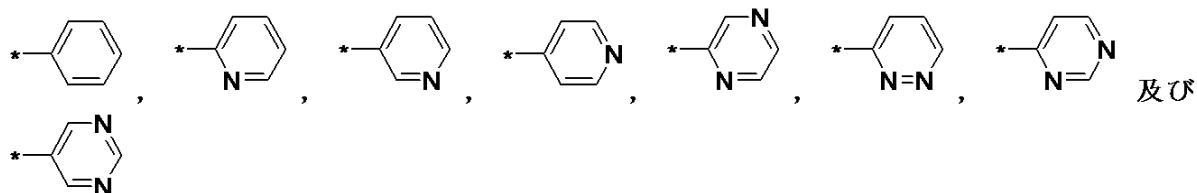
【化3】



から独立に選択される1つまたは2つの基でさらに置換されているもよい。

R^1-G3a :

一実施形態によれば、基 R^1 は、
【化 4】



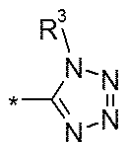
からなる群 R^1-G3a から選択され、
各基は、1つの基 R^3 で置換されており、 R^4 から独立に選択される1つまたは2つの基で
さらに置換されていてもよい。 10

【0026】

R^1-G3b :

一実施形態によれば、基 R^1 は、

【化 5】



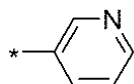
からなる群 R^1-G3b から選択される。 20

【0027】

R^1-G3c :

別の実施形態では、基 R^1 は、

【化 6】



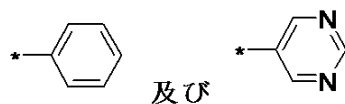
からなる群 R^1-G4 から選択され、これは、1つの基 R^3 で置換されており、 R^4 から独立に
選択される1つまたは2つの基でさらに置換されていてもよい。

【0028】

R^1-G4 :

別の実施形態によれば、基 R^1 は、

【化 7】

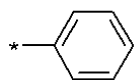


からなる群 R^1-G4 から選択され、
各基は、1つの基 R^3 で置換されており、 R^4 から独立に選択される1つまたは2つの基で
さらに置換されていてもよい。

R^1-G4a : 40

別の実施形態では、基 R^1 は、

【化 8】



からなる群 R^1-G4a から選択され、これは、1つの基 R^3 で置換されており、 R^4 から独立に
選択される1つまたは2つの基でさらに置換されていてもよい。

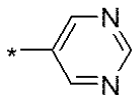
【0029】

R^1-G4b :

別の実施形態では、基 R^1 は、

50

【化 9】



からなる群 $R^1-G 4 b$ から選択され、これは、1つの基 R^3 で置換されており、 R^4 から独立に選択される1つまたは2つの基でさらに置換されていてもよい。

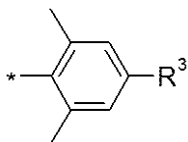
【0030】

$R^1-G 5$:

別の実施形態では、基 R^1 は、

【化 10】

10



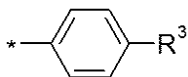
からなる群 $R^1-G 5$ から選択される。

$R^1-G 5 a$:

別の実施形態では、基 R^1 は、

【化 11】

20



からなる群 $R^1-G 5 a$ から選択される。

【0031】

R^2 :

$R^2-G 1$:

基 R^2 は、好ましくは、本明細書で先に定義の群 $R^2-G 1$ から選択される。

$R^2-G 2$:

別の実施形態では、基 R^2 は、F、Cl、Br、 H_3C- 、 H_2FC- 、 F_3C- 、シクロプロピル、 $NC-$ 、 F_2HC-O- 、 F_3C-O- および $H_3C-S(=O)_2-$ からなる群 $R^2-G 2$ から選択される。

30

$R^2-G 3$:

別の実施形態では、基 R^2 は、F、Cl、Br、 H_2FC- 、 F_3C- 、 $NC-$ および F_3C-O- からなる群 $R^2-G 3$ から選択される。

【0032】

$R^2-G 4$:

別の実施形態では、基 R^2 は、F、Cl および $NC-$ からなる群 $R^2-G 4$ から選択される。

$R^2-G 4 a$:

別の実施形態では、基 R^2 は、F、Cl、 F_3C- および $NC-$ からなる群 $R^2-G 4 a$ から選択される。

40

$R^2-G 4 b$:

別の実施形態では、基 R^2 は、F からなる群 $R^2-G 4 b$ から選択される。

$R^2-G 4 c$:

別の実施形態では、基 R^2 は、 F_3C- からなる群 $R^2-G 4 c$ から選択される。

【0033】

R^3 :

$R^3-G 1$:

基 R^3 は、好ましくは、本明細書で先に定義の群 $R^3-G 1$ から選択される。

$R^3-G 2 a$:

50

別の実施形態では、基 R^3 は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-4} -アルキル-O-、 C_{3-6} -シクロアルキル-O-、 C_{1-4} -アルキル-S(=O)-および C_{1-4} -アルキル-S(=O)₂-からなる群 R^3 -G2 から選択され、

列挙されている基に含まれる各アルキルおよびシクロアルキル基ならびに各アルキルおよびシクロアルキルサブ基は、 R^5 から独立に選択される 1~3 個の基で置換されており、1 つまたは複数の F 原子で置換されていてもよく、

あるいは、基 R^3 は、

C_{1-4} -アルキル-C(=O)-、ヘテロシクリル-C(=O)-、 HNR^N -C(=O)-、 C_{1-4} -アルキル- NR^N -C(=O)-、 C_{3-6} -シクロアルキル- NR^N -C(=O)-、ヘテロシクリル- NR^N -C(=O)-、フェニル- NR^N -C(=O)-、ヘテロアリール- NR^N -C(=O)-、 C_{1-4} -アルキル-C(=O) NR^N -、 C_{3-6} -シクロアルキル-C(=O) NR^N -、ヘテロシクリル-C(=O) NR^N -、フェニル-C(=O) NR^N -、ヘテロアリール-C(=O) NR^N -、 C_{1-4} -アルキル-S(=O)₂ NR^N -、 C_{3-6} -シクロアルキル-S(=O)₂ NR^N -、ヘテロシクリル-S(=O)₂ NR^N -、フェニル-S(=O)₂ NR^N -、ヘテロアリール-S(=O)₂ NR^N -、ヘテロシクリル-O-、フェニル-O-、ヘテロアリール-O-、 C_{3-6} -シクロアルキル-S(=O)-、ヘテロシクリル-S(=O)-、フェニル-S(=O)-、ヘテロアリール-S(=O)-、 C_{3-6} -シクロアルキル-S(=O)₂-、ヘテロシクリル-S(=O)₂-、フェニル-S(=O)₂-、ヘテロアリール-S(=O)₂-、 HNR^N -S(=O)₂-、 C_{1-4} -アルキル- NR^N -S(=O)₂-、ヘテロシクリル、フェニル、およびヘテロアリール、

から選択され、

列挙されている基に含まれる各アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基またはサブ基は、 R^5 から独立に選択される 1~3 個の基で置換されていてもよく、1 つまたは複数の F 原子で置換されていてもよく、

各フェニルおよびヘテロアリール基は、 R^6 から独立に選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよく、

【0034】

ヘテロシクリルは、

1 つの CH_2 基が-NH-または-O-によって置き換えられている、シクロブチル基、1 つの CH_2 基が-C(=O)-、-NH-、-O-、-S(=O)-もしくは-S(=O)₂-によって置き換えられており、かつ/または 1 つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和または一不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、

1 つの CH_2 基が-NH-もしくは-O-によって置き換えられており、第 2 の CH_2 基が-NH-、-C(=O)-、-S(=O)-もしくは-S(=O)₂-によって置き換えられており、かつ/または 1 つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和または一不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、ならびに

2 つの CH_2 基が-NH-によって置き換えられているか、または一方の CH_2 基が-NH-によって置き換えられており、他方の CH_2 基が-O-によって置き換えられており、第 3 の CH_2 基が-C(=O)-、-S(=O)-もしくは-S(=O)₂-によって置き換えられており、かつ/または 1 つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和または一不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基

から選択され、

【0035】

ヘテロアリールは、

テトラゾリル環、ピリジン-2-オニル環、=N-、-NH-、O および S から互いに独立に選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有している 5 員の芳香族複素環、ならびに 1 つまたは 2 つの=N-原子を含有している 6 員の芳香族複素環から選択され、

1 つまたは複数の NH 基を有するヘテロアリールおよびヘテロシクリル環において、NH 基のそれぞれは、 NR^N または NR^5 によって置き換えられており、

ただし、 R^3 は全体で、 C_{1-4} -アルキル-、 C_{1-4} -アルキル-O- C_{1-4} -アルキル、 H
O- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-O-、 C_{1-4} -アルキル-S(=O)-、およ
び C_{1-4} -アルキル-S(=O)₂になることはできない。

【0036】

R^3 -G2a:

別の実施形態では、基 R^3 は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル-、 C_{1-4} -
アルキル-O-、 C_{3-6} -シクロアルキル-O-、 C_{1-4} -アルキル-S(=O)-、および
 C_{1-4} -アルキル-S(=O)₂-からなる群 R^3 -G2aから選択され、

列挙されている基に含まれる各アルキルおよびシクロアルキル基ならびに各アルキルおよ
びシクロアルキルサブ基は、 R^5 から独立に選択される1~3個の基で置換されており、
1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、

あるいは、基 R^3 は、 C_{1-4} -アルキル-C(=O)-、ヘテロシクリル-C(=O)-、
 HNR^N -C(=O)-、 C_{1-4} -アルキル- NR^N -C(=O)-、 C_{3-6} -シクロアルキ
ル- NR^N -C(=O)-、ヘテロシクリル- NR^N -C(=O)-、フェニル- NR^N -
C(=O)-、ヘテロアリール- NR^N -C(=O)-、 C_{1-4} -アルキル-C(=O) NR^N -、 C_{3-6} -シクロアルキル-C(=O) NR^N -、ヘテロシクリル-C(=O) NR^N -
、フェニル-C(=O) NR^N -、ヘテロアリール-C(=O) NR^N -、 C_{1-4} -アル
キル-S(=O)₂ NR^N -、 C_{3-6} -シクロアルキル-S(=O)₂ NR^N -、ヘテロシク
リル-S(=O)₂ NR^N -、フェニル-S(=O)₂ NR^N -、ヘテロアリール-S(=O)
)₂ NR^N -、ヘテロシクリル-O-、フェニル-O-、ヘテロアリール-O-、 C_{3-6} -
シクロアルキル-S(=O)-、ヘテロシクリル-S(=O)-、フェニル-S(=O)
-、ヘテロアリール-S(=O)-、 C_{3-6} -シクロアルキル-S(=O)₂-、ヘテロシ
クリル-S(=O)₂-、フェニル-S(=O)₂-、ヘテロアリール-S(=O)₂-、
 HNR^N -S(=O)₂-、 C_{1-4} -アルキル- NR^N -S(=O)₂-、ヘテロシクリル、
フェニル、およびヘテロアリールから選択され、

列挙されている基に含まれる各アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基または
サブ基は、 R^5 から独立に選択される1~3個の基で置換されていてもよく、1つまたは
複数のF原子で置換されていてもよく、

各フェニルおよびヘテロアリール基は、 R^6 から独立に選択される1~3個の置換基で置
換されていてもよく、

【0037】

ヘテロシクリルは、

1つの CH_2 基が-NH-または-O-によって置き換えられている、シクロブチル基、
1つの CH_2 基が-C(=O)-、-NH-、-O-、-S(=O)-もしくは-S(=O)₂-
によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換え
られている、飽和または一不飽和の C_{5-7} -シクロアルキル基、

1つの CH_2 基が-NH-もしくは-O-によって置き換えられており、第2の CH_2 基が
-NH-、-C(=O)-、-S(=O)-もしくは-S(=O)₂-によって置き換え
られており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または一
不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、ならびに

2つの CH_2 基が-NH-によって置き換えられているか、または一方の CH_2 基が-NH-
によって置き換えられており、他方の CH_2 基が-O-によって置き換えられており、
第3の CH_2 基が-C(=O)-、-S(=O)-もしくは-S(=O)₂-によって置き
換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和また
は一不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基

から選択され、

【0038】

ヘテロアリールは、

テトラゾリル環、=N-、-NH-、OおよびSから互いに独立に選択される1、2また
は3個のヘテロ原子を含有している5員の芳香族複素環、ならびに1つまたは2つの=N

10

20

30

40

50

—原子を含有している6員の芳香族複素環から選択され、—HC=N—単位は、—NH—C(=O)—によって置き換えられていてもよく、

1つまたは複数のNH基を有するヘテロアリールおよびヘテロシクリル環において、NH基のそれぞれは、NR^NまたはNR⁵によって置き換えられており、

ただし、R³は全体で、C₁₋₄—アルキル—、C₁₋₄—アルキル—O—C₁₋₄—アルキル、HO—C₁₋₄—アルキル、C₁₋₄—アルキル—O—、C₁₋₄—アルキル—S(=O)—、およびC₁₋₄—アルキル—S(=O)₂になることはできない。

【0039】

R³—G3:

別の実施形態では、基R³は、C₁₋₄—アルキル、C₃₋₆—シクロアルキル—、C₁₋₄—アルキル—O—、およびC₃₋₆—シクロアルキル—O—からなる群R³—G3から選択され、
10
列挙されている基に含まれる各アルキルおよびシクロアルキル基ならびに各アルキルおよびシクロアルキルサブ基は、R⁵から独立に選択される1〜3個の基で置換されており、
1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、

あるいは、基R³は、H₃C—C(=O)—、ヘテロシクリル—C(=O)—、H₂N—C(=O)—、C₁₋₃—アルキル—NR^N—C(=O)—、C₁₋₄—アルキル—C(=O)NR^N—、C₃₋₆—シクロアルキル—C(=O)NR^N—、ヘテロシクリル—C(=O)NR^N—、C₁₋₄—アルキル—S(=O)₂NR^N—、ヘテロシクリル—O—、フェニル—O—、
20
ヘテロアリール—O—、ヘテロシクリル—S(=O)₂—、H₂N—S(=O)₂—、ヘテロシクリル、フェニル、およびヘテロアリールから選択され、

列挙されている基に含まれる各アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基またはサブ基は、R⁵から独立に選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく、
1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、

各フェニルおよびヘテロアリール基は、R⁶から独立に選択される1〜3個の置換基で置換されていてもよく、

【0040】

ヘテロシクリルは、

1つのCH₂基が—NH—または—O—によって置き換えられている、シクロブチル基、
1つのCH₂基が—C(=O)—、—NH—、—O—もしくは—S(=O)₂—によって置き換えられており、かつ／または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または一不飽和のC₅₋₆—シクロアルキル基、
30

1つのCH₂基が—NH—もしくは—O—によって置き換えられており、第2のCH₂基が、—C(=O)—もしくは—S(=O)₂—によって置き換えられており、かつ／または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または一不飽和のC₅₋₆—シクロアルキル基

から選択され、

【0041】

ヘテロアリールは、

ピリジン—2—オニル環、=N—、—NH—、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有している5員の芳香族複素環、ならびに1つまたは2つの=N—原子を含有している6員の芳香族複素環から選択され、
40

1つまたは複数のNH基を有するヘテロアリールおよびヘテロシクリル環において、NH基のそれぞれは、NR^NまたはNR⁵によって置き換えられており、

ただし、R³は全体で、C₁₋₄—アルキル—、C₁₋₄—アルキル—O—C₁₋₄—アルキル、HO—C₁₋₄—アルキル、およびC₁₋₄—アルキル—O—になることはできない。

【0042】

R³—G3a:

別の実施形態では、基R³は、C₁₋₄—アルキル、C₃₋₆—シクロアルキル—、C₁₋₄—アルキル—O—、およびC₃₋₆—シクロアルキル—O—からなる群R³—G3aから選択され、
50

列挙されている基に含まれる各アルキルおよびシクロアルキル基ならびに各アルキルおよびシクロアルキルサブ基は、 R^5 から独立に選択される1～3個の基で置換されており、1～3個のF原子で置換されていてもよく、

あるいは、基 R^3 は、

1つの $HO-$ または H_3C-O- 基で置換されている C_3- アルキル- $S(=O)_2-$;
 $H_3C-C(=O)-$ 、ヘテロシクリル- $C(=O)-$ 、 $H_2N-C(=O)-$ 、テトラヒ
 ドピラン-4-イル-NH- $C(=O)-$ 、 C_{1-3} -アルキル- $NR^N-C(=O)-$ 、
 C_{1-4} -アルキル- $C(=O)NR^N-$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル- $C(=O)NR^N-$ 、ヘ
 テロシクリル- $C(=O)NR^N-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $S(=O)_2NR^N-$ 、ヘテロシク
 リル- $O-$ 、フェニル- $O-$ 、ヘテロアリール- $O-$ 、ヘテロシクリル- $S(=O)_2-$
 $H_2N-S(=O)_2-$ 、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリール

10

から選択され、

列挙されている基に含まれる各アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基またはサブ基は、 R^5 から独立に選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく、1～3個のF原子で置換されていてもよく、

各フェニルおよびヘテロアリール基は、 R^6 から独立に選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロシクリルは、

1つの CH_2 基が-NH-または-O-によって置き換えられている、シクロブチル基、
 1つの CH_2 基が- $C(=O)-$ 、-NH-、-O-もしくは- $S(=O)_2-$ によって置
 き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和ま
 たは一不飽和の C_{5-7} -シクロアルキル基、

20

1つの CH_2 基が-NH-もしくは-O-によって置き換えられており、第2の CH_2 基が、
 - $C(=O)-$ もしくは- $S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ/または
 1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または一不飽和の C_{5-6} -シクロア
 ルキル基

から選択され、

【0043】

ヘテロアリールは、

テトラゾリル、=N-、-NH-、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または
 3個のヘテロ原子を含有している5員の芳香族複素環、ならびに1つまたは2つの=N-
 原子を含有している6員の芳香族複素環から選択され、-HC=N-単位は、-NH-C
 (= O)-によって置き換えられていてもよく、

30

1つまたは複数のNH基を有するヘテロアリールおよびヘテロシクリル環において、NH
 基のそれぞれは、 NR^N または NR^5 によって置き換えられており、

ただし、 R^3 は全体で、 C_{1-4} -アルキル-、 C_{1-4} -アルキル-O- C_{1-4} -アルキル、H
 O- C_{1-4} -アルキル、および C_{1-4} -アルキル-O-になることはできない。

【0044】

R^3-G4 :

別の実施形態では、基 R^3 は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル-、 C_{1-4} -ア
 ルキル-O-、および C_{3-6} -シクロアルキル-O-からなる群 R^3-G4 から選択され、
 列挙されている基に含まれる各アルキルおよびシクロアルキル基ならびに各アルキルおよ
 びシクロアルキルサブ基は、 R^5 から選択される1つの基で置換されており、1つまたは
 2つの H_3C- 基で置換されていてもよく、

40

あるいは、基 R^3 は、 $H_3C-C(=O)-$ 、ヘテロシクリル- $C(=O)-$ 、 H_2N-C
 (= O)-、 $H_3C-NR^N-C(=O)-$ 、ヘテロシクリル-O-、ヘテロアリール-O
 -、 $H_2N-S(=O)_2-$ 、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリールから選択さ
 れ、

列挙されている基に含まれる各ヘテロシクリル基またはサブ基は、 R^5 から独立に選択さ
 れる1つまたは2つの基で置換されていてもよく、1つまたは複数のF原子で置換されて

50

いてもよく、

各フェニルおよびヘテロアリール基は、 R^6 から独立に選択される1つまたは2つの置換基で置換されているいてもよく、

【0045】

ヘテロシクリルは、

1つの CH_2 基が $-NH-$ または $-O-$ によって置き換えられている、シクロブチル基、
1つの CH_2 基が $-C(=O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ／または1つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和または一不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、

1つの CH_2 基が $-NH-$ もしくは $-O-$ によって置き換えられており、第2の CH_2 基が $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ／または1つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和または一不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基

から選択され、

ヘテロアリールは、

$=N-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ および $-S-$ から互いに独立に選択される1～2個のヘテロ原子を含有している5員の芳香族複素環、ならびに1つまたは2つの $=N-$ 原子を含有している6員の芳香族複素環から選択され、1つまたは複数の NH 基を有するヘテロアリールおよびヘテロシクリル環において、 NH 基のそれぞれは、 NR^N または NR^5 によって置き換えられており、

ただし、 R^3 は全体で、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル- O - C_{1-4} -アルキル、 HO - C_{1-4} -アルキル、および C_{1-4} -アルキル- $O-$ になることはできない。

【0046】

R^3-G4a :

別の実施形態では、基 R^3 は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-4} -アルキル- $O-$ 、および C_{3-6} -シクロアルキル- $O-$ からなる群 R^3-G4a から選択され、

列挙されている基に含まれる各アルキルおよびシクロアルキル基ならびに各アルキルおよびシクロアルキルサブ基は、 R^5 から選択される1つの基で置換されており、1つまたは2つの H_3C- 基で置換されているいてもよく、

あるいは、基 R^3 は、

2つの $HO-$ 基で置換されている C_5 -アルキル- $O-$ ；

1つの $HO-$ または H_3C-O- 基で置換されている C_3 -アルキル- $S(=O)_2-$ ；ならびに

$H_3C-C(=O)-$ 、ヘテロシクリル- $C(=O)-$ 、 $H_2N-C(=O)-$ 、 $HO-(H_3C)_2C-CH_2-NH-C(=O)-$ 、テトラヒドロピラン-4-イル- $NH-C(=O)-$ 、 $H_3C-NR^N-C(=O)-$ 、 $H_3C-S(=O)_2-NH-$ 、ヘテロシクリル- $O-$ 、フェニル- $O-$ 、ヘテロアリール- $O-$ 、 $H_2N-S(=O)_2-$ 、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリール

から選択され、

列挙されている基に含まれる各ヘテロシクリル基またはサブ基は、 R^5 から独立に選択される1つまたは2つの基で置換されているいてもよく、1つまたは複数の F 原子で置換されているいてもよく、

各フェニルおよびヘテロアリール基は、 R^6 から独立に選択される1つまたは2つの置換基で置換されているいてもよく、

【0047】

ヘテロシクリルは、

1つの CH_2 基が $-NH-$ または $-O-$ によって置き換えられている、シクロブチル基、
1つの CH_2 基が $-C(=O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ／または1つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和ま

たは一不飽和の C_{5-7} -シクロアルキル基、

1つの CH_2 基が $-NH-$ もしくは $-O-$ によって置き換えられており、第2の CH_2 基が $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ／または1つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和または一不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基

から選択され、

【0048】

ヘテロアリールは、

テトラゾリル、 $=N-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ および $-S-$ から互いに独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含有している5員の芳香族複素環、ならびに1つまたは2つの $=N-$ 原子を含有している6員の芳香族複素環から選択され、 $-HC=N-$ 単位は、 $-NH-C(=O)-$ によって置き換えられていてもよく、

1つまたは複数の NH 基を有するヘテロアリールおよびヘテロシクリル環において、 NH 基のそれぞれは、 NR^N または NR^5 によって置き換えられており、

ただし、 R^3 は全体で、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル- $O-C_{1-4}$ -アルキル、 $H-O-C_{1-4}$ -アルキル、および C_{1-4} -アルキル- $O-$ になることはできない。

【0049】

R^3-G5 :

別の実施形態によれば、基 R^3 は、

1つの NC -基で置換されているシクロプロピル；

1つまたは2つの H_3C -基で置換されていてもよいが、必然的に、シクロプロピル、 $NC-$ 、ヘテロシクリル- $C(=O)-$ 、 $H_2N-C(=O)-$ 、 $H_3CNH-C(=O)-$ 、 $(H_3C)_2N-C(=O)-$ 、 $(H_3C)_2N-$ 、 $HO-$ 、 C_{1-2} -アルキル- $O-$ 、 C_{1-2} -アルキル- $O-C_2$ -アルキル- $O-$ 、 $H_3C-S(=O)-$ 、 $H_3C-S(=O)_2-$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される1つの基で置換されている C_{1-4} -アルキル- $O-$

[各ヘテロシクリル基およびサブ基は、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピロリジン-2-オニル、テトラヒドロフラニル、スルホラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、1,1-ジオキソ-テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、およびオキサゾリジン-2-オニルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、1つの H_3C -基で置換されていてもよく、 NH 基は、存在する場合には、 C_{1-3} -アルキル- $S(=O)_2-N$ によって置き換えられていてもよく、

ヘテロアリールは、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、およびピリジン-2-オニルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、1つの H_3C -基で置換されていてもよく、 NH 基は、存在する場合には、 $N-CH_3$ によって置き換えられていてもよい]；

【0050】

$-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$ または $-OH$ で置換されている C_{4-5} -シクロアルキル- $O-$ ；

$H_3C-C(=O)-$ 、 $H_2N-C(=O)-$ 、 $H_3C-NH-C(=O)-$ 、 $(H_3C)_2N-C(=O)-$ 、モルホリン-4-イル- $C(=O)-$ 、3,6-ジヒドロピラニル、1-メタンスルホニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、ピロリジン-2-オニル；

アゼチジニルオキシおよびピロリジニルオキシ [これら両方のそれぞれにおいて、 NH 基は、 NR^N によって置き換えられている]；

テトラヒドロフラニルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、1,1-ジオキソ-テトラヒドロチオピラニルオキシ、 $H_2N-S(=O)_2-$ ；ならびに

フェニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルおよびピリミジニル [NH 基は、存在する場合には、 $N-CH_3$ によって置き換えられていてもよい]

からなる群 R^3-G5 から選択される。

【0051】

R³-G5a:別の実施形態によれば、基R³は、1つのHO-基で置換されているC₅-アルキル；H₃C-C(=O)-NH-、H₃C-S(=O)₂-NH-およびH₃C-S(=O)₂-から選択される1つの基で置換されているC₂₋₃-アルキル；

1つのNC-基で置換されているシクロプロピル；

(H₃C)₃C-CH₂-O-；2つのHO-基で置換されているC₅-アルキル-O-；シクロプロピル-CH₂-O-およびシクロヘキシル-CH₂-O-〔両方のシクロアルキル基のそれぞれは、1つのHO-基で置換されており、1つまたは2つのF原子で置換されていてもよい〕；

10

1つまたは2つのH₃C-基で置換されていてもよいが、必然的に、シクロプロピル、NC-、ヘテロシクリル-C(=O)-、H₂N-C(=O)-、H₃CNH-C(=O)-、(H₃C)₂N-C(=O)-、(H₃C)₂N-、H₃C-C(=O)-NH-、(H₃C)₃C-O-C(=O)-NH-、H₃C-S(=O)₂-NH-、HO-、C₁₋₂-アルキル-O-、C₁₋₂-アルキル-O-C₂-アルキル-O-、H₃C-S(=O)-、H₃C-S(=O)₂-、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリールから選択される1つの基で置換されているC₁₋₄-アルキル-O-〔各ヘテロシクリル基およびサブ基は、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピロリジン-2-オニル、テトラヒドロフラニル、スルホラニル、1,1-ジオキソ-イソチアゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、1,1-ジオキソ-テトラヒドロチオピラニル、モルホリン-4-イル、およびオキサゾリジン-2-オン-3-イルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、H₃C-およびHO-基から選択される1つの基で置換されていてもよく、NH基は、存在する場合には、C₁₋₃-アルキル-S(=O)₂-Nによって置き換えられていてもよく、ヘテロアリールは、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリジニルおよびピリジン-2-オニルからなる群から選択され、NH基は、存在する場合には、N-CH₃によって置き換えられていてもよく、各ヘテロアリールは、1つのH₃C-または1つのH₃C-O-基で置換されていてもよい〕；

20

【0052】

30

1つのH₃C-S(=O)₂-N(CH₃)-または1つのHO-基で置換されており、1つのH₃C-基で置換されていてもよい、C₄₋₅-シクロアルキル-O-；アゼチジニルオキシ、ピロリジニルオキシ、ピロリジン-2-オニルオキシ、ピペリジニルオキシおよび1,1-ジオキソ-〔1,2〕チアジナニルオキシ〔これらのそれぞれにおいて、NH基は、N-CH₃またはN-S(=O)₂-CH₃によって置き換えられていてもよい〕；

テトラヒドロフラニルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、1,1-ジオキソ-テトラヒドロチオピラニルオキシおよびフェニルオキシ；

H₃C-C(=O)-、H₂N-C(=O)-、H₃C-NH-C(=O)-、HO-(H₃C)₂C-CH₂-NH-C(=O)-、(H₃C)₂N-C(=O)-、テトラヒドロピラニル-4-イル-NH-C(=O)-、モルホリン-4-イル-C(=O)-、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、モルホリン-4-イル、〔1,4〕オキサゼパン-4-イル、テトラヒドロピラニル、3,6-ジヒドロピラニル、1-メタンスルホニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、ピロリジン-2-オニル、6-オキソ-3,6-ジヒドロ-ピラン-4-イル；

40

H₃C-S(=O)₂-NH-、H₂N-S(=O)₂-；

【0053】

1つのHO-またはH₃C-O-基で置換されているC₃-アルキル-S(=O)₂-；ならびに

フェニル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チ

50

からなる群 $R^3 - G5a$ から選択される。

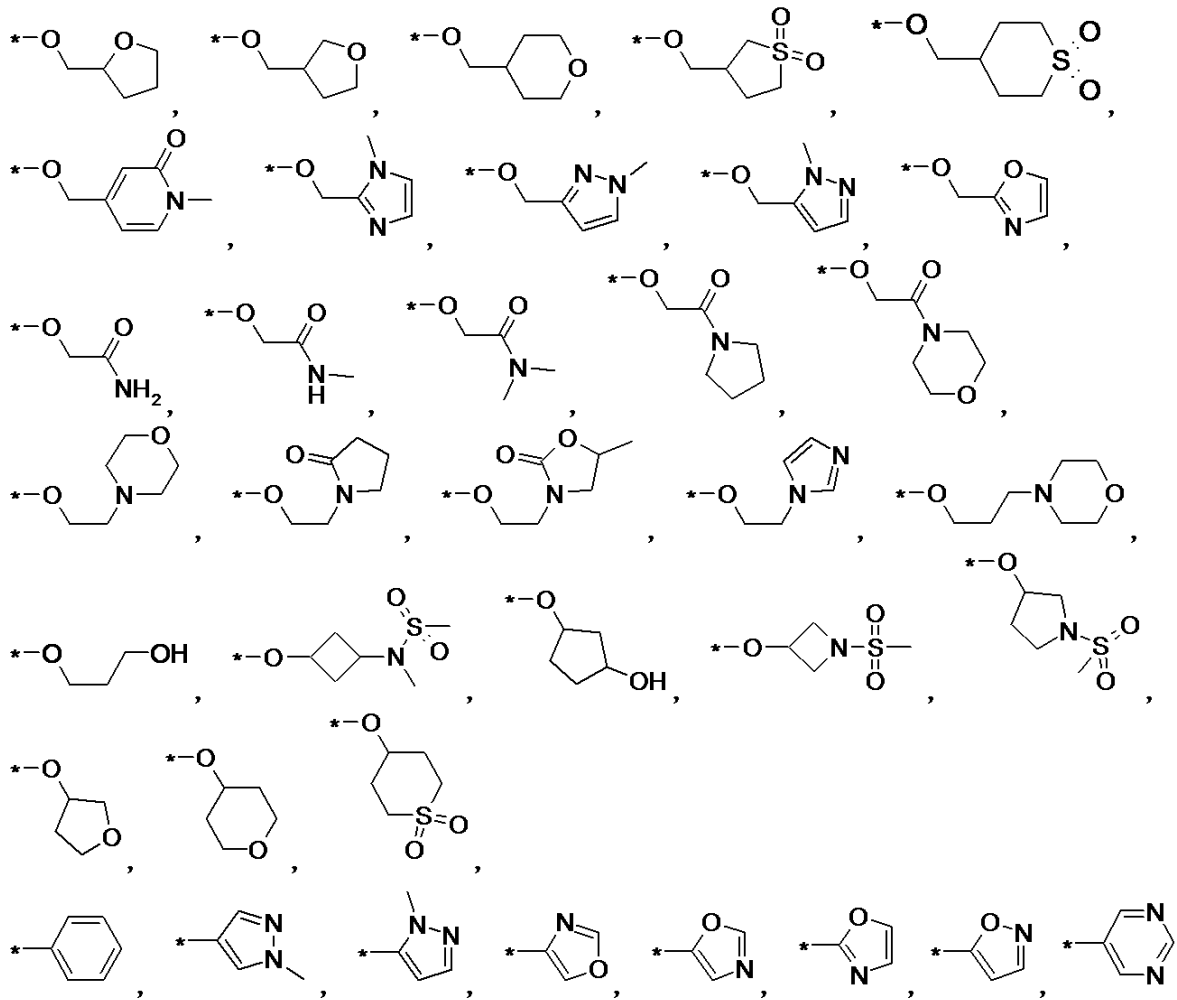
10

別の実施形態によれば、基 R^3 は、

20

30

【化 1 3】



10

20

からなる群 R³-G 6 から選択される。

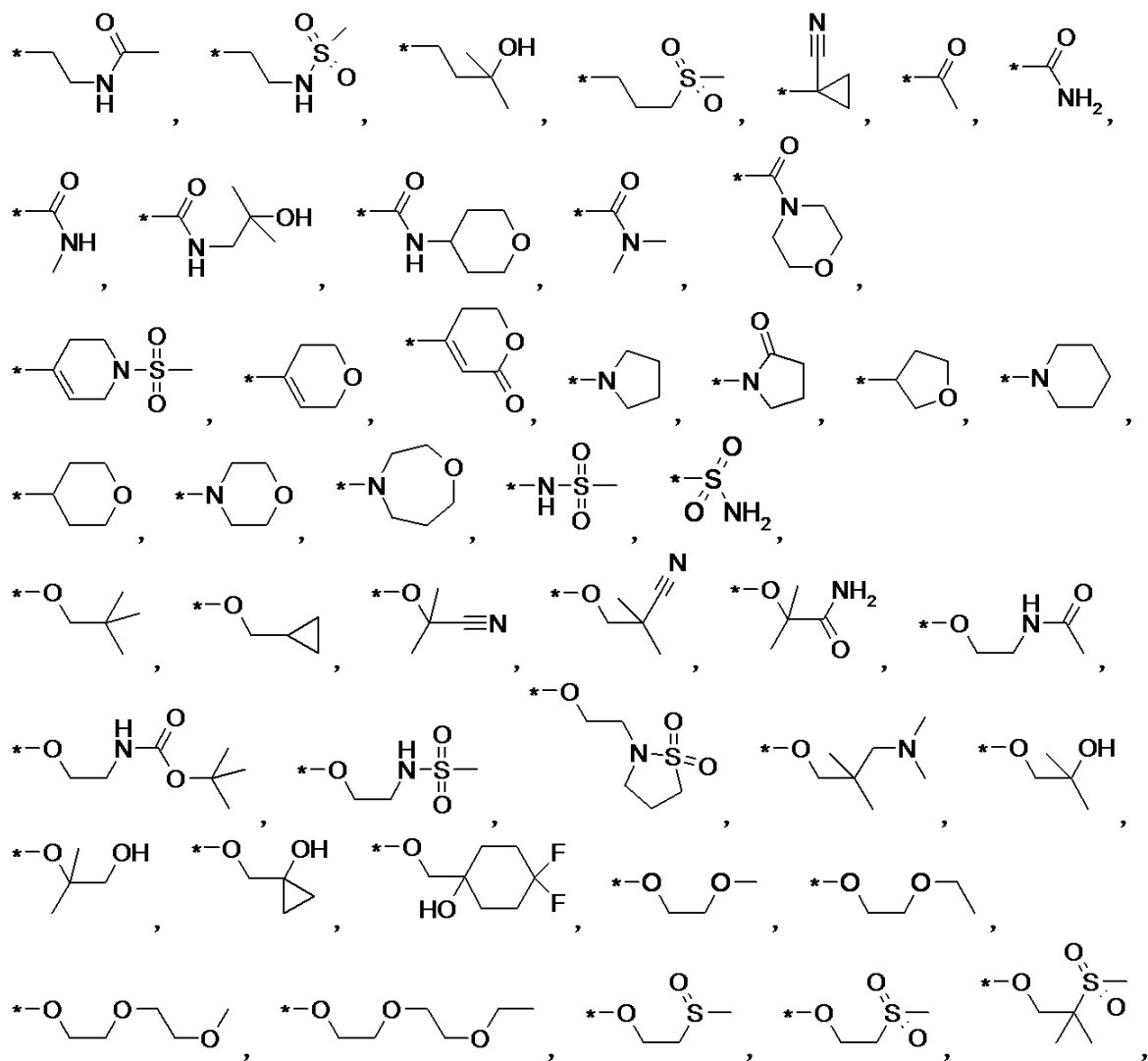
【0 0 5 5】

R³-G 6 a :

別の実施形態によれば、基 R³は、

30

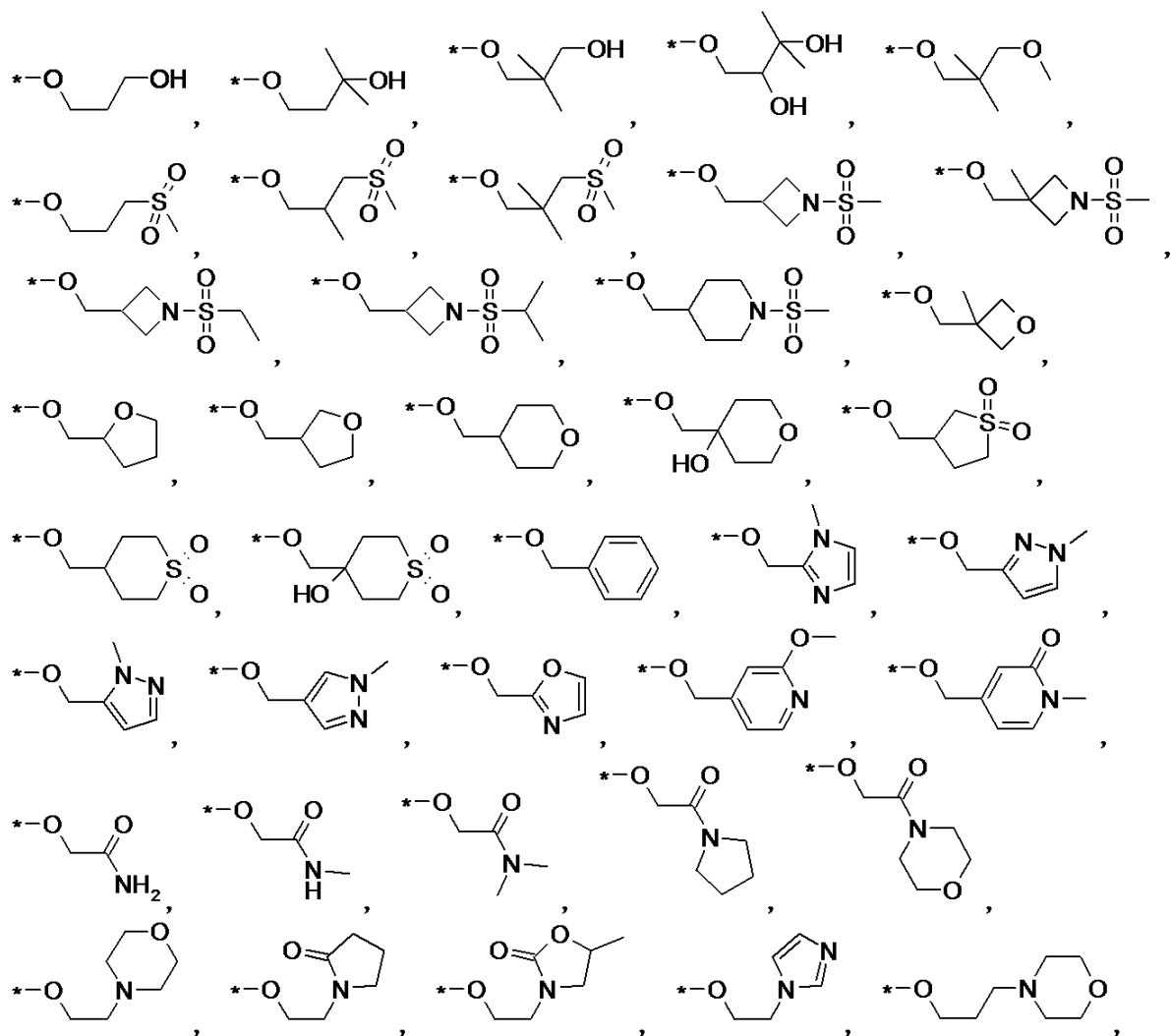
【化 1 4】



10

20

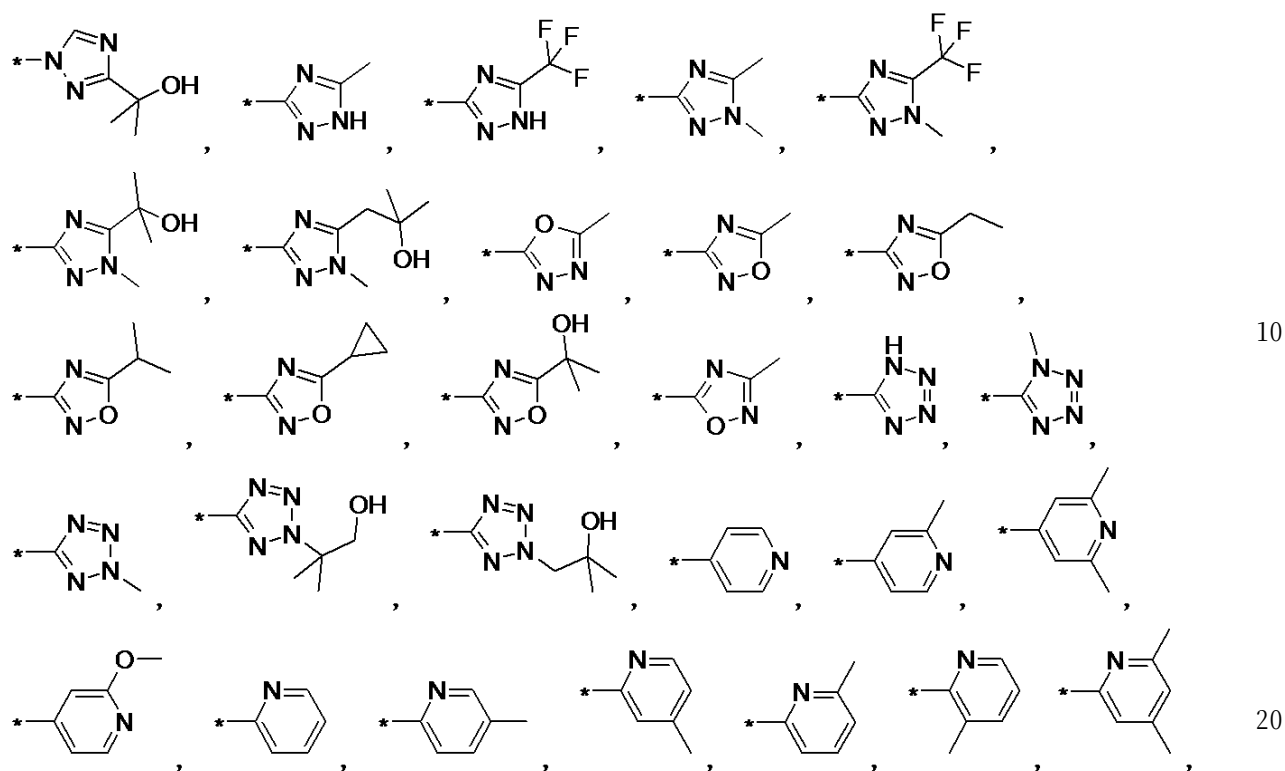
【化 1 5】



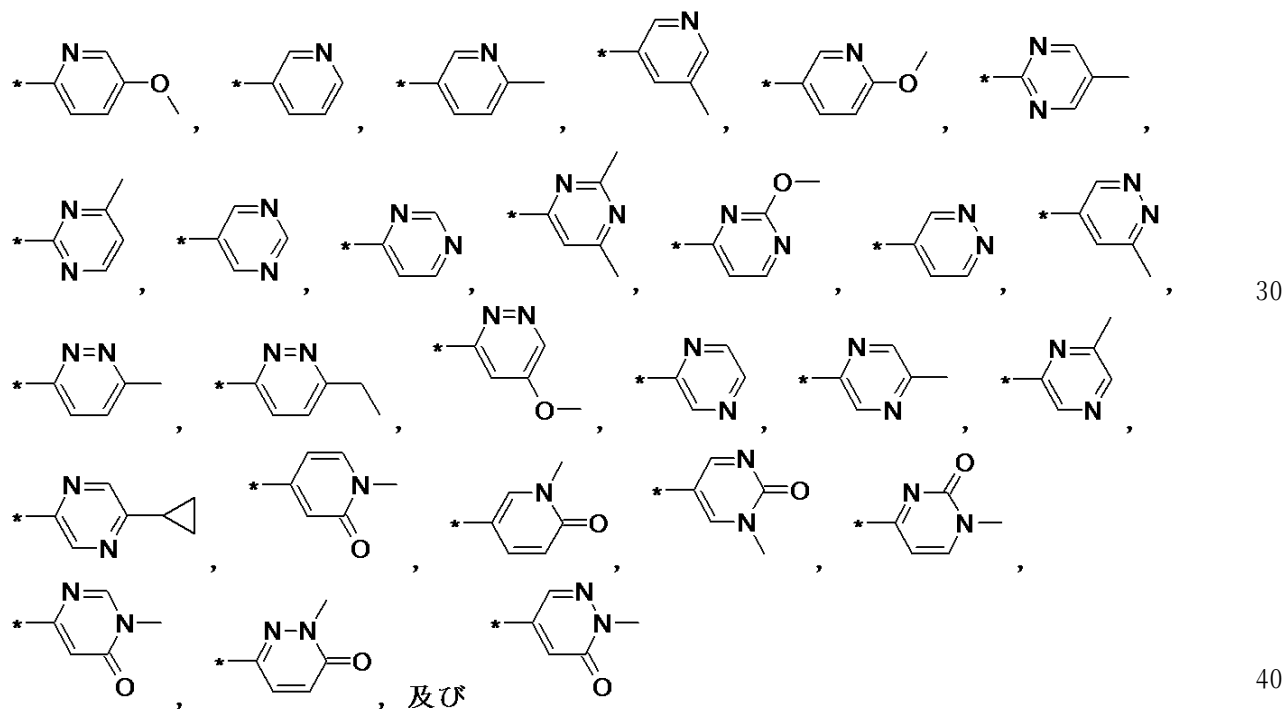
[illegible]

30

【化 1 7】



【化 1 8】



からなる群 R^3 - G 6 a から選択される。

【0056】

R^4

R^4 - G 1 :

基 R^4 は、好ましくは、本明細書で先に定義の群 R^4 - G 1 から選択される。

【0057】

R^4 - G 2 :

別の実施形態では、基 R^4 は、F、Cl、Br、CN、 C_{1-3} -アルキル、 C_{3-4} -シクロアルキル、 $HO-C_{1-3}$ -アルキル、 C_{1-3} -アルキル-O- C_{1-3} -アルキル、-N

10

20

30

40

50

$R^N H$ 、 C_{1-4} -アルキル- O -、 C_{3-5} -シクロアルキル- O -、 $H_3C-S(=O)-$ 、 $H_3C-S(=O)_2$ -からなる群 R^4-G2 から選択され、任意のアルキルおよびシクロアルキル基は、1つまたは複数の F 原子で置換されていてもよい。

R^4-G3 :

別の実施形態では、基 R^4 は、 F 、 Cl 、 CN 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、イソプロピル、シクロプロピル、 $H_3C-O-CH_2-$ 、 H_3C-O- および F_3C-O- からなる群 R^4-G3 から選択される。

【0058】

R^4-G4 :

別の実施形態では、基 R^4 は、 CH_3 からなる群 R^4-G4 から選択される。

10

R^4-G4a :

別の実施形態では、基 R^4 は、 F および CF_3 からなる群 R^4-G4a から選択される。

【0059】

R^5

R^5-G1 :

基 R^5 は、好ましくは、本明細書で先に定義の群 R^5-G1 から選択される。

【0060】

R^5-G2 :

一実施形態では、基 R^5 は、 Cl 、 C_{1-4} -アルキル-、 $-CN$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル-、ヘテロシクリル- $C(=O)-$ 、 $H_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} -アルキル- NR^N - $C(=O)-$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル- $NR^N-C(=O)-$ 、ヘテロシクリル- $NR^N-C(=O)-$ 、ヘテロアリール- $NR^N-C(=O)-$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} -アルキル- NR^N- 、 C_{1-4} -アルキル- $C(=O)NR^N-$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル- $C(=O)NR^N-$ 、ヘテロシクリル- $C(=O)NR^N-$ 、ヘテロアリール- $C(=O)NR^N-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $S(=O)_2NR^N-$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} -アルキル- $O-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $O-C_{1-4}$ -アルキル- $O-$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル- $O-$ 、ヘテロシクリル- $O-$ 、フェニル- $O-$ 、ヘテロアリール- $O-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $S(=O)-$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル- $S(=O)-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $S(=O)_2-$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル- $S(=O)_2-$ 、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群 R^5-G2 から選択され、

20

列挙されている基に含まれる任意のアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基またはサブ基は、1つまたは複数の F 原子で置換されていてもよく、 H_3C- 、 $HO-$ 、 H_3C-O- および $-CN$ から独立に選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく、

30

ヘテロシクリルは、

1つの CH_2 基が $-NR^N-$ または $-O-$ によって置き換えられている、シクロブチル基、1つの CH_2 基が $-C(=O)-$ 、 $-NR^N-$ 、 $-O-$ 、 $-S(=O)-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ／または1つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、

1つの CH_2 基が $-NR^N-$ もしくは $-O-$ によって置き換えられており、第2の CH_2 基が $-NR^N-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ／または1つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、ならびに

40

2つの CH_2 基が $-NR^N-$ によって置き換えられているか、または一方の CH_2 基が $-NR^N-$ によって置き換えられており、他方の CH_2 基が $-O-$ によって置き換えられており、第3の CH_2 基が $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ／または1つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基

から選択され、

ヘテロアリールは、テトラゾリル環、ピリジン-2-オニル環、 $=N-$ 、 $-NH-$ 、 $-O$

50

ーおよびーSーから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有している5員の芳香族複素環、ならびに1つまたは2つの=Nー原子を含有している6員の芳香族複素環から選択され、1つまたは複数のNH基を有する芳香族複素環において、NH基のそれぞれは、NR^Nによって置き換えられており、各ヘテロアリアル基は、F、Cl、
ーCH₃、ーCNおよびーOーCH₃から独立に選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい。

【0061】

R⁵ーG2a：

ー実施形態では、基R⁵は、Cl、C₁₋₄ーアルキルー、ーCN、C₃₋₆ーシクロアルキルー、ヘテロシクリルーC(=O)ー、H₂NーC(=O)ー、C₁₋₄ーアルキルーNR^NーC(=O)ー、C₃₋₆ーシクロアルキルーNR^NーC(=O)ー、ヘテロシクリルーNR^NーC(=O)ー、ヘテロアリアルーNR^NーC(=O)ー、ーNH₂、C₁₋₄ーアルキルーNR^Nー、ーNHC(=O)ーOーC(CH₃)₃、C₁₋₄ーアルキルーC(=O)NR^Nー、C₃₋₆ーシクロアルキルーC(=O)NR^Nー、ヘテロシクリルーC(=O)NR^Nー、ヘテロアリアルーC(=O)NR^Nー、C₁₋₄ーアルキルーS(=O)₂NR^Nー、ーOH、C₁₋₄ーアルキルーOー、C₁₋₄ーアルキルーOーC₁₋₄ーアルキルーOー、C₃₋₆ーシクロアルキルーOー、ヘテロシクリルーOー、フェニルーOー、ヘテロアリアルーOー、C₁₋₄ーアルキルーS(=O)ー、C₃₋₆ーシクロアルキルーS(=O)ー、C₁₋₄ーアルキルーS(=O)₂ー、C₃₋₆ーシクロアルキルーS(=O)₂ー、ヘテロシクリル、フェニル
およびヘテロアリアルからなる群R⁵ーG2aから選択され、

列挙されている基に含まれる任意のアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、H₃Cー、HOー、H₃CーOーおよびーCNから独立に選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく、

【0062】

ヘテロシクリルは、

1つのCH₂基がーNR^NーまたはーOーによって置き換えられている、シクロブチル基、1つのCH₂基がーC(=O)ー、ーNR^Nー、ーOー、ーS(=O)ーもしくはーS(=O)₂ーによって置き換えられており、かつ／または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和のC₅₋₆ーシクロアルキル基、

1つのCH₂基がーNR^NーもしくはーOーによって置き換えられており、第2のCH₂基がーNR^Nー、ーC(=O)ー、ーS(=O)ーもしくはーS(=O)₂ーによって置き換えられており、かつ／または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和のC₅₋₆ーシクロアルキル基、ならびに

2つのCH₂基がーNR^Nーによって置き換えられているか、または一方のCH₂基がーNR^Nーによって置き換えられており、他方のCH₂基がーOーによって置き換えられており、第3のCH₂基がーC(=O)ー、ーS(=O)ーもしくはーS(=O)₂ーによって置き換えられており、かつ／または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和のC₅₋₆ーシクロアルキル基

から選択され、

【0063】

ヘテロアリアルは、テトラゾリル環、ピリジンー2ーオニル環、=Nー、ーNHー、ーOーおよびーSーから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有している5員の芳香族複素環、ならびに1つまたは2つの=Nー原子を含有している6員の芳香族複素環から選択され、1つまたは複数のNH基を有する芳香族複素環において、NH基のそれぞれは、NR^Nによって置き換えられており、各ヘテロアリアル基は、F、Cl、
ーCH₃、ーCNおよびーOーCH₃から独立に選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい。

【0064】

R⁵ーG3：

10

20

30

40

50

一実施形態では、基 R^5 は、 C_{1-4} -アルキル-、 $-CN$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル-、ヘテロシクリル- $C(=O)-$ 、 $H_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $NR^N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} -アルキル- NR^N- 、 C_{1-4} -アルキル- $C(=O)NR^N-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $S(=O)_2NR^N-$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} -アルキル- $O-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $O-C_{1-4}$ -アルキル- $O-$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル- $O-$ 、ヘテロシクリル- $O-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $S(=O)-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $S(=O)_2-$ 、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群 R^5-G3 から選択され、

列挙されている基に含まれる任意のアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、 H_3C- 、 H_3C-O- および $-CN$ から独立に選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく、

10

【0065】

ヘテロシクリルは、

1つの CH_2 基が $-NR^N-$ または $-O-$ によって置き換えられている、シクロブチル基、1つの CH_2 基が $-C(=O)-$ 、 $-NR^N-$ 、 $-O-$ 、 $-S(=O)-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、

1つの CH_2 基が $-NR^N-$ もしくは $-O-$ によって置き換えられており、第2の CH_2 基が $-NR^N-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、ならびに

20

2つの CH_2 基が $-NR^N-$ によって置き換えられているか、または一方の CH_2 基が $-NR^N-$ によって置き換えられており、他方の CH_2 基が $-O-$ によって置き換えられており、第3の CH_2 基が $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基

から選択され、

ヘテロアリールは、ピリジン-2-オニル環、 $=N-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ および $-S-$ から互いに独立に選択される1または2個のヘテロ原子を含有している5員の芳香族複素環、ならびに1つまたは2つの $=N-$ 原子を含有している6員の芳香族複素環から選択され、1つまたは複数のNH基を有する芳香族複素環において、NH基のそれぞれは、 NR^N によって置き換えられており、各ヘテロアリール基は、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CN$ および $-O-CH_3$ から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい。

30

【0066】

R^5-G3a :

一実施形態では、基 R^5 は、 C_{1-4} -アルキル-、 $-CN$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル-、ヘテロシクリル- $C(=O)-$ 、 $H_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $NR^N-C(=O)-$ 、 $-NHC(=O)-O-C(CH_3)_3$ 、 C_{1-4} -アルキル- NR^N- 、 C_{1-4} -アルキル- $C(=O)NR^N-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $S(=O)_2NR^N-$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} -アルキル- $O-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $O-C_{1-4}$ -アルキル- $O-$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル- $O-$ 、ヘテロシクリル- $O-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $S(=O)-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $S(=O)_2-$ 、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリールからなる群 R^5-G3a から選択され、

40

列挙されている基に含まれる任意のアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、 H_3C- 、 $HO-$ 、 H_3C-O- および $-CN$ から独立に選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく、

【0067】

ヘテロシクリルは、

1つの CH_2 基が $-NR^N-$ または $-O-$ によって置き換えられている、シクロブチル基、1つの CH_2 基が $-C(=O)-$ 、 $-NR^N-$ 、 $-O-$ 、 $-S(=O)-$ もしくは $-S(=$

50

O) $_2$ -によって置き換えられており、かつ／または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和のC₅₋₆-シクロアルキル基、
 1つのCH₂基が-NR^N-もしくは-O-によって置き換えられており、第2のCH₂基が-NR^N-、-C(=O)-、-S(=O)-もしくは-S(=O)₂-によって置き換えられており、かつ／または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和のC₅₋₆-シクロアルキル基、ならびに
 2つのCH₂基が-NR^N-によって置き換えられているか、または一方のCH₂基が-NR^N-によって置き換えられており、他方のCH₂基が-O-によって置き換えられており、第3のCH₂基が-C(=O)-、-S(=O)-もしくは-S(=O)₂-によって置き換えられており、かつ／または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和のC₅₋₆-シクロアルキル基
 から選択され、

10

ヘテロアリールは、ピリジン-2-オニル環、=N-、-NH-、-O-および-S-から互いに独立に選択される1または2個のヘテロ原子を含有している5員の芳香族複素環、ならびに1つまたは2つの=N-原子を含有している6員の芳香族複素環から選択され、1つまたは複数のNH基を有する芳香族複素環において、NH基のそれぞれは、NR^Nによって置き換えられており、各ヘテロアリール基は、F、Cl、-CH₃、-CNおよび-O-CH₃から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい。

【0068】

R⁵-G4:

20

別の実施形態では、基R⁵は、C₁₋₂-アルキル、-CN、C₃₋₅-シクロアルキル、ヘテロシクリル-C(=O)-、H₂N-C(=O)-、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、H₃C-C(=O)NH-、H₃C-C(=O)NCH₃、H₃C-S(=O)₂NH-、H₃C-S(=O)₂NCH₃、-OH、C₁₋₃-アルキル-O-、C₁₋₂-アルキル-O-C₂-アルキル-O-、C₃₋₅-シクロアルキル-O-、ヘテロシクリル-O-、H₃C-S(=O)-、H₃C-S(=O)₂-、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群R⁵-G4から選択され、

ヘテロシクリルは、

アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピロリジン-2-オニル、テトラヒドロフラン、スルホラニル、ペペリジニル、テトラヒドロピラニル、1,1-ジオキソ-テトラヒドロチオピラニル、モルホリニルおよびオキサゾリジン-2-オニル環から選択され、これらの環のそれぞれは、1つのCH₃で置換されていてもよく、NH基は、存在する場合には、NS(=O)₂-C₁₋₃-アルキルで置き換えられていてもよく、

30

ヘテロアリールは、

ピリジン-2-オニル、イミダゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリル環から選択され、NH基を有するヘテロアリール基において、この単位は、N-CH₃基によって置き換えられていてもよい。

【0069】

R⁵-G4a:

40

別の実施形態では、基R⁵は、C₁₋₂-アルキル、-CN、2-ヒドロキシ-イソブチル、C₃₋₅-シクロアルキル、1-ヒドロキシ-シクロプロピル、4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-シクロヘキサ-1-イル、ヘテロシクリル-C(=O)-、H₂N-C(=O)-、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、H₃C-C(=O)NH-、H₃C-C(=O)NCH₃、H₃C-S(=O)₂NH-、H₃C-S(=O)₂NCH₃、-NHC(=O)-O-C(CH₃)₃、-OH、C₁₋₃-アルキル-O-、C₁₋₂-アルキル-O-C₂-アルキル-O-、C₃₋₅-シクロアルキル-O-、ヘテロシクリル-O-、H₃C-S(=O)-、H₃C-S(=O)₂-、ヘテロシクリル、フェニル、およびヘテロアリールからなる群R⁵-G4aから選択され、

【0070】

ヘテロシクリルは、

50

アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピロリジン-2-オニル、テトラヒドロフランニル、スルホラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、1,1-ジオキソ-テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、1,1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イルおよびオキサゾリジン-2-オニル環から選択され、これらの環のそれぞれは、1つのC_H₃または1つのOH基で置換されていてもよく、NH基は、存在する場合には、NS(=O)₂-C₁₋₃-アルキルで置き換えられていてもよく、

ヘテロアリアルは、

ピリジン-2-オニル、ピリジニル、イミダゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリル環から選択され、これらの環のそれぞれは、H₃C-O-基で置換されていてもよく、NH基を有するヘテロアリアル基において、この単位は、N-CH₃基によって置き換えられて

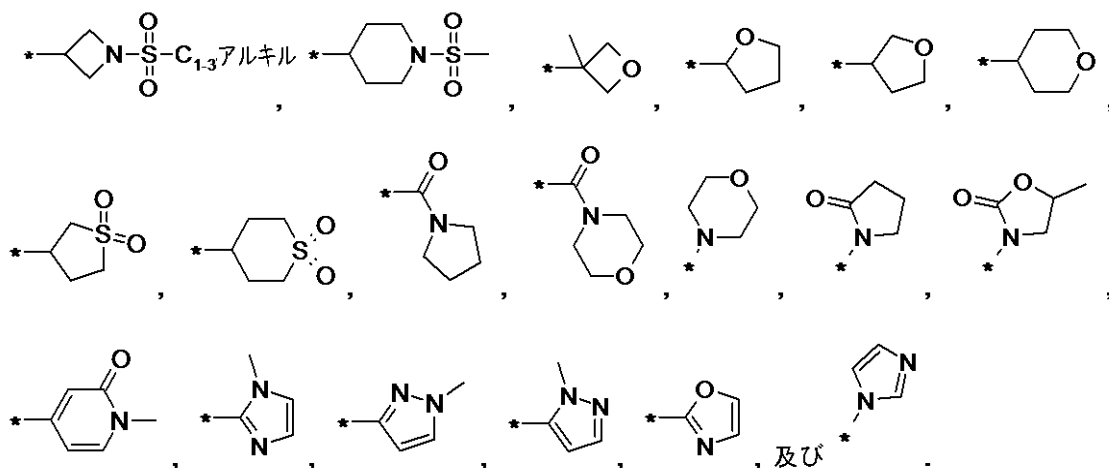
10

【0071】

R⁵-G5:

別の実施形態によれば、基R⁵は、-CH₃、シクロプロピル、-CN、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-N(CH₃)S(=O)₂CH₃、-OH、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-O-CH₂CH₂-O-CH₃、-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₃、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、

【化19】



20

30

からなる群R⁵-G5から選択される。

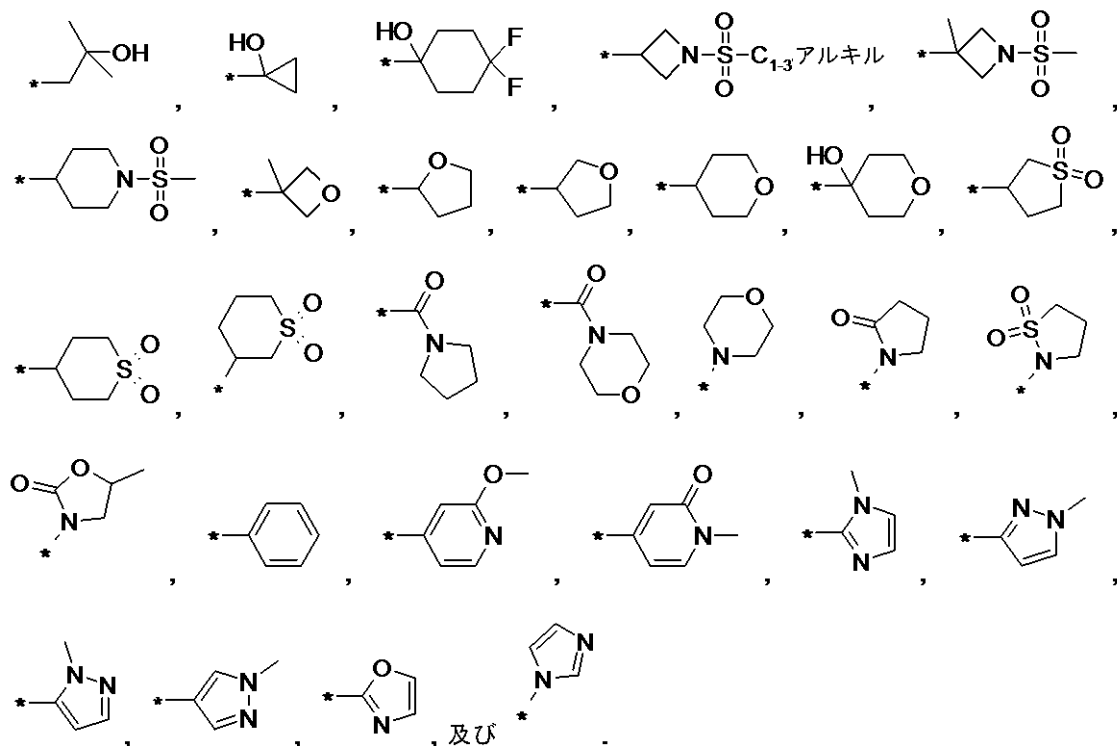
【0072】

R⁵-G5a:

別の実施形態によれば、基R⁵は、-CH₃、シクロプロピル、-CN、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-NHC(=O)CH₃、-NHHS(=O)₂CH₃、N(CH₃)S(=O)₂CH₃、NHC(=O)-O-C(CH₃)₃、-OH、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-O-CH₂CH₂-O-CH₃、-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₃、-S(=O)CH₃、

40

【化 20】



10

20

からなる群 $R^5 - G 5 a$ から選択される。

【0073】

R^6

$R^6 - G 1$:

基 R^6 は、好ましくは、本明細書で先に定義の群 $R^6 - G 1$ から選択される。

【0074】

$R^6 - G 2$:

別の実施形態では、基 R^6 は、F、Cl、 $-CN$ 、 C_{1-3} -アルキル、シクロプロピル、 $HO - C_{1-3}$ -アルキル、 $H_3C - O - C_{1-3}$ -アルキル、 $H_3C - O -$ 、 $-S(=O)CH_3$ および $-S(=O)_2 - CH_3$ からなる群 $R^6 - G 2$ から選択され、列挙されている基に含まれる任意のアルキルおよびシクロアルキル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよい。

30

$R^6 - G 2 a$:

一実施形態では、基 R^6 は、F、Cl、 $-CN$ 、 C_{1-3} -アルキル、シクロプロピル、 $HO - C_{1-4}$ -アルキル、 $H_3C - O - C_{1-4}$ -アルキル、 $H_3C - O -$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、および $-S(=O)_2 - CH_3$ からなる群 $R^6 - G 2 a$ から選択され、列挙されている基に含まれる任意のアルキルおよびシクロアルキル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよい。

40

【0075】

$R^6 - G 3$:

別の実施形態では、基 R^6 は、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ および $-S(=O)_2 - CH_3$ からなる群 $R^6 - G 3$ から選択される。

$R^6 - G 3 a$:

別の実施形態では、基 R^6 は、F、Cl、 C_{1-3} -アルキル、シクロプロピル、 $HO - C_{1-4}$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ および $-S(=O)_2 - CH_3$ からなる群 $R^6 - G 3 a$ から選択される。

$R^6 - G 4$:

50

別の実施形態では、基 R^6 は、F、 $-CH_3$ 、CN および $-OCH_3$ からなる群 R^6-G4 から選択される。

R^6-G4a :

別の実施形態では、基 R^6 は、F、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、 $HO-CH(CH_3)_2-$ 、 $HO-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $HO-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $-CF_3$ 、CN および $-OCH_3$ からなる群 R^6-G4a から選択される。

【0076】

R^N

R^N-G1 :

基 R^N は、好ましくは、本明細書で先に定義の群 R^N-G1 から選択される。

10

R^N-G2 :

別の実施形態では、基 R^N は、H、 C_{1-3} アルキル、 $H_3C-C(=O)-$ および C_{1-3} アルキル- $S(=O)_2-$ からなる群 R^N-G2 から選択される。

R^N-G3 :

別の実施形態では、基 R^N は、H、 H_3C- 、 $H_3C-C(=O)-$ および C_{1-3} アルキル- $S(=O)_2-$ からなる群 R^N-G3 から選択される。

【0077】

m :

添え字 m は、0、1、2 または 3 から選択される整数である。

一実施形態によれば、添え字 m は、0、1 または 2 である。

別の実施形態によれば、添え字 m は、1 または 2 である。

別の実施形態によれば、添え字 m は、1 である。

別の実施形態によれば、添え字 m は、2 である。

本発明による好ましい亜実施形態 (E) の例を、以下の表に示す。各実施形態の各置換基は、本明細書で先に記載した定義に従って定義され、式 I のすべての他の置換基は、本明細書で先に記載した定義に従って定義される。

【0078】

20

【表 1】

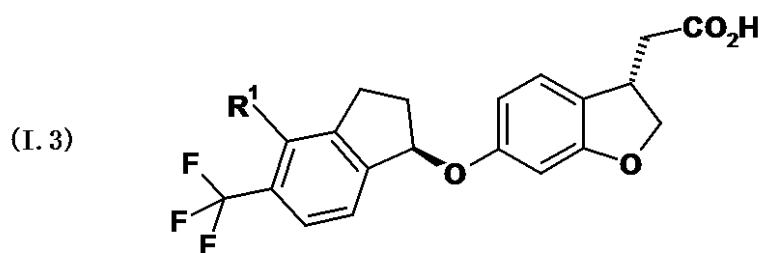
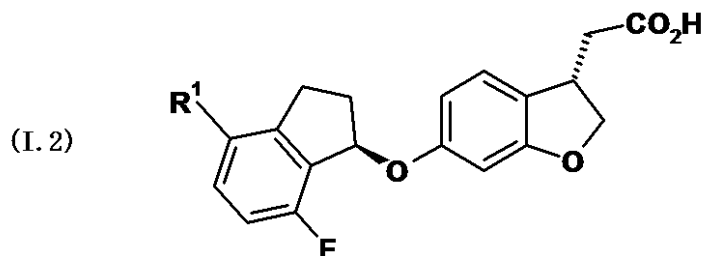
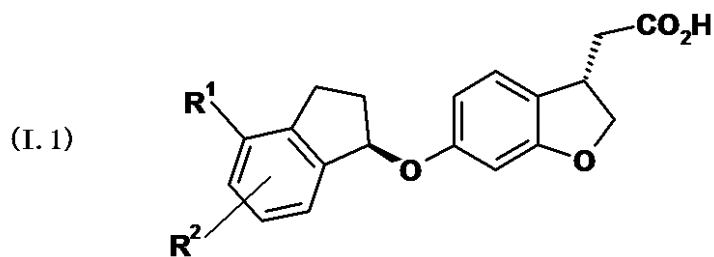
E	R ¹ —	R ² —	R ³ —	R ⁴ —	R ⁵ —	R ⁶ —	R ^N —	m
E-1	R ¹ -G1	R ² -G1	R ³ -G1	R ⁴ -G1	R ⁵ -G1	R ⁶ -G1	R ^N -G1	0, 1, 2
E-2	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2	R ⁴ -G2	R ⁵ -G2	R ⁶ -G2	R ^N -G2	0, 1, 2
E-2a	R ¹ -G2a	R ² -G2	R ³ -G2	R ⁴ -G2	R ⁵ -G2	R ⁶ -G2	R ^N -G2	1, 2
E-2b	R ¹ -G2b	R ² -G2	R ³ -G2	R ⁴ -G2	R ⁵ -G2	R ⁶ -G2	R ^N -G2	1, 2
E-3	R ¹ -G3a	R ² -G3	R ³ -G2	R ⁴ -G3	R ⁵ -G3	R ⁶ -G3	R ^N -G3	1, 2
E-4	R ¹ -G3a	R ² -G3	R ³ -G3	R ⁴ -G3	R ⁵ -G3	R ⁶ -G3	R ^N -G3	1, 2
E-5	R ¹ -G4a	R ² -G3	R ³ -G2	R ⁴ -G3	R ⁵ -G3	R ⁶ -G3	R ^N -G3	1, 2
E-6	R ¹ -G4a	R ² -G3	R ³ -G3	R ⁴ -G3	R ⁵ -G3	R ⁶ -G3	R ^N -G3	1, 2
E-7	R ¹ -G4a	R ² -G3	R ³ -G4	R ⁴ -G3	R ⁵ -G3	R ⁶ -G3	R ^N -G3	1, 2
E-8	R ¹ -G4a	R ² -G3	R ³ -G4	R ⁴ -G3	R ⁵ -G3	R ⁶ -G4	R ^N -G3	1, 2
E-9	R ¹ -G4a	R ² -G3	R ³ -G4	R ⁴ -G3	R ⁵ -G4	R ⁶ -G4	R ^N -G3	1, 2
E-10	R ¹ -G4a	R ² -G4	R ³ -G4	R ⁴ -G3	R ⁵ -G5	R ⁶ -G4	R ^N -G3	1, 2
E-11	R ¹ -G5	R ² -G3	R ³ -G4	—	R ⁵ -G4	R ⁶ -G4	R ^N -G3	1, 2
E-12	R ¹ -G5	R ² -G3	R ³ -G4	—	R ⁵ -G3	R ⁶ -G3	R ^N -G3	1, 2
E-13	R ¹ -G5	R ² -G4	R ³ -G4	—	R ⁵ -G3	R ⁶ -G3	R ^N -G2	1, 2
E-14	R ¹ -G5	R ² -G4	R ³ -G4	—	R ⁵ -G3	R ⁶ -G3	R ^N -G3	1, 2
E-15	R ¹ -G5	R ² -G4	R ³ -G4	—	R ⁵ -G3	R ⁶ -G4	R ^N -G3	1, 2
E-16	R ¹ -G5	R ² -G4	R ³ -G4	—	R ⁵ -G4	R ⁶ -G4	R ^N -G3	1, 2
E-17	R ¹ -G5	R ² -G4	R ³ -G3	—	R ⁵ -G5	R ⁶ -G4	R ^N -G3	1, 2
E-18	R ¹ -G5	R ² -G4	R ³ -G4	—	R ⁵ -G5	R ⁶ -G4	R ^N -G3	1, 2
E-19	R ¹ -G5	R ² -G4	R ³ -G5	—	—	—	—	1, 2
E-20	R ¹ -G5	R ² -G4	R ³ -G6	—	—	—	—	1, 2
E-21	R ¹ -G4a	R ² -G4a	R ³ -G2a	R ⁴ -G3	R ⁵ -G2a	R ⁶ -G2a	R ^N -G3	1
E-22	R ¹ -G4a	R ² -G4a	R ³ -G3a	R ⁴ -G3	R ⁵ -G3a	R ⁶ -G3a	R ^N -G3	1
E-23	R ¹ -G5a	R ² -G4a	R ³ -G3a	—	R ⁵ -G3a	R ⁶ -G3a	R ^N -G3	1
E-24	R ¹ -G5a	R ² -G4a	R ³ -G4a	—	R ⁵ -G4a	R ⁶ -G3a	R ^N -G3	1
E-25	R ¹ -G5a	R ² -G4a	R ³ -G5a	—	—	—	—	1
E-26	R ¹ -G5a	R ² -G4a	R ³ -G6a	—	—	—	—	1
E-27	R ¹ -G5	R ² -G4a	R ³ -G1	—	R ⁵ -G1	R ⁶ -G1	R ^N -G3	1
E-28	R ¹ -G5	R ² -G4a	R ³ -G2a	—	R ⁵ -G2a	R ⁶ -G2a	R ^N -G3	1
E-29	R ¹ -G5	R ² -G4a	R ³ -G2a	—	R ⁵ -G3a	R ⁶ -G3a	R ^N -G3	1
E-30	R ¹ -G5	R ² -G4a	R ³ -G3a	—	R ⁵ -G3a	R ⁶ -G3a	R ^N -G3	1
E-31	R ¹ -G5	R ² -G4a	R ³ -G3a	—	R ⁵ -G4a	R ⁶ -G3a	R ^N -G3	1
E-32	R ¹ -G5	R ² -G4a	R ³ -G4a	—	R ⁵ -G4a	R ⁶ -G3a	R ^N -G3	1
E-33	R ¹ -G5	R ² -G4a	R ³ -G4a	—	R ⁵ -G5a	R ⁶ -G4a	R ^N -G3	1
E-34	R ¹ -G5	R ² -G4a	R ³ -G5a	—	—	—	—	1
E-35	R ¹ -G5	R ² -G4a	R ³ -G6a	—	—	—	—	1

【0079】

以下の式 I の化合物の好ましい実施形態を、一般式 (I. 1) ~ (I. 3) を使用して説明する。その任意の互変異性体、溶媒和物、水和物および塩、特に薬学的に許容されるその塩も包含される。

【0080】

【化 2 1】



10

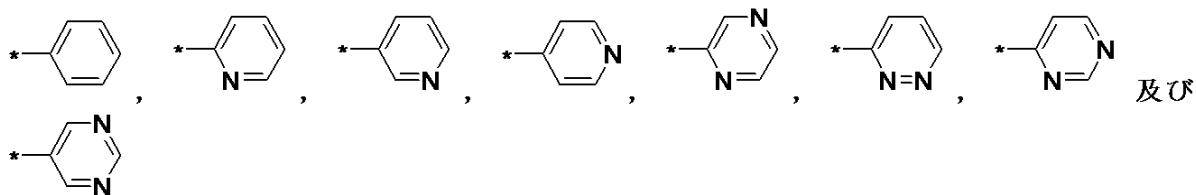
20

【0081】

好ましいのは、

 R^1 が、

【化 2 2】



30

からなる群から選択され、

各基は、1つの基 R^3 で置換されており、 R^4 から独立に選択される1つまたは2つの基でさらに置換されていてもよく、 R^2 が、F、Cl、Br、 H_2FC- 、 F_3C- 、 $NC-$ および F_3C-O- からなる群から選択され、

【0082】

 R^3 が、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-4} -アルキル-O-、および C_{3-6} -シクロアルキル-O-からなる群から選択され、

40

列挙されている基に含まれる各アルキルおよびシクロアルキル基ならびに各アルキルおよびシクロアルキルサブ基は、 R^5 から独立に選択される1~3個の基で置換されており、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、あるいは、 R^3 が、 $H_3C-C(=O)-$ 、ヘテロシクリル- $C(=O)-$ 、 $H_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-3} -アルキル- $NR^N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $C(=O)NR^N-$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル- $C(=O)NR^N-$ 、ヘテロシクリル- $C(=O)NR^N-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $S(=O)_2NR^N-$ 、ヘテロシクリル-O-、フェニル-O-、ヘテロアリール-O-、ヘテロシクリル- $S(=O)_2-$ 、 $H_2N-S(=O)_2-$ 、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリールから選択され、

50

列挙されている基に含まれる各アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基またはサブ基は、 R^5 から独立に選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、

各フェニルおよびヘテロアリール基は、 R^6 から独立に選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロシクリルは、

1つの CH_2 基が $-NH-$ または $-O-$ によって置き換えられている、シクロブチル基、
1つの CH_2 基が $-C(=O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または一不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、

1つの CH_2 基が $-NH-$ もしくは $-O-$ によって置き換えられており、第2の CH_2 基が $-C(=O)-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または一不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基

から選択され、

【0083】

ヘテロアリールは、ピリジン-2-オニル環、 $=N-$ 、 $-NH-$ 、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有している5員の芳香族複素環、ならびに1つまたは2つの $=N-$ 原子を含有している6員の芳香族複素環から選択され、

1つまたは複数のNH基を有するヘテロアリールおよびヘテロシクリル環において、NH基のそれぞれは、 NR^N または NR^5 によって置き換えられており、

ただし、 R^3 が全体で、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-O- C_{1-4} -アルキル、 $HO-C_{1-4}$ -アルキル、および C_{1-4} -アルキル-O-になることはできず、

R^4 が、F、Cl、CN、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、イソプロピル、シクロプロピル、 $H_3C-O-CH_2-$ 、 H_3C-O- および F_3C-O- からなる群から選択され、

R^5 が、 C_{1-4} -アルキル、 $-CN$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル、ヘテロシクリル-C(=O)-、 $H_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $NR^N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} -アルキル- NR^N- 、 C_{1-4} -アルキル-C(=O)- NR^N- 、 C_{1-4} -アルキル-S(=O)₂- NR^N- 、 $-OH$ 、 C_{1-4} -アルキル-O-、 C_{1-4} -アルキル-O- C_{1-4} -アルキル-O-、 C_{3-6} -シクロアルキル-O-、ヘテロシクリル-O-、 C_{1-4} -アルキル-S(=O)-、 C_{1-4} -アルキル-S(=O)₂-、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群から選択され、

列挙されている基に含まれる任意のアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、 H_3C- 、 H_3C-O- および $-CN$ から独立に選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく、

【0084】

ヘテロシクリルは、

1つの CH_2 基が $-NR^N-$ または $-O-$ によって置き換えられている、シクロブチル基、
1つの CH_2 基が $-C(=O)-$ 、 $-NR^N-$ 、 $-O-$ 、 $-S(=O)-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、

1つの CH_2 基が $-NR^N-$ もしくは $-O-$ によって置き換えられており、第2の CH_2 基が $-NR^N-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、ならびに

2つの CH_2 基が $-NR^N-$ によって置き換えられているか、または一方の CH_2 基が $-NR^N-$ によって置き換えられており、他方の CH_2 基が $-O-$ によって置き換えられており、第3の CH_2 基が $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ もしくは $-S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基

から選択され、

【0085】

ヘテロアリールは、ピリジン-2-オニル環、=N-、-NH-、-O-および-S-から互いに独立に選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含有している5員の芳香族複素環、ならびに1つまたは2つの=N-原子を含有している6員の芳香族複素環から選択され、1つまたは複数のNH基を有する芳香族複素環において、NH基のそれぞれは、NR^Nによって置き換えられており、各ヘテロアリール基は、F、Cl、-CH₃、-CNおよび-O-CH₃から独立に選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく、

R⁶が、F、Cl、-CN、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-S(=O)CH₃、および-S(=O)₂-CH₃からなる群から選択され、

R^Nが、H、H₃C-、H₃C-C(=O)-およびC₁₋₃-アルキル-S(=O)₂-からなる群から選択され、

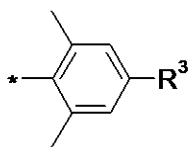
mが、1または2である、

式Iの化合物および薬学的に許容されるその塩である。

【0086】

より好ましいのは、

【化23】



R¹が、

であり、

R²が、F、ClおよびNC-からなる群から選択され、

【0087】

R³が、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₄-アルキル-O-、およびC₃₋₆-シクロアルキル-O-からなる群から選択され、

列挙されている基に含まれる各アルキルおよびシクロアルキル基ならびに各アルキルおよびシクロアルキルサブ基は、R⁵から選択される1つの基で置換されており、1つまたは2つのH₃C-基で置換されていてもよく、

あるいは、R³が、H₃C-C(=O)-、ヘテロシクリル-C(=O)-、H₂N-C(=O)-、H₃C-NR^N-C(=O)-、ヘテロシクリル-O-、ヘテロアリール-O-、H₂N-S(=O)₂-、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリールから選択され、

列挙されている基に含まれる各ヘテロシクリル基またはサブ基は、R⁵から独立に選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、

各フェニルおよびヘテロアリール基は、R⁶から独立に選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく、

【0088】

ヘテロシクリルは、

1つのCH₂基が-NH-または-O-によって置き換えられている、シクロブチル基、1つのCH₂基が-C(=O)-、-NH-、-O-もしくは-S(=O)₂-によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または一不飽和のC₅₋₆-シクロアルキル基、

1つのCH₂基が-NH-もしくは-O-によって置き換えられており、第2のCH₂基が-NH-、-C(=O)-もしくは-S(=O)₂-によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または一不飽和のC₅₋₆-シクロアルキル基

10

20

30

40

50

から選択され、

【0089】

ヘテロアリールは、 $=N-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ および $-S-$ から互いに独立に選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含有している5員の芳香族複素環、ならびに1つまたは2つの $=N-$ 原子を含有している6員の芳香族複素環から選択され、1つまたは複数のNH基を有するヘテロアリールおよびヘテロシクリル環において、NH基のそれぞれは、 NR^N または NR^5 で置き換えられており、

ただし、 R^3 が全体で、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル- O - C_{1-4} -アルキル、 H - O - C_{1-4} -アルキル、および C_{1-4} -アルキル- $O-$ になることはできず、

R^5 が、 C_{1-4} -アルキル、 $-CN$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル、ヘテロシクリル- C ($=O$)-、 H_2N-C ($=O$)-、 C_{1-4} -アルキル- NR^N-C ($=O$)-、 C_{1-4} -アルキル- NR^N -、 C_{1-4} -アルキル- C ($=O$)- NR^N -、 C_{1-4} -アルキル- S ($=O$)- NR^N -、 $-OH$ 、 C_{1-4} -アルキル- $O-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $O-C_{1-4}$ -アルキル- $O-$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル- $O-$ 、ヘテロシクリル- $O-$ 、 C_{1-4} -アルキル- S ($=O$)-、 C_{1-4} -アルキル- S ($=O$)- $_2$ -、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群から選択され、

列挙されている基に含まれる任意のアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、 H_3C- 、 H_3C-O- および $-CN$ から独立に選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく、

【0090】

ヘテロシクリルは、

1つの CH_2 基が $-NR^N$ -または $-O-$ によって置き換えられている、シクロブチル基、1つの CH_2 基が $-C$ ($=O$)-、 $-NR^N$ -、 $-O-$ 、 $-S$ ($=O$)-もしくは $-S$ ($=O$)- $_2$ -によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、

1つの CH_2 基が $-NR^N$ -もしくは $-O-$ によって置き換えられており、第2の CH_2 基が $-NR^N$ -、 $-C$ ($=O$)-、 $-S$ ($=O$)-もしくは $-S$ ($=O$)- $_2$ -によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、ならびに

2つの CH_2 基が $-NR^N$ -によって置き換えられているか、または一方の CH_2 基が $-NR^N$ -によって置き換えられており、他方の CH_2 基が $-O-$ によって置き換えられており、第3の CH_2 基が $-C$ ($=O$)-、 $-S$ ($=O$)-もしくは $-S$ ($=O$)- $_2$ -によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基

から選択され、

【0091】

ヘテロアリールは、ピリジン-2-オニル環、 $=N-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ および $-S-$ から互いに独立に選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含有している5員の芳香族複素環、ならびに1つまたは2つの $=N-$ 原子を含有している6員の芳香族複素環から選択され、1つまたは複数のNH基を有する芳香族複素環において、NH基のそれぞれは、 NR^N によって置き換えられており、各ヘテロアリール基は、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CN$ および $-O-CH_3$ から独立に選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく、

R^6 が、F、 $-CH_3$ 、 CN および $-OCH_3$ からなる群から選択され、

R^N が、H、 H_3C- 、 H_3C-C ($=O$)-および C_{1-3} -アルキル- S ($=O$)- $_2$ -からなる群から選択され、

mが、1または2である、

式Iの化合物および薬学的に許容されるその塩である。

【0092】

好ましいのは、

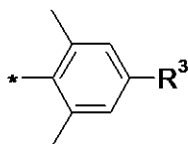
10

20

30

40

【化 2 4】



R^1 が、

であり、

R^3 が、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-4} -アルキル-O-、および
 C_{3-6} -シクロアルキル-O-からなる群から選択され、

10
 列挙されている基に含まれる各アルキルおよびシクロアルキル基ならびに各アルキルおよびシクロアルキルサブ基は、 R^5 から独立に選択される1~3個の基で置換されており、
 1~3個のF原子で置換されていてもよく、

あるいは、 R^3 が、1つのHO-または H_3C-O -基で置換されている C_3 -アルキル-S(=O)₂-;

$H_3C-C(=O)-$ 、ヘテロシクリル-C(=O)-、 $H_2N-C(=O)-$ 、テトラヒ
 ドロピラン-4-イル-NH-C(=O)-、 C_{1-3} -アルキル-NR^N-C(=O)-、
 C_{1-4} -アルキル-C(=O)NR^N-、 C_{3-6} -シクロアルキル-C(=O)NR^N-、ヘ
 テロシクリル-C(=O)NR^N-、 C_{1-4} -アルキル-S(=O)₂NR^N-、ヘテロシク
 リル-O-、フェニル-O-、ヘテロアリール-O-、ヘテロシクリル-S(=O)₂-
 20
 $H_2N-S(=O)_2-$ 、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリール

から選択され、

列挙されている基に含まれる各アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基または
 サブ基は、 R^5 から独立に選択される1つまたは2つの基で置換されており、1~3個の
 F原子で置換されていてもよく、

各フェニルおよびヘテロアリール基は、 R^6 から独立に選択される1~3個の置換基で置
 換されていてもよく、

【0093】

ヘテロシクリルは、

1つの CH_2 基が-NH-または-O-によって置き換えられている、シクロブチル基、
 1つの CH_2 基が-C(=O)-、-NH-、-O-もしくは-S(=O)₂-によって置
 き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和また
 30
 は一不飽和の C_{5-7} -シクロアルキル基、

1つの CH_2 基が-NH-もしくは-O-によって置き換えられており、第2の CH_2 基が
 、-C(=O)-もしくは-S(=O)₂-によって置き換えられており、かつ/または
 1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または一不飽和の C_{5-6} -シクロアル
 キル基

から選択され、

【0094】

ヘテロアリールは、

40
 テトラゾリル、=N-、-NH-、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または
 3個のヘテロ原子を含有している5員の芳香族複素環、ならびに1つまたは2つの=N-
 原子を含有している6員の芳香族複素環から選択され、-HC=N-単位は、-NH-C
 (=O)-によって置き換えられていてもよく、

1つまたは複数のNH基を有するヘテロアリールおよびヘテロシクリル環において、NH
 基のそれぞれは、NR^NまたはNR⁵によって置き換えられており

ただし、 R^3 が全体で、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-O- C_{1-4} -アルキル、H
 O- C_{1-4} -アルキル、および C_{1-4} -アルキル-O-になることはできず、

R^5 が、 C_{1-4} -アルキル、-CN、 C_{3-6} -シクロアルキル、ヘテロシクリル-C
 (=O)-、 $H_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} -アルキル-NR^N-C(=O)-、-NHC

(=O) - O - C (CH₃)₃、C₁₋₄-アルキル-NR^N-、C₁₋₄-アルキル-C (=O) NR^N-、C₁₋₄-アルキル-S (=O)₂NR^N-、-OH、C₁₋₄-アルキル-O-、C₁₋₄-アルキル-O-C₁₋₄-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-、ヘテロシクリル-O-、C₁₋₄-アルキル-S (=O)-、C₁₋₄-アルキル-S (=O)₂-、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリールからなる群から選択され、
 列挙されている基に含まれる任意のアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、H₃C-、HO-、H₃C-O-および-CNから独立に選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく、

【0095】

10

ヘテロシクリルは、

1つのCH₂基が-NR^N-または-O-によって置き換えられている、シクロブチル基、
 1つのCH₂基が-C (=O)-、-NR^N-、-O-、-S (=O)-もしくは-S (=O)₂-によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和のC₅₋₆-シクロアルキル基、

1つのCH₂基が-NR^N-もしくは-O-によって置き換えられており、第2のCH₂基が-NR^N-、-C (=O)-、-S (=O)-もしくは-S (=O)₂-によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和のC₅₋₆-シクロアルキル基、ならびに

2つのCH₂基が-NR^N-によって置き換えられているか、または一方のCH₂基が-NR^N-によって置き換えられており、他方のCH₂基が-O-によって置き換えられており、第3のCH₂基が-C (=O)-、-S (=O)-もしくは-S (=O)₂-によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和のC₅₋₆-シクロアルキル基

20

から選択され、

【0096】

ヘテロアリールは、

ピリジン-2-オニル環、=N-、-NH-、-O-および-S-から互いに独立に選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含有している5員の芳香族複素環、ならびに1つまたは2つの=N-原子を含有している6員の芳香族複素環から選択され、1つまたは複数のNH基を有する芳香族複素環において、NH基のそれぞれは、NR^Nによって置き換えられており、各ヘテロアリール基は、F、Cl、-CH₃、-CNおよび-O-CH₃から独立に選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく、

30

R⁶が、F、Cl、C₁₋₃-アルキル、シクロプロピル、HO-C₁₋₄-アルキル、-CN、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-S (=O)CH₃、および-S (=O)₂-CH₃からなる群から選択され、

R^Nが、H、H₃C-、H₃C-C (=O)-およびC₁₋₃-アルキル-S (=O)₂-からなる群から選択される、

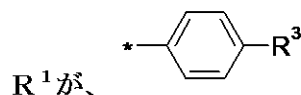
式 (I. 2) の化合物および薬学的に許容されるその塩である。

【0097】

40

好ましいのは、

【化25】



であり、

【0098】

R³が、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₄-アルキル-O-、およびC₃₋₆-シクロアルキル-O-からなる群から選択され、

50

列挙されている基に含まれる各アルキルおよびシクロアルキル基ならびに各アルキルおよびシクロアルキルサブ基は、 R^5 から独立に選択される1～3個の基で置換されており、1～3個のF原子で置換されていてもよく、
あるいは、 R^3 が、1つの $HO-$ または H_3C-O- 基で置換されている C_3- アルキル- $S(=O)_2-$ ；

$H_3C-C(=O)-$ 、ヘテロシクリル- $C(=O)-$ 、 $H_2N-C(=O)-$ 、テトラヒドロピラン-4-イル-NH- $C(=O)-$ 、 C_{1-3} -アルキル- $NR^N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $C(=O)NR^N-$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル- $C(=O)NR^N-$ 、ヘテロシクリル- $C(=O)NR^N-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $S(=O)_2NR^N-$ 、ヘテロシクリル- $O-$ 、フェニル- $O-$ 、ヘテロアリール- $O-$ 、ヘテロシクリル- $S(=O)_2-$ 、 $H_2N-S(=O)_2-$ 、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリールから選択され、

列挙されている基に含まれる各アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基またはサブ基は、 R^5 から独立に選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく、1～3個のF原子で置換されていてもよく、
各フェニルおよびヘテロアリール基は、 R^6 から独立に選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、

【0099】

ヘテロシクリルは、

1つの CH_2 基が-NH-または-O-によって置き換えられている、シクロブチル基、
1つの CH_2 基が $C(=O)-$ 、-NH-、-O-もしくは $S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または一不飽和の C_{5-7} -シクロアルキル基、

1つの CH_2 基が-NH-もしくは-O-によって置き換えられており、第2の CH_2 基が、 $C(=O)-$ もしくは $S(=O)_2-$ によって置き換えられており、かつ/または1つのCH基がNによって置き換えられている、飽和または一不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基

から選択され、

【0100】

ヘテロアリールは、

テトラゾリル、=N-、-NH-、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有している5員の芳香族複素環、ならびに1つまたは2つの=N-原子を含有している6員の芳香族複素環から選択され、-HC=N-単位は、-NH- $C(=O)-$ によって置き換えられていてもよく、

1つまたは複数のNH基を有するヘテロアリールおよびヘテロシクリル環において、NH基のそれぞれは、 NR^N または NR^5 によって置き換えられており

ただし、 R^3 が全体で、 C_{1-4} -アルキル-、 C_{1-4} -アルキル-O- C_{1-4} -アルキル、 $HO-C_{1-4}$ -アルキル、および C_{1-4} -アルキル-O-になることはできず、

R^5 が、 C_{1-4} -アルキル-、-CN、 C_{3-6} -シクロアルキル-、ヘテロシクリル- $C(=O)-$ 、 $H_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $NR^N-C(=O)-$ 、-NHC(=O)-O- $C(CH_3)_3$ 、 C_{1-4} -アルキル- NR^N- 、 C_{1-4} -アルキル- $C(=O)NR^N-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $S(=O)_2NR^N-$ 、-OH、 C_{1-4} -アルキル-O-、 C_{1-4} -アルキル-O- C_{1-4} -アルキル-O-、 C_{3-6} -シクロアルキル-O-、ヘテロシクリル-O-、 C_{1-4} -アルキル- $S(=O)-$ 、 C_{1-4} -アルキル- $S(=O)_2-$ 、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリールからなる群から選択され、

列挙されている基に含まれる任意のアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、 H_3C- 、 $HO-$ 、 H_3C-O- および-CNから独立に選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく、

【0101】

10

20

30

40

50

ヘテロシクリルは、

1つの CH_2 基が $-\text{NR}^{\text{N}}-$ または $-\text{O}-$ によって置き換えられている、シクロブチル基、
1つの CH_2 基が $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{N}}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ もしくは $-\text{S}(=\text{O})_2-$ によって置き換えられており、かつ／または1つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、

1つの CH_2 基が $-\text{NR}^{\text{N}}-$ もしくは $-\text{O}-$ によって置き換えられており、第2の CH_2 基が $-\text{NR}^{\text{N}}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ もしくは $-\text{S}(=\text{O})_2-$ によって置き換えられており、かつ／または1つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基、ならびに

2つの CH_2 基が $-\text{NR}^{\text{N}}-$ によって置き換えられているか、または一方の CH_2 基が $-\text{NR}^{\text{N}}-$ によって置き換えられており、他方の CH_2 基が $-\text{O}-$ によって置き換えられており、第3の CH_2 基が $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ もしくは $-\text{S}(=\text{O})_2-$ によって置き換えられており、かつ／または1つの CH 基が N によって置き換えられている、飽和または部分的に不飽和の C_{5-6} -シクロアルキル基

から選択され、

ヘテロアリールは、

ピリジン-2-オニル環、 $=\text{N}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ および $-\text{S}-$ から互いに独立に選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含有している5員の芳香族複素環、ならびに1つまたは2つの $=\text{N}-$ 原子を含有している6員の芳香族複素環から選択され、1つまたは複数の NH 基を有する芳香族複素環において、 NH 基のそれぞれは、 NR^{N} によって置き換えられており、各ヘテロアリール基は、 F 、 Cl 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ および $-\text{O}-\text{CH}_3$ から独立に選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく、

R^6 が、 F 、 Cl 、 C_{1-3} -アルキル、シクロプロピル、 $\text{HO}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、および $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ からなる群から選択され、

R^{N} が、 H 、 $\text{H}_3\text{C}-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-$ および C_{1-3} -アルキル- $\text{S}(=\text{O})_2-$ からなる群から選択される、

式(I. 3)の化合物および薬学的に許容されるその塩である。

【0102】

特に好ましい化合物、ならびにそれらの互変異性体および立体異性体、その塩、または任意のその溶媒和物もしくは水和物を、以下の実験部分に記載する。

【0103】

本発明による化合物およびそれらの中間体は、有機合成の文献に記載の、当業者に公知の合成方法を使用して得ることができる。好ましくは、化合物は、特に実験部分に記載の通り、以下により完全に説明される調製方法と同様にして得られる。ある場合には、反応スキームを実施するのに採用される順序は、変えることができる。当業者には公知であるが、ここでは詳説されていないこれらの反応の変形形態を使用することもできる。本発明による化合物を調製するための一般的な方法は、以下のスキームを研究することによって当業者には明らかになろう。出発化合物は市販されており、または文献もしくは本明細書に記載の方法によって調製することができ、または類似のもしくは同様の方式で調製することができる。反応を実施する前に、化合物における任意の対応する官能基を、通常の保護基を使用して保護することができる。これらの保護基は、当業者に周知の方法を使用して、反応順序における適切な段階で、再び切断することができる。

【0104】

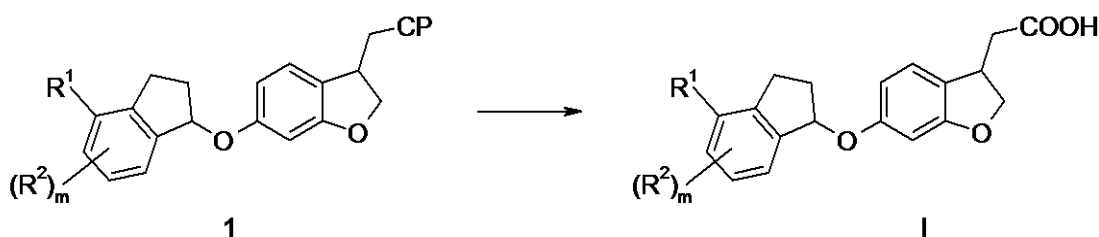
本発明の化合物Iは、好ましくはスキーム1に概説した通り、保護形態または遮蔽形態のカルボン酸官能基を担持する前駆体1から得られる。 R^1 、 R^2 および m は、本明細書で先および以下に定義の意味を有する。カルボン酸に適した前駆体基は、例えば、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、シアノ、オレフィン、オキサゾールまたはチアゾールであり得る。これらすべての基は、有機化学文献に記載されている当業者に公知の異なる手段によって、カルボン酸官能基に変形されている。好ましい前駆体基は、 C_{1-4} -アルキ

ルまたはベンジルカルボキシレートであり、これらのそれぞれは、フッ素、メチルおよび／またはメトキシでさらに一置換または多置換されていてもよい。これらのエステル基を、塩酸もしくは硫酸などの酸、または水酸化リチウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物を用いて加水分解すると、カルボン酸官能基を得ることができる。加水分解は、好ましくは、水性溶媒、例えば水およびテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アルコール、例えばメタノール、エタノールおよびイソプロパノール、またはジメチルスルホキシド中で、0～120℃において実施される。tert-ブチルエステルは、好ましくは、酸性条件下で、例えばトリフルオロ酢酸または塩酸の下で、ジクロロメタン、1, 4-ジオキサン、イソプロパノールまたは酢酸エチルなどの溶媒中で切断される。ベンジルエステルは、有利には、遷移金属、好ましくはパラジウム炭素の存在下で水素を使用して切断される。芳香環上にメトキシ基などの電子供与基を担持しているベンジルエステルは、酸化条件下で除去することもできる。硝酸セリウムアンモニウム(CAN)または2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノキノン(DDQ)は、共にこの手法で一般に使用される試薬である。

【0105】

スキーム1: 本発明の化合物を得るためのカルボン酸官能基の遊離

【化26】



CP=遮蔽形態または保護形態のCOOH、例えばCO₂C₁₋₄-アルキル、CO₂CH₂アリール、CON(C₁₋₄-アルキル)₂、CN、CH=CH₂、チアゾル-2-イル、オキサゾル-2-イル

【0106】

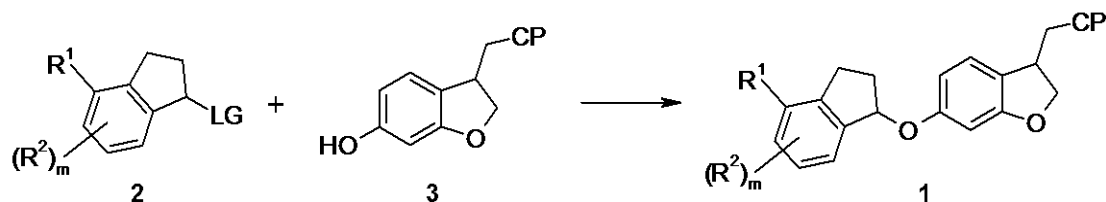
同様に、化合物1は、脱離基を担持しているインダン2、およびカルボン酸前駆体基で修飾されているフェノール3から得ることができる(スキーム2)。スキーム2のR¹、R²およびmは、本明細書で先および以下に定義の意味を有する。2における脱離基LGは、求核置換を介して3におけるOで置き換えられる。適切なLGは、Cl、Br、I、メチルスルホニルオキシ、フェニルスルホニルオキシ、p-トリルスルホニルオキシ、およびトリフルオロメチルスルホニルオキシであり得る。反応は、通常、塩基の存在下で、例えばトリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン、炭酸塩、例えばLi₂CO₃、Na₂CO₃、K₂CO₃およびCs₂CO₃、水酸化物、例えばLiOH、NaOHおよびKOH、アルコラート、例えばNaOMe、NaOEtおよびKOtBu、水素化物、例えばNaHおよびKH、アミド、例えばNaNH₂、KN(SiMe₃)₂およびLiN(iPr)₂、ならびに酸化物、例えばCaOおよびAg₂Oの存在下で実施される。添加剤、例えば銀塩、例えばAgNO₃、AgOSO₂CF₃およびAg₂CO₃、クラウンエーテル、例えば12-クラウン-4、15-クラウン-5および18-クラウン-6、ヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPT)、ならびに1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-ジヒドロ-2-ピリミジノン(DMPU)は、反応が進行するのに有益な場合があり、または必須の場合もある。好ましい溶媒は、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、アセトニトリル、アセトン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、アルコール、例えばエタノールもしくはイソプロパノール、水、またはその混合物であるが、これらの溶媒のすべてを、先に列挙した各添加剤および塩基と組み合わせ

せられるわけではない。適切な反応温度は、 $-20 \sim 140^{\circ}\text{C}$ の範囲である。

【0107】

スキーム2: 前駆体1の調製

【化27】



10

LG=脱離基、例えば、Cl、Br、I、 OSO_2Me 、 SOS_2Ph 、 OSO_2Tol 、 OSO_2CF_3

CP=遮蔽形態または保護形態のCOOH、例えば $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 CO_2CH_2 アリール、 $\text{CON}(\text{C}_{1-4}$ -アルキル) $_2$ 、CN、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、チアゾル-2-イル、オキサゾル-2-イル

【0108】

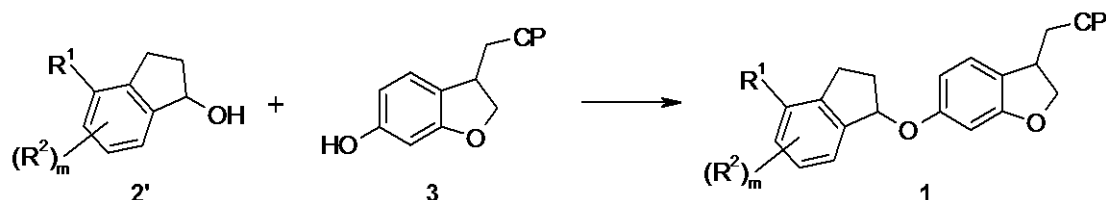
構成成分2および3を組み合わせるための代替の反応が、光延反応またはその変形形態である(スキーム3)。スキーム3の R^1 、 R^2 およびmは、本明細書で先および以下に定義の意味を有する。反応は、通常、ホスフィンおよびアゾジカルボン酸エステルまたはアミドを用いて、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタンまたはその混合物中、 $-30 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で実施される。しばしば使用されるホスフィンは、トリフェニルホスフィンおよびトリブチルホスフィンであり、これらは一般に、アゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジ-(4-クロロベンジル)、アゾジカルボン酸ジベンジル、アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル、アゾジカルボン酸ビス-(ジメチルアミド)、アゾジカルボン酸ジピペリジド、またはアゾジカルボン酸ジモルホリドと組み合わせられる。

20

【0109】

スキーム3: 前駆体1を得るための光延反応

【化28】



40

CP=遮蔽形態または保護形態のCOOH、例えば $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 CO_2CH_2 アリール、 $\text{CON}(\text{C}_{1-4}$ -アルキル) $_2$ 、CN、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、チアゾル-2-イル、オキサゾル-2-イル

【0110】

中間体2'は、好都合には、インダノン4から得られ、インダノン4は、フェニルプロピオン酸誘導体5から調製することができる(スキーム4)。スキーム4の R^1 、 R^2 およびmは、本明細書で先および以下に定義の意味を有する。分子内アシル化(Friedel-Craftsアシル化)、 $5 \rightarrow 4$ については、相当多数の手法が報告されている。反

50

応は、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸無水物、カルボン酸塩化物もしくはカルボン酸フッ化物、またはニトリルで出発して、触媒としてルイス酸を使用して実施することができる。以下のルイス酸は、より頻繁に使用されるルイス酸のいくつかである。臭化水素酸、ヨウ化水素酸、塩酸、硫酸、リン酸、 P_4O_{10} 、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、 $ClSO_3H$ 、 $Sc(OSO_2CF_3)_3$ 、 $Tb(OSO_2CF_3)_3$ 、 $SnCl_4$ 、 $FeCl_3$ 、 $AlBr_3$ 、 $AlCl_3$ 、 $SbCl_5$ 、 BCl_3 、 BF_3 、 $ZnCl_2$ 、モンモリロナイト、 $POCl_3$ 、および PCl_5 。反応は、例えばジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ニトロベンゼン、クロロベンゼン、二硫化炭素、その混合物中で、または追加の溶媒なしに過剰のルイス酸中で、 $0 \sim 180^\circ C$ において実施することができる。カルボン酸は、好ましくはポリリン酸中で $0 \sim 120^\circ C$ において反応するが、カルボン酸塩化物は、好ましくはジクロロメタンまたは1, 2-ジクロロエタン中、 $0 \sim 80^\circ C$ において $AlCl_3$ と反応する。

10

【0111】

スキーム4におけるケト基のその後の還元は、有機合成では標準的な変換であり、これは、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、または水素化ジイソブチルアルミニウムを用いて達成することができる。水素化ホウ素ナトリウムは、水溶液またはアルコール溶液中で $0 \sim 60^\circ C$ において用いられるが、列挙した他の還元剤は、好ましくは、不活性な溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタンおよびトルエン中で $-80 \sim 60^\circ C$ において使用される。ケト基の還元を、立体選択的な方式で実施して、鏡像異性的に濃縮された形態または純粋な形態のアルコールを提供することもできる。適切な不斉還元剤は、鏡像異性的に純粋な遷移金属触媒の存在下で、鏡像異性的に純粋な[1, 3, 2]オキサザボロール（コーリー-バクシ-柴田反応またはコーリー-Itsuno反応）またはギ酸、ギ酸塩、水素もしくはシランと組み合わされたボランである。先の手法に典型的な反応条件は、例えば、ジクロロメタン、トルエン、メタノール、テトラヒドロフランまたはその混合物中、 $0 \sim 60^\circ C$ における、ボラン（例えばジメチルスルフィドと錯体を形成する）および(R)-または(S)-3, 3-ジフェニル-1-メチルテトラヒドロ-1H, 3H-ピローロ[1, 2-c][1, 3, 2]オキサザボロールである。不斉遷移金属触媒、例えばルテニウム錯体、例えばクロロ{[(1S, 2S)-(-)-2-アミノ-1, 2-ジフェニルエチル](4-トルエンスルホニル)-アミド}-（メシチレン）ルテニウム(II)を使用すると、例えば、塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で、ジクロロメタン中、 $-20 \sim 60^\circ C$ においてギ酸を使用して、高い鏡像異性体過剰率でヒドロキシ化合物を得ることができる。

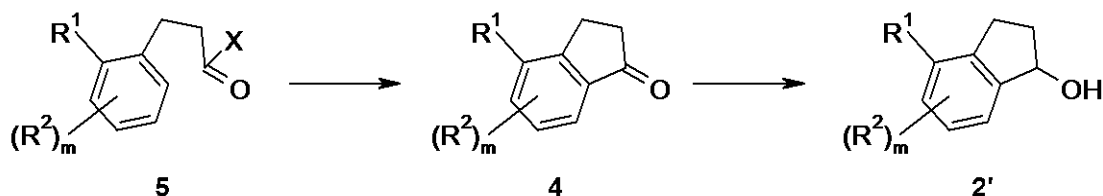
20

30

【0112】

スキーム4: 中間体2'の調製

【化29】



40

X=例えば、OH、Cl

【0113】

あるいは、インダノン4は、スキーム5に記載の通り合成することができる。 R^1 、 R^2 およびmは、本明細書で先および以下に定義の意味を有する。ベンゼン6および3-ハロープロピオン酸もしくはその誘導体またはアクリル酸もしくはその誘導体で出発すると、Friedel-Craftsアルキル化およびアシル化反応を組み合わせることによ

50

て、ワンポットまたは2つの別個の反応で、必要なインダノン4を得ることができる(式1)。これらの反応は、ルイス酸、例えばトリフル酸、硫酸、リン酸、 $AlCl_3$ 、 $ZnCl_2$ および五酸化リンによって触媒され、好ましくは追加の溶媒なしに、過剰のルイス酸、またはジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、シクロヘキサンもしくは二硫化炭素中で、0~140℃において実施される。好ましい組合せは、ジクロロメタンまたは1,2-ジクロロエタン(dichloroethane)中、20~80℃で化合物6、3-クロロプロピオニルクロリドおよび $AlCl_3$ を含む。

エチニルベンゼン7で出発すると、一酸化炭素との遷移金属触媒型反応によって、インダノン4を得ることができる(式2)。ロジウムが好ましい触媒ベースであり、これは、ホスフィン、例えばトリフェニルホスフィン、および塩基、例えばトリエチルアミンと組み合わされ、溶媒、好ましくはテトラヒドロフラン中、高い一酸化炭素圧力、好ましくは50~150バールで、150~200℃において使用される(例えばJ. Org. Chem. 1993, 58, 5386-92参照)。

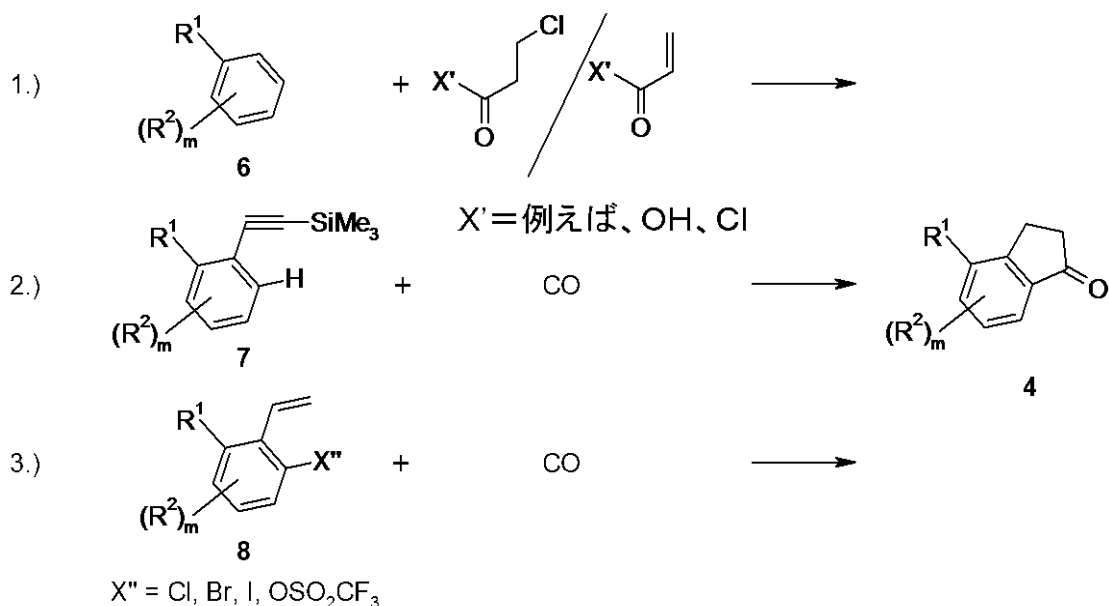
【0114】

また、遷移金属の存在下で、2-ハロまたは擬ハロで置換されているスチレン8と一酸化炭素を組み合わせると、インダノン4を調製することができる(式3)。パラジウム触媒が好ましく、これは、一酸化炭素または一酸化炭素供給源としてのモリブデンヘキサカルボニルと併用される。好ましい溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、および1,4-ジオキサンであり、これらは好ましくは、通常の加熱またはマイクロ波照射によって20~150℃で用いられる。この変換では、ピリジンおよび塩化テトラブチルアンモニウムが好ましい添加剤である(例えばJ. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 4804-7およびJ. Org. Chem. 2005, 70, 346-9参照)。

【0115】

スキーム5: 中間体4の調製

【化30】



【0116】

構成成分3の一般的な合成経路を、スキーム6に概説する。2-ヨードまたはブロモエーテル9は、その場で生成した炭素アニオンまたは炭素ラジカルを二重結合に付加し、その後、プロトンによって環式アニオンを捕捉し、水素化物供給源によって環式ラジカルを捕捉することによって、インダン3に変換することができる(式1)。 $nBuLi$ 、 $iPrMgCl$ 、 $iPrMgCl \cdot LiCl$ 、 Mg 、 $Mg \cdot LiCl$ 、 Zn および $Zn \cdot LiCl$ は、C-IまたはC-Br結合をC-M結合($M = Li, MgI, ZnI$ 等)に変換

するのに好ましい、二重結合に付加するのに十分な求核性を有する試薬である。リチウム試薬とマグネシウム試薬の反応は、好ましくは、ヘキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、トルエンまたはその混合物中で、 $-100 \sim 60^{\circ}\text{C}$ において実施される。Znは、好ましくは、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリジノンまたはその混合物中で、 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ において使用される。ラジカル経路にしばしば用いられる反応条件は、例えばベンゼン中、 $60 \sim 100^{\circ}\text{C}$ におけるトリブチルスズ水素化物、アゾビスイソブチロニトリル（例えばJ. Org. Chem. 1987, 52, 4072-8参照）、ならびにN, N-ジメチルホルムアミド中、UV照射の下、 $20 \sim 120^{\circ}\text{C}$ における $\text{NaH}_3\text{B}(\text{CN})$ である（例えばSynlett 2005, 2248-50参照）。

【0117】

10

アリルエーテル10と一酸化炭素を組み合わせると、インダン3を得る別の可能性が得られる（式2）。反応は、好ましくは、パラジウム触媒を用いて、一酸化炭素または一酸化炭素供給源としてのモリブデンヘキサカルボニルの存在下で実施される（例えばTetrahedron Lett. 2010, 51, 2102-5参照）。

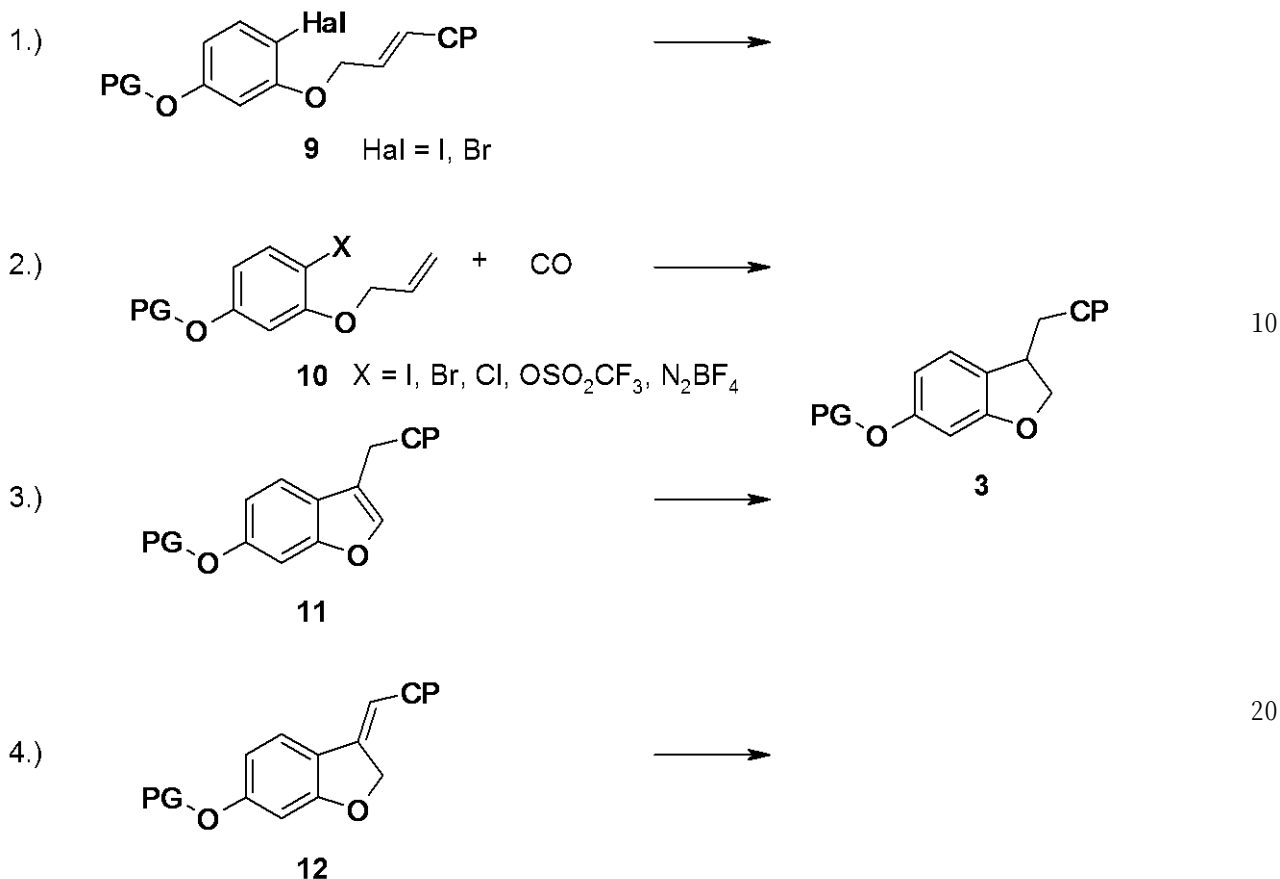
ベンゾフラン11またはジヒドロベンゾフラン12から出発すると、二重結合を還元した後にインダン3が得られる。水素が好ましい還元剤であり、これは主に、遷移金属触媒、例えばパラジウム炭素、ラネーニッケルおよび PtO_2 と組み合わせて用いられる。好ましくは、水素圧力 $1 \sim 100$ バールおよび温度 $20 \sim 120^{\circ}\text{C}$ で、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アルコール、例えばメタノールおよびエタノール、酢酸、水またはその混合物が、溶媒として使用される。この反応を、立体選択的に実施して、鏡像異性的に濃縮された形態または純粋な形態の化合物3を提供することもできる。

20

【0118】

スキーム6: 構成成分3の調製

【化 3 1】



PG=保護基、例えば、Me、Bn、アリル、tBuMe₂Si

CP=遮蔽形態または保護形態のCOOH、例えばCO₂C₁₋₄-アルキル、CO₂CH₂アリール、CON(C₁₋₄-アルキル)₂、CN、CH=CH₂、チアゾルー2-イル、オキサゾルー2-イル

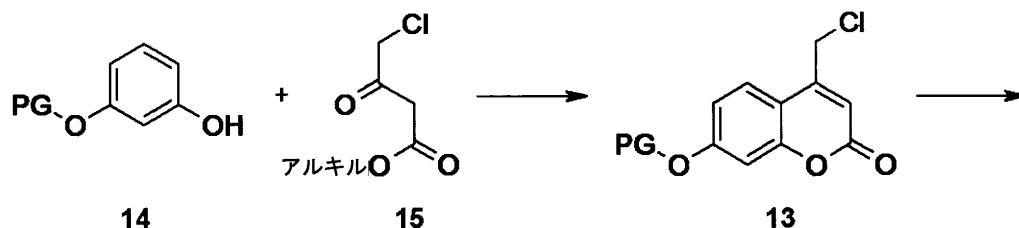
【0119】

スキーム 6 における出発化合物の合成は、有機合成で使用される標準の手順を含む。例えば、中間体 11 は、スキーム 7 に記載の通り調製することができる。したがって、化合物 11 は化合物 13 から得ることができ、化合物 13 は、フェノール 14 およびエステル 15 から組み立てることができる。後者の変換は、ルイス酸、例えば硫酸、ZrCl₄、InCl₃、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、HI または amberlyst の存在下で、トルエン、ジクロロメタン、酢酸、エタノール、水中で、または溶媒なしに過剰のルイス酸中で、0～120℃において実現することができる。化合物 13 から中間体 11 への変換は、好ましくは塩基条件で、水溶液中で水酸化ナトリウムを用いて 0～100℃において達成される。

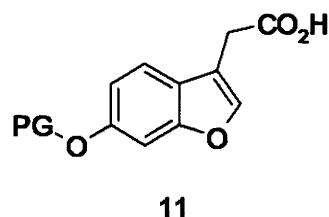
【0120】

スキーム 7: 出発化合物 11 の調製

【化 3 2】



PG=保護基、例えば、Me、Bn、アリル、tBuMe₂Si



10

【0121】

提示の合成経路は、保護基を利用することができる。例えば、存在する潜在的な反応基、例えばヒドロキシ、カルボニル、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノまたはイミノは、反応中は通常の保護基によって保護することができ、その保護基は、反応後に再び切断される。それぞれの官能基に適した保護基およびそれらの除去は、当業者に周知であり、有機合成の文献に記載されている。

20

【0122】

一般式 I の化合物は、先に言及した通り、それらのエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーに分割することができる。したがって、例えばシス／トランス混合物は、それらのシスおよびトランス異性体に分割することができ、ラセミ化合物は、それらのエナンチオマーに分離することができる。

シス／トランス混合物は、例えばクロマトグラフィーによって、それらのシスおよびトランス異性体に分割することができる。ラセミ体として生じる一般式 I の化合物は、それ自体公知の方法によってそれらの光学的对掌体に分離することができ、一般式 I の化合物のジアステレオマー混合物は、それらの異なる物理化学的特性を活用することによって、それ自体公知の方法を使用して、例えばクロマトグラフィーおよび／または分別結晶化を使用してそれらのジアステレオマーに分割することができる。その後得られた化合物がラセミ体である場合、それらは、前述の通りエナンチオマーに分割することができる。

30

【0123】

ラセミ体は、好ましくは、キラル相によるカラムクロマトグラフィーによって、または光学的に活性な溶媒からの結晶化によって、またはラセミ化合物と共に塩もしくは誘導体、例えばエステルもしくはアミドを形成する光学的に活性な物質と反応させることによって分割される。塩は、塩基性化合物については鏡像異性的に純粋な酸を用いて、酸性化合物については鏡像異性的に純粋な塩基を用いて形成することができる。ジアステレオマー誘導体は、鏡像異性的に純粋な補助化合物、例えば酸、それらの活性化誘導体またはアルコールを用いて形成される。こうして得られた塩または誘導体のジアステレオマー混合物の分離は、それらの異なる物理化学的特性、例えば可溶性の差異を利用することによって実現することができ、遊離対掌体は、適切な薬剤の作用によって、純粋なジアステレオマー塩または誘導体から放出させることができる。このような目的で一般に使用される光学的に活性な酸、ならびに補助残基として適用できる光学的に活性なアルコールは、当業者に公知である。

40

前述の通り、式 I の化合物は、特に製薬上の使用に合った塩、薬学的に許容される塩に変換することができる。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物が、その酸塩または塩基塩を生成することによって修飾される、開示の化合物の誘導体を指す。

また本発明による化合物は、有利には、以下の例に記載の方法を使用して得ることがで

50

き、これらの方法は、この目的のために、文献から当業者に公知の方法と組み合わせることもできる。

【0124】

用語および定義

本明細書で特に定義されていない用語は、本開示および状況に照らして当業者によって与えられるはずの意味を与えられるべきである。しかし、本明細書で使用される場合、矛盾が特定されない限り、以下の用語は示されている意味を有し、以下の慣習が順守される。

用語「本発明による化合物」、「式(I)の化合物」、「本発明の化合物」等は、それらの互変異性体、立体異性体およびその混合物、ならびにその塩、特に薬学的に許容されるその塩、ならびにこのような互変異性体、立体異性体およびその塩の溶媒和物および水和物を含むこのような化合物の溶媒和物および水和物を含めた、本発明による式(I)の化合物を指す。

10

用語「治療」および「治療する」は、防止的、すなわち予防的または治療的、すなわち治癒的および／または緩和的治療の両方を網羅する。したがって、用語「治療」および「治療する」は、前記状態を、特に明白な形態で既に発症している患者の治療的な治療を含む。治療的な治療は、特定の徴候の症状を緩和するための対症療法であってよく、あるいは徴候の状態を逆転もしくは部分的に逆転させるか、または疾患の進行を停止もしくは緩和するための原因療法であってもよい。したがって、本発明の組成物および方法は、例えば長期間の治療的な治療として、ならびに長期療法のために使用することができる。さらに、用語「治療」および「治療する」は、予防治療、すなわち本明細書で先に列挙した状態を発症する危険性がある患者の治療を含み、したがって前記危険性を低減することを含む。

20

【0125】

本発明は、治療を必要としている患者に言及する場合、主に哺乳動物、特にヒトの治療に関する。

用語「治療有効量」は、(i) 特定の疾患もしくは状態を治療もしくは防止し、(ii) 特定の疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状を減弱、緩和もしくは排除し、または(iii) 本明細書に記載の特定の疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状の発症を防止もしくは遅延させる、本発明の化合物の量を意味する。

30

用語「調節された」または「調節」または「調節する」は、本明細書で使用される場合、別段指定されない限り、本発明の1つまたは複数の化合物によるGタンパク質共役受容体GPR40の活性化を指す。

用語「媒介された」または「媒介」または「媒介する」は、本明細書で使用される場合、別段指定されない限り、(i) 特定の疾患もしくは状態の防止を含む治療、(ii) 特定の疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状の減衰、緩和もしくは排除、または(iii) 本明細書に記載の特定の疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状の発症の防止もしくは遅延を指す。

用語「置換されている」は、本明細書で使用される場合、原子の通常の原子価を超えず、置換によって容認できるほど安定な化合物が得られる限り、指定の原子、ラジカルまたは部分上の任意の1つまたは複数の水素が、指示された群から選択されたもので置き換えられることを意味する。

40

【0126】

以下に定義の基、ラジカルまたは部分において、炭素原子の数は、しばしばその基に先行して特定されており、例えばC₁₋₆-アルキルは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基またはアルキルラジカルを意味する。一般に、2つ以上のサブ基を含む基では、最後に指名されたサブ基がラジカルが付着点であり、例えば置換基「アリール-C₁₋₃-アルキル」は、C₁₋₃-アルキル基に結合しているアリール基を意味し、C₁₋₃-アルキル基は、その置換基が付着しているコアまたは基に結合している。

本発明の化合物が、化学名の形態でも式としても図示されている場合に、任意の矛盾が

50

ある場合には、式が優先するものとする。

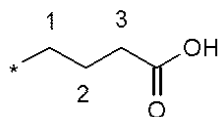
アスタリスクは、下位式において、定義されているコア分子に接続している結合を示すために使用することができる。

置換基の原子の記数は、置換基が付着しているコアまたは基の最も近くにある原子から出発する。

【0127】

例えば、用語「3-カルボキシプロピル基」は、以下の置換基を表し、

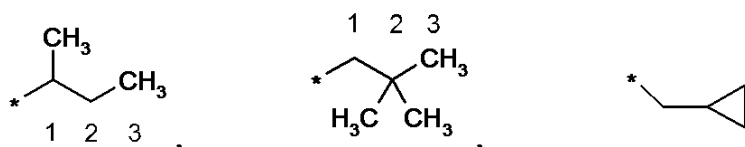
【化33】



10

式中、カルボキシ基は、プロピル基の第3の炭素原子に付着している。用語「1-メチルプロピル」、「2, 2-ジメチルプロピル」または「シクロプロピルメチル」基は、以下の基を表す。

