

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2010 年 5 月 6 日(06.05.2010)



(10) 国際公開番号
WO 2010/050445 A1

(51) 国際特許分類:

<i>C07D 235/14</i> (2006.01)	<i>A61P 9/04</i> (2006.01)
<i>A61K 31/343</i> (2006.01)	<i>A61P 9/12</i> (2006.01)
<i>A61K 31/381</i> (2006.01)	<i>A61P 21/00</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4155</i> (2006.01)	<i>A61P 35/00</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4184</i> (2006.01)	<i>A61P 43/00</i> (2006.01)
<i>A61K 31/42</i> (2006.01)	<i>C07D 261/20</i> (2006.01)
<i>A61K 31/422</i> (2006.01)	<i>C07D 263/56</i> (2006.01)
<i>A61K 31/423</i> (2006.01)	<i>C07D 277/64</i> (2006.01)
<i>A61K 31/427</i> (2006.01)	<i>C07D 307/81</i> (2006.01)
<i>A61K 31/428</i> (2006.01)	<i>C07D 333/58</i> (2006.01)
<i>A61K 31/433</i> (2006.01)	<i>C07D 405/12</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4355</i> (2006.01)	<i>C07D 407/12</i> (2006.01)
<i>A61K 31/437</i> (2006.01)	<i>C07D 413/12</i> (2006.01)
<i>A61K 31/443</i> (2006.01)	<i>C07D 417/12</i> (2006.01)
<i>A61P 3/04</i> (2006.01)	<i>C07D 471/04</i> (2006.01)
<i>A61P 3/06</i> (2006.01)	<i>C07D 491/048</i> (2006.01)
<i>A61P 3/10</i> (2006.01)	

特願 2009-037468 2009 年 2 月 20 日(20.02.2009) JP

特願 2009-142769 2009 年 6 月 15 日(15.06.2009) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社(TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鎌田 信(KAMATA, Makoto) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 山下 徹(YAMASHITA, Tohru) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 喜名 朝人(KINA, Asato) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 天野 倫子(AMANO, Michiko) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/068356

(22) 国際出願日: 2009 年 10 月 26 日(26.10.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

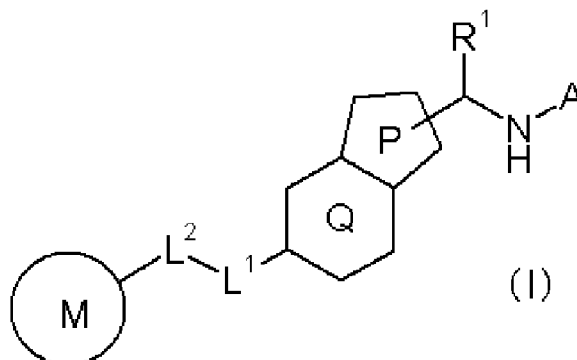
(30) 優先権データ:
特願 2008-276171 2008 年 10 月 27 日(27.10.2008) JP

(74) 代理人: 高島 一(TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

[続葉有]

(54) Title: BICYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 二環性化合物



(57) Abstract: A compound having an ACC inhibitory effect and useful for prevention/treatment of adiposis, diabetes, hypertension, hyperlipemia, heart failure, diabetic complication, metabolic syndrome, sarcopenia, cancer and the like. The compound has excellent medicinal effects. Specifically disclosed is a compound represented by formula (I) (wherein the symbols are as defined in the description) or a salt thereof.

(57) 要約: ACC阻害作用を有し、肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、癌等の予防・治療に有用であり、かつ優れた薬効を有する化合物を提供すること。本発明は、式(I): [式中、各記号は明細書記載のとおり] で表される化合物またはその塩。



WO 2010/050445 A1



- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,

NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則 5.2(a))

明 細 書

発明の名称：二環性化合物

技術分野

[0001] 本発明は、アセチルーC○Aカルボキシラーゼ（本明細書中、ACCと略記することがある）阻害作用を有し、肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、癌等の予防・治療に有用な二環性化合物に関する。

[0002] [発明の背景]

ACCは、アセチルーC○AをマロニルーC○Aに変換する酵素であり、脂肪酸代謝での律速反応を触媒する。ACC触媒反応の産物であるマロニルーC○Aは、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1（CPT-1）のフィードバック阻害により、ミトコンドリアの脂肪酸酸化を阻害する。従って、ACCは肝臓と骨格筋での炭水化物と脂肪酸利用のバランスを制御する際、また、肝臓、骨格筋、脂肪組織でのインスリン感受性を制御する際に鍵となる役割を演ずる。

[0003] ACC阻害によるマロニルーC○Aレベルの低下は、脂肪酸酸化の増加、肝臓におけるトリグリセライド（TG）豊富な（rich）リポ蛋白質（VLDL）の分泌低下、膵臓におけるインスリン分泌の制御、さらには肝臓、骨格筋、脂肪組織でのインスリン感受性の改善を促し得る。

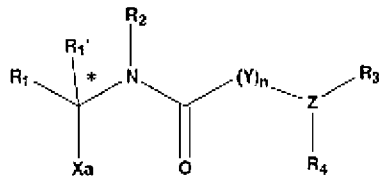
[0004] また、脂肪酸酸化を促進し、脂肪酸のデノボ（de novo）合成を抑制することによって、ACC阻害作用を有する化合物の長期投与は、低脂肪食事を摂取する肥満被験体において、肝臓と脂肪組織のTG含量を大きく減少させ、体脂肪を選択的に減少させ得る。

[0005] 従って、ACC阻害作用を有する化合物は、メタボリックシンドローム、肥満症、高血圧症、糖尿病、アテローム性動脈硬化と関連する心臓血管系疾患等の予防および治療に極めて有用である。

[0006] 一方、以下の化合物が報告されている。

[0007] （1）式：

[0008] [化1]

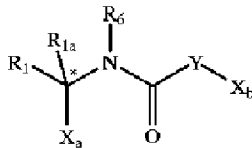


[0009] [式中、 R_1 はアルキル、アリール等を、 $R_{1'}$ は水素原子、アルキル等を、 R_2 、 R_3 および R_4 はそれぞれ独立して水素原子、アルキル等を、 X_a は置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール（縮合環またはスピロ環であってもよい）等を、 Y はアルキレン、アルケニレン等のリンカーを、 Z はNを、 n は1－6の整数を示す。]

で表される化合物（特許文献1参照）。

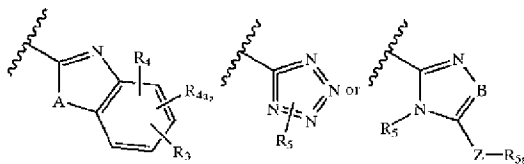
[0010] (2) 式：

[0011] [化2]



[0012] [式中、 R_1 はアルキル、アリール等を、 R_{1a} は水素原子、アルキル等を、 X_a は

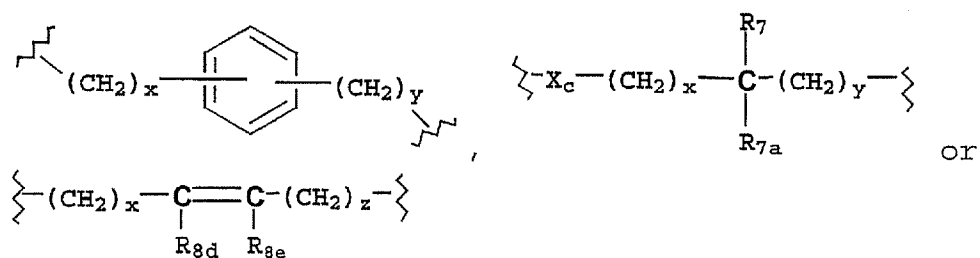
[0013] [化3]



[0014] 等を、 R_3 は水素原子、置換されていてもよいアルキル等を、 R_4 および R_{4a} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル等を、 R_6 は水素原子、アルキル等を、 A はO、S、NH等を、 Y は

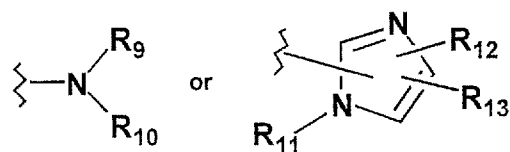
[0015]

[化4]



[0016] (式中、 x および y はそれぞれ独立して $0-3$ の整数を、 z は $1-3$ の整数を示す。) を、 Xb は

[0017] [145]

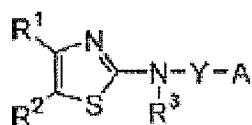


[0018] を示す。]

で表される化合物（特許文献 2 参照）。

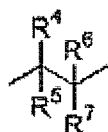
[0019] (3) 式:

[0020] [166]



[0021] [式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよいアルキル等を、 A は置換されていてもよいアリール、複素環基またはシクロアルキルを、 Y は

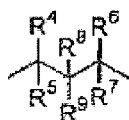
[0022] [化7]



[0023] または

[0024]

[化8]

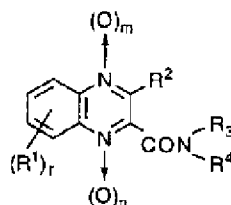


[0025] を、 R^4 および R^5 はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよいアルキル、カルボキシル基等を、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 等を、 R^8 および R^9 はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよいアルキル等を示し、 $R^3 \sim R^9$ は置換されていてもよい炭素環または置換されていてもよい複素環を形成してもよい。]

で表される化合物（特許文献3参照）。

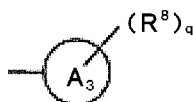
[0026] (4) 式：

[0027] [化9]



[0028] [式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル等を、 R^2 は水素原子、置換されていてもよいアルキル等を、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル、

[0029] [化10]

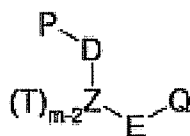


[0030] 等を、 A_3 は5ないし14員の複素環（当該複素環は縮合していてもよい）で置換された低級アルキルを、 R^8 は水素原子、オキソ、 $-CONR^9R^{10}$ 等を、 R^9 および R^{10} はそれぞれ独立して水素原子、フェニル等を、 n は0を、 m は0または1を、 r は1または2を示す]

で表される化合物（特許文献4参照）。

[0031] (5) 式：

[0032] [化11]

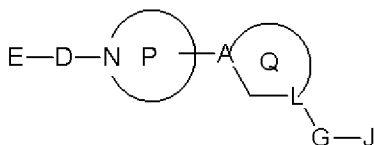


[0033] [式中、Tは水素原子、炭化水素、 $-\text{F}-\text{R}$ 、あるいは、D、E、PおよびQの一つとの結合を示すか、あるいはPおよびQの1つと一緒になって環を形成し、Zは原子価mに適した原子を、mはZの原子価を、D、EおよびFはそれぞれ独立してリンカー（ZがNの場合、Eは CH_2 と CO 以外である）を、P、QおよびRはそれぞれ独立して環（Qがスルファメート基を含む）を示す]

で表される化合物（特許文献5参照）。

[0034] (6) 式：

[0035] [化12]



[0036] [式中、

Eは、置換されていてもよい環状基（ただし、該環状基はスピロ環基でない。また、該環状基が単環基であるとき、該環状基は、置換基として、置換されていてもよい環状基を少なくとも2個有する。）を；

DおよびGは、独立してカルボニル基またはスルホニル基を；

環Pは、置換されていてもよい含窒素5または6員非芳香族複素環を、

環Qは、置換されていてもよい芳香環または置換されていてもよい非芳香族複素環（ただし該非芳香族複素環は2個以上のヘテロ原子を含む）を；

AおよびLは、独立してC、CHまたはNを；

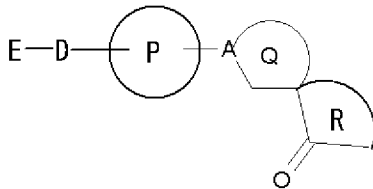
Jは、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ基を

示す。]

で表される化合物（特許文献 6 参照）。

[0037] (7) 式：

[0038] [化13]



[0039] [式中、

Eは、置換されていてもよい環状基を；

Dは、カルボニル基またはスルホニル基を；

Aは、C HまたはNを；

環Pは、さらに置換されていてもよい5ないし7員環を；

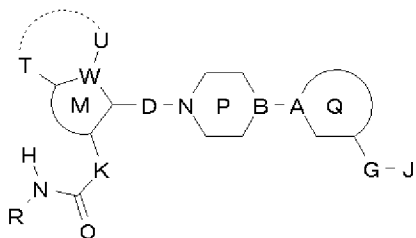
環Qは、さらに置換されていてもよい5ないし7員非芳香環を；

環Rは、さらに置換されていてもよく、縮合していてもよい5ないし7員非芳香環を示す。]

で表される化合物（特許文献 7 参照）。

[0040] (8) 式：

[0041] [化14]



[0042] [式中、

環Mは、5または6員芳香環を；

Wは、CまたはNを；

Kは、置換されていてもよいメチレン基または置換されていてもよいイミノ基を；

Rは、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい

ヒドロキシ基または置換されていてもよい複素環基を示し；

TおよびUは、独立して、水素原子または置換基を示すか、あるいは、Tお

よびUは、環Mとともに、置換されていてもよい二環性環を形成し；

DおよびGは、独立してカルボニル基またはスルホニル基を；

環Pは、置換されていてもよいピペリジンまたは置換されていてもよいピペラジンを；

Bは、CHまたはNを；

環Qは、置換されていてもよい単環性環を；

Aは、C、CHまたはNを；

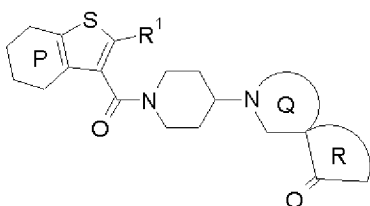
Jは、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ基を示す。

但し、環MのW部分が=N-または-N=である場合、Uは存在しない。]

で表される化合物（特許文献8参照）。

[0043] (9) 式：

[0044] [化15]



[0045] [式中、

R¹は、水素原子または置換基を；

環Pは、置換されていてもよい6員の含窒素芳香族複素環を；

環Qは、さらに置換されていてもよい5ないし7員の含窒素非芳香族複素環を；

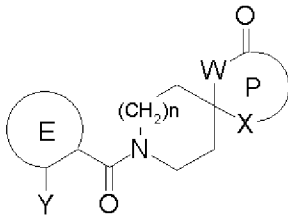
環Rは、さらに置換されていてもよく、縮合していてもよい5ないし7員の非芳香環を示す。]

で表される化合物（特許文献9参照）。

[0046] (10) 式：

[0047]

[化16]



[0048] [式中、

環Eは、さらに置換されていてもよい6員の芳香環、またはさらに置換されていてもよく、縮合していてもよい5員の芳香族複素環を；

環Pは、さらに置換されていてもよく、縮合していてもよい非芳香環を；

Wは、O、S、C₁₋₄アルキレンまたはNR^{3a}（R^{3a}は、水素原子または置換基を示す）を；

Xは、O、S、SO、SO₂、CO、CR¹R²またはNR^{3b}（R¹、R²およびR^{3b}は、同一または異なって、それぞれ水素原子または置換基を示す）を；

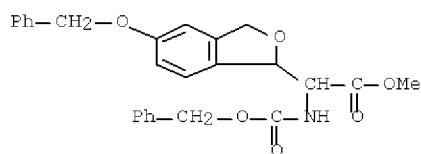
Yは、置換されていてもよいアミノ基を；

nは、0、1、2または3を示す。]

で表される化合物（特許文献10参照）。

[0049] (11)

[0050] [化17]



[0051] で表される化合物（非特許文献1参照）。

[0052] しかしながら、いずれの文献においても、本発明の二環性化合物についての報告はない。

先行技術文献

特許文献

[0053] 特許文献1：WO2004/021984号

特許文献2：WO 00／54729号

特許文献3：特開平9－235278号公報

特許文献4：WO 95／09159号

特許文献5：WO 03／045925号

特許文献6：特開2006－131559号公報

特許文献7：WO 2007／013691号

特許文献8：WO 2007／119833号

特許文献9：WO 2008／090944号

特許文献10：WO 2008／102749号

非特許文献

[0054] 非特許文献1：Tetrahedron Letters, 48(15), 2661-2665 (2007)

発明の概要

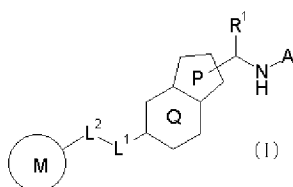
発明が解決しようとする課題

[0055] ACC阻害作用を有し、肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、癌等の予防・治療に有用であり、かつ優れた薬効を有する化合物の開発が望まれている。

課題を解決するための手段

[0056] 本発明者らは、式（I）：

[0057] [化18]



[0058] [式中、

Aは、アシル基または置換されていてもよい5ないし6員芳香環基を；

環Mは、さらに置換されていてもよく、縮合していてもよい5ないし7員環を；

環Pおよび環Qは、

(1) 環Pはさらに置換されていてもよい5員複素環を示し、環Qはさらに置換されていてもよい6員環を示し、かつ、環Pと環Qとで縮合してさらに置換されていてもよい二環性芳香族複素環を形成するか、あるいは、

(2) 環Pはさらに置換されていてもよい5員非芳香環を示し、環Qはさらに置換されていてもよい6員芳香環を示し、かつ、環Pと環Qとで縮合してさらに置換されていてもよい二環性非芳香環を形成し；

R¹は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基または置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基を；

L¹およびL²は、

(1) 独立して、置換されていてもよいメチレン、O、S、SOまたはSO₂を示すか、あるいは、

(2) L¹とL²とで、置換されていてもよいビニレン、またはエチニレンを形成する。但し、以下の化合物を除く：

(a) Aが、 α -アミノイソブチロイル基である化合物；および

(b) Aが、式： $-\text{CO}-\text{(CH}_2\text{)}_3-\text{COOR}^{\text{A1}}$ （式中、R^{A1}は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す）で表される基、または式： $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{A2}}-\text{CR}^{\text{A3}}\text{R}^{\text{A4}}-\text{CR}^{\text{A5}}\text{R}^{\text{A6}}-\text{COOR}^{\text{A7}}$ （式中、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{A5}およびR^{A7}は、独立して、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示し；R^{A6}は、水素原子、C₁₋₆アルキル基またはヒドロキシ基を示す）で表される基で置換された5または6員芳香環基である化合物。]

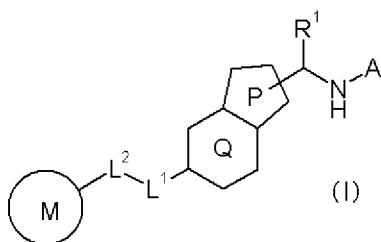
で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(I)と称する場合がある〕が、優れたACC阻害作用を有し、肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、癌等の予防・治療に有用であり、かつ優れた薬効を有することを初めて見いだした。この知見に基づいて、本発明者らは、鋭意研究を行い、本発明を完成するに至った。

[0059] 即ち、本発明は、

(1) 化合物(I)；

(2) 式 (I) :

[0060] [化19]



[0061] [式中、

Aは、アシル基または置換されていてもよい5または6員芳香環基を；

環Mは、さらに置換されていてもよく、縮合していてもよい5ないし7員環を；

環Pはさらに置換されていてもよい5員複素環を示し、環Qはさらに置換されていてもよい6員環を示し、かつ、環Pと環Qとで縮合してさらに置換されていてもよい二環性芳香族複素環を形成し；

R¹は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基または置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基を；

L¹およびL²は、独立して、置換されていてもよいメチレン、O、S、SOまたはSO₂を示す。

但し、以下の化合物を除く：

(a) Aが、α-アミノイソブチロイル基である化合物；および

(b) Aが、式： $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOR}^{\text{A}1}$ （式中、R^{A1}は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す）で表される基、または式： $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{A}2}-\text{CR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{A}4}-\text{CR}^{\text{A}5}\text{R}^{\text{A}6}-\text{COOR}^{\text{A}7}$ （式中、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{A5}およびR^{A7}は、独立して、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示し；R^{A6}は、水素原子、C₁₋₆アルキル基またはヒドロキシ基を示す）で表される基で置換された5または6員芳香環基である化合物。]

で表される化合物またはその塩；

(3) R¹が、C₁₋₆アルキル基またはC₃₋₆シクロアルキル基である、上記(1)記載の化合物；

(4) R^1 が、 C_{1-6} アルキル基である、上記(1)記載の化合物；

(5) Aが、

(1) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、または

(2) (i) ハロゲン原子および(ii) C_{1-6} アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5員芳香族複素環基

である、上記(1)記載の化合物；

(6) 環Mが、

(1) ハロゲン原子、

(2) C_{1-6} アルキル基、

(3) (i) ハロゲン原子、(ii) C_{1-6} アルコキシ基、(iii) C_{3-10} シクロアルキル基、(iv) 複素環基、および(v) C_{6-14} アリール基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

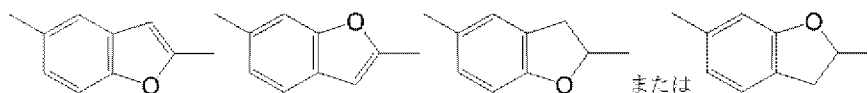
(4) (i) ハロゲン原子、および(ii) C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルコキシ基、および

(5) ヒドロキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいベンゼン環またはピリジン環である、上記(1)記載の化合物；

(7) 環Pおよび環Qが、縮合して、

[0062] [化20]



[0063] を形成する、上記(1)記載の化合物；

(8) L^1 および L^2 が、

(1) 独立して、メチレンまたはOであるか、あるいは、

(2) L^1 と L^2 とで、エチニレンまたはビニレンを形成する、上記(1)記載の化合物；

(9) Aが、

(1) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、または

(2) (i) ハロゲン原子および(ii) C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 員芳香族複素環基であり；

R^1 が、 C_{1-6} アルキル基であり；

環 M が、

(1) ハロゲン原子、

(2) C_{1-6} アルキル基、

(3) (i) ハロゲン原子、(ii) C_{1-6} アルコキシ基、(iii) C_{3-10} シクロアルキル基、(iv) 複素環基、および(v) C_{6-14} アリール基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

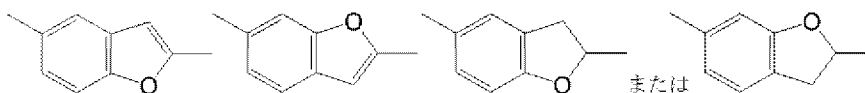
(4) (i) ハロゲン原子、および(ii) C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルコキシ基、および

(5) ヒドロキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいベンゼン環またはピリジン環であり；

環 P および環 Q が、縮合して、

[0064] [化21]



[0065] を形成し；

L^1 および L^2 が、

(1) 独立して、メチレンまたは O であるか、あるいは、

(2) L^1 と L^2 とで、エチニレンまたはビニレンを形成する、

上記 (1) 記載の化合物；

(10) N- { (1S) - 1 - [(2S) - 6 - { [4 - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - フルオロベンジル] オキシ } - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル] エチル } アセトアミドまたはその塩；

(11) N - [1 - (5 - { [6 - (シクロプロピルメトキシ) - 4 - フル

オロピリジン-3-イル] メトキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル) エチル] アセトアミドまたはその塩;

(12) N-(1-{6-[2-(4-エトキシフェニル) エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル} エチル) アセトアミドまたはその塩;

(13) N-[1-(5-{[4-(シクロプロピルメトキシ) ベンジル] オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル) エチル] アセトアミドまたはその塩;

(14) 上記(1) 記載の化合物のプロドラッグ;

(15) 上記(1) 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬;

(16) アセチル-CoAカルボキシラーゼ阻害剤である、上記(15) 記載の医薬;

(17) 肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、または癌の予防または治療剤である、上記(15) 記載の医薬;

(18) 上記(1) 記載の化合物またはそのプロドラッグを哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、または癌の予防または治療方法;

(19) 肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、または癌の予防または治療剤を製造するための、上記(1) 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用;
等に関する。

発明の効果

[0066] 化合物(I) は、ACC阻害作用を有し、肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、癌等の予防・治療に有用であり、かつ優れた薬効を有する。

[0067] [発明の詳細な説明]

以下、式（I）中の各記号の定義について詳述する。

本明細書中の「ハロゲン原子」は、特に断りのない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

本明細書中の「C₁₋₃アルキレンジオキシ基」は、特に断りのない限り、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等を意味する。

本明細書中の「C₁₋₆アルキル基」は、特に断りのない限り、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等を意味する。

[0068] 本明細書中の「C₁₋₆アルコキシ基」は、特に断りのない限り、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等を意味する。

本明細書中の「C₁₋₆アルコキシカルボニル基」は、特に断りのない限り、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等を意味する。

本明細書中の「C₁₋₆アルキルカルボニル基」は、特に断りのない限り、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、イソブタノイル、ペンタノイル、イソペンタノイル、ヘキサノイル等を意味する。

[0069] Aは、アシル基または置換されていてもよい5または6員芳香環基を示す。

[0070] Aで示される「アシル基」としては、例えば、式： $-COR^A$ 、 $-COOR^A$ 、 $-SO_3R^A$ 、 $-SO_2R^A$ 、 $-SOR^A$ 、 $-CO-NR^{A'}R^{B'}$ 、 $-CS-NR^{A'}R^{B'}$ 、 $-SO_2NR^{A'}R^{B'}$ [式中、R^Aは、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。R^{A'}およびR^{B'}は、同一または異なって、それぞれ水素原子、C₁₋₆アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいスルファモイル基、C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、置換されていてもよい炭化水素基ま

たは置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいは R^A および R^B は、隣接する窒素原子と共に置換されていてもよい含窒素複素環を形成する]で表される基等が挙げられる。

[0071] R^A 、 R^A または R^B で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{4-10} シクロアルカジエニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基等が挙げられる。

[0072] ここで、 C_{1-10} アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられる。

[0073] C_{2-10} アルケニル基としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチルー1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチルー2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチルー3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル等が挙げられる。

[0074] C_{2-10} アルキニル基としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニル等が挙げられる。

[0075] C_{3-10} シクロアルキル基としては、例えば、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、ビスシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビスシクロ[2. 2. 2]オクチル、ビス

クロ [3. 2. 1] オクチル、ビシクロ [3. 2. 2] ノニル、ビシクロ [3. 3. 1] ノニル、ビシクロ [4. 2. 1] ノニル、ビシクロ [4. 3. 1] デシル、アダマンチル等が挙げられる。

[0076] C_{3-10} シクロアルケニル基としては、例えば、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等が挙げられる。

[0077] C_{4-10} シクロアルカジエニル基としては、例えば、2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル等が挙げられる。

[0078] 上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基は、それぞれベンゼン環と縮合環基を形成していてもよく、このような縮合環基としては、例えば、インダニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル等が挙げられる。

[0079] C_{6-14} アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニリル等が挙げられる。

[0080] C_{7-13} アラルキル基としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、ビフェニリルメチル等が挙げられる。

C_{8-13} アリールアルケニル基としては、例えば、スチリル等が挙げられる。

[0081] 前記「炭化水素基」として例示した、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基および C_{2-10} アルキニル基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。

[0082] このような置換基としては、例えば、

- (1) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル）；
- (2) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
(b) ヒドロキシ基、
(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキ

シ基、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル、ナフチル）；

(3) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル）；

(4) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(d) ハロゲン原子、および

(e) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル）；

(5) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ

シーカルボニル基、

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

(e) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、および

(f) 芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；

(6) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基；

(7) (a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルコキシ基、

(c) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および

(d) 複素環基（例、テトラヒドロフリル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基；

(8) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニル）；

(9) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

(10) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいチオカルバモイル基；

(11) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基；

(12) カルボキシ基；

(13) ヒドロキシ基；

- (14) (a) ハロゲン原子、
(b) カルボキシ基、
(c) C_{1-6} アルコキシ基、
(d) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
(e) C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、
(f) 複素環基（例、テトラヒドロフリル）、および
(g) C_{3-10} シクロアルキル基
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；
- (15) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基（例、エテニルオキシ）；
- (16) C_{7-13} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）；
- (17) C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ）；
- (18) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、*tert*-ブチルカルボニルオキシ）；
- (19) (a) ハロゲン原子、および
(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールカルボニル基（例、ベンゾイル）；
- (20) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニル基（例、ピロリジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル）；
- (21) メルカプト基；
- (22) (a) ハロゲン原子、および
(b) C_{1-6} アルコキシカルボニル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ）；

(23) C_{7-13} アラルキルチオ基（例、ベンジルチオ）；

(24) C_{6-14} アリールチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオ）；

(25) シアノ基；

(26) ニトロ基；

(27) ハロゲン原子；

(28) C_{1-3} アルキレンジオキシ基；

(29) C_{1-3} アルキレンオキシ基（例、メチレンオキシ、エチレンオキシ）；

(30) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環カルボニル基（例、ピラゾリルカルボニル、ピラジニルカルボニル、イソキサゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、チアゾリルカルボニル）；

(31) (a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(b) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルコキシ基（例、シクロプロポキシ、シクロペンチルオキシ）

等が挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0083] また、前記「炭化水素基」として例示した、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{4-10} シクロアルカジェニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。

[0084] このような置換基としては、例えば、

(1) 前記した C_{1-10} アルキル基等における置換基として例示した基；

(2) (a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
(e) C_{1-6} アルコキシ基、および
(f) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基
；

(3) (a) ハロゲン原子、
(b) カルボキシ基、
(c) ヒドロキシ基、
(d) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
(e) C_{1-6} アルコキシ基、および
(f) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル
基（例、エテニル、1-プロペニル）；

(4) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル
基、
(b) ヒドロキシ基、
(c) C_{1-6} アルコキシ基、および
(d) ハロゲン原子

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{7-13} アラルキ
ル基（例、ベンジル）；

等が挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なっ
ていてもよい。

[0085] R^A 、 $R^{A'}$ または $R^{B'}$ で示される「置換されていてもよい複素環基」にお
ける「複素環基」としては、芳香族複素環基および非芳香族複素環基が挙げ
られる。

[0086] ここで、芳香族複素環基としては、例えば、環構成原子として炭素原子以
外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし
4 個含有する 4 ないし 7 員（好ましくは 5 または 6 員）の単環式芳香族複素

環基および縮合芳香族複素環基が挙げられる。該縮合芳香族複素環基としては、例えば、これら4ないし7員の単環式芳香族複素環基に対応する環と、1または2個の窒素原子を含む5または6員の芳香族複素環（例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン）、1個の硫黄原子を含む5員の芳香族複素環（例、チオフェン）およびベンゼン環から選ばれる1または2個が縮合した環から誘導される基等が挙げられる。

[0087] 芳香族複素環基の好適な例としては、

フリル（例、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例、2-チエニル、3-チエニル）、ピリジル（例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリミジニル（例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル）、ピリダジニル（例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピラジニル（例、2-ピラジニル）、ピロリル（例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル）、ピラゾリル（例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、チアゾリル（例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、イソチアゾリル（例、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル）、オキサゾリル（例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソオキサゾリル（例、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル）、オキサジアゾリル（例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）、チアジアゾリル（例、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）、トリアゾリル（例、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）、テトラゾリル（例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル）、トリアジニル（例、1, 2, 4-トリアジン-1-イル、1, 2, 4-トリアジン-3-イル）等の単環式芳香族複素環基；

キノリル（例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、6-キノリル）、イソキノリル（例、3-イソキノリル）、キナゾリル（例、2-キナゾリル、4-キナゾリル）、キノキサリル（例、2-キノキサリル、6-キノキサリル）、ベンゾフラニル（例、2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル）、ベンゾチエニル（例、2-ベンゾチエニル、3-ベンゾチエニル）、ベンズオキサゾリル（例、2-ベンズオキサゾリル）、ベンズイソオキサゾリル（例、7-ベンズイソオキサゾリル）、ベンゾチアゾリル（例、2-ベンゾチアゾリル）、ベンズイミダゾリル（例、ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンズイミダゾール-5-イル）、ベンゾトリアゾリル（例、1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル）、インドリル（例、インドール-1-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、インドール-5-イル）、インダゾリル（例、1H-インダゾール-3-イル）、ピロロピラジニル（例、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジーン-2-イル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジーン-6-イル）、イミダゾピリジニル（例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジーン-2-イル、1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジーン-2-イル、2H-イミダゾ[1, 2-a]ピリジーン-3-イル）、チエノピリジニル（例、チエノ[2, 3-b]ピリジーン-3-イル）、イミダゾピラジニル（例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジーン-2-イル）、ピラゾロピリジニル（例、1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジーン-3-イル）、ピラゾロチエニル（例、2H-ピラゾロ[3, 4-b]チオフェン-2-イル）、ピラゾロトリアジニル（例、ピラゾロ[5, 1-c][1, 2, 4]トリアジーン-3-イル）、ピリドピリジニル（例、ピリド[2, 3-b]ピリジーン-3-イル）、チエノピリジル（例、チエノ[2, 3-b]ピリジーン-3-イル）等の縮合芳香族複素環基；
等が挙げられる。

[0088] 非芳香族複素環基としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含

有する4ないし7員（好ましくは5または6員）の単環式非芳香族複素環基および縮合非芳香族複素環基が挙げられる。該縮合非芳香族複素環基としては、例えば、これら4ないし7員の単環式非芳香族複素環基に対応する環と、1または2個の窒素原子を含む5または6員の芳香族複素環（例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン）、1個の硫黄原子を含む5員の芳香族複素環（例、チオフェン）およびベンゼン環から選ばれる1または2個の環が縮合した環から誘導される基、ならびに該基の部分飽和により得られる基等が挙げられる。

[0089] 非芳香族複素環基の好適な例としては、

ピロリジニル（例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル）、ピペリジニル（例、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル）、モルホリニル（例、モルホリノ）、チオモルホリニル（例、チオモルホリノ）、ピペラジニル（例、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、3-ピペラジニル）、ヘキサメチレンイミニル（例、ヘキサメチレンイミン-1-イル）、オキサゾリジニル（例、オキサゾリジン-2-イル）、チアゾリジニル（例、チアゾリジン-2-イル）、イミダゾリジニル（例、イミダゾリジン-2-イル、イミダゾリジン-3-イル）、オキサゾリニル（例、オキサゾリン-2-イル）、チアゾリニル（例、チアゾリン-2-イル）、イミダゾリニル（例、イミダゾリン-2-イル、イミダゾリン-3-イル）、ジオキソリル（例、1, 3-ジオキソール-4-イル）、ジオキソラニル（例、1, 3-ジオキソラン-4-イル）、ジヒドロオキサジアゾリル（例、4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）、ピラニル（例、4-ピラニル）、テトラヒドロピラニル（例、2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル）、チオピラニル（例、4-チオピラニル）、テトラヒドロチオピラニル（例、2-テトラヒドロチオピラニル、3-テトラヒドロチオピラニル、4-テトラヒドロチオピラニル）、テトラヒドロフリル（例、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロフラン-2-イル）、ピラゾリジニル（例、ピラゾリジン-

1-イル、ピラゾリジン-3-イル)、ピラゾリニル(例、ピラゾリン-1-イル)、テトラヒドロピリミジニル(例、テトラヒドロピリミジン-1-イル)、ジヒドロトリアゾリル(例、2, 3-ジヒドロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)、テトラヒドロトリアゾリル(例、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)等の単環式非芳香族複素環基;

ジヒドロインドリル(例、2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)、ジヒドロイソインドリル(例、1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)、ジヒドロベンゾフラニル(例、2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)、ジヒドロベンゾジオキシニル(例、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル)、ジヒドロベンゾジオキセピニル(例、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピニル)、テトラヒドロベンゾフラニル(例、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)、クロメニル(例、4H-クロメン-2-イル、2H-クロメン-3-イル)、ジヒドロクロメニル(例、3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル)、ジヒドロキノリニル(例、1, 2-ジヒドロキノリン-4-イル)、テトラヒドロキノリニル(例、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)、ジヒドロイソキノリニル(例、1, 2-ジヒドロイソキノリン-4-イル)、テトラヒドロイソキノリニル(例、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)、ジヒドロフタラジニル(例、1, 4-ジヒドロフタラジン-4-イル)等の縮合非芳香族複素環基; 等が挙げられる。

[0090] R^A 、 $R^{A'}$ または $R^{B'}$ で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^A 、 $R^{A'}$ または $R^{B'}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。また該複素環基が「非芳香族複素環基」である場合、置換基と

してオキソ基がさらに含まれる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0091] R^A および R^B が隣接する窒素原子と共に形成する「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1または2個含んでいてもよい5ないし7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。

[0092] 該「含窒素複素環」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^A 、 R^A または R^B で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0093] 「アシル基」の好適な例としては、

(1) ホルミル基；

(2) カルボキシ基；

(3) (i) ハロゲン原子、

(ii) アミノ基、

(iii) カルボキシル基、

(iv) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(v) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および

(vi) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基；

(4) (i) ハロゲン原子、

(ii) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および

(iii) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基；

(5) C_{3-10} シクロアルキルカルボニル基（例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル）；

(6) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリールカルボニル基（例、ベンゾイル）；

(7) (i) (a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(c) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(d) C_{1-6} アルコキシ基、および

(e) 芳香族複素環基（例、フリル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(ii) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル）、

(iii) (a) ハロゲン原子、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および

(c) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(iv) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、および

(v) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、ピリジル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

(8) (i) ハロゲン原子、および

(ii) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、イソプロピルスル

ホニル) ;

(9) (i) ハロゲン原子、および

(ii) C_{1-6} アルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール
スルホニル基 (例、ベンゼンスルホニル) ;

(10) C_{3-10} シクロアルキルスルホニル基 (例、シクロプロピルスルホニル)

;

(11) (i) (a) ハロゲン原子、および

(b) オキソ基で置換されていてもよい非芳香族複素環基 (例、ピロリ
ジニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基
から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基

;

(12) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基か
ら選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいチオカルバモイル基

;

(13) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基か
ら選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環カル
ボニル基 (例、フリルカルボニル、チエニルカルボニル、ピラゾリルカルボ
ニル、ピリジルカルボニル、イソオキサゾリルカルボニル、チアゾリルカル
ボニル) ;

(14) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基か
ら選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環カ
ルボニル基 (例、テトラヒドロフリルカルボニル、テトラヒドロピラニルカ
ルボニル) ;

等が挙げられる。

[0094] Aで示される「アシル基」は、好ましくは、

(1) (i) アミノ基、

(ii) カルボキシシル基、

(iii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

(iv) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および

(v) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、イソアミル）；

(2) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）；

(3) C_{3-10} シクロアルキルカルボニル基（例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル）；

(4) C_{6-14} アリールカルボニル基（例、ベンゾイル）；

(5) (i) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）、

(ii) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル）

、

(iv) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、および

(v) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、ピリジル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

(6) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）；

(7) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）；

(8) C_{3-10} シクロアルキルスルホニル基（例、シクロプロピルスルホニル）；

(9) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい

芳香族複素環カルボニル基（例、フリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、イソオキサゾリルカルボニル、チアゾリルカルボニル）；

(10) 非芳香族複素環カルボニル基（例、テトラヒドロピラニルカルボニル）

；

等である。

[0095] Aで示される「置換されていてもよい5または6員芳香環基」における「5または6員芳香環基」としては、例えば、フェニル；ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル（1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル）、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどが挙げられる。

[0096] 当該「5または6員芳香環基」は、好ましくは、フェニルまたは5員芳香族複素環基であり、より好ましくは、5員芳香族複素環基であり、特に好ましくは、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル等である。

[0097] Aで示される「置換されていてもよい5または6員芳香環基」における「5または6員芳香環基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^A 、 $R^{A'}$ または $R^{B'}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0098] Aで示される「置換されていてもよい5または6員芳香環基」は、好ましくは、

(1) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基；

(2) (a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルコキシ基、および

(c) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基；

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

(4) カルボキシ基；

(5) ヒドロキシ基；

(6) ハロゲン原子；

(7) (a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および

(e) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

等から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニルまたは 5 員芳香族複素環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル）である。

[0099] Aは、好ましくは、

(1) (i) アミノ基、

(ii) カルボキシル基、

(iii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

(iv) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および

(v) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、イ

ソアミル) ;

(2) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、tert-ブトキシカルボニル) ;

(3) C_{3-10} シクロアルキルカルボニル基 (例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル) ;

(4) C_{6-14} アリールカルボニル基 (例、ベンゾイル) ;

(5) (i) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)、

(ii) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシル)

、

(iv) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル)、および

(v) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい芳香族複素環基 (例、ピリジル)

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基 ;

(6) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル) ;

(7) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基 (例、ベンゼンスルホニル) ;

(8) C_{3-10} シクロアルキルスルホニル基 (例、シクロプロピルスルホニル) ;

(9) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環カルボニル基 (例、フリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、イソオキサゾリルカルボニル、チアゾリルカルボニル) ;

(10) 非芳香族複素環カルボニル基 (例、テトラヒドロピラニルカルボニル)

;

(11) (i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基、

(ii) (a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルコキシ基、および

(c) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(iii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(iv) カルボキシ基、

(v) ヒドロキシ基、

(vi) ハロゲン原子、

(vii) (a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および

(e) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基等から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニルまたは 5 員芳香族複素環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル）；
等である。

[0100] A は、より好ましくは、

(1) (i) アミノ基、

(ii) カルボキシル基、

(iii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

(iv) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および

(v) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル

カルボニル基（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、イソアミル）；

(2) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）；

(3) (i) 1ないし3個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）、

(ii) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル）

、

(iv) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、および

(v) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、ピリジル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

(4) (i) ハロゲン原子および(ii) C_{1-6} アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニルまたは5員芳香族複素環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル）；

等である。

[0101] Aは、特に好ましくは、

(1) C_{1-6} アルキルカルボニル基、または

(2) (i) ハロゲン原子および(ii) C_{1-6} アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5員芳香族複素環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル）

である。

[0102] ここで、Aは、

(a) α -アミノイソブチロイル基ではなく、かつ

(b) $-CO-(CH_2)_3-COOR^{A1}$ (R^{A1} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す) または $-CO-NR^{A2}-CR^{A3}R^{A4}-CR^{A5}R^{A6}-COOR$

A⁷ (R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{A5}およびR^{A7}は、独立して、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示し；R^{A6}は、水素原子、C₁₋₆アルキル基またはヒドロキシ基を示す)で置換された5または6員芳香環基ではない。

[0103] 環Mは、さらに置換されていてもよく、縮合していてもよい5ないし7員環を示す。

環Mで示される「さらに置換されていてもよく、縮合していてもよい5ないし7員環」における「5ないし7員環」としては、ベンゼン、C₅₋₇シクロアルカン、C₅₋₇シクロアルケン、C₅₋₇シクロアルカジエン、5ないし7員芳香族複素環および5ないし7員非芳香族複素環が挙げられる。

[0104] 該C₅₋₇シクロアルカンとしては、シクロペンタン、シクロヘキサンおよびシクロヘプタンが挙げられる。

該C₅₋₇シクロアルケンとしては、1-シクロペンテン、1-シクロヘキセンおよび1-シクロペンテンが挙げられる。

該C₅₋₇シクロアルカジエンとしては、1, 3-シクロペンタジエン、1, 3-シクロヘキサジエン、1, 4-シクロヘキサジエン、1, 3-シクロヘプタジエンおよび1, 4-シクロヘプタジエンが挙げられる。

[0105] 該5ないし7員芳香族複素環としては、R^A、R^{A'}またはR^{B'}で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」として例示した単環式芳香族複素環基に対応する環のうち5ないし7員のものが挙げられる。具体的には、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール(1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、1, 3, 4-トリアゾール)、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等が挙げられる。

[0106] 該5ないし7員非芳香族複素環としては、R^A、R^{A'}またはR^{B'}で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」として例示した単環式非芳香族複素環基に対応する環のうち5ないし7員のものが挙げられる。具体的には、ピロリン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホ

リン、チオモルホリン、ピラゾリン、ピラゾリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン（1, 2, 3-トリアゾリン、1, 2, 4-トリアゾリン、1, 3, 4-トリアゾリン）、トリアゾリジン（1, 2, 3-トリアゾリジン、1, 2, 4-トリアゾリジン、1, 3, 4-トリアゾリジン）、テトラゾリン、テトラゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、チアゾリン、チアゾリジン、イソチアゾリン、イソチアゾリジン、オキサジアゾリン、オキサジアゾリジン、チアジアゾリン、チアジアゾリジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロトリアジン、テトラヒドロトリアジン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、チオピラン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジオキサン、ジオキソラン、ジオキソール、アゼパン、アゼピン、オキサゼパン、オキサゼピン、チアゼパン、チアゼピン、ジアゼパン、ジアゼピン等が挙げられる。

[0107] 該「5ないし7員環」は縮合していてもよく、例えば、該「5ないし7員環」と、5ないし7員の単環式芳香族複素環、ベンゼン、およびこれらの環が部分飽和した環から選ばれる環とが縮合した環が挙げられる。

ここで、5ないし7員の単環式芳香族複素環としては、 R^A 、 $R^{A'}$ または $R^{B'}$ で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」として例示した単環式芳香族複素環基に対応する環のうち5ないし7員のものが挙げられる。具体的には、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール（1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、1, 3, 4-トリアゾール）、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等が挙げられる。

[0108] 該「縮合していてもよい5ないし7員環」の具体例としては、

インドール、イソインドール、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾトリアゾール、ベンズオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、シンノリン、フタラジン、ピロロピリジン、イミダゾピリジン、チエノピリジン、ピラゾロピリジン、ピリドピリジン、ピロロピリミジン、イミダゾピリミジン、チエノピリミジン、ピラゾロピリミジン、ピリドピリミジン、ピロロピリダジン、イミダゾピリダジン、チエノピリダジン、ピラゾロピリダジン、ピリドピリダジン、ピロロピラジン、イミダゾピラジン、チエノピラジン、ピラゾロピラジン、ピリドピラジン、ジヒドロインドール、ジヒドロイソインドール、ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、テトラヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロベンゾジオキシン、ジヒドロベンゾジオキセピン、クロメン、ジヒドロクロメン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン

等が挙げられる。

[0109] 該「縮合していてもよい5ないし7員環」は、好ましくは、ベンゼン、ピリジン、ジヒドロベンゾフラン、ベンズオキサゾール等であり、より好ましくは、ベンゼン、ピリジン等である。

[0110] 該「縮合していてもよい5ないし7員環」は、基 L^2 に加えて、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^A 、 $R^{A'}$ または $R^{B'}$ で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0111] 好ましい置換基としては、

(1)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

- (2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル、プロピル）、
 - (3) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、
 - (ii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、
 - (iii) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル）、
 - (iv) 複素環基（例、テトラヒドロフリル）、
 - (v) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および
 - (vi) C_{1-6} アルキルチオ基（例、メチルチオ）
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ）、
- (4) C_{1-6} アルキルチオ基（例、エチルチオ）、
 - (5) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ）、
 - (6) 芳香族複素環基（例、ピラゾリル）、
 - (7) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および
 - (ii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルコキシ基（例、シクロプロポキシ、シクロペンチルオキシ）、
- (8) ヒドロキシ基、
 - (9) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、
 - (10) 芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、
 - (11) C_{1-3} アルキレンジオキシ基（例、メチレンジオキシ）
- 等が挙げられる。

[0112] 環Mは、好ましくは、

- (1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、
- (2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル、プロピル）、
- (3) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、
 - (ii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル）、

(iv) 複素環基（例、テトラヒドロフリル）、

(v) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および

(vi) C_{1-6} アルキルチオ基（例、メチルチオ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ）、

(4) C_{1-6} アルキルチオ基（例、エチルチオ）、

(5) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ）、

(6) 芳香族複素環基（例、ピラゾリル）、

(7) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルコキシ基（例、シクロプロポキシ、シクロペンチルオキシ）、

(8) ヒドロキシ基、

(9) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(10) 芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、

(11) C_{1-3} アルキレンジオキシ基（例、メチレンジオキシ）

等から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、ピリジン、ジヒドロベンゾフラン、ベンズオキサゾール等である。

[0113] 環Mは、より好ましくは、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル、プロピル）、

(3) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(ii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル）、

(iv) 複素環基（例、テトラヒドロフリル）、

(v) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）および

(vi) C_{1-6} アルキルチオ基（例、メチルチオ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ）、

(4) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルコキシ基（例、シクロプロポキシ、シクロペンチルオキシ）、

(5) ヒドロキシ基、

(6) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(7) 芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、

(8) C_{1-3} アルキレンジオキシ基（例、メチレンジオキシ）

等から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、ピリジン等である。

[0114] 環Mは、さらに好ましくは、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル、プロピル）、

(3) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(ii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル）、

(iv) 複素環基（例、テトラヒドロフリル）、および

(v) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ）、

(4) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルコキシ基（例、シクロプロポキシ、シクロペンチルオキシ）、

(5) ヒドロキシ基

等から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、ピリジン等である。

[0115] 環 P および環 Q は、

(1) 環 P はさらに置換されていてもよい 5 員複素環を示し、環 Q はさらに置換されていてもよい 6 員環を示し、かつ、環 P と環 Q とで縮合してさらに置換されていてもよい二環性芳香族複素環を形成するか、あるいは、

(2) 環 P はさらに置換されていてもよい 5 員非芳香環を示し、環 Q はさらに置換されていてもよい 6 員芳香環を示し、かつ、環 P と環 Q とで縮合してさらに置換されていてもよい二環性非芳香環を形成する。

[0116] 環 P および環 Q が、

「(1) 環 P はさらに置換されていてもよい 5 員複素環を示し、環 Q はさらに置換されていてもよい 6 員環を示し、かつ、環 P と環 Q とで縮合してさらに置換されていてもよい二環性芳香族複素環を形成する」場合

[0117] 環 P で示される「さらに置換されていてもよい 5 員複素環」における「5

員複素環」としては、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール（1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、1, 3, 4-トリアゾール）、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、フラン、チオフェンなどが挙げられる。

[0118] 環 P で示される「さらに置換されていてもよい 5 員複素環」における「5 員複素環」は、基 $-CH(R^1)NH-A$ に加えて、置換可能な位置に 1 ないし 2 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^A 、 $R^{A'}$ または $R^{B'}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」にお

ける「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有しているもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0119] 環Pで示される「さらに置換されていてもよい5員複素環」における「5員複素環」のさらなる置換基としては、好ましくは、

(1) ハロゲン原子（例、塩素原子）、

(2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

等が挙げられる。

[0120] 環Qで示される「さらに置換されていてもよい6員環」における「6員環」としては、ベンゼン、ピリジン、テトラヒドロピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等が挙げられる。

[0121] 環Qで示される「さらに置換されていてもよい6員環」における「6員環」は、基 L^1 に加えて、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有しているもよい。このような置換基としては、例えば、 R^A 、 $R^{A'}$ または $R^{B'}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有しているもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0122] 環Qで示される「さらに置換されていてもよい6員環」における「6員環」のさらなる置換基としては、好ましくは、

(1) ハロゲン原子（例、塩素原子）、

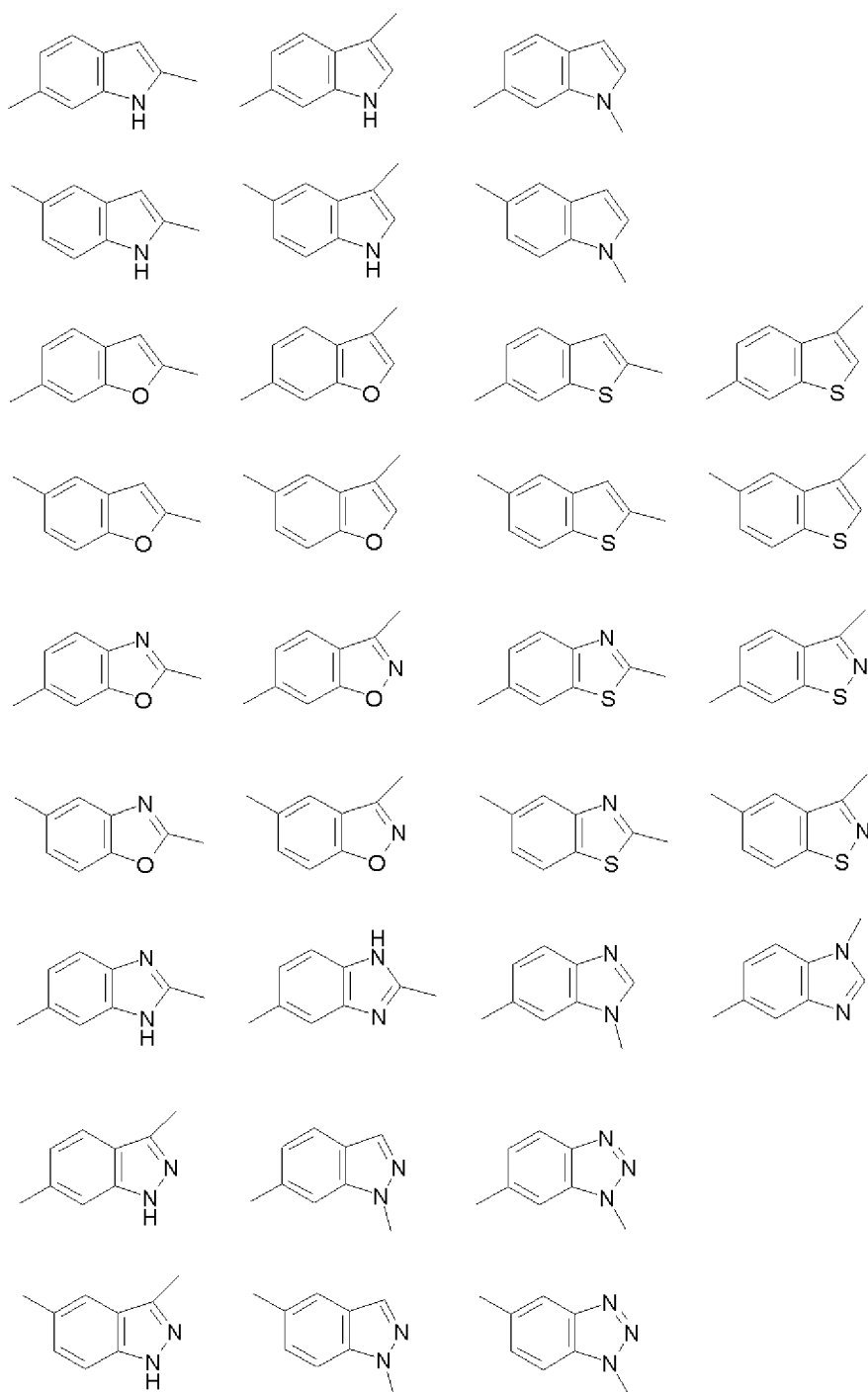
(2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

等が挙げられる。

[0123] 環Pと環Qとで縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性芳香族複素環」における「二環性芳香族複素環」の具体例としては、

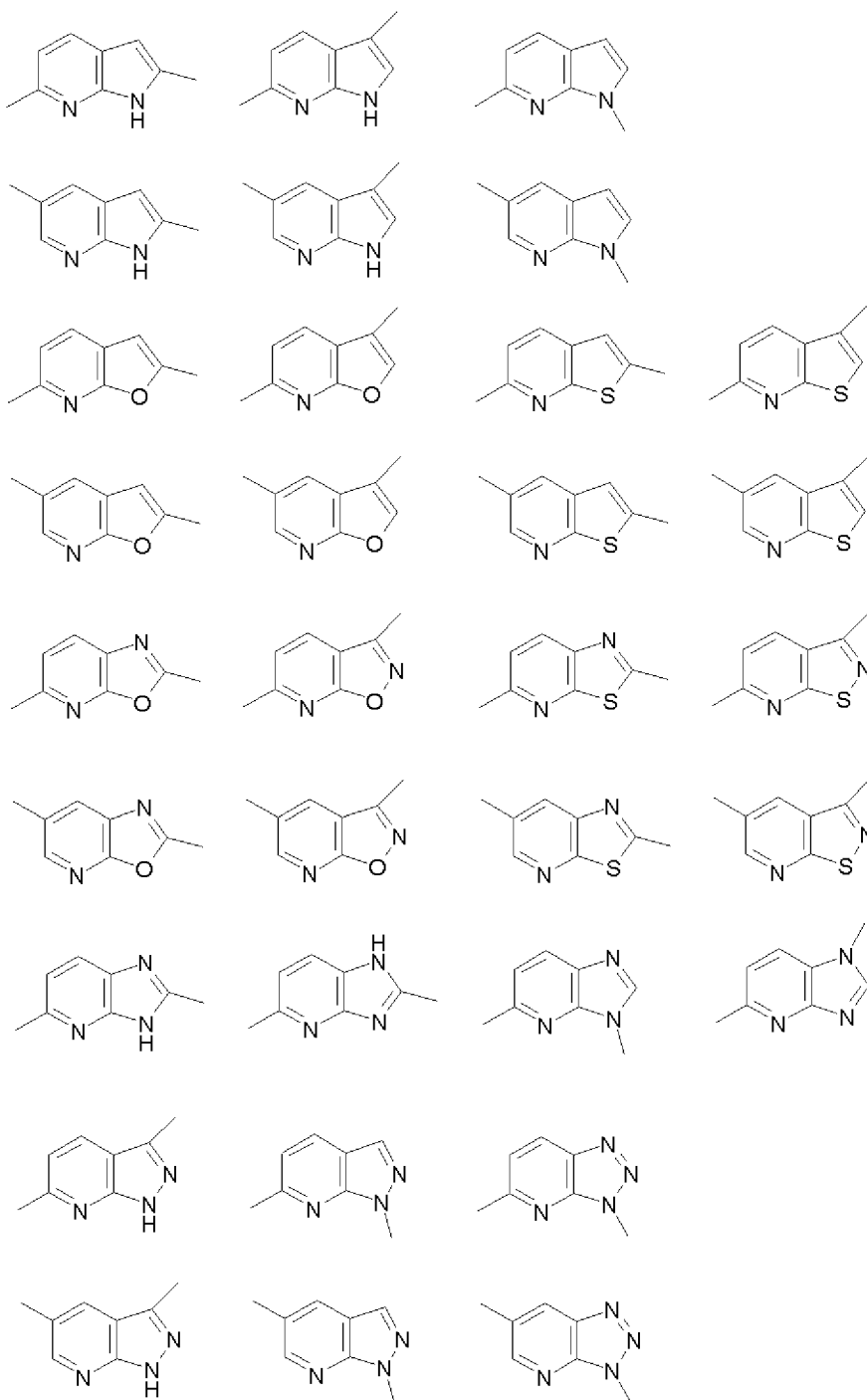
[0124]

[化22]



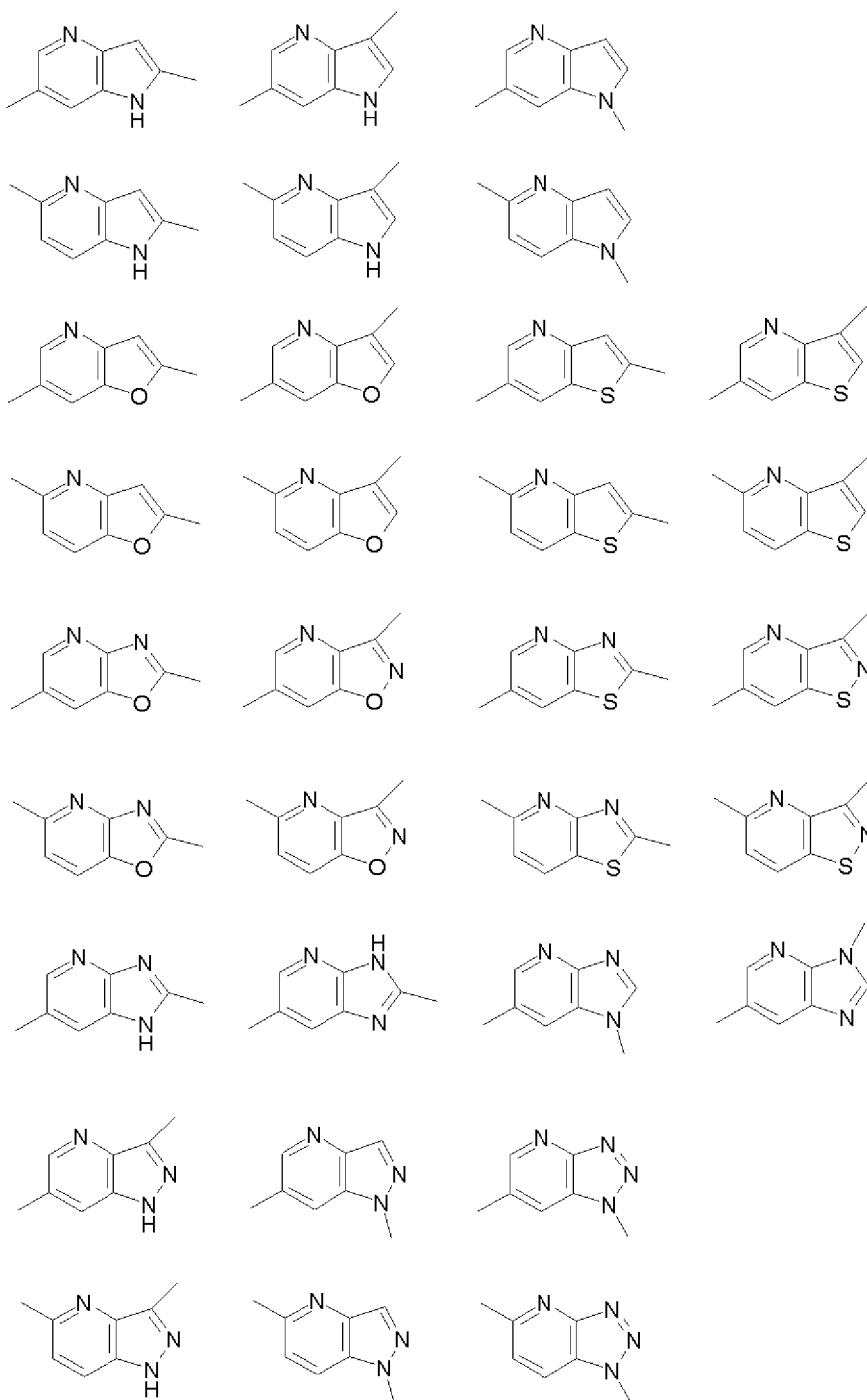
[0125]

[化23]



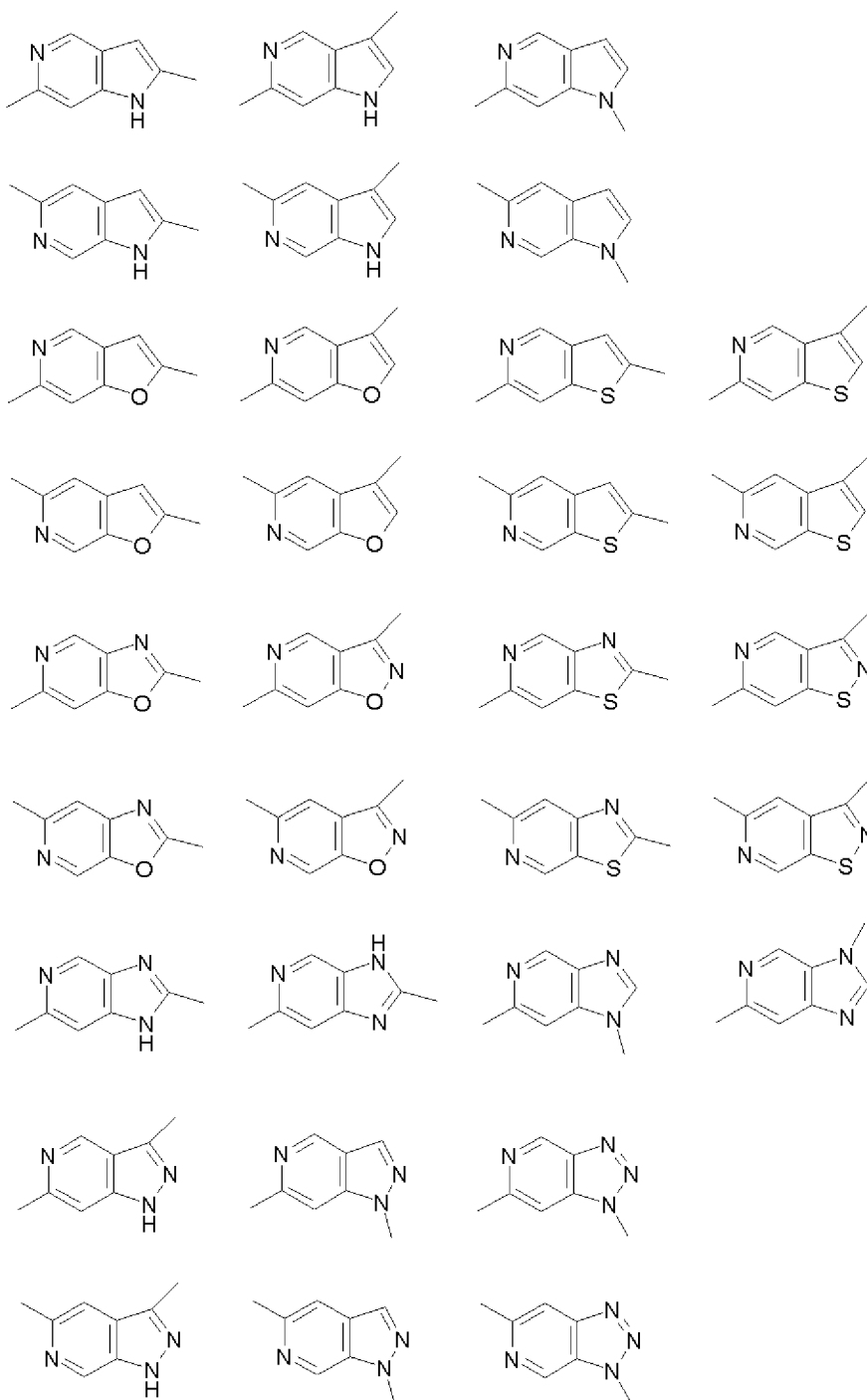
[0126]

[化24]



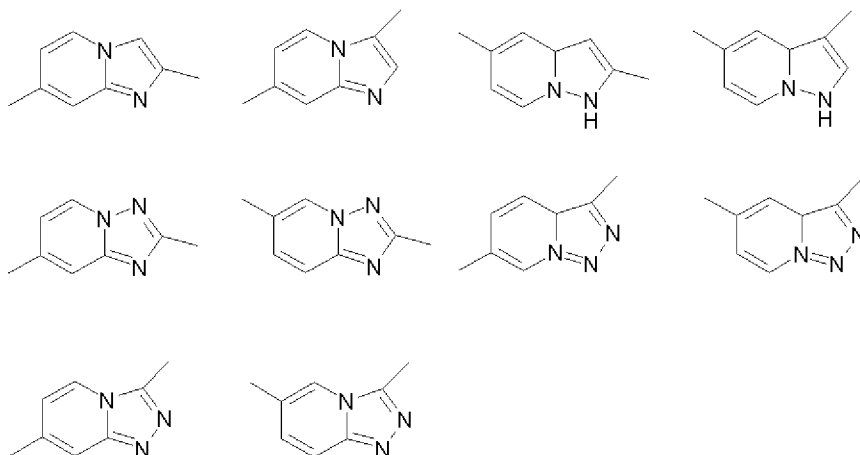
[0127]

[化25]



[0128]

[化26]



[0129] 等が挙げられる。

[0130] 環Pと環Qとで縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性芳香族複素環」における「二環性芳香族複素環」は、基-CH(R¹)-NH-A および基L¹に加えて、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、R^A、R^{A'} またはR^{B'} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したC₃₋₁₀シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0131] 環Pと環Qとで縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性芳香族複素環」における「二環性芳香族複素環」のさらなる置換基としては、好ましくは、

- (1) ハロゲン原子（例、塩素原子）、
 - (2) C₁₋₆アルキル基（例、メチル）
- 等が挙げられる。

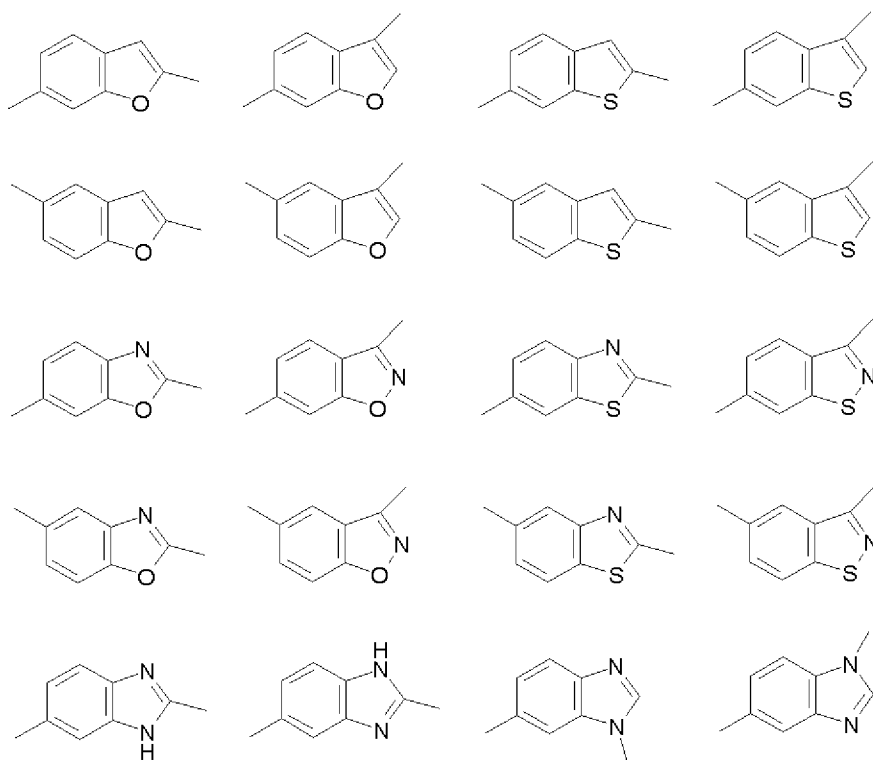
[0132] 環Pと環Qとで縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性芳香族複素環」としては、好ましくは、

- (1) ハロゲン原子（例、塩素原子）、
- (2) C₁₋₆アルキル基（例、メチル）

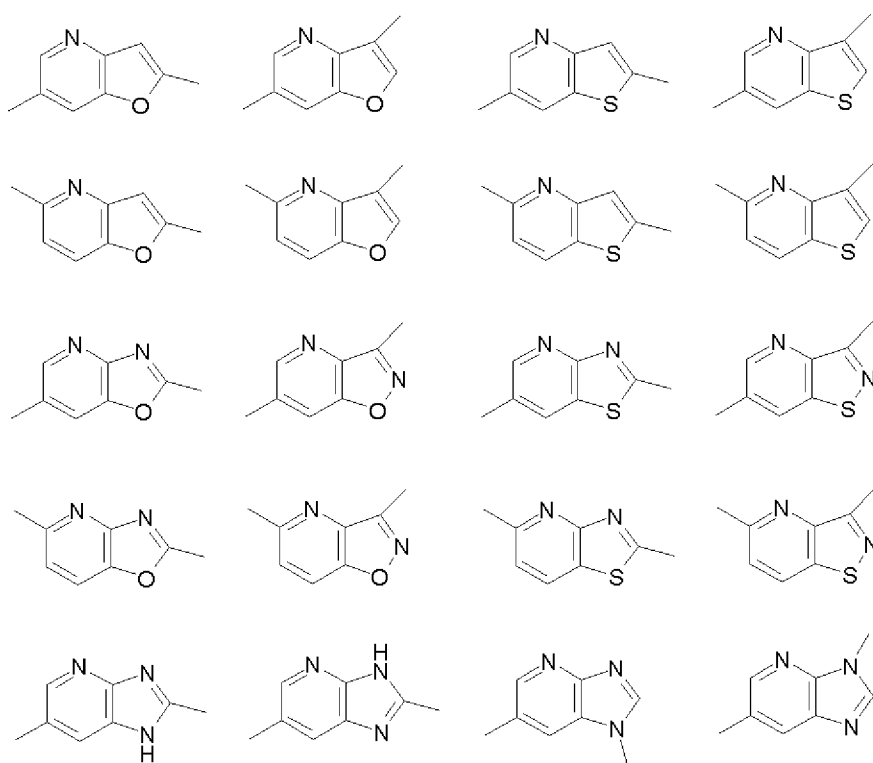
等から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

[0133]

[化27]

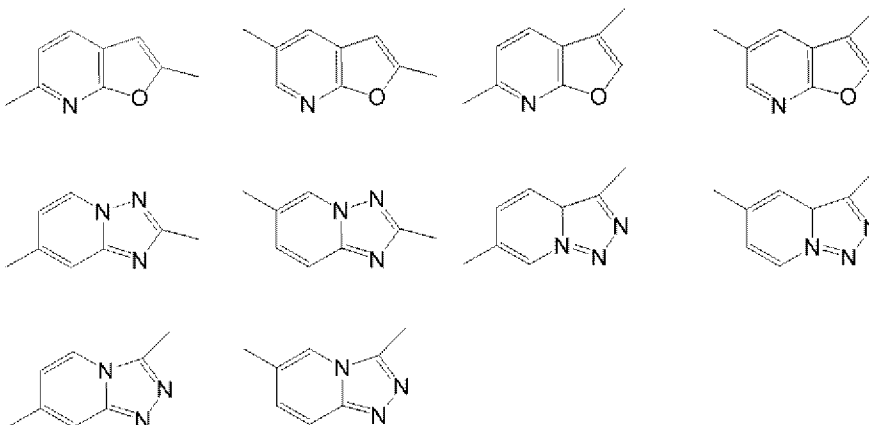


[0134] [化28]



[0135]

[化29]



[0136] 等である。

[0137] 環Pおよび環Qが、

「(2) 環Pはさらに置換されていてもよい5員非芳香環を示し、環Qはさらに置換されていてもよい6員芳香環を示し、かつ、環Pと環Qとで縮合してさらに置換されていてもよい二環性非芳香環を形成する」場合

[0138] 環Pで示される「さらに置換されていてもよい5員非芳香環」における「5員非芳香環」としては、シクロペンテン、ジヒドロフラン、ジヒドロチオフェン、ジヒドロピロール、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロピラゾール、ジヒドロトリアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロイソチアゾールなどが挙げられる。

[0139] 環Pで示される「さらに置換されていてもよい5員非芳香環」における「5員非芳香環」は、基-CH(R¹)-NH-Aに加えて、置換可能な位置に1ないし2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、R^A、R^{A'} またはR^{B'} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したC₃₋₁₀シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0140] 環Pで示される「さらに置換されていてもよい5員非芳香環」における「5員非芳香環」のさらなる置換基としては、好ましくは、

- (1) ハロゲン原子（例、塩素原子）、
- (2) C₁₋₆アルキル基（例、メチル）

等が挙げられる。

[0141] 環Qで示される「さらに置換されていてもよい6員芳香環」における「6員芳香環」としては、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等が挙げられる。

[0142] 環Qで示される「さらに置換されていてもよい6員芳香環」における6員芳香環は、基L¹に加えて、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、R^A、R^{A'} またはR^{B'} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したC₃₋₁₀シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0143] 環Qで示される「さらに置換されていてもよい6員芳香環」における「6員芳香環」のさらなる置換基としては、好ましくは、

(1)ハロゲン原子（例、塩素原子）、

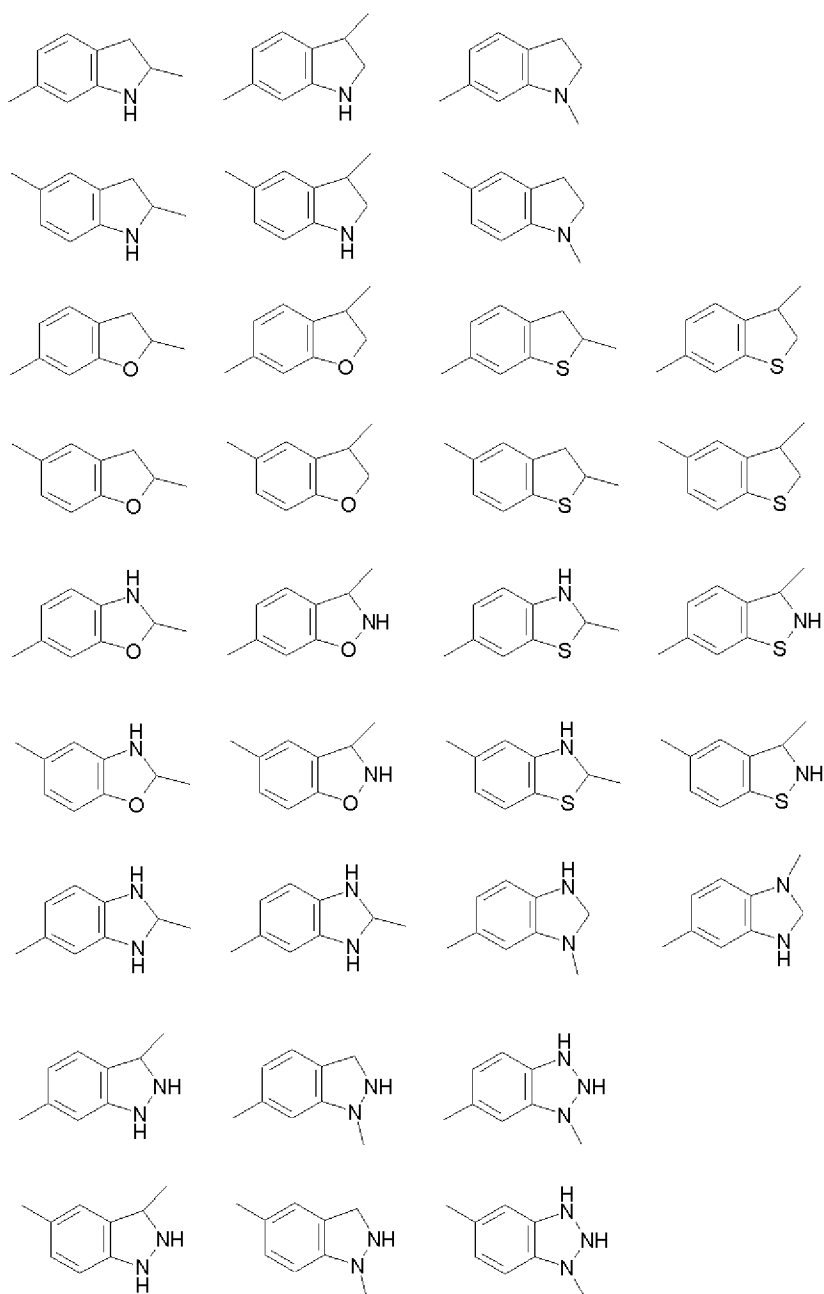
(2)C₁₋₆アルキル基（例、メチル）

等が挙げられる。

[0144] 環Pと環Qとで縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性非芳香環」における「二環性非芳香環」の具体例としては、

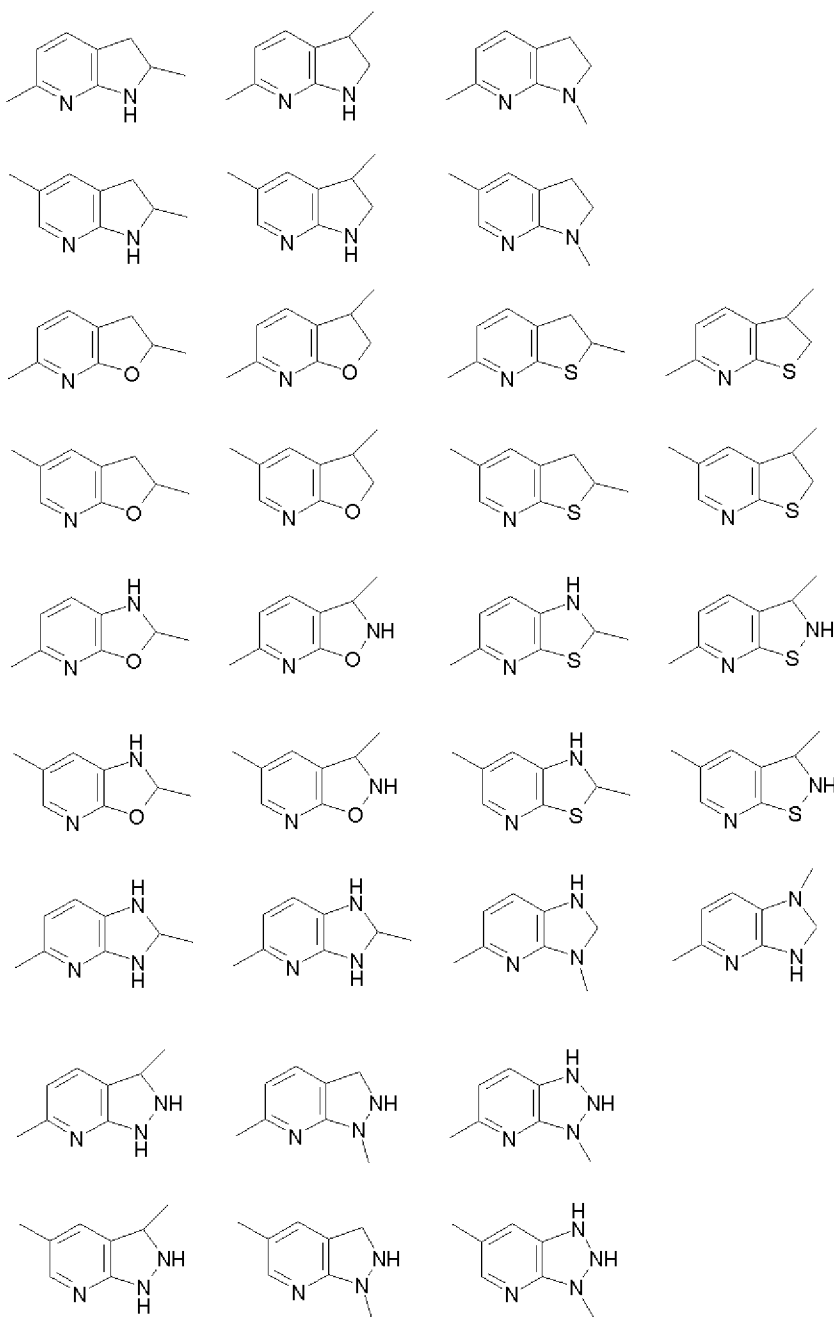
[0145]

[1730]



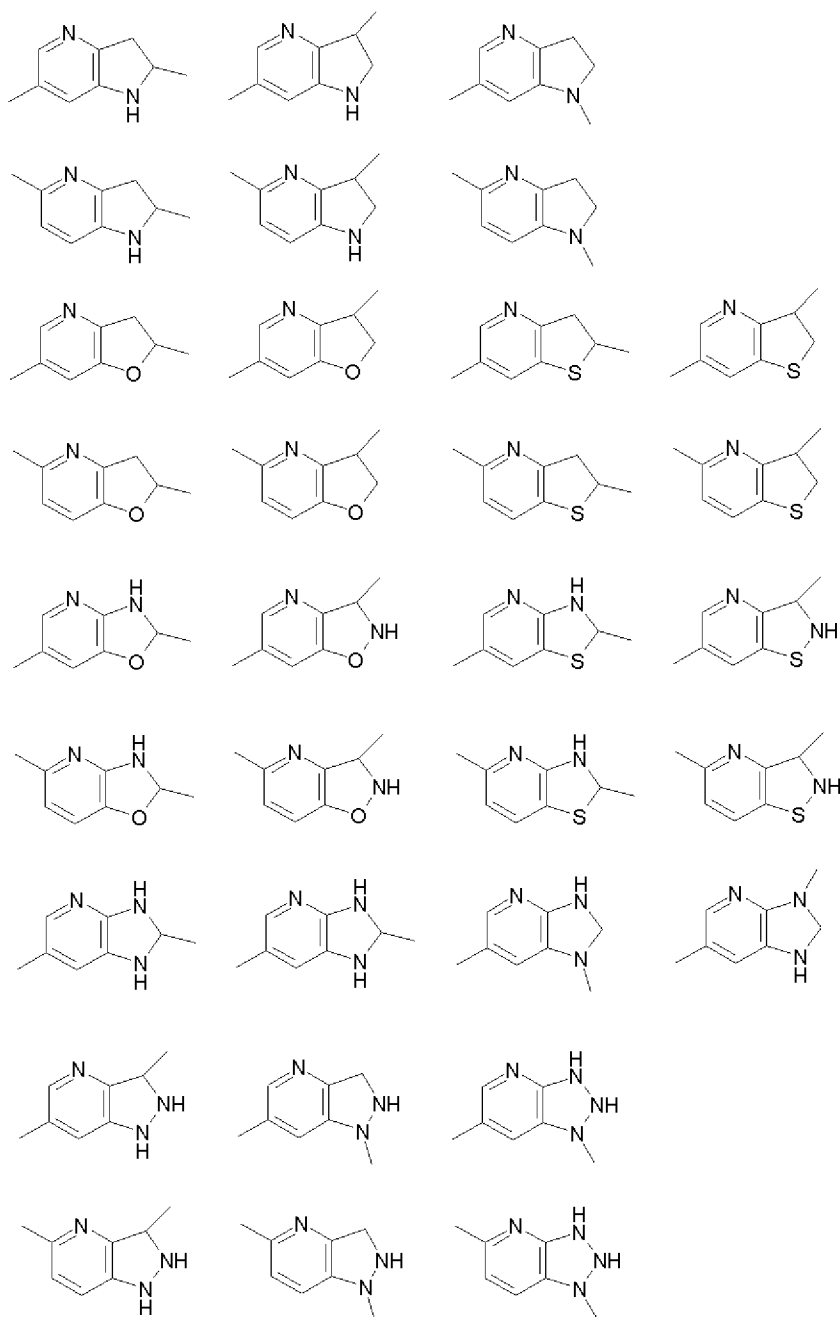
[0146]

[化31]



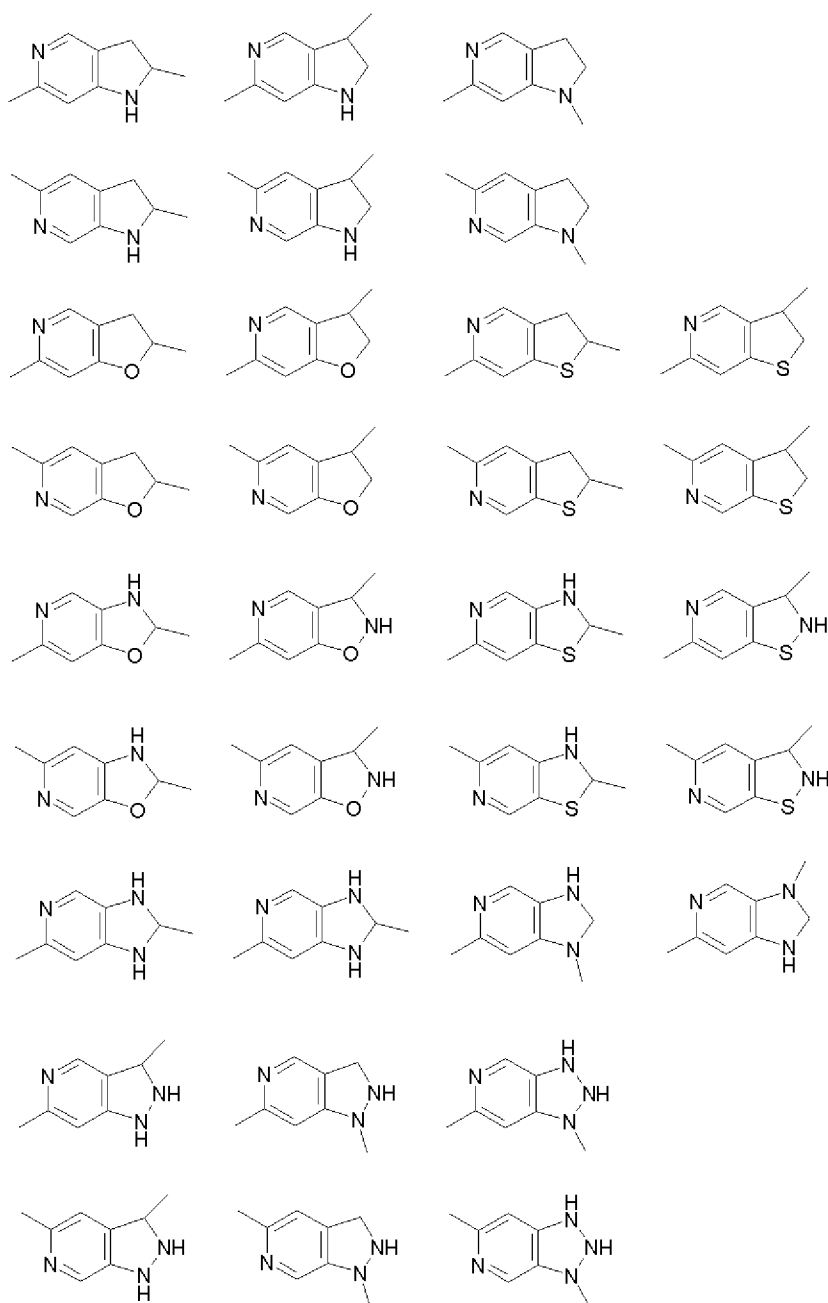
[0147]

[化32]



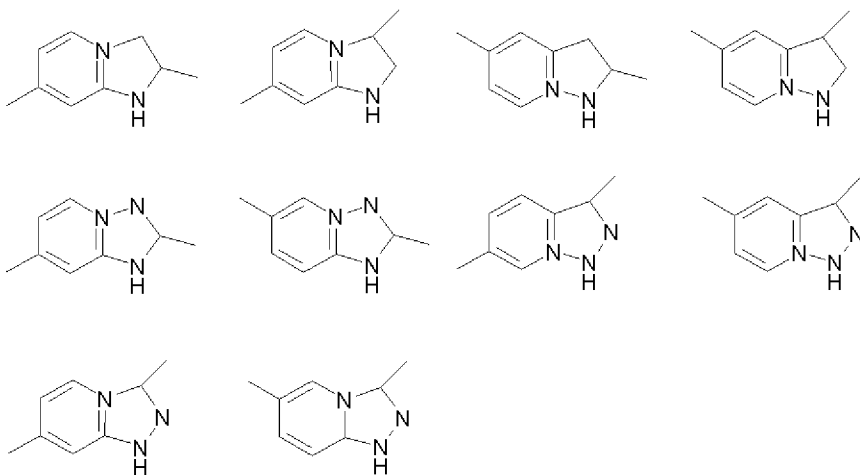
[0148]

[化33]

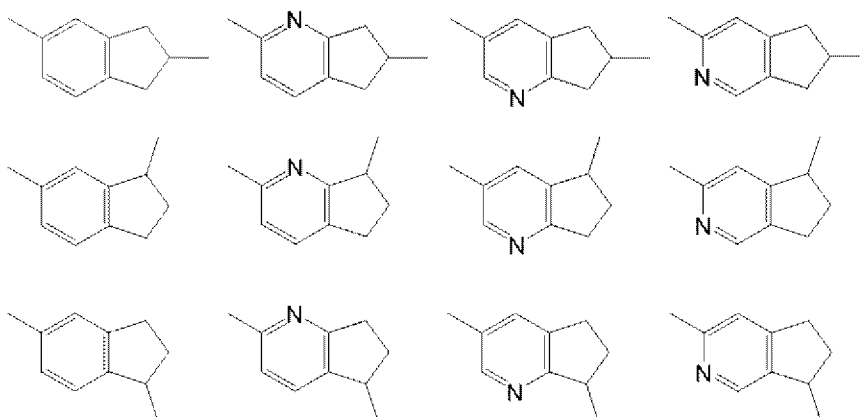


[0149]

[化34]



[0150] [化35]



[0151] 等が挙げられる。

[0152] 環Pと環Qとで縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性非芳香環」における「二環性非芳香環」は、基-CH(R¹)-NH-Aおよび基L¹に加えて、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、R^A、R^{A'}またはR^{B'}で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したC₃₋₁₀シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0153] 環Pと環Qとで縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性非芳香環」における「二環性非芳香環」のさらなる置換基としては、好ましくは、

(1) ハロゲン原子（例、塩素原子）、

(2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

等が挙げられる。

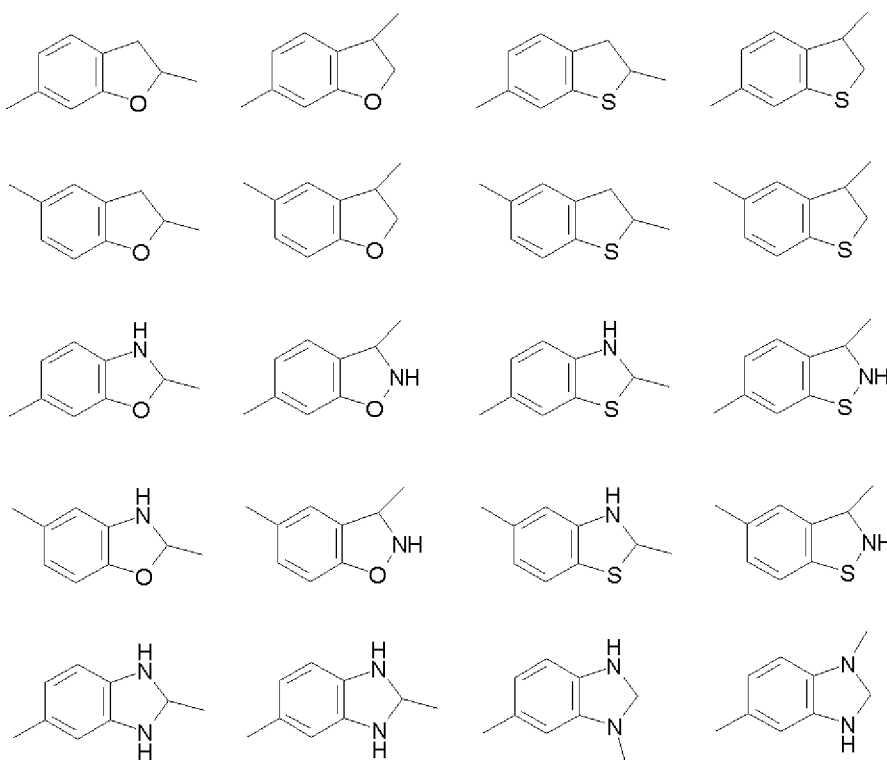
[0154] 環Pと環Qとで縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性非芳香環」としては、好ましくは、

