

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5753780号
(P5753780)

(45) 発行日 平成27年7月22日 (2015. 7. 22)

(24) 登録日 平成27年5月29日 (2015. 5. 29)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 311/58	(2006. 01)	C O 7 D 311/58	C S P
A 6 1 P 37/00	(2006. 01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 11/06	(2006. 01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/02	(2006. 01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 17/00	(2006. 01)	A 6 1 P 17/00	

請求項の数 46 (全 226 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-516614 (P2011-516614)
(86) (22) 出願日	平成21年6月24日 (2009. 6. 24)
(65) 公表番号	特表2011-526290 (P2011-526290A)
(43) 公表日	平成23年10月6日 (2011. 10. 6)
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/048499
(87) 国際公開番号	W02009/158426
(87) 国際公開日	平成21年12月30日 (2009. 12. 30)
審査請求日	平成24年5月23日 (2012. 5. 23)
(31) 優先権主張番号	61/075, 615
(32) 優先日	平成20年6月25日 (2008. 6. 25)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

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

最終頁に続く

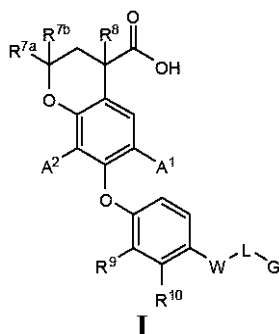
(54) 【発明の名称】 6-置換フェノキシクロマンカルボン酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I の化合物、またはその塩：

【化 2 4 2】



(式中、

A¹ は水素、CN、Cl、F、Br、OMe、(1~4Cアルキル) またはシクロプロピルであり、A² は水素、Cl、Br、F、(1~4Cアルキル) またはシクロプロピルであり、Wは-C(=O)NR¹-または-NR²C(=O)-であり、R¹ および R² はそれぞれ、水素またはメチルであり、Lは結合、-(CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-*、(2~4C

) アルケニレン、 $-O(1\sim 4\text{ Cアルキル})-^*$ 、 $-(1\sim 4\text{ Cアルキル})-O-^*$ 、 $-(1\sim 4\text{ Cアルキル})-S-^*$ 、 $(3\sim 6\text{ C})$ シクロアルキレンまたは het Cyc^1 であり、ここで、 * は、G への結合点を示し、ただし、W が $-NR^2C(=O)-$ である場合、L は $-(CH=CH)-$ ではなく、

m は 0、1 または 2 であり、

n は 0 または 1 であり、

R^a および R^b は、水素および $(1\sim 4\text{ Cアルキル})$ から独立して選択され、

R^3 は水素、 $(1\sim 4\text{ Cアルキル})$ または CH_2OH であり、

R^4 は水素またはメチルであり、

R^5 は水素、 $(1\sim 4\text{ Cアルキル})$ 、OH、 $-O(1\sim 4\text{ Cアルキル})$ または F であり

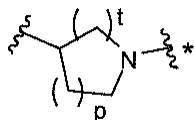
10

、
 R^6 は水素、F またはメチルであり、

あるいは R^5 および R^6 はそれらが結合する炭素と一緒にあって、シクロプロピル環を形成し、

het Cyc^1 は下記式：

【化 2 4 3】



20

を有する基であり、式中、t は 1 または 2 であり、p は 0 または 1 であり、 * は、G への結合点を示し、

G は Ar^1 、 Ar^2 、ナフチル、Cl および OMe から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されたベンゾ縮合 $(5\sim 6\text{ C})$ シクロアルキル環、O および N から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有するベンゾ縮合 $5\sim 6$ 員複素環、 $(1\sim 4)$ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換された $(3\sim 6\text{ C})$ シクロアルキル環、オキサスピロノナニル環、または t -ブチルであり、

Ar^1 は F、Cl、Br、 CF_3 、 $(1\sim 4\text{ Cアルキル})$ 、OH、 $-O(1\sim 4\text{ Cアルキル})$ 、 $-S(1\sim 3\text{ Cアルキル})$ 、 $-SCF_3$ 、シクロプロピル、 $-CH_2N(1\sim 3\text{ Cアルキル})_2$ 、 $-O-(2\sim 3\text{ C})$ フルオロアルキル、 $-O-(1\sim 3\text{ C})$ ジフルオロアルキル、 $-O-(1\sim 3\text{ C})$ トリフルオロアルキル、 $-OCH_2$ (シクロプロピル)、および $(3\sim 4\text{ C})$ アルキニルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、

30

Ar^2 は Ar^3 、 $-O-Ar^4$ 、 het Ar^1 または $-O-\text{het Ar}^2$ で置換されたフェニルであり、ここで、 Ar^2 は F、Cl および CF_3 から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意にさらに置換されており、

Ar^3 は F、Cl、Br および $(1\sim 4\text{ Cアルキル})$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、

Ar^4 は F、Cl、Br および $(1\sim 4\text{ Cアルキル})$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、

40

het Ar^1 は 1～2 つの窒素原子を有し、 $(1\sim 4\text{ Cアルキル})$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換された 6 員ヘテロアリールであり、

het Ar^2 は 1～2 つの窒素原子を有し、 $(1\sim 4\text{ Cアルキル})$ および CF_3 から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換された 6 員ヘテロアリールであり、

R^{7a} 、 R^{7b} および R^8 はそれぞれ独立して水素またはメチルであり、

R^9 は水素、メチル、フルオロまたは NO_2 であり、そして

R^{10} は水素、メチルまたはフルオロである)。

【請求項 2】

W が $-C(=O)NR^1-$ である、請求項 1 記載の化合物、またはその塩。

【請求項 3】

50

Lが結合、 $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-^*$ 、および(3～6C)シクロアルキレンから選択され、そして

Gが Ar^1 、 Ar^2 、および(3～6C)シクロアルキル環から選択される、請求項1または2記載の化合物、またはその塩。

【請求項4】

Lが結合および $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-^*$ から選択される、請求項3記載の化合物、またはその塩。

【請求項5】

Lが $hetCyc^1$ 、 $-O(1\sim4Cアルキル)-^*$ 、 $-(1\sim4Cアルキル)-O-^*$ および $-(1\sim4Cアルキル)-S-^*$ から選択される、請求項1または2記載の化合物、またはその塩。

【請求項6】

Gが Ar^1 または Ar^2 である、請求項1～5のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

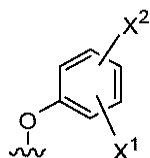
【請求項7】

Ar^1 がF、Cl、Br、 CF_3 、メチル、エチル、プロピル、tertブチル、OH、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、tertブトキシ、SMe、 SCF_3 、シクロプロピル、 CH_2NMe_2 、 OCH_2CH_2F 、 $OCH_2CH_2CH_2F$ 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 $-OCH_2$ (シクロプロピル)、およびプロピニルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、

Ar^3 がフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、および2,3-ジメチルフェニルから選択され、

$-O-Ar^4$ が下記式：

【化244】



(式中、 X^1 および X^2 はフルオロ、クロロおよびブロモから独立して選択される)を有する基から選択され、

$hetAr^1$ がピリジルおよびピリミジル環から選択され、それらの各々が1つ以上の(1～4Cアルキル)基で任意に置換されており、

$O-hetAr^2$ がピリジニルオキシおよびピリミジニルオキシ環から選択され、それらの各々が CF_3 で任意に置換されている、請求項1～6のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