【化34】



20

アスタリスクは、下位式において、定義されているコア分子に接続している結合を示すために使用することができる。

【0128】

基の定義において、用語「式中、各X、YおよびZ基は、置換されていてもよい」等は、各基X、各基Yおよび各基Zが、それぞれ別個の基として、または構成された基のそれぞれ一部として、定義されている通り置換されていてもよいことを示す。例えば、定義「R^{ex}は、H、C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキルまたはC₁₋₃-アルキル-O-を示し、各アルキル基は、1つまたは複数のL^{ex}で置換されていてもよい」等は、アルキルという用語を含む前述の基のそれぞれにおいて、すなわち基C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキルおよびC₁₋₃-アルキル-O-のそれぞれにおいて、アルキル部分が、定義されている通りL^{ex}で置換されていてもよいことを意味する。

30

具体的に示されない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲を通して、所与の化学式または名称は、互変異性体、ならびにすべての立体異性体、光学異性体および幾何異性体（例えばエナンチオマー、ジアステレオマー、E/Z異性体等）およびそのラセミ体、ならびに別個のエナンチオマーの異なる割合の混合物、ジアステレオマー混合物、または先の形態のいずれかの混合物を網羅するものとし、ここで、このような異性体およびエナンチオマー、ならびに薬学的に許容されるその塩を含めた塩およびその溶媒和物、例えば遊離化合物の溶媒和物または化合物の塩の溶媒和物を含めた水和物などが存在する。

【0129】

40

「薬学的に許容される」という句は、本明細書では、良好な医学的判断の中で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なしにヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに適しており、妥当な損益比に見合う化合物、材料、組成物および/または剤形を指すために用いられる。

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物が、薬学的に許容されるその酸塩または塩基塩を生成することによって修飾される、開示の化合物の誘導体を指す。

例えば、本発明の化合物を精製または単離するのに有用な、先に列挙されているもの以外の他の酸の塩（例えばトリフルオロ酢酸塩）も、本発明の一部を構成する。

ハロゲンという用語は、一般に、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を示す。

50

【0130】

n が整数1～ n である「 C_{1-n} -アルキル」という用語は、単独でまたは別のラジカルと組み合わせあって、1～ n 個のC原子を有する非環式、飽和、分岐または直鎖炭化水素ラジカルを示す。例えば C_{1-5} -アルキルという用語は、以下のラジカル H_3C- 、 H_3C-CH_2- 、 $H_3C-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ および $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ を包含する。

10

n が整数1～ n である「 C_{1-n} -アルキレン」という用語は、単独でまたは別のラジカルと組み合わせあって、1～ n 個の炭素原子を含有する非環式、直鎖または分岐鎖の二価のアルキルラジカルを示す。例えば C_{1-4} -アルキレンという用語には、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_2CH_3))-$ 、 $-(CHCH(CH_3)_2)-$ および $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ が含まれる。

20

【0131】

用語「 C_{2-n} -アルケニル」は、少なくとも2つの炭素原子を有する「 C_{1-n} -アルキル」に関する定義において定義されている基に対して、前記基の炭素原子の少なくとも2つが二重結合によって互いに結合している場合に使用される。例えば用語 C_{2-3} -アルケニルには、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ が含まれる。

用語「 C_{2-n} -アルケニレン」は、少なくとも2つの炭素原子を有する「 C_{1-n} -アルキレン」に関する定義において定義されている基に対して、前記基の炭素原子の少なくとも2つが二重結合によって互いに結合している場合に使用される。例えば用語 C_{2-3} -アルケニレンには、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ が含まれる。

30

用語「 C_{2-n} -アルキニル」は、少なくとも2つの炭素原子を有する「 C_{1-n} -アルキル」に関する定義において定義されている基に対して、前記基の炭素原子の少なくとも2つが三重結合によって互いに結合している場合に使用される。例えば用語 C_{2-3} -アルキニルには、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-CH_3$ 、 $-CH_2-C\equiv CH$ が含まれる。

用語「 C_{2-n} -アルキニレン」は、少なくとも2つの炭素原子を有する「 C_{1-n} -アルキレン」に関する定義において定義されている基に対して、前記基の炭素原子の少なくとも2つが三重結合によって互いに結合している場合に使用される。例えば用語 C_{2-3} -アルキニレンには、 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ が含まれる。

40

【0132】

用語「 C_{3-n} -カルボシクリル」は、単独でまたは別のラジカルと組み合わせて使用される場合、3～ n 個のC原子を有する単環式、二環式または三環式の飽和または不飽和の炭化水素ラジカルを示す。炭化水素ラジカルは、好ましくは非芳香族である。好ましくは3～ n 個のC原子は、1つまたは2つの環を形成する。二環式または三環式環系の場合、それらの環は、単結合を介して互いに付着していてもよく、または縮合していてもよく、またはスピロ環もしくは架橋環系を形成することができる。例えば用語 C_{3-10} -カルボシクリルには、 C_{3-10} -シクロアルキル(cycloalkyl)、 C_{3-10} -シクロアルケニル、オクタヒドロペンタレニル、オクタヒドロインデニル、デカヒドロナフチル、インダニル、テトラヒドロナフチルが含まれる。最も好ましくは、用語 C_{3-n} -カルボシクリルは、 C_{3-n} -シクロアルキル、特に C_{3-7} -シクロアルキルを示す。

50

【0133】

nが整数4～nである用語「C_{3-n}-シクロアルキル」は、単独でまたは別のラジカルと組み合わせさせて、3～n個のC原子を有する環式、飽和、非分岐の炭化水素ラジカルを示す。環式基は、単環、二環、三環またはスピロ環式、最も好ましくは単環式であり得る。このようなシクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ビスシクロ[3.2.1]オクチル、スピロ[4.5]デシル、ノルピニル、ノルボニル、ノルカリル、アダマンチル等が含まれる。

nが整数3～nである用語「C_{3-n}-シクロアルケニル」は、単独でまたは別のラジカルと組み合わせさせて、少なくとも2つが二重結合によって互いに結合している3～n個のC原子を有する、環式の、不飽和であるが非芳香族、非分岐の炭化水素ラジカルを示す。例えば用語C₃₋₇-シクロアルケニルには、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニルおよびシクロヘプタトリエニルが含まれる。

【0134】

用語「アリール」は、本明細書で使用される場合、単独でまたは別のラジカルと組み合わせさせて、別段特定されない限り、6個の炭素原子を含有している炭素環式芳香族の単環式基を示し、これは、芳香族、飽和または不飽和であってよい第2の5員または6員の炭素環式基にさらに縮合していてもよい。アリールには、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチルおよびジヒドロナフチルが含まれるが、それらに限定されない。より好ましくは、用語「アリール」は、本明細書で使用される場合、単独でまたは別のラジカルと組み合わせさせて、フェニルまたはナフチル、最も好ましくはフェニルを示す。

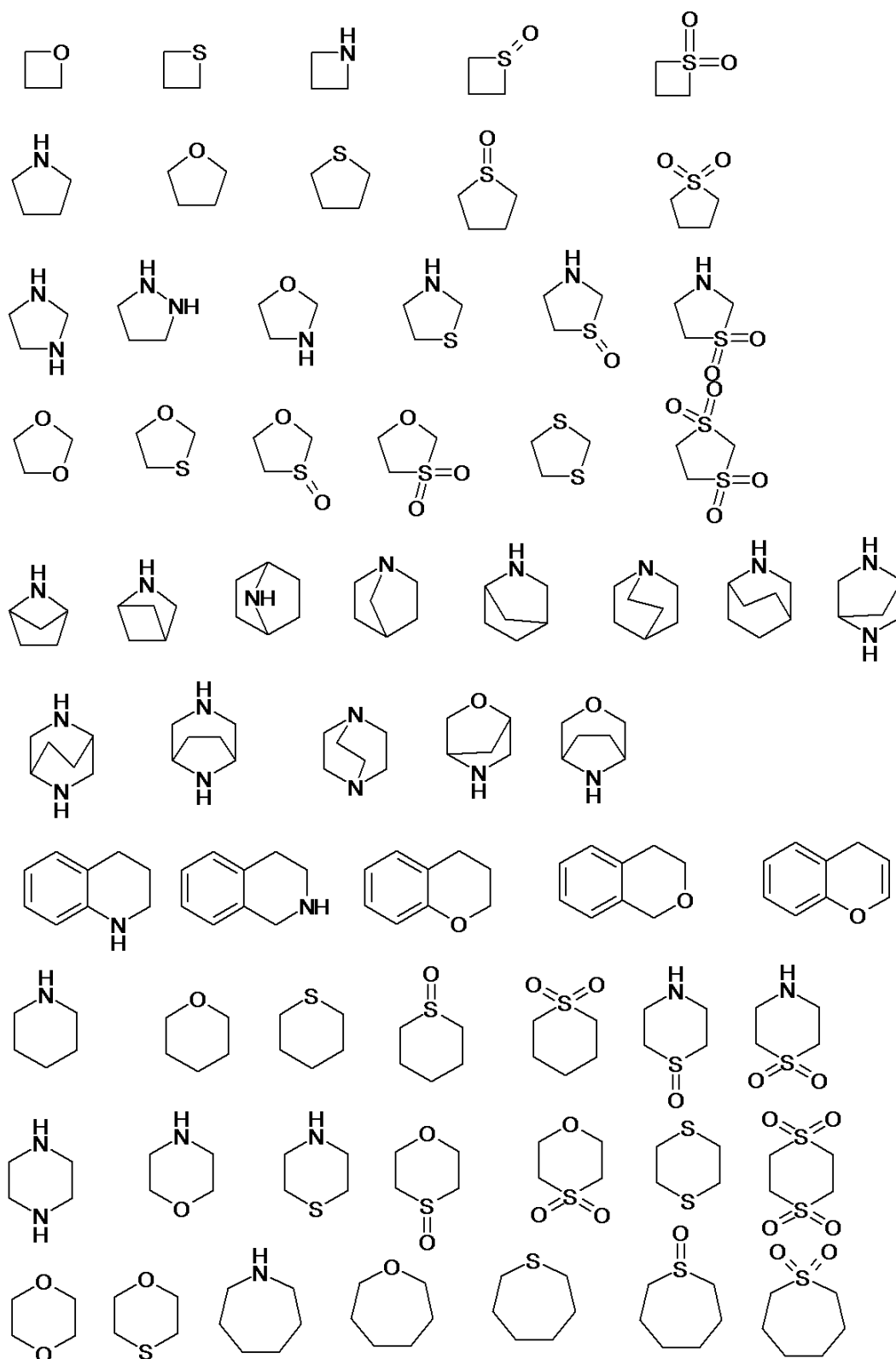
【0135】

用語「ヘテロシクリル」は、別段特定されない限り、N、OまたはS(O)_r (r=0、1または2)から選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含有しており、カルボニル基をさらに有していてもよい、飽和または不飽和の単環、二環、三環またはスピロ環系、好ましくは単環、二環またはスピロ環系を意味する。より好ましくは、用語「ヘテロシクリル」は、本明細書で使用される場合、単独でまたは別のラジカルと組み合わせさせて、N、OまたはS(O)_r (r=0、1または2)から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有しており、カルボニル基をさらに有していてもよい、飽和または不飽和の、さらにより好ましくは飽和の単環、二環またはスピロ環系を意味する。用語「ヘテロシクリル」は、あらゆる可能な異性体形態を含むものとする。このような基の例には、アジリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、アゼパニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラノニル、テトラヒドロピラノニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、ピペラジノニル、モルホリノニルが含まれる。

【0136】

したがって、用語「ヘテロシクリル」には、適切な価数が維持される限り、各形態が共有結合を介して任意の原子に付着していてもよいので、ラジカルとして図示されていない以下の例示的な構造が含まれる。

【化 3 5】



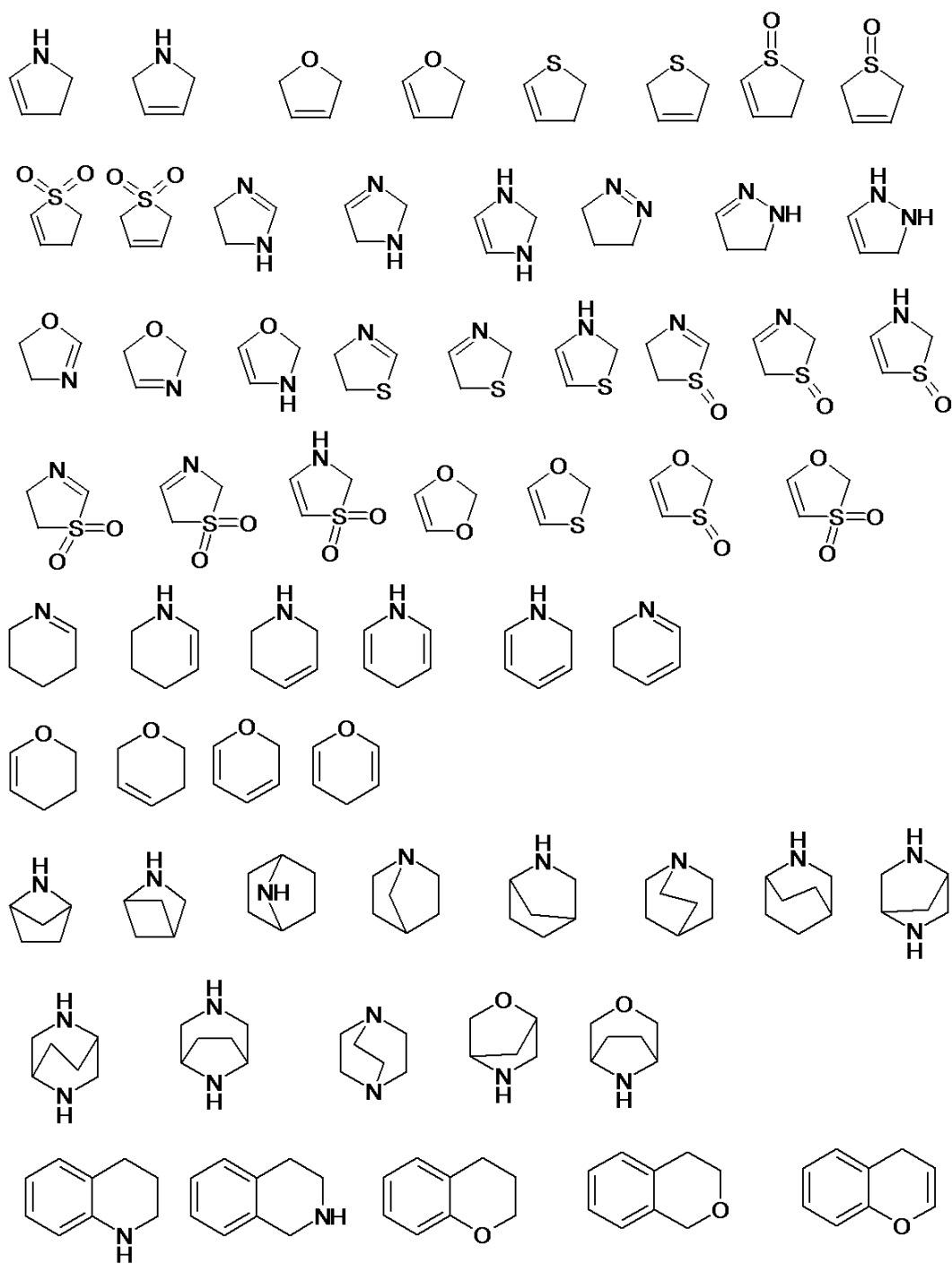
10

20

30

40

【化 3 6】

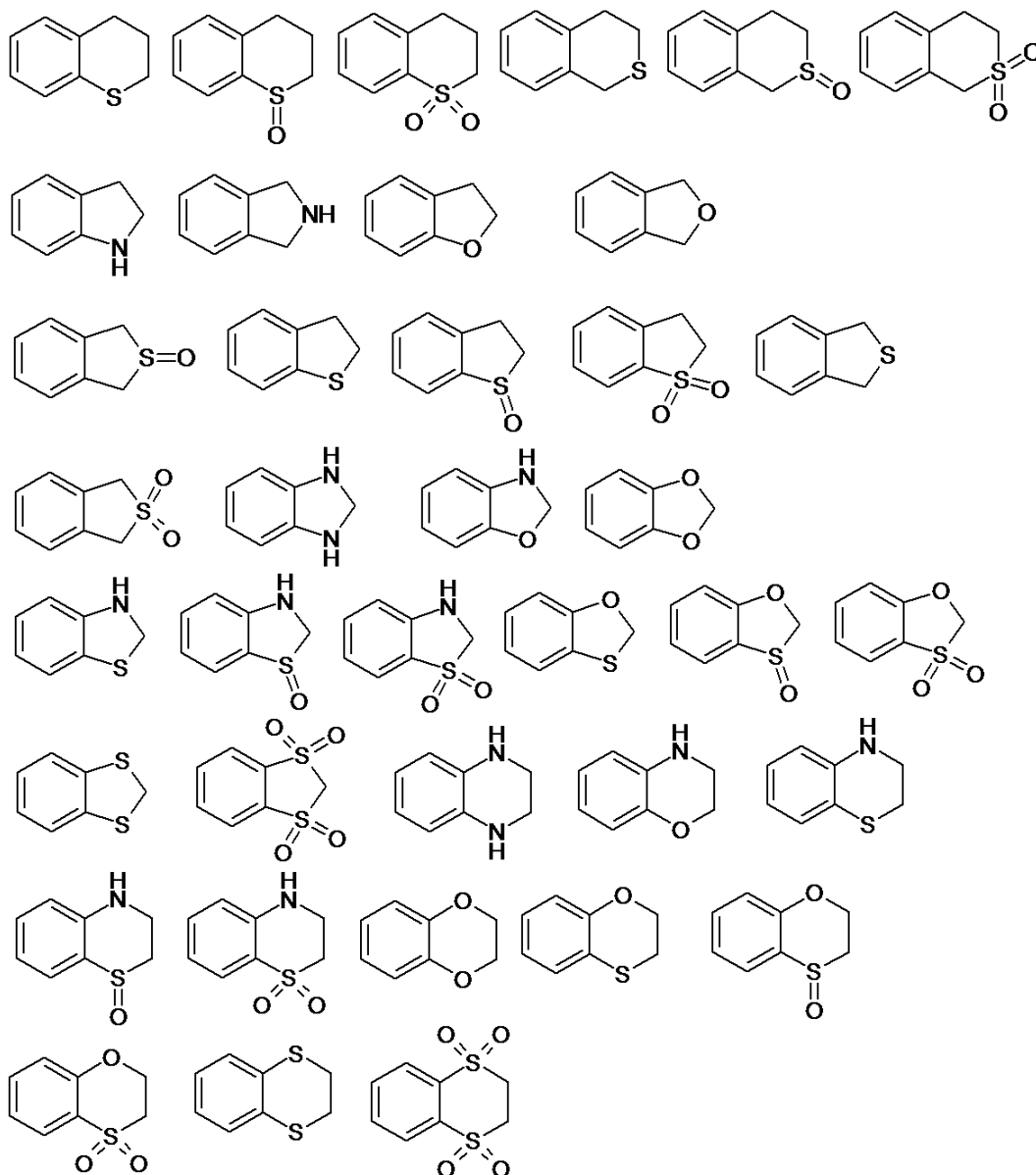


10

20

30

【化 3 7】



10

20

30

【0137】

用語「ヘテロアリール」は、別段特定されない限り、N、OまたはS (O)_r (r = 0、1または2) から選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含有している、単環式または多環式、好ましくは単環式または二環式環系を意味し、ここで、ヘテロ原子の少なくとも1つは芳香環の一部であり、前記環系は、カルボニル基を有することができる。より好ましくは、用語「ヘテロアリール」は、本明細書で使用される場合、単独でまたは別のラジカルと組み合わせあって、N、OまたはS (O)_r (r = 0、1または2) から選択され

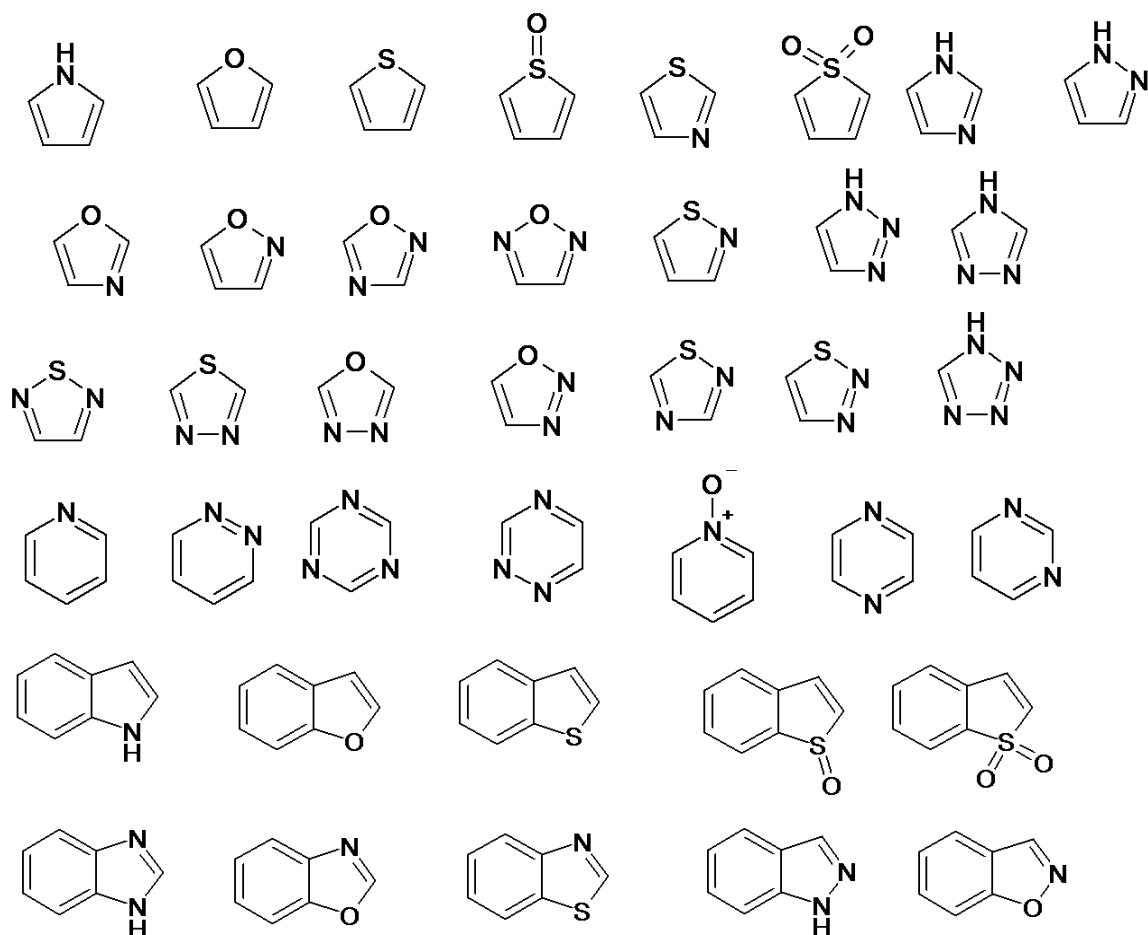
40

【0138】

したがって、用語「ヘテロアリール」には、適切な価数が維持される限り、各形態が共有結合を介して任意の原子に付着していてもよいので、ラジカルとして図示されていない以下の例示的な構造が含まれる。

【0139】

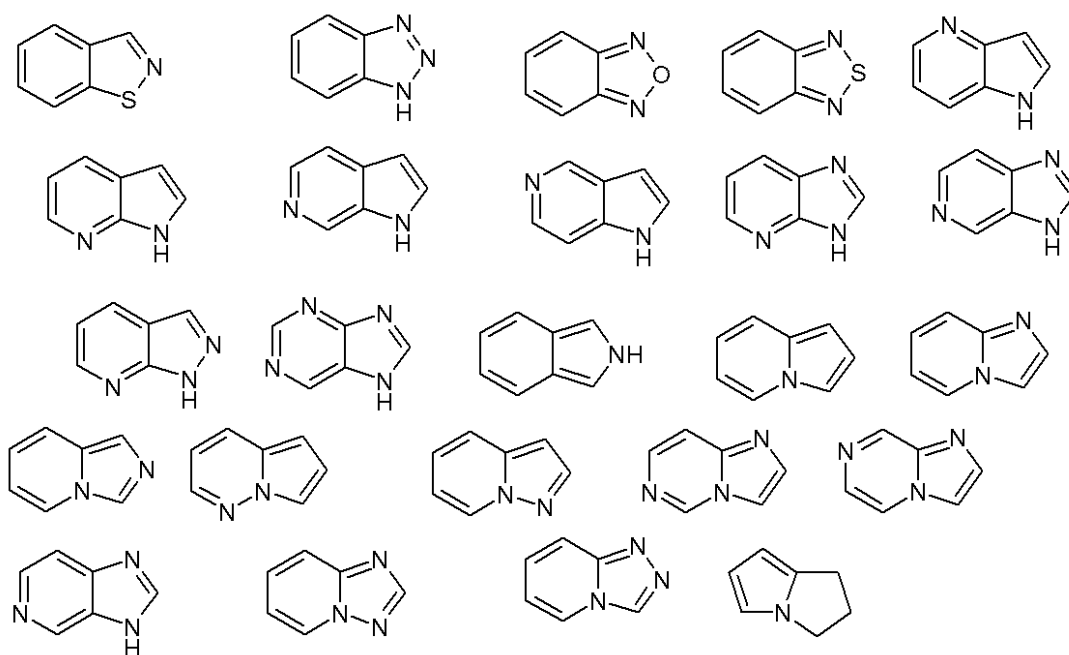
【化 3 8】



10

20

【化 3 9】



30

40

【0140】

前述の用語の多くは、式または基の定義において反復して使用することができ、各場合、前述の意味の1つを互いに独立に有することができる。

【0141】

薬理学的活性

50

本発明の化合物の活性は、以下のアッセイを使用して実証することができる。

【0142】

アッセイ I :

I P O n e アッセイ系を使用する I P₁蓄積測定ーヒト G P R 4 0 受容体を安定に発現する 1 3 2 1 N 1 細胞 (E u r o s c r e e n、ベルギー) を、コラーゲンでコーティングした黒色クリアボトム 3 8 4 ウェルプレート中、1 0 % F C S、1 % ピルビン酸 N a および 4 0 0 μ g / m L の G 4 1 8 を含有する培地に、アッセイを開始する 2 4 時間前に播種する。I P₁を、製造者の説明に従ってアッセイする (C i s b i o B i o a s s a y s、フランス)。手短には、アッセイを、L i C l を含まない刺激緩衝液 (1 0 m M の H e p e s、1 m M の C a C l₂、0. 5 m M の M g C l₂、4. 2 m M の K C l、1 4 6 m M の N a C l および 5. 5 m M の グルコース、p H 7. 4) によって培地を置換することによって開始する。L i C l を入れて最終的な L i C l 濃度を 5 0 m M にした刺激緩衝液で希釈した化合物を添加することによって、細胞を 3 7 °C、1 0 % C O₂ で 1 時間刺激する。アッセイを、製造者によって提供された H T R Fーコンジュゲート (I P 1ー d 2 および抗 I P 1 クリプタート T b) および溶解緩衝液を添加することによって停止する。室温で 1 時間インキュベーションした後、プレートを、E n V i s i o n (商標)、P e r k i n E l m e r を使用して測定する。次に、6 6 5 / 6 1 5 n M で得られた蛍光比を使用して、G r a p h P a d P r i s m 5 (G r a p h p a d S o f t w a r e I n c、U S A) を使用し、I P₁基準曲線を使用する補間およびその後の S 字型曲線適合により可変ヒル勾配を得ることによって p E C₅₀ 値を算出する。

10

20

【0143】

本発明による化合物は、典型的に、約 1 n M ~ 約 1 0 μ M の範囲、好ましくは 1 μ M 未満、より好ましくは 1 0 0 n M 未満の E C₅₀ 値を有する。

アッセイ I で求めた本発明による化合物の E C₅₀ 値を、以下の表に示す。化合物の番号は、実験部分の例の番号に相当する。

【0144】

【表 2】

例	EC ₅₀ [nM]	例	EC ₅₀ [nM]	例	EC ₅₀ [nM]	例	EC ₅₀ [nM]
1	211	2	64	3	568	4	52
5	52	6	38	7	17	8	30
9	7	10	85	11	51	12	4
13	5	14	68	15	6	16	5
17	17	18	11	19	912	20	279
21	92	22	684	23	19	24	22
25	6	26	15	27	50	28	68
29	9	30	4	31	9	32	2
33	18	34	17	35	9	36	5
37	16	38	63	39	12	40	5
41	5	42	12	43	4	44	4
45	3	46	9	47	8	48	17
49	10	50	3	51	35	52	17
53	9	54	6	55	11	56	7
57	17	58	19	59	12	60	11
61	57	62	52	63	26	64	9
65	58	66	36	67	35	68	1514
69	2917	70	36	71	20	72	23
73	81	74	43	75	9	76	211
77	15	78	6	79	5	80	17
81	17	82	51	83	25	84	118
85	15	86	26	87	27	88	355
89	23	90	117	91	26	92	51
93	11	94	38	62s	1223	62c	76
62d	8	98	34	190	8	193	2
197	3						

【0145】

アッセイII：

IPOneアッセイ系を使用するIP₁蓄積測定—ヒトGPR40受容体を安定に発現する1321N1細胞（Euroscreen、ベルギー）を、白色384ウェルプレート中、10%FCS、1%ピルビン酸Naおよび400μg/mLのG418を含有する培地に、アッセイを開始する24時間前に播種する。IP₁を、製造者の説明に従ってアッセイする（Cisbio Bioassays、フランス）。手短には、アッセイを、刺激緩衝液（10mMのHepes、1mMのCaCl₂、0.5mMのMgCl₂、4.2mMのKCl、146mMのNaCl、5.5mMのグルコースおよび50mMのLiCl、pH7.4）によって培地を置換することによって開始する。LiClを含有する刺激緩衝液で希釈した化合物を添加することによって、細胞を37℃、5%CO₂で1時間刺激する。アッセイを、製造者によって提供されたHTRF—コンジュゲート（IP1—d2および抗IP1クリプタートTb）および溶解緩衝液を添加することによって停止する。室温で1時間インキュベーションした後、プレートを、EnVision（商標）、Perkin Elmerを使用して測定する。次に、665/615nmで得られた蛍光比を使用して、Assay Explorer 3.3ソフトウェア（Accelrys, Inc.）を使用し、IP₁基準曲線を使用する補間およびその後のS字型曲線適

合により可変ヒル勾配を得ることによって pEC_{50} 値を算出する。

【0146】

本発明による化合物は、典型的に、約 1 nM ～約 $10\text{ }\mu\text{M}$ の範囲、好ましくは $1\text{ }\mu\text{M}$ 未満、より好ましくは 100 nM 未満の EC_{50} 値を有する。

アッセイ I I で求めた本発明による化合物の EC_{50} 値を、以下の表に示す。化合物の番号は、実験部分の例の番号に相当する。

【0147】

【表 3】

例	EC_{50} [nM]	例	EC_{50} [nM]	例	EC_{50} [nM]	例	EC_{50} [nM]
48a	93	48b	19	48c	117	62a	8
62b	6	62e	13	62f	18	62g	11
62h	22	62i	10	62j	17	62k	9
62l	7	62m	8	62n	14	62o	10
62p	20	62q	7	62t	13	62u	25
62w	43	62aa	21	62ab	21	62ac	6
62ad	12	62ae	13	62af	6	62ag	43
62ah	13	62ai	14	62aj	27	62ak	14
62al	129	62am	5	62an	3	62ao	7
62ap	2	62aq	3	62ar	7	62as	23
62at	5	62au	17	62aw	6	62ax	6
62ay	19	62az	29	62ba	6	62bb	29
62bc	4	62be	7	62bf	5	62bg	4
62bh	6	62bi	13	62bj	8	62bk	9
62bl	21	62bm	22	62bn	23	62bo	79
62bp	22	62bq	37	62br	30	62bs	50
62bt	14	62bu	9	62bw	15	62bx	19
62by	5	62bz	8	62ca	10	62cb	8
62cc	17	62cd	31	62ce	29	62cf	4
62cg	12	62ch	7	62ci	8	62cj	5
62ck	6	62cl	4	62cm	8	62cn	17
62co	17	62cp	9	62cq	6	62cr	2
62cs	3	62ct	4	62cu	9	62cw	5
62cx	6	62cy	19	62cz	7	62da	18
62db	15	62dc	7	62dd	4	62de	5
62df	7	62dg	5	62dh	6	62di	12
62dj	11	62dk	13	62dl	5	62dm	4
62dn	5	62do	5	62dp	25	62dq	9
62dr	5	62ds	5	62dt	20	62du	34
62dw	5	62dx	5	62dy	8	62dz	6

10

20

30

40

62ea	9	62eb	18	62ec	13	62ed	14
62ee	11	62ef	5	62eg	10	62eh	7
62ei	8	62ej	4	62ek	8	95	8
96	10	97	37	99	36	100	5
101	7	102	10	103	8	104	60
105	28	106	23	107	13	108	40
109	17	110	27	111	10	112	4
113	5	114	137	115	18	116	7
117	11	118	8	119	82	120	12
121	7	122	14	123	6	124	9
125	7	126	8	127	24	128	3
129	9	130	45	131	3	132	9
133	5	134	3	135	5	136	4
137	82	138	3	139	20	140	5
141	3	142	4	143	21	144	279
145	58	146	3	147	2239	148	1429
149	7	150	582	151	59	152	4
154	8	155	351	156	4	157	5
158	1	159	2	160	2	161	3
162	2	163	2	164	1	165	2
166	2	167	2	168	7	169	339
170	4	171	6	172	48	173	288
174	4	175	5	176	2	177	2
178	2	179	3	180	7	181	3
182	2	183	9	184	2	185	2
186	3	187	16	188	3	189	17
191	16	192	7	194	13	195	12
196	6	198	19				

【0148】

対応する塩を含めた本発明による一般式 I の化合物は、G タンパク質共役受容体 G P R 40 の活性、特に作動活性を調節するそれらの能力を考慮すると、G タンパク質共役受容体 G P R 40 の活性化によって影響を受け得るか、または媒介されるあらゆる疾患または状態の治療に理論的に適している。

【0149】

したがって、本発明は、医薬としての一般式 I の化合物に関する。

さらに本発明は、本発明による一般式 I の化合物または医薬組成物を、患者、好ましくはヒトにおける G タンパク質共役受容体 G P R 40 の活性化によって媒介される疾患または状態の治療および／または防止のために使用することに関する。

さらに別の態様では、本発明は、治療有効量の本発明の化合物または医薬組成物を、治療を必要としている患者、好ましくはヒトに投与するステップを含む、哺乳動物における G タンパク質共役受容体 G P R 40 の活性化によって媒介される疾患または状態を治療する方法に関する。

【0150】

G タンパク質共役受容体 G P R 40 の作動薬によって媒介される疾患および状態は、代謝性疾患または状態を包含する。一態様によれば、本発明の化合物および医薬組成物は、真性糖尿病、特に 2 型糖尿病、1 型糖尿病、糖尿病の合併症（例えば網膜症、腎症または神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍または大血管障害など）、代謝性アシドーシスまたはケ

トーシス、反応性低血糖、高インスリン血症、グルコース代謝障害、インスリン抵抗性、メタボリック症候群、異なる起源の脂質異常症、アテローム性動脈硬化症および関連疾患、肥満、高血圧、慢性心不全、浮腫、ならびに高尿酸血症を治療するのに特に適している。

また、本発明の化合物および医薬組成物は、例えば膵β細胞のアポトーシスまたは壊死などのβ細胞変性を防止するのに適している。また、本発明の化合物および医薬組成物は、膵臓細胞の機能を改善または修復するのに適しており、膵β細胞の数および大きさを増大するのにも適している。

したがって、別の態様によれば、本発明は、患者の代謝性疾患の進行を防止、遅延、緩和し、かつ／または代謝性疾患を治療し、特に糖血症制御および／またはβ細胞機能を改善するのに使用するための、本発明の式 I の化合物および医薬組成物に関する。

10

別の態様では、本発明は、2型糖尿病、体重過多、肥満、糖尿病の合併症および関連する病理的状態の進行を防止、遅延、緩和し、かつ／またはそれらを治療するのに使用するための、本発明による式 I の化合物および医薬組成物に関する。

【0151】

さらに、本発明による化合物および医薬組成物は、以下の治療方法の1つまたは複数において使用するのに適している。

ー代謝性疾患、例えば1型糖尿病、2型糖尿病、不十分な耐糖能、インスリン抵抗性、高血糖症、高脂血症、高コレステロール血症、脂質異常症、シンドロームX、メタボリック症候群、肥満、高血圧、慢性全身性炎症、網膜症、神経障害、腎症、アテローム性動脈硬化症、内皮機能障害または骨関連疾患（例えば、骨粗鬆症、関節リウマチまたは変形性関節症）などの進行を防止、遅延、緩和し、またはそれらを治療する方法、

20

ー糖血症制御を改善し、かつ／または空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコースおよび／もしくはグリコシル化ヘモグロビンHbA1cを低下する方法、

ー耐糖能障害、インスリン抵抗性および／またはメタボリック症候群が、2型糖尿病に進行するのを防止、遅延、緩和または逆転する方法、

ー糖尿病の合併症の中でも、例えば網膜症、腎症または神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍または大血管障害などから選択される状態または疾患の進行を防止、遅延、緩和し、またはそれらを治療する方法、

ー体重を低下し、または体重増加を防止し、または体重減少を補助する方法、

30

ー膵β細胞の分解を防止もしくは治療し、かつ／または膵β細胞の機能を改善かつ／もしくは修復し、かつ／または膵臓インスリン分泌の機能を修復する方法、

ーインスリン感受性を維持し、かつ／もしくは改善し、かつ／または高インスリン血症および／もしくはインスリン抵抗性を防止もしくは治療する方法。

【0152】

特に、本発明による化合物および医薬組成物は、肥満、糖尿病（1型および2型糖尿病を含む、好ましくは2型真性糖尿病）および／または糖尿病の合併症（例えば網膜症、腎症または神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍または大血管障害など）の治療に適している。

本発明による化合物は、特に2型真性糖尿病を治療するのに最も適している。

【0153】

40

1日に適用できる一般式 I の化合物の用量範囲は、通常、患者の体重1kg当たり0.001~10mg、例えば体重1kg当たり0.01~8mgである。各投与量単位は、好都合には、0.1~1000mg、例えば0.5~500mgを含有することができる。

実際の治療有効量または治療投与量は、当然のことながら、当業者に公知の因子、例えば患者の年齢および体重、投与経路、ならびに疾患の重症度によって変わることになる。いずれの場合も、化合物および組成物は、患者の独特の状態に基づいて治療有効量を達成できる投与量および方式で投与されることになる。

本発明による化合物、1つまたは複数の追加の治療剤との任意の組合せを含む本発明による組成物は、経口、経皮、吸入、非経口または舌下経路によって投与することができる

50

。可能な投与方法の中でも、経口または静脈内投与が好ましい。

【0154】

医薬組成物

1つまたは複数のさらなる治療剤と組み合わせてもよい、式Iの化合物を投与するのに適した調製物は、当業者には明らかであり、それには、例えば錠剤、丸剤、カプセル剤、坐剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、サシェ剤、注射剤、吸入剤および散剤等が含まれる。経口製剤、特に固体形態、例えば錠剤またはカプセル剤などが好ましい。薬学的に活性な化合物の含量は、有利には、全体としての組成物の0.1~90重量%、例えば1~70重量%の範囲である。

適切な錠剤は、例えば、式Iによる1つまたは複数の化合物を、公知の賦形剤、例えば不活性希釈剤、担体、崩壊剤、アジュバント、界面活性剤、結合剤および／または滑沢剤と混合することによって得ることができる。錠剤は、いくつかの層からなっているもよい。所望の調製物に適した特定の賦形剤、担体および／または希釈剤は、当業者の専門知識に基づいて当業者に明らかになろう。好ましいのは、所望の特定の製剤および投与方法に適したものである。本発明による調製物または製剤は、当業者によく知られているそれ自体公知の方法を使用して、例えば本発明による式Iの少なくとも1つの化合物、またはこのような化合物の薬学的に許容される塩を、1つまたは複数の賦形剤、担体および／または希釈剤と混合または組み合わせるなどによって、調製することができる。

【0155】

併用療法

本発明の化合物はさらに、1つまたは複数の、好ましくは1つの追加の治療剤と組み合わせることができる。一実施形態によれば、追加の治療剤は、特に、代謝性疾患または状態、例えば真性糖尿病、肥満、糖尿病性合併症、高血圧、高脂血症などに関連する、本明細書で先に記載した疾患または状態の治療に有用な治療剤の群から選択される。このような組合せに適した追加の治療剤には、特に、例えば列挙した徴候の1つに関する1つもしくは複数の活性物質の治療効果を増強するもの、および／または1つもしくは複数の活性物質の投与量を低減できるものが含まれる。

したがって、本発明の化合物は、抗糖尿病剤、体重過多および／または肥満を治療するための薬剤、ならびに高血圧、心不全および／またはアテローム性動脈硬化症を治療するための薬剤からなる群から選択される1つまたは複数の追加の治療剤と組み合わせることができる。

【0156】

抗糖尿病剤は、例えばメトホルミン、スルホニル尿素、ナテグリニド、レパグリニド、チアゾリジンジオン、PPAR-（アルファ、ガンマまたはアルファ／ガンマ）作動薬もしくは調節因子、アルファ-グルコシダーゼ阻害剤、DPP-IV阻害剤、SGLT2-阻害剤、インスリンおよびインスリン類似体、GLP-1およびGLP-1類似体もしくはアミリンおよびアミリン類似体、シクロセット、11β-HSD阻害剤である。他の適切な組合せパートナーは、タンパク質チロシンホスファターゼ1の阻害剤、肝臓内グルコース産生の調節解除に影響を及ぼす物質、例えばグルコース-6-ホスファターゼ、またはフルクトース-1,6-ビスホスファターゼ、グリコーゲンホスホリラーゼの阻害剤など、グルカゴン受容体拮抗薬、およびホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ、グリコーゲン合成酵素キナーゼもしくはピルビン酸デヒドロキナーゼ（dehydrokinase）の阻害剤、アルファ2-拮抗薬、CCR-2拮抗薬、またはグルコキナーゼ活性化因子である。1つまたは複数の脂質低下剤、例えばHMG-CoA還元酵素阻害剤、フィブラート、ニコチン酸およびその誘導体、PPAR-（アルファ、ガンマまたはアルファ／ガンマ）作動薬もしくは調節因子、PPAR-デルタ作動薬、ACAT阻害剤もしくはコレステロール吸収阻害剤、例えば胆汁酸結合物質、例えば回腸胆汁酸輸送の阻害剤、MTP阻害剤、またはHDL上昇化合物、例えばCETP阻害剤もしくはABC1制御因子なども、組合せパートナーとして適している。

【0157】

体重過多および／または肥満を治療するための治療剤は、例えば、カンナビノイド 1 受容体の拮抗薬、MCH-1 受容体拮抗薬、MC 4 受容体作動薬、NPY 5 または NPY 2 拮抗薬、 β 3-作動薬、レプチンまたはレプチン模倣薬、5HT_{2c} 受容体の作動薬である。

高血圧、慢性心不全および／またはアテローム性動脈硬化症を治療するための治療剤は、例えば A-11 拮抗薬または ACE 阻害剤、EC E 阻害剤、利尿剤、 β 遮断薬、Ca 拮抗薬、中枢性降圧薬、アルファ-2-アドレナリン受容体の拮抗薬、中性エンドペプチダーゼの阻害剤、血小板凝集阻害剤等であり、またはそれらの組合せが適している。好ましくは、高血圧および糖尿病の合併症の治療または防止のために、しばしばヒドロクロチアジドなどの利尿剤と組み合わせて、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬が使用される。

10

前述の組合せパートナーの投与量は、通常は、普通に推奨される最低用量の 1/5 から、普通に推奨される用量の 1/1 までである。

【0158】

好ましくは、本発明の化合物、および／または 1 つもしくは複数の追加の治療剤と組み合わせてもよい、本発明の化合物を含む医薬組成物は、運動および／または食事とあわせて投与される。

したがって別の態様では、本発明は、Gタンパク質共役受容体 GPR40 の活性化によって影響を受け得るか、または媒介される疾患または状態、特に本明細書で先および以下に記載の疾患または状態を治療するために、本発明による化合物を、本明細書で先および以下に記載の 1 つまたは複数の追加の治療剤と組み合わせて使用することに関する。

20

さらに別の態様では、本発明は、治療有効量の本発明の化合物を、本明細書で先および以下に記載の治療有効量の 1 つまたは複数の追加の治療剤と組み合わせて、治療を必要としている患者、好ましくはヒトに投与するステップを含む、患者の Gタンパク質共役受容体 GPR40 の活性化によって媒介される疾患または状態を治療する方法に関する。

本発明による化合物と追加の治療剤の併用は、同時にまたは時間差を設けて行うことができる。

本発明による化合物と 1 つまたは複数の追加の治療剤は、両方が 1 つの製剤、例えば 1 つの錠剤もしくはカプセル剤として一緒に存在していてもよく、または 2 つの同一のもしくは異なる製剤で別個に、例えばいわゆるパーツキットとして存在していてもよい。

結果的に、別の態様では、本発明は、本発明による化合物、ならびに本明細書で先および以下に記載の 1 つまたは複数の追加の治療剤を含み、1 つまたは複数の不活性な担体および／または希釈剤と一緒に含んでもよい医薬組成物に関する。

30

本発明の他の特徴および利点は、例えば本発明の原則を例示する、以下により詳細に記載する例から明らかになろう。

【実施例】

【0159】

用語「周囲温度」および「室温」は、交換可能に使用され、約 20 °C の温度を示す。
序文

原則として、調製した化合物について ¹H-NMR および／または質量スペクトルを得た。R_f 値は、Merck シリカゲル 60 F₂₅₄ プレートおよび 254 nm の UV 光を使用して求める。

40

【0160】

生成物の特徴を決定するために、分析的 HPLC パラメータを用いた (TFA は、トリフルオロ酢酸を示す)。

【表 4】

方法:		1		
デバイス:		DAおよびMS検出器を備えたAgilent 1200		
カラム:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 μm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O、0.1%TFA]%	溶媒 [メタノール]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.0	95	5	2.2	60
0.05	95	5	2.2	60
1.40	0	100	2.2	60
1.80	0	100	2.2	60

10

方法:		2		
デバイス:		DAおよびMS検出器を備えたAgilent 1200		
カラム:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 μm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O、0.1%TFA]%	溶媒 [メタノール]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.0	50	50	2.2	60
0.05	50	50	2.2	60
1.40	0	100	2.2	60
1.80	0	100	2.2	60

20

方法:		3		
デバイス:		DAおよびMS検出器を備えたAgilent 1100		
カラム:		XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O、0.1%HCOOH]%	溶媒 [メタノール]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.0	50	50	4	60
0.15	50	50	4	60
1.7	0	100	4	60
2.25	0	100	4	60

30

40

方法:		4		
デバイス:		DAおよびMS検出器を備えたAgilent 1100		
カラム:		XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O、0.1% <chem>HCOOH</chem>]%	溶媒 [メタノール]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.0	95	5	4	60
0.15	95	5	4	60
1.7	0	100	4	60
2.25	0	100	4	60

10

方法:		5		
デバイス:		DAおよびMS検出器を備えたAgilent 1100		
カラム:		XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O、0.1% <chem>NH3</chem>]%	溶媒 [メタノール]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.0	50	50	4	60
0.15	50	50	4	60
1.7	0	100	4	60
2.25	0	100	4	60

20

方法:		6		
デバイス:		DAおよびMS検出器を備えたAgilent 1100		
カラム:		XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O、0.1% <chem>NH3</chem>]%	溶媒 [メタノール]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.0	95	5	4	60
0.15	95	5	4	60
1.7	0	100	4	60
2.25	0	100	4	60

30

方法:		7		
デバイス:		DAおよびMS検出器を備えたAgilent 1200		
カラム:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 µm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O、0.1%TFA]%	溶媒 [CH ₃ CN]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

10

方法:		8		
デバイス:		DAおよびMS検出器を備えたAgilent 1200		
カラム:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 µm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O、0.1%TFA]%	溶媒 [CH ₃ CN]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.00	50	50	2.2	60
0.20	50	50	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

20

方法:		9		
デバイス:		DAおよびMS検出器を備えたAgilent 1200		
カラム:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 µm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O、0.1%TFA]%	溶媒 [CH ₃ CN]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

30

40

方法:		10		
デバイス:		DAおよびMS検出器を備えたAgilent 1200		
カラム:		Stable Bond, 3 x 30 mm, 1.8 µm		
カラム供給者:		Agilent		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O、0.1%TFA]%	溶媒 [CH ₃ CN]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

10

方法:		11		
デバイス:		DAおよびMS検出器を備えたAgilent 1200		
カラム:		Sunfire, 3 x 30 mm, 2.5 µm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O、0.1%TFA]%	溶媒 [CH ₃ CN]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

20

方法:		12		
デバイス:		DAおよびMS検出器を備えたAgilent 1200		
カラム:		Stable Bond, 3 x 30 mm, 1.8 µm		
カラム供給者:		Agilent		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O、0.1%TFA]%	溶媒 [CH ₃ CN]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.00	50	50	2.2	60
0.20	50	50	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

30

40

方法:		13		
デバイス:		DAおよびMS検出器を備えたAgilent 1200		
カラム:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 μm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O、0.1%NH ₃]%	溶媒 [CH ₃ CN]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.00	50	50	2.2	60
0.20	50	50	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

10

方法:		14		
デバイス:		DAおよびMS検出器を備えたAgilent 1200		
カラム:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 μm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O、0.1%NH ₃]%	溶媒 [CH ₃ CN]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

20

方法:		15		
デバイス:		DAおよびMS検出器を備えたAgilent 1200		
カラム:		Sunfire C18, 3 x 30 mm, 2.5 μm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O、0.1%TFA]%	溶媒 [CH ₃ CN]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

30

40

方法:		16		
デバイス:		LC/MS Waters Alliance 2695 HPLC System DAD、Quattro Microトリプル四重極		
カラム:		Gemini, C18 3 μ m, 4.6 x 50 mm		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O/CH ₃ CN 90:10、0.1%TFA]%	溶媒 [CH ₃ CN]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.00	50	50	1.3	35
3.5	10	90	1.3	35
4.5	10	90	1.3	35
4.6	50	50	1.3	35

10

方法:		17		
デバイス:		LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD、SQDシングル四重極		
カラム:		BEH C18, 1.7 μ m, 2.1 x 50 mm		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O/CH ₃ CN 90:10、5 mM NH ₄ COOH]%	溶媒 [CH ₃ CN/H ₂ O 90:10]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.00	100	0	0.70	35
1.20	0	100	0.70	35
1.45	0	100	0.70	35
1.55	100	0	0.70	35
1.75	100	0	0.70	35

20

方法:		18		
デバイス:		LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD、SQDシングル四重極		
カラム:		HSS C18, 1.8 μ m, 2.1 x 50 mm		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O/CH ₃ CN 90:10、0.1%TFA]%	溶媒 [CH ₃ CN/H ₂ O 90:10]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.00	100	0	0.70	35
0.70	0	100	0.70	35
2.30	0	100	0.70	35
2.40	100	0	0.70	35
2.60	100	0	0.70	35

30

40

方法:		19		
デバイス:		LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD、SQD シングル四重極		
カラム:		BEH C18, 1.7 μ m, 2.1 x 50 mm		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O/CH ₃ CN 90:10、5 mM NH ₄ COOH]%	溶媒 [CH ₃ CN/H ₂ O 90:10]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.00	100	0	0.70	35
1.20	0	100	0.70	35
1.45	0	100	0.70	35
1.55	100	0	0.70	35
1.75	100	0	0.70	35

10

方法:		20		
デバイス:		LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD、MSQ シングル四重極		
カラム:		Synergi Hydro RP100A, 2.5 μ m, 3 x 50 mm		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O/CH ₃ CN 90:10、1 0 mM NH ₄ COOH]%	溶媒 [CH ₃ CN/H ₂ O 90:10、10 mM NH ₄ COO H]%	流速 [mL/分]	
0.00	100	0	0.7	
1.50	100	0	0.7	
8.00	0	100	0.7	
10.00	0	100	0.7	
11.00	100	0	0.7	
12.00	100	0	0.7	

20

30

方法:		20A		
デバイス:		LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD、LCQ Fleetイオントラップ		
カラム:		Symmetry Shield RP8, 5 μ m, 4.6 x 150 mm		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O/CH ₃ CN 90:10、1 0 mM HCOOH]%	溶媒 [CH ₃ CN/H ₂ O 90:10、10 mM HCOOH] %	流速 [mL/分]	
0.00	70	30	8.50	
1.50	50	50	8.50	
8.50	0	100	8.50	
13.05	0	100	8.50	
14.00	70	30	8.50	
15	70	30	8.50	

40

方法:	20B		
デバイス:	LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD、MSQシングル四重極		
カラム:	Synergi Hydro RP100A, 2.5 μ m, 3 x 50 mm		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O/CH ₃ CN 90:10、5 mM NH ₄ COOH]%	溶媒 [CH ₃ CN/H ₂ O 90:10]%	流速 [mL/分]
0.00	100	0	1.2
4.00	0	100	1.2
5.30	0	100	1.2
5.50	100	0	1.2
6.00	100	0	1.2

10

方法:	20C		
デバイス:	LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD、MSQシングル四重極		
カラム:	Synergi Hydro RP100A, 2.5 μ m, 3 x 50 mm		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O/CH ₃ CN 90:10、5 mM NH ₄ COOH]%	溶媒 [CH ₃ CN/H ₂ O 90:10]%	流速 [mL/分]
0.00	100	0	1.2
1.50	100	0	1.2
9.00	0	100	1.2
10.50	0	100	1.2
11.00	100	0	1.2
12.00	100	0	1.2

20

30

方法:	20D		
デバイス:	LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD、LCQ Fleetイオントラップ		
カラム:	Xselect CSH, 2.5 μ m, 4.6 x 50 mm		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O/CH ₃ CN 90:10、10 mM HCOOH]%	溶媒 [CH ₃ CN/H ₂ O 90:10、10 mM HCOOH] [%]	流速 [mL/分]
0.00	100	0	1.4
4.00	0	100	1.4
5.30	0	100	1.4
5.50	100	0	1.4
6.00	100	0	1.4
12.00	100	0	1.2

40

方法:	20E		
デバイス:	LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD、LCQFleetイオントラップ		
カラム:	Xselect CSH, 2.5 μ m, 4.6 x 50 mm		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O/CH ₃ CN 90:10、10 mM HCOOH]%	溶媒 [CH ₃ CN/H ₂ O 90:10、10 mM HCOOH] [%]	流速 [mL/分]
0.00	100	0	1.4
1.00	100	0	1.4
8.05	0	100	1.4
10.00	0	100	1.4
10.02	100	0	1.4
11.00	100	0	1.4

10

方法:	20F		
デバイス:	LC/MS Waters Alliance 2695 HPLC System DAD、Quattro Microトリプル		
カラム:	Zorbax Eclipse XDB-C18 3.5 μ m 4.6×50mm、温度35°		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O/CH ₃ CN 90:10、5 mM NH ₄ COOH]%	溶媒 [CH ₃ CN/H ₂ O 90:10、10 mM HCOOH] [%]	流速 [mL/分]
0.00	100	0	1.3
4.50	0	100	1.3
5.80	0	100	1.3
6.00	100	0	1.3

20

30

方法:	21		
デバイス:	LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD、LCQFleetイオントラップ		
カラム:	Symmetry Shield RP8, 5 μ m, 4.6 x 150 mm		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒[H ₂ O/CH ₃ CN 90:10、0.1% HCOOH]%	溶媒[CH ₃ CN/H ₂ O 90:10、0.1% HCOOH] [%]	流速 [mL/分]
0.00	95	5	1
1.50	95	5	1
11.05	5	95	1
13	5	95	1
13.03	95	5	1
15	95	5	1

40

方法:		22		
デバイス:		DAおよびMS検出器を備えたAgilent 1200		
カラム:		Sunfire C18, 3 x 30 mm, 2.5 μm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O、0.1%TFA]%	溶媒 [MeOH]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.00	95	5	1.8	60
0.25	95	5	1.8	60
1.70	0	100	1.8	60
1.75	0	100	2.5	60
1.90	0	100	2.5	60

10

方法:		23		
デバイス:		DAおよびMS検出器を備えたWaters 1525		
カラム:		Sunfire C18, 4.6 x 30 mm, 2.5 μm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O、0.1%TFA]%	溶媒 [CH ₃ CN]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.0	97	3	4	60
0.15	97	3	3	60
2.15	0	100	3.0	60
2.20	0	100	4.5	60
2.40	0	100	4.5	60

20

方法:		24		
デバイス:		DAD、CTCオートサンプラーおよびWaters MS 検出器を備えたAgilent 1100		
カラム:		XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O、0.1%NH ₄ OH]%	溶媒 [CH ₃ CN]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.0	98.0	2.0	2.5	60.0
1.5	0.0	100.0	2.5	60.0
1.8	0.0	100.0	2.5	60.0

30

40

方法:		25		
デバイス:		LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD、SQDシングル四重極		
カラム:		HSS C18, 1.8 μ m, 2.1 x 50 mm		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O/CH ₃ CN 90:10、0.1%TFA]%	溶媒 [CH ₃ CN/H ₂ O 90:10]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.00	100	0	0.70	35
1.20	0	100	0.70	35
1.45	0	100	0.70	35
1.55	100	0	0.70	35
1.75	100	0	0.70	35

10

方法:		26		
デバイス:		DAおよびMS検出器を備えたAgilent 1200		
カラム:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 μ m		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O、0.1%TFA]%	溶媒 [CH ₃ CN]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.00	50	50	2.2	60
0.20	50	50	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

20

方法:		27		
デバイス:		DAD、WatersオートサンプラーおよびMS検出器を備えたAgilent 1100		
カラム:		Sunfire C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒 [H ₂ O、0.1%TFA]%	溶媒 [CH ₃ CN]%	流速[mL/分]	温度[°C]
0.00	95	5	4	50
1.20	0	100	4	50
1.8	0	100	4	50

30

40

生成物の特徴を決定するために、分析的GCパラメータを用いた。

方法:	1
デバイス:	GC/MS Thermo Scientific TRACE GC ULTRA、DSQ II MSシングル四重極
カラム:	Agilent DB-5MS, 25 m x 0.25 mm x 0.25 μ m
キャリアガス:	ヘリウム、1mL/分の一定流
オーブンプログラム:	10°C/分で50°Cから100°Cまで、20°C/分で200°Cまで、30°C/分で320°Cまで(10分間保持)
検出:	DSQ II MSシングル四重極
イオン源:	EI
走査範囲:	50- 450 amu

10

生成物の特徴を決定するために、分析的キラルHPLCパラメータを用いた

方法:		1a		
デバイス:		DADを備えたAgilent 1100		
カラム:		Daicel Chiralcel OJ-H		
溶媒 時間[分]	溶媒 [ヘキサン]%	溶媒 [メタノール]%	流速[mL/分]	温度[℃]
均一濃度	70	30	1.0	25

20

方法:		1b		
デバイス:		DADを備えたAgilent 1100		
カラム:		Daicel Chiralcel IA		
溶媒 時間[分]	溶媒 [ヘキサン]%	溶媒 [イソプロパノール]%	流速[mL/分]	温度[℃]
均一濃度	70	30	1.0	25

30

方法:		1c		
デバイス:		DADを備えたAgilent 1100		
カラム:		Daicel Chiralcel AD-H		
溶媒 時間[分]	溶媒 [ヘキサン]%	溶媒 [イソプロパノール]%	流速[mL/分]	温度[℃]
均一濃度	70	30	1.0	25

40

【0161】

以下の例は、本発明をそれらに限定することなく例示するものとする。

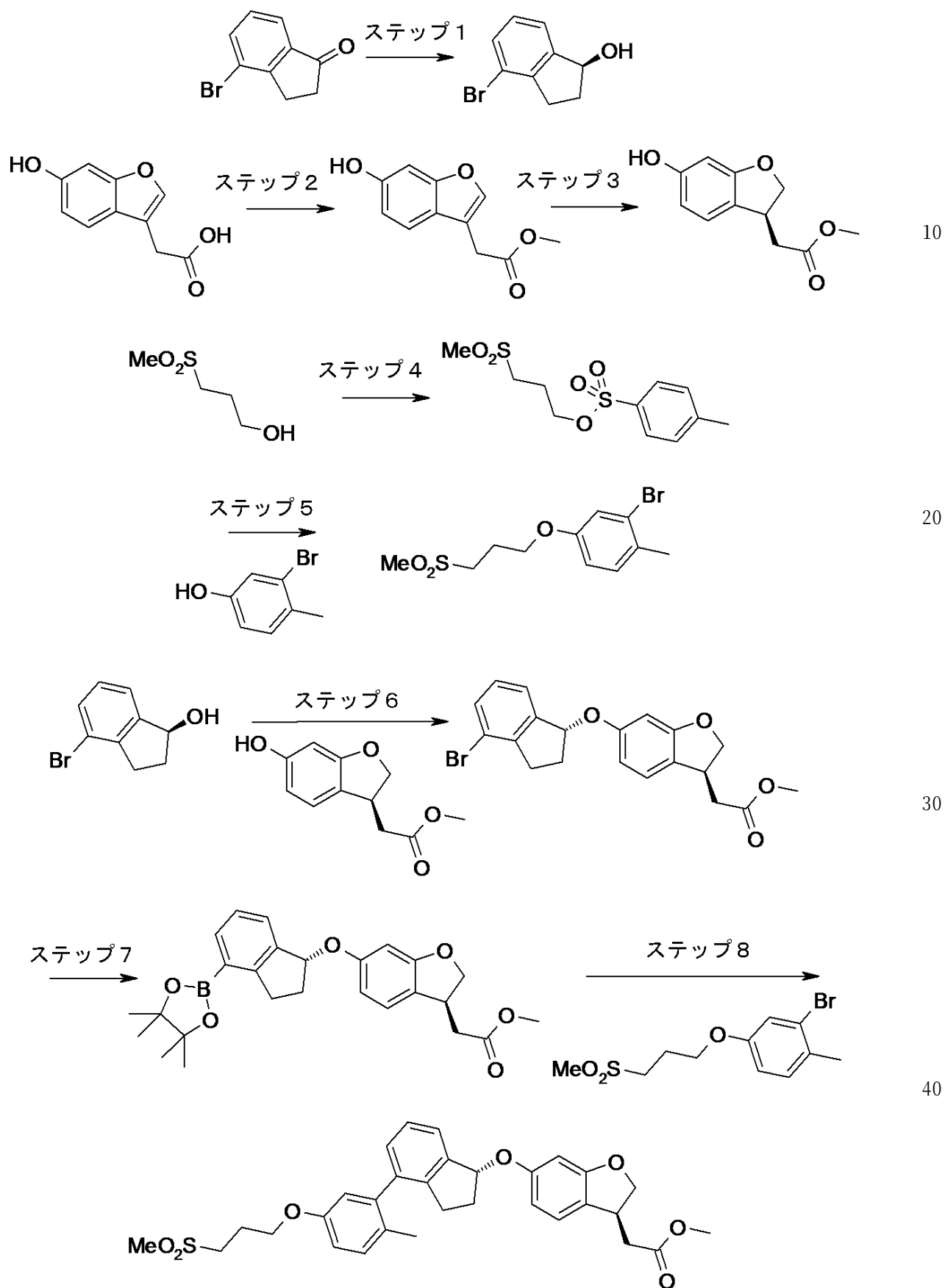
【0162】

中間体1

メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(2-メチル-5-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

50

【化 4 0】



【 0 1 6 3 】

ステップ 1 : (S) - 4 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール

50

ギ酸 (3.2 mL) を、氷浴中で冷却したトリエチルアミン (10.5 mL) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に添加する。4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (5 g) を添加し、フラスコをアルゴンで5分間パージする。クロロ { [(1S, 2S) - (-) - 2-アミノ-1,2-ジフェニルエチル] (4-トルエンスルホン) アミド } - (メシチレン) ルテニウム (II) (700 mg; あるいは、触媒をその場で N- [(1S, 2S) - 2-アミノ-1,2-ジフェニルエチル] - 4-メチルベンゼンスルホンアミドおよびジクロロ (p-シメン) - ルテニウム (II) ダイマーから形成する) を添加し、混合物を室温で16時間攪拌する。水を添加し、得られた混合物をジクロロメタンで抽出する。混合抽出物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、乾燥させる (MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 99:1 → 50:50)、標題化合物を得る。収量: 4.5 g; LC (方法1): t_R = 1.04 分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 195 [M+H-H₂O]⁺。

10

ステップ2: メチル 2- (6-ヒドロキシベンゾフラン-3-イル) アセタート

2- (6-ヒドロキシベンゾフラン-3-イル) 酢酸 (調製については、国際公開第 2008001931 号を参照; 14.0 g)、濃硫酸 (5 mL) およびメタノール (250 mL) の混合物を、還流温度で4時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物を濃縮する。酢酸エチルを残渣に添加し、得られた混合物を、水、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥させる (MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 2:1 → 1:2)、標題化合物を得る。収量: 9.0 g; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 207 [M+H]⁺。

20

【0164】

ステップ3: (S) - メチル 2- (6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

メチル 2- (6-ヒドロキシベンゾフラン-3-イル) アセタート (5.00 g)、10% パラジウム炭素 (0.50 g) およびメタノール (50 mL) の混合物を、水素雰囲気 (3 バール) 下で室温において3時間振とうする。触媒を濾過によって分離し、濾液を濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 4:1 → 1:1)、メチル 2- (6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートを油として得る。それを静置すると固化した。収量: 2.60 g; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 209 [M+H]⁺。

30

エナンチオマーを、キラル相で SFC によって分離する (カラム: Daicel ADH、5 μm、250 mm × 20 mm; 溶出剤: scCO₂ / (イソプロパノール + 0.2 % ジエチルアミン) 80:20、70 mL/分):

(S) - メチル 2- (6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート: t_R = 2.33 分。

(R) - メチル 2- (6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート: t_R = 2.75 分。

あるいは、標題化合物は、国際公開第 2008001931 号に記載の通りにして得ることができる。

40

【0165】

ステップ4: 3- (メチルスルホン) プロピル 4-メチルベンゼンスルホナート

3- (メチルスルホン) プロパン-1-オール (1.0 g) のジクロロメタン (10 mL) およびピリジン (1.5 mL) 溶液に、0 °C で p-トルエン-スルホンクロリド (1.38 g) を数回に分けて添加する。混合物を室温で12時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、1 M の HCl 水溶液およびブラインで洗浄する。乾燥させた後 (MgSO₄)、溶媒を蒸発させて、標題化合物を得る。収量: 1.6 g; LC (方法1): t_R = 0.82 分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 293 [M+H]⁺。

ステップ5: 2-ブromo-1-メチル-4- (3- (メチルスルホン) プロポキシ) ベンゼン

50

3-ブロモ-4-メチルフェノール (200 mg) および K_2CO_3 (193 mg) の N , N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、3-(メチルスルホニル)プロピル4-メチルベンゼンスルホナート (375 mg) を添加する。混合物を 90 °C で 12 時間攪拌し、次に水と酢酸エチルに分ける。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させる ($MgSO_4$)。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 80 : 20 → 20 : 80)、標題化合物を得る。収量 : 268 mg ; LC (方法 1) : $t_R = 1.12$ 分 ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 307 [M+H]^+$ 。

【0166】

ステップ 6 : メチル 2-((S)-6-((R)-4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートジ-tert-ブチルアゾジカルボキシラート (7.5 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を、(S)-メチル 2-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (4.4 g)、(S)-4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (4.5 g) およびトリフェニルホスフィン (8.3 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に 5 ~ 10 °C で滴加する。得られた溶液を 12 時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、次に水、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液およびブラインで逐次的に洗浄する。有機相を乾燥させ ($MgSO_4$)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 99 : 1 → 50 : 50)、標題化合物を得る。収量 : 5.5 g ; LC (方法 1) : $t_R = 1.44$ 分 ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 403 [M+H]^+$ 。

【0167】

ステップ 7 : メチル 2-((S)-6-((R)-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートマイクロ波バイアル中、メチル 2-((S)-6-((R)-4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (4.4 g)、ビス-(ピナコラート)-ジボロン (3.7 g) および酢酸カリウム (2.8 g) を 1,4-ジオキサランに懸濁させ、アルゴンで 10 分間パージする。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]-ジクロロパラジウム (II) (400 mg) を添加し、バイアルを封止し、混合物を 100 °C で 2 時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NH_4Cl 水溶液およびブラインで洗浄する。有機相を乾燥させ ($MgSO_4$)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 99 : 1 → 60 : 40)、標題化合物を得る。収量 : 2.3 g ; LC (方法 1) : $t_R = 1.48$ 分 ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 451 [M+H]^+$ 。

【0168】

ステップ 8 : メチル 2-((3S)-6-((1R)-4-(2-メチル-5-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートマイクロ波バイアル中、メチル 2-((S)-6-((R)-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (50 mg)、2-ブロモ-1-メチル-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)ベンゼン (38 mg)、 K_2CO_3 (46 mg) およびテトラブチルアンモニウムブロミド (9 mg) を、トルエン (1 mL) および水 (1 mL) に懸濁させ、アルゴンで 5 分間パージする。テトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム (0) (26 mg) を添加し、バイアルを封止し、混合物を 120 °C で 2 時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄する。有機相を乾燥させ ($MgSO_4$)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 99

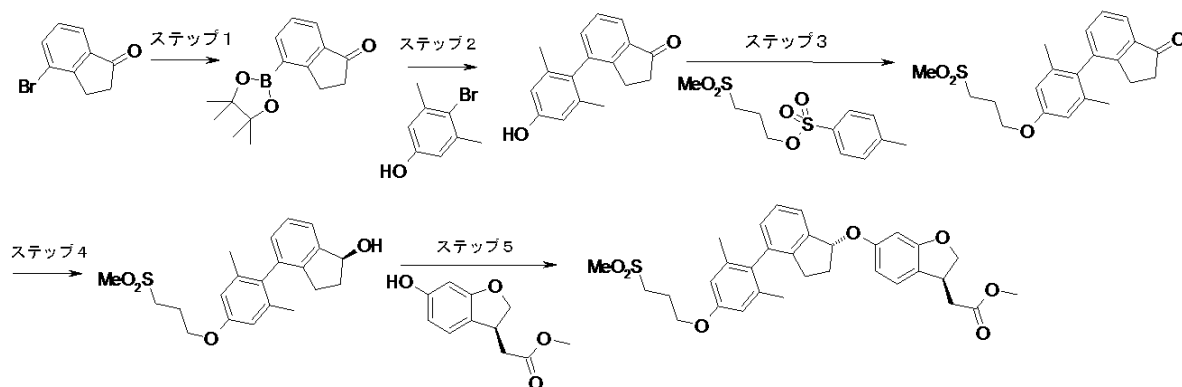
: 1 → 50 : 50)、標題化合物を得る。収量: 34 mg; LC (方法1): $t_R = 1.37$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 551$ [M+H]⁺。

【0169】

中間体2

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化41】



10

【0170】

ステップ1: 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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン

標題化合物を、中間体1のステップ7に記載の手順に類似の手順に従って、4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンから調製する。LC (方法1): $t_R = 1.26$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 259$ [M+H]⁺。

ステップ2: 4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン

マイクロ波バイアル中、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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (610 mg)、4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノール (475 mg)、Na₂CO₃ (1 M水溶液 8 mL)、トルエン (8 mL) およびエタノール (2.5 mL) の混合物をアルゴンで5分間パージする。テトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム(0) (140 mg) を添加し、バイアルを封止し、混合物を110℃で12時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物をジエチルエーテルで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液およびブラインで洗浄する。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 90:10 → 60:40)、標題化合物を得る。収量: 210 mg; LC (方法1): $t_R = 1.07$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 253$ [M+H]⁺。

30

【0171】

ステップ3: 4-(2,6-ジメチル-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン

40

標題化合物を、中間体1のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンから調製する。混合物を90℃で6日間加熱する。LC (方法1): $t_R = 1.12$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 373$ [M+H]⁺。

ステップ4: (S)-4-(2,6-ジメチル-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

標題化合物を、中間体1のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、4-(2,6-ジメチル-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンから調製する。LC (方法1): $t_R = 1.08$ 分; 質

50

量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 357 [M+H-H₂O]⁺.

【0172】

ステップ5: メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体1のステップ6に記載の手順に類似の手順に従って、(S)-4-(2,6-ジメチル-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールおよび(S)-メチル2-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。混合物を1時間攪拌する。LC(方法1): t_R=1.38分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 582 [M+NH₄]⁺.

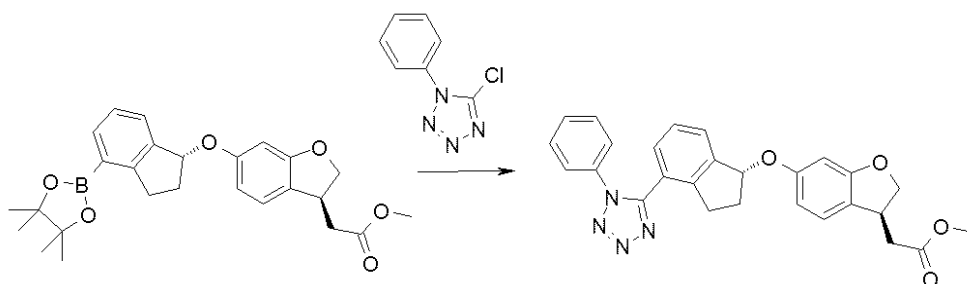
10

【0173】

中間体3

メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(1-フェニル-1H-テトラゾル-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化42】



20

マイクロ波バイアル中、メチル2-((S)-6-((R)-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート(150mg)、5-クロロ-1-フェニル-1H-テトラゾール(66mg)およびBa(OH)₂(171mg)を、1,4-ジオキササン(1.3mL)に懸濁させ、アルゴンで5分間パージする。ビス-(ジベンジリデンアセトン)-パラジウム(0)(19mg)および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル(27mg)を添加し、バイアルを封止し、混合物を、100℃で1時間、120℃で30分間攪拌する。室温に冷却した後、混合物をテトラヒドロフランで希釈し、濾過し、次のステップで直接使用する(例3)。

30

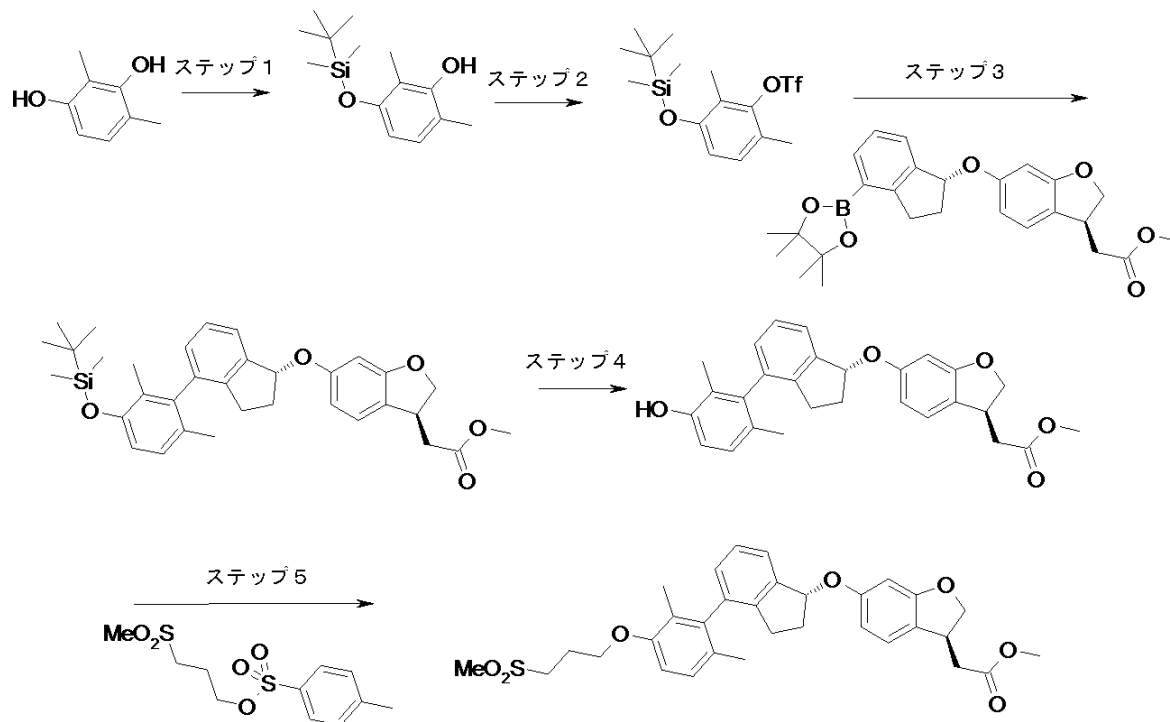
【0174】

中間体4

メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(2,6-ジメチル-3-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

40

【化 4 3】



【0175】

ステップ1: 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,6-ジメチルフェノール

2,4-ジメチルベンゼン-1,3-ジオール(1.5g)およびトリエチルアミン(2.3mL)をジクロロメタン(15mL)に溶解させ、0℃に冷却し、tert-ブチルクロロジメチルシラン(1.7g)および4-ジメチルアミノピリジン(133mg)で処理する。混合物を室温で12時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、1M塩酸、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄する。乾燥させた後(MgSO₄)、溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(シクロヘキサン/酢酸エチル99:1→60:40)、標題化合物を得る。収量: 2.1g; LC(方法1): t_R=1.44分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z=253 [M+H]⁺。

【0176】

ステップ2: 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,6-ジメチルフェニルトリフルオロメタンスルホネート

3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,6-ジメチルフェノール(2.1g)および2,6-ジメチルピリジン(ルチジン)(2mL)をジクロロメタン(20mL)に溶解させ、0℃に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(1.6mL)で処理する。混合物を室温で3時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液およびブラインで洗浄する。乾燥させた後(MgSO₄)、溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(シクロヘキサン/酢酸エチル99:1→70:30)、標題化合物を得る。収量: 2.6g; LC(方法1): t_R=1.60分。

ステップ3: メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体1のステップ8に記載の手順に類似の手順に従って、3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,6-ジメチルフェニルトリフルオロメタンスルホネートおよびメチル2-((S)-6-((R)-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン

－1－イルオキシ）－2，3－ジヒドロベンゾフラン－3－イル）アセタートから調製する。LC（方法1）： $t_R=1.66$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z=559$ [M+H-H₂O]⁺。

【0177】

ステップ4：メチル2－（（3S）－6－（（1R）－4－（3－ヒドロキシ－2，6－ジメチルフェニル）－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イルオキシ）－2，3－ジヒドロベンゾフラン－3－イル）アセタート

メチル2－（（3S）－6－（（1R）－4－（3－（tert－ブチルジメチルシリルオキシ）－2，6－ジメチルフェニル）－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イルオキシ）－2，3－ジヒドロベンゾフラン－3－イル）アセタート（95mg）のテトラヒドロフラン（3mL）溶液に、0℃でフッ化テトラブチルアンモニウム（テトラヒドロフラン中1M溶液700μL）を添加する。混合物を室温で3時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄する。乾燥させた後（MgSO₄）、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して（シクロヘキサン／酢酸エチル99：1→50：50）、標題化合物を得る。収量：33mg；LC（方法1）： $t_R=1.37$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z=445$ [M+H]⁺。

【0178】

ステップ5：メチル2－（（3S）－6－（（1R）－4－（2，6－ジメチル－3－（3－（メチルスルホニル）プロポキシ）フェニル）－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イルオキシ）－2，3－ジヒドロベンゾフラン－3－イル）アセタート

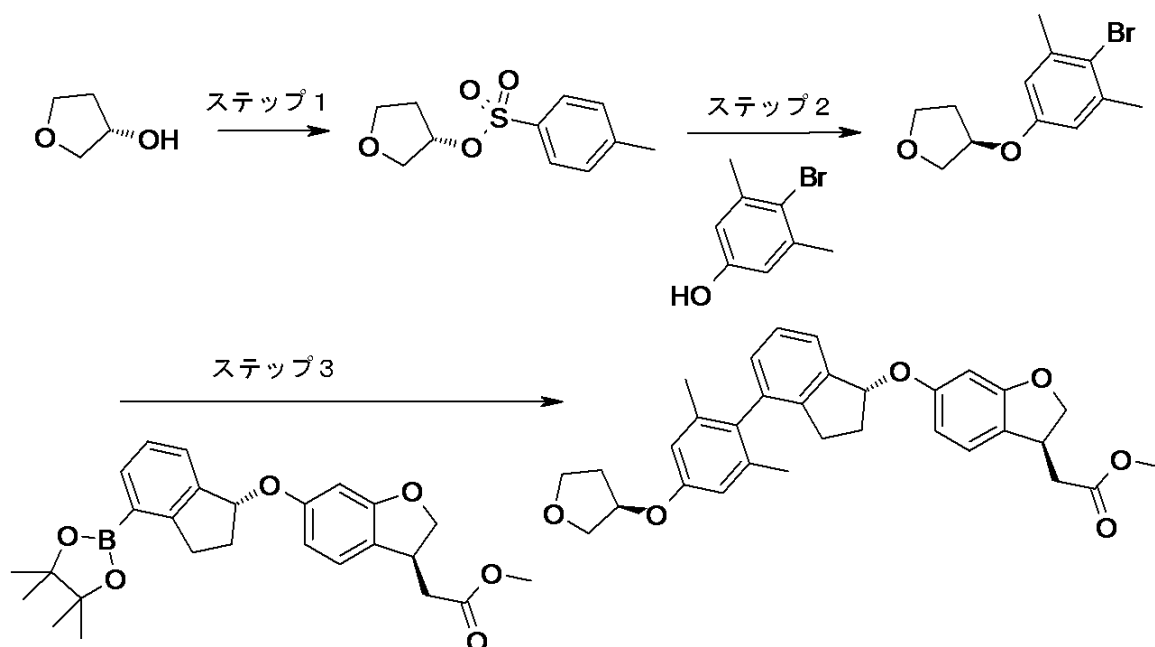
標題化合物を、中間体1のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2－（（3S）－6－（（1R）－4－（3－ヒドロキシ－2，6－ジメチルフェニル）－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イルオキシ）－2，3－ジヒドロベンゾフラン－3－イル）アセタートおよび3－（メチルスルホニル）プロピル4－メチルベンゼンスルホナートから調製する。LC（方法1）： $t_R=1.36$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z=565$ [M+H-H₂O]⁺。

【0179】

中間体5

メチル2－（（S）－6－（（R）－4－（2，6－ジメチル－4－（（R）－テトラヒドロフラン－3－イルオキシ）フェニル）－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イルオキシ）－2，3－ジヒドロベンゾフラン－3－イル）アセタート

【化44】



【0180】

ステップ1：(S)－テトラヒドロフラン－3－イル4－メチルベンゼンスルホナート

標題化合物を、中間体1のステップ4に記載の手順に類似の手順に従って、(S)－テトラヒドロフラン－3－オールから調製する。質量スペクトル(E S I⁺)：m/z = 243 [M+H]⁺。

ステップ2：(R)－3－(4－ブromo－3,5－ジメチルフェノキシ)テトラヒドロフラン

標題化合物を、中間体1のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、(S)－テトラヒドロフラン－3－イル4－メチルベンゼンスルホナートから調製する。LC(方法1)：t_R = 1.40分；質量スペクトル(E S I⁺)：m/z = 271 [M+H]⁺。

10

【0181】

ステップ3：メチル2－((S)－6－((R)－4－(2,6－ジメチル－4－((R)－テトラヒドロフラン－3－イルオキシ)フェニル)－2,3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イルオキシ)－2,3－ジヒドロベンゾフラン－3－イル)アセタート

マイクロ波バイアル中、メチル2－((S)－6－((R)－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)－2,3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イルオキシ)－2,3－ジヒドロベンゾフラン－3－イル)アセタート(100mg)および(R)－3－(4－ブromo－3,5－ジメチルフェノキシ)テトラヒドロフラン(66mg)を、N,N－ジメチルホルムアミド(2mL)およびNa₂CO₃(2M水溶液390μL)に懸濁させる。混合物をアルゴンで5分間パージする。[1,1'－ビス(ジフェニルホスフィノ)－フェロセン]－ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体(10mg)を添加し、バイアルを封止し、混合物を90℃で2時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物をメタノールで希釈し、逆相HPLCによって精製する。収量：35mg；LC(方法2)：t_R = 1.12分；質量スペクトル(E S I⁺)：m/z = 515 [M+H]⁺。

20

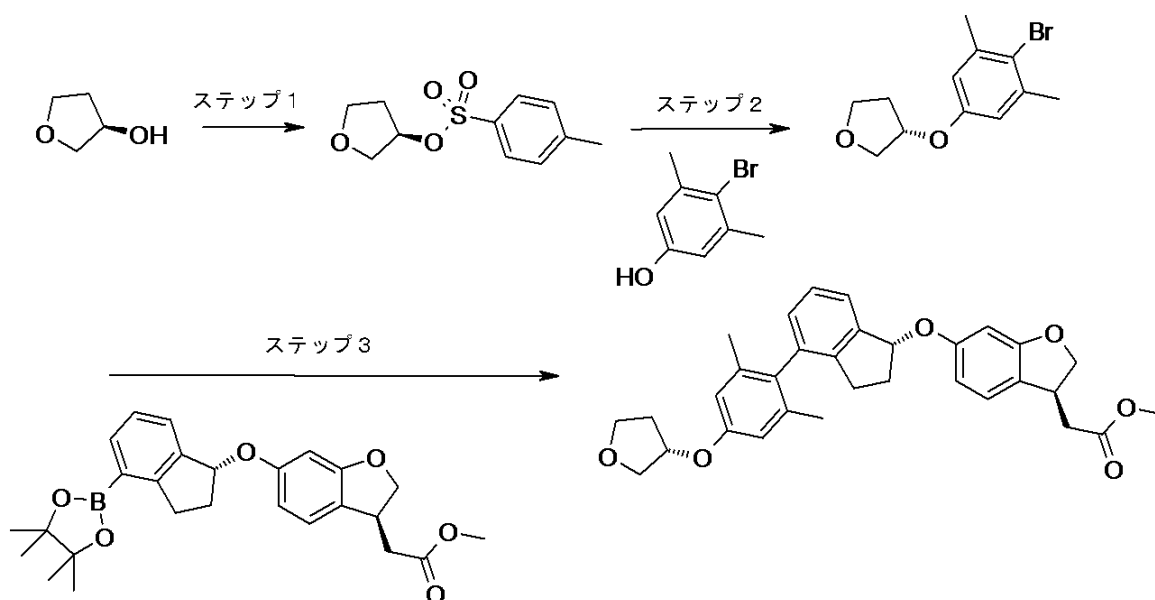
【0182】

中間体6

メチル2－((S)－6－((R)－4－(2,6－ジメチル－4－((S)－テトラヒドロフラン－3－イルオキシ)フェニル)－2,3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イルオキシ)－2,3－ジヒドロベンゾフラン－3－イル)アセタート

30

【化45】



40

【0183】

ステップ1：(R)－テトラヒドロフラン－3－イル4－メチルベンゼンスルホナート

50

標題化合物を、中間体 1 のステップ 4 に記載の手順に類似の手順に従って、(R) - テトラヒドロフラン - 3 - オールから調製する。反応を、触媒量の 4 - ジメチルアミノピリジンの存在下で進行させる。質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 243$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。
ステップ 2 : (S) - 3 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) テトラヒドロフラン

標題化合物を、中間体 1 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、(R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル 4 - メチルベンゼンスルホナートから調製する。LC (方法 1) : $t_R = 1.30$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 271$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。
ステップ 3 : メチル 2 - ((S) - 6 - ((R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ) フェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) アセタート

10

標題化合物を、中間体 1 のステップ 8 に記載の手順に類似の手順に従って、2 - ((S) - 6 - ((R) - 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) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) アセタートおよび (S) - 3 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) テトラヒドロフランから調製する。LC (方法 1) : $t_R = 1.46$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 515$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

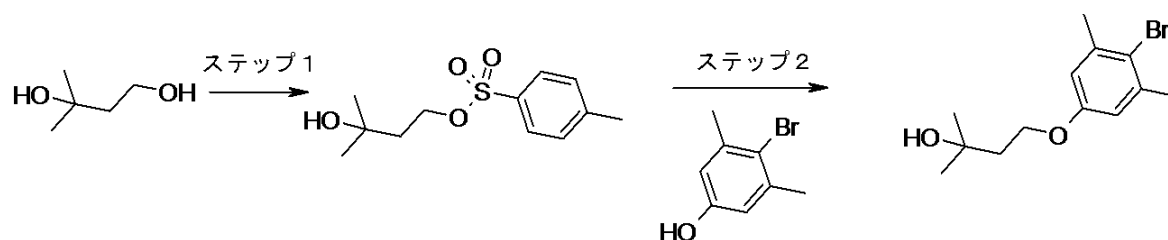
【0184】

中間体 7

4 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルブタン - 2 - オール

20

【化 46】



【0185】

ステップ 1 : 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル 4 - メチルベンゼンスルホナート

30

標題化合物を、中間体 1 のステップ 4 に記載の手順に類似の手順に従って、3 - メチルブタン - 1, 3 - ジオールおよび 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニルクロリドから調製する。粗製生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製する (シクロヘキサン / 酢酸エチル 90 : 10 → 70 : 30)。質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 276$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 。

ステップ 2 : 4 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルブタン - 2 - オール

標題化合物を、中間体 1 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチルフェノールおよび 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル 4 - メチルベンゼンスルホナートから調製する。LC (方法 1) : $t_R = 1.35$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 269$ $[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$ 。

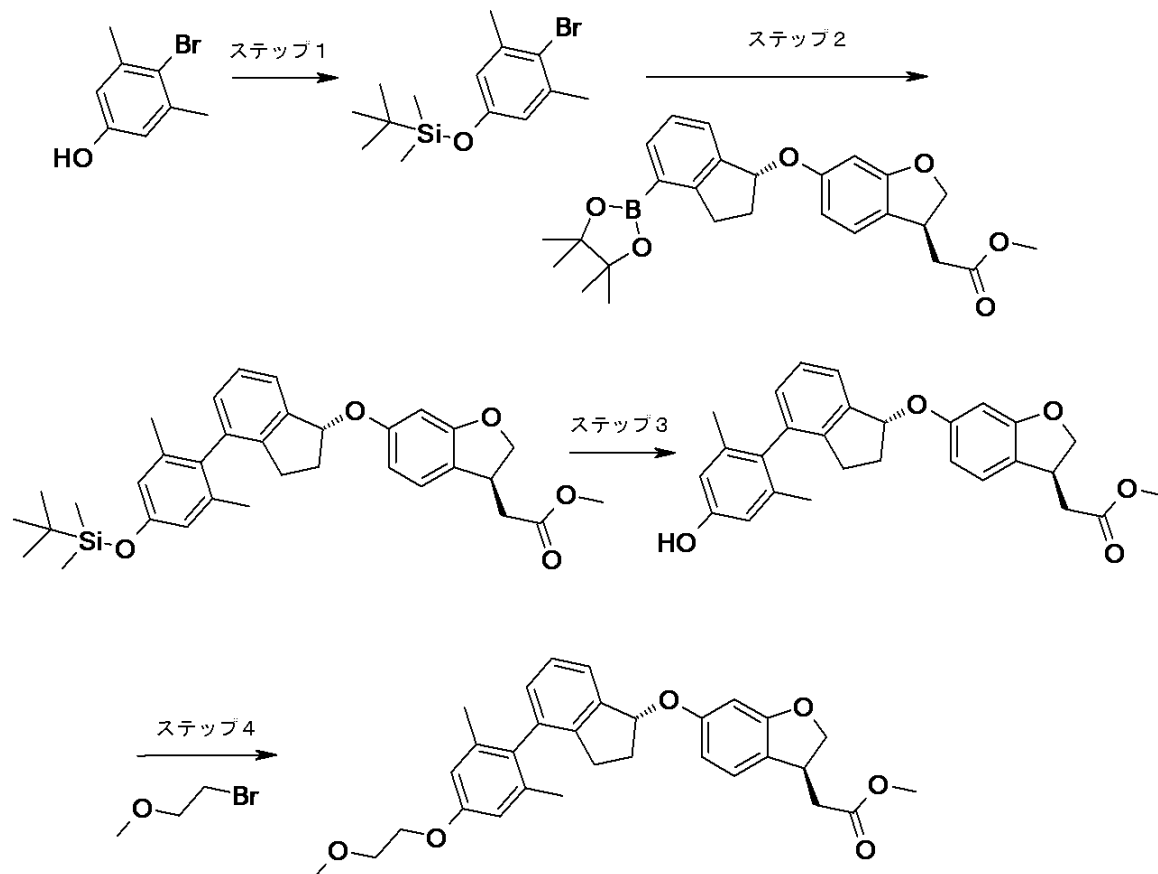
40

【0186】

中間体 8

メチル 2 - ((S) - 6 - ((R) - 4 - (4 - (2 - メトキシエトキシ) - 2, 6 - ジメチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) アセタート

【化 4 7】



10

20

【0187】

ステップ 1: (4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン

標題化合物を、中間体 4 のステップ 1 に記載の手順に類似の手順に従って、4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノールおよび tert-ブチルクロロジメチルシランから調製する。LC (方法 1): $t_R = 1.62$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 315$ [M+H]⁺。

30

【0188】

ステップ 2: メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体 1 のステップ 8 に記載の手順に類似の手順に従って、(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)(tert-ブチル)ジメチルシランおよび メチル 2-((S)-6-((R)-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC (方法 1): $t_R = 1.65$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 559$ [M+H-H₂O]⁺。

40

【0189】

ステップ 3: メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体 4 のステップ 4 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC (方法 1): t_R

50

= 1.36分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 445 [M+H]⁺。

【0190】

ステップ4: メチル2-((S)-6-((R)-4-(4-(2-メトキシエトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

メチル2-((S)-6-((R)-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (37mg) および K₂CO₃ (24mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (2mL) 溶液に、1-ブロモ-2-メトキシエタン (10μL) を添加する。混合物を室温で12時間攪拌する。1-ブロモ-2-メトキシエタン (10μL) を添加し、混合物を50℃で4時間攪拌する。1-ブロモ-2-メトキシエタン (10μL) を添加した後、混合物を50℃で12時間攪拌し、その後1-ブロモ-2-メトキシエタン (20μL) および K₂CO₃ (12mg) を添加する。混合物を50℃でさらに5時間攪拌し、次に酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄する。乾燥させた後 (MgSO₄)、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 99:1 → 50:50)、標題化合物を得る。収量: 28mg; LC (方法1): t_R = 1.47分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 503 [M+H]⁺。

10

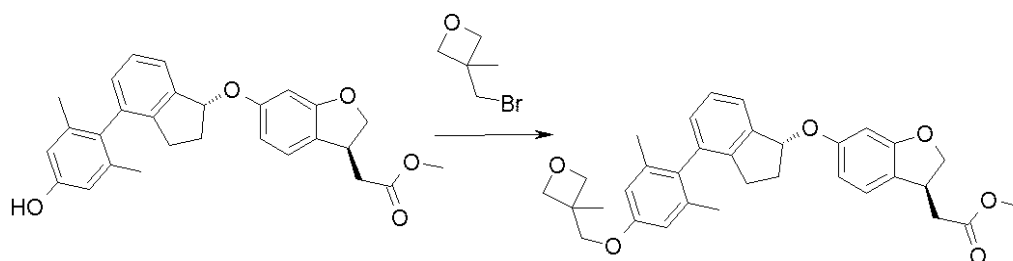
【0191】

中間体9

20

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((3-メチルオキシエタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化48】



30

メチル2-((S)-6-((R)-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (37mg) および K₂CO₃ (24mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (2mL) 溶液に、3-(ブロモメチル)-3-メチルオキシエタン (17mg) を添加する。混合物を室温で12時間攪拌する。1-ブロモ-2-メトキシエタン (10mg) を添加し、混合物を50℃で4時間攪拌する。混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄する。乾燥させた後 (MgSO₄)、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 80:20 → 20:80)、標題化合物を得る。収量: 33mg; LC (方法1): t_R = 1.50分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 529 [M+H]⁺。

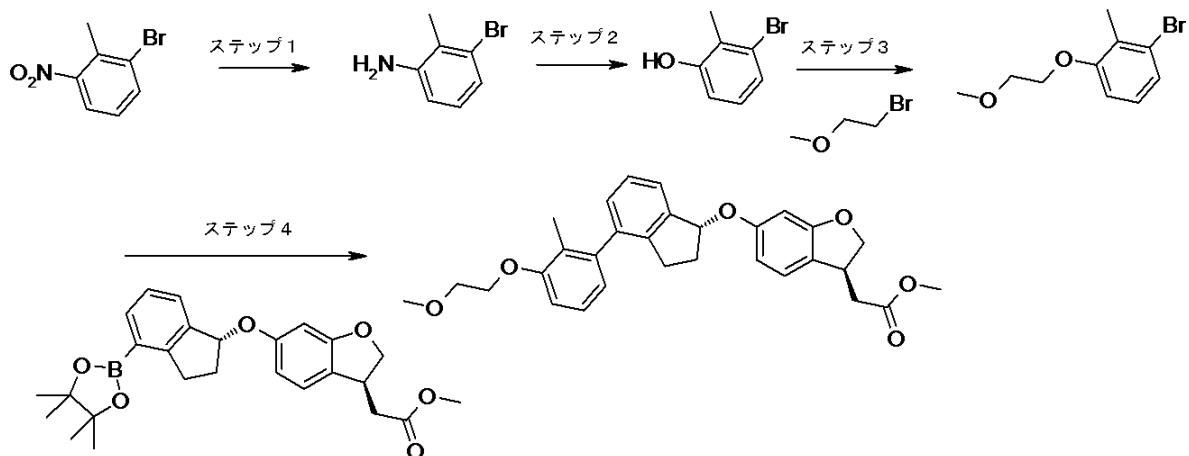
40

【0192】

中間体10

メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(3-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化 4 9】



10

【0193】

ステップ1：3-ブロモ-2-メチルアニリン

1-ブロモ-2-メチル-3-ニトロベンゼン（4 g）をエタノール（30 mL）および酢酸（6 mL）に溶解させ、穏やかに加熱還流させる。鉄粉末（4.1 g）を少量ずつ添加し、混合物を2時間加熱する。3 N塩酸（0.5 mL）を添加した後、鉄粉末（1 g）を注意しながら添加し、混合物を8時間加熱還流させる。室温に冷却した後、2 N水酸化ナトリウム水溶液（50 mL）を添加し、混合物をセライトで濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルですすぐ。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させる（ MgSO_4 ）。溶媒を蒸発させることによって、標題化合物を得る。収量：3.1 g；TLC： $r_f=0.34$ （シリカゲル、石油エーテル（petroleum ether）／酢酸エチル5：1）。

20

ステップ2：3-ブロモ-2-メチルフェノール

-5℃で、3-ブロモ-2-メチルアニリンを1 M硫酸（20 mL）に溶解させる。亜硝酸ナトリウム（1.4 g）の水（3 mL）溶液を滴加し、混合物を15分間攪拌する。次に、濃硫酸（6.8 mL）を滴加し、混合物を100℃にして1時間加熱する。混合物を0℃に冷却し、水で希釈し、ジエチルエーテルで2回抽出する。混合有機相を乾燥させ（ MgSO_4 ）、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して（シクロヘキサン／酢酸エチル83：17→50：50）、標題化合物を得る。収量：1.6 g；質量スペクトル（ESI⁻）： $m/z=185$ [M-H]⁻。

30

【0194】

ステップ3：1-ブロモ-3-（2-メトキシエトキシ）-2-メチルベンゼン

アルゴン下で、NaH（鋳物油中約60%；26 mg）を、冷却した（0℃）3-ブロモ-2-メチルフェノール（100 mg）のテトラヒドロフラン（3 mL）溶液に添加する。混合物を10分間攪拌し、次に1-ブロモ-2-メトキシエタン（60 μL ）を添加する。次に混合物を、室温で12時間、50℃で6時間攪拌する。NaH（鋳物油中約60%；20 mg）および1-ブロモ-2-メトキシエタン（50 μL ）を逐次的に添加し、混合物を8時間加熱還流させる。室温に冷却した後、混合物を水と酢酸エチルに分ける。有機相を乾燥させ（ MgSO_4 ）、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して（シクロヘキサン／酢酸エチル95：5）、標題化合物を得る。収量：74 mg；LC（方法3）： $t_R=1.07$ 分；TLC： $r_f=0.40$ （シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル9：1）。

40

【0195】

ステップ4：メチル2-（（3S）-6-（（1R）-4-（3-（2-メトキシエトキシ）-2-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタート

マイクロ波バイアル中、メチル2-（（S）-6-（（R）-4-（4,4,5,5-

50

テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (50 mg) および1-ブロモ-3-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルベンゼン (33 mg) および K_3PO_4 (100 mg) を、テトラヒドロフラン (5 mL) に懸濁させる。混合物をアルゴンで5分間パージする。[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]-ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体 (8 mg) を添加し、バイアルを封止し、混合物を100℃で1.5時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄する。有機相を乾燥させ($MgSO_4$)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(シクロヘキサン/酢酸エチル90:10→70:30)、標題化合物を得る。収量: 34 mg; LC (方法3): t_R = 1.59分; 質量スペクトル(ESI^+): m/z = 489 $[M+H]^+$ 。

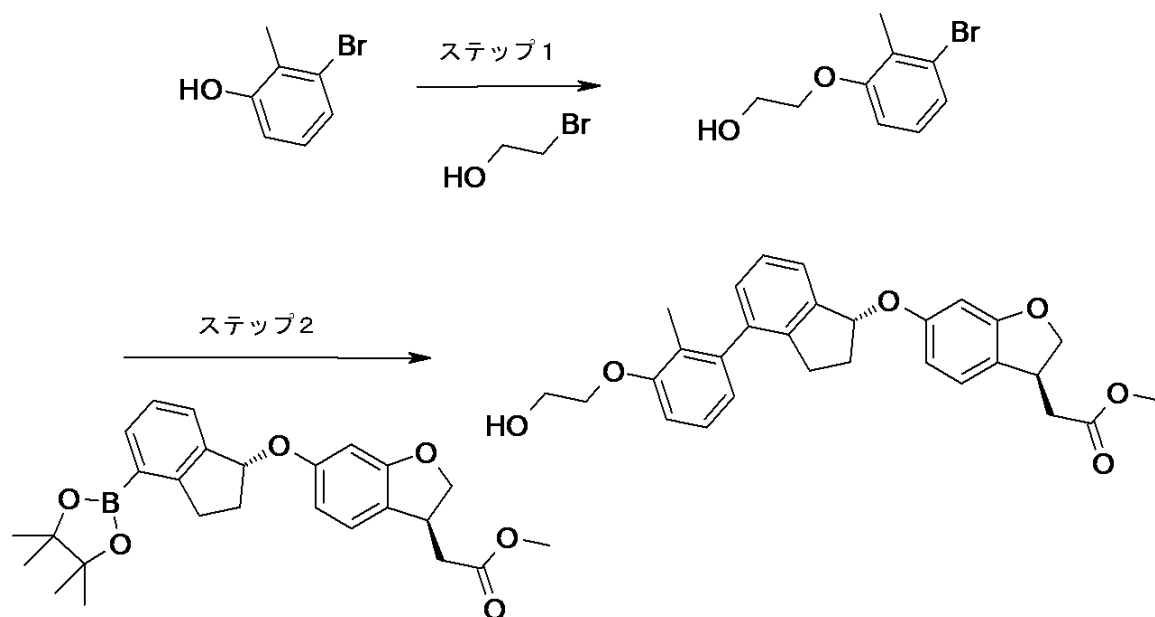
10

【0196】

中間体11

メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(3-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化50】



20

30

【0197】

ステップ1: 2-(3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)エタノール

3-ブロモ-2-メチルフェノール (145 mg) および K_2CO_3 (200 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、2-ブロモエタノール (60 μ L) を添加する。混合物を80℃で2時間攪拌する。2-ブロモエタノール (350 μ L) を添加し、混合物を、80℃で2時間、120℃で18時間加熱する。室温に冷却した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄する。有機相を乾燥させ($MgSO_4$)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(シクロヘキサン/酢酸エチル90:10→70:30)、標題化合物を得る。収量: 87 mg; TLC: r_f = 0.30 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル2:1)。

40

ステップ2: メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(3-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体10のステップ4に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-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)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

50

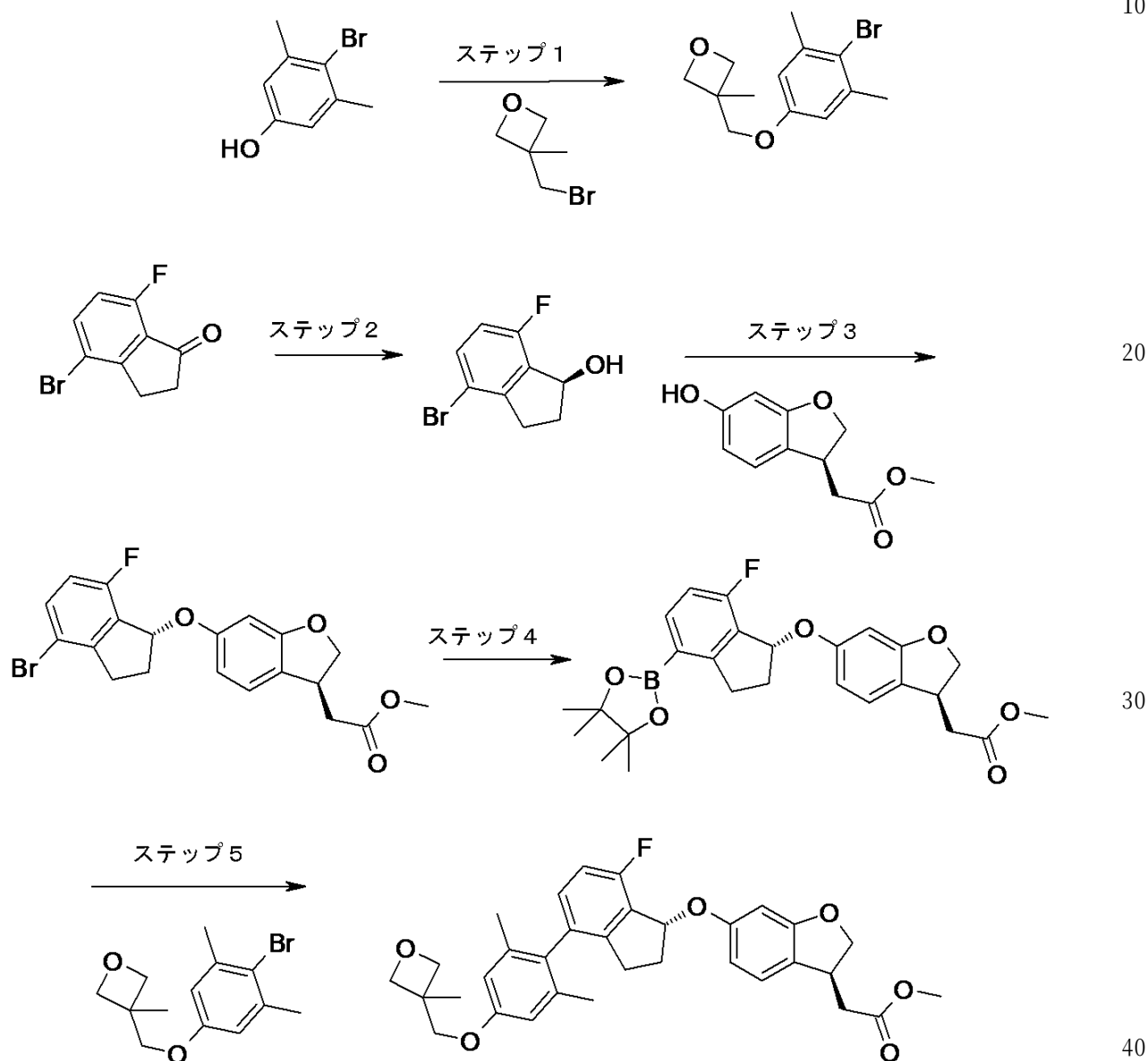
3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートおよび2-(3-ブロモ-2-メチルフェノキシ) エタノールから調製する。LC (方法3) : $t_R = 1.41$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 475$ $[M+H]^+$ 。

【0198】

中間体12

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((3-メチルオキシセタン-3-イル) メトキシ) フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

【化51】



【0199】

ステップ1: 3-((4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)メチル)-3-メチルオキシセタン

4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノール (3.0 g) および K_2CO_3 (5.5 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、3-(3-メチルオキシセタン-3-イル)ブロモメチル (2.95 g) を添加する。混合物を室温で12時間攪拌し、次に飽和 $NaHCO_3$ 水溶液と酢酸エチルに分ける。水相を酢酸エチルで抽出し、混合有機相を乾燥させる ($MgSO_4$)。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 100:0 $\rightarrow$ 70:30)、標題化合物を得る。収量: 3.

10

20

30

40

50

5 g ; LC (方法4) : $t_R = 1.81$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 285$ [M+H]⁺。

【0200】

ステップ2 : (S) - 4 - ブロモ - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - オール

標題化合物を、中間体1のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、4 - ブロモ - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - オンから調製する。LC (方法1) : $t_R = 1.04$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 213$ [M+H-H₂O]⁺。

【0201】

ステップ3 : メチル 2 - ((S) - 6 - ((R) - 4 - ブロモ - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) アセタート

ジ - t e r t - ブチルアゾジカルボキシラート (18 g) のテトラヒドロフラン (80 mL) 溶液を、45 分間かけて (S) - メチル 2 - (6 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) アセタート (11 g)、(S) - 4 - ブロモ - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - オール (11.95 g) およびトリブチルホスフィン (19.3 mL) のテトラヒドロフラン (320 mL) 溶液に -10℃で滴加する。得られた溶液を30分間攪拌し、次に飽和NaHCO₃水溶液とジクロロメタンに分ける。水相をジクロロメタンで抽出する。混合有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン / 酢酸エチル 90 : 10 → 70 : 30)、標題化合物を得る。収量 : 10.35 g ; LC (方法1) : $t_R = 1.41$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 421$ [M+H]⁺。

【0202】

ステップ4 : メチル 2 - ((S) - 6 - ((R) - 7 - フルオロ - 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) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) アセタート

マイクロ波バイアル中、メチル 2 - ((S) - 6 - ((R) - 4 - ブロモ - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) アセタート (7.0 g)、ビス (ピナコラート) - ジボロン (5.6 g) および酢酸カリウム (4.2 g) を、1, 4 - ジオキサランに懸濁させ、アルゴンで10分間パージする。[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン] - ジクロロパラジウム (II) (600 mg) を添加し、バイアルを封止し、混合物を100℃で4時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物をジエチルエーテルと飽和NH₄Cl水溶液に分ける。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン / 酢酸エチル 99 : 1 → 70 : 30)、標題化合物を得る。収量 : 5.85 g ; LC (方法1) : $t_R = 1.48$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 469$ [M+H]⁺。

【0203】

ステップ5 : メチル 2 - ((S) - 6 - ((R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ((3 - メチルオキセタン - 3 - イル) メトキシ) フェニル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) アセタート

マイクロ波バイアル中、メチル 2 - ((S) - 6 - ((R) - 7 - フルオロ - 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) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) アセタート (500 mg)、3 - ((4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) メチル) - 3 - メチルオキセタン (450 mg)、K₃PO₄ (450 mg) を、トルエン (2.5 mL) および水 (250 μL) に懸濁させ、アルゴンで10分間パージする。酢酸パラジウム (II) (12 mg) およびジシクロヘキシル (2', 6' - ジメトキシビフェ

10

20

30

40

50

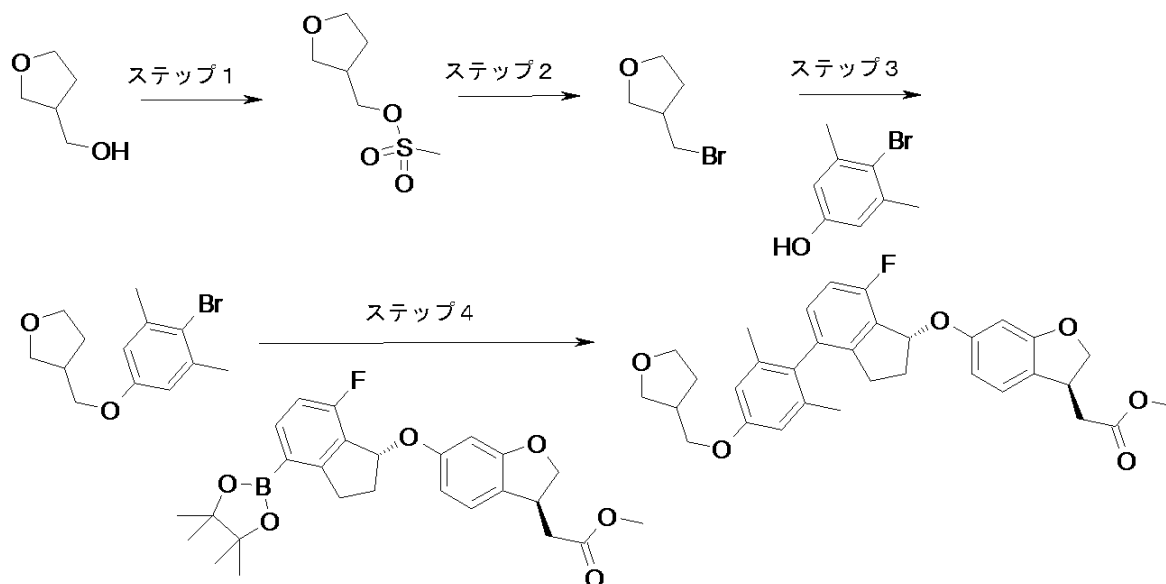
ニル-2-イル)ホスフィン (S-Phos) (44 mg) を添加し、バイアルを封止し、混合物を 100℃ で 4 時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物をジエチルエーテルと飽和 NH₄Cl 水溶液に分ける。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 90:10→60:40)、標題化合物を得る。収量: 420 mg; LC (方法 4): t_R=1.93 分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z=569 [M+Na]⁺。

【0204】

中間体 13

メチル 2-((3S)-6-((1R)-4-(2,6-ジメチル-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化 52】



【0205】

ステップ 1: (テトラヒドロフラン-3-イル)メチルメタンスルホナート

冷却した (0℃) (テトラヒドロフラン-3-イル)メタノール (3.0 mL) およびトリエチルアミン (5.7 mL) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に、塩化メタンスルホニル (3.1 mL) を添加する。混合物を室温で 12 時間攪拌する。0℃ に冷却した後、トリエチルアミン (1.3 mL) および塩化メタンスルホニル (0.7 mL) を添加し、混合物を室温で 12 時間攪拌する。混合物をジクロロメタンと飽和 NaHCO₃ 水溶液に分け、30 分間激しく攪拌する。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させる (MgSO₄)。溶媒を蒸発させて、標題化合物を得る。収量: 5.6 g; TLC: r_f=0.35 (シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル 1:1); 質量スペクトル (ESI⁺): m/z=181 [M+H]⁺。

ステップ 2: 3-(ブロモメチル)テトラヒドロフラン

(テトラヒドロフラン-3-イル)メチルメタンスルホナート (5.6 g) のアセトン (80 mL) 溶液に、臭化リチウム (13.6 g) を添加する。混合物を 4 時間加熱還流させる。次に、溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をジクロロメタンと水に分ける。有機相を分離し、乾燥させる (MgSO₄)。溶媒を蒸発させる。残渣をジクロロメタンに溶解させ、小型シリカゲルプラグで濾過する。濃縮して、標題化合物を得る。収量: 3.9 g; TLC: r_f=0.80 (シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル 1:1)。

【0206】

ステップ 3: 3-((4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)メチル)テトラヒドロフラン

標題化合物を、中間体 1 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、4-ブロモ

ー 3, 5-ジメチルフェノールおよび 3-(ブロモメチル) テトラヒドロフランから調製する。LC (方法 1) : $t_R = 1.37$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 285$ [M+H]⁺。

【0207】

ステップ 4: メチル 2-((3S)-6-((1R)-4-(2, 6-ジメチル-4-((テトラヒドロフラン-3-イル) メトキシ) フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

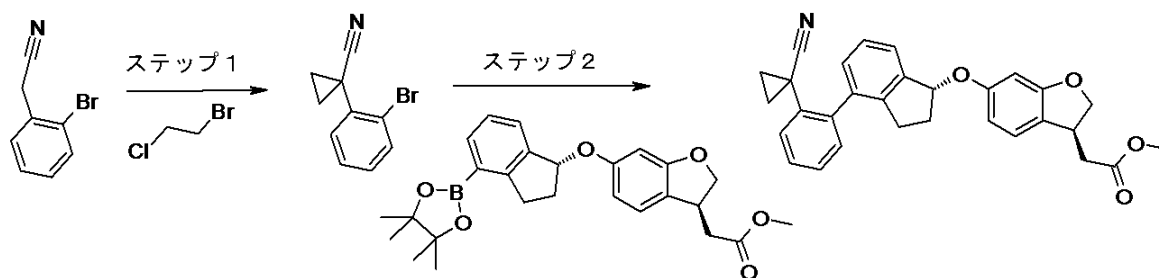
マイクロ波バイアル中、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート (170 mg) および 3-((4-ブromo-3, 5-ジメチルフェノキシ) メチル) テトラヒドロフラン (170 mg) および K₃PO₄ (290 mg) を、テトラヒドロフラン (10 mL) に懸濁させる。混合物をアルゴンで 5 分間バージする。[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]-ジクロロパラジウム (27 mg) を添加し、バイアルを封止し、混合物を 100 °C で 12 時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物をジエチルエーテルで希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液で洗浄する。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 90:10 → 50:50)、標題化合物を得る。収量: 47 mg; LC (方法 1) : $t_R = 1.48$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 569$ [M+Na]⁺。

【0208】

中間体 14

メチル 2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(1-シアノシクロプロピル) フェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

【化 53】



【0209】

ステップ 1: 1-(2-ブromoフェニル) シクロプロパンカルボニトリル

2-(2-ブromoフェニル) アセトニトリル (1.7 mL)、1-ブromo-2-クロロエタン (3.2 mL) およびベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (60 mg) の混合物に、NaOH (10.6 g) の水 (11 mL) 溶液を 0 °C で滴加する。混合物を、0 °C で 15 分間、55 °C で 3 時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、水、1N 塩酸、水およびブラインで洗浄する。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して標題化合物を得る。収量: 2.9 g; LC (方法 6) : $t_R = 1.44$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 222$ [M+H]⁺。

ステップ 2: メチル 2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(1-シアノシクロプロピル) フェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

標題化合物を、中間体 13 のステップ 4 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-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)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

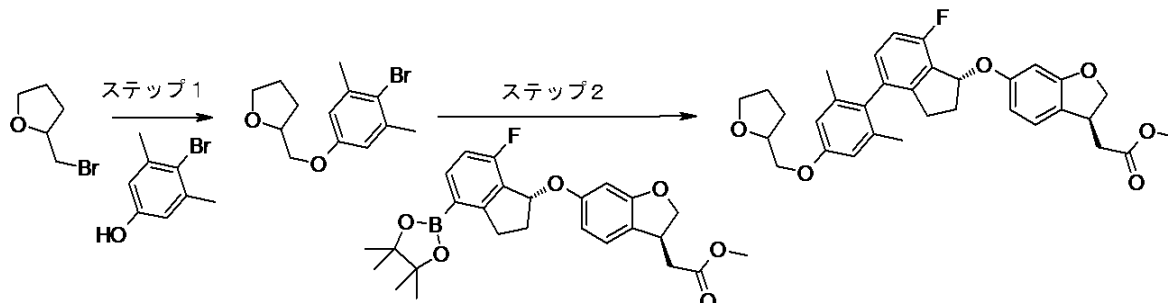
3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートおよび1-(2-ブロモフェニル) シクロプロパンカルボニトリルから調製する。反応温度は120℃である。LC (方法4) : $t_R = 1.78$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 466$ [M+H]⁺。

【0210】

中間体15

メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(2,6-ジメチル-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化54】



10

【0211】

ステップ1: 2-((4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ)メチル)テトラヒドロフラン

20

標題化合物を、中間体1のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、4-ブromo-3,5-ジメチルフェノールおよび2-(ブromoメチル)テトラヒドロフランから調製する。LC (方法1) : $t_R = 1.37$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 285$ [M+H]⁺。

【0212】

ステップ2: メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(2,6-ジメチル-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

30

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび2-((4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ)メチル)-テトラヒドロフランから調製する。LC (方法1) : $t_R = 1.48$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 569$ [M+Na]⁺。

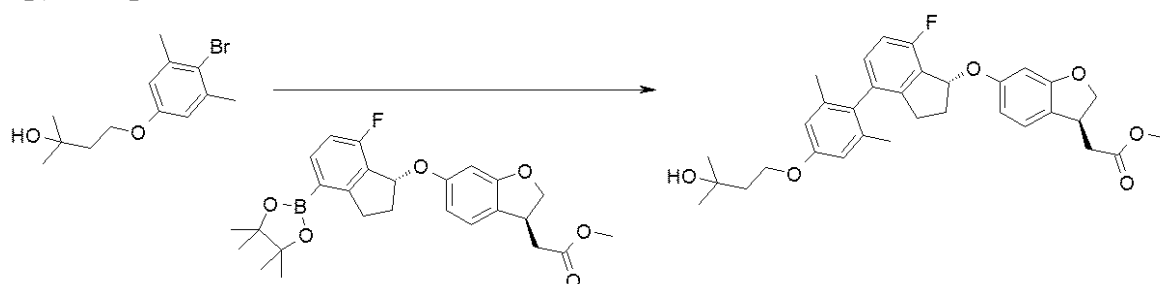
【0213】

中間体16

メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

40

【化 5 5】



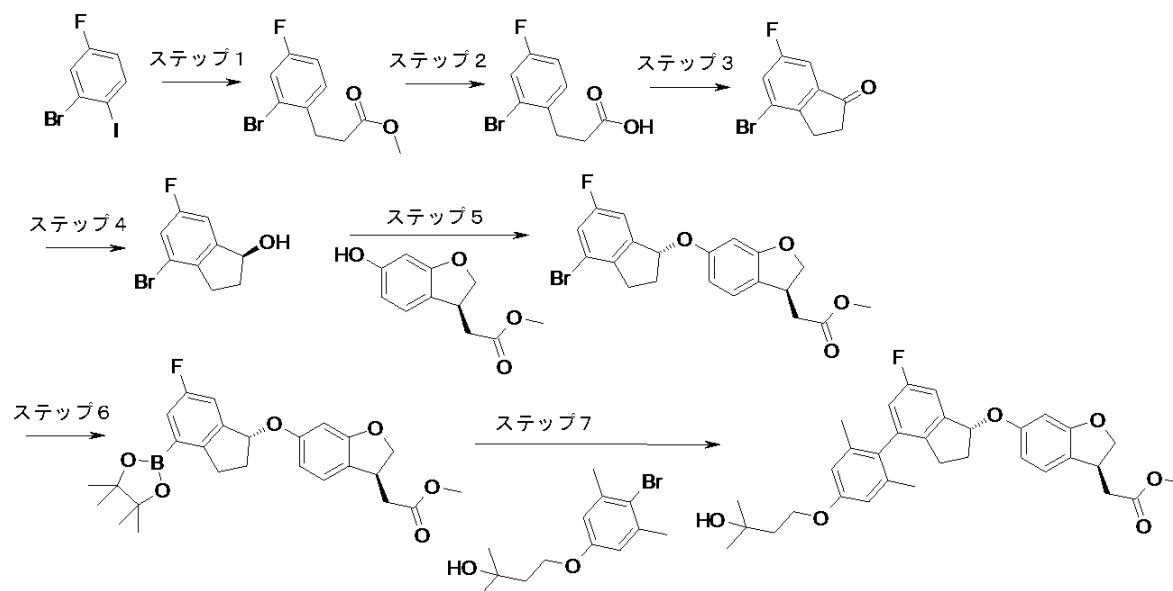
標題化合物を、中間体 12 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび 4-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ)-2-メチルブタン-2-オールから調製する。LC (方法 4) : $t_R = 1.90$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 571 [M+Na]^+$ 。

【0214】

中間体 17

メチル 2-((S)-6-((R)-6-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化 5 6】



【0215】

ステップ 1 : メチル 3-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)プロパノアート

2-ブromo-4-フルオロ-1-ヨードベンゼン (3.1 g) および 3,3-ジメトキシプロパー-1-エン (1.8 mL) の N,N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に、塩化テトラブチルアンモニウム (2.9 g) および N-エチルジイソプロピルアミン (3.5 mL) を添加し、混合物をアルゴンで 10 分間パージする。酢酸パラジウム (II) (118 mg) を添加し、混合物を 90 °C にして 2 時間加熱する。室温に冷却した後、混合物をジエチルエーテルで希釈し、1 N 塩酸で洗浄する。有機相を乾燥させ ($MgSO_4$)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 95 : 5 → 90 : 10)、標題化合物 (1.4 g) を得、それを次のステップで直接使用する。

ステップ 2 : 3-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)プロパン酸

メチル 3- (2-ブロモ-4-フルオロフェニル) プロパノアート (1.4 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) およびメタノール (10 mL) 溶液に、4 M の NaOH 水溶液 (10 mL) を添加し、混合物を 50 °C にして 3 時間加熱する。有機溶媒を真空中で蒸発させ、残渣を水で希釈し、tert-ブチル-メチル-エーテルで洗浄する。水相を、4 M 塩酸 (10 mL) を添加することによって中和し、混合物を 1 時間攪拌する。形成した沈殿物を濾別し、水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物を得る。収量：1.2 g；LC (方法 3)： $t_R = 0.71$ 分；質量スペクトル (ESI⁻)： $m/z = 245$ [M-H]⁻。

【0216】

ステップ 3：4-ブロモ-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンアルゴン下で、3- (2-ブロモ-4-フルオロフェニル) プロパン酸 (1.2 g) を、トリフルオロメタンスルホン酸 (15 mL) に室温で少量ずつ添加する。混合物を、60 °C で 2 時間、80 °C で 16 時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物を氷水にゆっくり注ぐ。水相を酢酸エチルで 2 回抽出する。混合有機相を、飽和 Na₂CO₃ 水溶液およびブラインで洗浄する。乾燥させた後 (MgSO₄)、溶媒を蒸発させる。残渣をジクロロメタン (40 mL) と共に攪拌し、濾過し、ジクロロメタンで洗浄する。混合ジクロロメタン相を濃縮して、標題化合物を得る。収量：970 mg；LC (方法 3)： $t_R = 0.60$ 分；質量スペクトル (ESI⁺)： $m/z = 229$ [M+H]⁺。

ステップ 4：(S)-4-ブロモ-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

標題化合物を、中間体 1 のステップ 1 に記載の手順に類似の手順に従って、4-ブロモ-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンから調製する。LC (方法 3)： $t_R = 0.72$ 分；質量スペクトル (ESI⁻)： $m/z = 229$ [M-H]⁻。

【0217】

ステップ 5：メチル 2- ((S)-6- ((R)-4-ブロモ-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

標題化合物を、中間体 12 のステップ 3 に記載の手順に類似の手順に従って、(S)-4-ブロモ-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールおよび (S)-メチル 2- (6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートから調製する。LC (方法 3)： $t_R = 1.60$ 分；質量スペクトル (ESI⁺)： $m/z = 421$ [M+H]⁺。

ステップ 6：メチル 2- ((S)-6- ((R)-6-フルオロ-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)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

標題化合物を、中間体 1 のステップ 7 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2- ((S)-6- ((R)-4-ブロモ-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートから調製する。LC (方法 3)： $t_R = 1.70$ 分；質量スペクトル (ESI⁺)： $m/z = 469$ [M+H]⁺。

【0218】

ステップ 7：メチル 2- ((S)-6- ((R)-6-フルオロ-4- (4- (3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

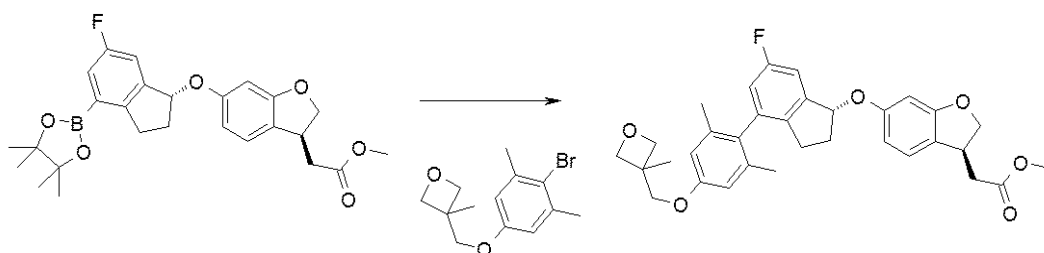
標題化合物を、中間体 1 のステップ 8 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2- ((S)-6- ((R)-6-フルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートおよび 4- (4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ)-2-メチルブタン-2-オールから調製する。LC (方法 3)： $t_R = 1.68$ 分；質量スペクトル (ESI⁺)： $m/z = 549$ [M+H]⁺

。【0219】

中間体18

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化57】



10

標題化合物を、中間体1のステップ8に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-6-フルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび3-((4-プロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)メチル)-3-メチルオキセタンから調製する。LC (方法3): $t_R = 1.68$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 547 [M+H]^+$