(1) ハロゲン原子（例、塩素原子）、

(2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

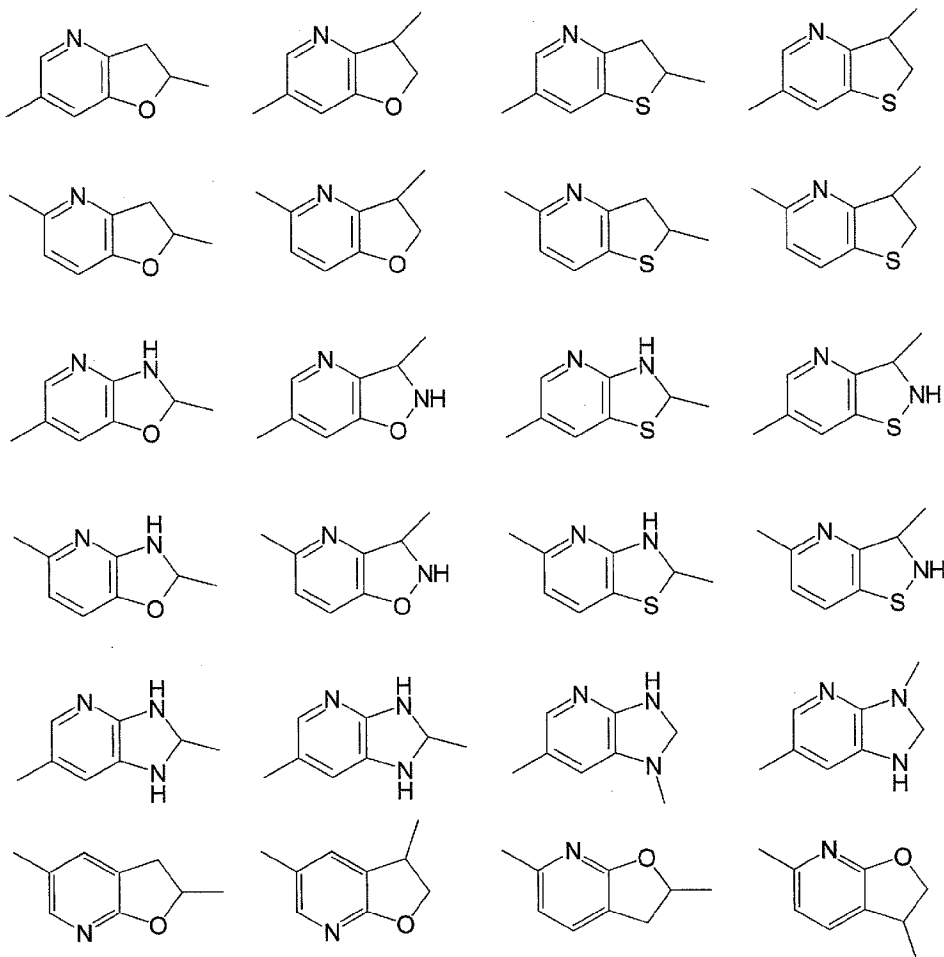
等から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

[0155] [化36]

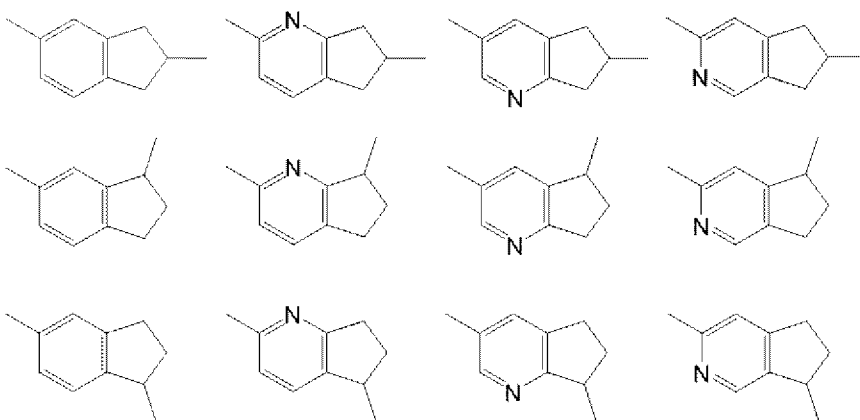


[0156]

[化37]



[0157] [化38]



[0158] 等である。

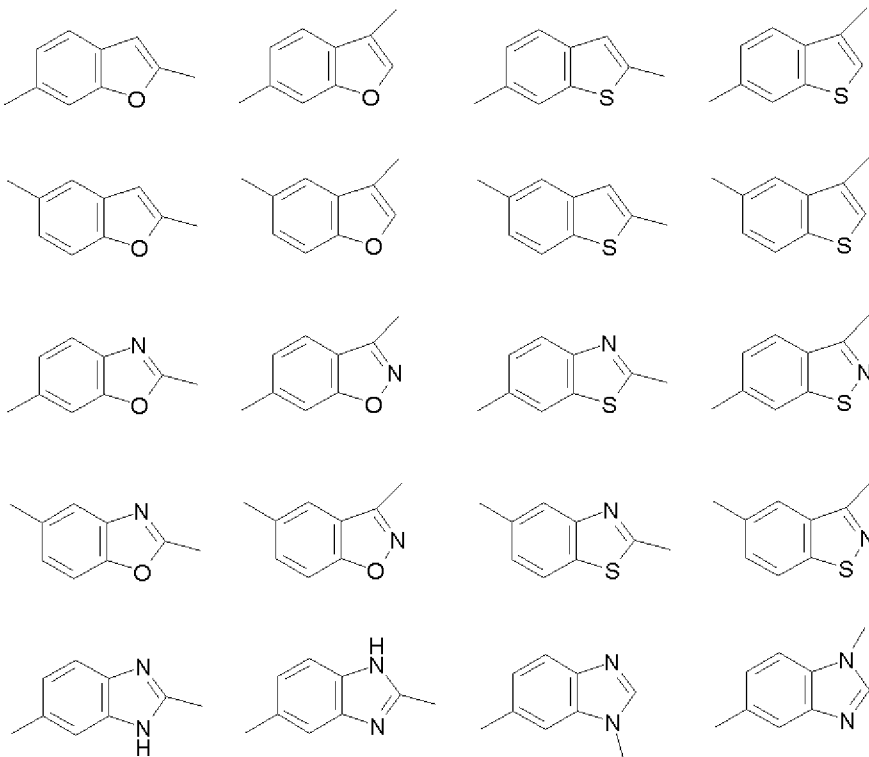
[0159] 環Pと環Qとで縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性芳香族複素環」および「さらに置換されていてもよい二環性非芳香環」としては、好ましくは、

(1) ハロゲン原子（例、塩素原子）、

(2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

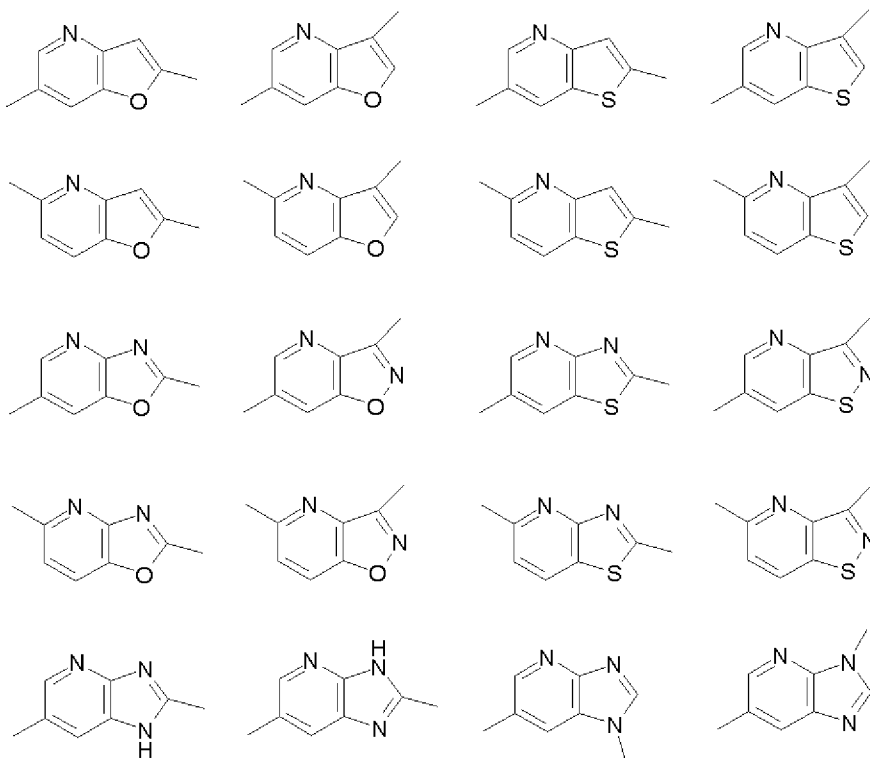
等から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

[0160] [化39]

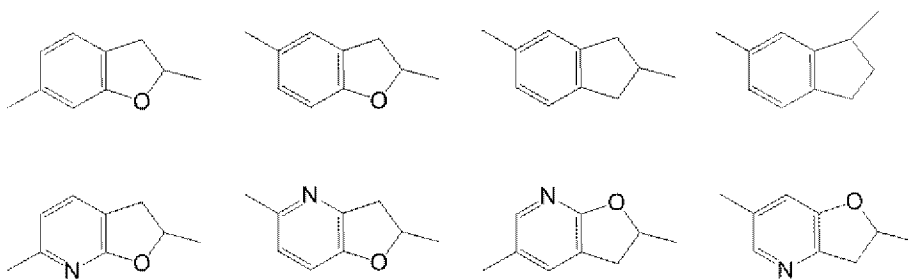


[0161]

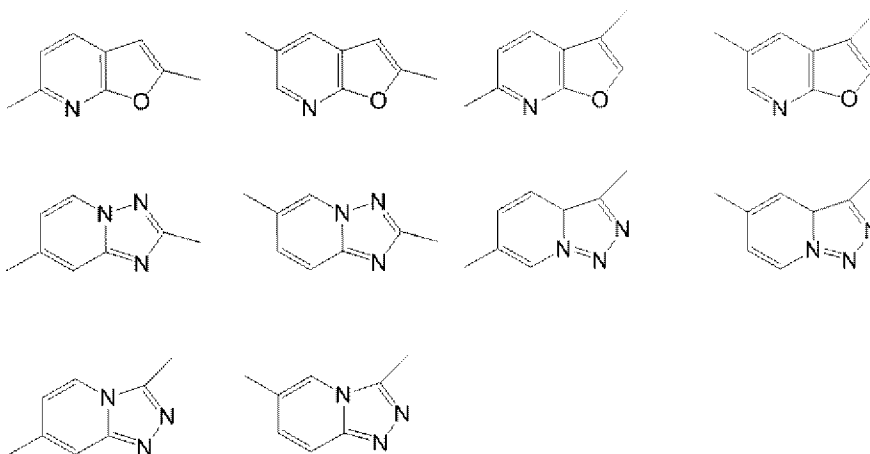
[化40]



[0162] [化41]



[0163] [化42]



[0164] 等である。

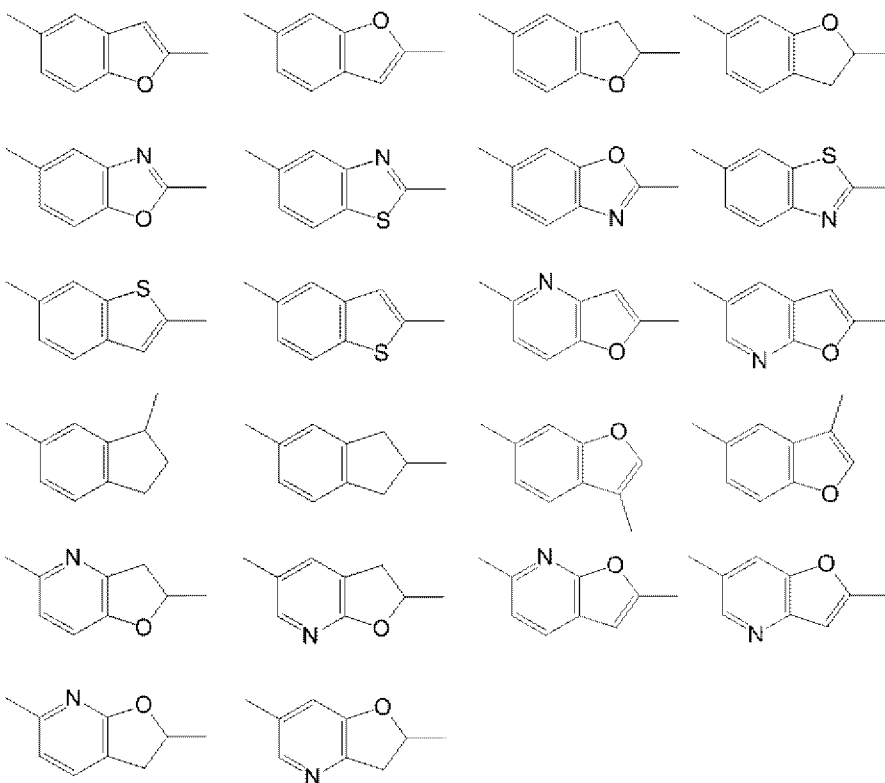
[0165] 環Pと環Qとで縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性芳香族複素環」および「さらに置換されていてもよい二環性非芳香環」としては、より好ましくは、

(1) ハロゲン原子（例、塩素原子）、

(2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

等から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

[0166] [化43]



[0167] 等である。

[0168] 環Pと環Qとで縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性芳香族複素環」および「さらに置換されていてもよい二環性非芳香環」としては、さらに好ましくは、

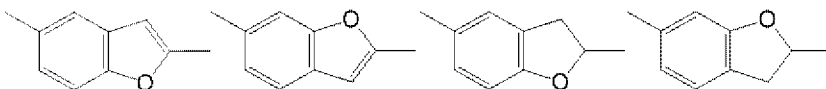
(1) ハロゲン原子（例、塩素原子）、

(2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

等から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

[0169]

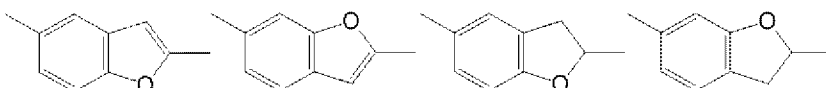
[化44]



[0170] 等である。

[0171] 環Pと環Qとで縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性芳香族複素環」および「さらに置換されていてもよい二環性非芳香環」としては、さらにより好ましくは、

[0172] [化45]



[0173] 等である。

[0174] R^1 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基を示す。

R^1 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」における「 C_{1-6} アルキル基」は置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^A 、 $R^{A'}$ または $R^{B'}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{1-6} アルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0175] R^1 で示される「置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基」における「 C_{3-6} シクロアルキル基」としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

R^1 で示される「置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基」における「 C_{3-6} シクロアルキル基」は置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^A 、 $R^{A'}$ または $R^{B'}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0176] R^1 は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基であり、より好ましくは C_{1-6} アルキル基である。

[0177] L^1 および L^2 は、

(1) 独立して、置換されていてもよいメチレン、O、S、SOまたは SO_2 を示すか、あるいは、

(2) L^1 と L^2 とで、置換されていてもよいビニレン、またはエチニレンを形成する。

[0178] L^1 および L^2 が、

「(1) 独立して、置換されていてもよいメチレン、O、S、SOまたは SO_2 を示す」場合

[0179] L^1 および L^2 で示される「置換されていてもよいメチレン」における「メチレン」は置換可能な位置に1または2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^A 、 $R^{A'}$ または $R^{B'}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{1-6} アルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0180] L^1 は、好ましくは、メチレン、O、S、SOまたは SO_2 である。

L^2 は、好ましくは、メチレンまたはOである。

[0181] L^1 および L^2 が、

「(2) L^1 と L^2 とで、置換されていてもよいビニレン、またはエチニレンを形成する」場合

[0182] L^1 と L^2 とで形成される「置換されていてもよいビニレン」における「ビニレン」は置換可能な位置に1または2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^A 、 $R^{A'}$ または $R^{B'}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{1-6} アルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0183] L^1 および L^2 は、好ましくは、 L^1 と L^2 とで、エチニレンまたはビニレンを形成する。

[0184] L^1 および L^2 は、好ましくは、

(1) L^1 がメチレン、O、S、SOまたは SO_2 であり、かつ、 L^2 がメチレンまたはOであるか、あるいは、

(2) L^1 と L^2 とで、エチレンまたはビニレンを形成する。

[0185] L^1 および L^2 は、より好ましくは、

(1) 独立して、メチレンまたはOであるか、あるいは、

(2) L^1 と L^2 とで、エチレンまたはビニレンを形成する。

[0186] 化合物 (I) の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物A O]

Aが、

(1) (i) アミノ基、

(ii) カルボキシ基、

(iii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、

(iv) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、および

(v) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基 (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、イソアミル)、

(2) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、tert-ブトキシカルボニル)、

(3) C_{3-10} シクロアルキルカルボニル基 (例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル)、

(4) C_{6-14} アリールカルボニル基 (例、ベンゾイル)、

(5) (i) 1ないし3個の C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)、

(ii) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシル)

、

(iv) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル)、および

(v) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい芳香族複素環基 (例、ピリジル)

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

(6) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

(7) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）、

(8) C_{3-10} シクロアルキルスルホニル基（例、シクロプロピルスルホニル）、

(9) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環カルボニル基（例、フリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、イソオキサゾリルカルボニル、チアゾリルカルボニル）、

(10) 非芳香族複素環カルボニル基（例、テトラヒドロピラニルカルボニル）、または

(11) (i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基；

(ii) (a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルコキシ基、および

(c) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基；

(iii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

(iv) カルボキシ基；

(v) ヒドロキシ基；

(vi) ハロゲン原子；および

(vii) (a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および

(e) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

;

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 員芳香環基 (例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル) であり;

環Mが、

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(2) C_{1-6} アルキル基 (例、プロピル)、

(3) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(ii) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロヘキシル)

、

(iv) 複素環基 (例、テトラヒドロフリル)、および

(v) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ)、

(4) C_{1-6} アルキルチオ基 (例、エチルチオ)、

(5) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基 (例、アセチルオキシ)、

(6) 芳香族複素環基 (例、ピラゾリル)、

(7) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルコキシ基 (例、シクロプロポキシ、シクロペンチルオキシ)、および

(8) ヒドロキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、ピリジンまたはジヒドロベンゾフランであり;

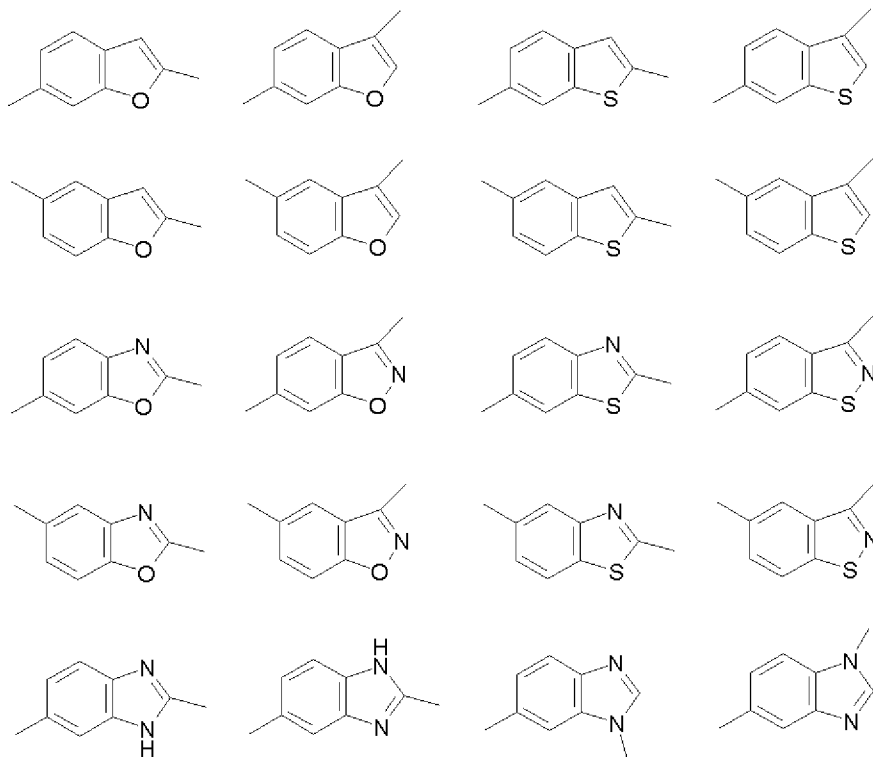
環Pおよび環Qが、縮合して、

(1) ハロゲン原子（例、塩素原子）、および

(2) C₁₋₆アルキル基（例、メチル）

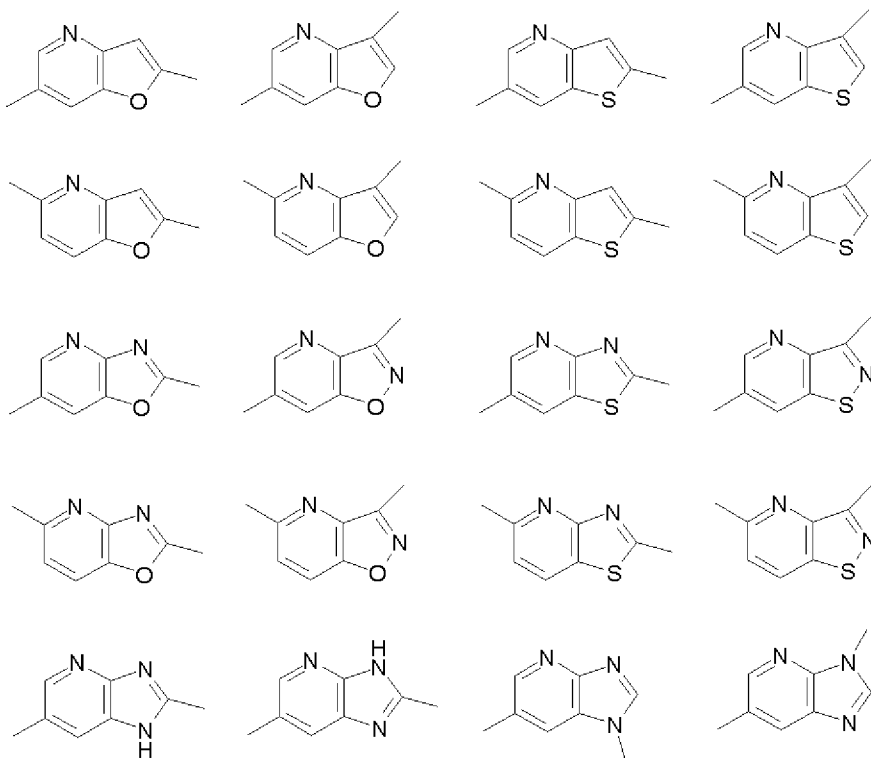
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

[0187] [化46]

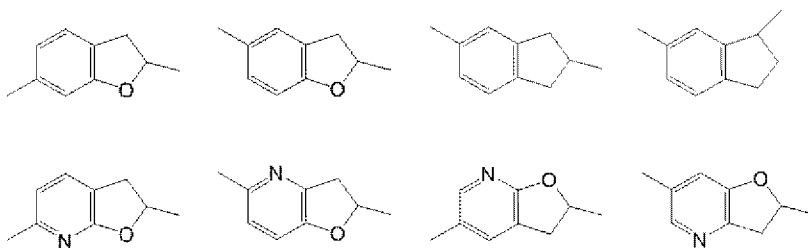


[0188]

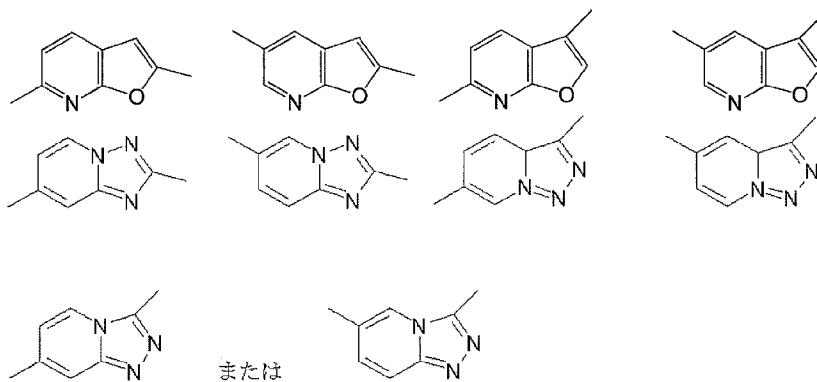
[化47]



[0189] [化48]



[0190] [化49]



[0191] を形成し；

R¹が、C₁₋₆アルキル基またはC₃₋₆シクロアルキル基であり（好ましく

はC₁₋₆アルキル基である。) ; および

L¹およびL²が、

(1) L¹がメチレン、O、S、SOまたはSO₂であり、かつ、L²がメチレンまたはOであるか、あるいは、

(2) L¹とL²とで、エチニレンまたはビニレンを形成する ;

化合物 (I) 。

[0192] [化合物A]

環Mが、

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) 、

(2) C₁₋₆アルキル基 (例、プロピル) 、

(3) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) 、

(ii) C₁₋₆アルコキシ基 (例、メトキシ) 、

(iii) C₃₋₁₀シクロアルキル基 (例、シクロヘキシル) 、 および

(iv) 複素環基 (例、テトラヒドロフリル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ) 、

(4) C₁₋₆アルキルチオ基 (例、エチルチオ) 、

(5) C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基 (例、アセチルオキシ) 、

(6) 芳香族複素環基 (例、ピラゾリル) 、 および

(7) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) 、 および

(ii) C₁₋₆アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルコキシ基 (例、シクロプロポキシ、シクロペンチルオキシ)

から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、ピリジンまたはジヒドロベンゾフランであり ;

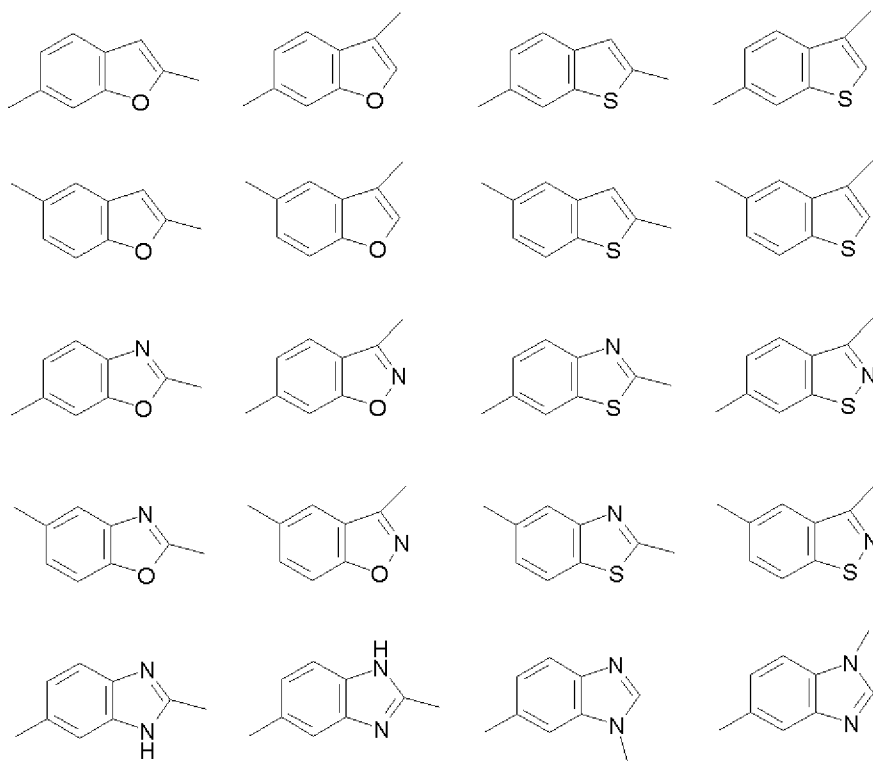
環Pおよび環Qが、縮合して、

(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子) 、 および

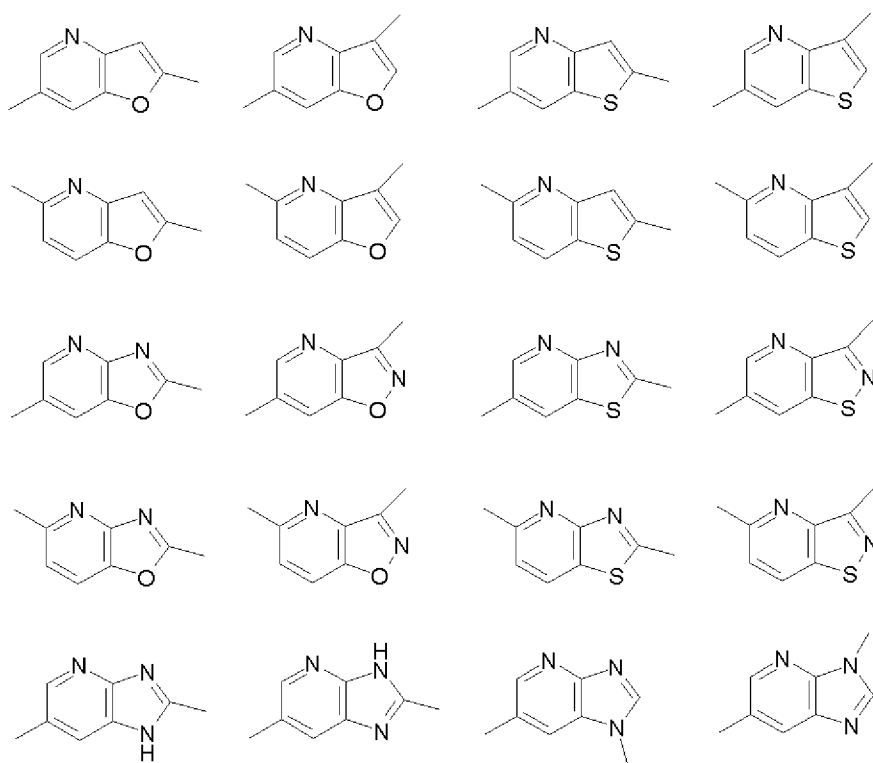
(2) C₁₋₆アルキル基 (例、メチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

[0193] [化50]

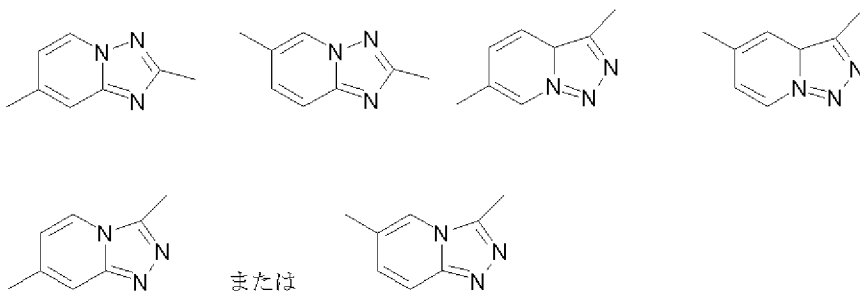


[0194] [化51]



[0195]

[化52]



[0196] を形成し；

R^1 が、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基であり（好ましくは C_{1-6} アルキル基である。）；

Aが、アシル基であり（好ましくは、

(1) (i) アミノ基、

(ii) カルボキシ基、

(iii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

(iv) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および

(v) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、イソアミル）；

(2) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）；

(3) C_{3-10} シクロアルキルカルボニル基（例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル）；

(4) C_{6-14} アリールカルボニル基（例、ベンゾイル）；

(5) (i) 1ないし3個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）、

(ii) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル）

、

- (iv) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、および
- (v) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、ピリジル）
- から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；
- (6) 1ないし3個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）；
- (7) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）；
- (8) C_{3-10} シクロアルキルスルホニル基（例、シクロプロピルスルホニル）；
- (9) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環カルボニル基（例、フリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、イソオキサゾリルカルボニル、チアゾリルカルボニル）；または
- (10) 非芳香族複素環カルボニル基（例、テトラヒドロピラニルカルボニル）
- ；
- である。）；

L^1 が、メチレン、O、S、SOまたは SO_2 であり；かつ

L^2 が、メチレンまたはOである；

化合物（I）。

[0197] [化合物B]

Aが、

- (1) (i) アミノ基、
- (ii) カルボキシ基、
- (iii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、
- (iv) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および
- (v) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、イソアミル）、

(2) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）、

(3) (i) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）、

(ii) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル）

、

(iv) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、および

(v) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、ピリジル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、または

(4) 5 員芳香環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル）

であり；

環 M が、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(2) C_{1-6} アルキル基（例、プロピル）、

(3) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(ii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル）

、

(iv) 複素環基（例、テトラヒドロフリル）、および

(v) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ）、

(4) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルコキシ基（例、シクロプロポキシ、シクロペンチルオキシ）、および

(5) ヒドロキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼンまたはピリジンであり；

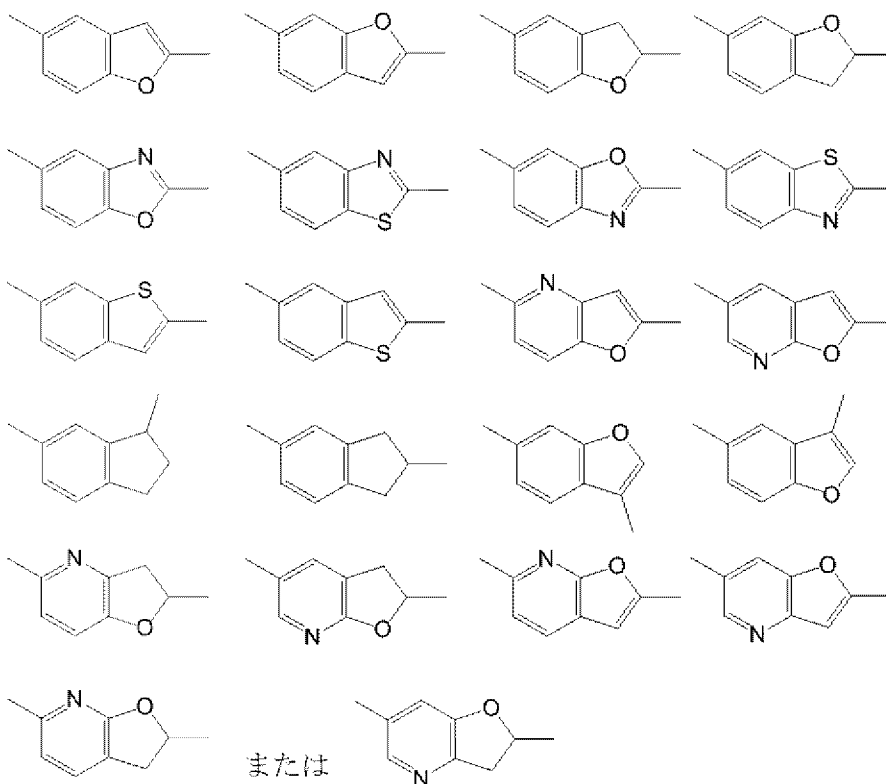
環 P および環 Q が、縮合して、

(1) ハロゲン原子（例、塩素原子）、および

(2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

[0198] [化53]



[0199] を形成し；

R^1 が、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基であり（好ましくは C_{1-6} アルキル基である。）；および

L^1 および L^2 が、

- (1) 独立して、メチレンまたはOであるか、あるいは、
(2) L^1 と L^2 とで、エチニレンまたはビニレンを形成する；
化合物 (I)。

[0200] [化合物C]

Aが、

- (1) (i) アミノ基、
(ii) カルボキシ基、
(iii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、
(iv) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および
(v) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）
から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、イソアミル）、
(2) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）、
(3) (i) 1ないし3個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）、
(ii) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、
(iii) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル）、
(iv) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、および
(v) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、ピリジル）
から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、
または
(4) 5員芳香環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル）
であり；

環Mが、

- (1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、
- (2) C_{1-6} アルキル基（例、プロピル）、
- (3) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、
 - (ii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、
 - (iii) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル）

、

(iv) 複素環基（例、テトラヒドロフリル）、および

(v) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ）、

(4) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

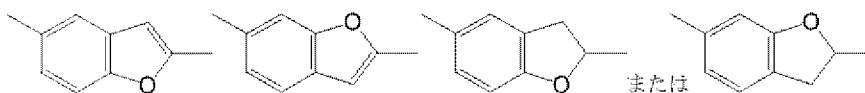
から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルコキシ基（例、シクロプロポキシ、シクロペンチルオキシ）、および

(5) ヒドロキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼンまたはピリジンであり；

環Pおよび環Qが、縮合して、

[0201] [化54]



[0202] を形成し；

R^1 が、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基であり（好ましくは C_{1-6} アルキル基である。）；および

L^1 および L^2 が、

- (1) 独立して、メチレンまたはOであるか、あるいは、
- (2) L^1 と L^2 とで、エチニレンまたはビニレンを形成する；

化合物 (I)。

[0203] [化合物D]

Aが、

(1) (i) アミノ基、

(ii) カルボキシ基、

(iii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、

(iv) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、および

(v) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基 (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、イソアミル)、

(2) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、tert-ブトキシカルボニル)、

(3) (i) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)、

(ii) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシル)

、

(iv) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル)、および

(v) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい芳香族複素環基 (例、ピリジル)

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、または

(4) (i) ハロゲン原子および (ii) C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニルまたは 5 員芳香族複素環基 (例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル) であり；

環Mが、

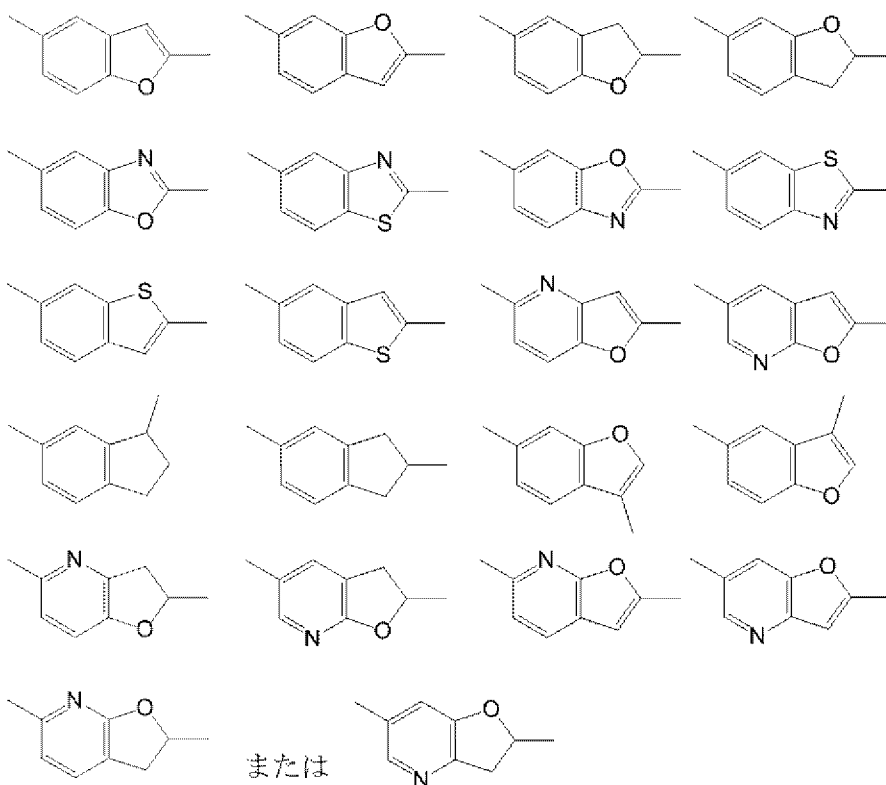
- (1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、
 - (2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル、プロピル）、
 - (3) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、
 - (ii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、
 - (iii) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル）、
 - (iv) 複素環基（例、テトラヒドロフリル）、
 - (v) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および
 - (vi) C_{1-6} アルキルチオ基（例、メチルチオ）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ）、
 - (4) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および
 - (ii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルコキシ基（例、シクロプロポキシ、シクロペンチルオキシ）、および
 - (5) ヒドロキシ基
 - (6) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、
 - (7) 芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、
 - (8) C_{1-3} アルキレンジオキシ基（例、メチレンジオキシ）
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼンまたはピリジンであり；

環 P および環 Q が、縮合して、

- (1) ハロゲン原子（例、塩素原子）、および
- (2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

[化55]



[0205] を形成し；

R^1 が、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基であり（好ましくは C_{1-6} アルキル基である。）；および

L^1 および L^2 が、

(1) 独立して、メチレンまたはOであるか、あるいは、

(2) L^1 と L^2 とで、エチニレンまたはビニレンを形成する；

化合物（I）。

[0206] [化合物E]

Aが、

(1) (i) アミノ基、

(ii) カルボキシ基、

(iii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

(iv) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および

(v) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、イソアミル）、

(2) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）、

(3) (i) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）、

(ii) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル）、

(iv) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、および

(v) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、ピリジル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、または

(4) (i) ハロゲン原子および(ii) C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニルまたは 5 員芳香族複素環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル）

であり；

環 M が、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル、プロピル）、

(3) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(ii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル）、

(iv) 複素環基（例、テトラヒドロフリル）、

(v) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および

(vi) C_{1-6} アルキルチオ基（例、メチルチオ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ）、

(4) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルコキシ基（例、シクロプロポキシ、シクロペンチルオキシ）、および

(5) ヒドロキシ基、

(6) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

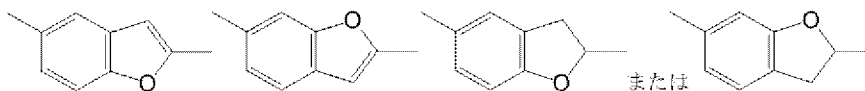
(7) 芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、

(8) C_{1-3} アルキレンジオキシ基（例、メチレンジオキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼンまたはピリジンであり；

環 P および環 Q が、縮合して、

[0207] [化56]



[0208] を形成し；

R^1 が、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基であり（好ましくは C_{1-6} アルキル基である。）；および

L^1 および L^2 が、

(1) 独立して、メチレンまたはOであるか、あるいは、

(2) L^1 と L^2 とで、エチニレンまたはビニレンを形成する；

化合物（I）。

[0209] [化合物 F]

Aが、

(1) C_{1-6} アルキルカルボニル基、または

(2) (i) ハロゲン原子および(ii) C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 員芳香族複素環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル）

であり；

環Mが、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル、プロピル）、

(3) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(ii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル）、

(iv) 複素環基（例、テトラヒドロフリル）、および

(v) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ）、

(4) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

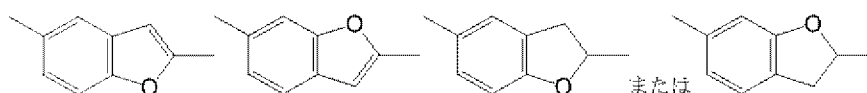
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルコキシ基（例、シクロプロポキシ、シクロペンチルオキシ）、および

(5) ヒドロキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼンまたはピリジンであり；

環Pおよび環Qが、縮合して、

[0210] [化57]



[0211] を形成し；

R^1 が、 C_{1-6} アルキル基であり；および

L^1 および L^2 が、

(1)独立して、メチレンまたはOであるか、あるいは、

(2) L^1 と L^2 とで、エチレンまたはビニレンを形成する；

化合物（I）。

[0212] [化合物G]

・N－{（1S）－1－[（2S）－6－{[4－（シクロプロピルメトキシ）－2－フルオロベンジル] オキシ}－2，3－ジヒドロ－1－ベンゾフラン－2－イル] エチル} アセトアミドまたはその塩。

・N－[1－（5－{[6－（シクロプロピルメトキシ）－4－フルオロピリジン－3－イル] メトキシ}－1－ベンゾフラン－2－イル）エチル] アセトアミドまたはその塩。

・N－（1－{6－[2－（4－エトキシフェニル）エチル]－1－ベンゾフラン－2－イル} エチル）アセトアミドまたはその塩。

・N－[1－（5－{[4－（シクロプロピルメトキシ）ベンジル] オキシ}－1－ベンゾフラン－2－イル）エチル] アセトアミドまたはその塩。

[0213] 式（I）で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

[0214] 無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩等が挙げられる。

[0215] 有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン〔トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン〕、tert－ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジシク

ロヘキシルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

[0216] 無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。

[0217] 有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

[0218] 塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

[0219] 酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

[0220] 化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物である。

[0221] 化合物（I）のプロドラッグとしては、
化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化またはリン酸化された化合物（例、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチルー2-オキソー-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化またはtert-ブチル化された化合物）
；

化合物（I）のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、リン酸化またはホウ酸化された化合物（例、化合物（I）のヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物）；

化合物（I）のカルボキシル基がエステル化またはアミド化された化合物（

例、化合物（I）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチルー2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化またはメチルアミド化された化合物）

等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I）から製造することができる。

[0222] また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。

[0223] また、化合物（I）は、同位元素（例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I ）等で標識されていてもよい。

さらに、化合物（I）は、無溶媒和物（例えば、無水物）であっても、溶媒和物（例えば、水和物）であってもよい。

さらに、 ^1H を ^2H （D）に変換した重水素変換体も、化合物（I）に含まれる。

[0224] 化合物（I）またはそのプロドラッグ（以下、単に本発明化合物と略記することがある）は、毒性が低く、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体等と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル）に対して、後述する各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。

[0225] ここにおいて、薬理学的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

[0226] 賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビ

トール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムが挙げられる。

[0227] 滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカが挙げられる。

[0228] 結合剤の好適な例としては、 α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンが挙げられる。

[0229] 崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

[0230] 溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油が挙げられる。

[0231] 溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムが挙げられる。

[0232] 懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒド

ロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が挙げられる。

[0233] 等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖が挙げられる。

[0234] 緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液が挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールが挙げられる。

[0235] 防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸が挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩等が挙げられる。

[0236] 着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号等の食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラ）が挙げられる。

[0237] 甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアが挙げられる。

[0238] 前記医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム）等の経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤）、外用剤（例、経皮製剤、軟膏剤）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等の非経口剤が挙げられる。これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的（例、局所、直腸、静脈投与）に安全に投与できる。

- [0239] これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤等の放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセル）であってもよい。
- [0240] 医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。
- [0241] なお、医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量等により異なるが、例えば、約0.1～100重量%である。
- [0242] 経口剤を製造する際には、必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティングを行ってもよい。
- [0243] コーティングに用いられるコーティング基剤としては、例えば、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤が挙げられる。
- [0244] 糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウ等から選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。
- [0245] 水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース等のセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）〕、ポリビニルピロリドン等の合成高分子；プルラン等の多糖類が挙げられる。
- [0246] 腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等のセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）〕等のアクリル酸系高分子；セラック等の天然物が挙げられる。

[0247] 徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロース等のセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）〕、アクリル酸エチルメタクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）〕等のアクリル酸系高分子が挙げられる。

[0248] 上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば、酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

[0249] 本発明化合物は、毒性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、癌原性）が低く、副作用も少なく、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット）に対し、各種疾患の予防または治療剤、または診断薬として用いることができる。

[0250] 本発明化合物は、優れたACC（アセチルCoAカルボキシラーゼ）阻害作用を有する。ここで、ACCとしては、例えば、肝臓、脂肪組織、膵臓特異的アイソザイム（ACC1）；筋肉特異的アイソザイム（ACC2）が挙げられる。本発明化合物は、とりわけ、ACC1と比較してACC2に対して選択的な阻害作用を有する。

また本発明化合物は、代謝安定性に優れ、例えば、化合物の半減期が長い、生体内で代謝され難い等の利点を有する。

さらに本発明化合物は、体内動態（例、経口吸収性、バイオアベイラビリティ）に優れている。

[0251] 本発明化合物は、肥満症、糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満型糖尿病）、高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高LDLコレステロール血症、低HDLコレステロール血症、食後高脂血症）、高血圧症、心不全、糖尿病性合併症〔例、神経障害、腎症、網膜症、糖尿病性心筋症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症）〕、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳

血管障害、末梢血行障害]、メタボリックシンドローム（高トリグリセライド（TG）血症、低HDLコレステロール（HDL-C）血症、高血圧症、腹部肥満および耐糖能不全から選ばれる3つ以上を保有する病態）、筋肉減少症、または癌等の予防・治療剤として用いることができる。

[0252] 糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

[0253] この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上、75g経口ブドウ糖負荷試験（75g OGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg/dl未満または75g経口ブドウ糖負荷試験（75g OGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

[0254] また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

[0255] これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上を示す状態である。

[0256] また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl未満であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl以上200mg/dl未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg/dl以上126mg/dl未満の状態をIFG（Impaired Fasting Glucose）と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG（Impaired Fasting

Glucose)のうち、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が140mg/dl未満である状態をIFG(Impaired Fasting Glycemia)と呼ぶ。

[0257] 本発明化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能不全、IFG(Impaired Fasting Glucose)およびIFG(Impaired Fasting Glycemia)の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能不全、IFG(Impaired Fasting Glucose)またはIFG(Impaired Fasting Glycemia)から糖尿病への進展を防止することもできる。

[0258] 本発明化合物は、例えば、骨粗鬆症、悪液質(例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質)、脂肪肝、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患(例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患)、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害(例、脳梗塞、脳卒中)、アルツハイマー病、パーキンソン病、不安症、痴呆症、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、急性または慢性下痢、炎症性疾患(例、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術または外傷後の炎症、腫脹、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎(非アルコール性脂肪性肝炎を含む)、肺炎、膵炎、腸炎、炎症性腸疾患(炎症性大腸疾患を含む)、潰瘍性大腸炎、胃粘膜損傷(アスピリンにより引き起こされた胃粘膜損傷を含む))、小腸粘膜損傷、吸収不良、精巣機能障害、内臓肥満症候群、筋肉減少症の予防・治療剤としても用いることができる。

[0259] 更に、本発明化合物は、種々の癌(なかでも乳癌(例えば、浸潤性乳管癌、非浸潤性乳管癌、炎症性乳癌など)、前立腺癌(例えば、ホルモン依存性前立腺癌、ホルモン非依存性前立腺癌など)、膵癌(例えば、膵管癌など)、胃癌(例えば、乳頭腺癌、粘液性腺癌、腺扁平上皮癌など)、肺癌(例え

ば、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性中皮腫など）、結腸癌（例えば、消化管間質腫瘍など）、直腸癌（例えば、消化管間質腫瘍など）、大腸癌（例えば、家族性大腸癌、遺伝性非ポリポーシス大腸癌、消化管間質腫瘍など）、小腸癌（例えば、非ホジキンリンパ腫、消化管間質腫瘍など）、食道癌、十二指腸癌、舌癌、咽頭癌（例えば、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌など）、唾液腺癌、脳腫瘍（例えば、松果体星細胞腫瘍、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫など）、神経鞘腫、肝臓癌（例えば、原発性肝癌、肝外胆管癌など）、腎臓癌（例えば、腎細胞癌、腎盂と尿管の移行上皮癌など）、胆管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、卵巣癌（例えば、上皮性卵巣癌、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣性胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍など）、膀胱癌、尿道癌、皮膚癌（例えば、眼内（眼）黒色腫、メルケル細胞癌など）、血管腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、甲状腺癌（例えば、甲状腺髄様癌など）、副甲状腺癌、鼻腔癌、副鼻腔癌、骨腫瘍（例えば、骨肉腫、ユーイング腫瘍、子宮肉腫、軟部組織肉腫など）、血管線維腫、網膜肉腫、陰茎癌、精巣腫瘍、小児固形癌（例えば、ウィルムス腫瘍、小児腎腫瘍など）、カポジ肉腫、A I D Sに起因するカポジ肉腫、上顎洞腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、白血病（例えば、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病など）等）の予防・治療剤としても用いることができる。

[0260] 本発明化合物は、上記した各種疾患（例、心筋梗塞等の心血管イベント）の2次予防および進展抑制にも用いられる。

[0261] 本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状等によっても異なるが、例えば、成人の糖尿病患者に経口投与する場合、通常1回量として約0.01～100mg/kg体重、好ましくは0.05～30mg/kg体重、さらに好ましくは0.1～10mg/kg体重であり、この量を1日1回～3回投与するのが望ましい。

[0262] 本発明化合物は、該化合物の作用の増強または該化合物の投与量の低減等を目的として、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、抗血栓剤等の薬剤（以下、併用薬剤と略記する）

と組み合わせて用いることができる。この際、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらの併用薬剤は低分子化合物であってもよく、また高分子のタンパク質、ポリペプチド、抗体、ワクチン等であってもよい。これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

[0263] 併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。

[0264] 糖尿病治療剤としては、例えば、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌またはイーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1）、経口インスリン製剤）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、メタグリダセン(Metaglidasen)、AMG-131、バラグリタゾン (Balaglitazone)、MBX-2044、リボグリタゾン (Rivoglitazone)、アレグリタザール (Aleglitazar)、チグリタザール (Chiglitazar)、ロベグリタゾン (Lobeglitazone)、PLX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、W02007/013694、W02007/018314、W02008/093639またはW02008/099794記載の化合物)、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート）、ビグアナイド剤（例、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩））、インスリン分泌促進剤〔スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド

、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール)、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物]、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤 (例、アログリプチン (Alogliptin)、ヴィルダグリプチン (Vildagliptin)、シタグリプチン (Sitagliptin)、サクサグリプチン (Saxagliptin)、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-4-フルオロベンゾニトリルまたはその塩)、 β 3 アゴニスト (例、N-5984)、GPR40 アゴニスト (例、W02004/041266、W02004/106276、W02005/063729、W02005/063725、W02005/087710、W02005/095338、W02007/013689 または W02008/001931 記載の化合物)、GLP-1 受容体アゴニスト [例、GLP-1、GLP-1MR 剤、リラグルチド (Liraglutide)、エキセナチド (Exenatide)、AVE-0010、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131、Albiglutide]、アミリンアゴニスト (例、プラムリンチド)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤 (例、バナジン酸ナトリウム)、糖新生阻害剤 (例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤、FBPase 阻害薬)、SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) 阻害剤 (例、Depagliflozin、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、Remogliflozin、ASP1941)、SGLT1 阻害薬、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬 (例、BVT-3498)、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK 阻害薬 (例、AS-2868)、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬、グルコキナーゼ活性化薬 (例、Piragliatin、AZD1656、AZD6370、TTP-355、W02006/112549、W02007/028135、W02008/047821、W02008/050821、W02008/136428 または W02008/156757 記載の化合物)、GIP (Glucose-dependent insulintropic peptide) 等が挙げられる。

[0265] 糖尿病性合併症治療剤としては、例えば、アルドース還元酵素阻害剤 (例、トルレスタット、エパルレスタット、ゾポルレスタット、フィダレスタット、CT-112、ラニレスタット (AS-3201)、リドレスタット)、神経栄

養因子およびその増加薬（例、NGF、NT-3、BDNF、W001/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例えば、4-（4-クロロフェニル）-2-（2-メチル-1-イミダゾリル）-5-[3-（2-メチルフェノキシ）プロピル]オキサゾール）、W02004/039365記載の化合物）、神経再生促進薬（例、Y-128）、PKC阻害剤（例、ルボキシスタウリンメシレート(ruboxistaurin mesylate)）、AGE阻害剤（例、ALT946、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムブロマイド(ALT766)、ALT-711、EX0-226、ピリドリン(Pyridorin)、ピリドキサミン）、GABA受容体作動薬（例、ギャバペンチン、プレギャバリン）、セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬（例、デュロキセチン）、ナトリウムチャンネル阻害薬（例、ラコサミド）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸）、脳血管拡張剤（例、チアプリド、メキシレチン）、ソマトスタチン受容体作動薬（例、BIM23190）、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1(ASK-1)阻害薬等が挙げられる。

- [0266] 高脂血症治療剤としては、例えば、スタチン系化合物（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩、カルシウム塩））、スクアレン合成酵素阻害剤（例、W097/10224に記載の化合物、例えば、N-[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸）、フィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート）、陰イオン交換樹脂（例、コレステラミン）、プロブコール、ニコチン酸系薬剤（例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol)、ナイアスパン(niaspan)）、イコサペント酸エチル、植物ステロール（例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール(γ -oryzanol)）、コレステロール吸収阻害剤（例、ゼチア）、CETP阻害剤（例、ダルセトラピブ(dalcetrapib)、アナセトラピブ(anacetrapib)）、 ω -3脂肪酸

製剤（例、 ω -3-acid ethyl esters 90）等が挙げられる。

- [0267] 降圧剤としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、ロサルタン、ロサルタン カリウム、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、オルメサルタン メドキシミル、アジルサルタン、アジルサルタン メドキシミル）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン、アムロジピン、シニルジピンなど）、 β ブロッカー（例、メトプロロール、アテノロール、プロプラノロール、カルベジロール、ピンドロール）、クロニジン等が挙げられる。
- [0268] 抗肥満剤としては、例えば、モノアミン取り込み阻害薬（例、フェンテルミン、シブトラミン、マジンドール、フロキセチン、テソフェンシン）、セロトニン_{2C}受容体作動薬（例、ロルカセリン）、セロトニン₆受容体拮抗薬、ヒスタミン_{H3}受容体、GABA調節薬（例、トピラメイト）、MCH受容体拮抗薬（例、SB-568849；SNAP-7941；W001/82925またはW001/87834に記載の化合物）、ニューロペプチドY拮抗薬（例、ベルネペリット）、カンナビノイド受容体拮抗薬（例、リモナバン、タラナバン）、グレリン拮抗薬、グレリン受容体拮抗薬、グレリンアシル化酵素阻害薬、オピオイド受容体拮抗薬（例、GSK-1521498）、オレキシン受容体拮抗薬、メラノコルチン₄受容体作動薬、 11β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、AZD-4017）、腓リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット、セティリスタット（cetilistat））、 β 3アゴニスト（例、N-5984）、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1（DGAT1）阻害薬、アセチルCoAカルボキシラーゼ（ACC）阻害薬、ステアリン酸CoA脱飽和酵素阻害、ミクロソームトリグリセリド転送蛋白阻害薬（例、R-256918）、Na-グルコース共輸送担体阻害薬（例、JNJ-28431754、レモグリフロジン）、NF κ B阻害（例、HE-3286）、PPARアゴニスト（例、GFT-505、DRF-11605）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン

酸ナトリウム、トロダスケミン (Trodusquemine))、GPR119作動薬 (例、PSN-821)、グルコキナーゼ活性化薬 (例、AZD-1656)、レプチン、レプチン誘導体 (例、メトレレプチン)、CNTF (毛様体神経栄養因子)、BDNF (脳由来神経栄養因子)、コレシストキニンアゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 製剤 (例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物GLP-1製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトGLP-1製剤；GLP-1のフラグメントまたは誘導体 (例、エクセナチド、リラグルチド))、アミリン製剤 (例、プラムリントイド、AG-2307)、ニューロペプチドYアゴニスト (例、PYY3-36、PYY3-36の誘導体、オビネプタイド、TM-30339、TM-30335)、オキシントモジュリン製剤：FGF21製剤 (例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物FGF21製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトFGF21製剤；FGF21のフラグメントまたは誘導体))、摂食抑制薬 (例、P-57) 等が挙げられる。

[0269] 利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体 (例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン)、チアジド系製剤 (例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチアジド、ポリチアジド、メチクロチアジド)、抗アルドステロン製剤 (例、スピロノラクトン、トリウムテレン)、炭酸脱水酵素阻害剤 (例、アセタゾラミド)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤 (例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

[0270] 抗血栓剤としては、例えば、ヘパリン (例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、エノキサパリンナトリウム(enoxaparin sodium)、ダルテパリンナトリウム(dalteparinsodium))、ワルファリン (例、ワルファリンカリウム)、抗トロンビン薬 (例、アルガトロバン(argatroban)、ダビガトラン(dabigatran))、血栓溶解薬 (例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、

モンテプラゼ (monteplase)、パミテプラゼ (pamiteplase)、血小板凝集抑制薬 (例、塩酸チクロピジン (ticlopidine hydrochloride)、クロピドグレル、E5555、SHC530348、シロスタゾール (cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム (beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート (sarpogrelate hydrochloride)、プラスグレル (prasugrel)、E5555、SHC530348)、FXa阻害薬 (例、リバロキサバン (rivaroxaban)、アピキサバン (apixaban)、エドキサバン (edoxaban)、YM150、W002/06234、W02004/048363、W02005/030740、W02005/058823またはW02005/113504記載の化合物) 等が挙げられる。

[0271] 前記した併用薬剤の投与時期は限定されず、本発明化合物と併用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明化合物と併用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、

- 1) 本発明化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、
- 2) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、
- 3) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、
- 4) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、
- 5) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与 (例えば、本発明化合物、併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与) 等が挙げられる。

本発明化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

[0272] 以下、化合物（I）の製造法について説明する。化合物（I）は、例えば、以下に詳述する反応式 1～43 あるいはこれらに準ずる方法によって製造することができる。

なお、下記の反応式 1～43 において、原料化合物として用いられる化合物は、それぞれ塩として用いてもよい。このような塩としては、化合物（I）の塩として例示したものが挙げられる。

以下の反応式 1～43 における各反応において、生成物は反応液のまま、あるいは粗生成物として次反応に用いることもできるが、常法に従って、反応混合物から単離することもでき、通常分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー）により容易に精製することもできる。

下記の反応式 1～43 において、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エステル化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応等を行う場合、これらの反応は、自体公知の方法に従って行われる。このような方法としては、例えば、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ（ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS）第2版、アカデミック プレス社（ACADEMIC PRESS, INC.）1989年刊；コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション（Comprehensive Organic Transformations）VCH Publishers Inc., 1989年刊等に記載の方法等が挙げられる。

[0273] 以下に反応で用いられる、総称で示される溶媒の説明を示す。

「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等が挙げられる。

「アミド系溶媒」としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等が挙げら

れる。

「ハロゲン化炭化水素系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素等が挙げられる。

「エーテル系溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等が挙げられる。

「芳香族系溶媒」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン等が挙げられる。

「脂肪族炭化水素系溶媒」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等が挙げられる。

「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジメチルスルホキシド (DM SO) 等が挙げられる。

「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール等が挙げられる。

「エステル系溶媒」としては、例えば、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸*n*-ブチル、酢酸*tert*-ブチル等が挙げられる。

「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン等が挙げられる。

「有機酸系溶媒」としては、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。

[0274] 以下の反応で用いられる、総称で示される塩基の説明を示す。

「無機塩基類」としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等が挙げられる。

「塩基性塩類」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられる。

「芳香族アミン類」としては、例えば、ピリジン、イミダゾール、2, 6-ピリジン等が挙げられる。

「第3級アミン類」としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、DBU（1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン）、DBN（1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナー5-エン）等が挙げられる。

「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」としては、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等が挙げられる。

「金属アミド類」としては、例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられる。

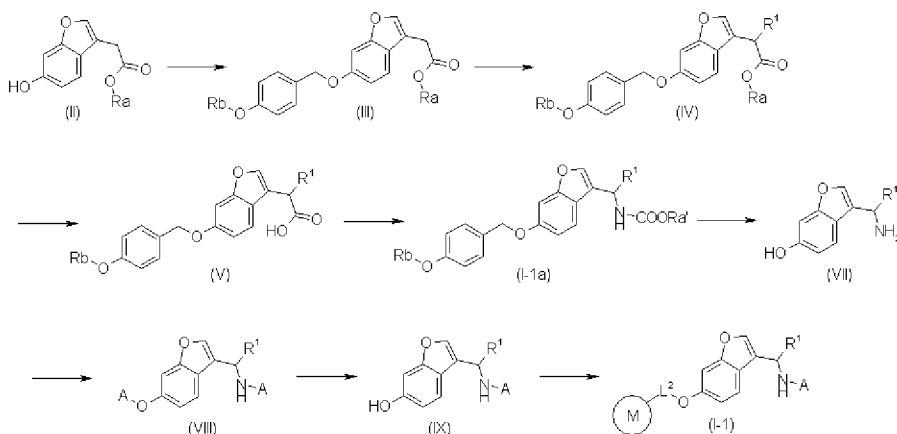
「アルキル金属類」としては、例えば、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、メチルマグネシウムブロミド等が挙げられる。

「アリール金属類」としては、例えば、フェニルリチウム、フェニルマグネシウムブロミド等が挙げられる。

「金属アルコキシド類」としては、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等が挙げられる。

[0275] <反応式1>

[0276] [化58]



[0277] (式中、M、R¹、AおよびL²はそれぞれ前記と同意義を示し、R_a、R_a

’ および R b は、それぞれ置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基または C₇₋₁₂ アラルキル基を示す。)

[0278] 化合物 (I I) は市販されているものを容易に入手でき、また、例えば、バイオオーガニック メディシナル ケミストリー レターズ (Bioorganic Med. Chem. Lett.) 3630-3635 頁、2007 年等に記載の方法など、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0279] 化合物 (I I I) は、例えば、化合物 (I I) のアルキル化反応によって製造することができる。

アルキル化反応としては、下記の「塩基とアルキルハライドを用いる方法」と「光延反応による方法」等が挙げられる。

[0280] 「塩基とアルキルハライドを用いる方法」としては、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ ザ ケミカル ソサイエティ (J. Chem. Soc.) 1530-1534 頁、1937 年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物 (I I) と 4-置換ベンジルハライドを塩基の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「4-置換ベンジルハライド」としては、例えば、4-C₁₋₆ アルコキシベンジルクロリド、4-C₁₋₆ アルコキシベンジルブロミド、4-C₇₋₁₂ アラルキルオキシベンジルクロリド、4-C₇₋₁₂ アラルキルオキシベンジルブロミド等が挙げられる。「4-置換ベンジルハライド」の使用量は化合物 (I I) に対して、通常 1 ないし 5 当量、好ましくは 1 ないし 1.5 当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」、「塩基性塩類」、「芳香族アミン類」、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」、「アルキル金属類」、「アリアル金属類」、「金属アルコキシド類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物 (I I) に対して、通常 1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 3 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもTHF、DMF等が好ましい。

反応温度は、通常 -100°C ないし 150°C 、好ましくは 0°C ないし 100°C である。

反応時間は、通常5分間ないし48時間、好ましくは30分間ないし24時間である。

[0281] 「光延反応による方法」としては、自体公知の方法、例えば、テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.) 769-770頁、1980年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物 (I I) と (4-置換フェニル) メタノールを水酸基活性化剤の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「(4-置換フェニル) メタノール」としては、例えば、(4-メトキシフェニル) メタノール、(4-エトキシフェニル) メタノール等の(4- C_{1-6} アルコキシフェニル) メタノール；(4-ベンジルオキシフェニル) メタノール等の(4- C_{7-12} アラルキルオキシフェニル) メタノール等が挙げられる。「(4-置換フェニル) メタノール」の使用量は化合物 (I I) に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「水酸基活性化剤」としては、例えば、シアノメチレントリー n-ブチルホスホラン、アゾジカルボン酸ジエチル (DEAD) とトリフェニルホスフィン等が挙げられる。「水酸基活性化剤」の使用量は化合物 (I I) に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし1.5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 $-70\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ である

。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～40時間である。

[0282] 化合物（IV）は、例えば、化合物（III）のアルキル化反応（ $R^1 = C_{1-6}$ アルキル基のとき）によって製造することができる。

アルキル化反応は、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー（J. Med. Chem.）2439-2441頁、1998年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物（III）とアルキル化剤を塩基の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「アルキル化剤」としては、例えば、ヨードメタン、ヨードエタン等が挙げられる。「アルキル化剤」の使用量は化合物（III）に対して、通常1ないし5当量、好ましくは1ないし1.5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもエーテル系溶媒等が好ましい。

上記「塩基」としては、例えば、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」、「金属アミド類」、「アルキル金属類」、「アリアル金属類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物（III）に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし1.5当量である。

反応温度は、通常-100℃ないし150℃、好ましくは-78℃ないし100℃である。

反応時間は、通常5分間ないし48時間、好ましくは30分間ないし24時間である。

[0283] 化合物（V）は、例えば、化合物（IV）を塩基の存在下、加水分解することによって製造することができる。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」、「塩基性塩類」等が挙

げられる。「塩基」の使用量は化合物（I V）に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

本加水分解反応に使用する溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒、ニトリル系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、水と適宜の割合で混合して用いるのが好ましい。なかでも含水のアルコール系溶媒が好ましい。

反応温度は、通常 -78°C ないし 150°C 、好ましくは -20°C ないし 100°C である。

反応時間は、通常5分間ないし100時間、好ましくは30分間ないし24時間である。

[0284] 化合物（I-1a）は、例えば、化合物（V）を直接、またはその反応性誘導体（例えば、酸ハライド、酸アミド、酸無水物、エステル等）等に変換した後、転位反応に付すことにより製造することができる。

上記「転位反応」としては、クルチウス（Curtius）転位、ホフマン（Hofmann）転位、シュミット（Schmidt）転位等が挙げられる。

以下にアジ化ジフェニルホスホリルを用いるクルチウス転位反応の例を挙げる。

アジ化ジフェニルホスホリルの使用量は、化合物（V）に対して、通常1ないし3当量、好ましくは1ないし1.5当量である。

本反応は必要に応じて塩基の存在下行われる。

上記「塩基」としては「芳香族アミン類」、「第3級アミン類」等が挙げられる。

上記「不活性溶媒」としてはエーテル系溶媒、アルコール系溶媒等が挙げられる。アルコール系溶媒以外を用いた場合、転位の進行後にアルコール系溶媒を添加することで、対応するアルコキシカルボニル体を製造することができる。

反応時間は、通常約10分ないし約48時間、好ましくは約15分ないし約24時間である。

反応温度は、通常−20℃ないし200℃、好ましくは0℃ないし150℃である。

他の反応の条件としては、第4版実験化学講座20（日本化学会編）、304頁、477～479頁記載の方法またはそれに準じる方法等が用いられる。

[0285] 化合物（V I I）は、例えば、化合物（I-1a）の脱保護反応によって製造することができる。脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、John Wiley and Sons刊（1980）に記載の方法等に準じて行うことができる。

[0286] 化合物（V I I I）は、例えば、化合物（V I I）のアシル化反応によって製造することができる。

「アシル化反応」としては、例えば、下記の「脱水縮合剤を用いる方法」および「カルボン酸の反応性誘導体またはスルホン酸の反応性誘導体を用いる方法」等が挙げられる。

[0287] 「脱水縮合剤を用いる方法」としては、化合物（V I I）と置換カルボン酸とを、脱水縮合剤の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。この反応は、必要に応じて、塩基、触媒量ないし5当量の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）等の存在下に行ってもよい。

上記「置換カルボン酸」の使用量は、化合物（V I I）に対して、通常0.5ないし5当量、好ましくは0.8ないし1.5当量である。

上記「脱水縮合剤」としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（EDC·HCl）等が挙げられる。なかでもEDC·HClが好ましい。脱水縮合剤の使用量は化合物（V I I）に対して、通常1ないし

10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもアミド系溶媒が好ましい。

上記「塩基」としては、例えば、芳香族アミン類、第3級アミン類等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物(VII)に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

反応温度は、通常 $-70 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは1～48時間である。

「カルボン酸の反応性誘導体またはスルホン酸の反応性誘導体を用いる方法」としては、化合物(VII)とカルボン酸の反応性誘導体あるいはスルホン酸の反応性誘導体とを不活性溶媒中で反応させることによって行われる。この反応は、必要に応じて、塩基の存在下に行ってもよい。

上記「カルボン酸の反応性誘導体」としては、例えば、酸無水物、酸ハライド(例、酸クロリド、酸ブロミド)、混合酸無水物(例、 C_{1-6} アルキルカルボン酸、 C_{6-10} アリールカルボン酸、 C_{1-6} アルキル炭酸等との酸無水物)、活性エステル(例、置換基を有してもよいフェノール、HOBt、N-ヒドロキシスクシンイミド等とのエステル)等が挙げられる。「カルボン酸の反応性誘導体」の使用量は化合物(VII)に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「スルホン酸の反応性誘導体」としては、例えば、置換スルホニルクロリド等が挙げられる。「スルホン酸の反応性誘導体」の使用量は化合物(VII)に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、エステル系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、ニト

リル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、酢酸エチル、アセトニトリル、THF、ジクロロメタン、クロロホルム等が好ましい。

上記「塩基」としては、例えば、「芳香族アミン類」、「第3級アミン類等」が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物(VII)に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

反応温度は、通常-20ないし100℃、好ましくは-20℃ないし50℃である。

反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは30分間ないし18時間である。

[0288] 化合物(IX)は、例えば、化合物(VIII)の脱保護反応によって製造することができる。脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクトイブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

[0289] 化合物(I-1)は、例えば、化合物(IX)のアルキル化反応(L²がメチレンのとき)によって製造することができる。

アルキル化反応としては、下記の「塩基とアルキルハライドを用いる方法」、「光延反応による方法」と「スルホネートを用いる方法」等が挙げられる。

[0290] 「塩基とアルキルハライドを用いる方法」としては、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ ザ ケミカル ソサイエティ (J. Chem. Soc.) 1530-1534頁、1937年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、塩基の存在下、不活性溶媒中で化合物(IX)とアルキルハライドを反応させることによって行われる。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」、「塩基性塩類」、「芳香族アミン類」、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」、「アルキル金属類」、「アリール金属類」、「金属アルコキシド類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物（I X）に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもTHF、DMF等が好ましい。

反応温度は、通常 -100°C ないし 150°C 、好ましくは 0°C ないし 100°C である。

反応時間は、通常5分間ないし48時間、好ましくは30分間ないし24時間である。

上記「アルキルハライド」は、例えば、4-アルコキシベンジルクロリド等の、置換されていてもよく、縮合していてもよい5ないし7員環状基を有するハロメタン等が挙げられる。あるいは、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー（J. Med. Chem.）2146-2163頁、1998年あるいは、シンレット（Synlett）2130-2134頁、2005年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って製造することもできる。「アルキルハライド」の使用量は化合物（I X）に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「アルキルハライド」の製造は、置換基を有するアルコールをハロゲン化剤存在下、不活性溶媒中で反応させることにより行うことができる。

上記「置換基を有するアルコール」としては、例えば、後述した反応式40-43によって合成されたアルコールや、置換されていてもよく、縮合していてもよい5ないし7員環状基を有するメチルアルコール等が挙げられる。具体的には、（4-メトキシフェニル）メタノール、（4-エトキシフェ

ニル) メタノール等が挙げられる。

上記「ハロゲン化剤」としては、塩化チオニル、あるいは四臭化炭素とトリフェニルホスフィンとの組み合わせ等が挙げられる。「ハロゲン化剤」の使用量は置換基を有するアルコールに対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし2当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、芳香族系溶媒等が挙げられる。これらは、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、トルエン、THF等が好ましい。

[0291] 「光延反応による方法」としては、自体公知の方法、例えば、テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.) 769-770頁、1980年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物 (IX) と置換基を有するアルコールを水酸基活性化剤の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「置換基を有するアルコール」としては、例えば、置換されていてもよく、縮合していてもよい5ないし7員環状基を有するメチルアルコール等が挙げられる。具体的には、(4-メトキシフェニル) メタノール、(4-エトキシフェニル) メタノール等が挙げられる。「置換基を有するアルコール」の使用量は化合物 (IX) に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「水酸基活性化剤」としては、例えば、シアノメチレントリー n-ブチルホスホラン、DEADとトリフェニルホスフィン等が挙げられる。「水酸基活性化剤」の使用量は化合物 (IX) に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし1.5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 $-70\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～40時間である。

[0292] 「スルホネートを用いる方法」としては、置換基を有するアルコールから調製したスルホネートと化合物（IX）から、例えば、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー（J. Med. Chem.）3108～3120頁、1994年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、塩基存在下、不活性溶媒中で「置換基を有するアルコールから調製したスルホネート」と化合物（IX）を反応させることにより行うことができる。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」、「塩基性塩類」、「芳香族アミン類」、「第3級アミン類」、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物（IX）に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし2当量である。

上記「不活性溶媒」としては、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン系炭化水素溶媒、エーテル系溶媒、芳香族系溶媒等が挙げられる。なかでも、DMF、N，N-ジメチルアセトアミドが好ましい。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 $-70\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～40時間である。

上記「置換基を有するアルコールから調製したスルホネート」は、置換基を有するアルコールとスルホネート化剤を、塩基存在下、不活性溶媒中で反応させることにより製造することができる。「置換基を有するアルコールから調製したスルホネート」の使用量は、化合物（IX）に対して、通常1な

いし 10 当量、好ましくは 1 ないし 2 当量である。

上記「置換基を有するアルコール」としては、例えば、後述した反応式 40-43 によって合成されたアルコールや、置換されていてもよく、縮合していてもよい 5 ないし 7 員環状基を有するメチルアルコール等が挙げられる。具体的には、(4-メトキシフェニル)メタノール、(4-エトキシフェニル)メタノール等が挙げられる。

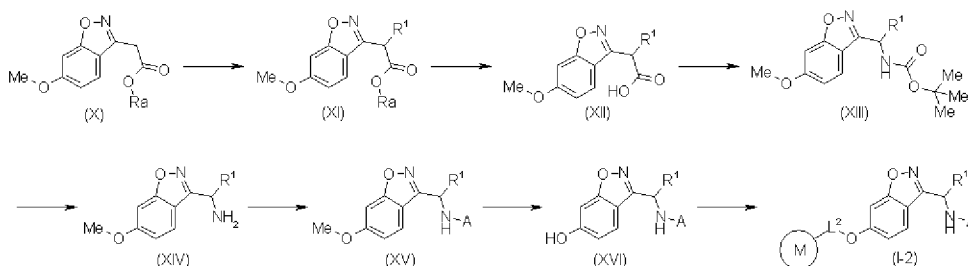
上記「スルホネート化剤」としては、例えば、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等が挙げられる。「スルホネート化剤」の使用量は、置換基を有するアルコールに対して、通常 1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 2 当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」、「塩基性塩類」、「芳香族アミン類」、「第 3 級アミン類」、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は置換基を有するアルコールに対して、通常 1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 2 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン系炭化水素溶媒、エーテル系溶媒、芳香族系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0293] <反応式 2>

[0294] [化59]



[0295] (式中、M、R¹、A、L²およびR_aはそれぞれ前記と同意義を示す。)

化合物 (X) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法、例えば、フォトケミストリー (PhotoChemistry) 539-544 頁、1971 年に記載の方法またはこれらに準じた方法に従って

製造することもできる。

[0296] 化合物(X I)は、例えば、前記反応式1における化合物(I I I)のアルキル化反応と同様の方法によって化合物(X)から製造することができる。

化合物(X I I)は、例えば、前記反応式1における化合物(I V)の加水分解反応と同様の方法によって化合物(X I)から製造することができる。

化合物(X I I I)は、例えば、前記反応式1における化合物(V)のクルチウス転位反応と同様の方法によって化合物(X I I)から製造することができる。

化合物(X I V)は、例えば、化合物(X I I I)の脱保護反応によって製造することができる。脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

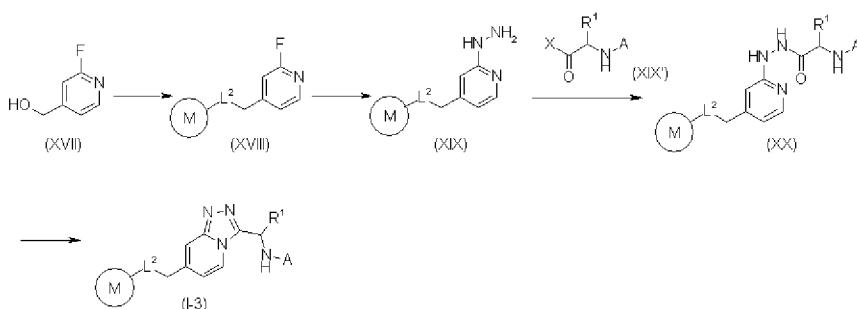
化合物(X V)は、例えば、前記反応式1における化合物(V I I)のアシル化反応と同様の方法によって化合物(X I V)から製造することができる。

化合物(X V I)は、例えば、化合物(X V)の脱保護反応によって製造することができる。脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

化合物(I-2)は、例えば、前記反応式1における化合物(I X)のアルキル化反応と同様の方法によって化合物(X V I)から製造することができる。

[0297] <反応式 3>

[0298] [化60]



[0299] (式中、M、R¹、AおよびL²はそれぞれ前記と同意義を示し、Xは脱離基を示す。)

[0300] 化合物(XVII)は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0301] 化合物(XVIII)は、例えば、化合物(XVII)の置換反応によって製造することができる。

置換反応としては、下記の「塩基と5ないし7員環ハライドを用いる方法」と「光延反応による方法」等が挙げられる。

[0302] 「塩基と5ないし7員環ハライドを用いる方法」としては、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ ザ ケミカル ソサイエティ (J. Chem. Soc.) 1530-1534頁、1937年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物(XVII)と5ないし7員環ハライドを塩基の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「5ないし7員環ハライド」としては、例えば2-クロロ-5-エトキシピリジン等の、置換されていてもよく、縮合していてもよい5ないし7員環ハライド等が挙げられる。「5ないし7員環ハライド」の使用量は化合物(XVII)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」、「塩基性塩類」、「芳香族アミン類」、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」、

「アルキル金属類」、「アリアル金属類」、「金属アルコキシド類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物（X V I I）に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもTHF、DMF等が好ましい。

反応温度は、通常−100℃ないし250℃、好ましくは0℃ないし100℃である。

反応時間は、通常5分間ないし48時間、好ましくは30分間ないし24時間である。

[0303] 「光延反応による方法」としては、自体公知の方法、例えば、テトラヘドロン レターズ（T e t r a h e d r o n L e t t . ）769–770頁、1980年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物（X V I I）と5ないし7員環アルコールまたはチオール等を水酸基活性化剤の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「5ないし7員環アルコールまたはチオール」としては、例えば、置換されていてもよく、縮合していてもよい5ないし7員環アルコールまたはチオール等が挙げられる。具体的には、4-メトキシフェノール、4-エトキシフェノール等が挙げられる。「5ないし7員環アルコールまたはチオール」の使用量は化合物（X V I I）に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「水酸基活性化剤」としては、例えば、シアノメチレントリーn-ブチルホスホラン、DEADとトリフェニルホスフィン等が挙げられる。「水酸基活性化剤」の使用量は化合物（X V I I）に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし1.5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 $-70\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～40時間である。

[0304] 化合物(XIX)は、例えば、化合物(XVII)の置換反応によって製造することができる。

置換反応としては、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー(J. Org. Chem.) 2494-2502頁、2005年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物(XVII)とヒドラジンを、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「ヒドラジン」としては、例えば、ヒドラジン-水和物が挙げられる。「ヒドラジン」の使用量は化合物(XVII)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 $-70\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～40時間である。

[0305] 化合物(XX)は、例えば、前記反応式1における化合物(VII)のアシル化反応と同様の方法を用いて、化合物(XIX)と化合物(XIX')との縮合反応によって製造することができる。

化合物 (X I X') は光学活性体とラセミ体のいずれでも良く、具体的には、N-アセチル-DL-アラニン、N-tert-ブトキシカルボニルアラニンあるいはそれらの反応性誘導体等が挙げられる。化合物 (X I X') の使用量は化合物 (X I X) に対して、通常 1 ないし 5 当量、好ましくは 1 ないし 1.5 当量である。

[0306] 化合物 (I-3) は、例えば、化合物 (X X) の環化反応によって製造することができる。

環化反応は、自体公知の方法、例えば、テトラヘドロンの (Tetrahedron) 5177-5186 頁、1990 年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物 (X X) を不活性溶媒中で反応させることによって行われる。このとき必要に応じて、酸、無水物、脱水剤あるいは活性化剤等を用いることもある。

上記「酸、無水物、脱水剤あるいは活性化剤」としては、例えば、硫酸、塩酸、メタンスルホン酸、メタンスルホン酸ピリジン塩、酢酸、トリフルオロ酢酸、無水酢酸、ポリリン酸、五酸化ニリン、塩化ホスホリル、トリフェニルホスフィン、DEAD 等が挙げられる。また、添加剤として、アジド (トリメチル) シランを加えることもある。「酸、無水物、脱水剤あるいは活性化剤」の使用量は化合物 (X X) に対して、通常 0.01 ないし 20 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。溶媒として過剰量を用いてもよい。

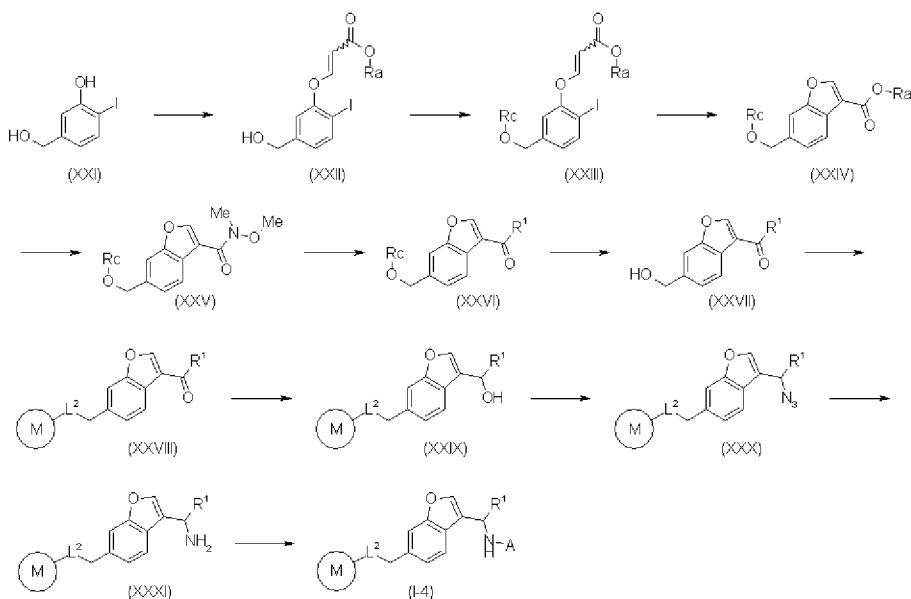
上記「不活性溶媒」としては、芳香族系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、ニトリル系溶媒、アルコール系溶媒、ケトン系溶媒芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 -70 ~ 250 °C、好ましくは -20 ~ 200 °C である。

反応時間は、通常 0.1 ~ 100 時間、好ましくは 0.1 ~ 40 時間である。

[0307] <反応式 4>

[0308] [化61]



[0309] (式中、M、R¹、A、L²およびR_aはそれぞれ前記と同意義を示し、R_cは有機化学等で一般的に用いられるようなヒドロキシ基の保護基を示す。)

[0310] 化合物(XXI)は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0311] 化合物(XXII)は、例えば、化合物(XXI)のマイケル(Michael)付加反応によって製造することができる。

マイケル付加反応は、自体公知の方法、例えば、オーガニック レターズ(Org. Lett.) 5661-5664頁、2006年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物(XXI)とプロピオール酸エステルを塩基の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「塩基」としては、例えば、「芳香族アミン類」、「第3級アミン類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物(XXI)に対して、通常0.1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒

等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 $-70\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常 $0.1\sim 100$ 時間、好ましくは $0.1\sim 40$ 時間である。

[0312] 化合物 (X X I I I) は、例えば、化合物 (X X I I) の保護反応によって製造することができる。保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法等に準じて行うことができる。

[0313] 化合物 (X X I V) は、例えば、化合物 (X X I I I) のヘック (Heck) 反応によって製造することができる。

ヘック反応は、自体公知の方法、例えば、オーガニック レターズ (Org. Lett.) 5661-5664 頁、2006 年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物 (X X I I I) を遷移金属触媒、配位子および塩基の存在下、不活性溶媒中、不活性ガス雰囲気下で反応させることによって行われる。

上記「遷移金属触媒」としては、例えば、パラジウム触媒、ニッケル触媒、鉄触媒、コバルト触媒等が挙げられる。パラジウム触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、ジクロロビス (ベンゾニトリル) パラジウム等が挙げられる。「遷移金属触媒」の使用量は化合物 (X X I I I) に対して、通常 0.01 ないし 20 当量、好ましくは 0.01 ないし 0.2 当量である。

上記「配位子」としては、例えば、ホスフィン配位子が挙げられる。ホスフィン配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン等が挙げられる。

「配位子」の使用量は化合物 (X X I I I) に対して、通常 0.01 ないし

20当量、好ましくは0.01ないし0.2当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「芳香族アミン類」、「第3級アミン類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物(XXIII)に対して、通常0.1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

上記「不活性ガス」としては、例えば、窒素やアルゴン等が挙げられる。

反応温度は、通常-70~150℃、好ましくは-20~150℃である。

反応時間は、通常0.1~100時間、好ましくは0.1~40時間である。

[0314] 化合物(XXV)は、例えば、化合物(XXIV)のアミド化反応によって製造することができる。

アミド化反応は、自体公知の方法、例えば、ヨーロッパジャーナルオブオーガニックケミストリー(Eur. J. Org. Chem.) 2609-2622頁、1999年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物(XXIV)とN, O-ジメチルヒドロキシルアミンあるいはその塩と塩基を用いて、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

N, O-ジメチルヒドロキシルアミンあるいはその塩の使用量は、化合物(XXIV)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「アルキル金属類」等が挙げられる。N, O-ジメチルヒドロキシルアミンを用いる場合の「塩基」の使用量は、化合物(XXIV)に対して通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当

量である。N，O-ジメチルヒドロキシルアミンの塩を用いる場合の「塩基」の使用量は、化合物（XXIV）に対して通常2ないし20当量、好ましくは2ないし10当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-70～150℃、好ましくは-20～100℃である。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～40時間である。

[0315] 化合物（XXVI）は、例えば、化合物（XXV）の置換反応によって製造することができる。

置換反応は、自体公知の方法、例えば、テトラヘドロْنَ レターズ（Tetrahedron Letters）3309-3312頁、1994年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物（XXV）と「アルキル金属類」を、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「アルキル金属類」としては、例えば、メチルマグネシウムブロミド等が挙げられる。「アルキル金属類」の使用量は、化合物（XXV）に対して通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒等が挙げられる。エーテル系溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-70～150℃、好ましくは-20～100℃である。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～40時間である。

[0316] 化合物（XXVII）は、例えば、化合物（XXVI）の脱保護反応によって製造することができる。脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロ

テクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法等に準じて行うことができる。

[0317] 化合物 (XXVII) は、例えば、前記反応式 3 における化合物 (XVI) の置換反応と同様の方法によって化合物 (XXVII) から製造することができる。

[0318] 化合物 (XXIX) は、例えば、化合物 (XXVII) の還元反応によって製造することができる。

還元反応は、自体公知の方法、例えば、バイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリー (Bioorg. Med. Chem.) 2945-2952 頁、1999 年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応では、化合物 (XXVII) を還元剤の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「還元剤」としては、例えば、金属水素化合物 (例、水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム)、金属水素錯化合物 (例、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム) 等が挙げられる。「還元剤」の使用量は化合物 (XXVII) に対して、通常 0.1 ないし 20 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 -70 ~ 150 °C、好ましくは -20 ~ 100 °C である。

反応時間は、通常 0.1 ~ 100 時間、好ましくは 0.1 ~ 40 時間であ

る。

[0319] 化合物（X X X）は、例えば、化合物（X X I X）の置換反応によって製造することができる。

置換反応としては、スルホニルエステルをあらかじめ生成させた後にアジド化を行う「２段階法」と「アジドエステル試薬を用いる方法」が挙げられる。

[0320] 「２段階法」としては、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー（J. Org. Chem.）1663-1671頁、1992年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物（X X I X）と置換スルホニルクロリドを塩基存在下、不活性溶媒中で反応させることによって、化合物（X X I X）の対応する置換スルホニルエステルを生じた後に、アジド化合物を反応させることによって行われる。

上記「置換スルホニルクロリド」としては、例えば、塩化メタンスルホニル等が挙げられる。「置換スルホニルクロリド」の使用量は化合物（X X I X）に対して、通常１ないし２０当量、好ましくは１ないし５当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「芳香族アミン類」、「第３級アミン類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物（X X I X）に対して、通常１ないし２０当量、好ましくは１ないし５当量である。

上記「不活性溶媒」としては、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

上記「アジド化合物」としては、例えば、アジ化ナトリウム等が挙げられる。「アジド化合物」の使用量は化合物（X X I X）に対して、通常１ないし２０当量、好ましくは１ないし５当量である。

反応温度は、通常－７０～１５０℃、好ましくは－２０～１００℃である。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～40時間である。

[0321] 「アジドエステル試薬を用いる方法」としては、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) 5886-5888頁、1993年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物 (XXIX) とアジドエステル試薬を塩基存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「アジドエステル試薬」としては、例えば、ジフェニルアジドホスフェート等が挙げられる。「アジドエステル試薬」の使用量は化合物 (XXIX) に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「芳香族アミン類」、「第3級アミン類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物 (XXIX) に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-70～150℃、好ましくは-20～100℃である。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～40時間である。

[0322] 化合物 (XXXI) は、例えば、化合物 (XXX) の還元反応によって製造することができる。

置換反応は、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) 4892-4897頁、1990年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物 (XXX) とホスフィン化合物を水の存在下、不活性溶

媒中で反応させることによって行われる。

上記「ホスフィン化合物」としては、例えば、トリフェニルホスフィン等が挙げられる。「ホスフィン化合物」の使用量は化合物（XXX）に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

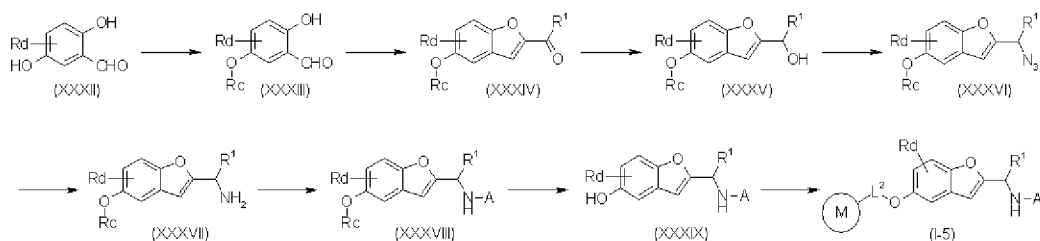
反応温度は、通常 $-70 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～40時間である。

[0323] 化合物（I-4）は、例えば、前記反応式1における化合物（VII）のアシル化反応と同様の方法によって化合物（XXI）から製造することができる。

[0324] <反応式5>

[0325] [化62]



[0326] （式中、M、 R^1 、A、 L^2 、Rcはそれぞれ前記と同意義を示し、Rdは置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基またはベンジル基、あるいはハロゲン原子を示す。）

[0327] 化合物（XXII）は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0328] 化合物（XXIII）は、例えば、化合物（XXII）の保護反応またはアルキル化反応によって製造することができる。

上記「保護反応」としては、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ

グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法等に準じて行うことができる。

アルキル化反応は、例えば、前記反応式 1 における化合物 (IX) のアルキル化反応と同様の方法を用いることができる。

[0329] 化合物 (XXXIV) は、例えば、化合物 (XXXIII) の環化反応によって製造することができる。

環化反応は、自体公知の方法、例えば、テトラヘドロン (Tetrahedron) 7663-7666 頁、1990 年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物 (XXXIII) と α -ハロカルボニル化合物を塩基存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「 α -ハロカルボニル化合物」としては、例えば、1-ブロモプロパン-2-オン等が挙げられる。「 α -ハロカルボニル化合物」の使用量は化合物 (XXXIII) に対して、通常 1 ないし 20 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」、「塩基性塩類」、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」、「金属アルコキシド類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物 (XXXIII) に対して、通常 2 ないし 10 当量、好ましくは 2 ないし 5 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、ニトリル系溶媒、アルコール系溶媒、ケトン系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、エタノールが好ましい。

反応温度は、通常 $-70 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～40時間である。

[0330] 化合物（XXXV）は、例えば、前記反応式4における化合物（XXVII）の還元反応と同様の方法によって化合物（XXXIV）から製造することができる。

化合物（XXXVI）は、例えば、前記反応式4における化合物（XXIX）の置換反応と同様の方法によって化合物（XXXV）から製造することができる。

化合物（XXXVII）は、例えば、前記反応式4における化合物（XXX）の還元反応と同様の方法によって化合物（XXXVI）から製造することができる。

化合物（XXXVIII）は、例えば、前記反応式1における化合物（VII）のアシル化反応と同様の方法によって化合物（XXXVII）から製造することができる。

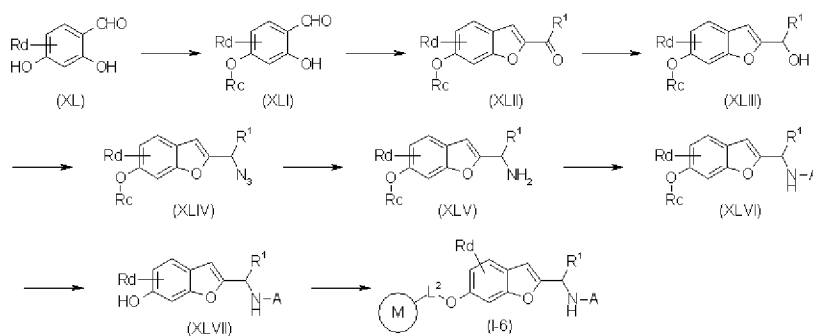
化合物（XXXIX）は、例えば、化合物（XXXVIII）の脱保護反応によって製造することができる。脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、John Wiley and Sons刊（1980）に記載の方法等に準じて行うことができる。