【請求項8】

Gが(3～6C)シクロアルキル環である、請求項1～2のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

【請求項9】

A^1 がCl、CNおよびシクロプロピルから選択され、 A^2 がH、Clおよびシクロプロピルから選択される、請求項1～8のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

【請求項10】

A^1 がCN、Clまたはシクロプロピルである、請求項9記載の化合物、またはその塩。

【請求項11】

A^1 がCNである、請求項10記載の化合物、またはその塩。

【請求項12】

A^1 がClである、請求項10記載の化合物、またはその塩。

【請求項 13】

A² が水素およびシクロプロピルから選択される、請求項 10 記載の化合物、またはその塩。

【請求項 14】

A¹ が CN、Cl またはシクロプロピルであり、

A² が水素、Cl、Br、またはシクロプロピルであり、

W が -C(=O)NH- であり、

L が結合または - (CR³R⁴)_n - (CR^aR^b)_m - (CR⁵R⁶) - であり、そして

G が Ar¹、Ar²、ナフチル、または (1~4) アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換された (3~6 C) シクロアルキル環である、請求項 1 記載の化合物、またはその塩。

10

【請求項 15】

G が Ar¹ であり、ここで、Ar¹ が F、Cl、Br、CF₃、メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル、OH、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、SMe、SCF₃、シクロプロピル、CH₂NMe₂、OCH₂CH₂F、OCH₂CH₂CH₂F、OCHF₂、OCF₃、-OCH₂ (シクロプロピル)、およびプロピニルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルである、請求項 13 記載の化合物、またはその塩。

20

【請求項 16】

L が結合または CH₂CH₂ である、請求項 14 または 15 記載の化合物、またはその塩。

【請求項 17】

Ar¹ が 1~3 つの前記置換基で置換されている、請求項 16 記載の化合物、またはその塩。

【請求項 18】

R^{7a}、R^{7b} および R⁸ がそれぞれ、水素である、請求項 1~17 のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

【請求項 19】

R⁹ および R¹⁰ がそれぞれ、水素である、請求項 1~18 のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

30

【請求項 20】

請求項 1~19 のいずれか 1 つに記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される希釈剤または担体を含む、薬学的組成物。

【請求項 21】

治療的有效量の、請求項 1~19 のいずれか 1 つに記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、哺乳類において免疫障害を治療するための薬学的組成物。

【請求項 22】

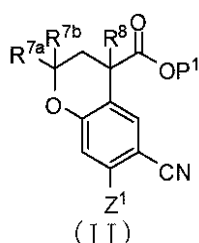
免疫障害を治療するための、請求項 1~19 のいずれか 1 つに記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。

40

【請求項 23】

A¹ が CN であり、A² が水素である式 I の化合物に対し、式 (II) :

【化 245】

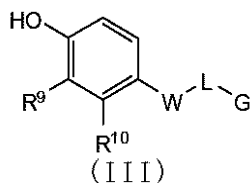


50

(式中、 P^1 は水素原子またはカルボキシル保護基を表し、 Z^1 は脱離原子または基を表す)

を有する対応する化合物を、式 (III) :

【化 2 4 6】



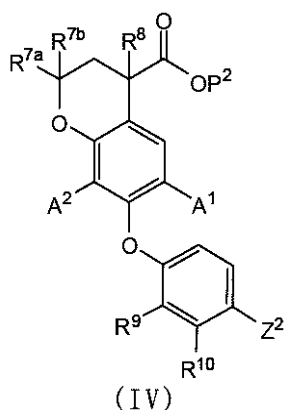
10

を有する対応する化合物と、塩基の存在下で反応させること
を含む、請求項 1 の化合物を調製するための方法。

【請求項 2 4】

式 (IV) :

【化 2 4 7】

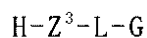


20

(式中、 P^2 は P^1 に対して規定した通りであり、 Z^2 は $-NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ または $-C(=O)Cl$ を表す)

の化合物を、式 (V) :

【化 2 4 8】



(V)

(式中、 Z^3 はそれぞれ、 $OC(=O)$ または NH を表す)
の化合物とカップリングさせること

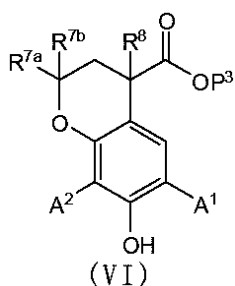
を含む、請求項 1 の化合物を調製するための方法。

【請求項 2 5】

A^1 が Cl 、(1~4 C アルキル)、OMe または シクロプロピルであり、 A^2 が (1~4 C アルキル)、クロロ、ブロモまたは シクロプロピルである式 I の化合物に対し、式 (VI) :

40

【化 2 4 9】



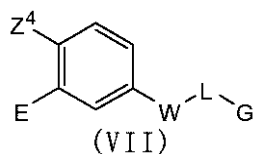
(式中、 P^3 は P^1 に対して規定した通りであり、 A^1 は Cl 、(1~4 C アルキル)、

50

またはシクロプロピルであり、 A^2 は（１～４Ｃアルキル）、クロロ、ブロモまたはシクロプロピルである）

を有する化合物を、式（VII）：

【化２５０】



（式中、Eは電子求引基であり、 Z^4 は脱離原子である）

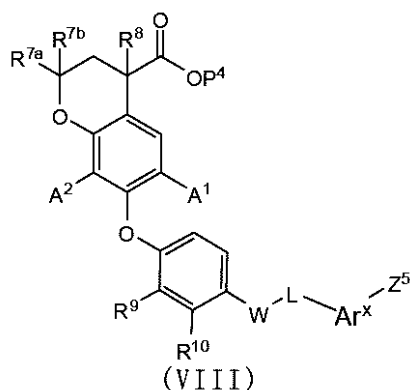
を有する対応する化合物と、塩基の存在下で、カップリングさせ、所望であれば、前記電子求引基を除去すること

を含む、請求項１の化合物を調製するための方法。

【請求項２６】

Gが Ar^x であり、ここで、 Ar^x は（１）シクロプロピルまたは（１～４Ｃアルキル）で置換され、 Ar^1 に対して規定したように、任意にさらに置換された Ar^1 、または（２） Ar^3 で置換され、FまたはClで任意にさらに置換されたフェニルである Ar^2 である式Ⅰの化合物に対し、式（VIII）：

【化２５１】



（式中、 P^4 は P^1 に対して規定した通りであり、 Z^5 は脱離原子または基である）

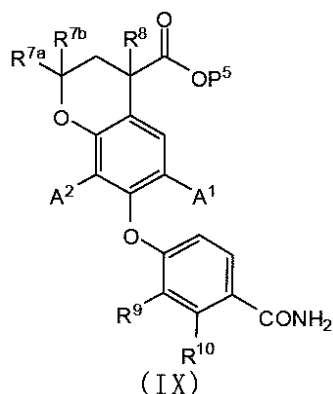
を有する対応する化合物を、式 $Y-B(OH)_2$ （式中、Yはシクロプロピル、（１～４Ｃアルキル）または Ar^3 である）を有する化合物と、遷移金属触媒およびリガンドの存在下で反応させること