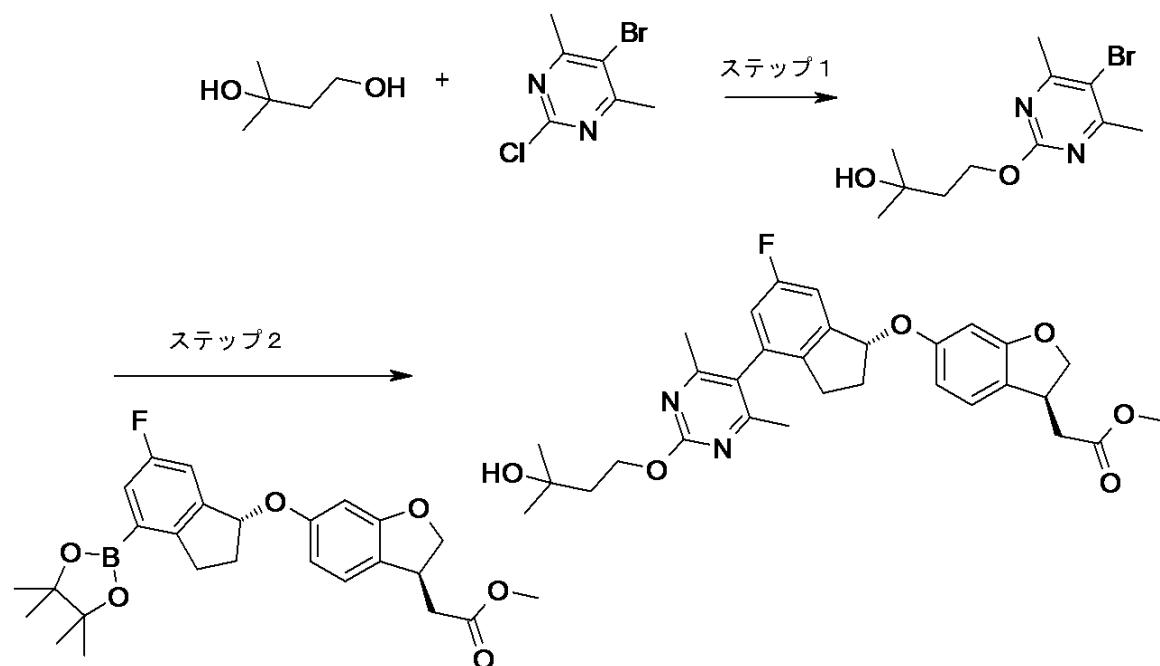
20

【0220】

中間体19

メチル2-((S)-6-((R)-6-フルオロ-4-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化58】



30

40

【0221】

ステップ1: 4-(5-プロモ-4,6-ジメチルピリミジン-2-イルオキシ)-2-メチルブタン-2-オール

アルゴン下で、3-メチルブタン-1,3-ジオール (650 μ L) を、NaH懸濁液 (鈹物油中約60%; 400 mg) に0℃で添加する。混合物を1時間攪拌し、次に5-

50

ブロモ-2-クロロ-4, 6-ジメチルピリミジン (1.2 g) で処理する。室温で2時間攪拌した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、氷水およびブラインで洗浄する。乾燥させた後 (MgSO_4)、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 70:30 → 50:50)、標題化合物を得る。収量: 1.1 g; LC (方法3): $t_R = 0.79$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 289$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0222】

ステップ2: メチル2-((S)-6-((R)-6-フルオロ-4-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-4, 6-ジメチルピリミジン-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

10

標題化合物を、中間体1のステップ8に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-6-フルオロ-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)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートおよび4-(5-ブromo-4, 6-ジメチルピリミジン-2-イルオキシ)-2-メチルブタン-2-オールから調製する。LC (方法3): $t_R = 1.43$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 551$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

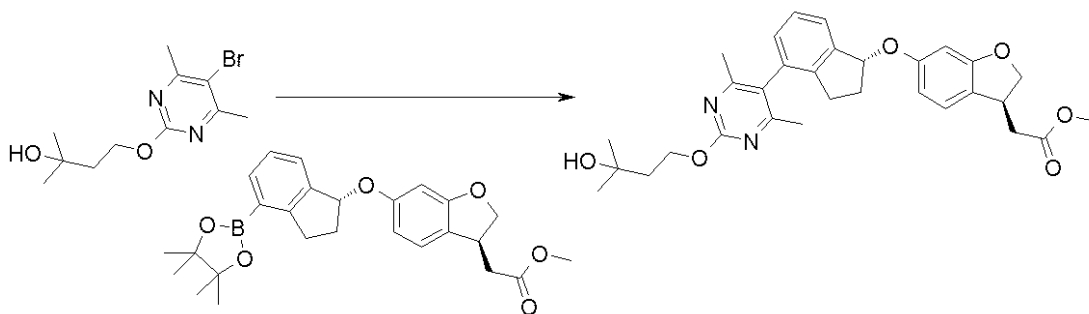
【0223】

中間体20

20

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-4, 6-ジメチルピリミジン-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

【化59】



30

標題化合物を、中間体10のステップ4に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-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)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートおよび4-(5-ブromo-4, 6-ジメチルピリミジン-2-イルオキシ)-2-メチルブタン-2-オールから調製する。混合物を 110°C で6時間加熱する。LC (方法3): $t_R = 1.38$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 533$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

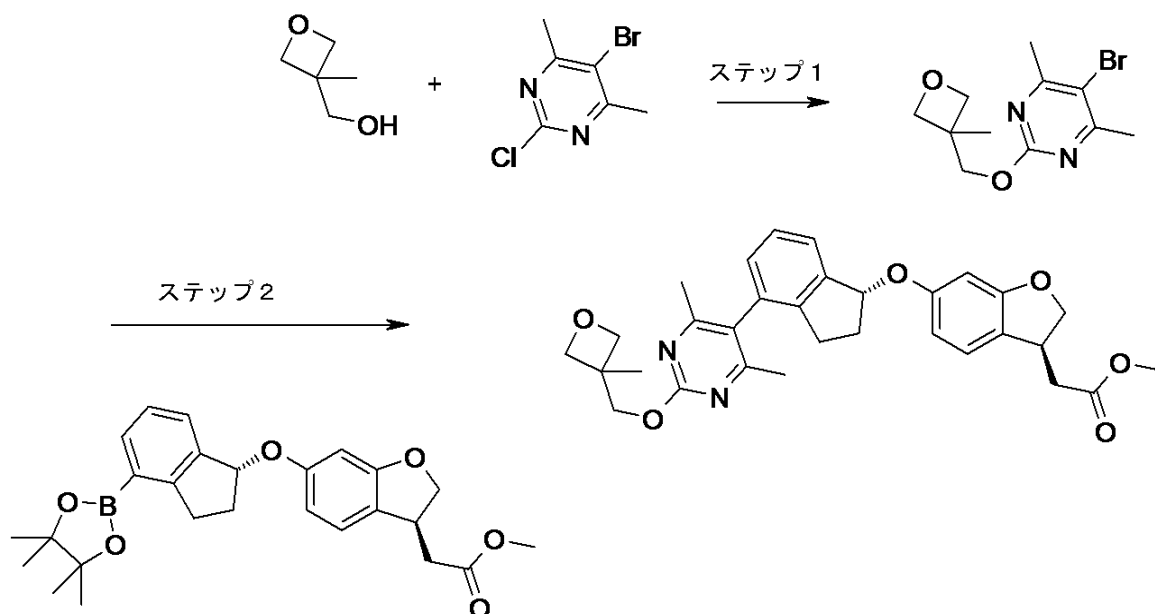
40

【0224】

中間体21

メチル2-((S)-6-((R)-4-(4, 6-ジメチル-2-((3-メチルオキシetan-3-イル) メトキシ) ピリミジン-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

【化 6 0】



10

【0225】

ステップ1：5-ブロモ-4,6-ジメチル-2-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)ピリミジン

20

標題化合物を、中間体19のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、(3-メチルオキシタン-3-イル)メタノールおよび5-ブロモ-2-クロロ-4,6-ジメチルピリミジンから調製する。LC(方法3)： $t_R = 0.74$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 287$ [M+H]⁺。

【0226】

ステップ2：メチル2-((S)-6-((R)-4-(4,6-ジメチル-2-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)ピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

30

標題化合物を、中間体10のステップ4に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび5-ブロモ-4,6-ジメチル-2-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)ピリミジンから調製する。混合物を110℃で6時間加熱する。LC(方法3)： $t_R = 1.41$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 531$ [M+H]⁺。

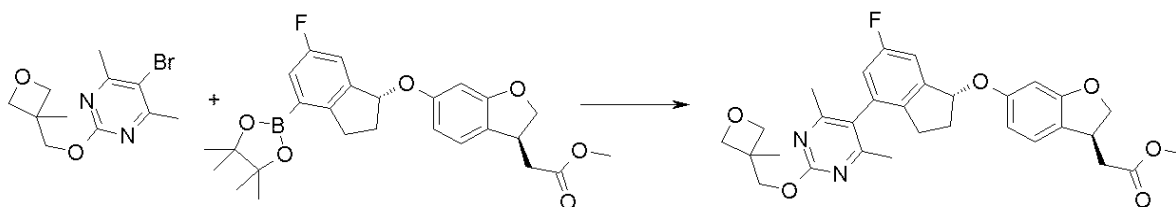
【0227】

中間体22

メチル2-((S)-6-((R)-4-(4,6-ジメチル-2-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)ピリミジン-5-イル)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

40

【化 6 1】



50

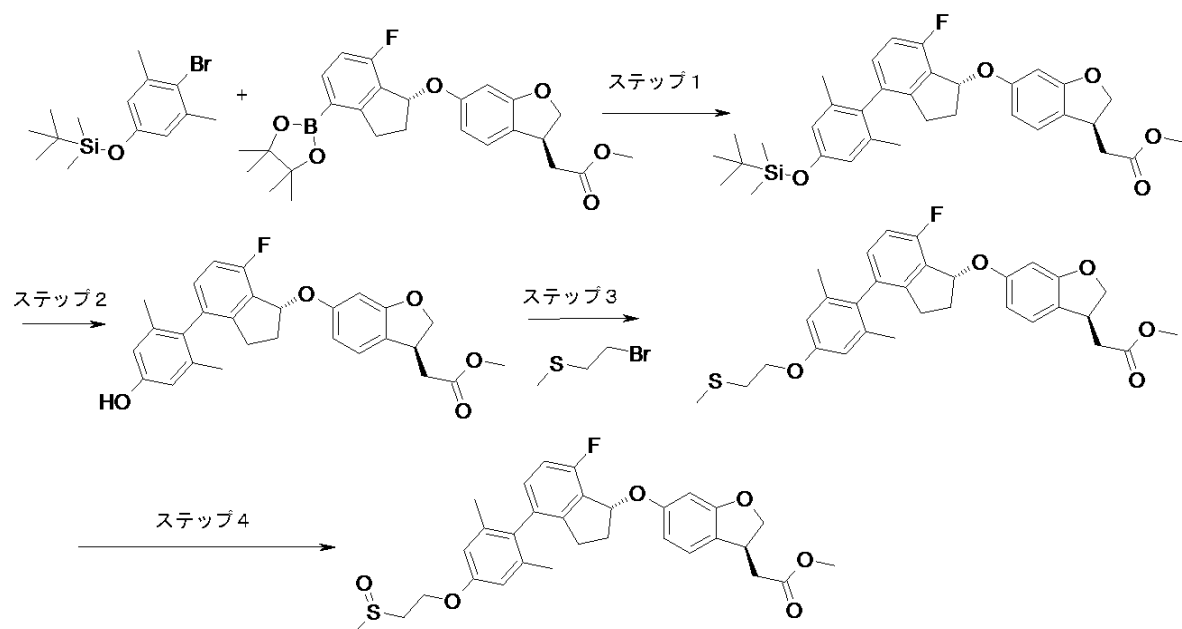
標題化合物を、中間体10のステップ4に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-6-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび5-ブromo-4,6-ジメチル-2-((3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ)ピリミジンから調製する。混合物を100℃で12時間加熱する。LC(方法3): $t_R = 1.44$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 549$ [M+H]⁺。

【0228】

中間体23

メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(2,6-ジメチル-4-(2-(メチルスルフィニル)エトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化62】



【0229】

ステップ1: メチル2-((S)-6-((R)-4-(4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび(4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ)(tert-ブチル)ジメチルシランから調製する。LC(方法4): $t_R = 2.09$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 599$ [M+N a]⁺。

【0230】

ステップ2: メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体4のステップ4に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-4-(4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(

方法4) : $t_R = 1.79$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 485$ [M+Na]⁺。

【0231】

ステップ3: メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(2-(メチルチオ)エトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (280 mg) および2-(メチルチオ)エタノール (54 μ L) のトルエン (8 mL) 溶液に、1,1'- (アゾジカルボニル)-ジピペリジン (240 mg) およびトリブチルホスフィン (240 μ L) を逐次的に添加する。混合物を室温で12時間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液とジクロロメタンに分け、30分間攪拌する。各相を分離し、有機相を乾燥させる (MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 90:10 $\rightarrow$ 70:30)、標題化合物を得る。収量: 235 mg; LC (方法4) : $t_R = 1.97$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 537$ [M+H]⁺。

10

【0232】

ステップ4: メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(2,6-ジメチル-4-(2-(メチルスルフィニル)エトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

20

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(2-(メチルチオ)エトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (230 mg) のメタノール (4 mL) および水 (2 mL) 溶液に、ペルオキソ-硫酸 (peroxomonosulfate) カリウム (オキシソ (登録商標)) (490 mg) を添加する。混合物を室温で1時間攪拌し、次にジクロロメタンと水に分ける。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して粗製生成物を得、それを次のステップで直接使用する。収量: 220 mg; LC (方法4) : $t_R = 1.79$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 553$ [M+H]⁺。

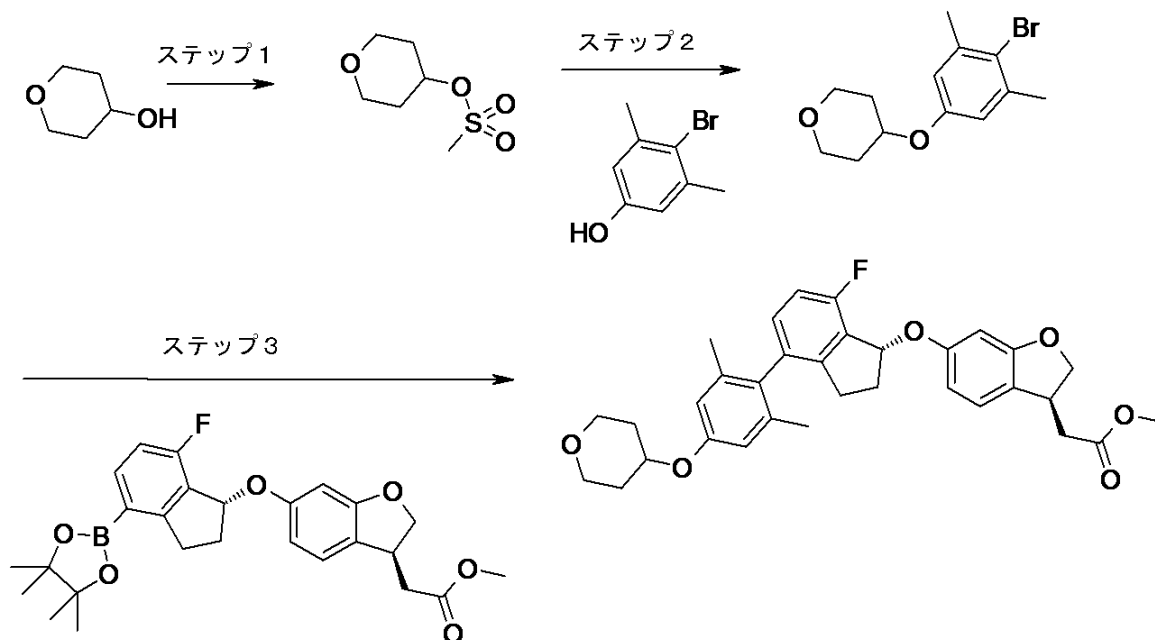
30

【0233】

中間体24

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化 6 3】



10

【0 2 3 4】

20

ステップ1：テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメタンスルホナート

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール（20 g）のテトラヒドロフラン（150 mL）およびトリエチルアミン（28.5 mL）溶液に、塩化メタンスルホニル（15.5 mL）をゆっくり添加すると同時に、温度を30℃未満に維持する。混合物を室温で12時間攪拌する。沈殿物を濾別し、テトラヒドロフランで2回洗浄する。混合有機相を濃縮し、酢酸エチルと水に分ける。有機相を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濃縮して標題化合物を得る。収量：29.4 g；TLC： $r_f=0.36$ （シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル1：1）；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z=198$ [$\text{M}+\text{NH}_4$]⁺。

【0 2 3 5】

ステップ2：4-（4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン

30

4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノール（3 g）のN-メチル-ピロリドン（10 mL）溶液に、 Cs_2CO_3 （9.7 g）およびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメタンスルホナート（5.4 g）をゆっくり添加する。混合物を140℃で3時間加熱する。室温に冷却した後、混合物を飽和 Na_2CO_3 水溶液と酢酸エチルに分ける。水相を酢酸エチルで抽出し、混合有機相を乾燥させる（ MgSO_4 ）。溶媒を蒸発させ、残渣を逆相HPLCによって精製して、標題化合物を得る。収量：1.2 g；LC（方法4）： $t_R=1.83$ 分。

【0 2 3 6】

ステップ3：メチル2-（（S）-6-（（R）-4-（2,6-ジメチル-4-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ）フェニル）-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタート

40

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-（（S）-6-（（R）-7-フルオロ-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）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタートおよび4-（4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ）テトラヒドロ-2H-ピランから調製する。LC（方法4）： $t_R=1.92$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z=569$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺。

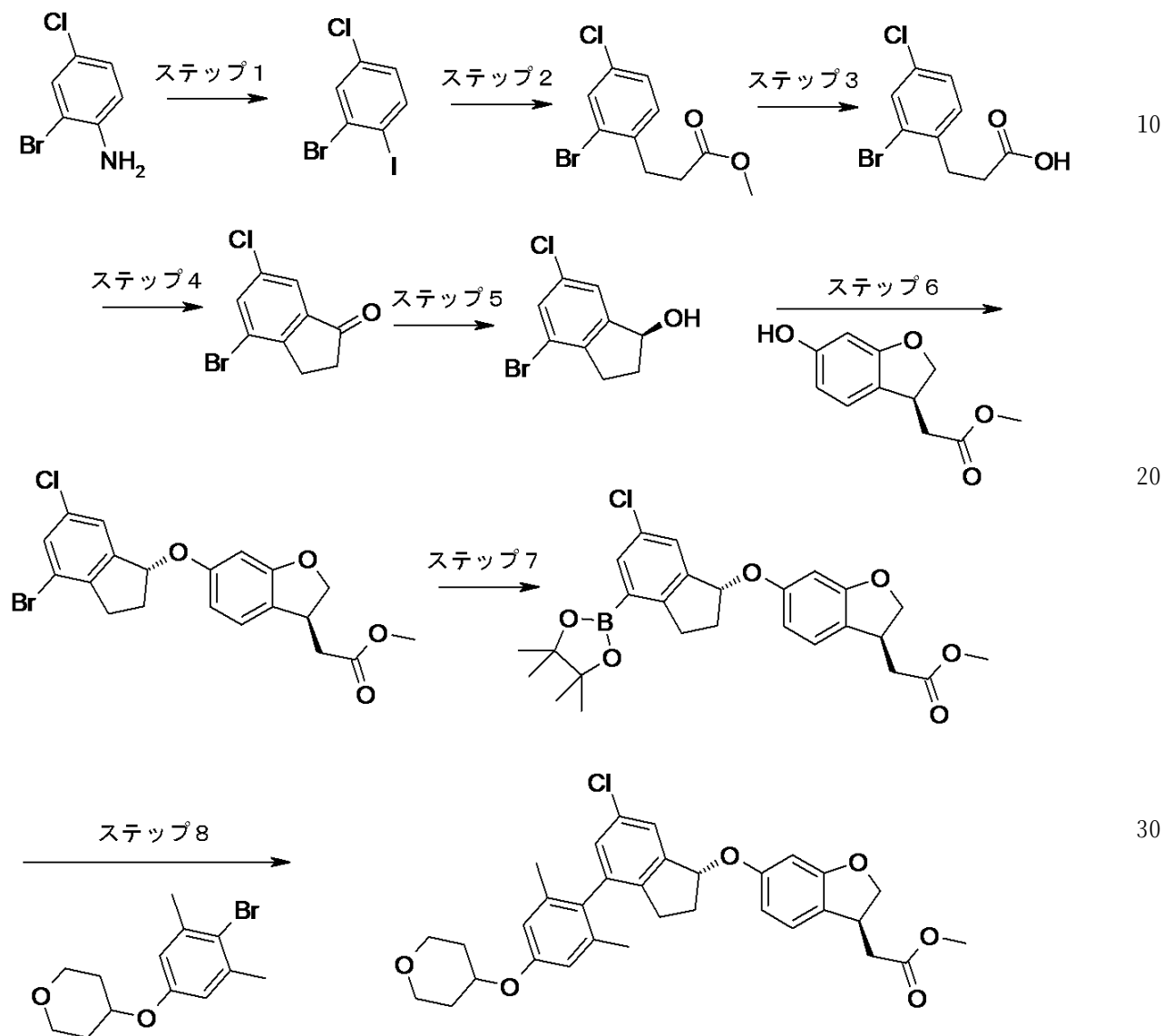
50

【0237】

中間体 25

メチル 2-((S)-6-((R)-6-クロロ-4-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化64】



【0238】

ステップ1：2-ブロモ-4-クロロ-1-ヨードベンゼン

2-ブロモ-4-クロロアニリン（15 g）の濃塩酸（85 mL）溶液に、 NaNO_2 （5.5 g）の水（10 mL）溶液を -15°C で添加し、混合物を30分間攪拌する。次に、その混合物を、KI（109 g）の水（200 mL）溶液に室温で添加する。18時間攪拌した後、混合物をジクロロメタンと10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液に分ける。有機相を10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液およびブラインで洗浄し、濃縮して標題化合物を得る。収量：16.4 g；質量スペクトル（EI）： $m/z = 316$ $[\text{M}]^+$ 。

ステップ2：メチル 3-((2-ブロモ-4-クロロフェニル)プロパノアート

標題化合物を、中間体17のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、2-ブロモ-4-クロロ-1-ヨードベンゼンから調製する。LC（方法1）： $t_R = 1.31$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 277$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0239】

ステップ3：3-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)プロパン酸

メチル3-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)プロパノアート(5 g)のテトラヒドロフラン(20 mL)およびメタノール(20 mL)溶液に、4 MのNaOH水溶液(35 mL)を添加し、混合物を50℃にして3時間加熱する。有機溶媒を真空中で蒸発させ、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで3回洗浄する。水相を、4 M塩酸(10 mL)を添加することによって中和し、酢酸エチルで3回抽出する。混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させる(Na_2SO_4)。溶媒を蒸発させて、標題化合物を得る。収量：4.7 g；LC(方法1)： $t_R=1.21$ 分。

ステップ4：4-ブロモ-6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン

塩化オキサリル(3.6 mL)を3-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)プロパン酸(4.4 g)のジクロロメタン(40 mL)溶液に滴加する。混合物を40℃で2時間攪拌し、次に AlCl_3 (2.7 g)で処理する。混合物を1時間加熱還流させ、室温に冷却し、酢酸エチルと飽和 NaHCO_3 水溶液に分ける。水相を酢酸エチルで2回抽出し、混合有機相をブラインで洗浄する。乾燥させた後(Na_2SO_4)、溶媒を蒸発させる。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(シクロヘキサン/酢酸エチル95:5→90:10)、標題化合物を得る。収量：3.7 g；LC(方法1)： $t_R=1.20$ 分；質量スペクトル(ESI^+)： $m/z=245$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

【0240】

ステップ5：(S)-4-ブロモ-6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

標題化合物を、中間体1のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、4-ブロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンから調製する。LC(方法1)： $t_R=1.20$ 分；質量スペクトル(ESI^-)： $m/z=245$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ 。

【0241】

ステップ6：メチル2-((S)-6-((R)-4-ブロモ-6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体12のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、(S)-4-ブロモ-6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールおよび(S)-メチル2-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法1)： $t_R=1.52$ 分；質量スペクトル(ESI^+)： $m/z=437$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

ステップ7：メチル2-((S)-6-((R)-6-クロロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体1のステップ7に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-4-ブロモ-6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法7)： $t_R=1.31$ 分；質量スペクトル(ESI^+)： $m/z=485$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

【0242】

ステップ8：メチル2-((S)-6-((R)-6-クロロ-4-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

マイクロ波バイアル中、メチル2-((S)-6-((R)-6-クロロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート(300 mg)、4-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(194 mg)、 K_3PO_4 (394 mg)を、トルエン(3 mL)お

10

20

30

40

50

よび水 (0.5 mL) に懸濁させ、アルゴンで 10 分間パージする。ジシクロヘキシル (2', 6'-ジメトキシビフェニル-2-イル) ホスフィン (S-Phos) (41 mg) およびトリスー (ジベンジリデンアセトン) -ジパラジウム (0) (26 mg) を添加し、バイアルを封止し、混合物を 100 °C で 12 時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物を酢酸エチルと飽和 NH₄Cl 水溶液に分ける。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 90:10 → 70:30)、標題化合物を得る。収量: 236 mg; LC (方法 8): t_R = 1.00 分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 563 [M+Na]⁺。

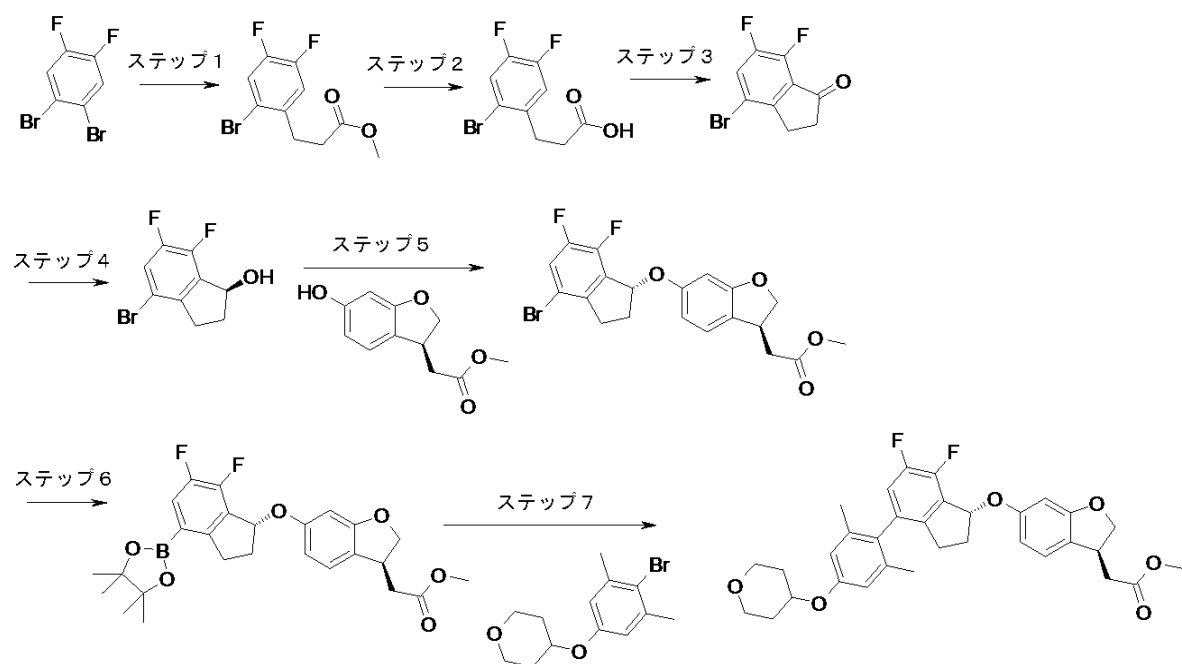
【0243】

中間体 26

10

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)-6,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化 65】



20

30

【0244】

ステップ 1: メチル 3-(2-ブromo-4,5-ジフルオロフェニル)プロパノアート

標題化合物を、中間体 17 のステップ 1 に記載の手順に類似の手順に従って、1,2-ジブromo-4,5-ジフルオロベンゼンから調製する。混合物を 110 °C にして 12 時間加熱する。LC (方法 4): t_R = 1.69 分。

ステップ 2: 3-(2-ブromo-4,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸

標題化合物を、中間体 17 のステップ 2 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 3-(2-ブromo-4,5-ジフルオロフェニル)プロパノアートから調製する。混合物を室温で 24 時間攪拌する。LC (方法 4): t_R = 1.56 分; 質量スペクトル (ESI⁻): m/z = 263 [M-H]⁻。

40

【0245】

ステップ 3: 4-ブromo-6,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン

標題化合物を、中間体 25 のステップ 4 に記載の手順に類似の手順に従って、3-(2-ブromo-4,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸から調製する。混合物を 1 時間加熱還流させ、室温で 12 時間攪拌する。LC (方法 4): t_R = 1.44 分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 247 [M+H]⁺。

50

ステップ4：(S)-4-ブロモ-6,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

標題化合物を、中間体1のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、4-ブロモ-6,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンから調製する。LC(方法4)： $t_R=1.51$ 分。

【0246】

ステップ5：メチル2-((S)-6-((R)-4-ブロモ-6,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体12のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、(S)-4-ブロモ-6,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールおよび(S)-メチル2-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法4)： $t_R=1.98$ 分；質量スペクトル(ESI^+)： $m/z=439 [M+H]^+$ 。

ステップ6：メチル2-((S)-6-((R)-6,7-ジフルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体1のステップ7に記載の手順に類似の手順に従ってメチル2-((S)-6-((R)-4-ブロモ-6,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法4)： $t_R=1.96$ 分；質量スペクトル(ESI^+)： $m/z=487 [M+H]^+$ 。

【0247】

ステップ7：メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)-6,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

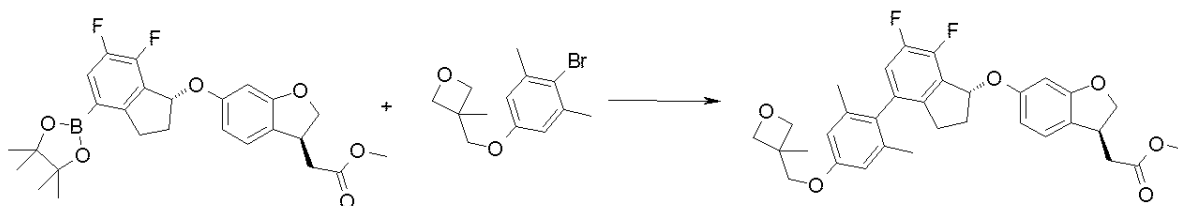
標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-6,7-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび4-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピランから調製する。LC(方法4)： $t_R=1.94$ 分；質量スペクトル(ESI^+)： $m/z=587 [M+H]^+$ 。

【0248】

中間体27

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-6,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化66】



標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-6,7-ジフルオロ-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）－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イルオキシ）－2，3－ジヒドロベンゾフラン－3－イル）アセタートおよび3－（（4－ブromo－3，5－ジメチルフェノキシ）メチル）－3－メチルオキセタンから調製する。LC（方法4）： t_R ＝1.94分；質量スペクトル（ESI⁺）： m/z ＝587 [M+H]⁺。

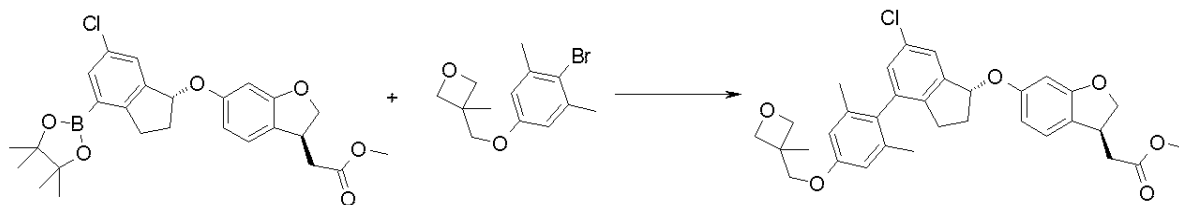
【0249】

中間体28

メチル2－（（S）－6－（（R）－6－クロロ－4－（2，6－ジメチル－4－（（3－メチルオキセタン－3－イル）メトキシ）フェニル）－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イルオキシ）－2，3－ジヒドロベンゾフラン－3－イル）アセタート

10

【化67】



標題化合物を、中間体25のステップ8に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2－（（S）－6－（（R）－6－クロロ－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）－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イルオキシ）－2，3－ジヒドロベンゾフラン－3－イル）アセタートおよび3－（（4－ブromo－3，5－ジメチルフェノキシ）メチル）－3－メチルオキセタンから調製する。混合物を100℃にして4時間加熱する。LC（方法8）： t_R ＝1.00分；質量スペクトル（ESI⁺）： m/z ＝563 [M+H]⁺。

20

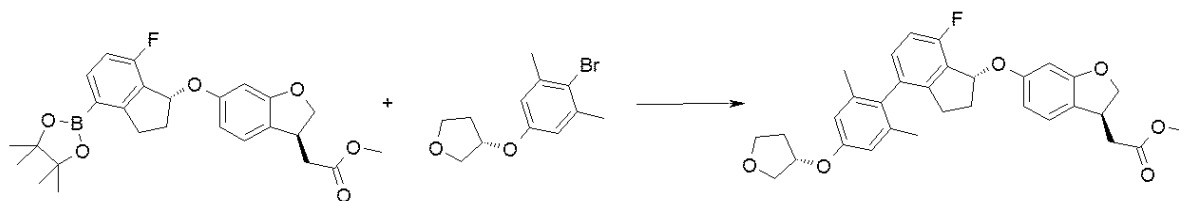
【0250】

中間体29

メチル2－（（S）－6－（（R）－4－（2，6－ジメチル－4－（（S）－テトラヒドロフラン－3－イルオキシ）フェニル）－7－フルオロ－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イルオキシ）－2，3－ジヒドロベンゾフラン－3－イル）アセタート

【化68】

30



標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2－（（S）－6－（（R）－7－フルオロ－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）－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イルオキシ）－2，3－ジヒドロベンゾフラン－3－イル）アセタートおよび（S）－3－（（4－ブromo－3，5－ジメチルフェノキシ）テトラヒドロフランから調製する。LC（方法4）： t_R ＝1.89分；質量スペクトル（ESI⁺）： m/z ＝555 [M+N]⁺。

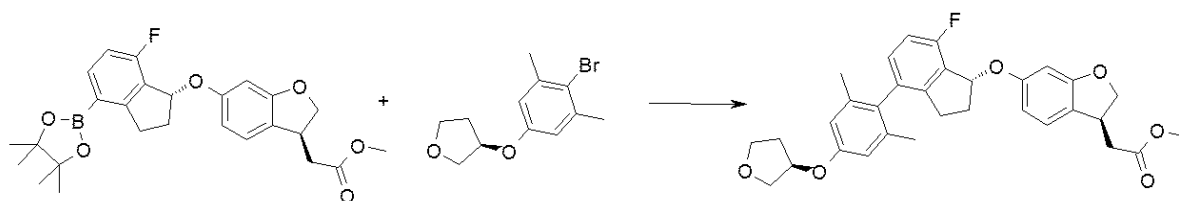
40

【0251】

中間体30

メチル2－（（S）－6－（（R）－4－（2，6－ジメチル－4－（（R）－テトラヒドロフラン－3－イルオキシ）フェニル）－7－フルオロ－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イルオキシ）－2，3－ジヒドロベンゾフラン－3－イル）アセタート

【化 6 9】



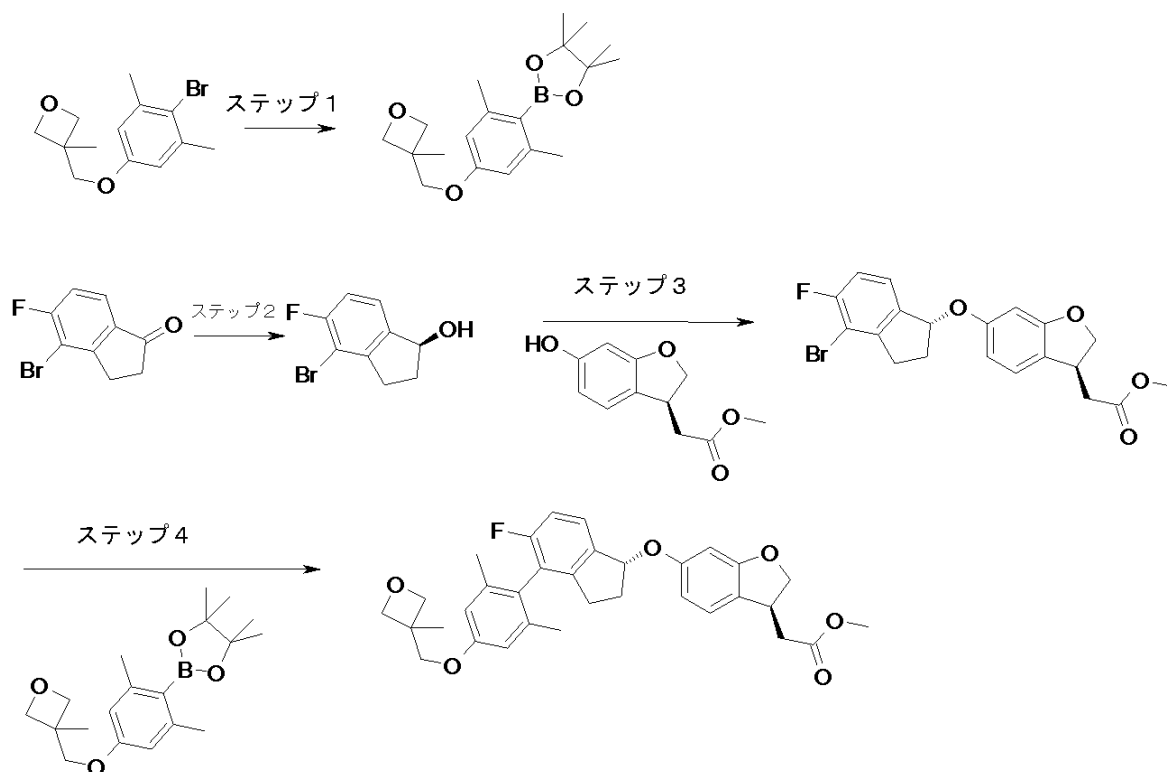
標題化合物を、中間体 12 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび (R)-3-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)テトラヒドロフランから調製する。LC (方法 4) : $t_R = 1.89$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 555$ [M+N]⁺。

【0252】

中間体 31

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((3-メチルオキシセタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化 7 0】



【0253】

ステップ 1 : 2-((2,6-ジメチル-4-((3-メチルオキシセタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

標題化合物を、中間体 1 のステップ 7 に記載の手順に類似の手順に従って、3-((4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)メチル)-3-メチルオキシセタンから調製する。混合物を 100 °C にして 12 時間加熱する。質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 333$ [M+H]⁺。

【0254】

ステップ 2 : (S)-4-ブロモ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-

10

20

30

40

50

1-オール

標題化合物を、中間体1のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、4-ブロモ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンから調製する。LC(方法4): $t_R = 1.48$ 分。

【0255】

ステップ3: メチル2-((S)-6-((R)-4-ブロモ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体12のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、(S)-4-ブロモ-6,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールおよび(S)-メチル2-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法4): $t_R = 1.89$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 421 [M+H]^+$ 。

【0256】

ステップ4: メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

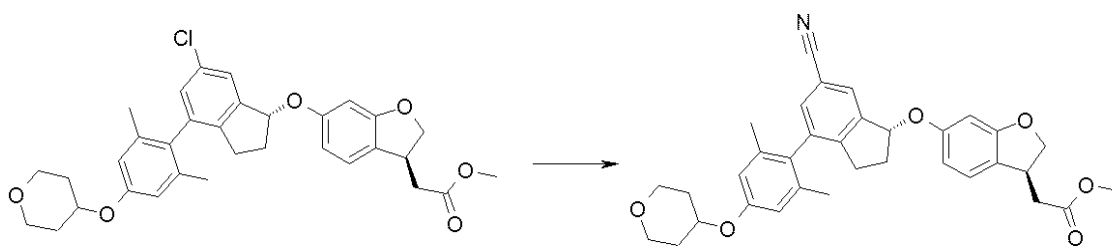
標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-4-ブロモ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび2-(2,6-ジメチル-4-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランから調製する。反応を、水がない状態で100℃において12時間かけて進行させる。LC(方法7): $t_R = 1.22$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 547 [M+H]^+$ 。

【0257】

中間体32

メチル2-((S)-6-((R)-6-シアノ-4-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化71】



マイクロ波バイアル中、NaCN(16mg)を、メチル2-((S)-6-((R)-6-クロロ-4-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート(90mg)のN-メチル-2-ピロリジノン(NMP)(2mL)溶液に添加し、混合物をアルゴンで5分間パージする。NiBr₂(35mg)を添加し、バイアルを封止し、混合物を180℃にして30分間加熱する。混合物を水と酢酸エチルに分離する。水相を酢酸エチルで2回抽出する。混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(シクロヘキサン/酢酸エチル90:10→70:30)、標題化合物を得る。収量: 34mg; LC(方法7): $t_R = 0.79$ 分。

【0258】

中間体33

10

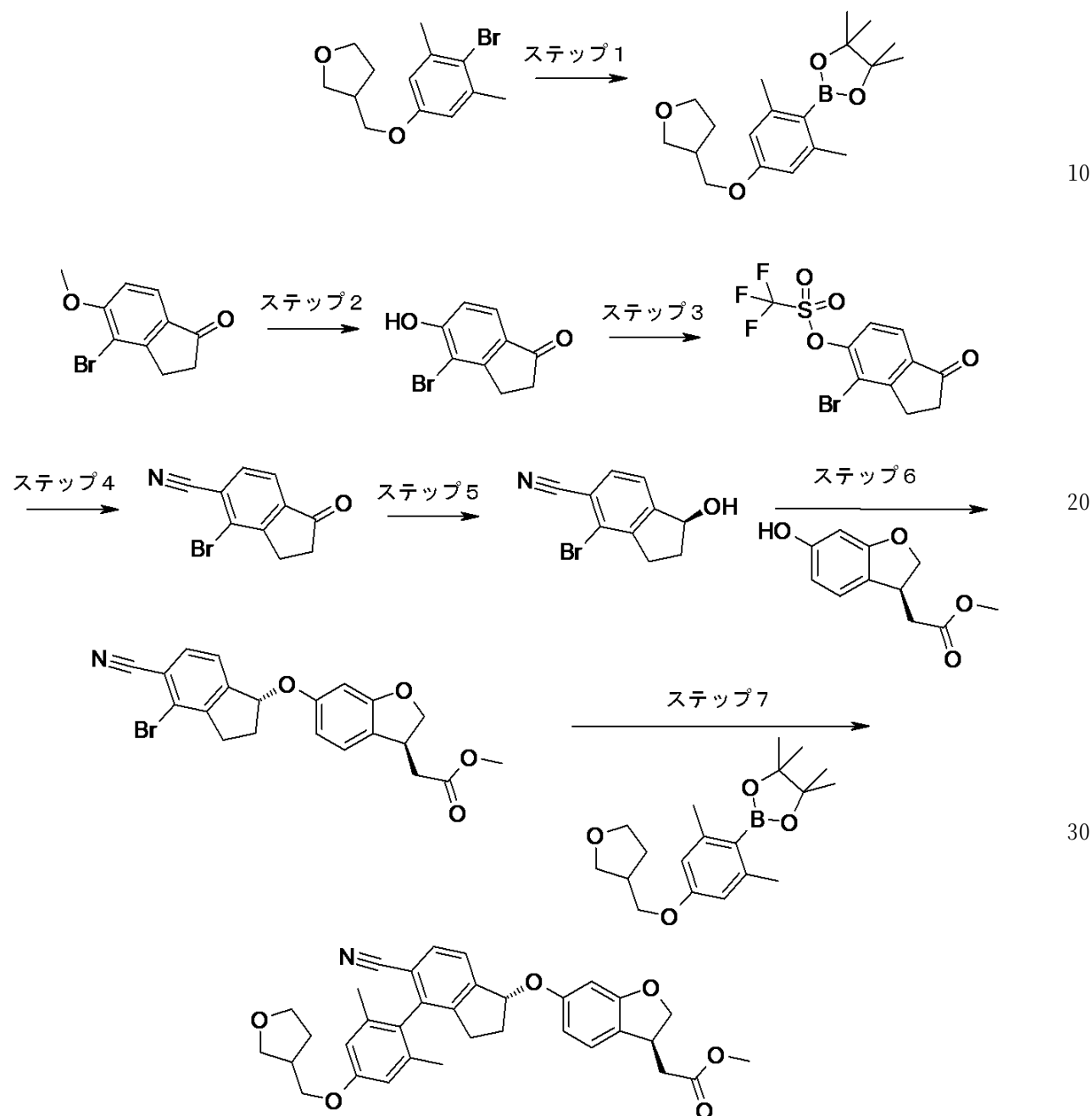
20

30

40

50

メチル 2-((3S)-6-((1R)-5-シアノ-4-(2,6-ジメチル-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート
【化72】



【0259】

ステップ1：2-((2,6-ジメチル-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

標題化合物を、中間体1のステップ7に記載の手順に類似の手順に従って、3-((4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)メチル)テトラヒドロフランから調製する。混合物を120℃にして48時間加熱する。LC(方法1)： t_R =1.48分；質量スペクトル(ESI⁺)： m/z =333 [M+H]⁺。

【0260】

ステップ2：4-ブロモ-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン

マイクロ波バイアル中、ナトリウムメタンチオラート(methanthiolate

) (2 g) を、4-ブロモ-5-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンのN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に添加する。バイアルを封止し、混合物を130℃にして2時間加熱する。混合物を酢酸エチルと1NのHCl水溶液に分ける。水相を酢酸エチルで抽出し、混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させる (MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣をジエチルエーテルと研和する。沈殿物を濾別し、真空中で乾燥させて、標題化合物を得る。収量: 1.15 g; LC (方法1): t_R = 0.84分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 227 [M+H]⁺。

【0261】

ステップ3: 4-ブロモ-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルトリフルオロメタンスルホナート

10

4-ブロモ-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (5 g) および2, 6-ジメチルピリジン (5.1 mL) を、ジクロロメタン (50 mL) に溶解させ、0℃に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (4 mL) で滴下処理する。混合物を室温で2時間攪拌し、次に飽和NH₄Cl水溶液とジクロロメタンに分ける。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル99:1→50:50)、標題化合物を得る。収量: 5.9 g; LC (方法7): t_R = 1.08分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 359 [M+H]⁺。

【0262】

ステップ4: 4-ブロモ-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボニトリル

20

Zn(CN)₂ (600 mg) および1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -フェロセン (920 mg) を、4-ブロモ-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルトリフルオロメタンスルホナート (5.9 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に添加し、混合物をアルゴンで5分間パージする。トリス (ジベンジリデンアセトン) -ジパラジウム (0) (760 mg) を添加し、混合物を70℃にして1時間加熱する。混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄する。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル99:1→50:50)、標題化合物を得る。収量: 1.5 g; LC (方法7): t_R = 0.88分; 質量スペクトル (ESI⁻): m/z = 234 [M-H]⁻。

30

【0263】

ステップ5: (S) - 4-ブロモ-1-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボニトリル

標題化合物を、中間体1のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、4-ブロモ-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボニトリルから調製する。LC (方法7): t_R = 0.84分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 260 [M+Na]⁺。

ステップ6: メチル2-((S) - 6-((R) - 4-ブロモ-5-シアノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ) - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

40

標題化合物を、中間体12のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、(S) - 4-ブロモ-1-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボニトリルおよび(S) - メチル2-(6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートから調製する。LC (方法7): t_R = 1.15分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 428 [M+H]⁺。

【0264】

ステップ7: メチル2-((3S) - 6-((1R) - 5-シアノ-4-(2, 6-ジメチル-4-((テトラヒドロフラン-3-イル) メトキシ) フェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ) - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) ア

50

セタート

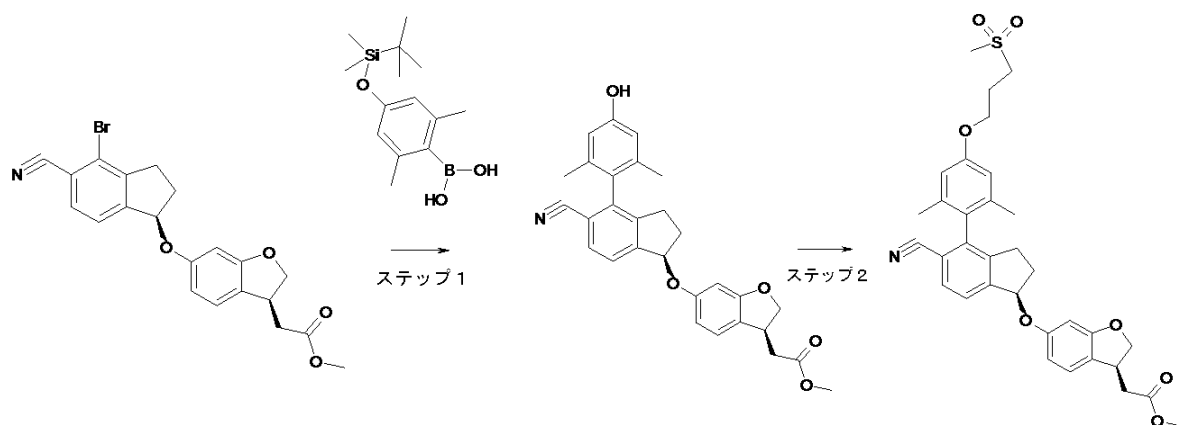
標題化合物を、中間体 25 のステップ 8 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-4-ブromo-5-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび 2-((2,6-ジメチル-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランから調製する。反応を、100℃で48時間かけて進行させる。LC(方法8): $t_R = 0.73$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 554$ [$M+H$] $^+$ 。

【0265】

中間体 33a

((S)-6-{(R)-5-シアノ-4-[4-(3-メタンスルホニルプロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

【化73】



【0266】

ステップ1: ((S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

メチル 2-((S)-6-((R)-4-ブromo-5-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (1.7 g)、(4-{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)-2,6-ジメチルフェニル)ボロン酸(欧州特許第1726580号、2006年)(2.22 g)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル(85 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(36 mg)および炭酸ナトリウム(120 mg)を、トルエン(40 mL)および水(5 mL)中で110℃において12時間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮し、得られた粗製生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン/酢酸エチル100;0→50:50)、標題化合物を得る。収量: 450 mg。

【0267】

ステップ2: ((S)-6-{(R)-5-シアノ-4-[4-(3-メタンスルホニルプロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

{(S)-6-[(R)-5-シアノ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル(112 mg)、メタンスルホン酸3-メタンスルホニルプロピルエステル(Moltzen, Ejner K et al. Journal of Medicinal Chemistry, 1995, vol.38, #11 p. 2009-2017)(73.5 mg)および炭酸セシウム(150 mg)を、N,N-ジメチルホルムアミド2 mL中で3時間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮し、得られ

10

20

30

40

50

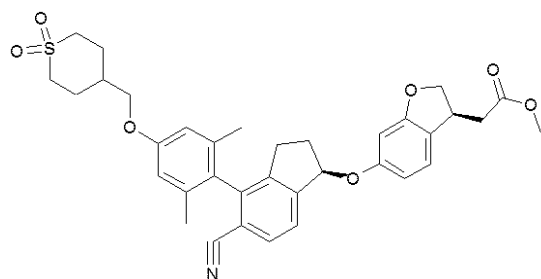
た残渣をジクロロメタンに溶解させ、有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（シクロヘキサン／酢酸エチル 100：0→70：30）、標題化合物を得る。収量：45 mg。

【0268】

中間体 33b

((S)-6-{(R)-5-シアノ-4-[4-(1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

【化74】



10

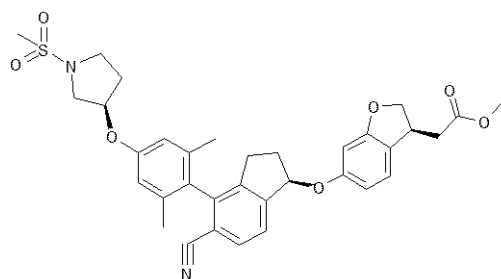
標題化合物を、中間体 33a のステップ 2 と同様にして、中間体 49ga から出発して調製する。

【0269】

中間体 33c

((S)-6-{(R)-5-シアノ-4-[4-((R)-1-メタンスルホニルピロリジン-3-イルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

【化75】



30

標題化合物を、中間体 33a のステップ 2 と同様にして、中間体 49ea から出発して調製する。

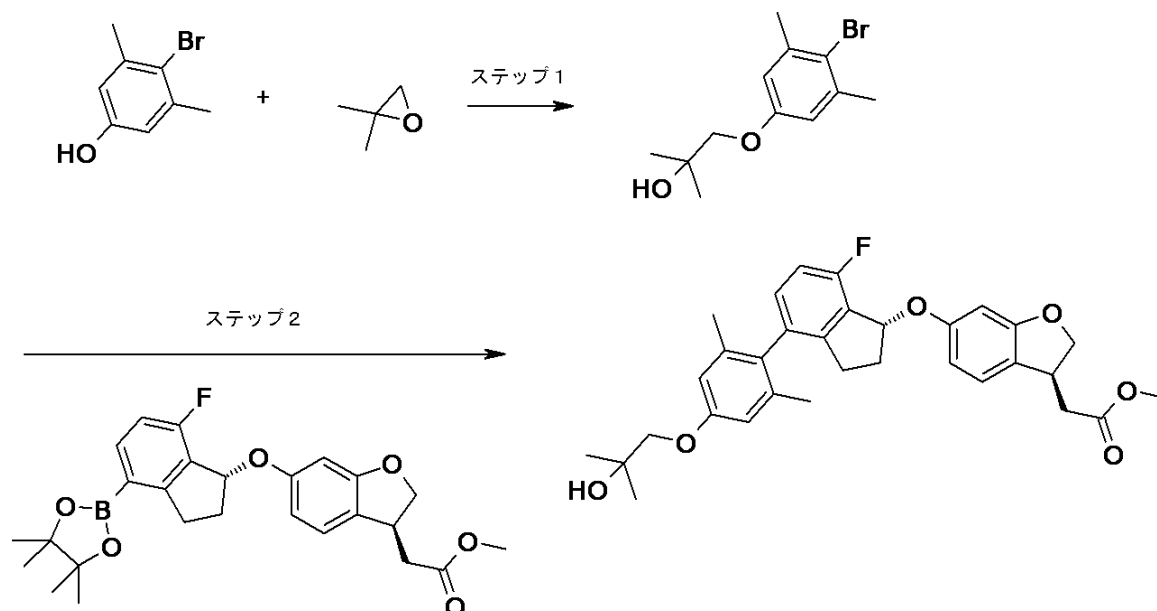
【0270】

中間体 34

メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

40

【化 7 6】



10

【0271】

ステップ1：1-（4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ）-2-メチルプロパン-2-オール

20

マイクロ波バイアル中、2,2-ジメチルオキシラン（2.2 g）を、4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノールおよび K_2CO_3 （11 g）のN,N-ジメチルホルムアミド（6 mL）懸濁液に添加する。バイアルを封止し、混合物を120℃にして48時間加熱する。室温に冷却した後、混合物を飽和 Na_2CO_3 水溶液と酢酸エチルに分ける。水相を酢酸エチルで2回抽出し、混合有機相を乾燥させ（ $MgSO_4$ ）、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して（シクロヘキサン／酢酸エチル100：0→50：50）、標題化合物を得る。収量：2.9 g；LC（方法4）： $t_R=1.76$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z=273$ [M+H]⁺。

ステップ2：メチル2-（（S）-6-（（R）-7-フルオロ-4-（4-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）-2,6-ジメチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタート

30

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-（（S）-6-（（R）-7-フルオロ-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）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタートおよび1-（4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ）-2-メチルプロパン-2-オールから調製する。LC（方法8）： $t_R=0.77$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z=535$ [M+H]⁺。

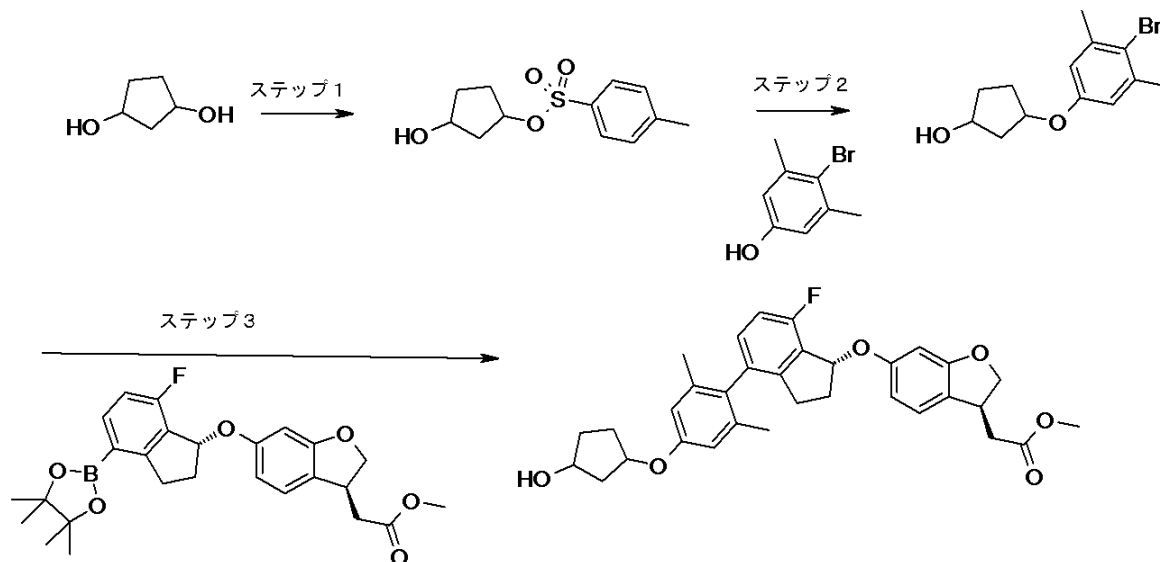
40

【0272】

中間体35

メチル2-（（3S）-6-（（1R）-7-フルオロ-4-（4-（3-ヒドロキシシクロペンチルオキシ）-2,6-ジメチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタート

【化 77】



10

【0273】

ステップ1：3-ヒドロキシシクロペンチル 4-メチルベンゼンスルホナート

標題化合物を、中間体1のステップ4に記載の手順に類似の手順に従って、シクロペンタン-1, 3-ジオールから調製する。生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して（石油エーテル／酢酸エチル90：10→10：90）、標題化合物を得る。LC（方法7）： $t_R=0.86$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z=257$ [M+H]⁺。

20

ステップ2：3-（4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ）シクロペンタノール

標題化合物を、中間体1のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、3-ヒドロキシシクロペンチル 4-メチルベンゼンスルホナートおよび4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノールから調製する。LC（方法7）： $t_R=1.07$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z=285$ [M+H]⁺。

【0274】

ステップ3：メチル 2-（（3S）-6-（（1R）-7-フルオロ-4-（4-（3-ヒドロキシシクロペンチルオキシ）-2, 6-ジメチルフェニル）-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタート

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-（（S）-6-（（R）-7-フルオロ-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）-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタートおよび3-（4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ）シクロペンタノールから調製する。質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z=547$ [M+H]⁺。

30

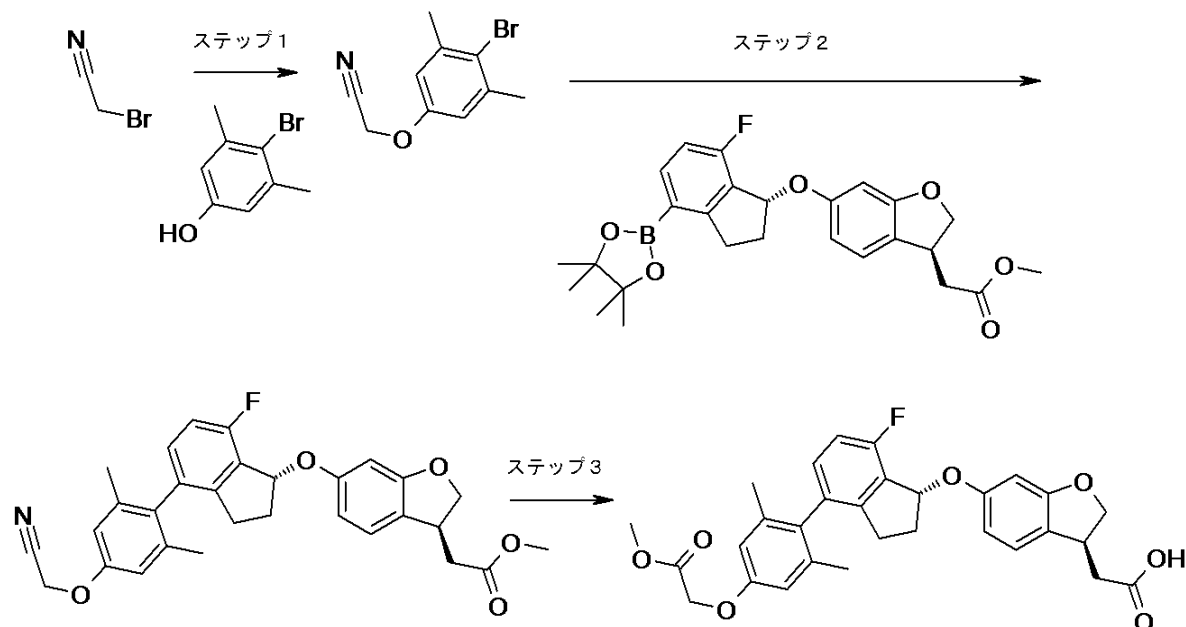
40

【0275】

中間体36

2-（（S）-6-（（R）-7-フルオロ-4-（4-（2-メトキシ-2-オキソエトキシ）-2, 6-ジメチルフェニル）-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）酢酸

【化 7 8】



10

【0276】

ステップ1：2-（4-ブロモ-3，5-ジメチルフェノキシ）アセトニトリル
4-ブロモ-3，5-ジメチルフェノール（500mg）およびCs₂CO₃（1.3g）のN，N-ジメチルホルムアミド（5mL）溶液に、2-ブromoアセトニトリル（290μL）を添加し、混合物を35℃で2時間攪拌する。混合物を水に注ぎ、15分間攪拌する。沈殿物を濾別し、乾燥させて、標題化合物を得る。収量：535mg；質量スペクトル（EI）：m/z=239 [M]⁺。

20

【0277】

ステップ2：メチル2-（（S）-6-（（R）-4-（4-（シアノメトキシ）-2，6-ジメチルフェニル）-7-フルオロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2，3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタート

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-（（S）-6-（（R）-7-フルオロ-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）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2，3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタートおよび2-（4-ブロモ-3，5-ジメチルフェノキシ）アセトニトリルから調製する。LC（方法8）：t_R=0.71分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z=502 [M+H]⁺。

30

【0278】

ステップ3：2-（（S）-6-（（R）-7-フルオロ-4-（4-（2-メトキシ-2-オキシエトキシ）-2，6-ジメチルフェニル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2，3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）酢酸

1MのNaOH水溶液（400μL）を、メチル2-（（S）-6-（（R）-4-（4-（シアノメトキシ）-2，6-ジメチルフェニル）-7-フルオロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2，3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタート（120mg）のメタノール（4mL）溶液に添加する。混合物を室温で12時間攪拌する。メタノールを真空中で蒸発させ、残渣を水で希釈する。1M塩酸（400μL）を添加し、水相をジクロロメタンで2回抽出する。混合有機相を乾燥させ（MgSO₄）、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理する（石油エーテル/酢酸エチル60：40→0：100）。こうして得られた生成物を、n-ヘキサンから結晶化して、標題化合物を得る。収量：75mg；LC（方法7）：t_R=0.99分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z=521 [M+H]⁺。

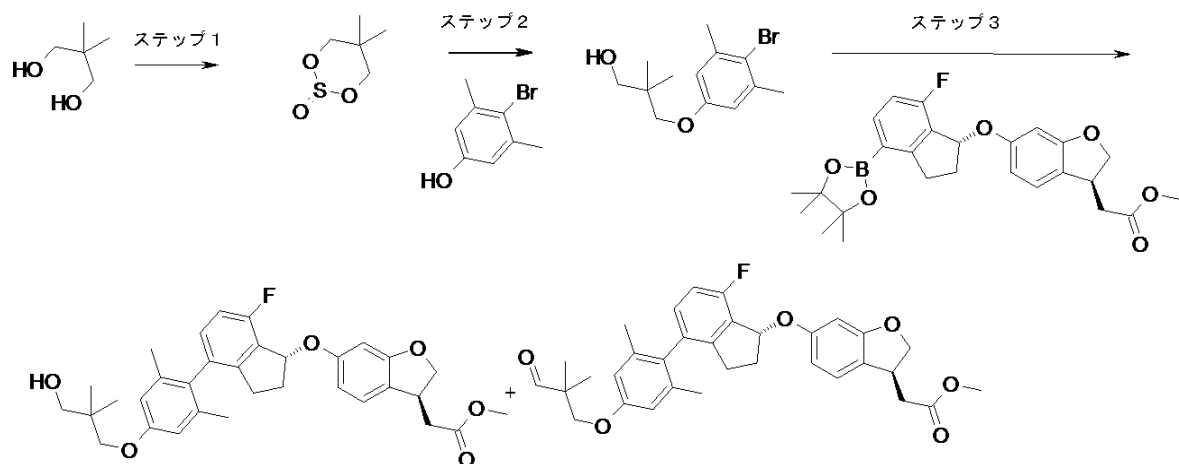
40

【0279】

50

中間体 37

メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート
【化79】



10

【0280】

ステップ1: 5,5-ジメチル-[1,3,2]ジオキサチアン2-オキシド

20

塩化チオニル (735 mL) を、氷浴中で冷却した 2,2-ジメチルプロパン-1,3-ジオール (1 g) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に添加する。混合物を 40℃ にして 3 時間加熱し、飽和 NaHCO₃ 水溶液とジクロロメタンに分ける。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して標題化合物を得る。収量: 535 mg; TLC: r_f = 0.65 (シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル 3:1)。

【0281】

ステップ2: 3-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)-2,2-ジメチルプロパン-1-オール

マイクロ波バイアル中、Cs₂CO₃ (5.4 g) を、5,5-ジメチル-[1,3,2]ジオキサチアン2-オキシド (500 mg) および 4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノール (670 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に添加する。バイアルを封止し、混合物を 120℃ にして 12 時間加熱する。混合物を酢酸エチルと水に分ける。有機相を 2M の NaOH 水溶液で 3 回洗浄し、ブラインで洗浄する。乾燥させた後 (MgSO₄)、濃縮し、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 99:1 → 50:50)、標題化合物を得る。収量: 372 mg; LC (方法7): t_R = 1.17 分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 287 [M+H]⁺。

30

【0282】

ステップ3: メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

40

マイクロ波バイアル中、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (250 mg)、3-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)-2,2-ジメチルプロパン-1-オール (226 mg)、K₃PO₄ (230 mg) を、トルエン (2 mL) および水 (200 μL) に懸濁させ、アルゴンで 10 分間パージする。酢酸パラジウム (II) (12 mg) およびジシクロヘキシル (2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン (S-Phos) (44 mg) を添加し、バイアルを封止

50

し、混合物を100℃で12時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物を酢酸エチルと水に分ける。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(シクロヘキサン/酢酸エチル99:1→60:40)、標題化合物を得る。収量:99mg;LC(方法8):t_R=0.87分;質量スペクトル(ESI⁺):m/z=549[M+H]⁺。

【0283】

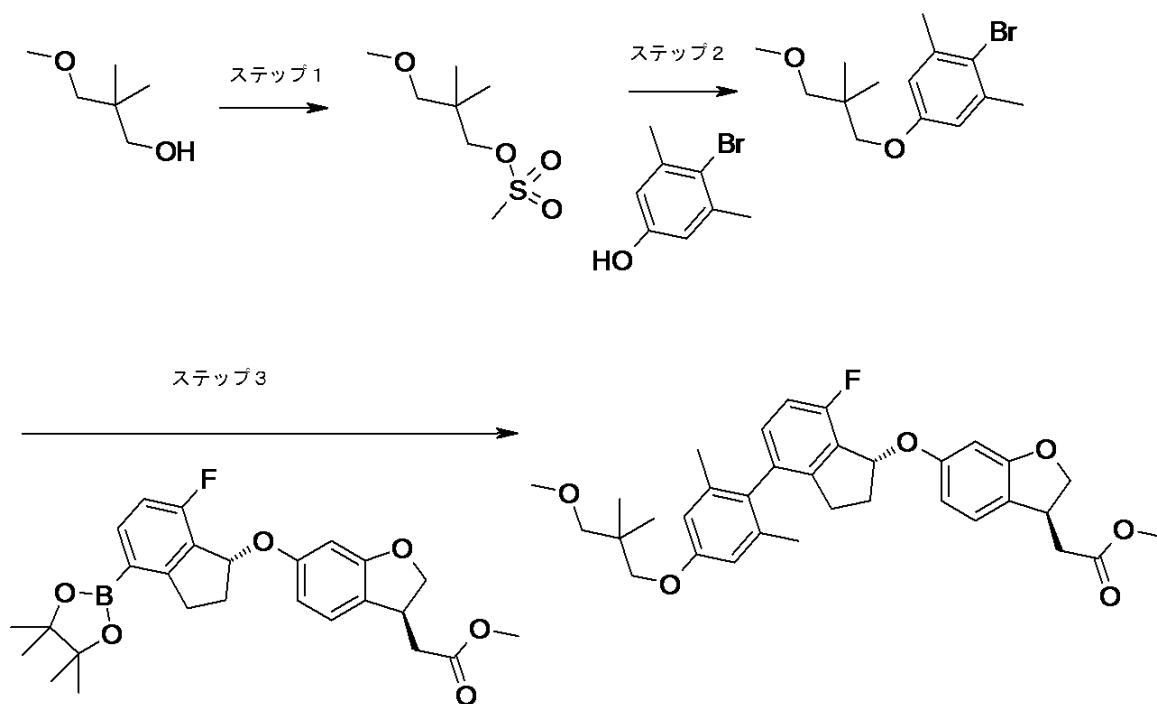
さらに、メチル2-((S)-6-((R)-4-(4-(2,2-ジメチル-3-オキソプロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートを単離する。収量:83mg;LC(方法8):t_R=0.95分;質量スペクトル(ESI⁺):m/z=547[M+H]⁺。

【0284】

中間体38

メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化80】



【0285】

ステップ1:3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピルメタンスルホナート

塩化メタンスルホン(330mL)を、氷浴中で冷却した3-メトキシ-2,2-ジメチルプロパン-1-オール(250mg)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.1mL)のジクロロメタン(3mL)溶液に滴加する。混合物を室温で12時間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液とジクロロメタンに分ける。有機相を1N塩酸、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで2回洗浄する。次に、有機相を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して標題化合物を得る。収量:407mg;TLC:r_f=0.75(シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル3:1)。

【0286】

ステップ2:2-ブロモ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)-1,3-ジメチルベンゼン

マイクロ波バイアル中、Cs₂CO₃(3.3g)およびKI(50mg)を、3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピルメタンスルホナート(407mg)および4-ブロモ-

3, 5-ジメチルフェノール (415 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に添加する。バイアルを封止し、混合物を 120 °C にして 12 時間加熱する。混合物を酢酸エチルと水に分ける。有機相を水およびブラインで洗浄し、乾燥させる (MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理する (シクロヘキサン/酢酸エチル 99:1 → 80:20)。こうして得られた生成物を、逆相 HPLC によって精製して、標題化合物を得る。収量: 171 mg; LC (方法 8): t_R = 1.02 分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 301 [M+H]⁺。

【0287】

ステップ 3: メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロポキシ)-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

10

標題化合物を、中間体 12 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートおよび 2-ブromo-5-(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロポキシ)-1, 3-ジメチルベンゼンから調製する。LC (方法 8): t_R = 1.12 分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 563 [M+H]⁺。

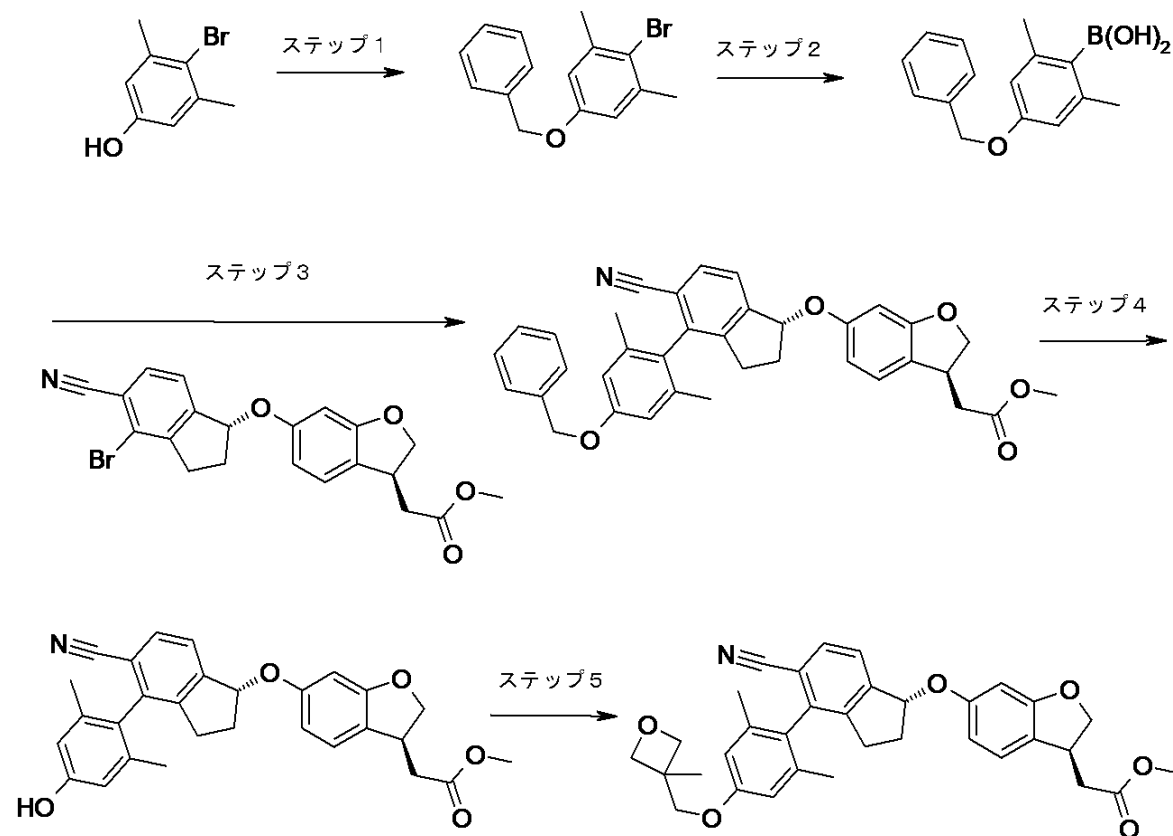
【0288】

20

中間体 39

メチル 2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2, 6-ジメチル-4-(3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

【化 81】



30

40

【0289】

ステップ 1: 5-(ベンジルオキシ)-2-ブromo-1, 3-ジメチルベンゼン

50

K_2CO_3 (1.75 g) を、4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノール (2 g) およびベンジルブロミド (1.43 mL) のN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に添加し、混合物を80℃にして12時間加熱する。混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、乾燥させる ($MgSO_4$)。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (石油エーテル/酢酸エチル98:2→80:20)、標題化合物を得る。収量: 2.38 g; TLC: $r_f=0.50$ (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル9:1); 質量スペクトル (ESI^+): $m/z=291 [M+H]^+$ 。

【0290】

ステップ2: 4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルフェニルボロン酸

アルゴン下で、5-(ベンジルオキシ)-2-ブロモ-1,3-ジメチルベンゼン (2.38 g) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解させ、-78℃に冷却する。n-ブチルリチウム (テトラヒドロフラン中1.6 M溶液6.2 mL) を滴加し、混合物を4時間攪拌した後、ホウ酸トリイソプロピル (5.7 mL) を滴加する。混合物を12時間攪拌すると同時に、室温に温める。次に、混合物を2 N塩酸上に注ぎ、30分間激しく攪拌する。各相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出する。混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させる ($MgSO_4$)。溶媒を蒸発させ、残渣をn-ヘキサンから結晶化する。沈殿物を濾別し、乾燥させて、標題化合物を得る。収量: 1.38 g; LC (方法7): $t_R=0.94$ 分; 質量スペクトル (ESI^-): $m/z=255 [M-H]^-$ 。

【0291】

ステップ3: メチル2-((S)-6-((R)-4-(4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-5-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

マイクロ波バイアル中、メチル2-((S)-6-((R)-4-ブロモ-5-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (130 mg)、4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルフェニルボロン酸 (120 mg)、ジシクロヘキシル (2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン (S-Phos) (18 mg) および K_3PO_4 (200 mg) を、トルエン (2 mL) に懸濁させ、アルゴンで10分間パージする。酢酸パラジウム (II) (5 mg) を添加し、バイアルを封止し、混合物を100℃で12時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物をジエチルエーテルと飽和 NH_4Cl 水溶液に分ける。有機相を乾燥させ ($MgSO_4$)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル90:10→40:60)、標題化合物を得る。収量: 125 mg; LC (方法10): $t_R=1.15$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z=560 [M+H]^+$ 。

【0292】

ステップ4: メチル2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

メチル2-((S)-6-((R)-4-(4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-5-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (120 mg) のメタノール (10 mL) 溶液に、10%パラジウム活性炭 (20 mg) を添加し、混合物を圧力2バールで2時間かけて水素化する。触媒を濾別し、メタノールで洗浄する。混合母液を濃縮して、標題化合物を得る。収量: 84 mg; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z=470 [M+H]^+$ 。

【0293】

ステップ5: メチル2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2,6-ジメチル-4-((3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

メチル 2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (80 mg) および Cs_2CO_3 (120 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、3-(プロモメチル)-3-メチルオキセタン (30 μL) を添加する。混合物を室温で 12 時間攪拌し、次に飽和 NH_4Cl 水溶液とジエチルエーテルに分ける。有機相を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 90:10 $\rightarrow$ 10:90)、標題化合物を得る。収量: 50 mg; LC (方法 9): $t_R=1.21$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z=554$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

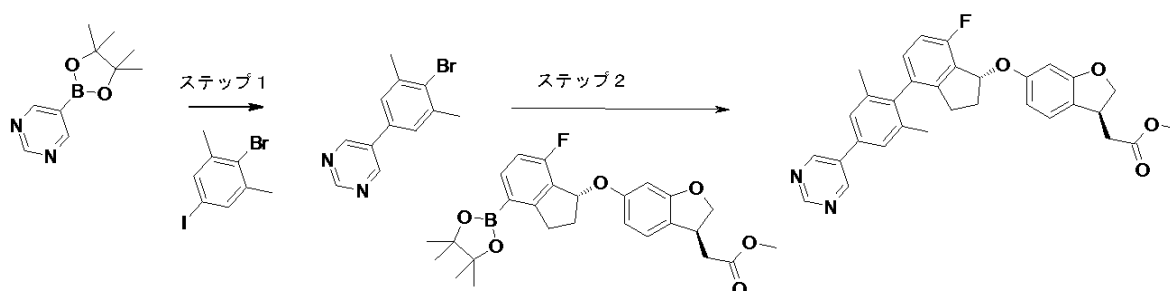
【0294】

10

中間体 40

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化 82】



20

【0295】

ステップ 1: 5-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)ピリミジン

マイクロ波バイアル中、2-ブromo-5-ヨード-1,3-ジメチルベンゼン (1 g) および 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)ピリミジン (665 mg) を、N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) および Na_2CO_3 (2 M 水溶液 4 mL) に懸濁させる。混合物をアルゴンで 5 分間パージする。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]-ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体 (85 mg) を添加し、バイアルを封止し、混合物を 60 $^{\circ}\text{C}$ で 3 時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物を水と酢酸エチルに分離する。水相を酢酸エチルで抽出し、混合有機相をブラインで洗浄する。次に、有機相を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 80:20 $\rightarrow$ 50:50)、標題化合物を得る。収量: 446 mg; LC (方法 9): $t_R=1.05$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z=263$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

30

【0296】

ステップ 2: メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

40

マイクロ波バイアル中、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (100 mg)、5-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)ピリミジン (85 mg)、 K_3PO_4 (90 mg) を、トルエン (1 mL) および水 (100 μL) に懸濁させ、アルゴンで 10 分間パージする。酢酸パラジウム (II) (2.4 mg) およびジシクロヘキシル (2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン (S-Phos) (8.8 mg) を添加し、バイアルを封止し、混合物を 100 $^{\circ}\text{C}$ で 12 時間攪拌する。混合物をテトラヒドロフランで希釈し、逆相 HPLC によって精製して、標題化合物を得る。収量: 40 mg; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z=525$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

50

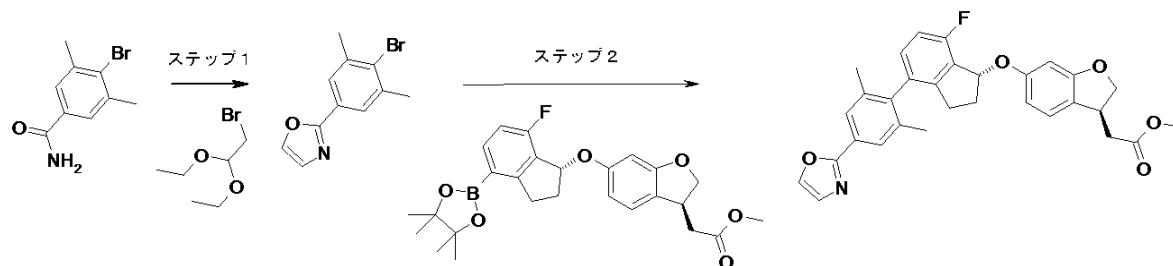
] ⁺.

【0297】

中間体41

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(オキサゾル-2-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化83】



10

【0298】

ステップ1：2-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)オキサゾール

マイクロ波バイアル中、4-ブromo-3,5-ジメチルベンズアミド(200mg)を2-ブromo-1,1-ジエトキシエタン(1mL)と混合し、バイアルを封止し、混合物を150℃にして30分間加熱する。混合物をアセトニトリル(2mL)で希釈し、逆相 HPLC によって精製して、標題化合物を得る。収量：125mg；LC(方法7)：t_R = 1.13分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 252 [M+H]⁺。

20

ステップ2：メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(オキサゾル-2-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体40のステップ2に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび2-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)オキサゾールから調製する。LC(方法11)：t_R = 1.27分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 514 [M+H]⁺。

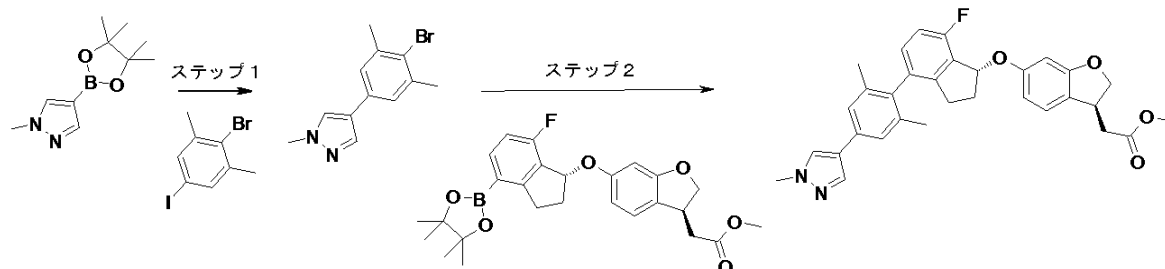
30

【0299】

中間体42

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化84】



40

【0300】

ステップ1：4-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール

標題化合物を、中間体40のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、2-ブromo-5-ヨード-1,3-ジメチルベンゼンおよび1-メチル-4-(4,4,5,5-

50

テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールから調製する。LC (方法9): $t_R = 1.09$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 265$ [M+H]⁺。

ステップ2: メチル2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

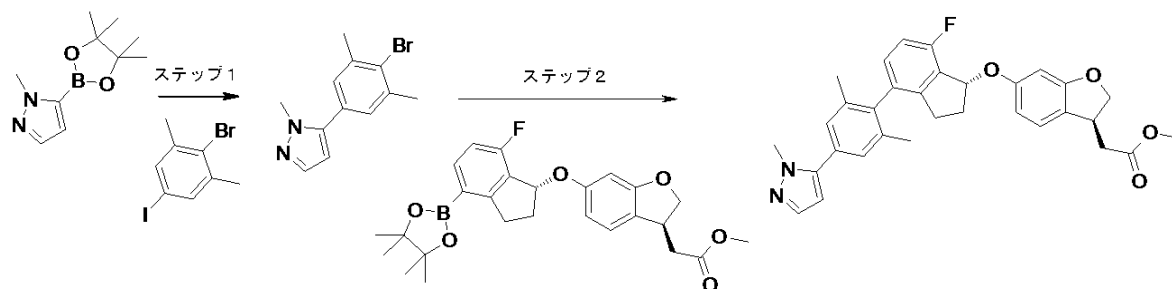
標題化合物を、中間体40のステップ2に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび4-(4-ブromo-3, 5-ジメチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾールから調製する。質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 527$ [M+H]⁺。

【0301】

中間体43

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化85】



【0302】

ステップ1: 5-(4-ブromo-3, 5-ジメチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール

標題化合物を、中間体40のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、2-ブromo-5-ヨード-1, 3-ジメチルベンゼンおよび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-ピラゾールから調製する。LC (方法9): $t_R = 1.11$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 265$ [M+H]⁺。

ステップ2: メチル2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

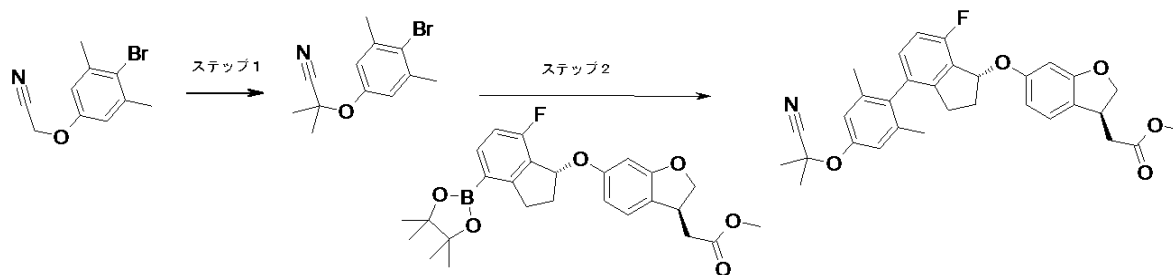
標題化合物を、中間体40のステップ2に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび5-(4-ブromo-3, 5-ジメチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾールから調製する。質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 527$ [M+H]⁺。

【0303】

中間体44

メチル2-((S)-6-((R)-4-(4-(2-シアノプロパン-2-イルオキシ)-2, 6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化 8 6】



【0304】

ステップ1：2-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパンニトリル

アルゴン下で、ジイソプロピルアミン (diisopropylamin) (650 μ L) をテトラヒドロフラン (6 mL) に溶解させ、 -30°C に冷却し、*n*-ブチリチウム (*n*-ヘキサン中 1.6 M 溶液 2.75 mL) で滴下処理する。混合物を 30 分間攪拌し、 -78°C に冷却し、次に 2-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ) アセトニトリル (350 mg) およびヨウ化メチル (549 μ L) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液で滴下処理する。混合物を 2 時間攪拌し、 0°C に温め、1 時間攪拌する。反応を、飽和 NH_4Cl 水溶液を添加することによってクエンチし、水相をジエチルエーテルで抽出し、有機相を乾燥させる (MgSO_4)。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (石油エーテル/酢酸エチル 95:5 $\rightarrow$ 60:40)、標題化合物を得る。収量：120 mg；質量スペクトル (EI)： $m/z = 267$ [M] $^{+}$ 。

【0305】

ステップ2：メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-(2-シアノプロパン-2-イルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

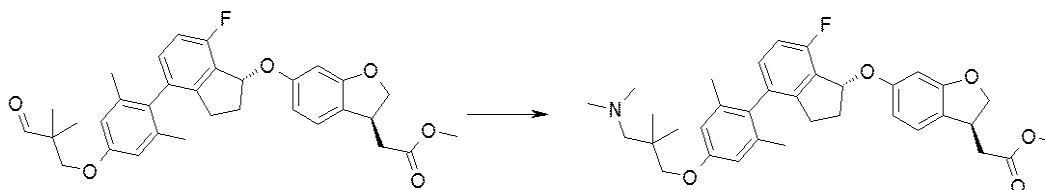
標題化合物を、中間体 12 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートおよび 2-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパンニトリルから調製する。LC (方法 7)： $t_R = 1.25$ 分；質量スペクトル (ESI $^{+}$)： $m/z = 530$ [M+H] $^{+}$ 。

【0306】

中間体 45

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-(3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

【化 8 7】



ジメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M 溶液 95 μ L) を、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-(2,2-ジメチル-3-オキソプロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート (83 mg) および酢酸 (13

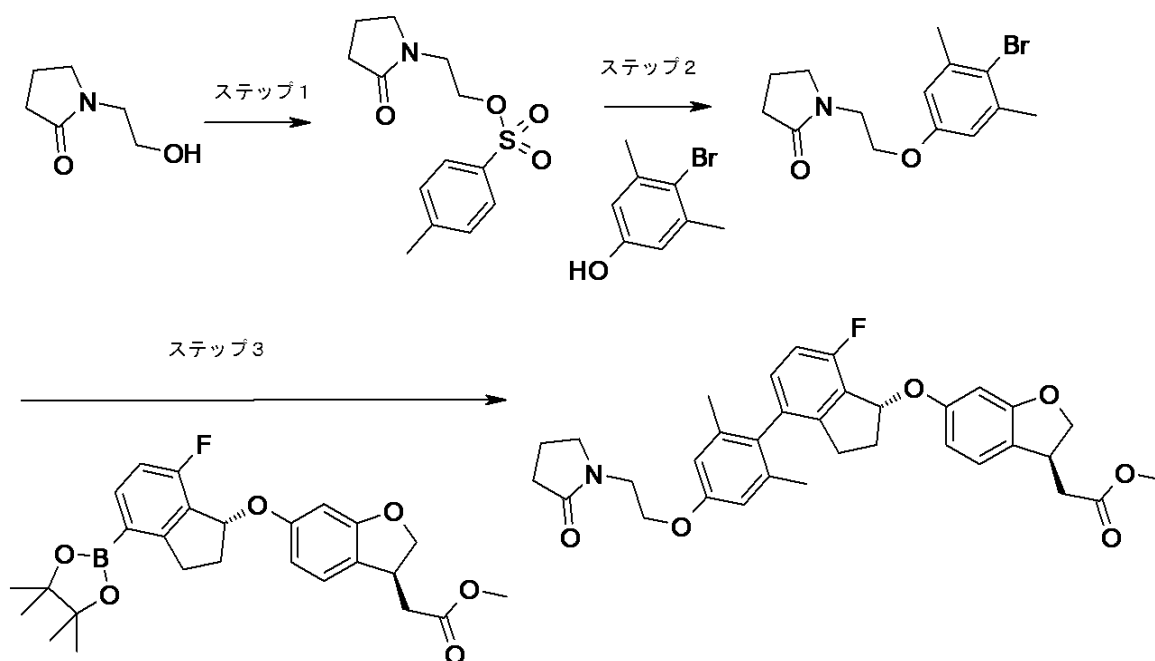
μL) の 1, 2-ジクロロエタン (2 mL) 溶液に添加する。混合物を 20 分間攪拌し、次にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (130 mg) で処理する。12 時間攪拌した後、混合物をジクロロメタンで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣を逆相 HPLC によって精製して、標題化合物を得る。収量: 20 mg; LC (方法 13): t_R = 1.18 分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 576 [M+H]⁺。

【0307】

中間体 46

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化 88】



【0308】

ステップ 1: 2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル 4-メチルベンゼンスルホナート

p-トルエンスルホニルクロリド (1 g) を、氷浴中で冷却した 1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-オン (500 μL) およびピリジン (1.5 mL) のジクロロメタン (8 mL) 溶液に少しずつ添加する。混合物を室温で 12 時間攪拌し、1 M 塩酸とジエチルエーテルに分ける。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (酢酸エチル)、標題化合物を得る。収量: 390 mg; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 284 [M+H]⁺。

【0309】

ステップ 2: 1-(2-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)エチル)ピロリジン-2-オン

CS₂CO₃ (850 mg) を、2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル 4-メチルベンゼンスルホナート (390 mg) および 4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノール (200 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に添加する。混合物を 50 °C にして 12 時間加熱し、ジエチルエーテルと飽和 NH₄Cl 水溶液に分ける。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (酢酸エチル)、標題化合物を得る。収量: 210 mg; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 312 [M+H]⁺。

【0310】

ステップ3：メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

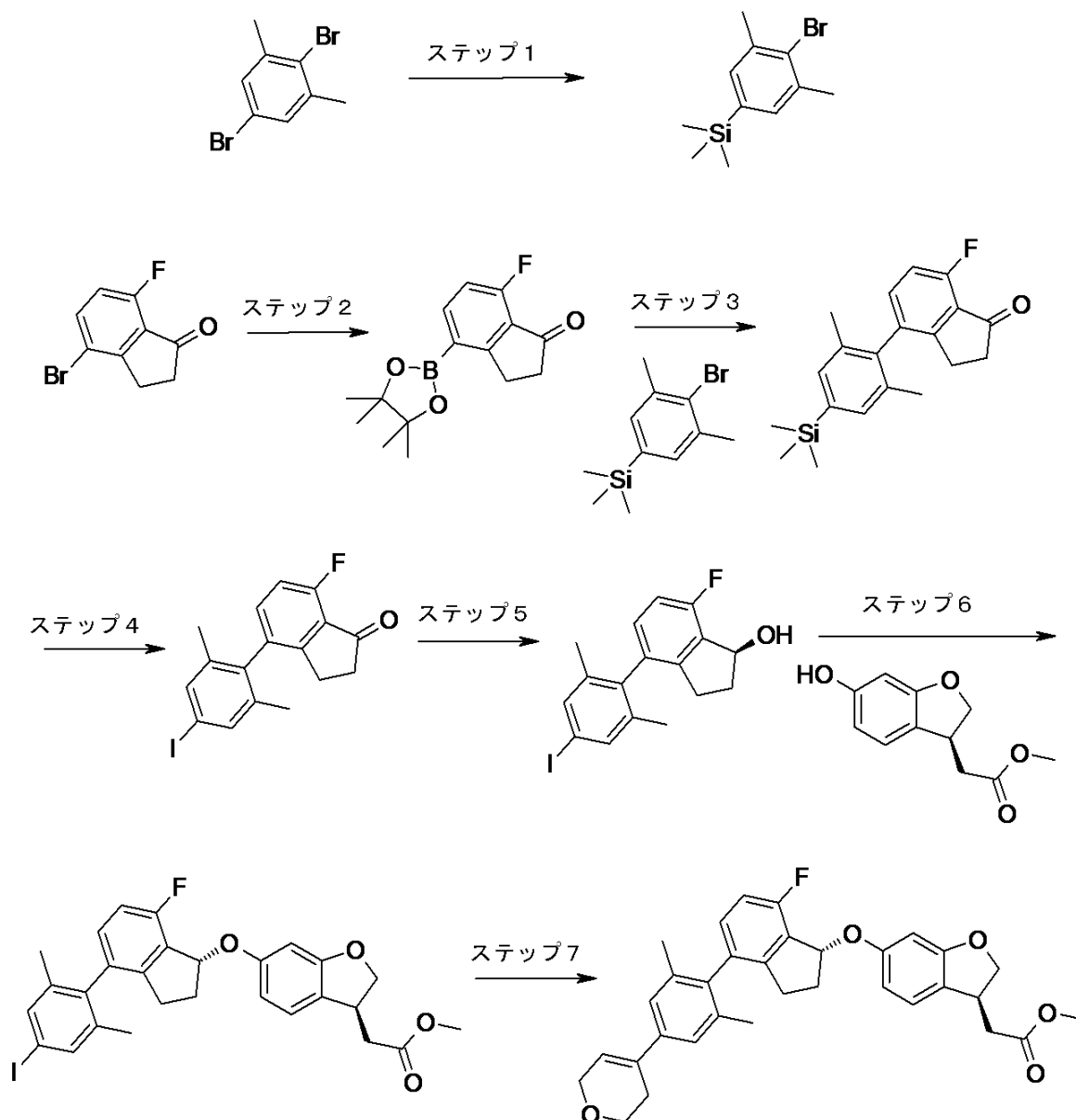
標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび1-(2-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ)エチル)ピロリジン-2-オンから調製する。生成物を逆相HPLCによって精製する。LC(方法8)： $t_R=0.68$ 分；質量スペクトル(ESI^+)： $m/z=574$ $[M+H]^+$ 。

【0311】

中間体47

メチル2-((S)-6-((R)-4-(4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化89】



10

20

30

40

50

【0312】

ステップ1：(4-ブプロモ-3, 5-ジメチルフェニル)トリメチルシラン

2, 5-ジブプロモ-1, 3-ジメチルベンゼン(500mg)のジエチルエーテル(3mL)およびテトラヒドロフラン(2.5mL)溶液を、-78℃に冷却し、n-ブチルリチウム(n-ヘキサン中10M溶液200μL)で滴下処理する。混合物を1時間攪拌し、クロロトリメチル-シラン(275μL)で滴下処理する。2時間攪拌した後、反応を、飽和NH₄Cl水溶液を添加することによってクエンチする。混合物をジエチルエーテルで抽出する。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(シクロヘキサン/酢酸エチル99:1→90:10)、標題化合物を得る。収量:260mg;質量スペクトル(ESI⁺):m/z=279[M+Na]⁺。

10

【0313】

ステップ2:7-フルオロ-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)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン

標題化合物を、中間体12のステップ4に記載の手順に類似の手順に従って、4-ブプロモ-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンから調製する。LC(方法8):t_R=0.36分;質量スペクトル(ESI⁺):m/z=277[M+H]⁺。

【0314】

ステップ3:4-(2, 6-ジメチル-4-(トリメチルシリル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン

20

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、7-フルオロ-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)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンおよび(4-ブプロモ-3, 5-ジメチルフェニル)トリメチルシランから調製する。LC(方法8):t_R=0.89分;質量スペクトル(ESI⁺):m/z=327[M+H]⁺。

【0315】

ステップ4:7-フルオロ-4-(4-ヨード-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン

4-(2, 6-ジメチル-4-(トリメチルシリル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(110mg)をジクロロメタン(2mL)に溶解させ、-30℃に冷却し、ICl(ジクロロメタン中1M溶液355μL)で滴下処理する。混合物を1時間攪拌し、次に飽和NaHCO₃水溶液とジクロロメタンに分ける。有機相を、10%Na₂S₂O₃水溶液およびブラインで洗浄する。乾燥させた後(MgSO₄)、溶媒を蒸発させて、標題化合物を得る。収量:160mg;LC(方法8):t_R=0.66分;質量スペクトル(ESI⁺):m/z=381[M+H]⁺。

30

【0316】

ステップ5:(S)-7-フルオロ-4-(4-ヨード-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

標題化合物を、中間体1のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、7-フルオロ-4-(4-ヨード-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンから調製する。LC(方法8):t_R=0.65分;質量スペクトル(ESI⁻):m/z=381[M-H]⁻。

40

ステップ6:メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-ヨード-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体12のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、(S)-7-フルオロ-4-(4-ヨード-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールおよび(S)-メチル2-(6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法8):t_R=1.08

50

分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 595 [M+Na]⁺。

【0317】

ステップ7：メチル2-((S)-6-((R)-4-(4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体13のステップ4に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-ヨード-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび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-ジオキサボロランから調製する。LC (方法8) : t_R = 0.92分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 551 [M+Na]⁺。

10

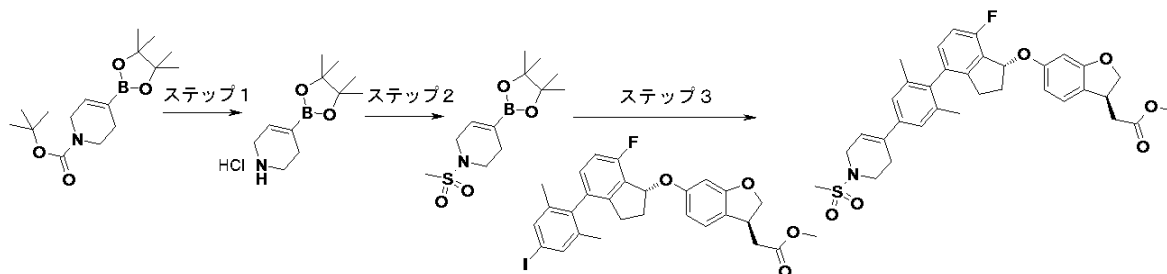
【0318】

中間体48

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化90】

20



【0319】

ステップ1：4-(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ニウムクロリド

30

tert-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)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(10g)を、ジクロロメタン(100mL)およびイソプロパノール中5MのHCl(120mL)に溶解させ、12時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣をトルエンに再び溶解させ、溶媒を再び蒸発させて、標題化合物を得る。収量：8g；LC(方法11) : t_R = 0.68分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 210 [M+H]⁺。

【0320】

ステップ2：1-(メチルスルホニル)-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

40

冷却した(0℃)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ニウムクロリド(8g)およびN-エチルジイソプロピルアミン(12mL)のジクロロメタン(100mL)溶液に、塩化メタンスルホニル(3mL)を滴加する。混合物を室温で12時間攪拌する。混合物をジクロロメタンと0.1M塩酸に分ける。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させる(MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣をジエチルエーテルから結晶化させて、標題化合物を得る。収量：7.4g；LC(方法15) : t_R = 0.98分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 288 [M+H]⁺。

【0321】

ステップ3：メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-

50

(メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) フェニル) - 7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ) - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

標題化合物を、中間体13のステップ4に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-ヨード-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートおよび1-(メチルスルホニル)-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から調製する。LC (方法8) : $t_R = 0.79$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 628$ [M+Na]⁺。

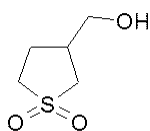
10

【0322】

中間体49a

(1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフエン-3-イル) メタノール

【化91】



1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフエン-3-カルボン酸 (300 mg) を、乾燥テトラヒドロフラン (10 mL) に溶解させる。反応混合物を0℃に冷却し、ボラントテトラヒドロフラン錯体 (2 mL) を滴加する。0℃で1時間攪拌した後、混合物を真空下で濃縮し、ジクロロメタンと水に分ける。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して標題化合物を得る。収量: 250 mg。

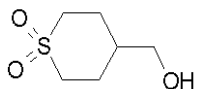
20

【0323】

中間体49b

(1, 1-ジオキソ-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル) メタノール

【化92】



30

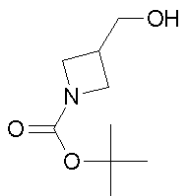
標題化合物を、中間体49aと同様にして、1, 1-ジオキソ-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボン酸から出発して調製する。

中間体49c

tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル) アゼチジン-1-カルボキシラート

【0324】

【化93】



40

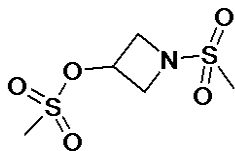
標題化合物を、中間体49aと同様にして、1-(tert-ブトキシカルボニル) アゼチジン-3-カルボン酸から出発して調製する。

【0325】

中間体49d

1-(メチルスルホニル) アゼチジン-3-イルメタンスルホナート

【化 9 4】



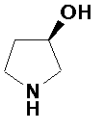
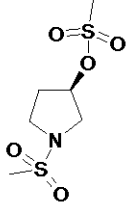
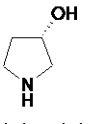
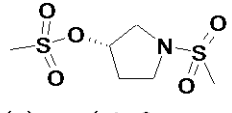
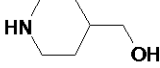
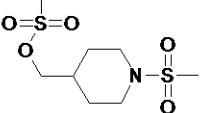
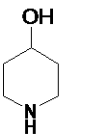
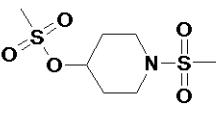
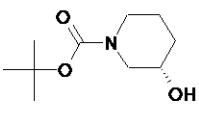
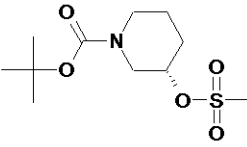
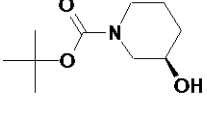
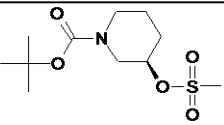
アゼチジン-3-オール (3.3 g) および DIPEA (20 mL) を、乾燥テトラヒドロフラン (40 mL) に溶解させる。30 分後、反応混合物を 0℃ に冷却し、塩化メタンスルホニル (10.9 g) を滴加する。周囲温度で 2 時間攪拌した後、混合物を真空下で濃縮し、酢酸エチルと水に分ける。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 70 : 30)、標題化合物を得る。収量 : 5 g。

10

【0326】

以下の表の中間体を、中間体 49d に記載の手順に類似の手順に従って調製する。

【表 5】

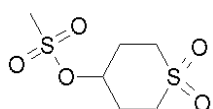
出発アミノアルコール	中間体	分子構造および名称
 (R)-(+)-3-ピロリジノール	49e	 (R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イルメタンスルホネート
 (S)-(+)-3-ピロリジノール	49ea	 (S)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イルメタンスルホネート
 ピペリジン-4-イルメタノール	49f	 (1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチルメタンスルホネート
 ピペリジン-4-オール	49fa	 メタンスルホン酸メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルエステル
 49fb	49fb	 (S)-3-メタンスルホニルオキシ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
 49fc	49fc	 (R)-3-メタンスルホニルオキシ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0327】

中間体 49 g

1, 1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルメタンスルホナート

【化95】



塩化メタンスルホニル (0.15 mL)、(1, 1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メタノール (150 mg) およびトリエチルアミン (0.3 mL) を、乾燥ジクロロメタン (2 mL) 中で 0℃において攪拌する。30分後、反応混合物を周囲温度に温める。3時間攪拌した後、混合物をジクロロメタンで希釈し、10% KH

10

20

30

40

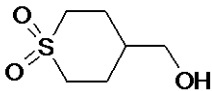
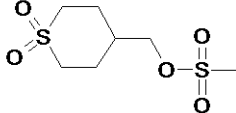
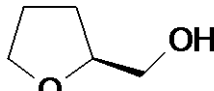
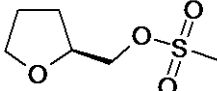
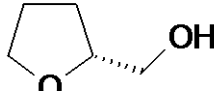
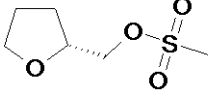
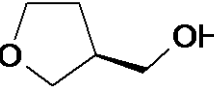
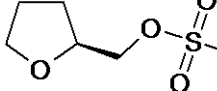
50

SO₄水溶液で洗浄し、次に10% K₂CO₃水溶液で洗浄する。有機相を、相分離カートリッジに通過させることによって収集し、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して（ジクロロメタン／メタノール100：0→95：5）、標題化合物を得る。収量：197mg。

【0328】

以下の中間体を、中間体49gと同様にして、対応するアルコールから出発して調製する。

【表6】

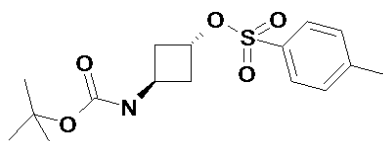
出発アルコール	中間体	分子構造および名称
 49b	49ga	 メタンスルホン酸1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメチルエステル
 (S)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)-メタノール	49gb	 メタンスルホン酸(S)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチルエステル
 (R)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)-メタノール	49gc	 メタンスルホン酸(R)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチルエステル
 (S)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-メタノール	49gd	 メタンスルホン酸(R)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチルエステル

【0329】

中間体49h

トランス-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロブチル4-メチルベンゼンスルホナート

【化96】

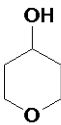
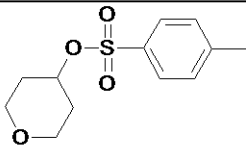
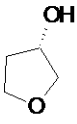
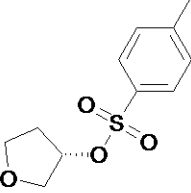
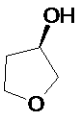
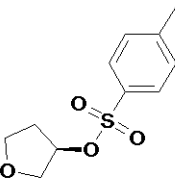
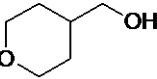
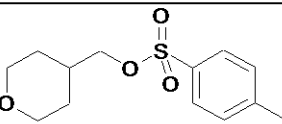


トランス-tert-ブチル-3-ヒドロキシシクロブチルカルバマート(440mg)、p-トルエンスルホンクロリド(498mg)およびピリジン(0.74mL)を、ジクロロメタン(7mL)に溶解させ、触媒量の4-(ジメチルアミノ)ピリジンを添加する。反応混合物を周囲温度で終夜攪拌し、濃縮し、酢酸エチルと水に分ける。有機相を20%クエン酸水溶液で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して標題化合物を得る。収量：806mg。

【0330】

以下の中間体を、中間体49hと同様にして、対応するアルコールから出発して調製する。

【表7】

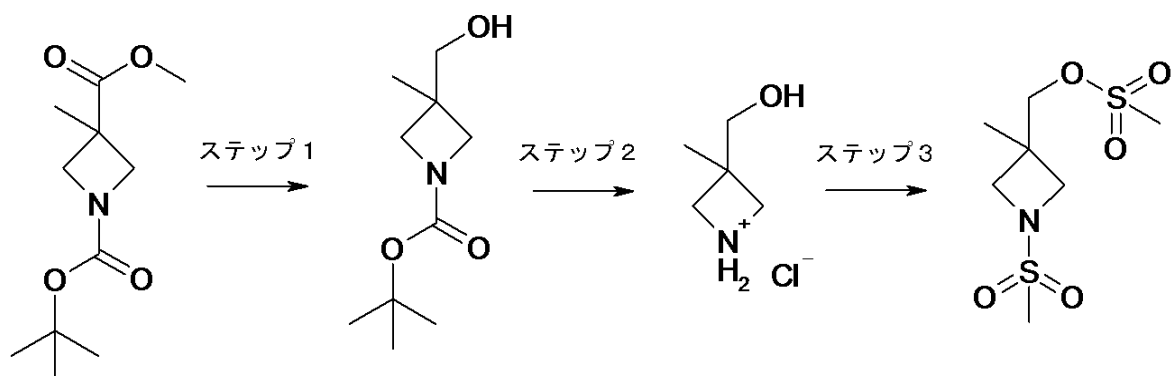
出発アルコール	中間体	分子構造および名称
 テトラヒドロ-ピラン-4-オール	49ha	 トルエン-4-スルホン酸テトラヒドロ-ピラン-4-イルエステル
 (S)-テトラヒドロ-フラン-3-オール	49hb	 トルエン-4-スルホン酸(S)-(テトラヒドロ-フラン-3-イル)エステル
 (R)-テトラヒドロ-フラン-3-オール	49hc	 トルエン-4-スルホン酸(R)-(テトラヒドロ-フラン-3-イル)エステル
 (テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-メタノール	49hd	 トルエン-4-スルホン酸テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチルエステル

【0331】

中間体49i

メタンスルホン酸1-メタンスルホニル-3-メチル-アゼチジン-3-イルメチルエステル

【化97】



【0332】

10

20

30

40

50

ステップ1：3-ヒドロキシメチル-3-メチル-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

3-メチル-アゼチジン-1, 3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル3-メチルエステル（国際公開第2006/73361号、2006年）（1.1g）を、テトラヒドロフラン20mLに溶解させる。水素化ホウ素リチウム（テトラヒドロフラン中2M溶液16.8mL）を滴加し、反応混合物を終夜室温で攪拌する。反応混合物を水で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して（ヘキサン／酢酸エチル100：0→50：50）、標題化合物を得る。収量：970mg。

ステップ2：3-ヒドロキシメチル-3-メチル-アゼチジンヒドロクロリド

10

3-ヒドロキシメチル-3-メチル-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（1g）を、エチルエーテル5mLに溶解させる。2M塩酸水溶液（4mL）を添加し、反応混合物を終夜攪拌し、次に真空下で濃縮して、標題化合物を得る。収量：600mg。

ステップ3：メタンスルホン酸1-メタンスルホニル-3-メチル-アゼチジン-3-イルメチルエステル

標題化合物を、中間体49dに記載の手順に類似の手順に従って調製する。

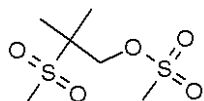
【0333】

中間体49j

メタンスルホン酸2-メタンスルホニル-2-メチル-プロピルエステル

20

【化98】



標題化合物を、中間体49gに記載の手順に類似の手順に従って、2-メタンスルホニル-2-メチル-プロパン-1-オールから出発して調製する（Rouchard, Jean; Moons, Chantal; Meyer, Joseph Bulletin de la Societe Chimique de France, 1980, vol.2, #9-10 p.441-443）。

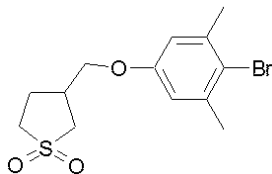
【0334】

30

中間体50a

1, 1-ジオキソ-3-（（4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ）メチル）テトラヒドロチオフェン

【化99】



中間体49a（235mg）、4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノール（318mg）、ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシラート（396mg）およびトリフェニルホスフィン（451mg）を、ジクロロメタン（100mL）に溶解させる。混合物を周囲温度で2時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、水およびブラインで洗浄する。有機相を乾燥させ（MgSO₄）、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して（シクロヘキサン／酢酸エチル100：0→50：50）、標題化合物を得る。収量：260mg。

40

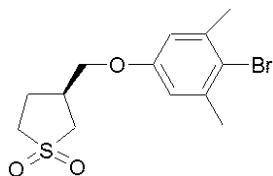
【0335】

中間体50aa

（S）-3-（4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシメチル）-テトラヒドロチオフェン1, 1-ジオキシド

50

【化 1 0 0】



標題化合物を、ラセミ体である 1, 1-ジオキソ-3-((4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ)メチル)テトラヒドロチオフェンをキラル HPLC クロマトグラフィーによって分離して得る。キラル HPLC (方法 1 a) : $t_R = 18.85$ 分。絶対配置は未知である。

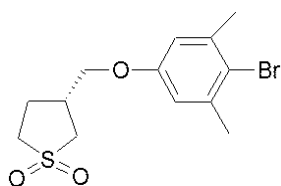
10

【0 3 3 6】

中間体 5 0 a b

(R)-3-((4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ)メチル)-1, 1-ジオキソ-2-テトラヒドロチオピラン

【化 1 0 1】



20

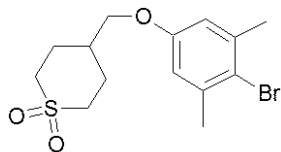
さらに、キラルカラムから溶出させて、標題化合物を得る。キラル HPLC (方法 1 a) : $t_R = 23.57$ 分。絶対配置は未知である。

【0 3 3 7】

中間体 5 0 b

1, 1-ジオキソ-4-((4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ)メチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン

【化 1 0 2】



30

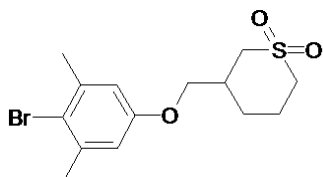
標題化合物を、中間体 5 0 a と同様に、中間体 4 9 b から出発して調製する。

【0 3 3 8】

中間体 5 0 b a

3-((4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ)メチル)-1, 1-ジオキソ-2-テトラヒドロチオピラン

【化 1 0 3】



40

3-((ブロモメチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1, 1-ジオキソド (1 g) を、N, N-ジメチルホルムアミド 40 mL に溶解させる。4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノール (885 mg) および炭酸セシウム (2.85 g) を添加し、反応混合物を 130 °C で終夜攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮する。水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 100 : 0 → 8

50

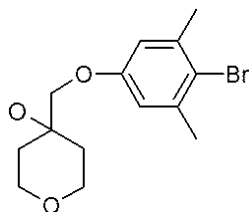
0 : 20)、標題化合物を得る。収量：800mg。

【0339】

中間体50bb

4-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシメチル)-テトラヒドロピラン-4-オール

【化104】



10

4-ブromo-3,5-ジメチルフェノール(1g)および炭酸セシウム(5.7g)を、N,N-ジメチルアセトアミド30mLに懸濁させ、1,6-ジオキサスピロ[2.5]オクタン(米国特許出願公開第2012/46304号、2012年)(1.78g)を添加し、反応混合物を110℃で終夜撹拌する。水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(シクロヘキサン/酢酸エチル95:5)、標題化合物を得る。収量：400mg。

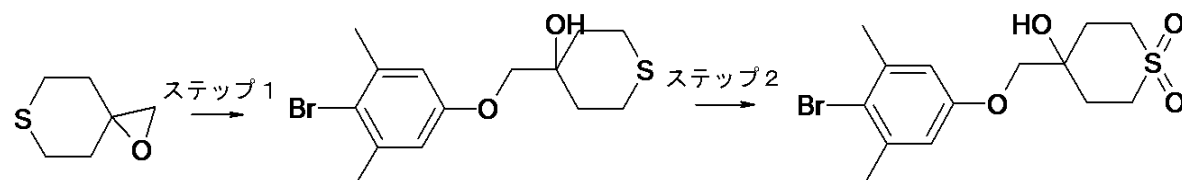
【0340】

20

中間体50bc

4-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシメチル)-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-オール

【化105】



30

【0341】

ステップ1：4-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシメチル)-テトラヒドロチオピラン-4-オール

標題化合物を、中間体50bbと同様にして、1-オキサー6-チアスピロ[2.5]オクタン(欧州特許第1726580号、2006年)から出発して調製する。

ステップ2：4-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシメチル)-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-オール

4-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシメチル)-テトラヒドロチオピラン-4-オール(820mg)を、テトラヒドロフラン20mL中で撹拌する。ペルオキソ硫酸カリウム(4.33g)の水5mL溶液を滴加し、反応混合物を室温で2時間撹拌する。水を添加し、反応混合物をジクロロメタンで抽出し、有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(シクロヘキサン/酢酸エチル80:20→0:100)、標題化合物を得る。収量：850mg。

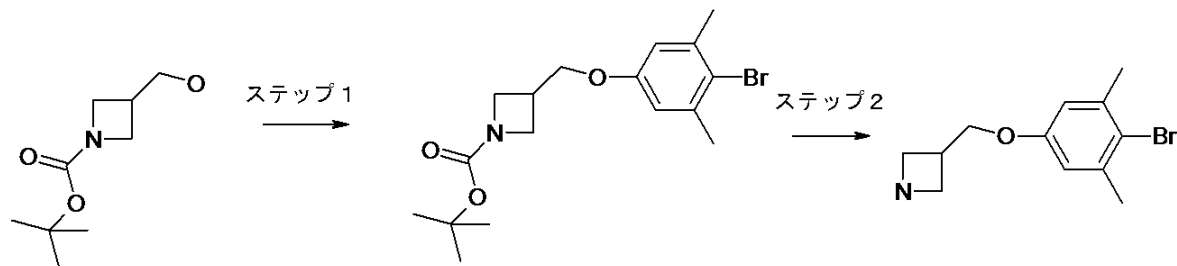
40

【0342】

中間体50c

3-((4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ)メチル)アゼチジン

【化 1 0 6】



【0 3 4 3】

ステップ 1 : tert-ブチル 3-((4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシラート

標題化合物を、中間体 50 a の調製に記載した通り、中間体 49 c および 4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノールから出発して調製する。

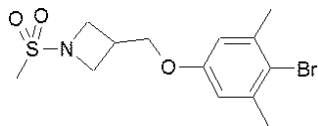
ステップ 2 : 3-((4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ)メチル)アゼチジン tert-ブチル 3-((4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシラート (900 mg) およびトリフルオロ酢酸 (0.3 mL) を、ジクロロメタン (40 mL) に溶解させる。反応混合物を 0℃ で 6 時間攪拌し、NaHCO₃ 飽和水溶液で希釈し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して標題化合物を得る。収量：400 mg。

【0 3 4 4】

中間体 50 d

3-((4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ)メチル)-1-(メチルスルホニル)アゼチジン

【化 1 0 7】



中間体 50 c (400 mg) および N-エチルジイソプロピルアミン (0.48 mL) を、乾燥ジクロロメタン (26 mL) に溶解させる。反応混合物を 0℃ に冷却し、塩化メタンスルホニル (0.1 mL) を滴加する。周囲温度で 0.5 時間攪拌した後、混合物をジクロロメタンと水に分ける。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 100 : 0 → 50 : 50)、標題化合物を得る。収量：330 mg。

【0 3 4 5】

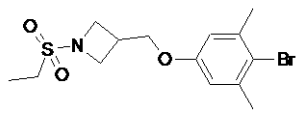
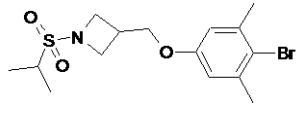
以下の表のブロモ-アリアル中間体を、中間体 50 d に記載の手順に類似の手順に従って、中間体 50 c および対応する塩化スルホニルから出発して調製する。

10

20

30

【表 8】

塩化スルホニル	中間体	分子構造および名称
塩化エタンスルホニル	50e	 3-((4-ブロモ-3,5-ジメチルフエノキシ)メチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン
塩化イソプロピルスルホニル	50f	 3-((4-ブロモ-3,5-ジメチルフエノキシ)メチル)-1-(イソプロピルスルホニル)アゼチジン

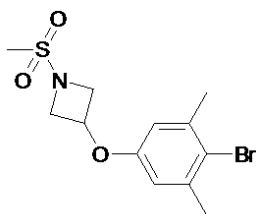
10

【0346】

中間体 50 g

3-((4-ブロモ-3,5-ジメチルフエノキシ)-1-(メチルスルホニル)アゼチジン

【化108】



20

マイクロ波バイアル中、4-ブロモ-3,5-ジメチルフエノール (1 g) および水素化ナトリウム (100 mg) を、乾燥 N, N-ジメチルアセトアミド (25 mL) 中で 30 分間攪拌する。中間体 49 d (1 g) を添加し、バイアルを封止し、混合物を 140 °C で 1.5 時間攪拌する (100 W)。周囲温度に冷却した後、混合物を濃縮し、酢酸エチルと水に分ける。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 100:0 → 70:30)、標題化合物を得る。収量: 500 mg。

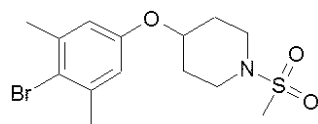
30

【0347】

中間体 50 g a

4-((4-ブロモ-3,5-ジメチルフエノキシ)-1-メタンスルホニル)ピペリジン

【化109】



40

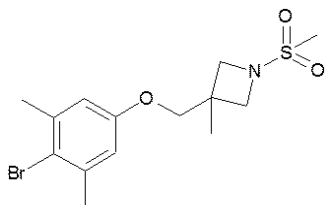
標題化合物を、中間体 50 g と同様にして、中間体 49 f a から出発して調製する。

【0348】

中間体 50 g b

3-((4-ブロモ-3,5-ジメチルフエノキシ)メチル)-1-メタンスルホニル-3-メチルアゼチジン

【化 1 1 0】



標題化合物を、中間体 5 0 g と同様に、中間体 4 9 i から出発して調製する。

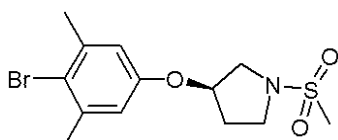
【0 3 4 9】

中間体 5 0 g c

10

(R) - 3 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フェノキシ) - 1 - メタンスルホニル - ピロリジン

【化 1 1 1】



標題化合物を、中間体 5 0 g と同様に、中間体 4 9 e a から出発して調製する。

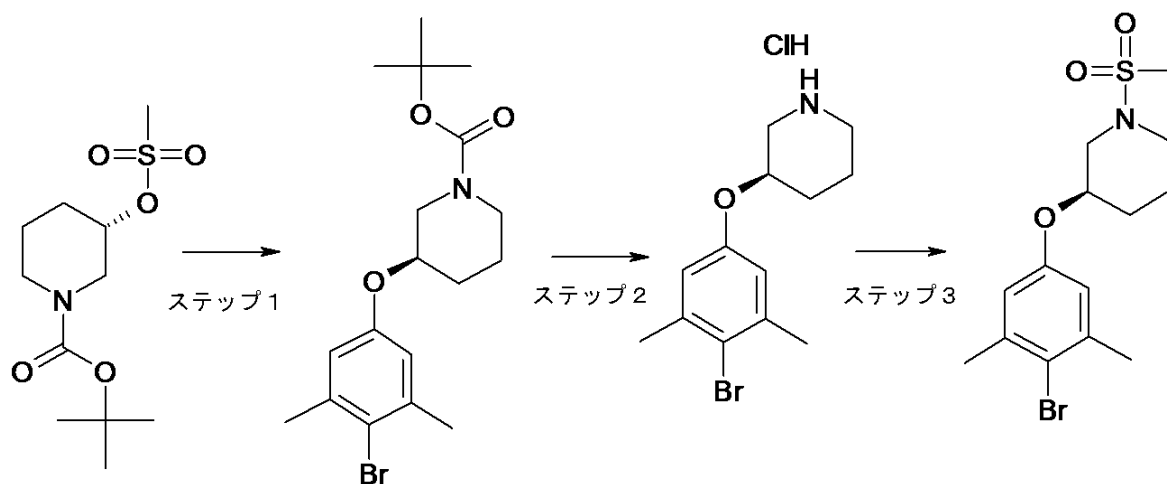
【0 3 5 0】

20

中間体 5 0 g d

(R) - 3 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フェノキシ) - 1 - メタンスルホニル - ピペリジン

【化 1 1 2】



30

【0 3 5 1】

ステップ 1 : (R) - 3 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

40

標題化合物を、中間体 5 0 g と同様に、中間体 4 9 f b から出発して調製する。

ステップ 2 : (R) - 3 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フェノキシ) - ピペリジン ヒドロクロリド

標題化合物を、中間体 4 9 i の調製のステップ 2 と同様に、(R) - 3 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから出発して調製する。

ステップ 3 : (R) - 3 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フェノキシ) - 1 - メタンスルホニル - ピペリジン

標題化合物を、中間体 5 0 d と同様に、(R) - 3 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメ

50

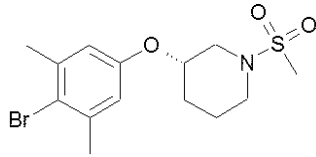
チルーフェノキシ)ーピペリジンヒドロクロリドから出発して調製する。

【0352】

中間体50g e

(S)－3－(4－ブロモ－3, 5－ジメチルーフェノキシ)－1－メタンスルホニル－
ピペリジン

【化113】



10

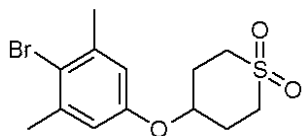
標題化合物を、中間体50gdと同様にして、中間体49fcから出発して調製する。

【0353】

中間体50h

1, 1－ジオキソ－4－(4－ブロモ－3, 5－ジメチルフエノキシ)テトラヒドロ－2
H－チオピラン

【化114】



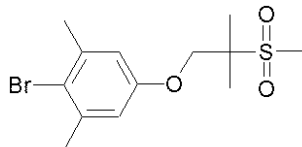
20

標題化合物を、中間体50gと同様にして、中間体49gから出発して調製する。

中間体50ha

2－ブロモ－5－(2－メタンスルホニル－2－メチループロポキシ)－1, 3－ジメチ
ルーベンゼン

【化115】



30

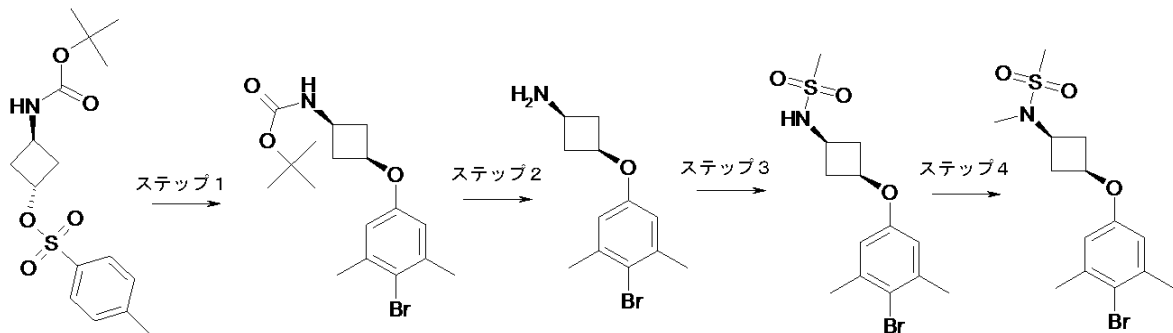
標題化合物を、中間体50gと同様にして、中間体49jから出発して調製する。

【0354】

中間体50i

N－((1s, 3s)－3－(4－ブロモ－3, 5－ジメチルフエノキシ)シクロブチル
)－N－メチルメタンスルホンアミド

【化116】



40

【0355】

ステップ1: tert－ブチルcis－3－(4－ブロモ－3, 5－ジメチルフエノキシ)
シクロブチルカルバマート

50

4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノール (450 mg) および水素化ナトリウム (60 mg) を、N, N-ジメチルアセトアミド (15 mL) 中で30分間攪拌する。中間体49h (300 mg) を添加し、混合物を80℃で3時間攪拌する。周囲温度に冷却した後、混合物を濃縮し、酢酸エチルと水に分ける。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 90:10→40:60)、標題化合物を得る。収量: 200 mg。

ステップ2: *cis*-3-(4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ) シクロブタンアミン

tert-ブチル *cis*-3-(4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ) シクロブチルカルバマート (200 mg) およびトリフルオロ酢酸 (0.13 mL) を、ジクロロメタン (6 mL) に溶解させる。反応混合物を0℃で5時間攪拌し、NaHCO₃ 飽和水溶液で希釈し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して標題化合物を得る。収量: 400 mg。

【0356】

ステップ3: N-(*cis*-3-(4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ) シクロブチル) メタンスルホンアミド

塩化メタンスルホン (0.16 mL)、*cis*-3-(4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ) シクロブタンアミン (300 mg) およびトリエチルアミン (0.3 mL) を、0℃において乾燥ジクロロメタン (25 mL) 中で攪拌する。10分後、反応混合物を周囲温度に温める。3時間攪拌した後、混合物をジクロロメタンで希釈し、10% KHSO₄ 水溶液で洗浄し、次に10% K₂CO₃ 水溶液で洗浄する。有機相を相分離器に通過させ、濃縮した。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 90:10→50:50)、標題化合物を得る。収量: 200 mg。

ステップ4: N-(*cis*-3-(4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ) シクロブチル)-N-メチルメタンスルホンアミド