化合物（I-5）は、例えば、前記反応式1における化合物（IX）のアルキル化反応と同様の方法によって化合物（XXXIX）から製造することができる。

[0331] <反応式6>

[0332]

[化63]



[0333] (式中、M、R¹、A、L²、R_cおよびR_dはそれぞれ前記と同意義を示す。)

[0334] 化合物(XL)は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物(XLI)は、例えば、前記反応式5における化合物(XXXII)の保護反応またはアルキル化反応と同様の方法によって化合物(XL)から製造することができる。

化合物(XLII)は、例えば、前記反応式5における化合物(XXXII)の環化反応と同様の方法によって化合物(XLI)から製造することができる。

化合物(XLIII)は、例えば、前記反応式4における化合物(XXVII)の還元反応と同様の方法によって化合物(XLII)から製造することができる。

化合物(XLIV)は、例えば、前記反応式4における化合物(XXIX)の置換反応と同様の方法によって化合物(XLIII)から製造することができる。

化合物(XLV)は、例えば、前記反応式4における化合物(XXX)の還元反応と同様の方法によって化合物(XLIV)から製造することができる。

化合物(XLVI)は、例えば、前記反応式1における化合物(VII)のアシル化反応と同様の方法によって化合物(XLV)から製造することが

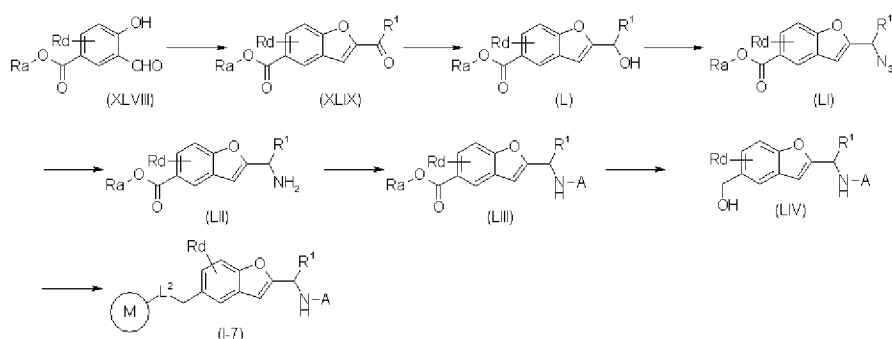
できる。

化合物（X L V I I）は、例えば、化合物（X L V I）の脱保護反応によって製造することができる。脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、*Protective Groups in Organic Synthesis*、John Wiley and Sons刊（1980）に記載の方法等に従って行うことができる。

化合物（I-6）は、例えば、前記反応式1における化合物（I X）のアルキル化反応と同様の方法によって化合物（X L V I I）から製造することができる。

[0335] <反応式7>

[0336] [化64]



[0337] （式中、M、R¹、A、L²、R_aおよびR_dはそれぞれ前記と同意義を示す。）

[0338] 化合物（X L V I I I）は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに従った方法に従って製造することもできる。

化合物（X L I X）は、例えば、前記反応式5における化合物（X X X I I I）の環化反応と同様の方法によって化合物（X L V I I I）から製造することができる。

化合物（L）は、例えば、前記反応式4における化合物（X X V I I I）の還元反応と同様の方法によって化合物（X L I X）から製造することができる。

化合物（ＬＩ）は、例えば、前記反応式４における化合物（ＸＸＩＸ）の置換反応と同様の方法によって化合物（Ｌ）から製造することができる。

化合物（ＬＩＩ）は、例えば、前記反応式４における化合物（ＸＸＸ）の還元反応と同様の方法によって化合物（ＬＩ）から製造することができる。

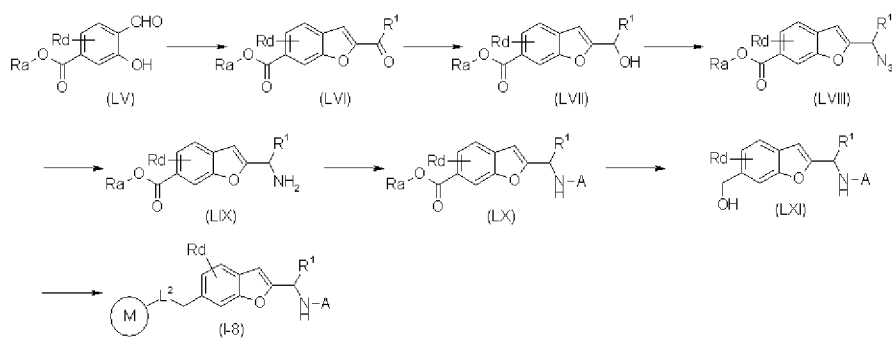
化合物（ＬＩＩＩ）は、例えば、前記反応式１における化合物（ＶＩＩ）のアシル化反応と同様の方法によって化合物（ＬＩＩ）から製造することができる。

化合物（ＬＩＶ）は、例えば、前記反応式４における化合物（ＸＸＶＩＩ）の還元反応と同様の方法によって化合物（ＬＩＩＩ）から製造することができる。

化合物（Ｉ－７）は、例えば、前記反応式３における化合物（ＸＶＩＩ）の置換反応と同様の方法によって化合物（ＬＩＶ）から製造することができる。

[0339] <反応式８>

[0340] [化65]



[0341] （式中、M、R¹、A、L²、R_aおよびR_dはそれぞれ前記と同意義を示す。）

[0342] 化合物（ＬＶ）は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物（ＬＶＩ）は、例えば、前記反応式５における化合物（ＸＸＸＩＩ）の環化反応と同様の方法によって化合物（ＬＶ）から製造することができる。

化合物（ＬＶＩＩ）は、例えば、前記反応式４における化合物（ＸＸＶＩ

I I) の還元反応と同様の方法によって化合物 (L V I) から製造することができる。

化合物 (L V I I I) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (X X I X) の置換反応と同様の方法によって化合物 (L V I I) から製造することができる。

化合物 (L I X) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (X X X) の還元反応と同様の方法によって化合物 (L V I I I) から製造することができる。

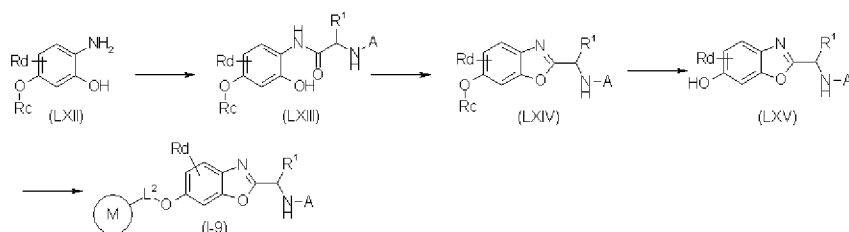
化合物 (L X) は、例えば、前記反応式 1 における化合物 (V I I) のアシル化反応と同様の方法によって化合物 (L I X) から製造することができる。

化合物 (L X I) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (X X V I I I) の還元反応と同様の方法によって化合物 (L X) から製造することができる。

化合物 (I - 8) は、例えば、前記反応式 3 における化合物 (X V I I) の置換反応と同様の方法によって化合物 (L X I) から製造することができる。

[0343] <反応式 9>

[0344] [化66]



[0345] (式中、M、R¹、A、L²、R_cおよびR_dはそれぞれ前記と同意義を示す。)

[0346] 化合物 (L X I I) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物 (L X I I I) は、例えば、前記反応式 3 における化合物 (X I X

）と化合物（ XIX' ）との縮合反応と同様の方法によって化合物（ LXI ）から製造することができる。

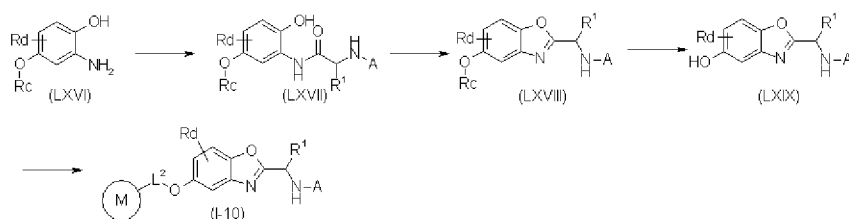
化合物（ $LXIV$ ）は、例えば、前記反応式 3 における化合物（ XX ）の環化反応と同様の方法によって化合物（ $LXIII$ ）から製造することができる。

化合物（ LXV ）は、例えば、化合物（ $LXIV$ ）の脱保護反応によって製造することができる。脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクトィブ グループス イン オーガニック シンセシス（*Protective Groups in Organic Synthesis*）、John Wiley and Sons 刊（1980）に記載の方法等に準じて行うことができる。

化合物（ $I-9$ ）は、例えば、前記反応式 1 における化合物（ IX ）のアルキル化反応と同様の方法によって化合物（ LXV ）から製造することができる。

[0347] <反応式 10>

[0348] [化67]



[0349] （式中、 M 、 R^1 、 A 、 L^2 、 Rc および Rd はそれぞれ前記と同意義を示す。）

[0350] 化合物（ $LXVI$ ）は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物（ $LXVII$ ）は、例えば、前記反応式 3 における化合物（ XIX ）と化合物（ XIX' ）との縮合反応と同様の方法によって化合物（ $LXVI$ ）から製造することができる。

化合物（ $LXVIII$ ）は、例えば、前記反応式 3 における化合物（ XX

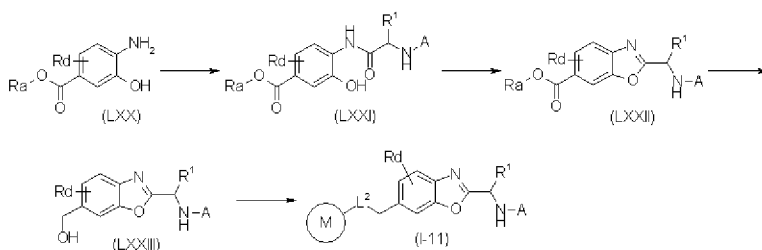
）の環化反応と同様の方法によって化合物（L X V I I）から製造することができる。

化合物（L X I X）は、例えば、化合物（L X V I I I）の脱保護反応によって製造することができる。脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、*Protective Groups in Organic Synthesis*、John Wiley and Sons刊（1980）に記載の方法等に準じて行うことができる。

化合物（I - 10）は、例えば、前記反応式 1 における化合物（I X）のアルキル化反応と同様の方法によって化合物（L X I X）から製造することができる。

[0351] <反応式 1 1 >

[0352] [化68]



[0353] （式中、M、R¹、A、L²、R_a、R_dはそれぞれ前記と同意義を示す。）

[0354] 化合物（L X X）は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物（L X X I）は、例えば、前記反応式 3 における化合物（X I X）と化合物（X I X'）との縮合反応と同様の方法によって化合物（L X X）から製造することができる。

化合物（L X X I I）は、例えば、前記反応式 3 における化合物（X X）の環化反応と同様の方法によって化合物（L X X I）から製造することができる。

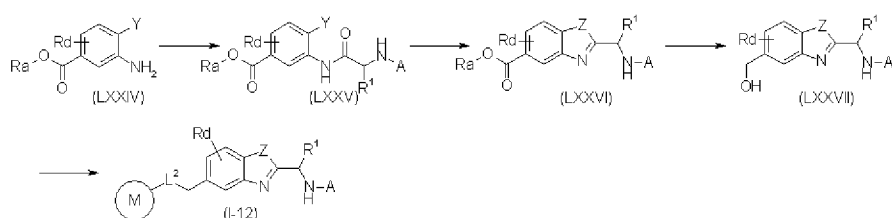
化合物（L X X I I I）は、例えば、前記反応式 4 における化合物（X X V I I I）の還元反応と同様の方法によって化合物（L X X I I）から製造

することができる。

化合物（I-11）は、例えば、前記反応式3における化合物（XVII）の置換反応と同様の方法によって化合物（LXXIII）から製造することができる。

[0355] <反応式12>

[0356] [化69]



[0357] （式中、M、R¹、A、L²、RaおよびRdはそれぞれ前記と同意義を示し、YはOHまたはNH₂を示し、ZはOまたはNHを示す。）

[0358] 化合物（LXXV）は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物（LXXV）は、例えば、前記反応式3における化合物（XIX）と化合物（XIX'）との縮合反応と同様の方法によって化合物（LXXV）から製造することができる。

化合物（LXXVI）は、例えば、前記反応式3における化合物（XX）の環化反応と同様の方法によって化合物（LXXV）から製造することができる。

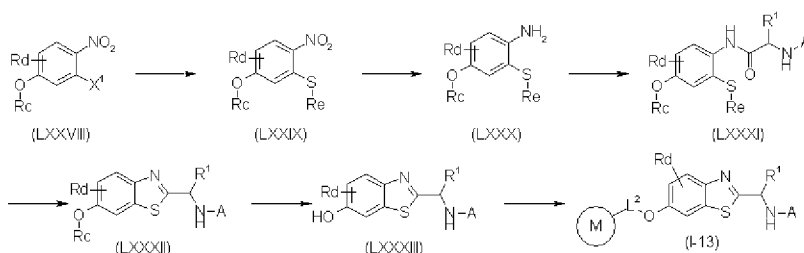
化合物（LXXVII）は、例えば、前記反応式4における化合物（XXVII）の還元反応と同様の方法によって化合物（LXXVI）から製造することができる。

化合物（I-12）は、例えば、前記反応式3における化合物（XVIII）の置換反応と同様の方法によって化合物（LXXVIII）から製造することができる。

[0359] <反応式13>

[0360]

[化70]



[0361] (式中、M、R¹、A、L²、R_cおよびR_dはそれぞれ前記と同意義を示し、R_eは有機化学等で一般的に用いられるようなメルカプト基の保護基を示し、X¹はハロゲン原子を示す。)

[0362] 化合物(LXXVIII)は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0363] 化合物(LXXIX)は、例えば、化合物(LXXVIII)のイプソ置換反応あるいは遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応によって製造することができる。

[0364] 上記「イプソ置換反応」としては、自体公知の方法、例えば、シンレット(Synlett)1255-1259頁、2006年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物(LXXVIII)と置換チオールを、塩基存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「置換チオール」としては、例えば、脱保護可能な保護基を置換基として有するチオールが挙げられる。具体的には、3-メルカプトプロピオン酸2-エチルヘキシルエステル等が挙げられる。「置換チオール」の使用量は化合物(LXXVIII)に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」、「塩基性塩類」、「芳香族アミン類」、「第3級アミン類」、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物(LXXVIII)に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量であ

る。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アミド系溶媒、スルホキシド系溶媒、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒等が挙げられる。溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 $-70\sim 250^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20\sim 200^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常 $0.1\sim 100$ 時間、好ましくは $0.1\sim 40$ 時間である。

[0365] 上記「遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応」としては、自体公知の方法、例えば、テトラヘドロン (T e t r a h e d r o n) 5253-5260頁、2005年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物 (L X X V I I I) と置換チオールを、遷移金属触媒、配位子および塩基の存在下、不活性溶媒中、不活性ガス雰囲気下で反応させることによって行われる。

上記「置換チオール」としては、例えば、脱保護可能な保護基を置換基として有するチオールが挙げられる。具体的には、3-メルカプトプロピオン酸2-エチルヘキシルエステル等が挙げられる。「置換チオール」の使用量は化合物 (L X X V I I I) に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「遷移金属触媒」としては、例えば、パラジウム触媒、ニッケル触媒、鉄触媒、コバルト触媒等が挙げられる。パラジウム触媒としては、例えば、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) 等が挙げられる。

「遷移金属触媒」の使用量は化合物 (L X X V I I I) に対して、通常 0.01 ないし 20 当量、好ましくは 0.01 ないし 0.1 当量である。

上記「配位子」としては、例えば、ホスフィン配位子等が挙げられる。ホスフィン配位子としては、例えば、(9, 9-ジメチル-9H-キサンテン

ー4、5-ジイル)ビス(ジフェニルホスファン)(Xantophos)等が挙げられる。「配位子」の使用量は化合物(LXXXVII)に対して、通常0.01ないし20当量、好ましくは0.01ないし0.1当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」、「塩基性塩類」、「芳香族アミン類」、「第3級アミン類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物(LXXXVII)に対して、通常0.1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

上記「不活性ガス」としては、例えば、窒素やアルゴン等が挙げられる。

反応温度は、通常-70~150℃、好ましくは-20~150℃である。

反応時間は、通常0.1~100時間、好ましくは0.1~40時間である。

[0366] 化合物(LXXX)は、例えば、化合物(LXXIX)の還元反応によって製造することができる。

還元反応は、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティ(J. Am. Chem. Soc.)2084-2085頁、1938年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物(LXXIX)を還元剤の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。また、必要に応じて酸を添加、あるいは酸を溶媒として用いることがある。

上記「還元剤」としては、例えば、亜鉛粉末、鉄粉末、塩化スズ(II)等が挙げられる。「還元剤」の使用量は化合物(LXXIX)に対して、通

常 1 ないし 20 当量、好ましくは 1 ないし 10 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、酢酸、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。水と適宜の割合で混合して用いることもある。

上記「酸」としては、例えば、塩酸等が挙げられる。「酸」の使用量は化合物（L X X I X）に対して、通常 0.1 ないし 20 当量、好ましくは 1 ないし 10 当量である。

反応温度は、通常 $-70 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常 0.1 ～ 100 時間、好ましくは 0.1 ～ 40 時間である。

[0367] また、本反応は、化合物（L X X I X）を金属触媒および水素源の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行うこともできる。

上記「金属触媒」としては、例えば、パラジウム炭素、パラジウム黒、塩化パラジウム、酸化白金、白金黒、白金パラジウム、ラネーニッケル、ラネーコバルト等が挙げられる。「金属触媒」の使用量は化合物（L X X I X）に対して、通常 0.001 ～ 1000 当量、好ましくは 0.01 ～ 100 当量である。

上記「水素源」としては、例えば、水素ガス、ギ酸、ギ酸アミン塩、ホスフィン酸塩、ヒドラジン等が挙げられる。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、酢酸、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。水と適宜の割合で混合して用いることもある。

反応温度は、通常 $-70 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常 0.1 ～ 100 時間、好ましくは 0.1 ～ 40 時間であ

る。

[0368] 化合物 (L X X X I) は、例えば、前記反応式 3 における化合物 (X I X) と化合物 (X I X') との縮合反応と同様の方法によって化合物 (L X X X) から製造することができる。

[0369] 化合物 (L X X X I I) は、例えば、化合物 (L X X X I) の脱保護反応の後、続く環化反応によって製造することができる。

脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法等に準じて行うことができる。

また、特に R_e が 2- (アルコキシカルボニル) エチル基である場合、脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) 5758-5761 頁、2003 年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応では、化合物 (L X X X I) を塩基存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「塩基」としては、例えば、「金属アルコキシド類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物 (L X X X I) に対して、通常 1 ないし 20 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 -70 ~ 150 °C、好ましくは -20 ~ 100 °C である。

反応時間は、通常 0.1 ~ 100 時間、好ましくは 0.1 ~ 40 時間である。

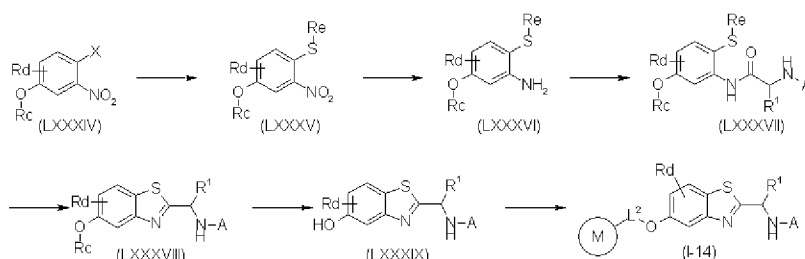
続く環化反応としては、例えば、前記反応式 3 における化合物 (X X) の環化反応と同様の方法等を用いることができる。

[0370] 化合物（LXXXIII）は、例えば、化合物（LXXXII）の脱保護反応によって製造することができる。脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクトィブ グループス イン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、John Wiley and Sons刊（1980）に記載の方法等に準じて行うことができる。

化合物（I-13）は、例えば、前記反応式1における化合物（IX）のアルキル化反応と同様の方法によって化合物（LXXXIII）から製造することができる。

[0371] <反応式14>

[0372] [化71]



[0373] （式中、M、R¹、A、L²、R_c、R_d、R_eおよびXはそれぞれ前記と同意義を示す。）

[0374] 化合物（LXXXIV）は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物（LXXXV）は、例えば、前記反応式13における化合物（LXXVII）のイプソ置換反応あるいは遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応と同様の方法等によって、化合物（LXXXIV）から製造することができる。

化合物（LXXXVI）は、例えば、前記反応式13における化合物（LXXVIII）の還元反応と同様の方法等によって化合物（LXXXV）から製造することができる。

化合物（LXXXVII）は、例えば、前記反応式3における化合物（XI）と化合物（XI'）との縮合反応と同様の方法によって化合物（L

XXXXVI) から製造することができる。

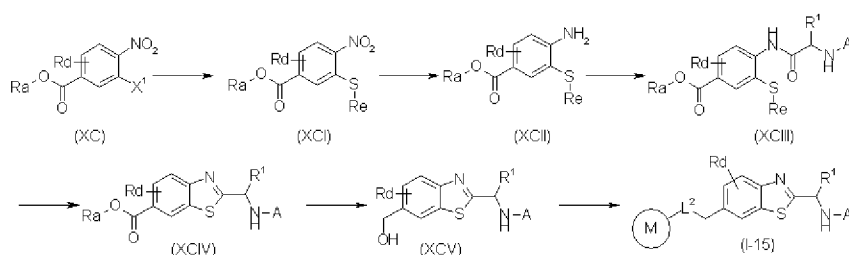
化合物 (LXXXXVII) は、例えば、前記反応式 13 における化合物 (LXXXI) の脱保護反応および環化反応と同様の方法によって、化合物 (LXXXXVI) から製造することができる。

化合物 (LXXXIX) は、例えば、化合物 (LXXXXVII) の脱保護反応によって製造することができる。脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法等に準じて行うことができる。

化合物 (I-14) は、例えば、前記反応式 1 における化合物 (IX) のアルキル化反応と同様の方法によって化合物 (LXXXIX) から製造することができる。

[0375] <反応式 15>

[0376] [化72]



[0377] (式中、M、R¹、A、L²、Ra、Rd、Re および X¹ はそれぞれ前記と同意義を示す。)

[0378] 化合物 (XC) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物 (XCI) は、例えば、前記反応式 13 における化合物 (LXXXXVII) のイプソ置換反応あるいは遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応と同様の方法によって、化合物 (XC) から製造することができる。

化合物 (XCII) は、例えば、前記反応式 13 における化合物 (LXXXIX) の還元反応と同様の方法によって化合物 (XCI) から製造すること

ができる。

化合物（X C I I I）は、例えば、前記反応式 3 における化合物（X I X）と化合物（X I X'）との縮合反応と同様の方法によって化合物（X C I I）から製造することができる。

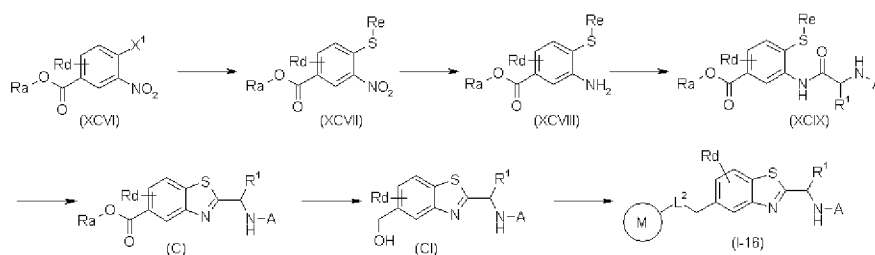
化合物（X C I V）は、例えば、前記反応式 1 3 における化合物（L X X X I）の脱保護反応および環化反応と同様の方法によって化合物（X C I I I）から製造することができる。

化合物（X C V）は、例えば、前記反応式 4 における化合物（X X V I I I）の還元反応と同様の方法によって化合物（X C I V）から製造することができる。

化合物（I - 1 5）は、例えば、前記反応式 3 における化合物（X V I I）の置換反応と同様の方法によって化合物（X C V）から製造することができる。

[0379] <反応式 1 6>

[0380] [化73]



[0381] (式中、M、R¹、A、L²、Ra、Rd、Re および X¹ はそれぞれ前記と同意義を示す。)

[0382] 化合物（X C V I）は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物（X C V I I）は、例えば、前記反応式 1 3 における化合物（L X X V I I I）のイプソ置換反応あるいは遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応と同様の方法によって、化合物（X C V I）から製造することができる。

化合物（X C V I I I）は、例えば、前記反応式 1 3 における化合物（L

X X I X) の還元反応と同様の方法によって化合物 (X C V I I) から製造することができる。

化合物 (X C I X) は、例えば、前記反応式 3 における化合物 (X I X) と化合物 (X I X') との縮合反応と同様の方法によって化合物 (X C V I I) から製造することができる。

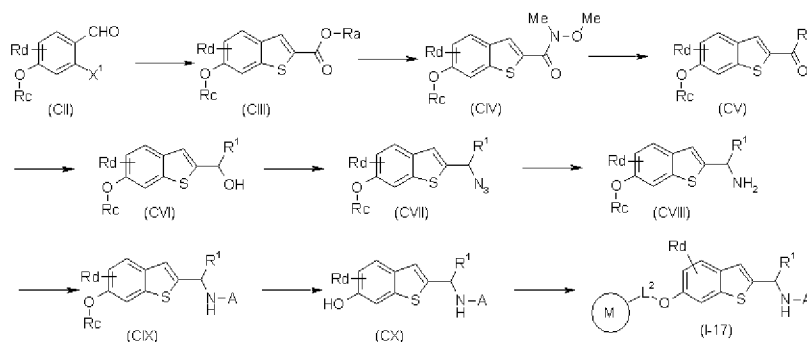
化合物 (C) は、例えば、前記反応式 13 における化合物 (L X X X I) の脱保護反応、環化反応と同様の方法によって化合物 (X C I X) から製造することができる。

化合物 (C I) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (X X V I I I) の還元反応と同様の方法によって化合物 (C) から製造することができる。

化合物 (I-16) は、例えば、前記反応式 3 における化合物 (X V I I) の置換反応と同様の方法によって化合物 (C I) から製造することができる。

[0383] <反応式 17>

[0384] [化74]



[0385] (式中、M、R¹、A、L²、Ra、Rc、Rd、ReおよびX¹はそれぞれ前記と同意義を示す。)

[0386] 化合物 (C I I) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0387] 化合物 (C I I I) は、例えば、化合物 (C I I) の環化反応によって製造することができる。

環化反応は、自体公知の方法、例えば、バイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリー レターズ (Bioorg. Med. Chem. Lett.) 2998-3001頁、2005年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物 (C I I) とメルカプト酢酸エステルを、塩基存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「メルカプト酢酸エステル」としては、例えば、メルカプト酢酸エチル等が挙げられる。「メルカプト酢酸エステル」の使用量は化合物 (C I I) に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」、「塩基性塩類」、「芳香族アミン類」、「第3級アミン類」、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物 (C I I) に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アミド系溶媒、スルホキシド系溶媒、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、ニトリル系溶媒等が挙げられる。溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-70~250℃、好ましくは-20~200℃である。

反応時間は、通常0.1~100時間、好ましくは0.1~40時間である。

[0388] 化合物 (C I V) は、例えば、前記反応式4における化合物 (X X I V) のアミド化反応と同様の方法によって化合物 (C I I I) から製造することができる。

化合物 (C V) は、例えば、前記反応式4における化合物 (X X V) の置換反応と同様の方法によって化合物 (C I V) から製造することができる。

化合物 (C V I) は、例えば、前記反応式4における化合物 (X X V I I I) の還元反応と同様の方法によって化合物 (C V) から製造することができる。

きる。

化合物（C V I I）は、例えば、前記反応式 4 における化合物（X X I X）の置換反応と同様の方法によって化合物（C V I）から製造することができる。

化合物（C V I I I）は、例えば、前記反応式 4 における化合物（X X X）の還元反応と同様の方法によって化合物（C V I I）から製造することができる。

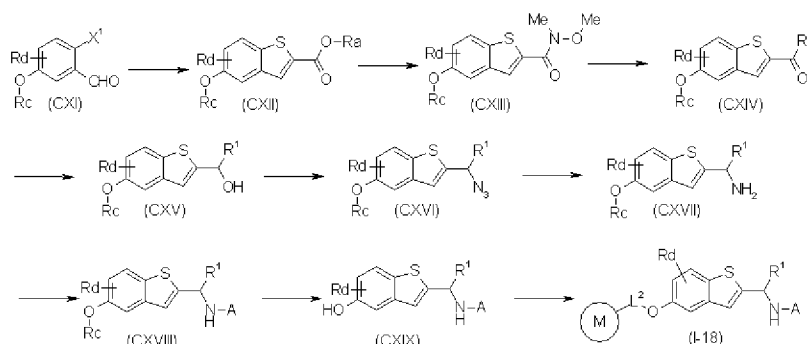
化合物（C I X）は、例えば、前記反応式 1 における化合物（V I I）のアシル化反応と同様の方法によって化合物（C V I I I）から製造することができる。

化合物（C X）は、例えば、化合物（C I X）の脱保護反応によって製造することができる。脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、John Wiley and Sons 刊（1980）に記載の方法等に準じて行うことができる。

化合物（I-17）は、例えば、前記反応式 1 における化合物（I X）のアルキル化反応と同様の方法によって化合物（C X）から製造することができる。

[0389] <反応式 18>

[0390] [化75]



[0391] (式中、M、R¹、A、L²、Ra、Rc、Rd、Re および X¹ はそれぞれ前

記と同意義を示す。)

[0392] 化合物 (C X I) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物 (C X I I) は、例えば、前記反応式 17 における化合物 (C I I) の環化反応と同様の方法等によって化合物 (C X I) から製造することができる。

化合物 (C X I I I) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (X X I V) のアミド化反応と同様の方法によって化合物 (C X I I) から製造することができる。

化合物 (C X I V) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (X X V) の置換反応と同様の方法によって化合物 (C X I I I) から製造することができる。

化合物 (C X V) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (X X V I I I) の還元反応と同様の方法によって化合物 (C X I V) から製造することができる。

化合物 (C X V I) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (X X I X) の置換反応と同様の方法によって化合物 (C X V) から製造することができる。

化合物 (C X V I I) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (X X X) の還元反応と同様の方法によって化合物 (C X V I) から製造することができる。

化合物 (C X V I I I) は、例えば、前記反応式 1 における化合物 (V I I) のアシル化反応と同様の方法によって化合物 (C X V I I) から製造することができる。

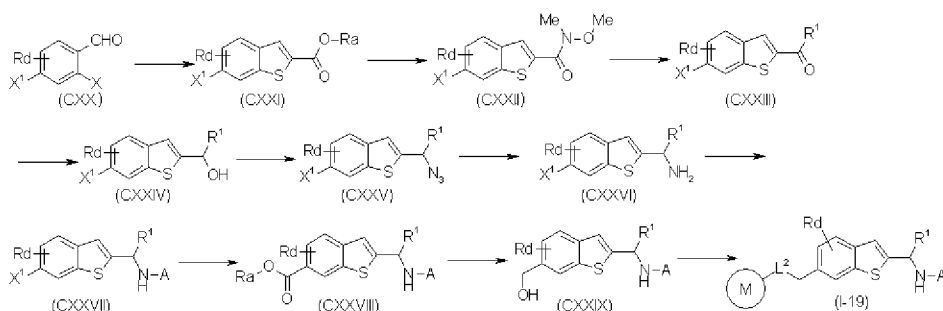
化合物 (C X I X) は、例えば、化合物 (C X V I I I) の脱保護反応によって製造することができる。脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、*Protective Groups in Organic Synthesis*

、John Wiley and Sons 刊（１９８０）に記載の方法等に準じて行うことができる。

化合物（Ｉ－１８）は、例えば、前記反応式１における化合物（ＩＸ）のアルキル化反応と同様の方法によって化合物（ＣＸＩＸ）から製造することができる。

[0393] <反応式１９>

[0394] [化76]



[0395] （式中、 M 、 R^1 、 A 、 L^2 、 Ra 、 Rd 、 X および X^1 はそれぞれ前記と同意義を示す。）

[0396] 化合物（ＣＸＸ）は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物（ＣＸＸＩ）は、例えば、前記反応式１７における化合物（ＣＩＩ）の環化反応と同様の方法によって化合物（ＣＸＸ）から製造することができる。

化合物（ＣＸＸＩＩ）は、例えば、前記反応式４における化合物（ＸＸＩＶ）のアミド化反応と同様の方法によって化合物（ＣＸＸＩ）から製造することができる。

化合物（ＣＸＸＩＩＩ）は、例えば、前記反応式４における化合物（ＸＸＶ）の置換反応と同様の方法によって化合物（ＣＸＸＩＩ）から製造することができる。

化合物（ＣＸＸＩＶ）は、例えば、前記反応式４における化合物（ＸＸＶＩ）の還元反応と同様の方法によって化合物（ＣＸＸＩＩＩ）から製造することができる。

化合物 (C X X V) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (X X I X) の置換反応と同様の方法によって化合物 (C X X I V) から製造することができる。

化合物 (C X X V I) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (X X X) の還元反応と同様の方法によって化合物 (C X X V) から製造することができる。

化合物 (C X X V I I) は、例えば、前記反応式 1 における化合物 (V I I) のアシル化反応と同様の方法によって、化合物 (C X X V I) から製造することができる。

[0397] 化合物 (C X X V I I I) は、例えば、化合物 (C X X V I I) の「遷移金属触媒を用いたアルコキシカルボニル化反応」、あるいは「化合物 (C X X V I I) とアルキル金属類あるいはアリール金属類から得られる活性化化合物を二酸化炭素と反応させた後、生じたカルボン酸誘導体のエステル化反応を行う方法」等によって製造することができる。

上記「遷移金属触媒を用いたアルコキシカルボニル化反応」は、自体公知の方法、例えば、テトラヘドロノ：アシンメトリー (T e t r a h e d r o n : A s y m m e t r y) 1793-1804 頁、1994 年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物 (C X X V I I) を遷移金属触媒、配位子、アルコールおよび塩基の存在下、不活性溶媒中、一酸化炭素ガス雰囲気下で反応させることによって行われる。

上記「遷移金属触媒」としては、例えば、パラジウム触媒、ニッケル触媒、鉄触媒、コバルト触媒等が挙げられる。パラジウム触媒としては、例えば、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム等が挙げられる。「遷移金属触媒」の使用量は化合物 (C X X V I I) に対して、通常 0.01 ないし 20 当量、好ましくは 0.01 ないし 1 当量である。

上記「配位子」としては、例えば、ホスフィン配位子が挙げられる。ホスフィン配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン等が挙げられる。

「配位子」の使用量は化合物（C X X V I I）に対して、通常0.01ないし20当量、好ましくは0.01ないし1当量である。

上記「アルコール」としては、例えば、メタノール、エタノール等が挙げられる。「アルコール」の使用量は化合物（C X X V I I）に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし10当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「芳香族アミン類」、「第3級アミン類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物（C X X V I I）に対して、通常0.1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

上記「一酸化炭素ガス」の圧力としては、通常1ないし100気圧、好ましくは1ないし10気圧である。

反応温度は、通常−70〜150℃、好ましくは−20〜150℃である。

反応時間は、通常0.1〜100時間、好ましくは0.1〜40時間である。

[0398] また、上記「化合物（C X X V I I）」とアルキル金属類あるいはアリール金属類から得られる活性化合物を二酸化炭素と反応させた後、生じたカルボン酸誘導体のエステル化反応を行う方法」は、自体公知の方法、例えば、テトラヘドロンのレターズ（Tetrahedron: Asymmetry）689-692頁、2003年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

上記「アルキル金属類」または「アリール金属類」の使用量は、化合物（C X X V I I）に対して、通常1ないし2当量、好ましくは1ないし1.5当量である。

二酸化炭素は通常、過剰量を用いる。

本カルボキシル化反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒またはこれらの混合物等が好ましい。

反応時間は、通常10分ないし48時間、好ましくは15分ないし24時間である。

反応温度は、通常−78℃ないし100℃、好ましくは−78℃ないし50℃である。

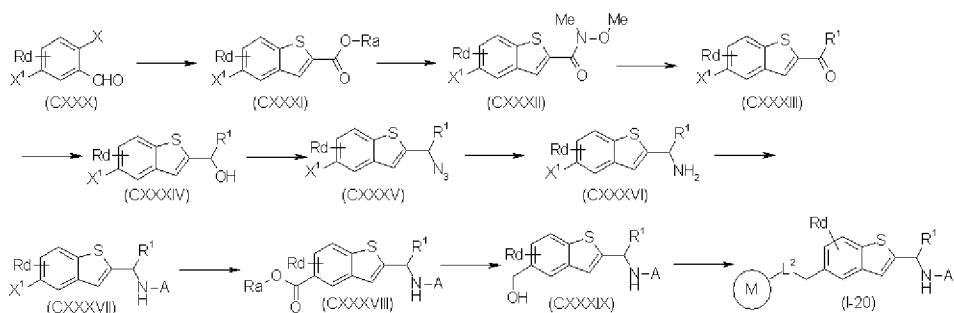
続くエステル化は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループ ス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

[0399] 化合物(CXXIX)は、例えば、前記反応式4における化合物(XXVIIII)の還元反応と同様の方法によって化合物(CXXVIIII)から製造することができる。

化合物(I-19)は、例えば、前記反応式3における化合物(XVII)の置換反応と同様の方法によって化合物(CXXIX)から製造することができる。

[0400] <反応式20>

[0401] [化77]



[0402] (式中、M、R¹、A、L²、Ra、Rd、XおよびX¹はそれぞれ前記と同意義を示す。)

[0403] 化合物 (C X X X) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物 (C X X X I) は、例えば、前記反応式 17 における化合物 (C I I) の環化反応と同様の方法によって化合物 (C X X X) から製造することができる。

化合物 (C X X X I I) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (X X I V) のアミド化反応と同様の方法によって化合物 (C X X X I) から製造することができる。

化合物 (C X X X I I I) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (X X X V) の置換反応と同様の方法によって化合物 (C X X X I I) から製造することができる。

化合物 (C X X X I V) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (X X V I I I) の還元反応と同様の方法によって化合物 (C X X X I I I) から製造することができる。

化合物 (C X X X V) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (X X I X) の置換反応と同様の方法によって化合物 (C X X X I V) から製造することができる。

化合物 (C X X X V I) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (X X X) の還元反応と同様の方法によって化合物 (C X X X V) から製造することができる。

化合物 (C X X X V I I) は、例えば、前記反応式 1 における化合物 (V I I) のアシル化反応と同様の方法によって、化合物 (C X X X V I) から製造することができる。

化合物 (C X X X V I I I) は、例えば、前記反応式 19 における化合物 (C X X V I I) の「遷移金属触媒を用いたアルコキシカルボニル化反応」、あるいは「化合物 (C X X V I I) とアルキル金属類あるいはアリール金属類から得られる活性化合物を二酸化炭素と反応させた後、生じたカルボン酸誘導体のエステル化反応を行う方法」等によって、化合物 (C X X X V I

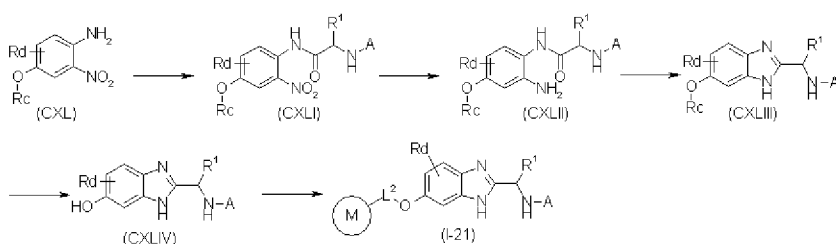
I) から製造することができる。

化合物 (C X X X I X) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (X X V I I I) の還元反応と同様の方法によって化合物 (C X X X V I I I) から製造することができる。

化合物 (I - 20) は、例えば、前記反応式 3 における化合物 (X V I I) の置換反応と同様の方法によって化合物 (C X X X I X) から製造することができる。

[0404] <反応式 21>

[0405] [化78]



[0406] (式中、M、R¹、A、L²、R_cおよびR_dはそれぞれ前記と同意義を示す。)

[0407] 化合物 (C X L) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物 (C X L I) は、例えば、前記反応式 3 における化合物 (X I X) と化合物 (X I X') との縮合反応と同様の方法によって化合物 (C X L) から製造することができる。

化合物 (C X L I I) は、例えば、前記反応式 13 における化合物 (L X X I X) の還元反応と同様の方法によって化合物 (C X L I) から製造することができる。

化合物 (C X L I I I) は、例えば、前記反応式 3 における化合物 (X X) の環化反応と同様の方法によって化合物 (C X L I I) から製造することができる。

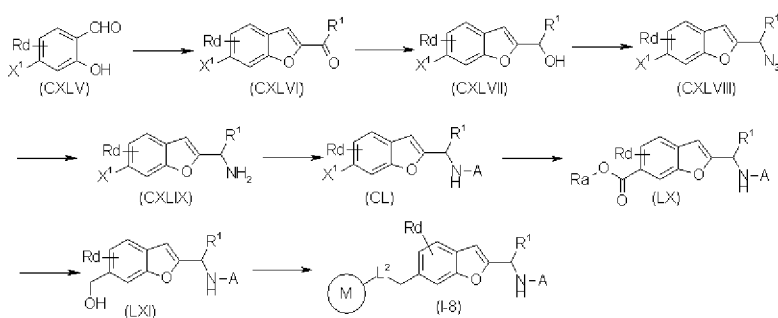
化合物 (C X L I V) は、例えば、化合物 (C X L I I I) の脱保護反応によって製造することができる。脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、

プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法等に準じて行うことができる。

化合物 (I-21) は、例えば、前記反応式 1 における化合物 (IX) のアルキル化反応と同様の方法によって化合物 (CXLV) から製造することができる。

[0408] <反応式 22>

[0409] [化79]



[0410] (式中、M、R¹、A、L²、Rd および X¹ はそれぞれ前記と同意義を示す。)

[0411] 化合物 (CXLV) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物 (CXLVI) は、例えば、前記反応式 5 における化合物 (XXXIII) の環化反応と同様の方法によって化合物 (CXLV) から製造することができる。

化合物 (CXLVII) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (XXVII) の還元反応と同様の方法によって化合物 (CXLVI) から製造することができる。

化合物 (CXLVIII) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (XXIX) の置換反応と同様の方法によって化合物 (CXLVII) から製造することができる。

化合物 (CXLI) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (XXX

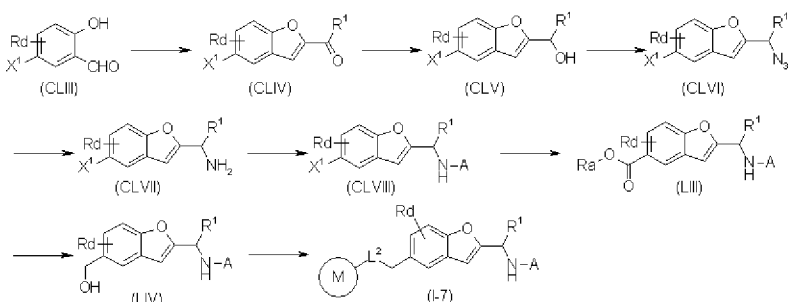
) の還元反応と同様の方法によって化合物 (C X L V I I I) から製造することができる。

化合物 (C L) は、例えば、前記反応式 1 における化合物 (V I I) のアシル化反応と同様の方法によって化合物 (C X L I X) から製造することができる。

化合物 (L X) は、例えば、前記反応式 19 における化合物 (C X X V I I) の「遷移金属触媒を用いたアルコキシカルボニル化反応」、あるいは「化合物 (C X X V I I) とアルキル金属類あるいはアリール金属類から得られる活性化合物を二酸化炭素と反応させた後、生じたカルボン酸誘導体のエステル化反応を行うこと」等によって、化合物 (C L) から製造することもできる。

[0412] <反応式 23>

[0413] [化80]



[0414] (式中、M、R¹、A、L²、R_dおよびX¹はそれぞれ前記と同意義を示す。)

[0415] 化合物 (C L I I I) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物 (C L I V) は、例えば、前記反応式 5 における化合物 (X X X I I I) の環化反応と同様の方法によって化合物 (C L I I I) から製造することができる。

化合物 (C L V) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (X X V I I I) の還元反応と同様の方法によって化合物 (C L I V) から製造することができる。

化合物（CLVI）は、例えば、前記反応式4における化合物（XXIX）の置換反応と同様の方法によって化合物（CLV）から製造することができる。

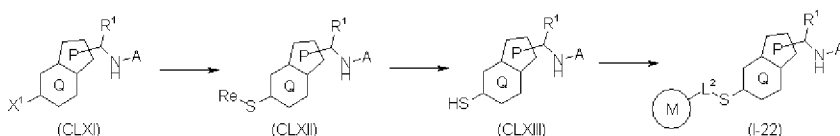
化合物（CLVII）は、例えば、前記反応式4における化合物（XXX）の還元反応と同様の方法によって化合物（CLVI）から製造することができる。

化合物（CLVIII）は、例えば、前記反応式1における化合物（VII）のアシル化反応と同様の方法によって化合物（CLVII）から製造することができる。

化合物（LIII）は、例えば、前記反応式19における化合物（CXXVII）の「遷移金属触媒を用いたアルコキシカルボニル化反応」、あるいは「化合物（CXXVII）とアルキル金属類あるいはアリール金属類から得られる活性化合物を二酸化炭素と反応させた後、生じたカルボン酸誘導体のエステル化反応を行う方法」等によって、化合物（CLVIII）から製造することもできる。

[0416] <反応式24>

[0417] [化81]



[0418] （式中、M、Q、P、R¹、A、L²、ReおよびX¹はそれぞれ前記と同意義を示す。）

[0419] 化合物（CLXI）は、化合物（CXXVII）、（CXXVII）、（CL）、（CLVIII）の合成法等に従って製造することができる。

化合物（CLXII）は、例えば、前記反応式13における化合物（LXXVII）のイプソ置換反応あるいは遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応と同様の方法によって化合物（CLXI）から製造することができる。

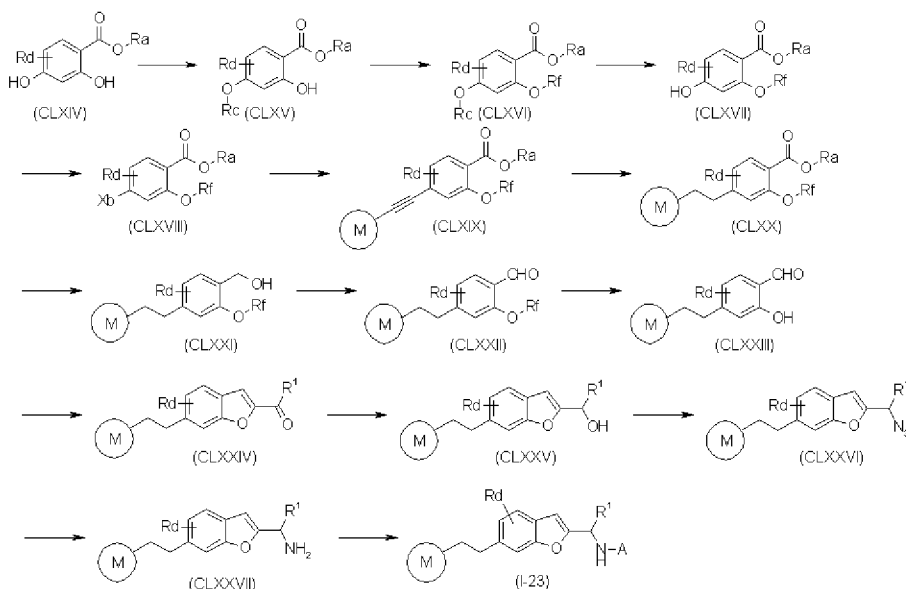
化合物（CLXIII）は、例えば、前記反応式13における化合物（L

X X X I) の脱保護反応および環化反応と同様の方法によって化合物 (C L X I I) から製造することができる。

化合物 (I - 22) は、例えば、前記反応式 1 における化合物 (I X) のアルキル化反応と同様の方法によって化合物 (C L X I I I) から製造することができる。

[0420] <反応式 25>

[0421] [化82]



[0422] (式中、M、R¹、A、R_a、R_cおよびR_dはそれぞれ前記と同意義を示す。R_fは有機化学等で一般的に用いられるようなヒドロキシ基保護基等を示し、X_bはハロゲン原子あるいはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示す。)

[0423] 化合物 (C L X I V) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物 (C L X V) は、例えば、化合物 (C L X I V) の保護反応によって製造することができる。保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクトィブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊 (1980) に記載の方法等に従って行うことができる。

化合物（CLXVI）は、例えば、化合物（CLXV）の保護反応によって製造することができる。保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、John Wiley and Sons刊（1980）に記載の方法等に準じて行うことができる。

化合物（CLXVII）は、例えば、化合物（CLXVI）の脱保護反応によって製造することができる。脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、John Wiley and Sons刊（1980）に記載の方法等に準じて行うことができる。

[0424] 化合物（CLXVIII）は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。また、例えば、化合物（CLXVII）のトリフレート化反応によって製造することができる。

上記「トリフレート化反応」は、自体公知の方法、例えば、ジャーナルオブ オーガニック ケミストリー（J. Org. Chem.）261-274頁、1997年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物（CLXVII）をトリフレート化剤、および塩基の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「トリフレート化剤」としては、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等が挙げられる。「トリフレート化剤」の使用量は化合物（CLXVII）に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし2当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「芳香族アミン類」、「第3級アミン類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物（CLXVII）に対して、

通常 1 ないし 20 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 $-70 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常 0.1 ～ 100 時間、好ましくは 0.1 ～ 40 時間である。

[0425] 化合物 (CLXIX) は、例えば、化合物 (CLXVII) の菌頭 (Sonogashira) 反応によって製造することができる。

菌頭反応は、自体公知の方法、例えば、テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.) 2581-2584 頁、1989 年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物 (CLXVII) を、置換基 M を有するアルキン誘導体、遷移金属触媒、配位子、および塩基の存在下、不活性溶媒中、不活性ガス雰囲気下で反応させることによって行われる。

上記「置換基 M を有するアルキン誘導体」としては、例えば 1-エトキシ-4-エチニルベンゼン等、さらに置換されていてもよく、縮合していてもよい 5 ないし 7 員環を置換基として有するアセチレンが挙げられる。「置換基 M を有するアルキン誘導体」の使用量は化合物 (CLXVII) に対して、通常 1 ないし 20 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「遷移金属触媒」としては、例えば、パラジウム触媒、ニッケル触媒、鉄触媒、コバルト触媒等が挙げられる。パラジウム触媒としては、例えば、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム等が挙げられる。「遷移金属触媒」の使用量は化合物 (CLXVII) に対して、通常 0.001 ないし 1 当量、好ましくは 0.01 ないし 0.1 当量である。また、共触媒として銅触媒等を加えることもある。銅触媒としては、例えば、ヨウ化

銅等が挙げられる。「共触媒」の使用量は化合物（CLXVII）に対して、通常0.001ないし1当量、好ましくは0.01ないし0.1当量である。

上記「配位子」としては、例えば、ホスフィン配位子が挙げられる。ホスフィン配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン等が挙げられる。

「配位子」の使用量は化合物（CLXVII）に対して、通常0.01ないし20当量、好ましくは0.01ないし1当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「芳香族アミン類」、「第3級アミン類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物（CLXVII）に対して、通常0.1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。また、溶媒として用いることもある。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アミド系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

上記「不活性ガス」としては、例えば、窒素、アルゴン等が挙げられる。

反応温度は、通常−70〜150℃、好ましくは−20〜150℃である。

反応時間は、通常0.1〜100時間、好ましくは0.1〜40時間である。

[0426] 化合物（CLXX）は、例えば、化合物（CLXI）の水素添加反応によって製造することができる。

水素添加反応は、自体公知の方法、例えば、ヨーロピアン ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー（Eur. J. Med. Chem.）7ー18頁、1992年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、例えば、化合物（CLXI）を金属触媒および水素源の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行うことができる。

上記「金属触媒」としては、例えば、パラジウム炭素、パラジウム黒、塩

化パラジウム、酸化白金、白金黒、白金パラジウム、ラネーニッケル、ラネーコバルト等が挙げられる。「金属触媒」の使用量は化合物（CLXIX）に対して、通常0.001～1000当量、好ましくは0.01～100当量である。

上記「水素源」としては、例えば、水素ガス、ギ酸、ギ酸アミン塩、ホスフィン酸塩、ヒドラジン等が挙げられる。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、ニトリル系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、水と適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもアルコール系溶媒が好ましい。

反応温度は、通常－70～150℃、好ましくは－20～100℃である。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～40時間である。

[0427] 化合物（CLXXI）は、例えば、前記反応式4における化合物（XXVIIII）の還元反応と同様の方法によって化合物（CLXX）から製造することができる。

化合物（CLXXII）は、例えば、化合物（CLXXI）の酸化反応によって製造することができる。

酸化反応は、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー（J. Med. Chem.）5282－5290頁、2006年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物（CLXXI）と酸化剤を不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「酸化剤」としては、例えば、二酸化マンガ、テトラプロピルアンモニウムペルルテナート、三酸化クロム、デスマーチン試薬等が挙げられる。「酸化剤」の使用量は化合物（CLXXI）に対して、通常1ないし5当

量、好ましくは1ないし1.5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、芳香族系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもハロゲン化炭化水素系溶媒が好ましい。

反応温度は、通常−100℃ないし50℃、好ましくは−78℃ないし0℃である。

反応時間は、通常5分間ないし48時間、好ましくは30分間ないし24時間である。

[0428] 化合物(C L X X I I I)は、例えば、化合物(C L X X I I)の脱保護反応によって製造することができる。脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

化合物(C L X X I V)は、例えば、前記反応式5における化合物(X X X I I I)の環化反応と同様の方法によって化合物(C L X X I I I)から製造することができる。

化合物(C L X X V)は、例えば、前記反応式4における化合物(X X V I I I)の還元反応と同様の方法によって化合物(C L X X I V)から製造することができる。

化合物(C L X X V I)は、例えば、前記反応式4における化合物(X X I X)の置換反応と同様の方法によって化合物(C L X X V)から製造することができる。

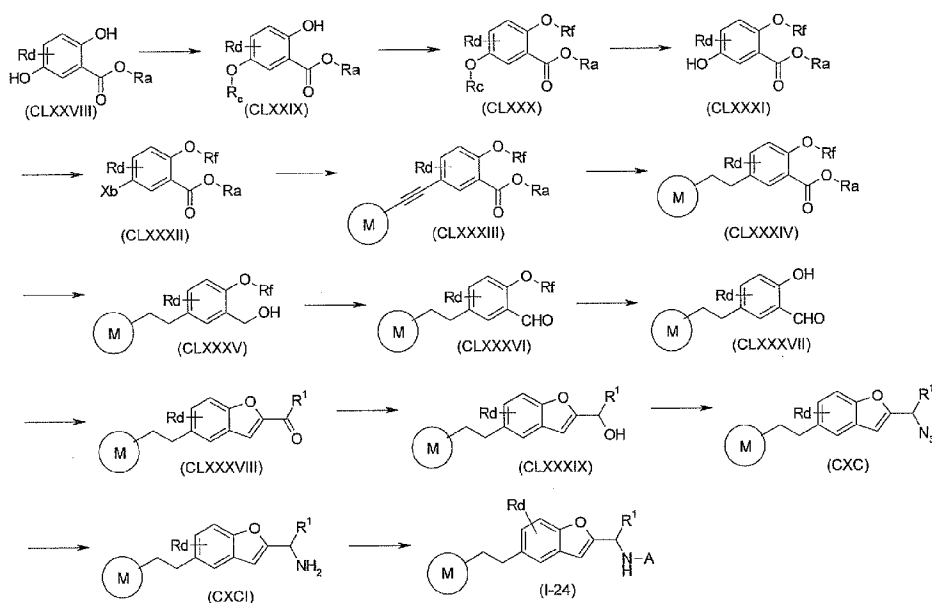
化合物(C L X X V I I)は、例えば、前記反応式4における化合物(X X X)の還元反応と同様の方法によって化合物(C L X X V I)から製造することができる。

化合物(I-23)は、例えば、前記反応式1における化合物(V I I)

のアシル化反応と同様の方法によって化合物（CLXXVII）から製造することができる。

[0429] <反応式 26>

[0430] [化83]



[0431] (式中、M、R¹、A、Ra、Rc、Rd、Rf および Xb はそれぞれ前記と同意義を示す。)

[0432] 化合物（CLXXVII）は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物（CLXXIX）は、例えば、化合物（CLXXVII）の保護反応によって製造することができる。保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクトィブ グループス イン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、John Wiley and Sons 刊（1980）に記載の方法等に準じて行うことができる。

化合物（CLXXX）は、例えば、化合物（CLXXIX）の保護反応によって製造することができる。保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクトィブ グループス イン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、John Wiley and Sons 刊（1980）に記載の方法等に準じて行うことができる。

tive Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

化合物(CLXXXI)は、例えば、化合物(CLXXX)の脱保護反応によって製造することができる。脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

化合物(CLXXXII)は、市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。また、例えば、前記反応式25における化合物(CLXVII)のトリプレート化反応と同様の方法によって、化合物(CLXXXI)から製造することができる。

化合物(CLXXXIII)は、例えば、前記反応式25における化合物(CLXI)の菌頭反応と同様の方法によって化合物(CLXXXII)から製造することができる。

化合物(CLXXXIV)は、例えば、前記反応式25における化合物(CLXVIII)の水素添加反応と同様の方法によって化合物(CLXXXIII)から製造することができる。

化合物(CLXXXV)は、例えば、前記反応式4における化合物(XXVIII)の還元反応と同様の方法によって化合物(CLXXXIV)から製造することができる。

化合物(CLXXXVI)は、例えば、前記反応式25における化合物(CLXI)の酸化反応と同様の方法によって化合物(CLXXXV)から製造することができる。

化合物(CLXXXVII)は、例えば、化合物(CLXXXVI)の脱保護反応によって製造することができる。脱保護反応は、自体公知の方法、

例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法等に準じて行うことができる。

化合物 (CLXXXVII) は、例えば、前記反応式 5 における化合物 (XXXII) の環化反応と同様の方法によって化合物 (CLXXXVI) から製造することができる。

化合物 (CLXXXIX) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (XXVII) の還元反応と同様の方法によって化合物 (CLXXXVII) から製造することができる。

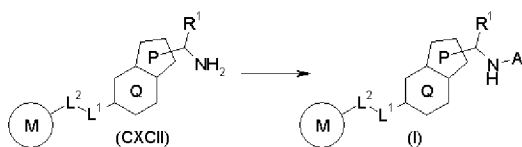
化合物 (CXC) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (XXIX) の置換反応と同様の方法によって化合物 (CLXXXIX) から製造することができる。

化合物 (CXCI) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (XXX) の還元反応と同様の方法によって化合物 (CXC) から製造することができる。

化合物 (I-24) は、例えば、前記反応式 1 における化合物 (VII) のアシル化反応と同様の方法によって化合物 (CXCI) から製造することができる。

[0433] <反応式 27>

[0434] [化84]



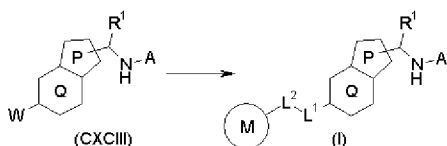
[0435] (式中、M、P、Q、R¹、A、L¹およびL²はそれぞれ前記と同意義を示す。)

[0436] 化合物 (CXCI) は、例えば、自体公知の方法、あるいは、前記反応式 1 ~ 26 に準ずる方法によって製造することができる。

化合物（I）は、例えば、前記反応式 1 における化合物（V I I）のアシル化反応と同様の方法によって化合物（C X C I I）から製造することができる。

[0437] <反応式 2 8>

[0438] [化85]



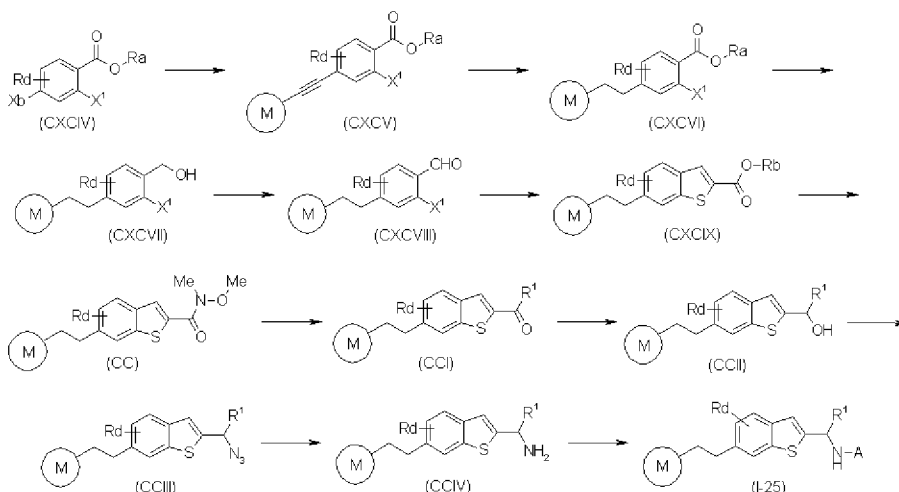
[0439] （式中、M、P、Q、R¹、A、L¹およびL²はそれぞれ前記と同意義を示し、Wはヒドロキシ基、メルカプト基またはヒドロキシメチル基を示す。）

[0440] 化合物（C X C I I I）は、例えば、自体公知の方法、あるいは、前記反応式 1～後述する反応式 4 3 に準ずる方法によって製造することができる。

化合物（I）は、例えば、前記反応式 1 における化合物（I X）のアルキル化反応あるいは前記反応式 3 における化合物（X V I I）の置換反応と同様の方法によって化合物（C X C I I I）から製造することもできる。

[0441] <反応式 2 9>

[0442] [化86]



[0443] （式中、M、R¹、A、R a、R b、R d、X¹およびX bはそれぞれ前記と同意義を示す。）

[0444] 化合物（C X C I V）は市販されているものを容易に入手でき、また、自

体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物 (C X C V) は、例えば、前記反応式 25 における化合物 (C L X V I I I) の菌頭反応と同様の方法によって化合物 (C X C I V) から製造することができる。

化合物 (C X C V I) は、例えば、前記反応式 25 における化合物 (C L X I X) の水素添加反応と同様の方法によって化合物 (C X C V) から製造することができる。

化合物 (C X C V I I) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (X X V I I I) の還元反応と同様の方法によって化合物 (C X C V I) から製造することができる。

化合物 (C X C V I I I) は、例えば、前記反応式 25 における化合物 (C L X X I) の酸化反応と同様の方法によって化合物 (C X C V I I) から製造することができる。

化合物 (C X C I X) は、例えば、前記反応式 17 における化合物 (C I I) の環化反応と同様の方法等によって化合物 (C X C V I I I) から製造することができる。

化合物 (C C) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (X X I V) のアミド化反応と同様の方法によって化合物 (C X C I X) から製造することができる。

化合物 (C C I) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (X X V) の置換反応と同様の方法によって化合物 (C C) から製造することができる。

化合物 (C C I I) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (X X V I I I) の還元反応と同様の方法によって化合物 (C C I) から製造することができる。

化合物 (C C I I I) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (X X I X) の置換反応と同様の方法によって化合物 (C C I I) から製造することができる。

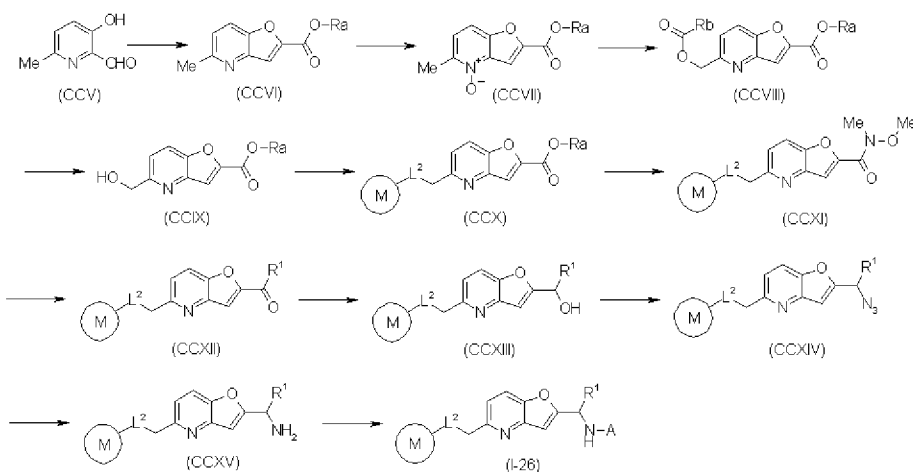
化合物 (C C I V) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (X X X)

の還元反応と同様の方法によって化合物（CCIII）から製造することができる。

化合物（I-25）は、例えば、前記反応式1における化合物（VII）のアシル化反応と同様の方法によって化合物（CCIV）から製造することができる。

[0445] <反応式30>

[0446] [化87]



[0447] (式中、M、R¹、A、L²、RaおよびRbはそれぞれ前記と同意義を示す。)

[0448] 化合物（CCV）は市販されているものを容易に入手でき、また、例えば、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー（J. Med. Chem.）2703-2705頁、1993年等に記載の方法など、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0449] 化合物（CCVI）は、例えば、化合物（CCV）の環化反応によって製造することができる。

環化反応は、自体公知の方法、例えば、ブレタン オブ ケミカル ソサイエティ ジャパン（Bull. Chem. Soc. Jpn.）2762-2767頁、1983年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物（CCV）と α -ハロエステル化合物を塩基存在下、不

活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「 α -ハロエステル化合物」としては、例えば、1-ブロモ酢酸エチル等が挙げられる。「 α -ハロエステル化合物」の使用量は化合物（CCV）に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」、「塩基性塩類」、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」、「金属アルコキシド類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物（CCV）に対して、通常2ないし10当量、好ましくは2ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、ニトリル系溶媒、アルコール系溶媒、ケトン系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、エタノールが好ましい。

反応温度は、通常 $-70 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～40時間である。

[0450] 化合物（CCVII）は、例えば、化合物（CCVI）の酸化反応によって製造することができる。

酸化反応としては、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー（J. Heterocyclic Chem.）1051～1056頁、1996年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物（CCVI）を酸化剤存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「酸化剤」としては、例えば、過酸化水素、メタクロロ過安息香酸等が挙げられる。「酸化剤」の使用量は化合物（CCVI）に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 $-70\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～40時間である。

[0451] 化合物(CCVIII)は、例えば、化合物(CCVII)の転位反応によって製造することができる。

転位反応としては、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティ(J. Am. Chem. Soc.) 1286-1289頁、1954年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物(CCVII)をカルボン酸無水物存在下、不活性溶媒中あるいは無溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「カルボン酸無水物」としては、例えば、無水酢酸、トリフルオロ酢酸無水物等が挙げられる。「カルボン酸無水物」の使用量は化合物(CCVII)に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 $-70\sim 250^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20\sim 200^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～40時間である。

[0452] 化合物(CCX)は、例えば、前記反応式1における化合物(IV)の加水分解反応と同様の方法によって化合物(CCVIII)から製造するこ

とができる。

化合物（C C X）は、例えば、前記反応式 3 における化合物（X V I I）の置換反応と同様の方法によって化合物（C C I X）から製造することができる。

化合物（C C X I）は、例えば、前記反応式 4 における化合物（X X I V）のアミド化反応と同様の方法によって化合物（C C X）から製造することができる。

化合物（C C X I I）は、例えば、前記反応式 4 における化合物（X X V）の置換反応と同様の方法によって化合物（C C X I）から製造することができる。

化合物（C C X I I I）は、例えば、前記反応式 4 における化合物（X X V I I I）の還元反応と同様の方法によって化合物（C C X I I）から製造することができる。

化合物（C C X I V）は、例えば、前記反応式 4 における化合物（X X I X）の置換反応と同様の方法によって化合物（C C X I I I）から製造することができる。

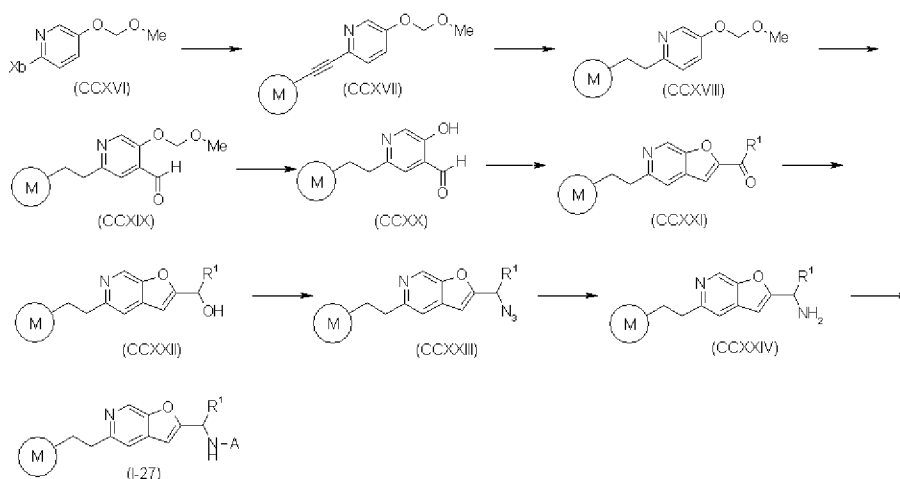
化合物（C C X V）は、例えば、前記反応式 4 における化合物（X X X）の還元反応と同様の方法によって化合物（C C X I V）から製造することができる。

化合物（I - 2 6）は、例えば、前記反応式 1 における化合物（V I I）のアシル化反応と同様の方法によって化合物（C C X V）から製造することができる。

[0453] <反応式 3 1 >

[0454]

[化88]



[0455] (式中、M、R¹、AおよびX bはそれぞれ前記と同意義を示す。)

[0456] 化合物(C C X V I)は市販されているものを容易に入手でき、また、例えば、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.) 8 3 7 8－8 3 8 3頁、2 0 0 6年等に記載の方法など、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0457] 化合物(C C X V I I)は、例えば、前記反応式2 5における化合物(C L X V I I I)の菌頭反応と同様の方法によって化合物(C C X V I)から製造することができる。

化合物(C C X V I I I)は、例えば、前記反応式2 5における化合物(C L X I X)の水素添加反応と同様の方法によって化合物(C C X V I I)から製造することができる。

[0458] 化合物(C C X I X)は、例えば、化合物(C C X V I I I)のホルミル化反応によって製造することができる。

ホルミル化反応としては、自体公知の方法、例えば、シンレット(Synlett) 1 9 0 8－1 9 1 2頁、2 0 0 6年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物(C C X V I I I)を塩基存在下、不活性溶媒中で反応させた後、ホルミル化試薬を加えることによって行われる。

上記「ホルミル化試薬」としては、DMF等のホルミル基を有するアミド

系溶媒や、ギ酸エステル等が挙げられる。「ホルミル化試薬」の使用量は化合物(CCXVIIII)に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」、「金属アミド類」、「アルキル金属類」、「アリアル金属類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物(CCXVIIII)に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。また、このときテトラメチルエチレンジアミン等の「第3級アミン類」を加えることもある。

上記「不活性溶媒」としてはエーテル系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-100~100℃、好ましくは-80~100℃である。

反応時間は、通常0.1~100時間、好ましくは0.1~8時間である。

[0459] 化合物(CCXIX)は、例えば、化合物(CCXIIIX)の脱保護反応によって製造することができる。脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

[0460] 化合物(CCXXI)は、例えば、前記反応式5における化合物(XXXIIII)の環化反応と同様の方法によって化合物(CCXIX)から製造することができる。

化合物(CCXXI)は、例えば、前記反応式4における化合物(XXVIIII)の還元反応と同様の方法によって化合物(CCXXI)から製造することができる。

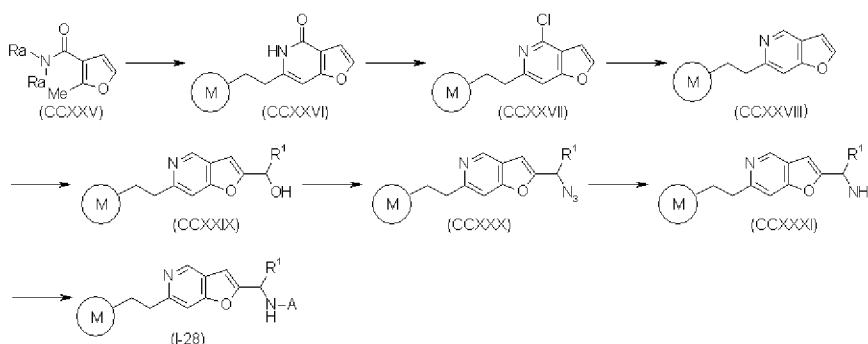
化合物（C C X X I I I）は、例えば、前記反応式 4 における化合物（X X I X）の置換反応と同様の方法によって化合物（C C X X I I）から製造することができる。

化合物（C C X X I V）は、例えば、前記反応式 4 における化合物（X X X）の還元反応と同様の方法によって化合物（C C X X I I I）から製造することができる。

化合物（I-27）は、例えば、前記反応式 1 における化合物（V I I）のアシル化反応と同様の方法によって化合物（C C X X I V）から製造することができる。

[0461] <反応式 3 2>

[0462] [化89]



[0463] (式中、M、R¹、AおよびR_aはそれぞれ前記と同意義を示す。)

[0464] 化合物（C C X X V）は市販されているものを容易に入手でき、また、例えば、ロシアン ジャーナル オブ ジェネラル ケミストリー（Russian Journal of General Chemistry）542-547頁、1998年等に記載の方法など、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0465] 化合物（C C X X V I）は、例えば、化合物（C C X X V）の環化反応によって製造することができる。

環化反応としては、自体公知の方法、例えば、USP 4808595等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物（C C X X V）を塩基存在下、不活性溶媒中で反応させ

た後、ニトリル化合物を加えることによって行われる。

上記「ニトリル化合物」としては、アルキルシアニド等が挙げられる。「ニトリル化合物」の使用量は化合物（CCXXV）に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」、「金属アミド類」、「アルキル金属類」、「アリアル金属類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物（CCXXV）に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としてはエーテル系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 $-100\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-80\sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～8時間である。

[0466] 化合物（CCXXVII）は、例えば、化合物（CCXXVI）のクロロ化反応によって製造することができる。

クロロ反応としては、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー（J. Heterocyclic Chem.）281～284頁、1989年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物（CCXXVI）をクロロ化剤存在下、不活性溶媒中あるいは無溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「クロロ化剤」としては、例えば、オキシ三塩化リン、五塩化リン等が挙げられる。「クロロ化剤」の使用量は化合物（CCXXVI）に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としてはハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以

上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 $-100\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 120^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常 $0.1\sim 100$ 時間、好ましくは $0.1\sim 24$ 時間である。

[0467] 化合物(C C X X V I I I)は、例えば、化合物(C C X X V I I)の還元反応によって製造することができる。

還元反応としては、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー (J. H e t e r o c y c l i c C h e m.) 57-60頁、1971年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物(C C X X V I I)を亜鉛存在下、有機酸系溶媒中反応させることによって行われる。

上記「亜鉛」の使用量は化合物(C C X X V I I)に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

反応温度は、通常 $-100\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 120^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常 $0.1\sim 100$ 時間、好ましくは $0.1\sim 24$ 時間である。

[0468] 化合物(C C X X I X)は、例えば、化合物(C C X X V I I I)の付加反応によって製造することができる。

付加反応としては、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. M e d. C h e m.) 1293-1310頁、2000年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物(C C X X V I I I)を塩基存在下、不活性溶媒中で反応させた後、ホルミル化合物を加えることによって行われる。

上記「ホルミル化合物」としては、アセトアルデヒド等のアルデヒド類が挙げられる。「ホルミル化合物」の使用量は化合物(C C X X V I I I)に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」、「金属アミド類」、「アルキル金属類」、「アリール金属類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物（CCXXXVII）に対して、通常１ないし２０当量、好ましくは１ないし５当量である。

上記「不活性溶媒」としてはエーテル系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常－１００～１００℃、好ましくは－８０～１００℃である。

反応時間は、通常０．１～１００時間、好ましくは０．１～８時間である。

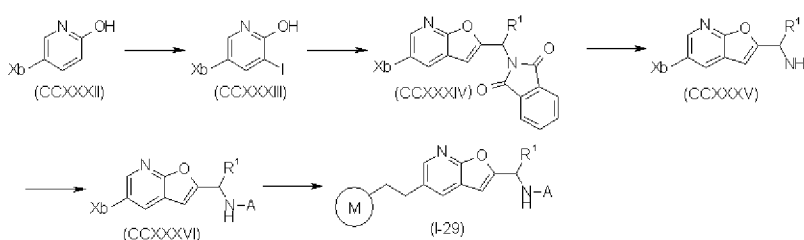
[0469] 化合物（CCXXX）は、例えば、前記反応式４における化合物（XXIX）の置換反応と同様の方法によって化合物（CCXXIX）から製造することができる。

化合物（CCXXXI）は、例えば、前記反応式４における化合物（XXIX）の還元反応と同様の方法によって化合物（CCXXX）から製造することができる。

化合物（I-28）は、例えば、前記反応式１における化合物（VII）のアシル化反応と同様の方法によって化合物（CCXXXI）から製造することができる。

[0470] <反応式３３>

[0471] [化90]



[0472] (式中、M、R¹、AおよびXbはそれぞれ前記と同意義を示す。)

[0473] 化合物（CCXXXII）は市販されているものを容易に入手でき、また

、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0474] 化合物（CCXXXIII）は、例えば、化合物（CCXXXII）のヨウ素化反応によって製造することができる。

ヨウ素反応としては、自体公知の方法、例えば、シンレット（Synlett）1678-1682、2003年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物（CCXXXII）をヨウ素化剤存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。また、塩基を共存させてもよい。

上記「ヨウ素化剤」としては、例えば、N-ヨードスクシンイミド、ヨウ素等が挙げられる。「ヨウ素化剤」の使用量は化合物（CCXXXII）に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としてはニトリル系溶媒、アミド系溶媒、エーテル系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、水等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

上記「塩基」としては、例えば、「塩基性塩類」、「芳香族アミン類」、「第3級アミン類」、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」、「金属アミド類」、「アルキル金属類」、「アリール金属類」、「金属アルコキシド類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物（CCXXXII）に対して、通常0.1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。また、溶媒として用いることもある。

反応温度は、通常-100～100℃、好ましくは-80～100℃である。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～8時間である。

[0475] 化合物（CCXXXIV）は、例えば、化合物（CCXXXIII）の環化反応によって製造することができる。

環化反応は、自体公知の方法、例えば、シンセシス（Synthesis

） 749-751 頁、1986 年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物（ CCXXXIII ）を 2-(1-メチルプロパ-2-イン-1-イル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン、遷移金属触媒、および塩基の存在下、不活性溶媒中、不活性ガス雰囲気下で反応させることによって行われる。また、この反応は必要に応じて配位子を加えてもよい。

2-(1-メチルプロパ-2-イン-1-イル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの使用量は化合物（ CCXXXIII ）に対して、通常 1 ないし 20 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「遷移金属触媒」としては、例えば、パラジウム触媒、ニッケル触媒、鉄触媒、コバルト触媒等が挙げられる。パラジウム触媒としては、例えば、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等が挙げられる。「遷移金属触媒」の使用量は化合物（ CCXXXIII ）に対して、通常 0.001 ないし 1 当量、好ましくは 0.01 ないし 0.1 当量である。また、共触媒として銅触媒等を加えることもある。銅触媒としては、例えば、ヨウ化銅等が挙げられる。「共触媒」の使用量は化合物（ CCXXXIII ）に対して、通常 0.001 ないし 1 当量、好ましくは 0.01 ないし 0.1 当量である。

上記「配位子」としては、例えば、ホスフィン配位子が挙げられる。ホスフィン配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン等が挙げられる。「配位子」の使用量は化合物（ CCXXXIII ）に対して、通常 0 ないし 20 当量、好ましくは 0 ないし 1 当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「芳香族アミン類」、「第 3 級アミン類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物（ CCXXXIII ）に対して、通常 0.1 ないし 20 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。また、溶媒として用いることもある。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アミド系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒等が挙げられる。こ

れらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

上記「不活性ガス」としては、例えば、窒素、アルゴン等が挙げられる。

反応温度は、通常 $-70 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ である。

。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～40時間である。

[0476] 化合物(C C X X X V)は、例えば、化合物(C C X X X I V)の脱保護反応によって製造することができる。脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

[0477] 化合物(C C X X X V I)は、例えば、前記反応式1における化合物(V I I)のアシル化反応と同様の方法によって化合物(C C X X X V)から製造することができ、あるいは上記の化合物(C C X X X I I I)の環化反応で、2-(1-メチルプロパ-2-イン-1-イル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンから置換基Aを有するアルキン誘導体に代えて行うことにより製造することができる。置換基Aを有するアルキン誘導体としては、例えばN-(1-メチルプロパ-2-イン-1-イル)アセトアミド等、窒素原子上にアシル基または置換されていてもよい5または6員芳香環基を有し、1位に置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基を有するプロパ-2-イン-1-アミンが挙げられる。

[0478] 化合物(I-29)は、例えば、化合物(C C X X X V I)のクロスカップリング反応によって製造することができる。

クロスカップリング反応は、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティ(J. Am. Chem. Soc.) 158-163頁、1984年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物（ CCXXXVI ）をグリニャール試薬、遷移金属触媒の存在下、不活性溶媒中、不活性ガス雰囲気下で反応させることによって行われる。また、この反応は必要に応じて配位子をくわえてもよい。

上記「グリニャール試薬」としては、例えば、4-アルコキシフェニルエチルマグネシウムブロミド等が挙げられる。「グリニャール試薬」の使用量は化合物（ CCXXXVI ）に対して、通常2ないし10当量、好ましくは2ないし5当量である。

上記「遷移金属触媒」としては、例えば、パラジウム触媒、ニッケル触媒、鉄触媒、コバルト触媒等が挙げられる。パラジウム触媒としては、例えば、ジクロロ{ビス（トリフェニルホスフィノ）フェロセン}パラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等が挙げられる。「遷移金属触媒」の使用量は化合物（ CCXXXVI ）に対して、通常0.001ないし1当量、好ましくは0.01ないし0.1当量である。

上記「配位子」としては、例えば、ホスフィン配位子が挙げられる。ホスフィン配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン等が挙げられる。「配位子」の使用量は化合物（ CCXXXVI ）に対して、通常0ないし20当量、好ましくは0ないし1当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アミド系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

上記「不活性ガス」としては、例えば、窒素、アルゴン等が挙げられる。

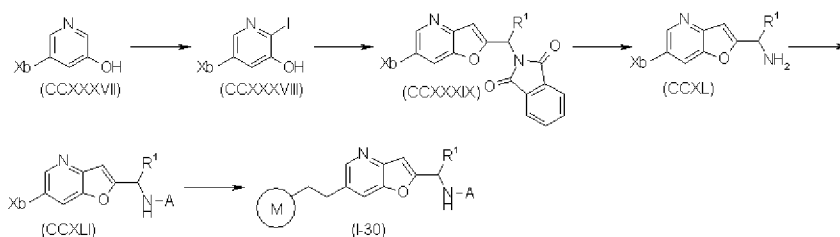
反応温度は、通常 $-70 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～40時間である。

[0479] <反応式 3 4 >

[0480]

[化91]



[0481] (式中、M、R¹、AおよびX bはそれぞれ前記と同意義を示す。)

[0482] 化合物 (CCXXXVII) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物 (CCXXXVIII) は、例えば、前記反応式 33 における化合物 (CCXXXVII) のヨウ素化反応と同様の方法によって化合物 (CCXXXIX) から製造することができる。

化合物 (CCXXXIX) は、例えば、前記反応式 33 における化合物 (CCXXXVIII) の環化反応と同様の方法によって化合物 (CCXL) から製造することができる。

[0483] 化合物 (CCXL) は、例えば、化合物 (CCXXXIX) の脱保護反応によって製造することができる。脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクトティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法等に準じて行うことができる。

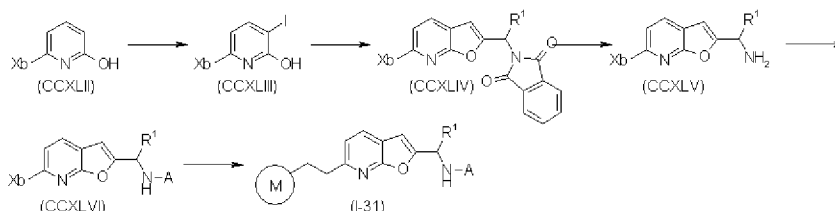
[0484] 化合物 (CCXLI) は、例えば、前記反応式 1 における化合物 (VII) のアシル化反応と同様の方法によって化合物 (CCXL) から製造することができ、あるいは上記の化合物 (CCXXXVII) の環化反応で、2-(1-メチルプロパ-2-イン-1-イル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンから置換基 A を有するアルキン誘導体に代えて行うことにより製造することができる。

化合物 (I-30) は、例えば、前記反応式 33 における化合物 (CCX

XXVI) のクロスカップリング反応と同様の方法によって化合物 (CCXLII) から製造することができる。

[0485] <反応式 35>

[0486] [化92]



[0487] (式中、M、R¹、AおよびXbはそれぞれ前記と同意義を示す。)

[0488] 化合物 (CCXLII) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物 (CCXLII) は、例えば、前記反応式 33における化合物 (CCXXXI) のヨウ素化反応と同様の方法によって化合物 (CCXLII) から製造することができる。

化合物 (CCXLV) は、例えば、前記反応式 33における化合物 (CCXXXI) の環化反応と同様の方法によって化合物 (CCXLII) から製造することができる。

[0489] 化合物 (CCXLV) は、例えば、化合物 (CCXLII) の脱保護反応によって製造することができる。脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊 (1980) に記載の方法等に従って行うことができる。

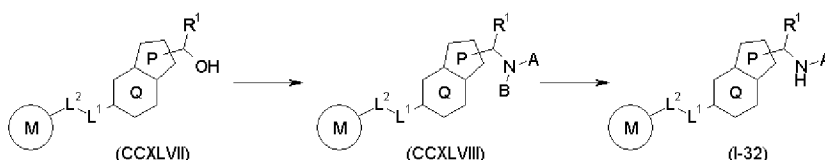
[0490] 化合物 (CCXLVI) は、例えば、前記反応式 1における化合物 (VII) のアシル化反応と同様の方法によって化合物 (CCXLV) から製造することができ、あるいは上記の化合物 (CCXLII) の環化反応を、2-(1-メチルプロパ-2-イン-1-イル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンから置換基Aを有するアルキン誘導体に代えて行うことにより製造することができる。

る。

化合物（I-31）は、例えば、前記反応式33における化合物（CCXXV I）のクロスカップリング反応と同様の方法によって化合物（CCXLV I）から製造することができる。

[0491] <反応式36>

[0492] [化93]



[0493] (式中、M、P、Q、R¹、A、L¹およびL²はそれぞれ前記と同意義を示し、Bは有機化学等で一般的に用いられるような窒素原子の保護基を示す。)

[0494] 化合物（CCXLV I I）は、例えば、自体公知の方法、あるいは、前記反応式1～35に準ずる方法により製造することができる。

[0495] 化合物（CCXLV I I I）は、例えば、化合物（CCXLV I I）の光延反応によって製造することができる。

光延反応は、自体公知の方法、例えば、バイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリーレターズ（*Bioorg. & Med. Chem. Lett.*）1803-1807頁、2007年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物（CCXLV I I）とスルホンアミド誘導体を水酸基活性化剤の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「スルホンアミド誘導体」としては、例えば、N-（イソオキサゾール-3-イル）-4-ニトロベンゼンスルホンアミドのようなニトロベンゼンスルホン基等で活性化したスルホンアミド等が挙げられる。「スルホンアミド誘導体」の使用量は化合物（CCXLV I I）に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「水酸基活性化剤」としては、例えば、シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン；アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）とトリフェニルホ

スフィン等が挙げられる。「水酸基活性化剤」の使用量は化合物（CCXLVII）に対して、通常１ないし１０当量、好ましくは１ないし１．５当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

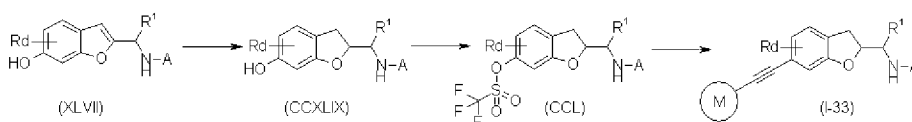
反応温度は、通常－７０～１５０℃、好ましくは－２０～１００℃である。

反応時間は、通常０．１～１００時間、好ましくは０．１～４０時間である。

[0496] 化合物（I-32）は、例えば、化合物（CCXLVII）の脱保護反応によって製造することができる。脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、John Wiley and Sons刊（１９８０）に記載の方法等に準じて行うことができる。

[0497] <反応式 37>

[0498] [化94]



[0499] （式中、M、R¹、AおよびR_dはそれぞれ前記と同意義を示す。）

[0500] 化合物（CCXLIX）は、例えば、化合物（XLVII）の水素添加反応によって製造することができる。

水素添加反応は、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティ（J. Chem. Soc.）3362-3369頁、1959年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、例えば、化合物（XLVII）を金属触媒および水素源の存在

下、不活性溶媒中で反応させることによって行うことができる。

上記「金属触媒」としては、例えば、パラジウム炭素、パラジウム黒、塩化パラジウム、酸化白金、白金黒、白金パラジウム、ラネーニッケル、ラネーコバルト等が挙げられる。「金属触媒」の使用量は化合物（X L V I I）に対して、通常0.001～1000当量、好ましくは0.01～100当量である。

上記「水素源」としては、例えば、水素ガス、ギ酸、ギ酸アミン塩、ホスフィン酸塩、ヒドラジン等が挙げられる。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、ニトリル系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、水と適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもアルコール系溶媒が好ましい。

反応温度は、通常－70～150℃、好ましくは－20～100℃である。

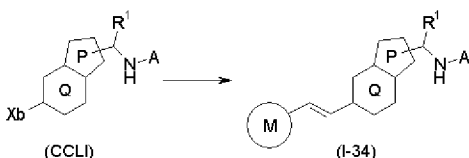
反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～40時間である。

[0501] 化合物（C C L）は、例えば、前記反応式25における化合物（C L X V I I）のトリフレート化反応と同様の方法によって、化合物（C C X L I X）から製造することができる。

化合物（I-33）は、例えば、前記反応式25における化合物（C L X V I I I）の菌頭反応と同様の方法によって化合物（C C L）から製造することができる。

[0502] <反応式38>

[0503] [化95]



[0504] （式中、M、P、Q、R¹、AおよびX bはそれぞれ前記と同意義を示す。）

[0505] 化合物（CCLI）は、例えば、自体公知の方法、あるいは、前記反応式 1～37 に準ずる方法によって製造することができる。

[0506] 化合物（I-34）は、例えば、化合物（CCLI）のヘック（H e c k）反応によって製造することができる。

ヘック反応は、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー（J. Med. Chem.）2085-2101頁、1997年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物（CCLI）とビニル化合物を遷移金属触媒、配位子および塩基の存在下、不活性溶媒中、不活性ガス雰囲気下で反応させることによって行われる。

上記「ビニル化合物」としては、例えば、スチレン誘導体が挙げられる。「ビニル化合物」の使用量は化合物（CCLI）に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし10当量である。

上記「遷移金属触媒」としては、例えば、パラジウム触媒、ニッケル触媒、鉄触媒、コバルト触媒等が挙げられる。パラジウム触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、ジクロロビス（ベンゾニトリル）パラジウム等が挙げられる。「遷移金属触媒」の使用量は化合物（CCLI）に対して、通常0.01ないし20当量、好ましくは0.01ないし0.2当量である。

上記「配位子」としては、例えば、ホスフィン配位子が挙げられる。ホスフィン配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン等が挙げられる。「配位子」の使用量は化合物（CCLI）に対して、通常0.01ないし20当量、好ましくは0.01ないし0.2当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「芳香族アミン類」、「第3級アミン類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物（CCLI）に対して、通常0.1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒

等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

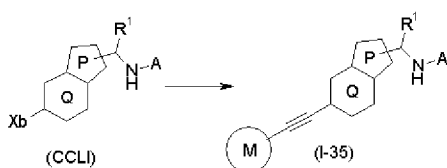
上記「不活性ガス」としては、例えば、窒素やアルゴン等が挙げられる。

反応温度は、通常 $-70 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～40時間である。

[0507] <反応式 39>

[0508] [化96]

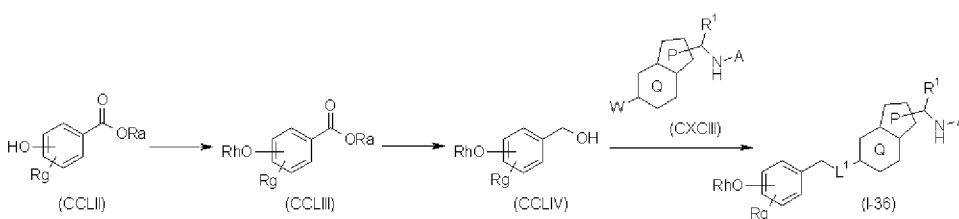


[0509] (式中、M、P、Q、R¹、AおよびX bはそれぞれ前記と同意義を示す。)

[0510] 化合物 (I-35) は、例えば、前記反応式 25における化合物 (C L X V I I I) の菌頭反応と同様の方法によって化合物 (C C L I) から製造することができる。

[0511] <反応式 40>

[0512] [化97]



[0513] (式中、R_gは、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R_hは置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基またはC₇₋₁₂アラルキル基を示し、P、Q、R¹、L¹、A、R_aおよびWはそれぞれ前記と同意義を示す。R_gで示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、R^A、R^{A'}またはR^{B'}で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換さ

れていてもよい複素環基」と同様のものが挙げられる。)

化合物(CCLII)は市販されているものを容易に入手でき、また、例えば、自体公知の方法によって製造することができる。

[0514] 化合物(CCLIII)は、例えば、化合物(CCLII)のアルキル化反応によって製造することができる。

アルキル化反応としては、下記の「塩基とアルキルハライド2を用いる方法」と「光延反応による方法」等が挙げられる。

[0515] 「塩基とアルキルハライド2を用いる方法」としては、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ ザ ケミカル ソサイエティ (J. Chem. Soc.) 1530-1534頁、1937年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物(CCLII)とアルキルハライド2を塩基の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「アルキルハライド2」としては、例えば、ブロモプロパン、2-ヨードプロパン、(ブロモメチル)シクロプロパン等のハライド化合物等が挙げられる。「アルキルハライド2」の使用量は化合物(CCLII)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」、「塩基性塩類」、「芳香族アミン類」、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」、「アルキル金属類」、「アリール金属類」、「金属アルコキシド類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物(CCLII)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもTHF、DMF等が好ましい。

反応温度は、通常-100℃ないし150℃、好ましくは0℃ないし100℃である。

反応時間は、通常5分間ないし48時間、好ましくは30分間ないし24時間である。

[0516] 「光延反応による方法」としては、自体公知の方法、例えば、テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.) 769-770頁、1980年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物 (CCLI I) と置換基を有するアルコール2を水酸基活性化剤の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「置換基を有するアルコール2」としては、例えば、テトラヒドロフラン-2-イルメタノール等のアルコール類が挙げられる。「置換基を有するアルコール2」の使用量は化合物 (CCLI I) に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「水酸基活性化剤」としては、例えば、シアノメチレントリー n-ブチルホスホラン、DEADとトリフェニルホスフィン等が挙げられる。「水酸基活性化剤」の使用量は化合物 (CCLI I) に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし1.5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-70~150℃、好ましくは-20~100℃である。