を含む、請求項１の化合物を調製するための方法。

【請求項２７】

Lが結合であり、Gが Ar^1 または Ar^2 である式Ⅰの化合物に対し、式（IX）：

【化２５２】



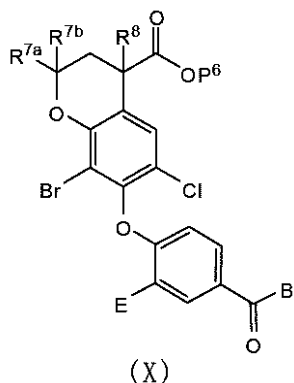
（式中、 P^5 は P^1 に対して規定した通りである）

を有する対応する化合物を、式 $A r^1 - Z^6$ または $A r^2 - Z^6$ (式中、 Z^6 は脱離原子または基である) を有する化合物と、金属触媒およびリガンドの存在下で反応させることを含む、請求項 1 の化合物を調製するための方法。

【請求項 28】

A^1 がクロロであり、 A^2 がシクロプロピルであり、 R^9 および R^{10} が水素であり W が $C(=O)NH$ である式 I の化合物に対し、式 (X) :

【化 253】



10

(式中、 P^6 は P^1 に対して規定した通りであり、 E は電子求引基であり、 B は $O-t e r t$ ブチル、 NH_2 または $NH-L-G$ である)

20

を有する対応する化合物を、2 当量のシクロプロピルボロン酸と、適した塩基、金属触媒、およびリガンドの存在下、 $100^\circ C \sim 150^\circ C$ の間の温度で反応させ、続いて、所望であれば、電子求引基を除去し、 B が $O-t B u$ である場合は式 $H_2 N-L-G$ を有する化合物とカップリングさせ、または B が NH_2 である場合は式 $X-L-G$ (式中、 X は脱離基または原子である) を有する化合物とカップリングさせること

を含む、請求項 1 の化合物を調製するための方法。

【請求項 29】

A^1 がシクロプロピルであり、 A^2 がシクロプロピルであり、 R^9 および R^{10} が水素であり、 W が $C(=O)NH$ である式 I の化合物に対し、式 (X) を有する対応する化合物を、4 当量のシクロプロピルボロン酸と、適した塩基、金属触媒、およびリガンドの存在下、 $100^\circ C \sim 150^\circ C$ の間の温度で反応させ、続いて、所望であれば、電子求引基を除去し、 B が $O-t B u$ である場合は式 $H_2 N-L-G$ を有する化合物とカップリングさせ、または B が NH_2 である場合は式 $X-L-G$ (式中、 X は脱離基または原子である) を有する化合物とカップリングさせること

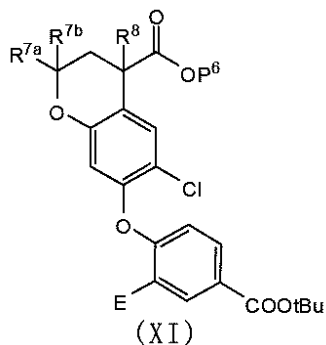
30

を含む、請求項 1 の化合物を調製するための方法。

【請求項 30】

A^1 がシクロプロピルであり、 A^2 が水素であり、 R^9 および R^{10} が水素であり、 W が $C(=O)NH$ である式 I の化合物に対し、式 (XI)

【化 254】



40

を有する対応する化合物を、3 当量のシクロプロピルボロン酸と、適した塩基、金属触媒

50

、およびリガンドの存在下、 $90^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ の間の温度で反応させ、続いて、所望であれば、電子求引基を除去し、Bが $\text{O}-t\text{Bu}$ である場合は式 $\text{H}_2\text{N}-\text{L}-\text{G}$ を有する化合物とカップリングさせ、またはBが NH_2 である場合は式 $\text{X}-\text{L}-\text{G}$ （式中、Xは脱離基または原子である）を有する化合物とカップリングさせること、ならびに

任意の1つまたは複数の保護基を除去し、所望であれば、塩を形成させることを含む、請求項1の化合物を調製するための方法。

【請求項31】

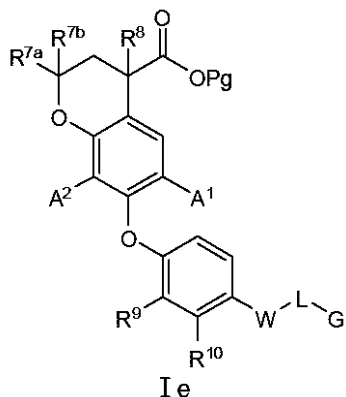
前記温度が 120°C である、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

一般式Ieの化合物またはその塩：

10

【化255】



20

（式中、

Pgはカルボキシル保護基であり、

A¹は水素、CN、Cl、F、Br、OMe、（1～4Cアルキル）またはシクロプロピルであり、

A²は水素、Cl、Br、F、（1～4Cアルキル）またはシクロプロピルであり、

Wは $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1-$ または $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{O})-$ であり、

R¹およびR²はそれぞれ、水素またはメチルであり、

Lは結合、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-*$ 、（2～4C）アルケニレン、 $-\text{O}(1\sim4\text{Cアルキル})-*$ 、 $-(1\sim4\text{Cアルキル})-\text{O}-*$ 、 $-(1\sim4\text{Cアルキル})-\text{S}-*$ 、（3～6C）シクロアルキレンまたはhetCyc¹であり、ここで、*は、Gへの結合点を示し、ただし、Wが $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{O})-$ である場合、Lは $-(\text{CH}=\text{CH})-$ ではなく、

30

mは0、1または2であり、

nは0または1であり、

R^aおよびR^bは、水素および（1～4Cアルキル）から独立して選択され、

R³は水素、（1～4Cアルキル）または CH_2OH であり、

R⁴は水素またはメチルであり、

R⁵は水素、（1～4Cアルキル）、OH、 $-\text{O}(1\sim4\text{Cアルキル})$ またはFであり

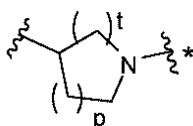
40

R⁶は水素、Fまたはメチルであり、

あるいはR⁵およびR⁶はそれらが結合する炭素と一緒に、シクロプロピル環を形成し、

hetCyc¹は下記式：

【化256】



50

を有する基であり、式中、 t は1または2であり、 p は0または1であり、 $*$ は、 G への結合点を示し、

G は Ar^1 、 Ar^2 、ナフチル、 Cl および OMe から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されたベンゾ縮合 (5~6 C) シクロアルキル環、 O および N から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有するベンゾ縮合5~6員複素環、(1~4 C) アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された (3~6 C) シクロアルキル環、オキサスピロノナニル環、または t -ブチルであり、

Ar^1 は F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、(1~4 C) アルキル、 OH 、 $-O$ (1~4 C アルキル)、 $-S$ (1~3 C アルキル)、 $-SCF_3$ 、シクロプロピル、 $-CH_2N$ (1~3 C アルキル)₂、 $-O-$ (2~3 C) フルオロアルキル、 $-O-$ (1~3 C) ジフルオロアルキル、 $-O-$ (1~3 C) トリフルオロアルキル、 $-OCH_2$ (シクロプロピル)、および (3~4 C) アルキニルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、

Ar^2 は Ar^3 、 $-O-Ar^4$ 、 $hetAr^1$ または $-O-hetAr^2$ で置換されたフェニルであり、ここで、 Ar^2 は F 、 Cl および CF_3 から独立して選択される1つ以上の置換基で任意にさらに置換されており、

Ar^3 は F 、 Cl 、 Br および (1~4 C アルキル) から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、

Ar^4 は F 、 Cl 、 Br および (1~4 C アルキル) から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、

$hetAr^1$ は1~2つの窒素原子を有し、(1~4 C アルキル) から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された6員ヘテロアリールであり、

$hetAr^2$ は1~2つの窒素原子を有し、(1~4 C アルキル) および CF_3 から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された6員ヘテロアリールであり、