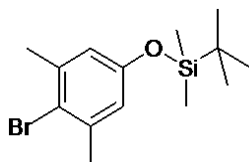
N-(*cis*-3-(4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ) シクロブチル) メタンスルホンアミド (130 mg) および水素化ナトリウム (16 mg) を、N, N-ジメチルアセトアミド (2 mL) 中で10分間攪拌する。ヨードメタン (0.1 mL) を添加し、混合物を周囲温度で終夜攪拌する。周囲温度に冷却した後、混合物を濃縮し、酢酸エチルと水に分ける。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (極性を漸増させたシクロヘキサン/酢酸エチル勾配)、標題化合物を得る。収量: 110 mg。

【0357】

中間体50j

(4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ) (*tert*-ブチル) ジメチルシラン

【化117】

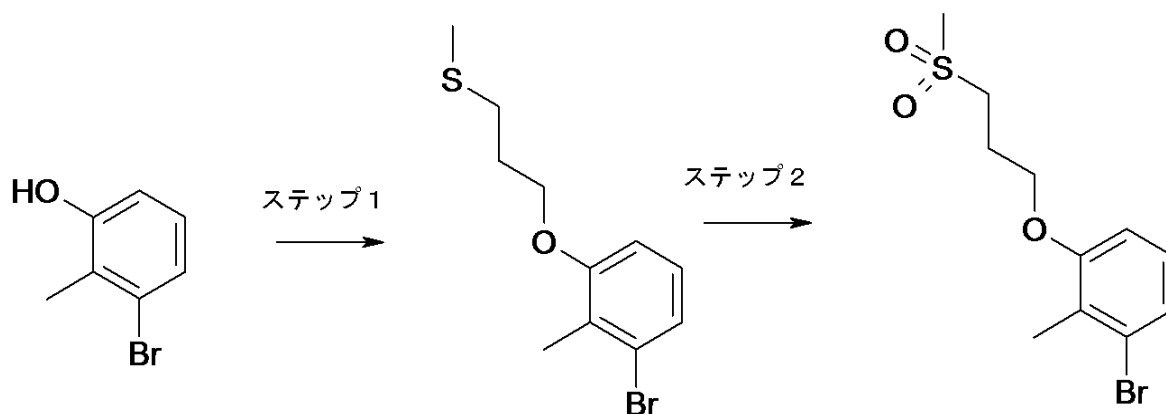


4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノール (3.5 g)、4-(ジメチルアミノ) ピリジン (212 mg) およびトリエチルアミン (2.7 mL) を、ジクロロメタン (25 mL) 中で0℃において攪拌し、次に *tert*-ブチルジメチルクロロシラン (19 mL) を滴加する。反応混合物を周囲温度に温め、終夜攪拌する。反応混合物をジクロロメタン (dichloromethane) で希釈し、HCl 水溶液 (1 M、25 mL) で洗浄し、次に飽和 NaHCO₃ 水溶液 (25 mL) で洗浄する。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して標題化合物を得る。収量: 5.4 g。

【0358】

中間体50k

1-ブロモ-2-メチル-3-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)ベンゼン
【化118】



10

【0359】

ステップ1：(3-(3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)プロピル)(メチル)スルファン

3-ブロモ-2-メチルフェノール(0.10g)、3-(メチルチオ)プロパノール(0.055mL)、トリ-n-ブチルホスフィン(0.12g)および1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.15g)を、テトラヒドロフラン(tetrahydrofuran)中で16時間攪拌する。水を添加し、混合物をジエチルエーテルで抽出する。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、揮発物を減圧下で除去する。カラムクロマトグラフィー処理した後(シリカゲル、n-ヘキサン/酢酸エチル勾配100:0~50:50)、生成物(80mg)を得る。

20

ステップ2：1-ブロモ-2-メチル-3-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)ベンゼン

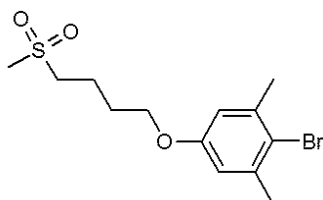
(3-(3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)プロピル)(メチル)スルファン(0.90g)および3-クロロ過安息香酸(1.7g)を、ジクロロメタン(15mL)中で16時間かけて反応させる。 K_2CO_3 飽和溶液を激しく攪拌しながら添加し、有機層を収集し、洗浄(ブライン)、乾燥させ(Na_2SO_4)、揮発物を減圧下で除去する。カラムクロマトグラフィー処理した後(シリカゲル、n-ヘキサン/酢酸エチル勾配100:0~70:30)、生成物(0.91g)を得る。

30

【0360】

中間体50ka

2-ブロモ-5-(4-メタンスルホニルブトキシ)-1,3-ジメチルベンゼン
【化119】



40

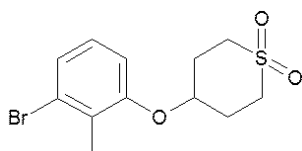
標題化合物を、中間体50kと同様にして、4-メチルスルファニルブタン-1-オールおよび4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノールから調製する。

【0361】

中間体50l

4-(3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)-テトラヒドロチオピラン1,1-ジオキシド

【化 1 2 0】



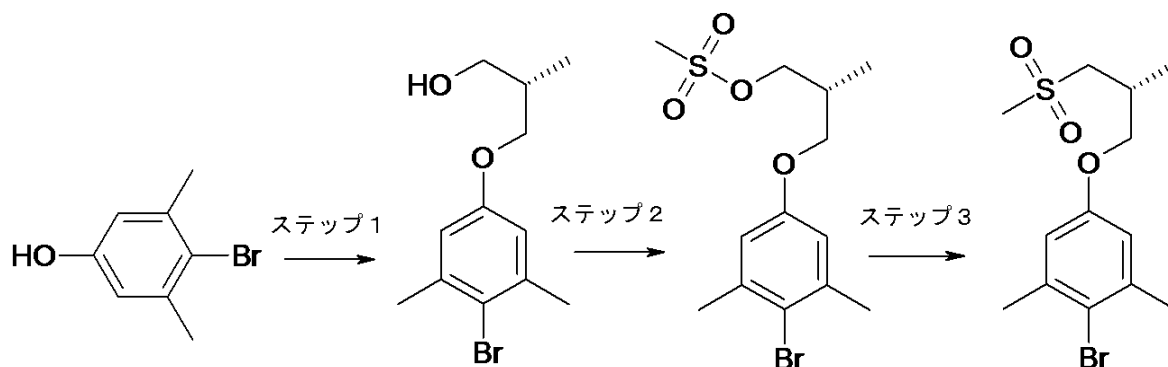
標題化合物を、中間体 50 g と同様にして、中間体 49 g および 3-ブロモ-2-メチルフェノールから出発して調製する。

【0 3 6 2】

中間体 50 m

2-ブロモ-5-((R)-3-メタンスルホニル-2-メチルプロポキシ)-1,3-ジメチルベンゼン

【化 1 2 1】



【0 3 6 3】

ステップ 1: (S)-3-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパン-1-オール

(S)-3-ブロモ-2-メチル-1-プロパノール (150 mg)、4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノール (98.5 mg) および炭酸カリウムを、アセトニトリル 5 mL 中で 80℃ において 4 時間攪拌する。反応混合物を室温に冷却し、水を添加し、反応混合物をジエチルエーテルで抽出する。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して固体を得、それを次のステップでさらなる精製なしに使用する。収量: 130 mg。

ステップ 2: メタンスルホン酸 (R)-3-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロピルエステル

(S)-3-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパン-1-オール (130 mg)、塩化メタンスルホン (0.073 mL) およびトリエチルアミン (0.264 mL) を、ジクロロメタン 5 mL 中で室温において終夜攪拌する。反応混合物を、クエン酸飽和水溶液およびブラインで洗浄する。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して標題化合物を得、それを次のステップでさらなる精製なしに使用する。収量: 148 mg。

【0 3 6 4】

ステップ 3: 2-ブロモ-5-((R)-3-メタンスルホニル-2-メチルプロポキシ)-1,3-ジメチルベンゼン

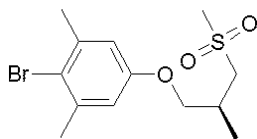
メタンスルホン酸 (R)-3-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロピルエステル (148 mg) およびメタンスルフィン酸ナトリウム (215 mg) を、N,N-ジメチルホルムアミド 3 mL 中で 80℃ において 4 時間攪拌する。反応混合物を室温に冷却し、水を添加し、反応混合物をジエチルエーテルで抽出する。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して標題化合物を得る。収量: 118 mg。

【0 3 6 5】

中間体 50 n

2-ブromo-5-((S)-3-メタンスルホニル-2-メチル-プロポキシ)-1,3-ジメチル-ベンゼン

【化 1 2 2】



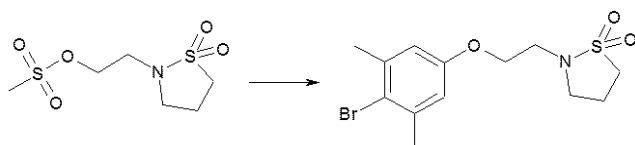
標題化合物を、中間体 50 m と同様にして、(R)-3-ブromo-2-メチル-1-プロパノールから出発して調製する。

【0 3 6 6】

中間体 50 o

2-[2-(4-ブromo-3,5-ジメチル-フェノキシ)-エチル]-イソチアゾリジン 1,1-ジオキシド

【化 1 2 3】



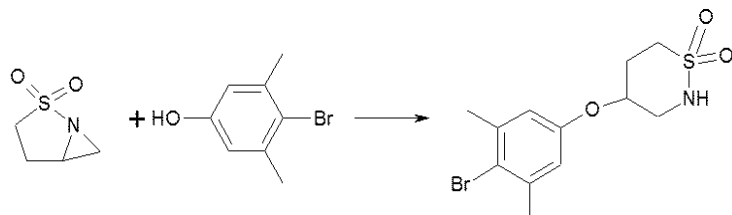
標題化合物を、中間体 50 g と同様にして、メタンスルホン酸 2-(1,1-ジオキシ-1-イソチアゾリジン-2-イル)-エチルエステル（欧州特許第 1 4 7 9 6 8 4 号、2 0 0 4 年）から出発して調製する。

【0 3 6 7】

中間体 50 p

4-(4-ブromo-3,5-ジメチル-フェノキシ)-[1,2]チアジナン 1,1-ジオキシド

【化 1 2 4】



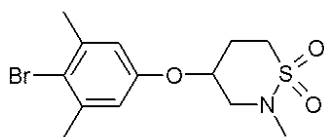
2-チア-1-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン 2,2-ジオキシド (Liang, J iang-Lin et al., Organic Letters, 2002, vol.4, #25 p.4507-4510) (3 0 0 m g) を、4-ブromo-3,5-ジメチルフェノール (1. 1 4 g) および水素化ナトリウム (6 0 % 鉱物油懸濁液 1 4 0 m g) の N, N-ジメチルアセトアミド 2 5 m L 懸濁液に添加する。反応混合物を 1 3 0 °C で 5 時間攪拌する。水を添加し、反応混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 1 0 0 : 0 → 3 0 : 7 0)、標題化合物を得る。収量: 2 2 0 m g。

【0 3 6 8】

中間体 50 q

4-(4-ブromo-3,5-ジメチル-フェノキシ)-2-メチル-[1,2]チアジナン 1,1-ジオキシド

【化 1 2 5】



10

20

30

40

50

4-（4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ）-[1,2]チアジナン1,1-ジオキシド（110mg）および水素化ナトリウム（60%鉍物油懸濁液14.5mg）を、N,N-ジメチルホルムアミド2mLに懸濁させる。ヨードメタン（0.02mL）を添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌する。溶媒を除去し、水を添加し、反応混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して（シクロヘキサン／酢酸エチル90：10→60：40）、標題化合物を得る。収量：110mg。

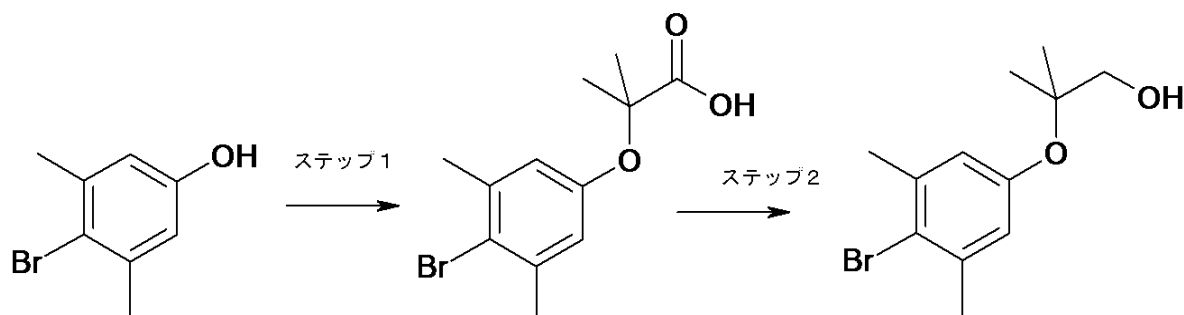
【0369】

中間体50r

2-（4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ）-2-メチルプロパン-1-オール

10

【化126】



20

【0370】

ステップ1：2-（4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ）-2-メチルプロピオン酸

-30℃で攪拌した4-3,5-ジメチルフェノール（5g）のアセトン100mL溶液に、水酸化ナトリウム（31g）を添加し、反応混合物を30分間で室温にし、次に3時間かけて温めて還流させる。反応混合物を真空下で濃縮し、氷冷水を添加し、酸性pHになるまで6MのHCl溶液を添加する。反応混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して（ヘキサン／酢酸エチル：50／50）、標題化合物を得る。収量：8

30

【0371】

ステップ2：2-（4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ）-2-メチルプロパン-1-オール

2-（4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ）-2-メチルプロピオン酸（4.45g）を、テトラヒドロフラン50mLに溶解させ、ボランメチルスルフィド錯体（2.6mL）を添加し、反応混合物を室温で5時間攪拌する。反応混合物を0℃に冷却し、10%HCl水溶液を滴加し、反応混合物をジクロロメタンで抽出する。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して（ヘキサン／酢酸エチル100：0→50：50）、標題化合物を得る。収

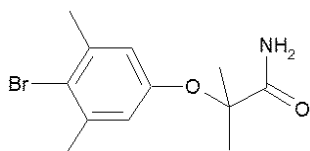
40

【0372】

中間体50s

2-（4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ）-2-メチルプロピオンアミド

【化127】



50

2-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸(500mg)を、テトラヒドロフラン10mLに懸濁させ、1,1'-カルボニルジイミダゾール(carbonyldiimidazole)(217mg)および30%水酸化アンモニウム水溶液を添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮し、酢酸エチルを添加し、有機溶液を10%HCl水溶液で洗浄する。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、標題化合物を得る。収量：300mg。

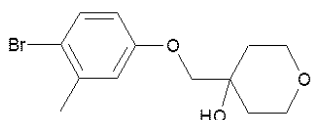
【0373】

中間体50ta

4-(4-ブロモ-3-メチルフェノキシメチル)-テトラヒドロピラン-4-オール

10

【化128】



標題化合物を、中間体50bbと同様にして、4-ブロモ-3-メチルフェノールから出発して調製する。

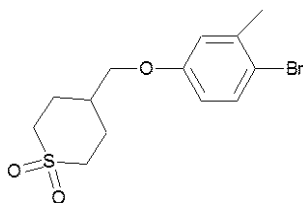
【0374】

中間体50tb

4-(4-ブロモ-3-メチルフェノキシメチル)-テトラヒドロチオピラン1,1-ジオキシド

20

【化129】



中間体49ga(400mg)をN,N-ジメチルホルムアミド10mLに溶解させ、4-ブロモ-3-メチルフェノール(309mg)および炭酸セシウム(1.08g)を添加し、反応混合物を130℃で12時間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮し、水を添加し、反応混合物をジクロロメタンで抽出する。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣を酢酸エチルと研和して、標題化合物を得る。収量：250g。

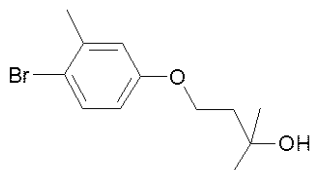
30

【0375】

中間体50tc

4-(4-ブロモ-3-メチルフェノキシ)-2-メチルブタン-2-オール

【化130】



40

中間体7ステップ1(440mg)を、N,N-ジメチルホルムアミド5mLに溶解させ、4-ブロモ-3-メチルフェノール(300mg)および炭酸セシウム(950g)を添加し、反応混合物を80℃で5時間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮し、水を添加し、反応混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(シクロヘキサン/酢酸エチル100:0→50:50)、標題化合物を得る。収量：250mg。

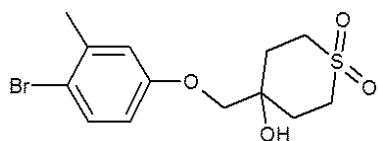
50

【0376】

中間体50td

4-(4-ブロモ-3-メチルフェノキシメチル)-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-オール

【化131】



標題化合物を、中間体50bcと同様にして、4-ブロモ-3-メチルフェノールから出発して調製する。

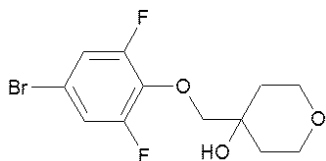
10

【0377】

中間体50ua

4-(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェノキシメチル)-テトラヒドロピラン-4-オール

【化132】



20

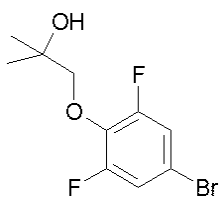
標題化合物を、中間体50bbと同様にして、4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェノールから出発して調製する。

【0378】

中間体50ub

1-(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェノキシ)-2-メチルプロパン-2-オール

【化133】



30

標題化合物を、中間体50uaと同様にして、2,2-ジメチルオキシランから出発して調製する。

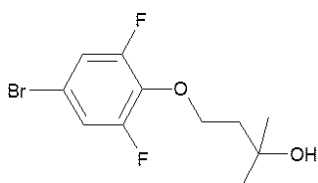
【0379】

中間体50uc

4-(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェノキシ)-2-メチルブタン-2-オール

40

【化134】



中間体7ステップ1(1g)をN,N'-ジメチルアセトアミド10mLに溶解させ、4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェノール(1g)および炭酸セシウム(2.5g)を添加し、反応混合物を80℃で5時間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮し、水を添加し、反応混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、

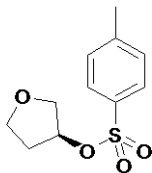
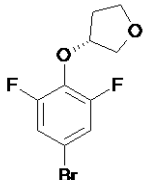
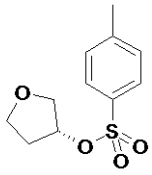
50

真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して（シクロヘキサン／酢酸エチル 100：0→80：20）、標題化合物を得る。収量：640 mg。

【0380】

以下の中間体を、中間体 50uc と同様にして、対応するトシラート中間体から出発して調製する。

【表 9】

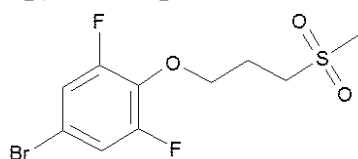
出発トシラート中間体	中間体	分子構造および名称
 49hb	50ud	 (R)-3-(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェノキシ)- テトラヒドロフラン
 49hc	50ue	 (S)-3-(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェノキシ)- テトラヒドロフラン

【0381】

中間体 50uf

5-ブロモ-1,3-ジフルオロ-2-(3-メタンスルホニルプロポキシ)-ベンゼン

【化 135】



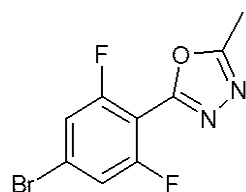
標題化合物を、中間体 50uc と同様にして、メタンスルホン酸 3-メタンスルホニルプロピルエステルから出発して調製する。

【0382】

中間体 50ug

2-(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)-5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール

【化 136】



酢酸ヒドラジド（340 mg）、N, N, N', N'-テトラメチル-O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムテトラフルオロボラート（1.63 g）およびジーイソ

10

20

30

40

50

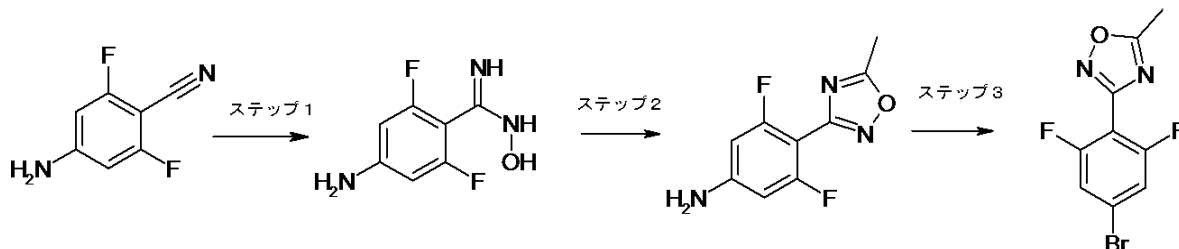
プロピルエチルアミン（1.64 g）を、アセトニトリル 20 mL 中で室温において 5 分間攪拌する。4-ブromo-2,6-ジフルオロ安息香酸（国際公開第 2005/12283 号、2005 年）（1 g）を添加し、反応混合物を室温で 24 時間攪拌し、次に 70℃で 3 時間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して（シクロヘキサン／酢酸エチル 100：0→60：40）、標題化合物を得る。収量：300 mg。

【0383】

中間体 50uh

3-（4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル）-5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール

【化137】



【0384】

ステップ1：4-アミノ-2,6-ジフルオロ-N-ヒドロキシベンズアミジン

マイクロ波バイアル中、4-アミノ-2,5-ジフルオロベンズニトリル（2 g）を、エタノール 10 mL に溶解させる。ヒドロキシルアミン（1.71 g）を添加し、バイアルを封止し、混合物を 100℃で 1 時間攪拌する（100 W）。溶媒を除去し、残渣を水で洗浄する。沈殿した固体を真空下で乾燥させ、次のステップでさらなる精製なしに使用する。収量：2.4 g。

ステップ2：3,5-ジフルオロ-4-（5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル）-フェニルアミン

4-アミノ-2,6-ジフルオロ-N-ヒドロキシベンズアミジン（2.4 g）、塩化アセチル（25.64 mL）およびトリエチルアミン（5.35 mL）を、1,4-ジオキサン 10 mL 中で室温において 30 分間攪拌し、次に 120℃で 2 時間攪拌する。溶媒を除去し、残渣を重炭酸塩飽和水溶液と酢酸エチルに分ける。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して（シクロヘキサン／酢酸エチル 100：0→50.50）、標題化合物を得る。収量：620 mg。

ステップ3：4-アミノ-2,6-ジフルオロ-N-ヒドロキシベンズアミジン

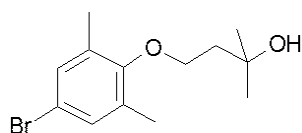
臭化銅（790 mg）および tert-ブチルニトライト（870 mL）を、アセトニトリル 15 mL 中で 65℃において 20 分間攪拌し、3,5-ジフルオロ-4-（5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル）-フェニルアミン（620 mg）を添加し、反応混合物を 65℃で 4 時間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して（シクロヘキサン／酢酸エチル 100：0→80：20）、標題化合物を得る。収量：700 mg。

【0385】

中間体 50w

4-（4-ブromo-2,6-ジメチルフェノキシ）-2-メチルブタン-2-オール

【化138】



10

20

30

40

50

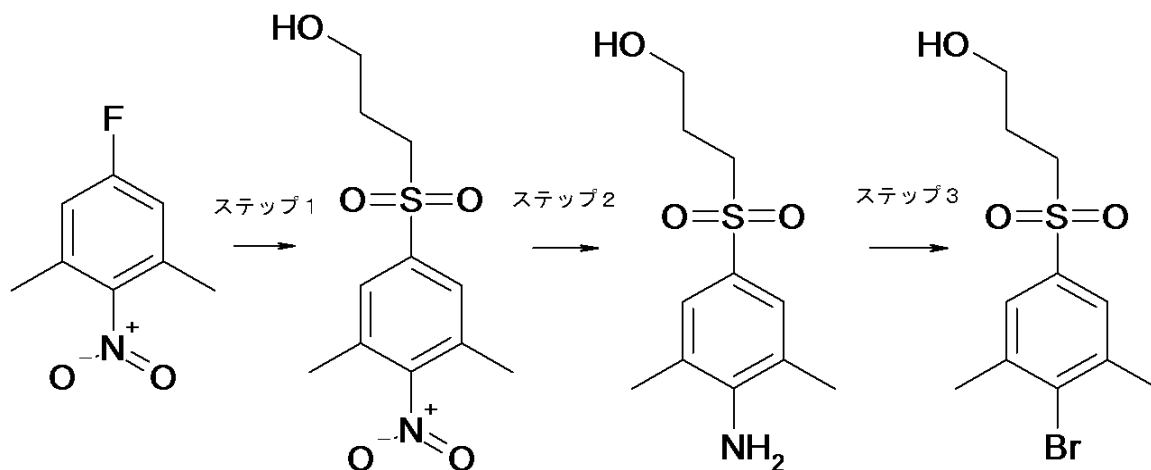
標題化合物を、中間体 7 と同様にして、4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェノールから出発して調製する。

【0386】

中間体 50x

3-(4-ブロモ-3, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-プロパン-1-オール

【化139】



10

【0387】

ステップ1: 3-(3, 5-ジメチル-4-ニトロベンゼンスルホニル)-プロパン-1-オール

5-フルオロ-1, 3-ジメチル-2-ニトロベンゼン (2 g)、3-メルカプト-1-プロパノール (1. 5 mL) および炭酸カリウム (2. 4 g) を、N, N-ジメチルホルムアミド 20 mL 中で 60 °C において 4 時間攪拌する。反応混合物を 0 °C に冷却し、3-クロロ過安息香酸 (10 g) を添加する。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、水を添加し、反応混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を、重炭酸塩飽和水溶液、5 % 亜硫酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄する。溶媒を除去して標題化合物を得、次のステップでさらなる精製なしに使用する。収量: 2. 8 g。

ステップ2: 3-(4-アミノ-3, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-プロパン-1-オール

3-(3, 5-ジメチル-4-ニトロベンゼンスルホニル)-プロパン-1-オールをエタノール 15 mL に溶解させ、Pd/C (5 %) (55 mg) を添加し、反応混合物を水素雰囲気 (3 バール) 下で 3 時間攪拌する。反応混合物をセライトパッドで濾過し、溶媒を真空下で濃縮して、標題化合物を得る。収量: 1 g。

ステップ3: 3-(4-ブロモ-3, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-プロパン-1-オール

標題化合物を、中間体 50uh の調製のステップ3と類似の手順に従って、2: 3-(4-アミノ-3, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-プロパン-1-オールから出発して調製する。収量: 740 mg。

【0388】

中間体 50y

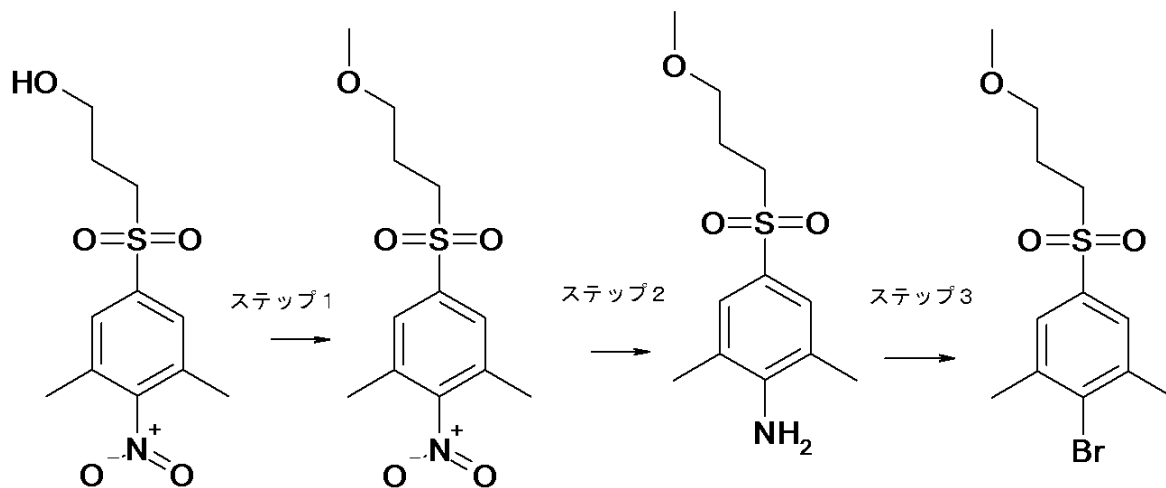
2-ブロモ-5-(3-メトキシプロパン-1-スルホニル)-1, 3-ジメチルベンゼン

20

30

40

【化 1 4 0】



10

【0 3 8 9】

ステップ1：5-（3-メトキシプロパン-1-スルホニル）-1，3-ジメチル-2-ニトロベンゼン

3-（3，5-ジメチル-4-ニトロベンゼンスルホニル）-プロパン-1-オール（1.4 g）をアセトニトリル 20 mL に溶解させ、炭酸セシウム（3.34 g）およびヨードメタン（iodomethane）（638 mL）を添加し、反応混合物を終夜室温で攪拌する。水を添加し、反応混合物をエチルエーテルで抽出する。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して（ヘキサン／酢酸エチル 100：0→50：50）、標題化合物を得る。収量：1 g。

20

ステップ2：4-（3-メトキシプロパン-1-スルホニル）-2，6-ジメチルフェニルアミン

標題化合物を、中間体 50 x の調製のステップ2と類似の手順に従って、5-（3-メトキシプロパン-1-スルホニル）-1，3-ジメチル-2-ニトロベンゼンから出発して調製する。

30

ステップ3：2-ブロモ-5-（3-メトキシプロパン-1-スルホニル）-1，3-ジメチルベンゼン

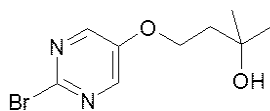
標題化合物を、中間体 50 u h の調製のステップ3と類似の手順に従って、4-（3-メトキシプロパン-1-スルホニル）-2，6-ジメチルフェニルアミンから出発して調製する。

【0 3 9 0】

中間体 50 z

4-（2-ブロモピリミジン-5-イルオキシ）-2-メチルブタン-2-オール

【化 1 4 1】



40

3-メチル-1，3-ブタンジオール（180 mg）を、N，N-ジメチルホルムアミド 5 mL 中で 0℃において攪拌し、水素化ナトリウム（60% 鉱物油懸濁液 6 mg）を添加し、反応混合物を 2 時間攪拌し、次にそれを 2-ブロモ-4-フルオロピリミジン（300 mg）の N，N-ジメチルホルムアミド 5 mL 溶液に滴加し、反応混合物を 0℃で再び 2 時間攪拌する。溶媒を除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（ヘキサン／酢酸エチル 90：10→70：30）、標題化合物を得る。収量：20 mg。

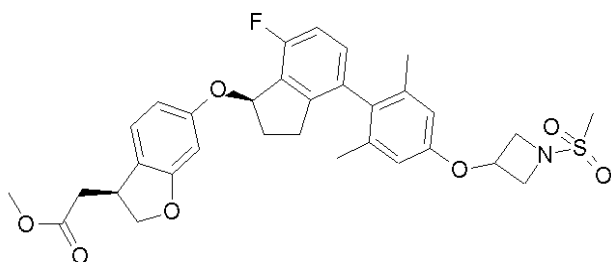
50

【0391】

中間体51a

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イルオキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化142】



10

マイクロ波バイアル中、メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート(130mg)、中間体50g(104mg)、 K_3PO_4 (133mg)を、トルエン(2mL)および水(200μL)に懸濁させ、窒素で10分間パージする。酢酸パラジウム(II)(5mg)およびジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(S-Phos)(8.5mg)を添加し、バイアルを封止し、混合物を120℃で1時間攪拌する(100W)。周囲温度に冷却した後、混合物を、ジエチルエーテルと飽和 NH_4Cl 水溶液に分ける。有機相を乾燥させ($MgSO_4$)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(シクロヘキサン/酢酸エチル100:0→50:50)、標題化合物を得る。収量:55mg。

20

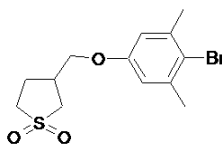
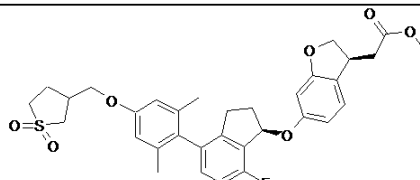
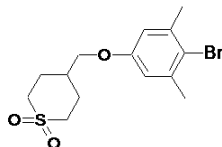
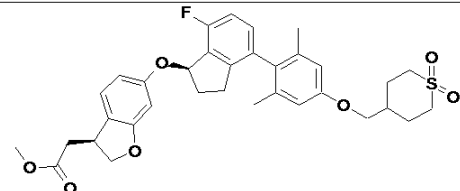
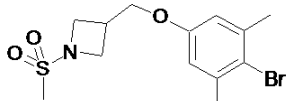
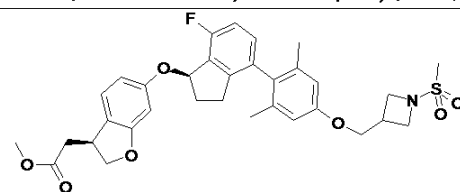
【0392】

以下の表の中間体を、メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび対応する出発ブロモアリアル中間体から、中間体51aに記載の手順に類似の手順に従って調製する。

30

【0393】

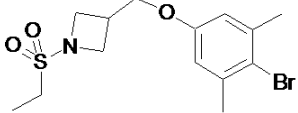
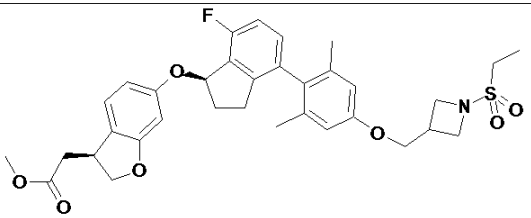
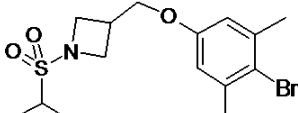
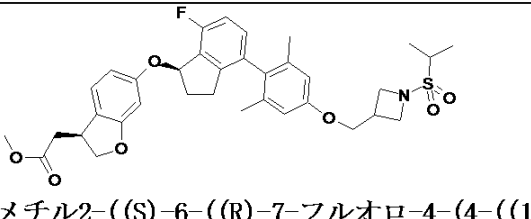
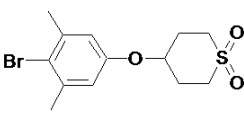
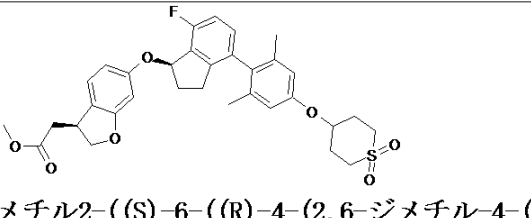
【表 10】

出発プロモアリアル中間体	中間体	分子構造および名称
 50a	51b	 メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(2,6-ジメチル-4-((1,1-ジオキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセテート
 50b	51c	 メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセテート
 50d	51d	 メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセテート

10

20

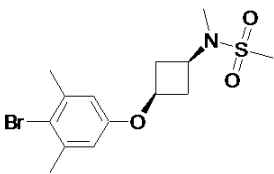
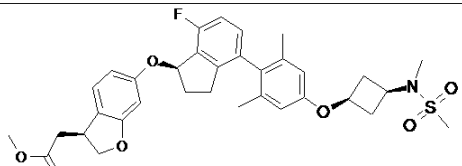
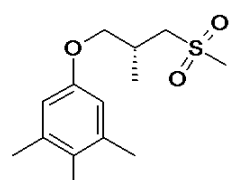
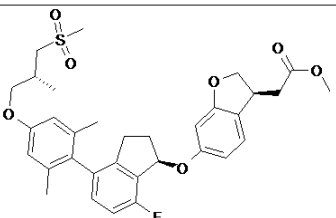
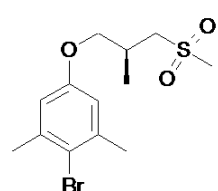
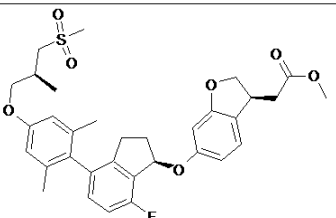
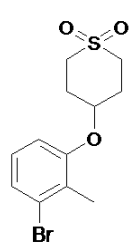
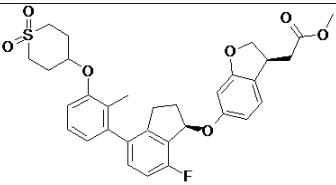
30

 50e	51e	 メチル2-((S)-6-((R)-4-(4-((1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセテート
 50f	51f	 メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-((1-(イソプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセテート
 50h	51g	 メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルオキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセテート

10

20

30

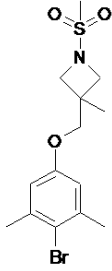
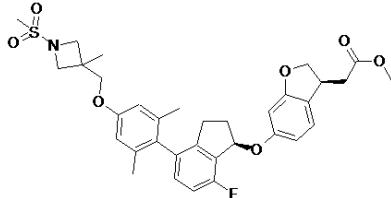
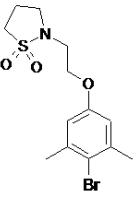
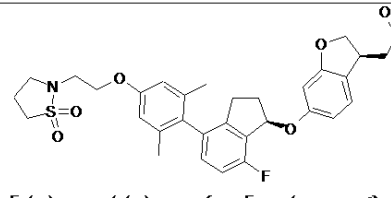
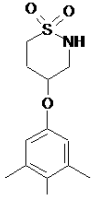
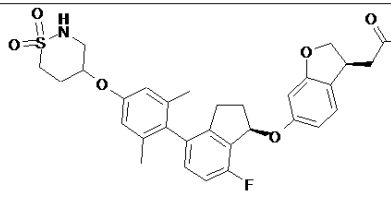
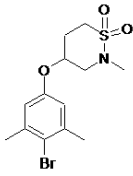
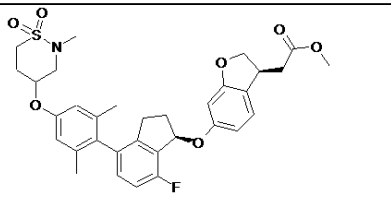
 50i	51h	 メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((1s, 3S)-3-(N-メチルメチルスルホンアミド)シクロブトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセテート
 50m	51n	 ((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-[4-((R)-3-メタンスルホニル-2-メチルプロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルエステル
 50n	51o	 ((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-[4-((S)-3-メタンスルホニル-2-メチルプロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルエステル
 50l	51p	 ((S)-6-((R)-4-[3-(1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-7-フルオロインダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルエステル

10

20

30

40

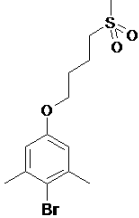
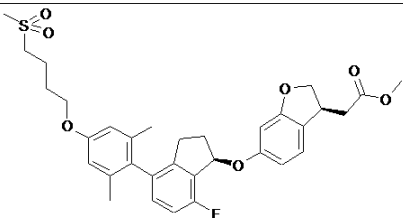
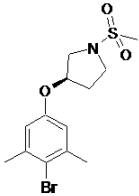
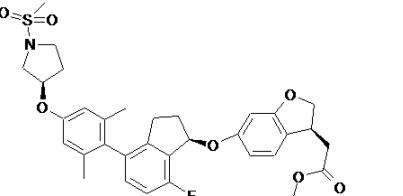
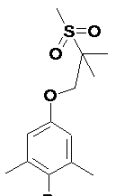
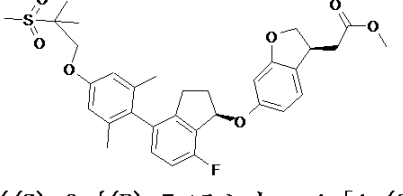
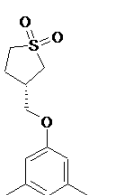
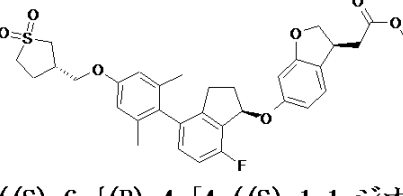
 50gb	51q	 ((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-[4-(1-メタンスルホニル-3-メチル-アゼチジン-3-イルメトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 50o	51r	 [(S)-6-((R)-4-[4-[2-(1,1-ジオキソ-1-イソチアゾリジン-2-イル)-エトキシ]-2,6-ジメチル-フェニル]-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸メチルエステル
 50p	51s	 ((S)-6-((R)-4-[4-(1,1-ジオキソ-1-[1,2]チアジナン-4-イルオキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 50q	51t	 ((S)-6-((R)-4-[2,6-ジメチル-4-(2-メチル-1,1-ジオキソ-1-[1,2]チアジナン-4-イルオキシ)-フェニル]-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

10

20

30

40

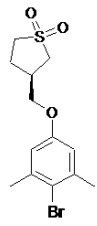
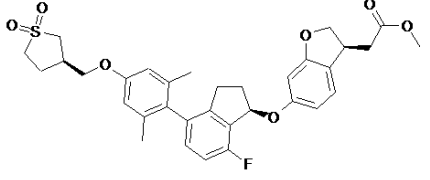
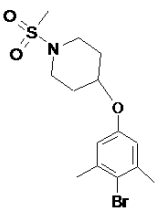
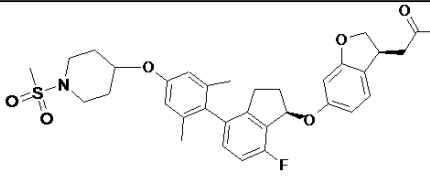
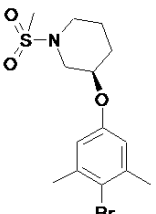
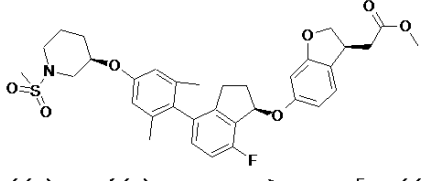
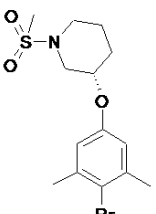
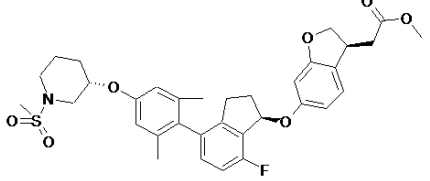
 50ka	51u	 ((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-[4-(4-メタン スルホニルブトキシ)-2,6-ジメチルフェニル] -インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベン ゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 50gc	51v	 ((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-[4-((R)-1-メタ ンスルホニルピロリジン-3-イルオキシ)-2, 6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ)- 2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢 酸メチルエステル
 50ha	51w	 ((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-[4-(2-メタン スルホニル-2-メチルプロポキシ)-2,6-ジメチ ルフェニル]-インダン-1-イルオキシ)-2,3- ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチル エステル
 50aa	51x	 ((S)-6-((R)-4-[4-((S)-1,1-ジオキソ-テト ラヒドロ-1-チオフェン-3-イルメトキシ)-2, 6-ジメチルフェニル]-7-フルオロ-インダン -1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン -3-イル)-酢酸メチルエステル 絶対配置は未知である。

10

20

30

40

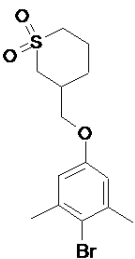
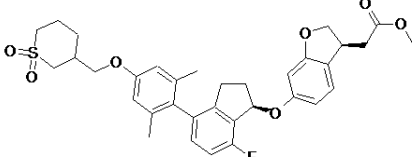
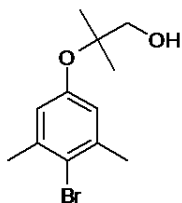
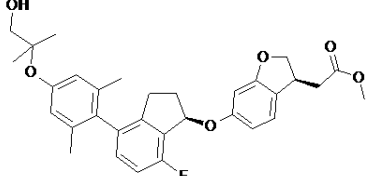
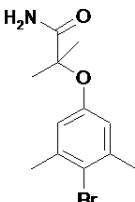
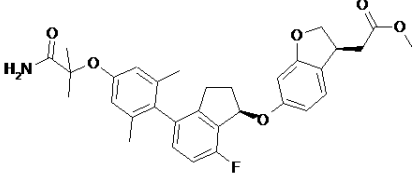
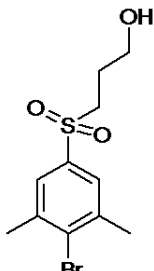
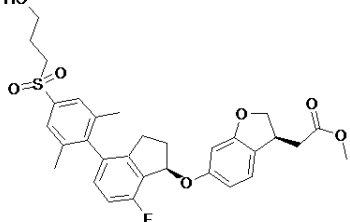
 50aa	51y	 ((S)-6-((R)-4-[4-((R)-1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1-チオフェン-3-イルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル。 絶対配置は未知である。
 50ga	51z	 ((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-[4-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 50gd	51za	 ((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-[4-((R)-1-メタンスルホニル-ピペリジン-3-イルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 50ge	51zb	 ((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-[4-((S)-1-メタンスルホニル-ピペリジン-3-イルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

10

20

30

40

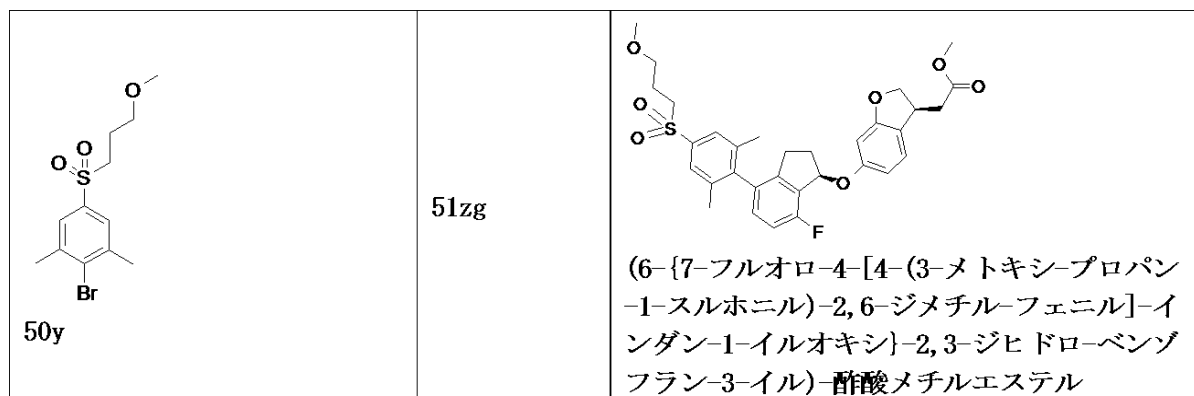
 50ba	51zc	 ((S)-6-{(R)-4-[4-(1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-3-イルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-7-フルオロインダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸メチルエステル
 50r	51zd	 ((S)-6-{(R)-7-フルオロ-4-[4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸メチルエステル
 50s	51zeb	 ((S)-6-{(R)-4-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-7-フルオロインダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸メチルエステル
 50x	51zf	 ((S)-6-{(R)-7-フルオロ-4-[4-(3-ヒドロキシプロパン-1-スルホニル)-2,6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸メチルエステル

10

20

30

40



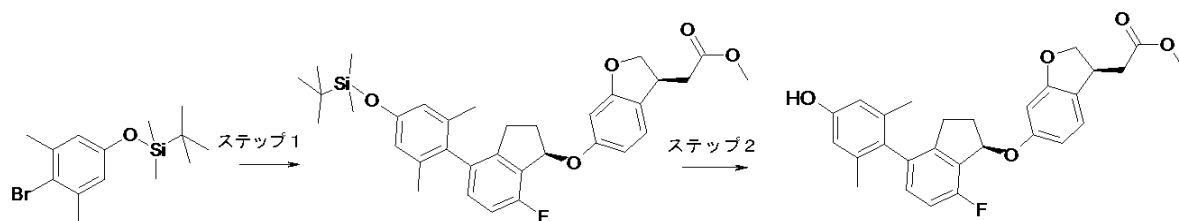
10

【0394】

中間体 51i

メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化143】



20

【0395】

ステップ1：メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

30

メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (500 mg)、中間体 50j (500 mg)、 K_3PO_4 (450 mg) を、トルエン (2.5 mL) および水 (0.2 mL) に懸濁させ、アルゴンで10分間パージする。酢酸パラジウム (II) (12 mg) およびジシクロヘキシル (2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン (S-Phos) (44 mg) を添加し、混合物を100℃で終夜撹拌する。周囲温度に冷却した後、混合物を、ジエチルエーテルと飽和 NH_4Cl 水溶液に分ける。有機相を乾燥させ ($MgSO_4$)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 99:1 → 70:30)、標題化合物を得る。収量：440 mg。

40

【0396】

ステップ2：メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (440 mg) およびテトラヒドロフラン中フッ化テトラブチルアンモニウム (1 M; 3.1 mL) を、テトラヒドロフラン (5 mL) 中で周囲温度において終夜撹拌する。反応混合物を

50

、ジエチルエーテルと飽和 NH_4Cl 水溶液に分ける。有機相を乾燥させ(MgSO_4)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(シクロヘキサン／酢酸エチル90:10→60:40)、標題化合物を得る。収量:280mg。

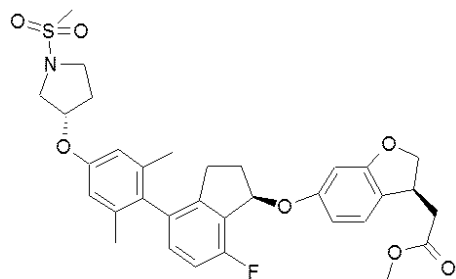
【0397】

中間体51j

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((S)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化144】

10



メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート(60mg)、中間体49eおよび K_2CO_3 (34mg)を、N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)に懸濁させ、95℃で72時間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮し、酢酸エチルと水に分ける。有機相を乾燥させ(MgSO_4)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(シクロヘキサン／酢酸エチル100:0→75:25)、標題化合物を得る。収量:29mg。

20

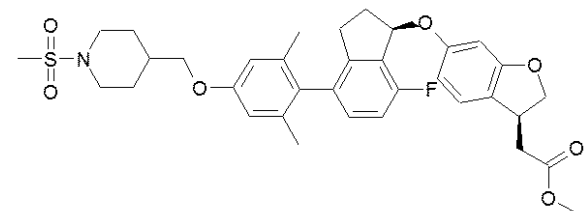
【0398】

中間体51k

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((1-(メチルスルホニル)ペリリジン-4-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

30

【化145】



標題化合物を、中間体51jと同様にして、中間体49fおよび中間体51iから出発して調製する。

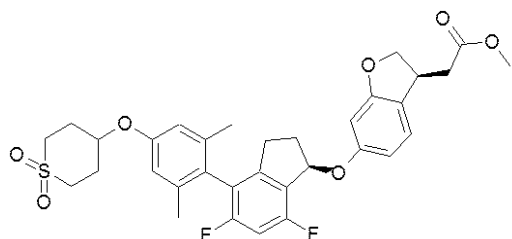
40

【0399】

中間体51l

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルオキシ)フェニル)-5,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化 1 4 6】



標題化合物を、中間体 5 1 a と同様にして、中間体 5 0 h および中間体 5 2 から出発して調製する。

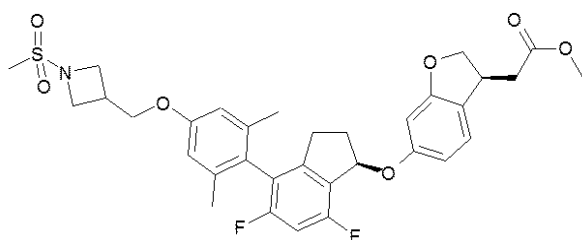
10

【0 4 0 0】

中間体 5 1 l a

((S) - 6 - { (R) - 5, 7 - ジフルオロ - 4 - [4 - (1 - メタンスルホニル - アゼチジン - 3 - イルメトキシ) - 2, 6 - ジメチル - フェニル] - インデン - 1 - イルオキシ } - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) - 酢酸メチルエステル

【化 1 4 7】



20

標題化合物を、中間体 5 1 a と同様にして、中間体 5 0 d および中間体 5 2 から出発して調製する。

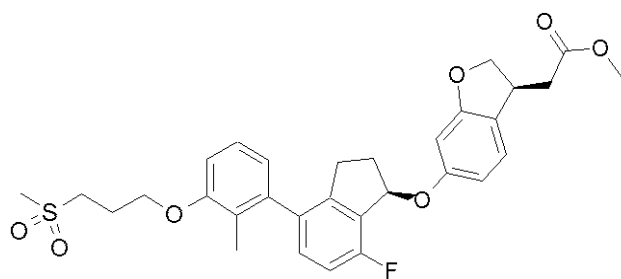
【0 4 0 1】

中間体 5 1 m

メチル 2 - ((3S) - 6 - ((1R) - 7 - フルオロ - 4 - (2 - メチル - 3 - (3 - (メチルスルホニル) プロポキシ) フェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) アセタート

30

【化 1 4 8】



標題化合物を、中間体 5 1 a に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2 - ((S) - 6 - ((R) - 7 - フルオロ - 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) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) アセタートおよび中間体 5 0 k から調製する。

40

LC (方法 1 7) : $t_R = 1.38$ 分。

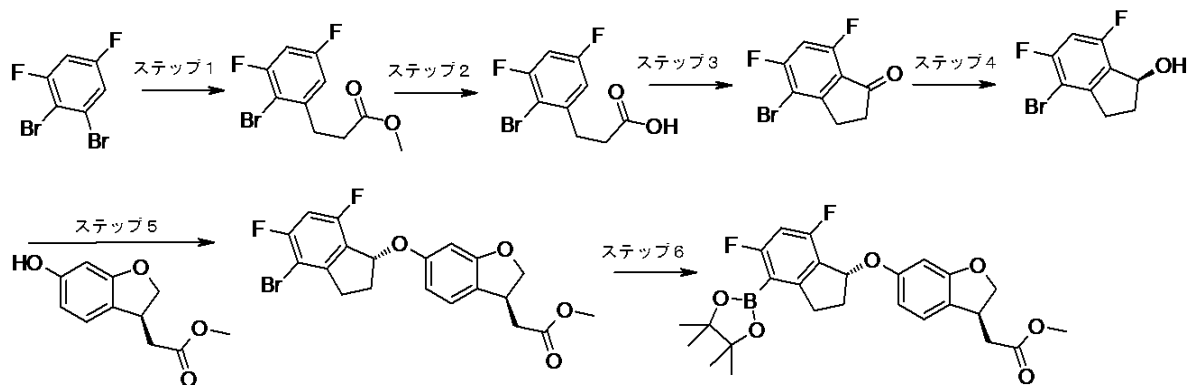
【0 4 0 2】

中間体 5 2

メチル 2 - ((S) - 6 - ((R) - 5, 7 - ジフルオロ - 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) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) アセタート

50

【化 1 4 9】



10

【0 4 0 3】

ステップ1：メチル3-（2-ブロモ-3,5-ジフルオロフェニル）プロパノアート
1,2-ジブロモ-3,5-ジフルオロベンゼン（4.5 g）、3,3-ジメトキシプロ
ロパー1-エン（5.1 mL）、塩化テトラブチルアンモニウム（4.6 g）およびトリ
エチルアミン（3.5 mL）のN,N-ジメチルホルムアミド（50 mL）中混合物を、
窒素で20分間パージする。酢酸パラジウム（II）（111 mg）を添加し、混合物を
90℃で16時間加熱する。冷却した後、混合物を、HCl水溶液（1 M）とジエチルエ
ーテルに分け、有機層を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、揮発物を減圧下で蒸発させ、残渣をカ
ラムクロマトグラフィーによって精製して（シリカゲル；n-ヘキサン／酢酸エチル98
：2→80：20）、標題化合物（3.6 g）を得る。

20

GC（方法1）： t_R = 9.36分。

ステップ2：3-（2-ブロモ-3,5-ジフルオロフェニル）プロパン酸

NaOH水溶液（4 M、13.5 mL）および2-プロパノール（30 mL）中、メチ
ル3-（2-ブロモ-3,5-ジフルオロフェニル）プロパノアート（4.3 g）を、5
0℃で2時間加熱する。水を添加し、混合物をジエチルエーテルで洗浄し、濃縮HCl水
溶液を添加することによってpH約5の酸性にし、ジエチルエーテルで2回抽出する。酸
性にした混合物の混合抽出物をブラインで洗浄し、揮発物を減圧下で蒸発させる。得られ
た材料（3.6 g）を、次のステップでさらなる精製なしに使用する。

30

LC（方法16）： t_R = 0.99分。

【0 4 0 4】

ステップ3：4-ブロモ-5,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1
-オン

3-（2-ブロモ-3,5-ジフルオロフェニル）プロパン酸（3.0 g）を、クロロ
スルホン酸（10 mL）と共に周囲温度で2時間攪拌する。次に混合物を、激しく攪拌し
た水および氷混合物（200 mL）に滴加し、さらに15分間攪拌する。ジエチルエー
テルで抽出し、その後、有機層を水、NaOH（0.2 M）およびブラインで洗浄し、乾燥
させ（ Na_2SO_4 ）、溶媒を減圧下で除去して、粗製生成物（2.7 g）を得、それを、
次のステップでさらなる精製なしに使用する。

40

LC（方法16）： t_R = 1.16分。

ステップ4：（S）-4-ブロモ-5,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-イン
デン-1-オール

ジクロロメタン中、トリエチルアミン（3.7 mL）に、氷浴中で冷却しながらギ酸（
1.3 mL）を滴加する。4-ブロモ-5,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-イン
デン-1-オン（2.9 g）を添加し、混合物をアルゴン流で脱気する。クロロ（〔
（1S,2S）-（-）-2-アミノ-1,2-ジフェニルエチル〕（4-トルエンスル
ホニル）アミド）（メシチレン）ルテニウム（II）を添加し、混合物を周囲温度で16
時間攪拌する。混合物を水で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、溶媒を減圧下で除去する
。カラムクロマトグラフィーによって精製して（シリカゲル；n-ヘキサン／酢酸エチル

50

98 : 2 → 80 : 20)、標題化合物 (2.5 g) を得る。

GC (方法1) : t_R = 9.33分。キラルHPLC t_R = 9.33分 (Column Daicel Chiralcel OJ-H; 250 × 4.6 mm 5 μm; n-ヘキサン/EtOH 95 : 5; 1 mL/分; 25 °C)。

【0405】

ステップ5 : メチル2-((S)-6-((R)-4-ブロモ-5,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

((S)-4-ブロモ-5,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (1.5 g)、(S)-メチル2-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (1.4 g)、トリフェニルホスフィン (1.7 g) およびジ-tert-ブチルアゾジカルボキシラート (1.5 g) を、テトラヒドロフラン (50 mL) 中で1時間攪拌する。揮発物を減圧下で蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して (シリカゲル; n-ヘキサン/酢酸エチル 98 : 2 → 80 : 20)、標題化合物 (1.5 g) を得る。

10

LC (方法16) : t_R = 2.82分。

【0406】

ステップ6 : メチル2-((S)-6-((R)-5,7-ジフルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

20

メチル2-((S)-6-((R)-4-ブロモ-5,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (210 mg)、ビス(ピナコラート)ジボロン (182 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]-ジクロロパラジウム(II) (35 mg) および酢酸カリウム (117 mg) を、マイクロ波バイアル中、乾燥1,4-ジオキサン (3 mL) に懸濁させ、アルゴン流で5分間脱気する。混合物を、マイクロ波照射の下で120 °Cにおいて150分間加熱し、次に酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、有機相を乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して (シクロヘキサン/酢酸エチル 100 : 0 → 80 : 20)、標題化合物 (220 mg) を得る。

30

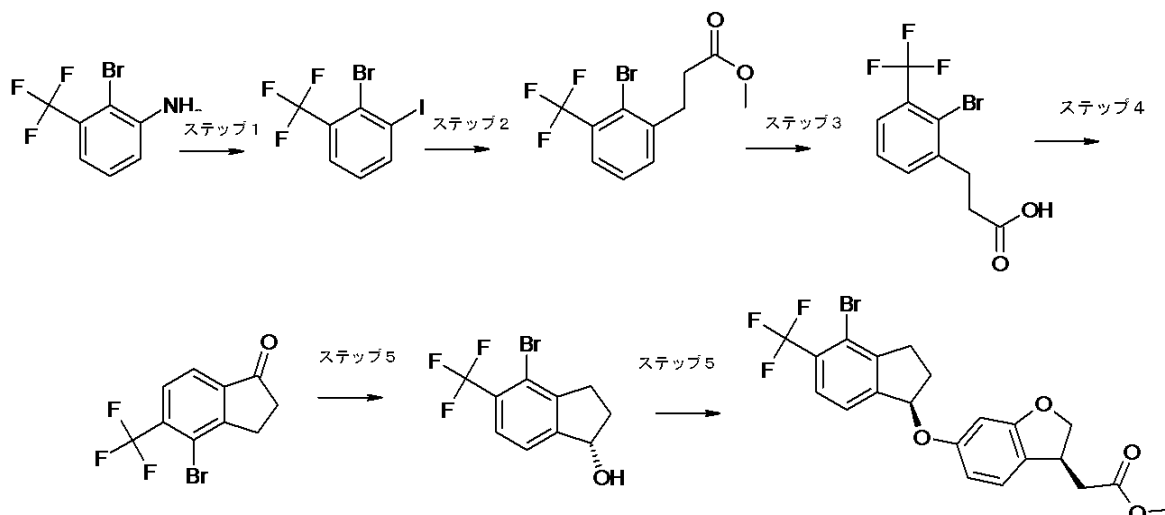
LC (方法18) : t_R = 0.75分; 質量スペクトル : m/z = 487 $[M+H]^+$ 。

【0407】

中間体52a

[(S)-6-((R)-4-ブロモ-5-トリフルオロメチル-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]-酢酸メチルエステル

【化 1 5 0】



10

【0 4 0 8】

ステップ 1：2-ブロモ-3-トリフルオロメチルフェニルアミン

2-ブロモ-3-トリフルオロメチルフェニルアミン（8 g）を、水 90 mL 中で 0℃において攪拌し、硫酸（96%）（27 mL）を添加し、反応混合物を 30 分間攪拌する。亜硝酸ナトリウム（2.40 g）の水 5 mL 溶液を滴加し、0℃で 30 分間が経過した後、ヨウ化カリウム（9.24 g）およびヨウ素（9.31 g）を添加する。窒素の発生が完了した後、反応混合物を 40℃にして 30 分間温める。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を添加し、反応混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して（シクロヘキサン 100%）、標題化合物を得る。収量：10 g。

20

ステップ 2：3-(2-ブロモ-3-トリフルオロメチルフェニル)-プロピオン酸メチルエステル

標題化合物を、中間体 17 の調製のステップ 1 に類似の手順に従って、2-ブロモ-3-トリフルオロメチルフェニルアミンから出発して調製する。

【0 4 0 9】

ステップ 3：3-(2-ブロモ-3-トリフルオロメチルフェニル)-プロピオン酸

標題化合物を、中間体 17 の調製のステップ 2 と類似の手順に従って、3-(2-ブロモ-3-トリフルオロメチルフェニル)-プロピオン酸メチルエステルから出発して調製する。

30

ステップ 4：4-ブロモ-5-トリフルオロメチルインダン-1-オン

3-(2-ブロモ-3-トリフルオロメチルフェニル)-プロピオン酸（3 g）、塩化オキサリル（1.8 mL）および数滴の N,N-ジメチルホルムアミドを、ジクロロメタン 30 mL 中、還流下で 1 時間攪拌する。溶媒を除去し、トリフルオロメタンスルホン酸（20 mL）を添加し、反応混合物を 60℃で 3 時間攪拌する。反応混合物を、氷冷水 300 mL にゆっくり滴加し、次に重炭酸塩飽和水溶液と酢酸エチルに分ける。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、標題化合物を得る。収量：2.5 g。

40

【0 4 1 0】

ステップ 5：(S)-4-ブロモ-5-トリフルオロメチルインダン-1-オール

標題化合物を、中間体 1 の調製のステップ 1 に類似の手順に従って、4-ブロモ-5-トリフルオロメチルインダン-1-オンから出発して得る。

ステップ 6：[(S)-6-((R)-4-ブロモ-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]-酢酸メチルエステル

標題化合物を、中間体 1 の調製のステップ 6 に類似の手順に従って、(S)-4-ブロモ-5-トリフルオロメチルインダン-1-オールから出発して得る。

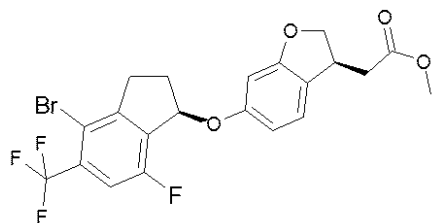
50

【0411】

中間体52b

(S)-6-((R)-4-bromo-7-fluoro-5-(trifluoromethyl)indan-1-yl oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl] acetate methyl ester

【化151】



10

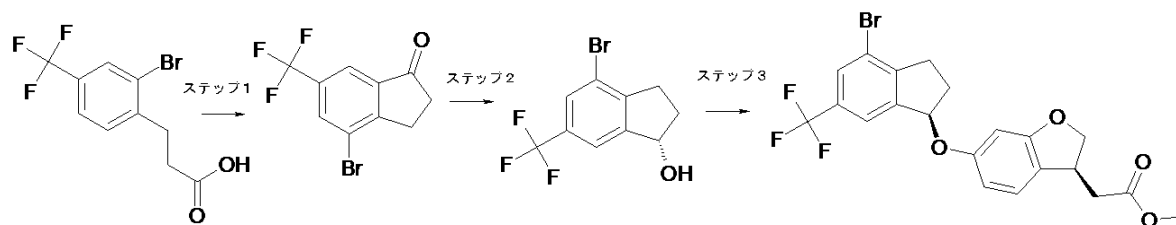
標題化合物を、中間体52aの調製で記載した手順と類似の手順に従って、ステップ2において2,3-ジブromo-5-フルオロベンゾトリフルオリドを出発材料として用いて出発して調製する。

【0412】

中間体52c

[(S)-6-((R)-4-bromo-6-(trifluoromethyl)indan-1-yl oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl] acetate methyl ester

【化152】



20

【0413】

ステップ1: 4-bromo-6-(trifluoromethyl)indan-1-one

3-(2-bromo-4-(trifluoromethyl)phenyl)propanoic acid (米国特許出願公開第2005/261310号、2005年)(1.45g)を、トリフルオロメタンスルホン酸15mLに懸濁させる。反応混合物を85℃で4時間攪拌する。氷水を添加し、次に重炭酸塩飽和水溶液を添加する。反応混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、標題化合物を得る。収量: 600mg。

30

ステップ2: (S)-4-bromo-6-(trifluoromethyl)indan-1-ol

標題化合物を、中間体1の調製のステップ1に類似の手順に従って、4-bromo-6-(trifluoromethyl)indan-1-oneから出発して得る。

ステップ3: [(S)-6-((R)-4-bromo-6-(trifluoromethyl)indan-1-yl oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl] acetate methyl ester

40

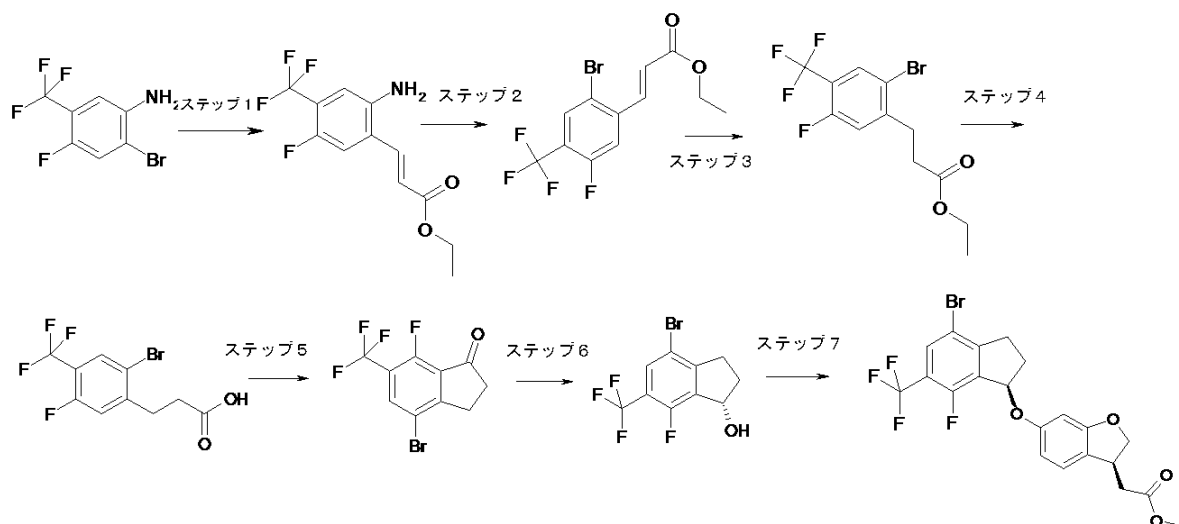
標題化合物を、中間体1の調製のステップ6に類似の手順に従って、(S)-4-bromo-6-(trifluoromethyl)indan-1-olから出発して得る。

【0414】

中間体52d

[(S)-6-((R)-4-bromo-7-fluoro-6-(trifluoromethyl)indan-1-yl oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl] acetate methyl ester

【化 1 5 3】



10

【0 4 1 5】

ステップ 1：(E)-3-(2-アミノ-5-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-アクリル酸エチルエステル

2-ブロモ-4-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)アニリン(15 g)、エチルアクリレート(17.45 g)、トリ-*o*-トリルホスフィン(phosphine)(1.77 g)、酢酸パラジウム(II)(650 mg)およびN,N'-ジイソプロピルエチルアミン(15 g)を、プロピオンニトリル100 mL中で100℃において12時間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン/酢酸エチル100:0→80:20)、標題化合物を得る。収量：10 g。

20

ステップ 2：(E)-3-(2-ブロモ-5-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-アクリル酸エチルエステル

標題化合物を、中間体 50 u h の調製のステップ 3 と類似の手順に従って、(E)-3-(2-アミノ-5-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-アクリル酸エチルエステルから出発して調製する。

30

【0 4 1 6】

ステップ 3：3-(2-ブロモ-5-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-プロピオン酸エチルエステル

(E)-3-(2-ブロモ-5-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-アクリル酸エチルエステル(10 g)およびヒドラジン水和物(5 mL)を、エタノール180 mLに溶解させ、反応混合物を0℃に冷却し、過酸化水素(12 mL)を滴加する。10分後、反応混合物を70℃にして2時間温める。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を水と酢酸エチルに分ける。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、標題化合物を得る。収量：10 g。

ステップ 4：3-(2-ブロモ-5-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-プロピオン酸

40

標題化合物を、中間体 17 の調製のステップ 2 と類似の手順に従って、3-(2-ブロモ-5-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-プロピオン酸エチルエステルから出発して調製する。

【0 4 1 7】

ステップ 5：4-ブロモ-7-フルオロ-6-トリフルオロメチルインダン-1-オン

標題化合物を、中間体 52 c の調製のステップ 1 に類似の手順に従って、3-(2-ブロモ-5-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-プロピオン酸から出発して調製する。

ステップ 6：(S)-4-ブロモ-7-フルオロ-6-トリフルオロメチルインダン-

50

1-オール

標題化合物を、中間体1の調製のステップ1に類似の手順に従って、4-ブロモ-7-フルオロ-6-トリフルオロメチル-インダン-1-オンから出発して得る。

ステップ7: [(S)-6-[(R)-4-ブロモ-7-フルオロ-6-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸メチルエステル

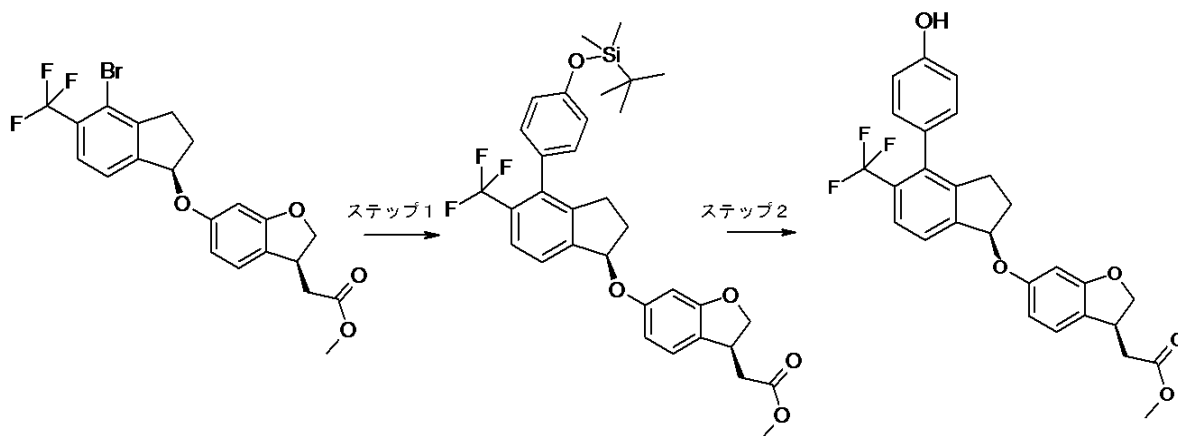
標題化合物を、中間体1の調製のステップ6に類似の手順に従って、(S)-4-ブロモ-7-フルオロ-6-トリフルオロメチル-インダン-1-オールから出発して得る。

【0418】

中間体52aa

{(S)-6-[(R)-4-(4-ヒドロキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化154】



【0419】

ステップ1: ((S)-6-{(R)-4-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)フェニル]-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

中間体52a (1 g)、4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)フェニルボロン酸 (500 mg)、炭酸カリウム (822 mg)、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール (218 mg) およびトリシクロヘキシルホスフィン (44 mg) を、1,4-ジオキサン 15 mL および水 3 mL 中で攪拌し、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (73 mg) を添加し、反応混合物を 110 °C で 2 時間攪拌する。塩化アンモニウム飽和水溶液を添加し、反応混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン/酢酸エチル 100:0 → 80:20)、標題化合物を得る。収量: 1 g。

【0420】

ステップ2: {(S)-6-[(R)-4-(4-ヒドロキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

((S)-6-{(R)-4-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)フェニル]-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル (570 mg) を、テトラヒドロフラン 50 mL に溶解させる。フッ化テトラブチルアンモニウム (19 mL) を添加し、反応混合物を終夜室温で攪拌する。反応混合物を、塩化アンモニウム飽和水溶液と酢酸エチルに分ける。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン/酢酸エチル 90:10

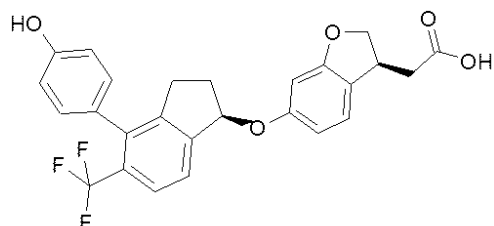
→ 30 : 70)、標題化合物を得る。収量：80 mg。

【0421】

中間体 52aa'

{(S)-6-[(R)-4-(4-ヒドロキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化155】



10

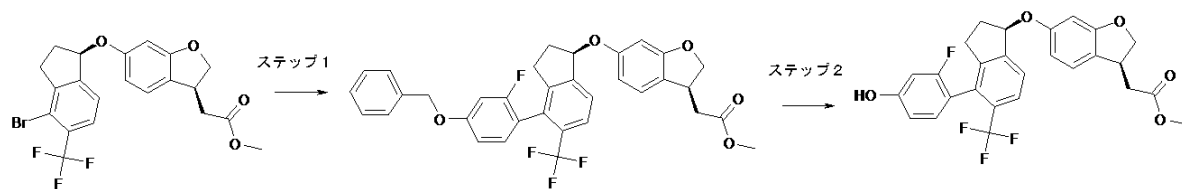
標題化合物を、中間体 52aa の調製においてジクロロメタン/メタノール 80 : 20 でカラムからさらに溶出することによって得る。

【0422】

中間体 52aa''

{(S)-6-[(R)-4-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化156】



20

【0423】

ステップ1：{(S)-6-[(R)-4-(4-ベンジルオキシ-2-フルオロフェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

30

標題化合物を、中間体 52aa の調製のステップ1に類似の手順に従って、2-フルオロ-4-(ベンジルオキシ)フェニルボロン酸から出発して調製する。

【0424】

ステップ2：{(S)-6-[(R)-4-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

{(S)-6-[(R)-4-(4-ベンジルオキシ-2-フルオロフェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル (500 mg) を、テトラヒドロフラン 10 mL およびメタノール 20 mL に溶解させ、Pd/C (5%) (10 mg) を添加し、反応混合物を水素雰囲気下 (50 psi) で2時間攪拌する。反応混合物をセライトパッドで濾過し、溶媒を真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して (シクロヘキサン/酢酸エチル 100 : 0 → 75 : 25)、標題化合物を得る。収量：300 mg。

40

【0425】

中間体 52aaa

((S)-6-{ (R)-4-[4-(1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

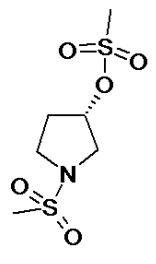
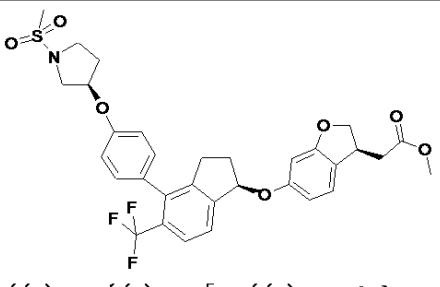
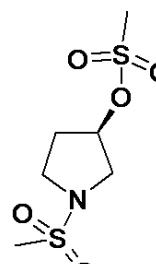
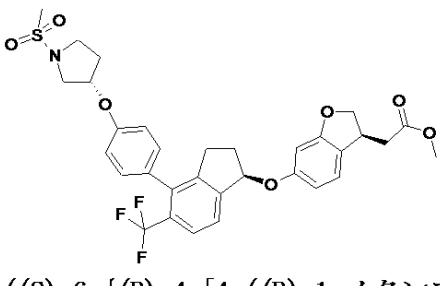
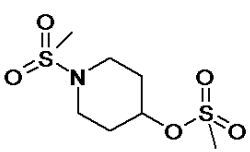
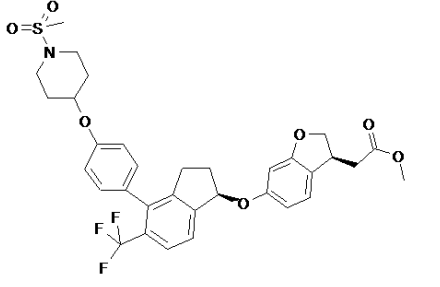
50

COC(=O)[C@H]1Cc2cc(OC3C4C(=C(C=C4)C5C(=C(C=C5)C(F)(F)F)C6C(=C(C=C6)C7C(=C(C=C7)C8C(=C(C=C8)C9C(=C(C=C9)C10C(=C(C=C10)C11C(=C(C=C11)C12C(=C(C=C12)C13C(=C(C=C13)C14C(=C(C=C14)C15C(=C(C=C15)C16C(=C(C=C16)C17C(=C(C=C17)C18C(=C(C=C18)C19C(=C(C=C19)C20C(=C(C=C20)C21C(=C(C=C21)C22C(=C(C=C22)C23C(=C(C=C23)C24C(=C(C=C24)C25C(=C(C=C25)C26C(=C(C=C26)C27C(=C(C=C27)C28C(=C(C=C28)C29C(=C(C=C29)C30C(=C(C=C30)C31C(=C(C=C31)C32C(=C(C=C32)C33C(=C(C=C33)C34C(=C(C=C34)C35C(=C(C=C35)C36C(=C(C=C36)C37C(=C(C=C37)C38C(=C(C=C38)C39C(=C(C=C39)C40C(=C(C=C40)C41C(=C(C=C41)C42C(=C(C=C42)C43C(=C(C=C43)C44C(=C(C=C44)C45C(=C(C=C45)C46C(=C(C=C46)C47C(=C(C=C47)C48C(=C(C=C48)C49C(=C(C=C49)C50C(=C(C=C50)C51C(=C(C=C51)C52C(=C(C=C52)C53C(=C(C=C53)C54C(=C(C=C54)C55C(=C(C=C55)C56C(=C(C=C56)C57C(=C(C=C57)C58C(=C(C=C58)C59C(=C(C=C59)C60C(=C(C=C60)C61C(=C(C=C61)C62C(=C(C=C62)C63C(=C(C=C63)C64C(=C(C=C64)C65C(=C(C=C65)C66C(=C(C=C66)C67C(=C(C=C67)C68C(=C(C=C68)C69C(=C(C=C69)C70C(=C(C=C70)C71C(=C(C=C71)C72C(=C(C=C72)C73C(=C(C=C73)C74C(=C(C=C74)C75C(=C(C=C75)C76C(=C(C=C76)C77C(=C(C=C77)C78C(=C(C=C78)C79C(=C(C=C79)C80C(=C(C=C80)C81C(=C(C=C81)C82C(=C(C=C82)C83C(=C(C=C83)C84C(=C(C=C84)C85C(=C(C=C85)C86C(=C(C=C86)C87C(=C(C=C87)C88C(=C(C=C88)C89C(=C(C=C89)C90C(=C(C=C90)C91C(=C(C=C91)C92C(=C(C=C92)C93C(=C(C=C93)C94C(=C(C=C94)C95C(=C(C=C95)C96C(=C(C=C96)C97C(=C(C=C97)C98C(=C(C=C98)C99C(=C(C=C99)C100C(=C(C=C100)C101C(=C(C=C101)C102C(=C(C=C102)C103C(=C(C=C103)C104C(=C(C=C104)C105C(=C(C=C105)C106C(=C(C=C106)C107C(=C(C=C107)C108C(=C(C=C108)C109C(=C(C=C109)C110C(=C(C=C110)C111C(=C(C=C111)C112C(=C(C=C112)C113C(=C(C=C113)C114C(=C(C=C114)C115C(=C(C=C115)C116C(=C(C=C116)C117C(=C(C=C117)C118C(=C(C=C118)C119C(=C(C=C119)C120C(=C(C=C120)C121C(=C(C=C121)C122C(=C(C=C122)C123C(=C(C=C123)C124C(=C(C=C124)C125C(=C(C=C125)C126C(=C(C=C126)C127C(=C(C=C127)C128C(=C(C=C128)C129C(=C(C=C129)C130C(=C(C=C130)C131C(=C(C=C131)C132C(=C(C=C132)C133C(=C(C=C133)C134C(=C(C=C134)C135C(=C(C=C135)C136C(=C(C=C136)C137C(=C(C=C137)C138C(=C(C=C138)C139C(=C(C=C139)C140C(=C(C=C140)C141C(=C(C=C141)C142C(=C(C=C142)C143C(=C(C=C143)C144C(=C(C=C144)C145C(=C(C=C145)C146C(=C(C=C146)C147C(=C(C=C147)C148C(=C(C=C148)C149C(=C(C=C149)C150C(=C(C=C150)C151C(=C(C=C151)C152C(=C(C=C152)C153C(=C(C=C153)C154C(=C(C=C154)C155C(=C(C=C155)C156C(=C(C=C156)C157C(=C(C=C157)C158C(=C(C=C158)C159C(=C(C=C159)C160C(=C(C=C160)C161C(=C(C=C161)C162C(=C(C=C162)C163C(=C(C=C163)C164C(=C(C=C164)C165C(=C(C=C165)C166C(=C(C=C166)C167C(=C(C=C167)C168C(=C(C=C168)C169C(=C(C=C169)C170C(=C(C=C170)C171C(=C(C=C171)C172C(=C(C=C172)C173C(=C(C=C173)C174C(=C(C=C174)C175C(=C(C=C175)C176C(=C(C=C176)C177C(=C(C=C177)C178C(=C(C=C178)C179C(=C(C=C179)C180C(=C(C=C180)C181C(=C(C=C181)C182C(=C(C=C182)C183C(=C(C=C183)C184C(=C(C=C184)C185C(=C(C=C185)C186C(=C(C=C186)C187C(=C(C=C187)C188C(=C(C=C188)C189C(=C(C=C189)C190C(=C(C=C190)C191C(=C(C=C191)C192C(=C(C=C192)C193C(=C(C=C193)C194C(=C(C=C194)C195C(=C(C=C195)C196C(=C(C=C196)C197C(=C(C=C197)C198C(=C(C=C198)C199C(=C(C=C199)C200C(=C(C=C200)C201C(=C(C=C201)C202C(=C(C=C202)C203C(=C(C=C203)C204C(=C(C=C204)C205C(=C(C=C205)C206C(=C(C=C206)C207C(=C(C=C207)C208C(=C(C=C208)C209C(=C(C=C209)C210C(=C(C=C210)C211C(=C(C=C211)C212C(=C(C=C212)C213C(=C(C=C213)C214C(=C(C=C214)C215C(=C(C=C215)C216C(=C(C=C216)C217C(=C(C=C217)C218C(=C(C=C218)C219C(=C(C=C219)C220C(=C(C=C220)C221C(=C(C=C221)C222C(=C(C=C222)C223C(=C(C=C223)C224C(=C(C=C224)C225C(=C(C=C225)C226C(=C(C=C226)C227C(=C(C=C227)C228C(=C(C=C228)C229C(=C(C=C229)C230C(=C(C=C230)C231C(=C(C=C231)C232C(=C(C=C232)C233C(=C(C=C233)C234C(=C(C=C234)C235C(=C(C=C235)C236C(=C(C=C236)C237C(=C(C=C237)C238C(=C(C=C238)C239C(=C(C=C239)C240C(=C(C=C240)C241C(=C(C=C241)C242C(=C(C=C242)C243C(=C(C=C243)C244C(=C(C=C244)C245C(=C(C=C245)C246C(=C(C=C246)C247C(=C(C=C247)C248C(=C(C=C248)C249C(=C(C=C249)C250C(=C(C=C250)C251C(=C(C=C251)C252C(=C(C=C252)C253C(=C(C=C253)C254C(=C(C=C254)C255C(=C(C=C255)C256C(=C(C=C256)C257C(=C(C=C257)C258C(=C(C=C258)C259C(=C(C=C259)C260C(=C(C=C260)C261C(=C(C=C261)C262C(=C(C=C262)C263C(=C(C=C263)C264C(=C(C=C264)C265C(=C(C=C265)C266C(=C(C=C266)C267C(=C(C=C267)C268C(=C(C=C268)C269C(=C(C=C269)C270C(=C(C=C270)C271C(=C(C=C271)C272C(=C(C=C272)C273C(=C(C=C273)C274C(=C(C=C274)C275C(=C(C=C275)C276C(=C(C=C276)C277C(=C(C=C277)C278C(=C(C=C278)C279C(=C(C=C279)C280C(=C(C=C280)C281C(=C(C=C281)C282C(=C(C=C282)C283C(=C(C=C283)C284C(=C(C=C284)C285C(=C(C=C285)C286C(=C(C=C286)C287C(=C(C=C287)C288C(=C(C=C288)C289C(=C(C=C289)C290C(=C(C=C290)C291C(=C(C=C291)C292C(=C(C=C292)C293C(=C(C=C293)C294C(=C(C=C294)C295C(=C(C=C295)C296C(=C(C=C296)C297C(=C(C=C297)C298C(=C(C=C298)C299C(=C(C=C299)C300C(=C(C=C300)C301C(=C(C=C301)C302C(=C(C=C302)C303C(=C(C=C303)C304C(=C(C=C304)C305C(=C(C=C305)C306C(=C(C=C306)C307C(=C(C=C307)C308C(=C(C=C308)C309

10

以下の中間体を、中間体 5 2 a a a と同様にして、中間体 5 2 a a および対応するメシラート中間体から出発して調製する。

【表 1 1】

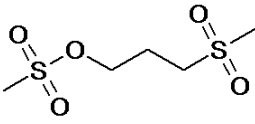
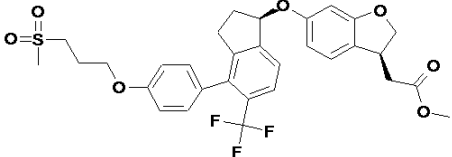
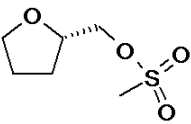
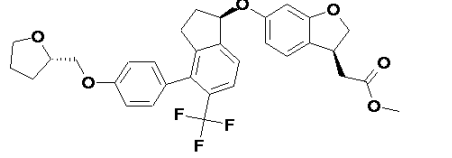
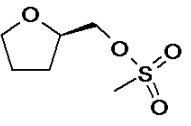
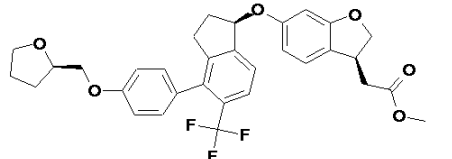
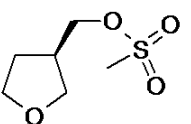
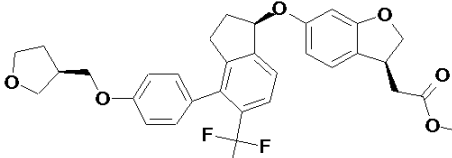
出発メシラート中間体	中間体	分子構造および名称
 49ea	52aab	 ((S)-6-{(R)-4-[4-((R)-1-メタンスルホニル-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 49e	52aac	 ((S)-6-{(R)-4-[4-((R)-1-メタンスルホニル-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 49fa	52aad	 ((S)-6-{(R)-4-[4-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

10

20

30

40

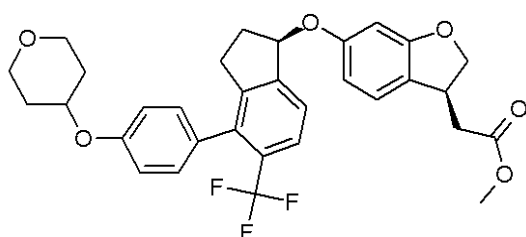
 US2011/130398 A1, 2011	52aae	 ((S)-6-{(R)-4-[4-(3-メタンスルホニルプロポキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダナン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 49gb	52aaf	 [(S)-6-((R)-4-{4-[(S)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-フェニル}-5-トリフルオロメチル-インダナン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸メチルエステル
 49gb	52aag	 [(S)-6-((R)-4-{4-[(R)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-フェニル}-5-トリフルオロメチル-インダナン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸メチルエステル
 49gd	52aah	 [(S)-6-((R)-4-{4-[(R)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ]-フェニル}-5-トリフルオロメチル-インダナン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸メチルエステル

【0427】

中間体 5 2 a a i

((S)-6-{(R)-4-[4-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダニルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

【化158】



標題化合物を、中間体 5 0 t c の調製に類似の手順に従って、中間体 5 2 a a およびトシラート中間体 4 9 h a から出発して調製する。

10

20

30

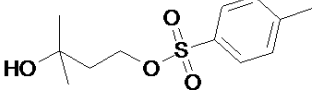
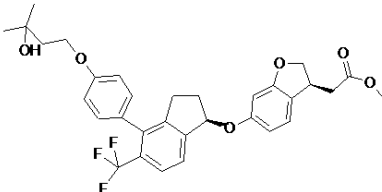
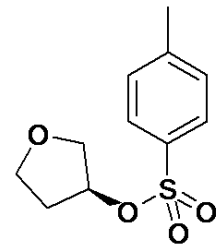
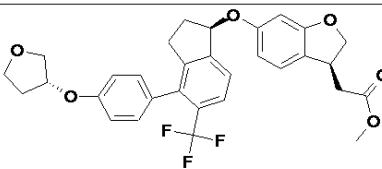
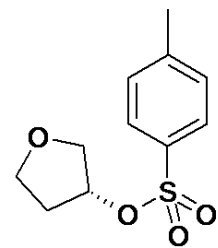
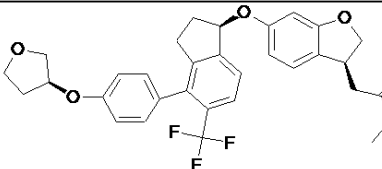
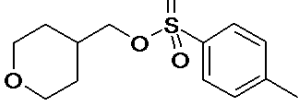
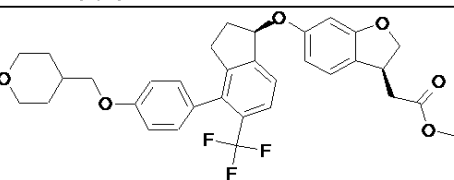
40

50

【0428】

以下の中間体を、中間体52aaiと同様にして、中間体52aaおよび対応するトシラート中間体から出発して調製する。

【表12】

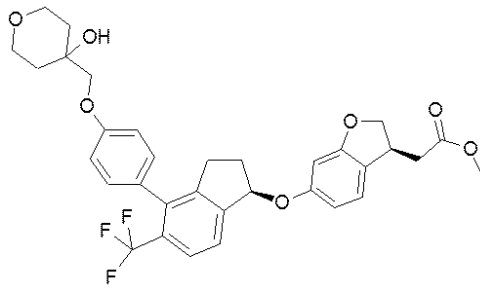
出発トシラート中間体	中間体	分子構造および名称
 トルエン-4-スルホン酸3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルエステル(中間体7;ステップ1)	52aaj	 ((S)-6-{(R)-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 49hb	52aak	 [(S)-6-((R)-4-[4-[(R)-(テトラヒドロ-フラン-3-イル)オキシ]-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸メチルエステル
 49hc	52aal	 [(S)-6-((R)-4-[4-[(S)-(テトラヒドロ-フラン-3-イル)オキシ]-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸メチルエステル
 49hd	52aam	 ((S)-6-{(R)-4-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメトキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

【0429】

中間体52aan

((S)-6-{(R)-4-[4-(4-ヒドロキシーテトラヒドロ-ピラン-4-イルメトキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

【化 1 5 9】



標題化合物を、中間体 5 0 b b の調製に類似の手順に従って、中間体 5 2 a a およびエポキシド中間体 1, 6-ジオキサスピロ[2.5]オクタン（米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 4 6 3 0 4 号、2 0 1 2 年）から出発して調製する。

【0 4 3 0】

以下の中間体を、中間体 5 2 a a n と同様にして、中間体 5 2 a a および対応するエポキシド中間体から出発して調製する。

【表 1 3】

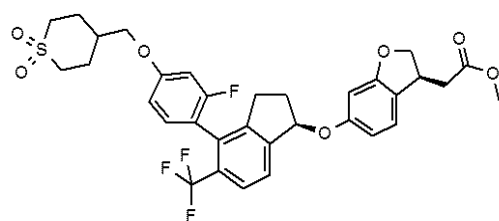
出発エポキシド	中間体	分子構造および名称
6,6-ジフルオロ-1-オキサ-スピロ[2.5]オクタン 4,4-ジフルオロ-シクロヘキサノンから出発して 1,6-ジオキサ-スピロ[2.5]オクタンと同様に調製した	52aao	((S)-6-{(R)-4-[4-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-シクロヘキシルメトキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

【0 4 3 1】

中間体 5 2 a a p

((S)-6-{(R)-4-[4-(1,1-ジオキサソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-2-フルオロフェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

【化 1 6 0】



標題化合物を、中間体 5 2 a a a と同様にして、中間体 5 2 a a ' ' から出発して調製する。

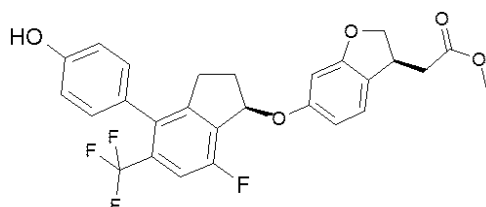
【0 4 3 2】

中間体 5 2 b a

{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

イル} - 酢酸メチルエステル

【化161】



標題化合物を、中間体52aaと同様にして、中間体52bから出発して調製する。

【0433】

以下の中間体を、中間体52aaaまたは52aaiと同様にして、中間体52baおよび対応するメシラート中間体またはトシラート中間体から出発して調製する。

【表14】

出発メシラート／トシラート中間体	中間体	分子構造および名称
 49ga	52baa	 ((S)-6-{(R)-4-[4-(1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-フェニル]-7-フルオロ-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 49e	52bab	 ((S)-6-{(R)-7-フルオロ-4-[4-((S)-1-メタンスルホニル-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 トルエン-4-スルホン酸3-ヒドロキシ-3-メチルブチルエステル(中間体7;ステップ1)	52bac	 ((S)-6-{(R)-7-フルオロ-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

【0434】

以下の中間体を、中間体52aanと同様にして、中間体52baおよび対応するエポキシド中間体から出発して調製する。

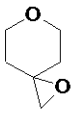
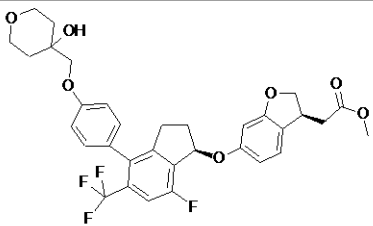
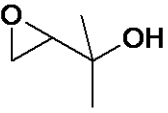
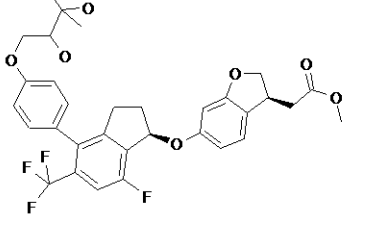
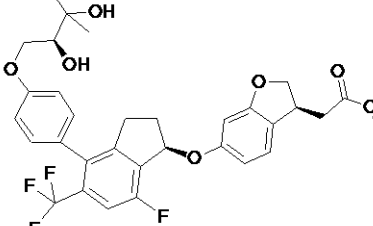
10

20

30

40

【表 15】

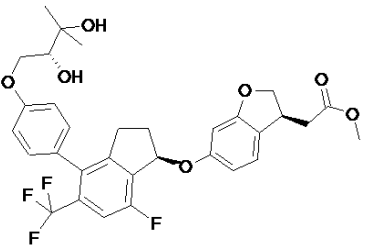
出発エポキシド	中間体	分子構造および名称
 1,6-ジオキサ-スピロ[2.5]オクタン	52bad	 ((S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イルメトキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 Yamada, Sachiko et al. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1981, vol. 29, # 4 p. 1187 - 1188	52bae	 ((S)-6-[(R)-4-[4-(2,3-ジヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-フェニル]-7-フルオロ-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
	52baf*	 ((S)-6-[(R)-4-[4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-フェニル]-7-フルオロ-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル 絶対配置は未知である。

10

20

30

40

	52bag*	 ((S)-6-{(R)-4-[4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-フェニル]-7-フルオロ-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル 絶対配置は未知である。

10

*中間体52bafおよび中間体52bagは、ラセミ体である中間体52baeをキラルHPLCで分離することによって得られる。

中間体52baf:第1の溶出物:キラルHPLC(方法1b): t_R =12.35分。絶対配置は未知である。

中間体52bag:第2の溶出物:キラルHPLC(方法1b): t_R =12.40分。絶対配置は未知である。

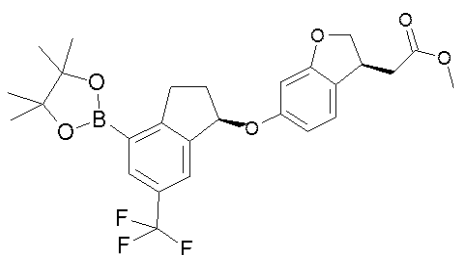
【0435】

中間体52ca

20

{(S)-6-[(R)-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)-6-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化162】



30

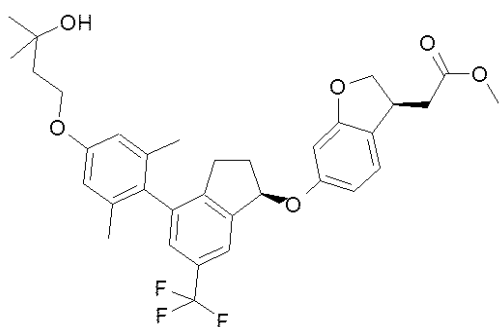
標題化合物を、中間体52の調製のステップ6と同様にして、中間体52cから出発して調製する。

【0436】

中間体52caa

((S)-6-{(R)-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-6-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

【化163】



40

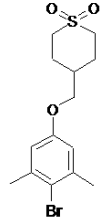
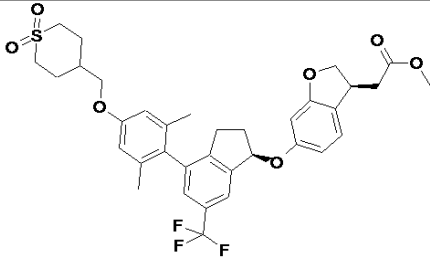
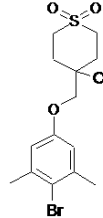
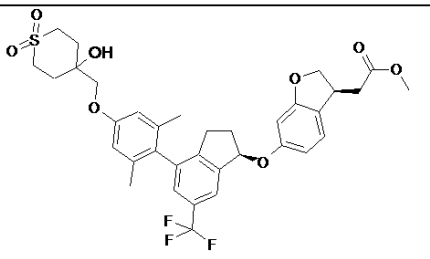
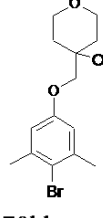
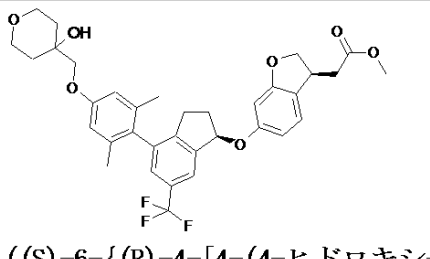
標題化合物を、中間体52caおよび中間体7から出発して、中間体51aに記載の手順に類似の手順に従って調製する。

50

【0437】

以下の表の中間体を、中間体52caおよび対応する出発プロモアリアル中間体から、中間体52caaに記載の手順に類似の手順に従って調製する。

【表16】

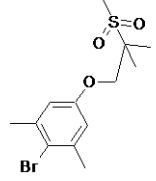
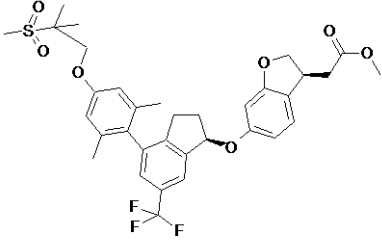
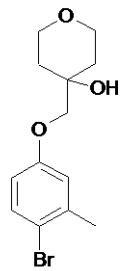
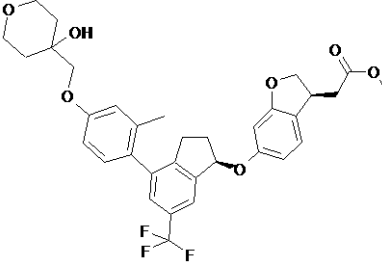
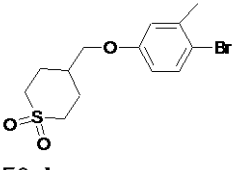
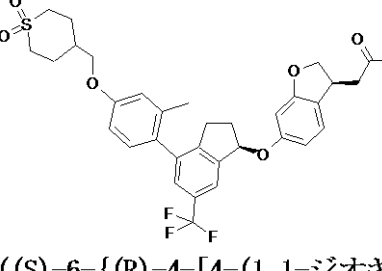
出発プロモアリアル中間体	中間体	分子構造および名称
 50b	52cab	 ((S)-6-{(R)-4-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-6-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 50bc	52cac	 ((S)-6-{(R)-4-[4-(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-6-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 50bb	52cad	 ((S)-6-{(R)-4-[4-(4-ヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-4-イルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-6-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

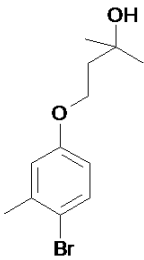
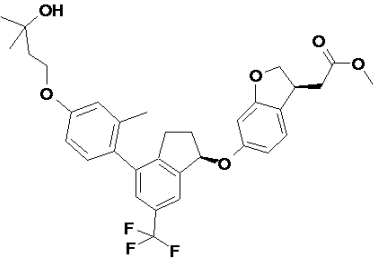
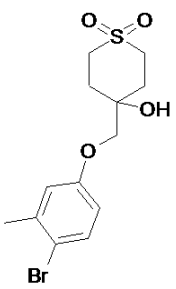
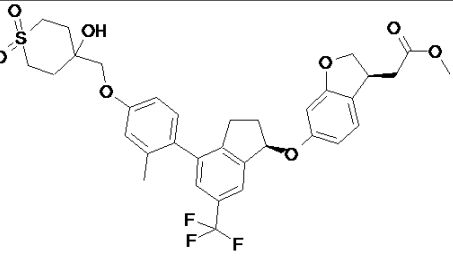
10

20

30

40

 50ha	52cae	 ((S)-6-{(R)-4-[4-(2-メタンスルホニル-2-メチル-プロポキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-6-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	10
 50ta	52caf	 ((S)-6-{(R)-4-[4-(4-ヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-4-イルメトキシ)-2-メチル-フェニル]-6-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	20
 50tb	52cag	 ((S)-6-{(R)-4-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-2-メチル-フェニル]-6-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	30

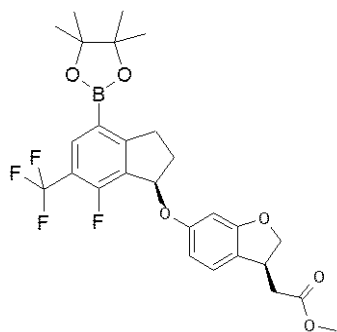
 50tc	52cah	 ((S)-6-{(R)-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2-メチルフェニル]-6-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 50td	52cai	 ((S)-6-{(R)-4-[4-(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-2-メチルフェニル]-6-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

【0438】

中間体 52da

{(S)-6-[(R)-7-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2]dioxasaborolan-2-yl)-6-(trifluoromethyl)indane-1-yl}oxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl methyl ester

【化164】



標題化合物を、中間体 52 の調製のステップ 6 と同様にして、中間体 52d から出発して調製する。

【0439】

以下の表の中間体を、中間体 52da および対応する出発ブロモアリアル中間体から、中間体 52caa に記載の手順に類似の手順に従って調製する。

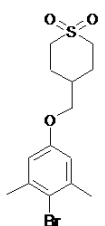
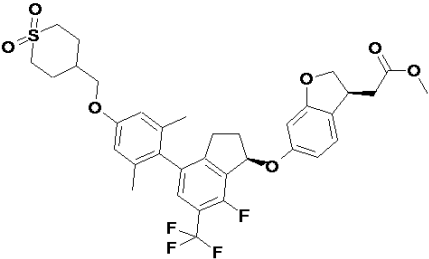
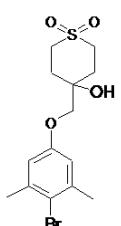
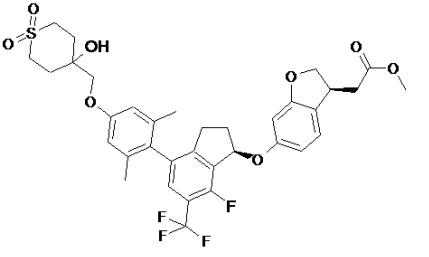
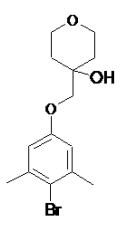
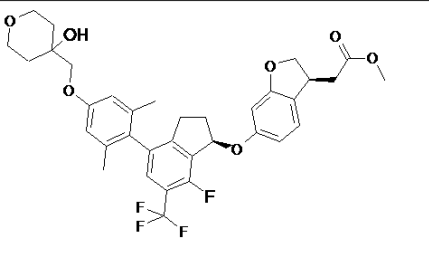
10

20

30

40

【表 17】

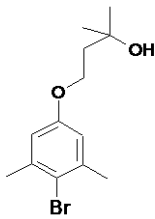
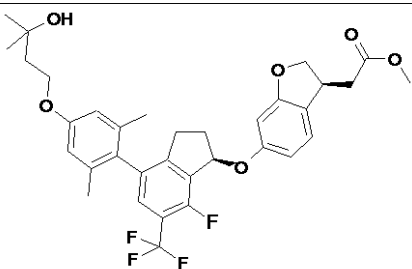
出発ブロモアリアル中 間体	中間体	分子構造および名称
 50b	52daa	 ((S)-6-[(R)-4-[4-(1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-7-フルオロ-6-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸メチルエステル
 50bc	52dab	 ((S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-6-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸メチルエステル
 50bb	52dac	 ((S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-6-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸メチルエステル

10

20

30

40

 7	52dad	 ((S)-6-{(R)-7-フルオロ-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-6-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

10

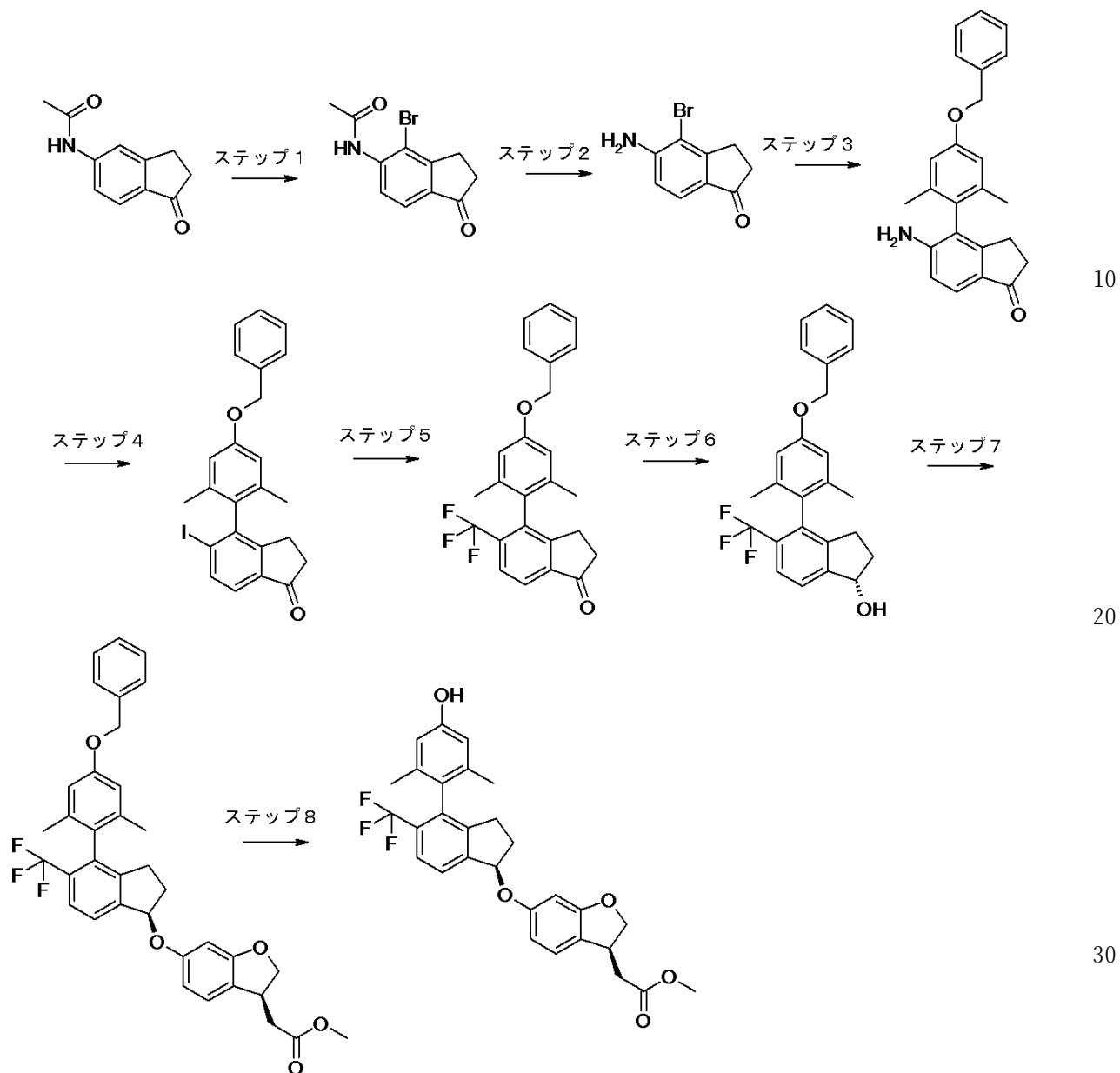
【0440】

中間体 52 e a

{(S)-6-[(R)-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

20

【化 1 6 5】



【0 4 4 1】

ステップ 1：N-（4-ブロモ-1-オキソインダン-5-イル）-アセトアミド

N-（1-オキソインダン-5-イル）-アセトアミド（5.0 g）を、アセトニトリル（40 mL）、水（1 mL）および酢酸（1 mL）の混合物に懸濁させ、N-ブロモスクシンイミド（5.64 g）を添加する。混合物を6時間加熱還流させ、次に室温に冷却する。標題化合物を濾過によって収集し、真空下で乾燥させる。収量3.14 g。

【0 4 4 2】

ステップ 2：5-アミノ-4-ブロモインダン-1-オン

N-（4-ブロモ-1-オキソインダン-5-イル）-アセトアミド（1.81 g）を2 M塩酸水溶液に懸濁させ、100℃で2時間加熱し、次に室温に冷却する。標題化合物を濾過によって収集し、真空下で乾燥させる。収量1.37 g。

【0 4 4 3】

ステップ 3：5-アミノ-4-（4-ベンジルオキシ-2,6-ジメチルフェニル）-インダン-1-オン

トルエン（80 mL）および水（40 mL）を、窒素流で30分間脱気し、次に、窒素でフラッシュしたフラスコに入れた5-アミノ-4-ブロモインダン-1-オン（70

10

20

30

40

50

0 mg)、4-ベンジルオキシ-2, 6-ジメチルフェニルboron酸(例39、ステップ2、3. 3 g)および炭酸ナトリウム(1. 15 g)に添加する。混合物を窒素雰囲気下で終夜加熱還流させ、次に室温に冷却し、酢酸エチル(100 mL)で希釈し、各相を分離する。有機相を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン/酢酸エチル100:0→70:30)、標題化合物を得る。収量985 mg。

【0444】

ステップ4: 4-(4-ベンジルオキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-5-ヨードインダン-1-オン

5-アミノ-4-(4-ベンジルオキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-インダン-1-オン(985 mg)をジヨードメタンに懸濁させ、100℃に加熱する。硝酸イソアミル(1. 47 mL)を添加し、混合物を100℃で30分間攪拌し、次に室温に冷却する。過剰の試薬を、真空下で蒸留することによって除去し(90℃、8ミリバール)、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン/酢酸エチル100:0→80:20)、標題化合物を得る。収量776 mg。

【0445】

ステップ5: 4-(4-ベンジルオキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-5-トリフルオロメチルインダン-1-オン

4-(4-ベンジルオキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-5-ヨードインダン-1-オン(770 mg)を、オーバーヘッド機械攪拌装置を備えたフラスコに入れたN-メチルピロリドン(20 mL)に懸濁させ、ヨウ化銅(I)(9. 39 g)を添加し、その後メチル2, 2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)アセタート(4 mL)を添加する。混合物を110℃で30分間攪拌し、次に2, 2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)アセタート(4 mL)をさらに添加し、その混合物を100℃で90分間攪拌する。2, 2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)アセタートのさらなる一部(4 mL)を添加し、混合物を110℃で30分間攪拌し、次に室温に冷却する。混合物を水(150 mL)および酢酸エチル(150 mL)で希釈し、十分に振とうし、各相を分離する。有機相をブラインで洗浄し、溶媒を真空下で除去する。残渣をジエチルエーテルに懸濁させ、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン/酢酸エチル100:0→80:20)、標題化合物を得る(収量452 mg)。

【0446】

ステップ6: (S)-4-(4-ベンジルオキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-5-トリフルオロメチルインダン-1-オール

トリエチルアミン0. 46 mL)をジクロロメタン(2 mL)に懸濁させ、0℃に冷却する。ギ酸(0. 15 mL)を添加し、混合物を5分間攪拌する。4-(4-ベンジルオキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-5-トリフルオロメチルインダン-1-オン(452 mg)を添加し、その後クロロ[(1S, 2S)-(1-2-アミノ-1, 2-ジフェニルエチル)(4-トルエンスルホニル)アミド](メシチレン)ルテニウム(II)(14 mg)を添加し、混合物を室温で終夜攪拌する。溶液をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン/酢酸エチル100:0→80:20)、標題化合物を得る。収量494 mg。

【0447】

ステップ7: {(S)-6-[(R)-4-(4-ベンジルオキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

(S)-4-(4-ベンジルオキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-5-トリフルオロメチルインダン-1-オール(494 mg)、(S)-(6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル(275 mg)、トリフェニ

10

20

30

40

50

ルホスフィン（345 mg）およびジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート（303 mg）を、乾燥テトラヒドロフラン（10 mL）中で0℃において組み合わせる。混合物を室温に温め、2時間攪拌する。溶媒を真空下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（シクロヘキサン／酢酸エチル100：0→80：20）、標題化合物を得る。収量573 mg。

【0448】

ステップ8：{（S）-6-〔（R）-4-（4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル）-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ〕-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

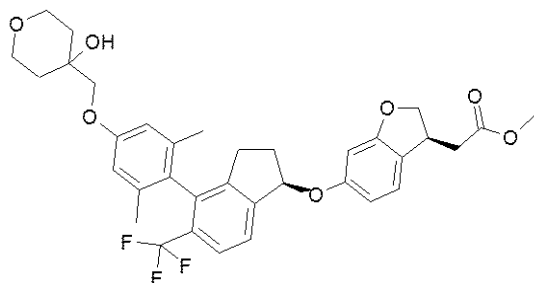
{（S）-6-〔（R）-4-（4-ベンジルオキシ-2,6-ジメチルフェニル）-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ〕-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル（350 mg）を、メタノール（20 mL）に懸濁させ、10%パラジウム炭素（35 mg）を添加する。混合物を水素雰囲気下で2バーにおいて1時間振とうし、次にセライトで濾過し、溶媒を除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（シクロヘキサン／酢酸エチル100：0→90：10）、標題化合物を得る。収量213 mg。

【0449】

中間体52eaa

（（S）-6-〔（R）-4-〔4-（4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イルメトキシ）-2,6-ジメチルフェニル〕-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ〕-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）-酢酸メチルエステル

【化166】



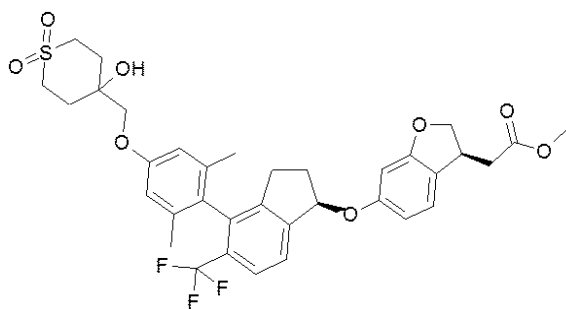
{（S）-6-〔（R）-4-（4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル）-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ〕-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル（中間体52eaa、79 mg）、1,6-ジオキサスピロ〔2.5〕オクタン（30 mg）および炭酸セシウム（134 mg）を、乾燥N,N-ジメチルホルムアミドに懸濁させ、100℃で3時間攪拌する。1,6-ジオキサスピロ〔2.5〕オクタンの追加の一部（30 mg）を添加し、混合物を100℃でさらに2時間攪拌する。混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（シクロヘキサン／酢酸エチル100：0→60：40）、標題化合物を得る（収量35 mg）。

【0450】

中間体52eab

（（S）-6-〔（R）-4-〔4-（4-ヒドロキシ-1,1-ジオキサヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ）-2,6-ジメチルフェニル〕-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ〕-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）-酢酸メチルエステル

【化 1 6 7】



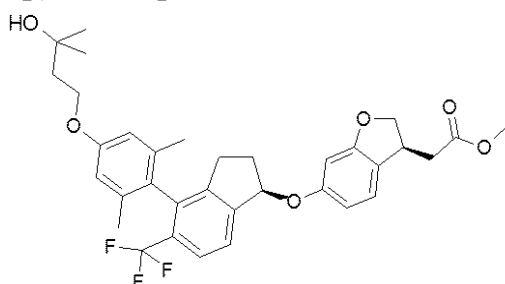
標題化合物を、中間体 5 0 b c の調製に記載の手順に類似の手順に従って、中間体 5 2 e a から出発して調製する。

【0 4 5 1】

中間体 5 2 e a c

((S)-6-{(R)-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

【化 1 6 8】



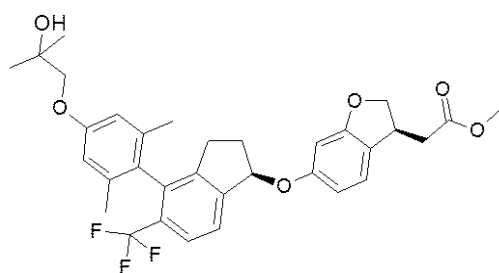
中間体 5 2 e a (78 mg)、中間体 7 (67 mg) および炭酸セシウム (133 mg) を、乾燥 N, N-ジメチルホルムアミドに懸濁させ、100℃で1時間攪拌する。混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン/酢酸エチル 100:0→60:40)、標題化合物を得る。収量 64 mg。

【0 4 5 2】

中間体 5 2 e a d

((S)-6-{(R)-4-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

【化 1 6 9】



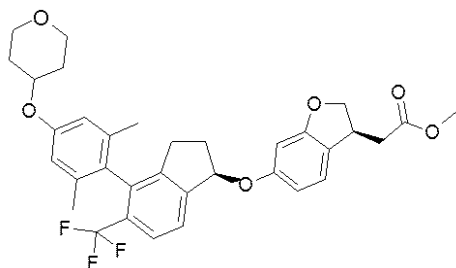
中間体 5 2 e a (78 mg)、酸化イソブチレン (19 mg) および炭酸セシウム (133 mg) を、乾燥 N, N-ジメチルホルムアミドに懸濁させ、100℃で1時間攪拌する。酸化イソブチレンのさらなる一部 (48 mg) を添加し、混合物を100℃で2時間攪拌する。混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン/酢酸エチル 100:0→60:40)、標題化合物を得る。収量 28 mg。

【0453】

中間体52eae

((S)-6-{(R)-4-[2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

【化170】



10

中間体52eae (78 mg)、中間体49ha (66 mg) および炭酸セシウム (133 mg) を、乾燥N,N-ジメチルホルムアミドに懸濁させ、100℃で1時間攪拌する。トルエン-4-スルホン酸テトラヒドロピラン-4-イルエステル (66 mg) を添加し、混合物を100℃で2時間攪拌する。混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン/酢酸エチル100:0→70:30)、標題化合物を得る。収量50 mg。

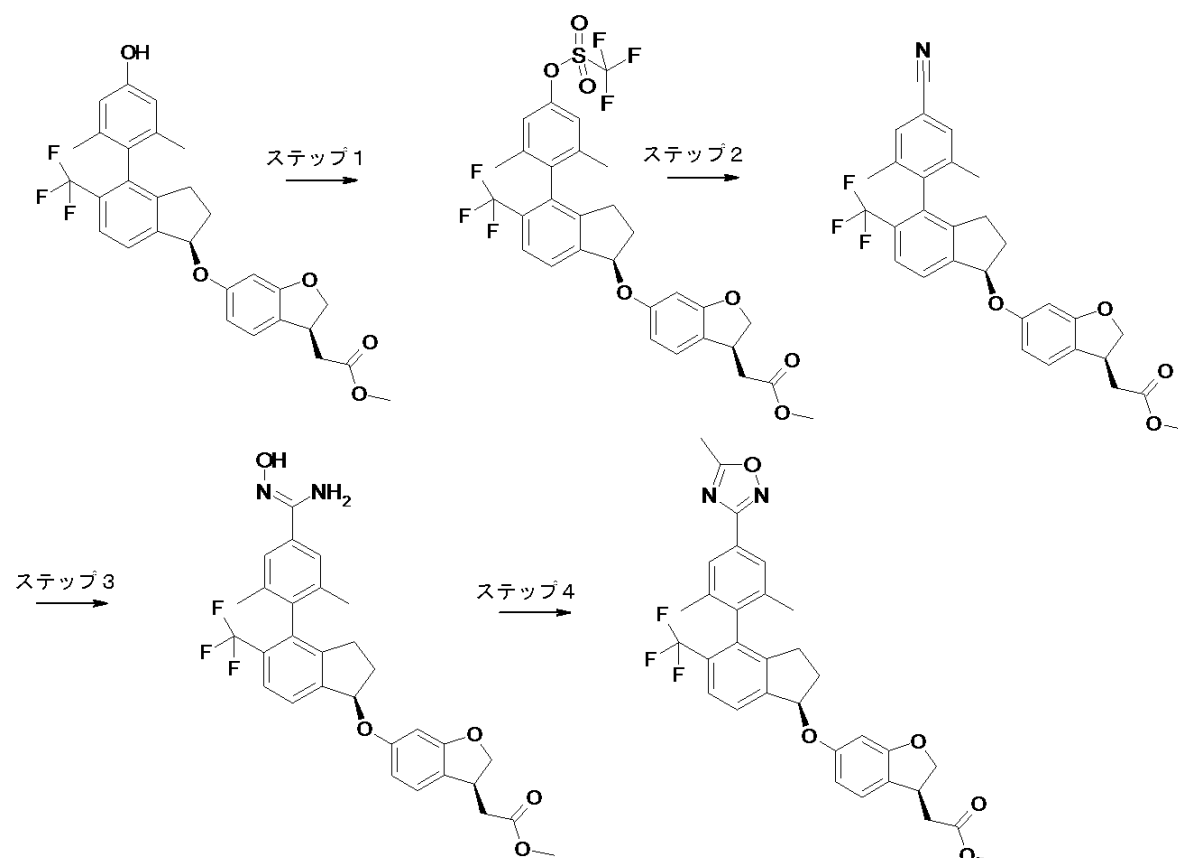
20

【0454】

中間体52eaf

((S)-6-{(R)-4-[2,6-ジメチル-4-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾル-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

【化171】



30

40

50

【0455】

ステップ1: { (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル } - 酢酸メチルエステル

中間体 52 e a (213 mg) およびピリジン (74 μ L) をジクロロメタン (10 mL) に懸濁させ、0 °C に冷却する。塩化トリフルオロメタンスルホニル (0.127 mL) を添加し、混合物を室温に温め、30 分間攪拌する。混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、1 M 塩酸水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去して、粗製標題化合物を得、それをさらなる精製なしに使用する。収量 291 mg。

【0456】

ステップ2: { (S) - 6 - [(R) - 4 - (4 - シアノ - 2, 6 - ジメチル - フェニル) - 5 - トリフルオロメチル - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル } - 酢酸メチルエステル

{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル } - 酢酸メチルエステル (291 mg)、シアン化亜鉛 (80 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (21 mg) および 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (25 mg) を、乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) に懸濁させ、アルゴン流で脱気し、70 °C で 1 時間攪拌する。混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (シクロヘキサン / 酢酸エチル 100 : 0 $\rightarrow$ 90 : 10)、標題化合物を得る。収量 66 mg。

【0457】

ステップ3: ((S) - 6 - { (R) - 4 - [4 - (N - ヒドロキシカルバミミドイル) - 2, 6 - ジメチル - フェニル] - 5 - トリフルオロメチル - インダン - 1 - イルオキシ} - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) - 酢酸メチルエステル

{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (4 - シアノ - 2, 6 - ジメチル - フェニル) - 5 - トリフルオロメチル - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル } - 酢酸メチルエステル (61 mg) を無水エタノール (7 mL) に懸濁させ、塩酸ヒドロキシルアミン (12 mg) およびトリエチルアミン (24 μ L) を添加する。混合物を 2 時間還流させ、次に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去して、粗製標題化合物を得、それをさらなる精製なしに使用する。収量 64 mg。

【0458】

ステップ4: ((S) - 6 - { (R) - 4 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾル - 3 - イル) - フェニル] - 5 - トリフルオロメチル - インダン - 1 - イルオキシ} - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) - 酢酸メチルエステル

((S) - 6 - { (R) - 4 - [4 - (N - ヒドロキシカルバミミドイル) - 2, 6 - ジメチル - フェニル] - 5 - トリフルオロメチル - インダン - 1 - イルオキシ} - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) - 酢酸メチルエステル (64 mg) を無水エタノール (7 mL) に懸濁させ、無水酢酸 (20 mg) およびトリエチルアミン (46 μ L) を添加する。混合物を 3 時間還流させ、次に冷却し、溶媒を真空下で除去する。残渣をジクロロメタンと水に分け、有機相を収集し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (シクロヘキサン / 酢酸エチル 100 : 0 $\rightarrow$ 80 : 20)、標題化合物を得る。収量 41 mg。

【0459】

中間体 52 f a

1 - [4 - (4 - ブロモフェニル) - ピラゾル - 1 - イル] - 2 - メチル - プロパン -

10

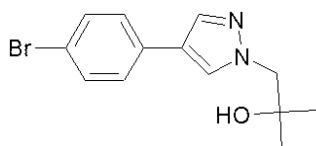
20

30

40

50

2-オール
【化172】



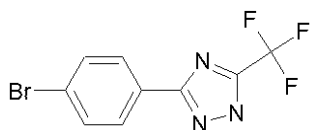
1-ブロモ-4-ヨード-ブロモベンゼン (780 mg) および 2-メチル-1-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾル-1-イル]-プロパン-2-オール (米国特許出願公開第2011/76291号、2011年) (832 mg) を、1, 4-ジオキサン 6 mL および水 2 mL 中で攪拌し、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II) (100 mg) および炭酸セシウム (1.8 g) を添加し、反応混合物を、窒素雰囲気下で 100℃ において終夜攪拌する。水を添加し、反応混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を収集し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン/酢酸エチル 100:0→50:50)、標題化合物を得る。収量: 670 mg。

【0460】

中間体 52fb

3-(4-ブロモフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-[1, 2, 4]トリアゾール

【化173】



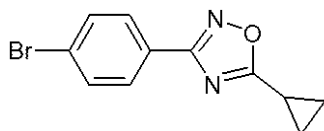
4-ブロモベンズイミドエチルエーテルヒドロクロリド (国際公開第2010/62571号、2010年) (3 g)、トリフルオロ酢酸ヒドラジド (2.53 g) およびトリエチルアミン (2.55 g) を、1, 4-ジオキサン中で室温において終夜攪拌する。溶媒を真空下で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン/酢酸エチル 100:0→50:50)、標題化合物を得る。収量: 2.8 g。

【0461】

中間体 52fc

3-(4-ブロモフェニル)-5-シクロプロピル-1H-[1, 2, 4]オキサジアゾール

【化174】



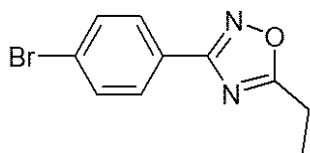
標題化合物を、3-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 4]オキサジアゾール (国際公開第2006/40192号、2006年) と同様にして、塩化シクロプロパンカルボニルから出発して調製する。