反応時間は、通常0.1~100時間、好ましくは0.1~40時間である。

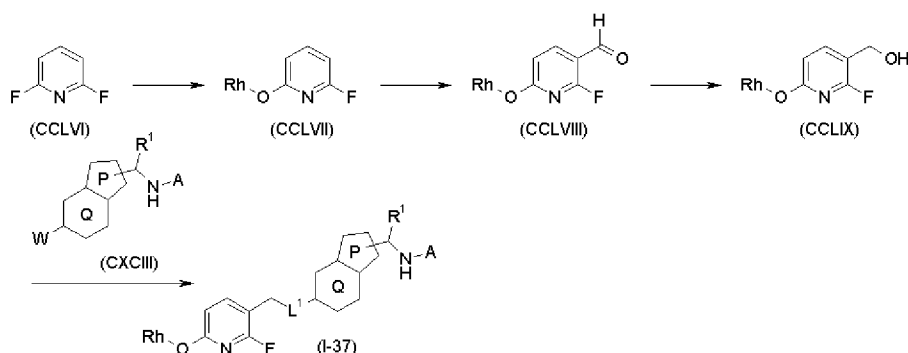
[0517] 化合物 (CCLI V) は、例えば、前記反応式4における化合物 (XXV I I I) の還元反応と同様の方法によって化合物 (CCLI I I) から製造することができる。

[0518] 化合物 (I-36) は、例えば、化合物 (CCLI V) と化合物 (CXCI I I) から自体公知の方法、あるいは、前記反応式1における化合物 (I

－ 1) を合成する方法と同様の方法によって行うことができる。

[0519] <反応式 4 1 >

[0520] [化98]



[0521] (式中、P、Q、R¹、L¹、A、WおよびRhはそれぞれ前記と同意義を示す。)

化合物(CCLVI)は、市販されているものを容易に入手できる。

[0522] 化合物(CCLVII)は、例えば、化合物(CCLVI)の置換反応によって製造することができる。

置換反応としては、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ フルオリン ケミストリー (J. Fluorine Chem.) 135-146 頁、2001年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物(CCLVI)と置換基を有するアルコール2を、塩基存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「置換基を有するアルコール2」としては、例えば、シクロプロピルメタノールやテトラヒドロフラン-2-イルメタノール等のアルコール類が挙げられる。「置換基を有するアルコール2」の使用量は化合物(CCLVI)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」、「塩基性塩類」、「芳香族アミン類」、「第3級アミン類」、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」、「金属アルコキシド」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物(CCLVI)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは

1ないし2当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 $-70\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～40時間である。

[0523] 化合物(CCLVII)は、例えば、化合物(CCLVI)の置換反応によって製造することができる。

置換反応としては、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー(J. Org. Chem.) 565-573頁、1992年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物(CCLVI)を塩基存在下、不活性溶媒中で反応させた後、ホルミル化剤を加えることによって行われる。

上記「塩基」としては、例えば、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」、「金属アミド類」、「アルキル金属類」、「アリアル金属類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物(CCLVI)に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としてはエーテル系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

上記「ホルミル化剤」としては、ギ酸エチル、DMF等が挙げられる。「ホルミル化剤」の使用量は化合物(CCLVI)に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

反応温度は、通常 $-100\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-80\sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～8時間である。

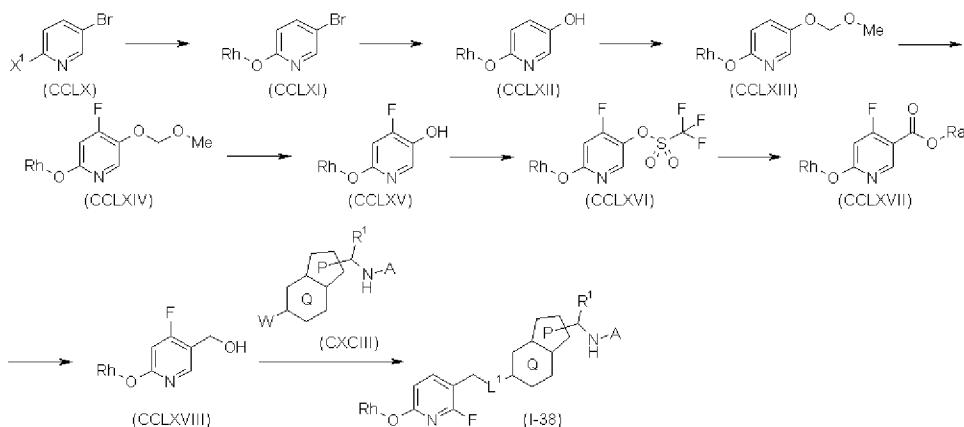
。

[0524] 化合物(CCLIX)は、例えば、前記反応式4における化合物(XXVII)の還元反応と同様の方法によって化合物(CCLVII)から製造することができる。

[0525] 化合物(I-37)は、例えば、化合物(CCLIX)と化合物(CXCIII)から自体公知の方法、あるいは、前記反応式1における化合物(I-1)を合成する方法と同様の方法によって行うことができる。

[0526] <反応式42>

[0527] [化99]



[0528] (式中、P、Q、R¹、L¹、A、Ra、W、RhおよびX¹はそれぞれ前記と同意義を示す。)

[0529] 化合物(CCLXI)は、例えば、前記反応式41における化合物(CCLVI)の置換反応と同様の方法によって化合物(CCLX)から製造することができる。

[0530] 化合物(CCLXII)は、例えば、化合物(CCLXI)の酸化反応によって製造することができる。

酸化反応としては、自体公知の方法、例えば、シンセティック コミュニケーションズ (Synth. Comm.) 969-978頁、1981年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物(CCLXI)を塩基存在下、不活性溶媒中で反応させ

た後、トリアルキルオキシボラン、過酸化物を順に加えることによって行われる。

上記「塩基」としては、例えば、「アルキル金属類」、「アリール金属類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物（CCLXI）に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし2当量である。

上記「不活性溶媒」としてはエーテル系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

上記「トリアルキルオキシボラン」としては、トリメトキシボラン、トリブチルオキシボラン等が挙げられる。「トリアルキルオキシボラン」の使用量は化合物（CCLXI）に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし2当量である。

上記「過酸化物」は過酸化水素水、m-クロロ過安息香酸等が挙げられる。「過酸化物」の使用量は化合物（CCLXI）に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし10当量である。また、通常「無機塩基類」の水溶液を同時に加える。「無機塩基類」の水溶液の使用量は化合物（CCLXI）に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし10当量である。

反応温度は、通常 $-100\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-80\sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～8時間である。

[0531] 化合物（CCLXIII）は、例えば、化合物（CCLXII）のアルコキシアルキル化反応によって製造することができる。アルコキシアルキル化反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、John Wiley and Sons刊（1980）に記載の方法等に準じて行うことができる。

[0532] 化合物（CCLXIV）は、例えば、化合物（CCLXIII）のフルオロ化反応によって製造することができる。

フルオロ化反応としては、自体公知の方法、例えば、US 6 3 5 5 6 6 0 等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物（CCLXIII）を塩基存在下、不活性溶媒中で反応させた後、フルオロ化剤を加えることによって行われる。

上記「塩基」としては、例えば、「アルキル金属類」、「アリール金属類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物（CCLXIII）に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし2当量である。

上記「不活性溶媒」としてはエーテル系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

上記「フルオロ化剤」としては、N-フルオロベンゼンスルホンアミド等が挙げられる。「フルオロ化剤」の使用量は化合物（CCLXIII）に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし2当量である。

反応温度は、通常-100～100℃、好ましくは-80～100℃である。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～8時間である。

[0533] 化合物（CCLXV）は、例えば、化合物（CCLXIV）の脱保護反応によって製造することができる。脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、John Wiley and Sons刊（1980）に記載の方法等に準じて行うことができる。

[0534] 化合物（CCLXVI）は、例えば、前記反応式25における化合物（CCLXVII）のトリフレート化反応と同様の方法によって、化合物（CCLXV）から製造することができる。

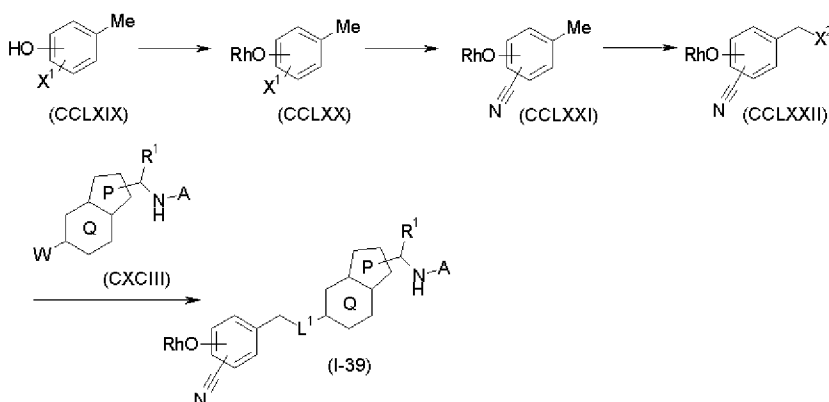
[0535] 化合物 (CCLXVI) は、例えば、前記反応式 19 における化合物 (CXVII) の「遷移金属触媒を用いたアルコキシカルボニル化反応」等によって、化合物 (CCLXVI) から製造することができる。

[0536] 化合物 (CCLXVII) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (CXVIII) の還元反応と同様の方法によって化合物 (CCLXVI) から製造することができる。

[0537] 化合物 (I-38) は、例えば、化合物 (CXCI) と化合物 (CCLXVII) から自体公知の方法、あるいは、前記反応式 1 における化合物 (I-1) を合成する方法と同様の方法によって行うことができる。

[0538] <反応式 43>

[0539] [化100]



[0540] (式中、X²はハロゲンを示し、P、Q、R¹、L¹、A、W、RhおよびX¹はそれぞれ前記と同意義を示す。)

化合物 (CCLXXI) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0541] 化合物 (CCLXX) は、例えば、前記反応式 40 における化合物 (CCLI) のアルキル化反応と同様の方法によって化合物 (CCLXXI) から製造することができる。

[0542] 化合物 (CCLXXI) は、例えば、化合物 (CCLXX) のシアノ化反応によって製造することができる。

シアノ化反応としては、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ メ

ディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.) 1158-1162 頁、1978年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物 (CCLXX) をシアノ化剤存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「シアノ化剤」としては、例えば、シアン化銅 (I)、シアン化亜鉛 (II) 等が挙げられる。「シアノ化剤」の使用量は化合物 (CCLXX) に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし2当量である。このとき、遷移金属触媒をともに用いることもある。

上記「不活性溶媒」としてはアミド系溶媒、スルホキシド系溶媒、ニトリル系溶媒、エステル系溶媒、エーテル系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、芳香族アミン等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-100~300℃、好ましくは20~200℃である。

反応時間は、通常0.1~500時間、好ましくは0.1~48時間である。

[0543] 化合物 (CCLXXII) は、例えば、化合物 (CCLXXI) のハロゲン化反応によって製造することができる。

ハロゲン化反応としては、自体公知の方法、例えば、シンセティック コミュニケーションズ (Synth. Comm.) 3435-3454頁、2003年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物 (CCLXXI) をハロゲン化剤2存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「ハロゲン化剤2」としては、例えば、N-ブロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミド等が挙げられる。「ハロゲン化剤2」の使用量は化合物 (CCLXXI) に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1な

いし 1. 2 当量である。また、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル等のラジカル開始剤をともに用いてもよい。

上記「不活性溶媒」としてはハロゲン化炭化水素系溶媒、アミド系溶媒、スルホキシド系溶媒、ニトリル系溶媒、エステル系溶媒、エーテル系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

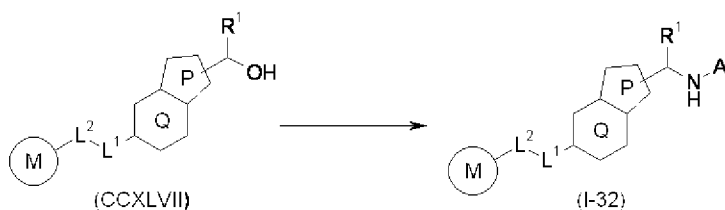
反応温度は、通常 $-100 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常 0.1 ～ 100 時間、好ましくは 0.1 ～ 24 時間である。

[0544] 化合物 (I-39) は、例えば、化合物 (CXCI) と化合物 (CCLXI) から自体公知の方法、あるいは、前記反応式 1 における化合物 (I-1) を合成する方法と同様の方法によって行うことができる。

[0545] <反応式 44>

[0546] [化101]



[0547] (式中、M、P、Q、R¹、A、L¹およびL²はそれぞれ前記と同意義を示す。)

化合物 (I-32) は、例えば、化合物 (CCLVI) のアミノ化反応によって製造することができる。

アミノ化反応としては、自体公知の方法、例えば、US 2004/87600 A1 等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物 (CCLVI) から調製したアルキルハライドと A に対応するアミン (A = 置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香環基) を塩

基の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「化合物（C C X L V I I）から調製したアルキルハライド」は、例えば、（I - 1）の合成におけるアルキルハライドの製造と同様にして製造できる。

上記「Aに対応するアミン」としては、例えばアニリンやイソオキサゾール-3-アミン等のヘテロアリールアミン等が挙げられる。「Aに対応するアミン」の使用量は化合物（C C X L V I I）から調製したアルキルハライドに対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」、「塩基性塩類」、「芳香族アミン類」、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」、「アルキル金属類」、「アリール金属類」、「金属アルコキシド類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物（C C X L V I I）から調製したアルキルハライドに対して、通常0ないし10当量、好ましくは0ないし5当量である。また、ヨウ化ナトリウム等を添加剤として加えてもよい。「添加剤」の使用量は化合物（C C X L V I I）から調製したアルキルハライドに対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもTHF、DMF等が好ましい。

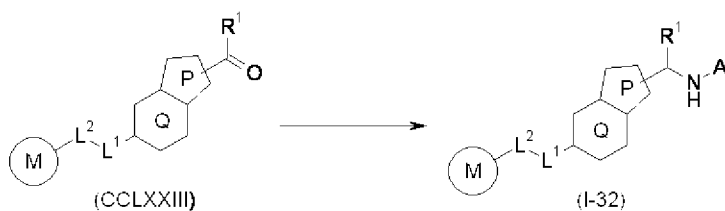
反応温度は、通常-100℃ないし150℃、好ましくは0℃ないし100℃である。

反応時間は、通常5分間ないし48時間、好ましくは30分間ないし24時間である。

[0548] <反応式45>

[0549]

[化102]



[0550] (式中、M、P、Q、R¹、A、L¹およびL²はそれぞれ前記と同意義を示す。)

化合物(CCLXXIII)は、例えば、自体公知の方法、あるいは、前記反応式1～43に準ずる方法によって製造することができる。

化合物(I-32)は、例えば、化合物(CCLXXIII)の還元アミノ化反応によって製造することができる。

還元アミノ化反応としては、自体公知の方法、例えば、EP1179532A1等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物(CCLXXIII)とAに対応するアミン(A=置換されていてもよい5ないし6員芳香環基)を還元剤2の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「Aに対応するアミン」としては、例えばアニリンやイソオキサゾール-3-アミン等のヘテロアールアミン等が挙げられる。「Aに対応するアミン」の使用量は化合物(CCLXXIII)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「還元剤2」としては、例えば、デカボラン、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム等が挙げられる。「還元剤2」の使用量は化合物(CCLXXIII)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

また、「還元剤2」を加える前に、化合物(CCLXXIII)およびAに対応するアミンを脱水剤と反応させてもよい。上記「脱水剤」としてはチタンテトライソプロポキシド等が挙げられる。「脱水剤」の使用量は化合物

(CCLXXII) に対して、通常 1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

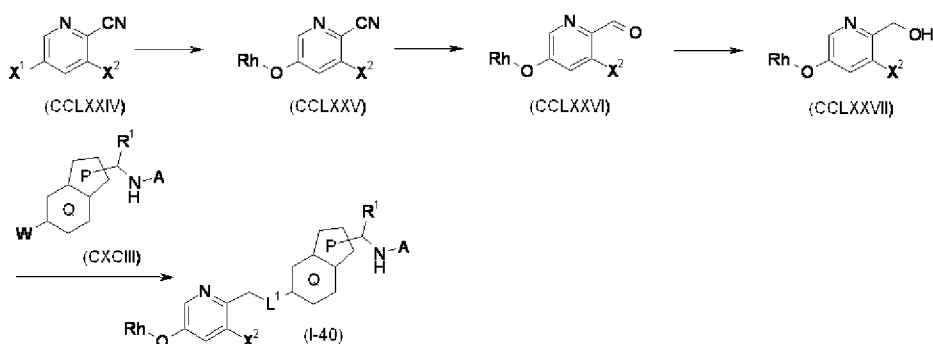
上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもメタノール、THF 等が好ましい。

反応温度は、通常 -100°C ないし 150°C 、好ましくは 0°C ないし 100°C である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 48 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

[0551] <反応式 46>

[0552] [化103]



[0553] (式中、P、Q、 R^1 、A、 L^1 、W、Rh、 X^1 および X^2 はそれぞれ前記と同意義を示す。)

化合物(CCLXXIV)は、文献既知の方法にて容易に合成できる。あるいは、市販されているものを容易に入手できる。

[0554] 化合物(CCLXXV)は、例えば、前記反応式 41 における化合物(CCLVI)の置換反応と同様の方法によって化合物(CCLXXIV)から製造することができる。

[0555] 化合物(CCLXXVI)は、例えば、化合物(CCLXXV)の還元反応により製造することができる。

還元反応としては、自体の公知の方法、例えば、ジャーナル オブ アメ

リカン ケミカル ソサイエティ (J. Am. Chem. Soc.) 284 4-2845 頁、2005 年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物 (CCLXXV) と還元剤 3 の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「還元剤 3」としては、例えば、ジイソブチルアルミニウムヒドリド等が挙げられる。「還元剤 3」の使用量は化合物 (CCLXXV) に対して、通常 1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもジクロロメタン、トルエン等が好ましい。

反応温度は、通常 -100℃ ないし 150℃、好ましくは -100℃ ないし 30℃ である。

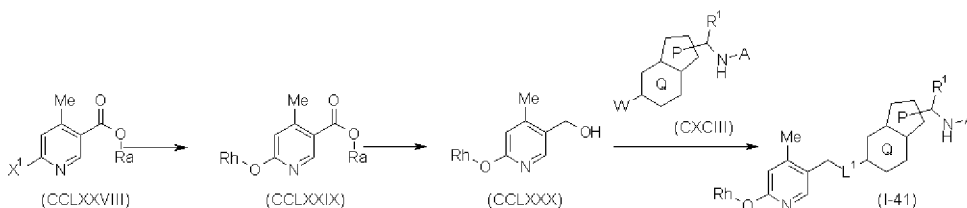
反応時間は、通常 5 分間ないし 48 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

[0556] 化合物 (CCLXXVII) は、例えば、前記反応式 4 における化合物 (XXVII) の還元反応と同様の方法によって化合物 (CCLXXV) から製造することができる。

化合物 (I-40) は、例えば、化合物 (CXCI) と化合物 (CCLXXVII) から自体公知の方法、あるいは、前記反応式 1 における化合物 (I-1) を合成する方法と同様の方法によって行うことができる。

[0557] <反応式 47>

[0558] [化104]



[0559] (式中、P、Q、R¹、A、L¹、W、R_a、R_hおよびX¹はそれぞれ前記と同意義を示す。)

化合物(CCLXXVII)は、文献既知の方法にて容易に合成できる。あるいは、市販されているものを容易に入手できる。

[0560] 化合物(CCLXXIX)は、例えば、前記反応式4における化合物(CCLVI)の置換反応と同様の方法によって化合物(CCLXXVII)から製造することができる。

化合物(CCLXXX)は、例えば、前記反応式4における化合物(XXVII)の還元反応と同様の方法によって化合物(CCLXXIX)から製造することができる。

化合物(I-41)は、例えば、化合物(CXCII)と化合物(CCLXXX)から自体公知の方法、あるいは、前記反応式1における化合物(I-1)を合成する方法と同様の方法によって行うことができる。

[0561] このようにして得られた化合物(I)において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。ここで、化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、アシル化反応、ウレア化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応等が挙げられる。

[0562] 上記製造法において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、カルボニル基またはメルカプト基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

[0563] アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、ベンゾイル基、C₇₋₁₀アラルキルカルボニル基(例、ベンジルカルボニル)、C₇₋₁₄アラルキルオキシカルボニル基(例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル)、トリチル基、フタロイル基、N,N-ジメチルアミノメチレ

ン基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジエチルシリル）、 C_{2-6} アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

[0564] カルボキシ基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{7-10} アラルキル基（例、ベンジル）、フェニル基、トリチル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジエチルシリル）、 C_{2-6} アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

[0565] ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、トリチル基、 C_{7-10} アラルキル基（例、ベンジル）、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジエチルシリル）、 C_{2-6} アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基またはニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

[0566] カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール（例、1, 3-ジオキサン）、非環状アセタール（例、ジ- C_{1-6} アルキルアセタール）等が挙げられる。

[0567] メルカプト基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、トリチル基、 C_{7-10} アラルキル基（例、ベンジル）、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、 C_{6-14} アリーロキシ-

カルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル）、 C_{7-14} アラルキルオキシカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル）、2-テトラヒドロピラニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基（例、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル）、などが挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基またはニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

[0568] 上記した保護基の除去方法は、自体公知の脱保護反応によって行うことができる。

[0569] 上記製造法により得られた化合物（I）は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィー等によって単離精製することができる。

[0570] 化合物（I）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体を含有する場合には、これらも化合物（I）として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物（I）に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物（I）に包含される。

ここで、光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。

[0571] 化合物（I）は、結晶であってもよい。

化合物（I）の結晶（以下、本発明の結晶と略記することがある）は、化合物（I）に自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

本明細書中、融点は、例えば、微量融点測定器（ヤナコ、MP-500D型またはBuchi、B-545型）またはDSC（示差走査熱量分析）装置（SEIKO、EXSTAR6000）等を用いて測定される融点を意味する。

一般に、融点は、測定機器、測定条件等によって変動する場合がある。本明細書中の結晶は、通常の誤差範囲内であれば、本明細書に記載の融点と異

なる値を示す結晶であってもよい。

本発明の結晶は、物理化学的性質（例、融点、溶解度、安定性）および生物学的性質（例、体内動態（吸収性、分布、代謝、排泄）、薬効発現）に優れ、医薬として極めて有用である。

実施例

[0572] 本発明は、以下の参考例、実施例、実験例および製剤例によって、さらに詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

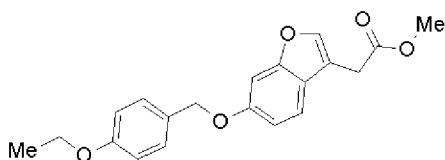
[0573] 以下の参考例および実施例において、「%」は、特記しない限り、収率はmol/mol%を、その他は重量%を示す。「室温」は、特記しない限り、1～30℃の温度を示す。

なお、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、富士シリシア化学NHシリカゲルプレートを示し、プレパラティブシリカゲルTLCは、メルクシリカゲル60 F254プレートを示す。

[0574] 参考例 1

メチル{6-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-3-イル}アセテート

[0575] [化105]



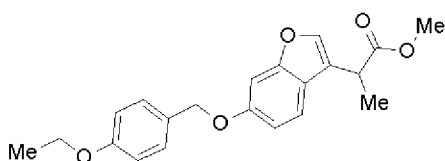
[0576] メチル (6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)アセテート (10.0 g, 48.5 mmol) のDMF (100 mL) 溶液に、1-(クロロメチル)-4-エトキシベンゼン (12.4 g, 72.7 mmol) と炭酸カリウム (13.5 g, 97.0 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で2回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、ジエチルエーテルとヘキサンで洗浄し、表題化合物15.8 g (収率96%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.04 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.96 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H).

[0577] 参考例 2

メチル 2-[6-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-3-イル]プロパノエート

[0578] [化106]



[0579] 参考例 1 で得られたメチル {6-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-3-イル}アセテート (15.8 g, 46.4 mmol) の THF (150 mL) 溶液に、1.0 M ビス (トリメチルシリル) アミドリチウム THF 溶液 (55.0 mL, 55.0 mmol) を -78°C で滴下した。反応液を同温度で 30 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (3.47 mL, 55.7 mmol) を加えて室温で 10 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 から 3 : 7) で精製して、表題化合物 15.3 g (収率 93%) を油状物として得た。

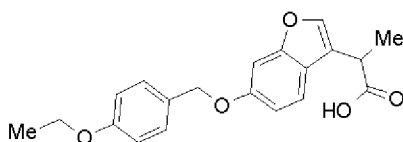
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.84–3.91 (m, 1H), 4.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.89–6.97 (m, 4H), 7.05–7.07 (1H, m), 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H).

[0580] 参考例 3

2-[6-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-3-イル]プロパン酸

[0581]

[化107]

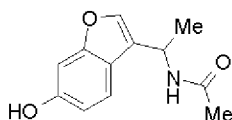


[0582] 参考例 2 で得られたメチル 2-〔6-〔(4-エトキシベンジル)オキシ〕-1-ベンゾフラン-3-イル〕プロパノエート (15.3 g, 43.2 mmol) の THF (100 mL) - メタノール (40 mL) 混合溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (66.0 mL, 66.0 mmol) を加えて、室温で 1 時間撹拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる残渣 14.2 g (収率 97%) を、これ以上精製せずに次の反応に使用した。

[0583] 参考例 4

N-[1-(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)エチル]アセトアミド

[0584] [化108]



[0585] 参考例 3 で得られた 2-〔6-〔(4-エトキシベンジル)オキシ〕-1-ベンゾフラン-3-イル〕プロパン酸 (14.2 g, 41.7 mmol) の tert-ブタノール (120 mL) 溶液に、ジフェニルアジドホスフェート (10.8 mL, 50.0 mmol) とトリエチルアミン (8.70 mL, 62.6 mmol) を加えた。反応液を加熱還流下で 15 時間撹拌した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して油状物を得た。この油状物の 4 規定塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (30 mL) を室温で 30 分間撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を無水酢酸 (15 mL) - ピリジン (15 mL) に溶解させて、室温で 30 分間撹拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた固体をジエチルエーテルとヘキサンで洗浄した。この固体をメタノール (20 mL) に溶解させた後、炭酸カリウム (1.36 g, 9.79 mmol) を加えて室温で 15 分間撹拌した。反応液を 1 規定塩酸で中和した後、酢酸エチルで 4 回抽出した。合わせた有機層を飽

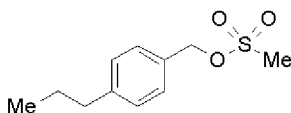
和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：4から酢酸エチル）で精製して、表題化合物1.04 g（収率11%）を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 5.06–5.16 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.49 (s, 1H).

[0586] 参考例 5

4-プロピルベンジル メタンスルホネート

[0587] [化109]

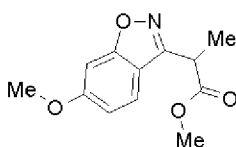


[0588] (4-プロピルフェニル)メタノール (116 mg, 0.770 mmol) のTHF (5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.220 mL, 1.54 mmol) と塩化メタンスルホニル (89.0 μL , 1.16 mmol) を加えて、室温で15分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物176 mg（定量的）を得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

[0589] 参考例 6

メチル 2-(6-メトキシ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル) プロパノエート

[0590] [化110]



[0591] メチル (6-メトキシ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル) アセテート (3.00 g, 13.6 mmol) の無水THF (70 mL) 溶液に、氷冷下で60%水素化ナトリウム (544 mg, 13.6 mmol) を加えた。30分間攪拌した後、ヨウ化メチル (0.929 mL

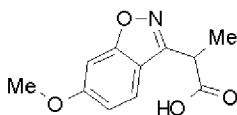
, 14.9 mmol) のTHF (4 mL) を滴下し、1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通すことにより、表題化合物3.19 g (定量的) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.21 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 1.8, 8.7$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[0592] 参考例 7

2-(6-メトキシ-1,2-ベンゾイソキサゾール-3-イル) プロパン酸

[0593] [化111]

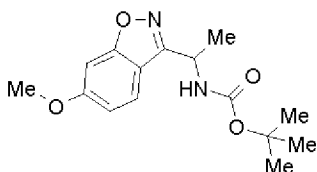


[0594] 参考例 6 で得られたメチル 2-(6-メトキシ-1,2-ベンゾイソキサゾール-3-イル) プロパノエート (3.19 g, 13.6 mmol) のメタノール (60 mL) 溶液に、氷冷下で2規定水酸化ナトリウム水溶液 (10.2 mL, 20.3 mmol) を加えた。2時間攪拌した後、減圧下濃縮し、水とジイソプロピルエーテルで分離した。水層に1規定塩酸 (30 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をヘキサンで固体にすることにより、表題化合物3.00 g (定量的) を得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

[0595] 参考例 8

tert-ブチル [1-(6-メトキシ-1,2-ベンゾイソキサゾール-3-イル) エチル] カルバメート

[0596] [化112]



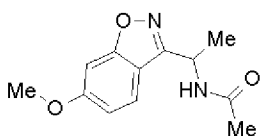
[0597] 参考例 7 で得られた 2-(6-メトキシ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)プロパン酸 (3.00 g, 13.6 mmol) の tert-ブタノール (60 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (3.54 mL, 20.3 mmol) とジフェニルアジドホスフェート (3.21 mL, 14.9 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した後、窒素下、90°C で 16 時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却後、溶媒を減圧下留去し、酢酸エチルに溶解させた。有機層を 0.5 規定塩酸、10% 炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 から酢酸エチル) で精製して、残渣をヘキサンで固体にすることにより、表題化合物 1.87 g (収率 47%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H), 1.65 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.17 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 6.88 (dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[0598] 参考例 9

N-[1-(6-メトキシ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)エチル]アセトアミド

[0599] [化113]



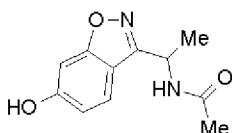
[0600] 参考例 8 で得られた tert-ブチル [1-(6-メトキシ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)エチル]カルバメート (1.87 g, 6.40 mmol) に 4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (30 mL) を加え、1 時間後減圧下に濃縮した。得られた残渣にピリジン (15 mL) を加え、無水酢酸 (0.907 mL, 9.59 mmol) を滴下して、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、酢酸エチルに溶解させた。有機層を 1 規定塩酸、10% 炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 1.24 g (収率 83%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.61 (m, 1H), 6.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[0601] 参考例 1 O

N-[1-(6-ヒドロキシ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)エチル]アセトアミド

[0602] [化114]

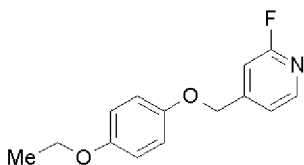


[0603] 参考例 9 で得られた N-[1-(6-メトキシ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)エチル]アセトアミド (500 mg, 2.13 mmol) のトルエン (10 mL) 懸濁液に 1 M 三臭化ホウ素塩化メチレン溶液 (6.40 mL, 6.40 mmol) を氷冷下に加え、窒素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。塩化メチレン (5 mL) と 1 M 三臭化ホウ素塩化メチレン溶液 (5.00 mL, 5.00 mmol) を室温に加え、50°C で 16 時間加熱攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物 470 mg (定量的) を油状物として得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

[0604] 参考例 1 1

4-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-2-フルオロピリジン

[0605] [化115]



[0606] (2-フルオロピリジン-4-イル)メタノール (5.06 g, 39.8 mmol) の DMF (100 mL) 溶液にトリエチルアミン (8.30 mL, 59.7 mmol) と塩化メタンスルホン (3.08 mL, 39.8 mmol) を氷冷下に加え、30 分間攪拌した後、4-エトキシフェノール (5.77 g, 41.8 mmol) と炭酸カリウム (5.50 g, 39.8 mmol) を

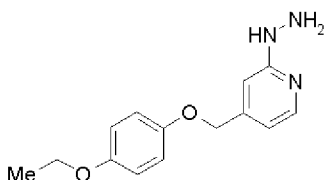
加えて室温で16時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1から7：3）で精製した。得られた目的物と原料の4-エトキシフェノールの混合物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1から7：3）で再度精製することにより、表題化合物822 mg（収率8.4%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.98 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.81–6.89 (m, 4H), 7.01–7.02 (m, 1H), 7.19–7.25 (m, 1H), 8.19 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H).

[0607] 参考例 1 2

4-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-2-ヒドラジノピリジン

[0608] [化116]



[0609] 参考例 1 1 で得られた4-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-2-フルオロピリジン(822 mg, 3.32 mmol)の2-エトキシエタノール(5 mL)溶液に窒素雰囲気下でヒドラジノー水和物(1.61 mL, 33.2 mmol)を加え、150°Cで16時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈して10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物726 mg（収率84%）を得た。

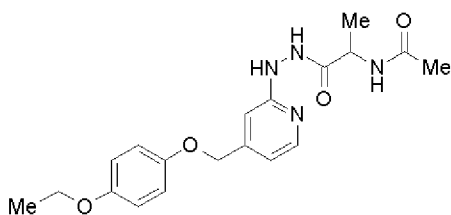
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.82 (br, 2H), 3.97 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 6.69–6.71 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.79–6.89 (m, 4H), 8.10 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

[0610] 参考例 1 3

N-[2-(2-{4-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]ピリジン-2-イル}ヒドラジノ)-

1-メチル-2-オキソエチル]アセトアミド

[0611] [化117]



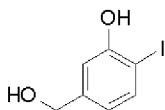
[0612] 参考例 1 2 で得られた 4-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-2-ヒドラジノピリジン (300 mg, 1.16 mmol)、N-アセチル-D,L-アラニン (167 mg, 1.27 mmol) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (172 mg, 1.27 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (244 mg, 1.27 mmol) を加え、室温で 1 日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して 10% 炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 319 mg (収率 74%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.23–1.31 (m, 6H), 1.84 (s, 3H), 3.93 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.69 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H).

[0613] 参考例 1 4

5-(ヒドロキシメチル)-2-ヨードフェノール

[0614] [化118]



[0615] 3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸 (20.9 g, 79.3 mmol) の無水 THF (160 mL) 溶液に 1 M ボラン THF 溶液 (240 mL, 240 mmol) を少しずつ加え、60°C で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 度抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、ジイソ

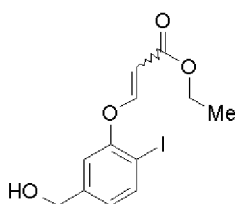
プロピルエーテルとヘキサンで洗浄し、表題化合物17.4 g (収率88%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.69 (br, 1H), 4.64 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 6.70 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

[0616] 参考例 1 5

エチル3-[5-(ヒドロキシメチル)-2-ヨードフェノキシ]プロパ-2-エノエート

[0617] [化119]



[0618] 参考例 1 4 で得られた5-(ヒドロキシメチル)-2-ヨードフェノール (7.2 g, 28.7 mmol) とN-メチルモルホリン (1.3 mL, 11.5 mmol) の無水THF (20 mL) 溶液を、プロピオール酸エチル (3.94 g, 40.2 mmol) の無水THF (20 mL) 溶液に0°Cで滴下した。反応液を室温で終夜攪拌した。その後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンからヘキサン：酢酸エチル=3：2) で精製して、表題化合物4.00 g (収率40%) を油状物として得た。

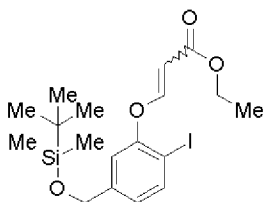
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.86 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.69 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 5.52 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[0619] 参考例 1 6

エチル3-[5-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル]-2-ヨードフェノキシ]プロパ-2-エノエート

[0620]

[化120]



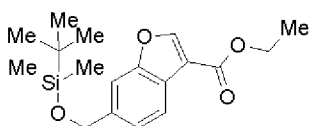
[0621] 参考例 1 5 で得られたエチル 3-[5-(ヒドロキシメチル)-2-ヨードフェノキシ]プロパ-2-エノエート (4.00 g, 11.5 mmol) の DMF (12 mL) 溶液に tert-ブチルジメチルクロロシラン (1.89 g, 12.6 mmol) とイミダゾール (1.17 g, 17.3 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンからヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製して、表題化合物 4.68 g (収率 88%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.10 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 5.50 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 6.87–6.95 (m, 1H), 7.01–7.08 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[0622] 参考例 1 7

エチル 6-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)-1-ベンゾフラン-3-カルボキシレート

[0623] [化121]



[0624] 参考例 1 6 で得られたエチル 3-[5-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)-2-ヨードフェノキシ]プロパ-2-エノエート (4.68 g, 10.1 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 溶液に酢酸パラジウム (216 mg, 1.01 mmol)、トリフェニルホスフィン (264 mg, 1.01 mmol) とトリエチルアミン (7.5 mL, 51 mmol) を加え、窒素雰囲気下終夜還流した。反応液に水を加え、酢酸

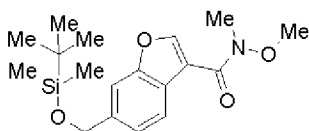
エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンからヘキサン：酢酸エチル＝9：1）で精製して、表題化合物2.76 g（収率82%）を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.12 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 7.23–7.33 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H).

[0625] 参考例 1 8

6-([*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)-*N*-メトキシ-*N*-メチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキサミド

[0626] [化122]



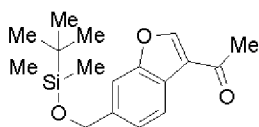
[0627] 参考例 1 7 で得られたエチル 6-([*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)-1-ベンゾフラン-3-カルボキシレート (2.76 g, 8.26 mmol) の無水THF (8 mL) 溶液を、*N*,*O*-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (4.03 g, 41.3 mmol)、1.6 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (51 mL, 83 mmol) の無水THF (50 mL) 溶液に0℃で滴下した後、0℃で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンからヘキサン：酢酸エチル＝3：2）で精製して、表題化合物1.38 g（収率48%）を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.12 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 3.39 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 7.21–7.29 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H).

[0628] 参考例 1 9

1-[6-([*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]エタノン

[0629] [化123]



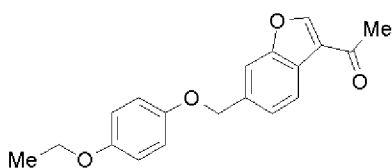
[0630] 参考例 18 で得られた 6-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)-N-メトキシ-N-メチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキサミド (1.38 mg, 3.95 mmol) の無水 THF (3 mL) 溶液を、1.6 M メチルマグネシウムブロミド THF 溶液 (5.0 mL, 8.0 mmol) の無水 THF (8 mL) 溶液に加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 1.19 g (定量的) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.10 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 2.56 (s, 3H), 4.83 (s, 2H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H).

[0631] 参考例 20

1-[6-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-3-イル]エタノン

[0632] [化124]



[0633] 参考例 19 で得られた 1-[6-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)-1-ベンゾフラン-3-イル]エタノン (1.19 g, 3.91 mmol) の THF (6 mL) 溶液に、1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド THF 溶液 (7.82 mL, 7.82 mmol) を加えた。その後室温で 2 時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶液をシリカゲルに通して、溶媒を減圧留去しアルコール体 965 mg を得た。得られたアルコール体 965 mg、トリフェニルホスフィン (1.54 g, 5.88 mmol) と p-エトキシフェノール (825 mg, 5.88 mmol) の無水 THF (8 mL) 溶液に、40% アゾジカルボン酸ジエチルトリ

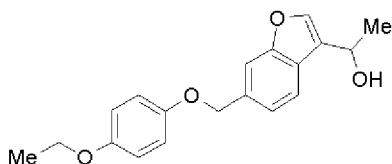
エン溶液 (2.7 mL, 5.88 mmol) を滴下した。その後室温で10分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンからヘキサン:酢酸エチル=7:3) で精製して、表題化合物117 mg (1-[6-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-3-イル]エタノンからの収率10%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.97 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.72–6.94 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.24 (s, 1H).

[0634] 参考例 2 1

1-{6-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-3-イル}エタノール

[0635] [化125]



[0636] 参考例 2 0 で得られた1-{6-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-3-イル}エタノン (117 mg, 0.377 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (28.6 mg, 0.755 mmol) を加えた。その後室温で1時間攪拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物101 mg (収率85%) を油状物として得た。

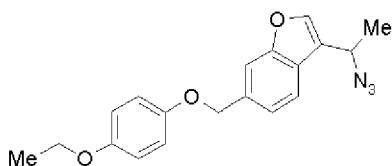
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (q, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.66 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.80 (s, 1H), 4.01 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.14 (br, 1H), 6.71–6.96 (m, 4H), 7.31 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.53–7.62 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

[0637] 参考例 2 2

3-(1-アジドエチル)-6-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-1-ベンゾフラン

[0638]

[化126]



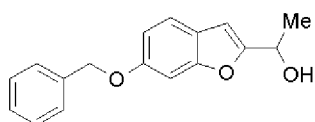
[0639] 参考例 2 1 で得られた 1-[6-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-3-イル]エタノール (101 mg, 0.322 mmol) の DMF (1.1 mL) 溶液に、塩化メタンスルホニル (0.038 mL, 0.483 mmol)、トリエチルアミン (0.096 mL, 0.644 mmol) を 0°C で順に滴下し、混合物を 0°C で 30 分間撹拌した。アジ化ナトリウム (104 mg, 1.61 mmol) を加え、さらに室温で終夜撹拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 114 mg (定量的) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.35–1.41 (m, 3H), 1.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.93–4.01 (m, 2H), 4.79 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.80–6.95 (m, 4H), 7.32–7.36 (m, 1H), 7.56–7.61 (m, 2H), 7.63–7.71 (m, 1H).

[0640] 参考例 2 3

1-[6-(ベンジルオキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノール

[0641] [化127]



[0642] 1-[6-(ベンジルオキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノール (25.7 g, 96.6 mmol) のメタノール (300 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (3.67 g, 96.6 mmol) を少しずつ加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液に水を加え、溶媒を留去した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製して、表題化合物 18.3 g (収率 71%) を得た。

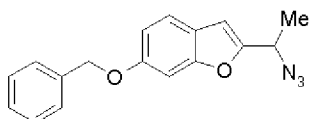
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.62 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.06 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H),

4.96–4.99 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.33–7.47 (m, 6H).

[0643] 参考例 2 4

2-(1-アジドエチル)-6-(ベンジルオキシ)-1-ベンゾフラン

[0644] [化128]



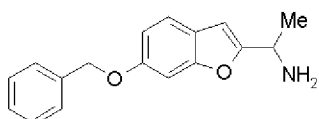
[0645] 参考例 2 3 で得られた1-[6-(ベンジルオキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノール(18.3 g, 68.3 mmol)のトルエン (350 mL) 溶液に、0°Cでジフェニルアジドホスフェート (20.7 mL, 95.6 mmol)、DBU (14.2 mL, 95.6 mmol)を順番に加えた。徐々に室温まで昇温しながら3時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=20 : 1) で精製して、表題化合物18.0 g (収率90%)を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 4.64 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 10.8, 5.1$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.33–7.48 (m, 6H).

[0646] 参考例 2 5

1-[6-(ベンジルオキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]エタンアミン

[0647] [化129]



[0648] 参考例 2 4 で得られた2-(1-アジドエチル)-6-(ベンジルオキシ)-1-ベンゾフラン(18.0 g, 61.4 mmol)のTHF (400 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン(20.9 g, 79.8 mmol)と水 (40 mL)を加えた後、混合物を終夜還流した。溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=5 : 1から2 : 1、その後塩化メチレン：メタノール)

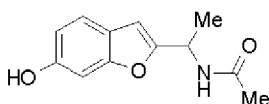
ール＝１９：１）で精製して、表題化合物18.0 g（収率90％）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.50 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.88 (br, 2H), 4.17 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.32–7.48 (m, 6H).

[0649] 参考例 27

N-[1-(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[0650] [化130]



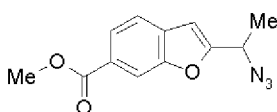
[0651] 後述の実施例 101 で得られるN-[1-[6-(ベンジルオキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミド(7.62 g, 24.7 mmol)のメタノール(200 mL)溶液に、10%パラジウム炭素(50%含水晶, 200 mg)を加えた後、混合物を水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。シリカゲルを通してパラジウム炭素を除いた後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール＝20：1)で精製して、表題化合物2.60 g(収率48％)を白色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 5.02–5.07 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.69 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 6.86 (t, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 9.43 (s, 1H).

[0652] 参考例 28

メチル 2-(1-アジドエチル)-1-ベンゾフラン-6-カルボキシレート

[0653] [化131]



[0654] メチル2-(1-ヒドロキシエチル)-1-ベンゾフラン-6-カルボキシレート(1.10 g, 4.99 mmol)のトルエン(20 mL)溶液に、ジフェニルアジドホスフェート(1.62 mL, 7.50 mmol)とDBU(1.50 mL, 9.98 mmol)を加え、室温で2.5時

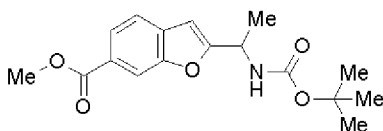
間撹拌した。酢酸エチルを加え、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1から2：3）で精製して、表題化合物1.22 g（収率88%）を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.72 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H).

[0655] 参考例 29

メチル2-[1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル]-1-ベンゾフラン-6-カルボキシレート

[0656] [化132]



[0657] 参考例 28 で得られたメチル 2-(1-アジドエチル)-1-ベンゾフラン-6-カルボキシレート (1.22 g, 4.97 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (1.51 g, 5.75 mmol) を加えて、60°C で 30 分間撹拌した。反応液に水 (0.5 mL) を加えて、60°C で 15 時間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) と二炭酸ジ-tert-ブチル (1.37 mL, 5.96 mmol) を加えて、室温で 15 分間撹拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝19：1から3：2）で精製して、表題化合物1.33 g（収率87%）を油状物として得た。

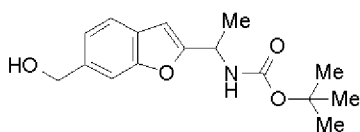
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.86–4.94 (m, 1H), 4.98–5.09 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H).

[0658] 参考例 30

tert-ブチル {1-[6-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}カ

ルバメート

[0659] [化133]



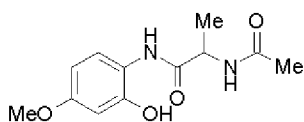
[0660] 参考例 29 で得られたメチル 2-[1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル]-1-ベンゾフラン-6-カルボキシレート (1.37 g, 4.31 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、1.5 M 水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液 (11.5 mL, 17.2 mmol) を 0°C で加え、同温度で 10 分間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム十水和物 (5.55 g, 17.2 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液をろ過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3 から 2 : 3) で精製して、表題化合物 0.870 g (収率 69%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 4.78 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.83–4.91 (m, 1H), 4.96–5.06 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[0661] 参考例 31

N^α -アセチル- N -(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)アラニンアミド

[0662] [化134]



[0663] 2-アミノ-5-メトキシフェノール塩酸塩 (5.24 g, 29.8 mmol)、 N -アセチル-D,L-アラニン (3.91 g, 29.8 mmol) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (4.03 g, 29.8 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に トリエチルアミン (4.15 mL, 29.8 mmol) と 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (5.72 g, 29.8 mmol) を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して 1 規定塩酸、10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルからメタノール : 酢酸エチル)

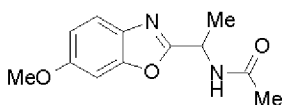
ル＝1：4）で精製し、酢酸エチルで粉末にすることにより、表題化合物740 mg（収率9.8%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.46 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.07 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.74 (m, 1H), 6.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.93 (br, 1H).

[0664] 参考例 3 2

N-[1-(6-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)エチル]アセトアミド

[0665] [化135]



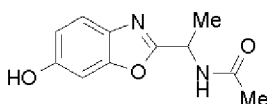
[0666] 参考例 3 1 で得られたN $^{\alpha}$ -アセチル-N-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)アラニンアミド(740 mg, 2.93 mmol)とp-トルエンスルホン酸一水和物(55.8 mg, 0.293 mmol)のo-キシレン(15 mL)懸濁液を窒素雰囲気下、140°Cで16時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1から酢酸エチル）で精製し、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物225 mg（収率33%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.39 (m, 1H), 6.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 2.4, 9.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H).

[0667] 参考例 3 3

N-[1-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)エチル]アセトアミド

[0668] [化136]



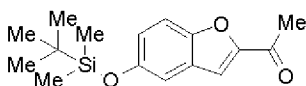
[0669] 参考例 3 2 で得られたN-[1-(6-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)

エチル]アセトアミド(223 mg, 0.952 mmol)の塩化メチレン (4 mL) 溶液に1 M三臭化ホウ素塩化メチレン溶液 (3.80 mL, 3.80 mmol) を氷冷下に加え、室温で4時間撹拌した。反応液に氷を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (THF) に通し、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物104 mg (収率50%) を得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

[0670] 参考例 3 4

1-(5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノン

[0671] [化137]



[0672] 1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノン (1.15 g, 6.53 mmol)、DMF (10 mL)、tert-ブチルジメチルクロロシラン (1.07 g, 7.18 mmol) とイミダゾール (666 mg, 9.80 mmol) を用いて、参考例 1 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物1.76 g (収率98%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.19–0.25 (m, 6H), 0.97–0.04 (m, 9H), 2.59 (s, 3H), 7.00 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.38–7.46 (m, 2H).

また、1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノン (1.15 g, 6.53 mmol) のDMF (10 mL) 溶液にtert-ブチルジメチルクロロシラン (1.07 g, 7.18 mmol) とイミダゾール (666 mg, 9.80 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 19 : 1 から 7 : 3) で精製して、表題化合物1.76 g (収率98%) を得た。

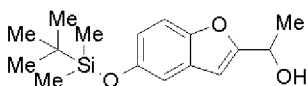
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.21 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 2.59 (s, 3H), 7.00 (dd,

$J = 8.9, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.39–7.45 (m, 2H).

[0673] 参考例 3 5

1-(5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノール

[0674] [化138]



[0675] 参考例 3 4 で得られた1-(5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノン (1.76 g, 6.37 mmol)、メタノール (18 mL) と水素化ホウ素ナトリウム (484 mg, 12.7 mmol) を用いて、参考例 2 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物1.60 g (収率90%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.20 (s, 6H), 1.02 (s, 9H), 1.55 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H), 2.04 (s, 1H), 4.89–5.07 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.8, 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.21–7.32 (m, 1H).

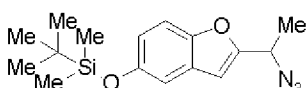
また、参考例 3 4 で得られた1-(5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノン (1.76 g, 6.37 mmol) のメタノール (18 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (484 mg, 12.7 mmol) を少しずつ加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、溶媒を留去した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、表題化合物1.60 g (収率90%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.19 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.62 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H), 2.04 (s, 1H), 4.96–5.02 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.8, 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.25–7.33 (m, 1H).

[0676] 参考例 3 6

{[2-(1-アジドエチル)-1-ベンゾフラン-5-イル]オキシ} (tert-ブチル) ジメチルシラン

[0677] [化139]



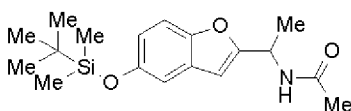
[0678] 参考例 3 5 で得られた 1-(5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノール (1.60 g, 5.76 mmol) の無水 DMF (5.8 mL) 溶液に、塩化メタンスルホニル (0.665 mL, 8.64 mmol)、トリエチルアミン (1.71 mL, 11.5 mmol) を 0°C で順に滴下し、同温度で 30 分間攪拌した。アジ化ナトリウム (1.87 g, 28.8 mmol) を加え、さらに室温で終夜攪拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンからヘキサン:酢酸エチル = 4 : 1) で精製して、表題化合物 1.12 g (収率 61%) を油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.19 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.64 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 4.65 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

[0679] 参考例 3 7

N-[1-(5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[0680] [化140]



[0681] 参考例 3 6 で得られた {[2-(1-アジドエチル)-1-ベンゾフラン-5-イル]オキシ} (tert-ブチル)ジメチルシラン (1.12 g, 3.53 mmol) の THF (7 mL) と水 (1 mL) の溶液に、トリフェニルホスフィン (1.38 g, 5.29 mmol) を加え、50°C で終夜攪拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をそのまま次の反応に用いた。得られた残渣に酢酸エチル (5 mL)、無水酢酸 (0.67 mL, 7.1 mmol) を加えた。その後、室温で 10 分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 9 : 1 から 1 : 4) で精製して、表題化合物 931 mg (

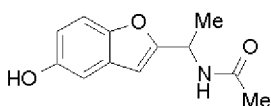
収率79%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.18 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 1.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 5.24–5.38 (m, 1H), 5.81 (br, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.23–7.28 (m, 1H).

[0682] 参考例 3 8

N-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[0683] [化141]



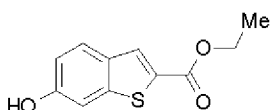
[0684] 参考例 3 7 で得られた N-[1-(5-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (931 mg, 2.79 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド THF 溶液 (3.63 mL, 3.63 mmol) を加えた。その後室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和塩化アンモニウム水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、その溶液をシリカゲルに通して、溶媒を減圧留去し、得られた白色固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物 525 mg (収率 86%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 4.77 (s, 1H), 5.24–5.42 (m, 1H), 5.76 (br, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.24–7.31 (m, 1H).

[0685] 参考例 3 9

エチル 6-ヒドロキシ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキシレート

[0686] [化142]



[0687] エチル 6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキシレート (5.58 g, 23.6 mmol) の塩化メチレン (50 mL) 溶液に 1 M 三臭化ホウ素塩化メチレン溶液

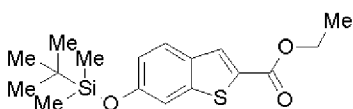
(71 mL, 70.8 mmol) を -20°C で滴下し、混合物を室温で3時間攪拌した。反応液を氷にあげ、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンからヘキサン：酢酸エチル＝3：2）で精製して、表題化合物1.76 g（収率34%）を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.48 (s, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.25–7.30 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H).

[0688] 参考例 4 O

エチル6-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキシレート

[0689] [化143]



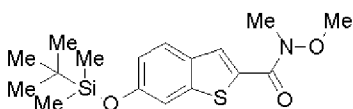
[0690] 参考例 39 で得られたエチル 6-ヒドロキシ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキシレート (1.76 g, 7.93 mmol)、DMF (8 mL)、tert-ブチルジメチルクロロシラン (1.31 g, 8.72 mmol) とイミダゾール (809 mg, 11.9 mmol) を用いて、参考例 16 と同様の操作を行うことにより、表題化合物2.54 g（収率95%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.21 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.39 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.93 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 0.75$ Hz, 1H).

[0691] 参考例 4 1

6-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-N-メトキシ-N-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキサミド

[0692] [化144]

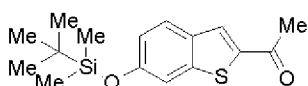


[0693] 参考例 4 O で得られたエチル 6-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキシレート (2.54 g, 7.55 mmol)、無水THF (46 mL)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.66 g, 37.8 mmol)、1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (48 mL, 75.6 mmol) を用いて、参考例 18 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 2.65 g (定量的) を得た。
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.23 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 3.41 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.93 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H).

[0694] 参考例 4 2

1-(6-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1-ベンゾチオフェン-2-イル)エタノン

[0695] [化145]



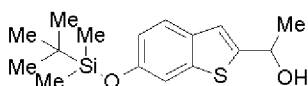
[0696] 参考例 4 1 で得られた 6-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-N-メトキシ-N-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキサミド (2.65 g, 7.55 mmol)、無水THF (16 mL) と、1 M メチルマグネシウムブロミド THF 溶液 (15.1 mL, 15.1 mmol) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 1.19 g (収率 52%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.25 (s, 6H), 1.03 (s, 9H), 2.62 (s, 3H), 6.94 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.22-7.32 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H).

[0697] 参考例 4 3

1-(6-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1-ベンゾチオフェン-2-イル)エタノール

[0698] [化146]



[0699] 参考例 4 2 で得られた 1-(6-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1-ベ

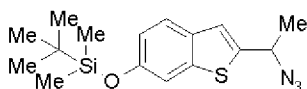
ンゾチオフエン-2-イル)エタノン (1.19 g, 3.89 mmol)、メタノール (7 mL) と、水素化ホウ素ナトリウム (294 mg, 7.76 mmol) を用いて、参考例 2 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 950 mg (収率 79%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.20 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.64 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.00 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.09–5.24 (m, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.23–7.28 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

[0700] 参考例 4 4

{[2-(1-アジドエチル)-1-ベンゾチオフエン-6-イル]オキシ} (tert-ブチル) ジメチルシラン

[0701] [化147]



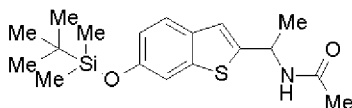
[0702] 参考例 4 3 で得られた 1-(6-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-ベンゾチオフエン-2-イル)エタノール (101 mg, 0.322 mmol)、DMF (1.1 mL)、塩化メタンスルホニル (0.356 mL, 4.63 mmol)、トリエチルアミン (0.915 mL, 6.16 mmol) と、アジ化ナトリウム (1.00 mg, 15.4 mmol) を用いて、参考例 2 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 759 mg (収率 74%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.22 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 4.84 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.23–7.28 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

[0703] 参考例 4 5

N-[1-(6-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-ベンゾチオフエン-2-イル)エチル]アセトアミド

[0704] [化148]



[0705] 参考例 4 4 で得られた {[2-(1-アジドエチル)-1-ベンゾチオフエン-6-イル]

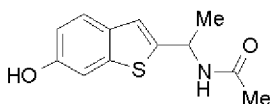
オキシ} (tert-ブチル)ジメチルシラン (759 mg, 2.27 mmol)、THF (5 mL)、水 (1 mL)、トリフェニルホスフィン (894 mg, 3.41 mmol)、酢酸エチル (5 mL) と、無水酢酸 (0.42 mL, 4.54 mmol) を用いて、参考例 37 と同様の操作を行い、表題化合物 765 mg (収率 97%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.22 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 5.33–5.50 (m, 1H), 5.73 (br, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.6$, 2.3 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.50–7.56 (m, 1H).

[0706] 参考例 46

N-[1-(6-ヒドロキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)エチル]アセトアミド

[0707] [化149]



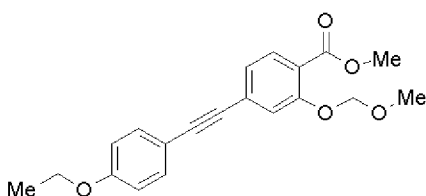
[0708] 参考例 45 で得られた N-[1-(6-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-ベンゾチオフェン-2-イル)エチル]アセトアミド (765 mg, 2.19 mmol)、THF (2.2 mL) と、1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド THF 溶液 (2.85 mL, 2.85 mmol) を用いて、参考例 38 と同様の操作を行い、表題化合物 373 mg (収率 72%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 5.16 (s, 1H), 5.39–5.52 (m, 1H), 5.72 (br, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.5$, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

[0709] 参考例 47

メチル 4-[(4-エトキシフェニル)エチニル]-2-(メトキシメトキシ)ベンゾエート

[0710] [化150]



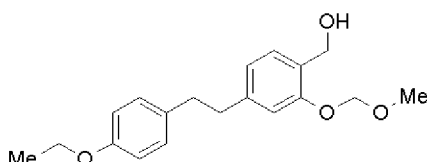
[0711] メチル 2-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾエート (1.00 g, 3.60 mmol) と1-エトキシ-4-エチニルベンゼン (789 mg, 5.40 mmol)、ヨウ化銅 (I) (68.6 mg, 0.360 mmol) のトリエチルアミン (9 mL) 溶液に、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (253 mg, 0.360 mmol) を加えた後、アルゴン気流下室温で15分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、DMF (10 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (2.59 g, 18.8 mmol) とクロロメチルメチルエーテル (1.07 mL, 14.0 mmol) を加えて、室温で20分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で2回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 から 1 : 1) で精製して、表題化合物623 mg (収率51%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.87 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

[0712] 参考例 4 8

{4-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)フェニル}メタノール

[0713] [化151]



[0714] 参考例 4 7 で得られたメチル 4-[(4-エトキシフェニル)エチニル]-2-(メトキシメトキシ)ベンゾエート (623 mg, 1.83 mmol) と10%パラジウム炭素 (50%含水量, 1.00 g) のエタノール (5 mL) -THF (1 mL) 溶液を水素雰囲気下 (常圧) で30分間攪拌した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣のTHF

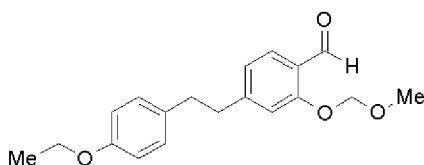
(5 mL) 溶液を、水素化リチウムアルミニウム (100 mg, 2.63 mmol) のTHF (5 mL) 懸濁液に加え、室温で15分間攪拌した。反応液に、水 (0.10 mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0.10 mL)、水 (0.30 mL) を順次加え、室温で15分間攪拌した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝4：1から2：3) で精製して、表題化合物415 mg (収率71%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.21 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.82–2.89 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.67 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.79–6.84 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H).

[0715] 参考例 4 9

4-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド

[0716] [化152]



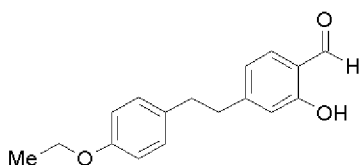
[0717] 参考例 4 8 で得られた {4-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)フェニル} メタノール (415 mg, 1.32 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 溶液に、モレキュラーシーブズ 4A (パウダー) (0.75 g) と 4-メチルモルホリンN-オキシド (232 mg, 1.98 mmol)、テトラプロピルアンモニウムペルルテナート (23.1 mg, 0.0656 mmol) を加え、室温で15分間攪拌した。反応液をろ過後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝19：1から3：2) で精製して、表題化合物345 mg (収率83%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.83–2.95 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 10.43 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H).

[0718] 参考例 50

4-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-2-ヒドロキシベンズアルデヒド

[0719] [化153]



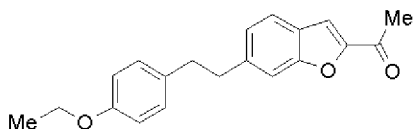
[0720] 参考例 49 で得られた 4-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (345 mg, 1.10 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、6 規定塩酸 (2 mL) を加えて 60°C で 2 時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝19：1 から 7：13）で精製して、表題化合物 255 mg（収率 86%）を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.83–2.94 (m, 4H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.78–6.83 (m, 4H), 7.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 9.83 (s, 1H), 11.03 (s, 1H).

[0721] 参考例 51

1-[6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノン

[0722] [化154]



[0723] 参考例 50 で得られた 4-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (255 mg, 0.943 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 溶液に、炭酸カリウム (262 mg, 1.89 mmol) とブromoアセトン (0.120 mL, 1.42 mmol) を加えて、80°C で 13 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝19：1 から 3：2）で精製して、表題化合物 234 mg（収率 80%）を白

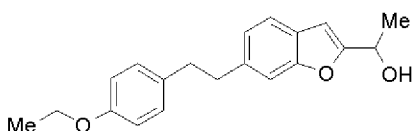
色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.88–2.93 (m, 2H), 3.01–3.06 (m, 2H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.13 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[0724] 参考例 5 2

1-[6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノール

[0725] [化155]



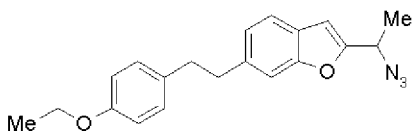
[0726] 参考例 5 1 で得られた 1-[6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノール (234 mg, 0.759 mmol) の THF (2 mL) –メタノール (5 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (28.8 mg, 0.759 mmol) を加えて、室温で 10 分間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 から 1 : 1) で精製して、表題化合物 229 mg (収率 97%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.63 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.86–2.92 (m, 2H), 2.96–3.02 (m, 2H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.96–5.04 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.03 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[0727] 参考例 5 3

2-(1-アジドエチル)-6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン

[0728] [化156]



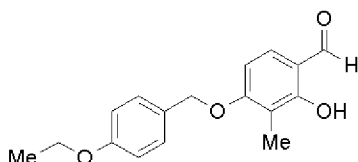
[0729] 参考例 5 2 で得られた 1-[6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノール (230 mg, 0.741 mmol) を用いて、参考例 2 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 237 mg (収率 95%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.86–2.92 (m, 2H), 2.97–3.02 (m, 2H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.67 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.04–7.10 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[0730] 参考例 5 4

4-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド

[0731] [化157]



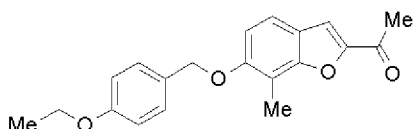
[0732] 2,4-ジヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド (1.00 g, 6.57 mmol) の DMF (20 mL) 溶液に、炭酸カリウム (1.36 g, 9.86 mmol) と 1-(クロロメチル)-4-エトキシベンゼン (1.23 g, 7.23 mmol) を加えて、室温で 15 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 から 3 : 2) で精製して、表題化合物 336 mg (収率 18%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 4.05 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.32–7.36 (m, 3H), 9.71 (s, 1H), 11.45 (s, 1H).

[0733] 参考例 5 5

1-[6-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-7-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノール

[0734] [化158]



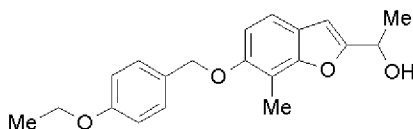
[0735] 参考例 5 4 で得られた 4-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド (336 mg, 1.17 mmol) を用いて、参考例 5 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 326 mg (収率 85%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.05 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.44–7.46 (m, 2H).

[0736] 参考例 5 6

1-{6-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-7-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノール

[0737] [化159]



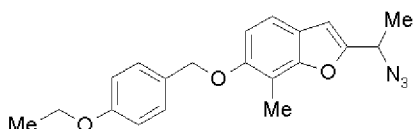
[0738] 参考例 5 5 で得られた 1-{6-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-7-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノン (326 mg, 1.00 mmol) を用いて、参考例 5 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 285 mg (収率 88%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.63 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.52 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 6.89–6.91 (m, 3H), 7.25–7.27 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

[0739] 参考例 5 7

2-(1-アジドエチル)-6-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-7-メチル-1-ベンゾフラン

[0740] [化160]



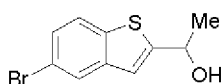
[0741] 参考例 5 6 で得られた 1-{6-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-7-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノール (285 mg, 0.873 mmol) を用いて、参考例 2 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 227 mg (収率 74%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.89–0.91 (m, 3H), 1.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.58 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 6.89–6.93 (m, 3H), 7.23–7.29 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

[0742] 参考例 5 8

1-(5-ブromo-1-ベンゾチオフェン-2-イル)エタノール

[0743] [化161]



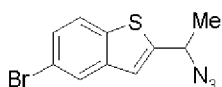
[0744] 1-(5-ブromo-1-ベンゾチオフェン-2-イル)エタノール (1.29 g, 5.06 mmol) を用いて、参考例 5 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 1.17 g (収率 90%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.08 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.16–5.24 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H).

[0745] 参考例 5 9

2-(1-アジドエチル)-5-ブromo-1-ベンゾチオフェン

[0746] [化162]



[0747] 参考例 5 8 で得られた 1-(5-ブromo-1-ベンゾチオフェン-2-イル)エタノール (1.17 g, 4.55 mmol) を用いて、参考例 2 8 と同様の操作を行うことによ

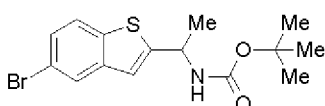
り、表題化合物1.23 g (収率95%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 4.88 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H).

[0748] 参考例 6 O

tert-ブチル [1-(5-ブロモ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)エチル]カルバメート

[0749] [化163]



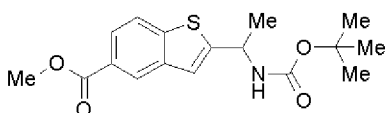
[0750] 参考例 5 9 で得られた2-(1-アジドエチル)-5-ブロモ-1-ベンゾチオフェン (1.23 g, 4.36 mmol) を用いて、参考例 2 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物1.13 g (収率72%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 4.86 (br, 1H), 5.12 (br, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H).

[0751] 参考例 6 1

メチル2-[1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル]-1-ベンゾチオフェン-5-カルボキシレート

[0752] [化164]



[0753] 参考例 6 O で得られたtert-ブチル [1-(5-ブロモ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)エチル]カルバメート (1.13 g, 3.18 mmol) のDMF (10 mL) -メタノール (6 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.887 mL, 6.36 mmol) と[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (1:1) (260 mg, 0.318 mmol) を加えて、一酸化炭素雰囲気下 (常圧) 80°Cで15時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩

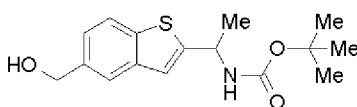
水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝17：3から1：1）で精製して、表題化合物854 mg（収率80%）を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.89 (br, 1H), 5.14 (br, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H).

[0754] 参考例 6 2

tert-ブチル {1-[5-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル]エチル}カルバメート

[0755] [化165]



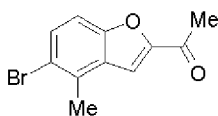
[0756] 参考例 6 1 で得られたメチル 2-[1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル]-1-ベンゾチオフェン-5-カルボキシレート (854 mg, 2.55 mmol) を用いて、参考例 3 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物534 mg（収率68%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 4.78 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.87 (br, 1H), 5.12 (br, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

[0757] 参考例 6 3

1-(5-ブロモ-4-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノン

[0758] [化166]



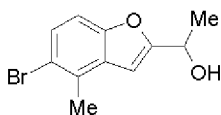
[0759] 3-ブロモ-6-ヒドロキシ-2-メチルベンズアルデヒド (560 mg, 2.60 mmol) を用いて、参考例 5 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物425 mg（収率65%）を黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.59 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 7.30 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[0760] 参考例 6 4

1-(5-ブromo-4-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノール

[0761] [化167]



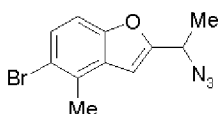
[0762] 参考例 6 3 で得られた 1-(5-ブromo-4-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノール (425 mg, 1.68 mmol) を用いて、参考例 5 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 359 mg (収率 83%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.64 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.97–5.05 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[0763] 参考例 6 5

2-(1-アジドエチル)-5-ブromo-4-メチル-1-ベンゾフラン

[0764] [化168]



[0765] 参考例 6 4 で得られた 1-(5-ブromo-4-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノール (359 mg, 1.41 mmol) を用いて、参考例 2 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 342 mg (収率 87%) を油状物として得た。

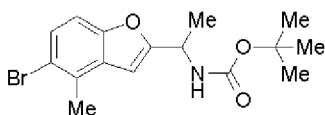
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.69 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[0766] 参考例 6 6

tert-ブチル [1-(5-ブromo-4-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]カルバメート

[0767]

[化169]



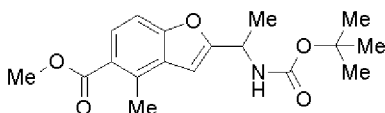
[0768] 参考例 6 5 で得られた 2-(1-アジドエチル)-5-ブromo-4-メチル-1-ベンゾフラン (342 mg, 1.22 mmol) を用いて、参考例 2 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 392 mg (収率 90%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 4.87 (br, 1H), 4.99 (br, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[0769] 参考例 6 7

メチル 2-[1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル]-4-メチル-1-ベンゾフラン-5-カルボキシレート

[0770] [化170]



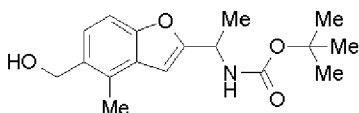
[0771] 参考例 6 6 で得られた tert-ブチル [1-(5-ブromo-4-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]カルバメート (392 mg, 1.11 mmol) を用いて、参考例 6 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 370 mg (定量的) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.89 (br, 1H), 5.02 (br, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.26–7.30 (m, 1H), 7.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[0772] 参考例 6 8

tert-ブチル {1-[5-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}カルバメート

[0773] [化171]



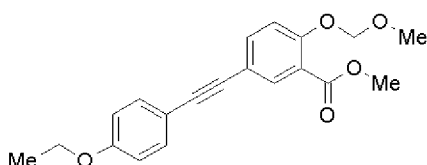
[0774] 参考例 67 で得られたメチル 2-[1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル]-4-メチル-1-ベンゾフラン-5-カルボキシレート (377 mg, 1.14 mmol) を用いて、参考例 30 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 177 mg (収率 51%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.55 (d, $J = 5.3$ Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 4.77 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.89 (br, 1H), 5.01 (br, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.22–7.28 (m, 2H).

[0775] 参考例 69

メチル 5-[(4-エトキシフェニル)エチニル]-2-(メトキシメトキシ)ベンゾエート

[0776] [化172]



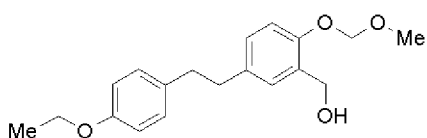
[0777] メチル 2-ヒドロキシ-5-ヨードベンゾエート (2.78 g, 10.0 mmol) を用いて、参考例 47 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 880 mg (収率 26%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.05 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.56 (dd, $J = 8.7$, 2.3 Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H).

[0778] 参考例 70

{5-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)フェニル}メタノール

[0779] [化173]



[0780] 参考例 69 で得られたメチル 5-[(4-エトキシフェニル)エチニル]-2-(メト

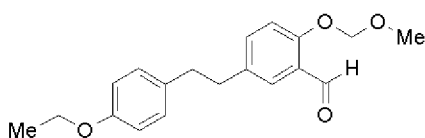
キシメトキシ)ベンゾエート (880 mg, 2.59 mmol) を用いて、参考例 48 と同様の操作を行うことにより、表題化合物756 mg (収率92%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.79–2.85 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.68 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.99–7.14 (m, 5H).

[0781] 参考例 7 1

5-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド

[0782] [化174]



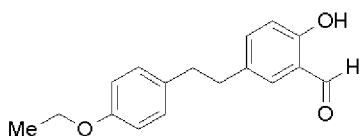
[0783] 参考例 70 で得られた {5-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)フェニル}メタノール (756 mg, 2.39 mmol) を用いて、参考例 49 と同様の操作を行うことにより、表題化合物580 mg (収率77%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.80–2.88 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 10.48 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H).

[0784] 参考例 7 2

5-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-2-ヒドロキシベンズアルデヒド

[0785] [化175]



[0786] 参考例 7 1 で得られた5-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (580 mg, 1.85 mmol) を用いて、参考例 50 と同

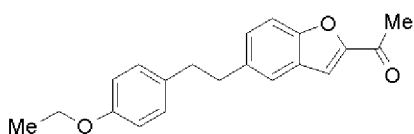
様の操作を行うことにより、表題化合物492 mg（収率98%）を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.80–2.91 (m, 4H), 4.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.25–7.31 (m, 2H), 9.82 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).

[0787] 参考例 7 3

1-[5-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノン

[0788] [化176]



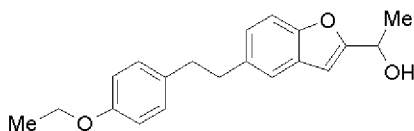
[0789] 参考例 7 2 で得られた5-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-2-ヒドロキシベンズアルデヒド（492 mg, 1.82 mmol）を用いて、参考例 5 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物480 mg（収率85%）を黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.86–2.92 (m, 2H), 2.96–3.02 (m, 2H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.25–7.29 (m, 1H), 7.43–7.49 (m, 3H).

[0790] 参考例 7 4

1-[5-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノール

[0791] [化177]



[0792] 参考例 7 3 で得られた1-[5-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノン（480 mg, 1.56 mmol）を用いて、参考例 5 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物369 mg（収率76%）を油状物として得た。

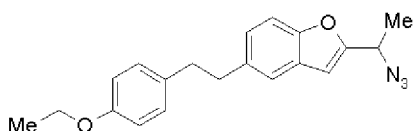
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.63 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H),

2.03 (br, 1H), 2.84–2.90 (m, 2H), 2.93–2.99 (m, 2H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.00 (br, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.05–7.10 (m, 3H), 7.31 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

[0793] 参考例 7 5

2-(1-アジドエチル)-5-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン

[0794] [化178]



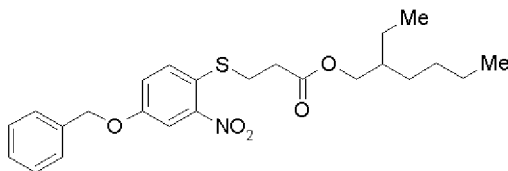
[0795] 参考例 7 4 で得られた 1-[5-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノール (369 mg, 1.19 mmol) を用いて、参考例 2 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 400 mg (定量的) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.85–2.90 (m, 2H), 2.94–3.00 (m, 2H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.67 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.06–7.11 (m, 3H), 7.32 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[0796] 参考例 7 6

2-エチルヘキシル 3-{[4-(ベンジルオキシ)-2-ニトロフェニル]スルファニル}プロパノエート

[0797] [化179]



[0798] 4-(ベンジルオキシ)-1-クロロ-2-ニトロベンゼン (5.00 g, 19.0 mmol)、2-エチルヘキシル 3-スルファニルプロパノエート (4.55 g, 20.9 mmol) と炭酸カリウム (3.93 g, 28.4 mmol) の DMF (20 mL) 懸濁液を 60°C で 16 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後

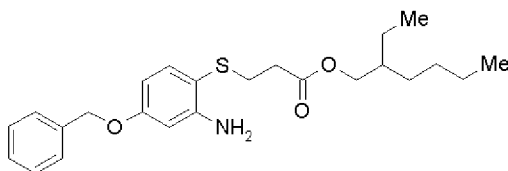
、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１９：１から３：１）で精製することにより、表題化合物5.67 g（収率67%）を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86–0.91 (m, 6H), 1.23–1.40 (m, 8H), 1.55–1.59 (m, 1H), 2.67 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.02 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.20 (dd, J = 2.7 9.0 Hz, 1H), 7.33–7.43 (m, 6H), 7.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H).

[0799] 参考例 7 7

2-エチルヘキシル 3-{[2-アミノ-4-(ベンジルオキシ)フェニル]スルファニル}プロパノエート

[0800] [化180]



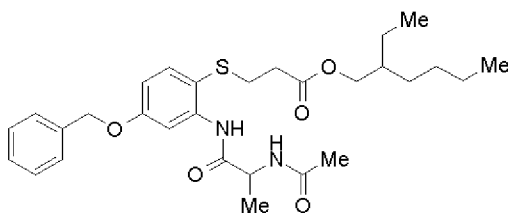
[0801] 参考例 7 6 で得られた2-エチルヘキシル 3-{[4-(ベンジルオキシ)-2-ニトロフェニル]スルファニル}プロパノエート(5.66 g, 12.7 mmol)の酢酸(10 mL)溶液を氷冷下で亜鉛末(8.31 g, 127 mmol)の90%酢酸水溶液(66 mL)に30分かけて滴下し、1時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）に通すことにより、表題化合物5.28 g（定量的）を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86–0.91 (m, 6H), 1.23–1.40 (m, 8H), 1.54–1.58 (m, 1H), 2.53 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.99 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.31–6.35 (m, 2H), 7.26–7.42 (m, 6H).

[0802] 参考例 7 8

2-エチルヘキシル 3-({2-[(N-アセチルアラニル) アミノ] -4-(ベンジルオキシ)フェニル} スルファニル)プロパノエート

[0803] [化181]



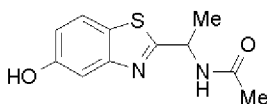
[0804] 参考例 77 で得られた 2-エチルヘキシル 3-[[2-アミノ-4-(ベンジルオキシ)フェニル]スルファニル]プロパノエート (1.00 g, 2.41 mmol)、N-アセチル-D,L-アラニン (347 mg, 2.65 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (358 mg, 2.65 mmol) と 4,4-ジメチルアミノピリジン (294 mg, 2.65 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (507 mg, 2.65 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して 1 規定塩酸、10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 から 1 : 3) で精製することにより、表題化合物 812 mg (収率 64%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86–0.91 (m, 6H), 1.28–1.40 (m, 8H), 1.50–1.59 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.52 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.01 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 6.36 (br, 1H), 6.68 (dd, $J = 2.7, 8.4$ Hz, 1H), 7.32–7.45 (m, 6H), 8.24 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 9.22 (s, 1H).

[0805] 参考例 80

N-[1-(5-ヒドロキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)エチル]アセトアミド

[0806] [化182]



[0807] 後述の実施例 102 で得られる N-[1-[5-(ベンジルオキシ)-1,3-ベンゾチア

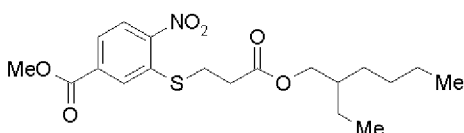
ゾール-2-イル]エチル}アセトアミド(257 mg, 0.787 mmol)と10%パラジウム炭素(50%含水量, 500 mg)のTHF(7 mL)懸濁液を水素雰囲気下で1時間攪拌した。反応液をセライトろ過した後、溶媒を減圧下留去し、再度、10%パラジウム炭素(50%含水量, 2.0 g)とTHF(30 mL)を加え、水素雰囲気下で16時間攪拌した。反応液をセライトろ過した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1から酢酸エチル)で精製し、酢酸エチルで粉末にすることにより、表題化合物10.5 mg(収率5.6%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.90 (s, 3H), 5.19 (m, 1H), 6.89 (dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.63 (s, 1H).

[0808] 参考例 8 1

メチル3-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}スルファニル)-4-ニトロベンゾエート

[0809] [化183]



[0810] メチル 3-フルオロ-4-ニトロベンゾエート(8.72 g, 43.8 mmol)を2-エチルヘキシル 3-スルファニルプロパノエート(10.5 g, 48.2 mmol)と炭酸カリウム(9.08 g, 65.7 mmol)のDMF(50 mL)懸濁液に室温に加え、16時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1から7:3)で精製することにより、表題化合物14.4 g(収率83%)を得た。

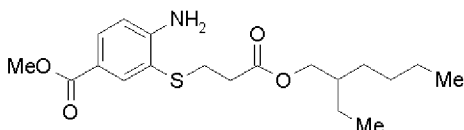
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.87-0.92 (m, 6H), 1.24-1.38 (m, 8H), 1.57-1.59 (m, 1H), 2.75 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.06 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 1.8 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.8 Hz, 1

H), 8.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

[0811] 参考例 8 2

メチル 4-アミノ-3-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}スルファニル)ベンゾエート

[0812] [化184]



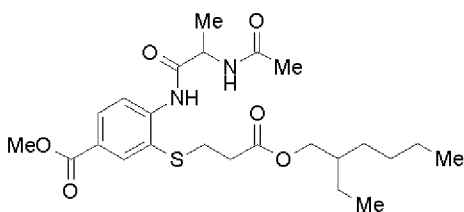
[0813] 参考例 8 1 で得られたメチル 3-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}スルファニル)-4-ニトロベンゾエート (13.4 g, 33.7 mmol) と亜鉛末 (22.1 g, 337 mmol) を用いて、参考例 7 7 と同様の方法を用いることにより、表題化合物 12.4 g (定量的) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86–0.91 (m, 6H), 1.23–1.40 (m, 8H), 1.53–1.63 (m, 1H), 2.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.99 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 6.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 1.8, 8.4$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

[0814] 参考例 8 3

メチル 4-[(N-アセチルアラニル)アミノ]-3-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}スルファニル)ベンゾエート

[0815] [化185]



[0816] N-(tert-ブトキシカルボニル)-D,L-アラニン (1.70 g, 8.98 mmol) とトリエチルアミン (1.25 mL, 8.98 mmol) の THF (10 mL) 溶液に氷冷下で 2-メチルプロピル クロロカルボネート (1.16 mL, 8.98 mmol) を加え、30 分間攪拌した。この液に、参考例 8 2 で得られたメチル 4-アミノ-3-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}スルファニル)ベンゾエート (3.00 g, 8

. 16 mmol) の THF (4 mL) 溶液を窒素雰囲気下に加え、80°C で 16 時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、0.5 規定塩酸、10% 炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1 から 7 : 3) で精製することにより、メチル 4-([N-(tert-ブトキシカルボニル)アラニル]アミノ)-3-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}スルファニル)ベンゾエート (1.66 g) を得た。得られた油状物 (1.66 g, 3.08 mmol) にトリフルオロ酢酸 (15 mL) を加え、10 分間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、10% 炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、メチル 4-(アラニルアミノ)-3-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}スルファニル)ベンゾエート (1.32 g) を得た。この油状物 (1.32 g, 3.01 mmol) の酢酸エチル (15 mL) 溶液に室温で無水酢酸 (0.437 mL, 4.62 mmol) を加え、30 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、酢酸エチルに溶解させ、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製した後、ヘキサンで粉末にすることにより、表題化合物 1.04 g (収率 70%) を得た。

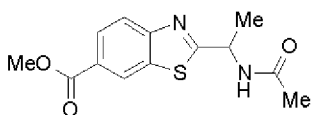
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.87–0.91 (m, 6H), 1.28–1.40 (m, 8H), 1.51–1.58 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.57 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 6.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H).

[0817] 参考例 8 4

メチル 2-[1-(アセチルアミノ)エチル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-カルボキシレート

[0818]

[化186]



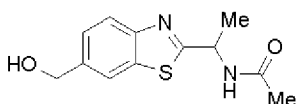
[0819] 参考例 8 3 で得られたメチル 4-[(N-アセチルアラニル)アミノ]-3-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}スルファニル)ベンゾエート(1.03 g, 2.14 mmol)を用いて、後述の実施例 102 と同様の方法を用い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物477 mg (収率79%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.51 (m, 1H), 6.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 1.8, 8.4$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

[0820] 参考例 8 5

N-{1-[6-(ヒドロキシメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]エチル}アセトアミド

[0821] [化187]



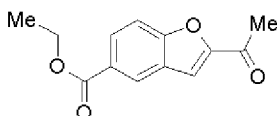
[0822] 水素化リチウムアルミニウム (59.6 mg, 1.57 mmol) の THF (7 mL) 懸濁液に、参考例 8 4 で得られたメチル 2-[1-(アセチルアミノ)エチル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-カルボキシレート (220 mg, 0.785 mmol) の THF (5 mL) 溶液を氷冷下で滴下し、30分間攪拌した。反応終了後、硫酸ナトリウムの十水和物 (760 mg) をゆっくり加え、セライトろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物142 mg (収率73%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 4.61 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 5.24 (m, 1H), 5.32 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 1.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[0823] 参考例 8 6

エチル 2-アセチル-1-ベンゾフラン-5-カルボキシレート

[0824] [化188]



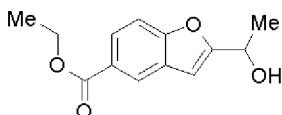
[0825] エチル 3-ホルミル-4-ヒドロキシベンゾエート (4.00 g, 11.5 mmol) のアセトニトリル (85 mL) 溶液にブromoアセトン (9.68 g, 64.1 mmol) と炭酸カリウム (14.7 g, 106 mmol) を加え、70℃で終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液をシリカゲルに通し、溶媒を減圧留去した後、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物6.59 g (収率67%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.64 (s, 3H), 4.42 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H).

[0826] 参考例 8 7

エチル 2-(1-ヒドロキシエチル)-1-ベンゾフラン-5-カルボキシレート

[0827] [化189]



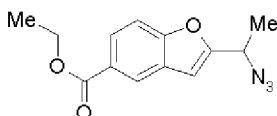
[0828] 参考例 8 6 で得られたエチル 2-アセチル-1-ベンゾフラン-5-カルボキシレート (6.59 g, 28.4 mmol)、メタノール (56 mL) と、水素化ホウ素ナトリウム (2.09 g, 56.8 mmol) を用いて、参考例 2 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物5.52 g (収率83%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.66 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.05–2.18 (m, 1H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.94–5.12 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.7, 1.7$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H).

[0829] 参考例 8 8

エチル 2-(1-アジドエチル)-1-ベンゾフラン-5-カルボキシレート

[0830] [化190]



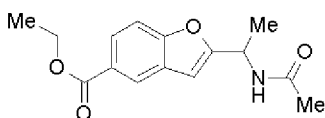
[0831] 参考例 8 7 で得られたエチル 2-(1-ヒドロキシエチル)-1-ベンゾフラン-5-カルボキシレート (5.52 g, 23.5 mmol)、DMF (4.6 mL)、塩化メタンスルホニル (2.7 mL, 35.3 mmol)、トリエチルアミン (6.9 mL, 47.0 mmol) と、アジ化ナトリウム (7.64 g, 117 mmol) を用いて、参考例 2 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 4.34 g (収率 72%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.71 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H).

[0832] 参考例 8 9

エチル 2-[1-(アセチルアミノ)エチル]-1-ベンゾフラン-5-カルボキシレート

[0833] [化191]



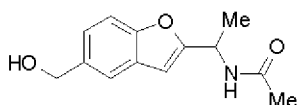
[0834] 参考例 8 8 で得られたエチル 2-(1-アジドエチル)-1-ベンゾフラン-5-カルボキシレート (4.34 g, 16.7 mmol)、THF (17 mL)、水 (1.7 mL)、トリフェニルホスフィン (6.58 g, 25.1 mmol)、酢酸エチル (5 mL)、無水酢酸 (2.4 mL, 25.1 mmol) を用いて、参考例 3 7 と同様の操作を行い、表題化合物 2.42 g (収率 53%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 4.39 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.29-5.48 (m, 1H), 5.82 (br, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.7, 1.7$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H).

[0835] 参考例 9 0

N-{1-[5-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}アセトアミド

[0836] [化192]



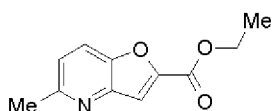
[0837] 参考例 8 9 で得られたエチル 2-[1-(アセチルアミノ)エチル]-1-ベンゾフラン-5-カルボキシレート (2.22 g, 9.52 mmol) の THF (32 mL) 溶液に、水素化リチウムアルミニウム (722 mg, 19.0 mmol) を 0°C で加えた。室温で 1 時間攪拌した後、水 (0.056 mL)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (0.056 mL)、水 (0.17 mL)、セライトを順に加え、さらに 30 分間室温で攪拌した。沈殿をろ過して除き、ろ液を減圧濃縮した後、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物 1.56 g (収率 70%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.69 (br, 1H), 2.03 (s, 3H), 4.76 (s, 2H), 5.28–5.44 (m, 1H), 5.80 (br, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.23–7.31 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H).

[0838] 参考例 9 1

エチル 5-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキシレート

[0839] [化193]



[0840] 3-ヒドロキシ-6-メチルピリジン-2-カルバルデヒド (4.92 mmol, 35.9 mmol) の DMF (70 mL) 溶液に、炭酸カリウム (9.93 g, 71.8 mmol) とブロモ酢酸エチル (5.97 mL, 53.9 mmol) を加えて、100°C で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 19 : 1 から 3 : 2) で精製して、表題化合物 2.36 g (収率 32%) を油状物として得た。

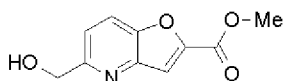
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.41–1.47 (m, 3H), 2.88–2.89 (m, 3H), 4.43–4.51 (m,

2H), 7.22–7.25 (m, 1H), 7.60 (br, 1H), 7.75–7.78 (m, 1H).

[0841] 参考例 9 2

メチル 5-(ヒドロキシメチル)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキシレート

[0842] [化194]



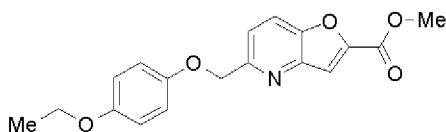
[0843] 参考例 9 1 で得られたエチル 5-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキシレート (690 mg, 3.37 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、75%メタクロロ過安息香酸 (930 mg, 4.03 mmol) を加えて、室温で30分撹拌した。反応液をそのまま、塩基性シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通し、得られた粗生成物を無水酢酸 (5 mL) に溶解させた。この溶液を110°Cで20分間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をメタノール (10 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (932 mg, 6.73 mmol) を加えた。この反応液を室温で15分間撹拌した後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、表題化合物242 mg (収率35%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.04 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[0844] 参考例 9 3

メチル5-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキシレート

[0845] [化195]



[0846] 参考例 9 2 で得られたメチル 5-(ヒドロキシメチル)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキシレート (242 mg, 1.17 mmol) のTHF (10 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.327 mL, 2.34 mmol) と塩化メタンシルホニル (0.136 mL, 1.75

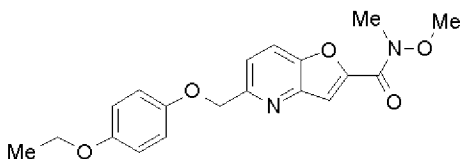
mmol)を加えて、室温で10分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣のDMF (5 mL) 溶液に、4-エトキシフェノール (242 mg, 1.75 mmol) と炭酸カリウム (324 mg, 2.34 mmol) を加え、60 °Cで30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で2回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、表題化合物200 mg (収率52%) を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.97 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.81–6.85 (m, 2H), 6.90–6.95 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

[0847] 参考例 9 4

5-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-N-メトキシ-N-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド

[0848] [化196]



[0849] 参考例 9 3 で得られたメチル 5-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキシレート (200 mg, 0.611 mmol) のTHF (5 mL) -メタノール (3 mL) 溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.20 mL, 1.20 mmol) を加えて、室温で15分間攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣のDMF (10 mL) 溶液に、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (89.4 mg, 0.917 mmol) と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (176 mg, 0.917 mmol)、トリエチルアミン (0.128 mL, 0.917 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (7.50 mg, 0.0611

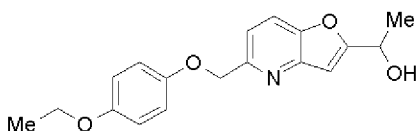
mmol)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：2から酢酸エチル）で精製して、表題化合物178 mg（収率82%）を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.84 (3H, s), 3.97 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.81–6.85 (m, 2H), 6.90–6.94 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[0850] 参考例 9 5

1-[5-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]フロ[3,2-b]ピリジン-2-イル]エタノール

[0851] [化197]



[0852] 参考例 9 4 で得られた5-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-N-メトキシ-N-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド (178 mg, 0.499 mmol) のTHF (5 mL) 溶液に、1.0 MメチルマグネシウムブロミドTHF溶液 (0.750 mL, 0.750 mmol)を加え、室温で15分間攪拌した。反応液に飽和アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して得られた残渣を、THF (5 mL) -メタノール (3 mL) に溶解させた。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム (18.9 mg, 0.449 mmol)を加えて、室温で15分間攪拌した。反応液に飽和アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝7：3から1：4）で精製して、表題化合物110 mg（収率70%）を油状物として得た。

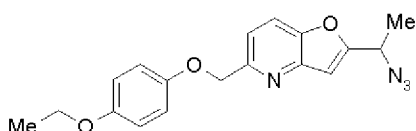
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.66 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H),

3.97 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.01–5.10 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 6.80–6.84 (m, 3H), 6.89–6.93 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[0853] 参考例 9 6

2-(1-アジドエチル)-5-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]フロ[3,2-b]ピリジン

[0854] [化198]



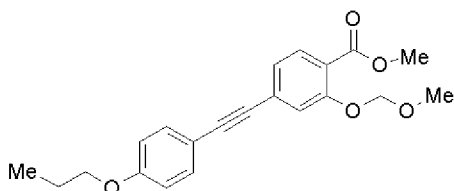
[0855] 参考例 9 5 で得られた 1-[5-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]フロ[3,2-b]ピリジン-2-イル]エタノール (110 mg, 0.351 mmol) を用いて、参考例 2 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 118 mg (定量的) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.97 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.74 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 6.80–6.85 (m, 3H), 6.89–6.94 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[0856] 参考例 9 7

メチル 2-(メトキシメトキシ)-4-[(4-プロポキシフェニル)エチニル]ベンゾエート

[0857] [化199]



[0858] メチル 2-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾエート (4.63 g, 16.6 mmol) と 1-エチニル-4-プロポキシベンゼン (3.20 g, 20.0 mmol) を用いて、参考例 4 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 5.85 g (収率 99%) を黄色固体と

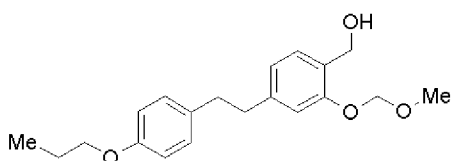
して得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.76–1.88 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[0859] 参考例 9 8

{2-(メトキシメトキシ)-4-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]フェニル}メタノール

[0860] [化200]



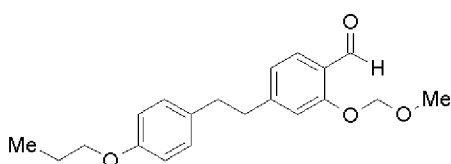
[0861] 参考例 9 7 で得られたメチル 2-(メトキシメトキシ)-4-[(4-プロポキシフェニル)エチニル]ベンゾエート (5.85 g, 16.5 mmol) を用いて、参考例 4 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 4.42 g (収率 81%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.73–1.85 (m, 2H), 2.81–2.88 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.80–6.84 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

[0862] 参考例 9 9

2-(メトキシメトキシ)-4-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]ベンズアルデヒド

[0863] [化201]



[0864] 参考例 9 8 で得られた {2-(メトキシメトキシ)-4-[2-(4-プロポキシフェニル)

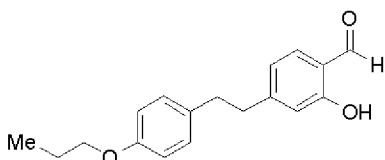
ル)エチル]フェニル}メタノール (4.42 g, 13.4 mmol) を用いて、参考例 49 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 3.90 g (収率 89%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.03 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.74–1.85 (m, 2H), 2.82–2.95 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 10.43 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H).