R^{7a} 、 R^{7b} および R^8 はそれぞれ独立して水素またはメチルであり、

R^9 は水素、メチル、フルオロまたは NO_2 であり、そして

R^{10} は水素、メチルまたはフルオロである)。

【請求項33】

酸形態である、請求項1に記載の化合物。

【請求項34】

ナトリウム塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項35】

請求項1に記載され、以下の名称：

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

7-(4-(4-クロロフェニルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノ-4-メチルクロマン-4-カルボン酸；

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

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

6-シアノ-7-(4-(フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

6-シアノ-7-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

7-(4-(4-クロロベンジルオキシカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸；

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

6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)-2-ニトロフェノキ

10

20

30

40

50

シ) クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(4-フェニルブチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

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

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

10

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

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

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

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

6-クロロ-7-(4-(2-メチルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

20

6-クロロ-7-(4-(2,4-ジメチルフェニチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(4-メチルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

7-(4-(4-ブromoフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(4-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

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

30

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

6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-メチルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

7-(4-(4-ブromo-2-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(2-(2',3-ジクロロビフェニル-4-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(2-クロロ-4-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

40

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

7-(4-(2-ブromo-4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(2-(2',5-ジクロロビフェニル-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸;

7-(4-(4-ブromo-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-

50

- クロロクロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(4-シクロプロピル-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(2,4-ジクロロ-6-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
- 8-ブロモ-6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
- 7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6,8-ジシクロプロピルクロマン-4-カルボン酸；
- 6,8-ジシクロプロピル-7-(4-(2,4-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸； 10
- 7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-シクロプロピルクロマン-4-カルボン酸；
- 6-シクロプロピル-7-(4-(2,4-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-8-シクロプロピル-7-(4-(2,4-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
- 6-シアノ-7-(4-(4-(ジメチルアミノ)メチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
- 6-シアノ-7-(4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸； 20
- 6,8-ジクロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
- 7-(4-(2-フェニルシクロプロピル)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸；
- 7-(4-(3-メトキシフェネチル)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸；
- 7-(4-(4-フルオロフェネチル)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸；
- 7-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェネチル)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸； 30
- 7-(4-(2-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸；
- 7-(4-(クロマン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸；
- 6-シアノ-7-(4-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
- 6-シアノ-7-(4-(ナフタレン-1-イルメチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
- 6-シアノ-7-(4-(2-(ナフタレン-1-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸； 40
- 6-シアノ-7-(4-(2-(ナフタレン-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
- 7-(4-(4-tert-ブチルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸；
- 7-(4-(2-(ピフェニル-4-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸；
- 7-(4-(2-(ピフェニル-4-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(R)-2-フェニルプロピルカルバモイル)フェノキシ) 50

- クロマン-4-カルボン酸；
 6-クロロ-7-(4-(S)-2-フェニルプロピルカルバモイル)フェノキシ)
 クロマン-4-カルボン酸；
 6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)プロピルカルバモイル)フェノ
 キシ)クロマン-4-カルボン酸；
 6-クロロ-7-(4-(2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマ
 ン-4-カルボン酸；
 6-クロロ-7-(4-(2-(トリフルオロメトキシ)フェネチルカルバモイル)フ
 ェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
 6-クロロ-7-(4-(2-フェノキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロ
 マン-4-カルボン酸；
 6-シアノ-7-(4-(3',4'-ジメチルビフェニル-3-イルカルバモイル)
 フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
 7-(4-(ビフェニル-3-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン
 -4-カルボン酸；
 7-(4-(ビフェニル-4-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン
 -4-カルボン酸；
 7-(4-(4'-クロロビフェニル-4-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シ
 アノクロマン-4-カルボン酸；
 6-シアノ-7-(4-(3-(2-メチルピリミジン-4-イル)フェニルカルバモ
 イル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
 6-クロロ-7-(4-(4'-クロロ-6-フルオロビフェニル-3-イルカルバモ
 イル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
 6-シアノ-7-(4-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルバ
 モイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；
 7-(4-(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルカルバモイル)
 フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸；
 7-(4-(4-クロロフェニルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-
 4-カルボン酸；
 6-シアノ-7-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェニルカルバモイル)フェノ
 キシ)クロマン-4-カルボン酸；
 6-シアノ-7-(4-(ナフタレン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン
 -4-カルボン酸；
 6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル)プロピルカルバモイル)フェノ
 キシ)クロマン-4-カルボン酸；
 6-クロロ-7-(4-(3-フェニルプロピルカルバモイル)フェノキシ)クロマン
 -4-カルボン酸；
 6-クロロ-7-(4-(2-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン
 -4-カルボン酸；
 6-クロロ-7-(4-(2,6-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)ク
 ロマン-4-カルボン酸；
 6-クロロ-7-(4-(2,4-ジフルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)
 クロマン-4-カルボン酸；
 6-クロロ-7-(4-(2-クロロ-6-フルオロフェネチルカルバモイル)フェノ
 キシ)クロマン-4-カルボン酸；
 6-クロロ-7-(4-(3-ヒドロキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロ
 マン-4-カルボン酸；
 6-クロロ-7-(4-(4-ヒドロキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロ
 マン-4-カルボン酸；
 6-クロロ-7-(4-(4-フルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマ

10

20

30

40

50

ン-4-カルボン酸；

6-クロロ-7-(4-(2-(ナフタレン-1-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

6-クロロ-7-(4-(2-(ナフタレン-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

6-クロロ-7-(4-(2,5-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

6-クロロ-7-(4-(2,3-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

7-(4-(5-ブロモ-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸； 10

7-(4-(2-ブロモフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸；

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

6-クロロ-7-(4-(2-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

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

6-クロロ-7-(4-(2-(3'-クロロビフェニル-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸； 20

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

6-クロロ-7-(4-(2-クロロ-4-フルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

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

6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

6-クロロ-7-(4-(2-クロロ-4-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸； 30

6-クロロ-7-(4-(4-フルオロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

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

6-クロロ-7-(4-(2,5-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

6-クロロ-7-(4-(5-クロロ-2-フルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

6-クロロ-7-(4-(2,4-ジクロロフェネチルカルバモイル)-フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸； 40

6-クロロ-7-(4-(2,4-ジクロロフェネチルカルバモイル)-フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