【0462】

中間体 52fca

3-(4-ブロモフェニル)-5-エチル-1H-[1, 2, 4]オキサジアゾール

【化 1 7 5】



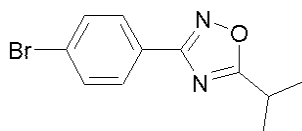
標題化合物を、3-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール（国際公開第2006/40192号、2006年）と同様にして、塩化プロピオニルから出発して調製する。

【0 4 6 3】

中間体 5 2 f c b

3-(4-ブロモフェニル)-5-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール

【化 1 7 6】



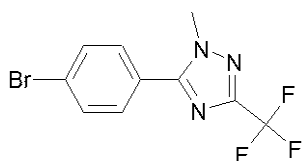
標題化合物を、3-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール（国際公開第2006/40192号、2006年）と同様にして、塩化イソブチリルから出発して調製する。

【0 4 6 4】

中間体 5 2 f d a

5-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-[1, 2, 4]トリアゾール

【化 1 7 7】



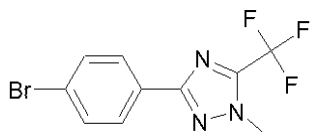
中間体 5 2 f b (2.8 g) および水酸化カリウム (132 mg) を、アセトン 30 mL 中で攪拌し、ヨードメタン (0.211 mL) を添加し、反応混合物を終夜室温で攪拌する。溶媒を真空下で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（シクロヘキサン／酢酸エチル 100：0→50：50）、標題化合物を得る。収量：220 mg。

【0 4 6 5】

中間体 5 2 f d b

3-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-[1, 2, 4]トリアゾール

【化 1 7 8】



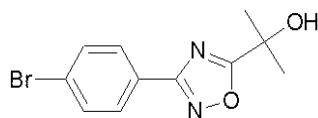
標題化合物を、中間体 5 2 f d a の調製で実施したフラッシュクロマトグラフィーによってさらに溶出することによって得る。

【0 4 6 6】

中間体 5 2 f e

2-[3-(4-ブロモフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾル-5-イル]-プロパン-2-オール

【化 1 7 9】



2-ヒドロキシイソ酪酸（970 mg）、N, N, N', N'-テトラメチル-O-(ベンゾトリアゾル-1-イル)ウロニウムテトラフルオロボラート（1.79 g）およびトリエチルアミン（1.8 g）を、アセトニトリル 20 mL 中で室温において 5 分間攪拌し、4-ブロモ-N-ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドアミド（国際公開第 2004/101546 号、2004 年）（1 g）を添加し、反応混合物を室温で 24 時間攪拌する。混合物を真空中で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（シクロヘキサン／酢酸エチル 100：0→50：50）、標題化合物を得る。収量：530 mg。

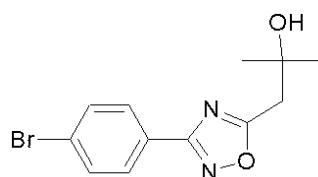
10

【0 4 6 7】

中間体 5 2 f e a

1-[3-(4-ブロモフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾル-5-イル]-2-メチルプロパン-2-オール

【化 1 8 0】



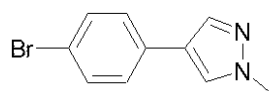
20

標題化合物を、中間体 5 2 f e と同様にして、ペーターヒドロキシイソ吉草酸から出発して調製する。

中間体 5 2 f f

4-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール

【化 1 8 1】



30

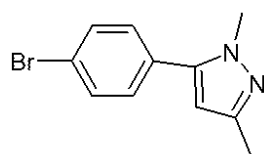
標題化合物を、中間体 5 2 f a と同様にして、1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル(tetranethyl)-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールから出発して調製する。

【0 4 6 8】

中間体 5 2 f g

5-(4-ブロモフェニル)-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール

【化 1 8 2】



40

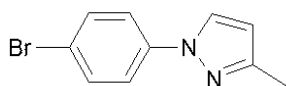
標題化合物を、中間体 5 2 f a と同様にして、1, 3-ジメチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールから出発して調製する。

【0 4 6 9】

中間体 5 2 f h a

1-(4-ブロモフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール

【化 1 8 3】



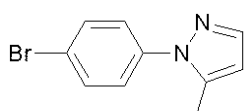
1-ブロモ-4-ヨード-ブロモベンゼン (4 g)、3-メチル-ピラゾール (2.85 g)、N, N'-ジメチルエチレンジアミン (0.38 mL)、ヨウ化銅 (I) (673 mg) および炭酸セシウム (3.45 g) を、N, N-ジメチルホルムアミド 20 mL 中で 100 °C において 24 時間攪拌する。水を添加し、反応混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を収集し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (シクロヘキサン/酢酸エチル 100:0→80:20)、標題化合物を得る。収量: 650 mg。

10

中間体 5 2 f h b

1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール

【化 1 8 4】



標題化合物を、中間体 5 2 f h a の調製においてカラムからさらに溶出することによって得る。

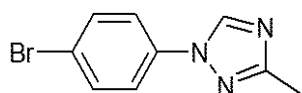
20

【0 4 7 0】

中間体 5 2 f i

1-(4-ブロモフェニル)-3-メチル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール

【化 1 8 5】



標題化合物を、中間体 5 2 f h a と同様にして、3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾールから出発して調製する。

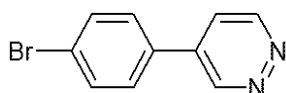
【0 4 7 1】

30

中間体 5 2 f j

4-(4-ブロモフェニル)-ピリダジン

【化 1 8 6】



4-(トリブチルスタンニル)ピリダジン (pyridazine) (1.1 g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (136 mg)、トリ-*o*-トリルホスフィン (280 mg)、トリエチルアミン (1.24 g) および 1-ブロモ-4-ヨードベンゼン (927 mg) を、N, N-ジメチルホルムアミド 4 mL 中で 80 °C において 3 時間攪拌する。溶媒を除去し、残渣を塩化アンモニウム飽和水溶液とジクロロメタンに分ける。有機相を収集し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (シクロヘキサン/酢酸エチル 100:0→70:30)、標題化合物を得る。収量: 350 mg。

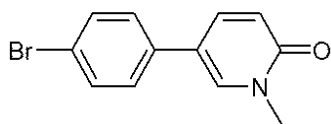
40

【0 4 7 2】

中間体 5 2 f k

5-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン

【化 1 8 7】



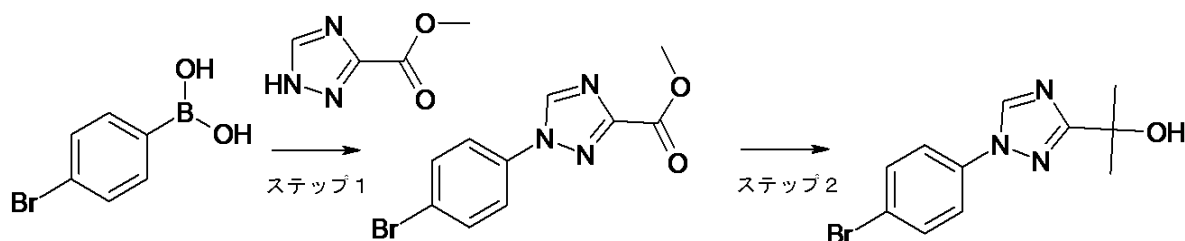
標題化合物を、中間体 5 2 f a と同様にして、1-メチル-5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピリジン-2(1H)-オン(国際公開第 2 0 1 0 / 4 7 9 8 2 号、2 0 1 0 年)から出発して調製する。

【0 4 7 3】

中間体 5 2 f 1

2-[1-(4-ブロモフェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾル-3-イル]-プロパン-2-オール

【化 1 8 8】



【0 4 7 4】

ステップ 1: 1-(4-ブロモフェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル

4-ブロモフェニルボロン酸(1.58 g)、メチル-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート(1 g)、酢酸銅(I)およびピリジン(1.94 mL)を、ジクロロメタン 20 mL 中で酸素雰囲気下において 72 時間攪拌する。水酸化アンモニウム飽和水溶液を添加し、反応混合物をジクロロメタンで抽出する。有機相を収集し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン/酢酸エチル 100:0→60:40)、標題化合物を得る。収量: 1.6 mg。

ステップ 2: 2-[1-(4-ブロモフェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾル-3-イル]-プロパン-2-オール

1-(4-ブロモフェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル(400 mg)を、乾燥テトラヒドロフラン 10 mL に溶解させ、臭化メチルマグネシウム(テトラヒドロフラン中 3 M 溶液 1 mL)を添加し、反応混合物を室温で 3 時間攪拌する。水を添加し、反応混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を収集し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン/酢酸エチル 100:0→50:50)、標題化合物を得る。収量: 390 mg。

【0 4 7 5】

中間体 5 2 f m

1-[4-(4-ブロモフェニル)-3,5-ジメチルピラゾル-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール

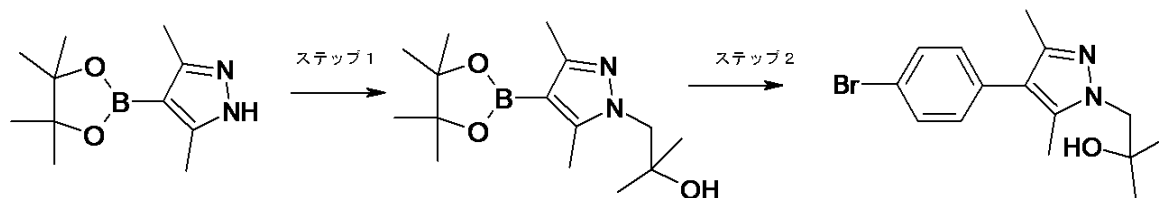
10

20

30

40

【化 1 8 9】



【0 4 7 6】

ステップ 1：1-〔3, 5-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)-ピラゾル-1-イル〕-2-メチル-プロパン-2-オール

10

マイクロ波バイアル中、3, 5-ジメチルピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル (500 mg) を酸化イソブチレン (1 mL) に溶解させ、炭酸セシウム (147 mg) を添加し、反応混合物を、マイクロ波照射 (100 W) の下で 120 °C において 30 分間攪拌する。酢酸エチルを添加し、反応混合物を濾過する。有機相を真空下で濃縮して標題化合物を得、次のステップでさらなる精製なしに使用する。収量：630 mg。

ステップ 2：1-〔4-(4-ブロモフェニル)-3, 5-ジメチル-ピラゾル-1-イル〕-2-メチル-プロパン-2-オール

標題化合物を、中間体 52fa と同様に、1-〔3, 5-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)-ピラゾル-1-イル〕-2-メチル-プロパン-2-オールから出発して調製する。

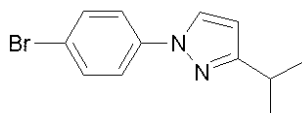
20

【0 4 7 7】

中間体 52fn

1-(4-ブロモフェニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール

【化 1 9 0】



標題化合物を、中間体 52fha と同様に、3-イソプロピルピラゾールから出発して調製する。

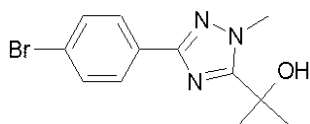
30

【0 4 7 8】

中間体 52fo

2-〔5-(4-ブロモフェニル)-2-メチル-2H-〔1, 2, 4〕トリアゾル-3-イル〕-プロパン-2-オール

【化 1 9 1】



2-ヒドロキシイソ酪酸 (1.1 g)、N, N, N', N'-テトラメチル-O-(ベンゾトリアゾル-1-イル)ウロニウムテトラフルオロボラート (2.04 g) およびトリエチルアミン (2 g) を、アセトニトリル 20 mL 中で室温において 5 分間攪拌し、4-ブロモ-N-(メチルアミノ)ベンゼンカルボキシイミドアミド (国際公開第 2009/105500 号、2009 年) (2 g) を添加し、反応混合物を室温で 24 時間攪拌し、次に 80 °C で 2 時間攪拌する。溶媒を真空下で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (シクロヘキサン/酢酸エチル 100:0 → 50:50)、標題化合物を得る。収量：280 mg。

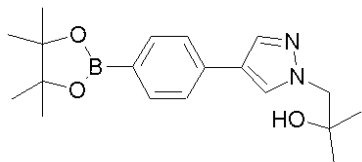
40

【0 4 7 9】

中間体 52ga

50

2-メチル-1-〔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)-フェニル〕-ピラゾル-1-イル〕-プロパン-2-オール
【化192】

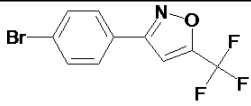
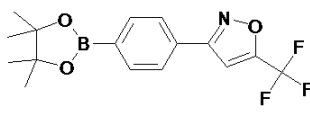
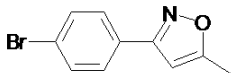
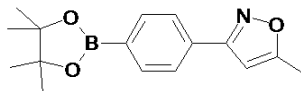
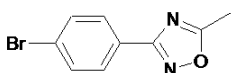
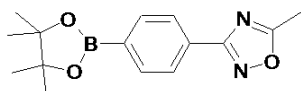
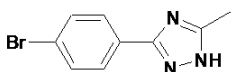
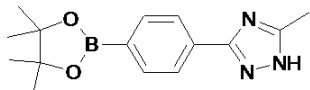
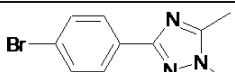
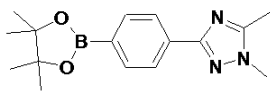
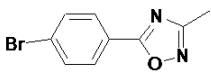
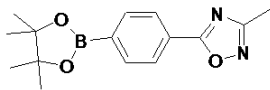


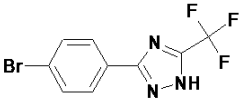
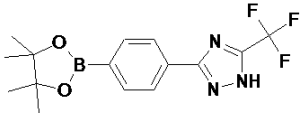
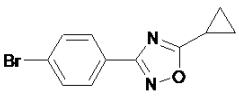
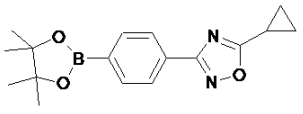
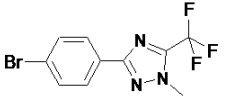
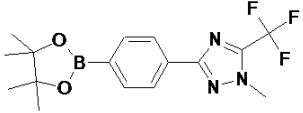
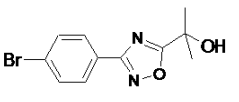
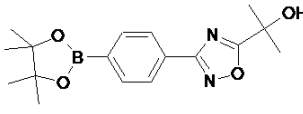
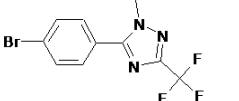
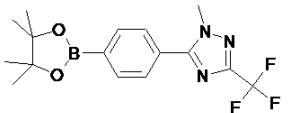
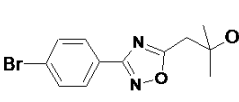
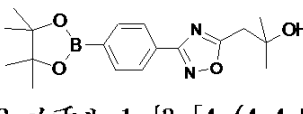
中間体52fa(452mg)を1,4-ジオキサン25mL中で攪拌し、ビス(ピナコラート)ジボロン(405mg)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)(100mg)および酢酸カリウム(324mg)を添加し、反応混合物を、窒素雰囲気下で100℃において6時間攪拌する。溶媒を除去する。水を添加し、反応混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を収集し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン/酢酸エチル100:0→50:50)、標題化合物を得る。収量: 310mg。

【0480】

以下の表の中間体を、対応する出発ブロモアリアル中間体から、中間体52gaに記載の手順に類似の手順に従って調製する。

【表 18】

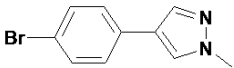
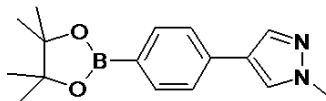
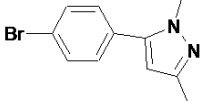
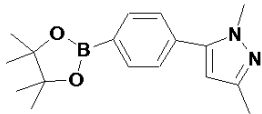
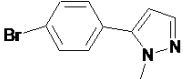
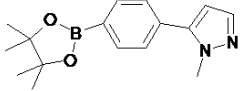
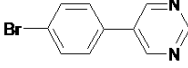
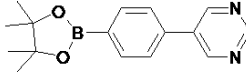
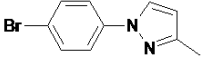
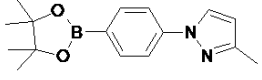
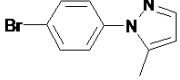
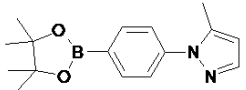
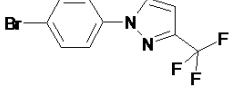
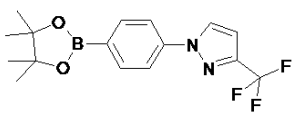
出発プロモアリアル中間体	中間体	分子構造および名称
 Martins, Marcos A. P et al. Journal of Heterocyclic Chemistry, 1996 , vol. 33, # 6 p. 1619 - 1622	52gb	 3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-イソオキサゾール
 Tang, Shibing et al. Organic Letters, 2009 , vol. 11, # 17 p. 3982 - 3985	52gc	 5-メチル-3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-イソオキサゾール
 国際公開第2006/40192号、2006年;	52gd	 5-メチル-3-[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)-フェニル]-[1,2,4]オキサジアゾール
 Ueda, Satoshi et al. Journal of the American Chemical Society, 2009 , vol. 131, # 42 p. 15080 - 15081	52ge	 5-メチル-3-[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)-フェニル]-1H-[1,2,4]トリアゾール
 国際公開第2009/105500号、2009年;	52gf	 1,5-ジメチル-3-[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)-フェニル]-1H-[1,2,4]トリアゾール
 国際公開第2004/101546号、2004年	52gg	 3-メチル-5-[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)-フェニル]-[1,2,4]オキサジアゾール

 52fb	52gh	 3-[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)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール
 52fc	52gi	 5-シクロプロピル-3-[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)-フェニル]-[1,2,4]オキサジアゾール
 52fdb	52gj	 1-メチル-3-[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)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール
 52fe	52gk	 2-{3-[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)-フェニル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル}-プロパン-2-オール
 52fda	52gl	 1-メチル-5-[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)-フェニル]-3-トリフルオロメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール
 52fea	52gka	 2-メチル-1-{3-[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)-フェニル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル}-プロパン-2-オール

10

20

30

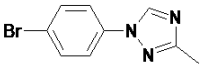
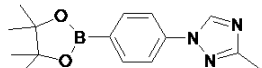
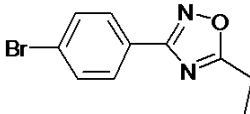
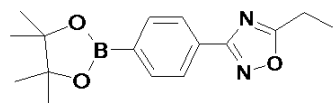
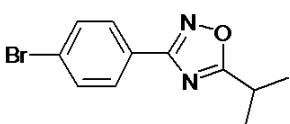
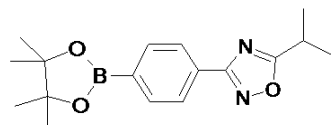
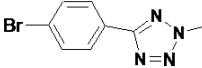
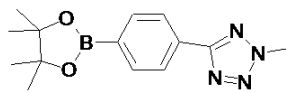
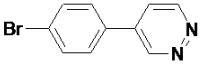
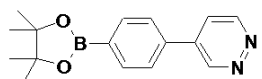
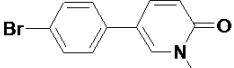
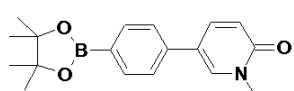
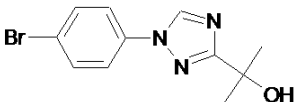
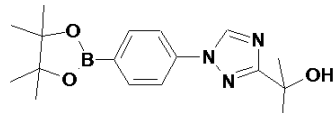
 52ff	52gm	 1-メチル-4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-ピラゾール
 52fg	52gn	 1,3-ジメチル-5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-ピラゾール
 国際公開第2009/69044号、2009年	52go	 1-メチル-5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-ピラゾール
 欧州特許第2166015号、2010年	52gp	 5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-ピリミジン
 52fha	52gra	 3-メチル-1-[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)-フェニル]-1H-ピラゾール
 52fhb	52grb	 5-メチル-1-[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)-フェニル]-1H-ピラゾール
 Suh, Jeehee et al. Bulletin of the Korean Chemical Society, 2012, vol. 33, # 6 p.2067 - 2070	52gs	 1-[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)-フェニル]-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

10

20

30

40

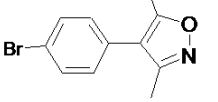
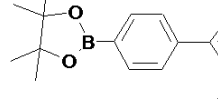
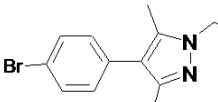
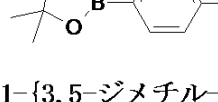
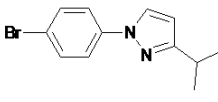
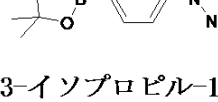
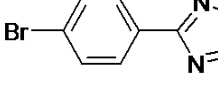
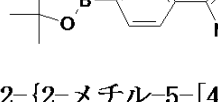
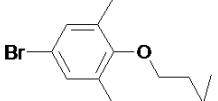
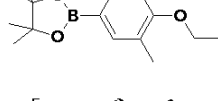
 52fi	52gt	 3-メチル-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-[1,2,4]トリアゾール
 52fca	52gu	 5-エチル-3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-[1,2,4]オキサジアゾール
 52fcb	52gw	 5-イソプロピル-3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-[1,2,4]オキサジアゾール
 国際公開第2008/108602号、2008年	52gx	 2-メチル-5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-2H-テトラゾール
 52fj	52gy	 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)-フェニル]-ピリダジン
 52fk	52gz	
 52fl	52gza	 2-{1-[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)-フェニル]-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-プロパン-2-オール

10

20

30

40

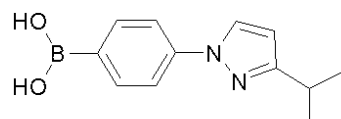
 国際公開第2004/74270号、2004年	52gzb	 3,5-ジメチル-4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-イソオキサゾール
 52fm	52gzc	 1-{3,5-ジメチル-4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-ピラゾール-1-イル}-2-メチルプロパン-2-オール
 52fn	52gzd	 3-イソプロピル-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-ピラゾール
 52fo	52gze	 2-{2-メチル-5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-プロパン-2-オール
 50w	52gzf	 4-[2,6-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)-フェノキシ]-2-メチルブタン-2-オール

【0481】

中間体 52gzda

4-(3-イソプロピルピラゾール-1-イル)-ボロン酸

【化193】



中間体 52gzd (3.6 g)、メタ過ヨウ素酸ナトリウム (24.7 g) および酢酸アンモニウム (8.9 g) を、アセトン 40 mL および水 40 mL 中で室温において終夜攪拌する。反応混合物を濾過し、溶媒を濃縮する。残渣を 0℃ に冷却し、塩基性 pH になるまで 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を添加する。有機相をジクロロメタンで抽出し、分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、標題化合物を得る。収量：390 mg。

【0482】

中間体 52gzg

10

20

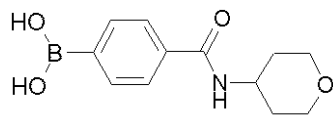
30

40

50

4-（テトラヒドロピラン-4-イルカルボモイル）-ベンゼンボロン酸

【化194】



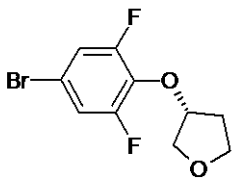
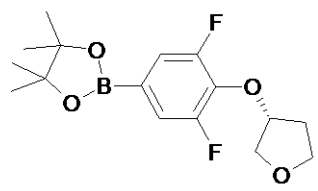
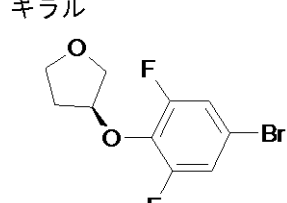
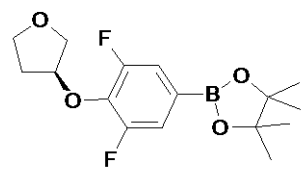
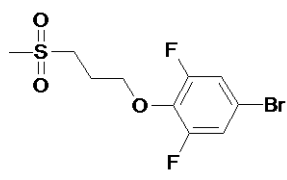
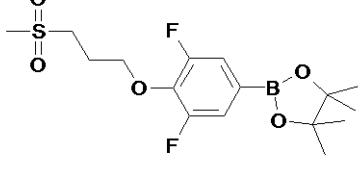
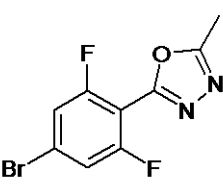
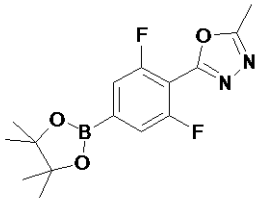
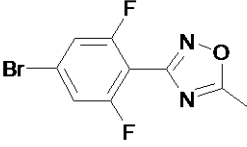
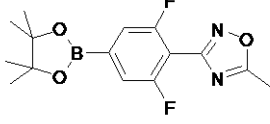
4-カルボキシフェニルボロン酸（500mg）および塩酸4-アミノテトラヒドロフラン（aminoetrahydrofurane）（413mg）のテトラヒドロフラン20mL中混合物に、N，N'-ジイソプロピルエチルアミン（1.55g）およびN，N'，N'-テトラメチル-O-（ベンゾトリアゾル-1-イル）ウロニウムテトラフルオロボラート（953mg）を添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌する。溶媒を除去し、残渣を1M塩酸水溶液と酢酸エチルに分ける。沈殿した固体を濾過し、真空下で乾燥させて、標題化合物を得る。収量：537mg。

【0483】

以下の表の中間体を、対応する出発プロモアリアル中間体から、中間体52gaに記載の手順に類似の手順に従って調製する。

【表19】

出発プロモアリアル中間体	中間体	分子構造および名称
50ua	52gzua	4-[2,6-ジフルオロ-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)-フェノキシメチル]-テトラヒドロピラン-4-オール
50ub	52gzub	1-[2,6-ジフルオロ-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)-フェノキシ]-2-メチルプロパン-2-オール
50uc	52gzuc	4-[2,6-ジフルオロ-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)-フェノキシ]-2-メチルブタン-2-オール

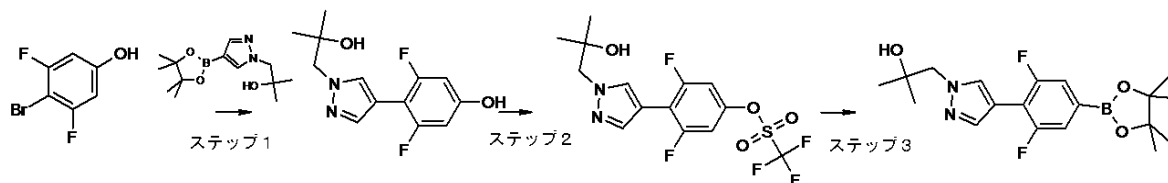
 50ud キラル	52gzud	 キラル 2-{3,5-ジフルオロ-4-[(R)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-フェニル}-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン	10
 50ue キラル	52gzue	 キラル 2-{3,5-ジフルオロ-4-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-フェニル}-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン	
 52uf	52gzuf	 2-[3,5-ジフルオロ-4-(3-メタンスルホニルプロポキシ)-フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン	20
 50ug	52gzug	 2-[2,6-ジフルオロ-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)-フェニル]-5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール	30
 50uh	52gzuh	 3-[2,6-ジフルオロ-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)-フェニル]-5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール	40

【 0 4 8 4 】

中間体 5 2 g z u i

1 - { 4 - [2 , 6 - ジフルオロ - 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) - フェニル] - ピラゾル - 1 - イル } - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール

【化 1 9 5】



【0 4 8 5】

ステップ 1 : 3, 5-ジフルオロ-4-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾル-4-イル]-フェノール

10

標題化合物を、中間体 5 2 a a の調製のステップ 1 に記載のものに従って、1-[3, 5-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)-ピラゾル-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オールおよび 4-ブromo-3, 5-ジフルオロフェノールから調製する。

【0 4 8 6】

ステップ 2 : トリフルオロメタンスルホン酸 3, 5-ジフルオロ-4-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾル-4-イル]-フェニルエステル

3, 5-ジフルオロ-4-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾル-4-イル]-フェノール (900 mg) を、ジクロロメタン 10 mL 中で 0℃ において攪拌する。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.41 mL) を滴加し、反応混合物を 30 分間攪拌する。反応混合物を重炭酸塩飽和水溶液とジクロロメタンに分け、有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、標題化合物を得る。収量 : 900 mg。

20

【0 4 8 7】

ステップ 3 : 1-{4-[2, 6-ジフルオロ-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)-フェニル]-ピラゾル-1-イル}-2-メチルプロパン-2-オール

標題化合物を、中間体 5 2 g a と同様にして、トリフルオロメタンスルホン酸 3, 5-ジフルオロ-4-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾル-4-イル]-フェニルエステルから出発して調製する。

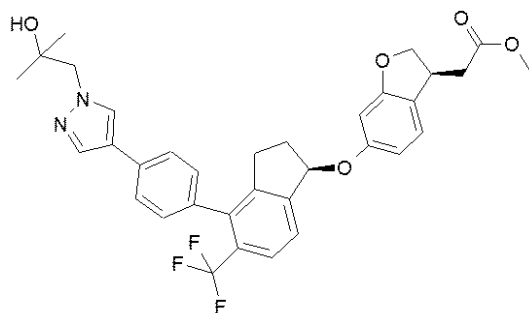
30

【0 4 8 8】

中間体 5 2 h a

[(S) - 6 - ((R) - 4 - { 4 - [1 - (2 - ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 1H-ピラゾル-4-イル] - フェニル } - 5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ) - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル] - 酢酸メチルエステル

【化 1 9 6】



40

中間体 5 2 a (89 mg)、中間体 5 2 g a (86 mg)、炭酸カリウム (78 mg)、2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール (21 mg) およびトリシクロヘキシルホスフィン (4 mg) を、1, 4-ジオキサン 4 mL および水 1 mL 中で攪拌し、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (7 mg) を添加し、反応混合物を 110℃ で 1 時間攪拌する。水を添加し、反応混合物を酢酸エチルで抽出する。有

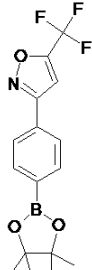
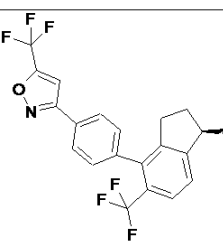
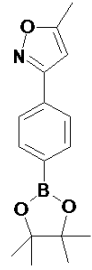
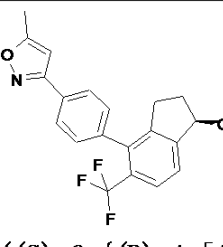
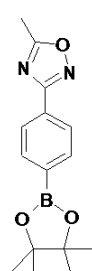
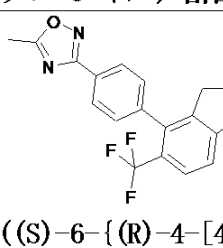
50

機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して（シクロヘキサン／酢酸エチル 100：0→50：50）、標題化合物を得る。収量：34 mg。

【0489】

以下の表の中間体を、中間体 52a および対応する出発ボロン酸エステル中間体から、中間体 52ha について記載した手順と類似の手順に従って調製する。

【表 20】

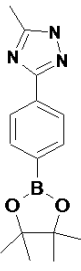
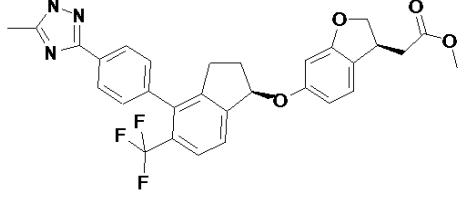
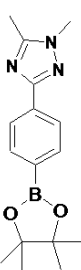
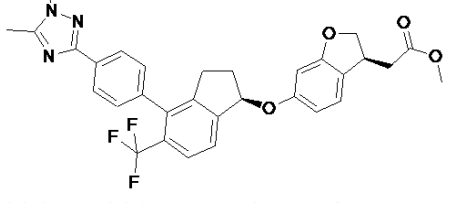
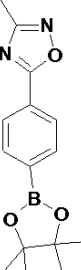
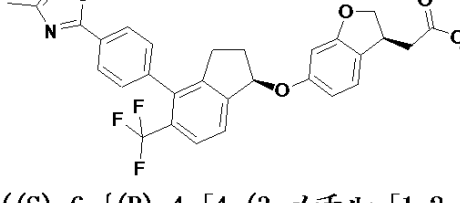
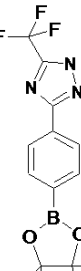
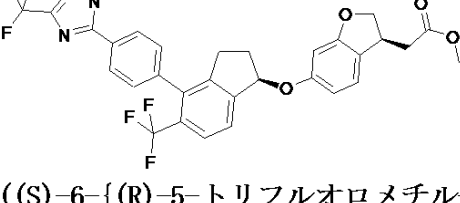
出発ボロン酸エステル/ ボロン酸中間体	中間体	分子構造および名称
 52gb	52hb	 ((S)-6-((R)-5-トリフルオロメチル-4-[4-(5-トリフルオロメチル-イソオキサゾール-3-イル)-フェニル]-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 52gc	52hc	 ((S)-6-((R)-4-[4-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 52gd	52hd	 ((S)-6-((R)-4-[4-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

10

20

30

40

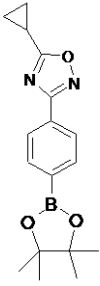
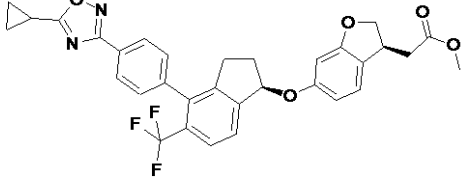
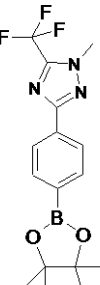
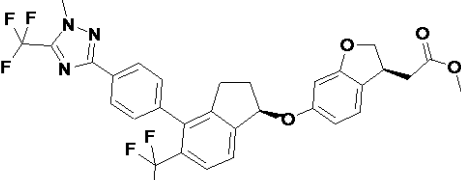
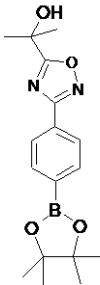
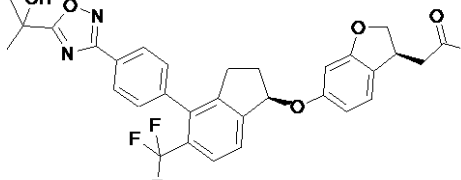
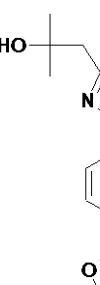
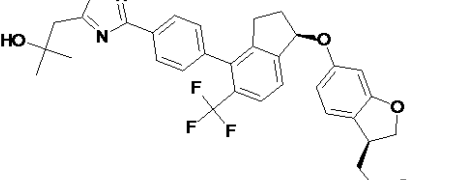
 52ge	52he	 ((S)-6-((R)-4-[4-(5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 52gf	52hf	 ((S)-6-((R)-4-[4-(1,5-ジメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 52gg	52hg	 ((S)-6-((R)-4-[4-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 52gh	52hh	 ((S)-6-((R)-5-トリフルオロメチル-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

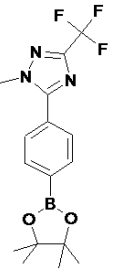
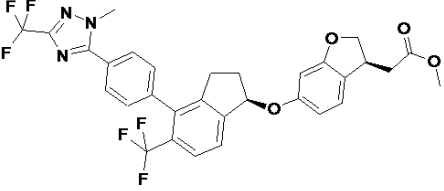
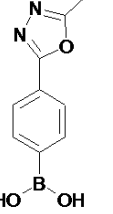
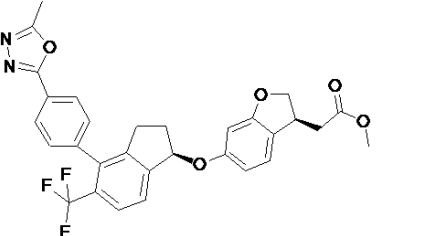
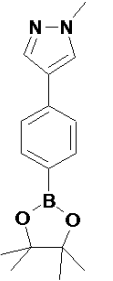
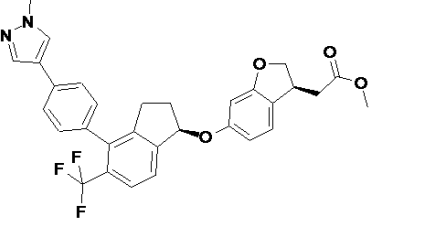
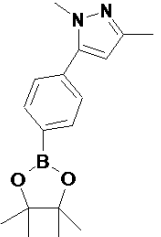
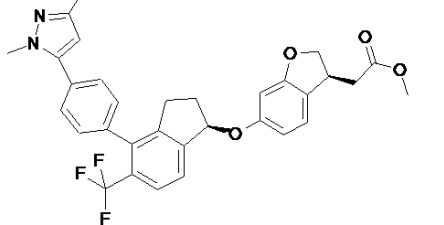
10

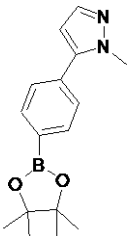
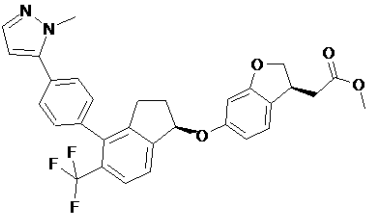
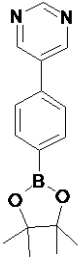
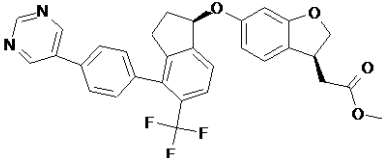
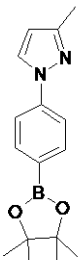
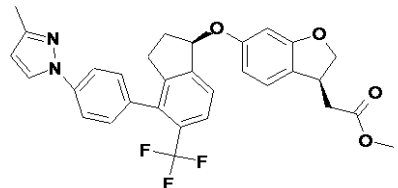
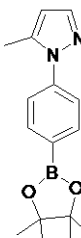
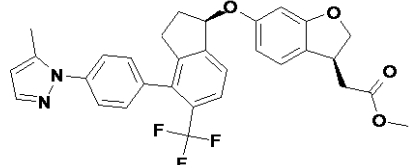
20

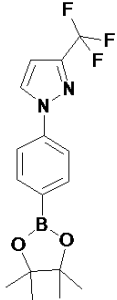
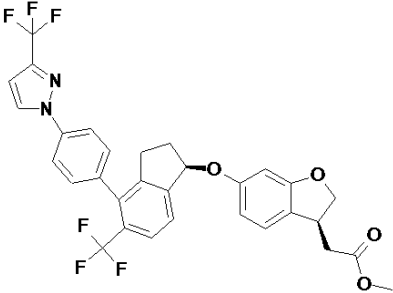
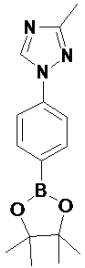
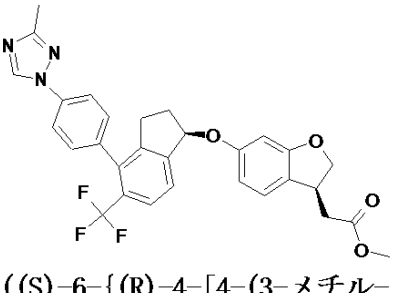
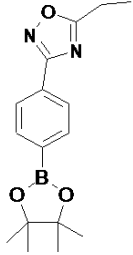
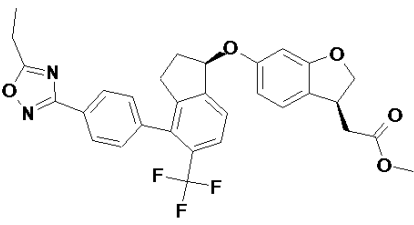
30

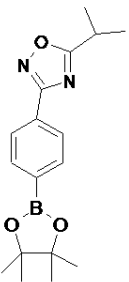
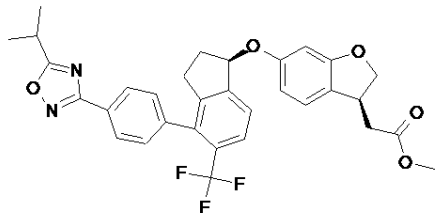
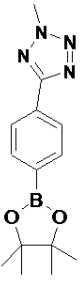
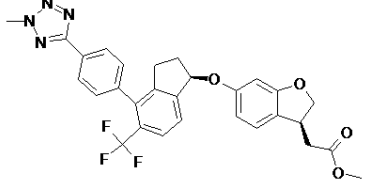
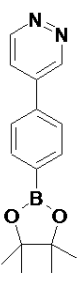
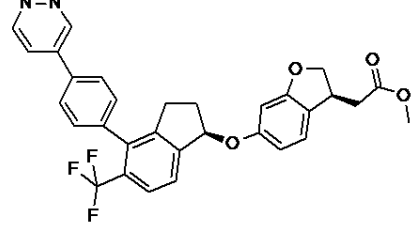
40

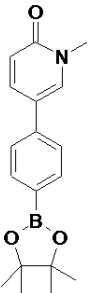
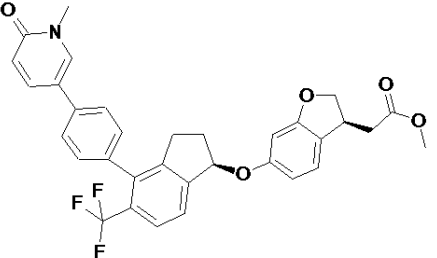
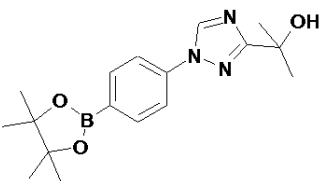
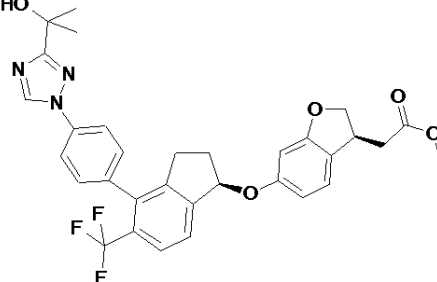
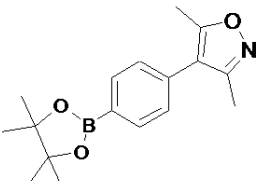
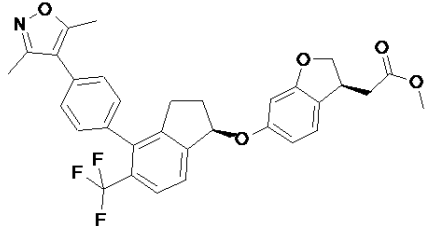
 52gi	52hi	 ((S)-6-((R)-4-[4-(5-シクロプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	10
 52gj	52hj	 ((S)-6-((R)-4-[4-(1-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	20
 52gk	52hk	 [(S)-6-((R)-4-[4-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]-酢酸メチルエステル	30
 52gka	52hka	 [(S)-6-((R)-4-[4-[5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]-酢酸メチルエステル	40

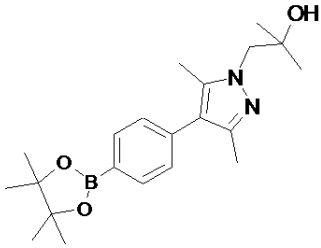
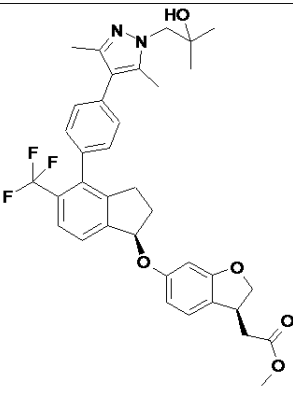
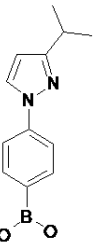
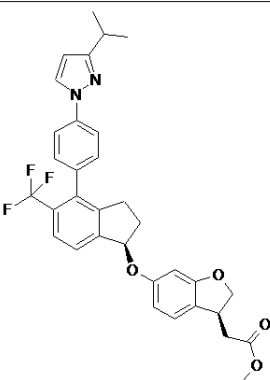
 52gl	52hl	 ((S)-6-((R)-4-[4-(2-メチル-5-トリフルオロメチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	10
 4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-ベンゼンボロン酸 市販	52hla	 ((S)-6-((R)-4-[4-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	20
 52gm	52hm	 ((S)-6-((R)-4-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	30
 52gn	52hn	 ((S)-6-((R)-4-[4-(2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	40

 52go	52ho	 ((S)-6-{(R)-4-[4-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	10
 52gp	52hp	 {(S)-6-[(R)-4-(4-ピリミジン-5-イル-フェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル	20
 52gra	52hra	 ((S)-6-{(R)-4-[4-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	30
 52grb	52hrb	 ((S)-6-{(R)-4-[4-(5-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	30

 52gs	52hs	 ((S)-6-((R)-5-トリフルオロメチル-4-[4-(3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	10
 52gt	52ht	 ((S)-6-((R)-4-[4-(3-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	20
 52gu	52hu	 ((S)-6-((R)-4-[4-(5-エチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	30

 52gw	52hw	 ((S)-6-((R)-4-[4-(5-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダナン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	10
 52gx	52hx	 ((S)-6-((R)-4-[4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダナン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	20
 52gy	52hy	 {(S)-6-[(R)-4-(4-ピリダジン-4-イル-フェニル)-5-トリフルオロメチル-インダナン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル	30

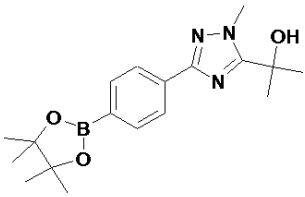
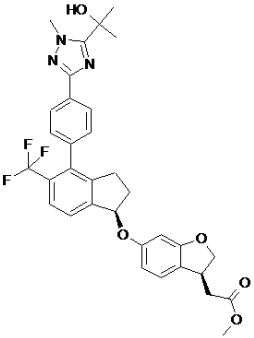
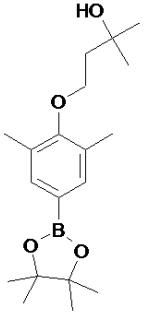
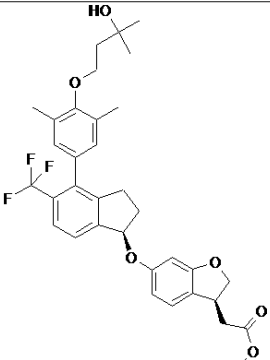
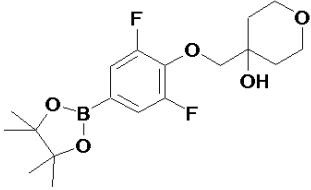
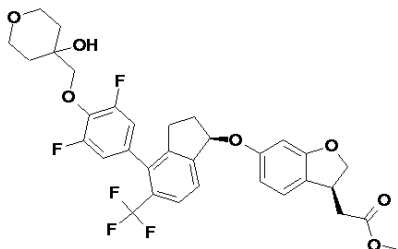
 52gz	52hz	 ((S)-6-((R)-4-[4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	10
 52gza	52hza	 [(S)-6-((R)-4-{4-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-フェニル}-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸メチルエステル	20
 52gzb	52hzb	 ((S)-6-((R)-4-[4-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	30

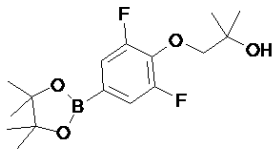
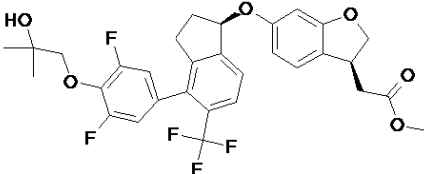
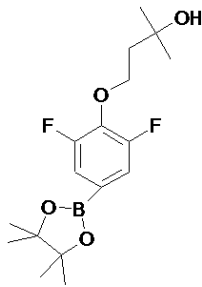
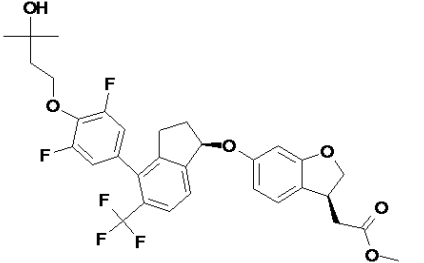
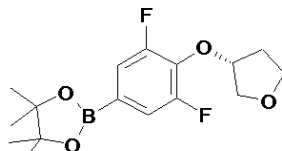
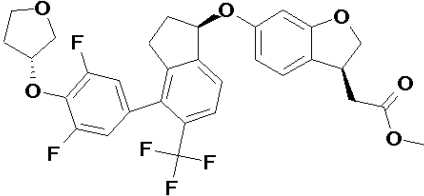
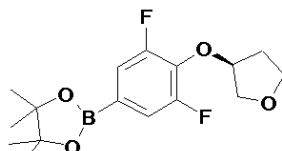
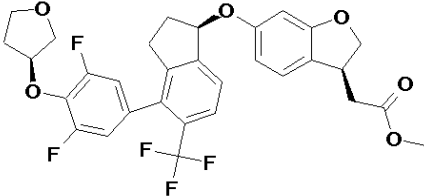
 52gzc	52hzc	 [(S)-6-((R)-4-{4-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル}-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルエステル
 52gzda	52hzd	 ((S)-6-{(R)-4-[4-(3-イソプロピル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルエステル

10

20

30

 52gze	52hze	 [(S)-6-((R)-4-{4-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェニル}-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸メチルエステル	10
 52gzf	52hzf	 ((S)-6-{(R)-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	20
 52gzua	52hzg	 ((S)-6-{(R)-4-[3,5-ジフルオロ-4-(4-ヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-4-イルメトキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	30

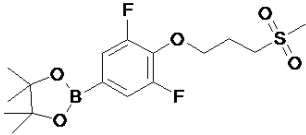
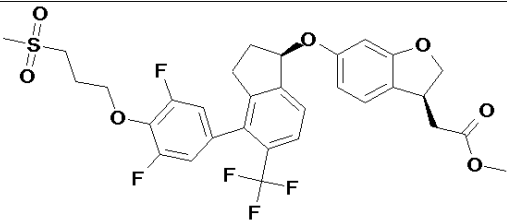
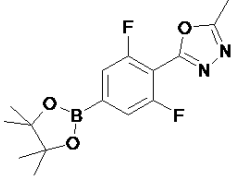
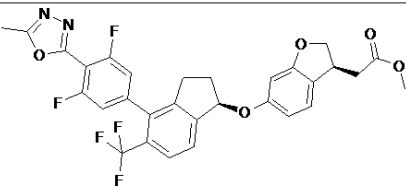
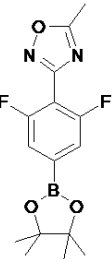
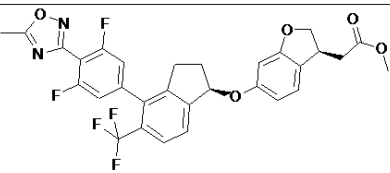
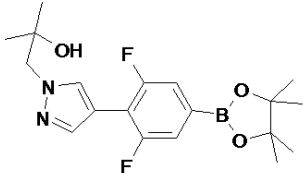
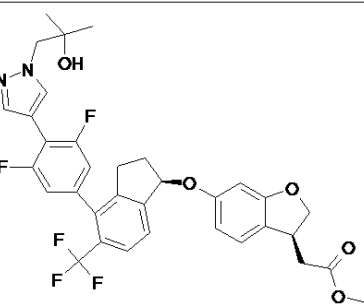
 52gzub	52hzh	 ((S)-6-((R)-4-[3,5-ジフルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 52gzuc	52hzi	 ((S)-6-((R)-4-[3,5-ジフルオロ-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 52gzud	52hzj	 [(S)-6-((R)-4-[3,5-ジフルオロ-4-[(R)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸メチルエステル
 52gzue	52hzk	 [(S)-6-((R)-4-[3,5-ジフルオロ-4-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸メチルエステル

10

20

30

40

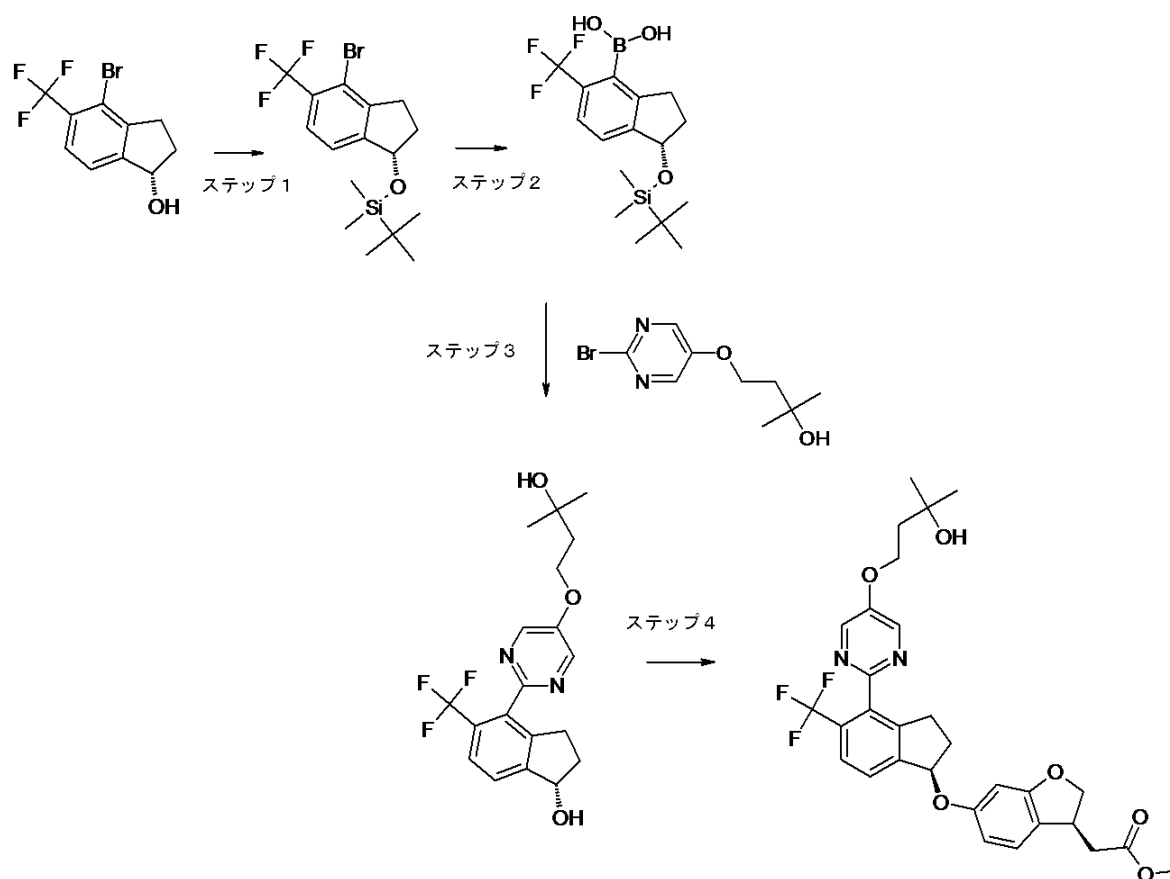
 52gzuf	52hzl	 ((S)-6-((R)-4-[3,5-ジフルオロ-4-(3-メタンスルホニルプロポキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 52gzug	52hzm	 ((S)-6-((R)-4-[3,5-ジフルオロ-4-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 52gzuu	52hzn	 ((S)-6-((R)-4-[3,5-ジフルオロ-4-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 52gzui	52hzo	 [(S)-6-((R)-4-{3,5-ジフルオロ-4-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル}-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸メチルエステル

【0490】

中間体 52 h z p

((S)-6-((R)-4-[5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-ピリミジン-2-イル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

【化 1 9 7】



10

20

【0 4 9 1】

ステップ1：（（S）-4-ブromo-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ）-tert-ブチル-ジメチル-シラン

（（S）-4-ブromo-5-トリフルオロメチル-インダン-1-オール（1 g）、tert-ブチル-ジメチルクロロシラン（895 mg）、イミダゾール（810 mg）および4-ジメチルアミノピリジン（45 mg）を、ジクロロメタン20 mL中で室温において1時間攪拌する。反応混合物を水で洗浄し、有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（シクロヘキサン／酢酸エチル100：0→90：10）、標題化合物を得る。収量：1.32 g。

30

【0 4 9 2】

ステップ2：（（S）-1-（tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ）-5-トリフルオロメチル-インダン-4-ボロン酸

（（（S）-4-ブromo-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ）-tert-ブチル-ジメチル-シラン（1.2 g）を、テトラヒドロフラン20 mL中で-78℃において攪拌し、2 MのN-ブチルリチウムのシクロヘキサン溶液（1.82 mL）を添加し、反応混合物を2時間攪拌する。ホウ酸トリイソプロピル（800 mg）を添加し、反応混合物を-78℃で30分間攪拌し、次に室温に戻し、1時間攪拌する。飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、反応混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相をラインで洗浄し、分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して標題化合物を得る。収量：1.14 g。

40

【0 4 9 3】

ステップ3：（（S）-4-[5-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-ピリミジン-2-イル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-オール

マイクロ波バイアル中、中間体50z（99 mg）、（（S）-1-（tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ）-5-トリフルオロメチル-インダン-4-ボロン酸（1

50

0 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(46 mg)および重炭酸塩飽和水溶液(450 mL)を、1, 2-ジメトキシエタン2 mLに懸濁させる。反応混合物を、MWオーブンで120℃において1時間照射する(50 W)。溶媒を除去し、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、反応混合物をジクロロメタンで抽出する。有機相をブラインで洗浄し、層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン/酢酸エチル90:10→40:60)、標題化合物を得る。収量: 55 mg。

【0494】

ステップ4: ((S)-6-{(R)-4-[5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-ピリミジン-2-イル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

10

標題化合物を、中間体1の調製のステップ6に見られる通り、メチル2-((S)-6-((R)-4-ブromo-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートと同様にして調製する。

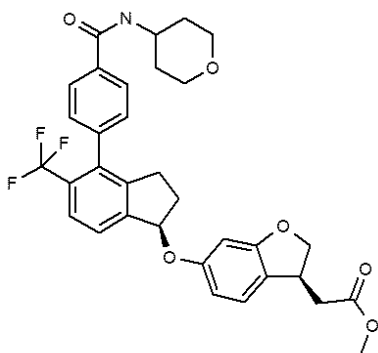
【0495】

中間体52h z q

((S)-6-{(R)-4-[4-(テトラヒドロピラン-4-イルカルバモイル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

【化198】

20



30

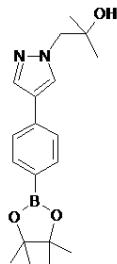
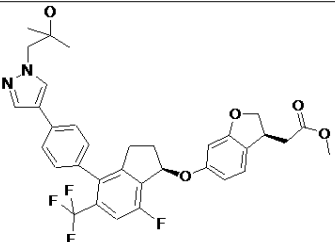
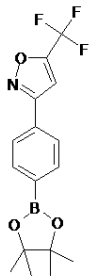
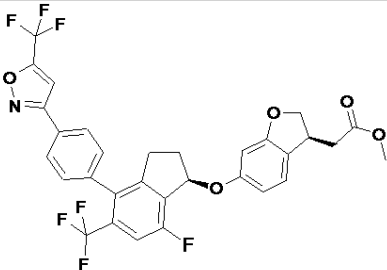
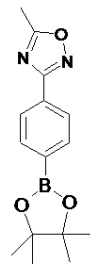
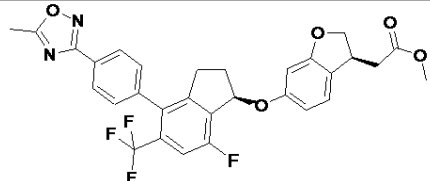
中間体52a(70 mg)、中間体52g z g(186 mg)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N, N'-ジメチルアミノ)ビフェニル(6 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(14 mg)および炭酸ナトリウム(56 mg)を、トルエン10 mLおよび水5 mL中で90℃において4時間攪拌し、次に、室温で終夜攪拌する。反応混合物を水で洗浄し、有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シクロヘキサン/酢酸エチル70:30→50:50)、標題化合物を得る。収量: 31 mg。

【0496】

以下の表の中間体を、中間体52bおよび対応する出発ボロン酸エステル中間体から、中間体52haに記載の手順に類似の手順に従って調製する。

40

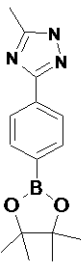
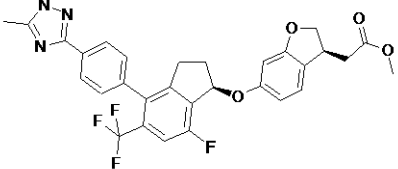
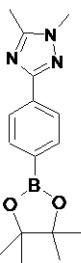
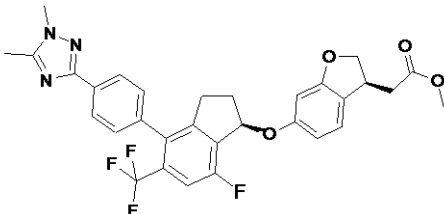
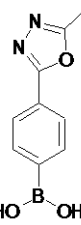
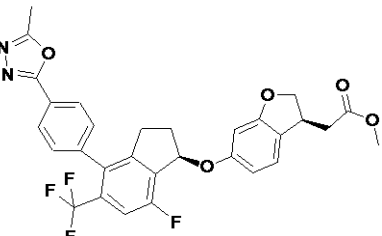
【表 2 1】

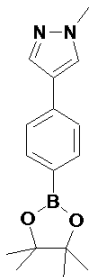
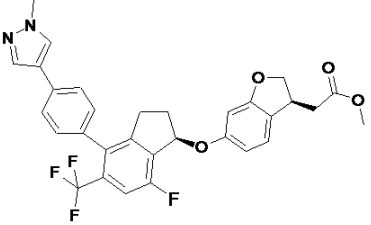
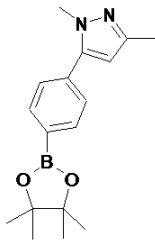
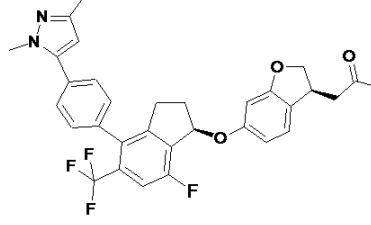
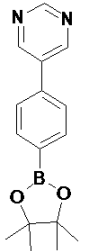
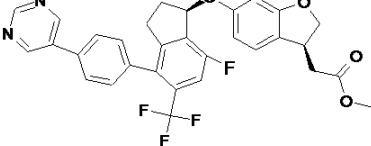
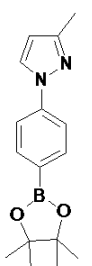
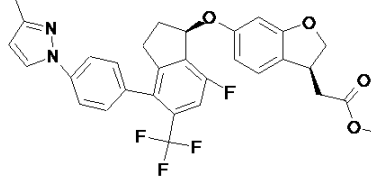
出発ボロン酸エステル/ ボロン酸中間体	中間体	分子構造および名称
 52ga	52ia	 [(S)-6-((R)-7-フルオロ-4-{4-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル}-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸メチルエステル
 52gb	52ib	 ((S)-6-{(R)-7-フルオロ-5-トリフルオロメチル-4-[4-(5-トリフルオロメチル-イソオキサゾール-3-イル)-フェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 52gd	52ic	 ((S)-6-{(R)-7-フルオロ-4-[4-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

10

20

30

 52ge	52id	 ((S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	10
 52gf	52ie	 ((S)-6-[(R)-4-[4-(1,5-ジメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-7-フルオロ-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	20
 HO-B-OH 4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-ベンゼンボロン酸 市販	52if	 ((S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	30

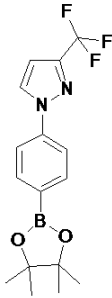
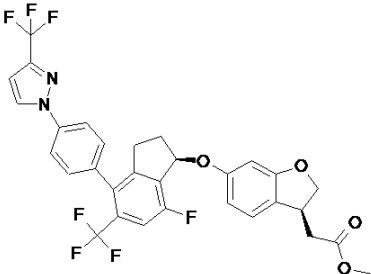
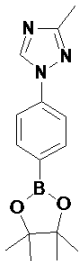
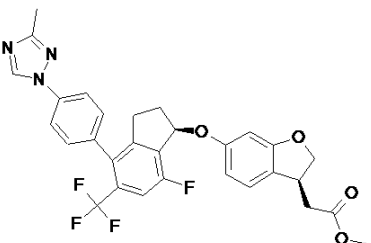
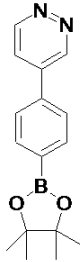
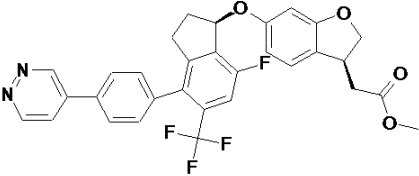
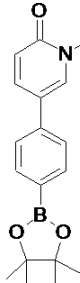
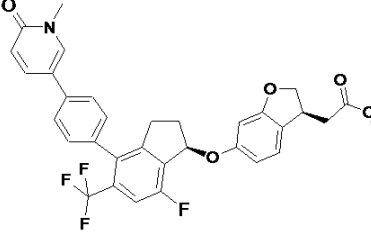
 52gm	52ig	 ((S)-6-{{(R)-7-フルオロ-4-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 52gn	52ih	 ((S)-6-{{(R)-4-[4-(2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-7-フルオロ-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル
 52gp	52ii	 {{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(4-ピリミジン-5-イル-フェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル
 52gra	52ij	 ((S)-6-{{(R)-7-フルオロ-4-[4-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

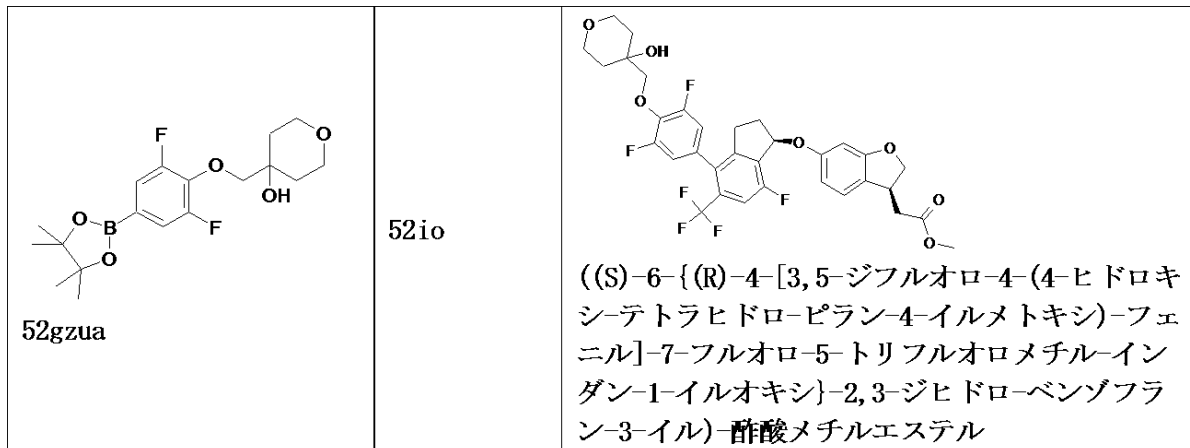
10

20

30

40

 52gs	52ik	 ((S)-6-{(R)-7-フルオロ-5-トリフルオロメチル-4-[4-(3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	10
 52gt	52il	 ((S)-6-{(R)-7-フルオロ-4-[4-(3-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	20
 52gy	52im	 {(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(4-ピリダジン-4-イル-フェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル	30
 52gz	52in	 ((S)-6-{(R)-7-フルオロ-4-[4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル	40



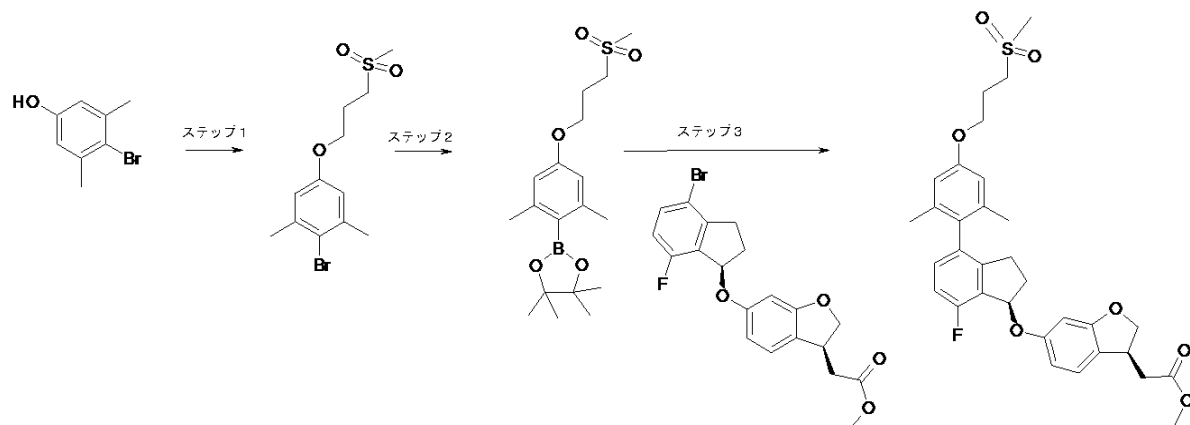
10

【0497】

中間体 53

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化199】



20

30

【0498】

ステップ1：2-ブromo-1,3-ジメチル-5-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)ベンゼン

4-ブromo-3,5-ジメチルフェノール (0.5 g)、3-メチルチオプロパノール (0.25 mL)、トリフェニルホスフィン (710 mg) およびジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート (624 mg) を、ジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、2時間攪拌する。3-クロロ過安息香酸 (1.3 g) を添加し、混合物を終夜攪拌する。混合物を飽和炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、有機相を、相分離カートリッジを通過させることによって収集し、溶媒を真空下で除去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して (シクロヘキサン/酢酸エチル 100:0 → 0:100)、標題化合物 (480 mg) を得る。

40

【0499】

ステップ2：2-(2,6-ジメチル-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

2-ブromo-1,3-ジメチル-5-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)ベンゼン (100 mg)、ビス(ピナコラート)ジボロン (158 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]-ジクロロパラジウム(II) (23 mg) および酢酸カリウム (92 mg) を、マイクロ波バイアルに入れた乾燥1,4-ジオキサン (3 mL) に懸濁させ、窒素流で5分間脱気する。混合物を、マイクロ波照射の下で110

50

℃において60分間加熱する。混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、有機相を乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して（シクロヘキサン／酢酸エチル100：0→0：100）、標題化合物（110mg）を得る。

LC（方法19）： t_R = 1.24分；質量スペクトル： m/z = 386 $[M+NH_4]^+$ 。

【0500】

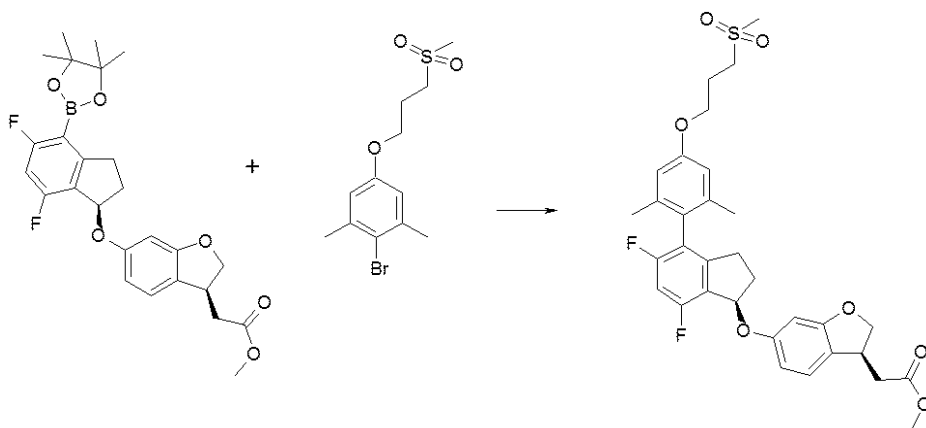
ステップ3：メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート
メチル2-((S)-6-((R)-4-ブromo-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート [中間体13、ステップ3] (32mg)、2-(2,6-ジメチル-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (42mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]-ジクロロパラジウム(II) (6mg)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン (4mg) および炭酸セシウム (50mg) を、トルエン (2mL) に懸濁させ、窒素流で5分間脱気する。混合物を、マイクロ波照射の下で120℃において90分間加熱する。混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、有機相を乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して（シクロヘキサン／酢酸エチル100：0→50：50）、標題化合物 (9mg) を得る。LC（方法19）： t_R = 1.38分；質量スペクトル： m/z = 583 $[M+H]^+$ 。

【0501】

中間体54

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-5,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化200】



【0502】

メチル2-((S)-6-((R)-5,7-ジフルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (中間体52、220mg)、2-ブromo-1,3-ジメチル-5-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)ベンゼン (中間体53、ステップ1；153mg)、酢酸パラジウム(II) (7mg)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(S-Phos) (13mg) および K_3PO_4 (202mg) を、トルエン (5mL) および水 (0.5mL) に懸濁させ、アルゴン流で5分間脱気する。混合物を、マイクロ波照射の下で120℃において2.5時間加熱する。混合物を酢酸エチルで希釈

し、水で洗浄し、有機相を乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して（シクロヘキサン／酢酸エチル 100：0→0：100）、標題化合物（29 mg）を得る。

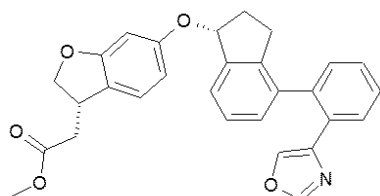
LC（方法 19）： $t_R = 1.38$ 分；質量スペクトル： $m/z = 601$ $[M+H]^+$ 。

【0503】

中間体 55

メチル 2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(オキサゾール-4-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化201】



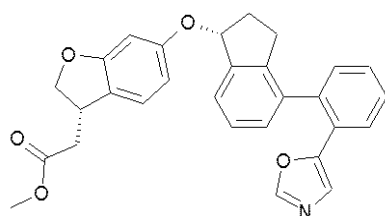
メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (45 mg) および 5-(2-ブロモフェニル)-1,3-オキサゾール (33.6 mg) を、ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解させ、アルゴンでパージする。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)のジクロロメタンとの錯体 (1:1) (8.2 mg) および Cs_2CO_3 水溶液 (0.1 mL, 2 mol/L) を添加し、反応混合物を、封止バイアル中で 80 °C において終夜振とうする。反応混合物をトリフルオロ酢酸水溶液で酸性にし、濾過し、逆相 HPLC によってクロマトグラフィー処理する。生成物画分を収集し、凍結乾燥させて、標題化合物を得る。収量：15.7 mg；LC（方法 22）： $t_R = 1.67$ 分；質量スペクトル (ESI⁺)： $m/z = 490$ $[M+Na]^+$ 。

【0504】

中間体 56

メチル 2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化202】



【0505】

メチル 2-((S)-6-((R)-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (45 mg) および 5-(2-ブロモフェニル)-1,3-オキサゾール (33.6 mg) を、ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解させ、アルゴンでパージする。[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II) (6.5 mg) および Cs_2CO_3 水溶液 (0.1 mL, 2 mol/L) を添加し、反応混合物を、封止バイアル中で 80 °C において終夜振とうする。反応混合物をトリフルオロ酢酸水溶液で酸性にし、濾過し、逆相 HPLC によってクロマトグラフィー処理する。生成物画分を収集し、凍結乾燥

10

20

30

40

50

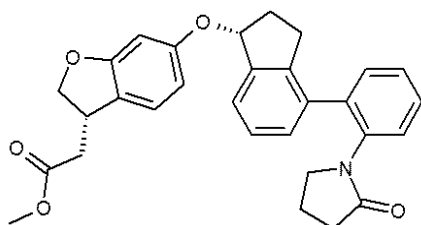
させて、標題化合物を得る。収量：25 mg；LC（方法22）： $t_R=1.67$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z=468$ [M+H]⁺。

【0506】

中間体57

メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化203】



10

メチル2-((S)-6-((R)-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (45 mg) および1-(2-ブロモフェニル)ピロリジン-2-オン (36.0 mg) を、ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解させ、アルゴンでパージする。[1,1'-ビス(ジ-tertブチルホスフィノ)-フェロセン]-ジクロロパラジウム(II) (6.5 mg) およびC₂CO₃水溶液 (0.1 mL, 2 Mol/L) を添加し、反応混合物を、封止バイアル中で80℃において終夜振とうする。反応混合物をトリフルオロ酢酸水溶液で酸性にし、濾過し、逆相HPLCによってクロマトグラフィー処理する。生成物画分を収集し、凍結乾燥させて、標題化合物を得る。収量：16.4 mg；LC（方法11）： $t_R=1.04$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z=484$ [M+H]⁺。

20

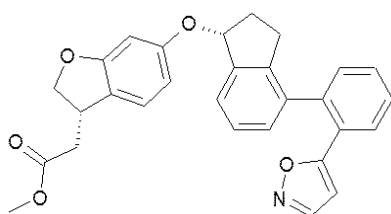
【0507】

中間体58

メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(イソキサゾール-5-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

30

【化204】



【0508】

メチル2-((S)-6-((R)-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (45 mg) および5-(2-ブロモフェニル)イソオキサゾール (33.6 mg) をジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解させ、アルゴンでパージする。[1,1'-ビス(ジ-tertブチルホスフィノ)-フェロセン]-ジクロロパラジウム(II) (6.5 mg) およびC₂CO₃水溶液 (0.1 mL, 2 Mol/L) を添加し、反応混合物を、封止バイアル中で80℃において5時間振とうする。反応混合物をトリフルオロ酢酸水溶液で酸性にし、濾過し、逆相HPLCによってクロマトグラフィー処理する。生成物画分を収集し、凍結乾燥させて、標題化合物を得る。収量：3 mg；LC（方法11）： $t_R=1.14$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z=490$ [M+Na]⁺。

40

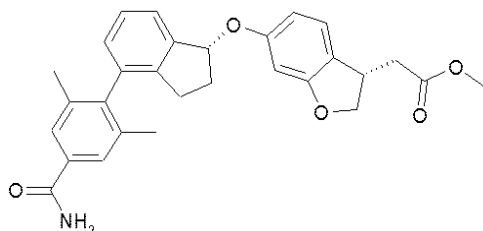
50

【0509】

中間体59

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-カルバモイル-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化205】



10

メチル 2-((S)-6-((R)-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (45 mg) および 4-ブromo-3,5-ジメチルベンズアミド (34.2 mg) を、ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解させ、アルゴンでパージする。[1,1'-ビス(ジ-tertブチルホスフィノ)-フェロセン]-ジクロロパラジウム(II) (6.5 mg) および Cs_2CO_3 水溶液 (0.1 mL, 2 Mol/L) を添加し、反応混合物を、封止バイアル中で 80℃ において 5 時間振とうする。反応混合物をトリフルオロ酢酸水溶液で酸性にし、濾過し、逆相 HPLC によってクロマトグラフィー処理する。生成物画分を収集し、凍結乾燥させて、標題化合物を得る。収量: 21.9 mg; LC (方法 23): $t_R = 1.88$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 472$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

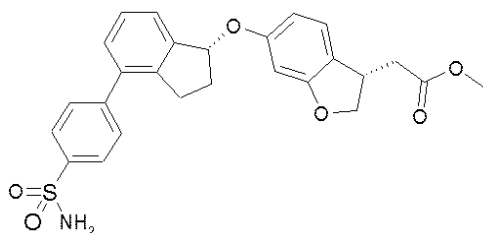
20

【0510】

中間体60

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-スルファモイルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化206】



30

【0511】

メチル 2-((S)-6-((R)-4-bromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (40.3 mg) および 4-スルファモイルフェニルboron酸 (40.2 mg) をジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解させ、アルゴンでパージする。[1,1'-ビス(ジ-tertブチルホスフィノ)-フェロセン]-ジクロロパラジウム(II) (6.5 mg) および Cs_2CO_3 水溶液 (0.1 mL, 2 Mol/L) を添加し、反応混合物を、封止バイアル中で 80℃ において 12 時間振とうする。反応混合物をトリフルオロ酢酸水溶液で酸性にし、濾過し、逆相 HPLC によってクロマトグラフィー処理する。生成物画分を収集し、凍結乾燥させて、標題化合物を得る。収量: 4.8 mg。

40

【0512】

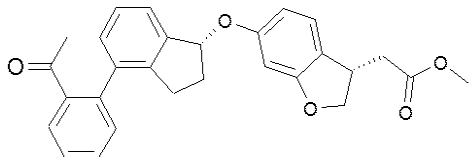
中間体61

メチル 2-((3S)-6-((1R)-4-(2-アセチルフェニル)-2,3-ジヒ

50

ドロー1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化207】



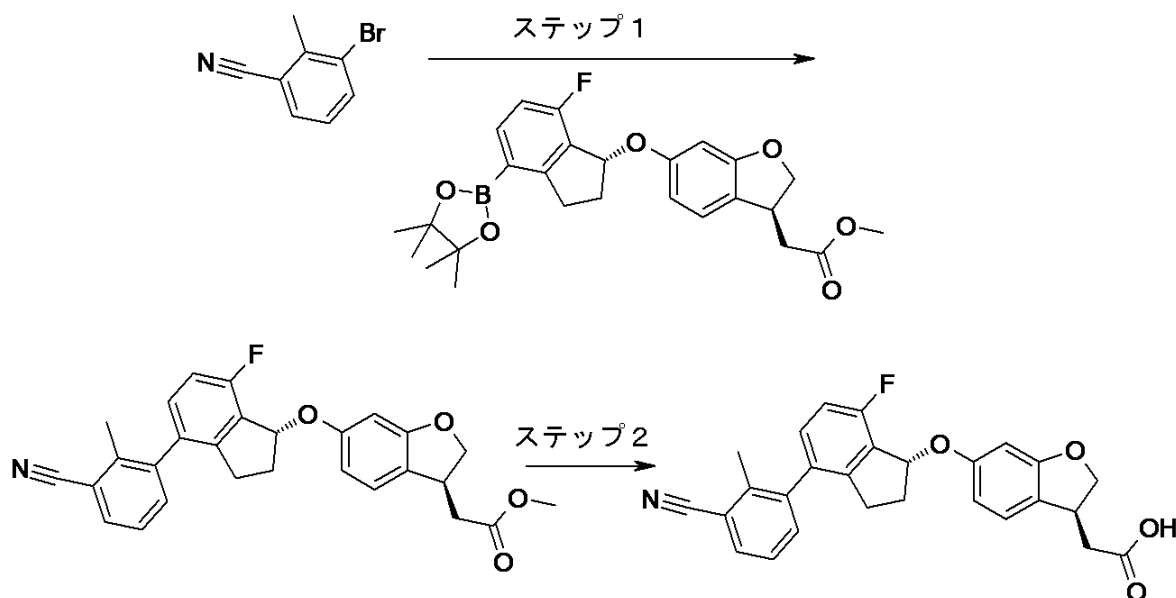
メチル2-((S)-6-((R)-4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート(40.3 mg)および2-アセチルフェニルボロン酸(32.8 mg)をジメチルホルムアミド(1 mL)に溶解させ、アルゴンでパージする。[1,1'-ビス(ジ-tertブチルホスフィノ)-フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(6.5 mg)およびC₂Cl₂O₃水溶液(0.1 mL、2 Mol/L)を添加し、反応混合物を、封止バイアル中で80℃において12時間振とうする。反応混合物をトリフルオロ酢酸水溶液で酸性にし、濾過し、逆相HPLCによってクロマトグラフィー処理する。生成物画分を収集し、凍結乾燥させて、標題化合物を得る。収量: 5.9 mg; LC(方法24): t_R=1.38分。

【0513】

中間体62

2-((3S)-6-((1R)-4-(3-シアノ-2-メチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化208】



【0514】

ステップ1: メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(3-シアノ-2-メチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

マイクロ波バイアル中、メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート(200 mg)、3-ブロモ-2-メチルベンズニトリル(169 mg)、K₃PO₄(274 mg)、酢酸パラジウム(II)(10 mg)およびジシクロヘキシル

(2', 6'-ジメトキシビフェニル-2-イル) ホスフィン (S-Phos) (18 mg) を、トルエン (10 mL) および水 (2 mL) に懸濁させ、アルゴンで10分間パージする。バイアルを封止し、混合物を100℃で4時間攪拌する。周囲温度に冷却した後、混合物を酢酸エチルと水に分ける。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 90:10)、標題化合物を得る。収量: 124 mg; LC (方法20): t_R=8.09分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z=558 [M+H]⁺。

【0515】

ステップ2: 2-((3S)-6-((1R)-4-(3-シアノ-2-メチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸

10

LiOH·H₂O (131 mg) を、メチル 2-((3S)-6-((1R)-4-(3-シアノ-2-メチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート (119 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL)、水 (1 mL) およびメタノール (1 mL) 溶液に室温で添加する。混合物を室温で12時間攪拌する。混合物を濃縮し、0℃に冷却し、水で希釈し、4MのHCl水溶液で酸性にする。得られた混合物をジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥させる (MgSO₄)。溶媒を蒸発させて、標題化合物を得る。収量: 103 mg; LC (方法20): t_R=6.30分; 質量スペクトル (ESI⁻): m/z=442 [M-H]⁻。

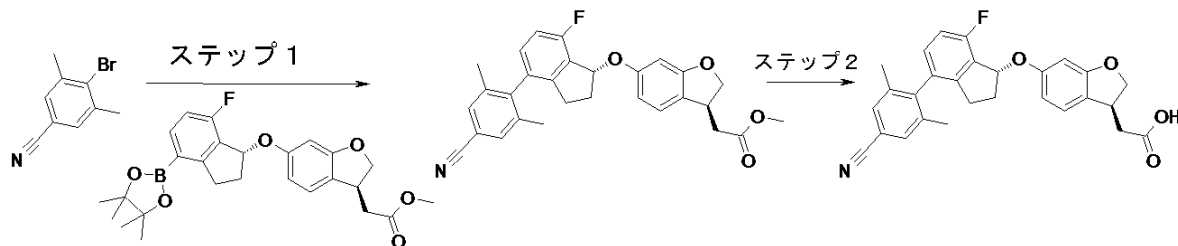
20

【0516】

中間体63

2-((S)-6-((R)-4-(4-シアノ-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸

【化209】



30

【0517】

ステップ1: メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-シアノ-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

マイクロ波バイアル中、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート (200 mg)、4-ブロモ-3,5-ジメチルベンズニトリル (90 mg)、K₃PO₄ (273 mg)、酢酸パラジウム (II) (10 mg) およびジシクロヘキシル (2', 6'-ジメトキシビフェニル-2-イル) ホスフィン (S-Phos) (17 mg) を、トルエン (10 mL) および水 (2 mL) に懸濁させ、アルゴンで10分間パージする。バイアルを封止し、混合物を100℃で4時間攪拌する。周囲温度に冷却した後、混合物を酢酸エチルと水に分ける。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 90:10)、標題化合物を得る。収量: 85 mg; LC (方法19): t_R=1.52分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z=471 [M+H]⁺。

40

【0518】

50

ステップ2：2-((S)-6-((R)-4-(4-シアノ-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

LiOH $\cdot$ H₂O (38 mg) を、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-シアノ-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (85 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL)、水 (1 mL) およびメタノール (1 mL) 溶液に室温で添加する。混合物を室温で12時間攪拌する。混合物を濃縮し、0℃に冷却し、水で希釈し、4 MのHCl水溶液で酸性にする。得られた混合物をジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥させる (MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (ジクロロメタン (dichloroethane) /メタノール/酢酸 9:0.05:0.05)、標題化合物を得る。収量：41 mg；LC (方法20)：t_R=6.91分；質量スペクトル (ESI⁻)：m/z=456 [M-H]⁻。

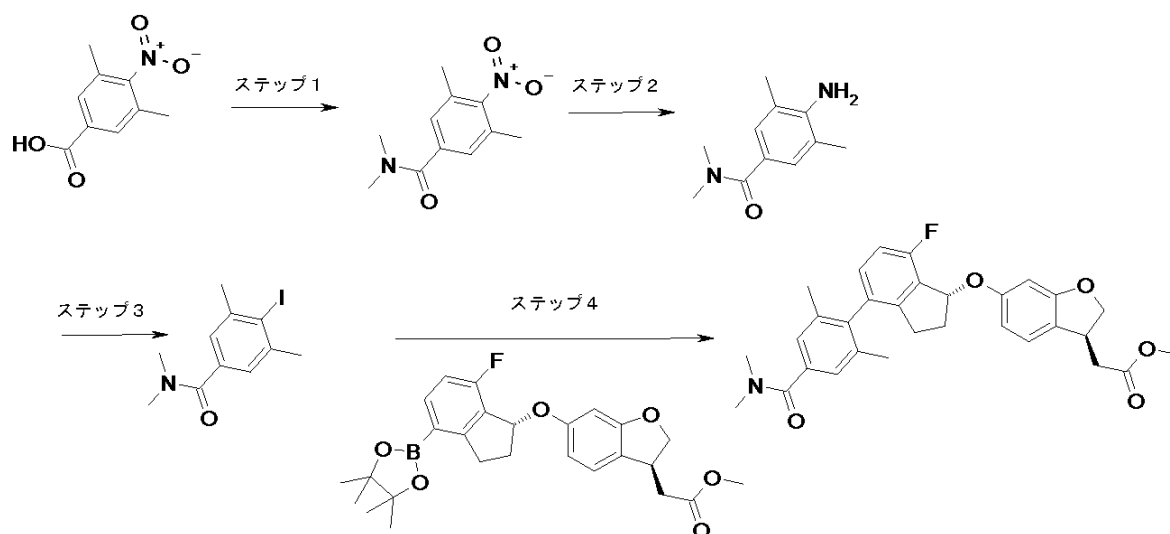
10

【0519】

中間体64

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-(ジメチルカルバモイル)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化210】



20

30

【0520】

ステップ1：N,N,3,5-テトラメチル-4-ニトロベンズアミド

1,1'-カルボニルジイミダゾール (914 mg) を、3,5-ジメチル-4-ニトロ安息香酸 (1 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に添加する。混合物を室温で3時間攪拌し、ジメチルアミン (7.7 mL、テトラヒドロフラン中2 M) を添加し、混合物をさらに30分間攪拌する。濃縮した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、塩酸 (0.2 M)、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄する。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して標題化合物を得る。収量：1 g；LC (方法20)：t_R=5.11分；質量スペクトル (ESI⁺)：m/z=223 [M+H]⁺。

40

【0521】

ステップ2：4-アミノ-N,N,3,5-テトラメチルベンズアミド

10%パラジウム炭素 (100 mg) を、N,N,3,5-テトラメチル-4-ニトロベンズアミド (1 g) のメタノール (10 mL) 溶液に添加し、混合物を2バールの水素圧の下で3時間かけて水素化する。次に触媒を濾別し、メタノールで洗浄する。混合母液を濃縮して、標題化合物を得る。収量：1 g；LC (方法20)：t_R=2.75分；質量スペクトル (ESI⁺)：m/z=193 [M+H]⁺。

50

【0522】

ステップ3：4-ヨード-N, N, 3, 5-テトラメチルベンズアミド

4-アミノ-N, N, 3, 5-テトラメチルベンズアミド (500 mg) を濃塩酸 (2 mL) に溶解させ、0℃に冷却し、NaNO₂ (269 mg) の水 (0.5 mL) 溶液で滴下処理する。混合物を1時間攪拌し、KI (1.3 g) の水 (1.5 mL) 溶液を滴加する。混合物を15分間攪拌し、室温に温め、次にジクロロメタンと水に分ける。有機相を、10% Na₂S₂O₃ 水溶液で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 100:0→50:50)、標題化合物を得る。収量: 300 mg; LC (方法20): t_R=6.32分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z=304 [M+H]⁺。

10

【0523】

ステップ4：メチル2-((S)-6-((R)-4-(4-(ジメチルカルバモイル)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

マイクロ波バイアル中、メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (75 mg)、4-ヨード-N, N, 3, 5-テトラメチルベンズアミド (97 mg)、K₃PO₄ (102 mg) およびジシクロヘキシル (2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン (S-Phos) (7 mg) を、トルエン (2 mL) および水 (0.2 mL) に懸濁し、アルゴンで10分間パージする。酢酸パラジウム (II) (4 mg) を添加し、バイアルを封止し、混合物を120℃で5時間攪拌する。周囲温度に冷却した後、混合物を酢酸エチルと水に分ける。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 100:0→80:20)、標題化合物を得る。収量: 70 mg; LC (方法25): t_R=1.41分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z=518 [M+H]⁺。

20

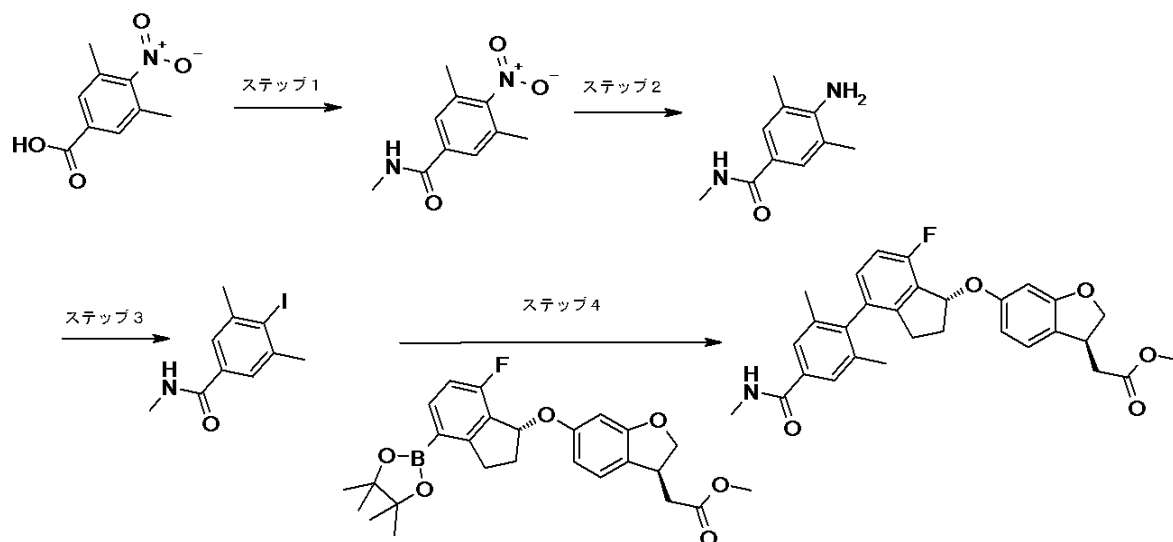
【0524】

中間体65

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(メチルカルバモイル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

30

【化211】



40

【0525】

ステップ1：N, 3, 5-トリメチル-4-ニトロベンズアミド

1,1'-カルボニルジイミダゾール (914 mg) を、3,5-ジメチル-4-ニト

50

ロ安息香酸 (1 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 懸濁液に添加する。混合物を室温で3時間攪拌し、メチルアミン (7.7 mL、テトラヒドロフラン中2 M) を添加し、混合物をさらに30分間攪拌する。濃縮した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、塩酸 (0.2 M)、飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄する。有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮して標題化合物を得る。収量: 1 g; LC (方法20): $t_R = 4.82$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 209$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

ステップ2: 4-アミノ-N, 3, 5-トリメチルベンズアミド

10%パラジウム炭素 (100 mg) を、N, 3, 5-トリメチル-4-ニトロベンズアミド (1 g) のメタノール (10 mL) 溶液に添加し、混合物を3バールの水素圧の下で3時間かけて水素化させる。次に触媒を濾別し、メタノールで洗浄する。混合母液を濃縮して、標題化合物を得る。収量: 850 mg; LC (方法21): $t_R = 6.02$; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 179$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0526】

ステップ3: 4-ヨード-N, 3, 5-トリメチルベンズアミド

4-アミノ-N, 3, 5-トリメチルベンズアミド (850 mg) を濃塩酸 (2 mL) に溶解させ、0°Cに冷却し、 NaNO_2 (580 mg) の水 (0.5 mL) 溶液で滴下処理する。混合物を1時間攪拌し、KI (2.8 g) の水 (1.5 mL) 溶液を滴加する。混合物を15分間攪拌し、室温に温め、次にジクロロメタンと水に分ける。有機相を10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 100:0→50:50)、標題化合物を得る。収量: 850 mg; LC (方法20): $t_R = 5.88$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 290$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0527】

ステップ4: メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(メチルカルバモイル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

マイクロ波バイアル中、メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (75 mg)、4-ヨード-N, 3, 5-トリメチルベンズアミド (93 mg)、 K_3PO_4 (102 mg) およびジシクロヘキシル (2', 6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン (S-Phos) (7 mg) を、トルエン (1.8 mL) および水 (0.2 mL) に懸濁させ、アルゴンで10分間パージする。酢酸パラジウム (II) (4 mg) を添加し、バイアルを封止し、混合物を120°Cで5時間攪拌する。周囲温度に冷却した後、混合物を酢酸エチルと水に分ける。有機相を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 100:0→80:20)、標題化合物を得る。収量: 16 mg; LC (方法25): $t_R = 1.32$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 504$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0528】

中間体66

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

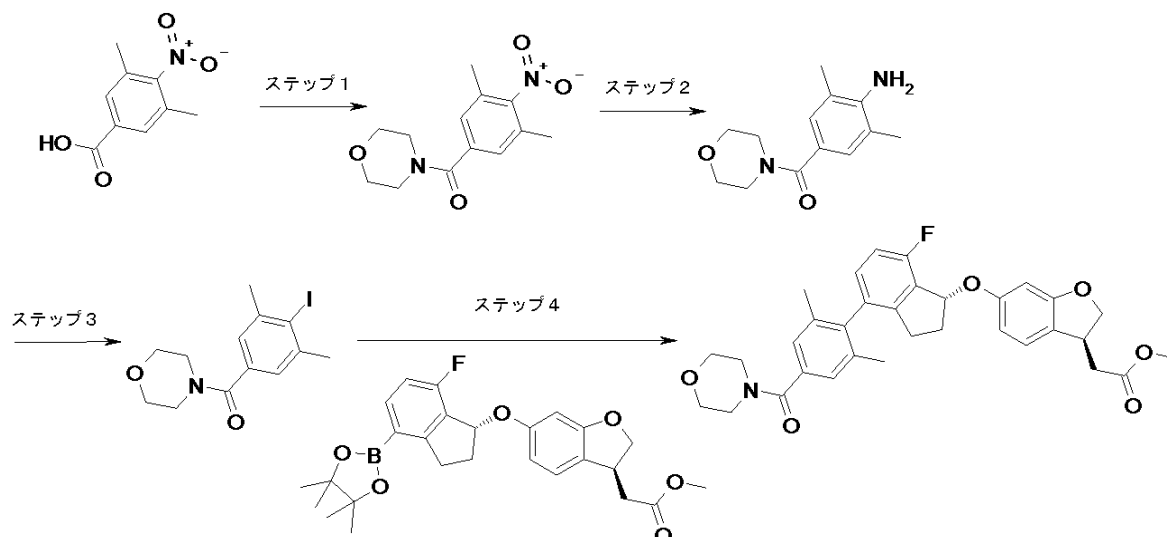
10

20

30

40

【化 2 1 2】



10

【0 5 2 9】

ステップ 1: (3, 5-ジメチル-4-ニトロフェニル) (モルホリノ) メタノン

1, 1'-カルボニルジイミダゾール (1.66 g) を、3, 5-ジメチル-4-ニトロ安息香酸 (1 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に添加する。混合物を室温で 3 時間攪拌し、モルホリン (0.9 mL) を添加し、混合物をさらに 30 分間攪拌する。濃縮した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、塩酸 (0.2 M)、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄する。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して標題化合物を得る。収量: 1.3 g; LC (方法 20): t_R = 5.10 分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 265 [M+H]⁺。

20

【0 5 3 0】

ステップ 2: (4-アミノ-3, 5-ジメチルフェニル) (モルホリノ) メタノン

10%パラジウム炭素 (100 mg) を、(3, 5-ジメチル-4-ニトロフェニル) (モルホリノ) メタノン (1.3 g) のメタノール (10 mL) 溶液に添加し、混合物を、2 バールの水素圧の下で 3 時間かけて水素化する。次に触媒を濾別し、メタノールで洗浄する。混合母液を濃縮して、標題化合物を得る。収量: 1.1 g; LC (方法 20): t_R = 1.94; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 235 [M+H]⁺。

30

【0 5 3 1】

ステップ 3: (4-ヨード-3, 5-ジメチルフェニル) (モルホリノ) メタノン

(4-アミノ-3, 5-ジメチルフェニル) (モルホリノ) メタノン (1.2 g) を、濃塩酸 (2 mL) に溶解させ、0℃に冷却し、NaNO₂ (530 mg) の水 (0.5 mL) 溶液で滴下処理する。混合物を 1 時間攪拌し、KI (2.6 g) の水 (1.5 mL) 溶液を滴加する。混合物を、0℃で 15 分間、室温で 12 時間攪拌し、次にジクロロメタンと水に分ける。有機相を 10% Na₂S₂O₃ 水溶液で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 100:0 → 50:50)、標題化合物を得る。収量: 1.1 g; LC (方法 20): t_R = 6.13 分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 346 [M+H]⁺。

40

【0 5 3 2】

ステップ 4: メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

マイクロ波バイアル中、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (75 mg)、(4-ヨード-3, 5-ジメチルフェニル) (モルホリノ)

50

メタノン (110 mg)、 K_3PO_4 (102 mg) およびジシクロヘキシル (2', 6'-ジメトキシビフェニル-2-イル) ホスフィン (S-Phos) (7 mg) を、トルエン (2 mL) および水 (0.2 mL) に懸濁させ、アルゴンで10分間パージする。酢酸パラジウム (II) (4 mg) を添加し、バイアルを封止し、混合物を120℃で5時間攪拌する。周囲温度に冷却した後、混合物を酢酸エチルと水に分ける。有機相を乾燥させ ($MgSO_4$)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 100:0 → 80:20)、標題化合物を得る。収量: 55 mg; LC (方法 25): $t_R = 1.38$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 560$ [M+H]⁺。

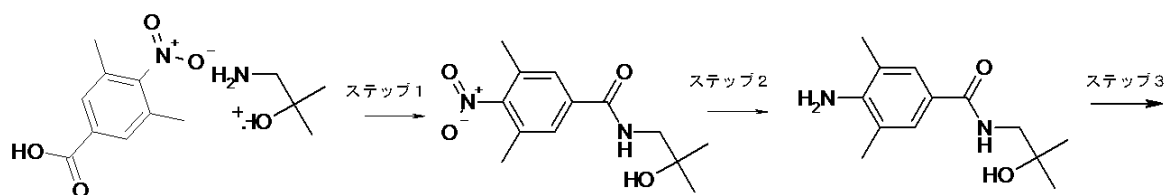
【0533】

10

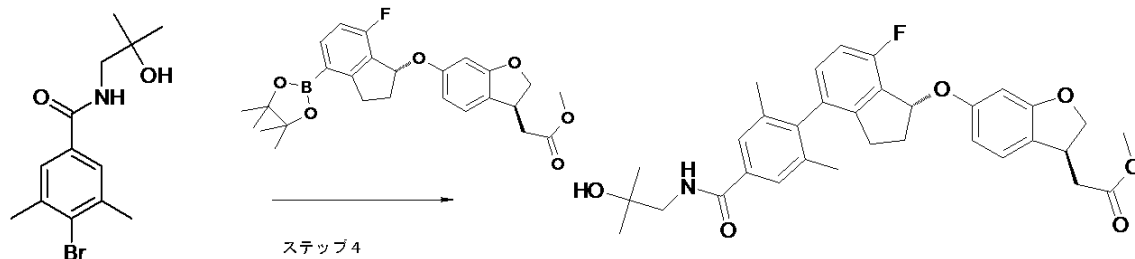
中間体 66 a

((S)-6-{(R)-7-フルオロ-4-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルカルバモイル)-2,6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

【化213】



20



30

【0534】

ステップ1: N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,5-ジメチル-4-ニトロベンズアミド

標題化合物を、中間体 66 の調製のステップ 1 に記載の手順に類似の手順に従って、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オールから出発して調製する (Kasai, Shizuo et al. Journal of Medicinal Chemistry, 2012, vol.55, #9 p.4336-4351)。

ステップ2: 4-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,5-ジメチルベンズアミド

標題化合物を、中間体 50 x の調製のステップ 2 に記載の手順に類似の手順に従って、N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,5-ジメチル-4-ニトロベンズアミドから出発して調製する。

40

【0535】

ステップ3: 4-ブロモ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,5-ジメチルベンズアミド

標題化合物を、中間体 50 x の調製のステップ 3 に記載の手順に類似の手順に従って、4-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,5-ジメチルベンズアミドから出発して調製する。

ステップ4: ((S)-6-{(R)-7-フルオロ-4-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルカルバモイル)-2,6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

50

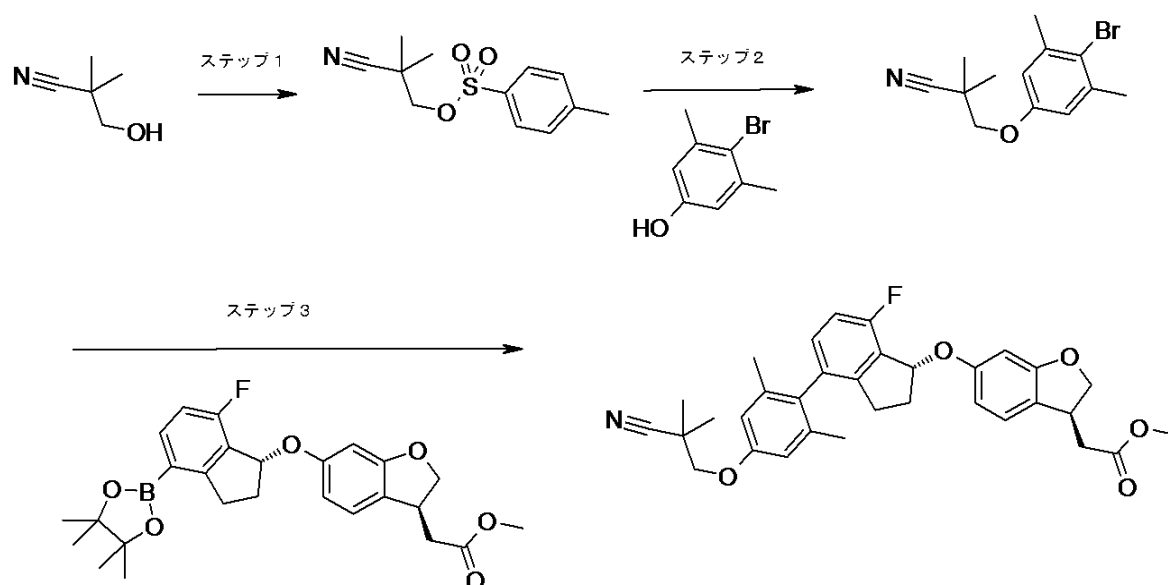
標題化合物を、中間体 1 の調製のステップ 6 に記載の手順に類似の手順に従って、4-ブロモ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,5-ジメチルベンズアミドから出発して調製する。

【0536】

中間体 67

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-(2-シアノ-2-メチルプロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化214】



【0537】

ステップ 1: 2-シアノ-2-メチルプロピル 4-メチルベンゼンスルホナート

3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパンニトリル (0.5 g) のジクロロメタン (8 mL) およびピリジン (1.5 mL) 溶液に、0℃で p-トルエンスルホニルクロリド (1.0 g) を数回に分けて添加する。混合物を室温で 12 時間攪拌し、ジエチルエーテルで希釈し、1MのHCl水溶液およびブラインで洗浄する。乾燥させた後 (MgSO₄)、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (石油エーテル/酢酸エチル 90:10→50:50)、標題化合物を得る。収量: 770 mg; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 254 [M+H]⁺。

ステップ 2: 3-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)-2,2-ジメチルプロパンニトリル

2-シアノ-2-メチルプロピル 4-メチルベンゼンスルホナート (760 mg) および 4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノール (500 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液に、Cs₂CO₃ (2.0 g) を添加する。混合物を 80℃で 12 時間攪拌し、ジエチルエーテルで希釈し、水およびブラインで洗浄する。乾燥させた後 (MgSO₄)、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (石油エーテル/酢酸エチル 90:10→60:40)、標題化合物を得る。収量: 572 mg; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 282 [M+H]⁺。

【0538】

ステップ 3: メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-(2-シアノ-2-メチルプロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体 12 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル

10

20

30

40

50

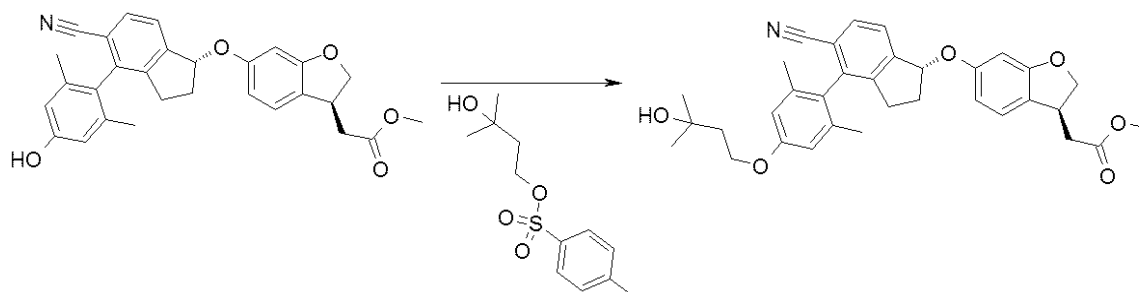
オキシ) - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートおよび3-(4-ブromo-3, 5-ジメチルフェノキシ) - 2, 2-ジメチルプロパンニトリルから調製する。LC (方法8) : $t_R = 0.89$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 544$ [M+H]⁺。

【0539】

中間体68

メチル2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

【化215】



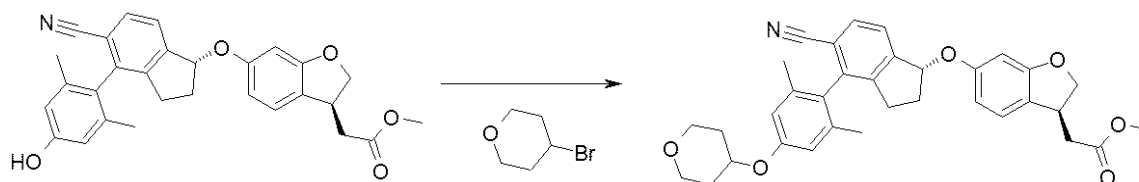
標題化合物を、中間体39のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートおよび3-ヒドロキシ-3-メチルブチル4-メチルベンゼンスルホナートから調製する。LC (方法7) : $t_R = 1.17$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 578$ [M+Na]⁺。

【0540】

中間体69

メチル2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2, 6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

【化216】



メチル2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート (136 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、4-ブromoテトラヒドロ-2H-ピラン (72 mg) およびCs₂CO₃ (200 mg) を添加する。混合物を、室温で12時間、100℃で1時間攪拌する。4-ブromoテトラヒドロ-2H-ピラン (72 mg) を添加し、混合物を100℃にしてさらに3時間加熱する。次に混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで逐次的に洗浄する。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル99:1→40:60)、標題化合物を得る。収量: 37 mg; LC (方法7) : $t_R = 1.19$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 554$ [M+H]⁺。

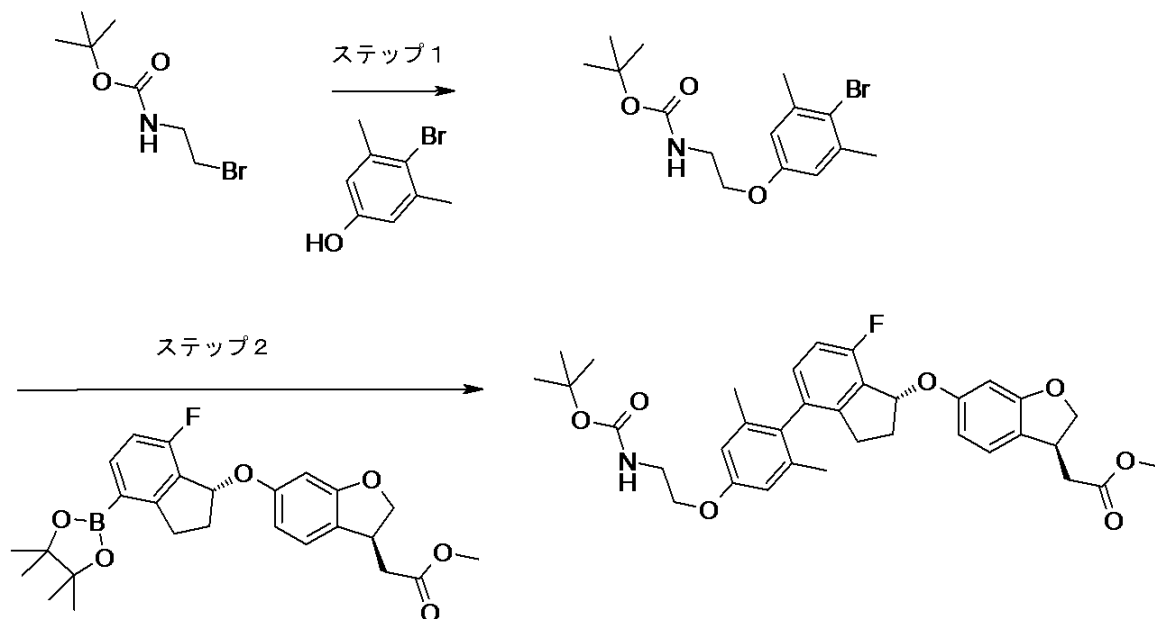
【0541】

中間体70

メチル2-((S)-6-((R)-4-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル

アミノ) エトキシ) - 2, 6-ジメチルフェニル) - 7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ) - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

【化 2 1 7】



【0 5 4 2】

ステップ1: tert-ブチル 2-(4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ) エチルカルバマート

4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノール (200 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、tert-ブチル 2-ブロモエチルカルバマート (270 mg) および Cs_2CO_3 (810 mg) を添加する。混合物を室温で20時間攪拌する。tert-ブチル 2-ブロモエチルカルバマート (110 mg) および Cs_2CO_3 (325 mg) を添加し、混合物を4時間攪拌する。再び、tert-ブチル 2-ブロモエチルカルバマート (110 mg) および Cs_2CO_3 (325 mg) を添加し、混合物を12時間攪拌する。混合物を水とジエチルエーテルに分ける。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させる (MgSO_4)。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 99:1 → 80:20)、標題化合物を得る。収量: 320 mg; LC (方法8): $t_R = 0.66$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 344$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

【0 5 4 3】

ステップ2: メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) エトキシ)-2, 6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートおよび tert-ブチル 2-(4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ) エチルカルバマートから調製する。LC (方法8): $t_R = 0.92$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 606$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

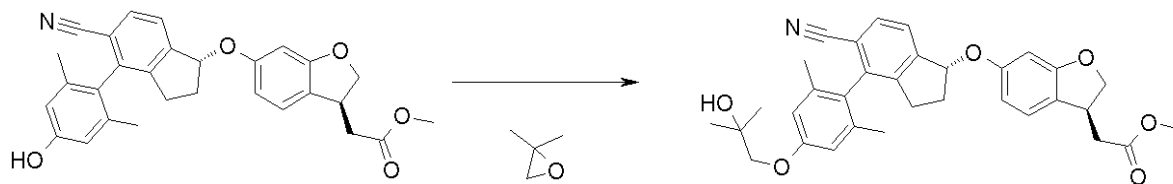
【0 5 4 4】

中間体 7 1

メチル 2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(4-(2-ヒドロキシ-2-メ

チルプロボキシ) - 2, 6-ジメチルフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ) - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

【化218】



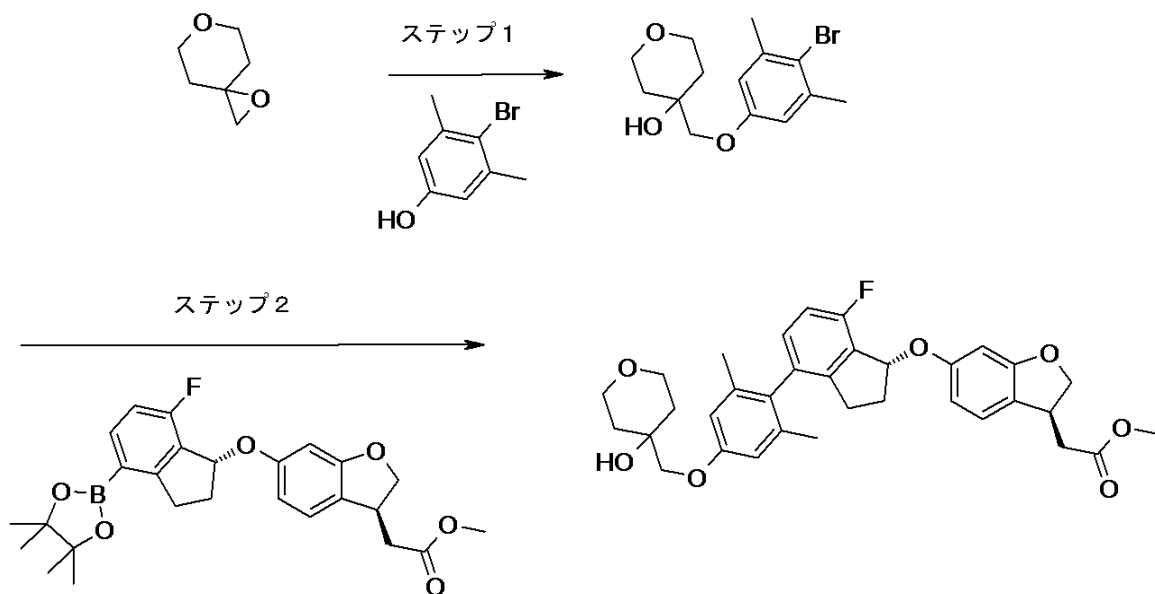
メチル 2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート (120 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、2, 2-ジメチルオキシラン (30 μ L) および Cs_2CO_3 (167 mg) を添加する。混合物を 100°C で 12 時間攪拌する。2, 2-ジメチルオキシラン (30 μ L) および Cs_2CO_3 (167 mg) を添加し、混合物を 100°C で 5 時間攪拌する。次に、混合物を飽和水と酢酸エチルに分ける。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 99:1 $\rightarrow$ 50:50)、標題化合物を得る。収量: 48 mg; LC (方法 7): $t_R = 1.16$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 542$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

【0545】

中間体 72

メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-((4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メトキシ)-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

【化219】



【0546】

ステップ 1: 4-((4-ブromo-3, 5-ジメチルフェノキシ) メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール

標題化合物を、中間体 1 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、4-ブromo-3, 5-ジメチルフェノールおよび 1, 6-ジオキサスピロ [2. 5] オクタンから調製する。LC (方法 7): $t_R = 1.04$ 分; 質量スペクトル (ESI^-): $m/z = 313$ [$\text{M} - \text{H}$] $^-$ 。

ステップ2：メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

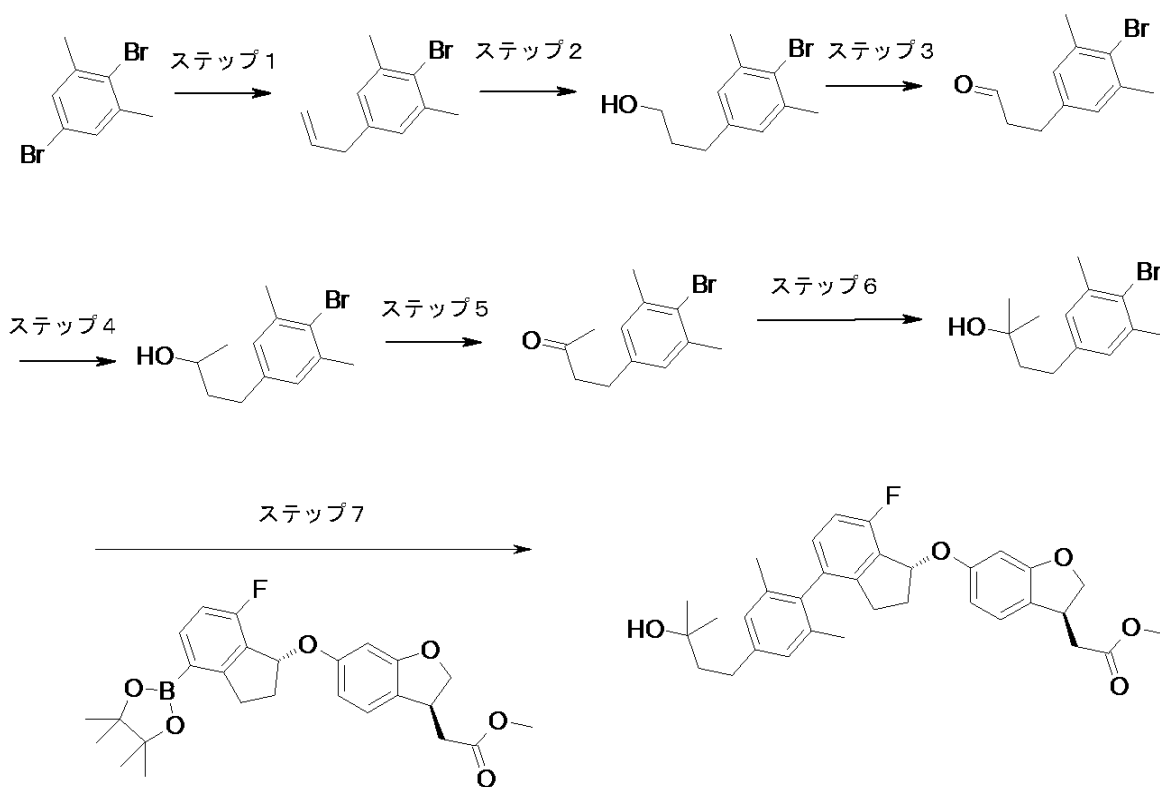
標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチルメチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび4-((4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オールから調製する。生成物を逆相HPLCによって精製する。LC(方法7)： $t_R = 1.17$ 分；質量スペクトル(ESI^+)： $m/z = 577 [M+H]^+$ 。

【0547】

中間体73

メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化220】



【0548】

ステップ1：5-アリル-2-ブromo-1,3-ジメチルベンゼン

イソプロピルマグネシウムクロリド(テトラヒドロフラン中2M溶液6.15mL)のテトラヒドロフラン(75mL)溶液に、0℃でn-ブチルリチウム(n-ヘキサン中1.6M溶液15.4mL)を滴加する。混合物を10分間攪拌し、2,5-ジブromo-1,3-ジメチルベンゼン(5g)のテトラヒドロフラン(75mL)溶液を10分以内に添加する。混合物を2時間攪拌し、-40℃に冷却し、次にCuCNxLiCl(テトラヒドロフラン中1M溶液5.5mL)を滴加する。5分間攪拌した後、3-ブromoプロペン(6.6mL)を滴加し、混合物を1時間攪拌し、室温に温め、さらに12時間攪拌する。次に反応を、飽和NH₄Cl水溶液を添加することによってクエンチする。混合物をジエチルエーテルで抽出し、有機相を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカ

ゲルでクロマトグラフィー処理して（ジクロロメタン）、標題化合物を得る。収量：3.76 g；LC（方法8）： $t_R=0.83$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z=225$ [M+H]⁺。

【0549】

ステップ2：3-（4-ブロモ-3，5-ジメチルフェニル）プロパン-1-オール

5-アリル-2-ブロモ-1，3-ジメチルベンゼン（1.0 g）溶液を0℃に冷却し、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン（9-BBN、テトラヒドロフラン中0.5 M溶液2.6 mL）を滴加し、混合物を室温で2時間攪拌する。0℃に冷却した後、NaOH（6.7 mL、4 M）およびH₂O₂（6.7 mL、35%）を滴加する。混合物を12時間攪拌すると同時に、室温に温める。次に、混合物をブラインとジエチルエーテルに分ける。有機相を乾燥させ（MgSO₄）、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して（シクロヘキサン／酢酸エチル95：5→70：30）、標題化合物を得る。収量：750 mg；LC（方法8）： $t_R=0.28$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z=260$ [M+NH₄]⁺。

10

【0550】

ステップ3：3-（4-ブロモ-3，5-ジメチルフェニル）プロパナール

3-（4-ブロモ-3，5-ジメチルフェニル）プロパン-1-オール（250 mg）のジクロロメタン（5 mL）溶液に、0℃で1，1-ジヒドロ-1，1，1-トリアセトキシ-1，2-ベンズヨードキソル-3（1H）-オン（デスーマーチンペルヨージナン（periodinan）、ジクロロメタン中15%溶液2.7 mL）を添加する。混合物を室温で12時間攪拌し、0℃に冷却し、1，1-ジヒドロ-1，1，1-トリアセトキシ-1，2-ベンズヨードキソル-3（1H）-オン（デスーマーチンペルヨージナン、ジクロロメタン中15%溶液1.6 mL）を添加する。4時間攪拌した後、イソプロパノール（5 mL）を添加し、混合物を15分間攪拌し、溶媒を真空中で蒸発させる。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して（シクロヘキサン／酢酸エチル99：1→70：30）、標題化合物を得る。収量：120 mg；LC（方法8）： $t_R=0.38$ 分；質量スペクトル（ESI⁻）： $m/z=239$ [M-H]⁻。

20

ステップ4：4-（4-ブロモ-3，5-ジメチルフェニル）ブタン-2-オール

3-（4-ブロモ-3，5-ジメチルフェニル）プロパナール（120 mg）のテトラヒドロフラン（2 mL）溶液に、0℃で臭化メチルマグネシウム（テトラヒドロフラン／トルエン1：3中1.4 M溶液800 μL）を添加する。30分間攪拌した後、混合物を飽和NH₄Cl水溶液とジエチルエーテルに分ける。有機相を乾燥させ（MgSO₄）、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して（シクロヘキサン／酢酸エチル99：1→70：30）、標題化合物を得る。収量：130 mg；LC（方法8）： $t_R=0.37$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z=274$ [M+NH₄]⁺。

30

【0551】

ステップ5：4-（4-ブロモ-3，5-ジメチルフェニル）ブタン-2-オン

4-（4-ブロモ-3，5-ジメチルフェニル）ブタン-2-オール（130 mg）のジクロロメタン（8 mL）溶液に、0℃で1，1-ジヒドロ-1，1，1-トリアセトキシ-1，2-ベンズヨードキソル-3（1H）-オン（デスーマーチンペルヨージナン、ジクロロメタン中15%溶液1.4 mL）を添加する。混合物を室温で12時間攪拌する。溶媒を真空中で蒸発させる。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して（シクロヘキサン／酢酸エチル99：1→70：30）、標題化合物を得る。収量：100 mg；LC（方法8）： $t_R=0.44$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z=255$ [M+H]⁺。

40

ステップ6：4-（4-ブロモ-3，5-ジメチルフェニル）-2-メチルブタン-2-オール

4-（4-ブロモ-3，5-ジメチルフェニル）ブタン-2-オン（100 mg）のテトラヒドロフラン（2 mL）溶液に、0℃で臭化メチルマグネシウム（テトラヒドロフラン／トルエン1：3中1.4 M溶液840 μL）を添加する。混合物を2時間攪拌すると

50

同時に、室温に温め、次に飽和 NH_4Cl 水溶液とジエチルエーテルに分ける。有機相を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮して標題化合物を得る。収量：105mg；LC（方法8）： $t_R = 0.47$ 分；質量スペクトル (ESI^+)： $m/z = 271$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

【0552】

ステップ7：メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび4-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)-2-メチルブタン-2-オールから調製する。LC（方法8）： $t_R = 0.83$ 分；質量スペクトル (ESI^+)： $m/z = 533$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

10

【0553】

中間体74

1-オキサー-6-チアスピロ[2.5]オクタン

【化221】



20

トリメチルスルホキソニウムヨウ化物 (2g) のジメチルスルホキシド (15mL) 懸濁液に、NaH (鉱物油中60%分散液820mg) を少しずつ添加する。混合物を1時間攪拌し、ジヒドロ-2H-チオピラン-4(3H)-オン (2g) のジメチルスルホキシド (2mL) 溶液を滴加する。混合物を12時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで2回洗浄する。有機相を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル99:1→70:30)、標題化合物を得る。収量：742mg；LC（方法7）： $t_R = 0.64$ 分；質量スペクトル (ESI^+)： $m/z = 131$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

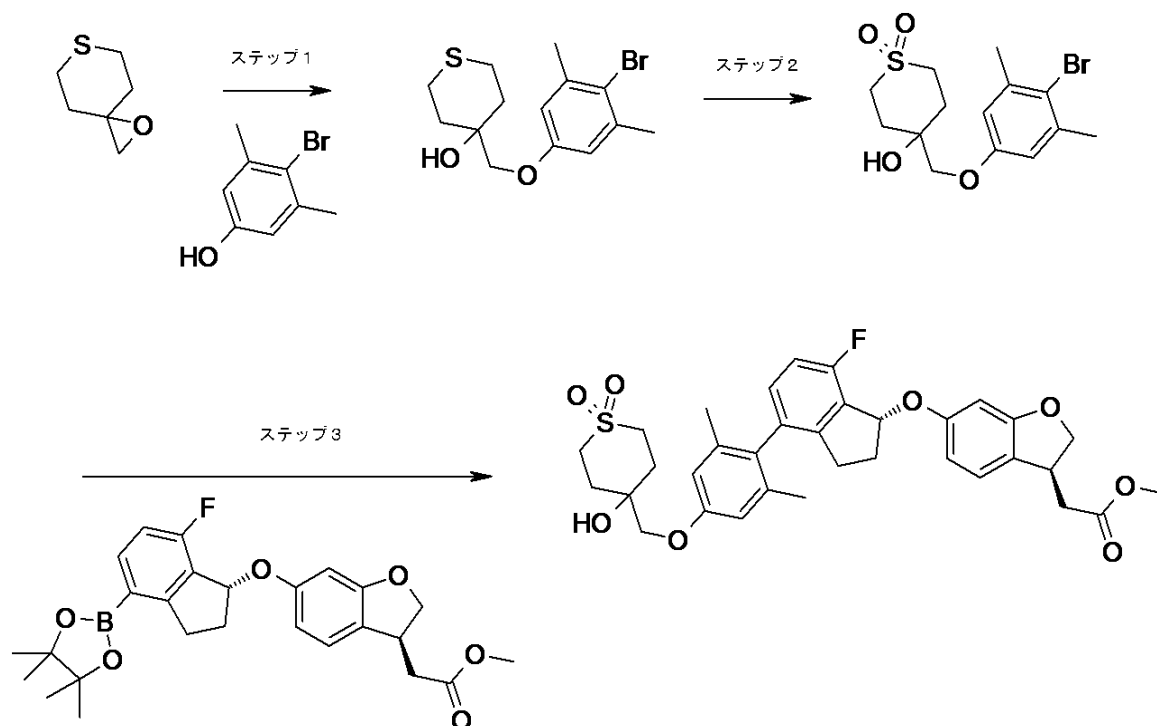
30

【0554】

中間体75

メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-((1,1-ジオキソ-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化 2 2 2】