[0865] 参考例 100

2-ヒドロキシ-4-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]ベンズアルデヒド

[0866] [化202]



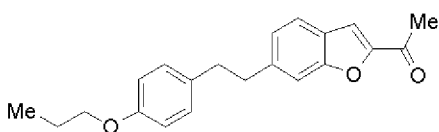
[0867] 参考例 99 で得られた 2-(メトキシメトキシ)-4-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]ベンズアルデヒド (3.90 g, 11.9 mmol) を用いて、参考例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 3.21 g (収率 95%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.74–1.85 (m, 2H), 2.82–2.94 (m, 4H), 3.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.78–6.84 (m, 4H), 7.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 9.83 (s, 1H), 11.03 (s, 1H).

[0868] 参考例 101

1-[6-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノン

[0869] [化203]



[0870] 参考例 100 で得られた 2-ヒドロキシ-4-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]ベンズアルデヒド (3.21 g, 11.3 mmol) を用いて、参考例 51 と同様の

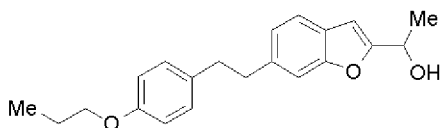
操作を行うことにより、表題化合物3.64 g (定量的) を黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.74–1.85 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.88–2.94 (m, 2H), 3.00–3.05 (m, 2H), 3.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.13 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[0871] 参考例 1 O 2

1-[6-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノール

[0872] [化204]



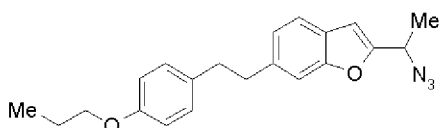
[0873] 参考例 1 O 1 で得られた1-[6-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノン (3.64 g, 11.3 mmol) を用いて、参考例 5 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物2.98 g (収率81%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.63 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.74–1.86 (m, 2H), 2.86–2.92 (m, 2H), 2.96–3.02 (m, 2H), 3.90 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.96–5.04 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.04 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[0874] 参考例 1 O 3

2-(1-アジドエチル)-6-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン

[0875] [化205]



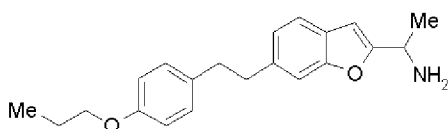
[0876] 参考例 102 で得られた 1-[6-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノール (1.08 g, 3.33 mmol) を用いて、参考例 28 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 1.16 g (定量的) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.74–1.85 (m, 2H), 2.86–2.92 (m, 2H), 2.97–3.02 (m, 2H), 3.90 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.67 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.04–7.10 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[0877] 参考例 104

1-[6-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタニン

[0878] [化206]



[0879] 参考例 103 で得られた 2-(1-アジドエチル)-6-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン (462 mg, 1.32 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (416 mg, 1.58 mmol) を加えて、60°C で 30 分間撹拌した。反応液に水 (0.5 mL) を加えて、60°C で 15 時間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 から 2 : 3) で精製して、表題化合物 391 mg (収率 91%) を白色固体として得た。

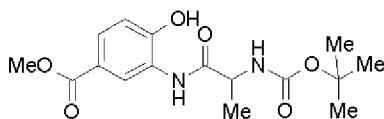
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.74–1.85 (m, 2H), 2.86–2.91 (m, 2H), 2.96–3.01 (m, 2H), 3.90 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.02 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[0880] 参考例 105

メチル 3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)アラニル]アミノ]-4-ヒドロキシベ

ンゾエート

[0881] [化207]



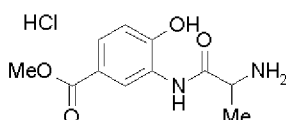
[0882] N-(tert-ブトキシカルボニル)-D,L-アラニン (3.40 g, 17.9 mmol) とトリエチルアミン (2.50 mL, 17.9 mmol) のTHF (20 mL) 溶液に氷冷下で2-メチルプロピル クロロカルボネート (2.33 mL, 17.9 mmol) を加え、1時間撹拌した。この液に、メチル 3-アミノ-4-ヒドロキシベンゾエート (3.00 g, 17.9 mmol) のTHF (10 mL) 溶液を窒素雰囲気下で滴下し、室温で3日間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、0.5規定塩酸と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をヘキサン-クロロホルム (1 : 1) で粉末にすることにより、表題化合物2.57 g (収率42%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.46–1.49 (m, 12H), 3.87 (s, 3H), 4.42 (m, 1H), 4.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 8.87 (br, 1H), 9.68 (s, 1H).

[0883] 参考例 106

メチル 3-(アラニルアミノ)-4-ヒドロキシベンゾエート塩酸塩

[0884] [化208]

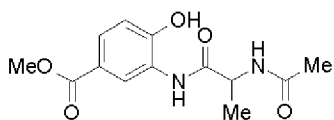


[0885] 参考例 105 で得られたメチル 3-[[N-(tert-ブトキシカルボニル)アラニル]アミノ]-4-ヒドロキシベンゾエート (2.56 g, 7.57 mmol) に4規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (40 mL) を加え、1時間後に減圧下濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物2.08 g (定量的) を得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

[0886] 参考例 107

メチル3-[(N-アセチルアラニル)アミノ]-4-ヒドロキシベンゾエート

[0887] [化209]



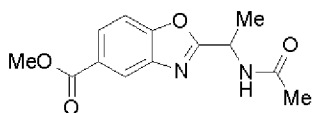
[0888] 参考例 106 で得られたメチル 3-(アラニルアミノ)-4-ヒドロキシベンゾエート塩酸塩 (2.08 g, 7.57 mmol) の DMF (20 mL) 溶液に、氷冷下でトリエチルアミン (1.26 mL, 9.08 mmol) と無水酢酸 (0.715 mL, 7.57 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、食塩で飽和させた 1 規定塩酸と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 1.82 g (収率 86%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.83 (m, 1H), 6.12 (br, 1H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 2.1, 8.4$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.73 (s, 1H).

[0889] 参考例 108

メチル 2-[1-(アセチルアミノ)エチル]-1,3-ベンゾオキサゾール-5-カルボキシレート

[0890] [化210]



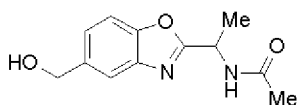
[0891] 参考例 107 で得られたメチル 3-[(N-アセチルアラニル)アミノ]-4-ヒドロキシベンゾエート (1.80 g, 6.42 mmol) を用いて、参考例 32 と同様の方法を用い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 269 mg (収率 16%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.44 (m, 1H), 6.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 1.8, 8.4$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

[0892] 参考例 109

N-{1-[5-(ヒドロキシメチル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]エチル}アセトアミド

[0893] [化211]



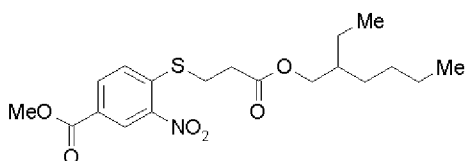
[0894] 参考例 108 で得られたメチル 2-[1-(アセチルアミノ)エチル]-1,3-ベンゾオキサゾール-5-カルボキシレート (267 mg, 1.02 mmol) を用いて、参考例 85 と同様の方法を用い、プレパラティブシリカゲルTLC (酢酸エチル) で精製し、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 25.4 mg (収率 11%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.88 (s, 3H), 4.58 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 5.16 (m, 1H), 5.27 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60–7.63 (m, 2H), 8.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

[0895] 参考例 110

メチル 4-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}スルファニル)-3-ニトロベンゾエート

[0896] [化212]



[0897] メチル 4-フルオロ-3-ニトロベンゾエート (10.0 g, 50.2 mmol) と炭酸カリウム (13.9 g, 100 mmol) の DMF (120 mL) 懸濁液に氷冷下で 2-エチルヘキシル 3-スルファニルプロパノエート (12.1 g, 55.2 mmol) を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、10% 炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1 から 3 : 1) で精製することにより、表題化

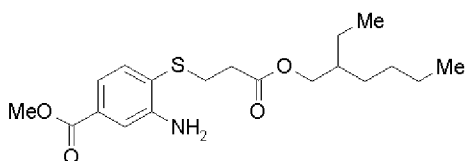
合物20.0 g (定量的)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86–0.91 (m, 6H), 1.23–1.40 (m, 8H), 1.56–1.60 (m, 1H), 2.76 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.06 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.84 (m, 1H).

[0898] 参考例 1 1 1

メチル 3-アミノ-4-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}スルファニル)ベンゾエート

[0899] [化213]



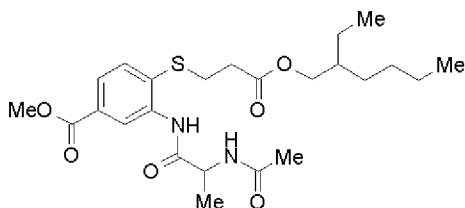
[0900] 参考例 1 1 0 で得られたメチル 4-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}スルファニル)-3-ニトロベンゾエート (20.0 g, 50.2 mmol) と亜鉛末 (32.8 g, 502 mmol) を用いて、参考例 7 7 と同様の方法を用いることにより、表題化合物 17.8 g (収率 96%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86–0.91 (m, 6H), 1.24–1.40 (m, 8H), 1.52–1.58 (m, 1H), 2.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.31–7.40 (m, 3H).

[0901] 参考例 1 1 2

メチル 3-[(N-アセチルアラニル)アミノ]-4-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}スルファニル)ベンゾエート

[0902] [化214]



[0903] 参考例 1 1 1 で得られたメチル 3-アミノ-4-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}スルファニル)ベンゾエート (3.00 g, 8.16 mmol) を用いて、参考例 8 3 と同様の方法を用い、ジイソプロピルエーテルで粉末に

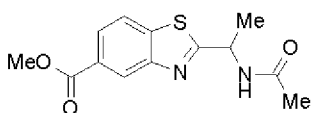
することにより、表題化合物2.88 g (メチル 3-アミノ-4-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}スルファニル)ベンゾエートからの収率74%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86–0.91 (m, 6H), 1.28–1.39 (m, 8H), 1.50–1.59 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.58 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.25 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 1.8, 8.1$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H).

[0904] 参考例 1 1 3

メチル2-[1-(アセチルアミノ)エチル]-1,3-ベンゾチアゾール-5-カルボキシレート

[0905] [化215]



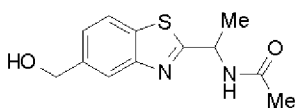
[0906] 参考例 1 1 2 で得られたメチル 3-[(N-アセチルアラニル)アミノ]-4-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}スルファニル)ベンゾエート (2.87 g, 5.97 mmol) を用いて、後述の実施例 1 0 2 と同様の方法を用い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物1.42 g (収率85%)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.26 (m, 1H), 7.97 (dd, $J = 1.8, 8.1$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H).

[0907] 参考例 1 1 4

N-{1-[5-(ヒドロキシメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]エチル}アセトアミド

[0908] [化216]



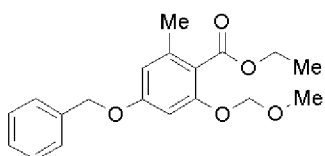
[0909] 参考例 1 1 3 で得られたメチル 2-[1-(アセチルアミノ)エチル]-1,3-ベンゾチアゾール-5-カルボキシレート (500 mg, 1.80 mmol) を用いて、参考例 8 5 と同様の方法を用い、酢酸エチルで粉末にすることにより、表題化合物 3 07 mg (収率 68%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 4.62 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 5.23 (m, 1H), 5.31 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 1.5, 8.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H).

[0910] 参考例 1 1 5

エチル 4-(ベンジルオキシ)-2-(メトキシメトキシ)-6-メチルベンゾエート

[0911] [化217]



[0912] エチル 4-(ベンジルオキシ)-2-ヒドロキシ-6-メチルベンゾエート (15.0 g, 52.4 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に、炭酸カリウム (14.5 g, 105 mmol) と ブロモメチルメチルエーテル (6.40 mL, 78.5 mmol) を加えて、室温で 20 分間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で 2 回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1 から 4 : 1) で精製して、表題化合物 14.9 g (収率 86%) を黄色固体として得た。

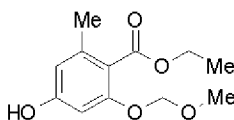
^1H NMR (CDCl $_3$) δ 1.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 4.36 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.28–7.43 (m, 5H).

[0913] 参考例 1 1 6

エチル 4-ヒドロキシ-2-(メトキシメトキシ)-6-メチルベンゾエート

[0914]

[化218]



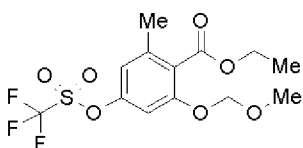
[0915] 参考例 1 1 5 で得られたエチル 4-(ベンジルオキシ)-2-(メトキシメトキシ)-6-メチルベンゾエート (14.9 g, 45.1 mmol) のエタノール (100 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (50%含水晶, 13.0 g) を加えて、水素雰囲気下 (常圧) で30分間攪拌した。ろ過後、溶媒を減圧下留去し、得られた固体をジエチルエーテルとヘキサンで洗浄して、表題化合物8.09 g (収率75%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 4.37 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.48 (s, 1H).

[0916] 参考例 1 1 7

エチル 2-(メトキシメトキシ)-6-メチル-4-[[(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ] ベンゾエート

[0917] [化219]



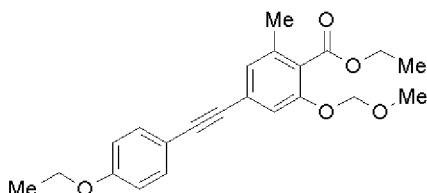
[0918] 参考例 1 1 6 で得られたエチル 4-ヒドロキシ-2-(メトキシメトキシ)-6-メチルベンゾエート (3.00 g, 12.5 mmol) のTHF (50 mL) 溶液に、トリエチルアミン (3.50 mL, 25.0 mmol) とN-フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) (7.70 g, 18.7 mmol) を加えて、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 から 3 : 2) で精製して、表題化合物4.33 g (収率93%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 4.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.78 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H).

[0919] 参考例 1 1 8

エチル4-[(4-エトキシフェニル)エチニル]-2-(メトキシメトキシ)-6-メチル
ベンゾエート

[0920] [化220]



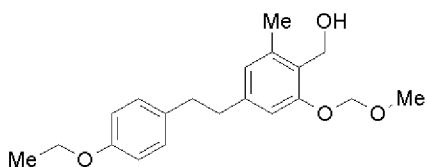
[0921] 参考例 1 1 7 で得られたエチル 2-(メトキシメトキシ)-6-メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ベンゾエート (2.17 g, 5.82 mmol) と1-エトキシ-4-エチニルベンゼン (1.30 mL, 8.73 mmol)、ヨウ化銅 (I) (111 mg, 0.582 mmol) のトリエチルアミン (14 mL) 溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (I I) クロリド (409 mg, 0.582 mmol) を加えた後、アルゴン気流下60℃で15分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1から3：2) で精製して、表題化合物1.89 g (収率88%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H).

[0922] 参考例 1 1 9

{4-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)-6-メチルフェニル}メタノール

[0923] [化221]



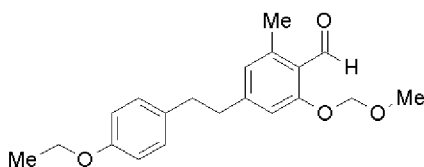
[0924] 参考例 1 1 8 で得られたエチル 4-[(4-エトキシフェニル)エチニル]-2-(メトキシメトキシ)-6-メチルベンゾエート (1.89 g, 5.13 mmol) を用いて、参考例 4 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 1.23 g (収率 72%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.79–2.85 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

[0925] 参考例 1 2 0

4-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)-6-メチルベンズアルデヒド

[0926] [化222]



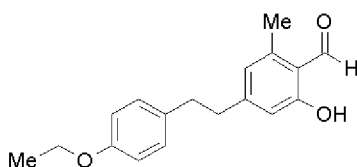
[0927] 参考例 1 1 9 で得られた {4-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)-6-メチルフェニル}メタノール (1.23 g, 3.72 mmol) を用いて、参考例 4 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 1.07 g (収率 87%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.81–2.87 (m, 4H), 3.50 (s, 3H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.80–6.84 (m, 3H), 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 10.61 (s, 1H).

[0928] 参考例 1 2 1

4-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-2-ヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド

[0929] [化223]



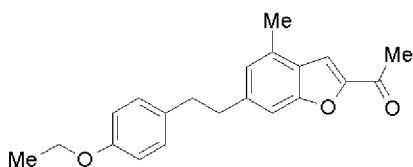
[0930] 参考例 1 2 0 で得られた 4-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)-6-メチルベンズアルデヒド (1.07 g, 3.26 mmol) を用いて、参考例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 849 mg (収率 92%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.78–2.89 (m, 4H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 10.25 (s, 1H), 11.93 (s, 1H).

[0931] 参考例 1 2 2

1-{6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-4-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノン

[0932] [化224]



[0933] 参考例 1 2 1 で得られた 4-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-2-ヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド (849 mg, 2.99 mmol) を用いて、参考例 5 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 964 mg (定量的) を黄色固体として得た。

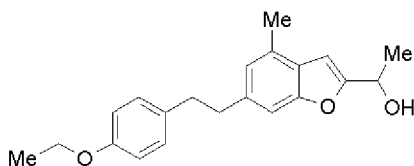
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.86–2.92 (m, 2H), 2.95–3.01 (m, 2H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H).

[0934] 参考例 1 2 3

1-{6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-4-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノール

[0935]

[化225]



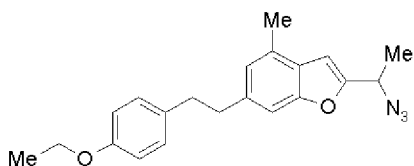
[0936] 参考例 1 2 2 で得られた 1-{6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-4-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノール (964 mg, 2.99 mmol) を用いて、参考例 5 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 899 mg (収率 79%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.63 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.84–2.90 (m, 2H), 2.92–2.98 (m, 2H), 4.12 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.96–5.04 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.08–7.11 (m, 3H).

[0937] 参考例 1 2 4

2-(1-アジドエチル)-6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-4-メチル-1-ベンゾフラン

[0938] [化226]



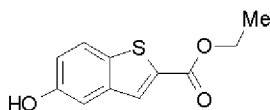
[0939] 参考例 1 2 3 で得られた 1-{6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-4-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノール (899 mg, 2.77 mmol) を用いて、参考例 2 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 816 mg (収率 84%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.84–2.90 (m, 2H), 2.93–2.98 (m, 2H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.67 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.12 (s, 1H).

[0940] 参考例 1 2 5

エチル 5-ヒドロキシ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキシレート

[0941] [化227]



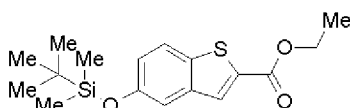
[0942] エチル 5-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキシレート (1.77 g, 7.49 mmol) の塩化メチレン (15 mL) 溶液に、1 M三臭化ホウ素塩化メチレン溶液 (22.5 mL, 22.5 mmol) を -20°C で滴下し、同温度で2時間攪拌した。反応液を氷にあけ、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液をシリカゲルに通し、溶媒を減圧留去し、得られた固体をヘキサンで洗浄して、表題化合物1.53 g (収率92%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.22–7.33 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H).

[0943] 参考例 1 2 6

エチル5-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキシレート

[0944] [化228]



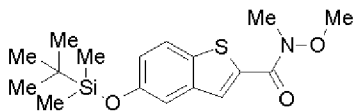
[0945] 参考例 1 2 5 で得られたエチル 5-ヒドロキシ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキシレート (1.53 g, 6.88 mmol)、DMF (7 mL)、tert-ブチルジメチルクロロシラン (1.35 g, 9.63 mmol) とイミダゾール (839 mg, 12.3 mmol) を用いて、参考例 1 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物1.80 g (収率78%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.22 (s, 6H), 1.04 (s, 9H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.02 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.23–7.33 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H).

[0946] 参考例 1 2 7

5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-N-メトキシ-N-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキサミド

[0947] [化229]



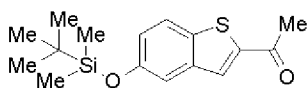
[0948] 参考例 1 2 6 で得られたエチル 5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキシレート (1.80 g, 5.35 mmol)、無水THF (50 mL)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.61 g, 26.7 mmol)、1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (33 mL, 53.5 mmol) を用いて、参考例 1 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 2.13 g (定量的) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.23 (s, 6H), 1.03 (s, 9H), 3.41 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.00 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H).

[0949] 参考例 1 2 8

1-(5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1-ベンゾチオフェン-2-イル)エタノン

[0950] [化230]



[0951] 参考例 1 2 7 で得られた 5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-N-メトキシ-N-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキサミド (2.13 g, 5.35 mmol)、無水THF (13 mL) と、1 M メチルマグネシウムブロミドTHF溶液 (10.7 mL, 10.7 mmol) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 2.54 g (定量的) を得た。

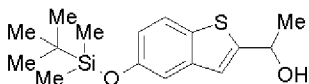
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.23 (s, 6H), 1.01 (s, 9H), 2.64 (s, 3H), 7.03 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.7$ Hz,

1H), 7.83 (s, 1H).

[0952] 参考例 1 2 9

1-(5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1-ベンゾチオフェン-2-イル)エタノール

[0953] [化231]



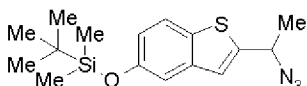
[0954] 参考例 1 2 8 で得られた1-(5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1-ベンゾチオフェン-2-イル)エタノン (2.54 g, 5.35 mmol)、メタノール (10.6 mL) と、水素化ホウ素ナトリウム (406 mg, 10.7 mmol) を用いて、参考例 2 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物1.46 g (収率89%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.20 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.01 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.11–5.25 (m, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[0955] 参考例 1 3 0

{[2-(1-アジドエチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]オキシ} (tert-ブチル) ジメチルシラン

[0956] [化232]



[0957] 参考例 1 2 9 で得られた1-(5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1-ベンゾチオフェン-2-イル)エタノール (1.46 g, 4.74 mmol)、DMF (10 mL)、塩化メタンスルホニル (0.547 mL, 7.11 mmol)、トリエチルアミン (1.41 mL, 9.48 mmol) と、アジ化ナトリウム (1.54 mg, 23.7 mmol) を用いて、参考例 2 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物2.10 gを油状物として得た。

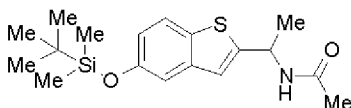
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.21 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.66 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)

, 4.86 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.86–6.93 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[0958] 参考例 1 3 1

N-[1-(5-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-ベンゾチオフェン-2-イル)エチル]アセトアミド

[0959] [化233]



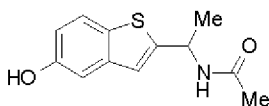
[0960] 参考例 1 3 0 で得られた {[2-(1-アジドエチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]オキシ} (tert-ブチル)ジメチルシラン (2.10 g, 4.74 mmol) の THF (10 mL) と水 (1 mL) の溶液に、トリフェニルホスフィン (ポリスチレン担持, 1.84 mmol/g, 3.09 g, 5.68 mmol) を加え、終夜加熱還流した。樹脂をろ過して除いた後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に酢酸エチル (5 mL) と、無水酢酸 (0.42 mL, 4.54 mmol) を加え、室温で10分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンからヘキサン:酢酸エチル=3:7) で精製して、表題化合物 857 mg ([2-(1-アジドエチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]オキシ) (tert-ブチル)ジメチルシランからの収率52%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.20 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.56–1.66 (m, 3H), 1.98–2.03 (m, 3H), 5.32–5.55 (m, 1H), 5.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.04–7.10 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[0961] 参考例 1 3 2

N-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)エチル]アセトアミド

[0962] [化234]



[0963] 参考例 1 3 1 で得られた N-[1-(5-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}

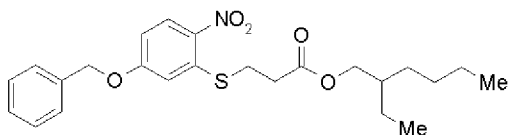
-1-ベンゾチオフェン-2-イル)エチル]アセトアミド (857 mg, 2.45 mmol)、THF (5.0 mL) と、1MテトラブチルアンモニウムフルオリドTHF溶液 (3.7 mL, 3.68 mmol) を用いて、参考例 38 と同様の操作を行い、表題化合物412 mg (収率72%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.03 (s, 3H), 5.24 (br, 1H), 5.40–5.53 (m, 1H), 5.73 (br, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

[0964] 参考例 1 3 3

2-エチルヘキシル 3-[[5-(ベンジルオキシ)-2-ニトロフェニル]スルファニル]プロパノエート

[0965] [化235]



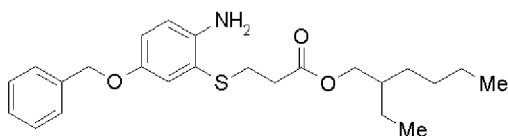
[0966] 4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン(10.3 g, 41.6 mmol)と2-エチルヘキシル 3-スルファニルプロパノエート (10.0 g, 45.8 mmol) を用いて、参考例 8 1 と同様の方法を用いることにより、表題化合物18.6 g (定量的) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86–0.91 (m, 6H), 1.23–1.40 (m, 8H), 1.54–1.60 (m, 1H), 2.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.05 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.79 (dd, $J = 2.4, 9.3$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.34–7.44 (m, 5H), 8.25 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H).

[0967] 参考例 1 3 4

2-エチルヘキシル 3-[[2-アミノ-5-(ベンジルオキシ)フェニル]スルファニル]プロパノエート

[0968] [化236]

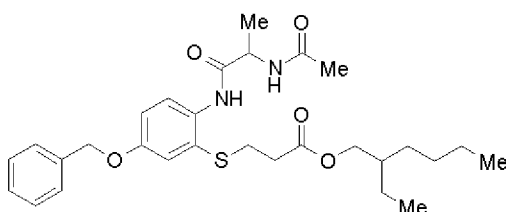


[0969] 参考例 1 3 3 で得られた 2-エチルヘキシル 3-[[5-(ベンジルオキシ)-2-ニトロフェニル]スルファニル]プロパノエート (18.6 g, 41.6 mmol) と亜鉛末 (27.2 g, 416 mmol) を用いて、参考例 7 7 と同様の方法を用いることにより、表題化合物 (14.5 g) を油状物として得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

[0970] 参考例 1 3 5

2-エチルヘキシル 3-({2-[(N-アセチルアラニル)アミノ]-5-(ベンジルオキシ)フェニル} スルファニル) プロパノエート

[0971] [化237]



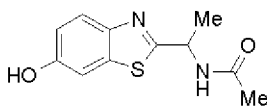
[0972] 参考例 1 3 4 で得られた 2-エチルヘキシル 3-[[2-アミノ-5-(ベンジルオキシ)フェニル]スルファニル]プロパノエート (4.00 g, 9.62 mmol) と N-アセチル-D,L-アラニン (1.26 g, 9.62 mmol) を用いて、参考例 1 3 と同様の方法を用いることにより、表題化合物 2.24 g (収率 45%) を固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86–0.91 (m, 6H), 1.26–1.40 (m, 8H), 1.49–1.57 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.53 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.01 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 6.33 (br, 1H), 6.96 (dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.29–7.42 (m, 1H), 8.21 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H).

[0973] 参考例 1 3 7

N-[1-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)エチル]アセトアミド

[0974] [化238]



[0975] 後述の実施例 1 0 3 で得られる N-[1-[6-(ベンジルオキシ)-1,3-ベンゾチア

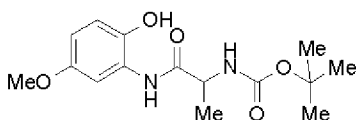
ゾール-2-イル]エチル}アセトアミド(150 mg, 0.460 mmol)のトリフルオロ酢酸(2 mL)溶液に、チオアニソール(0.2 mL)を加え、55°Cで16時間加熱撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1：1から酢酸エチル)で精製し、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物76.0 mg(収率70%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.89 (s, 3H), 5.18 (m, 1H), 6.92 (dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.70 (s, 1H).

[0976] 参考例 1 3 8

tert-ブチル {2-[(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)アミノ]-1-メチル-2-オキソエチル}カルバメート

[0977] [化239]



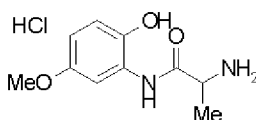
[0978] 2-アミノ-4-メトキシフェノール(3.00 g, 21.6 mmol)とN-(tert-ブトキシカルボニル)-D,L-アラニン(4.08 g, 21.6 mmol)を用いて、参考例 1 3と同様の方法を用い、酢酸エチルで粉末にすることにより、表題化合物5.42 g(収率81%)を得た。

^1H NMR (CDCl $_3$) δ 1.45-1.48 (m, 12H), 3.73 (s, 3H), 4.38 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 6.67-6.70 (m, 2H), 6.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.73 (br, 1H).

[0979] 参考例 1 3 9

N-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)アラニンアミド 塩酸塩

[0980] [化240]



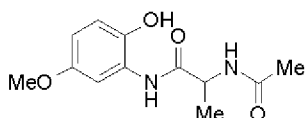
[0981] 参考例 1 3 8で得られたtert-ブチル {2-[(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェ

ニル) アミノ]-1-メチル-2-オキソエチル}カルバメート (5.42 g, 17.5 mmol) を用いて、参考例 106 と同様の方法を用うことにより、表題化合物 4.31 g (定量的) を得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

[0982] 参考例 140

N^{α} -アセチル-N-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)アラニンアミド

[0983] [化241]



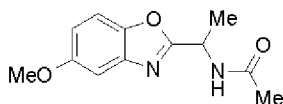
[0984] 参考例 139 で得られたN-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)アラニンアミド 塩酸塩 (4.31 g, 17.5 mmol) と無水酢酸 (1.65 mL, 17.5 mmol) を用いて、参考例 107 と同様の方法を用い、酢酸エチルで粉末にすることにより、表題化合物 2.61 g (収率59%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.88 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.45 (m, 1H), 6.50 (dd, $J = 3.0, 8.7$, 1H), 6.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.37 (s, 1H).

[0985] 参考例 141

N-[1-(5-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)エチル]アセトアミド

[0986] [化242]



[0987] 参考例 140 で得られた N^{α} -アセチル-N-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)アラニンアミド (1.00 g, 3.96 mmol) を用いて、参考例 32 と同様の方法を用い、ジイソプロピルエーテル-ヘキサン (1 : 1) で粉末にすることにより、表題化合物 462 mg (収率50%) を得た。

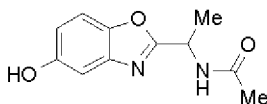
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.39 (m, 1H), 6.26 (br, 1H), 6.93 (dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 1H), 7.16 (

d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[0988] 参考例 1 4 2

N-[1-(5-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)エチル]アセトアミド

[0989] [化243]



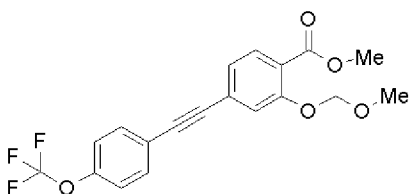
[0990] 参考例 1 4 1 で得られたN-[1-(5-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)エチル]アセトアミド(250 mg, 1.07 mmol)を用いて、参考例 3 3 と同様の方法を用い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物1 95 mg (収率83%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.87 (s, 3H), 5.12 (m, 1 H), 6.78 (dd, $J = 2.1, 9.0$, 1H), 6.99 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 9.43 (s, 1H).

[0991] 参考例 1 4 3

メチル 2-(メトキシメトキシ)-4-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチニル]ベンゾエート

[0992] [化244]



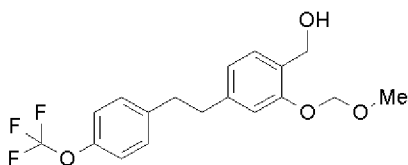
[0993] メチル 2-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾエート (1.36 g, 4.88 mmol) と1-エチニル-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (1.00 g, 5.37 mmol) を用いて、参考例 4 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物1.82 g (収率98%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.55 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 7.18–7.23 (m, 3H), 7.36 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[0994] 参考例 1 4 4

2-(メトキシメトキシ)-4-{2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}
フェニル]メタノール

[0995] [化245]



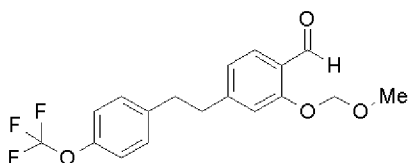
[0996] 参考例 1 4 3 で得られたメチル 2-(メトキシメトキシ)-4-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチニル}ベンゾエート (1.82 g, 4.79 mmol) を用いて、参考例 4 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 1.39 g (収率 89%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.86–2.93 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 4.67 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.80–6.83 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 7.09–7.18 (m, 4H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

[0997] 参考例 1 4 5

2-(メトキシメトキシ)-4-{2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}ベンズアルデヒド

[0998] [化246]



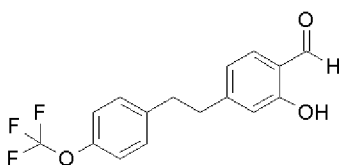
[0999] 参考例 1 4 4 で得られた[2-(メトキシメトキシ)-4-{2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}フェニル]メタノール (1.39 g, 3.90 mmol) を用いて、参考例 4 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 1.20 g (収率 87%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.92–2.98 (m, 4H), 3.50 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.89–6.91 (m, 2H), 7.10–7.16 (m, 4H), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 10.43 (s, 1H).

[1000] 参考例 1 4 6

2-ヒドロキシ-4-[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル]ベンズアルデヒド

[1001] [化247]



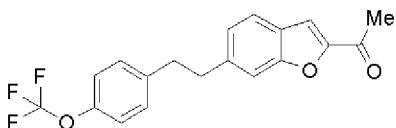
[1002] 参考例 1 4 5 で得られた2-(メトキシメトキシ)-4-[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル]ベンズアルデヒド (1.20 g, 3.39 mmol) を用いて、参考例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物966 mg (収率92%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.91–2.96 (m, 4H), 6.77–6.80 (m, 2H), 7.11–7.18 (m, 4H), 7.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 9.84 (s, 1H), 11.04 (s, 1H).

[1003] 参考例 1 4 7

1-(6-[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノン

[1004] [化248]



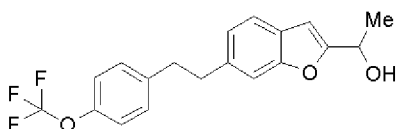
[1005] 参考例 1 4 6 で得られた2-ヒドロキシ-4-[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル]ベンズアルデヒド (966 mg, 3.11 mmol) を用いて、参考例 5 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物1.08 g (定量的) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.59 (s, 3H), 2.95–3.00 (m, 2H), 3.04–3.09 (m, 2H), 7.10–7.18 (m, 5H), 7.35 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[1006] 参考例 1 4 8

1-(6-[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノール

[1007] [化249]



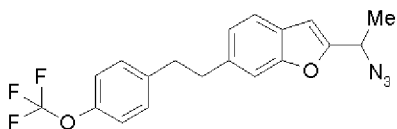
[1008] 参考例 1 4 7 で得られた 1-(6-{2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノール (1.08 g, 3.11 mmol) を用いて、参考例 5 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 833 mg (収率 70%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.63 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.92–3.05 (m, 4H), 4.96–5.04 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.09–7.19 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

[1009] 参考例 1 4 9

2-(1-アジドエチル)-6-{2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン

[1010] [化250]



[1011] 参考例 1 4 8 で得られた 1-(6-{2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノール (833 mg, 2.38 mmol) を用いて、参考例 2 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 825 mg (収率 92%) を油状物として得た。

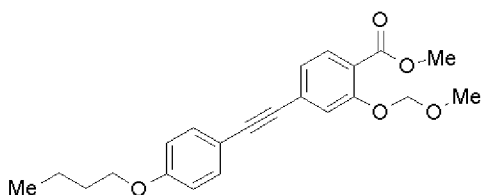
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.93–3.06 (m, 4H), 4.68 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.10–7.20 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

[1012] 参考例 1 5 0

メチル 4-[(4-ブトキシフェニル)エチニル]-2-(メトキシメトキシ)ベンゾエート

[1013]

[化251]



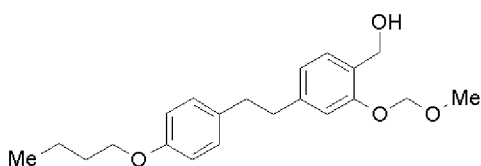
[1014] メチル 2-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾエート (1.45 g, 5.22 mmol) と1-ブトキシ-4-エチニルベンゼン (1.00 g, 5.74 mmol) を用いて、参考例 47 と同様の操作を行うことにより、表題化合物1.92 g (収率99%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.44–1.56 (m, 2H), 1.73–1.83 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.98 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[1015] 参考例 151

{4-[2-(4-ブトキシフェニル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)フェニル}メタノール

[1016] [化252]



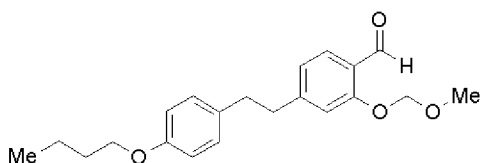
[1017] 参考例 150 で得られたメチル 4-[(4-ブトキシフェニル)エチニル]-2-(メトキシメトキシ)ベンゾエート (1.92 g, 5.22 mmol) を用いて、参考例 48 と同様の操作を行うことにより、表題化合物1.15 g (収率64%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.42–1.55 (m, 2H), 1.71–1.80 (m, 2H), 2.83–2.88 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.94 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.67 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.80–6.84 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H).

[1018] 参考例 1 5 2

4-[2-(4-ブトキシフェニル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド

[1019] [化253]



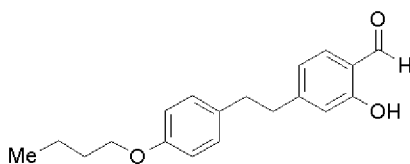
[1020] 参考例 1 5 1 で得られた {4-[2-(4-ブトキシフェニル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)フェニル} メタノール (1.15 g, 3.34 mmol) を用いて、参考例 4 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 1.00 g (収率 87%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.42–1.55 (m, 2H), 1.71–1.80 (m, 2H), 2.82–2.95 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.93 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 10.44 (s, 1H).

[1021] 参考例 1 5 3

4-[2-(4-ブトキシフェニル)エチル]-2-ヒドロキシベンズアルデヒド

[1022] [化254]



[1023] 参考例 1 5 2 で得られた 4-[2-(4-ブトキシフェニル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (1.00 g, 2.92 mmol) を用いて、参考例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 862 mg (収率 99%) を油状物として得た。

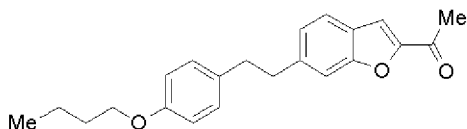
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.42–1.52 (m, 2H), 1.71–1.80 (m, 2H), 2.83–2.94 (m, 4H), 3.93 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 6.78–6.83 (m, 4H), 7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 9.83 (s, 1

H), 11.03 (s, 1H).

[1024] 参考例 1 5 4

1-{6-[2-(4-ブトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノン

[1025] [化255]



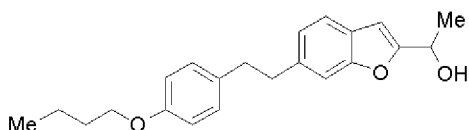
[1026] 参考例 1 5 3 で得られた 4-[2-(4-ブトキシフェニル)エチル]-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (862 mg, 2.89 mmol) を用いて、参考例 5 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 829 mg (収率 85%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.43–1.53 (m, 2H), 1.71–1.80 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.87–2.93 (m, 2H), 3.01–3.06 (m, 2H), 3.93 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.13 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[1027] 参考例 1 5 5

1-{6-[2-(4-ブトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノール

[1028] [化256]



[1029] 参考例 1 5 4 で得られた 1-{6-[2-(4-ブトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノン (829 mg, 2.47 mmol) を用いて、参考例 5 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 690 mg (収率 82%) を油状物として得た。

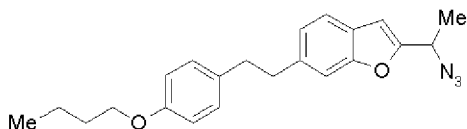
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.42–1.55 (m, 2H), 1.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.71–1.83 (m, 2H), 2.86–2.91 (m, 2H), 2.96–3.02 (m, 2H), 3.94 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.96–5.04 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8$

. 3 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

[1030] 参考例 1 5 6

2-(1-アジドエチル)-6-[2-(4-ブトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン

[1031] [化257]



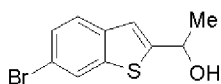
[1032] 参考例 1 5 5 で得られた 1-[6-[2-(4-ブトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノール (690 mg, 2.04 mmol) を用いて、参考例 2 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 553 mg (収率 75%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.43–1.52 (m, 2H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.71–1.80 (m, 2H), 2.86–2.92 (m, 2H), 2.97–3.02 (m, 2H), 3.94 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.67 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.04–7.10 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

[1033] 参考例 1 5 7

1-(6-ブromo-1-ベンゾチオフェン-2-イル)エタノール

[1034] [化258]



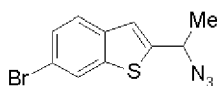
[1035] 1-(6-ブromo-1-ベンゾチオフェン-2-イル)エタノール (1.91 g, 7.50 mmol) を用いて、参考例 5 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 1.92 g (定量的) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.65 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 5.14–5.22 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H).

[1036] 参考例 1 5 8

2-(1-アジドエチル)-6-ブromo-1-ベンゾチオフェン

[1037] [化259]



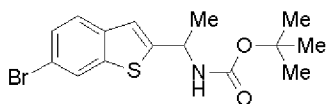
[1038] 参考例 1 5 7 で得られた1-(6-ブromo-1-ベンゾチオフエン-2-イル)エタノール (1.92 g, 7.50 mmol) を用いて、参考例 2 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物1.97 g (収率93%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 4.87 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H).

[1039] 参考例 1 5 9

tert-ブチル [1-(6-ブromo-1-ベンゾチオフエン-2-イル)エチル]カルバメート

[1040] [化260]



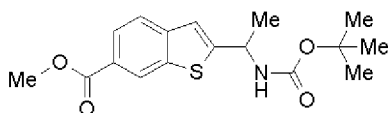
[1041] 参考例 1 5 8 で得られた2-(1-アジドエチル)-6-ブromo-1-ベンゾチオフエン (1.97 g, 6.98 mmol) を用いて、参考例 2 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物2.38 g (収率95%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 4.86 (br, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H).

[1042] 参考例 1 6 0

メチル2-[1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル]-1-ベンゾチオフエン-6-カルボキシレート

[1043] [化261]



[1044] 参考例 1 5 9 で得られたtert-ブチル [1-(6-ブromo-1-ベンゾチオフエン-2

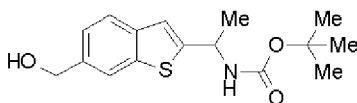
-イル)エチル]カルバメート (1.13 g, 3.18 mmol) を用いて、参考例 61 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 914 mg (収率 85%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.62 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.90 (br, 1H), 5.15 (br, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H).

[1045] 参考例 161

tert-ブチル {1-[6-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル]エチル}カルバメート

[1046] [化262]



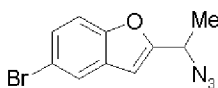
[1047] 参考例 160 で得られたメチル 2-[1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル]-1-ベンゾチオフェン-6-カルボキシレート (914 mg, 2.72 mmol) を用いて、参考例 30 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 286 mg (収率 34%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 4.79 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.87 (br, 1H), 5.12 (br, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H).

[1048] 参考例 162

2-(1-アジドエチル)-5-ブロモ-1-ベンゾフラン

[1049] [化263]



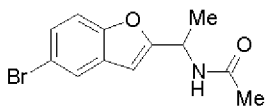
[1050] 1-(5-ブロモ-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノール (6.11 g, 25.4 mmol)、DMF (50 mL)、塩化メタンスルホニル (2.9 mL, 38.0 mmol)、トリエチルアミン (7.5 mL, 50.8 mmol) と、アジ化ナトリウム (8.64 g, 127 mmol) を用いて、参考例 22 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 5.22 g を油状

物として得た。このものは、これ以上精製することなく、次行程に進んだ。

[1051] 参考例 1 6 3

N-[1-(5-ブロモ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1052] [化264]



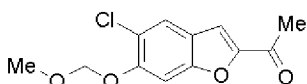
[1053] 参考例 1 6 2 で得られた2-(1-アジドエチル)-5-ブロモ-1-ベンゾフラン (5.22 g, 19.6 mmol) のTHF (20 mL) と水 (2 mL) の溶液に、トリフェニルホスフィン (7.71 g, 29.4 mmol) を加えた。4時間還流した。酢酸エチルを加え、1規定塩酸で2回抽出した。抽出液を8規定水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣に酢酸エチル (10 mL) と、無水酢酸 (2.75 mL, 29.4 mmol) を加え、室温で3分間撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた固体を、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物4.29 g (1-(5-ブロモ-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノールからの収率78%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.03 (s, 3H), 5.26–5.48 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.22–7.43 (m, 2H), 7.64 (s, 1H).

[1054] 参考例 1 6 4

1-[5-クロロ-6-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノン

[1055] [化265]



[1056] 5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (1.50 g, 6.94 mmol)、アセトニトリル (14 mL)、ブロモアセトン (1.57 g, 10.4 mmol)、炭酸カリウム (2.87 g, 20.8 mmol) を用いて、参考例 8 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物1.28 g (収率72%) を得た。

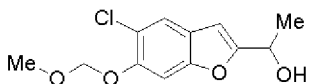
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.58 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 7.40 (s, 1H)

), 7.42 (s, 1H), 7.71 (s, 1H).

[1057] 参考例 1 6 5

1-[5-クロロ-6-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノール

[1058] [化266]



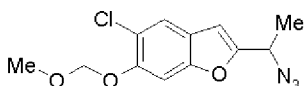
[1059] 参考例 1 6 4 で得られた1-[5-クロロ-6-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノン (1.28 g, 5.03 mmol)、メタノール (10 mL) と水素化ホウ素ナトリウム (383 mg, 10.1 mmol) を用いて、参考例 2 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物1.28 g (定量的) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.03 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 4.91–5.05 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.52 (s, 1H).

[1060] 参考例 1 6 6

2-(1-アジドエチル)-5-クロロ-6-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾフラン

[1061] [化267]



[1062] 参考例 1 6 5 で得られた1-[5-クロロ-6-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノール (1.28 g, 5.00 mmol)、DMF (10 mL)、塩化メタンスルホニル (0.58 mL, 7.50 mmol)、トリエチルアミン (1.5 mL, 10.0 mmol) と、アジ化ナトリウム (1.70 g, 25.0 mmol) を用いて、参考例 2 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物1.79 g (定量的) を得た。

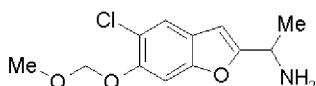
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.65 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.54 (s, 1H).

[1063] 参考例 1 6 7

1-[5-クロロ-6-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]エタンアミン

[1064]

[化268]



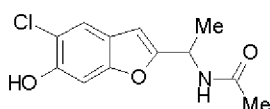
- [1065] 参考例 166 で得られた 2-(1-アジドエチル)-5-クロロ-6-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾフラン (1.79 g, 5.00 mmol)、THF (5 mL)、水 (1 mL)、トリフェニルホスフィン (1.96 g, 7.50 mmol) を用いて、参考例 25 と同様の操作を行い、表題化合物 1.14 g (収率 81%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.55 (s, 2H), 4.07-4.17 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.49 (s, 1H).

- [1066] 参考例 168

N-[1-(5-クロロ-6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

- [1067] [化269]



- [1068] 参考例 167 で得られた 1-[5-クロロ-6-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]エタンアミン (1.14 g, 4.06 mmol) の THF (8 mL) 溶液に、無水酢酸 (0.42 mL, 4.46 mmol) を加えた。室温で 10 分間攪拌した後、1 規定塩酸 (5 mL) と濃塩酸 (2 mL) を加え、さらに 50°C で 2 時間攪拌した。食塩水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をシリカゲルに通した後、溶媒を減圧留去し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物 766 mg (収率 74%) を白色固体として得た。

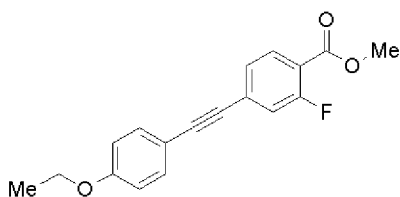
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 5.20-5.42 (m, 1H), 5.69-5.86 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 7.11 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H).

- [1069] 参考例 169

メチル 4-[(4-エトキシフェニル)エチニル]-2-フルオロベンゾエート

- [1070]

[化270]



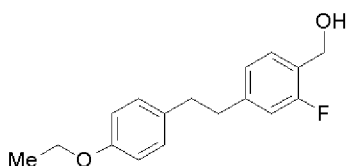
[1071] メチル 4-ブromo-2-フルオロベンゾエート (1.29 g, 5.54 mmol) のTHF (10 mL) -トリエチルアミン (5 mL) 溶媒に、1-エトキシ-4-エチニルベンゼン (1.24 mL, 8.30 mmol) とヨウ化銅 (I) (106 mg, 0.544 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (195 mg, 0.277 mmol) を加えた後、アルゴン気流下室温で15分間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 から 1 : 1) で精製して、表題化合物1.38 g (収率84%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.23–7.33 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.90 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[1072] 参考例 170

{4-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-2-フルオロフェニル}メタノール

[1073] [化271]



[1074] 参考例 169 で得られたメチル 4-[(4-エトキシフェニル)エチニル]-2-フルオロベンゾエート (1.32 g, 4.43 mmol) を用いて、参考例 48 と同様の操作を行うことにより、表題化合物1.14 g (収率94%) を白色固体として得た。

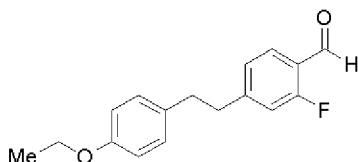
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.80–2.91 (m, 4H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.72 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.86 (dd, $J = 11.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.

05 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.29 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H).

[1075] 参考例 1 7 1

4-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-2-フルオロベンズアルデヒド

[1076] [化272]

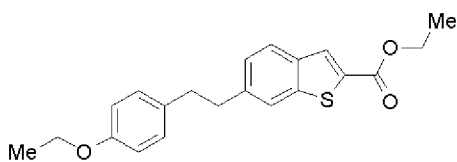


[1077] 参考例 1 7 0 で得られた {4-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-2-フルオロフェニル} メタノール (1.14 g, 4.16 mmol) を用いて、参考例 4 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 886 mg (収率 78%) を油状物として得た。
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.84–2.90 (m, 2H), 2.92–2.98 (m, 2H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.93 (dd, $J = 11.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.00–7.07 (m, 3H), 7.76 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 10.30 (s, 1H).

[1078] 参考例 1 7 2

エチル 6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキシレート

[1079] [化273]



[1080] メルカプト酢酸エチルエステル (0.450 mL, 4.07 mmol) の DMSO (10 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60%, 196 mg, 4.89 mmol) を加えて室温で 10 分間攪拌した。この反応液に参考例 1 7 1 で得られた 4-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-2-フルオロベンズアルデヒド (886 mg, 3.26 mmol) を加えて、室温で 20 分間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (

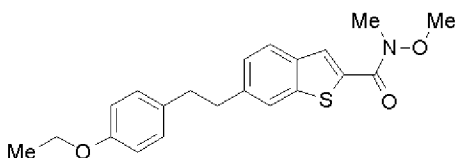
ヘキサン：酢酸エチル＝１９：１から１：１）で精製して、表題化合物723 mg（収率63%）を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38–1.43 (m, 6H), 2.88–2.94 (m, 2H), 2.99–3.05 (m, 2H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.40 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.21 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H).

[1081] 参考例 1 7 3

6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-N-メトキシ-N-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキサミド

[1082] [化274]



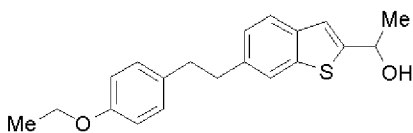
[1083] 参考例 1 7 2 で得られたエチル 6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキシレート (723 mg, 2.04 mmol) を用いて、参考例 9 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物254 mg（収率34%）を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.89–2.94 (m, 2H), 3.00–3.05 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.21 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H).

[1084] 参考例 1 7 4

1-{6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾチオフェン-2-イル}エタノール

[1085] [化275]



[1086] 参考例 1 7 3 で得られた6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-N-メトキシ-N

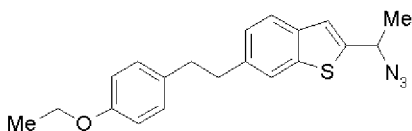
-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキサミド (254 mg, 0.688 mmol) を用いて、参考例 95 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 172 mg (収率 7%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.01 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.85–2.92 (m, 2H), 2.96–3.02 (m, 2H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.15–5.23 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.13–7.16 (m, 2H), 7.60–7.30 (m, 2H).

[1087] 参考例 175

2-(1-アジドエチル)-6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾチオフェン

[1088] [化276]



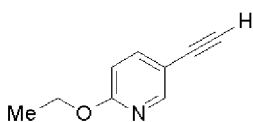
[1089] 参考例 174 で得られた 1-[6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾチオフェン-2-イル]エタノール (172 mg, 0.527 mmol) を用いて、参考例 28 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 168 mg (収率 90%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.85–2.93 (m, 2H), 2.97–3.02 (m, 2H), 4.01 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.87 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

[1090] 参考例 176

2-エトキシ-5-エチニルピリジン

[1091] [化277]



[1092] 5-ブロモ-2-エトキシピリジン (5.00 g, 24.8 mmol) の THF (50 mL) -トリ

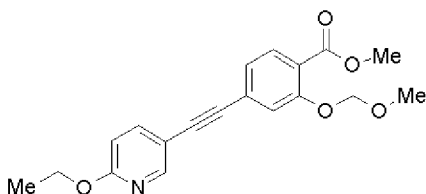
エチルアミン (25 mL) 溶液に、トリメチルシリルアセチレン (5.3 mL, 37.2 mmol) とヨウ化銅 (I) (237 mg, 1.24 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (870 mg, 1.24 mmol) を加えた後、アルゴン気流下60℃で1時間攪拌した。反応液に水を加え、ヘキサンで2回抽出後、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンからヘキサン:酢酸エチル=19:1) で精製し、油状物を得た。この油状物のTHF (50 mL) 溶液に、1 MテトラブチルアンモニウムフルオリドTHF溶液 (26.0 mL, 26.0 mmol) を加えて、室温で30分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで2回抽出後、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンからヘキサン:酢酸エチル=19:1) で精製し、表題化合物690 mg (収率19%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.10 (s, 1H), 4.33–4.40 (m, 2H), 6.67 (dd, $J = 8.6, 0.7$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H).

[1093] 参考例 177

メチル4-[(6-エトキシピリジン-3-イル)エチニル]-2-(メトキシメトキシ)ベンゾエート

[1094] [化278]



[1095] メチル 2-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾエート (1.09 g, 3.91 mmol) と参考例 176 で得られた2-エトキシ-5-エチニルピリジン (690 mg, 4.69 mmol) を用いて、参考例 47 と同様の操作を行うことにより、表題化合物660 mg (収率49%) を黄色固体として得た。

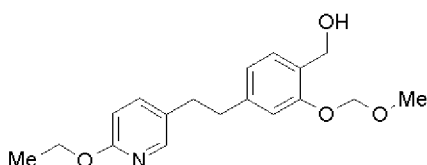
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)

, 4.39 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.72 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[1096] 参考例 178

{4-[2-(6-エトキシピリジン-3-イル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)フェニル}
}メタノール

[1097] [化279]



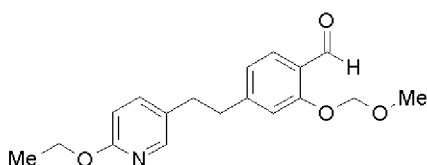
[1098] 参考例 177 で得られたメチル 4-[2-(6-エトキシピリジン-3-イル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)ベンゾエート (660 mg, 1.94 mmol) を用いて、参考例 48 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 425 mg (収率 69%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.78-2.89 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 4.31 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.67 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H).

[1099] 参考例 179

4-[2-(6-エトキシピリジン-3-イル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド

[1100] [化280]



[1101] 参考例 178 で得られた {4-[2-(6-エトキシピリジン-3-イル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)フェニル}メタノール (425 mg, 1.34 mmol) を用いて、参

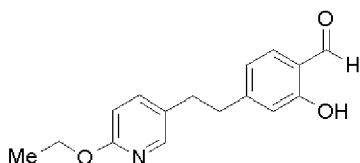
考例 49 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 342 mg (収率 81%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.81–2.94 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 4.31 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 10.43 (s, 1H).

[1102] 参考例 180

4-[2-(6-エトキシピリジン-3-イル)エチル]-2-ヒドロキシベンズアルデヒド

[1103] [化281]



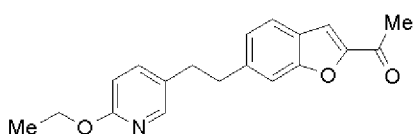
[1104] 参考例 179 で得られた 4-[2-(6-エトキシピリジン-3-イル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (342 mg, 1.08 mmol) を用いて、参考例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 274 mg (収率 94%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.82–2.93 (m, 4H), 4.31 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.77–6.79 (m, 2H), 7.34 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 9.84 (s, 1H), 11.03 (s, 1H).

[1105] 参考例 181

1-{6-[2-(6-エトキシピリジン-3-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノン

[1106] [化282]



[1107] 参考例 180 で得られた 4-[2-(6-エトキシピリジン-3-イル)エチル]-2-ヒ

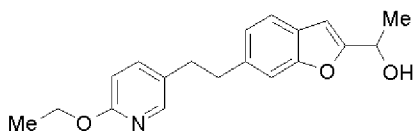
ドロキシベンズアルデヒド (274 mg, 1.01 mmol) を用いて、参考例 5 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 312 mg (定量的) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.87–2.92 (m, 2H), 3.00–3.05 (m, 2H), 4.31 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.31–7.35 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H).

[1108] 参考例 1 8 2

1-{6-[2-(6-エトキシピリジン-3-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノール

[1109] [化283]



[1110] 参考例 1 8 1 で得られた 1-{6-[2-(6-エトキシピリジン-3-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノン (312 mg, 1.01 mmol) を用いて、参考例 5 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 248 mg (収率 77%) を油状物として得た。

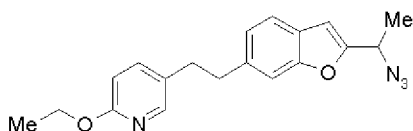
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.10 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.84–2.89 (m, 2H), 2.95–3.00 (m, 2H), 4.31 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.96–5.04 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H).

[1111] 参考例 1 8 3

5-{2-[2-(1-アジドエチル)-1-ベンゾフラン-6-イル]エチル}-2-エトキシピリジン

[1112]

[化284]



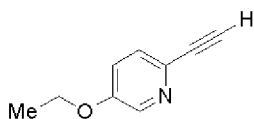
[1113] 参考例 182 で得られた 1-[6-[2-(6-エトキシピリジン-3-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノール (248 mg, 0.796 mmol) を用いて、参考例 28 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 259 mg (収率 96%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.85–2.90 (m, 2H), 2.96–3.01 (m, 2H), 4.31 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.67 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.62–6.65 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.26–7.28 (m, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H).

[1114] 参考例 184

5-エトキシ-2-エチニルピリジン

[1115] [化285]



[1116] 2-ブロモ-5-エトキシピリジン (5.00 g, 24.8 mmol) を用いて、参考例 176 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 3.48 g (収率 95%) を白色固体として得た。

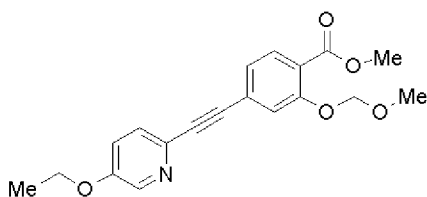
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.06 (s, 1H), 4.09 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.12 (dd, $J = 8.7, 3.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H).

[1117] 参考例 185

メチル 4-[(5-エトキシピリジン-2-イル)エチニル]-2-(メトキシメトキシ)ベンゾエート

[1118]

[化286]



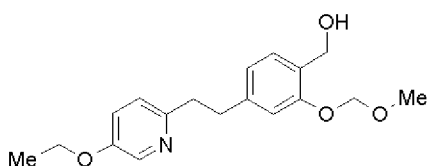
[1119] メチル 2-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾエート (1.09 g, 3.91 mmol) と参考例 184 で得られた 5-エトキシ-2-エチニルピリジン (690 mg, 4.69 mmol) を用いて、参考例 47 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 918 mg (収率 69%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.46 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.12 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 7.17 (dd, $J = 8.7, 3.0$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H).

[1120] 参考例 186

{4-[2-(5-エトキシピリジン-2-イル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)フェニル}メタノール

[1121] [化287]



[1122] 参考例 185 で得られたメチル 4-[(5-エトキシピリジン-2-イル)エチニル]-2-(メトキシメトキシ)ベンゾエート (918 mg, 2.69 mmol) を用いて、参考例 48 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 793 mg (収率 93%) を油状物として得た。

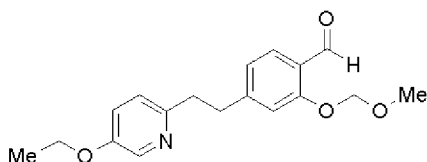
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.22 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.95–3.06 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 4.06 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.66 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.84 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.07–7.11 (m, 1H), 7.20

(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H).

[1123] 参考例 1 8 7

4-[2-(5-エトキシピリジン-2-イル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド

[1124] [化288]



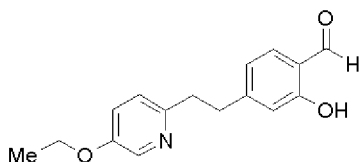
[1125] 参考例 1 8 6 で得られた {4-[2-(5-エトキシピリジン-2-イル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)フェニル} メタノール (793 mg, 2.50 mmol) を用いて、参考例 4 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 682 mg (収率 86%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.01–3.08 (m, 4H), 3.50 (s, 3H), 4.06 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.06–7.10 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 10.43 (s, 1H).

[1126] 参考例 1 8 8

4-[2-(5-エトキシピリジン-2-イル)エチル]-2-ヒドロキシベンズアルデヒド

[1127] [化289]



[1128] 参考例 1 8 7 で得られた 4-[2-(5-エトキシピリジン-2-イル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (682 mg, 2.16 mmol) を用いて、参考例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 557 mg (収率 95%) を油状物として得た。

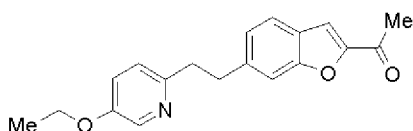
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.01–3.07 (m, 4H), 4.06 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.81–6.85 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.06–

7.10 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 9.83 (s, 1H), 11.02 (s, 1H).

[1129] 参考例 189

1-{6-[2-(5-エトキシピリジン-2-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノン

[1130] [化290]



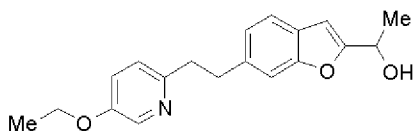
[1131] 参考例 188 で得られた 4-[2-(5-エトキシピリジン-2-イル)エチル]-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (557 mg, 2.06 mmol) を用いて、参考例 51 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 594 mg (収率 93%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.05–3.11 (m, 2H), 3.15–3.21 (m, 2H), 4.06 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.35$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.5, 3.0$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H).

[1132] 参考例 190

1-{6-[2-(5-エトキシピリジン-2-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノール

[1133] [化291]



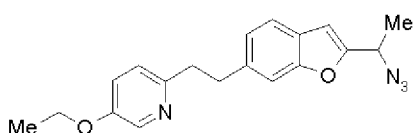
[1134] 参考例 189 で得られた 1-{6-[2-(5-エトキシピリジン-2-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノン (594 mg, 1.92 mmol) を用いて、参考例 52 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 525 mg (収率 88%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.63 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 3.03–3.16 (m, 4H), 4.05 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.96–5.03 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.03–7.09 (m, 2H), 7.26–7.28 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H).

[1135] 参考例 191

2-[2-[2-(1-アジドエチル)-1-ベンゾフラン-6-イル]エチル]-5-エトキシピリジン

[1136] [化292]



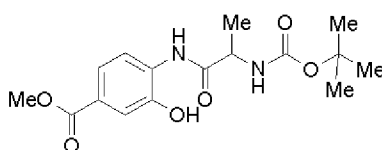
[1137] 参考例 190 で得られた 1-[6-[2-(5-エトキシピリジン-2-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノール (525 mg, 1.69 mmol) を用いて、参考例 28 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 512 mg (収率 90%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.65 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 3.03–3.17 (m, 4H), 4.06 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.67 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.06–7.10 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H).

[1138] 参考例 192

メチル 4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)アラニル]アミノ}-3-ヒドロキシベンゾエート

[1139] [化293]



[1140] N-(tert-ブトキシカルボニル)-D,L-アラニン (3.74 g, 19.7 mmol)、2-メチルプロピル クロロカルボネート (2.56 mL, 19.7 mmol) とメチル 4-アミノ-3-ヒドロキシベンゾエート (3.00 g, 19.7 mmol) を用いて、参考例 105

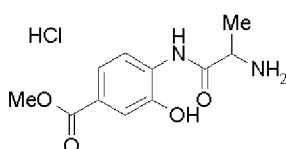
と同様の方法を用い、酢酸エチルで粉末にすることにより、表題化合物2.94 g (収率48%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.46–1.48 (m, 12H), 3.89 (s, 3H), 4.39 (m, 1H), 5.02 (br, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.73 (br, 1H), 8.96 (br, 1H).

[1141] 参考例 193

メチル 4-(アラニルアミノ)-3-ヒドロキシベンゾエート塩酸塩

[1142] [化294]

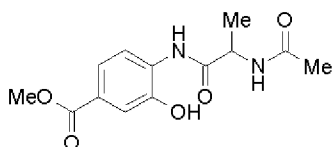


[1143] 参考例 192 で得られたメチル 4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)アラニル]アミノ}-3-ヒドロキシベンゾエート (2.93 g, 8.66 mmol) を用いて、参考例 106 と同様の方法を用い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物2.38 g (定量的) を得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

[1144] 参考例 194

メチル4-[(N-アセチルアラニル)アミノ]-3-ヒドロキシベンゾエート

[1145] [化295]



[1146] 参考例 193 で得られたメチル 4-(アラニルアミノ)-3-ヒドロキシベンゾエート塩酸塩 (2.38 g, 8.66 mmol) と無水酢酸 (0.823 mL, 8.66 mmol) を用いて、参考例 107 と同様の方法を用い、酢酸エチルで粉末にすることにより、表題化合物1.70 g (メチル 4-(アラニルアミノ)-3-ヒドロキシベンゾエート塩酸塩からの収率70%) を得た。

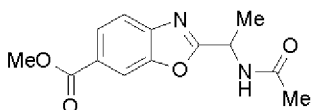
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.28 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.50 (m, 1H), 7.39–7.44 (m, 2H), 8.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.34 (

d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 10.43 (s, 1H).

[1147] 参考例 195

メチル2-[1-(アセチルアミノ)エチル]-1,3-ベンゾオキサゾール-6-カルボキシレート

[1148] [化296]



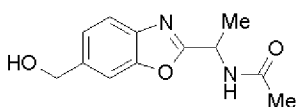
[1149] 参考例 194 で得られたメチル 4-[(N-アセチルアラニル)アミノ]-3-ヒドロキシベンゾエート (1.69 g, 6.03 mmol) と p-トルエンスルホン酸一水和物 (115 mg, 0.603 mmol) のトルエン (30 mL) 溶液を Dean-Stark 装置を用いて 16 時間加熱還流した。室温に冷却後、酢酸エチルと THF で希釈し、10% 炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。この液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル (1 : 2) で粉末にすることにより、表題化合物 657 mg (収率 42%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.67 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.45 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 7.69–7.72 (m, 1H), 8.05 (dd, $J = 1.5, 8.4$ Hz, 1H), 8.21 (m, 1H).

[1150] 参考例 196

N-{1-[6-(ヒドロキシメチル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]エチル}アセトアミド

[1151] [化297]



[1152] 参考例 195 で得られたメチル 2-[1-(アセチルアミノ)エチル]-1,3-ベンゾオキサゾール-6-カルボキシレート (300 mg, 1.14 mmol) と水素化リチウムアルミニウム (86.8 mg, 2.29 mmol) を用いて、参考例 109 と同様の方法を用いることにより、表題化合物 22.2 mg (収率 8.3%) を油状物として得た。

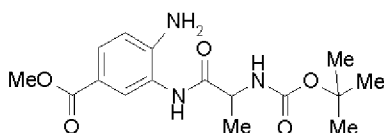
。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 4.80 (s, 2H), 5.40 (m, 1H), 6.46 (br, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

[1153] 参考例 197

メチル 4-アミノ-3- $\{[N-(\text{tert-ブトキシカルボニル})アラニル]アミノ\}$ ベンゾエート

[1154] [化298]



[1155] $N-(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{-D,L-アラニン}$ (3.76 g, 19.9 mmol) とトリエチルアミン (2.76 mL, 19.9 mmol) の THF (25 mL) 溶液に氷冷下で 2-メチルプロピル クロロカルボネート (2.58 mL, 19.9 mmol) を加え、30 分間撹拌した。この液に、メチル 3,4-ジアミノベンゾエート (3.00 g, 18.1 mmol) の THF (15 mL) 溶液を窒素雰囲気下で滴下し、室温で 1 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を酢酸エチルで粉末にすることにより、表題化合物 4.21 g (収率 69%) を得た。

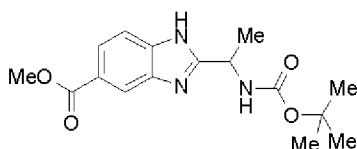
^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.39 (s, 9H), 3.74 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 5.74 (br, 2H), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 9.19 (s, 1H).

[1156] 参考例 198

メチル 2- $\{1-[(\text{tert-ブトキシカルボニル})アミノ]エチル\}$ -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキシレート

[1157]

[化299]

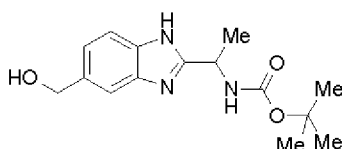


- [1158] 参考例 197 で得られたメチル 4-アミノ-3-[[N-(tert-ブトキシカルボニル)アラニル]アミノ}ベンゾエート (4.20 g, 12.4 mmol) の酢酸 (30 mL) 溶液を 80°C で 16 時間加熱撹拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで溶解させ、10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をヘキサンで粉末にすることにより、表題化合物 3.16 g (収率 79%) を得た。
- ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.47 (sx2, 9H), 1.75 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 3.93 (sx2, 3H), 5.00 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 7.42, 7.73 (m, 1H), 7.93–7.99 (m, 1H), 8.15, 8.45 (m, 1H), 10.45 (m, 1H).

[1159] 参考例 199

tert-ブチル {1-[5-(ヒドロキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]エチル}カルバメート

[1160] [化300]

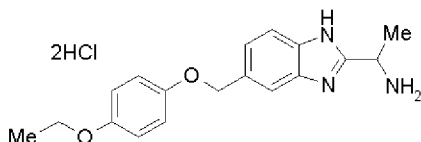


- [1161] 参考例 198 で得られたメチル 2-[1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキシレート (500 mg, 1.57 mmol) と水素化リチウムアルミニウム (119 mg, 3.13 mmol) を用いて、参考例 85 と同様の方法を用いることにより、表題化合物 409 mg (収率 90%) を油状物として得た。
- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.45 (sx2, 9H), 1.69 (m, 3H), 4.75 (s, 2H), 4.97 (m, 1H), 5.33 (br, 1H), 7.17–7.20 (m, 1H), 7.30–7.34 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 10.45 (m, 1H).

[1162] 参考例 200

1-[5-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]エタンアミン二塩酸塩

[1163] [化301]

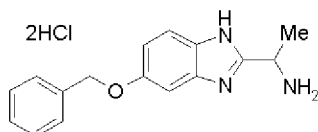


[1164] 実施例 59 で得られた tert-ブチル (1-[5-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]エチル)カルバメート (86.9 mg, 0.211 mmol) を用いて、参考例 106 と同様の方法を用い、酢酸エチルで粉末にすることにより、表題化合物 56.9 mg (収率 70%) を得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

[1165] 参考例 202

1-[5-(ベンジルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]エタンアミン 二塩酸塩

[1166] [化302]

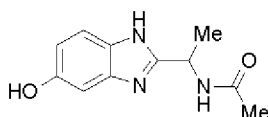


[1167] 後述の実施例 104 で得られる tert-ブチル {1-[5-(ベンジルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]エチル}カルバメート (400 mg, 1.09 mmol) を用いて、参考例 106 と同様の方法を用い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 370 mg (定量的) を得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

[1168] 参考例 204

N-[1-(5-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)エチル]アセトアミド

[1169] [化303]



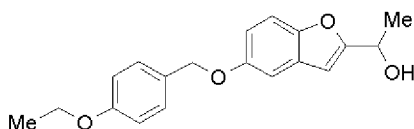
[1170] 後述の実施例 105 で得られる N-[1-[5-(ベンジルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]エチル]アセトアミド (151 mg, 0.488 mmol) と 10% パラジウム炭素 (50% 含水品, 500 mg) のメタノール (5 mL) 液を水素雰囲気下で 16 時間攪拌した。反応液をセライトろ過した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール) で精製し、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 98.6 mg (収率 92%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.87 (s, 3H), 5.06 (m, 1H), 6.59 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

[1171] 参考例 205

1-[5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノール

[1172] [化304]



[1173] 1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノン (2.40 g, 13.7 mmol) の無水 DMF (1 mL) 溶液に、塩化 4-エトキシベンジル (2.81 g, 16.5 mmol)、炭酸カリウム (3.78 g, 27.4 mmol) を加えた。反応混合液を 50°C で終夜攪拌した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、1-[5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノン 6.95 g を得た。そのまま次の反応に用いた。

得られた 1-[5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノン 6.95 g メタノール (50 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1.04 g, 27.4 mmol) を少しずつ加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、溶媒を留去した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンからヘキサン：酢酸エチル = 3 : 2) で精

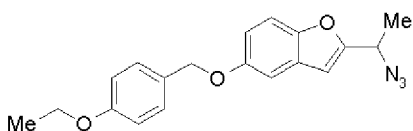
製して、表題化合物2.87 g (収率67%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.62 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.02 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.92–5.04 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.85–6.93 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.29–7.41 (m, 3H).

[1174] 参考例 206

2-(1-アジドエチル)-5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン

[1175] [化305]

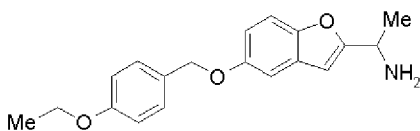


[1176] 参考例 205 で得られた 1-{5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノール (2.87 g, 9.19 mmol)、DMF (20 mL)、塩化メタンスルホニル (1.06 mL, 13.4 mmol)、トリエチルアミン (2.73 mL, 18.4 mmol) を用いて、参考例 22 と同様の操作を行うことにより、2-(1-アジドエチル)-5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン 4.62 g を得た。このものは、これ以上精製することなく、次工程に進んだ。

[1177] 参考例 207

1-{5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタンアミン

[1178] [化306]



[1179] 参考例 206 で得られた 2-(1-アジドエチル)-5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン 4.62 g、THF (400 mL)、トリフェニルホスフィン (20.9 g, 79.8 mmol)、水 (40 mL) を用いて、参考例 25 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 1.42 g (収率 50%) を得た。

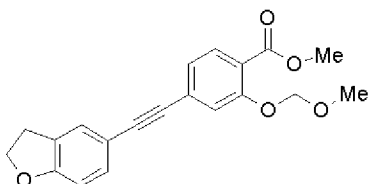
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 4.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.17 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 6.42

(s, 1H), 6.86–6.94 (m, 3H), 7.05 (d, J=2.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

[1180] 参考例 208

メチル4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルエチニル)-2-(メトキシメトキシ)ベンゾエート

[1181] [化307]



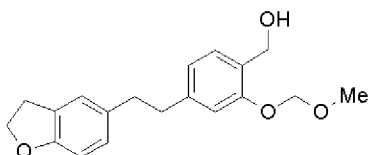
[1182] メチル 2-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾエート (1.52 g, 5.46 mmol) と5-エチニル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン (944 mg, 6.55 mmol) を用いて、参考例 47 と同様の操作を行うことにより、表題化合物1.13 g (収率61%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.22 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.61 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.31–7.38 (m, 3H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

[1183] 参考例 209

{4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)フェニル}メタノール

[1184] [化308]



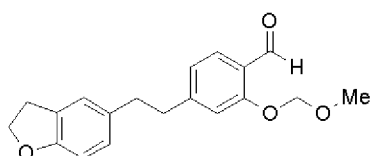
[1185] 参考例 208 で得られたメチル 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルエチニル)-2-(メトキシメトキシ)ベンゾエート (1.13 g, 3.34 mmol) を用いて、参考例 48 と同様の操作を行うことにより、表題化合物820 mg (収率78%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.78–2.90 (m, 4H), 3.17 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 4.54 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 6.90–6.92 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

[1186] 参考例 2 1 0

4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド

[1187] [化309]



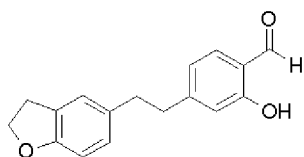
[1188] 参考例 2 0 9 で得られた {4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)フェニル}メタノール (820 mg, 2.61 mmol) を用いて、参考例 4 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 767 mg (収率 93%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.81–2.94 (m, 4H), 3.17 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 4.54 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.86–6.91 (m, 2H), 6.95–6.99 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 10.44 (s, 1H).

[1189] 参考例 2 1 1

4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-2-ヒドロキシベンズアルデヒド

[1190] [化310]



[1191] 参考例 2 1 0 で得られた 4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (767 mg, 2.45 mmol) を用いて

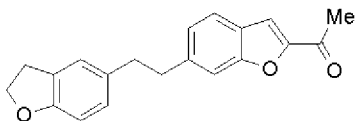
、参考例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 457 mg (収率 69%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.81–2.93 (m, 4H), 3.17 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.80–6.83 (m, 2H), 6.89 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 9.84 (s, 1H), 11.04 (s, 1H).

[1192] 参考例 2 1 2

1-{6-[2-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノン

[1193] [化311]



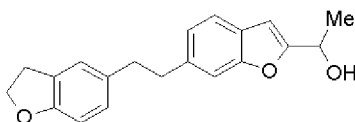
[1194] 参考例 2 1 1 で得られた 4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (457 mg, 1.71 mmol) を用いて、参考例 5 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 523 mg (定量的) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.61 (s, 3H), 2.87–2.92 (m, 2H), 3.00–3.05 (m, 2H), 3.17 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

[1195] 参考例 2 1 3

1-{6-[2-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノール

[1196] [化312]



[1197] 参考例 2 1 2 で得られた 1-{6-[2-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)

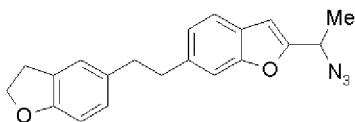
エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノン (523 mg, 1.71 mmol) を用いて、参考例 5 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 452 mg (収率 86%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.63 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.85–2.91 (m, 2H), 2.95–3.01 (m, 2H), 3.18 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.97–5.05 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.03–7.06 (m, 2H), 7.26–7.27 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

[1198] 参考例 2 1 4

2-(1-アジドエチル)-6-[2-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-1-ベンゾフラン

[1199] [化313]



[1200] 参考例 2 1 3 で得られた 1-{6-[2-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノール (452 mg, 1.47 mmol) を用いて、参考例 2 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 394 mg (収率 80%) を油状物として得た。

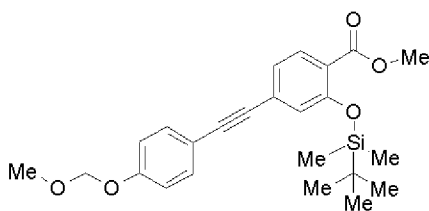
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.85–2.91 (m, 2H), 2.96–3.02 (m, 2H), 3.17 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.68 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

[1201] 参考例 2 1 5

メチル 2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-4-[[4-(メトキシメトキシ)フェニル]エチニル]ベンゾエート

[1202]

[化314]



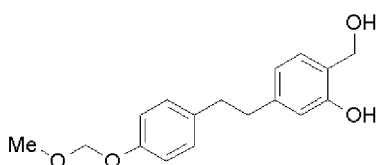
[1203] メチル 2-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾエート (6.55 g, 23.6 mmol) と1-エチニル-4-(メトキシメトキシ)ベンゼン (4.58 g, 28.3 mmol)、ヨウ化銅 (I) (450 mg, 2.36 mmol) のトリエチルアミン (50 mL) 溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (1.66 mg, 2.36 mmol) を加えた後、アルゴン気流下室温で30分間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をDMF (30 mL) に溶解させ、イミダゾール (2.42 g, 35.4 mmol) とtert-ブチル(クロロ)ジメチルシラン (4.27 g, 28.3 mmol) を加えて、室温で1.5時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で2回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1 から 3 : 2) で精製して、表題化合物8.50 g (収率84%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.28 (s, 6H), 1.03 (s, 9H), 3.50 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.99 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.13 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

[1204] 参考例 2 1 6

2-(ヒドロキシメチル)-5-{2-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]エチル}フェノール

[1205] [化315]



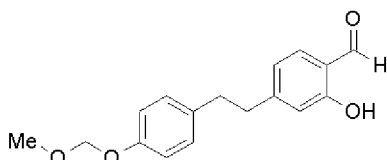
[1206] 参考例 2 1 5 で得られたメチル 2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-4-[[4-(メトキシメトキシ)フェニル]エチニル]ベンゾエート (8.50 g, 20.0 mmol) を用いて、参考例 4 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 890 mg (収率14%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.80–2.87 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 4.82–4.87 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.67 (dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.92–6.97 (m, 3H), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

[1207] 参考例 2 1 7

2-ヒドロキシ-4-{2-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]エチル}ベンズアルデヒド

[1208] [化316]



[1209] 参考例 2 1 6 で得られた2-(ヒドロキシメチル)-5-{2-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]エチル}フェノール (890 mg, 3.09 mmol) の塩化メチレン (20 mL) 溶液に、二酸化マンガン (1.35 g, 15.5 mmol) を加えて、室温で30分間攪拌した。反応液をろ過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 から 1 : 1) で精製して、表題化合物 514 mg (収率58%) を油状物として得た。

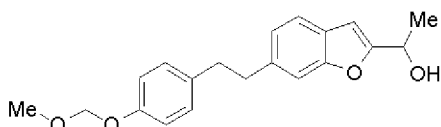
^1H NMR (CDCl_3) δ 2.86–2.95 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.77–6.85 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 9.84 (s, 1H), 11.03 (s, 1H).

[1210] 参考例 2 1 8

1-(6-{2-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノール

[1211]

[1731]



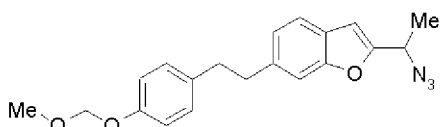
[1212] 参考例 2 1 7 で得られた 2-ヒドロキシ-4-{2-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]エチル}ベンズアルデヒド (514 mg, 1.79 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 溶液に、炭酸カリウム (495 mg, 3.58 mmol) とブロモアセトン (0.227 mL, 2.69 mmol) を加えて、80℃で2時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通して、油状物を得た。この油状物のメタノール (10 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (67.8 mg, 1.79 mmol) を加えて、室温で10分間撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 から 1 : 4) で精製して、表題化合物 307 mg (収率 52%) を油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.63 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.87–2.93 (m, 2H), 2.97–3.03 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 4.96–5.04 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.26–7.28 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

[1213] 参考例 2 1 9

2-(1-アジドエチル)-6-{2-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベン
ゾフラン

[1214] [14318]



[1215] 参考例 2 1 8 で得られた 1-(6-{2-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]エチル}

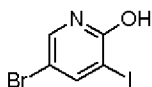
-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノール (307 mg, 0.941 mmol) を用いて、参考例 28 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 263 mg (収率 79%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.87–2.93 (m, 2H), 2.97–3.03 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 4.67 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.06 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[1216] 参考例 220

5-ブロモ-3-ヨードピリジン-2-オール

[1217] [化319]

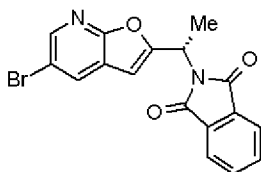


[1218] 5-ブロモピリジン-2-オール (5.22 g, 30.0 mmol) と N-ヨードコハク酸イミド (7.42 g, 33.0 mmol) のアセトニトリル (150 mL) 溶液を窒素雰囲気下で 1 時間加熱還流した。室温に冷却後、生じた固体を集め、アセトニトリルで洗浄することにより、表題化合物 7.07 g (収率 79%) を得た。

[1219] 参考例 221

2-[(1S)-1-(5-ブロモフロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)エチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

[1220] [化320]



[1221] 参考例 220 で得られた 5-ブロモ-3-ヨードピリジン-2-オール (1.00 g, 3.33 mmol)、2-((1S)-メチルプロパ-2-イン-1-イル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (664 mg, 3.33 mmol)、ヨウ化銅 (I) (127 mg, 0.667 mmol)、トリエチルアミン (0.464 mL, 3.33 mmol) の DMF (6 mL) 溶液にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (117 mg, 0.167 mmol)

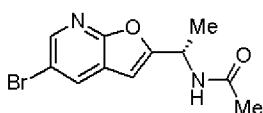
l) を加えて脱気した後、窒素雰囲気下に60°Cで16時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）に通し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1から1：1）で精製して、表題化合物553 mg（収率45%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 5.67–5.75 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.58–7.88 (m, 4H), 7.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H).

[1222] 参考例 2 2 2

N-[(1S)-1-(5-ブロモフロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1223] [化321]



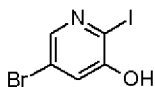
[1224] 参考例 2 2 1 で得られた2-[(1S)-1-(5-ブロモフロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)エチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (552 mg, 1.49 mmol) のメタノール (15 mL) 溶液にヒドラジーン水和物 (0.443 mL, 8.92 mmol) を加え、60°Cで1時間撹拌した。溶媒を減圧下留去した後、酢酸エチルを加え生じた固体をろ別した。ろ液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルを加え生じた固体をもう一度ろ別した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル (13 mL) と無水酢酸 (0.17 mL, 1.78 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物359 mg（収率85%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.58 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 5.32–5.37 (m, 1H), 5.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

[1225] 参考例 2 2 3

5-ブロモ-2-ヨードピリジン-3-オール

[1226] [化322]



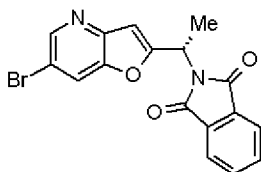
[1227] 5-ブロモピリジン-3-オール (2.75 g, 15.8 mmol) と炭酸ナトリウム (3.35 g, 31.6 mmol) の水 (45 mL) 溶液にヨウ素 (4.01 g, 15.8 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。6規定塩酸 (7 mL) を加えた後、1規定塩酸 (約5 mL) を加え弱酸性 (pH 4) にした。生じた固体を集め水洗した後、酢酸エチルに溶解させた。溶液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた固体を少量のアセトニトリルで洗浄することにより、表題化合物3.57 g (収率75%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 11.39 (br, 1H).

[1228] 参考例 2 2 4

2-[(1S)-1-(6-ブロモフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)エチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

[1229] [化323]



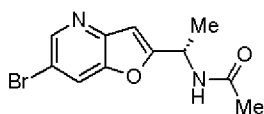
[1230] 参考例 2 2 3 で得られた5-ブロモ-2-ヨードピリジン-3-オール (1.00 g, 3.33 mmol)、2-((1S)-メチルプロパ-2-イン-1-イル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (664 mg, 3.33 mmol)、ヨウ化銅 (I) (127 mg, 0.667 mmol)、トリエチルアミン (0.464 mL, 3.33 mmol)、DMF (6 mL) と、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (117 mg, 0.167 mmol) を用いて、参考例 2 2 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物334 mg (収率27%) を得た。

^1H NMR (CDCl $_3$) δ 1.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 5.64–5.72 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.71–7.87 (m, 5H), 8.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

[1231] 参考例 2 2 5

N-[(1S)-1-(6-ブロモフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1232] [化324]



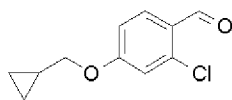
[1233] 参考例 2 2 4 で得られた2-[(1S)-1-(6-ブロモフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)エチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (332 mg, 0.867 mmol) のメタノール (9 mL) 溶液にヒドラジーン水和物 (0.252 mL, 5.20 mmol) を加え、60°Cで1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、酢酸エチルを加え生じた固体をろ別した。ろ液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルを加え生じた固体をもう一度ろ別した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル (9 mL) と無水酢酸 (0.098 mL, 1.04 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物243 mg (収率99%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.88 (s, 3H), 5.08–5.27 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H).

[1234] 参考例 2 2 6

2-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンズアルデヒド

[1235] [化325]



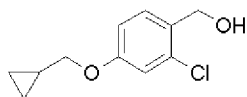
[1236] 2-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.00 g, 6.39 mmol)、ブロモメチルシクロプロパン (0.93 mL, 9.58 mmol) と炭酸カリウム (1.77 g, 12.8 mmol) のDMF (8 mL) 溶液を50°Cで1日間加熱攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1から3：1) で精製して、

表題化合物1.08 g (収率80%) を油状物として得た。

[1237] 参考例 2 2 7

[2-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メタノール

[1238] [化326]



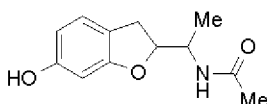
[1239] 参考例 2 2 6 で得られた2-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンズアルデヒド (1.07 g, 5.08 mmol) のメタノール (6 mL) とTHF (6 mL) の混合溶液に水素化ホウ素ナトリウム (192 mg, 5.08 mmol) を加え、室温で30分間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=9:1 から7:3) で精製して、表題化合物1.12 g (定量的) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.32–0.36 (m, 2H), 0.62–0.68 (m, 2H), 1.21–1.31 (m, 1H), 1.84–1.88 (m, 1H), 3.78 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.69 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.80 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

[1240] 参考例 2 2 8

N-[1-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1241] [化327]



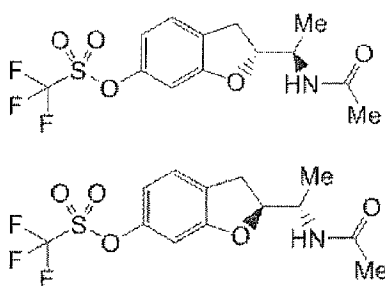
[1242] 参考例 2 7 で得られたN-[1-(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (3.52 g, 16.1 mmol) と10%パラジウム炭素 (50%含水品, 2.00 g) のTHF (80 mL) 溶液を水素雰囲気下 (常圧) で3時間撹拌した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

—（酢酸エチル）で精製して、表題化合物3.44 g（収率97%）を油状物として得た。このものは、これ以上精製することなく、次工程に進んだ。

[1243] 参考例 2 2 9

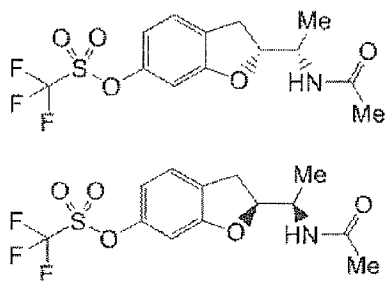
(2R)-2-[(1R)-1-(アセチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル トリフルオロメタンスルホネートと(2S)-2-[(1S)-1-(アセチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル トリフルオロメタンスルホネートの1 : 1 混合物（低極性）

[1244] [化328]



[1245] (2R)-2-[(1S)-1-(アセチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル トリフルオロメタンスルホネートと(2S)-2-[(1R)-1-(アセチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル トリフルオロメタンスルホネートの1 : 1 混合物（高極性）

[1246] [化329]



[1247] 参考例 2 2 8 で得られたN-[1-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (3.43 g, 15.5 mmol)、トリエチルアミン (3.23 mL, 23.3 mmol) とN-フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド） (8.31 g, 23.3 mmol) のTHF (40 mL) を室温で16時間攪拌した。反応

液を酢酸エチルで希釈し、1規定塩酸、10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）に通した。溶媒を減圧下留去し、残渣をジイソプロピルエーテルで粉末にすることで、表題化合物1.59 g（低極性：収率29%）を得た。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1から酢酸エチル）で精製して、ヘキサンで粉末にすることにより表題化合物2.31 g（高極性：収率42%）を得た。

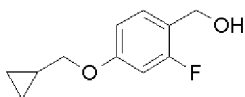
低極性： ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.92 (s, 3H), 3.00–3.24 (m, 2H), 4.34–4.40 (m, 1H), 4.83–4.89 (m, 1H), 5.43 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

高極性： ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.95–3.03 (m, 1H), 3.27–3.36 (m, 1H), 4.20–4.27 (m, 1H), 4.90–4.96 (m, 1H), 5.66 (br, 1H), 6.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[1248] 参考例 230

[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロフェニル]メタノール

[1249] [化330]



[1250] 4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロ安息香酸 (5.00 g, 23.8 mmol)

のTHF (100 mL) 溶液に1 Mボラン-THF溶液 (54.7 mL, 54.7 mmol) を滴下し、室温で3時間攪拌した。反応液に水 (100 mL) をゆっくり滴下し、この溶液にさらに水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）に通し、ヘキサンで粉末にすることにより、表題化合物4.08 g（収率87%）を得た。

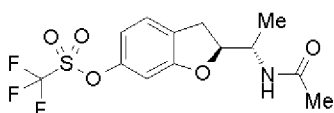
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.32–0.37 (m, 2H), 0.62–0.67 (m, 2H), 1.21–1.31 (m, 1

H), 1.66–1.70 (m, 1H), 3.77 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.66 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.58–6.69 (m, 2H), 7.23–7.29 (m, 1H).