6-シアノ-7-(4-(4'-メチルビフェニル-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

6-シアノ-7-(4-(3'-メチルビフェニル-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

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

7-(4-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)エチルカルバモ 50

- イル) フェノキシ) - 6-クロロクロマン-4-カルボン酸;
- 6-クロロ-7-(4-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) メチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;
- 6-クロロ-7-(4-(2-(p-トリルチオ) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;
- 6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニルチオ) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;
- 6-クロロ-7-(4-(2-エトキシフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;
- 6-クロロ-7-(4-(2-(2-クロロフェノキシ) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸; 10
- 7-(4-(2-tert-ブトキシフェネチルカルバモイル) フェノキシ) - 6-クロロクロマン-4-カルボン酸;
- 6-クロロ-7-(4-(2-(メチルチオ) フェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;
- 6-クロロ-7-(4-(4-(メチルチオ) フェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;
- 6-クロロ-7-(4-(1-(3-クロロフェニル) ピロリジン-3-イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;
- 6-クロロ-7-(4-(1-(3-クロロフェニル) ピペリジン-4-イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸; 20
- 6-クロロ-7-(4-(1-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) アゼチジン-3-イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;
- 6-クロロ-7-(4-(1-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン-3-イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;
- 6-クロロ-7-(4-(1-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン-4-イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;
- 6-クロロ-7-(4-(1-(2, 4-ジクロロフェニル) ピペリジン-4-イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;
- 6-クロロ-7-(4-(S)-1-(3-クロロフェニル) ピペリジン-3-イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸; 30
- 6-シアノ-7-(4-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) メチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;
- 7-(4-(4-tert-ブチルシクロヘキシルカルバモイル) フェノキシ) - 6-シアノクロマン-4-カルボン酸;
- 7-(4-(4-クロロフェニルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;
- 7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル) - 2-メチルフェノキシ) - 6-シアノクロマン-4-カルボン酸;
- 6-シアノ-7-(4-(R)-2-フェニルプロピルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸; 40
- 6-シアノ-7-(4-(S)-2-フェニルプロピルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;
- 7-(4-(1-(4-クロロフェニル) プロパン-2-イルカルバモイル) フェノキシ) - 6-シアノクロマン-4-カルボン酸;
- 7-(4-(4-クロロ-3-メトキシフェネチルカルバモイル) フェノキシ) - 6-シアノクロマン-4-カルボン酸;
- 7-(4-(3-tert-ブチルフェニルカルバモイル) フェノキシ) - 6-シアノクロマン-4-カルボン酸;
- 6-シアノ-7-(4-(3-イソプロポキシフェニルカルバモイル) フェノキシ) ク 50

ロマン-4-カルボン酸；

6-クロロ-7-(4-(3,4-ジクロロベンジルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

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

6-クロロ-7-(4-(3,4-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

6-クロロ-7-(4-(2,3-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

6-クロロ-7-(4-(4-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸； 10

6-クロロ-7-(4-(3,4-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

7-(4-(4-tert-ブチルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸；

6-クロロ-7-(4-(3-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

6-クロロ-7-(4-(2,4-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

6-クロロ-7-(4-(3-フルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸； 20

6-クロロ-7-(4-(3-メチルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

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

6-クロロ-7-(4-(3,5-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

6-クロロ-7-(4-(3-フェノキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

6-クロロ-7-(4-(3-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸； 30

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

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

6-クロロ-7-(4-(2-フルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

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

シス-6-クロロ-7-(4-(4-フェニルシクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸； 40

トランス-6-クロロ-7-(4-(4-フェニルシクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

7-(4-(4-tert-ブチルシクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸；

6-クロロ-7-(4-(4,4-ジメチルシクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

6-クロロ-7-(4-(3-フェニルシクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

6-クロロ-7-(4-(3-(3-クロロフェニル)シクロヘキシルカルバモイル) 50

- フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(3-(4-メチルフェニル) シクロヘキシルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(3-(4-メトキシフェニル) シクロヘキシルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(3-(4-(メチルチオ) フェニル) シクロヘキシルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(3-(3-メトキシフェニル) シクロヘキシルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル) シクロヘキシルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(3-フェニルシクロペンチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(3-p-トリルシクロペンチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(3-(3-クロロフェニル) シクロペンチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル) シクロペンチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(3-(3-メチルフェニル) シクロペンチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(3-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) シクロペンチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(3-(3-フルオロフェニル) シクロペンチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(3-(3-(メチルチオ) フェニル) シクロペンチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(3-(3, 4-ジクロロフェニル) シクロペンチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(3-(4-メトキシフェニル) シクロペンチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(3-(4-(メチルチオ) フェニル) シクロペンチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(4-(4-クロロフェニル) シクロヘキシルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(3-フェニルシクロブチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(1-(4-クロロフェニル) -3-ヒドロキシプロパン-2-イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(3, 3-ジメチルブチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(2-シクロヘキシルエチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル) -2-メチルフェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(2, 4-ジクロロフェネチルカルバモイル) -2-メチルフェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(2, 4-ジクロロフェネチルカルバモイル) -3-メチルフェノキシ) クロマン-4-カルボン酸；
- 6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシエチルカルバ

モイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

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

6-クロロ-7-(4-(2-シクロペンチルエチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

7-(4-(1-オキサスピロ [4. 4] ノナン-3-イルカルバモイル) フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸;

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

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

6-クロロ-7-(4-(3, 5-ジメトキシフェン-エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

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

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

7-(4-(2-(ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) エチルカルバモイル) フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸;

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

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

6-クロロ-7-(4-(2-エチルフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

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

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

6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-(2-メトキシエトキシ) フェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(4, 5-ジクロロ-2-エトキシフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-イソプロポキシーフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

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

6-クロロ-7-(4-(3, 5-ジクロロフェン-エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) メチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェノキシ) フェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-フェノキシフェン-エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-(4-クロロフェノキシ) フェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(2-(3-クロロフェノキシ) フェネチルカルバモイル) フ

10

20

30

40

50

エノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(2-(2-クロロフェノキシ) フェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-(3-クロロフェノキシ) フェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(2-(3, 4-ジクロロフェノキシ) -5-フルオロフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(2-(2, 4-ジクロロフェノキシ) -5-フルオロフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-(2-フルオロエトキシ) フェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

10

6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-(3-フルオロプロポキシ) フェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

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

6-クロロ-7-(4-(2, 6-ジメトキシフェン-エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

5-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

7-(4-(1-(4-クロロフェニル) シクロプロピル) メチルカルバモイル) フェノキシ) -6-シアノクロマン-4-カルボン酸;

20

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

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

6-クロロ-7-(4-(2, 4, 6-トリメトキシフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(4-(ジフルオロメトキシ) フェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(2, 6-ジクロロ-4-メトキシフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

30

6-クロロ-7-(4-(2, 4-ジエトキシフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(2-クロロ-4, 6-ジメトキシフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(4-エトキシ-2-メトキシフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(2-エトキシ-4-メトキシフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-(メチルチオ) フェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

40

6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-フルオロフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) メチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

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

6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-ヒドロキシフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸;

6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)

50

フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

6-クロロ-7-(4-(4-シクロプロピル-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

6-クロロ-7-(4-(2,4-ジクロロ-6-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸；

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

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

6-クロロ-7-(4-(2,4-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、

である式 I の化合物、またはその塩。

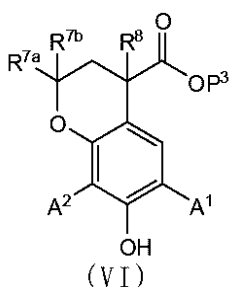
【請求項 36】

ナトリウム塩である、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 37】

式 VI :

【化 257】



(式中、

P³ は水素原子またはカルボキシル保護基であり、

A¹ は C1、(1~4 C アルキル)、またはシクロプロピルであり、

A² は (1~4 C アルキル)、クロロ、ブromoまたはシクロプロピルであり、そして

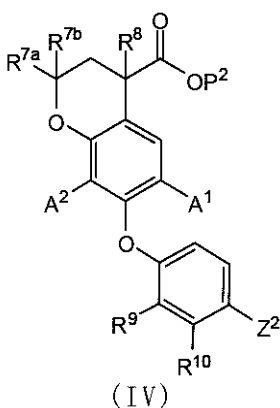
R^{7a}、R^{7b} および R⁸ はそれぞれ独立して水素またはメチルである)