【0555】

ステップ1：4-((4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ)メチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール

4-ブromo-3,5-ジメチルフェノール (700 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (7 mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (1.7 g) および1-オキサ-6-チアスピロ[2.5]オクタン (586 mg) を添加する。混合物を100℃で12時間攪拌する。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出する。混合有機相を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 99:1 → 60:40)、標題化合物を得る。収量：986 mg；LC (方法7)： $t_R = 1.14$ 分；質量スペクトル (ESI^+)： $m/z = 348$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 。

【0556】

ステップ2：1,1-ジオキソ-4-((4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ)メチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール

4-((4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ)メチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール (175 mg) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、-10℃でメタクロロ過安息香酸 (MCPBA、270 mg、70%) を添加する。混合物を12時間攪拌すると同時に、室温に温める。混合物をジクロロメタンで希釈し、1MのNaOH水溶液で洗浄する。有機相を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (石油エーテル/酢酸エチル 70:30 → 0:100)、標題化合物を得る。収量：152 mg；質量スペクトル (ESI^+)： $m/z = 380$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 。

【0557】

ステップ3：メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-((1,1-ジオキソ-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

マイクロ波バイアル中、メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2,3-ジ

10

20

30

40

50

ヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート(190mg)、1,1-ジオキソ-4-((4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ)メチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール(150mg)、 K_3PO_4 (250mg)およびジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(S-Phos)(21mg)を、N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)および水(100 μ L)に懸濁させる。混合物をアルゴンで10分間パージする。酢酸パラジウム(II)(6mg)を添加し、バイアルを封止し、混合物を110℃で3時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物を、ジエチルエーテルと飽和 NH_4Cl 水溶液に分ける。有機相を乾燥させ($MgSO_4$)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(石油エーテル/酢酸エチル50:50 $\rightarrow$ 0:100)、標題化合物を得る。収量:90mg;LC(方法8): $t_R=0.53$ 分;質量スペクトル(ESI^+): $m/z=625$ [$M+H$] $^+$ 。

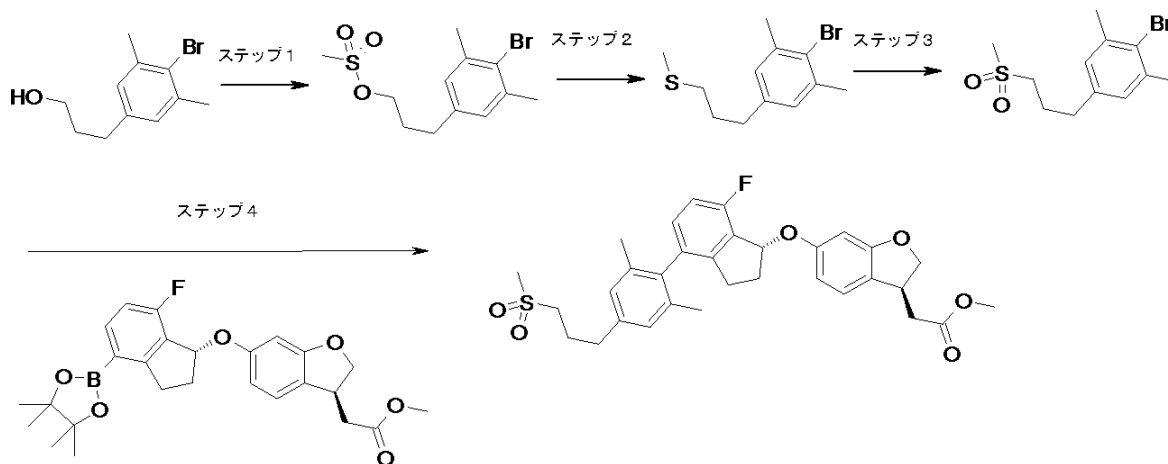
10

【0558】

中間体76

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(3-(メチルスルホニル)プロピル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化223】



20

30

【0559】

ステップ1: 3-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)プロピルメタンスルホナート

冷却した(0℃)3-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)プロパン-1-オール(250mg)およびトリエチルアミン(160 μ L)のジクロロメタン(2mL)溶液に、塩化メタンスルホニル(850 μ L)を添加する。混合物を室温で12時間攪拌する。混合物をジクロロメタンと飽和 $NaHCO_3$ 水溶液に分け、30分間激しく攪拌する。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させる($MgSO_4$)。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(シクロヘキサン/酢酸エチル80:20 $\rightarrow$ 50:50)、標題化合物を得る。収量:235mg;LC(方法8): $t_R=0.44$ 分;質量スペクトル(ESI^+): $m/z=343$ [$M+Na$] $^+$ 。

40

ステップ2: (3-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)プロピル)(メチル)スルファン

$NaSMe$ (65mg)を、3-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)プロピルメタンスルホナート(230mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に添加する。混合物を12時間攪拌する。 $NaSMe$ (25mg)を添加し、混合物を1時間攪拌する。次に、混合物を水とジエチルエーテルに分ける。有機相を乾燥させ($MgSO_4$)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(シクロヘキサン/酢酸エチル99:1 $\rightarrow$ 80:20)、標題化合物を得る。収量:145mg;LC(方法8

50

) : $t_R = 0.88$ 分。

【0560】

ステップ3 : 2-ブロモ-1, 3-ジメチル-5-(3-(メチルスルホニル)プロピル)ベンゼン

標題化合物を、中間体75のステップ2に記載の手順に類似の手順に従って、(3-(4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェニル)プロピル)(メチル)スルファンから調製する。LC(方法7) : $t_R = 1.04$ 分; 質量スペクトル(ESI^+) : $m/z = 305 [M+H]^+$ 。

ステップ4 : メチル2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(3-(メチルスルホニル)プロピル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

10

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび2-ブロモ-1, 3-ジメチル-5-(3-(メチルスルホニル)プロピル)ベンゼンから調製する。LC(方法8) : $t_R = 0.66$ 分; 質量スペクトル(ESI^+) : $m/z = 567 [M+H]^+$ 。

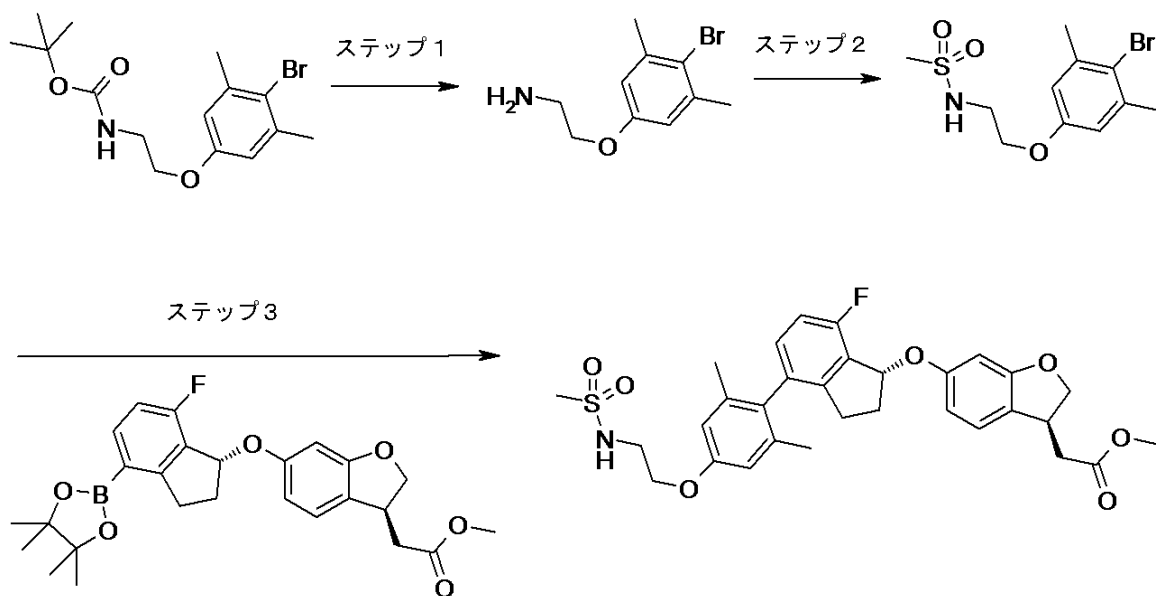
【0561】

中間体77

20

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(2-(メチルスルホンアミド)エトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化224】



30

40

【0562】

ステップ1 : 2-(4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ)エタンアミン

tert-ブチル2-(4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ)エチルカルバマート(310mg)のジクロロメタン(8mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(700μL)を添加する。混合物を室温で12時間攪拌する。次に、飽和 K_2CO_3 水溶液を添加し、混合物を30分間攪拌し、各相を分離する。有機相を飽和 K_2CO_3 水溶液で洗浄し、乾燥させる($MgSO_4$)。溶媒を蒸発させて、標題化合物を得る。収量: 200mg; LC(方法7) : $t_R = 0.83$ 分; 質量スペクトル(ESI^+) : $m/z = 244 [M+H]^+$ 。

50

【0563】

ステップ2：N-（2-（4-ブロモ-3，5-ジメチルフェノキシ）エチル）メタンスルホンアミド

冷却した（0℃）2-（4-ブロモ-3，5-ジメチルフェノキシ）エタンアミン（100mg）およびトリエチルアミン（63μL）のジクロロメタン（2mL）溶液に、塩化メタンスルホン（32μL）を添加する。混合物を0℃で2時間攪拌する。次に、混合物をジクロロメタンと水に分ける。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させる（MgSO₄）。溶媒を蒸発させ、残渣を逆相HPLCによって精製して、標題化合物を得る。収量：90mg；LC（方法7）：t_R=1.01分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z=322 [M+H]⁺。

10

【0564】

ステップ3：メチル2-（（S）-6-（（R）-4-（2，6-ジメチル-4-（2-（メチルスルホンアミド）エトキシ）フェニル）-7-フルオロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2，3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタート

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-（（S）-6-（（R）-7-フルオロ-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）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2，3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタートおよびN-（2-（4-ブロモ-3，5-ジメチルフェノキシ）エチル）メタンスルホンアミドから調製する。LC（方法8）：t_R=0.59分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z=584 [M+H]⁺。

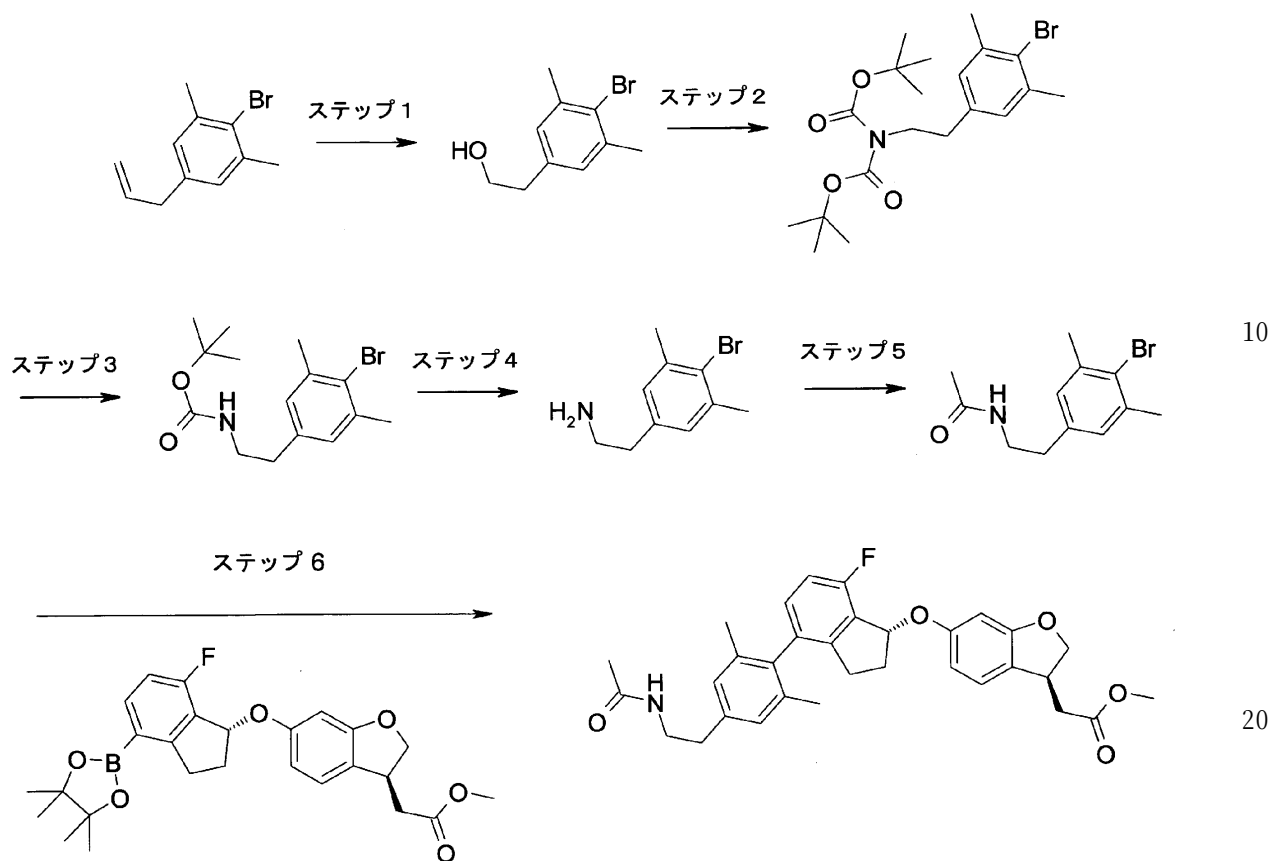
20

【0565】

中間体78

メチル2-（（S）-6-（（R）-4-（4-（2-アセトアミドエチル）-2，6-ジメチルフェニル）-7-フルオロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2，3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタート

【化 2 2 5】



【0566】

ステップ1：2-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)エタノール

薄青色が観測されるまで、 O_3 を、冷却した($-78^\circ C$)5-アリル-2-ブromo-1,3-ジメチルベンゼン(2 g)のジクロロメタン(70 mL)溶液中に発泡させる。次に、色が消失するまで、 O_2 を溶液中に発泡させる。その後、メタノール(70 mL)および $NaBH_4$ (1.45 g)を添加し、混合物を12時間攪拌すると同時に、室温に温める。次に、混合物を1MのHCl水溶液とジエチルエーテルに分ける。有機相を乾燥させ($MgSO_4$)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(シクロヘキサン/酢酸エチル95:5→70:30)、標題化合物を得る。収量:390 mg; LC(方法8): $t_R=0.22$ 分;質量スペクトル(ESI^+): $m/z=211$ [$M+H-H_2O$] $^+$ 。

ステップ2：N,N-ジ-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)エタナミン

ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート(2.85 g)のジクロロメタン(10 mL)溶液を、2-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)エタノール(950 mg)、ジ-tert-ブチル-イミノジカルボキシレート(3.75 g)およびトリブチルホスフィン(4.4 mL)のジクロロメタン(40 mL)溶液に $-10^\circ C$ で15分間かけて滴加する。得られた溶液を2時間攪拌すると同時に、室温に温め、次に飽和 $NaHCO_3$ 水溶液とジクロロメタンに分ける。水相をジクロロメタンで抽出する。混合有機相を乾燥させ($MgSO_4$)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(シクロヘキサン/酢酸エチル99:1→70:30)、標題化合物を得る。収量:1.19 g; LC(方法8): $t_R=1.06$ 分;質量スペクトル(ESI^+): $m/z=451$ [$M+Na$] $^+$ 。

【0567】

ステップ3：tert-ブチル4-ブromo-3,5-ジメチルフェネチルカルバマート

N,N-ジ-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェ

10

20

30

40

50

エニル) エタンアミン (1.19 g) のジクロロメタン (25 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (320 μ L) を添加する。混合物を室温で12時間攪拌する。次に、混合物を飽和NaHCO₃水溶液とジクロロメタンに分ける。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 99:1 $\rightarrow$ 70:30)、標題化合物を得る。収量: 550 mg; LC (方法8): $t_R = 0.68$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 328$ [M+H]⁺。

【0568】

ステップ4: 2-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル) エタンアミン

標題化合物を、中間体77のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、tert-ブチル4-ブromo-3,5-ジメチルフェネチルカルバマートから調製する。LC (方法7): $t_R = 0.83$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 228$ [M+H]⁺。

【0569】

ステップ5: N-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェネチル) アセトアミド

冷却した (0°C) 2-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル) エタンアミン (100 mg) およびトリエチルアミン (68 μ L) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、塩化アセチル (31 μ L) を添加する。混合物を0°Cで2時間攪拌する。次に、混合物をジクロロメタンと水に分ける。有機相を分離し、乾燥させる (MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣を逆相HPLCによって精製して、標題化合物を得る。収量: 25 mg; LC (方法7): $t_R = 0.98$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 270$ [M+H]⁺。

ステップ6: メチル2-((S)-6-((R)-4-(4-(2-アセトアミドエチル)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

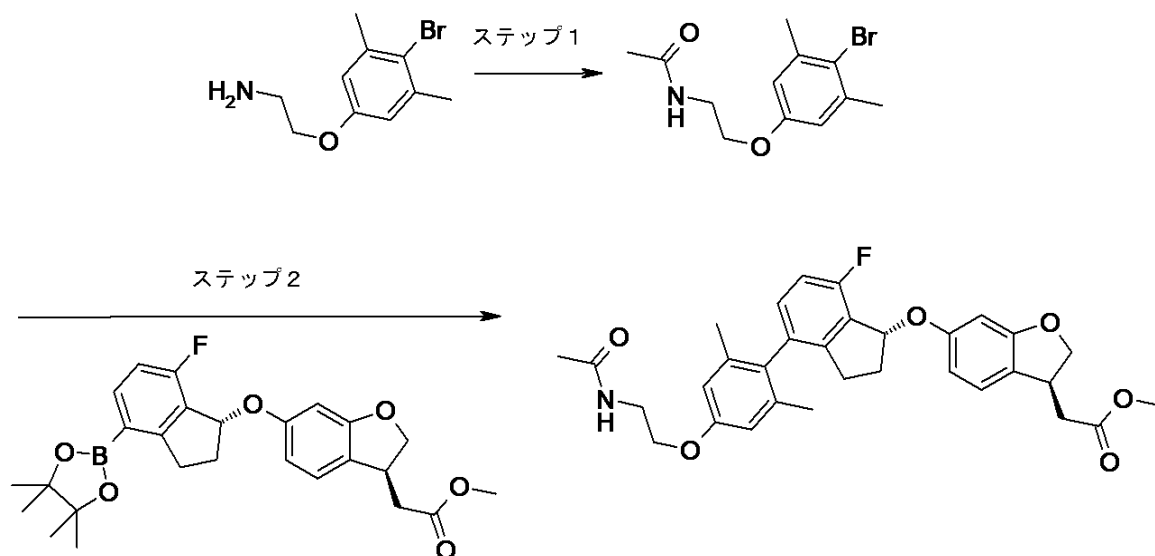
標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートおよびN-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェネチル) アセトアミドから調製する。LC (方法8): $t_R = 0.53$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 532$ [M+H]⁺。

【0570】

中間体79

メチル2-((S)-6-((R)-4-(4-(2-アセトアミドエトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

【化226】



【0571】

ステップ1：N-（2-（4-ブromo-3, 5-ジメチルフェノキシ）エチル）アセトアミド

標題化合物を、中間体78のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、2-（4-ブromo-3, 5-ジメチルフェノキシ）エタンアミンから調製する。LC（方法7）： $t_R = 0.97$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 286$ [M+H]⁺。

ステップ2：メチル2-（（S）-6-（（R）-4-（4-（2-アセトアミドエトキシ）-2, 6-ジメチルフェニル）-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタート

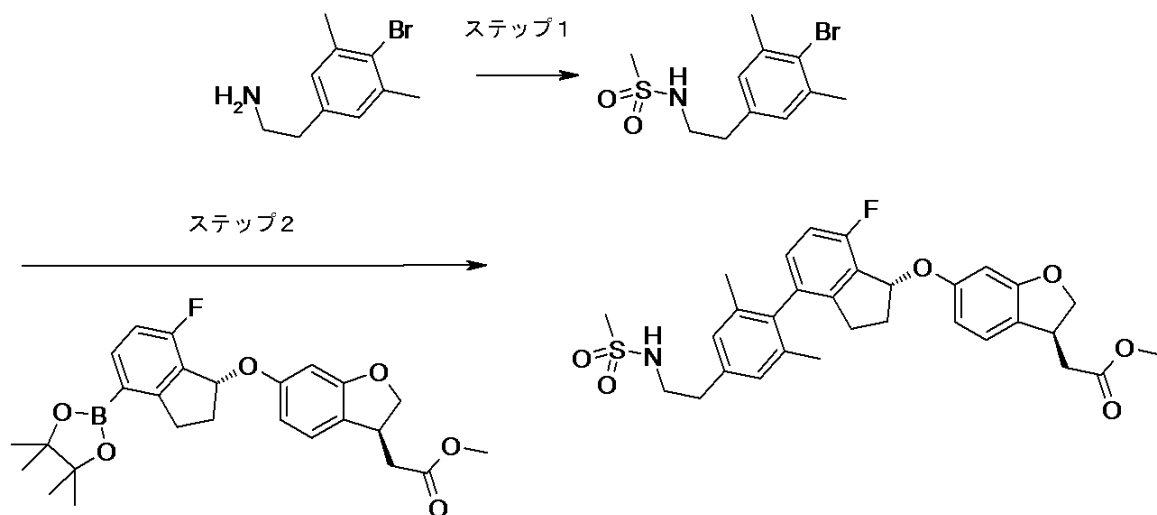
標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-（（S）-6-（（R）-7-フルオロ-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタートおよびN-（2-（4-ブromo-3, 5-ジメチルフェノキシ）エチル）アセトアミドから調製する。LC（方法8）： $t_R = 0.50$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 548$ [M+H]⁺。

【0572】

中間体80

メチル2-（（S）-6-（（R）-4-（2, 6-ジメチル-4-（2-（メチルスルホンアミド）エチル）フェニル）-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタート

【化227】



【0573】

ステップ1：N-（4-ブromo-3, 5-ジメチルフェネチル）メタンスルホンアミド

標題化合物を、中間体77のステップ2に記載の手順に類似の手順に従って、2-（4-ブromo-3, 5-ジメチルフェニル）エタンアミンから調製する。LC（方法7）： $t_R = 1.02$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 306$ [M+H]⁺。

ステップ2：メチル2-（（S）-6-（（R）-4-（2, 6-ジメチル-4-（2-（メチルスルホンアミド）エチル）フェニル）-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタート

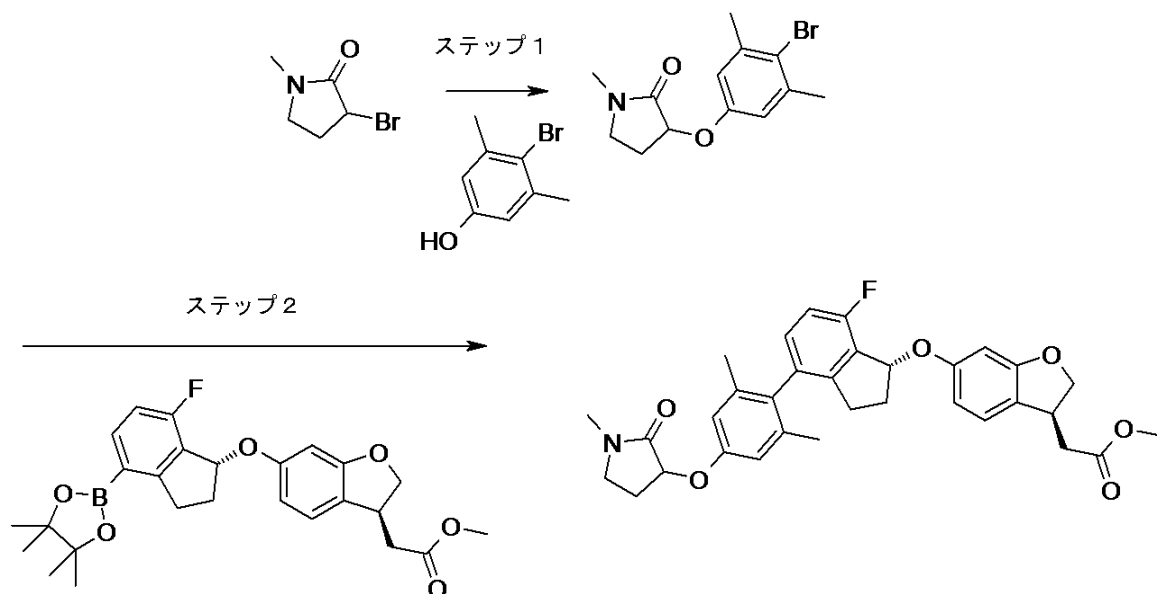
標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-（（S）-6-（（R）-7-フルオロ-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタートおよびN-（4-ブromo-3, 5-ジメチルフェネチル）メタンスルホンアミドから調製する。LC（方法8）： $t_R = 0.58$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 568$ [M+H]⁺。

【0574】

中間体 8 1

メチル 2-((3S)-6-((1R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化228】



10

20

【0575】

ステップ1：3-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ)-1-メチルピロリジン-2-オン

4-ブromo-3,5-ジメチルフェノール (100 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、3-ブromo-1-メチルピロリジン-2-オン (100 mg) および K_2CO_3 (105 mg) を添加する。混合物を室温で12時間攪拌する。次に、混合物を水とジエチルエーテルに分ける。有機相を乾燥させ ($MgSO_4$)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 80:20 → 50:50)、標題化合物を得る。収量：65 mg; LC (方法7) : $t_R = 1.0$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 298 [M+H]^+$ 。

30

【0576】

ステップ2：メチル 2-((3S)-6-((1R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび 3-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ)-1-メチルピロリジン-2-オンから調製する。LC (方法8) : $t_R = 0.60$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 560 [M+H]^+$ 。

40

【0577】

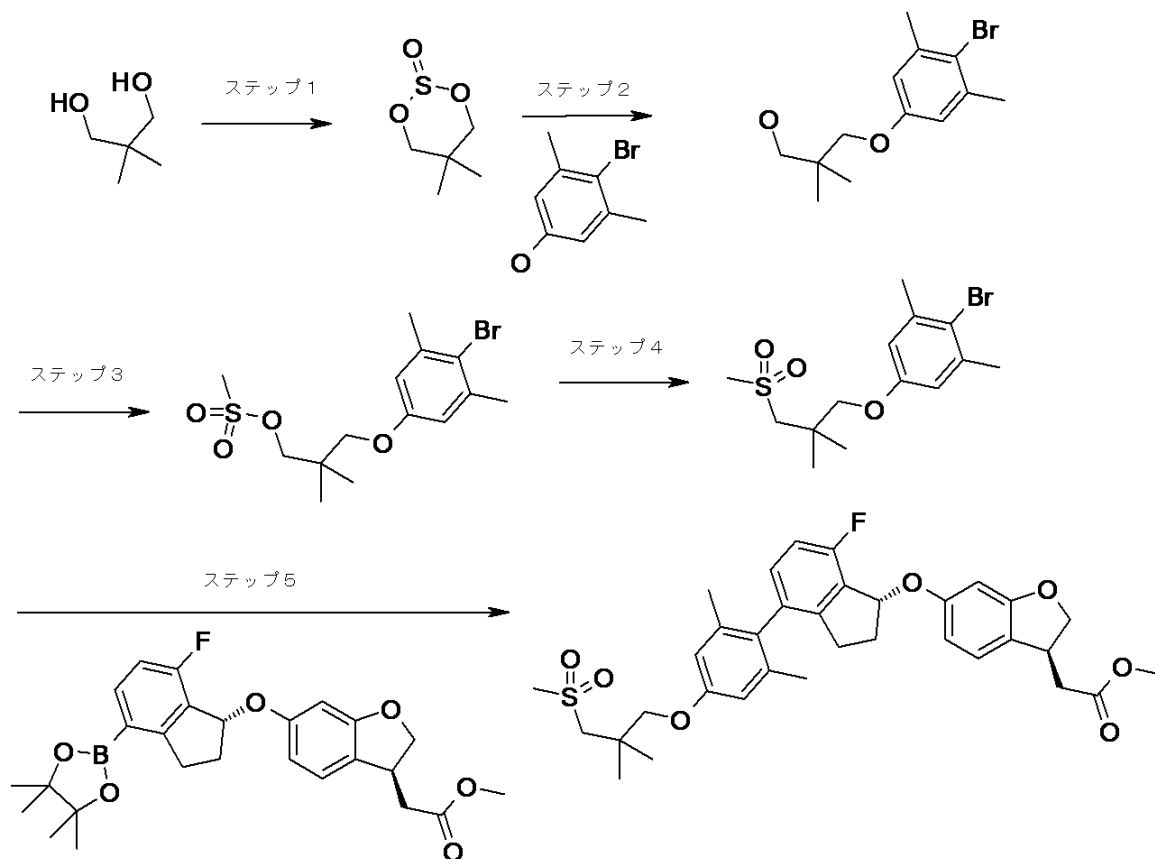
中間体 8 2

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-(2,2-ジメチル-3-(メチルスルホニル)プロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ

50

ー1H-インデン-1-イルオキシ)ー2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセ
タート

【化229】



【0578】

ステップ1: 5,5-ジメチル-[1,3,2]ジオキサチアン-2-オキシド

2,2-ジメチルプロパン-1,3-ジオール (1 g) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、0℃で塩化チオニル (735 μL) を滴加する。混合物を40℃で3時間攪拌し、次に飽和NaHCO₃水溶液とジクロロメタンに分ける。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させる (MgSO₄)。溶媒を蒸発させて、標題化合物を得る。収量: 1 g; TLC: $r_f = 0.65$ (シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル3:1)。

ステップ2: 3-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ)ー2,2-ジメチルプロパン-1-オール

4-ブromo-3,5-ジメチルフェノール (625 mg) およびCs₂CO₃ (5 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中混合物に、5,5-ジメチル-[1,3,2]ジオキサチアン-2-オキシド (467 mg) を添加する。混合物を100℃で12時間攪拌し、次に水と酢酸エチルに分ける。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させる (MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣を逆相HPLCによって精製して、標題化合物を得る。収量: 251 mg; LC (方法7): $t_R = 1.16$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 287$ [M+H]⁺。

【0579】

ステップ3: 3-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ)ー2,2-ジメチルプロピルメタンスルホナート

冷却した (0℃) 3-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ)ー2,2-ジメチルプロパン-1-オール (251 mg) およびトリエチルアミン (160 μL) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、塩化メタンスルホニル (75 μL) を添加する。混合物を2日間攪拌すると同時に、室温に温める。次に、混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、乾燥させる (MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲ

ルでクロマトグラフィー処理して（シクロヘキサン／酢酸エチル 99：1 → 50：50）、標題化合物を得る。収量：271 mg；LC（方法7）： $t_R = 1.18$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 365$ [M+H]⁺。

【0580】

ステップ4：2-ブromo-5-（2，2-ジメチル-3-（メチルスルホニル）プロポキシ）-1，3-ジメチルベンゼン

マイクロ波バイアル中、メタンスルフィン酸ナトリウム（720 mg）を、3-（4-ブromo-3，5-ジメチルフェノキシ）-2，2-ジメチルプロピルメタンスルホナート（271 mg）のN-メチル-2-ピロリジノン（NMP）（8 mL）溶液に添加する。混合物を180℃で30分間加熱する。次に、混合物をジエチルエーテルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させる（MgSO₄）。溶媒を蒸発させ、残渣を逆相HPLCによって精製して、標題化合物を得る。収量：32 mg；LC（方法8）： $t_R = 0.47$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 349$ [M+H]⁺。

【0581】

ステップ5：メチル2-（（S）-6-（（R）-4-（4-（2，2-ジメチル-3-（メチルスルホニル）プロポキシ）-2，6-ジメチルフェニル）-7-フルオロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2，3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタート

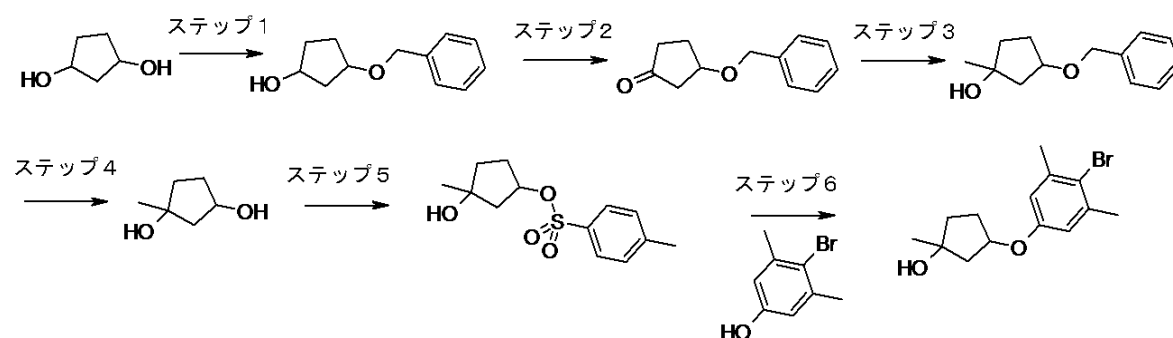
標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-（（S）-6-（（R）-7-フルオロ-4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2，3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタートおよび2-ブromo-5-（2，2-ジメチル-3-（メチルスルホニル）プロポキシ）-1，3-ジメチルベンゼンから調製する。LC（方法8）： $t_R = 0.81$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 611$ [M+H]⁺。

【0582】

中間体83

3-（4-ブromo-3，5-ジメチルフェノキシ）-1-メチルシクロペンタノール（エナンチオマー1およびエナンチオマー2）

【化230】



【0583】

ステップ1：3-（ベンジルオキシ）シクロペンタノール

アルゴン下で、NaH（鉱物油中60%分散液；2.85 g）を、冷却した（0℃）シクロペンタン-1，3-ジオール（3.6 g）のN，N-ジメチルホルムアミド（40 mL）溶液に添加する。混合物を12時間攪拌し、その後（4.2 mL）を滴加し、室温で12時間攪拌する。その後、混合物を飽和NH₄Cl水溶液とジエチルエーテルに分ける。有機相を水で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して（石油エーテル／酢酸エチル 50：50 → 20：80）、標題化合物を得る。収量：540 mg；LC（方法7）： $t_R = 0.85$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 193$ [M+H]⁺。

ステップ2：3-（ベンジルオキシ）シクロペンタノン

3-（ベンジルオキシ）シクロペンタノール（530mg）のジクロロメタン（8mL）溶液に、0℃で1,1-ジヒドロ-1,1,1-トリアセトキシー-1,2-ベンズヨードキソル-3（1H）-オン（デスーマーチンペルヨージナン、ジクロロメタン中15%溶液8mL）を添加する。混合物を3時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、1MのNaOH水溶液で洗浄し、乾燥させる（MgSO₄）。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して（石油エーテル／酢酸エチル90：10→40：60）、標題化合物を得る。収量：430mg；LC（方法7）：t_R=0.90分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z=191 [M+H]⁺。

【0584】

10

ステップ3：3-（ベンジルオキシ）-1-メチルシクロペンタノール

臭化メチルマグネシウム（4.8mL、トルエン／テトラヒドロフラン3：1中1.4M溶液）を、3-（ベンジルオキシ）シクロペンタノン（420mg）のテトラヒドロフラン（10mL）溶液にアルゴン下で-78℃において滴加する。混合物を12時間攪拌すると同時に、室温に温め、1MのHCl水溶液と酢酸エチルに分ける。水相を酢酸エチルで抽出する。混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させる（MgSO₄）。溶媒を真空中で蒸発させて、標題化合物を得る。収量：400mg；LC（方法7）：t_R=0.93分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z=229 [M+Na]⁺。

【0585】

20

ステップ4：1-メチルシクロペンタン-1,3-ジオール

標題化合物を、中間体39のステップ4に記載の手順に類似の手順に従って、3-（ベンジルオキシ）-1-メチルシクロペンタノールから調製する。混合物を12時間かけて水素化する。TLC：r_f=0.18（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル1：1）。

ステップ5：3-ヒドロキシー-3-メチルシクロペンチル4-メチルベンゼンスルホナート

標題化合物を、中間体46のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、1-メチルシクロペンタン-1,3-ジオールから調製する。TLC：r_f=0.48（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル1：1）。

【0586】

30

ステップ6：3-（4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ）-1-メチルシクロペンタノール（エナンチオマー1およびエナンチオマー2）

4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノール（300mg）およびCs₂CO₃（600mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（3mL）中混合物に、3-ヒドロキシー-3-メチルシクロペンチル4-メチルベンゼンスルホナート（275mg）を添加する。混合物を50℃で12時間攪拌し、次に水とジエチルエーテルに分ける。有機相を乾燥させ（MgSO₄）、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理する（石油エーテル／酢酸エチル90：10→30：70）。エナンチオマーを、キラル相でSFCによって分離する（カラム：Daicel IA、5μm、250mm×10mm；溶出剤：scCO₂／（メタノール+0.2%ジエチルアミン）85：15、10mL／分）。

40

エナンチオマー1：t_R=4.7分；収量：31mg；LC（方法8）：t_R=0.47分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z=299 [M+H]⁺。

エナンチオマー2：t_R=5.7分；収量：42mg；LC（方法8）：t_R=0.47分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z=299 [M+H]⁺。

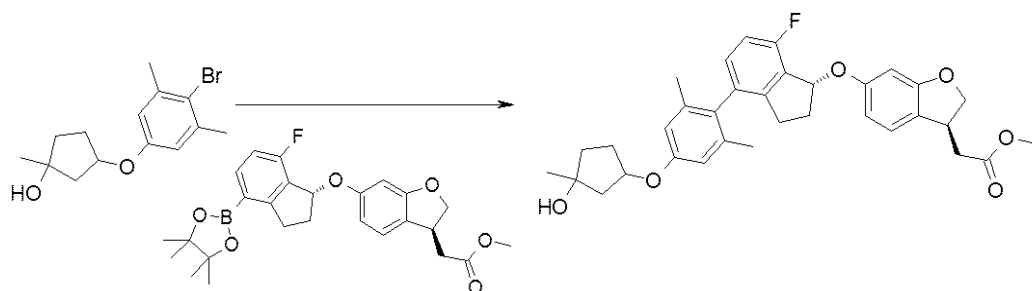
【0587】

中間体84

メチル2-（（3S）-6-（（1R）-7-フルオロ-4-（4-（3-ヒドロキシー-3-メチルシクロペンチルオキシ）-2,6-ジメチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタート（ジアステレオマー1）

50

【化 2 3 1】



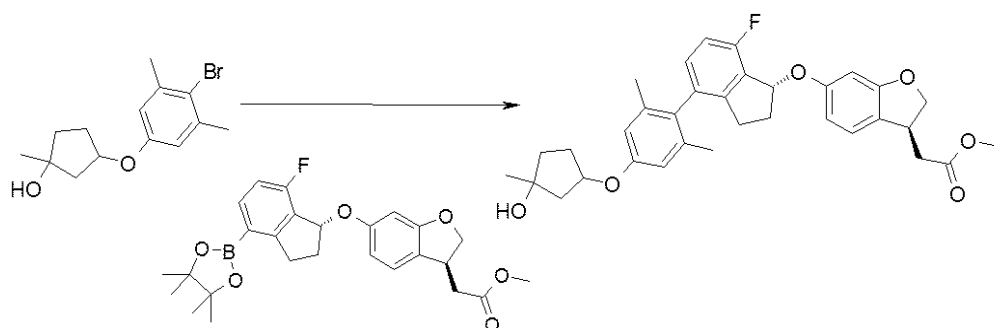
標題化合物を、中間体 1 2 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートおよび 3-(4-ブromo-3, 5-ジメチルフェノキシ)-1-メチルシクロペンタノール (エナンチオマー 1) から調製する。LC (方法 8) : $t_R = 0.81$ 分。

【0 5 8 8】

中間体 8 5

メチル 2-((3S)-6-((1R)-7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロペンチルオキシ)-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート (ジアステレオマー 2)

【化 2 3 2】



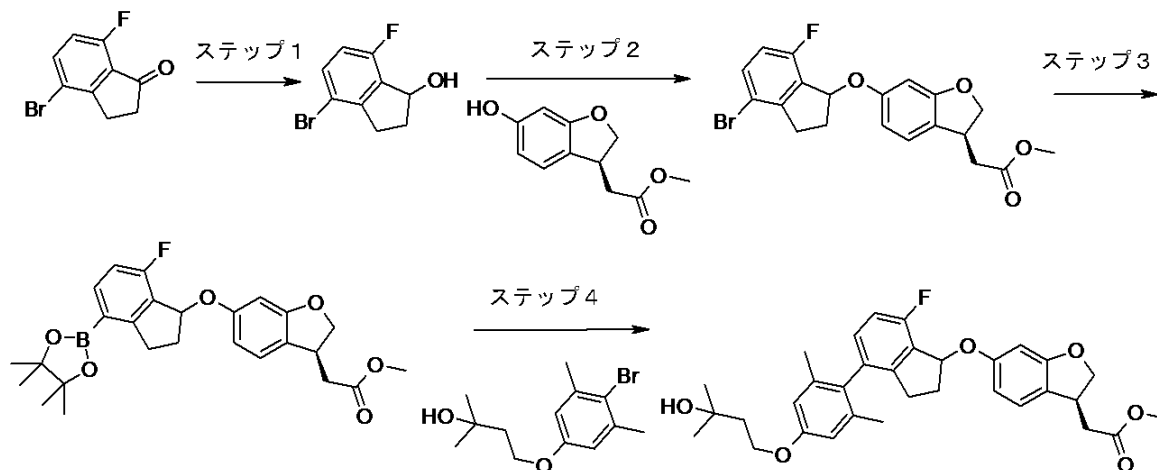
標題化合物を、中間体 1 2 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロペンチルオキシ)-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートおよび 3-(4-ブromo-3, 5-ジメチルフェノキシ)-1-メチルシクロペンタノール (エナンチオマー 2) から調製する。LC (方法 8) : $t_R = 0.81$ 分。

【0 5 8 9】

中間体 8 6

メチル 2-((3S)-6-(7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

【化 2 3 3】



10

【0590】

ステップ1：4-ブromo-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

NaBH₄ (60 mg) を、4-ブromo-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (500 mg) のメタノール (5 mL) 溶液にアルゴン下で 0℃において少しずつ添加する。混合物を 12 時間攪拌すると同時に、室温に温め、氷水と酢酸エチルに分ける。1 M の HCl 水溶液を、激しく攪拌しながらゆっくり添加する。各相を分離し、有機相をブラインで洗浄する。乾燥させた後 (MgSO₄)、溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (石油エーテル/酢酸エチル 95:5→70:30)、標題化合物を得る。収量：425 mg。

20

ステップ2：メチル 2-((3S)-6-(4-ブromo-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

標題化合物を、中間体 12 のステップ 3 に記載の手順に類似の手順に従って、4-ブromo-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールおよび (S)-メチル 2-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートから調製する。質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 421 [M+H]⁺。

30

【0591】

ステップ3：メチル 2-((3S)-6-(7-フルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

標題化合物を、中間体 12 のステップ 4 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((3S)-6-(4-ブromo-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートから調製する。質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 469 [M+H]⁺。

40

【0592】

ステップ4：メチル 2-((3S)-6-(7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

標題化合物を、中間体 12 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((3S)-6-(7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートおよび 4-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ)-2-メチルブタン-2-オールから調製する。LC (方法 8) : t_R = 0.74 分/0.78 分 (ジアステレオマー混合物) ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 571 [M+Na]⁺。

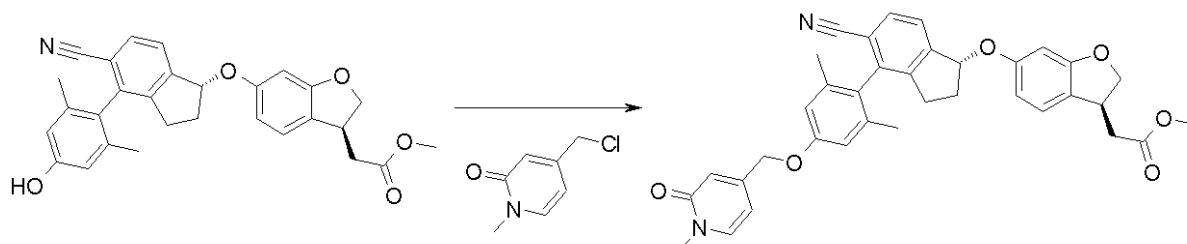
50

【0593】

中間体 87

メチル 2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2,6-ジメチル-4-((1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化234】



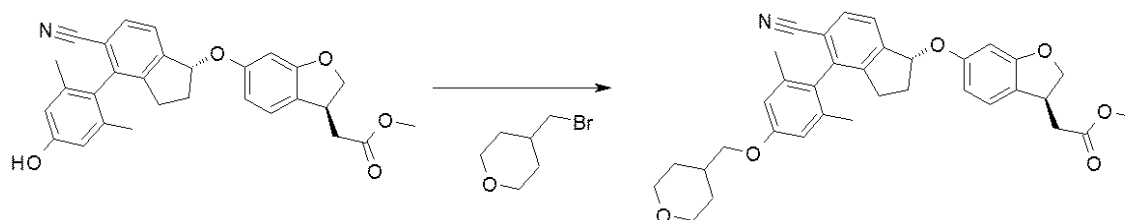
メチル 2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (40 mg) および K_2CO_3 (15 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中混合物に、4-(クロロメチル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (15 mg) を添加する。混合物を 80℃ で 12 時間攪拌し、次に水とジエチルエーテルに分ける。有機相を乾燥させ ($MgSO_4$)、濃縮する。残渣を逆相 HPLC によって精製して、標題化合物を得る。収量: 44 mg; LC (方法 9): $t_R = 1.11$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 591 [M+H]^+$ 。

【0594】

中間体 88

メチル 2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化235】



メチル 2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (40 mg) および K_2CO_3 (15 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中混合物に、4-(ブロモメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン (17 mg) を添加する。混合物を 80℃ で 12 時間攪拌する。 K_2CO_3 (15 mg) および 4-(ブロモメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン (17 mg) を添加し、混合物を 80℃ で 6 時間攪拌する。再び、 K_2CO_3 (15 mg) および 4-(ブロモメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン (17 mg) を添加し、混合物を 80℃ で 12 時間攪拌する。次に、混合物を水とジエチルエーテルに分ける。有機相を乾燥させ ($MgSO_4$)、濃縮する。残渣を逆相 HPLC によって精製して、標題化合物を得る。収量: 35 mg; LC (方法 9): $t_R = 1.23$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 568 [M+H]^+$ 。

【0595】

中間体 89

4-(4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,6-ジメチルフェニル

10

20

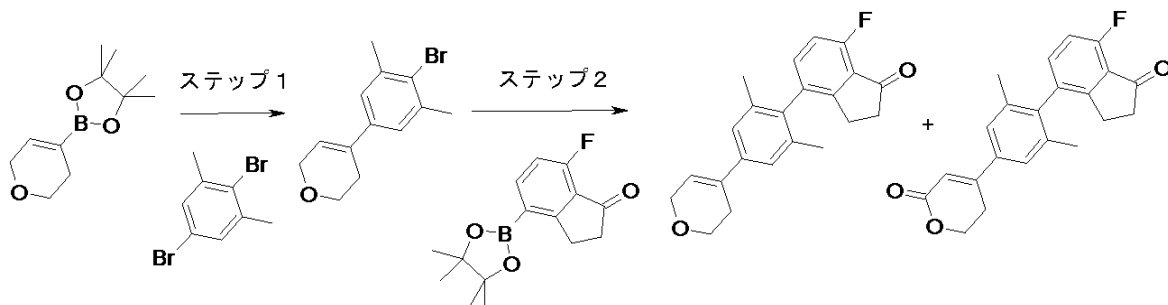
30

40

50

)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンおよび4-(4-(7-フルオロ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3,5-ジメチルフェニル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン

【化236】



10

【0596】

ステップ1: 4-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン

マイクロ波バイアル中、2,5-ジブromo-1,3-ジメチルベンゼン(800mg)、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(640mg)および K_3PO_4 (1.3g)を、トルエン(12mL)および水(1.2mL)に懸濁させ、アルゴンで10分間パージする。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(100mg)を添加し、バイアルを封止し、混合物を60℃で12時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物をジエチルエーテルで希釈し、飽和 NH_4Cl 水溶液で洗浄する。有機相を乾燥させ($MgSO_4$)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(シクロヘキサン/酢酸エチル99:1→60:40)、標題化合物を得る。収量: 404mg。

20

【0597】

ステップ2: 4-(4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンおよび4-(4-(7-フルオロ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3,5-ジメチルフェニル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン

30

マイクロ波バイアル中、7-フルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(200mg)、4-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン(200mg)、 K_3PO_4 (310mg)およびジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(S-Phos)(25mg)を、トルエン(2mL)、1,4-ジオキサン(2mL)および水(250μL)に懸濁させ、アルゴンで10分間パージする。酢酸パラジウム(II)(7mg)を添加し、バイアルを封止し、混合物を110℃で3時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物をジエチルエーテルと飽和 NH_4Cl 水溶液に分ける。有機相を乾燥させ($MgSO_4$)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(石油エーテル/酢酸エチル90:10→50:50)、標題化合物を得る。

40

4-(4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン: 収量: 100mg; LC(方法7): t_R =1.10分; 質量スペクトル(ESI^+): m/z =337 [$M+H$] $^+$ 。

4-(4-(7-フルオロ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3,5-ジメチルフェニル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン: 収量: 48mg; LC(方法7): t_R =0.99分; 質量スペクトル(ESI^+): m/z =351 [$M+H$] $^+$ 。

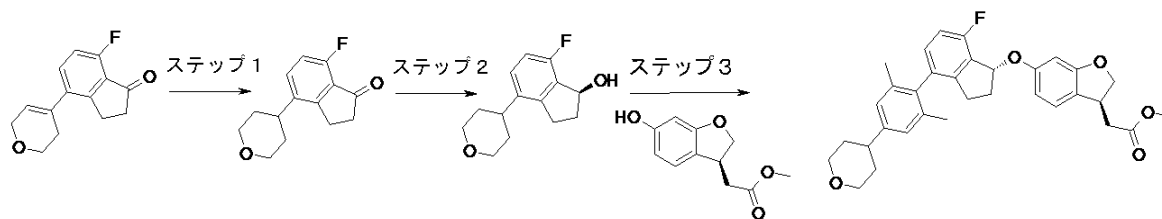
50

【0598】

中間体90

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化237】



10

【0599】

ステップ1：7-フルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン

4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (100 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、10%パラジウム活性炭 (30 mg) を添加し、混合物を、2バールの圧力で12時間かけて水素化する。触媒を濾別し、メタノールで洗浄する。混合母液を濃縮し、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (石油エーテル/酢酸エチル 80:20→50:50)、標題化合物を得る。収量：55 mg；LC (方法8)： $t_R = 0.36$ 分；質量スペクトル (ESI^+)： $m/z = 339 [M+H]^+$ 。

20

【0600】

ステップ2：(S)-7-フルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

標題化合物を、中間体1のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、7-フルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンから調製する。質量スペクトル (ESI^+)： $m/z = 363 [M+Na]^+$ 。

。

30

【0601】

ステップ3：メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体12のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、(S)-7-フルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールおよび (S)-メチル 2-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC (方法26)： $t_R = 0.95$ 分；質量スペクトル (ESI^+)： $m/z = 531 [M+H]^+$ 。

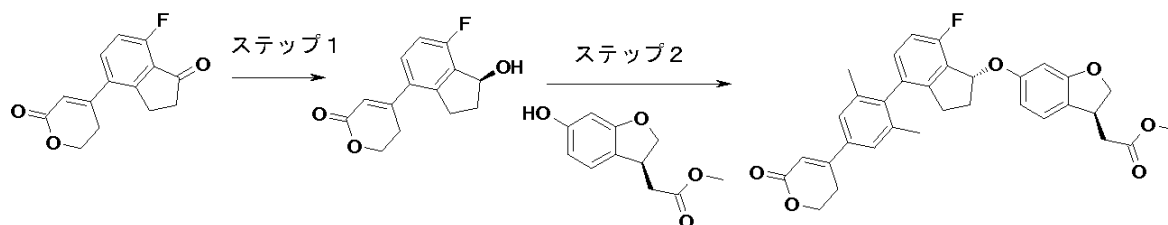
40

【0602】

中間体91

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化 2 3 8】



【0603】

ステップ1：(S)-4-(7-フルオロ-1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン 10

標題化合物を、中間体1のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、4-(7-フルオロ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オンから調製する。LC(方法7)： $t_R=0.97$ 分；質量スペクトル(ESI^+)： $m/z=353 [M+H]^+$ 。

ステップ2：メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

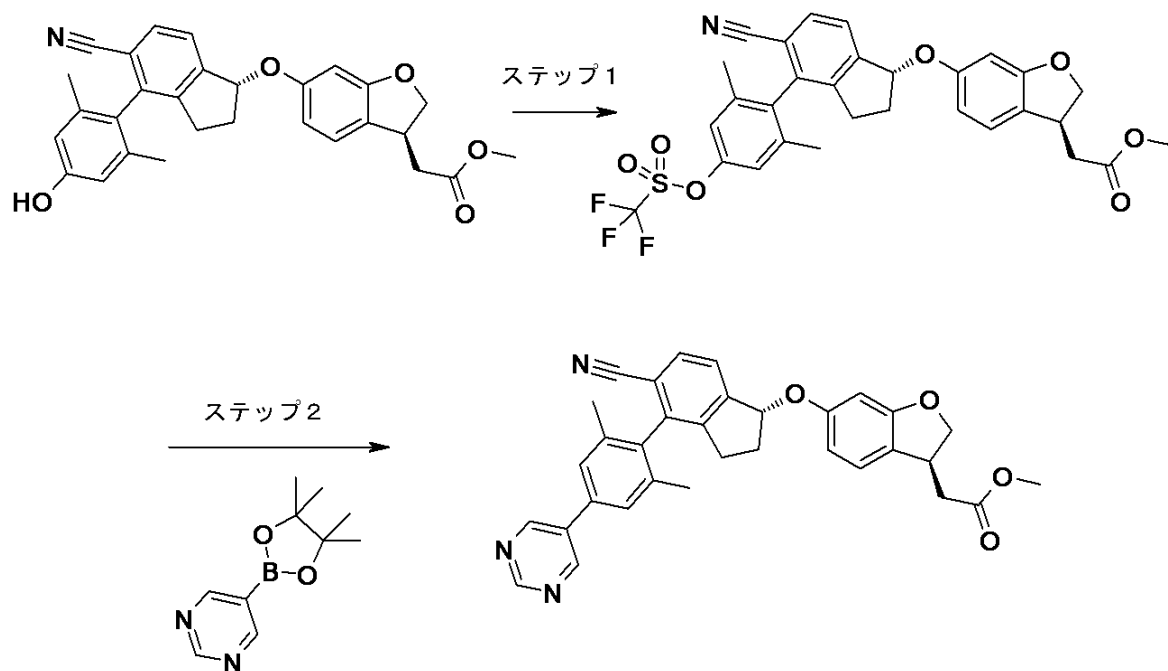
標題化合物を、中間体12のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、(S)-4-(7-フルオロ-1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オンおよび(S)-メチル2-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法7)： $t_R=1.18$ 分；質量スペクトル(ESI^+)： $m/z=543 [M+H]^+$ 。 20

【0604】

中間体92

メチル2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化 2 3 9】



【0605】

10

20

30

40

50

ステップ1：メチル2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2,6-ジメチル-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

メチル2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート(170mg)および2,6-ジメチルピリジン(ルチジン)(85μL)を、ジクロロメタン(2mL)に溶解させ、0℃に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(80μL)で滴下処理する。混合物を室温で4時間攪拌し、0℃に冷却し、2,6-ジメチルピリジン(ルチジン)(85μL)およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物(80μL)を添加し、混合物を12時間攪拌すると同時に、室温に温める。0℃に冷却した後、2,6-ジメチルピリジン(ルチジン)(85μL)およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物(80μL)を添加し、混合物を4時間攪拌すると同時に、室温に温める。混合物をジエチルエーテルで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液およびブラインで洗浄する。乾燥させた後(MgSO₄)、溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(シクロヘキサン/酢酸エチル90:10→60:40)、標題化合物を得る。収量：225mg；LC(方法9)：t_R=1.25分、質量スペクトル(ESI⁺)：m/z=602[M+H]⁺。

【0606】

ステップ2：メチル2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

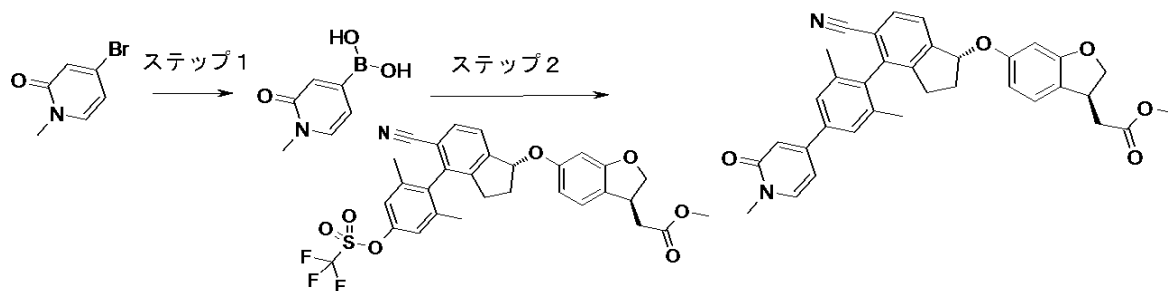
マイクロ波バイアル中、メチル2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2,6-ジメチル-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート(50mg)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン(23mg)およびK₃PO₄(40mg)を、テトラヒドロフラン(2mL)に懸濁させる。混合物をアルゴンで10分間パージする。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]-ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体(3mg)を添加し、バイアルを封止し、混合物を70℃で12時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物をジエチルエーテルで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液で洗浄する。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮する。残渣を逆相HPLCによって精製して、標題化合物を得る。収量：27mg；LC(方法9)：t_R=1.13分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z=532[M+H]⁺。

【0607】

中間体93

メチル2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化240】



【0608】

ステップ1：1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イルボロン酸
4-ブromo-1-メチルピリジン-2 (1H)-オン (8 g) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を、冷却した (-18°C) イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液 (2 M 溶液 32 mL) に滴加する。混合物を -10°C で1時間攪拌し、次にホウ酸トリメチル (8.1 mL) を滴加する。その後、混合物を12時間攪拌すると同時に、室温に温める。混合物を0°Cに冷却し、塩酸 (19 mL、4 N) を添加し、混合物を酢酸エチルで希釈する。12時間攪拌した後、有機相をデカントする。酢酸エチル (50 mL) および水 (50 mL) を残渣に添加し、その後ジクロロメタン (250 mL) を添加する。混合物を5分間攪拌し、形成された沈殿物を濾過によって単離する。固体材料をジイソプロピルエーテルと研和し、濾過し、真空中で乾燥させる。収量：4.6 g；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 154 [M+H]⁺。

10

【0609】

ステップ2：メチル2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2, 6-ジメチル-4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン (dihydropyridin)-4-イル) フェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

マイクロ波バイアル中、メチル2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2, 6-ジメチル-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ) フェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート (50 mg)、1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イルボロン酸 (17 mg) を、Na₂CO₃水溶液 (125 μL、2 M テトラヒドロフラン (2 mL) および N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) と混合する。混合物をアルゴンで5分間パージする。[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]-ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体 (3 mg) を添加し、バイアルを封止し、混合物を70°Cで2時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物をジエチルエーテルで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液で洗浄する。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣を逆相HPLCによって精製して、標題化合物を得る。収量：32 mg；LC (方法9) : t_R = 1.09分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 561 [M+H]⁺。

20

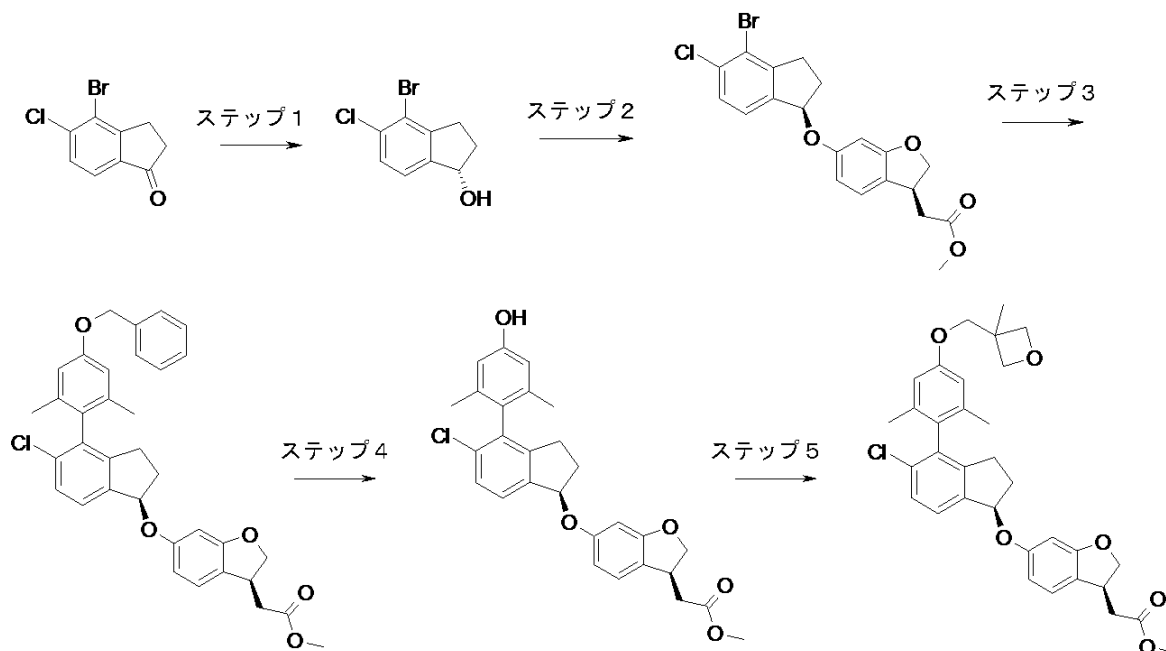
【0610】

中間体94

30

メチル2-((S)-6-((R)-5-クロロ-4-(2, 6-ジメチル-4-(3-メチルオキシタン-3-イル) メトキシ) フェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

【化 2 4 1】



10

【0 6 1 1】

20

ステップ 1：(S)-4-ブromo-5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

標題化合物を、中間体 1 のステップ 1 に記載の手順に類似の手順に従って、4-ブromo-5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンから調製する。LC (方法 7)： $t_R = 0.96$ 分；質量スペクトル (ESI^-)： $m/z = 244, 246, 248$ [$M-H$] $^-$ 。

ステップ 2：メチル 2-((S)-6-((R)-4-ブromo-5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体 12 のステップ 3 に記載の手順に類似の手順に従って、(S)-4-ブromo-5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールおよび (S)-メチル 2-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC (方法 8)： $t_R = 0.84$ 分；質量スペクトル (ESI^+)： $m/z = 437, 439, 441$ [$M+H$] $^+$ 。

30

【0 6 1 2】

ステップ 3：メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体 39 のステップ 2 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-4-ブromo-5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび 4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルフェニルボロン酸から調製する。LC (方法 8)： $t_R = 1.08$ 分；質量スペクトル (ESI^+)： $m/z = 569$ [$M+H$] $^+$ 。

40

ステップ 4：メチル 2-((S)-6-((R)-5-クロロ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、テトラヒドロフラン中ラネーニッケルの存在下で室温において水素化することによって、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC

50

(方法8) : $t_R = 0.63$ 分; 質量スペクトル (ESI⁻) : $m/z = 477, 479$ [M-H]⁻。

【0613】

ステップ5 : メチル 2-((S)-6-((R)-5-クロロ-4-(2,6-ジメチル-4-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

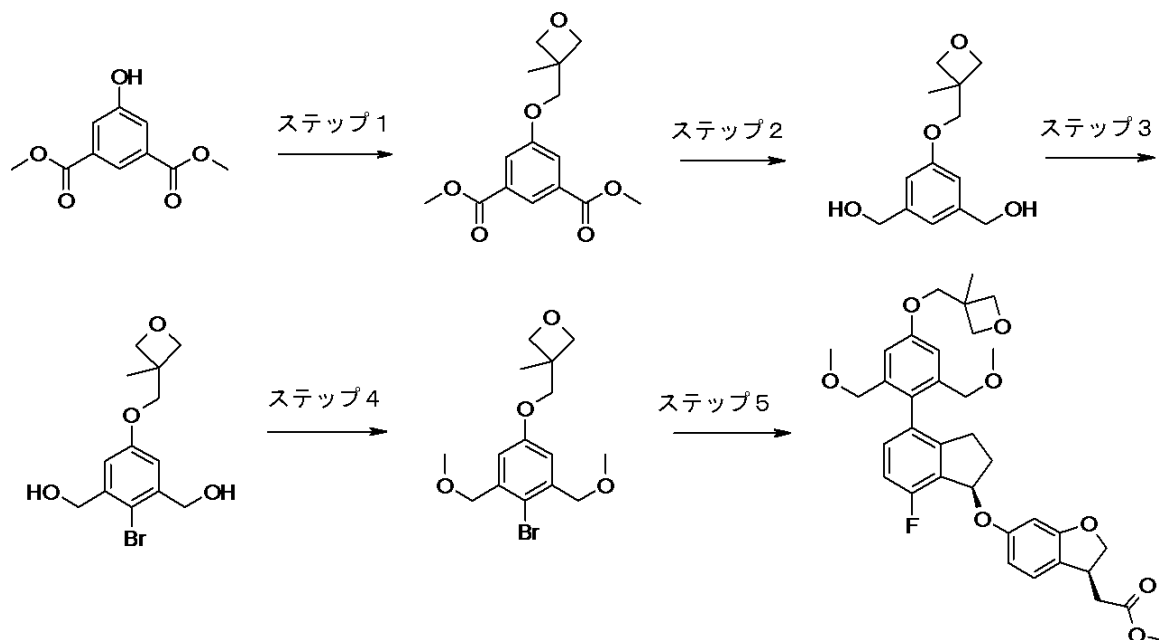
標題化合物を、中間体39のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-5-クロロ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび3-(プロモメチル)-3-メチルオキシタンから調製する。LC (方法8) : $t_R = 0.93$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 563, 565$ [M+H]⁺。

【0614】

中間体95

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ビス(メトキシメチル)-4-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化242】



【0615】

ステップ1 : ジメチル 5-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)イソフタラート

ジメチル 5-ヒドロキシイソフタラート (500 mg)、(3-メチルオキシタン-3-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホナート (915 mg) および炭酸 (carbonate) カリウム (850 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中混合物を、50℃で5時間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、沈殿物を濾別し、水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物を得る。LC (方法7) : $t_R = 0.97$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 295$ [M+H]⁺。

ステップ2 : (5-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)-1,3-フェレン)ジメタノール

標題化合物を、テトラヒドロフラン中水素化リチウムアルミニウムで還元することによ

って、ジメチル 5-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)イソフタレートから調製する。LC (方法 7) : $t_R = 0.69$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 239$ [M+H]⁺。

【0616】

ステップ 3 : (2-ブロモ-5-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)-1, 3-フェニレン)ジメタノール

NBS (212 mg) を、アセトニトリル (5 mL) 中 ((5-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)-1, 3-フェニレン)ジメタノール (270 mg) に添加し、得られた混合物を室温で 3 時間攪拌する。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 50 : 50 → 0 : 100)、標題化合物を得る。LC (方法 7) : $t_R = 0.76$ 分; 質量スペクトル (ESI⁻) : $m/z = 315$ [M-H]⁻。

10

【0617】

ステップ 4 : 3-((4-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメチル)フェノキシ)メチル)-3-メチルオキシタン

水素化ナトリウム (鉍物油中 50% ; 150 mg) を、テトラヒドロフラン (10 mL) 中 (2-ブロモ-5-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)-1, 3-フェニレン)ジメタノール (370 mg) にアルゴン雰囲気下で添加する。得られた混合物を室温で 20 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (546 mg) を添加する。反応混合物を室温で 3 時間攪拌する。さらなる水素化ナトリウム (鉍物油中 50% ; 110 mg) およびヨウ化メチル (200 μL) を添加し、混合物を終夜室温で攪拌する。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出する。混合抽出物を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 90 : 10 → 60 : 40)、標題化合物を得る。LC (方法 7) : $t_R = 1.05$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 362$ [M+NH₄]⁺。

20

【0618】

ステップ 5 : メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ビス(メトキシメチル)-4-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

30

標題化合物を、中間体 12 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび 3-((4-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメチル)フェノキシ)メチル)-3-メチルオキシタンから調製する。LC (方法 8) : $t_R = 0.72$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 607$ [M+H]⁺。

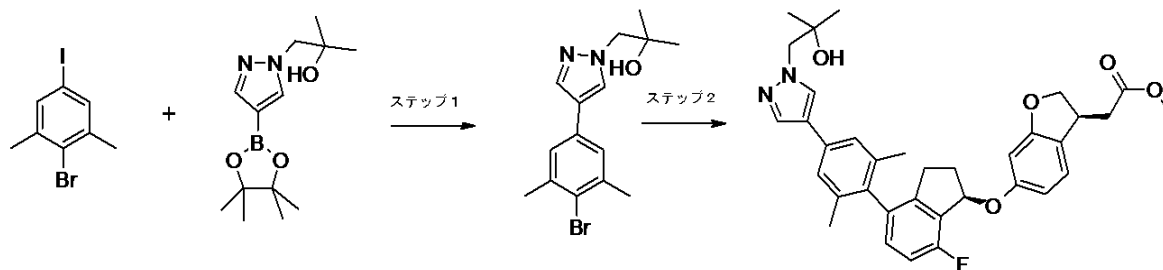
【0619】

中間体 96

メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾル-4-イル)-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

40

【化 2 4 3】



ステップ1：1-（4-（4-ブロモ-3，5-ジメチルフェニル）-1H-ピラゾル-1-イル）-2-メチルプロパン-2-オール

10

2-ブロモ-5-ヨード-1，3-ジメチルベンゼン（1.00g）、2-メチル-1-（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-ピラゾル-1-イル）プロパン-2-オール（1.11g）、および2MのNa₂CO₃水溶液（4.0mL）のN，N-ジメチルホルムアミド中混合物を、アルゴンで3分間パージする。[1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-フェロセン]-ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体（85mg）を添加し、混合物を60℃で3時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物を水および酢酸エチルで希釈する。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮する。残渣を逆相HPLCによって精製して、

20

標題化合物を得る。LC（方法11）：t_R=1.12分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z=323、325 [M+H]⁺。

【0620】

ステップ2：メチル2-（（S）-6-（（R）-7-フルオロ-4-（4-（1-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-1H-ピラゾル-4-イル）-2，6-ジメチルフェニル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2，3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタート

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-（（S）-6-（（R）-7-フルオロ-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）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2，3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタートおよび1-（4-（4-ブロモ-3，5-ジメチルフェニル）-1H-ピラゾル-1-イル）-2-メチルプロパン-2-オールから調製する。LC（方法11）：t_R=1.23分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z=585 [M+H]⁺。

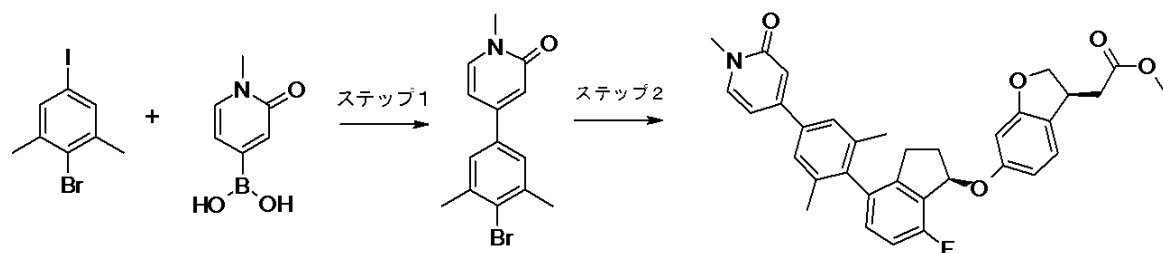
30

【0621】

中間体97

メチル2-（（S）-6-（（R）-4-（2，6-ジメチル-4-（1-メチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-4-イル）フェニル）-7-フルオロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2，3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタート

【化 2 4 4】



【0622】

ステップ1：4-（4-ブロモ-3，5-ジメチルフェニル）-1-メチルピリジン-2

50

(1H) - オン

標題化合物を、中間体 96 のステップ 1 に記載の手順に類似の手順に従って、2-ブロモ-5-ヨード-1, 3-ジメチルベンゼンおよび 1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イルボロン酸から調製する。LC (方法 11) : $t_R = 1.04$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 292, 294 [M+H]^+$ 。

ステップ 2 : メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

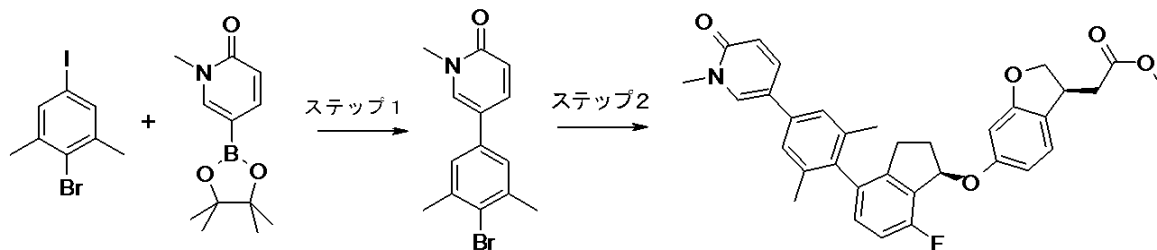
標題化合物を、中間体 12 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび 4-(4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェニル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オンから調製する。LC (方法 11) : $t_R = 1.19$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 554 [M+H]^+$ 。

【0623】

中間体 98

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化245】



【0624】

ステップ 1 : 5-(4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェニル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

標題化合物を、中間体 96 のステップ 1 に記載の手順に類似の手順に従って、2-ブロモ-5-ヨード-1, 3-ジメチルベンゼンおよび 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)ピリジン-2(1H)-オンから調製する。LC (方法 11) : $t_R = 1.05$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 292, 294 [M+H]^+$ 。

ステップ 2 : メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

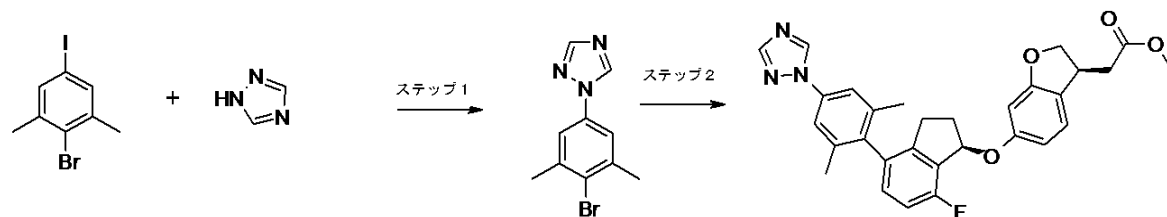
標題化合物を、中間体 12 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび 5-(4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェニル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オンから調製する。LC (方法 11) : $t_R = 1.19$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 554 [M+H]^+$ 。

【0625】

中間体99

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化246】



10

【0626】

ステップ1：1-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

2-ブromo-5-ヨード-1,3-ジメチルベンゼン(500mg)、1,2,4-トリアゾール(340mg)、炭酸カリウム(770mg)、およびヨウ化銅(I)(232mg)のN-メチル-2-ピロリジノン中混合物を、130℃で終夜攪拌する。さらなる炭酸カリウム(770mg)およびヨウ化銅(I)(232mg)を添加し、混合物を150℃にして4時間加熱する。室温に冷却した後、混合物をテトラヒドロフランで希釈し、濾過する。濾液を真空中で濃縮し、逆相HPLCによって精製して、標題化合物を得る。LC(方法7)： t_R =0.99分；質量スペクトル(ESI⁺)： m/z =252、254[M+H]⁺。

20

ステップ2：メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび1-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾールから調製する。LC(方法7)： t_R =1.16分；質量スペクトル(ESI⁺)： m/z =514[M+H]⁺。

30

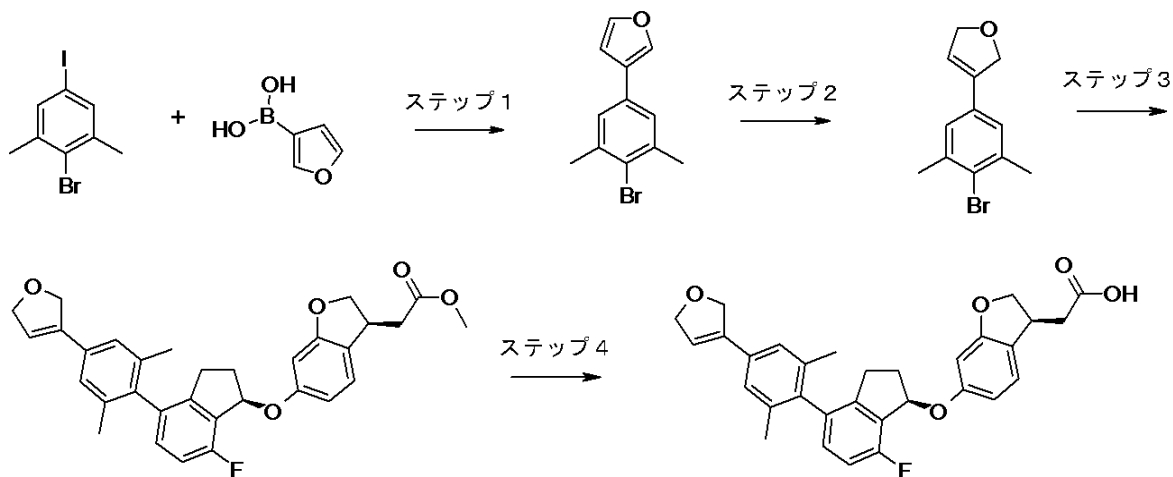
【0627】

中間体100

2-((S)-6-((R)-4-(4-(2,5-ジヒドロフラン-3-イル)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

40

【化 2 4 7】



10

【0 6 2 8】

ステップ1：3-（4-ブロモ-3，5-ジメチルフェニル）フラン

2，5-ジブロモ-1，3-ジメチルベンゼン（2.00 g）、1-フラン-3-イル
 ボロン酸（856 mg）、および2 Mの Na_2CO_3 水溶液（11 mL）の1，4-ジオキ
 サン（40 mL）中混合物を、アルゴンで5分間パージする。テトラキスートリフェニル
 ホスフィン-パラジウム（0）（270 mg）を添加し、混合物を100℃で終夜攪拌する。
 さらにテトラキスートリフェニルホスフィン-パラジウム（0）（50 mg）を添
 加し、混合物を100℃でさらに5時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物を、酢酸エ
 チルおよび NH_4Cl 水溶液で希釈する。水相を酢酸エチルで抽出し、混合抽出物をブラ
 インで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマト
 グラフィー処理して（シクロヘキサン／酢酸エチル100：0→90：10）、標題化合
 物を得る。LC（方法7）： $t_R=1.22$ 分；質量スペクトル（ EI^+ ）： $m/z=250$ $[\text{M}]^+$ 。

20

【0 6 2 9】

ステップ2：3-（4-ブロモ-3，5-ジメチルフェニル）-2，5-ジヒドロフラン
 トリエチルシラン（3.67 mL）を、3-（4-ブロモ-3，5-ジメチルフェニル）
 フラン（580 mg）のトリフルオロ酢酸溶液に滴加し、得られた混合物を室温で3時
 間攪拌する。飽和 NaHCO_3 水溶液を添加し、水相を分離し、酢酸エチルで抽出する。
 混合抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮する。残渣をシリ
 カゲルでクロマトグラフィー処理して（シクロヘキサン／酢酸エチル95：5）、標題化
 合物を得る。LC（方法9）： $t_R=1.16$ 分；質量スペクトル（ ESI^+ ）： $m/z=251$ 、 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

【0 6 3 0】

ステップ3：メチル2-（（S）-6-（（R）-4-（4-（2，5-ジヒドロフラン
 -3-イル）-2，6-ジメチルフェニル）-7-フルオロ-2，3-ジヒドロ-1H-
 インデン-1-イルオキシ）-2，3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタート

40

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-
 （（S）-6-（（R）-7-フルオロ-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）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル
 オキシ）-2，3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタートおよび3-（4-ブ
 ロモ-3，5-ジメチルフェニル）-2，5-ジヒドロフランから調製する。LC（方法
 9）： $t_R=1.26$ 分；質量スペクトル（ ESI^+ ）： $m/z=515$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

ステップ4：2-（（S）-6-（（R）-4-（4-（2，5-ジヒドロフラン-3-
 イル）-2，6-ジメチルフェニル）-7-フルオロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデ
 ン-1-イルオキシ）-2，3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）酢酸

標題化合物を、中間体62のステップ2に記載の手順に類似の手順に従って、 LiOH

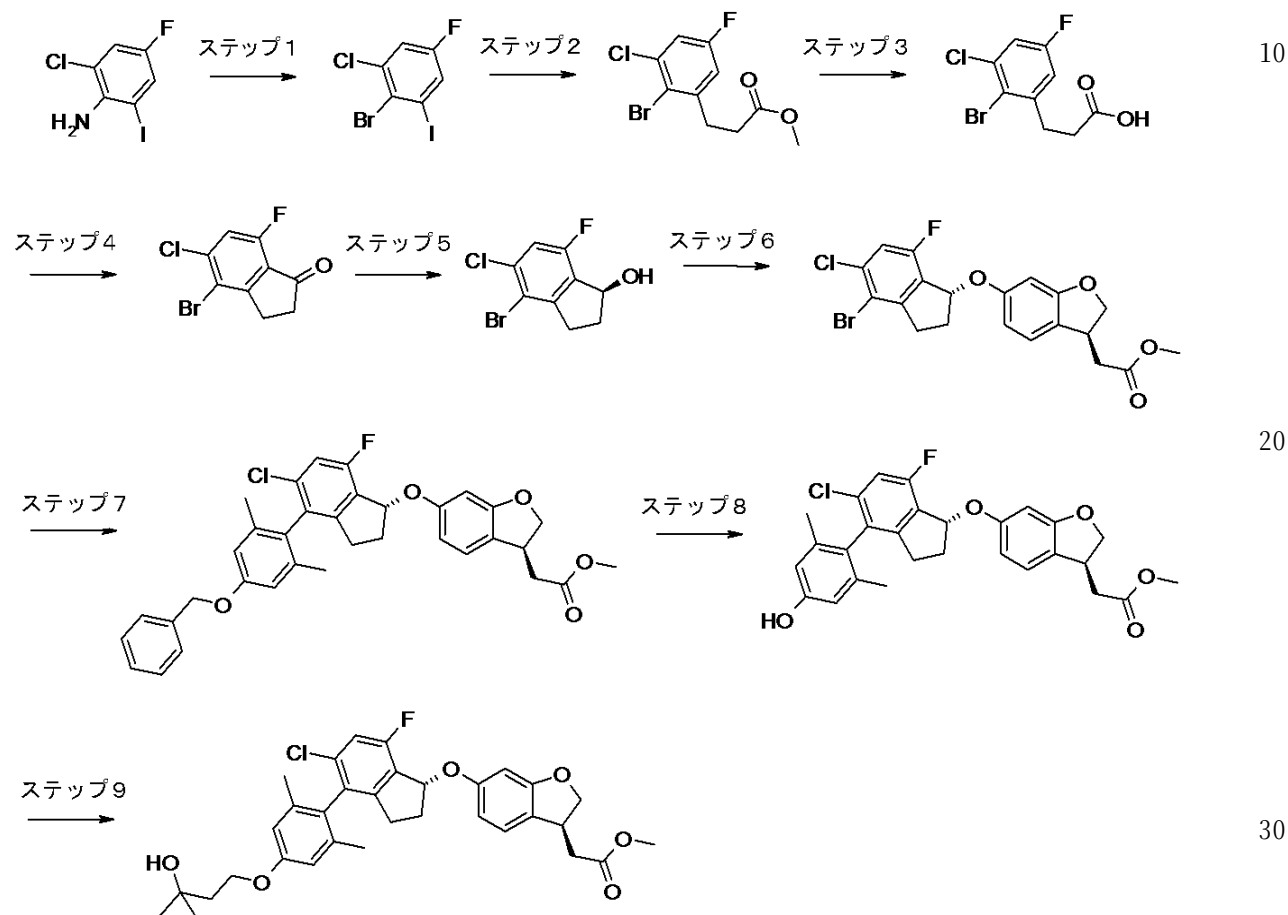
50

$x \text{H}_2\text{O}$ の代わりに NaOH を使用して、メチル2-((S)-6-((R)-4-(4-(2,5-ジヒドロフラン-3-イル)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法9): $t_R = 0.16$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 501$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0631】

中間体101

【化248】



【0632】

ステップ1: 2-ブロモ-1-クロロ-5-フルオロ-3-ヨードベンゼン

tert-ブチルニトライト(4.00mL)を、臭化銅(II)のアセトニトリル(50mL)懸濁液に0℃で滴加する。混合物を65℃に加熱し、30分間攪拌する。2-クロロ-4-フルオロ-6-ヨードフェニルアミン(6.30g)のアセトニトリル(15mL)溶液を滴加し、得られた混合物を65℃で1時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物を、酢酸エチルおよび飽和 NaHCO_3 溶液で希釈する。水相を酢酸エチルで抽出し、混合抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(シクロヘキサン/酢酸エチル100:0→98:2)、標題化合物を得る。LC(方法7): $t_R = 1.18$ 分; 質量スペクトル(EI^+): $m/z = 334$ $[\text{M}]^+$ 。

ステップ2: メチル3-(2-ブロモ-3-クロロ-5-フルオロフェニル)プロパノアート

標題化合物を、中間体17のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、2-ブロモ-1-クロロ-5-フルオロ-3-ヨードベンゼンから調製する。LC(方法7): $t_R = 1.11$ 分。

【0633】

ステップ3：3-(2-ブロモ-3-クロロ-5-フルオロフェニル)プロパン酸

標題化合物を、中間体17のステップ2に記載の手順に類似の手順に従って、メチル3-(2-ブロモ-3-クロロ-5-フルオロフェニル)プロパノアートから調製する。LC(方法9)： $t_R=0.99$ 分；質量スペクトル(ESI^-)： $m/z=279$ [$M-H$] $^-$ 。

ステップ4：4-ブロモ-5-クロロ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン

標題化合物を、中間体25のステップ4に記載の手順に類似の手順に従って、3-(2-ブロモ-3-クロロ-5-フルオロフェニル)プロパン酸から調製する。LC(方法9)： $t_R=1.02$ 分；質量スペクトル(ESI^+)： $m/z=263$ [$M+H$] $^+$ 。

10

【0634】

ステップ5：(S)-4-ブロモ-5-クロロ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

標題化合物を、中間体1のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、4-ブロモ-5-クロロ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンから調製する。LC(方法9)： $t_R=0.99$ 分；質量スペクトル(ESI^-)： $m/z=263$ [$M-H$] $^-$ 。

ステップ6：メチル2-((S)-6-((R)-4-ブロモ-5-クロロ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

20

標題化合物を、中間体12のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、(S)-4-ブロモ-5-クロロ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールおよび(S)-メチル2-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法9)： $t_R=1.23$ 分；質量スペクトル(ESI^+)： $m/z=455$ [$M+H$] $^+$ 。

【0635】

ステップ7：メチル2-((S)-6-((R)-4-(4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-5-クロロ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体39のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-4-ブロモ-5-クロロ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートおよび4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルフェニルボロン酸から調製する。LC(方法9)： $t_R=1.32$ 分。

30

ステップ8：メチル2-((S)-6-((R)-5-クロロ-7-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体39のステップ4に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-4-(4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-5-クロロ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法9)： $t_R=1.17$ 分；質量スペクトル(ESI^+)： $m/z=497$ [$M+H$] $^+$ 。

40

【0636】

ステップ9：メチル2-((S)-6-((R)-5-クロロ-7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体39のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-5-クロロ-7-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3

50

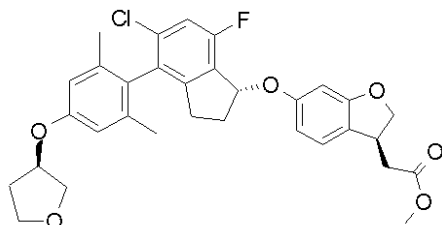
ージヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートおよび3-ヒドロキシ-3-メチルブチル4-メチルベンゼンスルホナートから調製する。LC (方法9) : $t_R = 1.25$ 分。

【0637】

中間体102

メチル2-((S)-6-((R)-5-クロロ-4-(2,6-ジメチル-4-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

【化249】



10

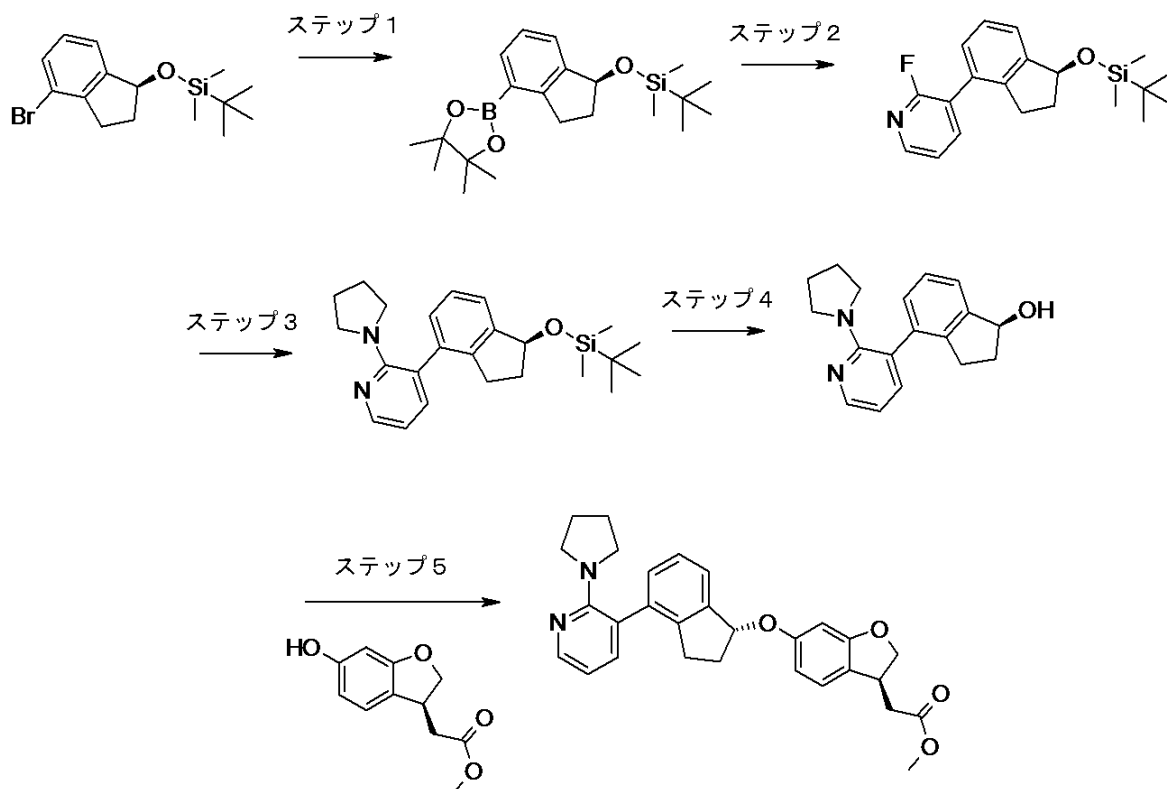
標題化合物を、中間体39のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-5-クロロ-7-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートおよび(S)-テトラヒドロフラン-3-イル4-メチルベンゼンスルホナートから調製する。LC (方法9) : $t_R = 1.26$ 分。

【0638】

中間体103

メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

【化250】



30

40

50

【0639】

ステップ1: (S)-tert-ブチルジメチル(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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)シラン

標題化合物を、中間体12のステップ4に記載の手順に類似の手順に従って、(S)-tert-ブチルジメチル(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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)シランから調製する。LC(方法8): $t_R = 1.26$ 分。

ステップ2: 3-((1S)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2-フルオロピリジン

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、(S)-tert-ブチルジメチル(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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)シランおよび3-ブromo-2-フルオロピリジンから調製する。LC(方法8): $t_R = 1.32$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 344 [M+H]^+$ 。

【0640】

ステップ3: 3-((1S)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン

3-((1S)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2-フルオロピリジン(230mg)のN-メチル-ピロリドン(pyrrolidone)(NMP、2mL)溶液に、ピロリジン(166μL)添加する。混合物を100℃で12時間攪拌し、水と酢酸エチルに分け、水相を酢酸エチルで2回抽出する。混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、濃縮して標題化合物を得る。収量: 260mg; LC(方法7): $t_R = 1.15$ 分。

ステップ4: (1S)-4-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

標題化合物を、中間体4のステップ4に記載の手順に類似の手順に従って、3-((1S)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジンから調製する。LC(方法7): $t_R = 0.70$ 分。

【0641】

ステップ5: メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

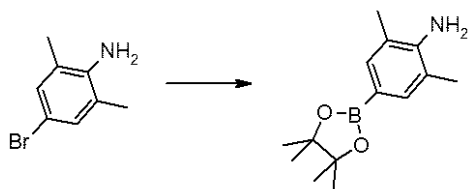
標題化合物を、中間体12のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、(1S)-4-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールおよび(S)-メチル2-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法7): $t_R = 0.96$ 分。

【0642】

中間体104

2,6-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)アニリン

【化251】



標題化合物を、中間体12のステップ4に記載の手順に類似の手順に従って、4-ブromo

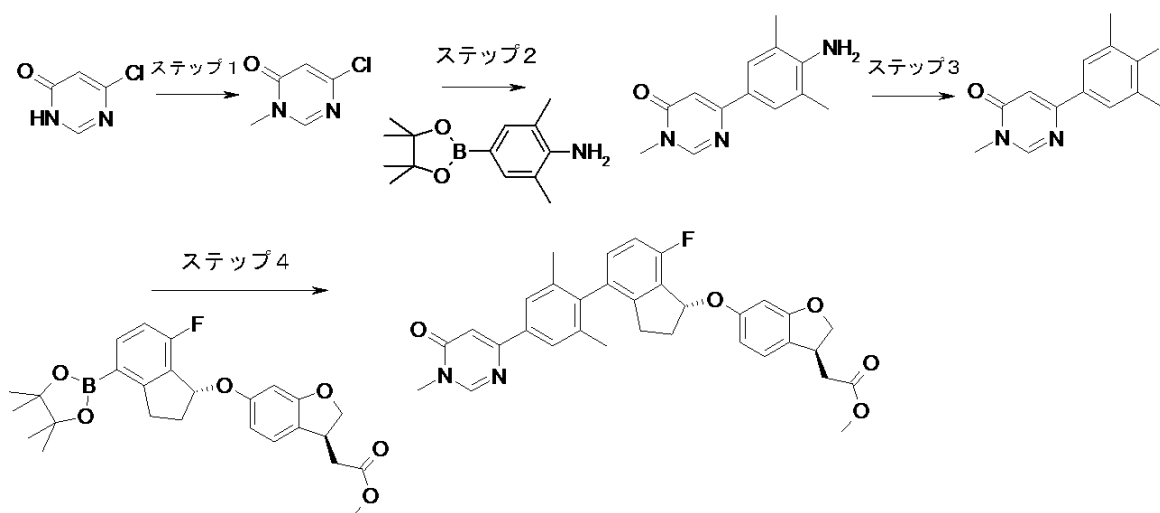
モー 2, 6-ジメチルアニリンから調製する。LC (方法7) : $t_R = 0.99$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 248$ [M+H]⁺。

【0643】

中間体105

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化252】



【0644】

ステップ1: 6-クロロ-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン

6-クロロピリミジン-4(3H)-オン (5 g)、ヨウ化メチル (2.6 mL) および K_2CO_3 (10.6 g) のアセトン (100 mL) 中混合物を、終夜室温で攪拌する。混合物を水と酢酸エチルに分離する。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濃縮する。残渣をジイソプロピルエーテルと研和して、標題化合物を得る。収量: 5.1 g; LC (方法11) : $t_R = 0.25$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 145$ [M+H]⁺。

ステップ2: 6-(4-アミノ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン

標題化合物を、中間体5のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、6-クロロ-3-メチルピリミジン-4(3H)-オンおよび2, 6-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)アニリンから調製する。混合物を65℃で12時間攪拌する。LC (方法11) : $t_R = 0.71$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 230$ [M+H]⁺。

【0645】

ステップ3: 6-(4-ヨード-3, 5-ジメチルフェニル)-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン

6-(4-アミノ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン (2.6 g) および p-トルエンスルホン酸一水和物 (6.5 g) の tert-ブタノール (30 mL) 溶液に、10~15℃で $NaNO_3$ (1.6 g) および KI (4.7 g) の水 (10 mL) 溶液を滴加する。混合物を15℃で20分間、室温で3時間攪拌する。その後、混合物を、水 (50 mL)、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (20 mL) および 10% $Na_2S_2O_3$ 水溶液 (20 mL) で処理する。混合物を酢酸エチルで4回抽出する。混合有機相を10% $Na_2S_2O_3$ 水溶液およびブラインで洗浄する。乾燥させた後 ($MgSO_4$)、溶媒を蒸発させる。粗製生成物を次のステップで直接使用する。

ステップ4：メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

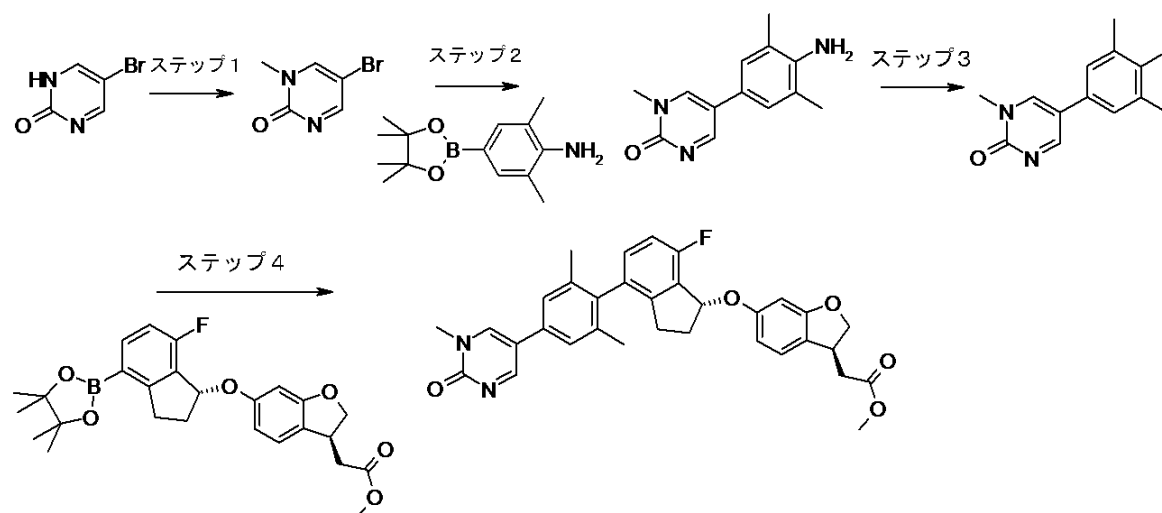
標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、6-(4-ヨード-3,5-ジメチルフェニル)-3-メチルピリミジン-4(3H)-オンおよびメチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法11)： $t_R=1.19$ 分；質量スペクトル(ESI^+)： $m/z=555$ 10
[M+H]⁺。

【0646】

中間体106

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-5-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化253】



【0647】

ステップ1：5-ブロモ-1-メチルピリミジン-2(1H)-オン

5-ブロモピリミジン-2(1H)-オン(3g)、ヨウ化メチル(1.1mL)および K_2CO_3 (2.4g)のN,N-ジメチルホルムアミド(60mL)中混合物を、室温で5時間攪拌する。混合物を濾過し、母液を濃縮する。残渣を水とジクロロメタンに分離する。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、濃縮して標題化合物を得る。収量：385mg；LC(方法9)： $t_R=0.25$ 分；質量スペクトル(ESI^+)： $m/z=189$ 40
[M+H]⁺。

ステップ2：5-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェニル)-1-メチルピリミジン-2(1H)-オン

標題化合物を、中間体5のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、5-ブロモ-1-メチルピリミジン-2(1H)-オンおよび2,6-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)アニリンから調製する。混合物を70℃で12時間攪拌する。LC(方法9)： $t_R=0.63$ 分；質量スペクトル(ESI^+)： $m/z=230$ 50
[M+H]⁺。

【0648】

ステップ3：5-(4-ヨード-3,5-ジメチルフェニル)-1-メチルピリミジン-

2 (1H) - オン

標題化合物を、中間体 105 のステップ 3 に記載の手順に類似の手順に従って、5-(4-アミノ-3, 5-ジメチルフェニル)-1-メチルピリミジン-2 (1H) - オンから調製する。LC (方法 9) : $t_R = 0.96$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 341 [M+H]^+$ 。

ステップ 4 : メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-5-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

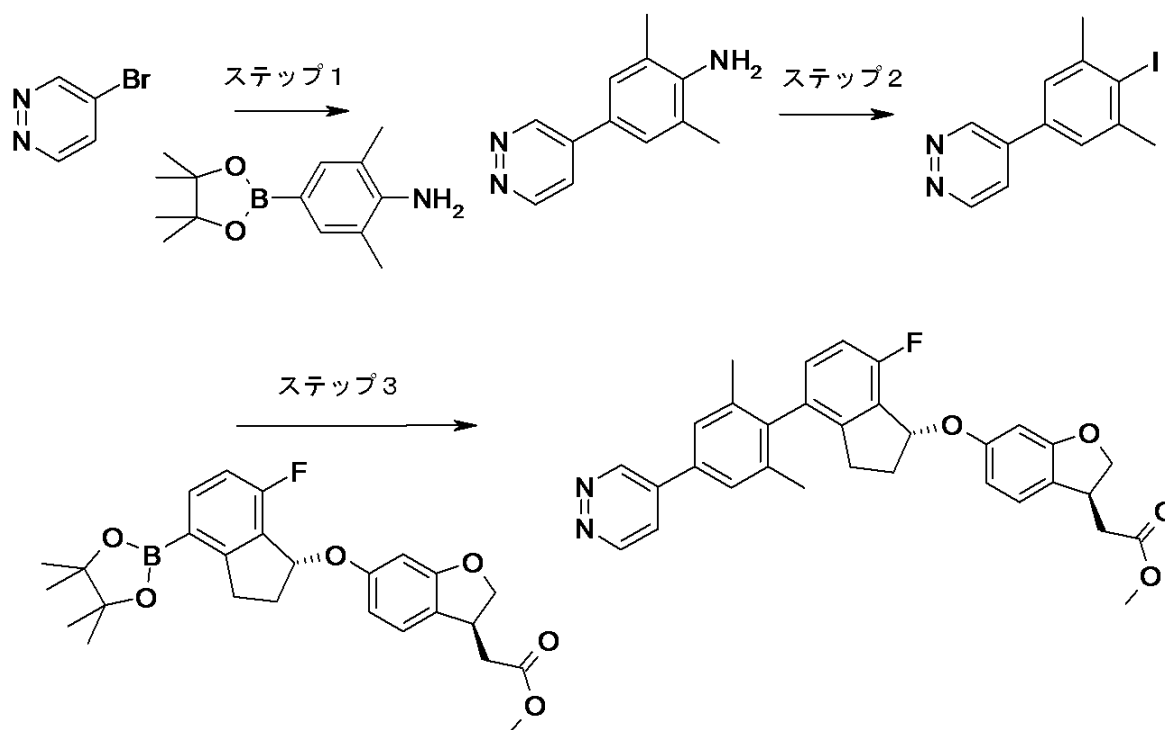
標題化合物を、中間体 12 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、5-(4-ヨード-3, 5-ジメチルフェニル)-1-メチルピリミジン-2 (1H) - オンおよびメチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC (方法 14) : $t_R = 1.08$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 555 [M+H]^+$ 。

【0649】

中間体 107

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(ピリダジン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化254】



【0650】

ステップ 1 : 2, 6-ジメチル-4-(ピリダジン-4-イル)アニリン

標題化合物を、中間体 5 のステップ 3 に記載の手順に類似の手順に従って、臭化水素酸 4-ブロモピリダジンおよび 2, 6-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)アニリンから調製する。混合物を 70 °C で 12 時間攪拌する。LC (方法 9) : $t_R = 0.66$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 200 [M+H]^+$ 。

ステップ 2 : 4-(4-ヨード-3, 5-ジメチルフェニル)ピリダジン

標題化合物を、中間体105のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、2,6-ジメチル-4-(ピリダジン-4-イル)アニリンから調製する。LC(方法9): $t_R = 1.02$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 311 [M+H]^+$ 。

【0651】

ステップ3: メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(ピリダジン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

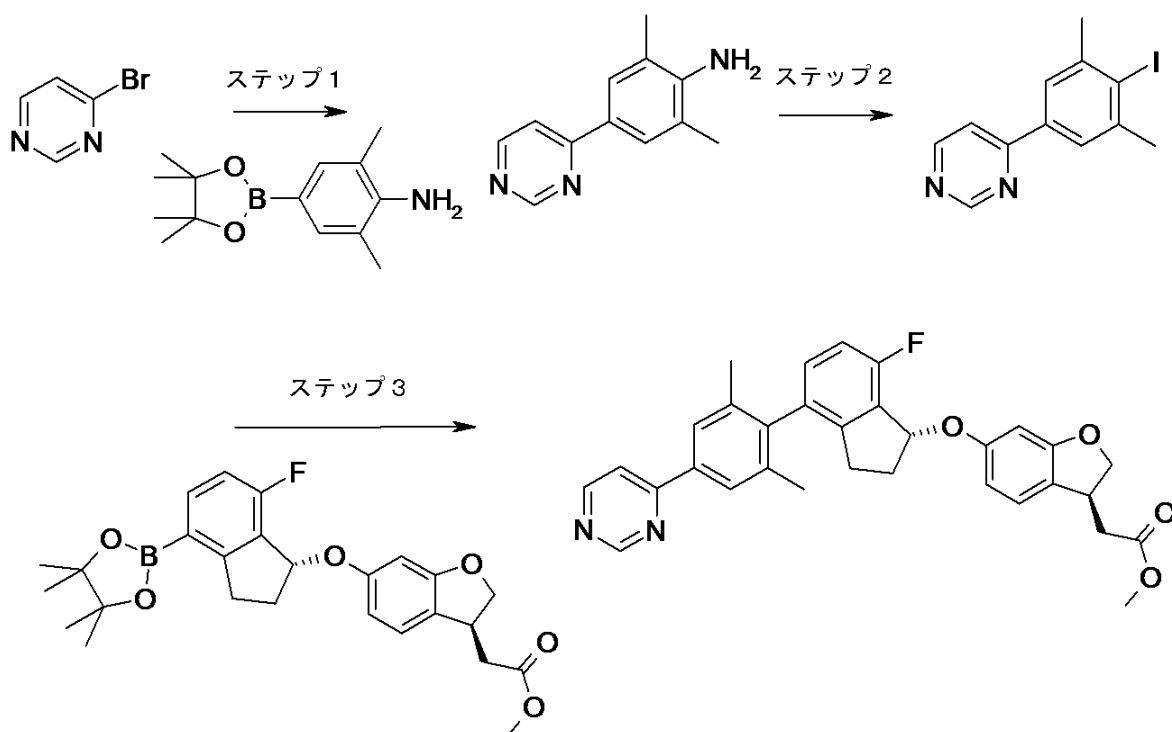
標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、4-(4-ヨード-3,5-ジメチルフェニル)ピリダジンおよびメチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法15): $t_R = 1.20$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 525 [M+H]^+$ 。

【0652】

中間体108

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化255】



【0653】

ステップ1: 2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-4-イル)アニリン

標題化合物を、中間体5のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、塩酸4-ブロモピリミジンおよび2,6-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)アニリンから調製する。混合物を70℃で12時間攪拌する。LC(方法9): $t_R = 0.74$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 200 [M+H]^+$ 。

ステップ2: 4-(4-ヨード-3,5-ジメチルフェニル)ピリミジン

標題化合物を、中間体105のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-4-イル)アニリンから調製する。LC(方法9): $t_R = 1.10$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 311 [M+H]^+$ 。

【0654】

ステップ3：メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、4-(4-ヨード-3,5-ジメチルフェニル)ピリミジンおよびメチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法15)： $t_R=1.26$ 分。

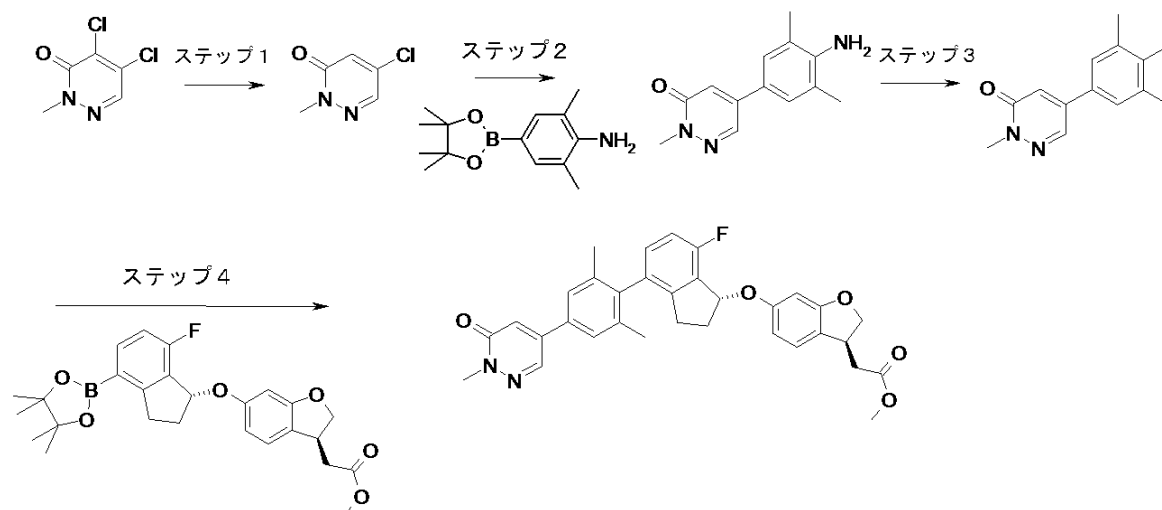
10

【0655】

中間体109

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化256】



20

30

【0656】

ステップ1：5-クロロ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン

4,5-ジクロロ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン(1g)を、HI水溶液(57%、8.5mL)に溶解させ、混合物を12時間加熱還流させる。室温に冷却した後、混合物を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(30%、100mL)で処理し、1時間攪拌する。次に、混合物をジクロロメタンで3回抽出する。混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濃縮する。残渣をジイソプロピルエーテルと研和する。収量：414mg；質量スペクトル(ESI^+)： $m/z=145$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

40

ステップ2：5-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェニル)-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン

標題化合物を、中間体5のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、5-クロロ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オンおよび2,6-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)アニリンから調製する。混合物を60℃で12時間攪拌する。LC(方法9)： $t_R=0.79$ 分；質量スペクトル(ESI^+)： $m/z=230$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

【0657】

ステップ3：5-(4-ヨード-3,5-ジメチルフェニル)-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン

50

標題化合物を、中間体105のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、5-(4-アミノ-3, 5-ジメチルフェニル)-2-メチルピリダジン-3(2H)-オンから調製する。LC(方法9): $t_R=1.06$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z=341 [M+H]^+$ 。

ステップ4: メチル2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

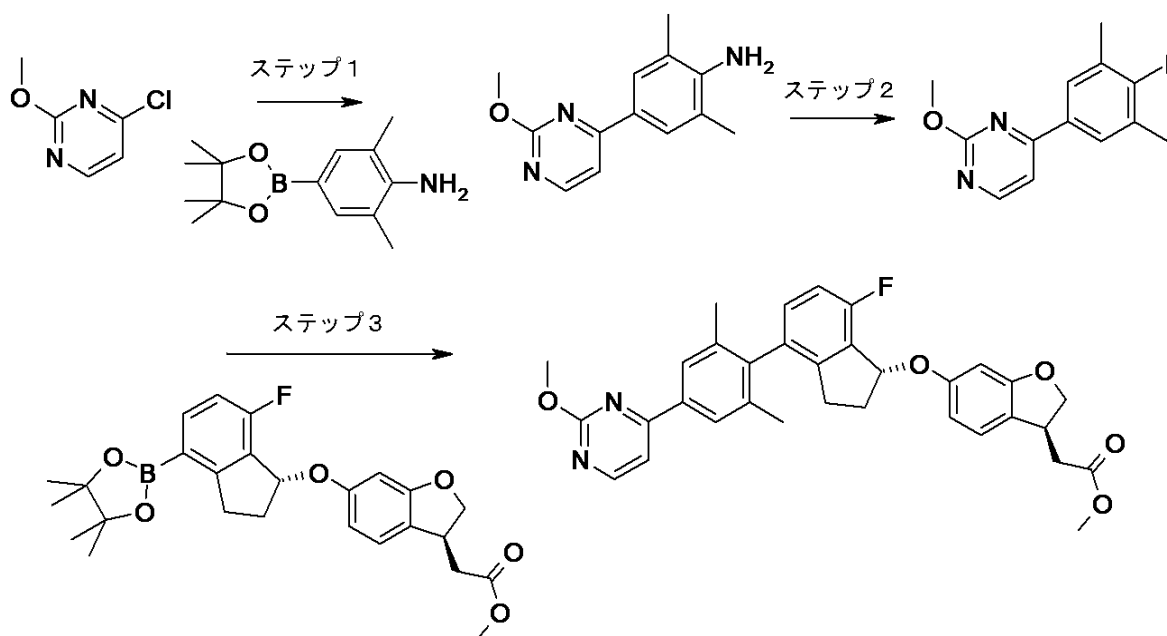
標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、5-(4-ヨード-3, 5-ジメチルフェニル)-2-メチルピリダジン-3(2H)-オンおよびメチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法14): $t_R=1.18$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z=555 [M+H]^+$ 。

【0658】

中間体110

メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化257】



【0659】

ステップ1: 4-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-2, 6-ジメチルアニリン

標題化合物を、中間体5のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、4-クロロ-2-メトキシピリミジンおよび2, 6-ジメチル-4-(4-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-2, 6-ジメチルフェニル)アニリンから調製する。混合物を60℃で12時間攪拌する。LC(方法14): $t_R=0.89$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z=230 [M+H]^+$ 。

ステップ2: 4-(4-ヨード-3, 5-ジメチルフェニル)-2-メトキシピリミジン

標題化合物を、中間体105のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、5-(4-アミノ-3, 5-ジメチルフェニル)-2-メチルピリダジン-3(2H)-オンから調製する。LC(方法14): $t_R=1.18$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): m/z

= 341 [M+H]⁺.

【0660】

ステップ3：メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、4-(4-ヨード-3,5-ジメチルフェニル)-2-メトキシピリミジンおよびメチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法8) : t_R = 0.82分; 質量スペクトル(E S I⁺) : m/z = 555 [M+H]⁺.

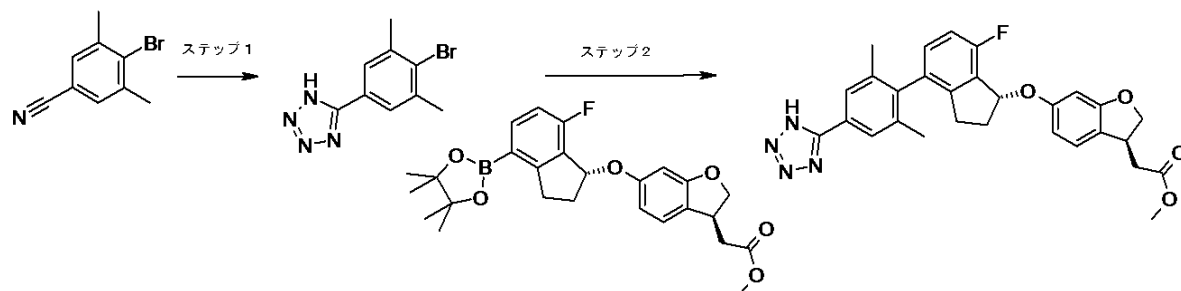
10

【0661】

中間体111

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1H-テトラゾル-5-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化258】



20

【0662】

ステップ1：5-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)-1H-テトラゾール

4-ブromo-3,5-ジメチルベンズニトリル(1g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、NH₄Cl(770mg)およびNaN₃(800mg)を添加し、混合物を100℃にして12時間加熱する。室温に冷却した後、混合物を水で希釈する。形成した沈殿物を濾別し、水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物を得る。収量：650mg; 質量スペクトル(E S I⁺) : m/z = 253 [M+H]⁺.

30

ステップ2：メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1H-テトラゾル-5-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、5-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)-1H-テトラゾールおよびメチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法11) : t_R = 1.05分; 質量スペクトル(E S I⁺) : m/z = 515 [M+H]⁺.