[1251] 参考例 2 3 1

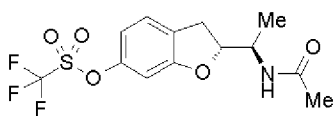
(2S)-2-[(1S)-1-(アセチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル トリフルオロメタンスルホネート (保持時間大)

[1252] [化331]



[1253] (2R)-2-[(1R)-1-(アセチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル トリフルオロメタンスルホネート (保持時間小)

[1254] [化332]



[1255] 参考例 2 2 9 で得られた (2R)-2-[(1R)-1-(アセチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル トリフルオロメタンスルホネートと (2S)-2-[(1S)-1-(アセチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル トリフルオロメタンスルホネートの 1 : 1 混合物 (低極性) (228 mg) を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により以下の条件を用いて光学分割し、「保持時間大 (110 mg)」と「保持時間小 (113 mg)」の 2 種の光学活性体を得た。

<HPLC分取条件>

カラム : CHIRALPAK AS (50 mmID×500 mmL)

移動相 : ヘキサン : エタノール = 1 : 1

流速 : 60 mL/min

カラム温度 : 25 °C

検出 : UV 220 nm

化合物注入量 : 130 mg/40 mL

<HPLC分析条件>

カラム：CHIRALPAK AS (4.6 mmID×250 mmL)

移動相：ヘキサン：エタノール＝１：１

流速：0.5 mL/min

カラム温度：30℃

検出：UV 220 nm

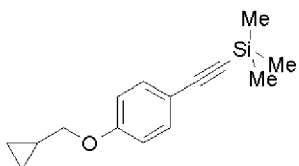
「保持時間大」の保持時間：8.8分

「保持時間小」の保持時間：7.1分

[1256] 参考例 2 3 2

{[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチニル}(トリメチル)シラン

[1257] [化333]



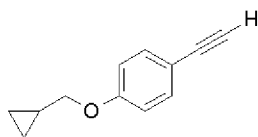
[1258] 1-(シクロプロピルメトキシ)-4-ヨードベンゼン (2.49 g, 9.09 mmol) とヨウ化銅 (I) (86.6 mg, 0.455 mmol) のTHF-トリエチルアミン (8 mL-2 mL) 混合溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (319 mg, 0.455 mmol) を加え、脱気した後、トリメチルシリルアセチレン (1.54 mL, 10.9 mmol) を滴下し、窒素雰囲気下で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンからヘキサン：酢酸エチル＝9：1) で精製して、表題化合物1.52 g (収率69%) を油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.23 (s, 9H), 0.32-0.37 (m, 2H), 0.61-0.67 (m, 2H), 1.23-1.28 (m, 1H), 3.78 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.67-6.82 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H).

[1259] 参考例 2 3 3

1-(シクロプロピルメトキシ)-4-エチニルベンゼン

[1260] [化334]



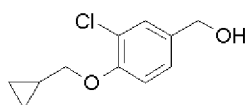
[1261] 参考例 2 3 2 で得られた {[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチニル} (トリメチル) シラン (1.52 g, 6.22 mmol) のメタノール (8 mL) 溶液に、炭酸カリウム (1.72 g, 12.4 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通して、表題化合物1.07 g (定量的) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.32–0.38 (m, 2H), 0.62–0.68 (m, 2H), 1.24–1.29 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 3.79 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 6.81–6.85 (m, 2H), 7.38–7.43 (m, 2H).

[1262] 参考例 2 3 4

[3-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メタノール

[1263] [化335]



[1264] メチル 3-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンゾエート (2.42 g, 10.1 mmol) のTHF (25 mL) 溶液に1.5 M水素化ジイソブチルアルミニウム-トルエン溶液 (16.8 mL, 25.1 mmol) を氷冷下で滴下し、30分間攪拌した。反応液を水でクエンチした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定塩酸、10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通すことにより、表題化合物2.07 g (収率97%) を油状物として得た。

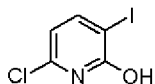
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.36–0.41 (m, 2H), 0.62–0.68 (m, 2H), 1.23–1.34 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 3.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.59 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz, 1H), 7.37 (d, J

= 2.1 Hz, 1H).

[1265] 参考例 2 3 5

6-クロロ-3-ヨードピリジン-2-オール

[1266] [化336]



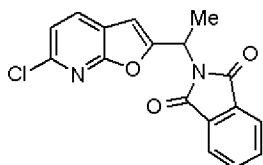
[1267] 6-クロロピリジン-2-オール (3.00 g, 23.2 mmol) と炭酸ナトリウム (4.8 g, 46.4 mmol) の水 (60 mL) 溶液に、ヨウ素 (5.84 g, 23.0 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。生じた固体をろ取し、得られた固体に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣にジイソプロピルエーテルとヘキサンを加え生じた固体をろ取し、表題化合物1.04 g (収率18%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.4 (br, 1H).

[1268] 参考例 2 3 6

2-[1-(6-クロロフロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)エチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

[1269] [化337]



[1270] 参考例 2 3 5 で得られた6-クロロ-3-ヨードピリジン-2-オール (500 mg, 1.96 mmol)、2-(1-メチルプロパ-2-イン-1-イル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (390 mg, 1.96 mmol)、ヨウ化銅 (I) (18.6 mg, 0.0980 mmol)、トリエチルアミン (1.45 mL, 9.80 mmol) THF (6.5 mL) と、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (68.7 mg, 0.0980 mmol) を用いて、参考例 2 2 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物71.9 mg

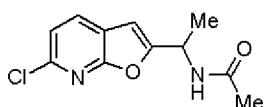
(収率11%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 5.58–5.80 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.16–7.43 (m, 1H), 7.68–7.93 (m, 5H).

[1271] 参考例 2 3 7

N-[1-(6-クロロフロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1272] [化338]



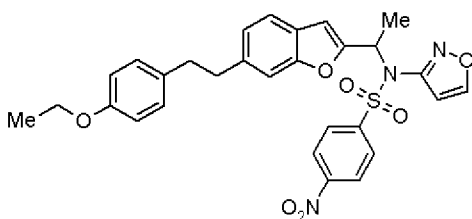
[1273] 参考例 2 3 6 で得られた2-[1-(6-クロロフロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)エチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (71.9 mg, 0.221 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液にヒドラジン-水和物 (0.5 mL, 10.0 mmol) を加え、50°Cで30分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、酢酸エチルを加え、生じた固体をろ別した。得られたろ液の溶媒をもう一度減圧留去した後、酢酸エチルを加え、生じた固体をろ別した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に酢酸エチル (3 mL) と無水酢酸 (0.100 mL, 1.05 mmol) を加え、室温で5分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物71.2 mg (定量的) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.50–1.66 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 5.23–5.47 (m, 1H), 5.86 (br, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.20–7.36 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

[1274] 参考例 2 3 8

N-(1-{6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

[1275] [化339]



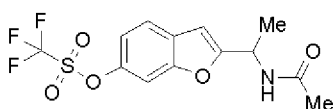
[1276] 参考例 5 2 で得られた 1-[6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノール (100 mg, 0.322 mmol)、N-(イソオキサゾール-3-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (104 mg, 0.387 mmol) とトリフェニルホスフィン (109 mg, 0.418 mmol) の無水 THF (1.5 mL) 溶液に、40% アゾジカルボン酸ジエチル-トルエン溶液 (0.190 mL, 0.418 mmol) を加え、室温で 2 日間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンからヘキサン:酢酸エチル=3:2) で精製して、表題化合物 127 mg (収率 70%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.68 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.80–2.99 (m, 4H), 4.02 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.71 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.16–8.23 (m, 2H), 8.32–8.36 (m, 1H).

[1277] 参考例 2 3 9

2-[1-(アセチルアミノ)エチル]-1-ベンゾフラン-6-イル トリフルオロメタンスルホネート

[1278] [化340]



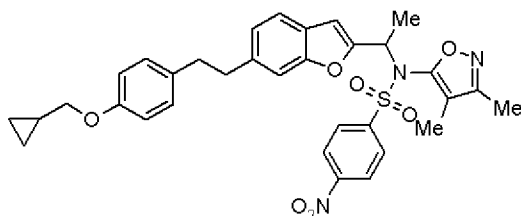
[1279] 参考例 2 7 で得られた N-[1-(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (2.21 g, 10.1 mmol)、THF (20 mL)、トリエチルアミン (3.00 mL, 20.2 mmol) と N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (5.70 g, 15.2 mmol) を用いて、参考例 1 1 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 3.13 g (収率 88%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.58 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.03 (s, 3H), 5.32–5.42 (m, 1H), 5.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

[1280] 参考例 2 4 0

N-[1-(6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]-N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

[1281] [化341]



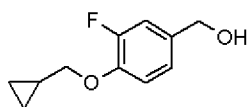
[1282] 参考例 5 2 で得られた1-{6-[2-(4-シクロプロピルフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノール (500 mg, 1.48 mmol)、N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (441 mg, 1.48 mmol)、トリフェニルホスフィン (426 mg, 1.63 mmol)、無水THF (3 mL)、40%アゾジカルボン酸ジエチル-トルエン溶液 (0.740 mL, 1.63 mmol) を用いて、参考例 2 3 8 と同様の操作を行い表題化合物125 mg (収率16%) を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.24-0.43 (m, 2H), 0.59-0.69 (m, 2H), 1.20-1.34 (m, 1H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.80-2.99 (m, 4H), 3.78 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.51 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.76-6.87 (m, 2H), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.03-7.12 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.92-8.04 (m, 2H), 8.19-8.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

[1283] 参考例 2 4 1

[4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロフェニル]メタノール

[1284] [化342]



[1285] 2-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)フェノール (1.08 g, 7.61 mmol) と炭酸カリウム (2.10 g, 15.2 mmol) のエタノール (15 mL) 懸濁液に、ブロモ

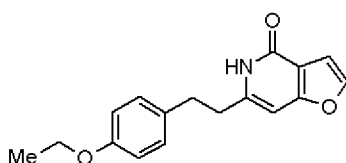
メチルシクロプロパン (1.54 g, 11.4 mmol) を加え、70°Cで4時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1 からヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) で精製して、表題化合物777 mg (収率52%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.32–0.41 (m, 2H), 0.60–0.69 (m, 2H), 1.20–1.37 (m, 1H), 1.65 (br, 1H), 3.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 6.88–6.96 (m, 1H), 7.00–7.05 (m, 1H), 7.11 (dd, $J = 11.9, 1.8$ Hz, 1H)

[1286] 参考例 2 4 2

6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

[1287] [化343]



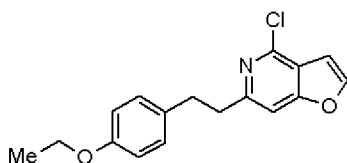
[1288] 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン (11.6 mL, 68.8 mmol) のTHF (100 mL) 溶液に、1.6 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (39.0 mL, 62.4 mmol) を-78°Cで加えた後-20°Cまで昇温し、同温度で10分間撹拌した。この溶液にN,N-ジエチル-2-メチルフラン-3-カルボキサミド (11.3 g, 62.5 mmol) のTHF (10 mL) 溶液を加え、さらに1時間撹拌した。この溶液に3-(4-エトキシフェニル)プロパンニトリル (11.5 g, 65.6 mmol) を加えて、室温で15時間撹拌した後、6規定塩酸を加えて、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた固体を酢酸エチルで洗浄して、表題化合物2.74 g (収率15%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.91–3.02 (m, 4H), 4.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.93–6.94 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 11.78 (br, 1H).

[1289] 参考例 2 4 3

4-クロロ-6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]フロ[3,2-c]ピリジン

[1290] [化344]



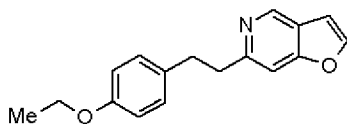
[1291] 参考例 2 4 2 で得られた 6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン (2.74 g, 9.67 mmol) とオキシ塩化リン (10 mL) を 110 °C で 30 分間撹拌した。反応液を飽和重曹水で中和した後、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 9 : 1 から 1 3 : 7) で精製して、表題化合物 2.52 g (収率 86%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.99–3.05 (m, 2H), 3.10–3.16 (m, 2H), 4.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.83 (dd, $J = 2.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H).

[1292] 参考例 2 4 4

6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]フロ[3,2-c]ピリジン

[1293] [化345]



[1294] 参考例 2 4 3 で得られた 4-クロロ-6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]フロ[3,2-c]ピリジン (2.52 g, 8.35 mmol) の酢酸 (25 mL) 溶液に亜鉛末 (5.47 g, 83.5 mmol) を加え、50 °C で 20 分間撹拌した。反応液をろ過後、濃縮して得られる残渣を飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで 2 回抽出した後、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 3

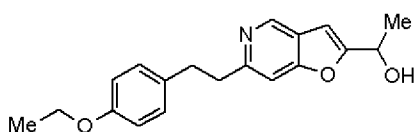
: 7 から 0 : 1) で精製して、表題化合物 2.00 g (収率 80%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.00–3.08 (m, 2H), 3.14–3.20 (m, 2H), 4.00 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.76–6.82 (m, 3H), 7.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H).

[1295] 参考例 2 4 5

1-[6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル]エタノール

[1296] [化346]



[1297] 参考例 2 4 4 で得られた 6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]フロ[3,2-c]ピリジン (401 mg, 1.50 mmol) の THF (10 mL) 溶液に 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.08 mL, 1.73 mmol) を -78°C で加えて、同温度で 15 分間撹拌した。この溶液にアセトアルデヒド (0.168 mL, 3.00 mmol) を加えた後、室温で 15 分間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 から 0 : 1) で精製して、表題化合物 399 mg (収率 85%) を油状物として得た。

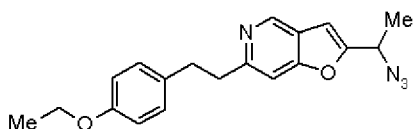
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.64 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.99–3.05 (m, 2H), 3.13–3.19 (m, 2H), 4.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.98–5.07 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 8.79 (s, 1H).

[1298] 参考例 2 4 6

2-(1-アジドエチル)-6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]フロ[3,2-c]ピリジン

[1299]

[化347]



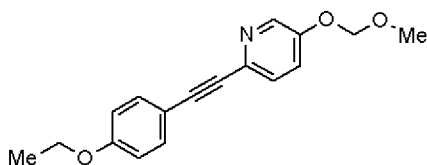
[1300] 参考例 2 4 5 で得られた 1-[6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル]エタノール (623 mg, 2.00 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、ジフェニルアジドホスフェート (0.647 mL, 3.00 mmol) と DBU (0.598 mL, 4.00 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 17 : 3 から 2 : 3) で精製して、表題化合物 622 mg (収率 92%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.00–3.05 (m, 2H), 3.14–3.20 (m, 2H), 4.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.69 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H).

[1301] 参考例 2 4 7

2-[(4-エトキシフェニル)エチニル]-5-(メトキシメトキシ)ピリジン

[1302] [化348]



[1303] 2-ブromo-5-(メトキシメトキシ)ピリジン (2.50 g, 11.5 mmol)、1-エトキシ-4-エチニルベンゼン (2.57 mL, 17.2 mmol) およびヨウ化銅 (I) (220 mg, 1.15 mmol) の THF-トリエチルアミン (20 mL–10 mL) 混合溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (807 mg, 1.15 mmol) を加えた後、アルゴン気流下 60°C で 15 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ

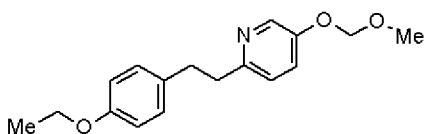
ン：酢酸エチル＝４：１から３：７）で精製して、表題化合物3.21 g（収率98%）を黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.50 (s, 3H), 4.05 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.32–7.36 (m, 1H), 7.42–7.45 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H).

[1304] 参考例 2 4 8

2-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-5-(メトキシメトキシ)ピリジン

[1305] [化349]



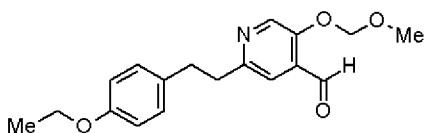
[1306] 参考例 2 4 7 で得られた2-[(4-エトキシフェニル)エチニル]-5-(メトキシメトキシ)ピリジン (3.21 g, 11.3 mmol) と10%パラジウム炭素 (50%含水量, 5.00 g) のエタノール (20 mL) -THF (10 mL) 溶液を水素雰囲気下 (常圧) で30分間撹拌した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝４：１から３：７) で精製して、表題化合物2.48 g (収率76%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.91–3.04 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 4.00 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.26 (dd, $J = 8.3, 3.0$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H).

[1307] 参考例 2 4 9

2-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-5-(メトキシメトキシ)ピリジン-4-カルバルデヒド

[1308] [化350]



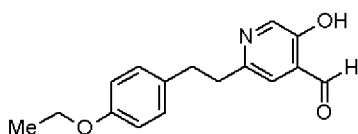
[1309] 参考例 2 4 8 で得られた 2-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-5-(メトキシメトキシ)ピリジン (2.48 g, 8.63 mmol) の THF (20 mL) 溶液に 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (6.50 mL, 10.4 mmol) を -78°C で加えて、同温度で 30 分間攪拌した。この溶液に DMF (1.00 mL, 12.9 mmol) を加えた後、0°C で 10 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、表題化合物 2.72 g (定量的) を油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.93–2.99 (m, 2H), 3.04–3.10 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 4.00 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.49 (s, 1H).

[1310] 参考例 2 5 0

2-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-5-ヒドロキシピリジン-4-カルバルデヒド

[1311] [化351]



[1312] 参考例 2 4 9 で得られた 2-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-5-(メトキシメトキシ)ピリジン-4-カルバルデヒド (2.72 g, 8.63 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、6 規定塩酸 (14 mL) を加えて 60°C で 30 分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 から 3 : 7) で精製して、表題化合物 1.85 g (収率 79%) を黄色固体として得た。

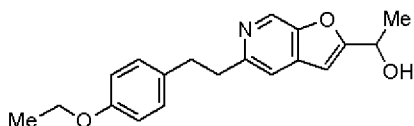
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.95–3.01 (m, 2H), 3.06–3.11 (m, 2H), 4.00 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 10.10

(s, 1H).

[1313] 参考例 2 5 1

1-[5-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-イル]エタノール

[1314] [化352]



[1315] 参考例 2 5 0 で得られた 2-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-5-ヒドロキシピリジン-4-カルバルデヒド (1.85 g, 6.82 mmol) のアセトニトリル (30 mL) 溶液に、炭酸カリウム (1.89 g, 13.7 mmol) とブromoアセトン (0.688 mL, 8.18 mmol) を加えて、85°C で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製した。得られた油状物をメタノール (20 mL) に溶解させた後、水素化ホウ素ナトリウム (258 mg, 6.82 mmol) を加えて室温で 15 分間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出後、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 から 1 : 4) で精製して、表題化合物 1.12 g (収率 52%) を黄色固体として得た。

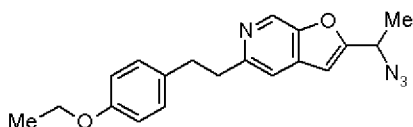
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.98–3.04 (m, 2H), 3.09–3.15 (m, 2H), 4.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.99–5.08 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 8.75 (s, 1H).

[1316] 参考例 2 5 2

2-(1-アジドエチル)-5-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]フロ[2,3-c]ピリジン

[1317]

[化353]

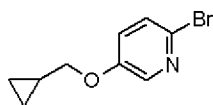


- [1318] 参考例 2 5 1 で得られた 1-[5-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-イル]エタノール (1.12 g, 3.60 mmol) のトルエン (20 mL) 溶液に、ジフェニルアジドホスフェート (1.17 mL, 5.39 mmol) と DBU (1.08 mL, 7.20 mmol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 から 1 : 4) で精製して、表題化合物 1.20 g (収率 99%) を油状物として得た。
- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.67 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.98–3.05 (m, 2H), 3.10–3.16 (m, 2H), 4.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.71 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 8.79 (s, 1H).

[1319] 参考例 2 5 3

2-ブromo-5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン

[1320] [化354]



- [1321] 6-ブromoピリジン-3-オール (5.00 g, 28.8 mmol) の DMF (50 mL) 溶液に、炭酸カリウム (7.96 g, 55.6 mmol) と (ブromoメチル)シクロプロパン (4.18 mL, 43.1 mmol) を加えて、60°C で 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で 3 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1 から 1 : 1) で精製して、表題化合物 6.32 g (収率 96%) を油状物として得た。

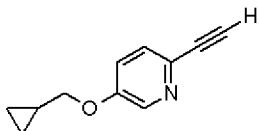
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.34–0.39 (m, 2H), 0.64–0.70 (m, 2H), 1.20–1.33 (m, 1H), 3.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.09 (dd, $J = 8.7, 3.0$ Hz, 1H), 7.35 (

d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.05 (d, $H = 3.0$ Hz, 1H).

[1322] 参考例 2 5 4

5-(シクロプロピルメトキシ)-2-エチニルピリジン

[1323] [化355]



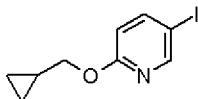
[1324] 参考例 2 5 3 で得られた 2-ブロモ-5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン (4.76 g, 20.9 mmol) を用いて、参考例 1 7 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 3.53 g (収率 97%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.35–0.40 (m, 2H), 0.64–0.71 (m, 2H), 1.21–1.34 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 3.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.13 (dd, $J = 8.7, 3.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.27 (d, $H = 3.0$ Hz, 1H).

[1325] 参考例 2 5 5

2-(シクロプロピルメトキシ)-5-ヨードピリジン

[1326] [化356]



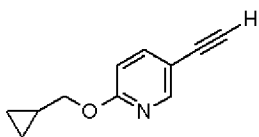
[1327] 5-ヨードピリジン-2-オール (5.32 g, 24.0 mmol) の DMF (50 mL) 溶液に、炭酸セシウム (23.4 g, 72.0 mmol) と (ブロモメチル)シクロプロパン (4.67 mL, 48.2 mmol) を加えて、60°C で 15 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で 3 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 から 1 : 4) で精製して、表題化合物 2.17 g (収率 32%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.34 (q, $J = 4.9$ Hz, 2H), 0.58–0.64 (m, 2H), 1.19–1.33 (m, 1H), 4.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 8.30 (d, $H = 2.3$ Hz, 1H).

[1328] 参考例 2 5 6

2-(シクロプロピルメトキシ)-5-エチニルピリジン

[1329] [化357]



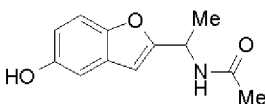
[1330] 参考例 255 で得られた 2-(シクロプロピルメトキシ)-5-ヨードピリジン (2.17 g, 7.89 mmol) を用いて、参考例 176 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 1.36 g (収率 99%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.32–0.37 (m, 2H), 0.58–0.65 (m, 2H), 1.21–1.34 (m, 1H), 3.10 (s, 1H), 4.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H).

[1331] 参考例 257

N-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1332] [化358]



[1333] 参考例 38 で得られた N-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (30 g) を超臨界クロマトグラフィー (SFC) により以下の条件を用いて光学分割し、「保持時間大 (14.1 g)」と「保持時間小 (14.1 g)」の 2 種の光学活性体を得た。

<HPLC分取条件>

カラム: CHIRALPAK AD-H (4.6 mmID × 250 mmL)

移動相: CO_2 : エタノール = 7 : 3

流速: 50 mL/min

カラム温度: 35 °C

検出: UV 220 nm

化合物注入量: 10 mg/mL (エタノール中) で 4.0 mL

<HPLC分析条件>

カラム: CHIRALPAK AD-H (4.6 mmID × 250 mmL)

移動相：CO₂：メタノール＝7：3

圧力：100 bar

流速：2.0 mL/min

カラム温度：35 °C

検出：UV 220 nm

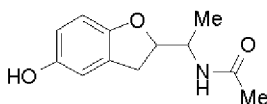
「保持時間大」の保持時間：2.01分

「保持時間小」の保持時間：1.47分

[1334] 参考例 2 5 8

N-[1-(5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1335] [化359]

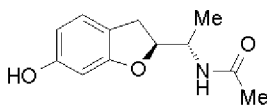


[1336] 参考例 2 5 7 で得られた保持時間大のN-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド(1.97 g, 8.99 mmol)のTHF (30 mL) -エタノール (20 mL) 混合溶液に、10%パラジウム炭素(50%含水晶, 2.00 g)を加えた後、混合物を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。パラジウム炭素をろ過して除いた後、溶媒を留去した。得られた残渣(1.99 g, 定量的)は、精製せずに次の反応にそのまま使用した。

[1337] 参考例 2 5 9

N-{(1S)-1-[(2S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}アセトアミド

[1338] [化360]



[1339] 参考例 2 3 1 で得られた (2S)-2-[(1S)-1-(アセチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル トリフルオロメタンスルホネート (保持時間大) (2.81 g, 7.96 mmol) のTHF溶液 (20 mL) に10%水酸化テトラエチル

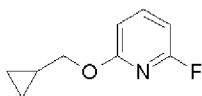
アンモニウム水溶液 (36 mL, 24 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。1規定塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた固体をヘキサンで洗浄して、表題化合物1.74 g (収率99%) を淡紅色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.85–3.01 (m, 1H), 3.05–3.20 (m, 1H), 4.23–4.39 (m, 1H), 4.60–4.85 (m, 1H), 5.54 (br, 1H), 6.26–6.37 (m, 2H), 6.90–7.00 (m, 1H).

[1340] 参考例 260

2-(シクロプロピルメトキシ)-6-フルオロピリジン

[1341] [化361]



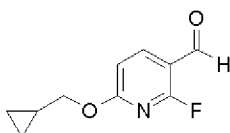
[1342] シクロプロピルメタノール (3.87 g, 47.7 mmol) のTHF (50 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (油状, 60%, 2.08 g, 52.1 mmol) を加えて、室温で20分間攪拌した。この溶液に2,6-ジフルオロピリジン (5.00 g, 43.4 mmol) を加えて室温で30分間攪拌した。水を加えて反応をクエンチした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 99 : 1 から 4 : 1) で精製して、表題化合物5.69 g (収率78%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.32–0.37 (m, 2H), 0.59–0.65 (m, 2H), 1.21–1.34 (m, 1H), 4.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.44 (dd, $J = 7.7, 2.5$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.59–7.67 (m, 1H).

[1343] 参考例 261

6-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロピリジン-3-カルバルデヒド

[1344] [化362]



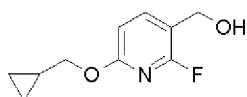
[1345] 参考例 260 で得られた 2-(シクロプロピルメトキシ)-6-フルオロピリジン (7.00 g, 41.9 mmol) の THF (100 mL) 溶液に 2.0M リチウムジイソプロピルアミド-THF 溶液 (25.0 mL, 50.2 mmol) を -78°C で加えて、同温度で 1 時間撹拌した。この溶液にギ酸エチル (5.08 mL, 62.9 mmol) を加えた後、反応液を室温で 30 分間撹拌した。水を加えて反応をクエンチした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で 2 回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1 から 3 : 1) で精製して、表題化合物 4.66 g (収率 57%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.34–0.40 (m, 2H), 0.58–0.68 (m, 2H), 1.23–1.36 (m, 1H), 4.21 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.13–8.19 (m, 1H), 10.2 (s, 1H).

[1346] 参考例 262

[6-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロピリジン-3-イル]メタノール

[1347] [化363]



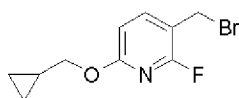
[1348] 参考例 261 で得られた 6-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロピリジン-3-カルバルデヒド (4.66 g, 23.9 mmol) の THF (50 mL) -メタノール (20 mL) 混合溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (230 mg, 5.97 mmol) を加えて室温で 10 分間撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 から 1 : 4) で精製して、表題化合物 621 mg (収率 13%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.32–0.40 (m, 2H), 0.58–0.65 (m, 2H), 1.20–1.33 (m, 1H), 4.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69–7.75 (m, 1H).

[1349] 参考例 2 6 3

3-(ブロモメチル)-6-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロピリジン

[1350] [化364]

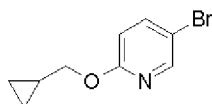


[1351] 参考例 2 6 2 で得られた [6-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロピリジン-3-イル] メタノール (200 mg, 1.01 mmol) とトリフェニルホスフィン (345 mg, 1.31 mmol) の THF (5 mL) 溶液に四臭化炭素 (504 mg, 1.52 mmol) を加えて、室温で 10 分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 から 1 : 1) で精製して、表題化合物 262 mg (定量的) を油状物として得た。

[1352] 参考例 2 6 4

5-ブromo-2-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン

[1353] [化365]



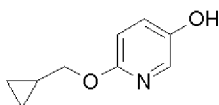
[1354] シクロプロピルメタノール (0.890 mL, 11.0 mmol) の DMF (30 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (油状, 60%, 440 mg, 11.0 mmol) を加えて、室温で 10 分間攪拌した。この溶液に 2,5-ジブromoピリジン (2.00 g, 8.46 mmol) を加えて 70°C で 1 時間攪拌した。水を加えて反応をクエンチした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 49 : 1 から 17 : 3) で精製して、表題化合物 1.88 g (収率 97%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.31–0.36 (m, 2H), 0.58–0.64 (m, 2H), 1.20–1.33 (m, 1H), 4.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H).

[1355] 参考例 2 6 5

6-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-オール

[1356] [化366]



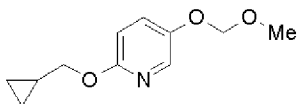
[1357] 参考例 264 で得られた 5-ブロモ-2-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン (1.88 g, 8.24 mmol) の THF (15 mL) 溶液に 1.6 M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (7.25 mL, 11.6 mmol) を -78°C で加えて、同温度で 20 分間攪拌した。この溶液にトリメチルボラン (1.29 mL, 11.6 mmol) を加えて -78°C で 30 分間攪拌した。反応液を 0°C に昇温した後、過酸化水素水 (30%、5 mL) と 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.55 mL, 12.4 mmol) を加えて 15 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 から 3 : 7) で精製して、表題化合物 855 mg (収率 62%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.30–0.35 (m, 2H), 0.57–0.63 (m, 2H), 1.19–1.32 (m, 1H), 4.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.59 (br, 1H), 6.69 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.9, 3.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H).

[1358] 参考例 266

2-(シクロプロピルメトキシ)-5-(メトキシメトキシ)ピリジン

[1359] [化367]



[1360] 参考例 265 で得られた 6-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-オール (855 mg, 5.18 mmol) と炭酸カリウム (1.44 g, 10.4 mmol) の DMF (15 mL) 懸濁液にクロロメチルメチルエーテル (0.635 mL, 7.77 mmol) を加えて室温で 1 時間攪拌した。水を加えて反応をクエンチした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

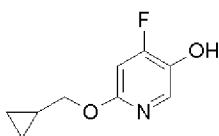
ィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1から3：2）で精製して、表題化合物789 mg（収率72%）を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.31–0.36 (m, 2H), 0.57–0.63 (m, 2H), 1.22–1.32 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 4.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.71 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 9.1, 3.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H).

[1361] 参考例 267

6-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロピリジン-3-オール

[1362] [化368]



[1363] 参考例 266 で得られた2-(シクロプロピルメトキシ)-5-(メトキシメトキシ)ピリジン (789 mg, 3.77 mmol) のTHF (10 mL) 溶液に1.6 M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (3.10 mL, 4.90 mmol) を -78°C で加えて、同温度で30分間攪拌した。この溶液にN-フルオロ-N-(フェニルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド (1.78 g, 5.66 mmol) を加えて室温で10分間攪拌した。水を加えて反応をクエンチした後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1から7：3）で精製し、2-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロ-5-(メトキシメトキシ)ピリジンを油状物として得た。この2-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロ-5-(メトキシメトキシ)ピリジンをTHF (10 mL) に溶解させ、6規定塩酸 (2.90 mL, 17.4 mmol) を加えて 50°C で1時間攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和した後、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝17：3から1：1）で精製して、表題化合物279 mg（収率40%）を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.30–0.35 (m, 2H), 0.57–0.63 (m, 2H), 1.19–1.31 (m, 1

H), 4.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.28 (br, 1H), 6.53 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H).

[1364] 参考例 268

6-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロピリジン-3-イル トリフルオロメタン
スルホネート

[1365] [化369]



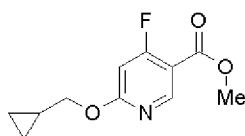
[1366] 参考例 267 で得られた 6-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロピリジン-3-オール (279 mg, 1.52 mmol) と トリエチルアミン (0.425 mL, 3.04 mmol) の THF (10 mL) 溶液に 1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-[(トリフルオロメチル)スルホニル]メタンスルホンアミド (814 mg, 2.28 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1 から 3 : 1) で精製して、表題化合物 480 mg (定量的) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.32–0.37 (m, 2H), 0.60–0.66 (m, 2H), 1.20–1.33 (m, 1H), 4.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H).

[1367] 参考例 269

メチル 6-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロピリジン-3-カルボキシレート

[1368] [化370]



[1369] 参考例 268 で得られた 6-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロピリジン-3-イル トリフルオロメタンスルホネート (480 mg, 1.52 mmol) と トリエチルアミン (0.483 mL, 3.46 mmol) の DMF (5 mL) -メタノール (2 mL) 混合溶

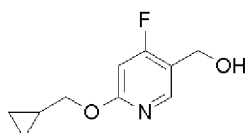
液に[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (141 mg, 0.173 mmol)を加えて、一酸化炭素雰囲気下、80°Cで1時間撹拌した。水を加えて反応をクエンチした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で2回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝19：1から7：3）で精製して、表題化合物275 mg（収率71%）を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.33–0.38 (m, 2H), 0.59–0.66 (m, 2H), 1.21–1.33 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.21 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H).

[1370] 参考例 270

[6-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロピリジン-3-イル]メタノール

[1371] [化371]



[1372] 参考例 269 で得られたメチル 6-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロピリジン-3-カルボキシレート (275 mg, 1.22 mmol) の THF (5 mL) 溶液にジイソブチルアルミニウムヒドリド (1.5 M トルエン溶液, 2.04 mL, 3.06 mL) を加えて室温で10分間撹拌した。反応液に硫酸ナトリウム10水和物を加えて30分間撹拌し、ろ過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1から0：1）で精製して、表題化合物194 mg（収率81%）を油状物として得た。

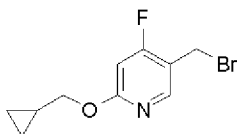
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.32–0.37 (m, 2H), 0.58–0.64 (m, 2H), 1.20–1.32 (m, 1H), 1.78 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.68 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H).

[1373] 参考例 271

5-(ブromoメチル)-2-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロピリジン

[1374]

[化372]

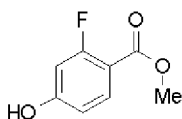


[1375] 参考例 270 で得られた [6-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロピリジン-3-イル] メタノール (200 mg, 1.01 mmol) とトリフェニルホスフィン (345 mg, 1.31 mmol) の THF (5 mL) 溶液に四臭化炭素 (504 mg, 1.52 mmol) を加えて、室温で 10 分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 から 1 : 1) で精製して、表題化合物 262 mg (定量的) を油状物として得た。

[1376] 参考例 272

2-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル

[1377] [化373]



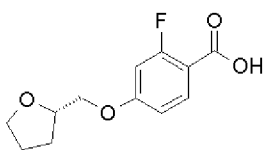
[1378] 2-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸 (50.0 g, 294 mmol) および濃硫酸 (10 mL) のメタノール (700 mL) 溶液を 90°C で 16 時間加熱攪拌した。反応溶液を濃縮後、生成した無色結晶を水で洗浄し、乾燥後、表題化合物 51 g (収率 94%) を無色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.79 (s, 3H), 6.61–6.72 (m, 2H), 7.73–7.79 (m, 1H), 10.80 (br, 1H).

[1379] 参考例 273

2-フルオロ-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]安息香酸

[1380] [化374]



[1381] (2S)-テトラヒドロフルフリルアルコール (30.0 g, 294 mmol)、参考例 272 で得られた 2-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル (50.0 g, 294 mmol)

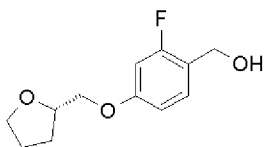
）、およびトリフェニルホスフィン（88.9 g, 339 mmol）のTHF（350 mL）溶液に40%アゾジカルボン酸ジエチル-トルエン溶液（166 mL, 339 mmol）を0℃にてゆっくりと滴下した後、室温で2時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、トリフェニルホスフィンオキシドを酢酸エチル-ヘキサンから析出させ、ガラスフィルターでろ過してトリフェニルホスフィンオキシドを取り除き、母液を濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝19：1から9：1）により精製し、無色結晶を得た。得られた無色結晶をテトラヒドロフラン（500 mL）に溶かし、8規定水酸化ナトリウム水溶液（100 mL）を加え、60℃で3時間加熱攪拌した。反応溶液を濃縮後、0℃に冷却し、6規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物60.0 g（収率85%）を無色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.60–1.71 (m, 1H), 1.75–1.92 (m, 2H), 1.94–2.06 (m, 1H), 3.69 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.77 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.96–4.09 (m, 2H), 4.12–4.20 (m, 1H), 6.84–6.92 (m, 2H), 7.78–7.84 (m, 1H), 12.85 (br, 1H).

[1382] 参考例 274

{2-フルオロ-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]フェニル}メタノール

[1383] [化375]



[1384] 参考例 273 で得られた2-フルオロ-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]安息香酸（1.00 g, 4.16 mmol）のTHF（10 mL）溶液に1 Mボラン-T HF溶液（8.3 mL, 8.3 mmol）を滴下し、室温で30分攪拌した。反応液に水をゆっくり滴下し、この溶液にさらに水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を塩

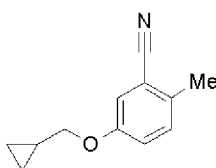
基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）に通し、溶媒を留去して、表題化合物984 mg（定量的）を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.52–1.64 (m, 1H), 1.64–1.83 (m, 2H), 1.88–2.15 (m, 2H), 3.77–3.88 (m, 1H), 3.88–4.00 (m, 3H), 4.22–4.32 (m, 1H), 4.67 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.52–6.81 (m, 2H), 7.16–7.38 (m, 1H).

[1385] 参考例 275

5-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチルベンゾニトリル

[1386] [化376]



[1387] 3-ブromo-4-メチルフェノール (5.08 g, 27.1 mmol) のDMF (30 mL) 溶液に (ブromoメチル) シクロプロパン (4.39 g, 32.5 mmol) と炭酸カリウム (7.49 g, 54.3 mmol) を加え、60°Cで終夜攪拌した。その後、水を加え、酢酸エチル-ヘキサンで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンからヘキサン：酢酸エチル=17：1）で精製し得られた油状物を次の反応に用いた。

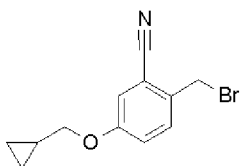
得られた油状物にN-メチルピロリドン (50 mL)、シアン化銅 (I) (4.83 g, 54.2 mmol) を加え、窒素下120°Cで終夜攪拌した。その後、水、酢酸エチルを加えて、生じた固体をセライトろ過で除去し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンからヘキサン：酢酸エチル=17：1）で精製し、表題化合物3.60 g（収率71%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.25–0.40 (m, 2H), 0.56–0.71 (m, 2H), 1.13–1.37 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.99–7.10 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

[1388] 参考例 276

2-(ブロモメチル)-5-(シクロプロピルメトキシ)ベンゾニトリル

[1389] [化377]



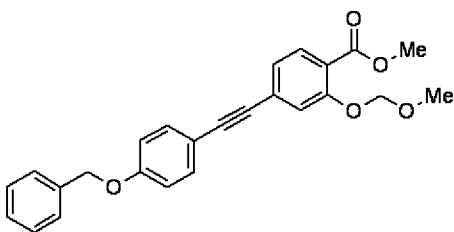
[1390] 参考例 275 で得られた 5-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチルベンゾニトリル (2.06 g, 11.0 mmol) の四塩化炭素 (40 mL) 溶液に N-ブロモスクシンイミド (2.14 g, 12.1 mmol)、2,2'-アゾジ(イソブチロニトリル) (180 mg, 1.10 mmol) を加え、終夜加熱還流した。生じた白色固体をろ過で除去し、溶媒を留去した。生じた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物 1.54 g (収率 53%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.30–0.42 (m, 2H), 0.63–0.73 (m, 2H), 1.13–1.37 (m, 1H), 3.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.05–7.15 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[1391] 参考例 277

メチル 2-(メトキシメトキシ)-4-[(4-ベンジルオキシフェニル)エチニル]ベンゾエート

[1392] [化378]



[1393] メチル 2-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾエート (5.79 g, 20.8 mmol) と 1-ベンジルオキシ-4-エチニルベンゼン (5.20 g, 25.0 mmol) を用いて、参考例 47 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 7.37 g (収率 87%) を茶色固体として得た。

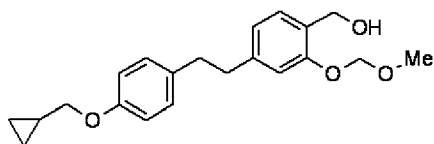
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.54 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.33–7.4

9 (m, 8H), 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[1394] 参考例 278

[4-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-2-(メトキシメトキシ)フェニル]メタノール

[1395] [化379]



[1396] 参考例 277 で得られたメチル 2-(メトキシメトキシ)-4-[(4-ベンジルオキシフェニル)エチニル]ベンゾエート (7.37 g, 18.3 mmol) と 10%パラジウム炭素 (50%含水品, 11.0 g) のエタノール (50 mL) -THF (10 mL) 溶液を水素雰囲気下 (常圧) で 2 時間攪拌した。反応液をろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣の DMF (50 mL) 溶液に炭酸カリウム (7.63 g, 55.2 mmol) とブロモメチルシクロプロパン (3.60 mL, 36.7 mmol) を加えて 60°C で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で 3 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 から 1 : 1) で精製して、メチル 4-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-2-(メトキシメトキシ)ベンゾエートを 4.69 g (収率 69%) 得た。このメチル 4-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-2-(メトキシメトキシ)ベンゾエート (4.69 g, 12.7 mmol) の THF (10 mL) 溶液を、水素化リチウムアルミニウム (481 mg, 12.7 mmol) の THF (30 mL) 懸濁液に加え、室温で 15 分間攪拌した。反応液に、水 (0.48 mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0.48 mL)、水 (1.5 mL) を順次加え、室温で 30 分間攪拌した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3 から 0 : 1) で精製して、表題化合物 4.23 g (収率 97%) を油状物として得た。

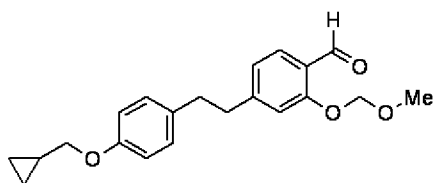
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.31–0.36 (m, 2H), 0.60–0.67 (m, 2H), 1.21–1.31 (m,

1H), 2.81–2.88 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.80–6.84 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H).

[1397] 参考例 279

4-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド

[1398] [化380]



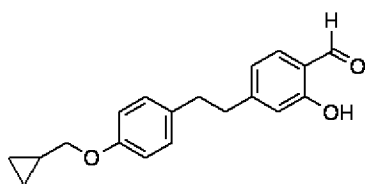
[1399] 参考例 278 で得られた [4-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-2-(メトキシメトキシ)フェニル]メタノール (4.23 g, 12.4 mmol) を用いて、参考例 49 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 3.45 g (収率 81%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.31–0.36 (m, 2H), 0.61–0.67 (m, 2H), 1.21–1.31 (m, 1H), 2.82–2.95 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 10.43 (s, 1H).

[1400] 参考例 280

4-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-2-ヒドロキシベンズアルデヒド

[1401] [化381]



[1402] 参考例 279 で得られた 4-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (3.52 g, 10.3 mmol) を用いて

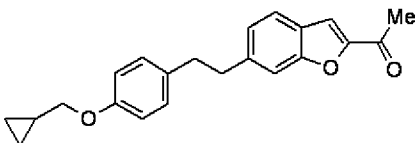
、参考例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 2.46 g (収率 81%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.31–0.36 (m, 2H), 0.60–0.67 (m, 2H), 1.20–1.33 (m, 1H), 2.86–2.94 (m, 4H), 3.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.78–6.84 (m, 4H), 7.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.83 (s, 1H), 11.02 (s, 1H).

[1403] 参考例 281

1-(6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノン

[1404] [化382]

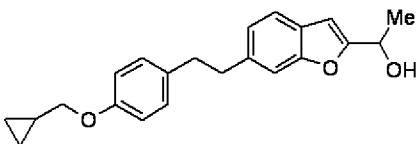


[1405] 参考例 280 で得られた 4-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.46 g, 8.30 mmol) を用いて、参考例 51 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 2.77 g (定量的) を黄色固体として得た。

[1406] 参考例 282

1-(6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノール

[1407] [化383]



[1408] 参考例 281 で得られた 1-(6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノン (2.77 g, 8.30 mmol) を用いて、参考例 52 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 2.05 g (収率 73%) を油状物として得た。

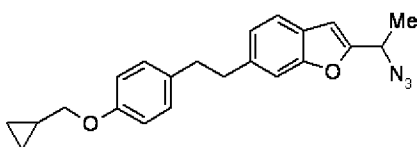
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.31–0.36 (m, 2H), 0.60–0.68 (m, 2H), 1.20–1.32 (m,

1H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.86–2.91 (m, 2H), 2.96–3.02 (m, 2H), 3.78 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.96–5.04 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.24–7.26 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

[1409] 参考例 2 8 3

2-(1-アジドエチル)-6-[2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル]-1-ベンゾフラン

[1410] [化384]



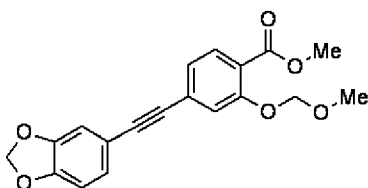
[1411] 参考例 2 8 2 で得られた 1-(6-[2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノール (2.05 g, 6.09 mmol) を用いて、参考例 2 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 2.05 g (収率 93%) を油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.31–0.36 (m, 2H), 0.60–0.66 (m, 2H), 1.20–1.31 (m, 1H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.86–2.92 (m, 2H), 2.96–3.02 (m, 2H), 3.78 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.67 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.04–7.09 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

[1412] 参考例 2 8 4

メチル 4-[(1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)エチニル]-2-(メトキシメトキシ)ベンゾエート

[1413] [化385]



[1414] メチル 2-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾエート (1.43 g, 5.13 mmol) と 5-エ

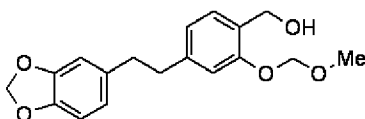
チニル-1,3-ベンゾジオキソール (900 mg, 6.16 mmol) を用いて、参考例 47 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 1.32 g (収率 75%) を茶色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.54 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 6.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[1415] 参考例 285

{4-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)フェニル}メタノール

[1416] [化386]



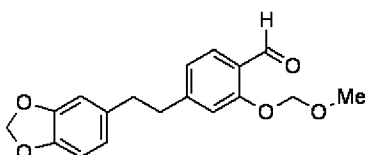
[1417] 参考例 284 で得られたメチル 4-[(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エチニル]-2-(メトキシメトキシ)ベンゾエート (1.32 g, 3.88 mmol) を用いて、参考例 48 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 1.02 g (収率 83%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.19 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.78-2.89 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 4.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.59-6.62 (m, 1H), 6.67 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

[1418] 参考例 286

4-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド

[1419] [化387]



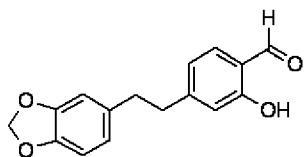
[1420] 参考例 285 で得られた {4-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)フェニル}メタノール (1.02 g, 3.22 mmol) を用いて、参考例 49 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 741 mg (収率 73%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.81–2.94 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.56–6.60 (m, 1H), 6.65 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 10.44 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H).

[1421] 参考例 287

4-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エチル]-2-ヒドロキシベンズアルデヒド

[1422] [化388]



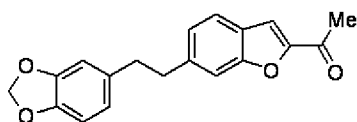
[1423] 参考例 286 で得られた 4-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (741 mg, 2.36 mmol) を用いて、参考例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 637 mg (定量的) を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.81–2.93 (m, 4H), 5.92 (s, 2H), 6.57–6.60 (m, 1H), 6.65 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.79–6.82 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 9.84 (s, 1H), 11.03 (s, 1H).

[1424] 参考例 288

1-{6-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノン

[1425] [化389]



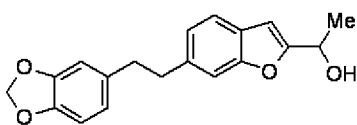
[1426] 参考例 287 で得られた 4-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エチル]-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (687 mg, 2.55 mmol) を用いて、参考例 51 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 786 mg (定量的) を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.59 (s, 3H), 2.86–2.92 (m, 2H), 3.00–3.05 (m, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.57–6.60 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[1427] 参考例 289

1-{6-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノール

[1428] [化390]



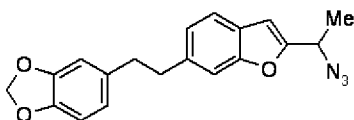
[1429] 参考例 288 で得られた 1-{6-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノン (786 mg, 2.55 mmol) を用いて、参考例 52 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 617 mg (収率 78%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.84–2.90 (m, 2H), 2.95–3.01 (m, 2H), 4.96–5.04 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.60–6.63 (m, 1H), 6.68 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[1430] 参考例 290

5-{2-[2-(1-アジドエチル)-1-ベンゾフラン-6-イル]エチル}-1,3-ベンゾジオキソール

[1431] [化391]



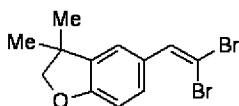
[1432] 参考例 289 で得られた 1-[6-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノール (617 mg, 1.99 mmol) を用いて、参考例 28 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 523 mg (収率 78%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.85–2.90 (m, 2H), 2.96–3.01 (m, 2H), 4.67 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 6.60–6.63 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[1433] 参考例 291

5-(2,2-ジブromoエテニル)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

[1434] [化392]



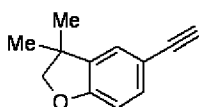
[1435] 3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-カルバルデヒド (4.18 g, 23.7 mmol) とトリフェニルホスフィン (15.5 g, 59.3 mmol) の THF (40 mL) 溶液に四臭化炭素を加えて、室温で 15 分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 49:1 から 7:3) で精製して、表題化合物 5.75 g (収率 73%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.35 (s, 6H), 4.27 (s, 2H), 6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31–7.35 (m, 2H), 7.41 (s, 1H).

[1436] 参考例 292

5-エチニル-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

[1437] [化393]



[1438] 参考例 291 で得られた 5-(2,2-ジブromoエテニル)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン (5.75 g, 17.3 mmol) の THF (40 mL) 溶液に 1.6 M n

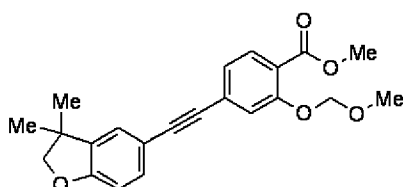
-ブチルリチウムヘキサン溶液 (23.8 mL, 38.1 mmol) を -78°C で加えて、同温度で10分間攪拌した。反応液に水を加えた後ジエチルエーテルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1から2:3) で精製して、表題化合物2.98 g (定量的) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.33 (s, 6H), 2.97 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 6.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H).

[1439] 参考例 293

メチル4-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチニル]-2-(メトキシメトキシ)ベンゾエート

[1440] [化394]



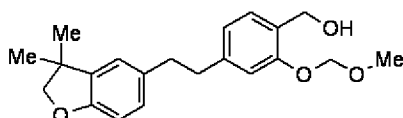
[1441] メチル 2-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾエート (3.40 g, 12.4 mmol) と参考例 292 で得られた5-エチニル-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン (2.98 g, 17.3 mmol) を用いて、参考例 47 と同様の操作を行うことにより、表題化合物3.18 g (収率69%) を茶色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.36 (s, 6H), 3.54 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.29–7.35 (m, 3H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

[1442] 参考例 294

{4-[2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)フェニル}メタノール

[1443] [化395]



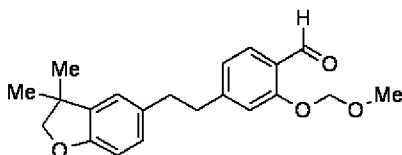
- [1444] 参考例 293 で得られたメチル 4-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチニル]-2-(メトキシメトキシ)ベンゾエート (3.18 g, 8.68 mmol) を用いて、参考例 48 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 2.50 g (収率84%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.31 (s, 6H), 2.20 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.79–2.90 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 4.67 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.82–6.94 (m, 4H), 7.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H).

- [1445] 参考例 295

4-[2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド

- [1446] [化396]



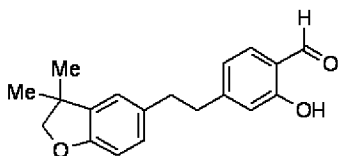
- [1447] 参考例 294 で得られた {4-[2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)フェニル}メタノール (2.50 g, 7.30 mmol) を用いて、参考例 49 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 1.85 g (収率74%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30 (s, 6H), 2.83–2.95 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.88–6.93 (m, 3H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 10.44 (s, 1H).

- [1448] 参考例 296

4-[2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-2-ヒドロキシベンズアルデヒド

- [1449] [化397]



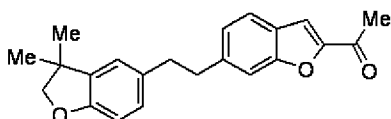
[1450] 参考例 295 で得られた 4-[2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (1.85 g, 5.43 mmol) を用いて、参考例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 1.41 g (収率 87%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30 (s, 6H), 2.84–2.92 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 6.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.79–6.83 (m, 3H), 6.91 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 9.84 (s, 1H), 11.03 (s, 1H).

[1451] 参考例 297

1-{6-[2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノン

[1452] [化398]

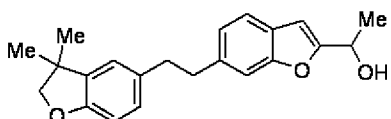


[1453] 参考例 296 で得られた 4-[2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.41 g, 4.76 mmol) を用いて、参考例 51 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 1.59 g (定量的) を黄色固体として得た。

[1454] 参考例 298

1-{6-[2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノール

[1455] [化399]



[1456] 参考例 297 で得られた 1-{6-[2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノン (1.59 g, 4.76 mmol) を用いて、参考例 52 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 1.31 g (収率 81%) を白色固体として得た。

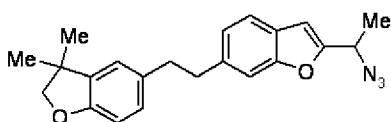
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.29 (s, 6H), 1.63 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.85–2.91 (m

, 2H), 2.95–3.01 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.96–5.04 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.69–6.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

[1457] 参考例 299

2-(1-アジドエチル)-6-[2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-1-ベンゾフラン

[1458] [化400]



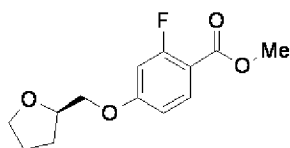
[1459] 参考例 298 で得られた 1-{6-[2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタノール (1.31 g, 3.89 mmol) を用いて、参考例 28 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 1.17 g (収率 83%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.29 (s, 6H), 1.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.86–2.92 (m, 2H), 2.96–3.02 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.67 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[1460] 参考例 300

メチル 2-フルオロ-4-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンゾエート

[1461] [化401]



[1462] (2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメタノール (1.71 g, 10.0 mmol) と参考例 272 で得られた 2-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル (1.24 g, 12

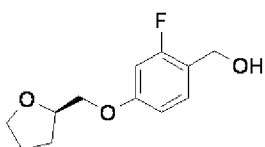
.0 mmol) を用いて、参考例 273 と同様にして表題化合物 2.49 g (収率 98%) を無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.70–1.81 (m, 1H), 1.93–2.15 (m, 3H), 3.80–4.01 (m, 7H), 4.24–4.32 (m, 1H), 6.64–6.76 (m, 2H), 7.80–7.90 (m, 1H).

[1463] 参考例 301

{2-フルオロ-4-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]フェニル}メタノール

[1464] [化402]



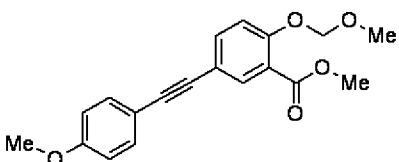
[1465] 参考例 300 で得られたメチル 2-フルオロ-4-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンゾエート (2.49 g, 9.79 mmol) の THF (20 mL) 溶液を、水素化リチウムアルミニウム (350 mg, 9.22 mmol) の THF (10 mL) 懸濁液に加え、室温で 15 分間攪拌した。反応液に、水 (0.35 mL)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (0.35 mL)、水 (1.1 mL) を順次加え、室温で 30 分間攪拌した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 から 3 : 7) で精製して、表題化合物 2.13 g (収率 96%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.67–1.81 (m, 2H), 1.90–2.12 (m, 2H), 3.80–3.97 (m, 4H), 4.24–4.30 (m, 1H), 4.67 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.63–6.73 (m, 2H), 7.25–7.31 (m, 1H).

[1466] 参考例 302

メチル 2-(メトキシメトキシ)-5-[(4-メトキシフェニル)エチニル]ベンゾエート

[1467] [化403]



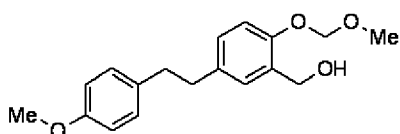
[1468] メチル 2-ヒドロキシ-5-ヨードベンゾエート (8.35 g, 30.0 mmol) と1-メトキシ-4-エチニルベンゼン (4.76 g, 36.0 mmol) を用いて、参考例 47 と同様の操作を行うことにより、表題化合物7.42 g (収率70%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.52 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.84–6.90 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.41–7.48 (m, 2H), 7.56 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H).

[1469] 参考例 303

{2-(メトキシメトキシ)-5-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]フェニル}メタノール

[1470] [化404]



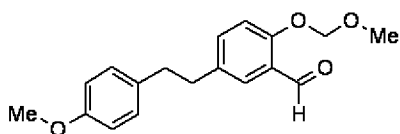
[1471] 参考例 302 で得られたメチル 2-(メトキシメトキシ)-5-[(4-メトキシフェニル)エチニル]ベンゾエート (7.42 g, 22.8 mmol) を用いて、参考例 48 と同様の操作を行うことにより、表題化合物5.43 g (収率79%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.40 (br, 1H), 2.82 (s like, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.67 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.79–6.84 (m, 2H), 6.97–7.15 (m, 5H).

[1472] 参考例 304

2-(メトキシメトキシ)-5-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンズアルデヒド

[1473] [化405]



[1474] 参考例 303 で得られた {2-(メトキシメトキシ)-5-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]フェニル}メタノール (17.0 g, 56.0 mmol) を用いて、参考例 4

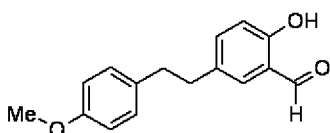
9と同様の操作を行うことにより、表題化合物14.4 g (収率85%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.78–2.90 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.77–6.85 (m, 2H), 7.03–7.13 (m, 3H), 7.29 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 10.48 (s, 1H).

[1475] 参考例 305

2-ヒドロキシ-5-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンズアルデヒド

[1476] [化406]



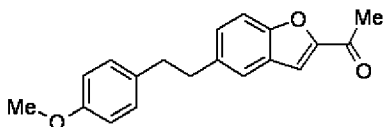
[1477] 参考例 304 で得られた2-(メトキシメトキシ)-5-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンズアルデヒド (2.48 g, 8.26 mmol) を用いて、参考例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物2.02 g (収率96%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.80–2.91 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 6.78–6.84 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.00–7.08 (m, 2H), 7.23–7.32 (m, 2H), 9.81 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).

[1478] 参考例 306

1-[5-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノン

[1479] [化407]



[1480] 参考例 305 で得られた2-ヒドロキシ-5-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンズアルデヒド (2.00 g, 7.79 mmol) を用いて、参考例 51 と同様の操作を行うことにより、表題化合物1.20 g (収率52%) を黄色固体として得た。

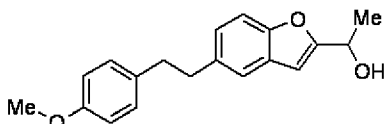
^1H NMR (CDCl_3) δ 2.60 (s, 3H), 2.86–2.94 (m, 2H), 2.96–3.04 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.2

3-7.30 (m, 1H), 7.40-7.51 (m, 3H).

[1481] 参考例 307

1-[5-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノール

[1482] [化408]



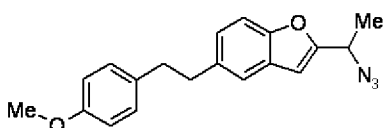
[1483] 参考例 306 で得られた 1-[5-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノール (2.43 g, 8.25 mmol) を用いて、参考例 52 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 1.95 g (収率 80%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.62 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.11 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.78-3.01 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.94-5.05 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.78-6.85 (m, 2H), 7.03-7.12 (m, 3H), 7.29-7.37 (m, 2H).

[1484] 参考例 308

2-(1-アジドエチル)-5-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン

[1485] [化409]



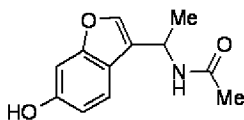
[1486] 参考例 307 で得られた 1-[5-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタノール (1.90 g, 6.40 mmol) を用いて、参考例 28 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 1.41 g (収率 69%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.83-3.01 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 4.67 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.78-6.85 (m, 2H), 7.05-7.12 (m, 3H), 7.31-7.39 (m, 2H).

[1487] 参考例 309

N-[1-(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)エチル]アセトアミド (2種)

[1488] [化410]



[1489] 参考例 4 で得られた N-[1-(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)エチル]アセトアミド (1.81 g) を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により以下の条件を用いて光学分割し、「保持時間大 (824 mg)」と「保持時間小 (764 mg)」の 2 種の光学活性体を得た。

<HPLC分取条件>

カラム: CHIRALPAK AD (50 mmID×500 mmL)

移動相: ヘキサン: エタノール = 9 : 1

流速: 80 mL/min

カラム温度: 30°C

検出: UV 220 nm

<HPLC分析条件>

カラム: CHIRALPAK AD (4.6 mmID×250 mmL)

移動相: ヘキサン: エタノール = 9 : 1

流速: 1.0 mL/min

カラム温度: 30°C

検出: UV 220 nm

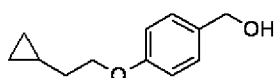
「保持時間大」の保持時間: 20.4分

「保持時間小」の保持時間: 14.6分

[1490] 参考例 3 1 0

[4-(2-シクロプロピルエトキシ)フェニル]メタノール

[1491] [化411]



[1492] 4-(2-シクロプロピルエトキシ)安息香酸 (6.20 g, 30.1 mmol) を用いて、参考例 2 7 4 と同様にして、表題化合物 5.76 g (定量的) を白色固体として

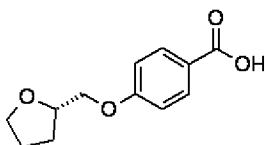
得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.08–0.15 (m, 2H), 0.44–0.52 (m, 2H), 0.75–0.95 (m, 1H), 1.60–1.75 (m, 2H), 4.04 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.85–6.94 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

[1493] 参考例 3 1 1

4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]安息香酸

[1494] [化412]



[1495] (2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメタノール(49.6 g, 486 mmol)、4-ヒドロキシ安息香酸メチル(73.9 g, 486 mmol)およびトリフェニルホスフィン(147 g, 560 mmol)のTHF(600 ml)溶液に40%アゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)のトルエン溶液(273 mL, 600 mmol)を0°Cにてゆっくりと滴下した後、室温で2時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、トリフェニルホスフィンオキシドを酢酸エチル-ヘキサンから析出させ、グラスフィルターでろ過してトリフェニルホスフィンオキシドを取り除き、母液を濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：9)で精製し、無色油状物を得た。得られた無色油状物をテトラヒドロフラン(400 ml)、メタノール(300 mL)および水(100 ml)に溶かし、8規定水酸化ナトリウム水溶液(100 ml)を加え、90°Cで2時間過熱攪拌した。反応溶液を濃縮後、0°Cに冷却し、6規定塩酸で中和し、結晶を析出させた。THFを加え結晶を溶かし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物68 g(収率51%)を無色結晶として得た。

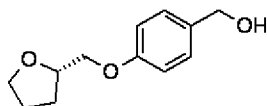
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.64–1.72 (m, 1H), 1.82–1.92 (m, 2H), 1.95–2.04 (m, 1H), 3.68 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.78 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.95–4.06 (m, 2H), 4.14–4.19 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 8.7$

Hz, 2H), 12.62 (s, 1H).

[1496] 参考例 3 1 2

{4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]フェニル}メタノール

[1497] [化413]



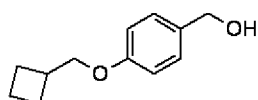
[1498] 参考例 3 1 1 で得られた 4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]安息香酸 (7.50 g, 33.7 mmol) を用いて、参考例 2 7 4 と同様にして、表題化合物 6.98 g (定量的) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.68–1.86 (m, 1H), 1.90–2.15 (m, 3H), 3.76–3.88 (m, 1H), 3.90–4.03 (m, 3H), 4.18–4.38 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H).

[1499] 参考例 3 1 3

{4-(シクロブチルメトキシ)フェニル}メタノール

[1500] [化414]



[1501] 4-(ヒドロキシメチル)フェノール (3.20 g, 25.8 mmol)、炭酸カリウム (7.12 g, 51.6 mmol)、(ブromoメチル)シクロブタン (3.75 mL, 33.6 mmol) のエタノール (50 mL) 混合物を 70°C で終夜攪拌した。水を加えて、エタノールを減圧留去し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1 から 13 : 7) で精製した後に、塩基性シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1 から 13 : 7) で精製して、溶媒を留去し、表題化合物 1.17 g (収率 23%) を油状物として得た。

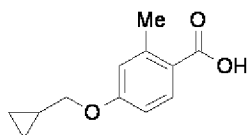
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.78–2.02 (m, 4H), 2.09–2.26 (m, 2H), 2.64–2.86 (m, 1H), 3.93 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H),

7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H).

[1502] 参考例 3 1 4

4-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチル安息香酸

[1503] [化415]



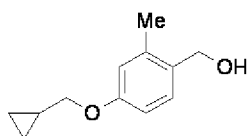
[1504] (ブROMOメチル) シクロプロパン (20.0 g, 148 mmol)、4-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸 (10.1 g, 66.4 mmol) と炭酸カリウム (22.0 g, 159 mmol) のDMF (150 mL) 懸濁液を60℃で終夜撹拌した。その後酢酸エチルを加えて静置した後、生じた沈殿をろ過で除いた。ろ液を減圧濃縮し、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にメタノール (50 mL)、水 (50 mL)、THF (100 mL) と水酸化リチウム一水和物 (3.00 g, 71.4 mmol) を加え、50℃で3時間撹拌した。室温まで冷却した後、1規定塩酸で酸性にし、生じた沈殿をろ取し、水で洗浄し、乾燥して表題化合物13.5 g (収率92%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.27–0.46 (m, 2H), 0.56–0.80 (m, 2H), 1.13–1.45 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.67–6.94 (m, 2H), 8.05 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H)

[1505] 参考例 3 1 5

[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチルフェニル]メタノール

[1506] [化416]



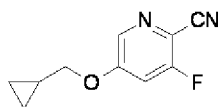
[1507] 参考例 3 1 4 で得られた4-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチル安息香酸 (1.00 g, 4.84 mmol) を用いて、参考例 2 7 4 と同様にして、表題化合物868 mg (収率94%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.25–0.45 (m, 2H), 0.55–0.73 (m, 2H), 1.17–1.32 (m, 1H), 1.46 (br, 1H), 2.35 (s, 3H), 3.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.71 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

[1508] 参考例 3 1 6

5-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロピリジン-2-カルボニトリル

[1509] [化417]



[1510] 3,5-ジフルオロピリジン-2-カルボニトリル (1.51 g, 10.8 mmol) のtert-ブタノール溶液 (30 mL) をtert-ブトキシナトリウム (1.04 g, 10.8 mmol) のtert-ブタノール溶液 (40 mL) に滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水、10%炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製して、5-tert-ブトキシ-3-フルオロピリジン-2-カルボニトリルと3-tert-ブトキシ-5-フルオロピリジン-2-カルボニトリルの混合物を1.63 g得た。得られた混合物 (1.62 g, 8.34 mmol) に4規定塩化水素-ジオキサン (40 mL) を加え、60℃で2時間攪拌後、濃縮した。得られた残渣 (1.46 g, 8.34 mmol) と炭酸カリウム (2.31 g, 16.7 mmol) のDMF (20 mL) 液に臭化シクロプロピルメチル (1.21 mL, 12.5 mmol) を加え、60℃で16時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水、10%炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：0 から 7：3) で精製して、表題化合物365 mg (収率23%) を得た。

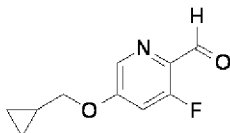
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.38–0.43 (m, 2H), 0.70–0.76 (m, 2H), 1.24–1.33 (m, 1H), 3.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.00 (dd, $J = 10.2, 2.4$ Hz, 1H), 8.22 (

dd, $J = 2.4, 1.2$ Hz, 1H).

[1511] 参考例 3 1 7

5-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロピリジン-2-カルバルデヒド

[1512] [化418]



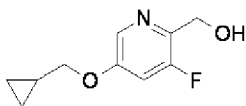
[1513] 参考例 3 1 6 で得られた5-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロピリジン-2-カルボニトリル (363 mg, 1.89 mmol) のTHF (10 mL) 溶液に1.5M水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (1.51 mL, 2.27 mmol) を氷冷下で加え、2時間攪拌した。1.5M水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (0.755 mL, 1.13 mmol) を室温で追加し、16時間攪拌した。反応終了後、硫酸ナトリウム10水和物を加えた後、酢酸エチルで希釈し、セライトろ過した。ろ液に1規定塩酸 (10 mL) を加え、室温で16時間攪拌した後、炭酸カリウムで塩基性にして酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、表題化合物252 mg (収率68%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.36–0.44 (m, 2H), 0.64–0.76 (m, 2H), 1.24–1.36 (m, 1H), 3.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.96 (dd, $J = 11.4, 2.4$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 10.10 (s, 1H).

[1514] 参考例 3 1 8

[5-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロピリジン-2-イル]メタノール

[1515] [化419]



[1516] 参考例 3 1 7 で得られた5-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロピリジン-2-カルバルデヒド (252 mg, 1.29 mmol) のメタノール (3 mL) とTHF (3 mL) 混合溶液に水素化ホウ素ナトリウム (48.8 mg, 1.29 mmol) を加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、無水

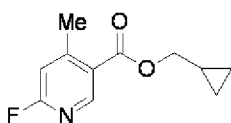
硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1から1：1）で精製して、表題化合物108 mg（収率43%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.35–0.40 (m, 2H), 0.66–0.72 (m, 2H), 1.21–1.33 (m, 1H), 3.58 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 6.96 (dd, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H).

[1517] 参考例 3 1 9

シクロプロピルメチル 6-フルオロ-4-メチルピリジン-3-カルボキシレート

[1518] [化420]



[1519] 6-フルオロ-4-メチルピリジン-3-カルボン酸 (4.94 g, 31.8 mmol)、シクロプロピルメタノール (3.78 mL, 47.8 mmol)、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン (778 mg, 6.37 mmol) のDMF (30 mL) 溶液にN-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (6.71 g, 35.0 mmol) を加え、3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）に通した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1から3：1）で精製して、表題化合物3.86 g（収率58%）を得た。

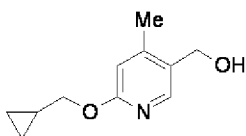
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.35–0.40 (m, 2H), 0.61–0.66 (m, 2H), 1.21–1.31 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 4.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.80 (m, 1H), 8.79 (s, 1H).

[1520] 参考例 3 2 0

[6-(シクロプロピルメトキシ)-4-メチルピリジン-3-イル]メタノール

[1521]

[化421]



[1522] 参考例 3 1 9 で得られたシクロプロピルメチル 6-フルオロ-4-メチルピリジン-3-カルボキシレート (3.85 g, 18.4 mmol)、シクロプロピルメタノール (1.75 mL, 22.1 mmol) の DMF (30 mL) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (883 mg, 22.1 mmol) を氷冷下で加え、30 分間攪拌した後、室温で 10 分攪拌した。反応液を氷でクエンチし、酢酸エチルで抽出した後、10% 炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、シクロプロピルメチル 6-(シクロプロピルメトキシ)-4-メチルピリジン-3-カルボキシレート (4.54 g, 94%) を油状物として得た。得られたシクロプロピルメチル 6-(シクロプロピルメトキシ)-4-メチルピリジン-3-カルボキシレート (4.54 g, 17.4 mmol) の THF (100 mL) 溶液に氷冷下で水素化リチウムアルミニウム (989 mg, 26.1 mmol) を加え、30 分間攪拌した。反応液に、硫酸ナトリウム十水和物をゆっくり加え、セライトろ過した。ろ液を濃縮後、酢酸エチルに溶解させ、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 から 1 : 1) で精製して、表題化合物 2.87 g (収率 85%) を得た。

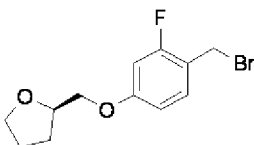
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.31–0.36 (m, 2H), 0.57–0.62 (m, 2H), 1.22–1.29 (m, 1H), 1.58 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 4.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.62 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.95 (s, 1H).

[1523] 参考例 3 2 1

(2R)-2-[[4-(ブロモメチル)-3-フルオロフェノキシ]メチル]テトラヒドロフラン

[1524]

[化422]

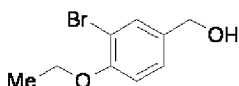


- [1525] 参考例 3 0 1 で得られた {2-フルオロ-4-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]フェニル}メタノール (630 mg, 2.78 mmol) とトリフェニルホスフィン (875 mg, 3.34 mmol) の THF (10 mL) 溶液に四臭化炭素 (1.29 g, 3.89 mmol) を加え、室温で 30 分間撹拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して (2R)-2-[[4-(ブロモメチル)-3-フルオロフェノキシ]メチル]テトラヒドロフランを 800 mg 得た。

[1526] 参考例 3 2 2

(3-ブロモ-4-エトキシフェニル)メタノール

[1527] [化423]

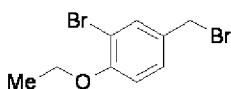


- [1528] 2-ブロモ-4-(ヒドロキシメチル)フェノール (3.00 g, 14.7 mmol)、ヨードエタン (4.60 mL, 44.3 mmol)、炭酸カリウム (6.12 g, 44.3 mmol) のエタノール (30 mL) 混合物を室温で 2 日間撹拌した。得られた反応混合物をセライトでろ過し、溶媒を減圧留去した後、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通した。溶媒を減圧留去し、(3-ブロモ-4-エトキシフェニル)メタノール (2.98 g) を白色固体として得た。

[1529] 参考例 3 2 3

2-ブロモ-4-(ブロモメチル)-1-エトキシベンゼン

[1530] [化424]



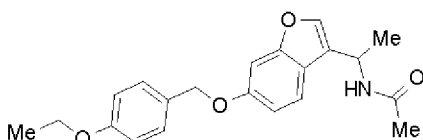
- [1531] 参考例 3 2 2 で得られた (3-ブロモ-4-エトキシフェニル)メタノール (2.98 g) にトルエン (15 mL)、トリフェニルホスフィン (4.23 g, 16.2 mmol)、四臭化炭素 (5.32 g, 16.2 mmol) を順に加えた後、室温で 30 分間撹拌し

た。得られた反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：０から７：３）で精製し２-ブロモ-4-(ブロモメチル)-1-エトキシベンゼン（2.47 g）を得た。

[1532] 実施例 1

N-(1-{6-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-3-イル}エチル)アセトアミド

[1533] [化425]



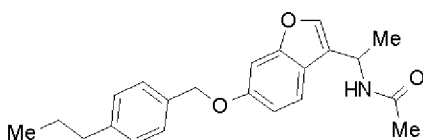
[1534] 参考例 4 で得られた N-[1-(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)エチル]アセトアミド（17.8 mg, 0.0760 mmol）の DMF（5 mL）溶液に、塩化 4-エトキシベンジル（39.0 mg, 0.228 mmol）と炭酸カリウム（52.4 mg, 0.380 mmol）を加え、60℃で 30 分間撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で 2 回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をプレパラティブシリカゲル TLC（酢酸エチル）で精製して、表題化合物 11.2 mg（収率 42%）を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 4.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.34–5.43 (1H, m), 5.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.89–6.96 (m, 3H), 7.06 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.43–7.47 (m, 2H).

[1535] 実施例 2

N-(1-{6-[(4-プロピルベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-3-イル}エチル)アセトアミド

[1536] [化426]



[1537] 参考例 4 で得られた N-[1-(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)エチル]

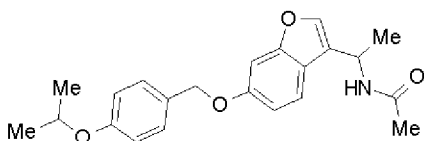
アセトアミド (42.2 mg, 0.193 mmol) のDMF (5 mL) 溶液に、参考例 5 で得られた 4-プロピルベンジルメタンスルホネート (176 mg, 0.770 mmol) と炭酸カリウム (107 mg, 0.770 mmol) を加え、70℃で30分間撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で2回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をプレパラティブシリカゲルTLC (ヘキサン：酢酸エチル= 1 : 9) で精製して、表題化合物47.3 mg (収率70%) を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.60–1.70 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 2.57–2.62 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.33–5.43 (1H, m), 5.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

[1538] 実施例 3

N-[1-(6-{[4-(1-メチルエトキシ)ベンジル]オキシ}-1-ベンゾフラン-3-イル)エチル]アセトアミド

[1539] [化427]



[1540] 参考例 4 で得られた N-[1-(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)エチル]アセトアミド (35.3 mg, 0.161 mmol) のDMF (5 mL) 溶液に、1-(クロロメチル)-4-(1-メチルエトキシ)ベンゼン (119 mg, 0.644 mmol) と炭酸カリウム (89.0 mg, 0.644 mmol) を加え、70℃で30分間撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で2回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をプレパラティブシリカゲルTLC (ヘキサン：酢酸エチル= 1 : 9) で精製して、表題化合物38.0 mg (収率64%) を白色固体として得た。

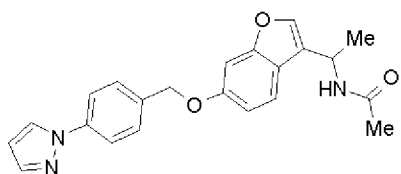
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.98 (s, 3H), 4.49–4.61 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 5.33–5.42 (1H, m), 5.6

8 (br, 1H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.94 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

[1541] 実施例 4

N-[1-(6-{[4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル]オキシ}-1-ベンゾフラン-3-イル)エチル]アセトアミド

[1542] [化428]



[1543] 参考例 4 で得られた N-[1-(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)エチル]アセトアミド (35.0 mg, 0.160 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]メタノール (41.8 mg, 0.240 mmol) とトリフェニルホスフィン (63.0 mg, 0.240 mmol)、2.2 M アゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液 (0.110 mL, 0.240 mmol) を加えて、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、分取 HPLC を用いて精製し、表題化合物 29.4 mg (収率 33%) を白色固体として得た。

[1544] <分取 HPLC 条件>

分取システム：Waters 大量分取システム (UV Purification System)

カラム：Develosil ODS-UG-10

カラム温度：室温 (25°C)

検出：UV 220 nm

移動層：A (0.1% トリフルオロ酢酸水溶液)、B : 0.1% トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液

グラディエント：0.00 min (A/B=95/5)、1.00 min (A/B=95/5)、2.00 min (A/B=80/20)、5.00 min (A/B=5/95)、5.10 min (A/B=0/100)、7.00 min (A/B=100/0)

流速：150 mL/min

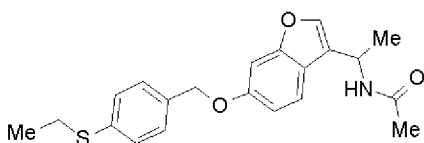
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.59 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 5.13 (s, 2H)

, 5.35–5.44 (1H, m), 5.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 2.5, 1.9$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

[1545] 実施例 5

N-[1-(6-{[4-(エチルスルファニル)ベンジル]オキシ}-1-ベンゾフラン-3-イル)エチル]アセトアミド

[1546] [化429]



[1547] 参考例 4 で得られた N-[1-(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)エチル]アセトアミド (35.0 mg, 0.161 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、1-(クロロメチル)-4-(エチルスルファニル)ベンゼン (120 mg, 0.664 mmol) と炭酸カリウム (89.0 mg, 0.644 mmol) を加え、70°C で 20 分間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で 2 回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をプレパラティブシリカゲル TLC (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 8) で精製して、表題化合物 50.1 mg (収率 94%) を白色固体として得た。

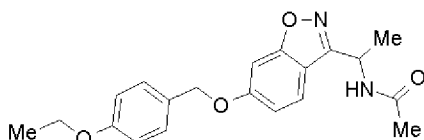
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.58 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.95 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.33–5.43 (1H, m), 5.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.29–7.38 (m, 4H), 7.43 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

[1548] 実施例 6

N-(1-{6-[4-エトキシベンジル]オキシ}-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)エチル)アセトアミド

[1549]

[化430]



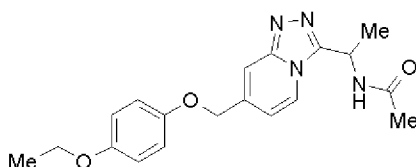
[1550] 参考例 10 で得られた N-[1-(6-ヒドロキシ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)エチル]アセトアミド (470 mg, 2.13 mmol) と炭酸カリウム (447 mg, 3.20 mmol) の DMF (5 mL) 液に塩化 4-エトキシベンジル (364 mg, 2.13 mmol) を加え、70°C で 30 分間加熱撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を酢酸エチルで粉末にすることにより、表題化合物 103 mg (収率 14%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.65 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 4.04 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.61 (m, 1H), 5.57 (1H, s), 6.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.97 (dd, $J = 1.8, 9.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H).

[1551] 実施例 7

N-(1-[7-[(4-エトキシフェノキシ)メチル][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2-イル]エチル)アセトアミド

[1552] [化431]



[1553] 参考例 13 で得られた N-[2-(2-{4-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]ピリジン-2-イル}ヒドラジノ)-1-メチル-2-オキソエチル]アセトアミド (166 mg, 0.446 mmol)、トリフェニルホスフィン (140 mg, 0.535 mmol) とアジド (トリメチル) シラン (0.0710 mL, 0.535 mmol) の THF (3 mL) 溶液に 40% アゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液 (0.243 mL, 0.535 mmol) を氷冷下で加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、生じた粉末を集めて

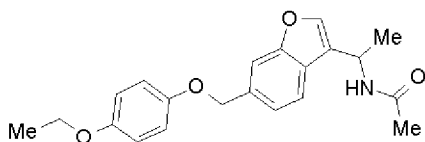
、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルで順次洗浄することにより、表題化合物96.7 mg (収率61%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.28 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.64 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.93 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.56 (m, 1H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

[1554] 実施例 8

N-(1-{6-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-3-イル}エチル)アセトアミド

[1555] [化432]



[1556] 参考例 22 で得られた3-(1-アジドエチル)-6-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-1-ベンゾフラン (114 mg, 0.338 mmol) のTHF (3 mL) と水 (0.3 mL) の溶液に、トリフェニルホスフィン (132 mg, 0.507 mmol) を加えた。その後50°Cで終夜撹拌した。反応液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、乾燥剤をろ別し、無水酢酸 (0.064 mL, 0.68 mmol) を加えた。室温で5分間撹拌した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンからヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 4)、プレパラティブシリカゲルTLC (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 3) で精製して、表題化合物6.4 mg (収率5%) を白色固体として得た。

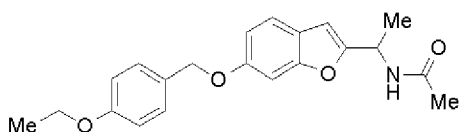
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 3.98 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.39–5.48 (m, 1H), 5.57 (1H, s, 1H), 6.82 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49–7.66 (m, 3H).

[1557] 実施例 9

N-(1-{6-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)ア

セトアミド

[1558] [化433]



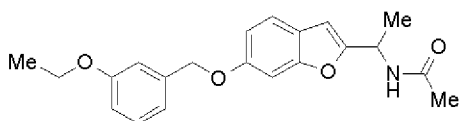
[1559] p-エトキシベンジルアルコール (416 mg, 2.74 mmol) のトルエン (1 mL) 溶液に塩化チオニル (1.0 mL) を加えた。その溶液を室温で10分間撹拌した後、溶媒を留去した。得られた残渣にDMF (1 mL)、参考例27で得られたN-[1-(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (200 mg, 0.913 mmol)、60%水素化ナトリウム (55 mg, 1.37 mmol) を加えた。反応混合液を室温で30分間撹拌した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1から酢酸エチル) で精製し、ジエチルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物155 mg (収率48%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.55 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 4.04 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.25–5.37 (m, 1H), 5.79 (br, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.89–6.92 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.35–7.38 (m, 3H).

[1560] 実施例10

N-(1-{6-[(3-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド

[1561] [化434]



[1562] m-エトキシベンジルアルコール (276 mg, 1.82 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液に塩化チオニル (0.66 mL) を加えた。その溶液を室温で5分間撹拌した

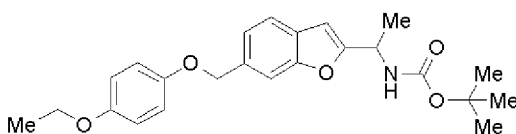
後、溶媒を留去した。得られた残渣にDMF (2 mL)、参考例 27 で得られたN-[1-(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (200 mg, 0.913 mmol)、炭酸カリウム (252 mg, 1.82 mmol) を加えた。反応混合液を50°Cで終夜攪拌した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンからヘキサン：酢酸エチル=2：3) で精製し、ジイソプロピルエーテルとヘキサンで粉末にすることにより、表題化合物60.9 mg (収率19%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.26 – 5.37 (m, 1H), 5.78 (br, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 6.90–6.95 (m, 1H), 6.98–7.05 (m, 3H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

[1563] 実施例 11

tert-ブチル (1-{6-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)カルバメート

[1564] [化435]



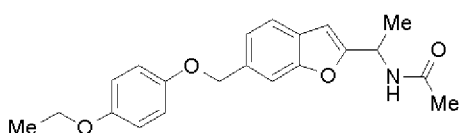
[1565] 参考例 30 で得られたtert-ブチル {1-[6-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}カルバメート (88.0 mg, 0.302 mmol) と4-エトキシフェノール (62.6 mg, 0.453 mmol)、トリフェニルホスフィン (119 mg, 0.453 mmol) のTHF (5 mL) 溶液に、2.2 Mアゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液 (0.210 mL, 0.460 mmol) を加えて、室温で15分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、プレパラティブシリカゲルTLC (ヘキサン：酢酸エチル=1：9) で精製して、表題化合物55.2 mg (収率44%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.97 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.86–4.90 (m, 1H), 5.00 (br, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.80–6.84 (m, 2H), 6.88–6.93 (m, 2H), 7.24–7.26 (m, 1H), 7.48–7.51 (m, 2H).

[1566] 実施例 1 2

N-(1-{6-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド

[1567] [化436]



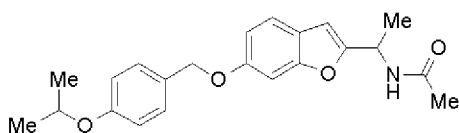
[1568] 実施例 1 1 で得られたtert-ブチル (1-{6-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)カルバメート (49.5 mg, 0.121 mmol) の4規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (5 mL) を室温で30分間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をピリジン (3 mL) -無水酢酸 (3 mL) に溶解させて室温で15分間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、プレパラティブシリカゲルTLC (ヘキサン：酢酸エチル=1：3) で精製して、表題化合物 16.7 mg (収率39%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.98 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 5.11 (s, 2H), 5.31–5.40 (m, 1H), 5.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.80–6.85 (m, 2H), 6.88–6.93 (2H, m), 7.24–7.27 (m, 1H), 7.48–7.54 (m, 2H).

[1569] 実施例 1 3

N-[1-(6-{[4-(1-メチルエトキシ)ベンジル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1570] [化437]



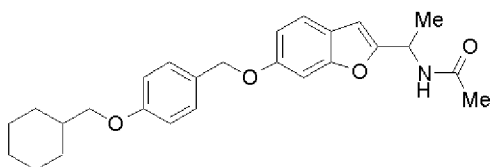
[1571] 4-(1-メチルエトキシ)ベンジルアルコール (291 mg, 1.81 mmol)、参考例 27 で得られたN-[1-(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (200 mg, 0.913 mmol)、炭酸カリウム (251 mg, 1.81 mmol) を用いて、実施例 10 と同様の操作を行うことにより、表題化合物185 mg (収率55%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.34 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 1.53–1.57 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 4.49–4.62 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 5.25–5.38 (m, 1H), 5.75 (br, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.87–6.95 (m, 3H), 7.04 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.27–7.41 (m, 3H).

[1572] 実施例 14

N-[1-(6-{[4-(シクロヘキシルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1573] [化438]



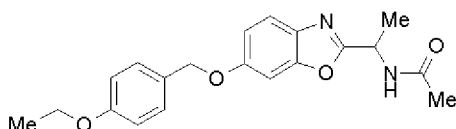
[1574] 4-(シクロヘキシルメトキシ)ベンジルアルコール (398 mg, 1.81 mmol)、参考例 27 で得られたN-[1-(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (200 mg, 0.913 mmol)、炭酸カリウム (251 mg, 1.81 mmol) を用いて、実施例 10 と同様の操作を行うことにより、表題化合物286 mg (収率74%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90–1.43 (m, 5H), 1.49–1.59 (m, 3H), 1.65–1.92 (m, 6H), 2.01 (s, 3H), 3.76 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.22–5.41 (m, 1H), 5.75 (br, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.85–6.95 (m, 3H), 7.04 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.31–7.42 (m, 3H).

[1575] 実施例 15

N-(1-{6-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}エチル)アセトアミド

[1576] [化439]



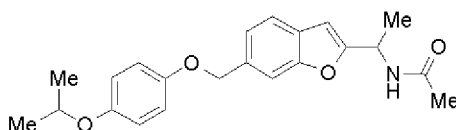
[1577] 参考例 33 で得られた N-[1-(6-(ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)エチル)アセトアミド (103 mg, 0.468 mmol)、炭酸カリウム (97.0 mg, 0.702 mmol) と塩化 4-エトキシベンジル (79.8 mg, 0.468 mmol) を用いて、実施例 6 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 120 mg (収率 72%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.61–1.66 (m, 5H), 2.08 (s, 3H), 4.04 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.38 (m, 1H), 6.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[1578] 実施例 16

N-[1-(6-{[4-(1-メチルエトキシ)フェノキシ]メチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1579] [化440]



[1580] 参考例 30 で得られた tert-ブチル {1-[6-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}カルバメート (280 mg, 0.962 mmol)、4-(1-メチルエトキシ)フェノール (220 mg, 1.44 mmol) およびトリフェニルホスフィン (378 mg, 1.44 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、2.2 M アゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液 (0.660 mL, 1.45 mmol) を加えて、室温で 15 分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1 から 3 : 2) で精製して、tert-ブチル [1-(6-{[4-(1-メチルエトキシ)フェノキシ]メチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エ

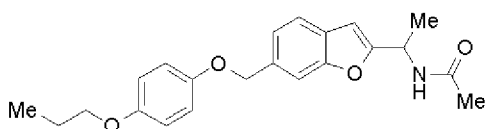
チル]カルバメートを油状物として得た。この油状物の4規定塩化水素－酢酸エチル溶液（8 mL）を室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をピリジン（5 mL）－無水酢酸（5 mL）に溶解させて室温で15分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1から酢酸エチル）で精製して、表題化合物125 mg（収率42%）を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 4.35–4.45 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.30–5.40 (m, 1H), 5.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.80–6.85 (m, 2H), 6.87–6.91 (m, 2H), 7.26 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.48–7.52 (m, 2H).

[1581] 実施例 17

N-(1-[6-[(4-プロポキシフェノキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)アセトアミド

[1582] [化441]



[1583] 参考例 30 で得られた tert-ブチル {1-[6-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}カルバメート (280 mg, 0.962 mmol) と 4-プロポキシフェノール (220 mg, 1.44 mmol)、トリフェニルホスフィン (378 mg, 1.44 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、2.2 M アゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液 (0.660 mL, 1.45 mmol) を加えて、室温で15分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝19：1から3：2）で精製して、tert-ブチル (1-[6-[(4-プロポキシフェノキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)カルバメートを油状物として得た。この油状物の4規定塩化水素－酢酸エチル溶液（8 mL）を室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をピリジン（5 mL）－無水酢酸（5 mL）に溶解させて室温で15分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢

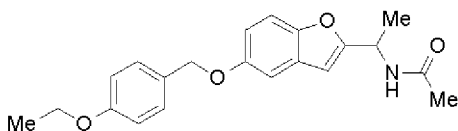
酸エチル＝１：１から酢酸エチル）で精製して、表題化合物76.9 mg（収率22%）を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.72–1.84 (2H, m), 2.02 (s, 3H), 3.86 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.31–5.40 (m, 1H), 5.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.81–6.85 (m, 2H), 6.88–6.92 (m, 2H), 7.26 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.49–7.52 (m, 2H).

[1584] 実施例 18

N-(1-[5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)アセトアミド

[1585] [化442]



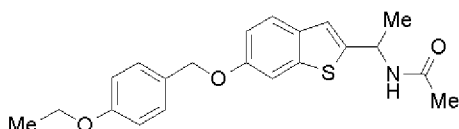
[1586] 参考例 38 で得られた N-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (50.0 mg, 0.228 mmol) の無水 DMF (1 mL) 溶液に、塩化 4-エトキシベンジル (77.6 mg, 0.456 mmol)、炭酸カリウム (62.9 mg, 0.456 mmol) を加えた。反応混合液を 50°C で終夜撹拌した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。その溶液をシリカゲルに通して、溶媒を減圧留去し、得られた白色固体をジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物 62.4 mg（収率 77%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 4.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.26–5.40 (m, 1H), 5.79 (br, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.84–6.96 (m, 3H), 7.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.28–7.39 (m, 3H).

[1587] 実施例 19

N-(1-[6-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾチオフェン-2-イル]エチル)アセトアミド

[1588] [化443]



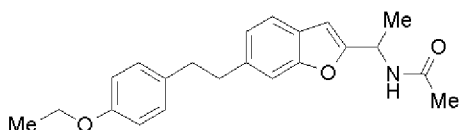
[1589] 参考例 46 で得られた N-[1-(6-(4-(2-ヒドロキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)エチル)アセトアミド (53.6 mg, 0.228 mmol)、無水 DMF (1 mL)、塩化 4-エトキシベンジル (77.6 mg, 0.456 mmol)、炭酸カリウム (62.9 mg, 0.456 mmol) を用いて、実施例 18 と同様の操作を行い、表題化合物 59.5 mg (収率 71%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 4.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 5.36–5.50 (m, 1H), 5.70 (br, 1H), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.02 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H).