を有する化合物、またはその塩。

【請求項 38】

式 IV :

【化 258】



(式中、

P² は水素原子またはカルボキシル保護基であり、

Z² は -NH₂ または -C(=O)OH であり、

A¹ は水素、C N、C l、F、B r、O M e、（1～4 C アルキル）またはシクロプロピルであり、

A² は水素、C l、B r、F、（1～4 C アルキル）またはシクロプロピルであり、

R^{7 a}、R^{7 b} および R⁸ はそれぞれ独立して水素またはメチルであり、

R⁹ は水素、メチル、フルオロまたは N O₂ であり、そして

R¹⁰ は水素、メチルまたはフルオロである）

を有する化合物、またはその塩。

【請求項 39】

6-クロロ-7-（4-（4-クロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸である、請求項 35 に記載の化合物。

10

【請求項 40】

6, 8-ジクロロ-7-（4-（4-クロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウムである、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 41】

6-クロロ-7-（4-（2, 4-ジクロロフェネチルカルバモイル）-フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸のナトリウム塩である、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 42】

6-クロロ-7-（4-（4-クロロ-2-ヒドロキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸である、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 43】

6-クロロ-7-（4-（4-クロロ-2-シクロプロピルフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸のナトリウム塩である、請求項 35 に記載の化合物。

20

【請求項 44】

6-クロロ-7-（4-（4-シクロプロピル-2-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸のナトリウム塩である、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 45】

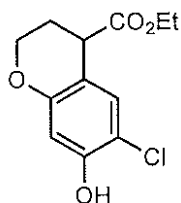
6-クロロ-7-（4-（4-クロロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸のナトリウム塩である、請求項 35 に記載の化合物。

30

【請求項 46】

以下の式

【化 259】



を有する化合物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規化合物、本発明の化合物を含む薬学的組成物、本発明化合物の製造方法および治療における本発明の化合物の使用に関する。より詳細には、本発明は、アレルギー疾患、例えば、喘息、アレルギー性鼻炎およびアトピー性皮膚炎、ならびにプロスタグランジン D₂（PGD₂）により媒介される他の炎症性疾患の治療および予防において有用な、ある 6-置換フェノキシクロマンカルボン酸誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

50

D P 2 は、マスト細胞、好塩基球、好酸球および T h 2 細胞を含むアレルギー性炎症を媒介する細胞型で選択的に発現される G タンパク質結合受容体であり、アレルギーの病態生理において重要な役割を果たすという証拠が浮かびつつある（非特許文献 1）。D P 2 に対する内在性リガンド（P G D 2 およびその活性化代謝産物）は、活性化されたマスト細胞および T h 2 細胞により生成され、アレルギー疾患部位で容易に検出することができる。D P 2 のアゴニズムは好塩基球、好酸球および T h 2 細胞のインビトロおよびインビボでの移動および／または活性化を促進し（非特許文献 2）、この受容体がインビボで疾患過程を駆動し得ることが示唆される。この裏付けとして、相同組換えによる遺伝子不活性化により D P 2 を欠失させたマウスは、喘息およびアトピー性皮膚炎の前臨床モデルにおいてアレルギー応答の減少の証拠を示す。D P 2 の選択的小分子阻害剤を用いて、同様の結果が報告されている（非特許文献 3 において概説されている）。

10

【0003】

アレルギー性疾患のための標的としての D P 2 に対する臨床評価はまた、ラマトロバン（R a m a t r o b a n）（B A Y u 3 4 5 0 5）により提供されている。ラマトロバンはトロンボキサン A 2（T P）受容体拮抗薬として元々開発されたが、アレルギーにおいて予想外の臨床活性を示し、これは、その T P に対する活性により容易に説明することができなかった。ラマトロバンもまた D P 2 阻害剤であり、アレルギーの前臨床モデルにおけるその活性は、T P ではなく、D P 2 の選択的阻害剤を用いて繰り返され得ることが最近では示されている（非特許文献 4；非特許文献 5）。これらの発見は、アレルギー疾患においてラマトロバンを用いて見られる臨床効果はその D P 2 に対する活性によるという考えを支持する。ラマトロバンは現在、日本で季節性アレルギー性鼻炎の治療に対して承認されている。アレルギーにおける薬物標的としての D P 2 の検証に基づき、多くが、アレルギー疾患の治療のために D P 2 の阻害剤を開発することを試みており、これらのうちの最初のものが現在、臨床開発に入っている。

20

【0004】

特許文献 1 は、とりわけ、P G D₂ ー選択的受容体 C R T H 2（T h 2 細胞上で発現される化学誘引物質受容体ー相同分子）（現在、より一般的には D P 2 と呼ばれる）を調節する、ある 2 ー置換フェノキシフェニル酢酸誘導体を開示する。この化合物は、免疫疾患、例えば喘息およびアレルギー性炎症の治療において有用であると言われている。

【0005】

現在、フェノキシ部分の 4 位でアミド結合した基を有するあるフェノキシクロマンカルボン酸誘導体が D P 2 受容体拮抗薬であることが見出されている。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献 1】国際公開第 2 0 0 4 / 0 5 8 1 6 4 号

【非特許文献】

【0007】

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

40

【非特許文献 2】Kostenis and Ulven, Trends in Molecular Medicine (2006) 12:1471-148-158

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

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

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

【発明の概要】

50

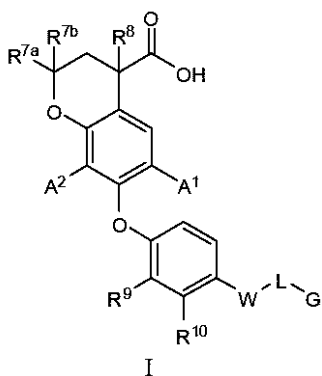
【課題を解決するための手段】

【0008】

一態様によれば、本発明は一般式 I：

【0009】

【化1】



10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、
式中、

A^1 は水素、CN、Cl、F、Br、OMe、(1～4Cアルキル) またはシクロプロピルであり、

A^2 は水素、Cl、Br、F、(1～4Cアルキル) またはシクロプロピルであり、

Wは $-C(=O)NR^1-$ または $-NR^2C(=O)-$ であり、

R^1 および R^2 はそれぞれ、水素またはメチルであり、

Lは結合、 $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$ 、(2～4C)アルケニレン、 $-O(1～4Cアルキル)-*$ 、 $-(1～4Cアルキル)-O-*$ 、 $-(1～4Cアルキル)-S-*$ (3～6C)シクロアルキレンまたはhetCyc¹であり、ここで、*は、Gへの結合点を示し、ただし、Wが $-C(=O)NR^2-$ である場合、Lは $-(CH=CH)-$ ではなく、

mは0、1または2であり、

nは0または1であり、

R^a および R^b は、水素および(1～4Cアルキル) から独立して選択され、

R^3 は水素、(1～4Cアルキル) または CH_2OH であり、

R^4 は水素またはメチルであり、

R^5 は水素、(1～4Cアルキル)、OH、 $-O(1～4Cアルキル)$ またはFであり、

、

R^6 は水素、Fまたはメチルであり、

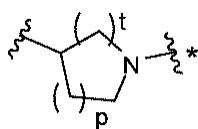
あるいは R^5 および R^6 はそれらが結合する炭素と一緒にあって、シクロプロピル環を形成し、