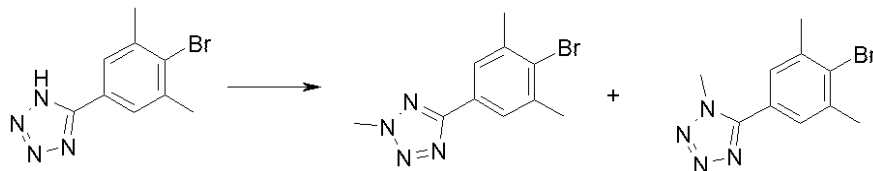
40

【0663】

中間体112

5-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)-2-メチル-2H-テトラゾールおよび5-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)-1-メチル-1H-テトラゾール

【化 2 5 9】



5-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル)-1H-テトラゾール (780 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (12 mL) 溶液に、KOH (432 mg) および MeI (210 μ L) を添加し、混合物を室温で4時間攪拌する。次に混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで3回抽出する。混合有機相を水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 95:5 $\rightarrow$ 70:30)、標題化合物を得る。

10

5-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル)-1-メチル-1H-テトラゾール: 収量: 135 mg; LC (方法11): t_R = 1.03分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 267 [M+H]⁺。

5-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル)-2-メチル-2H-テトラゾール: 収量: 660 mg; LC (方法11): t_R = 1.16分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 267 [M+H]⁺。

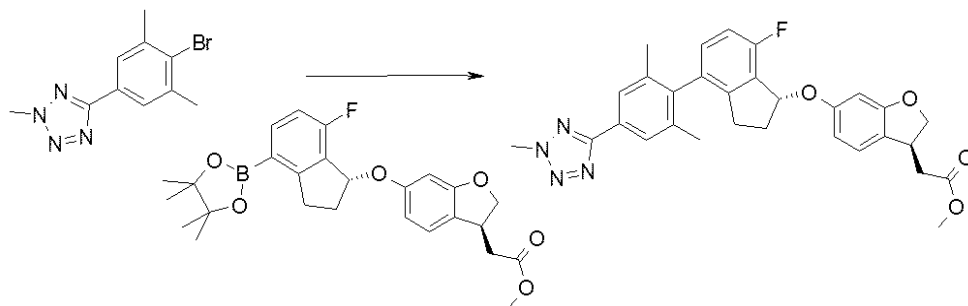
【0664】

中間体 113

20

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化 2 6 0】



30

標題化合物を、中間体 12 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、5-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル)-2-メチル-2H-テトラゾールおよびメチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC (方法11): t_R = 1.26分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 529 [M+H]⁺。

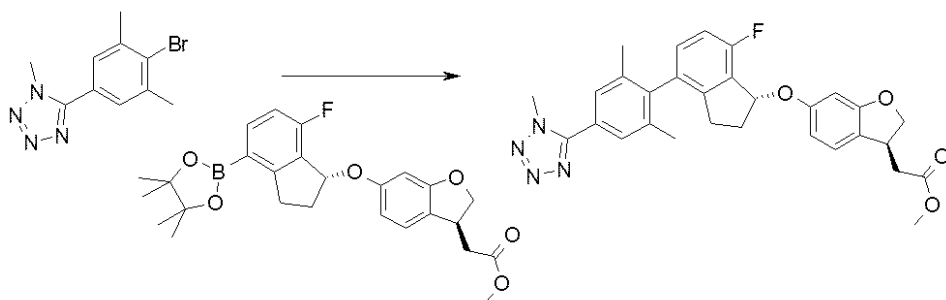
40

【0665】

中間体 114

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化 2 6 1】



10

標題化合物を、中間体 1 2 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、5-(4-ブromo-3, 5-ジメチルフェニル)-1-メチル-1H-テトラゾールおよびメチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートから調製する。LC (方法 1 1) : $t_R = 1.20$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 529$ [M+H]⁺。

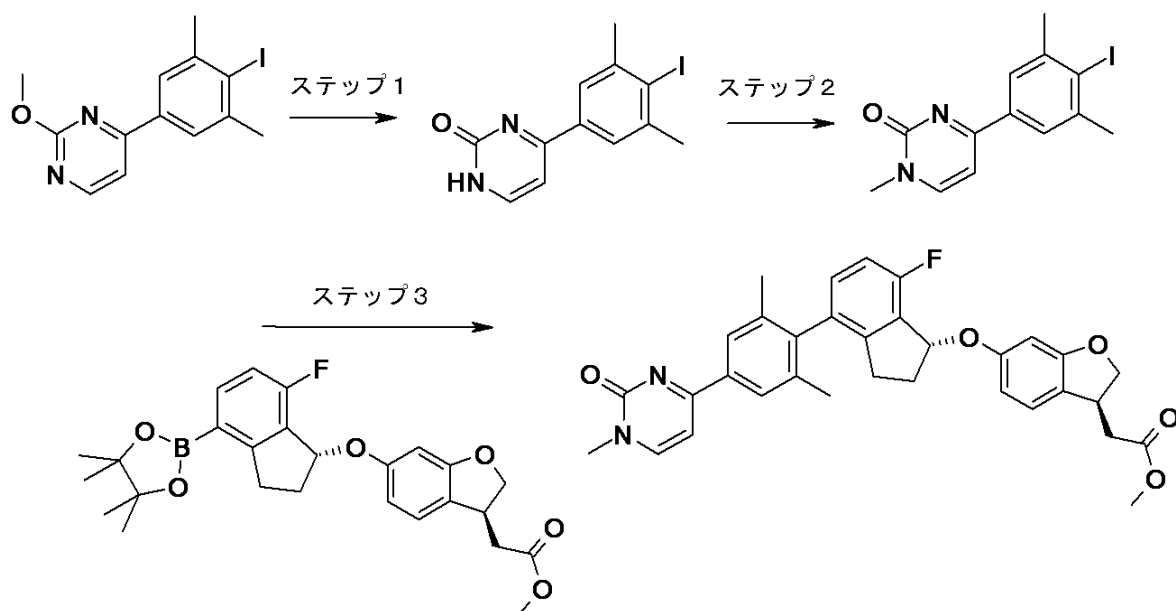
【0 6 6 6】

中間体 1 1 5

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

20

【化 2 6 2】



30

40

【0 6 6 7】

ステップ 1 : 4-(4-ヨード-3, 5-ジメチルフェニル)ピリミジン-2(1H)-オン

4-(4-ヨード-3, 5-ジメチルフェニル)-2-メトキシピリミジンを、33% HBr の酢酸溶液 (7.7 mL) に溶解させ、混合物を室温で 12 時間攪拌する。次に混合物を水で希釈する。形成した沈殿物を濾別し、アセトンで洗浄し、乾燥させる。収量 : 1 g ; LC (方法 1 1) : $t_R = 0.92$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 327$ [M+H]⁺。

ステップ 2 : 4-(4-ヨード-3, 5-ジメチルフェニル)-1-メチルピリミジン-

50

2 (1H) - オン

4 - (4 - ヨード - 3, 5 - ジメチルフェニル) ピリミジン - 2 (1H) - オン (500 mg)、ヨウ化メチル (165 μ L) および K_2CO_3 (254 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 中混合物を、室温で 12 時間攪拌する。次に、混合物を水とジクロロメタンに分ける。水相をジクロロメタンで 2 回抽出し、混合有機相をブラインで洗浄する。乾燥させた後 ($MgSO_4$)、溶媒を蒸発させる。残渣をジエチルエーテルと研和する。固体を濾別し、乾燥させて、標題化合物を得る。収量: 380 mg; LC (方法 11): $t_R = 0.96$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 341 [M+H]^+$ 。

【0668】

10

ステップ 3: メチル 2 - ((S) - 6 - ((R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) フェニル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) アセタート

標題化合物を、中間体 12 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、4 - (4 - ヨード - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 1 - メチルピリミジン - 2 (1H) - オンおよびメチル 2 - ((S) - 6 - ((R) - 7 - フルオロ - 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) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) アセタートから調製する。LC (方法 15): $t_R = 1.14$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 555 [M+H]^+$ 。

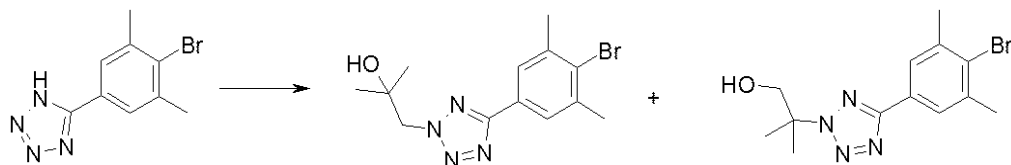
20

【0669】

中間体 116

1 - (5 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 2H - テトラゾル - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オールおよび 2 - (5 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 2H - テトラゾル - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール

【化 263】



30

【0670】

5 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 1H - テトラゾール (500 mg) のメタノール (5 mL) 溶液に、 CS_2CO_3 (645 mg) および 1, 1 - ジメチルオキシラン (450 μ L) を添加する。バイアルを封止し、混合物を 60 $^{\circ}C$ にして 3 時間加熱する。 CS_2CO_3 (400 mg) および 1, 1 - ジメチルオキシラン (300 μ L) を添加し、混合物を 60 $^{\circ}C$ にして 12 時間加熱する。1, 1 - ジメチルオキシラン (450 μ L) を添加した後、混合物を 80 $^{\circ}C$ にして 6 時間加熱する。次に溶媒を蒸発させ、残渣を水と酢酸エチルに分ける。水相を酢酸エチルで 2 回抽出し、混合有機相を乾燥させる ($MgSO_4$)。濃縮した後、残渣を逆相 HPLC によって精製して、標題化合物を得る。

40

1 - (5 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 2H - テトラゾル - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール: 収量: 310 mg; LC (方法 11): $t_R = 1.14$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 325 [M+H]^+$ 。

2 - (5 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 2H - テトラゾル - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール: 収量: 40 mg; LC (方法 11): $t_R = 1.16$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 325 [M+H]^+$ 。

【0671】

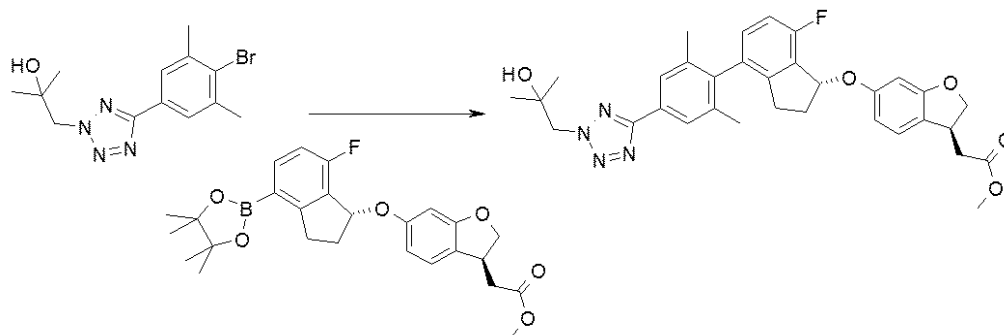
中間体 117

メチル 2 - ((S) - 6 - ((R) - 7 - フルオロ - 4 - (4 - (2 - (2 - ヒドロキシ

50

－2－メチルプロピル）－2H－テトラゾル－5－イル）－2，6－ジメチルフェニル）
 －2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イルオキシ）－2，3－ジヒドロベンゾフラン
 ン－3－イル）アセタート

【化264】



10

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、1－（5
 －（4－ブロモ－3，5－ジメチルフェニル）－2H－テトラゾル－2－イル）－2－メ
 チルプロパン－2－オールおよびメチル2－（（S）－6－（（R）－7－フルオロ－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）－2，
 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イルオキシ）－2，3－ジヒドロベンゾフラン－3
 －イル）アセタートから調製する。LC（方法15）： t_R ＝1.24分；質量スペクト
 ル（ESI⁺）： m/z ＝587 [M+H]⁺。

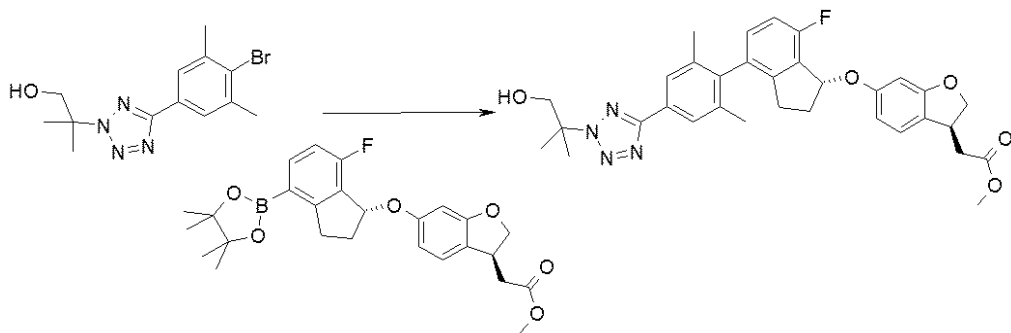
20

【0672】

中間体118

メチル2－（（S）－6－（（R）－7－フルオロ－4－（4－（2－（1－ヒドロキシ
 －2－メチルプロパン－2－イル）－2H－テトラゾル－5－イル）－2，6－ジメチル
 フェニル）－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イルオキシ）－2，3－ジヒドロ
 ベンゾフラン－3－イル）アセタート

【化265】



30

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、2－（5
 －（4－ブロモ－3，5－ジメチルフェニル）－2H－テトラゾル－2－イル）－2－メ
 チルプロパン－1－オールおよびメチル2－（（S）－6－（（R）－7－フルオロ－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）－2，
 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イルオキシ）－2，3－ジヒドロベンゾフラン－3
 －イル）アセタートから調製する。LC（方法15）： t_R ＝1.25分；質量スペクト
 ル（ESI⁺）： m/z ＝587 [M+H]⁺。

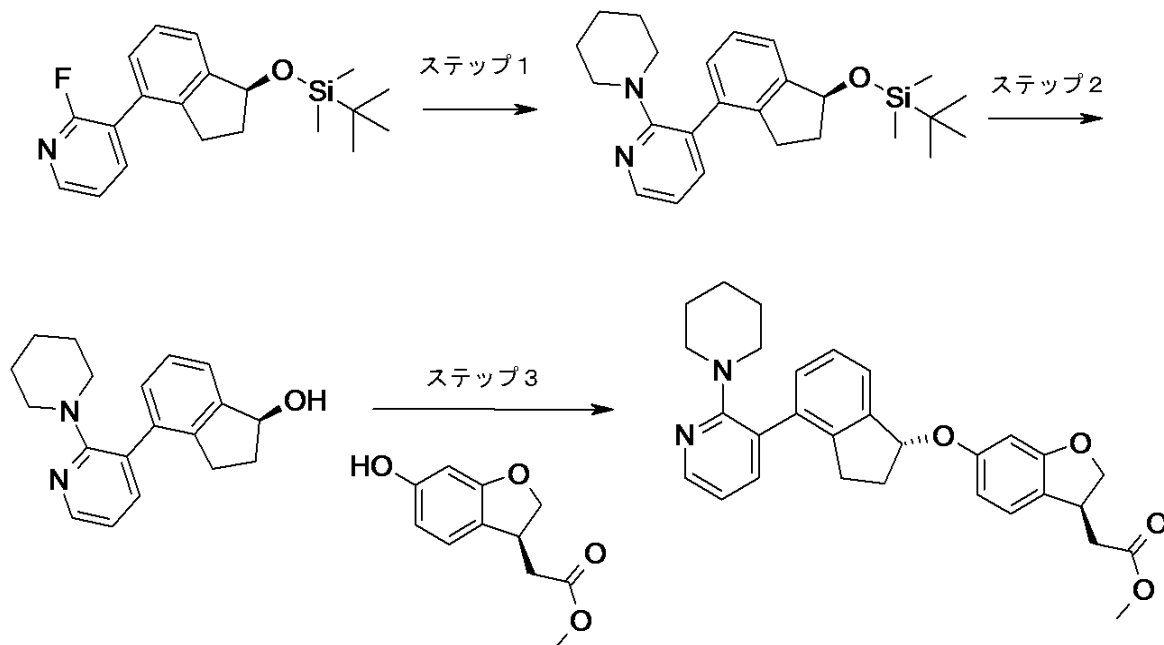
40

【0673】

中間体119

メチル2－（（3S）－6－（（1R）－4－（2－（ピペリジン－1－イル）ピリジン
 －3－イル）－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イルオキシ）－2，3－ジヒド
 ロベンゾフラン－3－イル）アセタート

【化 2 6 6】



10

【0 6 7 4】

20

ステップ1：3-((1S)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)ピリジン

標題化合物を、中間体103のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、ピペリジンおよび3-((1S)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2-フルオロピリジンから調製する。LC(方法7)： $t_R=1.20$ 分。

【0 6 7 5】

ステップ2：(1S)-4-(2-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

標題化合物を、中間体4のステップ4に記載の手順に類似の手順に従って、3-((1S)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)ピリジンから調製する。LC(方法7)： $t_R=0.73$ 分。

ステップ3：メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体12のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、(1S)-4-(2-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールおよび(S)-メチル2-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法7)： $t_R=0.92$ 分。

30

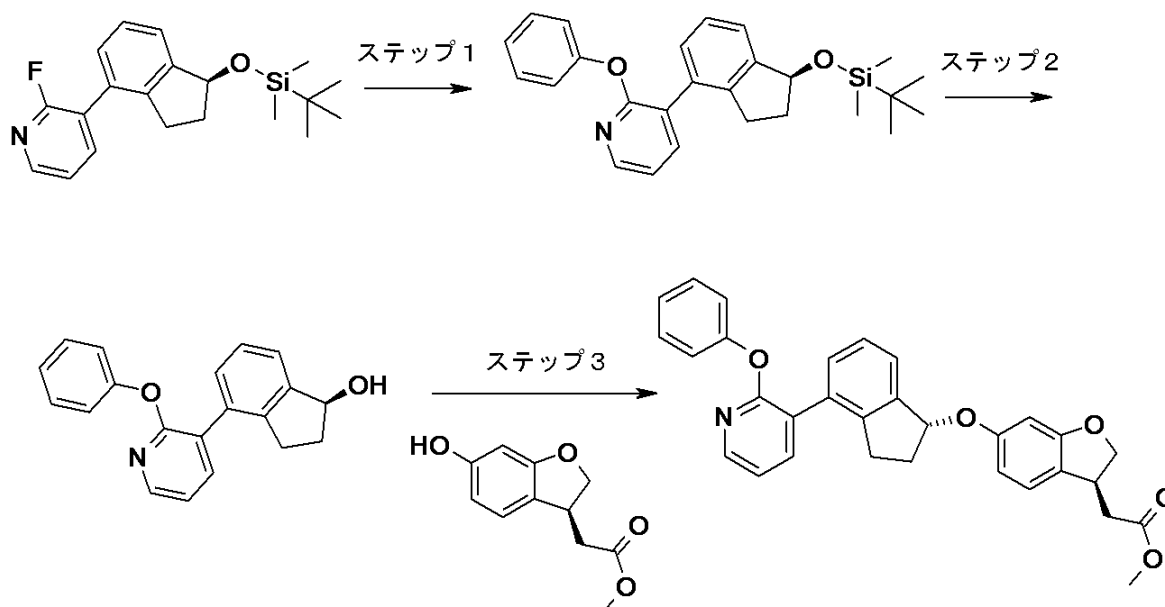
40

【0 6 7 6】

中間体120

メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(2-フェノキシピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化 2 6 7】



10

【0 6 7 7】

ステップ1：3-((1S)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2-フェノキシピリジン

20

3-((1S)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2-フルオロピリジン(220mg)をN-メチルピロリドン(NMP、2.5mL)に溶解させ、LiOtBuのテトラヒドロフラン(1mL、1M)溶液およびフェノール(phenol)(180mg)で処理し、200℃にして2時間加熱する。こうして得られた混合物を、次のステップで直接使用する。

ステップ2：(1S)-4-(2-フェノキシピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

標題化合物を、中間体4のステップ4に記載の手順に類似の手順に従って、3-((1S)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2-フェノキシピリジンから調製する。LC(方法7)： $t_R = 0.98$ 分。

30

ステップ3：メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(2-フェノキシピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体12のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、((1S)-4-(2-フェノキシピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールおよび(S)-メチル2-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法9)： $t_R = 1.22$ 分。

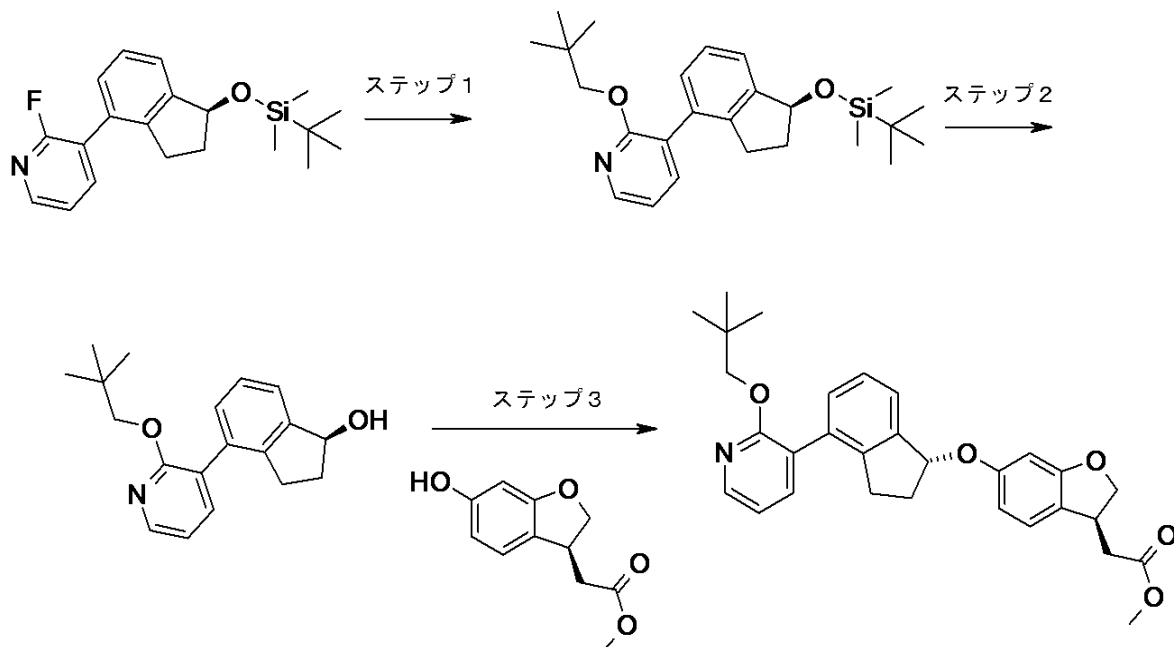
【0 6 7 8】

40

中間体121

メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(ネオペンチルオキシ)ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化 2 6 8】



10

【0 6 7 9】

ステップ1：3-((1S)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2-(ネオペンチルオキシ)ピリジン

2,2-ジメチルプロパン-1-オール (59 mg) を 0℃ で N-メチルピロリドン (NMP、2 mL) に溶解させ、NaH (27 mg、鉱物油中 55% 分散液) で処理し、15 分間攪拌する。混合物を室温に温め、3-((1S)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2-フルオロピリジン (200 mg) の N-メチルピロリドン (NMP、1 mL) 溶液で処理し、75℃ で 12 時間攪拌する。2,2-ジメチルプロパン-1-オール (59 mg) および NaH (27 mg、鉱物油中 55% 分散液) を添加し、混合物を 80℃ で 4 時間攪拌する。こうして得られた混合物を、次のステップで直接使用する。

20

30

【0 6 8 0】

ステップ2：(1S)-4-(2-(ネオペンチルオキシ)ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

標題化合物を、中間体4のステップ4に記載の手順に類似の手順に従って、3-((1S)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2-(ネオペンチルオキシ)ピリジンから調製する。LC (方法7)： $t_R = 1.11$ 分。

【0 6 8 1】

ステップ3：メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(ネオペンチルオキシ)ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

40

標題化合物を、中間体12のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、(1S)-4-(2-(ネオペンチルオキシ)ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールおよび(S)-メチル2-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC (方法15)： $t_R = 1.32$ 分。

【0 6 8 2】

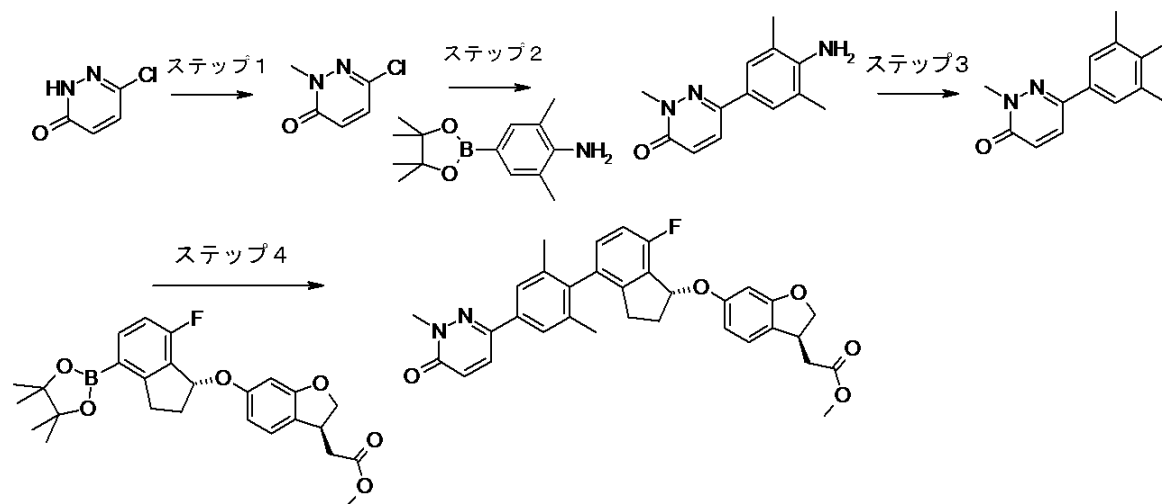
中間体122

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-

50

ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化269】



10

【0683】

ステップ1: 6-クロロ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン

標題化合物を、中間体106のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、6-クロロピリダジン-3(2H)-オンから調製する。

20

ステップ2: 6-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェニル)-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン

標題化合物を、中間体5のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、6-クロロ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オンおよび2,6-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)アニリンから調製する。混合物を60℃で12時間攪拌する。LC(方法9): $t_R = 0.78$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 230 [M+H]^+$ 。

【0684】

ステップ3: 6-(4-ヨード-3,5-ジメチルフェニル)-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン

30

標題化合物を、中間体105のステップ3に記載の手順に類似の手順に従って、6-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェニル)-2-メチルピリダジン-3(2H)-オンから調製する。LC(方法7): $t_R = 1.08$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 341 [M+H]^+$ 。

ステップ4: メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、6-(4-ヨード-3,5-ジメチルフェニル)-2-メチルピリダジン-3(2H)-オンおよびメチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法9): $t_R = 1.18$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 555 [M+H]^+$ 。

40

【0685】

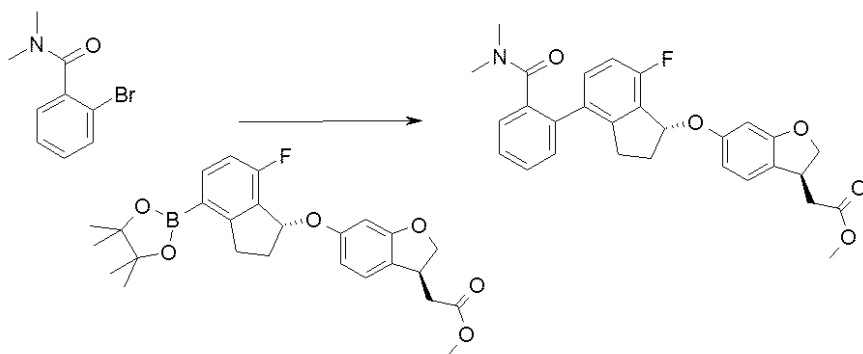
中間体123

メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(ジメチルカルバモイル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジ

50

ヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

【化270】



10

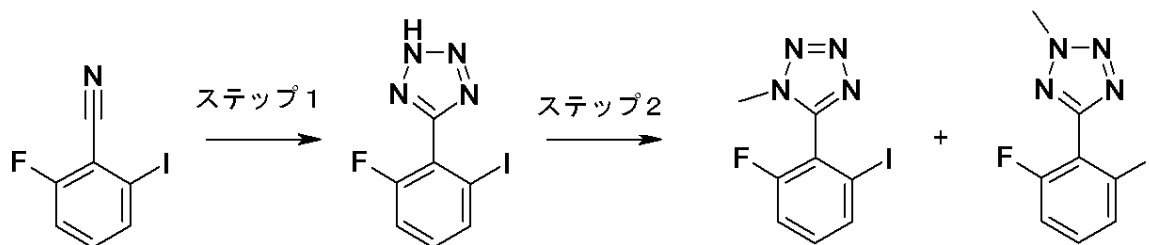
標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、2-ブロモ-N, N-ジメチルベンズアミドおよびメチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートから調製する。LC (方法9) : $t_R = 1.14$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 490$ $[M+H]^+$ 。

【0686】

中間体124

5-(2-フルオロ-6-ヨードフェニル)-1-メチル-1H-テトラゾールおよび5-(2-フルオロ-6-ヨードフェニル)-2-メチル-2H-テトラゾール

【化271】



30

【0687】

ステップ1: 5-(2-フルオロ-6-ヨードフェニル)-2H-テトラゾール

マイクロ波バイアル中、2-フルオロ-6-ヨードベンズニトリル (1 g) およびアジドトリブチルスズ (1.12 mL) を、トルエン (8.4 mL) に溶解させる。バイアルを封止し、混合物を125℃にして72時間加熱する。室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、残渣を逆相HPLCによって精製する。収量: 494 mg; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 291$ $[M+H]^+$ 。

ステップ2: 5-(2-フルオロ-6-ヨードフェニル)-1-メチル-1H-テトラゾールおよび5-(2-フルオロ-6-ヨードフェニル)-2-メチル-2H-テトラゾール

40

5-(2-フルオロ-6-ヨードフェニル)-2H-テトラゾール (986 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (3.4 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (530 mg) およびMeI (295 μ L) を添加し、混合物を室温で12時間攪拌する。次に溶媒を蒸発させ、残渣を水と酢酸エチルに分ける。水相を酢酸エチルで2回抽出し、混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させる (Na_2SO_4)。濃縮した後、残渣を逆相HPLCによって精製して、標題化合物を得る。

5-(2-フルオロ-6-ヨードフェニル)-1-メチル-1H-テトラゾール: 収量: 547 mg; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 305$ $[M+H]^+$ 。

5-(2-フルオロ-6-ヨードフェニル)-2-メチル-2H-テトラゾール: 収量:

50

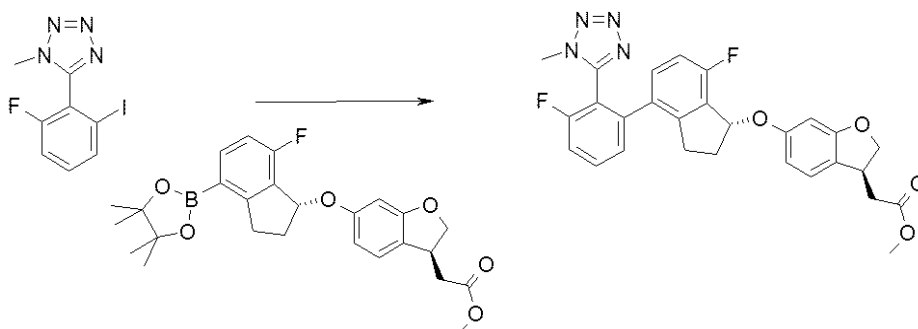
457 mg; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 305 [M+H]⁺.

【0688】

中間体125

メチル 2-((3S)-6-((1R)-7-フルオロ-4-(3-フルオロ-2-(1-メチル-1H-テトラゾル-5-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化272】



10

【0689】

マイクロ波バイアル中、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (100 mg)、5-(2-フルオロ-6-ヨードフェニル)-1-メチル-1H-テトラゾール (78 mg)、K₃PO₄ (136 mg) を、1,4-ジオキサン (3 mL) に懸濁させ、アルゴンで10分間パージする。[1,3-ビス(2,6-ジ-3-ペンチルフェニル)イミダゾル (inidazol)-2-イリデン] (3-クロロピリジル) パラジウム (II) ジクロリド (8.5 mg) を添加し、バイアルを封止し、混合物を100℃で12時間攪拌する。室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、こうして得られた生成物を次のステップで直接使用する。

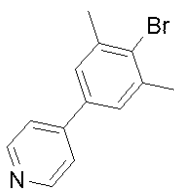
20

【0690】

中間体126

4-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル)ピリジン

【化273】



30

標題化合物を、中間体96のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、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)ピリジンおよび2-ブロモ-5-ヨード-1,3-ジメチルベンゼンから調製する。LC (方法9): t_R = 0.90 分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 262/264 (Br) [M+H]⁺.

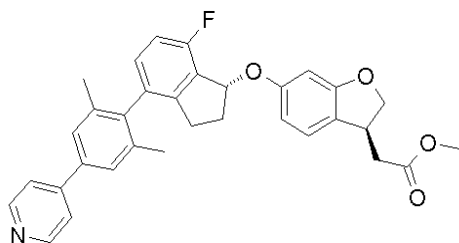
40

【0691】

中間体127

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-ピリジン-4-イルフェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化 2 7 4】



標題化合物を、中間体 1 2 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 7 - フルオロ - 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) - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸メチルエステルおよび 4 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチル - フェニル) - ピリジンから調製する。LC (方法 9) : $t_R = 1.08$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 524$ [$M+H$] $^+$ 。

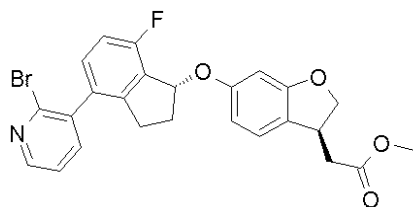
10

【0 6 9 2】

中間体 1 2 8

{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸メチルエステル

【化 2 7 5】



20

標題化合物を、中間体 9 6 のステップ 1 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 7 - フルオロ - 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) - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸メチルエステルおよび 2 - ブロモ - 3 - ヨード - ピリジンから調製する。LC (方法 9) : $t_R = 1.15$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 498/500$ (Br) [$M+H$] $^+$ 。

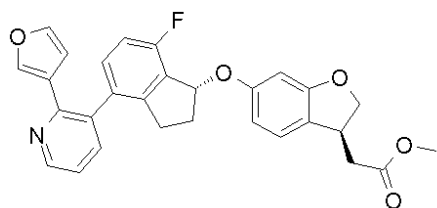
30

【0 6 9 3】

中間体 1 2 9

{ (S) - 6 - [(R) - 7 - フルオロ - 4 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 3 - イル) - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸メチルエステル

【化 2 7 6】



40

標題化合物を、中間体 9 6 のステップ 1 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸メチルエステルおよび フラン - 3 - ボロン酸から調製する。LC (方法 9) : $t_R = 1.04$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 486$ [$M+H$] $^+$ 。

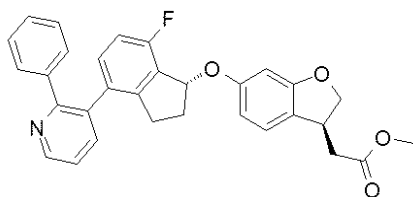
【0 6 9 4】

50

中間体 130

{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(2-フェニル-ピリジン-3-イル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化277】



10

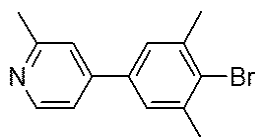
標題化合物を、中間体96のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-4-(2-ブロモ-ピリジン-3-イル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルおよびフェニルボロン酸から調製する。LC(方法9): $t_R = 1.15$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 496$ [M+H]⁺。

【0695】

中間体 131

4-(4-ブロモ-3,5-ジメチル-フェニル)-2-メチル-ピリジン

【化278】



20

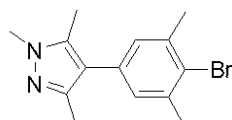
標題化合物を、中間体96のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジンおよび2-ブロモ-5-ヨード-1,3-ジメチル-ベンゼンから調製する。LC(方法9): $t_R = 0.87$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 276/278$ (Br) [M+H]⁺。

【0696】

中間体 132

4-(4-ブロモ-3,5-ジメチル-フェニル)-1,3,5-トリメチル-ピラゾール

【化279】



30

標題化合物を、中間体96のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、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)-1,3,5-トリメチル-ピラゾールおよび2-ブロモ-5-ヨード-1,3-ジメチル-ベンゼンから調製する。LC(方法7): $t_R = 1.09$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 293/295$ (Br) [M+H]⁺。

【0697】

中間体 133

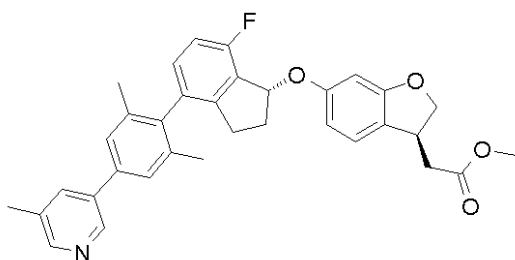
{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1,3,5-トリメチル-ピラゾール-4-イル)-フェニル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

40

中間体 1 3 6

{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル } - 酢酸メチルエステル

【化 2 8 3】



10

標題化合物を、中間体 1 2 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 7 - フルオロ - 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) - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル } - 酢酸メチルエステルおよび 3 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチル - フェニル) - 5 - メチル - ピリジンから調製する。

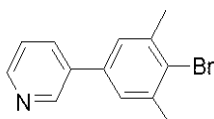
【0 7 0 1】

中間体 1 3 7

3 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチル - フェニル) - ピリジン

20

【化 2 8 4】



標題化合物を、中間体 9 6 のステップ 1 に記載の手順に類似の手順に従って、ピリジン - 3 - ボロン酸および 2 - ブロモ - 5 - ヨード - 1, 3 - ジメチル - ベンゼンから調製する。LC (方法 9) : $t_R = 0.99$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 262 / 264$ (Br) [M+H]⁺。

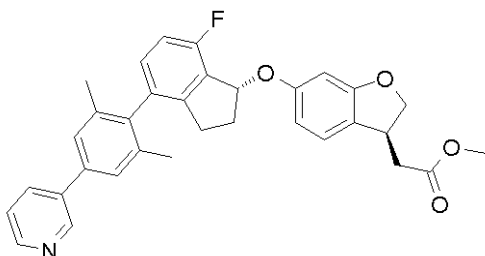
【0 7 0 2】

30

中間体 1 3 8

{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジン - 3 - イル - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル } - 酢酸メチルエステル

【化 2 8 5】



40

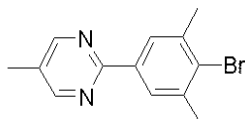
標題化合物を、中間体 1 2 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 7 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル } - 酢酸メチルエステルおよび 3 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチル - フェニル) - ピリジンから調製する。質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 524$ [M+H]⁺。

【0 7 0 3】

中間体 1 3 9

50

2-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)-5-メチルピリミジン
【化286】



標題化合物を、中間体96のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、2-ブromo-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)-ベンゼンおよび2-ブromo-5-メチルピリミジンから調製する。LC(方法7): $t_R = 1.20$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 277/279$ (Br) $[M+H]^+$ 。

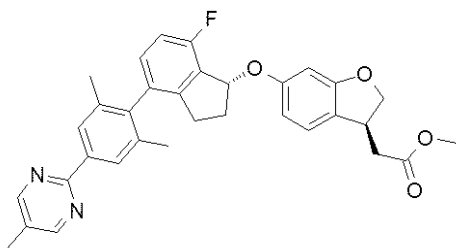
10

【0704】

中間体140

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(5-メチルピリミジン-2-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化287】



20

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-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)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルおよび2-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)-5-メチルピリミジンから調製する。LC(方法9): $t_R = 1.27$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 539$ $[M+H]^+$ 。

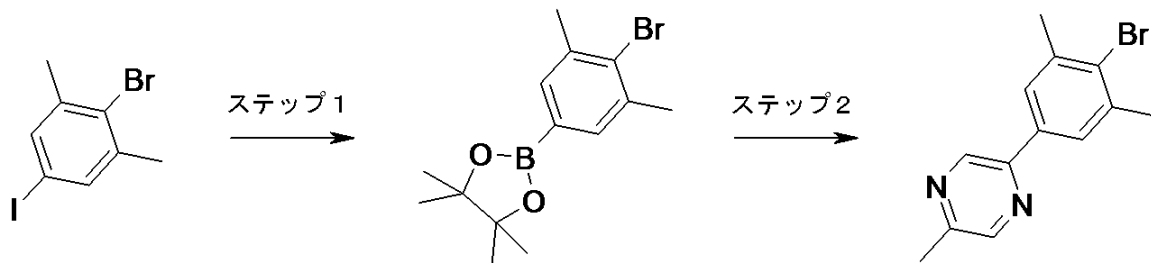
30

【0705】

中間体141

2-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)-5-メチルピラジン

【化288】



40

【0706】

ステップ1: 2-ブromo-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)-ベンゼン

攪拌棒を備えたフラスコ中、2-ブromo-5-ヨード-1,3-ジメチルベンゼン (1.0 g)、ビス-(ピナコラート)-ジボロン (1.0 g)、酢酸カリウム (1.1 g) およびジメチルスルホキシド (10 mL) を、アルゴンで5分間パージする。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]-ジクロロパラジウム(II) (0.26 g) を室温で添加し、混合物を90℃で3時間攪拌する。室温に冷却した後、水を添

50

加し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出する。混合抽出物を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮する。残渣を逆相クロマトグラフィーで処理して (HPLC; アセトニトリル/水)、標題化合物を得る。LC (方法9): $t_R = 1.30$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 311/313$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

ステップ2: 2-(4-ブromo-3, 5-ジメチルフェニル)-5-メチルピラジン

標題化合物を、中間体96のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、2-ブromo-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)-ベンゼンおよび2-ブromo-5-メチルピラジンから調製する。質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 277/279$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

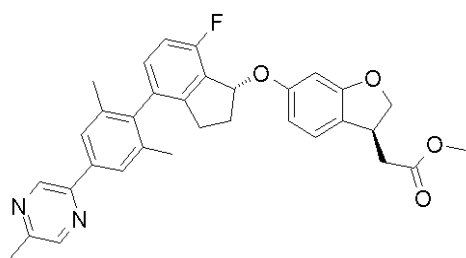
【0707】

10

中間体142

{(S)-6-[(R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(5-メチルピラジン-2-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化289】



20

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-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)-インダン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルおよび2-(4-ブromo-3, 5-ジメチルフェニル)-5-メチルピラジンから調製する。

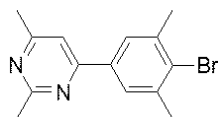
【0708】

中間体143

4-(4-ブromo-3, 5-ジメチルフェニル)-2, 6-ジメチルピリミジン

30

【化290】



標題化合物を、中間体96のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、2-ブromo-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)-ベンゼンおよび4-ブromo-2, 6-ジメチルピリミジンから調製する。LC (方法7): $t_R = 1.01$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 291/293$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

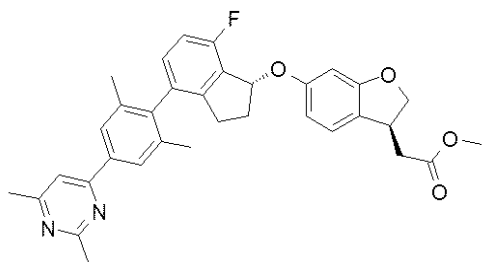
40

【0709】

中間体144

{(S)-6-[(R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化 2 9 1】



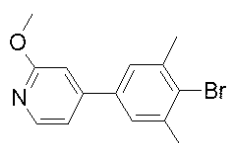
標題化合物を、中間体 1 2 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 7 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸メチルエステルおよび 4 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 2, 6 - ジメチル - ピリジンから調製する。LC (方法 9) : $t_R = 1.24$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 553 [M+H]^+$ 。

【0 7 1 0】

中間体 1 4 5

4 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 2 - メトキシ - ピリジン

【化 2 9 2】



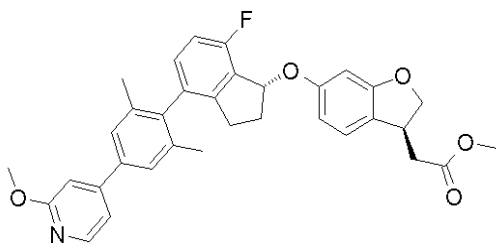
標題化合物を、中間体 9 6 のステップ 1 に記載の手順に類似の手順に従って、2 - メトキシ - ピリジン - 4 - ボロン酸および 2 - ブロモ - 5 - ヨード - 1, 3 - ジメチルベンゼンから調製する。LC (方法 9) : $t_R = 1.24$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 293 / 295 (Br) [M+H]^+$ 。

【0 7 1 1】

中間体 1 4 6

{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸メチルエステル

【化 2 9 3】



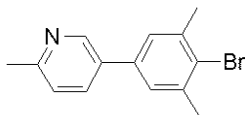
標題化合物を、中間体 1 2 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 7 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸メチルエステルおよび 4 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 2 - メトキシ - ピリジンから調製する。LC (方法 9) : $t_R = 1.30$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 554 [M+H]^+$ 。

【0 7 1 2】

中間体 1 4 7

5 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 2 - メチル - ピリジン

【化 2 9 4】



標題化合物を、中間体 9 6 のステップ 1 に記載の手順に類似の手順に従って、2-メチル-ピリジン-5-ボロン酸および2-ブロモ-5-ヨード-1, 3-ジメチル-ベンゼンから調製する。LC (方法 9) : $t_R = 0.93$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 276 / 278$ (Br) [M+H]⁺。

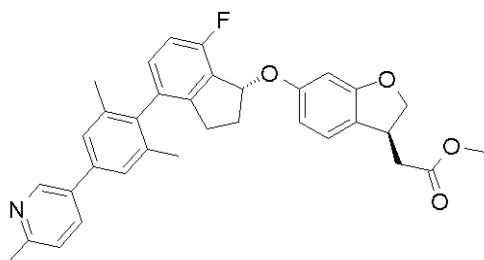
【0 7 1 3】

10

中間体 1 4 8

{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6-ジメチル-4- (6-メチル-ピリジン-3-イル) -フェニル) - 7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ] - 2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル} - 酢酸メチルエステル

【化 2 9 5】



20

標題化合物を、中間体 1 2 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 7-フルオロ-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) - インダン-1-イルオキシ] - 2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル} - 酢酸メチルエステルおよび5- (4-ブロモ-3, 5-ジメチル-フェニル) - 2-メチル-ピリジンから調製する。LC (方法 9) : $t_R = 1.12$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 538$ [M+H]⁺。

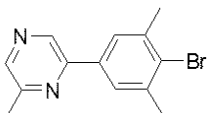
【0 7 1 4】

30

中間体 1 4 9

2- (4-ブロモ-3, 5-ジメチル-フェニル) - 6-メチル-ピラジン

【化 2 9 6】



標題化合物を、中間体 9 6 のステップ 1 に記載の手順に類似の手順に従って、2-ブロモ-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) -ベンゼンおよび2-ブロモ-6-メチル-ピラジンから調製する。LC (方法 9) : $t_R = 1.04$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 277 / 279$ (Br) [M+H]⁺。

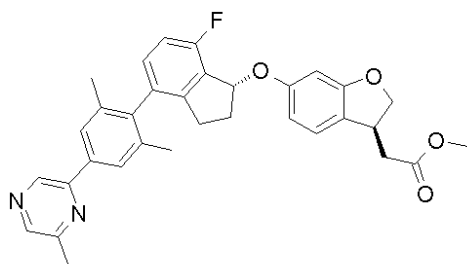
40

【0 7 1 5】

中間体 1 5 0

{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6-ジメチル-4- (6-メチル-ピラジン-2-イル) -フェニル) - 7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ] - 2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル} - 酢酸メチルエステル

【化 2 9 7】



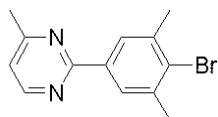
標題化合物を、中間体 1 2 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 7 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸メチルエステルおよび 2 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 6 - メチル - ピラジンから調製する。LC (方法 2 6) : $t_R = 0.93$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 539$ [M+H]⁺。

【0 7 1 6】

中間体 1 5 1

2 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 4 - メチル - ピリミジン

【化 2 9 8】



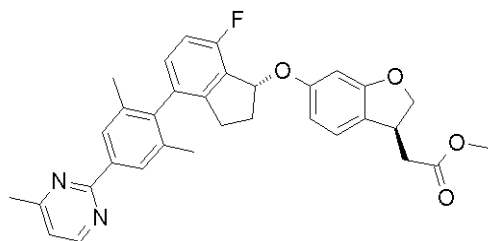
標題化合物を、中間体 9 6 のステップ 1 に記載の手順に類似の手順に従って、2 - ブロモ - 1, 3 - ジメチル - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ベンゼンおよび 2 - ブロモ - 4 - メチル - ピリミジンから調製する。LC (方法 9) : $t_R = 1.08$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 277 / 279$ (Br) [M+H]⁺。

【0 7 1 7】

中間体 1 5 2

{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (4 - メチル - ピリミジン - 2 - イル) - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸メチルエステル

【化 2 9 9】



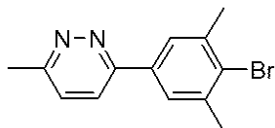
標題化合物を、中間体 1 2 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 7 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸メチルエステルおよび 2 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 4 - メチル - ピリミジンから調製する。LC (方法 2 6) : $t_R = 0.96$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 539$ [M+H]⁺。

【0 7 1 8】

中間体 1 5 3

3 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 6 - メチル - ピリダジン

【化 3 0 0】



標題化合物を、中間体 9 6 のステップ 1 に記載の手順に類似の手順に従って、2-ブロモ-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)-ベンゼンおよび3-ブロモ-6-メチル-ピリダジンから調製する。LC (方法 9) : $t_R = 1.11$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 277 / 279$ (Br) [M+H]⁺。

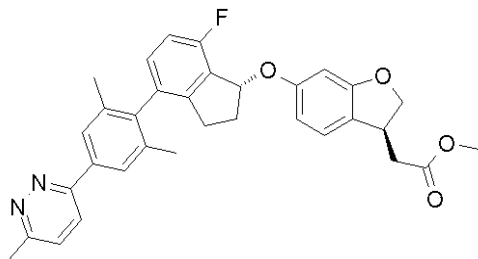
10

【0 7 1 9】

中間体 1 5 4

{(S)-6-[(R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(6-メチル-ピリダジン-3-イル)-フェニル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化 3 0 1】



20

標題化合物を、中間体 1 2 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-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)-インダン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルおよび3-(4-ブロモ-3, 5-ジメチル-フェニル)-6-メチル-ピリダジンから調製する。LC (方法 2 6) : $t_R = 0.75$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 539$ [M+H]⁺。

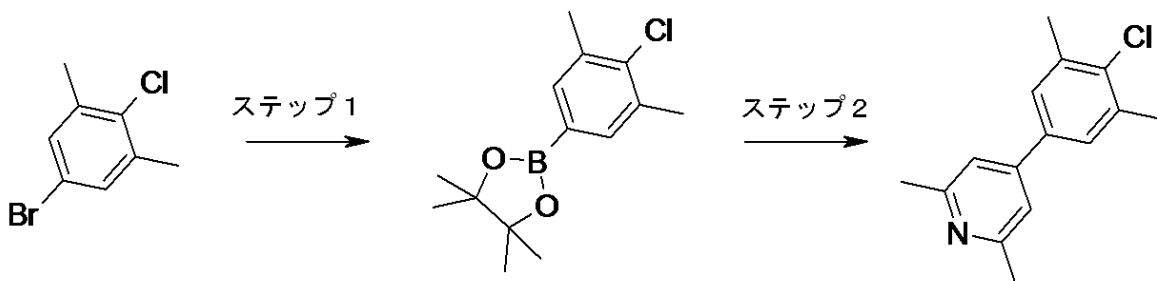
30

【0 7 2 0】

中間体 1 5 5

4-(4-クロロ-3, 5-ジメチル-フェニル)-2, 6-ジメチル-ピリジン

【化 3 0 2】



40

【0 7 2 1】

ステップ 1 : 2-クロロ-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)-ベンゼン

標題化合物を、中間体 1 4 1 のステップ 1 に記載の手順に類似の手順に従って、5-ブロモ-2-クロロ-1, 3-ジメチル-ベンゼンおよびビス-(ピナコラート)-ジボロンから調製する。LC (方法 7) : $t_R = 1.10$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 552$ [M+H]⁺。

50

ステップ 2 : 4 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - 2 , 6 - ジメチル - ピリジン

標題化合物を、中間体 9 6 のステップ 1 に記載の手順に類似の手順に従って、2 - クロロ - 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) - ベンゼンおよび 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - ピリジンから調製する。質量スペクトル (E S I ⁺) : m / z = 2 4 6 / 2 4 8 (C 1) [M + H] ⁺。

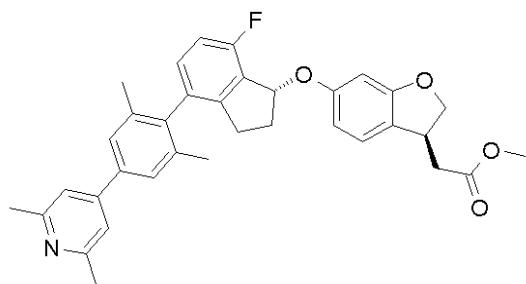
【 0 7 2 2 】

中間体 1 5 6

{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル } - 酢酸メチルエステル

10

【 化 3 0 3 】



20

標題化合物を、中間体 1 2 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 7 - フルオロ - 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) - インダン - 1 - イルオキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル } - 酢酸メチルエステルおよび 4 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - 2 , 6 - ジメチル - ピリジンから調製する。L C (方法 7) : t_R = 1 . 1 0 分 ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : m / z = 5 5 2 [M + H] ⁺。

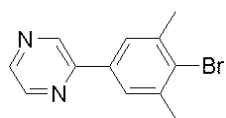
【 0 7 2 3 】

中間体 1 5 7

2 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - ピラジン

【 化 3 0 4 】

30



標題化合物を、中間体 9 6 のステップ 1 に記載の手順に類似の手順に従って、2 - ブロモ - 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) - ベンゼンおよび 2 - ヨード - ピラジンから調製する。L C (方法 9) : t_R = 1 . 1 2 分 ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : m / z = 2 6 3 / 2 6 5 (B r) [M + H] ⁺。

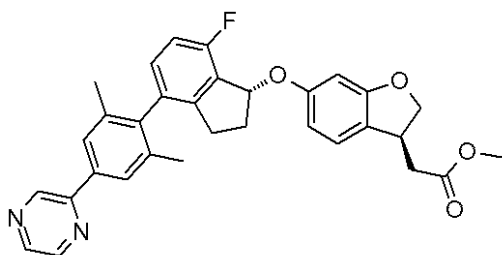
【 0 7 2 4 】

40

中間体 1 5 8

{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル } - 酢酸メチルエステル

【化 3 0 5】



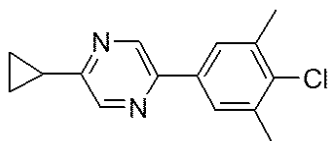
標題化合物を、中間体 1 2 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 7 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸メチルエステルおよび 2 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチル - フェニル) - ピラジンから調製する。LC (方法 9) : $t_R = 1.31$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 525 [M+H]^+$ 。

【0 7 2 5】

中間体 1 5 9

2 - (4 - クロロ - 3, 5 - ジメチル - フェニル) - 5 - シクロプロピル - ピラジン

【化 3 0 6】



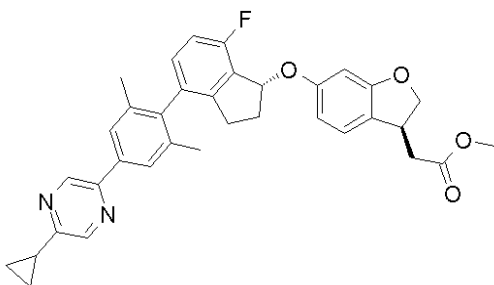
標題化合物を、中間体 9 6 のステップ 1 に記載の手順に類似の手順に従って、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチル - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ベンゼンおよび 2 - ブロモ - 5 - シクロプロピル - ピラジンから調製する。LC (方法 1 1) : $t_R = 1.28$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 259/261 (C1) [M+H]^+$ 。

【0 7 2 6】

中間体 1 6 0

{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (5 - シクロプロピル - ピラジン - 2 - イル) - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸メチルエステル

【化 3 0 7】



標題化合物を、中間体 1 2 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 7 - フルオロ - 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) - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸メチルエステルおよび 2 - (4 - クロロ - 3, 5 - ジメチル - フェニル) - 5 - シクロプロピル - ピラジンから調製する。LC (方法 7) : $t_R = 1.31$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 565 [M+H]^+$ 。

【0 7 2 7】

中間体 1 6 1

10

20

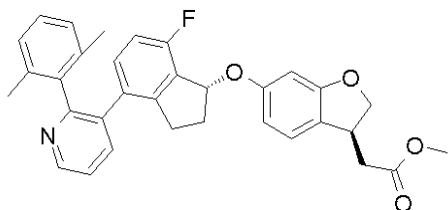
30

40

50

{(S)-6-[(R)-7-fluoro-4-(2-(2,6-dimethylphenyl)pyridin-3-yl)-inden-1-yl oxy]-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl}-acetate methyl ester

【化308】



10

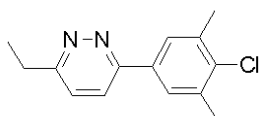
標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-4-(2-bromopyridin-3-yl)-7-fluoroinden-1-yl oxy]-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl}-acetate methyl esterおよび2,6-dimethylphenylboronic acidから調製する。

【0728】

中間体162

3-(4-chloro-3,5-dimethylphenyl)-6-ethylpyridazine

【化309】



20

標題化合物を、中間体96のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、2-chloro(c l o r o)-1,3-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxasporan-2-yl)-benzeneおよび3-bromo-6-ethylpyridazineから調製する。LC(方法11): $t_R = 1.00$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 247/249$ (Cl) [M+H]⁺。

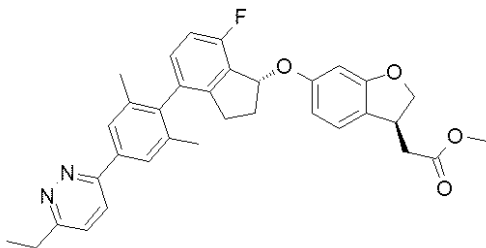
【0729】

中間体163

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-dimethyl-4-(6-ethylpyridazin-3-yl)phenyl)-7-fluoroinden-1-yl oxy]-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl}-acetate methyl ester

30

【化310】



40

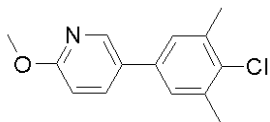
標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-7-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxasporan-2-yl)-inden-1-yl oxy]-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl}-acetate methyl esterおよび3-(4-chloro-3,5-dimethylphenyl)-6-ethylpyridazineから調製する。LC(方法7): $t_R = 1.14$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 553$ [M+H]⁺。

【0730】

中間体164

5-(4-chloro-3,5-dimethylphenyl)-2-methoxypyridine

【化 3 1 1】



標題化合物を、中間体 9 6 のステップ 1 に記載の手順に類似の手順に従って、2-メトキシ-ピリジン-5-ボロン酸および 5-ブロモ-2-クロロ-1, 3-ジメチル-ベンゼンから調製する。LC (方法 7) : $t_R = 1.21$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 248/250$ (C1) [M+H]⁺。

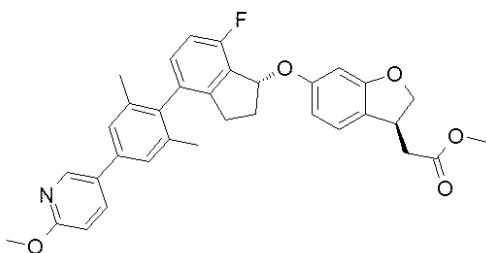
【0731】

10

中間体 1 6 5

{(S)-6-[(R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-フェニル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化 3 1 2】



20

標題化合物を、中間体 1 2 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-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)-インダン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルおよび 5-(4-クロロ-3, 5-ジメチル-フェニル)-2-メトキシ-ピリジンから調製する。LC (方法 7) : $t_R = 1.29$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 554$ [M+H]⁺。

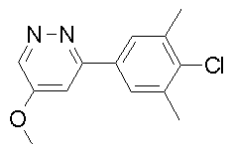
【0732】

30

中間体 1 6 6

3-(4-クロロ-3, 5-ジメチル-フェニル)-5-メトキシ-ピリダジン

【化 3 1 3】



標題化合物を、中間体 9 6 のステップ 1 に記載の手順に類似の手順に従って、2-クロロ-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)-ベンゼンおよび 3-クロロ-5-メトキシ-ピリダジンから調製する。LC (方法 1 1) : $t_R = 0.93$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 249/251$ (C1) [M+H]⁺。

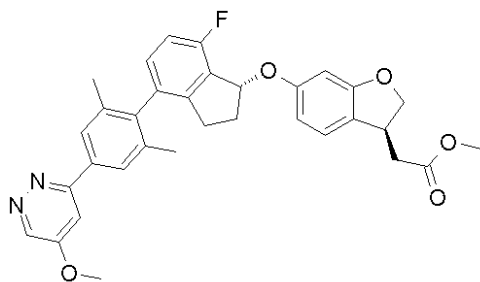
40

【0733】

中間体 1 6 7

{(S)-6-[(R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(5-メトキシ-ピリダジン-3-イル)-フェニル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化 3 1 4】



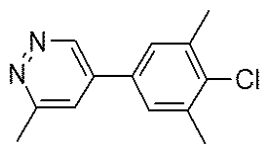
標題化合物を、中間体 1 2 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 7-フルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル) -インダン-1-イルオキシ] -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル} -酢酸メチルエステルおよび 3- (4-クロロ-3, 5-ジメチルフェニル) -5-メトキシピリダジンから調製する。LC (方法 1 1) : $t_R = 1.10$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 555$ [M+H]⁺。

【0 7 3 4】

中間体 1 6 8

5- (4-クロロ-3, 5-ジメチルフェニル) -3-メチルピリダジン

【化 3 1 5】



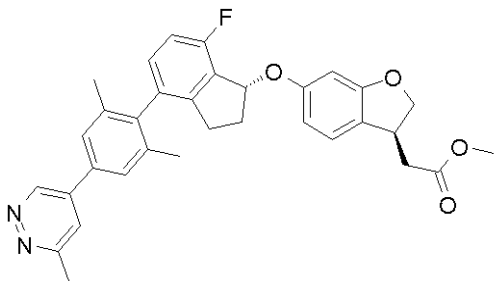
標題化合物を、中間体 9 6 のステップ 1 に記載の手順に類似の手順に従って、3-メチル-5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル) -ピリダジンおよび 5-ブロモ-2-クロロ-1, 3-ジメチルベンゼンから調製する。LC (方法 1 1) : $t_R = 0.91$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 233$ / 235 (C1) [M+H]⁺。

【0 7 3 5】

中間体 1 6 9

{ (S) - 6 - [(R) - 4- (2, 6-ジメチル-4- (6-メチルピリダジン-4-イル) -フェニル) -7-フルオロインダン-1-イルオキシ] -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル} -酢酸メチルエステル

【化 3 1 6】



標題化合物を、中間体 1 2 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 7-フルオロ-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) -インダン-1-イルオキシ] -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル} -酢酸メチルエステルおよび 5- (4-クロロ-3, 5-ジメチルフェニル) -3-メチルピリダジンから調製する。LC (方法 1 1) : $t_R = 1.09$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 539$ [M+H]⁺。

【0 7 3 6】

10

20

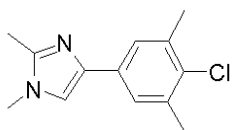
30

40

50

中間体 170

4-(4-クロロ-3,5-ジメチルフェニル)-1,2-ジメチルイミダゾール
【化317】



標題化合物を、中間体96のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、2-クロロ-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)-ベンゼンおよび4-ブロモ-1,2-ジメチルイミダゾールから調製する。

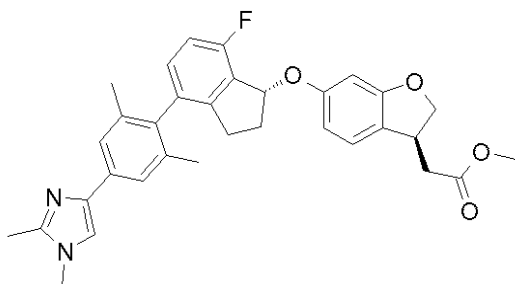
10

【0737】

中間体 171

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1,2-ジメチルイミダゾール-4-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化318】



20

【0738】

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-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)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルおよび4-(4-クロロ-3,5-ジメチルフェニル)-1,2-ジメチルイミダゾールから調製する。LC(方法7): $t_R = 1.06$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 541 [M+H]^+$ 。

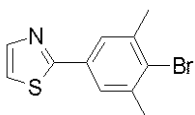
30

【0739】

中間体 172

2-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル)-チアゾール

【化319】



40

2-ブロモ-5-ヨード-1,3-ジメチルベンゼン(0.28g)、2-チアゾリル亜鉛ブロミド(テトラヒドロフラン中0.5mol/L; 1.9mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(52mg)およびテトラヒドロフラン(5mL)の混合物を、アルゴン雰囲気下で100℃において3時間攪拌する。室温に冷却した後、水を添加し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出する。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(シクロヘキサン/酢酸エチル)、標題化合物を得る。LC(方法9): $t_R = 1.19$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 268/270 (Br) [M+H]^+$ 。

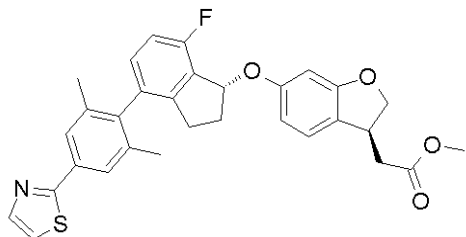
【0740】

中間体 173

50

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-チアゾル-2-イル-フェニル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化320】



10

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-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)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルおよび2-(4-ブロモ-3,5-ジメチル-フェニル)-チアゾールから調製する。LC(方法7): $t_R = 1.29$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 530$ [M+H]⁺。

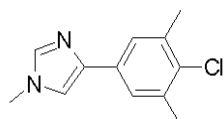
【0741】

中間体174

4-(4-クロロ-3,5-ジメチル-フェニル)-1-メチル-イミダゾール

20

【化321】



標題化合物を、中間体96のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、5-ブロモ-2-クロロ-1,3-ジメチル-ベンゼンおよび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)-イミダゾールから調製する。

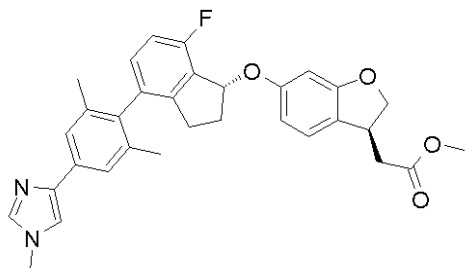
【0742】

30

中間体175

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-イミダゾル-4-イル)-フェニル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化322】



40

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-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)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルおよび4-(4-クロロ-3,5-ジメチル-フェニル)-1-メチル-イミダゾールから調製する。

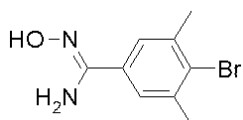
【0743】

中間体176

50

4-ブロモ-N-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンズアミジン

【化323】



4-ブロモ-3,5-ジメチルベンゾニトリル(1.50g)、塩酸ヒドロキシルアミン(0.90g)、トリエチルアミン(1.8mL)およびエタノール(30mL)の混合物を、還流温度で4時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残渣を水に溶解させ、得られた混合物を酢酸エチルで抽出する。混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して(シクロヘキサン/酢酸エチル7:3→3:7)、標題化合物を得る。LC(方法11): $t_R = 0.73$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 243/245$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

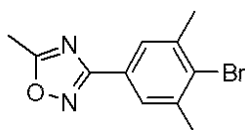
10

【0744】

中間体177

3-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル)-5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール

【化324】



20

無水酢酸(0.35mL)を、4-ブロモ-N-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンズアミジン(0.30g)のコリジン(3mL)溶液に室温で添加する。溶液を室温で1時間、次に120℃で3時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残渣を水およびアセトニトリルに溶解させ、得られた混合物を濾過する。濾液を逆相クロマトグラフィーで処理して(HPLC; アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸)、標題化合物を得る。LC(方法11): $t_R = 1.20$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 267/269$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

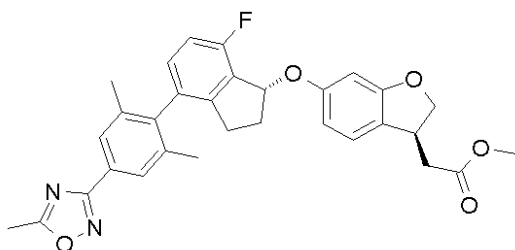
30

【0745】

中間体178

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化325】



40

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-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)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルおよび3-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル)-5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾールから調製する。LC(方法11): $t_R = 1.28$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 551$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

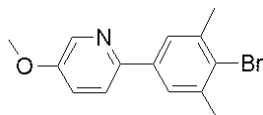
50

【0746】

中間体179

2-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル)-5-メトキシピリジン

【化326】



標題化合物を、中間体96のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、カリウム5-メトキシピリジン-2-トリフルオロボレートおよび2-ブロモ-5-ヨード-1,3-ジメチルベンゼンから調製する。LC(方法8): $t_R = 0.72$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 292/294$ (Br) $[M+H]^+$ 。

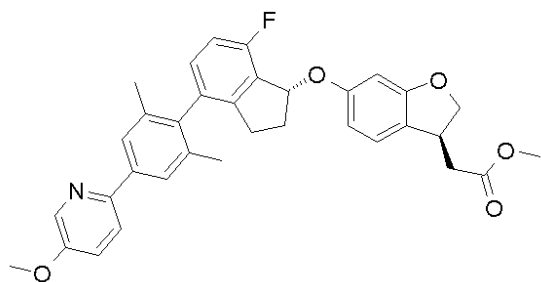
10

【0747】

中間体180

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(5-メトキシピリジン-2-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化327】



20

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボラン-2-イル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルおよび2-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル)-5-メトキシピリジンから調製する。LC(方法8): $t_R = 0.98$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 554$ $[M+H]^+$ 。

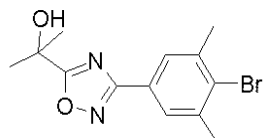
30

【0748】

中間体181

3-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-ヒドロキシプロパ-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール

【化328】



40

2-(ベンゾトリアゾル-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU; 0.55 g) を、2-ヒドロキシイソ酪酸 (0.18 g) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.4 mL) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に室温で添加する。溶液を室温で10分間攪拌した後、4-ブロモ-N-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンズアミジン (0.40 g) を添加する。溶液を室温でさらに10分間攪拌し、次に110℃で終夜攪拌する。室温に冷却した後、水を添加し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出する。混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濃縮する。残渣を逆相クロマトグラフィーで処理して (HPLC; アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸)、標題化合物を得る。LC(方法11): t

50

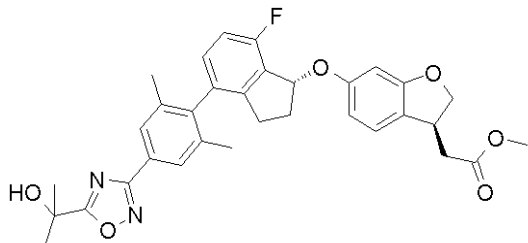
$t_R = 1.16$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 313/315$ (Br) [M+H]⁺。

【0749】

中間体182

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(5-[2-ヒドロキシプロパー-2-イル]-[1,2,4]オキサジアゾル-3-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化329】



10

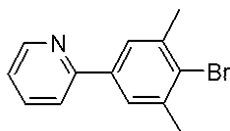
標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルおよび3-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-ヒドロキシプロパー-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾールから調製する。LC (方法11) : $t_R = 1.25$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 573$ [M+H]⁺。

【0750】

中間体183

2-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)-ピリジン

【化330】



30

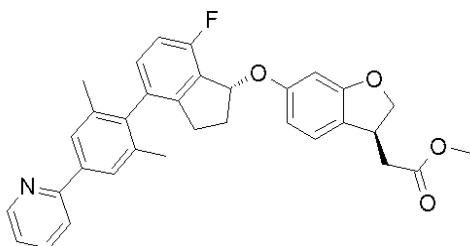
標題化合物を、中間体96のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、2-ブromo-1,3-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ベンゼンおよび2-ブromo-ピリジンから調製する。LC (方法7) : $t_R = 0.91$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 262/264$ (Br) [M+H]⁺。

【0751】

中間体184

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-ピリジン-2-イルフェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化331】



40

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-

50

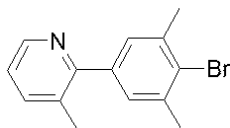
－6－〔（R）－7－フルオロ－4－（4，4，5，5－テトラメチル－〔1，3，2〕ジオキサボロラン－2－イル）－インダン－1－イルオキシ〕－2，3－ジヒドロベンゾフラン－3－イル〕－酢酸メチルエステルおよび2－（4－ブロモ－3，5－ジメチルフェニル）－ピリジンから調製する。LC（方法7）： $t_R=1.09$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z=524$ 〔M+H〕⁺。

【0752】

中間体185

2－（4－ブロモ－3，5－ジメチルフェニル）－3－メチルピリジン

【化332】



10

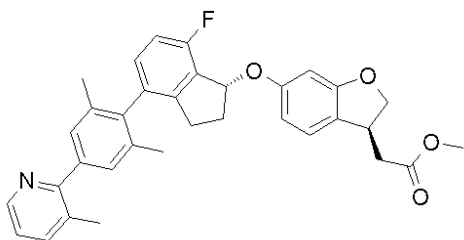
標題化合物を、中間体96のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、2－ブロモ－1，3－ジメチル－5－（4，4，5，5－テトラメチル－〔1，3，2〕ジオキサボロラン－2－イル）－ベンゼンおよび2－ブロモ－3－メチルピリジンから調製する。LC（方法7）： $t_R=0.88$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z=276/278$ （Br）〔M+H〕⁺。

【0753】

中間体186

{（S）－6－〔（R）－4－（2，6－ジメチル－4－（3－メチルピリジン－2－イル）－フェニル）－7－フルオロインダン－1－イルオキシ〕－2，3－ジヒドロベンゾフラン－3－イル〕－酢酸メチルエステル

【化333】



30

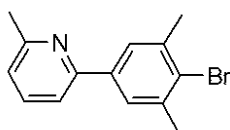
標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、{（S）－6－〔（R）－7－フルオロ－4－（4，4，5，5－テトラメチル－〔1，3，2〕ジオキサボロラン－2－イル）－インダン－1－イルオキシ〕－2，3－ジヒドロベンゾフラン－3－イル〕－酢酸メチルエステルおよび2－（4－ブロモ－3，5－ジメチルフェニル）－3－メチルピリジンから調製する。LC（方法7）： $t_R=1.07$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z=538$ 〔M+H〕⁺。

【0754】

中間体187

2－（4－ブロモ－3，5－ジメチルフェニル）－6－メチルピリジン

【化334】



40

標題化合物を、中間体96のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、2－ブロモ－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）－ベンゼンおよび2－ブロモ－6－メチルピリジンから調製する。LC（方法7）： $t_R=0.88$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z=276/278$ （Br）〔M+H〕⁺。

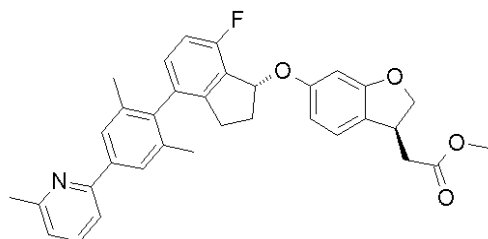
50

【0755】

中間体188

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-フェニル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化335】



10

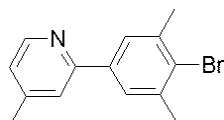
標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルおよび2-(4-ブロモ-3,5-ジメチル-フェニル)-6-メチル-ピリジンから調製する。LC(方法7): $t_R = 1.07$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 538 [M+H]^+$ 。

【0756】

中間体189

2-(4-ブロモ-3,5-ジメチル-フェニル)-4-メチル-ピリジン

【化336】



20

標題化合物を、中間体96のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、2-ブロモ-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)-ベンゼンおよび2-ブロモ-4-メチル-ピリジンから調製する。LC(方法7): $t_R = 0.90$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 276/278 (Br) [M+H]^+$ 。

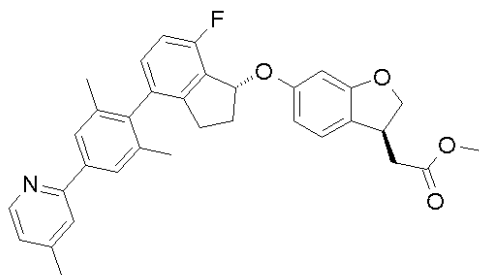
30

【0757】

中間体190

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(4-メチル-ピリジン-2-イル)-フェニル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化337】



40

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-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)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルおよび2-(4-ブロモ-3,5-ジメチル

50

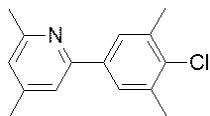
ーフェニル)ー4ーメチルーピリジンから調製する。LC (方法7) : $t_R = 1.07$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 538$ [M+H]⁺。

【0758】

中間体191

2ー(4ークロロー3, 5ージメチルーフェニル)ー4, 6ージメチルーピリジン

【化338】



10

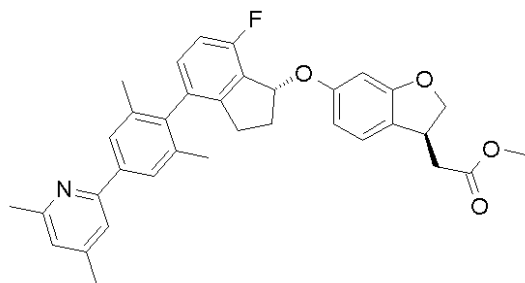
標題化合物を、中間体96のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、2ークロロー1, 3ージメチルー5ー(4, 4, 5, 5ーテトラメチルー[1, 3, 2]ジオキサボロランー2ーイル)ーベンゼンおよび2ーブロモー4, 6ージメチルーピリジンから調製する。LC (方法7) : $t_R = 0.89$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 246/248$ (C1) [M+H]⁺。

【0759】

中間体192

{(S)ー6ー[(R)ー4ー(2, 6ージメチルー4ー(4, 6ージメチルーピリジンー2ーイル)ーフェニル)ー7ーフルオロインダンー1ーイルオキシ]ー2, 3ージヒドロベンゾフランー3ーイル}ー酢酸メチルエステル

【化339】



20

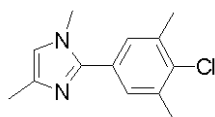
標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)ー6ー[(R)ー7ーフルオロー4ー(4, 4, 5, 5ーテトラメチルー[1, 3, 2]ジオキサボロランー2ーイル)ーインダンー1ーイルオキシ]ー2, 3ージヒドロベンゾフランー3ーイル}ー酢酸メチルエステルおよび2ー(4ークロロー3, 5ージメチルーフェニル)ー4, 6ーメチルーピリジンから調製する。LC (方法7) : $t_R = 1.02$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 552$ [M+H]⁺。

【0760】

中間体193

2ー(4ークロロー3, 5ージメチルーフェニル)ー1, 4ージメチルーイミダゾール

【化340】



40

標題化合物を、中間体96のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、2ークロロー1, 3ージメチルー5ー(4, 4, 5, 5ーテトラメチルー[1, 3, 2]ジオキサボロランー2ーイル)ーベンゼンおよび2ーブロモー1, 4ージメチルーイミダゾールから調製する。LC (方法7) : $t_R = 0.82$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 235/237$ (C1) [M+H]⁺。

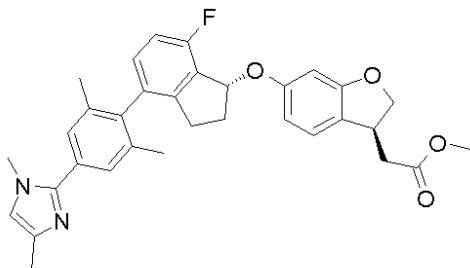
【0761】

中間体194

50

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1,4-ジメチル-イミダゾール-2-イル)-フェニル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化341】



10

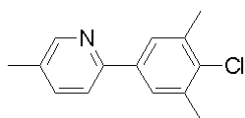
標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルおよび2-(4-クロロ-3,5-ジメチル-フェニル)-1,4-ジメチル-イミダゾールから調製する。LC(方法7): $t_R = 0.98$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 541 [M+H]^+$ 。

【0762】

中間体195

2-(4-クロロ-3,5-ジメチル-フェニル)-5-メチル-ピリジン

【化342】



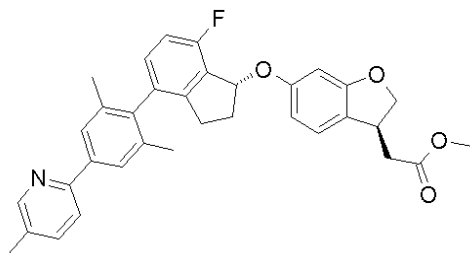
標題化合物を、中間体96のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、2-クロロ-1,3-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ベンゼンおよび2-ブロモ-5-メチル-ピリジンから調製する。LC(方法7): $t_R = 0.90$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 232/234 (Cl) [M+H]^+$ 。

【0763】

中間体196

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-フェニル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化343】



40

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-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)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルおよび2-(4-クロロ-3,5-ジメチル-フェニル)-5-メチル-ピリジンから調製する。LC(方法7): $t_R = 1.08$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 538 [M+H]^+$ 。

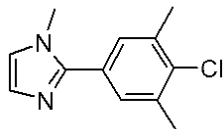
50

【0764】

中間体197

2-(4-クロロ-3,5-ジメチルフェニル)-1-メチルイミダゾール

【化344】



標題化合物を、中間体96のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、2-クロロ-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)-ベンゼンおよび2-ヨード-1-メチルイミダゾールから調製する。LC(方法7): $t_R = 0.80$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 221/223 (C1) [M+H]^+$ 。

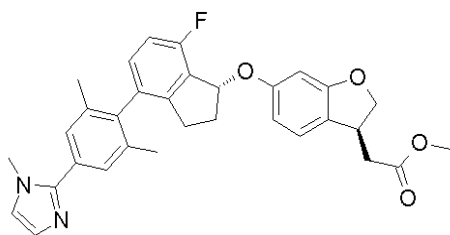
10

【0765】

中間体198

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチルイミダゾル-2-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル

【化345】



20

標題化合物を、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-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)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルおよび2-(4-クロロ-3,5-ジメチルフェニル)-1-メチルイミダゾールから調製する。LC(方法7): $t_R = 1.02$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 527 [M+H]^+$ 。

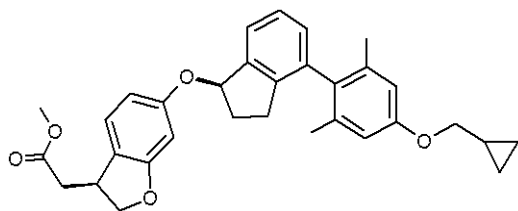
30

【0766】

中間体199

メチル2-((S)-6-((R)-4-(4-(シクロプロピルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化346】



40

メチル2-((S)-6-((R)-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート(45mg)およびブロモメチルシクロプロパン(29.4μl)をジメチルホルムアミド(2mL)に懸濁させ、炭酸カリウム(63mg)を添加した。反応混合物を60℃で24時間振とうし、次に逆相HPLCによって直接的にクロマトグラフィー処理した。生成物画分を収集し、凍結乾燥させて、標題化合物を得る。

50

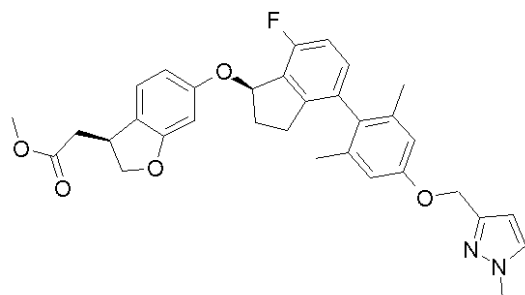
収量：17 mg；LC（方法27）： t_R = 1.32分。

【0767】

中間体200

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((1-メチル-1H-ピラゾル-3-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化347】



10

メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート（中間体51i）（46.3 mg）および3-(クロロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール（39.2 mg）をジメチルホルムアミド（1.8 mL）に懸濁させ、炭酸カリウム（62 mg）を添加した。反応混合物を60℃で24時間振とうし、次に逆相HPLCによって直接的にクロマトグラフィー処理した。生成物画分を収集し、凍結乾燥させて、標題化合物を得る。収量：44.5 mg；LC（方法23）： t_R = 2.09分；質量スペクトル（ESI⁺）： m/z = 557 [M+H]⁺。

20

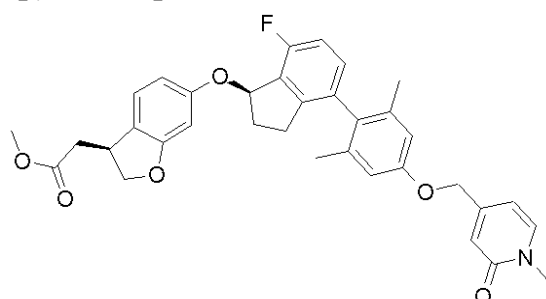
【0768】

中間体201

メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

30

【化348】



40

メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート（中間体51i）（46.3 mg）および4-(クロロメチル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン（47.3 mg）をジメチルホルムアミド（1.8 mL）に懸濁させ、炭酸カリウム（62 mg）を添加した。反応混合物を60℃で24時間振とうし、次に逆相HPLCによって直接的にクロマトグラフィー処理した。生成物画分を収集し、凍結乾燥させて、標題化合物を得る。収量：49.6 mg；LC（方法23）： t_R = 1.96分；質量スペクトル（ESI⁺）： m/z = 584 [M+H]⁺。

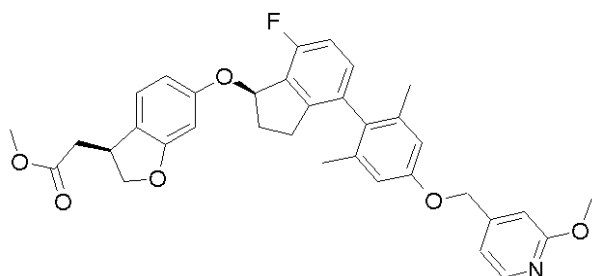
【0769】

50

中間体 202

メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(2-メトキシピリジン-4-イル)メトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化 349】



10

【0770】

メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (中間体 51i) (46.3 mg) および 4-(クロロメチル)-2-メトキシピリジンヒドロクロリド (58.2 mg) をジメチルホルムアミド (1.8 mL) に懸濁させ、炭酸カリウム (62 mg) を添加した。反応混合物を 60℃ で 24 時間振とうし、次に逆相 HPLC によって直接的にクロマトグラフィー処理した。生成物画分を収集し、凍結乾燥させて、標題化合物を得る。収量: 42 mg; LC (方法 23): $t_R = 2.21$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 584$ [M+H]⁺。

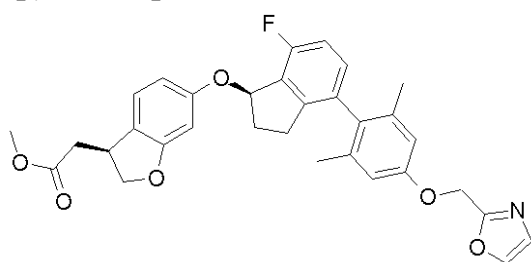
20

【0771】

中間体 203

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化 350】



30

メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (中間体 51i) (46.3 mg) および 2-(クロロメチル)オキサゾール (25.3 mg) をジメチルホルムアミド (2.0 mL) に懸濁させ、炭酸カリウム (62 mg) を添加した。反応混合物を 60℃ で 24 時間振とうした。別の一部の 2-(クロロメチル)オキサゾール (25.3 mg) および炭酸カリウム (62 mg) を添加し、混合物を再び 60℃ で 24 時間振とうし、次に逆相 HPLC によって直接的にクロマトグラフィー処理した。生成物画分を収集し、凍結乾燥させて、標題化合物を得る。収量: 30.9 mg; LC (方法 23): $t_R = 2.09$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 544$ [M+H]⁺。

40

【0772】

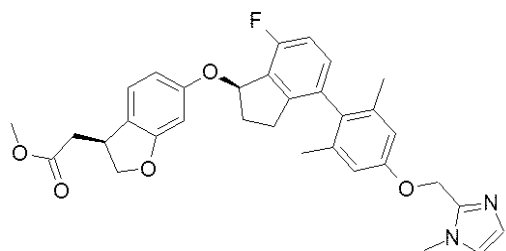
中間体 204

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-

50

1 H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

【化 3 5 1】



10

【0 7 7 3】

メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート (中間体 5 1 i) (46.3 mg) および 2-(クロロメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール (39.2 mg) をジメチルホルムアミド (1.8 mL) に懸濁させ、炭酸カリウム (62 mg) を添加した。反応混合物を 60℃ で 24 時間振とうした。別の一部の 2-(クロロメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール (39.2 mg) および炭酸カリウム (62 mg) を添加し、混合物を再び 60℃ で 24 時間振とうし、次に逆相 HPLC によって直接的にクロマトグラフィー処理した。生成物画分を収集し、凍結乾燥させて、標題化合物を得る。収量: 31.5 mg; LC (方法 2 3): $t_R = 1.54$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 557$ [M+H]⁺。

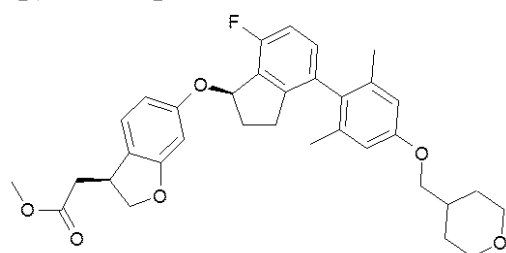
20

【0 7 7 4】

中間体 2 0 5

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メトキシ) フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

【化 3 5 2】



30

メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート (中間体 5 1 i) (138 mg) および 4-(ブromoメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン (160.3 mg) をジメチルホルムアミド (5 mL) に懸濁させ、炭酸カリウム (185.7 mg) を添加した。反応混合物を 60℃ で 48 時間振とうし、次に逆相 HPLC によって直接的にクロマトグラフィー処理した。生成物画分を収集し、凍結乾燥させて、標題化合物を得る。収量: 117 mg; LC (方法 2 3): $t_R = 2.26$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 561$ [M+H]⁺。

40

【0 7 7 5】

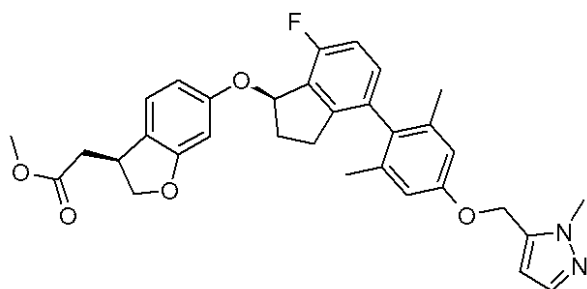
中間体 2 0 6

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ) フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

50

ト

【化 3 5 3】



10

【0 7 7 6】

メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (中間体 51i) (46.3 mg) および 5-(クロロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾールヒドロクロリド (50.1 mg) をジメチルホルムアミド (1.8 mL) に懸濁させ、炭酸カリウム (62 mg) を添加した。反応混合物を 60℃ で 24 時間振とうした。別の一部の 5-(クロロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾールヒドロクロリド (50.1 mg) および炭酸カリウム (62 mg) を添加し、混合物を再び 60℃ で 24 時間振とうし、次に逆相 HPLC によって直接的にクロマトグラフィー処理した。生成物画分を収集し、凍結乾燥させて、標題化合物を得る。収量: 27.8 mg; LC (方法 11): $t_R = 1.13$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 557 [M+H]^+$ 。

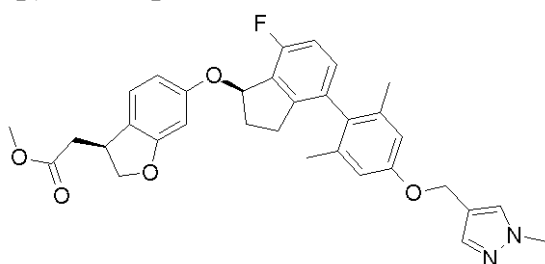
20

【0 7 7 7】

中間体 207

メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート

【化 3 5 4】



30

メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (中間体 51i) (46.3 mg) および 4-(クロロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾールジヒドロクロリド (61.1 mg) をジメチルホルムアミド (1.8 mL) に懸濁させ、炭酸カリウム (124.4 mg) を添加した。反応混合物を 60℃ で 24 時間振とうし、70℃ で 72 時間振とうした。別の一部の 4-(クロロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾールジヒドロクロリド (124.4 mg) および炭酸カリウム (124.4 mg) を添加し、混合物を再び 120℃ で 24 時間振とうし、次に逆相 HPLC によって直接的にクロマトグラフィー処理した。生成物画分を収集し、凍結乾燥させて、標題化合物を得る。収量: 10.1 mg; LC (方法 23): $t_R = 2.06$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 557 [M+H]^+$ 。

40

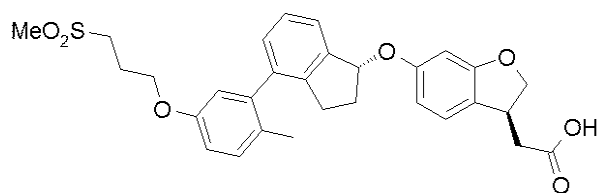
【0 7 7 8】

(例 1)

50

2-((3S)-6-((1R)-4-(2-メチル-5-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化355】



10

【0779】

4MのNaOH水溶液(39μL)を、メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(2-メチル-5-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート(34mg)のテトラヒドロフラン(0.5mL)およびメタノール(0.5mL)溶液に室温で添加する。混合物を室温で12時間攪拌する。混合物を水で希釈し、4MのHCl水溶液(41μL)で中和する。得られた混合物を酢酸(acetic acid)エチルで抽出し、混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させる(MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理する(シクロヘキサン/酢酸エチル70:30→10:90)。こうして得られた生成物をアセトニトリル/水(1:1)に溶解させ、凍結乾燥させて、標題化合物を得る。収量:25mg;LC(方法1):t_R=1.04分;質量スペクトル(ESI⁺):m/z=537[M+H]⁺。

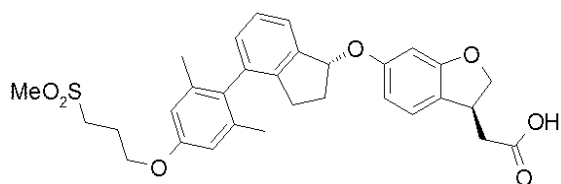
20

【0780】

(例2)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化356】



30

標題化合物を、例1に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法1):t_R=1.31分;質量スペクトル(ESI⁺):m/z=551[M+H]⁺。

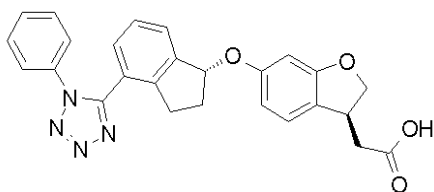
【0781】

(例3)

2-((3S)-6-((1R)-4-(1-フェニル-1H-テトラゾル-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

40

【化 3 5 7】



標題化合物を、例 1 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((3S)-6-((1R)-4-(1-メチル-1H-テトラゾル-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。混合物を 35℃で 1 時間攪拌する。生成物を逆相 HPLC によって精製する。LC (方法 1): $t_R = 1.62$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 455$ [M+H]⁺。

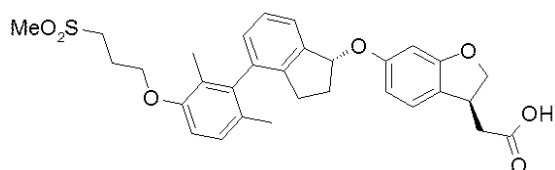
10

【0 7 8 2】

(例 4)

2-((3S)-6-((1R)-4-(2,6-ジメチル-3-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 3 5 8】



20

標題化合物を、例 1 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((3S)-6-((1R)-4-(2,6-ジメチル-3-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC (方法 1): $t_R = 1.62$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 551$ [M+H]⁺。

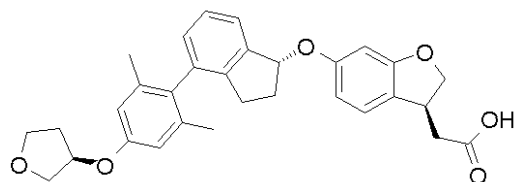
【0 7 8 3】

30

(例 5)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 3 5 9】



40

標題化合物を、例 1 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC (方法 4): $t_R = 1.85$ 分; 質量スペクトル (ESI⁻): $m/z = 499$ [M-H]⁻。

【0 7 8 4】

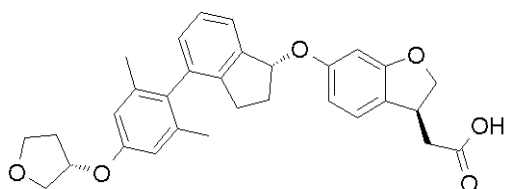
(例 6)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

50

シ) - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸

【化 3 6 0】



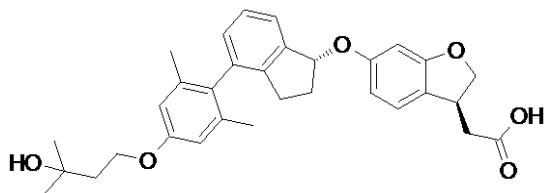
標題化合物を、例 1 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2 - ((S) - 6 - ((R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ) フェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) アセタートから調製する。生成物を逆相 H P L C によって精製する。L C (方法 4) : $t_R = 1.86$ 分 ; 質量スペクトル (E S I $^-$) : $m/z = 499$ [M - H] $^-$ 。

【 0 7 8 5 】

(例 7)

2 - ((S) - 6 - ((R) - 4 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブトキシ) - 2, 6 - ジメチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) 酢酸

【化 3 6 1】



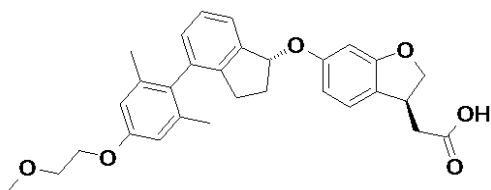
マイクロ波バイアル中、メチル 2 - ((S) - 6 - ((R) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) アセタート (100 mg)、4 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルブタン - 2 - オール (70 mg)、 Na_2CO_3 (2 M 水溶液 1.2 mL)、1, 4 - ジオキサン (3 mL) およびエタノール (1 mL) の混合物を、アルゴンで 5 分間パージする。テトラキス - トリフェニルホスフィン - パラジウム (0) (13 mg) を添加し、バイアルを封止し、混合物を 90 °C で 12 時間攪拌する。混合物を逆相 H P L C によって精製して、標題化合物を得る。収量 : 23 mg ; L C (方法 5) : $t_R = 1.48$ 分 ; 質量スペクトル (E S I $^-$) : $m/z = 515$ [M - H] $^-$ 。

【 0 7 8 6 】

(例 8)

2 - ((S) - 6 - ((R) - 4 - (4 - (2 - メトキシエトキシ) - 2, 6 - ジメチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) 酢酸

【化 3 6 2】



【 0 7 8 7 】

1 M の NaOH 水溶液 (80 μL) を、メチル 2 - ((S) - 6 - ((R) - 4 - (4

10

20

30

40

50

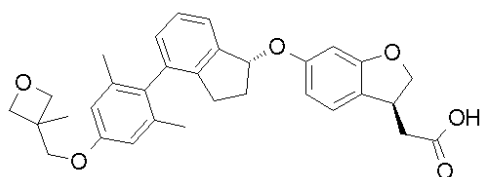
ー（２－メトキシエトキシ）－２，６－ジメチルフェニル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イルオキシ）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－３－イル）アセタート（２８ｍｇ）のイソプロパノール（２ｍＬ）溶液に添加する。混合物を４０℃で１２時間攪拌する。１Ｎ塩酸（８０μＬ）を添加した後、混合物をジエチルエーテルで希釈し、水およびブラインで洗浄する。有機相を乾燥させる（ＭｇＳＯ_４）。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理する（シクロヘキサン／酢酸エチル８０：２０→０：１００）。こうして得られた生成物をアセトニトリル／水（１：１）に溶解させ、凍結乾燥させて、標題化合物を得る。収量：１８ｍｇ；ＬＣ（方法１）： t_R ＝１．４０分；質量スペクトル（ＥＳＩ⁺）： m/z ＝４８９〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。

【０７８８】

（例９）

２－（（Ｓ）－６－（（Ｒ）－４－（２，６－ジメチル－４－（（３－メチルオキシタン－３－イル）メトキシ）フェニル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イルオキシ）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－３－イル）酢酸

【化３６３】



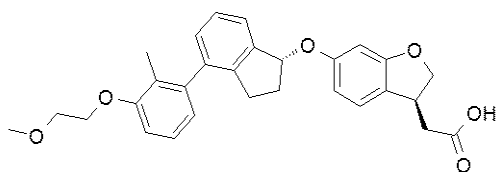
標題化合物を、例８に記載の手順に類似の手順に従って、メチル２－（（Ｓ）－６－（（Ｒ）－４－（２，６－ジメチル－４－（（３－メチルオキシタン－３－イル）メトキシ）フェニル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イルオキシ）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－３－イル）アセタートから調製する。ＬＣ（方法１）： t_R ＝１．４４分；質量スペクトル（ＥＳＩ⁺）： m/z ＝５１５〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。

【０７８９】

（例１０）

２－（（３Ｓ）－６－（（１Ｒ）－４－（３－（２－メトキシエトキシ）－２－メチルフェニル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イルオキシ）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－３－イル）酢酸

【化３６４】



１ＭのＮａＯＨ水溶液（３４０μＬ）を、メチル２－（（３Ｓ）－６－（（１Ｒ）－４－（３－（２－メトキシエトキシ）－２－メチルフェニル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イルオキシ）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－３－イル）アセタート（３３ｍｇ）のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）およびメタノール（２ｍＬ）溶液に室温で添加する。混合物を室温で１２時間攪拌する。有機溶媒を真空中で蒸発させる。残渣を水で希釈し、１ＭのＨＣｌ水溶液（３４０μＬ）で中和する。混合物を１時間攪拌する。形成した沈殿物を濾別し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、標題化合物を得る。収量：３２ｍｇ；ＬＣ（方法３）： t_R ＝１．４３分；質量スペクトル（ＥＳＩ⁺）： m/z ＝４７５〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。

【０７９０】

（例１１）

２－（（３Ｓ）－６－（（１Ｒ）－４－（３－（２－ヒドロキシエトキシ）－２－メチルフェニル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イルオキシ）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－３－イル）酢酸

10

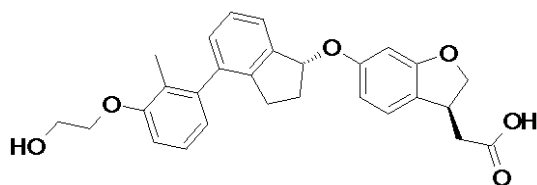
20

30

40

50

【化 3 6 5】



標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((3S)-6-((1R)-4-(3-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC (方法 3) : $t_R = 1.26$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 461$ [M+H]⁺。

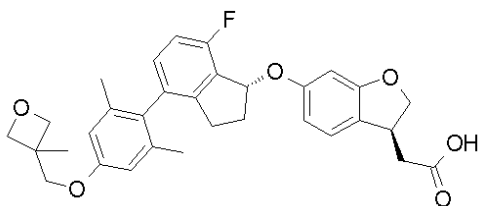
10

【0791】

(例 12)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 3 6 6】



20

標題化合物を、例 1 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC (方法 4) : $t_R = 1.87$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 533$ [M+H]⁺。

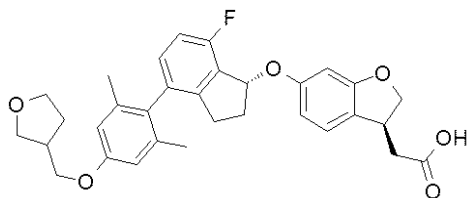
【0792】

30

(例 13)

2-((3S)-6-((1R)-4-(2,6-ジメチル-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 3 6 7】



40

標題化合物を、例 8 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((3S)-6-((1R)-4-(2,6-ジメチル-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC (方法 1) : $t_R = 1.42$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 533$ [M+H]⁺。

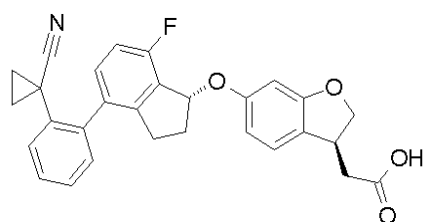
【0793】

(例 14)

2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(1-シアノシクロプロピル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラ

50

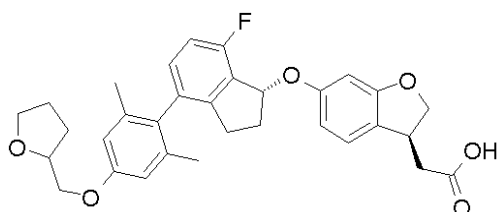
【化 3 6 8】



10

(例 15)

【化 3 6 9】

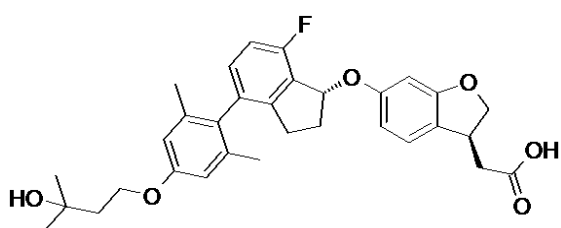


20

30

(例 16)

【化 3 7 0】



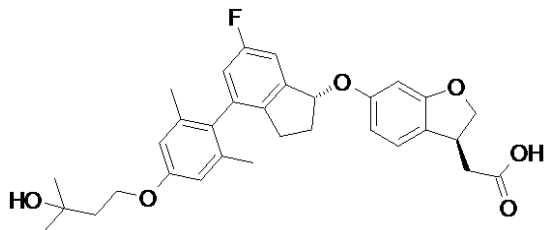
40

【 0 7 9 6 】

50

2-((S)-6-((R)-6-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化371】



10

標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-6-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法3): $t_R = 1.54$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 535 [M+H]^+$ 。

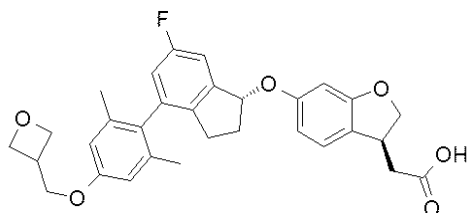
【0797】

(例18)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

20

【化372】



標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法3): $t_R = 1.56$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 533 [M+H]^+$ 。

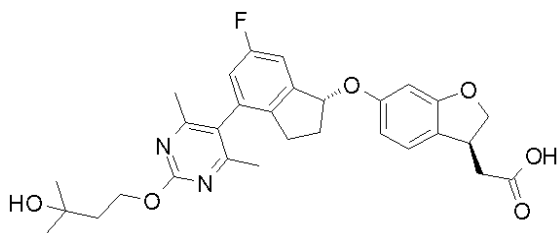
30

【0798】

(例19)

2-((S)-6-((R)-6-フルオロ-4-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化373】



40

標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-6-フルオロ-4-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法

50

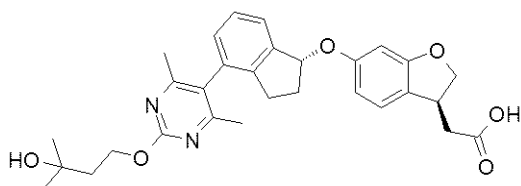
3) : $t_R = 1.30$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 537$ [M+H]⁺.

【0799】

(例20)

2-((S)-6-((R)-4-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化374】



10

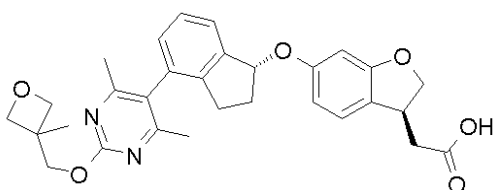
標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-4-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法3) : $t_R = 1.24$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 519$ [M+H]⁺.

【0800】

(例21)

2-((S)-6-((R)-4-(4,6-ジメチル-2-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)ピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化375】



20

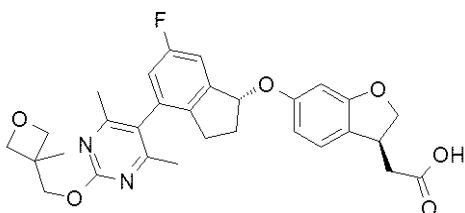
標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-4-(4,6-ジメチル-2-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)ピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法3) : $t_R = 1.25$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 517$ [M+H]⁺.

【0801】

(例22)

2-((S)-6-((R)-4-(4,6-ジメチル-2-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)ピリミジン-5-イル)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化376】



30

40

標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-4-(4,6-ジメチル-2-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)ピリミジン-5-イル)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル

50

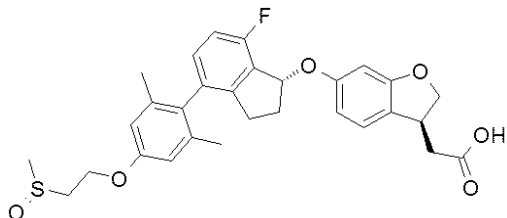
イルオキシ) - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートから調製する。LC (方法3) : $t_R = 1.29$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 535$ [M+H]⁺。

【0802】

(例23)

2-((3S)-6-((1R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(2-(メチルスルフィニル)エトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸

【化377】



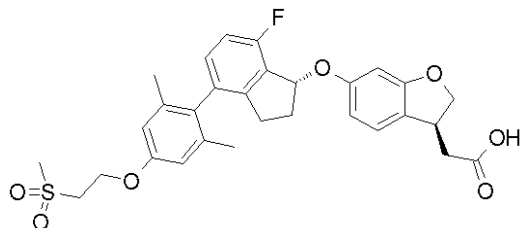
1 MのNaOH水溶液 (480 μ L) を、メチル 2-((3S)-6-((1R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(2-(メチルスルフィニル)エトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート (180 mg) のメタノール (5 mL) 溶液に室温で添加する。混合物を室温で12時間攪拌する。混合物を1 MのHCl水溶液で中和し、ジエチルエーテルとブラインに分ける。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 60:40 → 10:90)、標題化合物を得る。収量: 80 mg; LC (方法4) : $t_R = 1.71$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 539$ [M+NH₄]⁺。

【0803】

(例24)

2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸

【化378】



2-((3S)-6-((1R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(2-(メチルスルフィニル)エトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸 (70 mg) のメタノール (1.5 mL) および水 (0.75 mL) 溶液に、ペルオキシ-硫酸カリウム (オキシソ (登録商標)) (150 mg) を添加する。混合物を室温で3時間攪拌し、次にペルオキシ-硫酸カリウム (オキシソ (登録商標)) (80 mg) を添加する。室温で12時間攪拌した後、混合物を酢酸エチルと水に分ける。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理する (シクロヘキサン/酢酸エチル 50:50 → 0:100)。こうして得られた生成物をアセトニトリル/水 (1:1) に溶解させ、凍結乾燥させて、標題化合物を得る。収量: 7 mg; LC (方法4) : $t_R = 1.71$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 555$ [M+H]⁺。

【0804】

(例25)

10

20

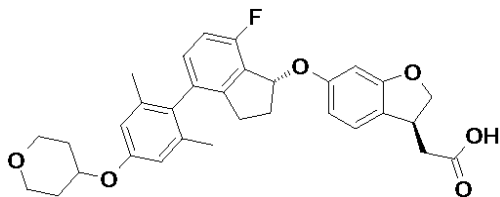
30

40

50

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化379】



10

標題化合物を、例1に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法4): $t_R = 1.90$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 533 [M+H]^+$ 。

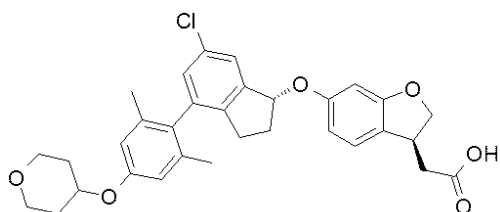
【0805】

(例26)

2-((S)-6-((R)-6-クロロ-4-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

20

【化380】



標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-6-クロロ-4-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法8): $t_R = 0.78$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 549 [M+H]^+$ 。

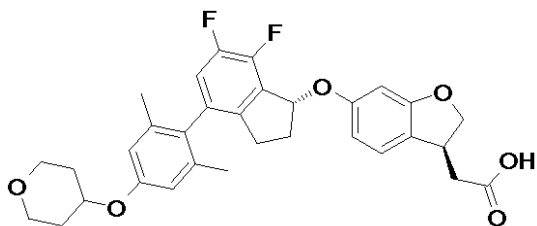
30

【0806】

(例27)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)-6,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化381】



40

標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)-6,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法4): $t_R = 1.89$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 551 [M+H]^+$ 。

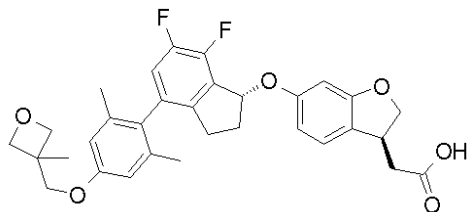
50

【0807】

(例28)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-6,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化382】



10

標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-6,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法4): $t_R = 1.89$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 551 [M+H]^+$ 。

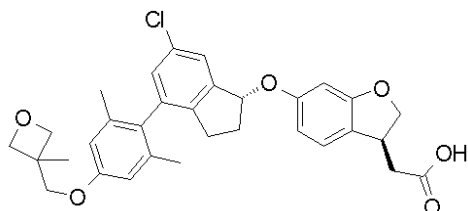
【0808】

(例29)

2-((S)-6-((R)-6-クロロ-4-(2,6-ジメチル-4-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

20

【化383】



標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-6-クロロ-4-(2,6-ジメチル-4-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法8): $t_R = 0.79$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 549 [M+H]^+$ 。

30

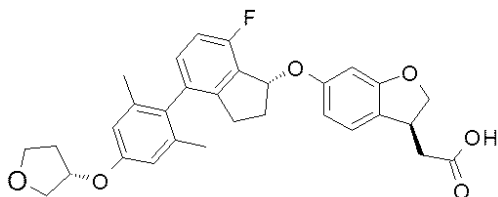
【0809】

(例30)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化384】

40



1MのNaOH水溶液(585 μ L)を、メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート(125mg)のメタノール(3mL)溶液に添

50

加する。混合物を40℃で12時間攪拌する。1N塩酸(585μL)を添加した後、混合物をジエチルエーテルで希釈し、水およびブラインで洗浄する。有機相を乾燥させる(MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理する(シクロヘキサン/酢酸エチル70:30→20:80)。こうして得られた生成物をアセトニトリル/水(1:1)に溶解させ、凍結乾燥させて、標題化合物を得る。収量:55mg; LC(方法4): t_R=1.82分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z=519 [M+H]⁺。

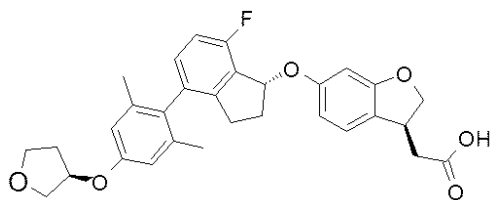
【0810】

(例31)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

10

【化385】



標題化合物を、例30に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法4): t_R=1.82分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z=519 [M+H]⁺。

20

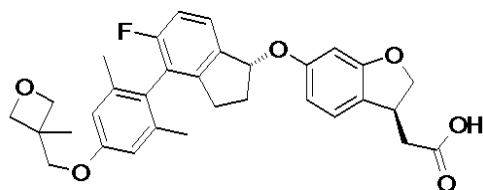
【0811】

(例32)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化386】

30



標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法7): t_R=1.15分; 質量スペクトル(ESI⁻): m/z=531 [M-H]⁻。

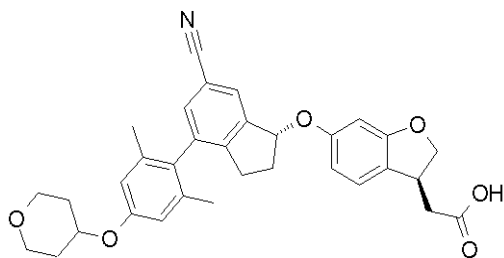
40

【0812】

(例33)

2-((S)-6-((R)-6-シアノ-4-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 3 8 7】



4 MのNaOH水溶液(200 μ L)を、メチル2-((S)-6-((R)-6-シアノ-4-(2, 6-ジメチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート(34 mg)のテトラヒドロフラン(1 mL)およびメタノール(1 mL)溶液に室温で添加する。混合物を室温で3時間攪拌する。有機溶媒を蒸発させ、残渣を水と酢酸エチルに分ける。4 MのHCl水溶液を添加して、pHを3に調節する。各相を分離し、水相を酢酸エチルで2回抽出する。混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮する。残渣を逆相HPLCによって精製する。生成物を含有している画分をプールし、アセトニトリルを蒸発させ、1 MのHCl水溶液を添加することによって、残渣をpH3の酸性にする。沈殿物を濾別し、乾燥させて、標題化合物を得る。収量：9 mg；LC(方法7)：t_R=1.13分；質量スペクトル(E⁺SI)：m/z=538 [M-H]⁻。

10

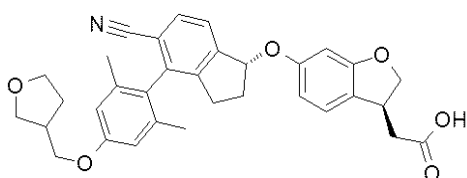
20

【0 8 1 3】

(例 3 4)

2-((3S)-6-((1R)-5-シアノ-4-(2, 6-ジメチル-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 3 8 8】



1 MのNaOH水溶液(37 μ L)を、メチル2-((3S)-6-((1R)-5-シアノ-4-(2, 6-ジメチル-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート(10 mg)のメタノール(2 mL)溶液に室温で添加する。混合物を室温で12時間攪拌し、1 MのNaOH水溶液(37 μ L)で処理し、50℃で12時間加熱する。1 NのHCl水溶液を添加することによって混合物を中和し、逆相HPLCによって精製して、標題化合物を得る。収量：2 mg；LC(方法8)：t_R=0.44分；質量スペクトル(E⁺SI)：m/z=540 [M+H]⁺。

30

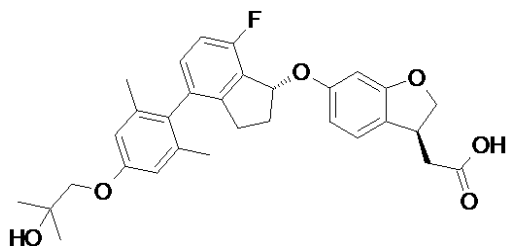
【0 8 1 4】

(例 3 5)

2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

40

【化 3 8 9】



標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートから調製する。LC (方法 8) : $t_R = 0.50$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 521$ [M+H]⁺。

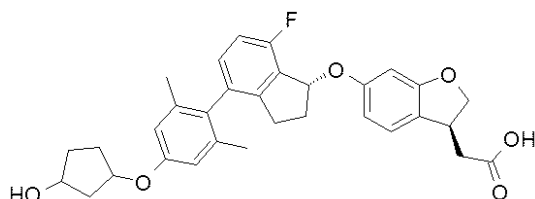
10

【0815】

(例 36)

2-((3S)-6-((1R)-7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシシクロペンチルオキシ)-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸

【化 3 9 0】



20

標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((3S)-6-((1R)-7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシシクロペンチルオキシ)-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートから調製する。生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して (石油エーテル/酢酸エチル 50:50 → 0:100)、標題化合物を得る。LC (方法 8) : $t_R = 0.41$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 533$ [M+H]⁺。

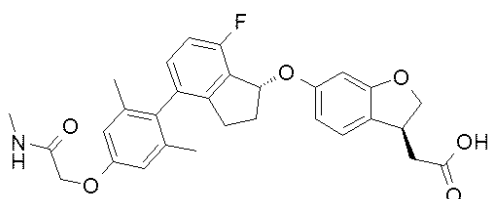
30

【0816】

(例 37)

2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(2-(メチルアミノ)-2-オキシエトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸

【化 3 9 1】



40

マイクロ波バイアル中、2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(2-メトキシ-2-オキシエトキシ)-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸 (15 mg) を、2 M のメチルアミン (methylamine) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に溶解させる。バイアルを封止し、混合物を 80 °C にして 12 時間加熱する。混合物を濃縮し、残渣を逆相 HPLC によって精製する。収量: 8 mg; LC (方法 9)

50

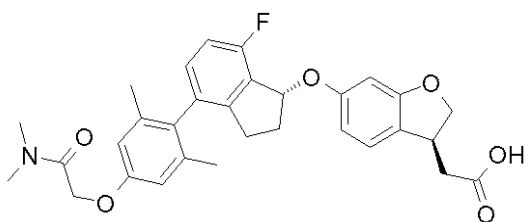
: $t_R = 1.03$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 520 [M+H]^+$ 。

【0817】

(例38)

2-((S)-6-((R)-4-(4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化392】



10

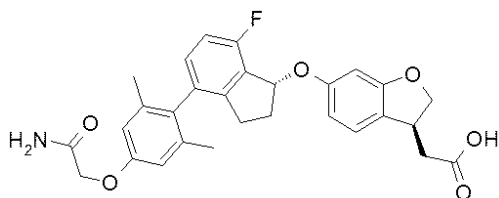
標題化合物を、例37に記載の手順に類似の手順に従って、2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸および2Mのジメチルアミン(dimethylamine)のテトラヒドロフラン溶液から調製する。LC(方法9): $t_R = 1.06$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 534 [M+H]^+$ 。

【0818】

(例39)

2-((S)-6-((R)-4-(4-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化393】



30

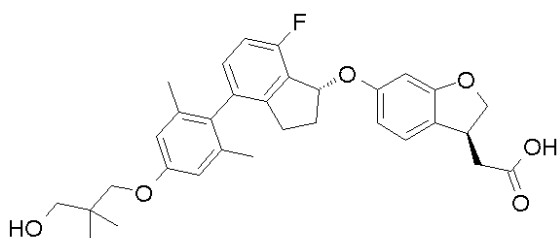
標題化合物を、例37に記載の手順に類似の手順に従って、2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸および0.5Mのアンモニアの1,4-ジオキサン溶液から調製する。LC(方法9): $t_R = 1.01$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 506 [M+H]^+$ 。

【0819】

(例40)

2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化394】



50

40

標題化合物を、例 30 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロポキシ)-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートから調製する。LC (方法 8) : $t_R = 0.67$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 535$ [M+H]⁺。

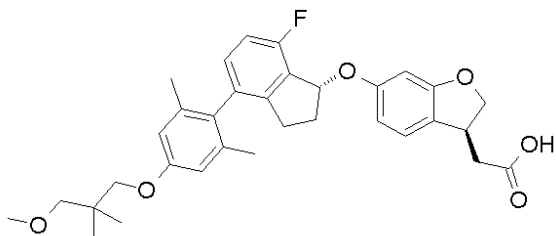
【0820】

(例 41)

2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロポキシ)-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸

10

【化 395】



1 M の NaOH 水溶液 (450 μ L) を、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロポキシ)-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート (82 mg) のメタノール (2 mL) 溶液に添加する。混合物を室温で 12 時間攪拌する。1 N 塩酸 (450 μ L) を添加し、残渣を逆相 HPLC によって精製して、標題化合物を得る。収量: 39 mg; LC (方法 8) : $t_R = 0.97$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 549$ [M+H]⁺。

20

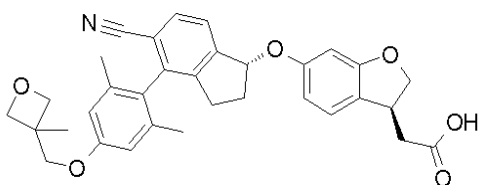
【0821】

(例 42)

2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2, 6-ジメチル-4-((3-メチルオキシタン-3-イル) メトキシ) フェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸

30

【化 396】



標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2, 6-ジメチル-4-((3-メチルオキシタン-3-イル) メトキシ) フェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートから調製する。LC (方法 8) : $t_R = 0.43$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 540$ [M+H]⁺。

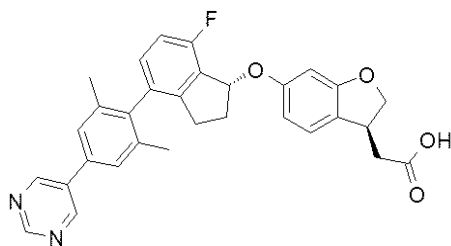
40

【0822】

(例 43)

2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル) フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸

【化 3 9 7】



1 MのNaOH水溶液(167 μ L)を、メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート(35 mg)のメタノール(3 mL)溶液に添加する。混合物を40℃で1時間攪拌する。1 N塩酸(167 μ L)を添加した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄する。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮する。こうして得られた生成物を1,4-ジオキサンに溶解させ、凍結乾燥させて、標題化合物を得る。収量: 29 mg; LC(方法11): t_R=1.14分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z=511 [M+H]⁺。

10

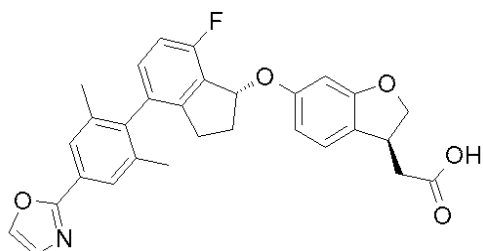
【0823】

(例44)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

20

【化 3 9 8】



30

標題化合物を、例43に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法11): t_R=1.19分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z=500 [M+H]⁺。

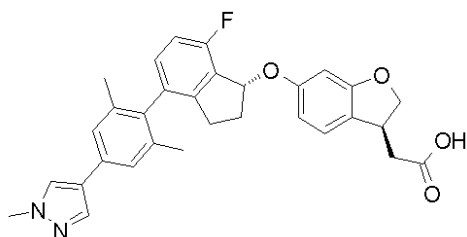
【0824】

(例45)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

40

【化 3 9 9】



標題化合物を、例43に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フ

50

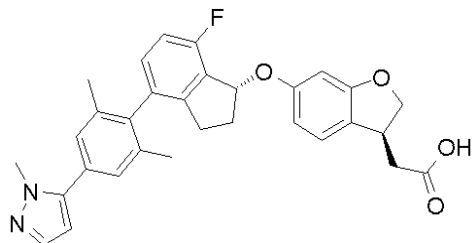
エニル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) アセタートから調製する。LC (方法 11) : $t_R = 1.15$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 513$ [M+H]⁺。

【0825】

(例 46)

2 - ((S) - 6 - ((R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾル - 5 - イル) フェニル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) 酢酸

【化 400】



10

標題化合物を、例 43 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2 - ((S) - 6 - ((R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾル - 5 - イル) フェニル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) アセタートから調製する。LC (方法 11) : $t_R = 1.16$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 513$ [M+H]⁺。

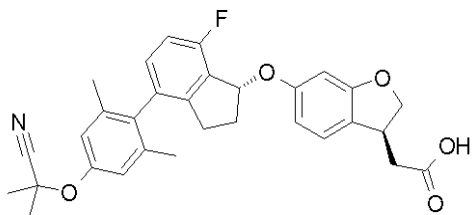
20

【0826】

(例 47)

2 - ((S) - 6 - ((R) - 4 - (4 - (2 - シアノプロパン - 2 - イルオキシ) - 2, 6 - ジメチルフェニル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) 酢酸

【化 401】



30

1 M の LiOH 水溶液 (500 μ L) を、メチル 2 - ((S) - 6 - ((R) - 4 - (4 - (2 - シアノプロパン - 2 - イルオキシ) - 2, 6 - ジメチルフェニル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) アセタート (130 mg) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に添加する。混合物を室温で 48 時間攪拌する。1 N 塩酸 (500 μ L) を添加し、残渣を逆相 HPLC によって精製する。こうして得られた生成物を、シリカゲルでクロマトグラフィー処理して (石油エーテル / 酢酸エチル 80 : 20 $\rightarrow$ 20 : 80)、標題化合物を得る。収量 : 23 mg ; LC (方法 12) : $t_R = 0.67$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 516$ [M+H]⁺。

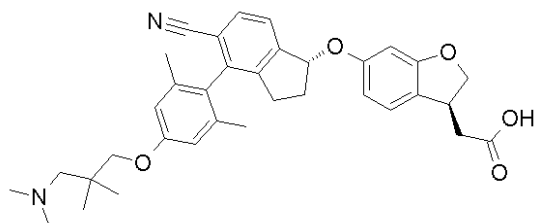
40

【0827】

(例 48)

2 - ((S) - 6 - ((R) - 4 - (4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 2, 2 - ジメチルプロポキシ) - 2, 6 - ジメチルフェニル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) 酢酸

【化 4 0 2】



1 MのNaOH水溶液（70 μ L）を、メチル2-（（S）-6-（（R）-4-（4-（3-（ジメチルアミノ）-2, 2-ジメチルプロポキシ）-2, 6-ジメチルフェニル）-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ）-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）アセタート（20 mg）のメタノール（2 mL）溶液に室温で添加する。混合物を室温で48時間攪拌し、1 MのNaOH水溶液（70 μ L）で処理し、50 $^{\circ}$ Cで4時間加熱する。1 NのHCl水溶液を添加することによって混合物を中和し、逆相HPLCによって精製して、標題化合物を得る。収量：11 mg；LC（方法14）： t_R = 0.95分；質量スペクトル（ESI⁺）： m/z = 562 [M+H]⁺。

10

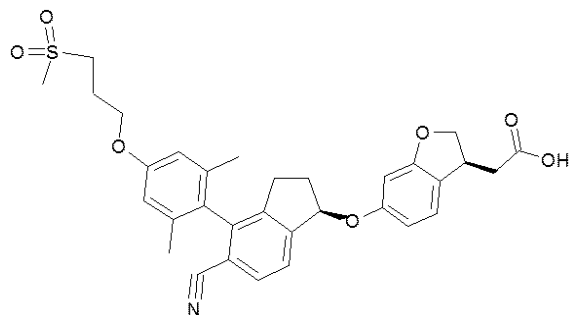
【0828】

(例 48a)

（（S）-6- {（R）-5-シアノ-4- [4-（3-メタンスルホニルプロポキシ）-2, 6-ジメチルフェニル] -インダン-1-イルオキシ} -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル）-酢酸

20

【化 4 0 3】



30

中間体33a（45 mg）および1 MのNaOH水溶液（0.11 mL）を、2-プロパノール2.5 mL中で室温において12時間攪拌する。溶媒を除去し、10%クエン酸水溶液（10 mL）を添加する。反応混合物をジクロロメタンで抽出し、有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、標題化合物を得る。収量：21 mg。LC（方法20）： t_R = 6.29分；質量スペクトル（ESI⁺）： m/z = 576 [M+H]⁺。

【0829】

以下の例を、例48aと同様にして、対応するエステル中間体から出発して調製する。

40

【表 2 2】

例番号	出発中間体	構造	名称
48b	33b		((S)-6-((R)-5-シアノ-4-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
48c	33c		((S)-6-((R)-5-シアノ-4-[4-((R)-1-メタンスルホニル-ピロリジン-3-イルオキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸

10

例番号	t _R [分]	LC方法番号	(ESI ⁺)または(ESI ⁻):m/z
48b	6.55	20	602 [M+H] ⁺
48c	2.63	20B	603 [M+H] ⁺

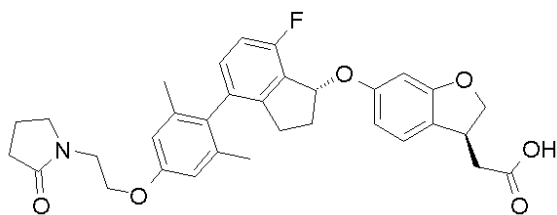
20

【0830】

(例49)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化404】



30

標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法8): t_R=0.35分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z=560 [M+H]⁺。

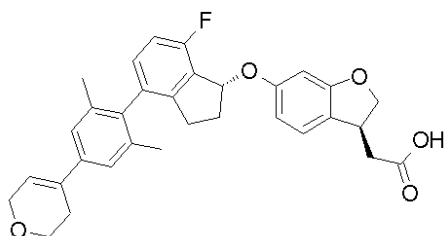
40

【0831】

(例50)

2-((S)-6-((R)-4-(4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 0 5】



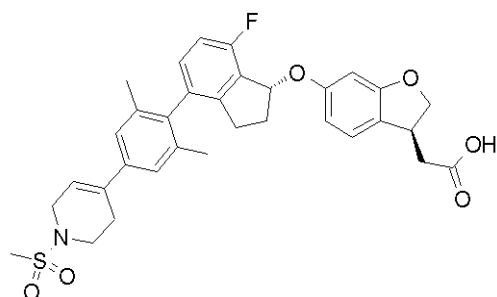
標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2, 6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。室温で 12 時間、50℃で 3 時間かけて反応させる。LC (方法 8) : $t_R = 0.71$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 515$ [M+H]⁺。

【0832】

(例 51)

2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(1-(メチルスルホニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 0 6】



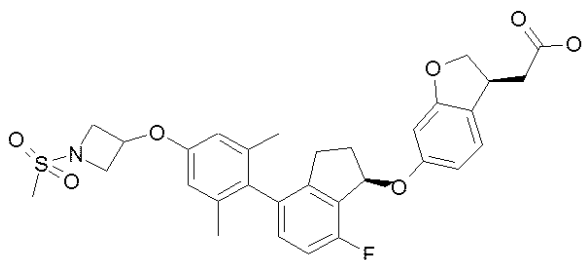
標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(1-(メチルスルホニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。室温で 12 時間、50℃で 3 時間かけて反応させる。LC (方法 8) : $t_R = 0.51$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 592$ [M+H]⁺。

【0833】

(例 52)

2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イルオキシ)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 0 7】



NaOH 水溶液 (1M; 39 μ L) を、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イルオキシ)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。室温で 12 時間、50℃で 3 時間かけて反応させる。LC (方法 8) : $t_R = 0.51$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 592$ [M+H]⁺。

ル) -7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート (中間体 51a、50 mg) の水 (0.5 mL) およびイソプロパノール (0.5 mL) 溶液に周囲温度で添加する。混合物を周囲温度で12時間攪拌する。混合物を濃縮し、10%クエン酸水溶液で酸性にする。得られた混合物をジクロロメタン (dichloromethane) で抽出し、抽出液を乾燥させる (MgSO_4)。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 80:30 $\rightarrow$ 0:100)、標題化合物を得る。収量: 35 mg。

LC (方法 20): $t_R = 6.19$ 分; 質量スペクトル (ESI^-): $m/z = 580$ [$\text{M} - \text{H}$] $^-$ 。

10

【0834】

以下の表の例を、例 52 に記載の手順に類似の手順に従って、対応する出発エステル中間体から調製する。

【表 2 3】

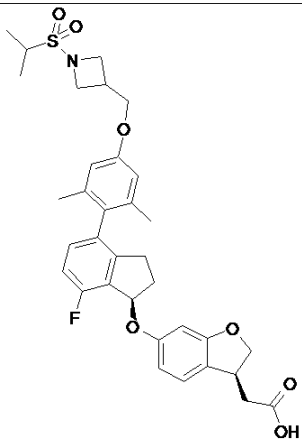
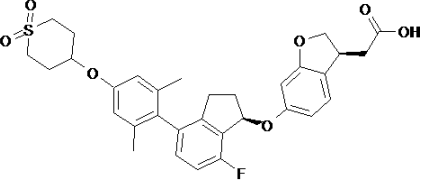
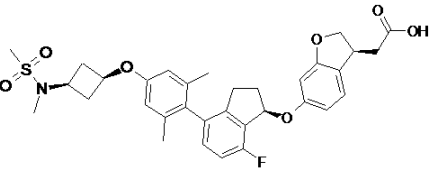
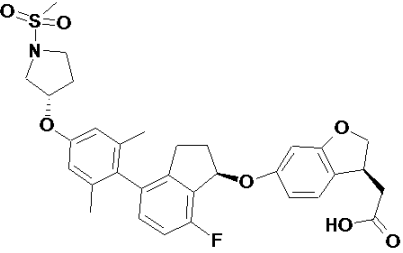
例番号	出発中間体	構造	名称
53	51b		2-((3S)-6-((1R)-4-(2,6-ジメチル-4-((1,1-ジオキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
54	51c		2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
55	51d		2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
56	51e		2-((S)-6-((R)-4-(4-((1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

10

20

30

40

57	51f		2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-((1-(イソプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸	10
58	51g		2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルオキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸	20
59	51h		2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((1s,3S)-3-(N-メチルメチルスルホンアミド)シクロブトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸	30
60	51i		2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((S)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸	

61	51k		2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
62	51l		2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルオキシ)フェニル)-5,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
62a	51n		((S)-6-{(R)-7-フルオロ-4-[4-((R)-3-メタンスルホンル-2-メチルプロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
62b	51o		((S)-6-{(R)-7-フルオロ-4-[4-((S)-3-メタンスルホンル-2-メチルプロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
62c	51p		((S)-6-{(R)-4-[3-(1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-7-フルオロインダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

10

20

30

40

62d	51q		((S)-6-{(R)-7-フルオロ-4-[4-(1-メタンスルホニル-3-メチル-アゼチジン-3-イルメトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62e	51r		[(S)-6-((R)-4-{4-[2-(1,1-ジオキソ-1-イソチアゾリジン-2-イル)-エトキシ]-2,6-ジメチル-フェニル}-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸
62f	51s		((S)-6-{(R)-4-[4-(1,1-ジオキソ-1-[1,2]チアジナン-4-イルオキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62g	51t		((S)-6-{(R)-4-[2,6-ジメチル-4-(2-メチル-1,1-ジオキソ-1-[1,2]チアジナン-4-イルオキシ)-フェニル]-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62h	51u		((S)-6-{(R)-7-フルオロ-4-[4-(4-メタンスルホニル-ブトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸

10

20

30

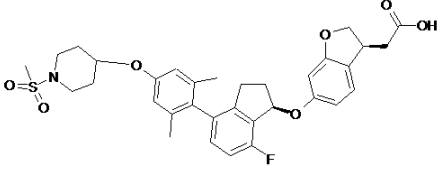
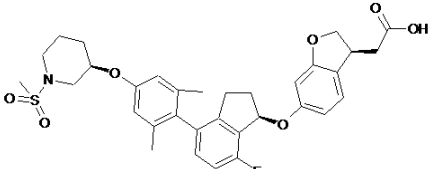
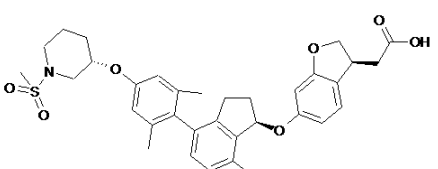
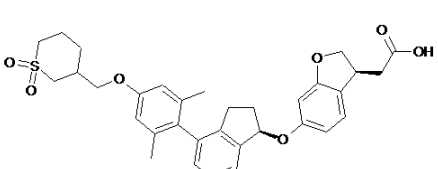
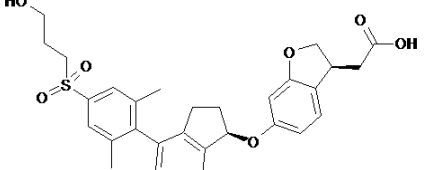
62i	51la		(S)-6-[(R)-5,7-ジフルオロ-4-[4-(1-メタンスルホニルアゼチジン-3-イルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62j	51v		(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-[4-((R)-1-メタンスルホニルピロリジン-3-イルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62k	51w		(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-[4-(2-メタンスルホニル-2-メチルプロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62l	51x		(S)-6-[(R)-4-[4-((S)-1,1-ジオキソテトラヒドロ-1-チオフェン-3-イルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸 絶対配置は未知である。
62m	51y		(S)-6-[(R)-4-[4-((R)-1,1-ジオキソテトラヒドロ-1-チオフェン-3-イルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸 絶対配置は未知である。

10

20

30

40

62n	51z		((S)-6-{(R)-7-フルオロ-4-[4-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62o	51za		((S)-6-{(R)-7-フルオロ-4-[4-((R)-1-メタンスルホニル-ピペリジン-3-イルオキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62p	51zb		((S)-6-{(R)-7-フルオロ-4-[4-((S)-1-メタンスルホニル-ピペリジン-3-イルオキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62q	51zc		((S)-6-{(R)-4-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-3-イルメトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62r	51zf		((S)-6-{(R)-7-フルオロ-4-[4-(3-ヒドロキシ-プロパン-1-スルホニル)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸

10

20

30

62s	51zg		((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-[4-(3-メトキシプロパン-1-スルホニル)-2,6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62t	66a		((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルカルバモイル)-2,6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62u	51zd		((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-[4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62w	51ze		((S)-6-((R)-4-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-7-フルオロインダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸

10

20

【 0 8 3 5 】

例番号	t _R [分]	LC方法番号	(ESI ⁺)または(ESI ⁻):m/z
53	6.44	20	579 [M-H] ⁻
54	6.52	20	593 [M-H] ⁻
55	6.45	20	596 [M+H] ⁺
56	6.67	20	608 [M-H] ⁻
57	13.48	21	624 [M+H] ⁺
58	6.33	20	579 [M-H] ⁻
59	6.93	20	610 [M+H] ⁺
60	12.8	21	596 [M+H] ⁺
61	6.93	20	624 [M+H] ⁺
62	12.61	21	599 [M+H] ⁺
62a	6.88	20	583 [M+H] ⁺
62b	6.92	20	583 [M+H] ⁺
62c	8.73	20A	567 [M+H] ⁺
62d	7.07	20	608 [M-H] ⁻
62e	6.33	20	596 [M+H] ⁺
62f	6.35	20	580 [M-H] ⁻
62g	6.81	20	594 [M-H] ⁻
62h	6.84	20	583 [M+H] ⁺
62i	6.38	20	614 [M+H] ⁺
62j	6.47	20	596 [M+H] ⁺
62k	6.53	20	583 [M+H] ⁺
62l	6.73	20	579 [M-H] ⁻
62m	6.83	20	579 [M+H] ⁺
62n	7.20	20	608 [M-H] ⁻
62o	7.10	20	610 [M+H] ⁺
62p	7.18	20	610 [M+H] ⁺
62q	7.04	20	593 [M-H] ⁻
62r	5.66	20	533 [M-H] ⁻
62s	6.50	20	569 [M-H] ⁻
62t	7.78	20A	548 [M-H] ⁻
62u	6.88	20	519 [M-H] ⁻
62w	6.57	20	532 [M-H] ⁻