[1590] 実施例 20

N-(1-{6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド

[1591] [化444]



[1592] 参考例 53 で得られた 2-(1-アジドエチル)-6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン (237 mg, 0.707 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (278 mg, 1.06 mmol) を加えて、60°C で 30 分間攪拌した。反応液に水 (0.5 mL) を加えて、60°C で 15 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) と二炭酸ジ-tert-ブチル (0.20 mL, 0.870 mmol) を加えて、室温で 15 分間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト

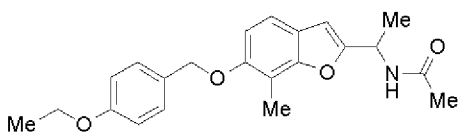
グラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1から1：1）で精製して、tert-ブチル（1-[6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)カルバメートを240 mg得た。これを4規定塩化水素－酢酸エチル（5 mL）に溶解させ、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をピリジン（3 mL）－無水酢酸（3 mL）に溶解させて室温で15分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1から酢酸エチル）で精製して、表題化合物179 mg（収率72%）を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.85–2.90 (m, 2H), 2.95–3.01 (m, 2H), 4.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.27–5.37 (m, 1H), 5.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[1593] 実施例 2 1

N-(1-[6-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-7-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)アセトアミド

[1594] [化445]



[1595] 参考例 5 7 で得られた2-(1-アジドエチル)-6-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-7-メチル-1-ベンゾフラン（227 mg, 0.646 mmol）のTHF（10 mL）溶液に、トリフェニルホスフィン（255 mg, 0.969 mmol）を加えて、60°Cで30分間攪拌した。反応液に水（0.1 mL）を加えて、60°Cで15時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1から3：7）で精製して、1-[6-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-7-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]エタンアミンを得た。これをピリジン（3 mL）－無水酢酸（3 mL）に溶解させて室温で15分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、酢酸エチルで洗浄し、表題化合物67.5 mg（収

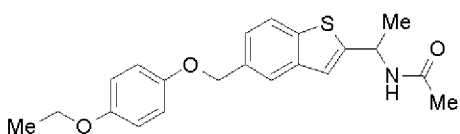
率28%)を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.55–1.57 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 5.27–5.37 (m, 1H), 5.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.89–6.91 (m, 3H), 7.22–7.29 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H).

[1596] 実施例 2 2

N-(1-[5-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-1-ベンゾチオフェン-2-イル]エチル)アセトアミド

[1597] [化446]



[1598] 参考例 6 2 で得られた tert-ブチル {1-[5-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル]エチル}カルバメート (384 mg, 1.25 mmol) と 4-エトキシフェノール (259 mg, 1.88 mmol)、トリフェニルホスフィン (494 mg, 1.88 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、2.2 M アゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液 (0.855 mL, 1.88 mmol) を加えて、室温で 15 分間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 から 1 : 1) で精製して、tert-ブチル (1-[5-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-1-ベンゾチオフェン-2-イル]エチル)カルバメートを油状物として得た。この油状物の 4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (5 mL) を室温で 30 分間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をピリジン (3 mL) - 無水酢酸 (3 mL) に溶解させて室温で 15 分間撹拌した。溶媒を減圧留去した後、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物 135 mg (収率 44%) を白色固体として得た。

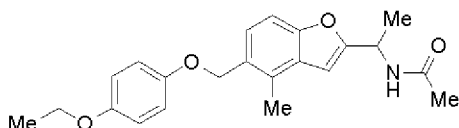
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.98 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.43–5.52 (m, 1H), 5.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.80–6.84 (m, 2H), 6.88–6.92 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H)

, 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

[1599] 実施例 2 3

N-(1-{5-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-4-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド

[1600] [化447]



[1601] 参考例 6 8 で得られたtert-ブチル {1-[5-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}カルバメート (85.6 mg, 0.281 mmol)、4-エトキシフェノール (58.1 mg, 0.421 mmol) およびトリフェニルホスフィン (110 mg, 0.421 mmol) のTHF (5 mL) 溶液に、2.2 Mアゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液 (0.191 mL, 0.421 mmol) を加えて、室温で15分間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1から1：1) で精製して、tert-ブチル (1-[5-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-4-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)カルバメートを油状物として得た。この油状物の4規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) を室温で30分間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をピリジン (3 mL)-無水酢酸 (3 mL) に溶解させて室温で15分間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、分取HPLCを用いて精製して表題化合物3.00 mg (収率6.6%) を白色固体として得た。

[1602] <分取HPLC条件>

分取システム：Waters大量分取システム(UV Purification System)

カラム：Develosil ODS-UG-10

カラム温度：室温(25°C)

検出：UV 220 nm

移動層：A (0.1%トリフルオロ酢酸水溶液)、B：0.1%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液

グラディエント：0.00 min(A/B=95/5)、1.00 min(A/B=95/5)、2.00min(A/B=8

0/20)、5.00min(A/B=5/95)、5.10 min(A/B=0/100)、7.00min(A/B=100/0)

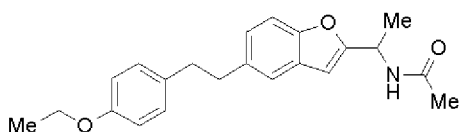
流速 : 150 mL/min

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.99 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.34–5.41 (m, 1H), 5.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.82–6.86 (m, 2H), 6.89–6.94 (m, 2H), 7.23–7.32 (m, 2H).

[1603] 実施例 2 4

N-(1-[5-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)アセトアミド

[1604] [化448]



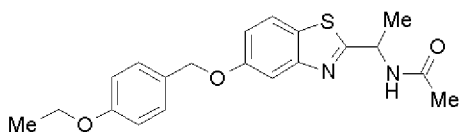
[1605] 参考例 7 5 で得られた2-(1-アジドエチル)-5-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン (400 mg, 1.19 mmol) のTHF (5 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (469 mg, 1.79 mmol) を加えて、60°Cで30分間攪拌した。反応液に水 (0.1 mL) を加えて、60°Cで15時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 から 1 : 4) で精製して、1-[5-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタンアミンを得た。これをピリジン (3 mL) -無水酢酸 (3 mL) に溶解させて室温で15分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、ジエチルエーテルで洗浄し、表題化合物251 mg (収率60%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.83–2.89 (m, 2H), 2.93–2.98 (m, 2H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.29–5.39 (m, 1H), 5.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.04–7.08 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

[1606] 実施例 2 5

N-(1-{5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル}エチル)アセトアミド

[1607] [化449]



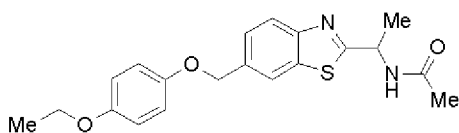
[1608] 参考例 80 で得られた N-[1-(5-ヒドロキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)エチル]アセトアミド (10.5 mg, 0.0444 mmol)、炭酸カリウム (18.4 mg, 0.133 mmol) と塩化4-エトキシベンジル (7.6 mg, 0.044 mmol) を用いて、実施例 6 と同様の操作を行い、酢酸エチルで粉末にすることにより、表題化合物 7.4 mg (収率 45%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 4.04 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.46 (m, 1H), 6.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.08 (dd, $J = 2.7$, 8.7 Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[1609] 実施例 26

N-(1-{6-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル}エチル)アセトアミド

[1610] [化450]



[1611] 参考例 85 で得られた N-[1-[6-(ヒドロキシメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]エチル]アセトアミド (150 mg, 0.599 mmol)、4-エトキシフェノール (99.3 mg, 0.719 mmol) とトリフェニルホスフィン (189 mg, 0.719 mmol) の THF (6 mL) 溶液に、2.2 M アゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液 (0.327 mL, 0.719 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸

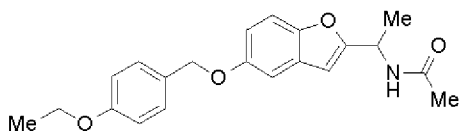
エチル＝１：１から酢酸エチル）で精製し、少量の酢酸エチルで粉末にすることにより、表題化合物25.7 mg（収率12%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.68 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.97 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.48 (m, 1H), 6.40 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 1.5, 8.4$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

[1612] 実施例 27

N-(1-[5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)アセトアミドの光学活性体（２種）

[1613] [化451]



[1614] 実施例 18 で得られたN-(1-[5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)アセトアミド（478 mg）を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により以下の条件を用いて光学分割し、「保持時間大（233 mg）」と「保持時間小（231 mg）」の２種の光学活性体を得た。

[1615] <HPLC分取条件>

カラム：CHIRALPAK AS（50 mmID×500 mmL）

移動相：ヘキサン：エタノール＝１：９

流速：45 mL/min

カラム温度：25 °C

検出：UV 220 nm

化合物注入量：478 mg/96 mL

[1616] <HPLC分析条件>

カラム：CHIRALPAK AS（4.6 mmID×250 mmL）

移動相：ヘキサン：エタノール＝１：９

流速：1.0 mL/min

カラム温度 : 30 °C

検出 : UV 220 nm

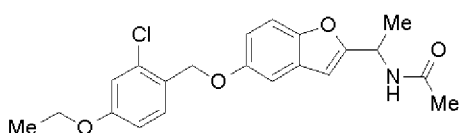
「保持時間大」の保持時間 : 27.24分

「保持時間小」の保持時間 : 12.28分

[1617] 実施例 28

N-(1-[5-[(2-クロロ-4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)アセトアミド

[1618] [化452]



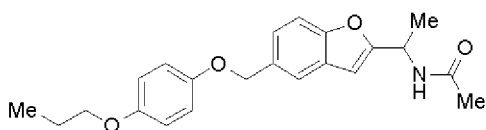
[1619] 参考例 38 で得られた N-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (100 mg, 0.456 mmol)、無水 DMF (1 mL)、1-(ブROMOメチル)-2-クロロ-4-エトキシベンゼン (291 mg, 1.17 mmol)、炭酸カリウム (126 mg, 0.913 mmol) を用いて、実施例 18 と同様の操作を行い、表題化合物 88 .6 mg (収率 50%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.24–5.41 (m, 1H), 5.78 (br, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)

[1620] 実施例 29

N-(1-[5-[(4-プロポキシフェノキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)アセトアミド

[1621] [化453]



[1622] 参考例 90 で得られた N-[1-[5-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]

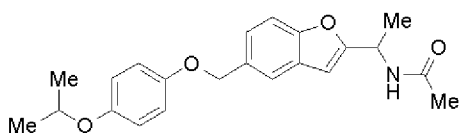
ル]エチル}アセトアミド (500 mg, 2.14 mmol)、4-プロポキシフェノール (487 mg, 3.21 mmol)、トリフェニルホスフィン (841 mg, 3.21 mmol)、THF (4.3 mL)、2.2 Mアゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液 (1.5 mL, 3.2 mmol) を用いて、実施例 11 と同様の方法を用い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 276 mg (収率 35%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.72–1.84 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 3.86 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.31–5.41 (m, 1H), 5.79 (br, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

[1623] 実施例 30

N-[1-(5-{[4-(1-メチルエトキシ)フェノキシ]メチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1624] [化454]



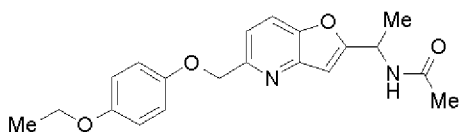
[1625] 参考例 90 で得られた N-[1-[5-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミド (500 mg, 2.14 mmol)、4-(1-メチルエトキシ)フェノール (487 mg, 3.21 mmol)、トリフェニルホスフィン (841 mg, 3.21 mmol)、THF (4.3 mL)、2.2 Mアゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液 (1.5 mL, 3.2 mmol) を用いて、実施例 11 と同様の方法を用い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 299 mg (収率 38%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30 (d, $J = 5.5$ Hz, 6H), 1.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.03 (s, 3H), 4.35–4.48 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.31–5.41 (m, 1H), 5.79 (br, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

[1626] 実施例 31

N-(1-{5-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]フロ[3,2-b]ピリジン-2-イル}エチル)アセトアミド

[1627] [化455]



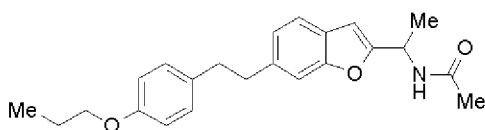
[1628] 参考例 9 6 で得られた2-(1-アジドエチル)-5-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]フロ[3,2-b]ピリジン (118 mg, 0.351 mmol) のTHF (5 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (155 mg, 0.590 mmol) を加えて、60°Cで30分間撹拌した。反応液に水 (0.1 mL) を加えて、60°Cで15時間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、1-{5-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]フロ[3,2-b]ピリジン-2-イル}エタンアミンを得た。これをピリジン (2 mL) -無水酢酸 (2 mL) に溶解させて室温で15分間撹拌した。溶媒を減圧留去した後、酢酸エチルで洗浄し、表題化合物72.7 mg (2-(1-アジドエチル)-5-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]フロ[3,2-b]ピリジンからの収率58%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 3.97 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.37-5.47 (m, 1H), 5.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.79-6.85 (m, 2H), 6.88-6.93 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[1629] 実施例 3 2

N-(1-{6-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド

[1630] [化456]



[1631] 参考例 1 0 4 で得られた1-{6-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]-1-ベン

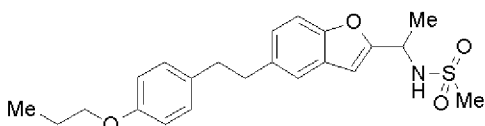
ゾフラン-2-イル}エタンアミン (320 mg, 0.989 mmol) のピリジン (3 mL) - 無水酢酸 (3 mL) 溶液を室温で15分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 から 1 : 4) で精製して、表題化合物197 mg (収率54%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.55 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 1.74–1.86 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.85–2.91 (m, 2H), 2.96–3.01 (m, 2H), 3.90 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.29–5.39 (m, 1H), 5.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.03 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[1632] 実施例 3 3

N-(1-[5-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)メタンスルホンアミド

[1633] [化457]



[1634] 参考例 104 で得られた1-[6-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタンアミン (325 mg, 1.01 mmol) のTHF (5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.282 mL, 2.02 mmol) と塩化メタンスルホニル (0.0940 mL, 1.20 mmol) を加え、室温で10分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 から 2 : 3) で精製して、表題化合物225 mg (収率55%) を白色固体として得た。

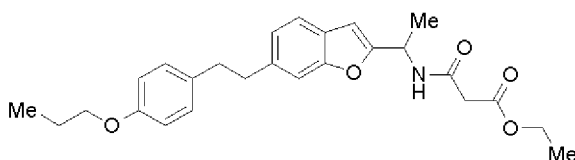
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.74–1.86 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.87–2.92 (m, 2H), 2.97–3.02 (m, 2H), 3.90 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.78–4.88 (m, 1

H), 6.60 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.05–7.09 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

[1635] 実施例 3 4

エチル 3-オキソ-3-[(1-{6-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アミノ]プロパノエート

[1636] [化458]



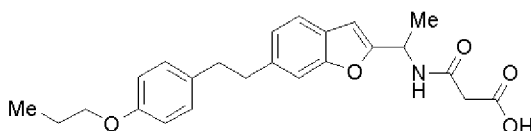
[1637] 参考例 104 で得られた1-{6-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタンアミン (370 mg, 1.15 mmol) のDMF (5 mL) 溶液に、3-エトキシ-3-オキソプロパン酸 (227 mg, 1.72 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (233 mg, 1.72 mmol) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (330 mg, 1.72 mmol) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 から 2 : 3) で精製して、表題化合物236 mg (収率47%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.59 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 1.74–1.86 (m, 2H), 2.85–2.91 (m, 2H), 2.95–3.01 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.90 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.32–5.42 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.03 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[1638] 実施例 3 5

3-オキソ-3-[(1-{6-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アミノ]プロパン酸

[1639] [化459]



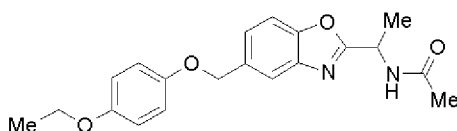
[1640] 実施例 3 4 で得られたエチル 3-オキソ-3-[(1-{6-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アミノ]プロパノエート (214 mg, 0.489 mmol) の THF-メタノール (5 mL-3 mL) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.750 mL, 0.750 mmol) を加え、室温で 15 分間撹拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、ジエチルエーテルで洗浄し、表題化合物 158 mg (収率 79%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.74-1.85 (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 2H), 2.96-3.02 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.90 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.33-5.42 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.03-7.08 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

[1641] 実施例 3 6

N-(1-[5-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]エチル)アセトアミド

[1642] [化460]



[1643] 参考例 1 0 9 で得られた N-[1-[5-(ヒドロキシメチル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]エチル]アセトアミド (25.0 mg, 0.107 mmol)、4-エトキシフェノール (17.7 mg, 0.128 mmol) とトリフェニルホスフィン (ポリスチレン担持, 1.84 mol/g, 145 mg, 0.267 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、2.2 M アゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液 (0.0582 mL, 0.128 mmol) を加え、室温で 2 時間撹拌した。樹脂をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した後、得られた残渣を

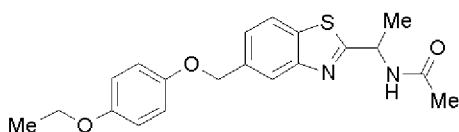
プレパラティブシリカゲルTLC（酢酸エチル）で精製し、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物2.2 mg（収率5.8%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.97 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.42 (m, 1H), 6.36 (br, 1H), 6.81 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H).

[1644] 実施例 37

N-(1-[5-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]エチル)アセトアミド

[1645] [化461]



[1646] 参考例 114 で得られたN-[1-[5-(ヒドロキシメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]エチル]アセトアミド (150 mg, 0.599 mmol) と4-エトキシフェノール (99.3 mg, 0.719 mmol) を用いて、実施例 36 と同様の方法を用い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物82.8 mg（収率37%）を得た。

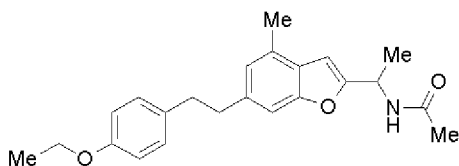
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.67 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.97 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.48 (m, 1H), 6.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.44 (dd, $J = 1.5, 8.4$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H).

[1647] 実施例 38

N-(1-[6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-4-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)アセトアミド

[1648]

[化462]



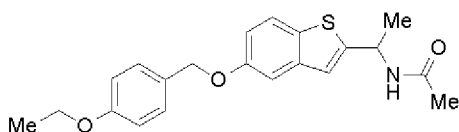
[1649] 参考例 1 2 4 で得られた 2-(1-アジドエチル)-6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-4-メチル-1-ベンゾフラン (816 mg, 2.34 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (919 mg, 3.50 mmol) を加えて、60°C で 30 分間撹拌した。反応液に水 (0.2 mL) を加えて、60°C で 15 時間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 1.3 から 1 : 3) で精製して、1-[6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-4-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル]エタンアミンを得た。これをピリジン (3 mL) - 無水酢酸 (3 mL) に溶解させて室温で 15 分間撹拌した。溶媒を減圧留去した後、ジエチルエーテルとヘキサンで洗浄し、表題化合物 458 mg (収率 53%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.83–2.89 (m, 2H), 2.91–2.97 (m, 2H), 4.01 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.28–5.38 (m, 1H), 5.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.08–7.10 (m, 3H).

[1650] 実施例 3 9

N-(1-[5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾチオフェン-2-イル]エチル)アセトアミド

[1651] [化463]



[1652] 参考例 1 3 2 で得られた N-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)エチル]アセトアミド (100 mg, 0.425 mmol)、無水 DMF (1.4 mL)、塩化 4-エトキシベンジル (144 mg, 0.855 mmol)、炭酸カリウム (117 mg, 0.850 m

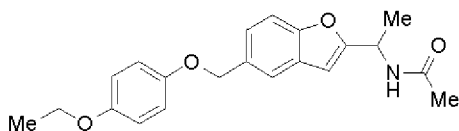
mol) を用いて、実施例 18 と同様の操作を行い、表題化合物 135 mg (収率 86%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 4.04 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.35–5.53 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.01 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[1653] 実施例 40

N-(1-[5-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)アセトアミド

[1654] [化464]



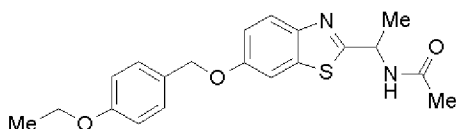
[1655] 参考例 90 で得られた N-[1-[5-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミド (137 mg, 0.587 mmol)、4-エトキシフェノール (21 mg, 0.881 mmol)、トリフェニルホスフィン (ポリスチレン担持, 1.84 mol/g, 798 mg, 1.48 mmol)、THF (4.3 mL)、2.2 M アゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液 (0.32 mL, 0.70 mmol) を用いて、実施例 36 と同様の方法を用い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 66.4 mg (収率 32%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.03 (s, 3H), 3.97 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.31–5.41 (m, 1H), 5.79 (br, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

[1656] 実施例 41

N-(1-[6-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]エチル)アセトアミド

[1657] [化465]



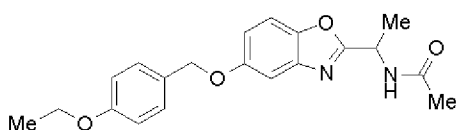
[1658] 参考例 1 3 7 で得られたN-[1-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)エチル]アセトアミド (72.7 mg, 0.308 mmol)、炭酸カリウム (128 mg, 0.923 mmol) と塩化4-エトキシベンジル (57.8 mg, 0.338 mmol) を用いて、実施例 6 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物88.2 mg (収率77%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 4.04 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.44 (m, 1H), 6.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.11 (dd, $J = 2.4$, 8.7 Hz, 1H), 7.32–7.36 (m, 3H), 7.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[1659] 実施例 4 2

N-(1-[5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]エチル)アセトアミド

[1660] [化466]



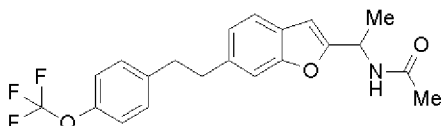
[1661] 参考例 1 4 2 で得られたN-[1-(5-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)エチル]アセトアミド (112 mg, 0.509 mmol)、炭酸カリウム (211 mg, 1.53 mmol) と塩化4-エトキシベンジル (95.5 mg, 0.559 mmol) を用いて、実施例 6 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物140 mg (収率78%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.62 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 4.03 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.39 (m, 1H), 6.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J = 2.4$, 9.0 Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.32–7.39 (m, 3H).

[1662] 実施例 4 3

N-[1-(6-{2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1663] [化467]



[1664] 参考例 1 4 9 で得られた2-(1-アジドエチル)-6-[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル]-1-ベンゾフラン (825 mg, 2.20 mmol) のTHF (10 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (865 mg, 3.30 mmol) を加えて、60°Cで30分間撹拌した。反応液に水 (0.2 mL) を加えて、60°Cで15時間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=7：3から1：3) で精製して、1-(6-[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル)エタンアミンを得た。これをピリジン (3 mL) -無水酢酸 (3 mL) に溶解させて室温で15分間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：7から0：1) で精製して、表題化合物686 mg (2-(1-アジドエチル)-6-[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル]-1-ベンゾフランからの収率60%) を白色固体として得た。

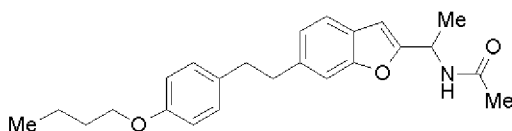
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.92-3.04 (m, 4H), 5.29-5.39 (m, 1H), 5.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.09-7.19 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[1665] 実施例 4 4

N-(1-{6-[2-(4-ブトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド

[1666]

[化468]



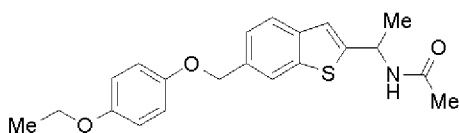
[1667] 参考例 1 5 6 で得られた2-(1-アジドエチル)-6-[2-(4-ブトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン (553 mg, 1.53 mmol) のTHF (10 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (599 mg, 2.28 mmol) を加えて、60°Cで30分間撹拌した。反応液に水 (0.2 mL) を加えて、60°Cで15時間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3 から 1 : 4) で精製して、1-[6-[2-(4-ブトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタンアミンを得た。これをピリジン (3 mL) -無水酢酸 (3 mL) に溶解させて室温で15分間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 から酢酸エチル) で精製して、表題化合物448 mg (2-(1-アジドエチル)-6-[2-(4-ブトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフランからの収率77%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.42–1.49 (m, 2H), 1.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.70–1.79 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 2.84–2.90 (m, 2H), 2.94–3.00 (m, 2H), 3.92 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.26–5.36 (m, 1H), 6.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.02 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

[1668] 実施例 4 5

N-(1-[6-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-1-ベンゾチオフェン-2-イル]エチル)アセトアミド

[1669] [化469]



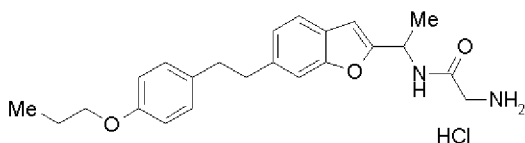
[1670] 参考例 1 6 1 で得られたtert-ブチル {1-[6-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル]エチル}カルバメート (286 mg, 0.931 mmol)、4-エトキシフェノール (193 mg, 1.40 mmol) およびトリフェニルホスフィン (368 mg, 1.40 mmol) のTHF (10 mL) 溶液に、2.2 Mアゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液 (0.640 mL, 1.41 mmol) を加えて、室温で15分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1から1：1) で精製して、tert-ブチル (1-{6-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-1-ベンゾチオフェン-2-イル}エチル)カルバメートを油状物として得た。この油状物の4規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (5 mL) を室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をピリジン (3 mL)-無水酢酸 (3 mL) に溶解させて室温で15分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、ジエチルエーテルで洗浄し、表題化合物89.6 mg (tert-ブチル {1-[6-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル]エチル}カルバメートからの収率26%) を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.98 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.43-5.52 (m, 1H), 5.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80-6.85 (m, 2H), 6.88-6.93 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H).

[1671] 実施例 4 6

N-(1-{6-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)グリシンアミド 塩酸塩

[1672] [化470]



[1673] 参考例 1 0 4 で得られた1-{6-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタンアミン (325 mg, 1.01 mmol) のDMF (5 mL) 溶液に

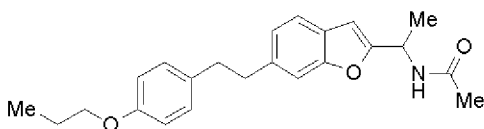
、Boc-グリシン（266 mg, 1.52 mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（206 mg, 1.52 mmol）および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（292 mg, 1.52 mmol）を加え、室温で15時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1から2：3）で精製して、tert-ブチル {2-オキソ-2-[(1-{6-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アミノ]エチル}カルバメートを白色固体として得た。この固体の4規定塩化水素－酢酸エチル溶液（3 mL）を室温で30分間攪拌した。析出した固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物218 mg（1-{6-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタンアミンからの収率52%）を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.64–1.76 (m, 2H), 2.82–2.87 (m, 2H), 2.92–2.97 (m, 2H), 3.59 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.68 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.87 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.11–5.21 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.07–7.12 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.13 (br, 2H).

[1674] 実施例 4 7

N-(1-{6-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミドの光学活性体（2種）

[1675] [化471]



[1676] 実施例 3 2 で得られたN-(1-{6-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド（110 mg）を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により以下の条件を用いて光学分割し、「保持時間大（47.2 mg）」と「保持時間小（50.1 mg）」の2種の光学活性体を得た。

[1677] <HPLC分取条件>

カラム：CHIRALPAK AS (50 mmID×500 mmL)

移動相：ヘキサン：エタノール＝9：1

流速：80 mL/min

カラム温度：30 °C

検出：UV 220 nm

化合物注入量：110 mg/44 mL (ヘキサン：エタノール＝9：1)

[1678] <HPLC分析条件>

カラム：CHIRALPAK AS (4.6 mmID×250 mmL)

移動相：ヘキサン：エタノール＝9：1

流速：1.0 mL/min

カラム温度：30°C

検出：UV 220 nm

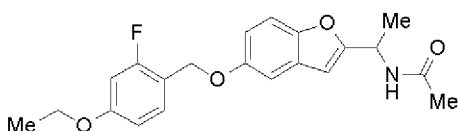
「保持時間大」の保持時間：13.09分

「保持時間小」の保持時間：9.98分

[1679] 実施例 48

N-(1-{5-[(2-フルオロ-4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル
}エチル)アセトアミド

[1680] [化472]



[1681] 参考例 38 で得られたN-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル
]アセトアミド (100 mg, 0.456 mmol)、無水DMF (1 mL)、1-(ブロモメチル
) -2-フルオロ-4-エトキシベンゼン (233 mg, 0.948 mmol)、炭酸カリウム (126 mg, 0.913 mmol) を用いて、実施例 18 と同様の操作を行い、表題化合物93.6 mg (収率55%) を得た。

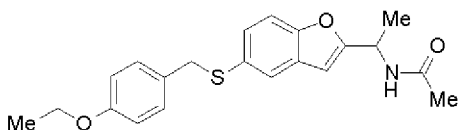
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.55 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 4.02 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.26–5.41 (m, 1 H), 5.80 (br, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.59–6.71 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 8.9

, 2.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29–7.41 (m, 2H).

[1682] 実施例 49

N-[1-{5-[(4-エトキシベンジル)スルファニル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル]アセトアミド

[1683] [化473]



[1684] 参考例 163 で得られた N-[1-(5-ブromo-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (1.00 g, 3.55 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (20 mL) 溶液に、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (81.1 mg, 0.0885 mmol)、(9,9-ジメチル-9H-キサントレン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスファン) (Xantophos, 102 mg, 0.177 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (915 mg, 7.10 mmol)、2-メルカプトプロピオン酸 2-エチルヘキシル (928 mg, 4.26 mmol) を加え、窒素雰囲気下で、終夜還流した。食塩水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液をシリカゲルに通し、溶媒を減圧留去することにより油状物を得た。

得られた油状物に THF (9 mL)、エタノール (1 mL) と、ナトリウムエトキシド (482 mg, 7.10 mmol) を加え、40°C で 1 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンからヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 4) で精製して、N-[1-(5-スルファニル-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミドと N-[1-(5-ブromo-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミドの混合物として 750 mg を得た。

得られた N-[1-(5-スルファニル-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミドと N-[1-(5-ブromo-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミドの混合物 750 mg の無水 DMF (6.4 mL) 溶液に、塩化 4-エトキシベンジル (1.09 g, 6.

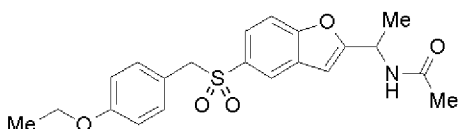
38 mmol)、炭酸カリウム (880 mg, 0.456 mmol) を加えた。反応混合液を室温で終夜攪拌した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 から 1 : 4) で精製して得られた固体をジエチルエーテルで洗浄して、N-(1-[5-[(4-エトキシベンジル)スルファニル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)アセトアミド 205 mg (N-[1-(5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1-ベンゾチオフェン-2-イル)エチル]アセトアミドからの収率16%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.94–4.05 (m, 4H), 5.29–5.36 (m, 1H), 5.77 (br, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.20–7.25 (m, 1H), 7.28–7.33 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H).

[1685] 実施例 5 O

N-(1-[5-[(4-エトキシベンジル)スルホニル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)アセトアミド

[1686] [化474]



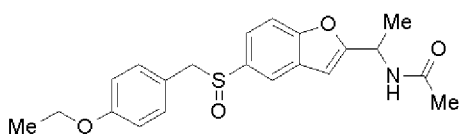
[1687] 実施例 49 で得られた N-(1-[5-[(4-エトキシベンジル)スルファニル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)アセトアミド (100 mg, 0.271 mmol) の酢酸エチル (2 mL) 溶液に 75% メタクロロ過安息香酸 (79.8 mg, 0.324 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 から 酢酸エチル) で精製して得られた固体をジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物 19.1 mg (収率 18%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 4.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 5.27–5.52 (m, 1H), 5.81 (br, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H).

[1688] 実施例 5 1

N-(1-[5-[(4-エトキシベンジル)スルフィニル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)アセトアミド

[1689] [化475]



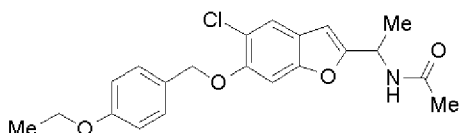
[1690] 実施例 4 9 で得られた N-(1-[5-[(4-エトキシベンジル)スルファニル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)アセトアミド (100 mg, 0.271 mmol) の酢酸エチル (2 mL) 溶液に 75% メタクロロ過安息香酸 (79.8 mg, 0.324 mmol) を加えた。室温で 1.5 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 から酢酸エチル) で精製して得られた固体をジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物 25.5 mg (収率 25%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 3.88–4.11 (m, 4H), 5.31–5.45 (m, 1H), 5.88 (br, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.21 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H).

[1691] 実施例 5 2

N-(1-[5-クロロ-6-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)アセトアミド

[1692] [化476]



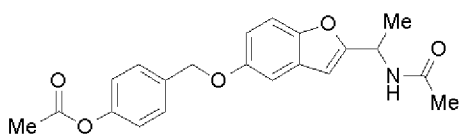
[1693] 参考例 168 で得られた N-[1-(5-クロロ-6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (100 mg, 0.394 mmol)、無水 DMF (1 mL)、塩化 4-エトキシベンジル (133 mg, 0.787 mmol)、炭酸カリウム (108 mg, 0.787 mmol) を用いて、実施例 18 と同様の操作を行い、表題化合物 112 mg (収率 73%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.54 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 4.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.24–5.38 (m, 1H), 5.74 (br, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.49 (s, 1H).

[1694] 実施例 53

4-[(2-[1-(アセチルアミノ)エチル]-1-ベンゾフラン-5-イル]オキシ)メチル]フェニル アセテート

[1695] [化477]



[1696] 参考例 38 で得られた N-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (1.00 g, 4.56 mmol)、4-アセトキシベンジルアルコール (984 mg, 5.93 mmol)、トリフェニルホスフィン (ポリスチレン担持, 1.84 mol/g, 3.22 g, 5.93 mmol)、THF (50 mL)、2.2 M アゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液 (2.7 mL, 5.9 mmol) を用いて、実施例 36 と同様の方法を用い、ジエチルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 177 mg (収率 11%) を得た。

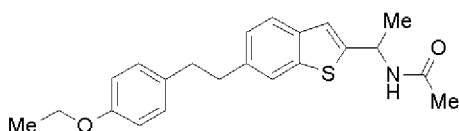
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 5.26–5.40 (m, 1H), 5.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.50 (s,

1H), 6.93 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.08–7.15 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

[1697] 実施例 5 4

N-(1-[6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾチオフェン-2-イル]エチル)アセトアミド

[1698] [化478]



[1699] 参考例 1 7 5 で得られた2-(1-アジドエチル)-6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾチオフェン (168 mg, 0.478 mmol) のTHF (5 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (188 mg, 0.717 mmol) を加えて、60°Cで30分間撹拌した。反応液に水 (0.1 mL) を加えて、60°Cで15時間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3 から 1 : 4) で精製して、1-[6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾチオフェン-2-イル]エタンアミンを得た。これをピリジン (3 mL) -無水酢酸 (3 mL) に溶解させて室温で15分間撹拌した。溶媒を減圧留去した後、ジエチルエーテルで洗浄し、表題化合物97.1 mg (2-(1-アジドエチル)-6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾチオフェンからの収率55%) を白色固体として得た。

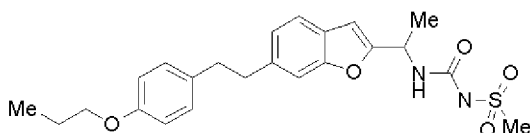
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.86–2.91 (m, 2H), 2.95–3.01 (m, 2H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.41–5.50 (m, 1H), 5.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.12–7.16 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

[1700] 実施例 5 5

N-[(1-[6-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)カルバモイル]メタンスルホンアミド

[1701]

[化479]



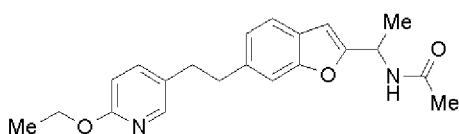
[1702] 参考例 104 で得られた 1-[6-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタンアミン (325 mg, 1.01 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、ピリジン (0.120 mL, 1.50 mmol) とクロロギ酸フェニル (0.152 mL, 1.20 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液にメタンスルホンアミド (115 mg, 1.20 mmol) と 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (0.380 mL, 1.40 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (171 mg, 1.40 mmol) を加え、50°C で 30 分間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 から 2 : 3) で精製して、表題化合物 63.5 mg (収率 14%) を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.47 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.64–1.76 (m, 2H), 2.81–2.86 (m, 2H), 2.91–2.97 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.86 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.94–5.03 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.06–7.12 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 10.01 (br, 1H).

[1703] 実施例 56

N-(1-[6-[2-(6-エトキシピリジン-3-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)アセトアミド

[1704] [化480]



[1705] 参考例 183 で得られた 5-[2-[2-(1-アジドエチル)-1-ベンゾフラン-6-イル]エチル]-2-エトキシピリジン (259 mg, 0.770 mmol) の THF (5 mL) 溶液

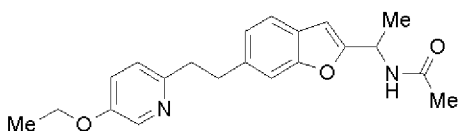
に、トリフェニルホスフィン (242 mg, 0.924 mmol) を加えて、60°Cで30分間攪拌した。反応液に水 (0.1 mL) を加えて、60°Cで15時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=7：3から1：4) で精製して、1-[6-[2-(6-エトキシピリジン-3-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタンアミンを得た。これをピリジン (2.5 mL) -無水酢酸 (2.5 mL) に溶解させて室温で15分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、ジエチルエーテルで洗浄し、表題化合物120 mg (5-[2-[2-(1-アジドエチル)-1-ベンゾフラン-6-イル]エチル]-2-エトキシピリジンからの収率44%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.84-2.89 (m, 2H), 2.95-3.00 (m, 2H), 4.31 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.29-5.39 (m, 1H), 5.84 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H).

[1706] 実施例 57

N-(1-[6-[2-(5-エトキシピリジン-2-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)アセトアミド

[1707] [化481]



[1708] 参考例 191 で得られた2-[2-[2-(1-アジドエチル)-1-ベンゾフラン-6-イル]エチル]-5-エトキシピリジン (512 mg, 1.53 mmol) のTHF (10 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (599 mg, 2.29 mmol) を加えて、60°Cで30分間攪拌した。反応液に水 (0.1 mL) を加えて、60°Cで15時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=7：3から1：4) で精製して、1-[6-[2-(5-エトキシピリジン-2-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタンアミンを得た。

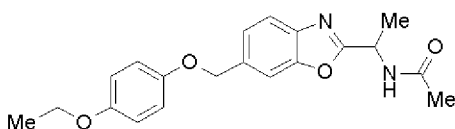
。これをピリジン（3 mL）-無水酢酸（3 mL）に溶解させて室温で15分間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1から酢酸エチル）で精製して、表題化合物435 mg（1-〔6-〔2-（5-エトキシピリジン-2-イル）エチル〕-1-ベンゾフラン-2-イル〕エタノールからの収率80%）を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 4H), 4.06 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.28-5.38 (m, 1H), 5.84 (br, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.03-7.10 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H).

[1709] 実施例 5 8

N-(1-〔6-〔(4-エトキシフェノキシ)メチル〕-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル〕エチル)アセトアミド

[1710] [化482]



[1711] 参考例 1 9 6 で得られたN-〔1-〔6-（ヒドロキシメチル）-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル〕エチル〕アセトアミド（22.2 mg, 0.0948 mmol）と4-エトキシフェノール（26.2 mg, 0.190 mmol）を用いて、実施例 3 6 と同様の操作を行い、ヘキサンで粉末にすることにより、表題化合物7.3 mg（収率22%）を得た。

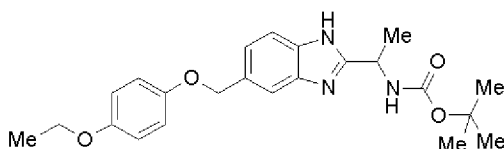
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.97 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.42 (m, 1H), 6.25 (br, 1H), 6.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

[1712] 実施例 5 9

tert-ブチル（1-〔5-〔(4-エトキシフェノキシ)メチル〕-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル〕エチル）カルバメート

[1713]

[化483]



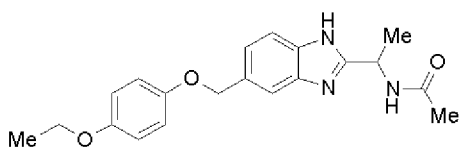
[1714] 参考例 199 で得られた tert-ブチル {1-[5-(ヒドロキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]エチル}カルバメート (398 mg, 1.37 mmol) と 4-エトキシフェノール (377 mg, 2.73 mmol) を用いて、実施例 36 と同様の方法を用い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 86.9 mg (収率 16%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.97 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.97 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.13 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.39–7.49 (m, 1H), 7.71–7.77 (m, 1H), 10.18 (br, 1H).

[1715] 実施例 60

N-(1-{5-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}エチル)アセトアミド

[1716] [化484]



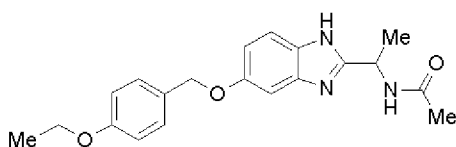
[1717] 参考例 200 で得られた 1-{5-[(4-エトキシフェノキシ)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}エタンアミン二塩酸塩 (55.2 mg, 0.144 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に トリエチルアミン (0.0599 mL, 0.431 mmol) と 無水酢酸 (0.0163 mL, 0.172 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 31.2 mg (収率 56.5%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.37 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 3.96 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.28 (m, 1H), 6.77–6.82 (m, 2H), 6.85–6.90 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 1.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H).

[1718] 実施例 6 1

N-(1-{5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}エチル)アセトアミド

[1719] [化485]

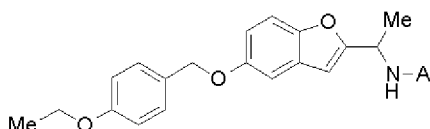


[1720] 参考例 204 で得られた N-[1-(5-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)エチル]アセトアミド (62.0 mg, 0.283 mmol)、炭酸カリウム (78.2 mg, 0.566 mmol) と塩化 4-エトキシベンジル (48.3 mg, 0.283 mmol) の DMF (1 mL) 懸濁液を 60°C で 1 時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、10% 炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 からメタノール : 酢酸エチル = 1 : 9) に付した。得られた粗生成物をプレパラティブ塩基性シリカゲル TLC (酢酸エチル) で精製し、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 3.8 mg (収率 3.8%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.67 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 4.02 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.23 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.91 (dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.06 (br, 1H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43 (br, 1H).

[1721] 実施例 6 2 ~ 7 4

[1722] [化486]



[1723] 参考例 207 で得られた 1-[5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタンアミンの 0.12 M DMF 溶液 (0.50 mL, 0.0600 mmol)、各種カルボン酸の 0.18 M DMF 溶液 (0.50 mL, 0.0900 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールおよび 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩の 0.18 M DMF 溶液 (0.50 mL, 各々 0.0900 mmol) を室温で混合し、そのまま 24 時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル (3.0 mL) および 2% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.5 mL) を加えて振とうし、有機層を上層フェーズセップチューブ (和光純薬製) により採取した。溶媒を減圧下に留去して、残渣を DMSO-メタノール (1 : 1) (1.0 mL) に溶かし、分取 HPLC にて精製することにより、目的化合物を純度 80% 以上 (LC/MS 分析) で得た。

[1724] 実施例 75 ~ 84

参考例 207 で得られた 1-[5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタンアミンの 0.12 M DMF 溶液 (0.50 mL, 0.0600 mmol) とトリエチルアミンの 0.24 M DMF 溶液 (0.50 mL, 0.120 mmol) の混合溶液に各種酸クロリド、もしくはスルホニルクロリド (0.0900 mmol) を室温に加え、そのまま 24 時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (3.0 mL) および 2% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.5 mL) を加えて振とうし、有機層を上層フェーズセップチューブ (和光純薬製) により採取した。溶媒を減圧下に留去して、残渣を DMSO-メタノール (1 : 1) (1.0 mL) に溶かし、分取 HPLC にて精製することにより、目的化合物を純度 80% 以上 (LC/MS 分析) で得た。

[1725] 実施例 85 ~ 93

参考例 207 で得られた 1-[5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタンアミンの 0.12 M DMF 溶液 (0.50 mL, 0.0600 mmol) に、各種イソシアン酸エステルの 0.18 M DMF 溶液 (0.50 mL, 0.0900 mmol) を室温に加え、24 時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル (3.0 mL) および 2% 炭

酸水素ナトリウム水溶液（1.5 mL）を加えて振とうし、有機層を上層フェーズセップチューブ（和光純薬製）により採取した。溶媒を減圧下に留去して、残渣をDMSO-メタノール（1 : 1）（1.0 mL）に溶かし、分取HPLCにて精製した。

[1726] 上記実施例における分取HPLCによる精製は以下の条件により実施した。

機器：ギルソン社ハイスループット精製システム

カラム：YMC CombiPrep ODS-A S-5 μ m、50 $\times$ 20 mm

溶媒：A液；10 mM 炭酸水素アンモニウム水溶液、B液；アセトニトリル

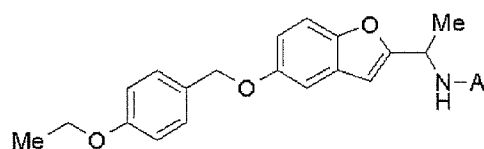
グラジエントサイクル：0分（A液/B液=95/5）、1.00分（A液/B液=95/5）、5.20分（A液/B液=5/95）、6.40分（A液/B液=5/95）、6.50分（A液/B液=95/5）、6.60分（A液/B液=95/5）

流速：20 mL/min、検出法：UV 220 nm

実施例62～93で得られた化合物の構造式およびマススペクトルのデータを表1および表2に示す。

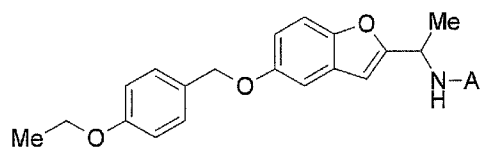
[1727]

[表1]



実施例番号	A	MS (m/Z)	実施例番号	A	MS (m/Z)
62		368	71		417
63		380	72		421
64		382	73		423
65		396	74		434
66		406	75		382
67		408	76		384
68		416	77		407
69		417	78		424
70		417			

[表2]

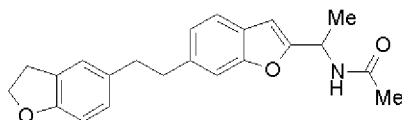


実施例番号	A	MS (m/Z)	実施例番号	A	MS (m/Z)
79		430	87		445
80		434	88		437
81		485	89		397
82		466	90		446
83		466	91		423
84		416	92		397
85		459	93		431
86		383			

[1729] 実施例 9 4

N-(1-{6-[2-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド

[1730] [化487]



[1731] 参考例 2 1 4 で得られた2-(1-アジドエチル)-6-[2-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-1-ベンゾフラン (394 mg, 1.18 mmol) のTHF (10 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (465 mg, 1.77 mmol) を加えて、60°C で30分間攪拌した。反応液に水 (0.1 mL) を加えて、60°Cで15時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=7：3から1：4) で精製して、1-{6-[2-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタンアミンを得た。これをピリジン (3 mL) -無水酢酸 (3 mL) に溶解させて室温で15分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1から酢酸エチル) で精製して、表題化合物313 mg (2-(1-アジドエチル)-6-[2-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-1-ベンゾフランからの収率76%) を白色固体として得た。

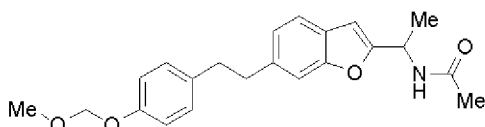
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.84-2.90 (m, 2H), 2.95-3.01 (m, 2H), 3.18 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.29-5.39 (m, 1H), 5.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.03-7.05 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

[1732] 実施例 9 5

N-[1-(6-{2-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1733]

[化488]



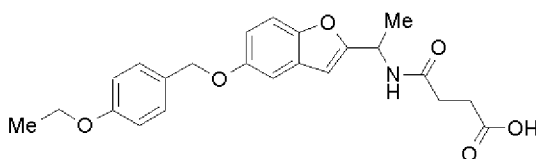
[1734] 参考例 219 で得られた 2-(1-アジドエチル)-6-[2-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]エチル]-1-ベンゾフラン (263 mg, 0.748 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (236 mg, 0.898 mmol) を加えて、60°C で 30 分間撹拌した。反応液に水 (0.1 mL) を加えて、60°C で 15 時間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3 から 1 : 4) で精製して、1-(6-[2-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル)エタンアミンを得た。これをピリジン (3 mL) - 無水酢酸 (3 mL) に溶解させて室温で 15 分間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 から 酢酸エチル) で精製して、表題化合物 219 mg (2-(1-アジドエチル)-6-[2-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]エチル]-1-ベンゾフランからの収率 79%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.86–2.92 (m, 2H), 2.96–3.02 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 5.29–5.39 (m, 1H), 5.84 (br, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.04 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

[1735] 実施例 96

4-[(1-[5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)アミノ]-4-オキソブタン酸

[1736] [化489]



[1737] 参考例 207 で得られた 1-[5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフ

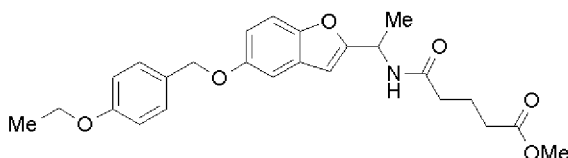
ラン-2-イル}エタンアミン (50.0 mg, 0.160 mmol) のTHF (1.0 mL) 溶液に、ジヒドロフラン-2,5-ジオン (16.1 mg, 0.160 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌した。生じた固体をろ取した後、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物56.0 mg (収率85%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.34 – 2.46 (m, 4H), 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.02–5.14 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.85–6.95 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[1738] 実施例 97

メチル5-[(1-{5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アミノ]-5-オキソペンタノエート

[1739] [化490]



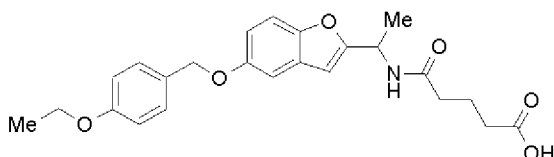
[1740] 参考例 207 で得られた1-{5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタンアミン (100 mg, 0.320 mmol)、DMF (5 mL)、5-メトキシ-5-オキソペンタン酸 (51.6 mg, 0.353 mmol) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (48.7 mg, 0.353 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (67.4 mg, 0.353 mmol) を用いて、実施例 46 と同様の操作を行うことにより、表題化合物37.7 mg (収率27%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.54 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.91–2.05 (m, 2H), 2.23–2.31 (m, 2H), 2.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.25–5.41 (m, 1H), 5.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.83–6.97 (m, 3H), 7.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H).

[1741] 実施例 9 8

5-[(1-{5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アミノ]-5-オキソペンタン酸

[1742] [化491]



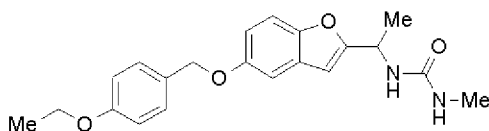
[1743] 実施例 9 7 で得られたメチル 5-[(1-{5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アミノ]-5-オキソペンタノエート (214 mg, 0.489 mmol)、メタノール (2.0 mL)、8規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.10 mL, 0.82 mmol) を用いて、実施例 3 5 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 10.2 mg (収率 30%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.60–1.74 (m, 2H), 1.88–1.95 (m, 2H), 2.11 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.02 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.03–5.16 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.83–6.90 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H).

[1744] 実施例 9 9

1-(1-{5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)-3-メチル尿素

[1745] [化492]



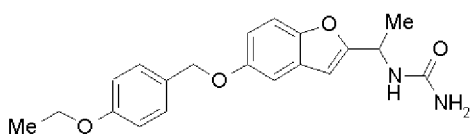
[1746] 参考例 2 0 7 で得られた 1-{5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタンアミン (50.0 mg, 0.160 mmol) のピリジン (0.50 mL) 溶液にイソシアヌ酸メチル (0.019 mL, 0.32 mmol) を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた固体を酢酸エチルで洗浄することにより、表題化合物 22.4 mg (収率 38%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.78 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 4.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.28–4.38 (m, 1H), 4.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.04–5.18 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.86–6.93 (m, 3H), 7.03 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

[1747] 実施例 100

1-(1-[5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)尿素

[1748] [化493]



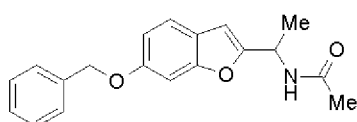
[1749] 参考例 207 で得られた 1-[5-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタンアミン (50.0 mg, 0.160 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液に氷冷下でトリクロロアセチル イソシアネート (0.029 mL, 0.24 mmol) を加え、5 分間攪拌した後、8M アンモニアメタノール溶液 (0.80 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2 から酢酸エチル) で精製し、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 6.0 mg (収率 1%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.82 – 4.97 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.82–6.96 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.30–7.45 (m, 3H).

[1750] 実施例 101

N-[1-[6-(ベンジルオキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミド

[1751] [化494]



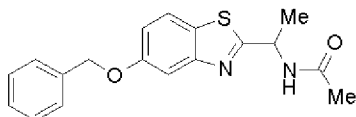
[1752] 参考例 25 で得られた 1-[6-(ベンジルオキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]エタンアミン (14.4 g, 53.9 mmol) の塩化メチレン (200 mL) 溶液に、ピリジン (8.7 mL, 110 mmol) と無水酢酸 (6.1 mL, 65 mmol) を加えた後、混合物を室温で 1 時間攪拌した。水を加え、0.5 規定塩酸で洗浄した。水層を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、表題化合物 15.0 g (収率 90%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 5.28–5.33 (m, 1H), 5.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.30–7.48 (m, 6H).

[1753] 実施例 102

N-{1-[5-(ベンジルオキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]エチル}アセトアミド

[1754] [化495]



[1755] 参考例 78 で得られた 2-エチルヘキシル 3-({2-[(N-アセチルアラニル)アミノ]-4-(ベンジルオキシ)フェニル}スルファニル)プロパノエート (812 mg, 1.54 mmol) の THF (7 mL) 溶液に 28% ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (2 mL) を加え、窒素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷後、トリフルオロ酢酸 (4 mL) をゆっくり加え、80°C で 16 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、10% 炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 から酢酸エチル) で精製し、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 275 mg (収率 55%) を得た。

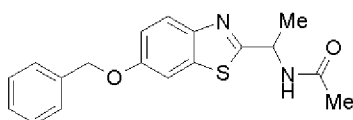
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.65 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.06 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 5.45 (m, 1H), 6.51 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz,

1H), 7.30–7.46 (m, 5H), 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

[1756] 実施例 103

N-{1-[6-(ベンジルオキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]エチル}アセトアミド

[1757] [化496]



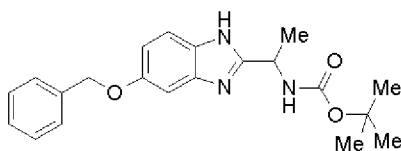
[1758] 参考例 135 で得られた2-エチルヘキシル 3-({2-[(N-アセチルアラニル)アミノ]-5-(ベンジルオキシ)フェニル}スルファニル)プロパノエート (2.24 g, 4.24 mmol) を用いて、実施例 102 と同様の方法を用い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物932 mg (収率68%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.65 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 5.44 (m, 1H), 6.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.31–7.46 (m, 6H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

[1759] 実施例 104

tert-ブチル {1-[5-(ベンジルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]エチル}カルバメート

[1760] [化497]



[1761] N-(tert-ブトキシカルボニル)-D,L-アラニン (3.49 g, 18.4 mmol) とトリエチルアミン (2.56 mL, 18.4 mmol) のTHF (100 mL) 溶液に氷冷下で2-メチルプロピル クロロカルボネート (2.39 mL, 18.4 mmol) を加え、30分間撹拌した。この液に、4-(ベンジルオキシ)-2-ニトロアニリン (3.00 g, 12.3 mmol) を加え、窒素雰囲気下で90℃で16時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、0.5規定塩酸、10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水

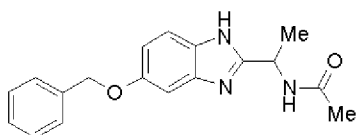
で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）に通した。溶媒を減圧下留去することにより、tert-ブチル（2-[[4-（ベンジルオキシ）-2-ニトロフェニル]アミノ]-1-メチル-2-オキソエチル）カルバメート（5.10 g）を粗生成物として得た。得られた油状物（5.10 g, 12.3 mmol）の90%酢酸水溶液（66 mL）溶液に氷冷下で亜鉛末（8.03 g, 123 mmol）をゆっくり加え、30分間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を70℃で2時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）に通し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1から酢酸エチル）で精製し、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物663 mg（3段階収率15%）を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.40 (s, 9H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 4.80 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.83 (dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 7.03 (br, 1H), 7.30–7.47 (m, 7H), 11.95 (br, 1H).

[1762] 実施例 105

N-{1-[5-(ベンジルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]エチル}アセトアミド

[1763] [化498]



[1764] 参考例 202 で得られた1-[5-(ベンジルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]エタンアミン 二塩酸塩（400 mg, 1.09 mmol）を用いて、参考例 107 と同様の方法を用い、酢酸エチルとヘキサンで粉末にすることにより、表題化合物320 mg（収率95%）を得た。

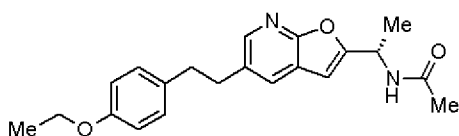
^1H NMR (CDCl $_3$) δ 1.68 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 5.08 (s, 2H),

5.23 (m, 1H), 6.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 1H), 7.06 (br, 1H), 7.27–7.44 (m, 6H), 10.40 (br, 1H).

[1765] 実施例 106

N-[(1S)-1-{5-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]フロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}エチル]アセトアミド

[1766] [化499]



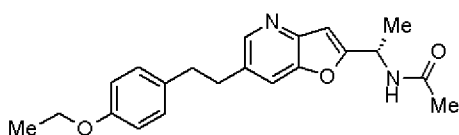
[1767] 参考例 222 で得られた N-[(1S)-1-(5-ブロモフロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)エチル]アセトアミド (200 mg, 0.706 mmol) の THF (3 mL) 溶液にビスジフェニルホスフィノフェロセンパラジウム (I I) クロリド (28.8 mg, 0.0353 mmol) と 2-(4-エトキシフェニル)エチルマグネシウムブロミド (THF 溶液 0.7 M, 3.03 mL, 2.12 mmol) を加え、窒素下で 30 分間加熱還流した。室温に放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通し、酢酸エチルで粉末にすることにより、表題化合物 44.8 mg (収率 18%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.56–1.58 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.87–2.99 (m, 4H), 3.99 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.30–5.35 (m, 1H), 5.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H)

[1768] 実施例 107

N-[(1S)-1-{6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]フロ[3,2-b]ピリジン-2-イル}エチル]アセトアミド

[1769] [化500]



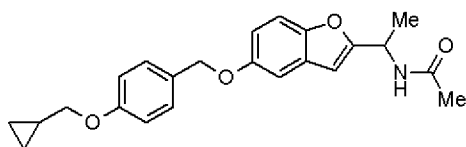
[1770] 参考例 225 で得られた N-[(1S)-1-(6-ブロモフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)エチル]アセトアミド (237 mg, 0.837 mmol)、ビスジフェニルホスフィノフェロセンパラジウム (I I) クロリド (34.2 mg, 0.0419 mmol) と 2-(4-エトキシフェニル)エチルマグネシウムブロミド (THF 溶液 0.7 M, 3.59 mL, 2.51 mmol) を用い、実施例 106 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 77.0 mg (収率 26%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.87–3.03 (m, 4H), 3.99 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.36–5.41 (m, 1H), 5.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H)

[1771] 実施例 108

N-[1-(5-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1772] [化501]



[1773] [4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メタノール (200 mg, 1.12 mmol) と DMF (1 滴) の THF (2 mL) 溶液に、塩化チオニル (0.098 mL, 1.35 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に、DMF (4 mL)、参考例 38 で得られた N-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (224 mg, 1.02 mmol) と炭酸カリウム (211 mg, 1.53 mmol) を加えて、70°C で終夜攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を 10% 炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通し、溶媒を留去した後、少量の酢酸エチルで粉末にすることにより、表題化合物 178 mg (収率 46%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.32–0.37 (m, 2H), 0.62–0.68 (m, 2H), 1.23–1.28 (m, 1H), 1.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.30–5.35 (m, 1H), 5.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.89–6.93 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.29–7.35 (m, 3H).

元素分析値 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ として

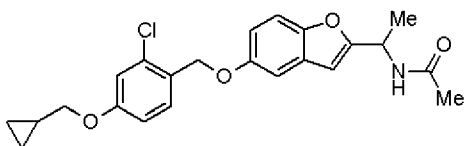
計算値: C, 72.80; H, 6.64; N, 3.69.

実験値: C, 72.41; H, 6.75; N, 3.70.

[1774] 実施例 109

N-[1-(5-{[2-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1775] [化502]



[1776] 参考例 227 で得られた[2-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メタノール (216 mg, 1.02 mmol) と DMF (1 滴) の THF (2 mL) 溶液に塩化チオニル (0.089 mL, 1.22 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に DMF (2 mL)、参考例 38 で得られた N-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (202 mg, 0.923 mmol) と炭酸カリウム (191 mg, 1.38 mmol) を加えて、70°C で終夜攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を 10% 炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通し、少量の酢酸エチルで粉末にすることにより、表題化合物 120 mg (収率 31%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.32–0.37 (m, 2H), 0.62–0.67 (m, 2H), 1.24–1.28 (m, 1H), 1.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.78 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.30–5.35 (m, 1H), 5.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.92–6.96 (m, 2H), 7.04 (d, $J =$

2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

元素分析値 $C_{23}H_{24}NO_4Cl$ として

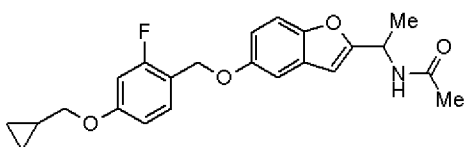
計算値 : C, 66.74; H, 5.84; N, 3.38.

実験値 : C, 66.36; H, 5.84; N, 3.36.

[1777] 実施例 110

N-[1-(5-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1778] [化503]



[1779] 参考例 230 で得られた [4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロフェニル]メタノール (269 mg, 1.37 mmol) と DMF (1 滴) の THF (2 mL) 溶液に塩化チオニル (0.120 mL, 1.64 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に DMF (2 mL)、参考例 38 で得られた N-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (200 mg, 0.912 mmol) と炭酸カリウム (252 mg, 1.82 mmol) を加えて、70°C で終夜攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を 10% 炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通し、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 330 mg (収率 92%) を得た。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.32–0.37 (m, 2H), 0.62–0.68 (m, 2H), 1.24–1.29 (m, 1H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.78 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.30–5.34 (m, 1H), 5.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.61–6.71 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.29–7.38 (m, 2H).

元素分析値 $C_{23}H_{24}NO_4F$ として

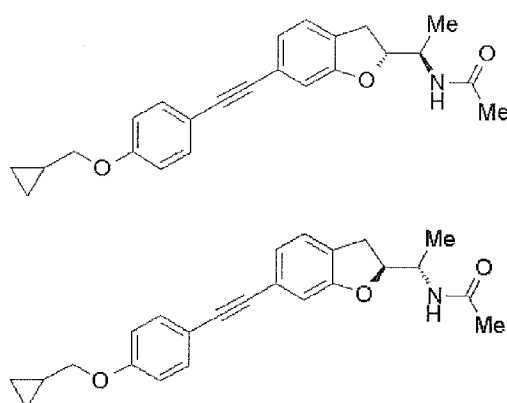
計算値 : C, 69.51; H, 6.09; N, 3.52.

実験値 : C, 69.44; H, 6.16; N, 3.53.

[1780] 実施例 1 1 1

N-{(1R)-1-[(2R)-6-{[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミドとN-{(1S)-1-[(2S)-6-{[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミドの1 : 1 混合物

[1781] [化504]



[1782] 参考例 2 3 3 で得られた1-(シクロプロピルメトキシ)-4-エチニルベンゼン (292 mg, 1.70 mmol)、参考例 2 2 9 で得られた(2R)-2-[(1R)-1-(アセチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル トリフルオロメタンスルホネートと(2S)-2-[(1S)-1-(アセチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル トリフルオロメタンスルホネートの1 : 1 混合物(低極性) (500 mg, 1.42 mmol)とヨウ化銅(I) (27.0 mg, 0.142 mmol)のDMF-トリエチルアミン(6 mL-1.5 mL)混合溶液に、脱気した後でビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(50.0 mg, 0.071 mmol)を加え、窒素雰囲気下に80℃で16時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルとジイソプロピルエーテル(1 : 2)で粉末にすることにより、表題化合物247 mg(収率47%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.33–0.38 (m, 2H), 0.63–0.69 (m, 2H), 1.24–1.30 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 1.90 (s, 3H), 2.98–3.06 (m, 1H), 3.17–3.25 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.30–4.37 (m, 1H), 4.75–4.82 (m, 1H), 5.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.84–6.89 (m, 3H), 7.00–7.10 (m, 2H), 7.40–7.44 (m, 2H).

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

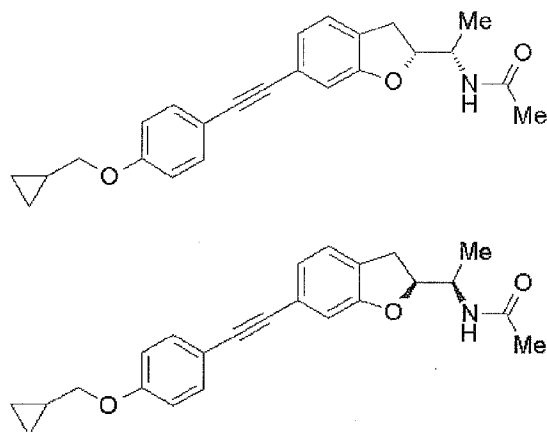
計算値 : C, 76.41; H, 6.73; N, 3.71.

実験値 : C, 76.13; H, 6.70; N, 3.69.

[1783] 実施例 1 1 2

N-{(1S)-1-[(2R)-6-{[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}アセトアミドとN-{(1R)-1-[(2S)-6-{[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}アセトアミドの1 : 1 混合物

[1784] [化505]



[1785] 参考例 2 3 3 で得られた1-(シクロプロピルメトキシ)-4-エチニルベンゼン (292 mg, 1.70 mmol)、参考例 2 2 9 で得られた(2R)-2-[(1S)-1-(アセチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル トリフルオロメタンスルホネートと(2S)-2-[(1R)-1-(アセチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル トリフルオロメタンスルホネートの1 : 1 混合物 (高極性) (500 mg, 1.42 mmol) とヨウ化銅 (I) (27.0 mg, 0.142 mmol) のD

MF-トリエチルアミン（6 mL-1.5 mL）混合溶液に、脱気した後でビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（I I）クロリド（50.0 mg, 0.071 mmol）を加え、窒素雰囲気下に80℃で16時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）に通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルとジイソプロピルエーテル（1：2）で粉末にすることにより、表題化合物197 mg（収率37%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.33-0.38 (m, 2H), 0.63-0.69 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.28 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.91-2.99 (m, 1H), 3.28-3.37 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.19-4.24 (m, 1H), 4.84-4.90 (m, 1H), 5.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.84-6.87 (m, 3H), 6.99-7.11 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ として

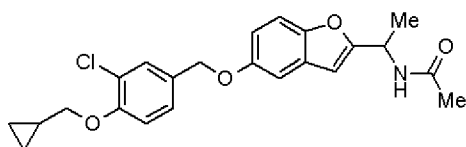
計算値：C, 76.77; H, 6.71; N, 3.73.

実験値：C, 76.82; H, 6.71; N, 3.65.

[1786] 実施例 1 1 3

N-[1-(5-{[3-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1787] [化506]



[1788] 参考例 2 3 4 で得られた[3-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メタノール（291 mg, 1.37 mmol）とDMF（1滴）のTHF（2 mL）溶液に塩化チオニル（0.120 mL, 1.64 mmol）を加え、室温で30分間撹拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に、DMF（2 mL）、参考例 3 8 で得られたN-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド（200 mg, 0.912 mmol）

）と炭酸カリウム（252 mg, 1.82 mmol）を加えて、70℃で終夜撹拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）に通し、酢酸エチルとジイソプロピルエーテル（1 : 1）で粉末にすることにより、表題化合物284 mg（収率75%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.36–0.41 (m, 2H), 0.62–0.67 (m, 2H), 1.26–1.34 (m, 1H), 1.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.30–5.35 (m, 1H), 5.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.89–6.92 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.23–7.26 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H).

元素分析値 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{Cl}$ として

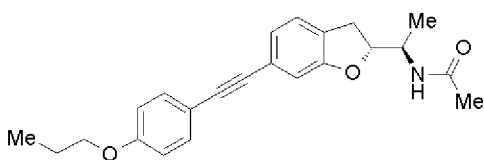
計算値 : C, 66.74; H, 5.84; N, 3.38.

実験値 : C, 69.64; H, 5.83; N, 3.28.

[1789] 実施例 1 1 4

N-[(1R)-1-[(2R)-6-[(4-プロポキシフェニル)エチニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミド

[1790] [化507]



[1791] 1-エチニル-4-プロポキシベンゼン（43.5 mg, 0.272 mmol）、参考例 2 3 1 で得られた(2R)-2-[(1R)-1-(アセチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル トリフルオロメタンスルホネート（保持時間小）（80.0 mg, 0.226 mmol）、ヨウ化銅（I）（4.3 mg, 0.023 mmol）、（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリド（7.9 mg, 0.011 mmol）とDMF-トリエチルアミン（2 mL–0.5 mL）を用いて、実施例 1 1 1 と同様の操作を行い、ヘキサンとジイソプロピルエーテル（1 : 1）で粉末にすることにより

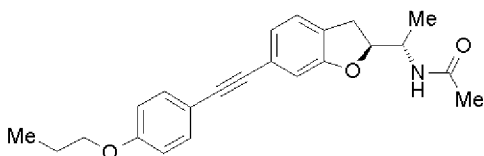
、表題化合物40.2 mg (収率49%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.76–1.88 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 2.98–3.06 (m, 1H), 3.17–3.26 (m, 1H), 3.93 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.31–4.37 (m, 1H), 4.75–4.82 (m, 1H), 5.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.83–6.90 (m, 3H), 7.00–7.10 (m, 2H), 7.41–7.46 (m, 2H).

[1792] 実施例 1 1 5

N-[(1S)-1-{(2S)-6-[(4-プロポキシフェニル)エチニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル]アセトアミド

[1793] [化508]



[1794] 1-エチニル-4-プロポキシベンゼン (43.5 mg, 0.272 mmol)、参考例 2 3 1 で得られた (2S)-2-[(1S)-1-(アセチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル トリフルオロメタンスルホネート (保持時間大) (80.0 mg, 0.226 mmol)、ヨウ化銅 (I) (4.3 mg, 0.023 mmol)、(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (7.9 mg, 0.011 mmol) と DMF-トリエチルアミン (2 mL–0.5 mL) を用いて、実施例 1 1 1 と同様の操作を行い、ヘキサンとジイソプロピルエーテル (1 : 1) で粉末にすることにより、表題化合物52.8 mg (収率64%) を得た。

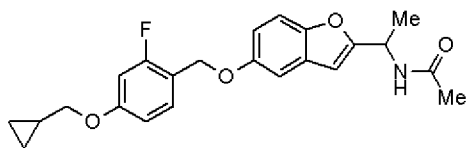
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.76–1.88 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 2.97–3.06 (m, 1H), 3.17–3.26 (m, 1H), 3.93 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.31–4.37 (m, 1H), 4.75–4.82 (m, 1H), 5.45 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.83–6.90 (m, 3H), 7.00–7.10 (m, 2H), 7.41–7.46 (m, 2H).

[1795] 実施例 1 1 6

N-[1-(5-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}-1-ベ

ンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (2種)

[1796] [化509]



[1797] 実施例 110 で得られた N-[1-(5-[[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (268 mg) を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により以下の条件を用いて光学分割し、「保持時間大 (120 mg)」と「保持時間小 (129 mg)」の 2 種の光学活性体を得た。

<HPLC分取条件>

カラム : CHIRALPAK AD (50 mmID×500 mmL)

移動相 : ヘキサン : エタノール = 1 : 1

流速 : 60 mL/min

カラム温度 : 30 °C

検出 : UV 220 nm

化合物注入量 : 30 mg/60 mL

<HPLC分析条件>

カラム : CHIRALPAK AD (4.6 mmID×250 mmL)

移動相 : ヘキサン : エタノール = 17 : 3

流速 : 1.0 mL/min

カラム温度 : 30°C

検出 : UV 220 nm

「保持時間大」の保持時間 : 13.9分

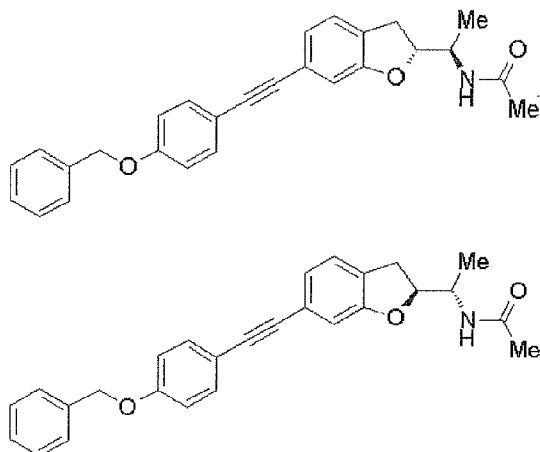
「保持時間小」の保持時間 : 9.9分

[1798] 実施例 117

N-{(1R)-1-[(2R)-6-[[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エチニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}アセトアミドとN-{(1S)-1-[(2S)-6-[[4-(ベ

ンジルオキシ)フェニル]エチニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミドの1:1混合物

[1799] [化510]



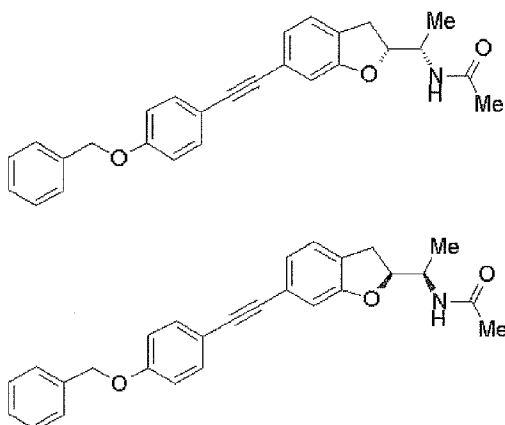
[1800] 1-(ベンジルオキシ)-4-エチニルベンゼン (283 mg, 1.36 mmol)、参考例 229 で得られた (2R)-2-[(1R)-1-(アセチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル トリフルオロメタンスルホネートと (2S)-2-[(1S)-1-(アセチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル トリフルオロメタンスルホネートの 1:1 混合物 (低極性) (400 mg, 1.13 mmol)、ヨウ化銅 (I) (21.6 mg, 0.113 mmol) の DMF-トリエチルアミン (4 mL-1 mL) 溶液に (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (39.7 mg, 0.057 mmol) を加え、脱気した後、窒素雰囲気下 80°C で 16 時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルで粉末にすることにより、表題化合物 218 mg (収率 47%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.90 (s, 3H), 2.98-3.06 (m, 1H), 3.17-3.26 (m, 1H), 4.31-4.36 (m, 1H), 4.75-4.82 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 3H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.33-7.46 (m, 7H).

[1801] 実施例 118

N-{(1S)-1-[(2R)-6-{[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エチニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミドとN-{(1R)-1-[(2S)-6-{[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エチニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミドの1 : 1 混合物

[1802] [化511]



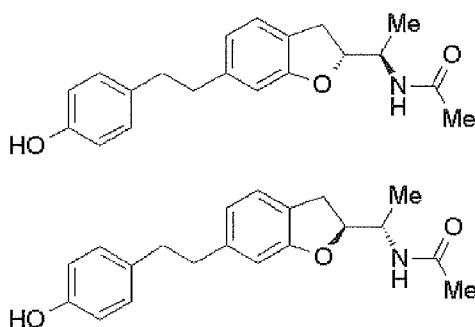
[1803] 1-(ベンジルオキシ)-4-エチニルベンゼン (377 mg, 1.81 mmol)、参考例 229 で得られた (2R)-2-[(1S)-1-(アセチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル トリフルオロメタンスルホネートと (2S)-2-[(1R)-1-(アセチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル トリフルオロメタンスルホネートの 1 : 1 混合物 (高極性) (533 mg, 1.51 mmol)、ヨウ化銅 (I) (28.7 mg, 0.151 mmol) の DMF-トリエチルアミン (6 mL-1.5 mL) 溶液に (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (52.9 mg, 0.075 mmol) を加え、脱気した後、窒素雰囲気下 80°C で 16 時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通した後、溶媒を減圧留去した。酢酸エチルで粉末にすることにより、表題化合物 331 mg (収率 53%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.92-3.00 (m, 1H), 3.28-3.67 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 1H), 4.84-4.90 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.73 (br, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.00-7.11 (m, 2H), 7.32-7.46 (m, 7H).

[1804] 実施例 1 1 9

N-[(1R)-1-{(2R)-6-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル]アセトアミドとN-[(1S)-1-{(2S)-6-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル]アセトアミドの 1 : 1 混合物

[1805] [化512]



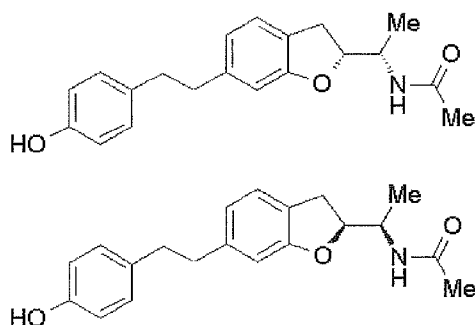
[1806] 実施例 1 1 7 で得られたN-[(1R)-1-[(2R)-6-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エチニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミドとN-[(1S)-1-[(2S)-6-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エチニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミドの 1 : 1 混合物 (125 mg, 0.304 mmol) と10%パラジウム炭素 (50%含水晶, 300 mg) のTHF (3 mL) 溶液を水素雰囲気下 (常圧) で3時間攪拌した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物90.0 mg (収率91%) を得た。このものは、これ以上精製することなく、次工程に進んだ。

[1807] 実施例 1 2 0

N-[(1S)-1-{(2R)-6-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル]アセトアミドとN-[(1R)-1-{(2S)-6-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル]アセトアミドの 1 : 1 混合物

[1808]

[化513]

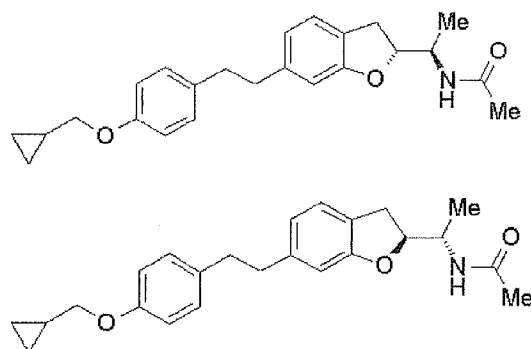


[1809] 実施例 1 1 8 で得られたN-[(1S)-1-[(2R)-6-[[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エチニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミドとN-[(1R)-1-[(2S)-6-[[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エチニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミドの1 : 1混合物 (323 mg, 0.785 mmol) と10%パラジウム炭素 (50%含水晶, 1.00 g) のTHF (8 mL) 溶液を水素雰囲気下 (常圧) で2時間攪拌した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物212 mg (収率83%) を得た。このものは、これ以上精製することなく、次工程に進んだ。

[1810] 実施例 1 2 1

N-[(1R)-1-[(2R)-6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミドとN-[(1S)-1-[(2S)-6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミドの1 : 1混合物

[1811] [化514]



[1812] 実施例 1 1 9 で得られたN-[(1R)-1-[(2R)-6-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エ

チル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミドとN-[(1S)-1-{(2S)-6-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミドの1:1混合物(85.2 mg, 0.262 mmol)、ブROMOMETILシクロプロパン(0.051 mL, 0.524 mmol)と炭酸カリウム(109 mg, 0.785 mmol)のエタノール(1.5 mL)液を60°Cで16時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に通した。溶媒を減圧下留去し、残渣を少量のジソプロピルエーテルとヘキサンで粉末にすることで、表題化合物86.3 mg(収率87%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.31-0.36 (m, 2H), 0.61-0.67 (m, 2H), 1.27-1.28 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.90 (s, 3H), 2.82 (s-like, 4H), 2.92-3.00 (m, 1H), 3.11-3.19 (m, 1H), 3.77 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.29-4.35 (m, 1H), 4.71-4.77 (m, 1H), 5.49 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ として

計算値: C, 75.96; H, 7.70; N, 3.69.

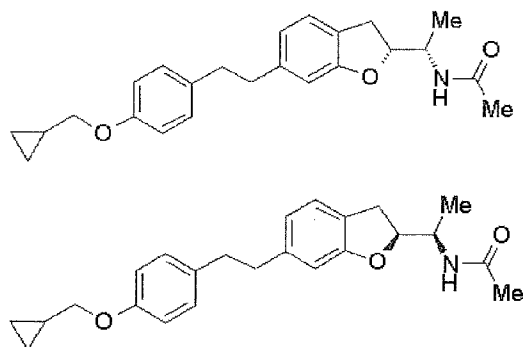
実験値: C, 75.92; H, 7.64; N, 3.71.

[1813] 実施例 1 2 2

N-[(1S)-1-[(2R)-6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミドとN-[(1R)-1-[(2S)-6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミドの1:1混合物

[1814]

[化515]



[1815] 実施例 120 で得られた N-[(1S)-1-{(2R)-6-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル]アセトアミドと N-[(1R)-1-{(2S)-6-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル]アセトアミドの 1 : 1 混合物 (200 mg, 0.615 mmol)、ブロモメチルシクロプロパン (0.119 mL, 1.23 mmol) と炭酸カリウム (255 mg, 1.84 mmol) のエタノール (3 mL) 液を 60°C で 16 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、10% 炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル）に通した。溶媒を減圧下留去し、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることで、表題化合物 201 mg (収率 86%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.33–0.36 (m, 2H), 0.60–0.67 (m, 2H), 1.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.24–1.29 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.82 (s-like, 4H), 2.88–2.95 (m, 1H), 3.23–3.31 (m, 1H), 3.77 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.17–4.24 (m, 1H), 4.79–4.86 (m, 1H), 5.75 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.65 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.01–7.07 (m, 3H).

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ として

計算値 : C, 75.96; H, 7.70; N, 3.69.

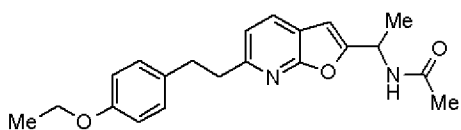
実験値 : C, 76.02; H, 7.72; N, 3.68.

[1816] 実施例 123

N-(1-{6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]フロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}エチル)

ル) アセトアミド

[1817] [化516]



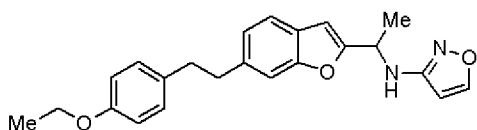
[1818] 参考例 2 3 7 で得られた N-[1-(6-クロロフロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)エチル]アセトアミド (18.6 mg, 0.0782 mmol) のジメトキシエタン (3 mL) 溶液にビスジフェニルホスフィノフェロセンパラジウム (I I) クロリド (12.2 mg, 0.0149 mmol) と 2-(4-エトキシフェニル)エチルマグネシウムブロミド (THF 溶液 0.7 M, 2.0 mL, 1.4 mmol) を加え、窒素下で 30 分間還流した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 から 3 : 7) で精製して、表題化合物 9.4 mg (収率 34%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.54–1.62 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.96–3.19 (m, 4H), 4.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.27–5.41 (m, 1H), 5.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)

[1819] 実施例 1 2 4

N-(1-{6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)イソオキサゾール-3-アミン

[1820] [化517]



[1821] 参考例 2 3 8 で得られた N-(1-{6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)-N-イソオキサゾール-3-イル-4-ニトロベンゼンス

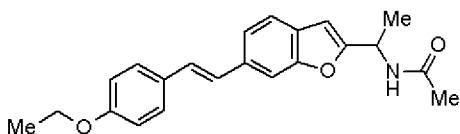
ルホンアミド (127 mg, 0.226 mmol) のDMF (1 mL) 溶液に、スルファニル酢酸 (0.166 mL, 1.81 mmol) と水酸化リチウム二水和物 (75.6 mg, 1.81 mmol) を加え、70°Cで終夜撹拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、塩基性シリカゲルに通し、溶媒を減圧留去した。得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物22.6 mg (収率27%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.80–3.04 (m, 4H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.77–4.97 (m, 1H), 5.86 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.76–6.86 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.05–7.13 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H).

[1822] 実施例 1 2 5

N-(1-{6-[(E)-2-(4-エトキシフェニル)エテニル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド

[1823] [化518]



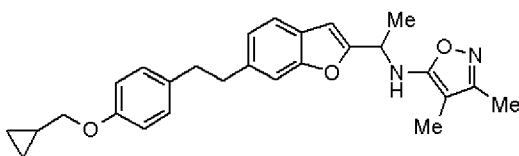
[1824] 参考例 2 3 9 で得られた2-[1-(アセチルアミノ)エチル]-1-ベンゾフラン-6-イル トリフルオロメタンスルホネート (300 mg, 0.854 mmol)、1-エテニル-4-エトキシベンゼン (0.638 mL, 4.27 mmol) とトリエチルアミン (1.27 mL, 8.54 mmol) の無水DMF (2 mL) 溶液に、ビスジフェニルホスフィノフェロセンパラジウム (I I) クロリド (34.8 mg, 0.0427 mmol) を加え、窒素下100°Cで2日間撹拌した。1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1から2：3) で精製して、表題化合物25.6 mg (収率9%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.43 (q, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.50–1.64 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 4.06 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.26–5.47 (m, 1H), 5.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.85–6.93 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 7.33–7.40 (m, 1H), 7.42–7.50 (m, 3H), 7.54 (s, 1H).

[1825] 実施例 1 2 6

N-[1-(6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]-3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-アミン

[1826] [化519]



[1827] 参考例 2 4 0 で得られた N-[1-(6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]-N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (125 mg, 0.247 mmol)、DMF (1 mL)、スルファニル酢酸 (0.166 mL, 1.81 mmol) と水酸化リチウム二水和物 (75.6 mg, 1.81 mmol) を用いて、実施例 1 2 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 44.5 mg (収率 42%) を白色固体として得た。

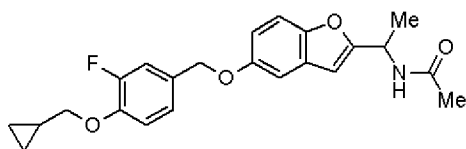
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.29–0.39 (m, 2H), 0.60–0.71 (m, 2H), 1.17–1.34 (m, 1H), 1.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.83–3.04 (m, 4H), 3.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.25 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.93–5.12 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.74–6.86 (m, 2H), 7.02 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.05–7.11 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[1828] 実施例 1 2 7

N-[1-(5-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロベンジル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1829]

[化520]



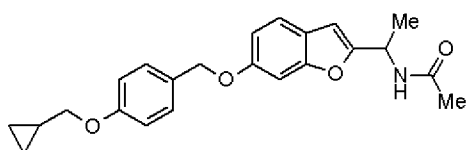
[1830] 参考例 2 4 1 で得られた[4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロフェニル]メタノール (268 mg, 1.36 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液に、塩化チオニル (0.196 mL, 2.72 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に、DMF (2 mL)、参考例 3 8 で得られたN-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (200 mg, 0.913 mmol) と炭酸カリウム (252 mg, 1.83 mmol) を加えて、60°Cで終夜攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=19：1から2：3) で精製し、溶媒を留去した後、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物309 mg (収率57%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.31-0.40 (m, 2H), 0.61-0.69 (m, 2H), 1.23-1.38 (m, 1H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.87 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.26-5.39 (m, 1H), 5.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.88-6.98 (m, 2H), 7.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 12.1, 1.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

[1831] 実施例 1 2 8

N-[1-(6-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1832] [化521]



[1833] [4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メタノール (243 mg, 1.36 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液に、塩化チオニル (0.196 mL, 2.72 mmol) を加え、

室温で30分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に、DMF (2 mL)、参考例 38 で得られたN-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (200 mg, 0.913 mmol) と炭酸カリウム (252 mg, 1.83 mmol) を加えて、50°Cで終夜攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 から 2 : 3) で精製し、溶媒を留去した後、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物139 mg (収率40%) を得た。

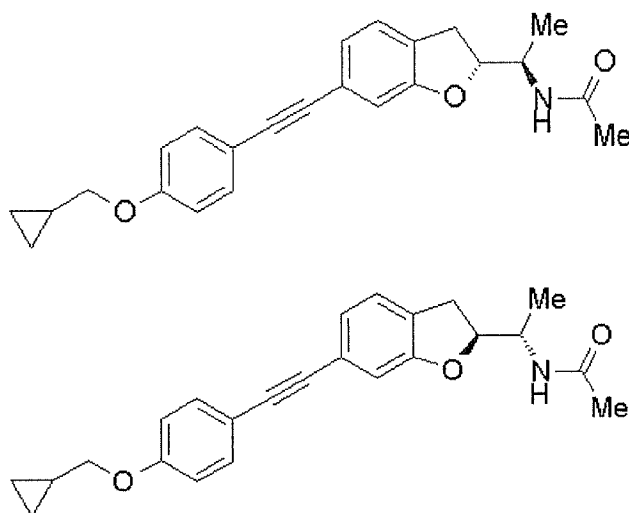
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.31–0.39 (m, 2H), 0.60–0.70 (m, 2H), 1.21–1.35 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 3.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.25–5.37 (m, 1H), 5.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.87–6.96 (m, 3H), 7.03 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.35–7.38 (m, 3H).