ただし、mが0であり、かつnが0である場合、 R^5 および R^6 はそれらが結合する炭素と共に環を形成せず、

hetCyc¹ は下記式：

【0010】

【化2】



を有する基であり、式中、tは1または2であり、pは0または1であり、*は、Gへの結合点を示し、

Gは Ar^1 、 Ar^2 、ナフチル、ClおよびOMeから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されたベンゾー縮合(5～6C)シクロアルキル環、OおよびNから

50

独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有するベンゾー縮合5～6員複素環、(1～4)アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された(3～6C)シクロアルキル環、オキサスピロノナニル環、またはt-ブチルであり、

Ar^1 はF、Cl、Br、 CF_3 、(1～4C)アルキル、OH、 $-O$ (1～4Cアルキル)、 $-S$ (1～3Cアルキル)、 $-SCF_3$ 、シクロプロピル、 $-CH_2N$ (1～3Cアルキル)₂、 $-O-$ (2～3C)フルオロアルキル、 $-O-$ (1～3C)ジフルオロアルキル、 $-O-$ (1～3C)トリフルオロアルキル、 $-OCH_2$ (シクロプロピル)、および(3～4C)アルキニルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、

Ar^2 は Ar^3 、 $-O-Ar^4$ 、het Ar^1 または $-O-hetAr^2$ で置換されたフェニルであり、ここで、 Ar^2 はF、Clおよび CF_3 から独立して選択される1つ以上の置換基で任意にさらに置換されており、

Ar^3 はF、Cl、Brおよび(1～4Cアルキル)から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、

Ar^4 はF、Cl、Brおよび(1～4Cアルキル)から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、

het Ar^1 は1～2つの窒素原子を有し、(1～4Cアルキル)から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された6員ヘテロアリールであり、

het Ar^2 は1～2つの窒素原子を有し、(1～4Cアルキル)および CF_3 から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された6員ヘテロアリールであり、

R^{7a} 、 R^{7b} および R^8 はそれぞれ独立して水素またはメチルであり、

R^9 は水素、メチル、フルオロまたは NO_2 であり、そして

R^{10} は水素、メチルまたはフルオロである。

【0011】

本発明による化合物は、DP2拮抗薬であることが見出されており、喘息およびアレルギー性炎症などの免疫疾患の治療において有用である。

【0012】

本発明によるある化合物は、1つ以上の不斉中心を含み得、そのため、ラセミ混合物などの異性体混合物で、または鏡像異性的に純粋な形態で調製および単離され得ることは認識されるであろう。

【0013】

式Iの化合物はその薬学的に許容される塩を含む。さらに、式Iの化合物はまた、必ずしも薬学的に許容される塩ではないが、式Iの化合物を調製および／または精製するため、および／または式Iの化合物の鏡像異性体を分離するための中間体として有用であり得る、そのような化合物の他の塩を含む。

【0014】

式Iの塩の例としては、アルカリ金属塩、例えば、リチウム、ナトリウムまたはカリウム塩、またはアルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム塩が挙げられる。特に、ナトリウム塩に言及する。

【0015】

塩のさらなる例としては、トロメタミン塩(IUPAC名: 2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール: トリスとしても知られている)が挙げられる。

【0016】

式Iの化合物またはそれらの塩は、溶媒和物の形態で単離することができ、したがって、任意のそのような溶媒和物が本発明の範囲内に含まれることがさらに認識されるであろう。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

一般式Iの化合物、またはその塩:

10

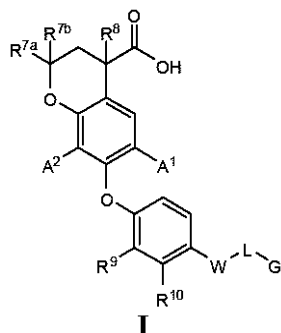
20

30

40

50

【化 2 4 2】



10

(式中、

A¹ は水素、C N、C l、F、B r、O M e、（1～4 C アルキル）またはシクロプロピルであり、

A² は水素、C l、B r、F、（1～4 C アルキル）またはシクロプロピルであり、

Wは $-C(=O)NR^1$ —または $-NR^2C(=O)-$ であり、

R^1 および R^2 はそれぞれ、水素またはメチルであり、

Lは結合、 $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-^*$ 、(2~4C)アルケニレン、 $-O(1~4Cアルキル)-^*$ 、 $-(1~4Cアルキル)-O-^*$ 、 $-(1~4Cアルキル)-S-^*$ 、(3~6C)シクロアルキレンまたはhetCyc¹であり、ここで、*は、Gへの結合点を示し、ただし、Wが $-NR^2C(=O)-$ である場合、Lは $-(CH=CH)-$ ではなく、

m は 0、1 または 2 であり、

n は 0 または 1 であり、

R^a および R^b は、水素および（１～４Ｃアルキル）から独立して選択され、

R³ は水素、(1~4 Cアルキル) またはCH₂OHであり、

R⁴ は水素またはメチルであり、

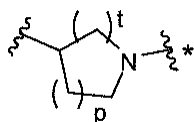
R⁵ は水素、(1～4 Cアルキル)、OH、-O(1～4 Cアルキル) または Fであり

R⁶ は水素、F またはメチルであり、

あるいは R⁵ および R⁶ はそれらが結合する炭素と一緒に、シクロプロピル環を形成し、

h e t C y c¹ は下記式：

【化 2 4 3】



を有する基であり、式中、 t は 1 または 2 であり、 p は 0 または 1 であり、 $*$ は、 G への結合点を示し、

GはAr¹、Ar²、ナフチル、ClおよびOMeから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されたベンゾ縮合(5~6C)シクロアルキル環、OおよびNから独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有するベンゾ縮合5~6員複素環、(1~4)アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された(3~6C)シクロアルキル環、オキサスピロノナニル環、またはt-ブチルであり、

Ar¹はF、Cl、Br、CF₃、(1~4C)アルキル、OH、-O(1~4Cアルキル)、-S(1~3Cアルキル)、-SCF₃、シクロプロピル、-CH₂N(1~3Cアルキル)、-O-(2~3C)フルオロアルキル、-O-(1~3C)ジフルオロアルキル、-O-(1~3C)トリフルオロアルキル、-OCH₃(シクロプロピル)、

および (3～4 C) アルキニルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、

Ar^2 は Ar^3 、 $-O-Ar^4$ 、 $hetAr^1$ または $-O-hetAr^2$ で置換されたフェニルであり、ここで、 Ar^2 は F、Cl および CF_3 から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意にさらに置換されており、

Ar^3 は F、Cl、Br および (1～4 C アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、

Ar^4 は F、Cl、Br および (1～4 C アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、

$hetAr^1$ は 1～2 つの窒素原子を有し、(1～4 C アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換された 6 員ヘテロアリアルであり、

$hetAr^2$ は 1～2 つの窒素原子を有し、(1～4 C アルキル) および CF_3 から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換された 6 員ヘテロアリアルであり、

R^{7a} 、 R^{7b} および R^8 はそれぞれ独立して水素またはメチルであり、

R^9 は水素、メチル、フルオロまたは NO_2 であり、そして

R^{10} は水素、メチルまたはフルオロである)。

(項目 2)

W が $-C(=O)NR^1-$ である、項目 1 記載の化合物。

(項目 3)

L が結合、 $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$ 、および (3～6 C) シクロアルキレンから選択され、そして

G が Ar^1 、 Ar^2 、および (3～6 C) シクロアルキル環から選択される、項目 1 または 2 記載の化合物。

(項目 4)

L が結合および $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$ から選択される、項目 3 記載の化合物。