10

20

30

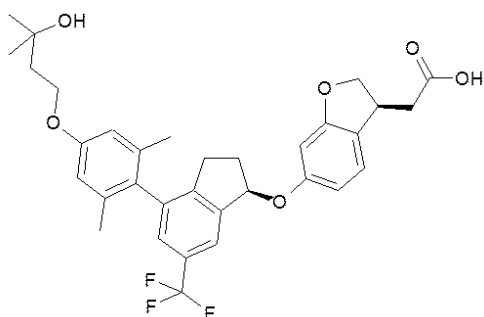
【0836】

(例62aa)

2-((S)-6-((R)-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ))-2,6-ジメチルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

40

【化 4 0 8】



標題化合物を、中間体 5 2 c a a から出発して、例 5 2 と同様にして調製する。

【 0 8 3 7】

以下の例を、対応するエステル中間体から出発して、例 5 2 と同様にして調製する。

【表 2 4】

例番号	出発中間体	構造	名称
62ab	52cab		((S)-6-{(R)-4-[4-(1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-6-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62ac	52ha		[(S)-6-((R)-4-[4-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル]-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]-酢酸
62ad	52hb		((S)-6-{(R)-5-トリフルオロメチル-4-[4-(5-トリフルオロメチルイソオキサゾール-3-イル)-フェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62ae	52ib		((S)-6-{(R)-7-フルオロ-5-トリフルオロメチル-4-[4-(5-トリフルオロメチルイソオキサゾール-3-イル)-フェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62af	52hc		((S)-6-{(R)-4-[4-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸

10

20

30

40

50

62ag	52cac		((S)-6-((R)-4-[4-(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-6-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
62ah	52dad		((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-6-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
62ai	52daa		((S)-6-((R)-4-[4-(1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-7-フルオロ-6-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
62aj	52dab		((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-[4-(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-6-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
62ak	52dac		2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-((4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

10

20

30

40

62al	52hzp		((S)-6-{(R)-4-[5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-ピリミジン-2-イル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62am	52hd		((S)-6-{(R)-4-[4-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62an	52ic		((S)-6-{(R)-7-フルオロ-4-[4-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62ao	52he		((S)-6-{(R)-4-[4-(5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62ap	52hf		((S)-6-{(R)-4-[4-(1,5-ジメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62aq	52ie		((S)-6-{(R)-4-[4-(1,5-ジメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-7-フルオロ-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸

62ar	52hg		((S)-6-((R)-4-(4-(3-メチル-1,2,4)オキサジアゾール-5-イル)-フェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62as	52hh		((S)-6-((R)-5-トリフルオロメチル-4-(4-(5-トリフルオロメチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル)-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62at	52id		((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62au	52hi		((S)-6-((R)-4-(4-(5-シクロプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62aw	52hj		((S)-6-((R)-4-(4-(1-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62ax	52hk		[(S)-6-((R)-4-(4-(5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸

10

20

30

40

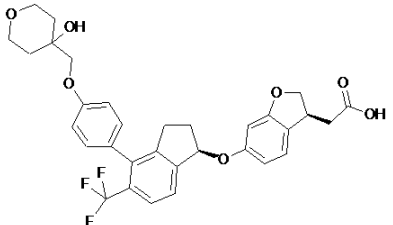
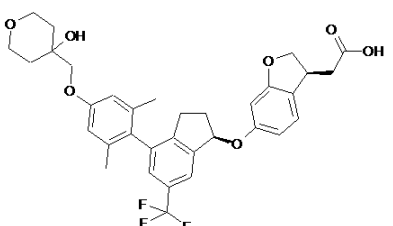
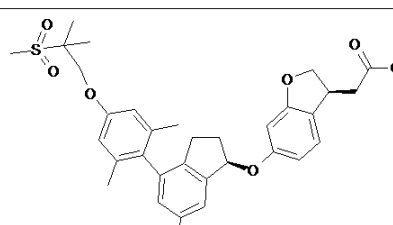
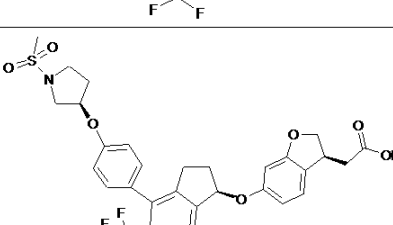
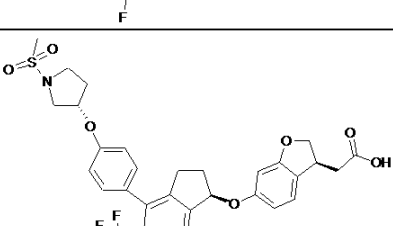
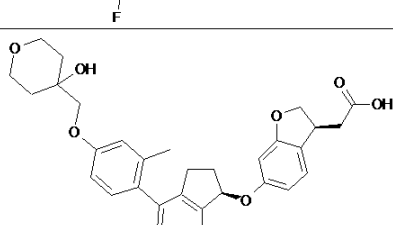
62ay	52hzf		((S)-6-{(R)-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62az	52hl		((S)-6-{(R)-4-[4-(2-メチル-5-トリフルオロメチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62ba	52hka		[(S)-6-((R)-4-{4-[5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-フェニル}-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]-酢酸
62bb	52hzm		((S)-6-{(R)-4-[3,5-ジフルオロ-4-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62bc	52hzn		((S)-6-{(R)-4-[3,5-ジフルオロ-4-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸

10

20

30

62be	52hze		[<i>(S)</i> -6-{(<i>R</i>)-4-[4-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-1 <i>H</i> -[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェニル}-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]-酢酸
62bf	52eaa		((<i>S</i>)-6-{(<i>R</i>)-4-[4-(4-ヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-4-イルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62bg	52eac		((<i>S</i>)-6-{(<i>R</i>)-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62bh	52ead		((<i>S</i>)-6-{(<i>R</i>)-4-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62bi	52aaa		((<i>S</i>)-6-{(<i>R</i>)-4-[4-(1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62bj	52aa j		((<i>S</i>)-6-{(<i>R</i>)-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸

62bk	52aan		((S)-6-((R)-4-[4-(4-ヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-4-イルメトキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62bl	52cad		((S)-6-((R)-4-[4-(4-ヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-4-イルメトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-6-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62bm	52cae		((S)-6-((R)-4-[4-(2-メタンスルホニル-2-メチル-プロポキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-6-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62bn	52aab		((S)-6-((R)-4-[4-((R)-1-メタンスルホニル-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62bo	52aac		((S)-6-((R)-4-[4-((S)-1-メタンスルホニル-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62bp	52caf		((S)-6-((R)-4-[4-(4-ヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-4-イルメトキシ)-2-メチル-フェニル]-6-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸

10

20

30

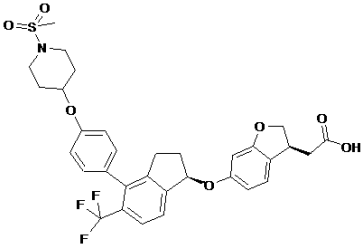
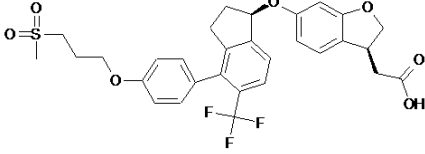
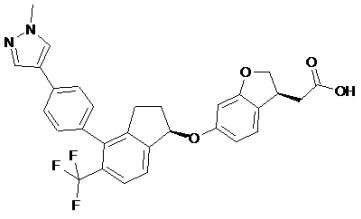
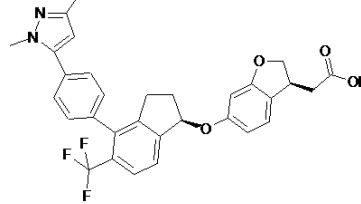
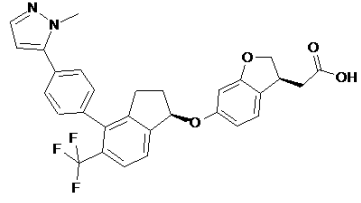
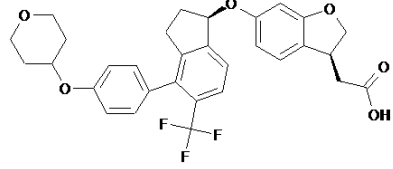
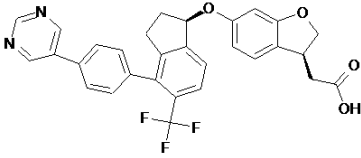
40

62bq	52cag		((S)-6-((R)-4-[4-(1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-2-メチルフェニル]-6-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62br	52cah		((S)-6-((R)-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2-メチルフェニル]-6-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62bs	52cai		((S)-6-((R)-4-[4-(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-2-メチルフェニル]-6-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62bt	52hla		((S)-6-((R)-4-[4-(5-メチル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62bu	52aap		((S)-6-((R)-4-[4-(1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-2-フルオロフェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸

10

20

30

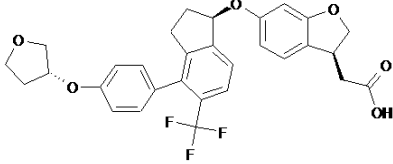
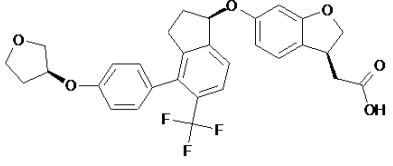
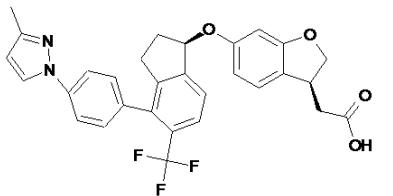
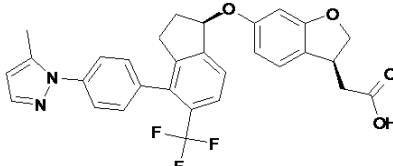
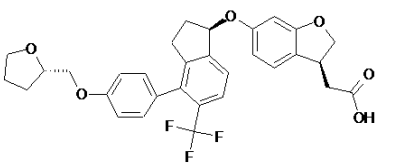
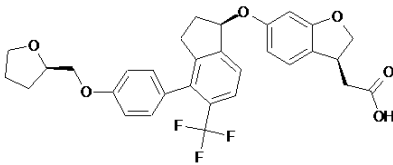
62bw	52aad		((S)-6-{(R)-4-[4-(1-メタン スルホニル-ピペリジン-4-イル オキシ)-フェニル]-5-トリ フルオロメチル-インダン-1- イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベン ゾフラン-3-イル)-酢酸
62bx	52aae		((S)-6-{(R)-4-[4-(3-メタン スルホニル-プロポキシ)-フェ ニル]-5-トリフルオロメチル- インダン-1-イルオキシ}-2,3- ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イ ル)-酢酸
62by	52hm		((S)-6-{(R)-4-[4-(1-メチル- 1H-ピラゾール-4-イル)-フェ ニル]-5-トリフルオロメチル- インダン-1-イルオキシ}-2,3- ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イ ル)-酢酸
62bz	52hn		((S)-6-{(R)-4-[4-(2,5-ジメ チル-2H-ピラゾール-3-イル)- フェニル]-5-トリフルオロメ チル-インダン-1-イルオキシ}- 2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン- 3-イル)-酢酸
62ca	52ho		((S)-6-{(R)-4-[4-(2-メチル- 2H-ピラゾール-3-イル)-フェ ニル]-5-トリフルオロメチル- インダン-1-イルオキシ}-2,3- ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イ ル)-酢酸
62cb	52aai		((S)-6-{(R)-4-[4-(テトラヒ ドロ-ピラン-4-イルオキシ)- フェニル]-5-トリフルオロメ チル-インダン-1-イルオキシ}- 2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン- 3-イル)-酢酸
62cc	52hp		(S)-6-[(R)-4-(4-ピリミジン- 5-イル-フェニル)-5-トリフル オロメチル-インダン-1-イル オキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾ フラン-3-イル)-酢酸

10

20

30

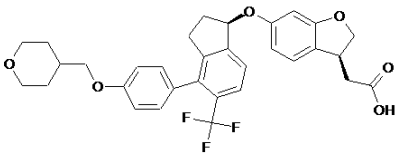
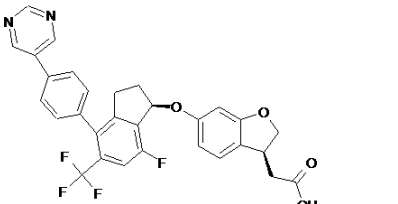
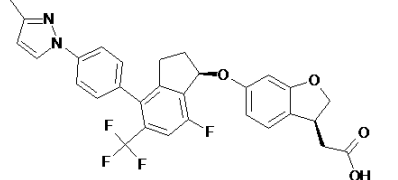
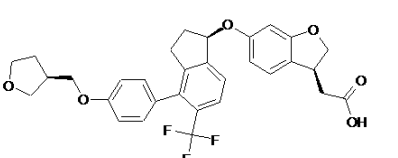
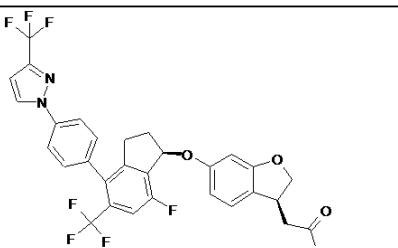
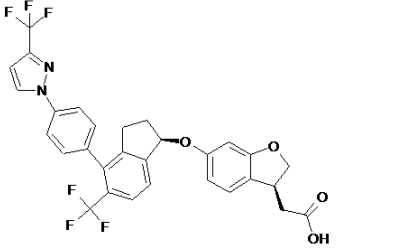
40

62cd	52aak		[(S)-6-((R)-4-{4-[(R)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-フェニル}-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]-酢酸
62ce	52aal		[(S)-6-((R)-4-{4-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-フェニル}-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]-酢酸
62cf	52hra;		((S)-6-((R)-4-{4-(3-メチルピラゾール-1-イル)-フェニル}-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62cg	52hrb		((S)-6-((R)-4-{4-(5-メチルピラゾール-1-イル)-フェニル}-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62ch	52aaf		[(S)-6-((R)-4-{4-[(S)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-フェニル}-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]-酢酸
62ci	52aag		[(S)-6-((R)-4-{4-[(R)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-フェニル}-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]-酢酸

10

20

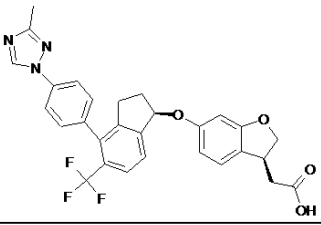
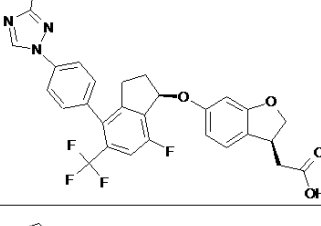
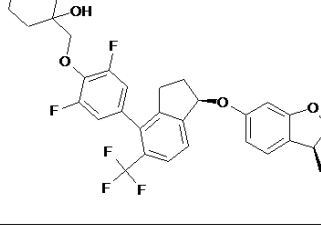
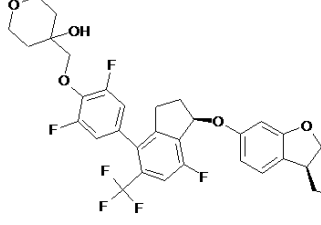
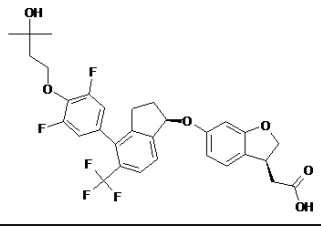
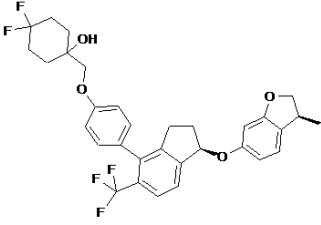
30

62cj	52aam		((S)-6-{(R)-4-[4-(テトラヒドロピラン-4-イルメトキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62ck	52ii		{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(4-ピリミジン-5-イル-フェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸
62cl	52ij		((S)-6-{(R)-7-フルオロ-4-[4-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62cm	52aah		[(S)-6-((R)-4-{4-[(R)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ]-フェニル}-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸
62cn	52ik		((S)-6-{(R)-7-フルオロ-5-トリフルオロメチル-4-[4-(3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62co	52hs		((S)-6-{(R)-5-トリフルオロメチル-4-[4-(3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸

10

20

30

62cp	52ht		((S)-6-((R)-4-(4-(3-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-フェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62cq	52il		((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(3-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-フェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62cr	52hgz		((S)-6-((R)-4-(3,5-ジフルオロ-4-(4-ヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-4-イルメトキシ)-フェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62cs	52io		((S)-6-((R)-4-(3,5-ジフルオロ-4-(4-ヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-4-イルメトキシ)-フェニル)-7-フルオロ-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62ct	52hzi		((S)-6-((R)-4-(3,5-ジフルオロ-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-フェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62cu	52aao		((S)-6-((R)-4-(4-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-シクロヘキシルメトキシ)-フェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸

10

20

30

40

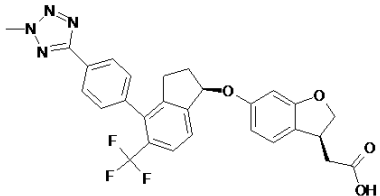
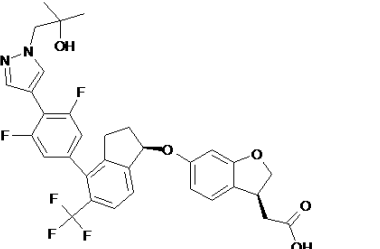
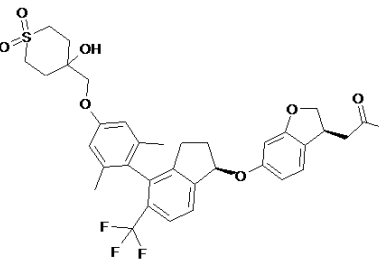
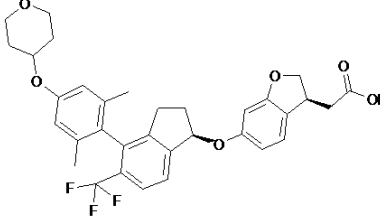
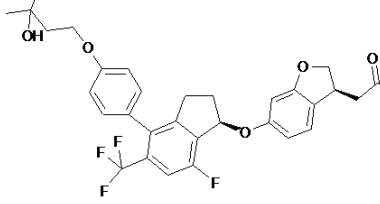
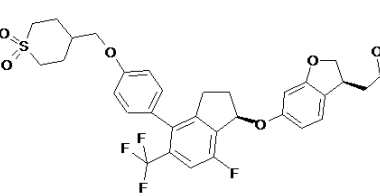
62cw	52hu		((S)-6-((R)-4-[4-(5-エチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62cx	52hw		((S)-6-((R)-4-[4-(5-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62cy	52hzl		((S)-6-((R)-4-[3,5-ジフルオロ-4-(3-メタンスルホニルプロポキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62cz	52hzh		((S)-6-((R)-4-[3,5-ジフルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62da	52hzj		[(S)-6-((R)-4-[3,5-ジフルオロ-4-[(R)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸
62db	52hzk		[(S)-6-((R)-4-[3,5-ジフルオロ-4-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸

10

20

30

40

62dc	52hx		((S)-6-((R)-4-[4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62dd	52hzo		[(S)-6-((R)-4-{3,5-ジフルオロ-4-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル}-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸
62de	52eab		((S)-6-((R)-4-[4-(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62df	52eae		((S)-6-((R)-4-[2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62dg	52bac		((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62dh	52baa		((S)-6-((R)-4-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-フェニル]-7-フルオロ-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸

10

20

30

40

62di	52bab		((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-[4-((S)-1-メタンサルホニルピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸	
62dj	52baf		((S)-6-((R)-4-[4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-フェニル]-7-フルオロ-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸 絶対配置は未知である。	10
62dk	52bag		((S)-6-((R)-4-[4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-フェニル]-7-フルオロ-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸 絶対配置は未知である。	20
62dl	52ig		((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸	
62dm	52ih		((S)-6-((R)-4-[4-(2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-7-フルオロ-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸	30
62dn	52if		((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-[4-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸	40

62do	52ia		[(S)-6-((R)-7-フルオロ-4-{4-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル}-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸
62dp	52hy		{(S)-6-[(R)-4-(4-ピリダジン-4-イル-フェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸
62dq	52im		{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(4-ピリダジン-4-イル-フェニル)-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸
62dr	52hz		((S)-6-{(R)-4-[4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62ds	52in		((S)-6-{(R)-7-フルオロ-4-[4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62dt	52hza		[(S)-6-((R)-4-{4-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-フェニル}-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸

10

20

30

40

62du	52hzb		((S)-6-[(R)-4-[4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62dw	52hzc		[(S)-6-((R)-4-[4-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル]-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]-酢酸
62dx	52eaの調整のステップ7		{(S)-6-[(R)-4-(4-ベンジルオキシ-2,6-ジメチルフェニル)-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸
62dy	52hza		((S)-6-[(R)-4-[4-(テトラヒドロピラン-4-イルカルバモイル)-フェニル]-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62dz	52eaf		((S)-6-[(R)-4-[2,6-ジメチル-4-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸
62ea	52hza		((S)-6-[(R)-4-[4-(3-イソプロピルピラゾール-1-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチルインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸

10

20

30

例番号	t _R [分]	LC方法番号	(ESI ⁺)または(ESI ⁻):m/z
62ab	3.27	20B	643 [M-H] ⁻
62ac	2.85	20B	593 [M+H] ⁺
62ad	8.09	20B	588 [M-H] ⁻
62ae	3.93	20B	606 [M-H] ⁻
62af	3.56	20B	536 [M+H] ⁺
62ag	2.83	20B	659 [M-H] ⁻
62ah	3.60	20B	603 [M+H] ⁺
62ai	3.28	20B	663 [M+H] ⁺
62aj	2.89	20B	679 [M+H] ⁺
62ak	3.22	20B	631 [M+H] ⁺
62al	2.58	20B	559 [M+H] ⁺
62am	3.37	20B	537 [M+H] ⁺
62an	3.16	20B	553 [M-H] ⁻
62ao	2.52	20B	536 [M+H] ⁺
62ap	2.74	20B	550 [M+H] ⁺
62aq	2.83	20B	568 [M+H] ⁺
62ar	3.35	20B	537 [M+H] ⁺
62as	3.13	20B	590 [M+H] ⁺
62at	2.57	20B	554 [M+H] ⁺
62au	4.00	20B	563 [M+H] ⁺
62aw	3.76	20B	604 [M+H] ⁺
62ax	3.25	20B	581 [M+H] ⁺
62ay	3.28	20B	585 [M+H] ⁺
62az	3.32	20B	604 [M+H] ⁺
62ba	3.00	20B	595 [M+H] ⁺
62bb	2.82	20B	573 [M+H] ⁺
62bc	3.15	20B	573 [M+H] ⁺
62be	3.06	20B	594 [M+H] ⁺
62bf	2.90	20B	611 [M-H] ⁻
62bg	3.23	20B	583 [M-H] ⁻
62bh	3.10	20B	569 [M-H] ⁻
62bi	6.52	20C	615 [M+H] ⁺
62bj	3.15	20B	555 [M-H] ⁻
62bk	2.77	20B	583 [M-H] ⁻
62bl	3.00	20B	613 [M+H] ⁺
62bm	3.34	20B	633 [M+H] ⁺
62bn	3.04	20B	618 [M+H] ⁺
62bo	3.02	20B	618 [M+H] ⁺
62bp	2.99	20B	597 [M+H] ⁺
62bq	3.20	20B	629 [M+H] ⁺

10

20

30

40

62br	4. 33	20D	571 [M+H] ⁺
62bs	4. 01	20E	647 [M+H] ⁺
62bt	2. 83	20B	537 [M+H] ⁺
62bu	3. 00	20B	635 [M+H] ⁺
62bw	3. 23	20B	630 [M+H] ⁺
62bx	3. 13	20B	589 [M-H] ⁻
62by	3. 13	20B	535 [M+H] ⁺
62bz	3. 39	20B	549 [M+H] ⁺
62ca	3. 13	20B	535 [M+H] ⁺
62cb	3. 31	20B	553 [M-H] ⁻
62cc	2. 86	20B	531 [M-H] ⁻
62cd	3. 12	20B	539 [M-H] ⁻
62ce	3. 12	20B	539 [M-H] ⁻
62cf	3. 40	20B	535 [M+H] ⁺
62cg	3. 23	20B	535 [M+H] ⁺
62ch	3. 40	20B	555 [M+H] ⁺
62ci	3. 42	20B	555 [M+H] ⁺
62cj	3. 65	20B	569 [M+H] ⁺
62ck	2. 97	20B	551 [M+H] ⁺
62cl	3. 63	20B	553 [M+H] ⁺
62cm	3. 28	20B	555 [M+H] ⁺
62cn	3. 68	20B	605 [M-H] ⁻
62co	3. 72	20B	587 [M-H] ⁻
62cp	2. 80	20B	536 [M+H] ⁺
62cq	2. 80	20B	554 [M+H] ⁺
62cr	2. 94	20B	619 [M-H] ⁻
62cs	2. 99	20B	637 [M-H] ⁻
62ct	3. 23	20B	591 [M-H] ⁻
62cu	4. 34	20F	617 [M-H] ⁻
62cw	4. 05	20B	551 [M+H] ⁺
62cx	3. 74	20B	565 [M+H] ⁺
62cy	2. 87	20B	625 [M-H] ⁻
62cz	3. 05	20B	577 [M-H] ⁻
62da	3. 26	20B	577 [M+H] ⁺
62db	3. 22	20B	577 [M+H] ⁺
62dc	3. 10	20B	537 [M+H] ⁺
62dd	3. 08	20B	629 [M+H] ⁺
62de	2. 81	20B	659 [M-H] ⁻
62df	3. 44	20B	581 [M-H] ⁻
62dg	3. 17	20B	575 [M+H] ⁺
62dh	4. 28	20D	635 [M+H] ⁺

10

20

30

40

62di	4.28	20E	636 [M+H] ⁺
62dj	2.76	20B	591 [M+H] ⁺
62dk	2.76	20B	591 [M+H] ⁺
62dl	4.15	20D	553 [M+H] ⁺
62dm	4.26	20D	567 [M+H] ⁺
62dn	2.82	20B	555 [M+H] ⁺
62do	4.08	20B	611 [M+H] ⁺
62dp	2.71	20B	533 [M+H] ⁺
62dq	2.69	20B	551 [M+H] ⁺
62dr	3.15	20B	562 [M+H] ⁺
62ds	3.13	20B	580 [M+H] ⁺
62dt	2.65	20B	580 [M+H] ⁺
62du	3.43	20B	550 [M+H] ⁺
62dw	6.68	20C	621 [M+H] ⁺
62dx	4.17	20B	589 [M+H] ⁺
62dy	2.65	20B	582 [M+H] ⁺
62dz	3.38	20B	565 [M+H] ⁺
62ea	3.95	20B	563 [M+H] ⁺

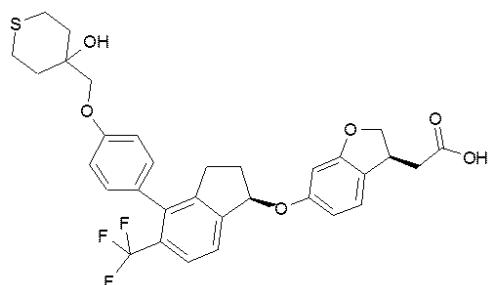
10

【0839】

(例62eb)

((S)-6-{(R)-4-[4-(4-ヒドロキシ-テトラヒドロ-チオピラン-4-イルメトキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸

【化409】



30

標題化合物を、中間体50bcの調製のステップ1に記載の手順に類似の手順に従って、中間体52aa'から出発して調製する。

LC (方法20C) : t_R = 7.15分; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 601 [M+H]⁺。

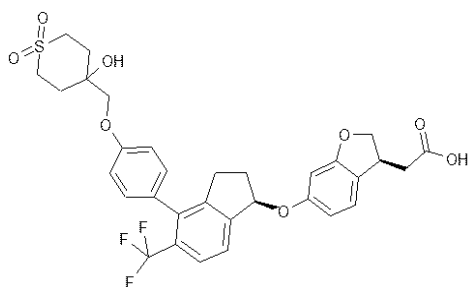
【0840】

(例62ec)

((S)-6-{(R)-4-[4-(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸

40

【化 4 1 0】



標題化合物を、中間体 5 0 b c の調製のステップ 2 に記載の手順に類似の手順に従って、例 6 2 e b から出発して調製する。 10

LC (方法 2 0 B) : $t_R = 2.33$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 633$ [M+H]⁺。

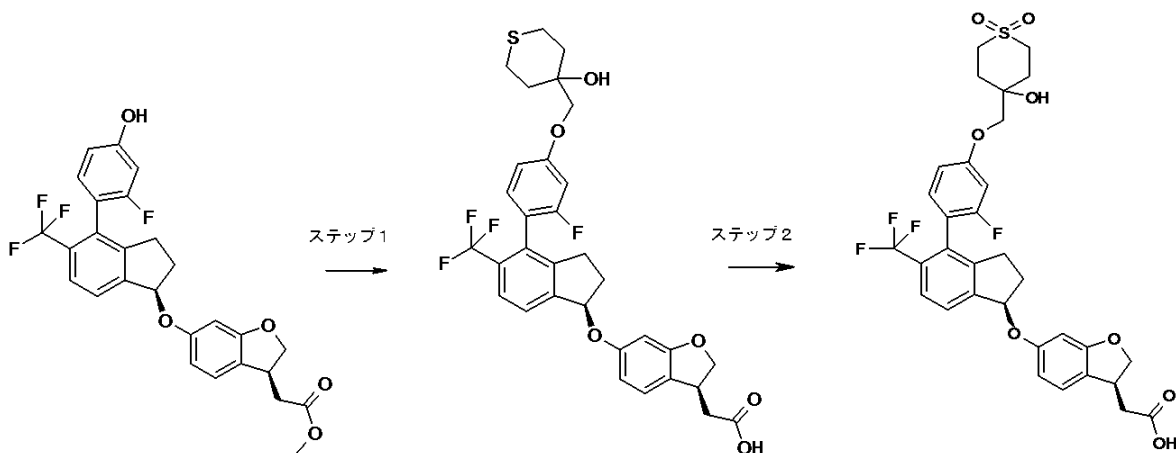
【0 8 4 1】

(例 6 2 e d)

((S)-6-{(R)-4-[2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダノ-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸

【化 4 1 1】

20



【0 8 4 2】

標題化合物を、中間体 5 0 b c の調製に記載の手順に類似の手順に従って、中間体 5 2 a a ' ' から出発して調製する。

LC (方法 2 0 B) : $t_R = 2.71$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 651$ [M+H]⁺。

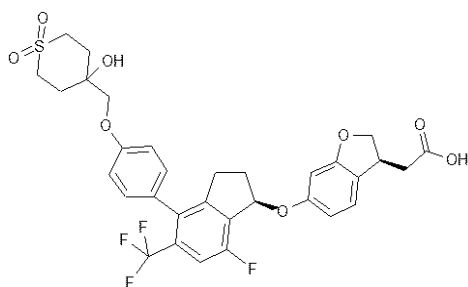
【0 8 4 3】

(例 6 2 e e)

((S)-6-{(R)-7-フルオロ-4-[4-(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメトキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダノ-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸

40

【化 4 1 2】



標題化合物を、中間体 5 2 b a から出発して、例 6 2 e d と同様にして調製する。LC (方法 2 0 B) : $t_R = 2.71$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 651$ [M+H]⁺。

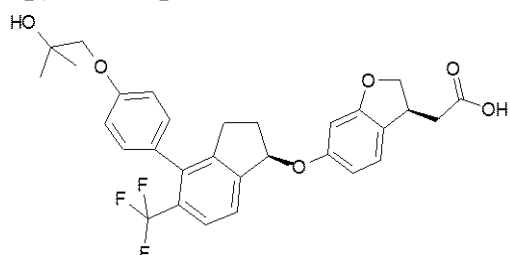
10

【0 8 4 4】

(例 6 2 e f)

((S)-6-{(R)-4-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸

【化 4 1 3】



20

中間 5 2 a a (90 mg) および炭酸セシウム (120 g) を N, N-ジメチルホルムアミド 2 mL に懸濁させ、酸化イソブチレン (20 g) を添加し、反応混合物を 100 °C で 3 時間攪拌する。水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 100 : 0 → 60 : 40)、標題化合物を得る。収量 : 22 mg。

30

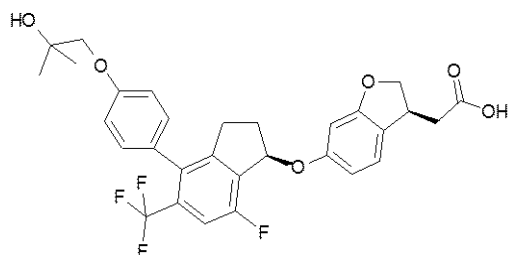
LC (方法 2 0 B) : $t_R = 3.09$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 541$ [M+H]⁺。

【0 8 4 5】

(例 6 2 e g)

((S)-6-{(R)-7-フルオロ-4-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸

【化 4 1 4】



40

標題化合物を、中間体 5 2 b a から出発して、例 6 2 e f と同様にして調製する。

LC (方法 2 0 D) : $t_R = 4.00$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 561$ [M+H]⁺。

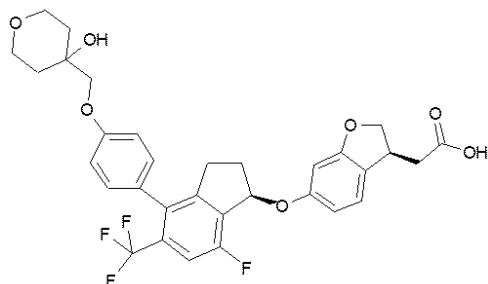
【0 8 4 6】

50

(例 6 2 e h)

((S)-6-{(R)-7-フルオロ-4-[4-(4-ヒドロキシーテトラヒドロピラン-4-イルメトキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸

【化 4 1 5】



10

標題化合物を、中間体 5 2 b a および 1,6-ジオキサスピロ[2.5]オクタン(米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 4 6 3 0 4 号、2 0 1 2 年)から出発して、例 6 2 e f と同様にして調製する。

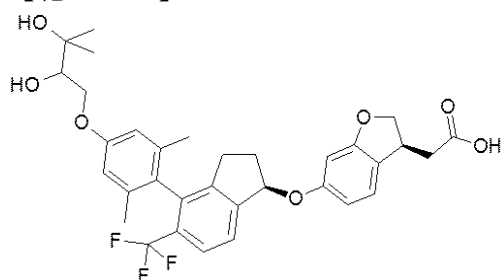
LC (方法 2 0 B) : $t_R = 2.76$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 603$ [M+H]⁺。

【0 8 4 7】

(例 6 2 e i)

((S)-6-{(R)-4-[4-(2,3-ジヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸

【化 4 1 6】



30

【0 8 4 8】

中間体 5 2 e a (1 2 8 m g 1)、2-オキシラニルプロパン-2-オール (6 4 m g) および炭酸セシウム (1 7 9 m g) を、乾燥 N,N-ジメチルホルムアミドに懸濁させ、1 0 0 °C で 5 時間攪拌する。混合物を水で希釈し、1 M 塩酸水溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出する。有機相は硫酸マグネシウム (m a g n e s i u m) であり、溶媒を真空下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (ジクロロメタン/メタノール/酢酸 9 0 : 1 : 1)、標題化合物を得る (収量 4 5 m g)。

LC (方法 2 0 B) : $t_R = 2.97$ 分; 質量スペクトル (ESI⁻) : $m/z = 599$ [M-H]⁻。

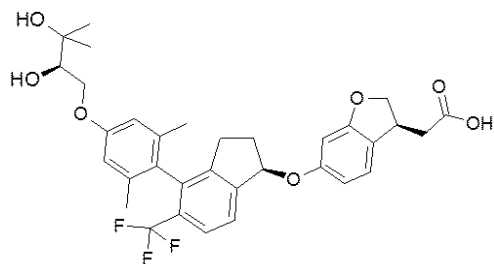
40

【0 8 4 9】

(例 6 2 e j)

((S)-6-{(R)-4-[4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステル

【化 4 1 7】



例 6 2 e i を分取キラル H P L C によって分離して、標題化合物を得る。

キラル H P L C (方法 1 c) : $t_R = 7.75$ 分

L C (方法 2 0 B) : $t_R = 2.82$ 。質量スペクトル (E S I⁻) : $m/z = 599$ [M - H]⁻。

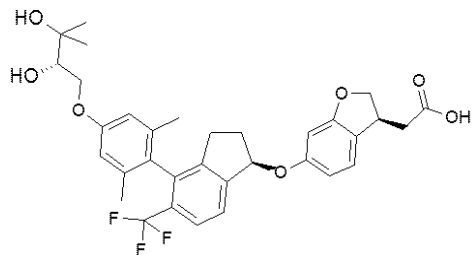
絶対配置は未知である。

【0 8 5 0】

(例 6 2 e k)

((S)-6-{(R)-4-[4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-5-トリフルオロメチル-インダン-1-イルオキシ}-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸

【化 4 1 8】



標題化合物を、例 6 2 e j の調製でキラル H P L C クロマトグラフィーによりさらに溶出することによって得る。

キラル H P L C (方法 1 c) : $t_R = 7.84$ 分

L C (方法 2 0 B) : $t_R = 2.83$ 。質量スペクトル (E S I⁻) : $m/z = 599$ [M - H]⁻。

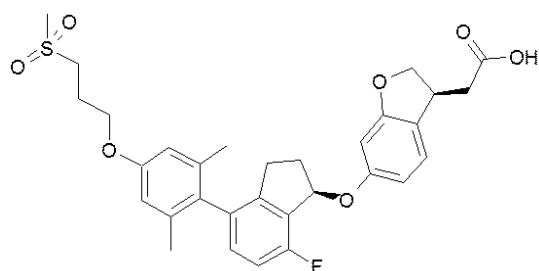
絶対配置は未知である。

【0 8 5 1】

(例 6 3)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 1 9】



メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)アセタート (中間体 5 3 ; 9 m g) をエタノール (1 m L) に懸濁させ、NaOH 水溶液 (1 M ; 0.2 m L)

を添加する。混合物を1時間攪拌し、次に真空下で濃縮し、HCl水溶液(1M)で酸性にし、ジクロロメタンで2回抽出する。混合有機抽出物を乾燥させ、溶媒を除去して、標題化合物(8.5mg)を得る。LC(方法20): $t_R = 6.37$ 分; 質量スペクトル(E SI⁺): $m/z = 567$ [M-H]⁻。

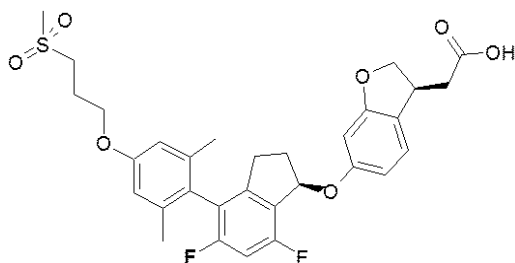
【0852】

(例64)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-5,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化420】

10



標題化合物を、例63に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-5,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート(中間体54; 29mg)から調製する。収量25mg。

20

LC(方法20): $t_R = 6.20$ 分; 質量スペクトル: $m/z = 587$ [M+H]⁺。

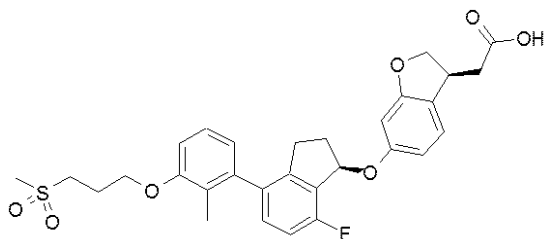
【0853】

(例65)

2-((3S)-6-((1R)-7-フルオロ-4-(2-メチル-3-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化421】

30



メタノール(3mL)およびNaOH水溶液(1M; 0.5mL)中、メチル2-((3S)-6-((1R)-7-フルオロ-4-(2-メチル-3-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート(中間体51m; 64mg)を16時間攪拌し、真空下で濃縮し、HCl水溶液(1M)で酸性にし、ジエチルエーテルで抽出する。形成した沈殿物を濾過によって収集し、いくらかのn-ヘキサンで洗浄し、乾燥させ、その後n-ヘキサンおよびジエチルエーテルの混合物と研和して、標題化合物(30mg)を得る。

40

LC(方法20): $t_R = 6.15$ 分; 質量スペクトル: $m/z = 555$ [M+H]⁺。

【0854】

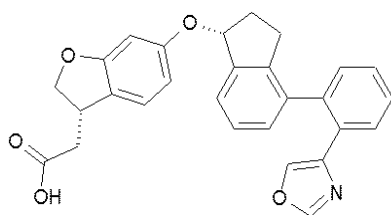
(例66)

2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(オキサゾル-4-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-

50

3-イル) 酢酸

【化 4 2 2】



中間体 55 (15.7 mg) を、メタノール (1 mL) およびテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液 (0.084 mL、1 mol/L) を添加する。反応混合物を終夜室温で振とうし、溶媒の半分を減圧下で除去する。塩酸水溶液 (0.084 mL、1 mol/L) および水を添加する。沈殿した生成物を収集し、水で洗浄する。有機相を酢酸エチルで抽出し、蒸発させ、残渣を逆相 HPLC によってクロマトグラフィー処理して、さらなる生成物を得る。収量 7 mg、LC (方法 22) : $t_R = 1.6$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 454$ [M+H]⁺。

【0855】

以下の表の例を、例 66 に記載の手順に類似の手順に従って、対応する出発エステル中間体から調製する。

【表 2 5】

例番号	構造	名称
67		2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
68		2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
69		2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(イソオキサゾール-5-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
70		2-((S)-6-((R)-4-(4-カルバモイル-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

例番号	t_R [分]	LC 方法番号	(ESI ⁺): m/z
67	1.03	11	454 [M+H] ⁺ .
68	0.94	11	470 [M+H] ⁺ .
69	0.49	14	454 [M+H] ⁺ .
70	0.59	14	458 [M+H] ⁺ .

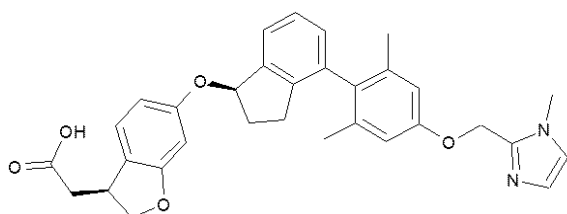
【0856】

(例71)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((1-メチル-1H-イミダゾル-2-イル)メトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

10

【化423】



2-クロロメチル-1-メチル-1H-イミダゾール(39mg)を、メチル2-((S)-6-((R)-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート(45mg)のジメチルホルムアミド(2mL)溶液に懸濁させ、固体K₂CO₃(63mg)を添加する。反応混合物を60℃で加熱し、24時間振とうする。反応混合物をトリフルオロ酢酸水溶液で酸性にし、濾過し、逆相HPLCによってクロマトグラフィー処理する。生成物画分を収集し、凍結乾燥させて、標題化合物のメチルエステルを得る。

20

【0857】

エステルを、メタノール(1mL)およびテトラヒドロフラン(1mL)に溶解させ、NaOH水溶液(0.2mL、1mol/L)を添加した。反応混合物を室温で72時間振とうする。塩酸水溶液(0.2mL、1mol/L)およびジメチルホルムアミド(1mL)を添加し、生成物を逆相HPLCによって精製する。生成物画分を収集し、凍結乾燥させて、標題化合物を得る。LC(方法24): t_R = 0.75分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 525 [M+H]⁺.

30

【0858】

以下の表の例を、例71と同様にして、2-((S)-6-((R)-4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから、それぞれのハロゲン化アルキルでアルキル化し、その後エステルをけん化することによって調製する。

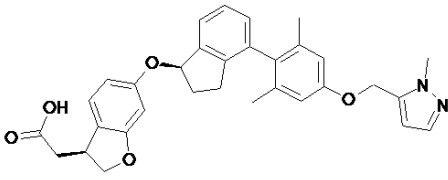
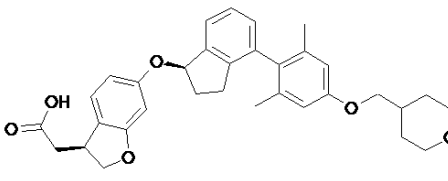
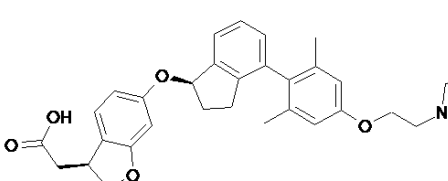
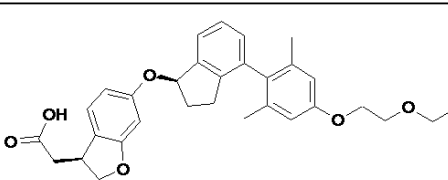
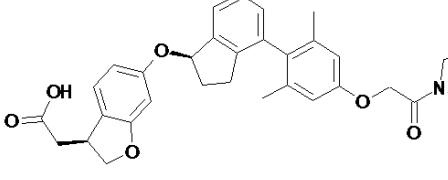
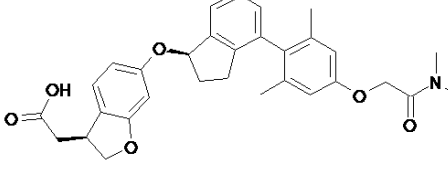
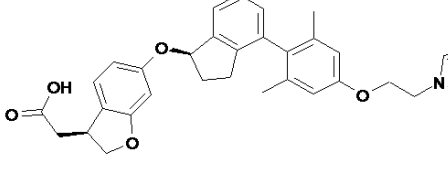
【表 2 6】

例番号	構造	名称
72		2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(2-モルホリノエトキシ)-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
73		2-((S)-6-((R)-4-(4-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
74		2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(3-モルホリノプロポキシ)-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
75		2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((1-メチル-2-オキシ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
76		2-((S)-6-((R)-4-(4-(2-(2-エトキシエトキシ)エトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
77		2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

10

20

30

78		2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
79		2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
80		2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(2-((S)-5-メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)エトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
81		2-((S)-6-((R)-4-(4-(2-エトキシエトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
82		2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(2-((S)-2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
83		2-((S)-6-((R)-4-(4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
84		2-((S)-6-((R)-4-(4-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

10

20

30

40

85		2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
86		2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(2-モルホリノ-2-オキソエトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
87		2-((S)-6-((R)-4-(4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

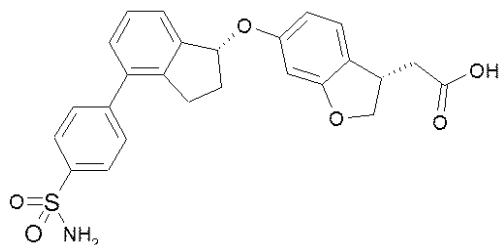
例番号	t _R [分]	LC方法番号	(ESI ⁺): m/z
72	0.76	24	544 [M+H] ⁺ .
73	0, 79	24	533 [M+H] ⁺ .
74	0.80	24	558 [M+H] ⁺ .
75	0.74	24	552 [M+H] ⁺ .
76	0.83	24	569 [M+Na] ⁺ .
77	0.79	24	525 [M+H] ⁺ .
78	0.79	24	525 [M+H] ⁺ .
79	0.86	24	529 [M+H] ⁺ .
80	0.77	24	558 [M+H] ⁺ .
81	0.84	24	503 [M+H] ⁺ .
82	0.75	24	542 [M+H] ⁺ .
83	0.72	24	516 [M+H] ⁺ .
84	0.75	24	525 [M+H] ⁺ .
85	0.79	24	512 [M+H] ⁺ .
86	0.72	24	558 [M+H] ⁺ .
87	0.74	24	489 [M+H] ⁺ .

【0859】

(例88)

2-((S)-6-((R)-4-(4-スルファモイルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 2 4】



メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-スルファモイルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (4.8 mg) を、メタノール (1 mL) およびテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液 (0.2 mL、1 mol/L) を添加する。反応混合物を室温で 36 時間振とうし、溶媒の半分を減圧下で除去する。塩酸水溶液 (0.2 mL、1 mol/L) および N, N-ジメチルホルムアミドを添加し、生成物を逆相 HPLC によって精製する。生成物画分を収集し、凍結乾燥させて、標題化合物を得る。収量 2.6 mg、LC (方法 14) : $t_R = 0.54$ 分; 質量スペクトル (ESI⁻) : $m/z = 464$ [M-H]⁻。

10

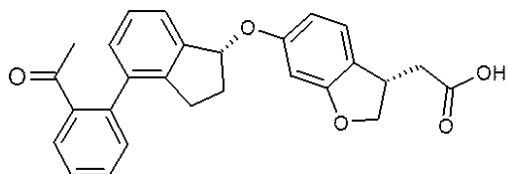
【0860】

(例 89)

2-((3S)-6-((1R)-4-(2-アセチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

20

【化 4 2 5】



メチル 2-((3S)-6-((1R)-4-(2-アセチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (5.9 mg) を、メタノール (1 mL) およびテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液 (0.2 mL、1 mol/L) を添加する。反応混合物を室温で 36 時間振とうし、溶媒の半分を減圧下で除去する。塩酸水溶液 (0.2 mL、1 mol/L) および N, N-ジメチルホルムアミドを添加し、生成物を逆相 HPLC によって精製する。生成物画分を収集し、凍結乾燥させて、標題化合物を得る。収量 5.4 mg、LC (方法 14) : $t_R = 0.65$ 分; 質量スペクトル (ESI⁻) : $m/z = 427$ [M-H]⁻。

30

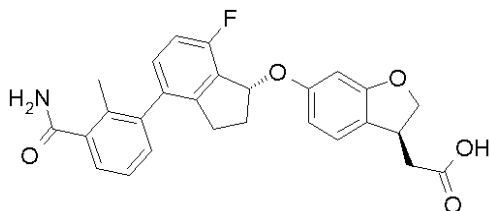
【0861】

(例 90)

2-((3S)-6-((1R)-4-(3-カルバモイル-2-メチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

40

【化 4 2 6】



30% NH₃ 水溶液 (4.2 mL) および 35% H₂O₂ 水溶液 (1.4 mL) を、2-((3S)-6-((1R)-4-(3-シアノ-2-メチルフェニル)-7-フルオロ

50

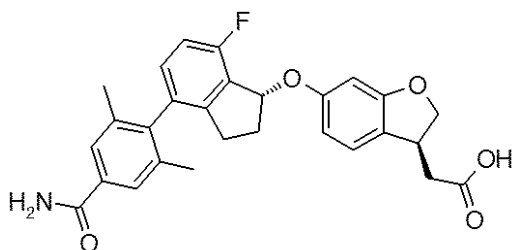
ー2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)ー2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸 (30 mg) のエタノール (5 mL) 溶液に 0℃で添加する。混合物を室温で12時間攪拌すると同時に、室温に温める。混合物を濃縮し、水で希釈し、4MのHCl水溶液で中和する。得られた混合物をジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥させる (MgSO₄)。溶媒を蒸発させて、標題化合物を得る。収量: 29 mg; LC (方法20): t_R=5.02分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z=462 [M+H]⁺。

【0862】

(例91)

2-((S)-6-((R)-4-(4-カルバモイル-2, 6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸

【化427】



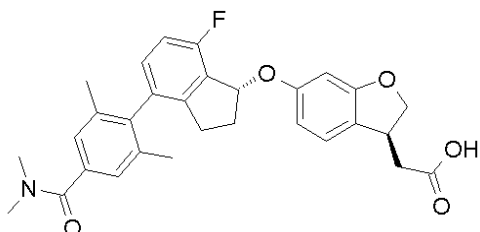
30% NH₃水溶液 (250 μL) および 35% H₂O₂水溶液 (83 μL) を、2-((S)-6-((R)-4-(4-シアノ-2, 6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸 (19 mg) のエタノール (2 mL) 溶液に 0℃で添加する。混合物を室温で12時間攪拌すると同時に、室温に温める。混合物を濃縮し、水で希釈し、4MのHCl水溶液で中和する。得られた混合物をジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥させる (MgSO₄)。溶媒を蒸発させて、標題化合物を得る。収量: 19 mg; LC (方法20): t_R=5.33分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z=476 [M+H]⁺。

【0863】

(例92)

2-((S)-6-((R)-4-(4-(ジメチルカルバモイル)-2, 6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸

【化428】



LiOHxH₂O (11 mg) を、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-(ジメチルカルバモイル)-2, 6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート (70 mg) のエタノール (2.6 mL) および水 (0.5 mL) 溶液に添加し、混合物を室温で24時間攪拌する。濃縮した後、混合物を水で希釈し、クエン酸水溶液で酸性にし、ジクロロメタンで抽出する。濃縮した後、混合物をジクロロメタンとクエン酸に分ける。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して標題化合物を得る。収量 21 mg、LC (方法20): t_R=5.87分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z=504

10

20

30

40

50

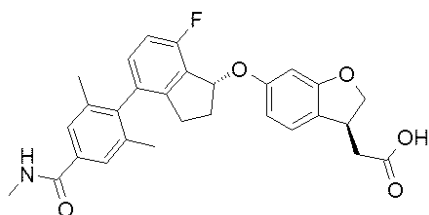
[M+H]⁺。

【0864】

(例93)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(メチルカルバモイル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化429】



10

LiOH·xH₂O (3 mg) を、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(メチルカルバモイル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (20 mg) のエタノール (0.77 mL) および水 (0.5 mL) 溶液に添加し、混合物を室温で 24 時間攪拌する。濃縮した後、混合物を水で希釈し、クエン酸水溶液で酸性にし、ジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 100:0→60:40)、標題化合物を得る。収量 11 mg、LC (方法 20): t_R=5.54 分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z=490 [M+H]⁺。

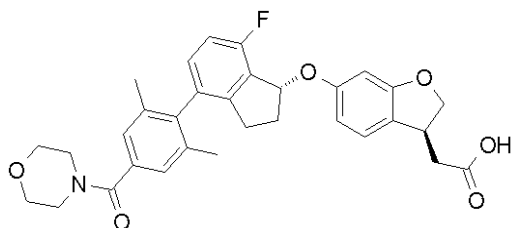
20

【0865】

(例94)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化430】



30

LiOH·xH₂O (4.1 mg) を、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (55 mg) のエタノール (1.9 mL) および水 (0.5 mL) 溶液に添加し、混合物を室温で 24 時間攪拌する。濃縮した後、混合物を水で希釈し、クエン酸水溶液で酸性にし、ジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル 50:50)、標題化合物を得る。収量 10 mg、LC (方法 20): t_R=5.73 分; 質量スペクトル (ESI⁺): m/z=546 [M+H]⁺。

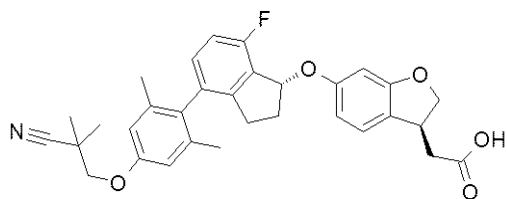
40

【0866】

(例95)

2-((S)-6-((R)-4-(4-(2-シアノ-2-メチルプロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 3 1】



標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-(2-シアノ-2-メチルプロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC (方法 8): $t_R = 0.70$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 530$ [M+H]⁺。

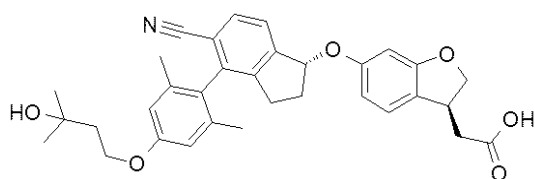
10

【0867】

(例 96)

2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 3 2】



20

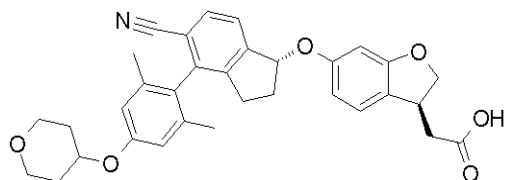
標題化合物を、例 1 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。混合物を、2 日間攪拌する。生成物を逆相 HPLC によって精製する。LC (方法 7): $t_R = 1.08$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 559$ [M+NH₄]⁺。

【0868】

(例 97)

2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 3 3】



40

標題化合物を、例 1 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。混合物を、室温で 2 日間、50℃で 2 時間攪拌する。生成物を逆相 HPLC によって精製する。LC (方法 7): $t_R = 1.10$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 540$ [M+H]⁺。

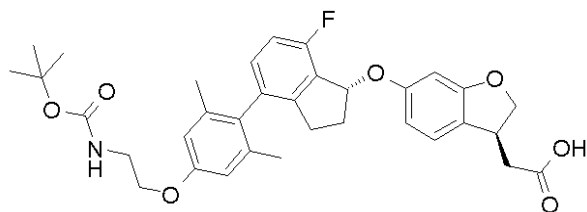
【0869】

(例 98)

2-((S)-6-((R)-4-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ

50

) エトキシ) - 2, 6-ジメチルフェニル) - 7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ) - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸
【化434】



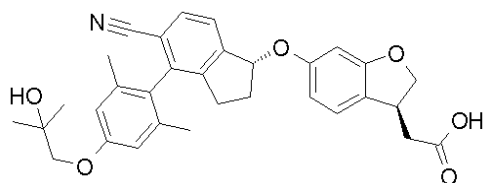
標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-4-(4-(2-(tert-butylcarbamoyl)ethoxy)-2,6-dimethylphenyl)-7-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetateから調製する。混合物を、50℃で2日間攪拌する。生成物を逆相HPLCによって精製する。LC(方法8): $t_R = 0.73$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 592 [M+H]^+$ 。

【0870】

(例99)

2-((S)-6-((R)-5-cyano-4-(4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-2,6-dimethylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate

【化435】



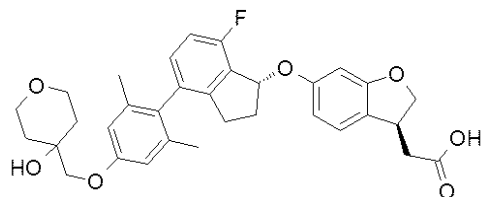
標題化合物を、例1に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-5-cyano-4-(4-(3-hydroxy-3-methylbutoxy)-2,6-dimethylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetateから調製する。混合物を、2日間攪拌する。生成物を逆相HPLCによって精製する。LC(方法7): $t_R = 1.07$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 545 [M+NH_4]^+$ 。

【0871】

(例100)

2-((S)-6-((R)-7-fluoro-4-(4-((4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)-2,6-dimethylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate

【化436】



【0872】

標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-7-fluoro-4-(4-((4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)-2,6-dimethylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate

10

20

30

40

50

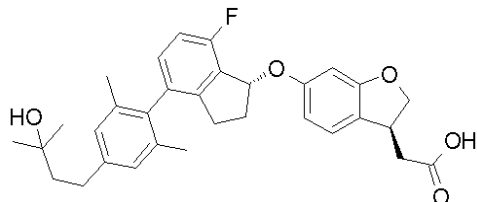
ン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートから調製する。TLC: $r_f = 0.2$ (シリカゲル、酢酸エチル) ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 563$ [M+H]⁺。

【 0 8 7 3 】

(例 1 0 1)

2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 3 7】



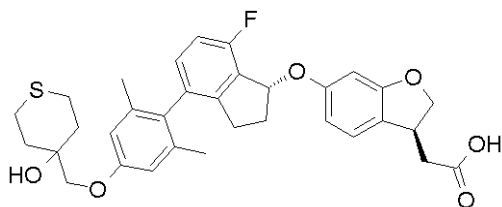
1 MのNaOH水溶液 (310 μ L) を、メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (110 mg) のメタノール (4 mL) 溶液に添加する。混合物を、室温で12時間、50 $^{\circ}$ Cで2日間攪拌する。1 MのNaOH水溶液 (100 μ L) を添加し、混合物を50 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌する。メタノールを真空中で蒸発させ、残渣を水で希釈し、1 MのHCl水溶液で中和する。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させる (MgSO₄)。溶媒を蒸発させて、標題化合物を得る。収量：80 mg；LC (方法8)：t_R=0.59分；質量スペクトル (ESI⁺)：m/z=519 [M+H]⁺。

【 0 8 7 4 】

(例 1 0 2)

2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 3 8】



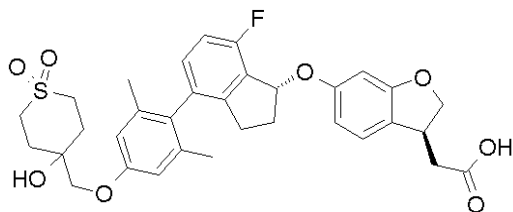
メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート (100 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (106 mg) および 1-オキサ-6-チアスピロ [2. 5] オクタン (37 mg) を添加する。混合物を 100℃ で 12 時間攪拌する。混合物を水で希釈し、1 M の HCl 水溶液で酸性にし、酢酸エチルで 2 回抽出する。混合有機相を、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理して (シクロヘキサン/酢酸エチル/メタノール 80: 20: 0 $\rightarrow$ 0: 80: 20)、標題化合物を得る。収量: 31 mg; LC (方法 7): t_R = 1. 16 分; 質量スペクトル (ESI^+): m/z = 579 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【 0 8 7 5 】

(例 103)

2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-((1,1-ジオキソ-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化439】



10

1 MのNaOH水溶液(250 μ L)を、メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-((1,1-ジオキソ-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート(85 mg)のテトラヒドロフラン(4 mL)溶液に添加する。混合物を室温で12時間攪拌する。次に、混合物を酢酸エチルで希釈し、1 MのHCl水溶液で中和する。得られた混合物を飽和NaCl水溶液で希釈し、各相を分離する。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して標題化合物を得る。収量: 80 mg; LC(方法7): t_R=1.04分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z=611 [M+H]⁺。

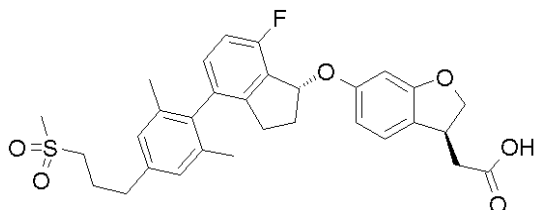
20

【0876】

(例104)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(3-(メチルスルホニル)プロピル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化440】



30

1 MのNaOH水溶液(50 μ L)を、メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(3-(メチルスルホニル)プロピル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート(20 mg)のメタノール(2 mL)溶液に添加する。混合物を、室温で12時間、50℃で2日間攪拌する。1 MのNaOH水溶液(18 μ L)を添加し、混合物を50℃で2時間攪拌する。メタノールを真空中で蒸発させ、残渣を水で希釈し、1 MのHCl水溶液で中和する。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥させる(MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣を逆相HPLCによって精製して、標題化合物を得る。収量: 7 mg; LC(方法8): t_R=0.34分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z=553 [M+H]⁺。

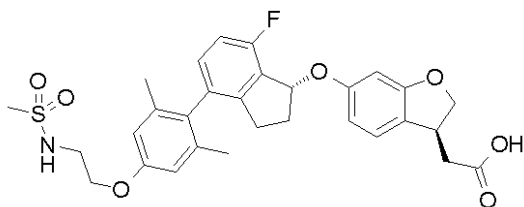
40

【0877】

(例105)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(2-(メチルスルホンアミド)エトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 4 1】



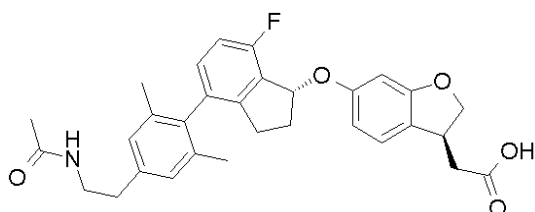
標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(2-(メチルスルホンアミド)エトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。混合物を、50℃で2日間攪拌する。生成物を逆相HPLCによって精製する。LC(方法7): $t_R = 1.05$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 570 [M+H]^+$ 。

【0878】

(例 106)

2-((S)-6-((R)-4-(4-(2-アセトアミドエチル)-2, 6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 4 2】



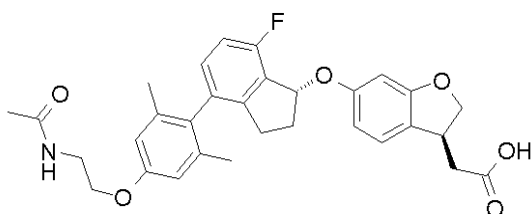
標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-(2-アセトアミドエチル)-2, 6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。混合物を、50℃で12時間攪拌する。生成物を逆相HPLCによって精製する。LC(方法7): $t_R = 1.04$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 518 [M+H]^+$ 。

【0879】

(例 107)

2-((S)-6-((R)-4-(4-(2-アセトアミドエトキシ)-2, 6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 4 3】



標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-(2-アセトアミドエトキシ)-2, 6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。混合物を、50℃で5時間攪拌する。生成物を逆相HPLCによって精製する。LC(方法7): $t_R = 1.03$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 534 [M+H]^+$ 。

【0880】

10

20

30

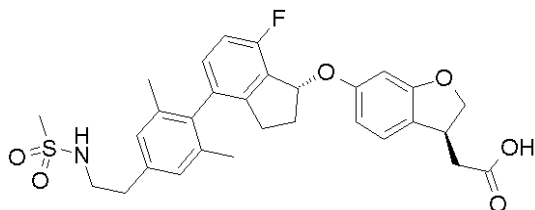
40

50

(例 108)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(2-(メチルスルホンアミド)エチル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 444】



10

標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(2-(メチルスルホンアミド)エチル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。混合物を、50℃で 20 時間攪拌する。生成物を逆相 HPLC によって精製する。LC (方法 7): $t_R = 1.06$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 554$ [M+H]⁺。

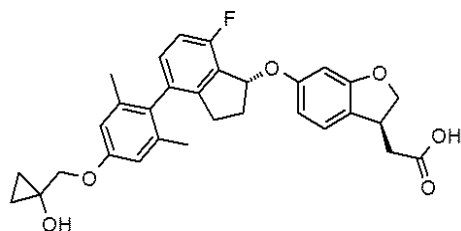
【0881】

(例 109)

2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

20

【化 445】



30

【0882】

塩化エチルマグネシウム (テトラヒドロフラン中 1 M 溶液 380 μ L) を、2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液にアルゴン下で滴加する。混合物を室温で 30 分間攪拌する。Ti(OiPr)₄ (120 μ L) を滴加し、30 分間攪拌した後、塩化エチルマグネシウム (テトラヒドロフラン中 1 M 溶液 1.15 mL) を滴加する。混合物を 2 時間攪拌し、酢酸エチルと飽和 NH₄Cl 水溶液に分け、30 分間激しく攪拌する。セライトで濾過した後、各相を分離し、水相をジエチルエーテルで抽出し、混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させる (MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣を逆相 HPLC によって精製する。収量: 38 mg; LC (方法 8): $t_R = 0.38$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 519$ [M+H]⁺。

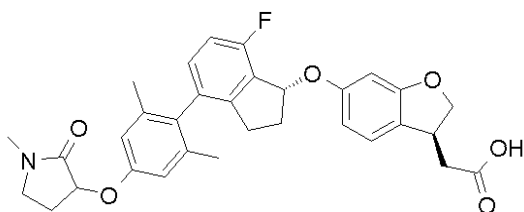
40

【0883】

(例 110)

2-((3S)-6-((1R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 4 6】



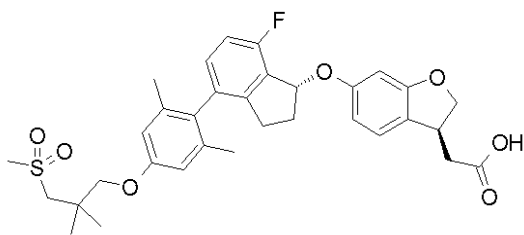
標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((3S)-6-((1R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。混合物を、50℃で12時間攪拌する。生成物を逆相HPLCによって精製する。LC(方法7): $t_R = 1.06$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 546$ [M+H]⁺。

【0884】

(例 111)

2-((S)-6-((R)-4-(4-(2, 2-ジメチル-3-(メチルスルホニル)プロポキシ)-2, 6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 4 7】



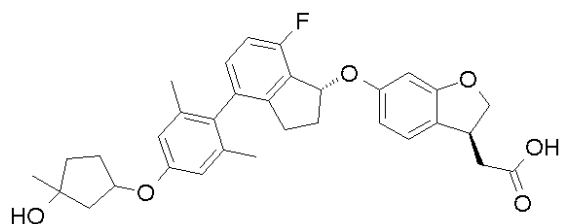
標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(4-(2, 2-ジメチル-3-(メチルスルホニル)プロポキシ)-2, 6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。混合物を、50℃で3時間攪拌する。生成物を逆相HPLCによって精製する。LC(方法7): $t_R = 1.14$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 597$ [M+H]⁺。

【0885】

(例 112)

2-((3S)-6-((1R)-7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロペンチルオキシ)-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸(ジアステレオマー1)

【化 4 4 8】



標題化合物を、例 1 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((3S)-6-((1R)-7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロペンチルオキシ)-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート(ジアステレオマー1)から調製する。LC(方法8): $t_R = 0.54$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z

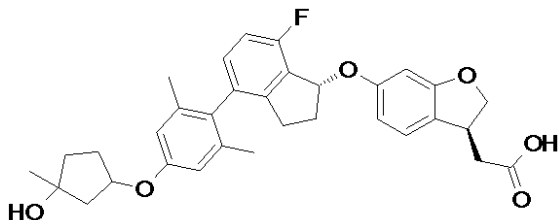
= 547 [M+H]⁺。

【0886】

(例113)

2-((3S)-6-((1R)-7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロペンチルオキシ))-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸(ジアステレオマー2)

【化449】



10

標題化合物を、例1に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((3S)-6-((1R)-7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロペンチルオキシ))-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート(ジアステレオマー2)から調製する。LC(方法8): t_R=0.56分;質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 547 [M+H]⁺。

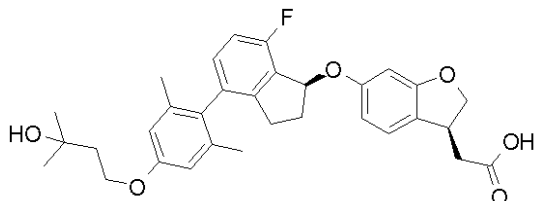
20

【0887】

(例114)

2-((S)-6-((S)-7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ))-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化450】



30

1MのNaOH水溶液(39 μL)を、メチル2-((3S)-6-(7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ))-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタート(48 mg)のテトラヒドロフラン(2 mL)溶液に添加する。混合物を室温で12時間攪拌する。混合物を水で希釈し、4MのHCl水溶液(41 μL)で中和する。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させる(MgSO₄)。溶媒を蒸発させた後、ジアステレオマーをSFCによってキラル相で分離する(カラム: Daicel ADH, 5 μm, 250 mm×10 mm; 溶出剤: s c C O₂ / (メタノール+0.2%ジエチルアミン) 80:20、10 mL/分)

40

2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ))-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸(ジアステレオマー1): t_R=22.1分;収量:15 mg;質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 535 [M+H]⁺。

2-((S)-6-((S)-7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ))-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸(ジアステレオマー2):

50

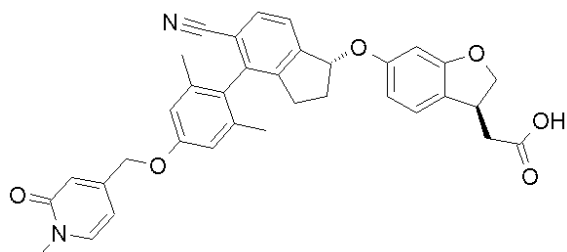
$t_R = 3.1$ 分；収量：10 mg；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 535$ [M+H]⁺。

【0888】

（例115）

2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2,6-ジメチル-4-((1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化451】



10

標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2,6-ジメチル-4-((1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。混合物を、室温で2日間、50℃で2時間攪拌する。LC（方法9）： $t_R = 1.01$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 577$ [M+H]⁺。

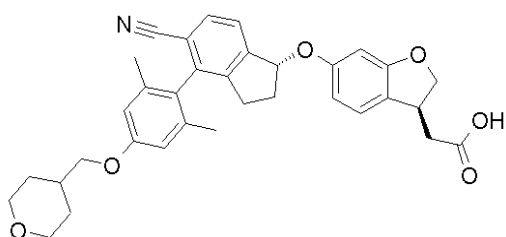
20

【0889】

（例116）

2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2,6-ジメチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化452】



30

標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2,6-ジメチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。混合物を、室温で2日間攪拌する。LC（方法9）： $t_R = 1.14$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 554$ [M+H]⁺。

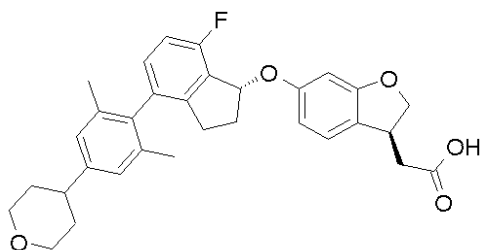
40

【0890】

（例117）

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 5 3】



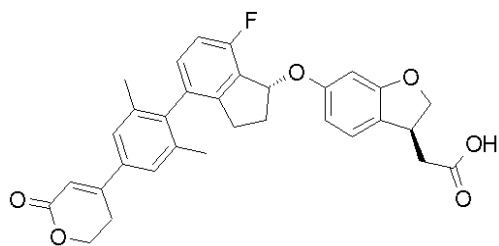
標題化合物を、例 1 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC (方法 26): $t_R = 0.79$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 517 [M+H]^+$ 。

【 0 8 9 1 】

(例 1 1 8)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(6-オキソ-3,6-ジ
ヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-
インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 5 4】



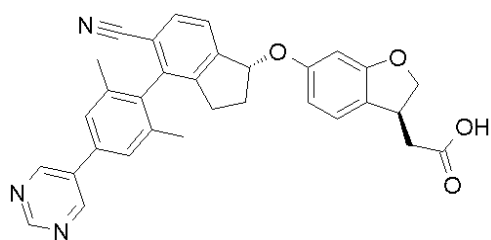
標題化合物を、例 1 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2 - ((S) - 6 - ((R) - 4 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) フェニル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル オキシ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) アセタートから調製する。生成物を逆相 H P L C によって精製する。L C (方法 9) : $t_R = 0.96$ 分 ; 質量スペクトル (E S I $^+$) : $m/z = 529$ [M + H] $^+$ 。

【 0 8 9 2 】

(例 1 1 9)

2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 5 5】



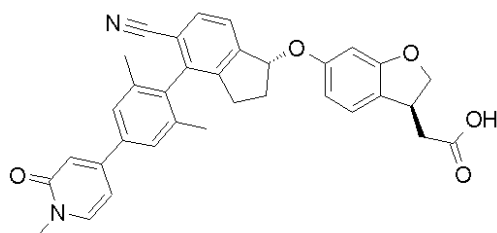
標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。混合物を、50℃で12時間攪拌する。LC (方法9): $t_R = 1.04$ 分; 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 518$ [M+H]

] ⁺。

【0893】

(例120)

2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
【化456】



10

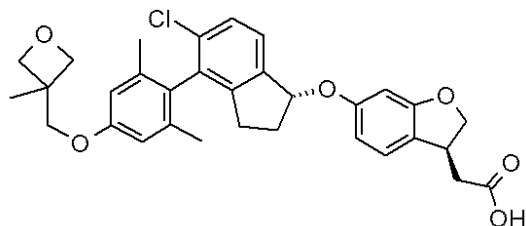
標題化合物を、例1に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。混合物を、50℃で4時間攪拌する。生成物を逆相HPLCによって精製する。LC(方法9): $t_R = 1.00$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 547 [M+H]^+$ 。

20

【0894】

(例121)

2-((S)-6-((R)-5-クロロ-4-(2,6-ジメチル-4-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
【化457】



30

標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-5-クロロ-4-(2,6-ジメチル-4-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法8): $t_R = 0.71$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 549 [M+H]^+$ 。

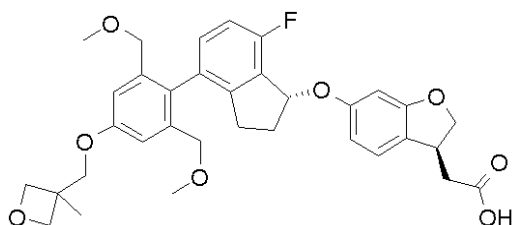
【0895】

(例122)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ビス(メトキシメチル)-4-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

40

【化 4 5 8】



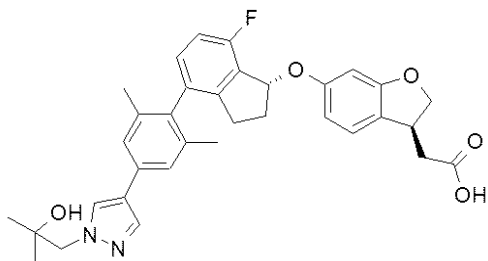
標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ビス(メトキシメチル)-4-((3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC (方法 8) : $t_R = 0.43$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 593$ [M+H]⁺。

【0 8 9 6】

(例 1 2 3)

2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾル-4-イル)-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 5 9】



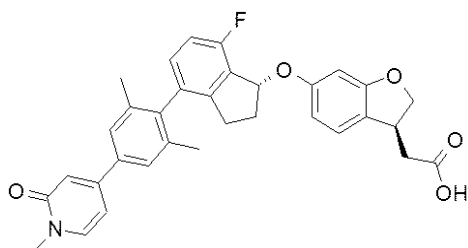
標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾル-4-イル)-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC (方法 11) : $t_R = 1.13$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 571$ [M+H]⁺。

【0 8 9 7】

(例 1 2 4)

2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 6 0】



標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ

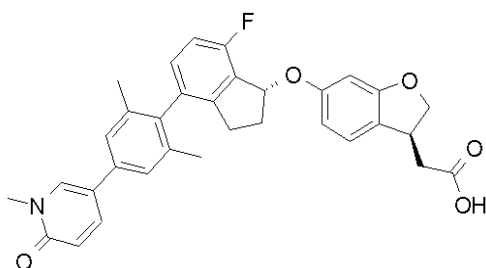
ピリジン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法11): $t_R = 1.09$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 540$ [M+H]⁺。

【0898】

(例125)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化461】



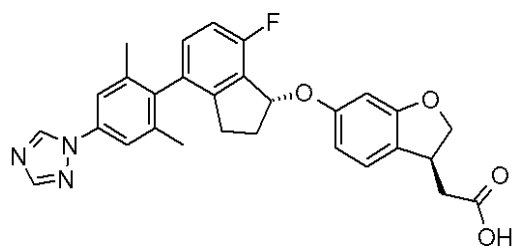
標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法11): $t_R = 1.09$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 540$ [M+H]⁺。

【0899】

(例126)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化462】



標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法7): $t_R = 1.06$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 500$ [M+H]⁺。

【0900】

(例127)

2-((3S)-6-((1R)-4-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

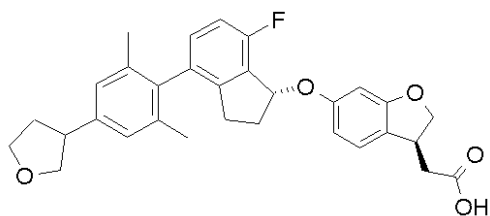
10

20

30

40

【化 4 6 3】



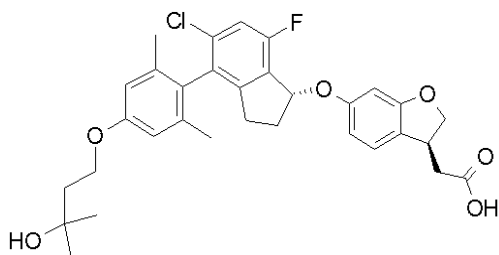
標題化合物を、2-((S)-6-((R)-4-(4-(2,5-ジヒドロフラン-3-イル)-2,6-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸から、パラジウムの存在下(炭素担持10%)、酢酸エチル中で室温において水素化することによって調製する。LC(方法9): $t_R = 1.17$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 503$ $[M+H]^+$ 。

【0901】

(例 128)

2-((S)-6-((R)-5-クロロ-7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 6 4】



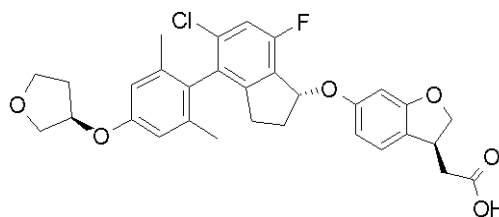
標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-5-クロロ-7-フルオロ-4-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法9): $t_R = 1.17$ 分; 質量スペクトル(ESI^-): $m/z = 567$ $[M-H]^-$ 。

【0902】

(例 129)

2-((S)-6-((R)-5-クロロ-4-(2,6-ジメチル-4-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 6 5】



標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-5-クロロ-4-(2,6-ジメチル-4-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法9): $t_R = 1.18$ 分; 質量スペクトル(ESI^-): $m/z = 551$ $[M-H]^-$ 。

【0903】

10

20

30

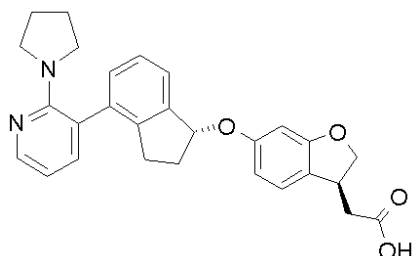
40

50

(例 130)

2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 466】



10

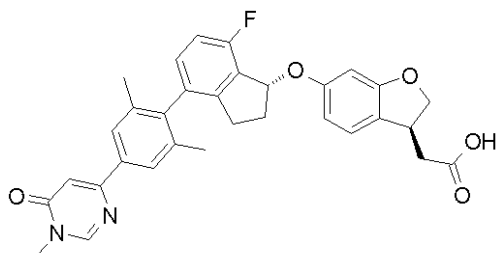
標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC (方法 7) : $t_R = 0.87$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 457$ [M+H]⁺。

【0904】

(例 131)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 467】



30

標題化合物を、例 1 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-5-シアノ-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。混合物を、40℃で1時間攪拌する。生成物を逆相HPLCによって精製する。LC (方法 11) : $t_R = 1.09$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 541$ [M+H]⁺。

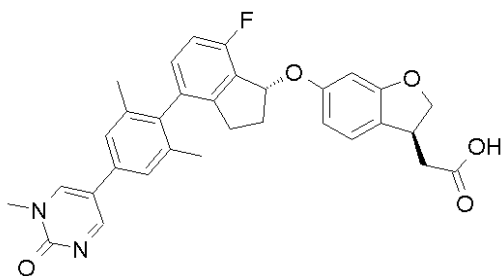
【0905】

(例 132)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-5-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

40

【化 4 6 8】



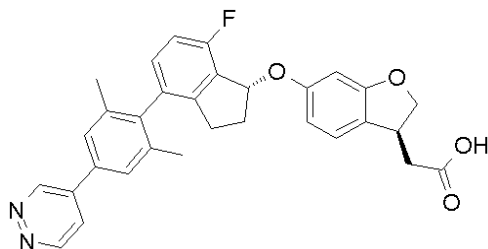
標題化合物を、例 1 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-5-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。混合物を、40℃で2時間攪拌する。LC (方法 15) : $t_R = 1.05$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 541 [M+H]^+$ 。

【0906】

(例 133)

2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(ピリダジン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 6 9】



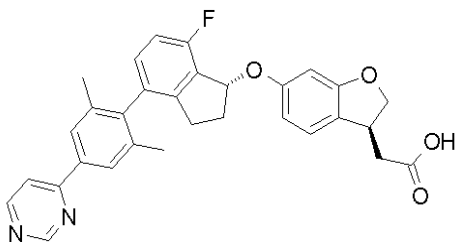
標題化合物を、例 1 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(ピリダジン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。混合物を、40℃で4時間攪拌する。LC (方法 15) : $t_R = 1.10$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 511 [M+H]^+$ 。

【0907】

(例 134)

2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(ピリミジン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 7 0】



標題化合物を、例 1 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(ピリミジン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾ

10

20

30

40

50

フラン-3-イル) アセタートから調製する。混合物を、40℃で2時間攪拌する。LC (方法15) : $t_R = 1.18$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 511$ [M+H]⁺。

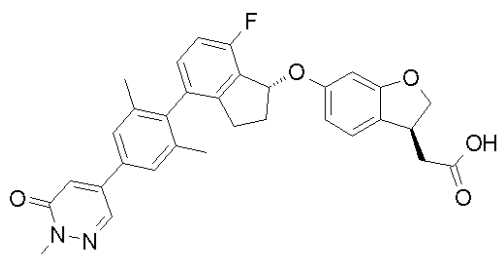
【0908】

(例135)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸

【化471】

10



【0909】

標題化合物を、例1に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートから調製する。混合物を、室温で2日間攪拌する。LC (方法14) : $t_R = 0.82$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 541$ [M+H]⁺。

20

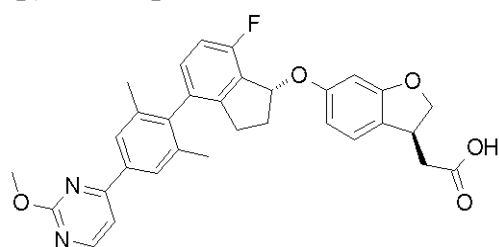
【0910】

(例136)

メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタート

【化472】

30



標題化合物を、例1に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) アセタートから調製する。混合物を、室温で4時間攪拌する。LC (方法8) : $t_R = 0.60$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 541$ [M+H]⁺。

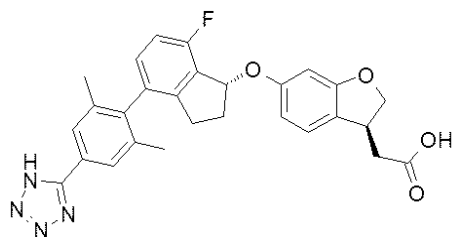
40

【0911】

(例137)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1H-テトラゾル-5-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル) 酢酸

【化 4 7 3】



標題化合物を、例 1 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(1H-テトラゾル-5-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。混合物を、40℃で2時間攪拌する。生成物を逆相HPLCによって精製する。LC(方法11): $t_R = 1.05$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 501 [M+H]^+$ 。

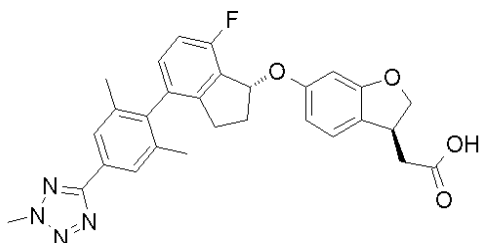
10

【0912】

(例 138)

2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(2-メチル-2H-テトラゾル-5-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 7 4】



20

標題化合物を、例 1 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(2-メチル-2H-テトラゾル-5-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。混合物を、40℃で3時間攪拌する。LC(方法11): $t_R = 1.17$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 515 [M+H]^+$ 。

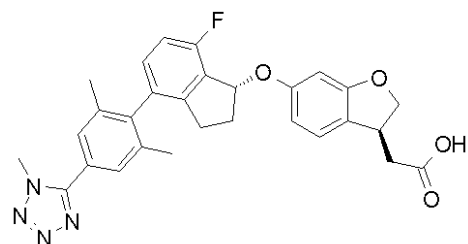
30

【0913】

(例 139)

2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(1-メチル-1H-テトラゾル-5-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 7 5】



40

標題化合物を、例 1 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(1-メチル-1H-テトラゾル-5-イル)フェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。混合物を、40℃で2

50

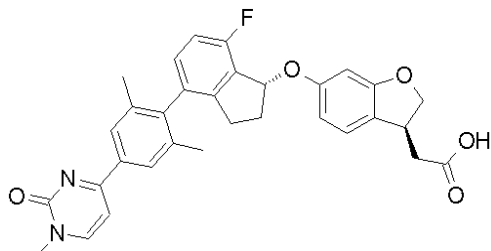
時間攪拌する。生成物を逆相HPLCによって精製する。LC（方法11）： $t_R=1.10$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z=515$ [M+H]⁺。

【0914】

（例140）

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化476】



10

標題化合物を、例1に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。混合物を、室温で6時間攪拌する。LC（方法11）： $t_R=1.01$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z=541$ [M+H]⁺。

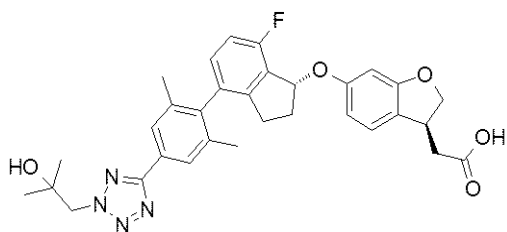
20

【0915】

（例141）

2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2H-テトラゾル-5-イル)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化477】



30

標題化合物を、例1に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2H-テトラゾル-5-イル)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。混合物を、40℃で2時間攪拌する。LC（方法11）： $t_R=1.15$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z=573$ [M+H]⁺。

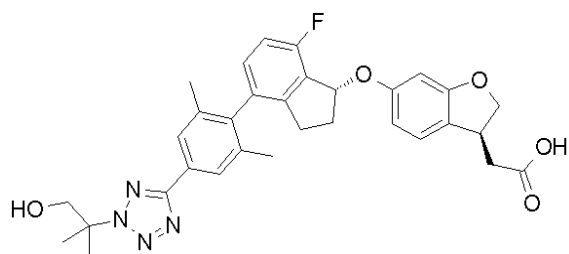
40

【0916】

（例142）

2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2H-テトラゾル-5-イル)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 7 8】



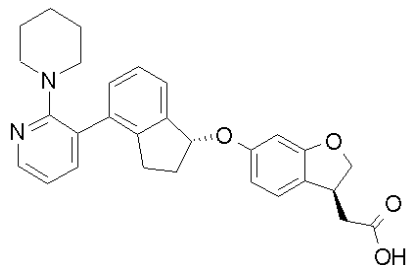
標題化合物を、例 1 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-(2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2H-テトラゾル-5-イル)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。混合物を、40℃で2時間攪拌する。LC(方法11): $t_R = 1.16$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 573$ [M+H]⁺。

【0917】

(例 143)

2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 7 9】



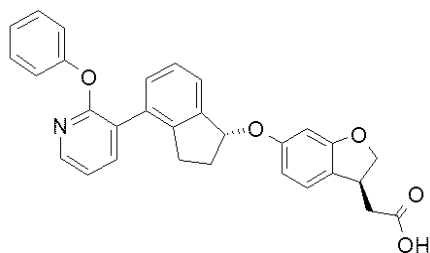
標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法7): $t_R = 0.90$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 471$ [M+H]⁺。

【0918】

(例 144)

2-((3S)-6-((1R)-4-(2-フェノキシピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 8 0】



標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((3S)-6-((1R)-4-(2-フェノキシピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法7): $t_R = 1.12$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z =$

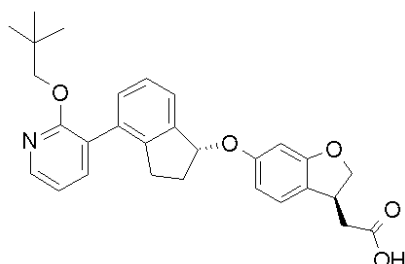
480 [M+H]⁺。

【0919】

(例145)

2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(ネオペンチルオキシ)ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化481】



10

標題化合物を、例1に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(ネオペンチルオキシ)ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。生成物を逆相HPLCによって精製する。LC(方法15): t_R=1.26分;質量スペクトル(ESI⁺): m/z=492 [M+H]⁺。

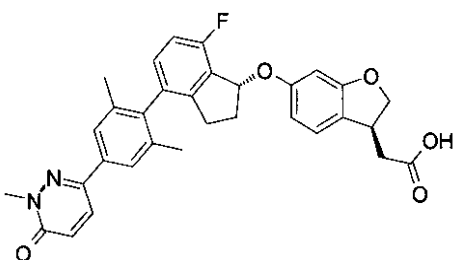
20

【0920】

(例146)

2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化482】



30

標題化合物を、例1に記載の手順に類似の手順に従って、メチル2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。LC(方法7): t_R=1.09分;質量スペクトル(ESI⁺): m/z=541 [M+H]⁺。

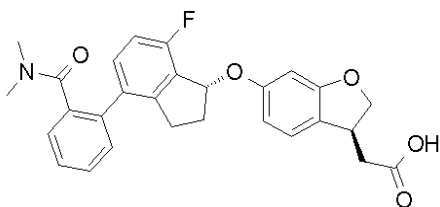
40

【0921】

(例147)

2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(ジメチルカルバモイル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 8 3】



標題化合物を、例 1 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((3S)-6-((1R)-4-(2-(ジメチルカルバモイル)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。生成物を逆相 HPLC によって精製する。LC (方法 9) : $t_R = 1.01$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 476$ [M+H]⁺。

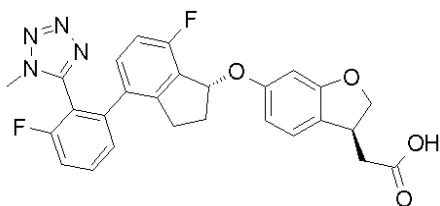
10

【0922】

(例 148)

2-((3S)-6-((1R)-7-フルオロ-4-(3-フルオロ-2-(1-メチル-1H-テトラゾル-5-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

【化 4 8 4】



20

標題化合物を、例 1 に記載の手順に類似の手順に従って、メチル 2-((3S)-6-((1S)-7-フルオロ-4-(3-フルオロ-2-(1-メチル-1H-テトラゾル-5-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)アセタートから調製する。生成物を逆相 HPLC によって精製する。LC (方法 9) : $t_R = 1.01$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 505$ [M+H]⁺。

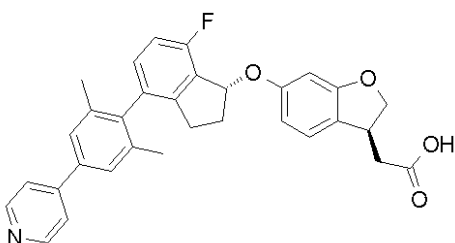
30

【0923】

(例 149)

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-ピリジン-4-イルフェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化 4 8 5】



40

標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-ピリジン-4-イルフェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物を HPLC によって精製する。LC (方法 9) : $t_R = 0.98$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 510$ [M+H]⁺。

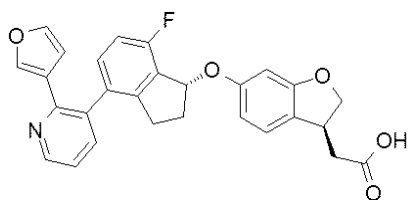
【0924】

50

(例 150)

{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(2-フラン-3-イル-ピリジン-3-イル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化 486】



10

標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(2-フラン-3-イル-ピリジン-3-イル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物を HPLC によって精製する。LC (方法 9) : $t_R = 1.04$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 472 [M+H]^+$ 。

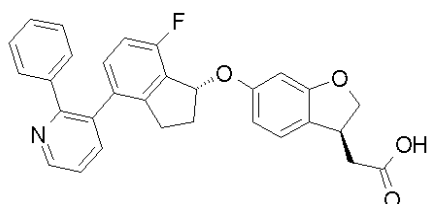
【0925】

(例 151)

{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(2-フェニル-ピリジン-3-イル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸

20

【化 487】



標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(2-フェニル-ピリジン-3-イル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物を HPLC によって精製する。LC (方法 9) : $t_R = 1.04$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 482 [M+H]^+$ 。

30

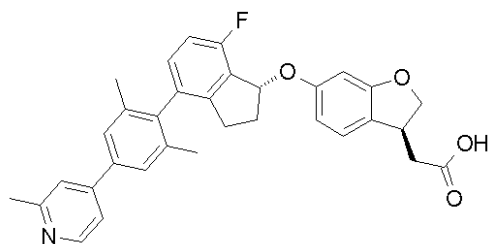
【0926】

(例 152)

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-フェニル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化 488】

40



標題化合物のメチルエステルを、中間体 12 のステップ 5 に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-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)-インダン-1-イルオキシ]-2,3

50

ージヒドロベンゾフラン-3-イル} - 酢酸メチルエステルおよび4- (4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェニル) - 2-メチルピリジンから調製する。例10に記載の手順に類似の手順に従ってメチルエステルをけん化することによって、標題化合物を得る。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物をHPLCによって精製する。LC (方法9) : $t_R = 0.95$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 524$ [M+H]⁺。

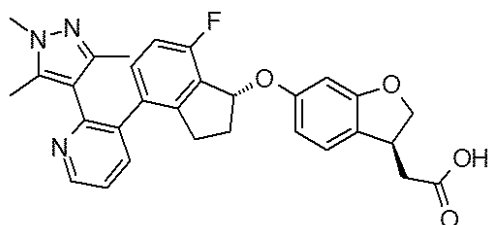
【0927】

(例153)

{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-[2-(1, 3, 5-トリメチルピラゾル-4-イル)-ピリジン-3-イル]-インダン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル} - 酢酸

10

【化489】



【0928】

20

標題化合物のメチルエステルを、中間体12のステップ5に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-4-(2-ブロモピリジン-3-イル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル} - 酢酸メチルエステルおよび1, 3, 5-トリメチル-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)-ピラゾールから調製する。メチルエステルである{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-[2-(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾル-4-イル)-ピリジン-3-イル]-インダン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル} - 酢酸メチルエステルを、例10に記載の手順に類似の手順に従ってけん化することによって、標題化合物を得る。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物をHPLCによって精製する。LC (方法9) : $t_R = 0.88$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 514$ [M+H]⁺。

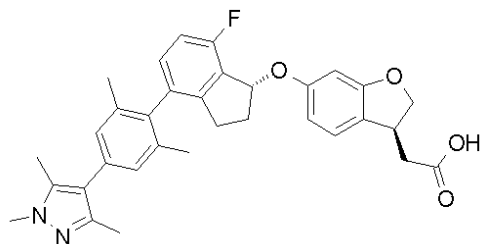
30

【0929】

(例154)

{(S)-6-[(R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(1, 3, 5-トリメチルピラゾル-4-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル} - 酢酸

【化490】



40

標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(2, 6-ジメチル-4-(1, 3, 5-トリメチルピラゾル-4-イル)-フェニル)-インダン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル} - 酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物をHPLCによって精製する。LC (方法9) : $t_R = 1.13$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 541$ [M+H]⁺。

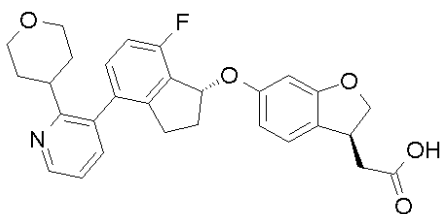
50

【0930】

(例155)

{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(2-テトラヒドロピラン-4-イル-ピリジン-3-イル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化491】



10

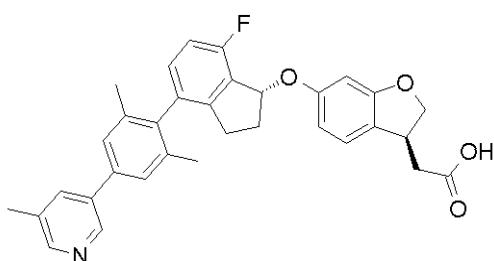
{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(2-(3,6-ジヒドロピラン-4-イル)-ピリジン-3-イル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸 (30 mg)、10%パラジウム炭素 (10 mg) およびメタノール (3 mL) の混合物を、水素雰囲気 (3 バール) 下で室温において12時間振とうする。混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮して、標題化合物を得る。LC (方法9) : $t_R = 0.96$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 490$ [M+H]⁺。

【0931】

(例156)

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(5-メチル-ピリジン-3-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化492】



30

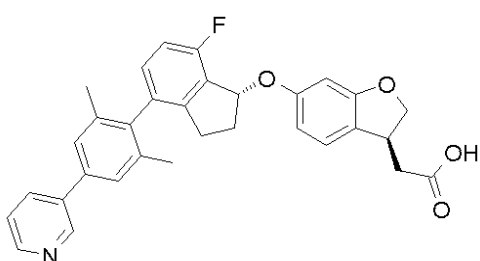
標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(5-メチル-ピリジン-3-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物をHPLCによって精製する。LC (方法9) : $t_R = 1.06$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 524$ [M+H]⁺。

【0932】

(例157)

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-ピリジン-3-イル-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化493】



50

標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジン - 3 - イルフェニル) - 7 - フルオロインダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物を HPLC によって精製する。LC (方法 9) : $t_R = 1.06$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 510$ [$M+H$] $^+$ 。

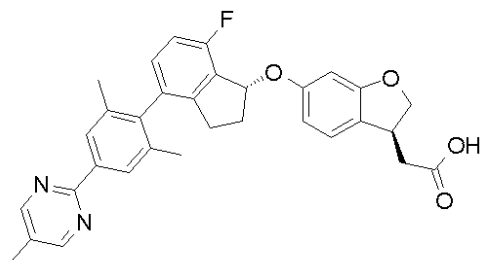
【0933】

(例 158)

{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (5 - メチル - ピリミジン - 2 - イル) - フェニル) - 7 - フルオロインダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸

10

【化 494】



20

【0934】

標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (5 - メチル - ピリミジン - 2 - イル) - フェニル) - 7 - フルオロインダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物を HPLC によって精製する。LC (方法 7) : $t_R = 1.19$ 分; 質量スペクトル (ESI^-) : $m/z = 523$ [$M-H$] $^-$ 。

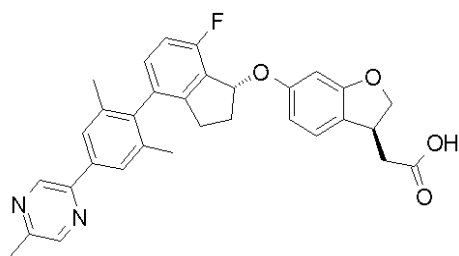
【0935】

(例 159)

{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - フェニル) - 7 - フルオロインダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸

30

【化 495】



40

標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - フェニル) - 7 - フルオロインダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物を HPLC によって精製する。LC (方法 7) : $t_R = 1.05$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 525$ [$M+H$] $^+$ 。

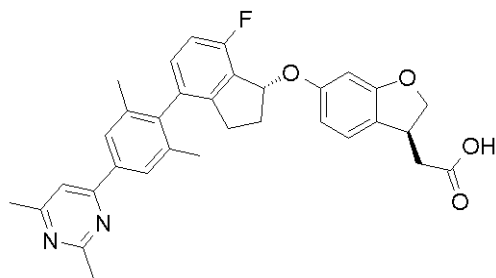
【0936】

(例 160)

{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (2, 6 - ジメチル - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル) - 7 - フルオロインダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジ

50

ヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸
【化496】



10

標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物をHPLCによって精製する。LC(方法7): $t_R = 1.15$ 分; 質量スペクトル(ESI^-): $m/z = 537 [M-H]^-$ 。

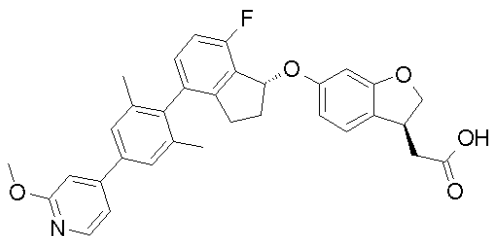
【0937】

(例161)

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

20

【化497】



標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物をHPLCによって精製する。LC(方法9): $t_R = 1.23$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 540 [M+H]^+$ 。

30

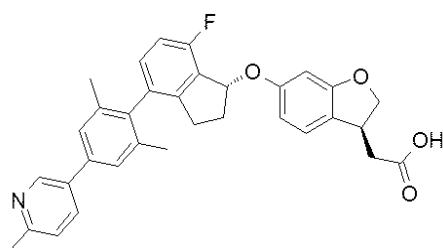
【0938】

(例162)

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(6-メチルピリジン-3-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

40

【化498】



標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(6-メチルピリジン-3-イル)-フェニル)-7-

50

フルオローインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物をHPLCによって精製する。LC(方法7): $t_R = 0.84$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 524$ [$M+H$] $^+$ 。

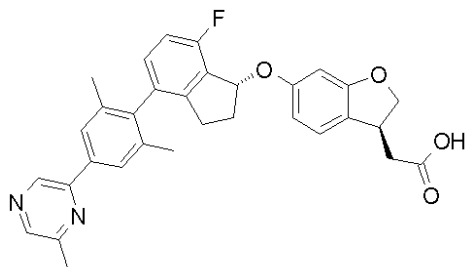
【0939】

(例163)

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(6-メチルピラジン-2-イル)-フェニル)-7-フルオローインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化499】

10



【0940】

標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(6-メチルピラジン-2-イル)-フェニル)-7-フルオローインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物をHPLCによって精製する。LC(方法9): $t_R = 1.18$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 525$ [$M+H$] $^+$ 。

20

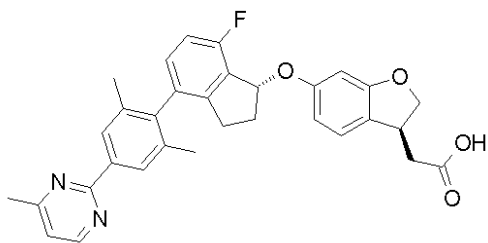
【0941】

(例164)

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)-フェニル)-7-フルオローインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

30

【化500】



標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)-フェニル)-7-フルオローインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物をHPLCによって精製する。LC(方法9): $t_R = 1.20$ 分; 質量スペクトル(ESI^-): $m/z = 523$ [$M-H$] $^-$ 。

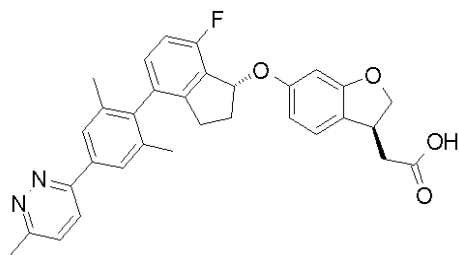
40

【0942】

(例165)

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(6-メチルピリダジン-3-イル)-フェニル)-7-フルオローインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化 5 0 1】



標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (6 - メチル - ピリダジン - 3 - イル) - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル } - 酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物を HPLC によって精製する。LC (方法 9) : $t_R = 1.08$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 525$ $[M+H]^+$ 。

10

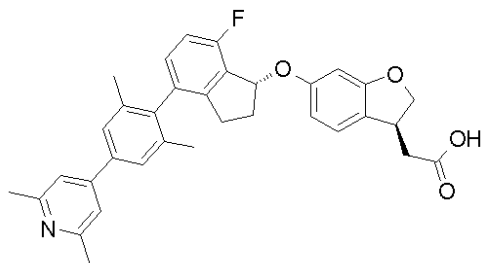
【0943】

(例 166)

{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル } - 酢酸

【化 5 0 2】

20



標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル } - 酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物を HPLC によって精製する。LC (方法 7) : $t_R = 0.99$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 538$ $[M+H]^+$ 。

30

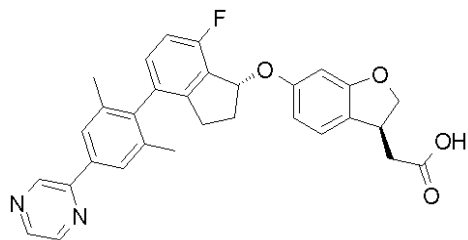
【0944】

(例 167)

{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル } - 酢酸

【化 5 0 3】

40



標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル } - 酢酸メチルエス

50

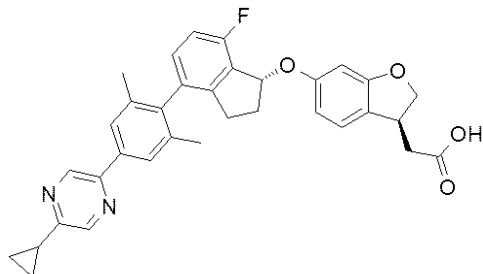
テルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物をHPLCによって精製する。LC（方法9）： $t_R = 1.14$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 511$ [M+H]⁺。

【0945】

（例168）

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(5-シクロプロピル-ピラジン-2-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化504】



10

標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(5-シクロプロピル-ピラジン-2-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物をHPLCによって精製する。LC（方法11）： $t_R = 1.27$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 551$ [M+H]⁺。

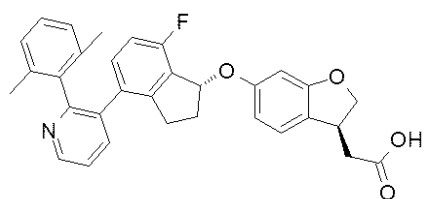
20

【0946】

（例169）

{(S)-6-[(R)-4-(2-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化505】



30

標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-4-(2-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物をHPLCによって精製する。LC（方法7）： $t_R = 0.80$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 510$ [M+H]⁺。

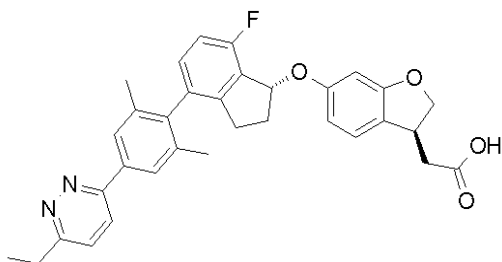
40

【0947】

（例170）

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(6-エチル-ピリダジン-3-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化 5 0 6】



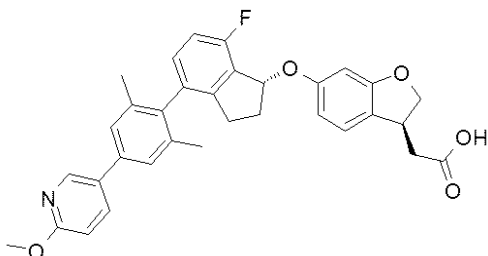
標題化合物を、例 1 0 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (6 - エチル - ピリダジン - 3 - イル) - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物を HPLC によって精製する。LC (方法 1 1) : $t_R = 1.06$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 539$ $[M+H]^+$ 。

【0 9 4 8】

(例 1 7 1)

{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸

【化 5 0 7】



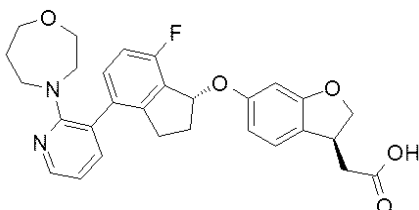
標題化合物を、例 1 0 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物を HPLC によって精製する。LC (方法 1 1) : $t_R = 1.24$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 540$ $[M+H]^+$ 。

【0 9 4 9】

(例 1 7 2)

{ (S) - 6 - [(R) - 7 - フルオロ - 4 - (2 - [1, 4] オキサゼパン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸

【化 5 0 8】



標題化合物を、例 1 7 3 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 7 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸メチルエステルおよび [1, 4] オキサゼパンから調製する。LC (方法 9) : $t_R = 0.87$ 分; 質量スペクトル (

10

20

30

40

50

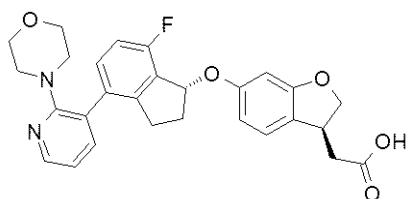
ESI⁺ : m/z = 505 [M+H]⁺.

【0950】

(例173)

{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(2-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化509】



10

{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステル (0.10 g)、モルホリン (0.10 g) および N-メチル-ピロリドン (2 mL) の混合物を、180℃で48時間攪拌する。室温に冷却した後、2 NのNaOH水溶液 (0.5 mL) を添加し、得られた混合物を40℃で2時間攪拌する。混合物を1 NのHCl水溶液で中和し、濃縮する。残渣を逆相クロマトグラフィーで処理して (HPLC; アセトニトリル/水)、標題化合物を得る。LC (方法7) : t_R = 0.89分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 491 [M+H]⁺.

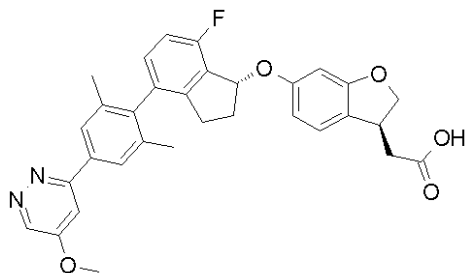
20

【0951】

(例174)

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(5-メトキシ-ピリダジン-3-イル)-フェニル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化510】



30

標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(5-メトキシ-ピリダジン-3-イル)-フェニル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物をHPLCによって精製する。LC (方法11) : t_R = 1.10分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 541 [M+H]⁺.

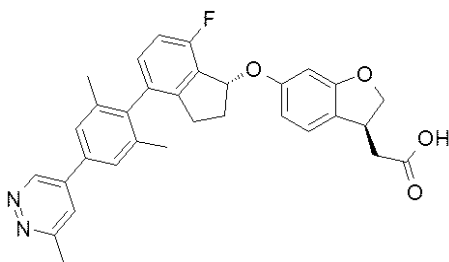
40

【0952】

(例175)

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(6-メチル-ピリダジン-4-イル)-フェニル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化 5 1 1】



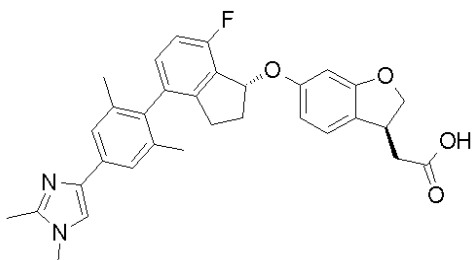
標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (6 - メチル - ピリダジン - 4 - イル) - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル } - 酢酸メチルエステルから調製する。LC (方法 11) : $t_R = 1.00$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 525$ [$M+H$] $^+$ 。

【0953】

(例 176)

{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (1, 2 - ジメチル - イミダゾル - 4 - イル) - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル } - 酢酸

【化 5 1 2】



【0954】

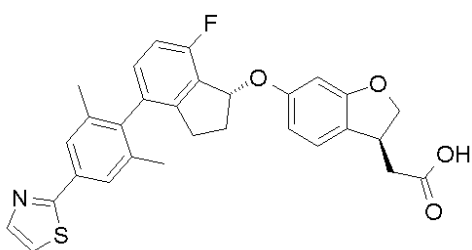
標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 7 - フルオロ - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (1, 2 - ジメチル - イミダゾル - 4 - イル) - フェニル) - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル } - 酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物を HPLC によって精製する。LC (方法 9) : $t_R = 0.88$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 527$ [$M+H$] $^+$ 。

【0955】

(例 177)

{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - チアゾル - 2 - イル - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル } - 酢酸

【化 5 1 3】



標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 7 - フルオロ - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - チアゾル - 2 - イル - フェニル) - インダ

10

20

30

40

50

ン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物をHPLCによって精製する。LC(方法7): $t_R = 1.21$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 516$ [M+H]⁺。

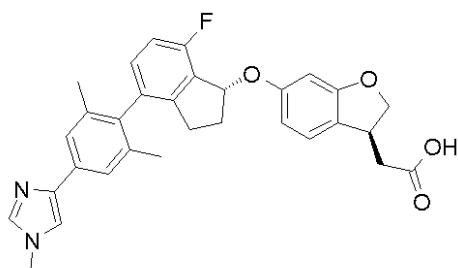
【0956】

(例178)

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチルイミダゾル-4-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化514】

10



標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(2,6-ジメチル-4-(1-メチルイミダゾル-4-イル)-フェニル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物をHPLCによって精製する。LC(方法9): $t_R = 0.89$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 513$ [M+H]⁺。

20

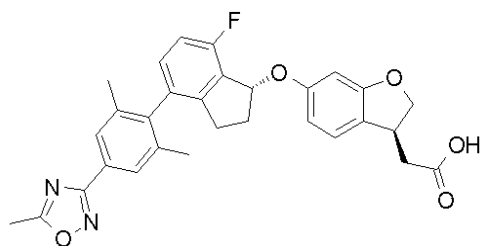
【0957】

(例179)

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾル-3-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化515】

30



標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(2,6-ジメチル-4-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾル-3-イル)-フェニル)-インダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物をHPLCによって精製する。LC(方法11): $t_R = 1.20$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 515$ [M+H]⁺。

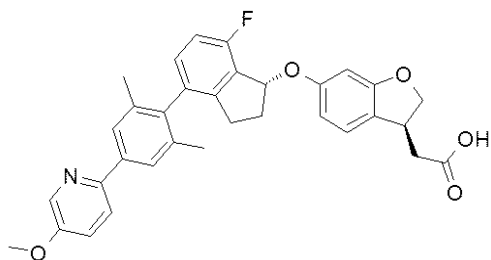
40

【0958】

(例180)

{(S)-6-[(R)-4-(2,6-ジメチル-4-(5-メトキシーピリジン-2-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化 5 1 6】



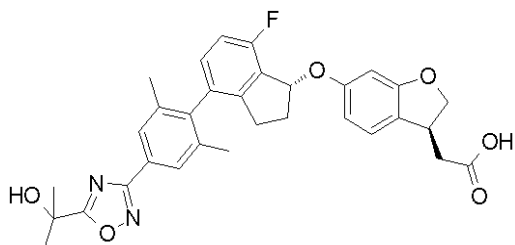
標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル } - 酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物を HPLC によって精製する。LC (方法 8) : $t_R = 0.79$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 540$ $[M+H]^+$ 。

【0959】

(例 181)

{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (5 - [2 - ヒドロキシ - プロパ - 2 - イル] - [1, 2, 4] オキサジアゾル - 3 - イル) - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル } - 酢酸

【化 5 1 7】



【0960】

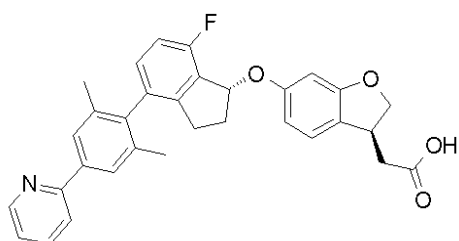
標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 7 - フルオロ - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (5 - [2 - ヒドロキシ - プロパ - 2 - イル] - [1, 2, 4] オキサジアゾル - 3 - イル) - フェニル) - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル } - 酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物を HPLC によって精製する。LC (方法 11) : $t_R = 1.16$ 分; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 559$ $[M+H]^+$ 。

【0961】

(例 182)

{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル } - 酢酸

【化 5 1 8】



標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - フェニル) - 7 - フルオロ - インダ

10

20

30

40

50

ン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物をHPLCによって精製する。LC (方法7) : $t_R = 0.99$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 510$ [M+H]⁺。

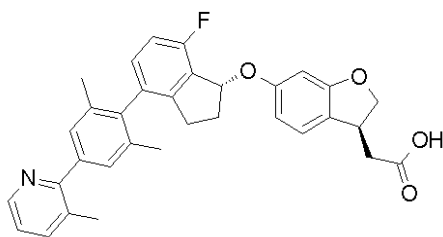
【0962】

(例183)

{(S)-6-[(R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(3-メチルピリジン-2-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化519】

10



標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(3-メチルピリジン-2-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物をHPLCによって精製する。LC (方法7) : $t_R = 0.97$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 524$ [M+H]⁺。

20

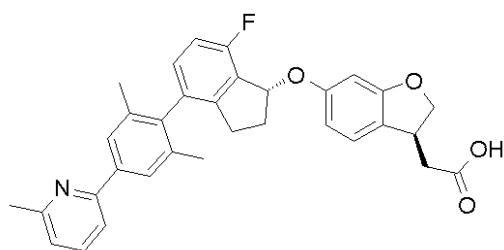
【0963】

(例184)

{(S)-6-[(R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(6-メチルピリジン-2-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化520】

30



標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(6-メチルピリジン-2-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物をHPLCによって精製する。LC (方法7) : $t_R = 0.99$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 524$ [M+H]⁺。

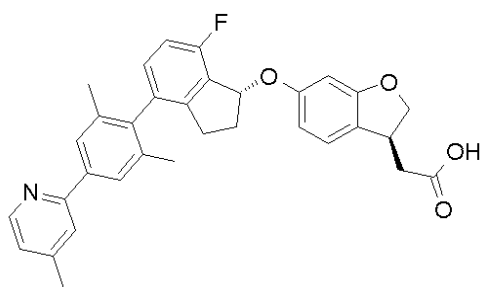
40

【0964】

(例185)

{(S)-6-[(R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(4-メチルピリジン-2-イル)-フェニル)-7-フルオロインダン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸

【化 5 2 1】



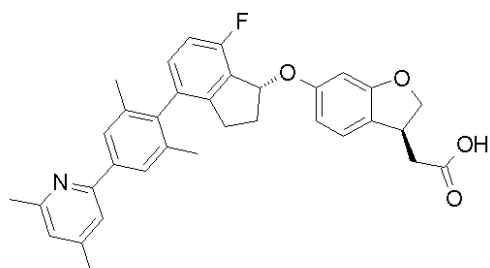
標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (4 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物を HPLC によって精製する。LC (方法 7) : $t_R = 0.98$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 524$ [M+H]⁺。

【0965】

(例 186)

{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (4, 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - イル) - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸

【化 5 2 2】



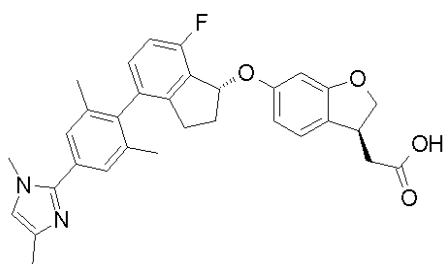
標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (4, 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - イル) - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物を HPLC によって精製する。LC (方法 7) : $t_R = 0.99$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 538$ [M+H]⁺。

【0966】

(例 187)

{ (S) - 6 - [(R) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (1, 4 - ジメチル - イミダゾール - 2 - イル) - フェニル) - 7 - フルオロ - インダン - 1 - イルオキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル} - 酢酸

【化 5 2 3】



標題化合物を、例 10 に記載の手順に類似の手順に従って、{ (S) - 6 - [(R) -

7-フルオロ-4-(2, 6-ジメチル-4-(1, 4-ジメチル-イミダゾル-2-イル)-フェニル)-インダン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物をHPLCによって精製する。LC(方法7): $t_R=0.95$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z=527$ [$M+H$] $^+$ 。

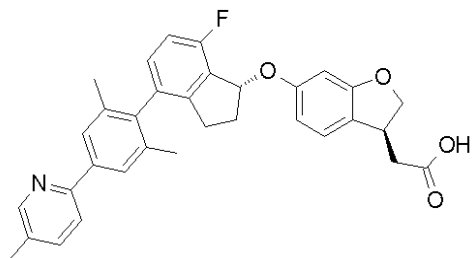
【0967】

(例188)

{(S)-6-[(R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-フェニル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸

10

【化524】



標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-フェニル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物をHPLCによって精製する。LC(方法7): $t_R=0.99$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z=524$ [$M+H$] $^+$ 。

20

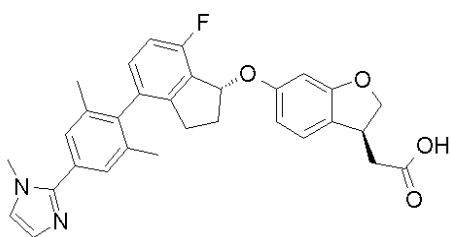
【0968】

(例189)

{(S)-6-[(R)-4-(2, 6-ジメチル-4-(1-メチル-イミダゾル-2-イル)-フェニル)-7-フルオロ-インダン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸

30

【化525】



標題化合物を、例10に記載の手順に類似の手順に従って、{(S)-6-[(R)-7-フルオロ-4-(2, 6-ジメチル-4-(1-メチル-イミダゾル-2-イル)-フェニル)-インダン-1-イルオキシ]-2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸メチルエステルから調製する。標題化合物が水溶液から沈殿しない場合、粗製標題化合物をHPLCによって精製する。LC(方法7): $t_R=0.94$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z=513$ [$M+H$] $^+$ 。

40

【0969】

【表 27】

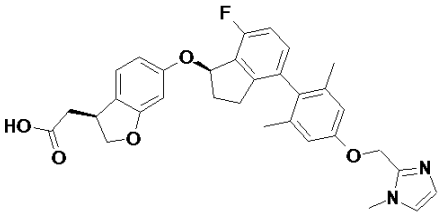
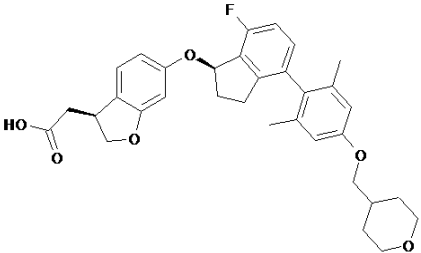
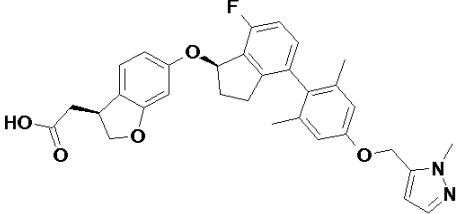
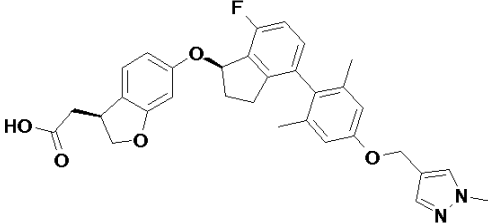
以下の表のエステルのけん化を、例71と同様にして実施する

例番号	構造	名称
190		2-((S)-6-((R)-4-(4-(シクロプロピルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
191		2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
192		2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
193		2-((S)-6-((R)-7-フルオロ-4-(4-((2-メトキシピリジン-4-イル)メトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
194		2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-(オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

10

20

30

195		2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
196		2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
197		2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸
198		2-((S)-6-((R)-4-(2,6-ジメチル-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸

10

20

【0970】

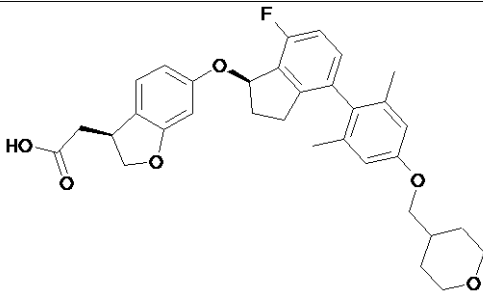
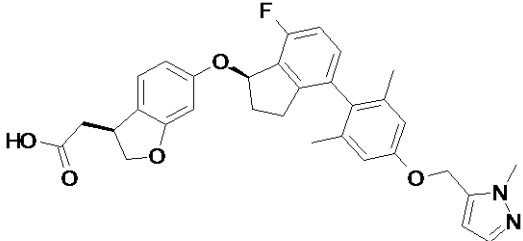
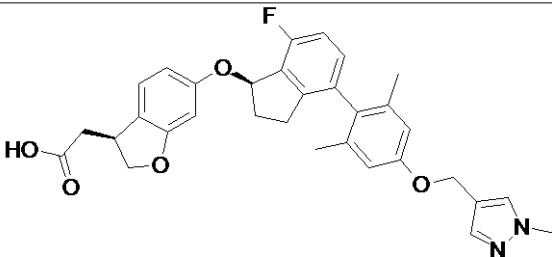
例番号	構造	t_R [分]	LC方法番号	(ESI ⁺): m/z
190		0.9	24	484, 9 [M+H] ⁺ .
191		0.69	14	543 [M+H] ⁺ .
192		0.66	14	570 [M+H] ⁺ .
193		0.74	14	570 [M+H] ⁺ .
194		0.68	14	530 [M+H] ⁺ .
195		0.66	14	543 [M+H] ⁺ .

10

20

30

40

196		0.74	14	547 [M+H] ⁺
197		1.04	11	543 [M+H] ⁺
198		1.87	23	543 [M+H] ⁺

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 405/14 (2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 C 0 7 D 417/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/343 (2006.01)
 A 6 1 K 31/41 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/351 (2006.01)
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4155 (2006.01)
 A 6 1 K 31/382 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4025 (2006.01)
 A 6 1 K 31/443 (2006.01)
 A 6 1 K 31/397 (2006.01)
 A 6 1 K 31/381 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4525 (2006.01)
 A 6 1 K 31/427 (2006.01)
 A 6 1 K 31/541 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4245 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4196 (2006.01)
 A 6 1 K 31/501 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4178 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4433 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 A 6 1 K 31/553 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)

F I

C 0 7 D 405/14
 C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 417/12
 A 6 1 K 31/343
 A 6 1 K 31/41
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/351
 A 6 1 K 31/422
 A 6 1 K 31/4155
 A 6 1 K 31/382
 A 6 1 K 31/4025
 A 6 1 K 31/443
 A 6 1 K 31/397
 A 6 1 K 31/381
 A 6 1 K 31/4525
 A 6 1 K 31/427
 A 6 1 K 31/541
 A 6 1 K 31/4245
 A 6 1 K 31/4196
 A 6 1 K 31/501
 A 6 1 K 31/4178
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/4433
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/553
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 K 45/00

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(72)発明者 エックハルト マティアス

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
 コーポレート パテント内

(72)発明者 フラッティニーニ サラ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
 コーポレート パテント内

(72)発明者 ハンプレヒト ディーター

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7

- 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内
- (72)発明者 ヒンメルスバッハ フランク
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内
- (72)発明者 ラングコップ エルケ
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内
- (72)発明者 リンガード イアン
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内
- (72)発明者 ペーターズ シュテファン
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内
- (72)発明者 ヴァーグナー ホルガー
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 特開2005-343792 (JP, A)
国際公開第2010/143733 (WO, A1)
特開2005-015461 (JP, A)
特表2009-542580 (JP, A)
国際公開第2012/072691 (WO, A1)
国際公開第2013/144097 (WO, A1)
NEGORO NOBUYUKI, IDENTIFICATION OF FUSED-RING ALKANOIC ACIDS 以下省略, JOURNAL OF MEDICAL CHEMISTRY, 2012年 1月16日, V55 N4, P1538-1552
MIKAMI SATOSHI, DISCOVERY OF PHENYLPROPANOIC ACID DERIVATIVES 以下省略, JOURNAL OF MEDICAL CHEMISTRY, 2012年 3月19日, V55 N8, P3756-3776

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 307/78
C07D 405/12
C07D 405/14
C07D 407/12
C07D 409/12
C07D 413/12
C07D 413/14
C07D 417/12
A61K 31/343~553
A61K 45/00
A61P 3/04~10
A61P 9/00
CAplus/REGISTRY (STN)