[1834] 実施例 129

N-{(1R)-1-[(2R)-6-{[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}アセトアミドとN-{(1S)-1-[(2S)-6-{[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}アセトアミド (2種)

[1835]

[化522]



一方が「保持時間大」で、他方が「保持時間小」

[1836] 実施例 1 1 1 で得られたN-[(1R)-1-[(2R)-6-[[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミドとN-[(1S)-1-[(2S)-6-[[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミドの1 : 1 混合物 (194 mg) を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により以下の条件を用いて光学分割し、「保持時間大 (94 mg)」と「保持時間小 (91 mg)」の2種の光学活性体を得た。

<HPLC分取条件>

カラム : CHIRALPAK AD (50 mmID×500 mmL)

移動相 : ヘキサン : エタノール = 1 7 : 3

流速 : 80 mL/min

カラム温度 : 30 °C

検出 : UV 220 nm

<HPLC分析条件>

カラム : CHIRALPAK AD-H (4.6 mmID×250 mmL)

移動相 : ヘキサン : エタノール = 1 7 : 3

流速 : 1.0 mL/min

カラム温度：30℃

検出：UV 220 nm

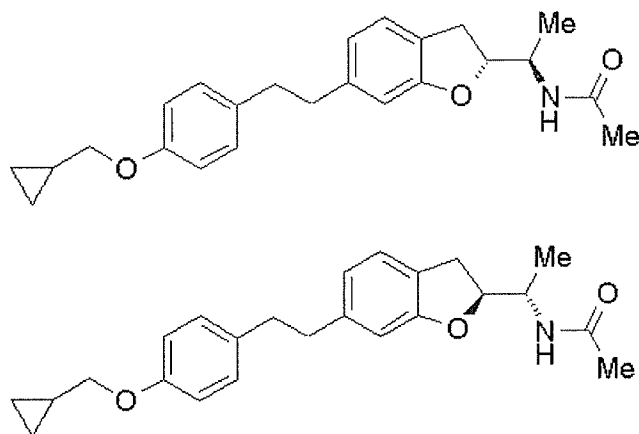
「保持時間大」の保持時間：17.5分

「保持時間小」の保持時間：13.1分

[1837] 実施例 1 3 0

N-{(1R)-1-[(2R)-6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}アセトアミドとN-{(1S)-1-[(2S)-6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}アセトアミド (2種)

[1838] [化523]



一方が「保持時間大」で、他方が「保持時間小」

[1839] 実施例 1 2 1 で得られたN-{(1R)-1-[(2R)-6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}アセトアミドとN-{(1S)-1-[(2S)-6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}アセトアミドの1 : 1混合物 (390 mg) を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により以下の条件を用いて光学分割し、「保持時間大 (167 mg)」と「保持時間小 (170 mg)」の2種の光学活性体を得た。

<HPLC分取条件>

カラム：CHIRALPAK OJ-H (50 mmID×500 mmL)

移動相：CO₂：メタノール＝１３：７

流速：50 mL/min

カラム温度：35 °C

検出：UV 220 nm

化合物注入量：20 mg/mL（メタノール中）で1.0 mL

<HPLC分析条件>

カラム：CHIRALPAK OJ-H（4.6 mmID×250 mmL）

移動相：CO₂：メタノール＝３：２

圧力：100 bar

流速：4.0 mL/min

カラム温度：35 °C

検出：UV 220 nm

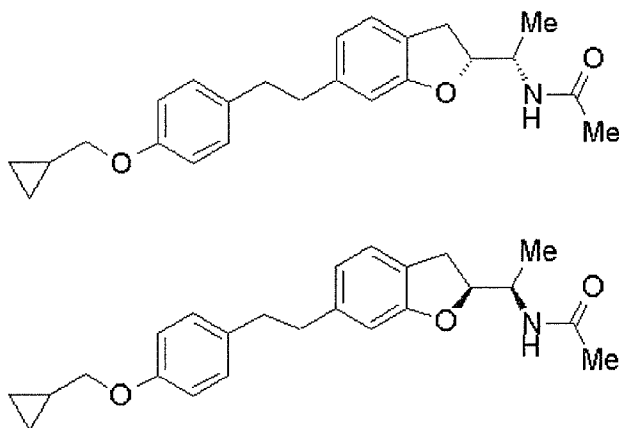
「保持時間大」の保持時間：1.26分

「保持時間小」の保持時間：1.00分

[1840] 実施例 1 3 1

N-{(1S)-1-[(2R)-6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}アセトアミドとN-{(1R)-1-[(2S)-6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}アセトアミド（２種）

[1841] [化524]



一方が「保持時間大」で、他方が「保持時間小」

[1842] 実施例 1 2 2 で得られたN-[(1S)-1-[(2R)-6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミドとN-[(1R)-1-[(2S)-6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミドの1:1混合物(150 mg)を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により以下の条件を用いて光学分割し、「保持時間大(62.0 mg)」と「保持時間小(57.6 mg)」の2種の光学活性体を得た。

<HPLC分取条件>

カラム: CHIRALPAK OJ-H (50 mmID×500 mmL)

移動相: CO₂:メタノール=6:4

流速: 50 mL/min

カラム温度: 35 °C

検出: UV 220 nm

化合物注入量: 3.0 mg/mL (メタノール中) で4.0 mL

<HPLC分析条件>

カラム: CHIRALPAK OJ-H (4.6 mmID×250 mmL)

移動相: CO₂:メタノール=3:2

圧力: 100 bar

流速: 4.0 mL/min

カラム温度: 35 °C

検出: UV 220 nm

化合物注入量: 1.5 mg/mL (メタノール中) で0.005 mL

「保持時間大」の保持時間: 1.31分

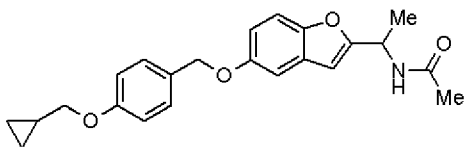
「保持時間小」の保持時間: 1.06分

[1843] 実施例 1 3 2

N-[1-(5-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (2種)

[1844]

[化525]



- [1845] 実施例 108 で得られた N-[1-(5-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (115 mg) を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により以下の条件を用いて光学分割し、「保持時間大 (53 mg)」と「保持時間小 (53 mg)」の 2 種の光学活性体を得た。

<HPLC分取条件>

カラム : CHIRALPAK AD (50 mmID×500 mmL)

移動相 : ヘキサン : エタノール = 17 : 3

流速 : 80 mL/min

カラム温度 : 30 °C

検出 : UV 220 nm

化合物注入量 : 60 mg/300 mL

<HPLC分析条件>

カラム : CHIRALPAK AD (4.6 mmID×250 mmL)

移動相 : ヘキサン : エタノール = 17 : 3

流速 : 1.0 mL/min

カラム温度 : 30°C

検出 : UV 220 nm

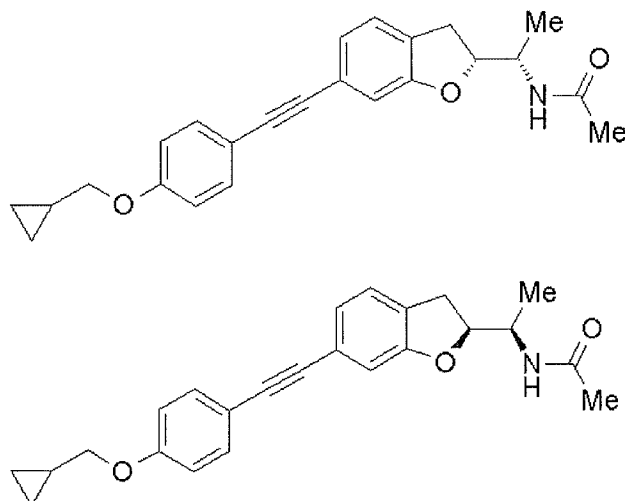
「保持時間大」の保持時間 : 16.5分

「保持時間小」の保持時間 : 11.5分

- [1846] 実施例 133

N-{(1S)-1-[(2R)-6-{[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}アセトアミドと N-{(1R)-1-[(2S)-6-{[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}アセトアミド (2種)

[1847] [化526]



一方が「保持時間大」で、他方が「保持時間小」

[1848] 実施例 1 1 2 で得られたN-[(1S)-1-[(2R)-6-{[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミドとN-[(1R)-1-[(2S)-6-{[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミドの1 : 1 混合物 (148 mg) を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により以下の条件を用いて光学分割し、「保持時間大 (53 mg)」と「保持時間小 (69 mg)」の2種の光学活性体を得た。

<HPLC分取条件>

カラム : CHIRALPAK AD (50 mmID×500 mmL)

移動相 : ヘキサン : エタノール = 1 7 : 3

流速 : 80 mL/min

カラム温度 : 30 °C

検出 : UV 220 nm

化合物注入量 : 70 mg/200 mL

<HPLC分析条件>

カラム : CHIRALPAK AD (4.6 mmID×250 mmL)

移動相 : ヘキサン : エタノール = 1 7 : 3

流速：1.0 mL/min

カラム温度：30℃

検出：UV 220 nm

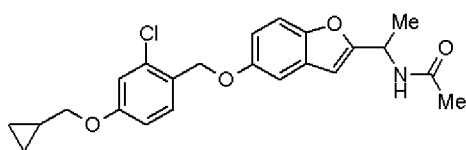
「保持時間大」の保持時間：17.2分

「保持時間小」の保持時間：13.6分

[1849] 実施例 1 3 4

N-[1-(5-{[2-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (2種)

[1850] [化527]



[1851] 実施例 1 0 9 で得られたN-[1-(5-{[2-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (72 mg) を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により以下の条件を用いて光学分割し、「保持時間大 (34 mg)」と「保持時間小 (30 mg)」の2種の光学活性体を得た。

<HPLC分取条件>

カラム：CHIRALPAK AD (50 mmID×500 mmL)

移動相：ヘキサン：エタノール＝17：3

流速：80 mL/min

カラム温度：30℃

検出：UV 220 nm

化合物注入量：72 mg/200 mL

<HPLC分析条件>

カラム：CHIRALPAK AD (4.6 mmID×250 mmL)

移動相：ヘキサン：エタノール＝17：3

流速：1.0 mL/min

カラム温度：30℃

検出：UV 220 nm

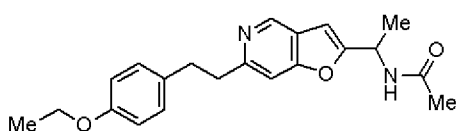
「保持時間大」の保持時間：12.5分

「保持時間小」の保持時間：9.1分

[1852] 実施例 1 3 5

N-(1-{6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル}エチル)アセトアミド

[1853] [化528]



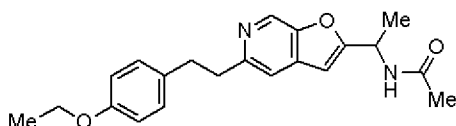
[1854] 参考例 2 4 6 で得られた2-(1-アジドエチル)-6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]フロ[3,2-c]ピリジン (622 mg, 1.85 mmol) のTHF (5 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (582 mg, 2.20 mmol) を加えて、60℃で30分間攪拌した。反応液に水 (1.0 mL) を加えて、60℃で15時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル 1 : 1 から 0 : 1) で精製して、1-{6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル}エタンアミンを得た。これをピリジン (3 mL) -無水酢酸 (3 mL) に溶解させて室温で15分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 から 0 : 1、酢酸エチル：メタノール 1 : 0 から 9 : 1) で精製して、表題化合物444 mg (2-(1-アジドエチル)-6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]フロ[3,2-c]ピリジンからの収率68%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.99-3.04 (m, 2H), 3.13-3.17 (m, 2H), 4.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.31-5.40 (m, 1H), 5.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 8.77 (s, 1H).

[1855] 実施例 1 3 6

N-(1-{5-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-イル}エチル)アセトアミド

[1856] [化529]



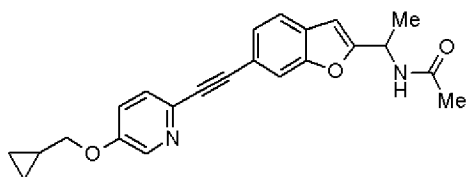
[1857] 参考例 2 5 2 で得られた2-(1-アジドエチル)-5-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]フロ[2,3-c]ピリジン (1.20 g, 3.57 mmol) のTHF (10 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (1.13 g, 4.28 mmol) を加えて、60°Cで30分間撹拌した。反応液に水 (1.0 mL) を加えて、60°Cで15時間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をピリジン (5 mL) -無水酢酸 (5 mL) に溶解させて室温で15分間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：3から0：1、酢酸エチル：メタノール1：0から9：1) で精製して、表題化合物781 mg (収率62%) を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.97-3.03 (m, 2H), 3.08-3.15 (m, 2H), 4.00 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 5.33-5.42 (m, 1H), 5.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

[1858] 実施例 1 3 7

N-[1-(6-{[5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-2-イル]エチニル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1859] [化530]



[1860] 参考例 2 3 9 で得られた2-[1-(アセチルアミノ)エチル]-1-ベンゾフラン-6

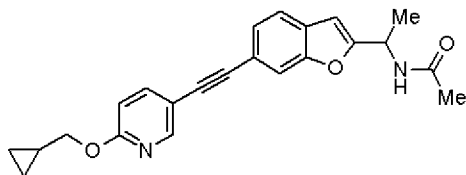
-イル トリフルオロメタンスルホネート (150 mg, 0.427 mmol) のDMF (3 mL) -トリエチルアミン (1 mL) 溶液に、参考例 254 で得られた5-(シクロプロピルメトキシ)-2-エチニルピリジン (148 mg, 0.854 mmol) とヨウ化銅 (I) (8.20 mg, 0.0427 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (30.0 mg, 0.0427 mmol) を加えた後、アルゴン気流下100°Cで18時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で3回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル= 2 : 3 から 0 : 1) で精製し、表題化合物69.6 mg (収率43%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.36-0.41 (m, 2H), 0.66-0.72 (m, 2H), 1.23-1.34 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 3.89 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.32-5.42 (m, 1H), 5.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 8.32 (d, J = 3.0 Hz, 1H).

[1861] 実施例 138

N-[1-(6-{[6-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル]エチニル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1862] [化531]



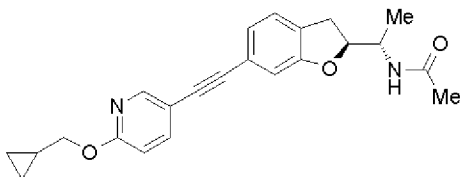
[1863] 参考例 239 で得られた2-[1-(アセチルアミノ)エチル]-1-ベンゾフラン-6-イル トリフルオロメタンスルホネート (150 mg, 0.427 mmol) のDMF (3 mL) -トリエチルアミン (1 mL) 溶液に、参考例 256 で得られた2-(シクロプロピルメトキシ)-5-エチニルピリジン (148 mg, 0.854 mmol) とヨウ化銅 (I) (8.20 mg, 0.0427 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (30.0 mg, 0.0427 mmol) を加えた後、アルゴン気流下1

00℃で15時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で3回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：7から0：1）で精製し、表題化合物103 mg（収率64%）を黄色固体として得た。
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.34–0.39 (m, 2H), 0.60–0.66 (m, 2H), 1.23–1.34 (m, 1H), 1.57–1.59 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 4.16 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.32–5.42 (m, 1H), 5.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.36–7.39 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.9 Hz, 1H).

[1864] 実施例 1 3 9

N-{(1S)-1-[(2S)-6-{[6-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル]エチニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}アセトアミド

[1865] [化532]



[1866] 参考例 2 5 6 で得られた2-(シクロプロピルメトキシ)-5-エチニルピリジン (353 mg, 2.04 mmol)、参考例 2 3 1 で得られた(2S)-2-[(1S)-1-(アセチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル トリフルオロメタンスルホネート（保持時間大）(600 mg, 1.70 mmol)、ヨウ化銅（I）(32.3 mg, 0.170 mmol)、（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリド (59.6 mg, 84.9 μmol) とDMF-トリエチルアミン (6 mL-1.5 mL) を用いて、実施例 1 1 1 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物133 mg（収率21%）を得た。

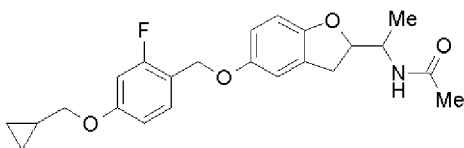
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.33–0.39 (m, 2H), 0.59–0.66 (m, 2H), 1.24–1.30 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 2.99–3.26 (m, 2H), 4.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.31–4.37 (m, 1H), 4.76–4.82 (m, 1H), 5.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.73–6.76 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.01–7.11 (m, 2H), 7

. 66 (dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 1H), 8.28 (m, 1H).

[1867] 実施例 1 4 0

N-[1-(5-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1868] [化533]



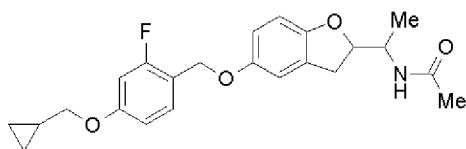
[1869] 参考例 2 3 0 で得られた[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロフェニル]メタノール (793 mg, 4.04 mmol) と DMF (1 滴) の THF (10 mL) 溶液に塩化チオニル (0.443 mL, 6.06 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に DMF (10 mL)、参考例 2 5 8 で得られた N-[1-(5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (447 mg, 2.02 mmol) と炭酸カリウム (1.40 g, 10.1 mmol) を加えて、60°C で 2 時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 7 から 0 : 1) で精製して、表題化合物 520 mg (収率 64%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.32–0.37 (m, 2H), 0.62–0.68 (m, 2H), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H), 1.21–1.30 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H), 1.91 (s, 1.5H), 2.01 (s, 1.5H), 2.90–3.03 (m, 1H), 3.12–3.33 (m, 1H), 3.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.17–4.36 (m, 1H), 4.70–4.85 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 5.53 (d, $J = 9.1$ Hz, 0.5H), 5.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 0.5H), 6.61–6.74 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 7.30–7.36 (m, 1H).

[1870] 実施例 1 4 1

N-[1-(5-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (2 種)

[1871] [化534]



[1872] 実施例 140 で得られた N-[1-(5-[[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (432 mg) を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により以下の条件を用いて光学分割し、「保持時間大 (201 mg)」と「保持時間小 (209 mg)」の 2 種の光学活性体を得た。

<HPLC 分取条件>

カラム : CHIRALPAK AS (50 mmID × 500 mmL)

移動相 : ヘキサン : エタノール = 2 : 8

流速 : 60 mL/min

カラム温度 : 30 °C

検出 : UV 220 nm

化合物注入量 : 216 mg/30 mL

<HPLC 分析条件>

カラム : CHIRALPAK AS (4.6 mmID × 250 mmL)

移動相 : ヘキサン : エタノール = 2 : 8

流速 : 0.5 mL/min

カラム温度 : 40°C

検出 : UV 220 nm

「保持時間大」の保持時間 : 15.9 分

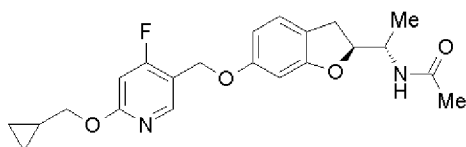
「保持時間小」の保持時間 : 8.3 分

[1873] 実施例 142

N-{(1S)-1-[(2S)-6-[[6-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロピリジン-3-イル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}アセトアミド

[1874]

[化535]



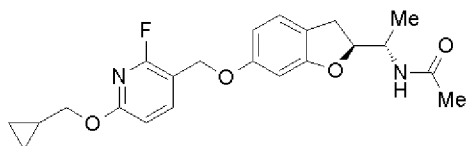
[1875] 参考例 259 で得られた N-[(1S)-1-[(2S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミド (100 mg, 0.453 mmol)、参考例 271 で得られた 5-(ブロモメチル)-2-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロピリジン (262 mg, 1.01 mmol) と炭酸カリウム (125 mg, 0.906 mmol) を加えて、60℃で1時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2 から 0 : 1) で精製して、表題化合物 180 mg (収率 99%) を油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.32–0.37 (m, 2H), 0.58–0.65 (m, 2H), 1.22–1.30 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 2.88–2.98 (m, 1H), 3.09–3.18 (m, 1H), 4.14 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.29–4.35 (m, 1H), 4.75–4.81 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 5.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.43–6.51 (m, 3H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 11.0 Hz, 1H).

[1876] 実施例 143

N-[(1S)-1-[(2S)-6-[[6-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロピリジン-3-イル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミド

[1877] [化536]



[1878] 参考例 259 で得られた N-[(1S)-1-[(2S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミド (100 mg, 0.453 mmol)、参考例 263 で得られた 3-(ブロモメチル)-6-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロピリジン (262 mg, 1.01 mmol) と炭酸カリウム (125 mg, 0.906 mmol) を

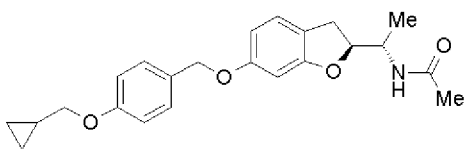
加えて、60℃で1時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：2から0：1）で精製して、表題化合物161 mg（収率88%）を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.32–0.37 (m, 2H), 0.59–0.65 (m, 2H), 1.22–1.30 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 2.90–3.00 (m, 1H), 3.09–3.17 (m, 1H), 4.11 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.29–4.37 (m, 1H), 4.74–4.81 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 5.48 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.42–6.48 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 9.8, 8.0 Hz, 1H).

[1879] 実施例 1 4 4

N-[(1S)-1-[(2S)-6-[[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミド

[1880] [化537]



[1881] [4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メタノール (2.75 g, 15.4 mmol) とトルエン (15 mL) 溶液に、塩化チオニル (1.5 mL, 21 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に、DMF (10 mL)、参考例 2 5 9 で得られたN-[(1S)-1-[(2S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミド (2.28 g, 10.3 mmol) と炭酸カリウム (5.69 g, 41.2 mmol) を加えて、70℃で終夜攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝19：1から1：1）で精製し、アセトン–ヘプタンで結晶化することにより、表題化合物2.24 g（収率58%）

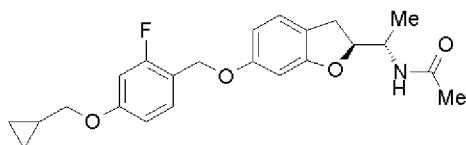
)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.30–0.42 (m, 2H), 0.61–0.70 (m, 2H), 1.19–1.36 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 2.85–3.01 (m, 1H), 3.06–3.18 (m, 1H), 3.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.21–4.38 (m, 1H), 4.60–4.85 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 5.49 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.38–6.51 (m, 2H), 6.86–6.94 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.29–7.36 (m, 2H).

[1882] 実施例 145

N-[(1S)-1-[(2S)-6-[[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミド

[1883] [化538]



[1884] 参考例 230 で得られた[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロフェニル]メタノール (265 mg, 1.36 mmol) とトルエン (2 mL) 溶液に、塩化チオニル (0.20 mL, 2.7 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に、DMF (1.5 mL)、参考例 259 で得られたN-[(1S)-1-[(2S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミド (200 mg, 0.904 mmol) と炭酸カリウム (498 mg, 3.62 mmol) を加えて、60°Cで終夜攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通し、ジイソプロピルエーテル-ジエチルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物303 mg (収率84%) を白色固体として得た。

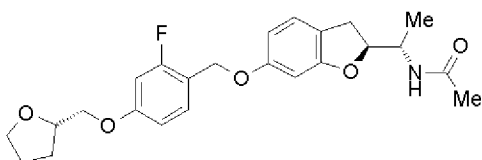
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.31–0.42 (m, 2H), 0.61–0.71 (m, 2H), 1.19–1.30 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 2.87–2.99 (m, 1H), 3.07–3.19 (m, 1H), 3.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.23–4.38 (m, 1H), 4.60–4.85 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.42–6.50 (m, 2H), 6.

64 (dd, $J = 11.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[1885] 実施例 1 4 6

N-[(1S)-1-[(2S)-6-({2-フルオロ-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンジル}オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミド

[1886] [化539]



[1887] 参考例 2 7 4 で得られた {2-フルオロ-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]フェニル}メタノール (153 mg, 0.677 mmol) とトルエン (1 mL) 溶液に、塩化チオニル (0.063 mL, 0.90 mmol) を加え、室温で30分間撹拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に、DMF (2 mL)、参考例 2 5 9 で得られた N-[(1S)-1-[(2S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミド (100 mg, 0.451 mmol) と炭酸カリウム (249 mg, 1.81 mmol) を加えて、70°C で終夜撹拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通し、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 135 mg (収率 70%) を白色固体として得た。

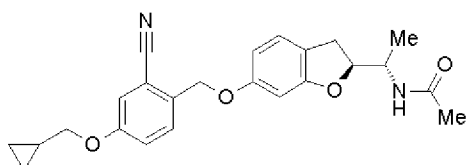
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.70–1.82 (m, 1H), 1.87–2.15 (m, 6H), 2.84–3.01 (m, 1H), 3.06–3.21 (m, 1H), 3.77–4.00 (m, 4H), 4.19–4.40 (m, 2H), 4.60–4.85 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.40–6.52 (m, 2H), 6.62–6.79 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[1888] 実施例 1 4 7

N-[(1S)-1-[(2S)-6-([2-シアノ-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ

シ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミド

[1889] [化540]



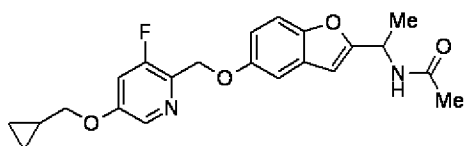
[1890] 参考例 276 で得られた 2-(ブロモメチル)-5-(シクロプロピルメトキシ)ベンゾニトリル (180 mg, 0.677 mmol)、参考例 259 で得られた N-[(1S)-1-[(2S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル]アセトアミド (100 mg, 0.451 mmol) と炭酸カリウム (186 mg, 1.35 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を 70°C で終夜撹拌した。その後水を加え、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通し、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 140 mg (収率 74%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.31–0.43 (m, 2H), 0.63–0.74 (m, 2H), 1.19–1.37 (m, 4H), 1.92 (s, 3H), 2.89–3.00 (m, 1H), 3.07–3.20 (m, 1H), 3.78–3.87 (m, 2H), 4.20–4.40 (m, 1H), 4.60–4.85 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.51 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.43–6.52 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.11–7.18 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[1891] 実施例 148

N-[1-(5-[[5-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロピリジン-2-イル]メトキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1892] [化541]



[1893] 参考例 318 で得られた [5-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロピリジン-2-イル]メタノール (108 mg, 0.548 mmol)、参考例 257 で得られた N-[

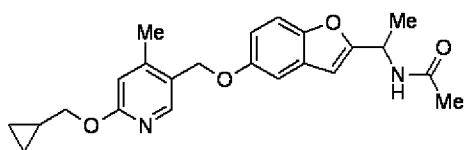
1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (保持時間大) (120 mg, 0.548 mmol) とポリスチレン担持のトリフェニルホスフィン (496 mg, 1.10 mmol) のTHF (5 mL) 液にジメトキシエチルアゾジカルボキシレート (154 mg, 0.657 mmol) を加えて、室温で3日間攪拌した。ろ過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 から 0 : 1) で精製して、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより表題化合物97.2 mg (収率45%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.37-0.39 (m, 2H), 0.68-0.70 (m, 2H), 1.26-1.29 (m, 1H), 1.55 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.86 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.18 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 5.18-5.34 (m, 1H), 5.75 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.94-6.98 (m, 2H), 7.12 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H).

[1894] 実施例 1 4 9

N-[1-(5-{[6-(シクロプロピルメトキシ)-4-メチルピリジン-3-イル]メトキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1895] [化542]



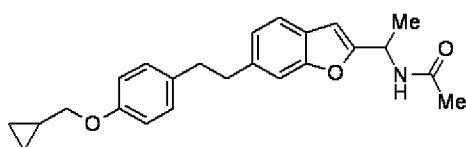
[1896] 参考例 3 2 0 で得られた [6-(シクロプロピルメトキシ)-4-メチルピリジン-3-イル]メタノール (132 mg, 0.684 mmol)、参考例 2 5 7 で得られた N-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (保持時間大) (150 mg, 0.684 mmol) とポリスチレン担持のトリフェニルホスフィン (619 mg, 1.37 mmol) のTHF (7 mL) 溶液にジメトキシエチルアゾジカルボキシレート (192 mg, 0.821 mmol) を加えて、室温で16時間攪拌した。ろ過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 から 0 : 1) で精製して、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより表題化合物105 mg (収率39%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.32–0.37 (m, 2H), 0.57–0.64 (m, 2H), 1.24–1.30 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 5.31–5.36 (m, 1H), 5.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.90 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H).

[1897] 実施例 150

N-[1-(6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1898] [化543]



[1899] 参考例 283 で得られた 2-(1-アジドエチル)-6-[2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル]-1-ベンゾフラン (2.05 g, 5.67 mmol) の THF (30 mL) - 水 (5 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (1.79 g, 6.81 mmol) を加えて、60°C で 15 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 から 1 : 4) で精製して、1-(6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エタンアミンを得た。これをピリジン (10 mL) - 無水酢酸 (10 mL) に溶解させて室温で 15 分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、表題化合物 1.40 g (2-(1-アジドエチル)-6-[2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル]-1-ベンゾフランからの収率 65%) を白色固体として得た。

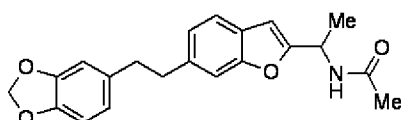
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.31–0.36 (m, 2H), 0.60–0.66 (m, 2H), 1.22–1.33 (m, 1H), 1.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.85–2.91 (m, 2H), 2.95–3.01 (m, 2H), 3.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.28–5.38 (m, 1H), 5.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.03 (dd, $J =$

8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[1900] 実施例 1 5 1

N-(1-{6-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド

[1901] [化544]



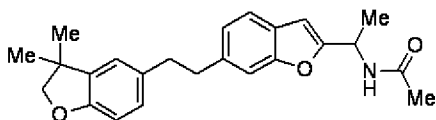
[1902] 参考例 2 9 0 で得られた 5-{2-[2-(1-アジドエチル)-1-ベンゾフラン-6-イル]エチル}-1,3-ベンゾジオキソール (523 mg, 1.56 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (491 mg, 1.87 mmol) を加えて、60°C で 30 分間撹拌した。反応液に水 (1 mL) を加えて、60°C で 15 時間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 3 : 7 から 0 : 1) で精製して、1-{6-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタンアミンを得た。これをピリジン (5 mL) - 無水酢酸 (5 mL) に溶解させて室温で 15 分間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 から酢酸エチル) で精製して、表題化合物 367 mg (5-{2-[2-(1-アジドエチル)-1-ベンゾフラン-6-イル]エチル}-1,3-ベンゾジオキソールからの収率 67%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.84-2.89 (m, 2H), 2.95-3.00 (m, 2H), 5.29-5.39 (m, 1H), 5.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.60-6.63 (m, 1H), 6.68 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

[1903] 実施例 1 5 2

N-(1-{6-[2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド

[1904] [化545]



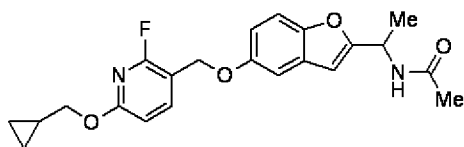
[1905] 参考例 299 で得られた 2-(1-アジドエチル)-6-[2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-1-ベンゾフラン (1.17 g, 3.70 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (1.17 g, 4.44 mmol) を加えて、60°C で 30 分間攪拌した。反応液に水 (2 mL) を加えて、60°C で 2.5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 7 : 3 から 1 : 4) で精製して、1-{6-[2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エタンアミンを得た。これをピリジン (5 mL) - 無水酢酸 (5 mL) に溶解させて室温で 15 分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 から酢酸エチル) で精製して、表題化合物 978 mg (2-(1-アジドエチル)-6-[2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-1-ベンゾフランからの収率 70%) を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (s, 6H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.85-2.91 (m, 2H), 2.95-3.01 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 5.29-5.38 (m, 1H), 5.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

[1906] 実施例 153

N-[1-(5-{[6-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロピリジン-3-イル]メトキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1907] [化546]



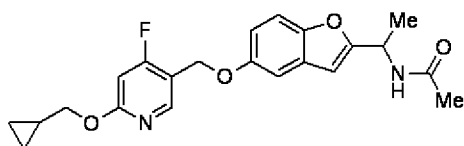
[1908] 参考例 2 6 2 で得られた[6-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロピリジン-3-イル]メタノール (99.0 mg, 0.502 mmol) のTHF (5 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.140 mL, 1.00 mmol) とメタンスルホニルクロリド (0.595 mL, 0.753 mmol) を加えて室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣と参考例 2 5 7 で得られたN-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (保持時間大) (73.4 mg, 0.335 mmol) のDMF (5 mL) 溶液に炭酸カリウム (92.7 mg, 0.670 mmol) を加えて、60°Cで1時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をプレパラティブTLC (ヘキサン：酢酸エチル=1：9) で精製して、表題化合物37.7 mg (収率28%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.32-0.37 (m, 2H), 0.59-0.65 (m, 2H), 1.21-1.34 (m, 1H), 1.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 4.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 5.28-5.38 (m, 1H), 5.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.76-7.82 (m, 1H).

[1909] 実施例 1 5 4

N-[1-(5-{[6-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロピリジン-3-イル]メトキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1910] [化547]



[1911] 参考例 2 5 7 で得られたN-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (保持時間大) (1.31 g, 5.96 mmol)、参考例 2 7 1 で得られた5-(ブromoメチル)-2-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロピリジン

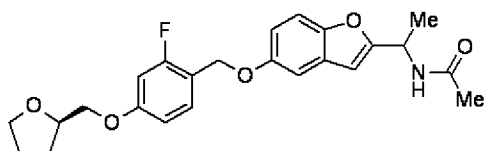
(2.32 g, 8.93 mmol) のDMF (15 mL) 溶液に炭酸カリウム (1.65 mg, 11.9 mmol) を加えて、60°Cで45分間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：2から0：1）で精製して、表題化合物1.90 g（収率80%）を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.32–0.37 (m, 2H), 0.58–0.64 (m, 2H), 1.20–1.33 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 4.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.29–5.38 (m, 1H), 5.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.48–6.51 (m, 2H), 6.91 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H).

[1912] 実施例 1 5 5

N-{1-[5-(2-フルオロ-4-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンジル)オキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}アセトアミド

[1913] [化548]



[1914] 参考例 3 2 1 で得られた (2R)-2-[[4-(ブロモメチル)-3-フルオロフェノキシ]メチル]テトラヒドロフラン (800 mg, 2.78 mmol) のDMF (5 mL) 溶液に、参考例 2 5 7 で得られた N-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド（保持時間大）(219 mg, 1.00 mmol) と炭酸カリウム (415 mg, 3.00 mmol) を加えて、70°Cで45分間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1から0：1）で精製して、表題化合物292 mg（収率68%）を白色固体として得た。

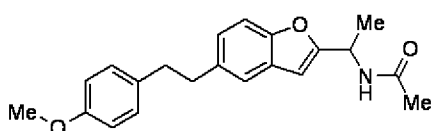
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.55 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 1.69–1.81 (m, 1H), 1.90–2.

13 (m, 6H), 3.80–3.97 (m, 4H), 4.22–4.30 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.28–5.38 (m, 1H), 5.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.65–6.74 (m, 2H), 6.92 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.30–7.39 (m, 2H).

[1915] 実施例 1 5 6

N-(1-[5-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)アセトアミド

[1916] [化549]



[1917] 参考例 3 0 8 で得られた2-(1-アジドエチル)-5-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン (1.39 g, 4.33 mmol) のTHF (20 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (1.36 g, 5.20 mmol) を加えて、60°Cで1時間撹拌した。反応液に水 (2 mL) を加えて、60°Cで15時間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 から 0 : 1) で精製して、1-[5-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エタンアミンを得た。これをピリジン (30 mL) -無水酢酸 (15 mL) に溶解させて室温で2時間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶させることにより、表題化合物978 mg (収率81%) を無色結晶として得た。

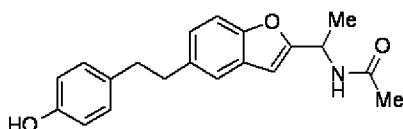
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.82–3.00 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 5.28–5.40 (m, 1H), 5.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.78–6.85 (m, 2H), 7.03–7.11 (m, 3H), 7.27–7.35 (m, 2H).

[1918] 実施例 1 5 7

N-(1-[5-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)アセトアミド

[1919]

[化550]



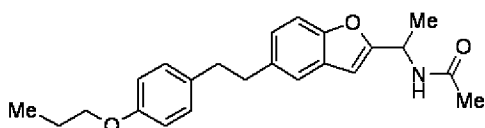
- [1920] 実施例 1 5 6 で得られたN-(1-{5-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド (922 mg, 2.73 mmol) の塩化メチレン (50 mL) 溶液に、1 M 三臭化ホウ素-塩化メチレン溶液 (5.46 mL, 5.46 mmol) を-78℃で加え、同温で4時間攪拌した。反応液を0℃に昇温し、メタノールを加え溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルと水で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶させることにより、表題化合物 774 mg (収率88%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.71-2.96 (m, 4H), 5.03-5.16 (m, 1H), 6.59-6.69 (m, 3H), 6.98 (d, J= 8.3 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32-7.43 (m, 2H), 8.37 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 9.10 (br s, 1H).

- [1921] 実施例 1 5 8

N-(1-{5-[2-(4-プロポキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド

- [1922] [化551]



- [1923] 実施例 1 5 7 で得られたN-(1-{5-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド (333 mg, 1.03 mmol)、ブromoプロパン (1.08 g, 6.37 mmol) と炭酸カリウム (924 mg, 6.68 mmol) のDMF (10 mL) 懸濁液を80℃で二日間攪拌した。その後水を加え、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9

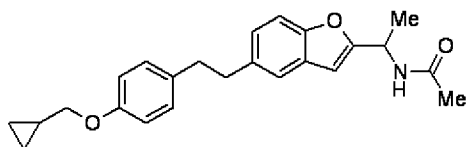
: 1.1 から 0.1) に通し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶することにより、表題化合物 294 mg (収率78%) を無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.72–1.87 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.82–3.00 (m, 4H), 3.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.28–5.39 (m, 1H), 5.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.77–6.84 (m, 2H), 7.03–7.09 (m, 3H), 7.27–7.35 (m, 2H).

[1924] 実施例 159

N-[1-(5-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1925] [化552]



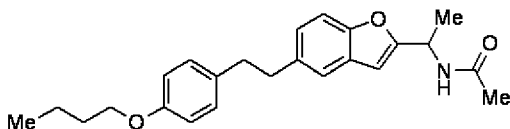
[1926] 実施例 157 で得られた N-(1-[5-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)アセトアミド (328 mg, 1.01 mmol) と (ブロモメチル)シクロプロパン (3.97 g, 29.3 mmol) を用いて、実施例 158 と同様にして表題化合物 122 mg (収率32%) を無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.30–0.37 (m, 2H), 0.59–0.68 (m, 2H), 1.19–1.34 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.81–3.00 (m, 4H), 3.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.28–5.40 (m, 1H), 5.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.78–6.84 (m, 2H), 7.03–7.09 (m, 3H), 7.27–7.35 (m, 2H).

[1927] 実施例 160

N-(1-[5-[2-(4-ブトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル)アセトアミド

[1928] [化553]



[1929] 実施例 157 で得られた N-(1-[5-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1-ベ

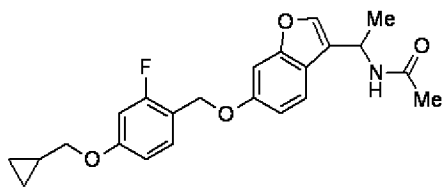
ンゾフラン-2-イル}エチル}アセトアミド (124 mg, 0.348 mmol) とブロモブタン (263 mg, 1.92 mmol) を用いて、実施例 158 と同様にして表題化合物 96.3 mg (収率66%) を無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.42–1.60 (m, 5H), 1.69–1.82 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.82–2.99 (m, 4H), 3.93 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.27–5.40 (m, 1H), 5.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.78–6.84 (m, 2H), 7.03–7.09 (m, 3H), 7.28–7.35 (m, 2H).

[1930] 実施例 161

N-[1-(6-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}-1-ベンゾフラン-3-イル)エチル]アセトアミド

[1931] [化554]



[1932] 参考例 230 で得られた[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロフェニル]メタノール (414 mg, 2.10 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、塩化チオニル (752 mg, 6.32 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた1-(クロロメチル)-4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンゼン (199 mg, 0.93 mmol) に、DMF (10 mL)、参考例 4 で得られたN-[1-(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)エチル]アセトアミド (136 mg, 0.619 mmol) と炭酸カリウム (171 mg, 1.24 mmol) を加えて、50°Cで3時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=50：50から0：100) で精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶させることにより、表題化合物132 mg (収率53%) を無色結晶として得た。

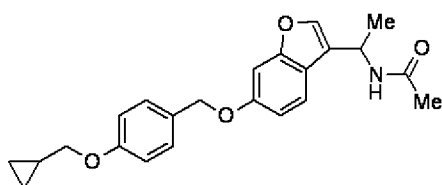
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.31–0.38 (m, 2H), 0.61–0.70 (m, 2H), 1.20–1.33 (m, 1H), 1.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 3.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H)

, 5.07 (s, 2H), 5.33–5.45 (m, 1H), 5.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.61–6.73 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.33–7.40 (m, 1H), 7.43–7.49 (m, 2H).

[1933] 実施例 1 6 2

N-[1-(6-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-ベンゾフラン-3-イル)エチル]アセトアミド

[1934] [化555]



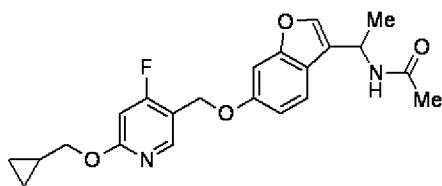
[1935] [4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メタノール (428 mg, 2.40 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、塩化チオニル (856 mg, 7.20 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた1-(クロロメチル)-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンゼン (179 mg, 0.910 mmol) に、DMF (10 mL)、参考例 4 で得られたN-[1-(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)エチル]アセトアミド (133 mg, 0.607 mmol) と炭酸カリウム (168 mg, 1.21 mmol) を加えて、50°Cで17時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=50：50から0：100) で精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶させることにより、表題化合物110 mg (収率48%) を無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.31–0.39 (m, 2H), 0.60–0.69 (m, 2H), 1.20–1.34 (m, 1H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 3.81 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.33–5.45 (m, 1H), 5.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.89–6.97 (m, 3H), 7.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.33–7.38 (m, 2H), 7.41–7.49 (m, 2H).

[1936] 実施例 1 6 3

N-[1-(6-{[6-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロピリジン-3-イル]メトキシ}-1-ベンゾフラン-3-イル)エチル]アセトアミド

[1937] [化556]



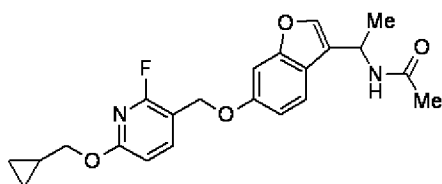
[1938] 参考例 309 で得られた N-[1-(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)エチル]アセトアミド (保持時間大) (127 mg, 0.577 mmol) と参考例 271 で得られた 5-(ブロモメチル)-2-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロピリジン (125 mg, 0.481 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に炭酸カリウム (99.7 mg, 0.721 mmol) を加えて、60°C で 18 時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 から 0 : 1) で精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶させることにより、表題化合物 87.5 mg (収率 46%) を無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.30–0.38 (m, 2H), 0.58–0.66 (m, 2H), 1.20–1.36 (m, 1H), 1.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 4.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.34–5.46 (m, 1H), 5.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.44–7.52 (m, 2H), 8.20 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H).

[1939] 実施例 164

N-[1-(6-{[6-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロピリジン-3-イル]メトキシ}-1-ベンゾフラン-3-イル)エチル]アセトアミド

[1940] [化557]



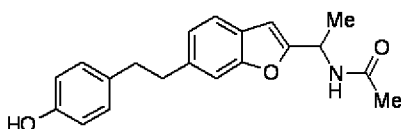
[1941] 参考例 309 で得られた N-[1-(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)エチル]アセトアミド (保持時間大) (142 mg, 0.647 mmol) と参考例 263 で得られた 3-(ブロモメチル)-6-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロピリジン (140 mg, 0.539 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に炭酸カリウム (112 mg, 0.808 mmol) を加えて、60°C で 18 時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 から 0 : 1) で精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶させることにより、表題化合物 89.5 mg (収率 42%) を無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.31–0.39 (m, 2H), 0.58–0.66 (m, 2H), 1.21–1.35 (m, 1H), 1.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 4.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.37–5.44 (m, 1H), 5.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.44–7.51 (m, 2H), 7.79 (dd, $J = 9.8, 8.3$ Hz, 1H).

[1942] 実施例 165

N-(1-{6-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド

[1943] [化558]



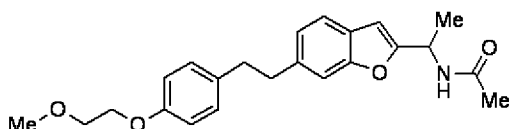
[1944] 実施例 95 で得られた N-[1-(6-{2-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (200 mg, 0.545 mmol) の THF (5 mL) 溶液に 6 規定塩酸 (0.910 mL) を加えて 60°C で 40 分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた固体をジエテルエーテルで洗浄して表題化合物 177 mg (定量的) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.81–3.07 (m, 4H), 5.01 (s, 1H), 5.28–5.38 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.02 (m, 3H), 7.21–7.28 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[1945] 実施例 166

N-[1-(6-{2-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1946] [化559]



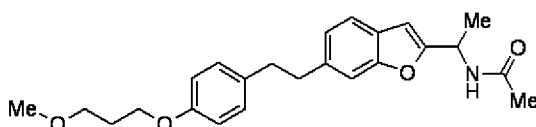
[1947] 実施例 165 で得られた N-(1-{6-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド (32.3 mg, 0.100 mmol) と 2-クロロエチルメチルエーテル (0.0189 mL, 0.200 mmol) を用いて、実施例 158 と同様にして表題化合物 9.4 mg (収率25%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.54–1.60 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.84–3.03 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.72–3.78 (m, 2H), 4.08–4.14 (m, 2H), 5.28–5.40 (m, 1H), 5.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[1948] 実施例 167

N-[1-(6-{2-[4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1949] [化560]



[1950] 実施例 165 で得られた N-(1-{6-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド (32.3 mg, 0.100 mmol) と 1-ブロモメトキシプロパン (0.0306 mL, 0.200 mmol) を用いて、実施例 158 と同

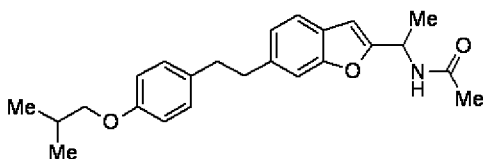
様にして表題化合物 10.5 mg (収率27%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.52–1.63 (m, 3H), 2.00–2.10 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.83–3.06 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.55 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 5.28–5.40 (m, 1H), 5.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.21–7.29 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[1951] 実施例 168

N-[1-(6-{2-[4-(2-メチルプロポキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1952] [化561]



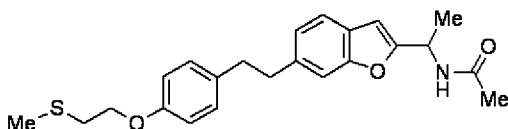
[1953] 実施例 165 で得られた N-(1-{6-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド (32.3 mg, 0.100 mmol) と 1-ブromo-2-メチルプロパン (0.0225 mL, 0.200 mmol) を用いて、実施例 158 と同様にして表題化合物 10.3 mg (収率27%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.53–1.58 (m, 3H), 2.00–2.09 (m, 4H), 2.83–3.06 (m, 4H), 3.70 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.27–5.40 (m, 1H), 5.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.03 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[1954] 実施例 169

N-{1-[6-(2-{4-[2-(メチルスルファニル)エトキシ]フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1955] [化562]



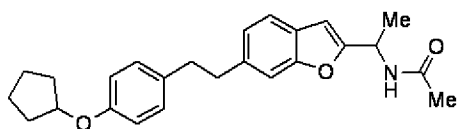
[1956] 実施例 1 6 5 で得られたN-(1-{6-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド (150 mg, 0.464 mmol) と2-クロロエチルメチルスルフィド (0.182 mL, 1.86 mmol) を用いて、実施例 1 5 8 と同様にして表題化合物 91.9 mg (収率50%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.51–1.62 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.81–3.09 (m, 6H), 4.14 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.27–5.41 (m, 1H), 5.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

[1957] 実施例 1 7 0

N-[1-(6-{2-[4-(シクロペンチルオキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1958] [化563]



[1959] 実施例 1 6 5 で得られたN-(1-{6-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド (40.0 mg, 0.123 mmol) とブロモシクロペンタン (0.147 mL, 1.85 mmol) を用いて、実施例 1 5 8 と同様にして表題化合物 11.9 mg (収率25%) を白色固体として得た。

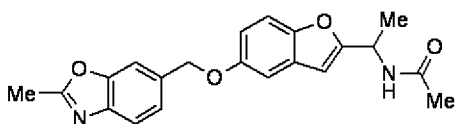
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42–1.93 (m, 11H), 2.02 (s, 3H), 2.80–3.04 (m, 4H), 4.73 (br, 1H), 5.25–5.44 (m, 1H), 5.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.98–7.11 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H).

[1960] 実施例 1 7 1

N-(1-{5-[(2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)メトキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド

[1961]

[化564]



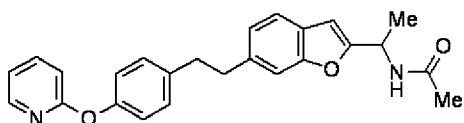
- [1962] (2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)メタノール (66.5 mg, 0.408 mmol) のトルエン (1 mL) 懸濁液に四臭化炭素 (135 mg, 0.408 mmol)、トリフェニルホスフィン (106 mg, 0.408 mmol) を加え室温で30分撹拌した。反応液をそのままシリカゲルに通した後、濃縮乾固し6-(ブロモメチル)-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾールを油状物として得た。得られた油状物 (92.0 mg, 0.408 mmol) に、DMF (4 mL)、参考例38で得られたN-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (30.0 mg, 0.136 mmol) と炭酸カリウム (37.8 mg, 0.274 mmol) を加えて、50℃で2時間撹拌した後、反応液をそのまま塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1から3：7) で精製し、溶媒を留去した後、少量の酢酸エチルとジエチルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物17.8 mg (収率36%) を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.50–1.56 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 5.26–5.41 (m, 1H), 5.76 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.30–7.40 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

[1963] 実施例172

N-[1-(6-{2-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1964] [化565]



- [1965] 実施例165で得られたN-(1-{6-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド (40.0 mg, 0.123 mmol)、2-フルオロピリジン (0.0369 mL, 0.371 mmol) と炭酸カリウム (51.3 mg, 0.371 m

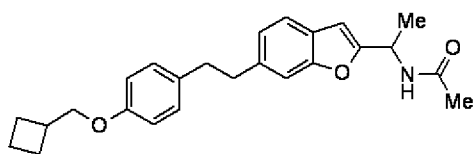
mol) を DMSO (0.5 mL) 中 100°C で 2 日間攪拌した。反応液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：0 から 2：3）で精製し、溶媒を留去した後、少量のジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 17.1 mg（収率 35%）を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48–1.71 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.90–3.12 (m, 4H), 5.28–5.43 (m, 1H), 5.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.94–7.01 (m, 1H), 7.02–7.10 (m, 3H), 7.16–7.35 (m, 3H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62–7.74 (m, 1H), 8.14–8.26 (m, 1H).

[1966] 実施例 173

N-[1-(6-{2-[4-(シクロブチルメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1967] [化566]



[1968] 実施例 165 で得られた N-(1-{6-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド (150 mg, 0.464 mmol) と (ブロモメチル)シクロブタン (0.155 mL, 1.39 mmol) を用いて、実施例 158 と同様にして表題化合物 127 mg（収率 70%）を白色固体として得た。

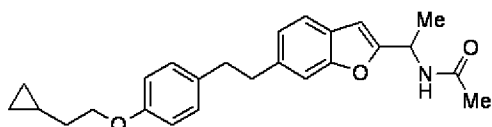
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.54–1.58 (m, 3H), 1.79–2.00 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 2.07–2.20 (m, 2H), 2.69–2.83 (m, 1H), 2.84–3.03 (m, 4H), 3.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.28–5.40 (m, 1H), 5.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.78–6.85 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[1969] 実施例 174

N-[1-(6-{2-[4-(2-シクロプロピルエトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1970]

[化567]



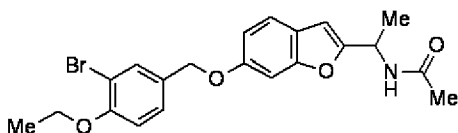
[1971] 実施例 165 で得られた N-(1-{6-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド (50.0 mg, 0.154 mmol)、2-シクロプロピルエタノール (0.0529 mL, 0.616 mmol) とトリフェニルホスフィン (161 mg, 0.616 mmol) の THF (1 mL) 溶液にジ(メトキシエチル)アゾジカルボキシレート (144 mg, 0.616 mmol) を加え、室温で 30 分間撹拌した。反応液をそのまま塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0 から 2 : 3) で精製し、溶媒を留去した後、少量のジイソプロピルエーテルとヘキサンで粉末にすることにより、表題化合物 25.9 mg (収率 43%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.09–0.15 (m, 2H), 0.43–0.53 (m, 2H), 0.78–0.94 (m, 1H), 1.47–1.61 (m, 3H), 1.63–1.70 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.82–3.04 (m, 4H), 4.01 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.26–5.43 (m, 1H), 5.79 (br, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.78–6.87 (m, 2H), 7.00–7.11 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[1972] 実施例 175

N-(1-{6-[(3-ブromo-4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド

[1973] [化568]



[1974] 参考例 323 で得られた 2-ブromo-4-(ブromoメチル)-1-エトキシベンゼン (2.47 g) に DMF (10 mL)、参考例 27 で得られた N-[1-(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (1.40 g, 6.39 mmol) と炭酸カリウム (1.76 g, 12.8 mmol) を加えて、100°C で終夜撹拌した。水を加え酢酸

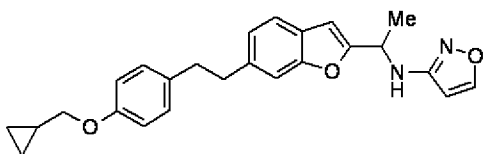
エチルで3回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1から2：3）で精製し、溶媒を留去した後、少量のヘキサンとジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物1.28 g（収率46%）を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.47–1.54 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 4.11 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.23–5.42 (m, 1H), 5.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.85–6.96 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

[1975] 実施例 176

N-[1-(6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]イソオキサゾール-3-アミン

[1976] [化569]



[1977] 参考例 282 で得られた1-(6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノール (100 mg, 0.298 mmol) のTHF (2 mL) 溶液に塩化チオニル (0.0390 mL 0.535 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣にDMF (1 mL)、ヨウ化ナトリウム (80.0 mg, 0.573 mmol)、3-アミノイソオキサゾール (0.0266 mL, 0.358 mmol) を加え、60°Cで1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：0から3：2）で精製し、溶媒を留去した後、少量のヘキ

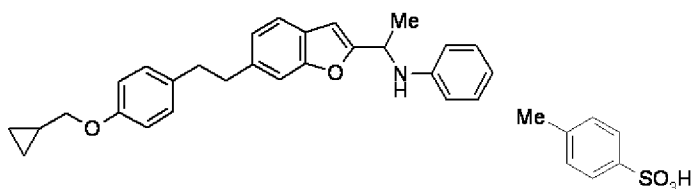
サンとジイソプロピルエーテルとトルエンで粉末にすることにより、表題化合物18.6 mg (収率16%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.29–0.39 (m, 2H), 0.59–0.71 (m, 2H), 1.18–1.35 (m, 1H), 1.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.81–3.04 (m, 4H), 3.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.80–4.98 (m, 1H), 5.86 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H).

[1978] 実施例 177

N-[1-(6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アニリン 4-トルエンスルホネート

[1979] [化570]



[1980] 参考例 281 で得られた1-(6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノン (50.0 mg, 0.149 mmol) とアニリン (13.9 mg, 0.149 mmol) のTHF (0.5 mL)-メタノール (0.5 mL) 溶液にデカボラン (18.2 mg 0.149 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン: 酢酸エチル= 1 : 0 から 3 : 2) で精製した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン: 酢酸エチル= 1 : 0 から 3 : 2) で精製し溶媒を留去した後、得られた油状物の酢酸エチル溶液に4-トルエンスルホン酸一水和物 (13.6 mg, 0.0715 mmol) を加え、室温で攪拌した。生じた固体をろ取し、表題化合物19.9 mg (収率23%) を白色固体として得た。

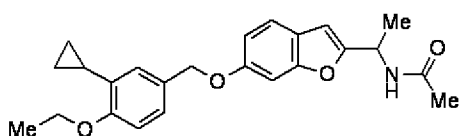
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.26–0.42 (m, 2H), 0.57–0.68 (m, 2H), 1.18–1.34 (m, 1

H), 1.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.73–3.02 (m, 4H), 3.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.80 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.02–7.09 (m, 3H), 7.09–7.17 (m, 4H), 7.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.20–7.30 (m, 3H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

[1981] 実施例 178

N-(1-{6-[(3-シクロプロピル-4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド

[1982] [化571]



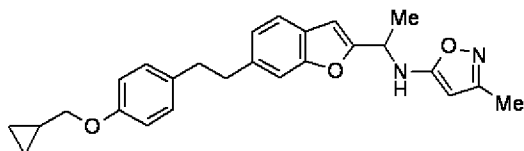
[1983] 実施例 175 で得られた N-(1-{6-[(3-ブromo-4-エトキシベンジル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)アセトアミド (100 mg, 0.231 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (58.9 mg, 0.693 mmol)、tert-ブトキシカリウム (77.6 mg, 0.693 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (6.50 mg, 0.0231 mmol) と、酢酸パラジウム (II) (2.60 mg, 0.0115 mmol) のトルエン (4 mL) 溶液をアルゴン下 100°C で終夜撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1 から 1 : 1) で精製し、少量のヘキサンとジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 54.6 mg (収率 60%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.63–0.72 (m, 2H), 0.89–0.97 (m, 2H), 1.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.49–1.55 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.15–2.30 (m, 1H), 4.07 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 5.25–5.39 (m, 1H), 5.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.87–6.94 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[1984] 実施例 179

N-[1-(6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]-3-メチルイソオキサゾール-5-アミン

[1985] [化572]



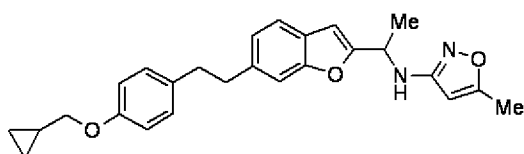
[1986] 参考例 282 で得られた 1-(6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノール (300 mg, 0.893 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液に塩化チオニル (0.116 mL 1.61 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去し得られた残渣に DMF (2 mL)、5-アミノ-3-メチルイソオキサゾール (262 mg, 2.68 mmol) を加え、70°C で終夜攪拌した。反応液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン：酢酸エチル = 19 : 1 から 3 : 2) で精製し、溶媒を留去した後、少量のヘキサンとジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 79.0 mg (収率 21%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.30–0.40 (m, 2H), 0.59–0.68 (m, 2H), 1.18–1.35 (m, 1H), 1.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.84–3.03 (m, 4H), 3.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.59–4.71 (m, 1H), 4.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.76–6.86 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.06–7.12 (m, 2H), 7.22–7.25 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)

[1987] 実施例 180

N-[1-(6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]-5-メチルイソオキサゾール-3-アミン

[1988] [化573]

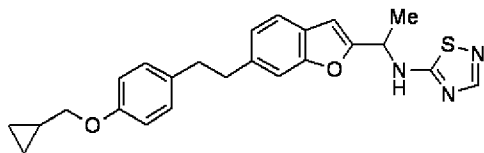


- [1989] 参考例 282 で得られた 1-(6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノール (300 mg, 0.893 mmol) および 3-アミノ-5-メチルイソキサゾール (262 mg, 2.68 mmol) を用いて、実施例 179 と同様にして、表題化合物 79.0 mg (収率 21%) を白色固体として得た。
- ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.29-0.38 (m, 2H), 0.57-0.69 (m, 2H), 1.19-1.35 (m, 1H), 1.64 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.83-3.04 (m, 4H), 3.78 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.74-4.92 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.74-6.86 (m, 2H), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

[1990] 実施例 181

N-[1-(6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]-1,2,4-チアジアゾール-5-アミン

[1991] [化574]

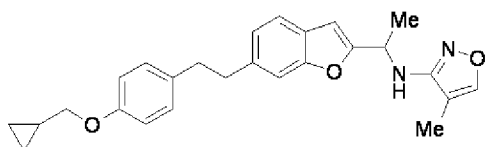


- [1992] 参考例 282 で得られた 1-(6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノール (300 mg, 0.893 mmol) および 5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール (270 mg, 2.68 mmol) を用いて、実施例 179 と同様にして、表題化合物 25.3 mg (収率 7%) を白色固体として得た。
- ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.31-0.39 (m, 2H), 0.58-0.69 (m, 2H), 1.18-1.35 (m, 1H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.82-3.09 (m, 4H), 3.77 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.78-4.93 (m, 1H), 6.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.78-6.87 (m, 2H), 7.01-7.11 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H).

[1993] 実施例 182

N-[1-(6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]-4-メチルイソキサゾール-3-アミン

[1994] [化575]



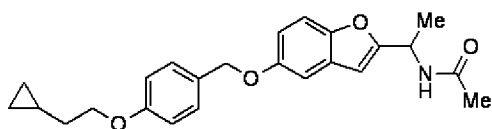
[1995] 参考例 2 8 2 で得られた 1-(6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エタノール (300 mg, 0.893 mmol) および 4-メチルイソオキサゾール-3-アミン (284 mg, 2.90 mmol) を用いて、実施例 1 7 9 と同様にして、表題化合物 59.2 mg (収率 16%) を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.29–0.40 (m, 2H), 0.59–0.68 (m, 2H), 1.20–1.35 (m, 1H), 1.68 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.89 (s, 3H), 2.79–3.06 (m, 4H), 3.78 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.92–5.14 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22–7.25 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H).

[1996] 実施例 1 8 3

N-[1-(5-{[4-(2-シクロプロピルエトキシ)ベンジル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[1997] [化576]



[1998] 参考例 3 1 0 で得られた [4-(2-シクロプロピルエトキシ)フェニル]メタノール (391 mg, 2.04 mmol) とトルエン (2 mL) 溶液に、塩化チオニル (0.295 mL, 4.09 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に、DMF (2 mL)、参考例 3 8 で得られた N-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (300 mg, 1.36 mmol) と炭酸カリウム (756 mg, 5.48 mmol) を加えて、70°C で終夜攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラ

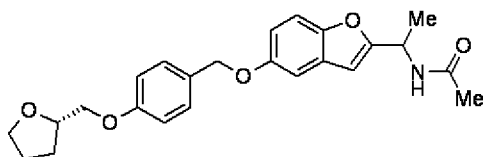
ムクロマトグラフィー（酢酸エチル）に通した後、ジイソプロピルエーテルで粉末にし表題化合物486 mg（収率91%）を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.09–0.17 (m, 2H), 0.44–0.53 (m, 2H), 0.75–0.95 (m, 1H), 1.51–1.59 (m, 3H), 1.60–1.70 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 4.04 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.27–5.40 (m, 1H), 5.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.87–6.96 (m, 3H), 7.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.29–7.39 (m, 3H).

[1999] 实施例 184

N-{1-[5-({4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンジル}オキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]エチル}アセトアミド

[2000] [14577]



[2001] 参考例 3 1 2 で得られた {4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]フェニル}メタノール (424 mg, 2.04 mmol) とトルエン (2 mL) 溶液に、塩化チオニル (0.295 mL, 4.09 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に、DMF (2 mL)、参考例 3 8 で得られた N-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (300 mg, 1.36 mmol) と炭酸カリウム (756 mg, 5.48 mmol) を加えて、70°Cで終夜攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通した後、ジイソプロピルエーテルで粉末にし表題化合物 466 mg (収率84%) を白色固体として得た。

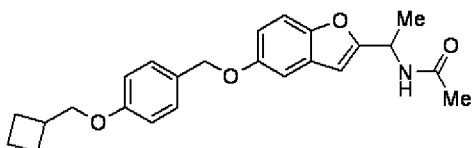
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.55 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.69–1.84 (m, 1H), 1.84–2.16 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.79–4.03 (m, 4H), 4.22–4.35 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 5.24–5.38 (m, 1H), 5.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.

87-6.97 (m, 3H), 7.03 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.28-7.40 (m, 3H).

[2002] 実施例 1 8 5

N-[1-(5-{[4-(シクロブチルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[2003] [化578]



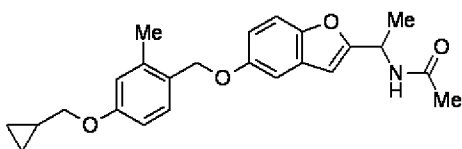
[2004] 参考例 3 1 3 で得られた[4-(シクロブチルメトキシ)フェニル]メタノール (392 mg, 2.04 mmol) とトルエン (2 mL) 溶液に、塩化チオニル (0.295 mL, 4.09 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に、DMF (2 mL)、参考例 3 8 で得られたN-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (300 mg, 1.36 mmol) と炭酸カリウム (756 mg, 5.48 mmol) を加えて、70°Cで終夜攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通した後、ジイソプロピルエーテルで粉末にし表題化合物482 mg (収率90%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.78-1.99 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 2.08-2.25 (m, 2H), 2.65-2.87 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.19-5.40 (m, 1H), 5.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.83-6.97 (m, 3H), 7.04 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.29-7.40 (m, 3H).

[2005] 実施例 1 8 6

N-[1-(5-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチルベンジル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[2006] [化579]



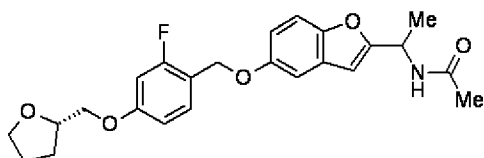
[2007] 参考例 3 1 5 で得られた[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチルフェニル]メタノール (262 mg, 1.37 mmol) とトルエン (2 mL) 溶液に、塩化チオニル (0.196 mL, 2.71 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に、DMF (2 mL)、参考例 3 8 で得られたN-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (200 mg, 0.913 mmol) と炭酸カリウム (503 mg, 3.65 mmol) を加えて、60℃で終夜攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通した後、ヘキサン-ジイソプロピルエーテルで粉末にし表題化合物222 mg (収率62%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.27-0.41 (m, 2H), 0.56-0.71 (m, 2H), 1.23-1.31 (m, 1H), 1.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.30-5.36 (m, 1H), 5.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.1, 2.5$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.26-7.35 (m, 2H).

[2008] 実施例 1 8 7

N-[1-(5-{[2-フルオロ-4-((2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド

[2009] [化580]



[2010] 参考例 2 7 4 で得られた{2-フルオロ-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]フェニル}メタノール (103 mg, 0.457 mmol) とトルエン (1 mL) 溶液に、塩化チオニル (0.0630 mL, 0.912 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に、DMF (1 mL)、参考例 2 5 7 で得

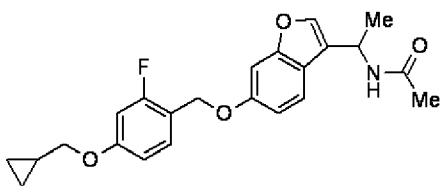
られたN-[1-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (保持時間大) (50.0 mg, 0.228 mmol) と炭酸カリウム (157 mg, 1.14 mmol) を加えて、70°Cで終夜攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通した後、ジイソプロピルエーテルで粉末にし表題化合物85.5 mg (収率88%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.67–1.84 (m, 1H), 1.85–2.16 (m, 6H), 3.78–3.99 (m, 4H), 4.17–4.32 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.25–5.39 (m, 1H), 5.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.60–6.78 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.28–7.41 (m, 2H).

[2011] 実施例 188

N-[1-(6-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}-1-ベンゾフラン-3-イル)エチル]アセトアミド (2種)

[2012] [化581]



[2013] 実施例 161 で得られたN-[1-(6-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}-1-ベンゾフラン-3-イル)エチル]アセトアミド (610 mg) を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により以下の条件を用いて光学分割し、「保持時間大 (285 mg)」と「保持時間小 (286 mg)」の2種の光学活性体を得た。

<HPLC分取条件>

カラム: CHIRALCEL OJ (50 mmID×500 mmL)

移動相: ヘキサン: エタノール = 7 : 3

流速: 60 mL/min

カラム温度: 40°C

検出 : UV 220 nm

<HPLC分析条件>

カラム : CHIRALCEL OJ (4.6 mmID×250 mmL)

移動相 : ヘキサン : エタノール = 7 : 3

流速 : 0.5 mL/min

カラム温度 : 40°C

検出 : UV 220 nm

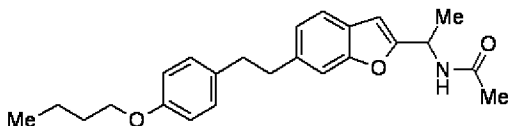
「保持時間大」の保持時間 : 19.5分

「保持時間小」の保持時間 : 15.0分

[2014] 実施例 189

N-(1-{6-[2-(4-ブトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)
アセトアミド (2種)

[2015] [化582]



[2016] 実施例 44 で得られた N-(1-{6-[2-(4-ブトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾ
フラン-2-イル}エチル)アセトアミド (340 mg) を高速液体クロマトグラフィ
ー (HPLC) により以下の条件を用いて光学分割し、「保持時間大 (132 mg)
」と「保持時間小 (158 mg)」の 2 種の光学活性体を得た。

<HPLC分取条件>

カラム : CHIRALPAK AS (50 mmID×500 mmL)

移動相 : ヘキサン : エタノール = 9 : 1

流速 : 80 mL/min

カラム温度 : 25°C

検出 : UV 220 nm

<HPLC分析条件>

カラム : CHIRALPAK AS (4.6 mmID×250 mmL)

移動相 : ヘキサン : エタノール = 9 : 1

流速：1.0 mL/min

カラム温度：30℃

検出：UV 220 nm

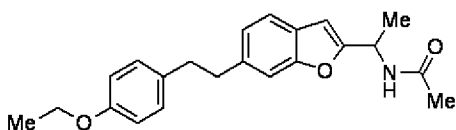
「保持時間大」の保持時間：13.4分

「保持時間小」の保持時間：10.3分

[2017] 実施例 190

N-(1-{6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾフラン-2-イル}エチル)
アセトアミド (2種)

[2018] [化583]



[2019] 実施例 20 で得られた N-(1-{6-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-1-ベンゾ
フラン-2-イル}エチル)アセトアミド (295 mg) を高速液体クロマトグラフィ
ー (HPLC) により以下の条件を用いて光学分割し、「保持時間大 (141 mg)
」と「保持時間小 (133 mg)」の 2 種の光学活性体を得た。

<HPLC分取条件>

カラム：CHIRALPAK AS (50 mmID×500 mmL)

移動相：ヘキサン：エタノール＝9：1

流速：80 mL/min

カラム温度：25℃

検出：UV 220 nm

<HPLC分析条件>

カラム：CHIRALPAK AS (4.6 mmID×250 mmL)

移動相：ヘキサン：エタノール＝9：1

流速：1.0 mL/min

カラム温度：30℃

検出：UV 220 nm

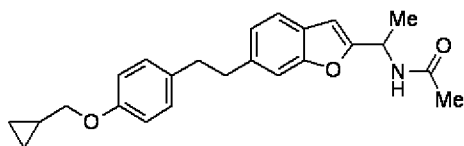
「保持時間大」の保持時間：19.1分

「保持時間小」の保持時間：13.7分

[2020] 実施例 191

N-[1-(6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (2種)

[2021] [化584]



[2022] 実施例 150 で得られた N-[1-(6-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}-1-ベンゾフラン-2-イル)エチル]アセトアミド (340 mg) を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により以下の条件を用いて光学分割し、「保持時間大 (136 mg)」と「保持時間小 (149 mg)」の 2 種の光学活性体を得た。

<HPLC分取条件>

カラム：CHIRALPAK AS (50 mmID×500 mmL)

移動相：ヘキサン：エタノール＝9：1

流速：80 mL/min

カラム温度：25 °C

検出：UV 220 nm

<HPLC分析条件>

カラム：CHIRALPAK AS (4.6 mmID×250 mmL)

移動相：ヘキサン：エタノール＝9：1

流速：1.0 mL/min

カラム温度：30°C

検出：UV 220 nm

「保持時間大」の保持時間：16.9分

「保持時間小」の保持時間：13.0分

[2023] 実験例 1

以下の方法により、本発明化合物のACC2阻害作用を評価した。

(1) ヒトACC2遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒトACC2遺伝子は、ヒト骨格筋cDNAライブラリー (Clontech社) を鋳型とし、以下に示すPrimer 1およびPrimer 2を用いたPCRによりクローニングした。Primer 1およびPrimer 2は、ヒトACC2遺伝子の塩基配列 (Genbank Accession U89344) 情報より、Sall、XbaI制限酵素認識配列を加えて作製した。

Primer 1: 5' -AAAAGTCGACCCACCATGGTCTTGCTTCTTTGTCTATCTTG-3' (配列番号: 1)

Primer 2: 5' -TTTTTCTAGATCAGGTAGAGGCCGGGCTGTCCATG-3' (配列番号: 2)

PCRはPyrobest DNA polymerase (タカラバイオ株式会社) を用いて実施した。得られたPCR産物をpT7 Blue vector (Novagen社) にクローニングし、塩基配列を確認後、制限酵素Sall、XbaIで消化した。得られたDNA断片を、制限酵素Sall、XbaIで消化したpFAST-BacHTa (インビトロジェン社) へ挿入し、発現プラスミドACC2/pFAST-BacHTaを作製した。

該発現プラスミドを鋳型とし、ヒトACC2遺伝子の塩基配列 (Genbank Accession U89344) 情報より作製したPrimer 3 (Sall制限酵素認識配列を付加) およびPrimer 4を用いたPCRにより、ミトコンドリア移行配列を除去したACC2を発現させるためのプラスミドを作製した。

Primer 3: 5' -CCAGGTCGACCCGCCAACGGGACTGGGACACAAGG-3' (配列番号: 3)

Primer 4: 5' -CGCACTCTCAGTTTCCCGGATTCCC-3' (配列番号: 4)

PCRはPyrobest-DNA polymerase (タカラバイオ株式会社) を用いて実施した。得られたPCR産物をpT7 Blue vector (Novagen) にクローニングし、塩基配列を確認後、制限酵素Sall、AflIIIで消化した。得られたDNA断片を、制限酵素Sall、AflIIIで消化したACC2/pFAST-BacHTaへ挿入し、発現プラスミドACC2mito7/pFAST-BacHTaを作製した。

該発現プラスミドACC2mito7/pFAST-BacHTaおよびBAC-T0-BAC Baculovirus

Expression System (インビトロジェン社)を用いて、組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-ACG2 (N terminal deletion(以下Nd))を調製した。

[2024] (2) ACG2(Nd) タンパクの調製

SF-9細胞 (インビトロジェン社)を昆虫細胞用培地 (10%ウシ胎児血清 (トレース社)、50mg/L Gentamicin (インビトロジェン社)、0.1% Pluronic F-68 (インビトロジェン社)を含むSf-900IISFM培地 (インビトロジェン社)) 2Lに 0.5×10^6 cells/mLとなるように播種し、Waveバイオリアクター (Wave社)を用いて27°C、20rpm、揺動角度6度、酸素濃度30%で振盪培養した。

培養4日目に3Lの昆虫細胞用培地を加え揺動角度を8度にし、さらに培養を行った。培養5日目に組換えバキュロウイルスBAC-ACG2 (Nd)を100mL添加し、さらに昆虫細胞用培地5Lを加え、揺動角度を11度として3日間の培養を行った。培養液を $1000 \times g$ で10分間遠心分離し、ウイルス感染細胞を得た。該細胞をリン酸生理緩衝液 (インビトロジェン社)で洗浄して同条件で遠心分離後、得られた細胞を-80°Cで凍結保存した。

凍結保存した細胞を氷中で融解後、Complete Protease Inhibitor (ペーリンガー社)を添加した10% Glycerol、0.13M NaCl、1mM EDTA、25mM Sodium β -Glycerophosphate、1mM Sodium Orthovanadateを含む25mM HEPES緩衝液 (pH7.5) 900 mLに懸濁した。得られた懸濁液をポリトロンホモジナイザー (キネマティカ社)を用いて20,000 rpm、30秒の条件で3回ホモジナイズした。得られた細胞破碎液を $31000 \times g$ 、60分間の遠心分離により清澄化後、 $0.45 \mu m$ フィルターを用いたろ過を行った。ろ過液をNi-NTA Super Flow Gel (キアゲン社) 60mLを詰めたカラムに流速約5 mL/minで通した。カラムを緩衝液A (0.3M NaClを含む50mM HEPES (pH7.5))で洗浄し、更に20mM Imidazoleを含む緩衝液Aで洗浄した後、100mM Imidazoleを含む緩衝液Aで溶出した。溶出液を分画分子量30Kのビバスピニン20 (ビバサイエンス社)で濃縮した。得られた濃縮液を10mM $MgCl_2$ 、2mM Dithiothreitol、10mM Tripotassium Citrate、0.3M NaClを含む50mM HEPES (pH7.5)に対して透析した。透析内液を $0.22 \mu m$ フィ

ルターでろ過し、ACC2 (Nd) を得た。得られたACC2 (Nd) は -80°C で凍結保存した。

[2025] (3) ACC2阻害活性の測定

上記(2)で得られたACC2 (Nd) (1.1mg/ml) を酵素反应用緩衝液 (50mM HEPES($\text{pH}7.5$), 10mM MgCl_2 , 10mM Tripotassium Citrate, 2mM Dithiothreitol, 0.75mg/ml Fatty acid free BSA) で $6.4\mu\text{g/ml}$ の濃度に希釈後、384 well assay plate(Nunc 265196)の各ウェルに $10\mu\text{l}$ ずつ添加した。ついで、各ウェルに、ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解した試験化合物を酵素反应用緩衝液で希釈した溶液 $5\mu\text{l}$ ずつを添加し、 30°C で60分間インキュベーションした。ついで、各ウェルに、基質溶液 (50mM KHCO_3 , $200\mu\text{M}$ ATP, $200\mu\text{M}$ Acetyl-CoA) $5\mu\text{l}$ ずつを添加し、 30°C で20分間反応させた(試験化合物添加群)。

また、試験化合物を添加しないことを除いて、上記と同様の反応を行った(試験化合物非添加群)。

さらに、試験化合物およびAcetyl-CoAを添加しないことを除いて、上記と同様の反応を行った(コントロール群)。

このようにして得られた各反応液にマラカイトグリーン液 $5\mu\text{l}$ ずつを添加し攪拌することにより反応を停止させた。得られた反応液を室温で20分間放置した後、wallac1420(Perkin Elmer社)を用いて吸光度(620nm)を測定した。なお、前記マラカイトグリーン液は、A液(0.12% マラカイトグリーン溶液。 5N H_2SO_4 で調製、遮光し 4°C で保存)、B液(7.5% アンモニウムモリブデート水溶液。用時調製)およびC液(11% Tween 20水溶液。室温保存)を、A液:B液:C液= $100:25:2$ の割合(容積比)で混合することにより調製した。

ACC2阻害率(%)は以下の計算式に従って求めた。なお、計算結果は実験例2とともに表3に示す。

$$(1 - (\text{試験化合物添加群の吸光度} - \text{コントロール群の吸光度}) \div (\text{試験化合物非添加群の吸光度} - \text{コントロール群の吸光度})) \times 100$$

[2026] 実験例2

以下の方法により、本発明化合物のACC1阻害作用を評価した。

(1) ヒトACC1遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒトACC1遺伝子は、ヒト肝臓cDNAライブラリー (Clontech社) を鋳型とし、以下に示すPrimer 1およびPrimer 2を用いたPCRによりクローニングした。Primer1およびPrimer2は、ヒトACC1遺伝子の塩基配列 (Genbank Accession U19822) 情報より、Sall、NotI制限酵素認識配列を加えて作製した。

Primer 1: 5' -AAAAGTCGACCCACCATGGATGAACCTTCTCCCTTGGCCC-3' (配列番号: 5)

Primer 2: 5' -AAAAGCGGCCGCGCTACGTAGAAGGGGAGTCCATAGTG-3' (配列番号: 6)

PCRはPyrobest DNA polymerase (タカラバイオ株式会社) を用いて実施した。得られたPCR産物をpT7 Blue vector (Novagen社) にクローニングし、塩基配列を確認後、制限酵素Sall、NotIで消化した。得られたDNA断片を、制限酵素Sall、NotIで消化したpFAST-BacHTc (インビトロジェン社) へ挿入し、発現プラスミドACC1/pFAST-BacHTcを作製した。

該発現プラスミドACC1/pFAST-BacHTcおよびBAC-T0-BAC Baculovirus Expression System (インビトロジェン社) を用いて、組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-ACC1を調製した。

[2027] (2) ACC1タンパクの調製

SF-9細胞 (インビトロジェン社) を昆虫細胞用培地 (10%ウシ胎児血清 (トレース社)、50mg/L Gentamicin (インビトロジェン社)、0.1% Pluronic F-68 (インビトロジェン社) を含むSf-900IISFM培地 (インビトロジェン社)) 1Lに 1×10^6 cells/mLとなるように播種し、2L容マイヤーを用いて27°C、100rpmで振盪培養した。

培養24時間後に組換えバキュロウイルスBAC-ACC1を10mL添加し、さらに3日間の培養を行った。培養液を $1000 \times g$ で5分間遠心分離し、ウイルス感染細胞を得た。該細胞をリン酸生理緩衝液 (インビトロジェン社) で洗浄して同条件で遠心分離後、得られた細胞を-80°Cで凍結保存した。

凍結保存した細胞を氷中で融解後、Complete Protease Inhibitor (ペーリ

ンガー社) を添加した10% Glycerol、0.13M NaCl、1mM EDTA、25mM Sodium β -Glycerophosphate、1mM Sodium Orthovanadate を含む25mM HEPES緩衝液 (pH7.5) 100 mLに懸濁した。得られた懸濁液をポリトロンホモジナイザー (キネマティカ社) を用いて20,000 rpm, 30秒の条件で3回ホモジナイズした。得られた細胞破碎液を185700 $\times$ g, 50分間の遠心分離により清澄化後、0.45 μ mフィルターを用いたろ過を行った。ろ過液をNi-NTA Super Flow Gel (キアゲン社) 12mLを詰めたカラムに流速約5 mL/minで通した。カラムを緩衝液A (0.3M NaClを含む50mM HEPES (pH7.5)) で洗浄し、更に20mM Imidazoleを含む緩衝液Aで洗浄した後、100mM Imidazoleを含む緩衝液Aで溶出した。溶出液を分画分子量30Kのビバスピニン20 (ビバサイエンス社) で濃縮した。得られた濃縮液を10mM MgCl₂、2mM Dithiothreitol、10mM Tripotassium Citrate、0.3M NaClを含む50mM HEPES (pH7.5) で平衡化したSephadexG-25 (アマシャムバイオサイエンス社) 358mLを用いて透析した。透析内液を分画分子量30Kのビバスピニン20 (ビバサイエンス社) で濃縮した後、濃縮液を0.22 μ mフィルターでろ過し、ACC1を得た。得られたACC1は-80°Cで凍結保存した。

[2028] (3) ACC1阻害活性の測定

上記(2)で得られたACC1 (0.93mg/ml) を酵素反応用緩衝液 (50mM HEPES (pH7.5), 10mM MgCl₂, 10mM Tripotassium Citrate, 2mM Dithiothreitol, 0.75mg/ml Fatty acid free BSA) で8 μ g/mlの濃度に希釈後、384 well assay plate (Nunc 265196) の各ウェルに10 μ lずつ添加した。ついで、各ウェルに、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した試験化合物を酵素反応用緩衝液で希釈した溶液5 μ lずつを添加し、30°Cで60分間インキュベーションした。ついで、各ウェルに、基質溶液 (50mM KHCO₃, 200 μ M ATP, 200 μ M Acetyl-CoA) 5 μ lずつを添加し、30°Cで20分間反応させた (試験化合物添加群)。

また、試験化合物を添加しないことを除いて、上記と同様の反応を行った (試験化合物非添加群)。

さらに、試験化合物およびAcetyl-CoAを添加しないことを除いて、上記と同様の反応を行った (コントロール群)。

このようにして得られた各反応液にマラカイトグリーン液5 μ lずつを添加し攪拌することにより反応を停止させた。得られた反応液を室温で20分間放置した後、wallac1420 (Perkin Elmer社) を用いて吸光度 (620nm) を測定した。なお、前記マラカイトグリーン液は、A液 (0.12%マラカイトグリーン溶液。5 N H₂SO₄で調製、遮光し4°Cで保存)、B液 (7.5%アンモニウムモリブデート水溶液。用時調製) およびC液 (11% Tween 20水溶液。室温保存) を、A液 : B液 : C液 = 100 : 25 : 2の割合 (容積比) で混合することにより調製した。

前述の実験例 1 - (3) と同様にして、ACC1阻害率 (%) を求めた。10 μ M におけるACC1およびACC2に対する阻害率を表 3 に示す。

[2029]

[表3-1]

実施例番号	ACC 1 10uM 阻害率 (%)	ACC 2 10uM 阻害率 (%)
18	15	85
19	24	78
20	23	83
27	18	76
28	19	81
32	36	84
37	-4	77
39	17	80
42	1	76
44	35	78
47	37	91
48	10	78
94	19	80
95	43	80
107	12	70
110	40	78
111	30	78
115	25	76
116(保持時間大)	24	63
121	35	73
123	8	78
124	16	81
125	33	83
129(保持時間大)	51	86
130(保持時間大)	25	62
132(保持時間大)	46	91
134(保持時間大)	33	55
135	14	81
138	22	70
139	37	100
140	20	66
141(保持時間小)	41	95
142	42	74
143	8	73
144	48	88
145	42	88
146	40	84
150	27	81

[2030] [表3-2]

152	39	78
153	24	70
154	39	78
164	50	93
169	23	75
170	30	84
174	34	80
175	15	74
176	31	88
189(保持時間小)	37	77
190(保持時間大)	29	79
191(保持時間小)	20	75

[2031] 表3に示されるように、本発明化合物は優れたACG2阻害作用を有する。またACG1に対しては低い活性しか示さず、優れたACG2選択性を有する。

[2032] 製剤例1 (カプセルの製造)

1) 実施例1の化合物	30 mg
2) 微粉末セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
計 60 mg	

1)、2)、3) および4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[2033] 製剤例2 (錠剤の製造)

1) 実施例1の化合物	30 g
2) 乳糖	50 g
3) トウモロコシデンプン	15 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g
1000錠 計 140 g	

1)、2)、3) の全量および30gの4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に14gの4) および1gの5) を混合し、打錠機によ

り打錠する。このようにして、1錠あたり実施例1の化合物30mgを含有する錠剤1000錠を得る。

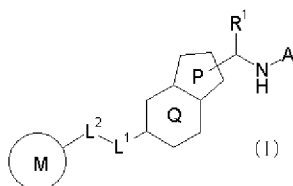
産業上の利用可能性

- [2034] 本発明化合物は、ACC（アセチル-CoAカルボキシラーゼ）阻害作用を有し、肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、癌等の予防・治療に有用である。
- [2035] 本出願は、日本で出願された特願2008-276171、特願2009-037468および特願2009-142769を基礎としており、それらの内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I)

[化1]



[式中、

Aは、アシル基または置換されていてもよい5ないし6員芳香環基を；

環Mは、さらに置換されていてもよく、縮合していてもよい5ないし7員環を；

環Pおよび環Qは、

(1) 環Pはさらに置換されていてもよい5員複素環を示し、環Qはさらに置換されていてもよい6員環を示し、かつ、環Pと環Qとで縮合してさらに置換されていてもよい二環性芳香族複素環を形成するか、あるいは、

(2) 環Pはさらに置換されていてもよい5員非芳香環を示し、環Qはさらに置換されていてもよい6員芳香環を示し、かつ、環Pと環Qとで縮合してさらに置換されていてもよい二環性非芳香環を形成し；

R^1 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基を；

L^1 および L^2 は、

(1) 独立して、置換されていてもよいメチレン、O、S、SOまたは SO_2 を示すか、あるいは、

(2) L^1 と L^2 とで、置換されていてもよいビニレン、またはエチニレンを形成する。但し、以下の化合物を除く：

(a) Aが、 α -アミノイソブチロイル基である化合物；および

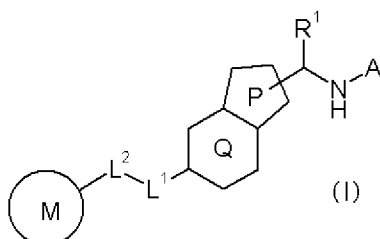
(b) Aが、式： $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOR}^{\text{A}1}$ （式中、 $\text{R}^{\text{A}1}$ は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す）で表される基、または式： $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{A}2}-\text{CR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{A}4}-\text{CR}^{\text{A}5}\text{R}^{\text{A}6}-\text{COOR}^{\text{A}7}$ （式中、 $\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $\text{R}^{\text{A}3}$ 、 $\text{R}^{\text{A}4}$ 、 $\text{R}^{\text{A}5}$ および $\text{R}^{\text{A}7}$ は、独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を示し； $\text{R}^{\text{A}6}$ は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基またはヒドロキシ基を示す）で表される基で置換された5または6員芳香環基である化合物。]

で表される化合物またはその塩。

[請求項2]

式 (I)

[化2]



[式中、

Aは、アシル基または置換されていてもよい5または6員芳香環基を；

環Mは、さらに置換されていてもよく、縮合していてもよい5ないし7員環を；

環Pはさらに置換されていてもよい5員複素環を示し、環Qはさらに置換されていてもよい6員環を示し、かつ、環Pと環Qとで縮合してさらに置換されていてもよい二環性芳香族複素環を形成し；

R^1 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基を；

L^1 および L^2 は、独立して、置換されていてもよいメチレン、O、S、SOまたは SO_2 を示す。

但し、以下の化合物を除く：

(a) Aが、 α -アミノイソブチロイル基である化合物；および

(b) Aが、式： $-\text{CO}-\text{(CH}_2\text{)}_3-\text{COOR}^{\text{A}1}$ （式中、 $\text{R}^{\text{A}1}$ は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す）で表される基、または式： $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{A}2}-\text{CR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{A}4}-\text{CR}^{\text{A}5}\text{R}^{\text{A}6}-\text{COOR}^{\text{A}7}$ （式中、 $\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $\text{R}^{\text{A}3}$ 、 $\text{R}^{\text{A}4}$ 、 $\text{R}^{\text{A}5}$ および $\text{R}^{\text{A}7}$ は、独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を示し； $\text{R}^{\text{A}6}$ は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基またはヒドロキシ基を示す）で表される基で置換された5または6員芳香環基である化合物。]

で表される化合物またはその塩。

[請求項3] R^1 が、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基である、請求項1記載の化合物。

[請求項4] R^1 が、 C_{1-6} アルキル基である、請求項1記載の化合物。

[請求項5] Aが、

- (1) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、または
- (2) (i) ハロゲン原子および(ii) C_{1-6} アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5員芳香族複素環基である、請求項1記載の化合物。

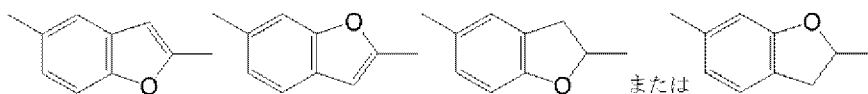
[請求項6] 環Mが、

- (1) ハロゲン原子、
 - (2) C_{1-6} アルキル基、
 - (3) (i) ハロゲン原子、(ii) C_{1-6} アルコキシ基、(iii) C_{3-10} シクロアルキル基、(iv) 複素環基、および(v) C_{6-14} アリール基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
 - (4) (i) ハロゲン原子、および(ii) C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルコキシ基、および
 - (5) ヒドロキシ基
- から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい

ベンゼン環またはピリジン環である、請求項 1 記載の化合物。

[請求項 7] 環 P および環 Q が、縮合して、

[化 3]



を形成する、請求項 1 記載の化合物。

[請求項 8] L^1 および L^2 が、

(1) 独立して、メチレンまたは O であるか、あるいは、

(2) L^1 と L^2 とで、エチニレンまたはビニレンを形成する、請求項 1 記載の化合物。

[請求項 9] A が、

(1) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、または

(2) (i) ハロゲン原子および (ii) C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 員芳香族複素環基であり；

R^1 が、 C_{1-6} アルキル基であり；

環 M が、

(1) ハロゲン原子、

(2) C_{1-6} アルキル基、

(3) (i) ハロゲン原子、(ii) C_{1-6} アルコキシ基、(iii) C_{3-10} シクロアルキル基、(iv) 複素環基、および (v) C_{6-14} アリール基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(4) (i) ハロゲン原子、および (ii) C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルコキシ基、および

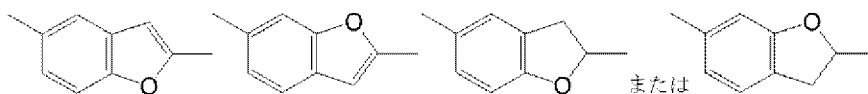
(5) ヒドロキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい

ベンゼン環またはピリジン環であり；

環Pおよび環Qが、縮合して、

[化4]



を形成し；

L^1 および L^2 が、

(1) 独立して、メチレンまたはOであるか、あるいは、

(2) L^1 と L^2 とで、エチニレンまたはビニレンを形成する、

請求項1記載の化合物。

[請求項10] $N - \{ (1S) - 1 - [(2S) - 6 - \{ [4 - (\text{シクロプロピルメトキシ}) - 2 - \text{フルオロベンジル}] \text{オキシ} \} - 2, 3 - \text{ジヒドロ} - 1 - \text{ベンゾフラン} - 2 - \text{イル}] \text{エチル} \} \text{アセトアミドまたはその塩。}$

[請求項11] $N - [1 - (5 - \{ [6 - (\text{シクロプロピルメトキシ}) - 4 - \text{フルオロピリジン} - 3 - \text{イル}] \text{メトキシ} \} - 1 - \text{ベンゾフラン} - 2 - \text{イル}) \text{エチル}] \text{アセトアミドまたはその塩。}$

[請求項12] $N - (1 - \{ 6 - [2 - (4 - \text{エトキシフェニル}) \text{エチル}] - 1 - \text{ベンゾフラン} - 2 - \text{イル} \} \text{エチル}) \text{アセトアミドまたはその塩。}$

[請求項13] $N - [1 - (5 - \{ [4 - (\text{シクロプロピルメトキシ}) \text{ベンジル}] \text{オキシ} \} - 1 - \text{ベンゾフラン} - 2 - \text{イル}) \text{エチル}] \text{アセトアミドまたはその塩。}$

[請求項14] 請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

[請求項15] 請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

[請求項16] アセチル-CoAカルボキシラーゼ阻害剤である、請求項15記載の医薬。

[請求項17] 肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、または癌の予防または治療

剤である、請求項 1 5 記載の医薬。

[請求項18] 請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグを哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、または癌の予防または治療方法。

[請求項19] 肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、または癌の予防または治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/068356

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See extra sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2006-502162 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 19 January 2006 (19.01.2006), refer to the compounds in the table 16 & US 2004/0147568 A1 & EP 1551511 A & WO 2004/021984 A2 & CA 2496842 A & BR 314024 A & NO 20050748 A & HR 20050188 A & IS 7719 A & IL 166802 D & PL 375882 A & NZ 538166 A & KR 10-2005-0040933 A & CN 1678372 A & ZA 200501354 A & UA 82073 C	1-17, 19
A	JP 2005-194191 A (Ajinomoto Co., Inc.), 21 July 2005 (21.07.2005), claims; refer to the compounds in the referential examples 1 to 19 & WO 2003/057255 A1	1-17, 19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 November, 2009 (25.11.09)

Date of mailing of the international search report
08 December, 2009 (08.12.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/068356

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 63-264456 A (Abbot Laboratories), 01 November 1988 (01.11.1988), claims; refer to the compounds in the table 1 & US 4873259 A & EP 279263 A2 & DE 3882732 A & AU 1143388 A & ES 2059408 T & CA 1327204 A & MX 9203187 A & KR 10-1996-0004865 B	1-17,19
A	JP 7-224063 A (Merck Frosst Canada Inc.), 22 August 1995 (22.08.1995), claims; refer to the compounds in the table I & US 5290798 A & EP 535926 A1 & CA 2079375 A & CA 2079375 A1	1-17,19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/2009/068356

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07D235/14(2006.01)i, A61K31/343(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i,
A61K31/4155(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i, A61K31/42(2006.01)i,
A61K31/422(2006.01)i, A61K31/423(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i,
A61K31/428(2006.01)i, A61K31/433(2006.01)i, A61K31/4355(2006.01)i,
A61K31/437(2006.01)i, A61K31/443(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,
A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i,
A61P9/12(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D261/20(2006.01)i, C07D263/56(2006.01)i,
C07D277/64(2006.01)i, C07D307/81(2006.01)i, C07D333/58(2006.01)i,
C07D405/12(2006.01)i, C07D407/12(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i,
C07D417/12(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i, C07D491/048(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D235/14, A61K31/343, A61K31/381, A61K31/4155, A61K31/4184, A61K31/42,
A61K31/422, A61K31/423, A61K31/427, A61K31/428, A61K31/433, A61K31/4355,
A61K31/437, A61K31/443, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/04, A61P9/12,
A61P21/00, A61P35/00, A61P43/00, C07D261/20, C07D263/56, C07D277/64,
C07D307/81, C07D333/58, C07D405/12, C07D407/12, C07D413/12, C07D417/12,
C07D471/04, C07D491/048

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/068356

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention as set forth in claim 18 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 9 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2006-502162 A（ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニー）2006.01.19, 【表 1 6】の化合物などを参照 & US 2004/0147568 A1 & EP 1551511 A & WO 2004/021984 A2 & CA 2496842 A & BR 314024 A & NO 20050748 A & HR 20050188 A & IS 7719 A & IL 166802 D & PL 375882 A & NZ 538166 A & KR 10-2005-0040933 A & CN 1678372 A & ZA 200501354 A & UA 82073 C	1-17, 19

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 5 . 1 1 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

0 8 . 1 2 . 2 0 0 9

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

福井 悟

4 P

4 4 9 9

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 1 8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 1 8に係る発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2005-194191 A (味の素株式会社) 2005. 07. 21, 特許請求の範囲、 参考例 1 - 1 9 の化合物などを参照 & WO 2003/057255 A1	1-17, 19
A	JP 63-264456 A (アボット・ラボラトリーズ) 1988. 11. 01, 特許請 求の範囲、表 1 の化合物などを参照 & US 4873259 A & EP 279263 A2 & DE 3882732 A & AU 1143388 A & ES 2059408 T & CA 1327204 A & MX 9203187 A & KR 10-1996-0004865 B	1-17, 19
A	JP 7-224063 A (メルク フロスト カナダ インコーポレーテッド) 1995. 08. 22, 特許請求の範囲、表 I の化合物などを参照 & US 5290798 A & EP 535926 A1 & CA 2079375 A & CA 2079375 A1	1-17, 19

発明の属する分野の分類

C07D235/14(2006.01)i, A61K31/343(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i,
A61K31/4155(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i, A61K31/42(2006.01)i,
A61K31/422(2006.01)i, A61K31/423(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i,
A61K31/428(2006.01)i, A61K31/433(2006.01)i, A61K31/4355(2006.01)i,
A61K31/437(2006.01)i, A61K31/443(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i,
A61P3/10(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D261/20(2006.01)i,
C07D263/56(2006.01)i, C07D277/64(2006.01)i, C07D307/81(2006.01)i,
C07D333/58(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i, C07D407/12(2006.01)i,
C07D413/12(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i,
C07D491/048(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07D235/14, A61K31/343, A61K31/381, A61K31/4155, A61K31/4184, A61K31/42, A61K31/422, A61K31/423, A61K31/427, A61K31/428, A61K31/433, A61K31/4355, A61K31/437, A61K31/443, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/04, A61P9/12, A61P21/00, A61P35/00, A61P43/00, C07D261/20, C07D263/56, C07D277/64, C07D307/81, C07D333/58, C07D405/12, C07D407/12, C07D413/12, C07D417/12, C07D471/04, C07D491/048