(項目 5)

L が $hetCyc^1$ 、 $-O(1～4 C アルキル)-*$ 、 $-(1～4 C アルキル)-O-*$ および $-(1～4 C アルキル)-S-*$ から選択される、項目 1 または 2 記載の化合物。

(項目 6)

G が Ar^1 または Ar^2 である、項目 1～5 のいずれかに記載の化合物。

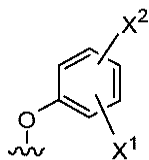
(項目 7)

Ar^1 が F、Cl、Br、 CF_3 、メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル、OH、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、SMe、 SCF_3 、シクロプロピル、 CH_2NMe_2 、 OCH_2CH_2F 、 $OCH_2CH_2CH_2F$ 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 $-OCH_2$ (シクロプロピル)、およびプロピニルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、

Ar^3 がフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3,4-メジチルフェニル、および 2,3-メジチルフェニルから選択され、

$-O-Ar^4$ が下記式：

【化 2 4 4】



(式中、 X^1 および X^2 はフルオロ、クロロおよびブロモから独立して選択される) を有

する基から選択され、

het Ar^1 がピリジルおよびピリミジル環から選択され、それらの各々が1つ以上の
(1～4 Cアルキル) 基で任意に置換されており、

O-het Ar^2 がピリジニルオキシおよびピリミジニルオキシ環から選択され、それ
らの各々が CF_3 で任意にさらに置換されている、項目1～6のいずれかに記載の化合物
。

(項目8)

Gが(3～6 C) シクロアルキル環である、項目1～2のいずれかに記載の化合物。

(項目9)

A^1 がCl、CNおよびシクロプロピルから選択され、 A^2 がH、Clおよびシクロプロ
ピルから選択される、項目1～8のいずれかに記載の化合物。

10

(項目10)

A^1 がCN、Clまたはシクロプロピルである、項目9記載の化合物。

(項目11)

A^1 がCNである、項目10記載の化合物。

(項目12)

A^1 がClである、項目10記載の化合物。

(項目13)

A^2 が水素およびシクロプロピルから選択される、項目10記載の化合物。

(項目14)

20

A^1 がCN、Clまたはシクロプロピルであり、

A^2 が水素、Cl、Br、またはシクロプロピルであり、

Wが $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ であり、

Lが結合または $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-$ であり、そ
して

Gが Ar^1 、 Ar^2 、ナフチル、または(1～4) アルキルから独立して選択される1
つ以上の置換基で任意に置換された(3～6 C) シクロアルキル環である、項目1記載の
化合物。

(項目15)

Gが Ar^1 であり、ここで、 Ar^1 がF、Cl、Br、 CF_3 、メチル、エチル、プロ
ピル、tert-ブチル、OH、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、t
ert-ブトキシ、SMe、 SCF_3 、シクロプロピル、 CH_2NMe_2 、 OCH_2CH
 $_2\text{F}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 OCHF_2 、 OCF_3 、 $-\text{OCH}_2$ (シクロプロピル)
、およびプロピニルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されたフェニ
ルである、項目13記載の化合物。

30

(項目16)

Lが結合または CH_2CH_2 である、項目14または15記載の化合物。

(項目17)

Ar^1 が1～3つの前記置換基で置換されている、項目16記載の化合物。

(項目18)

40

R^{7a} 、 R^{7b} および R^8 がそれぞれ、水素である、項目1～17のいずれかに記載の
化合物。

(項目19)

R^9 および R^{10} がそれぞれ、水素である、項目1～18のいずれかに記載の化合物。

(項目20)

項目1～19のいずれか1つに記載の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩
と、薬学的に許容される希釈剤または担体を含む、薬学的組成物。

(項目21)

哺乳類に治療的有效量の、項目1～19のいずれか1つに記載の式Iの化合物、または
その薬学的に許容される塩を投与することを含む、哺乳類において免疫障害を治療する方

50

法。

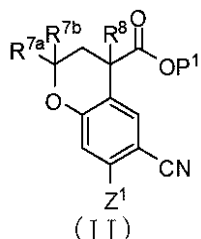
(項目 2 2)

免疫障害を治療するための、項目 1 ～ 1 9 のいずれか 1 つに記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 2 3)

(a) A^1 が CN であり、 A^2 が水素である式 I の化合物に対し、式 (I I) :

【化 2 4 5】

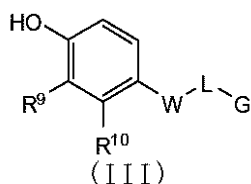


10

(式中、 P^1 は水素原子またはカルボキシル保護基を表し、 Z^1 は脱離原子または基を表す)

を有する対応する化合物を、式 (I I I) :

【化 2 4 6】

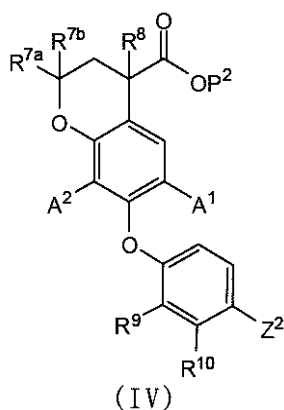


20

を有する対応する化合物と、塩基の存在下で反応させること、あるいは

(b) 式 (I V) :

【化 2 4 7】



30

(式中、 P^2 は P^1 に対して規定した通りであり、 Z^2 は $-NH_2$ または $-C(=O)OH$ を表す)

の化合物、またはその反応性誘導体を、式 (V) :

【化 2 4 8】

$H-Z^3-L-G$

(V)

40

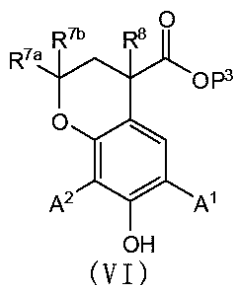
(式中、 Z^3 はそれぞれ、 $OC(=O)$ または NH を表す)

50

の化合物、またはその反応性誘導体とカップリングさせること、あるいは

(c) A^1 が C 1、(1～4 C アルキル)、OMe または シクロプロピルであり、 A^2 が (1～4 C アルキル)、クロロ、ブロモまたは シクロプロピルである式 I の化合物に対し、式 (VI) :

【化 2 4 9】

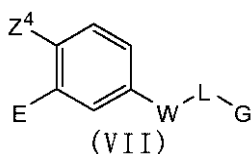


10

(式中、 P^3 は P^1 に対して規定した通りであり、 A^1 は C 1、(1～4 C アルキル)、または シクロプロピルであり、 A^2 は (1～4 C アルキル)、クロロ、ブロモまたは シクロプロピルである)

を有する化合物を、式 (VII) :

【化 2 5 0】



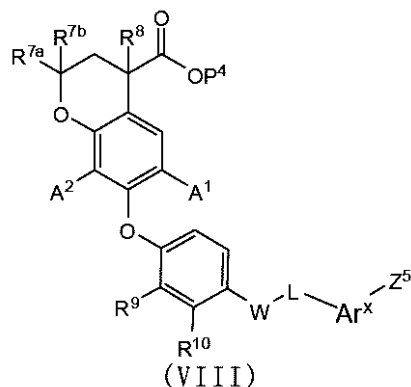
20

(式中、E は電子求引基であり、 Z^4 は脱離原子である)

を有する対応する化合物と、塩基の存在下で、カップリングさせ、所望であれば、前記電子求引基を除去すること、あるいは

(d) G が Ar^x であり、ここで、 Ar^x は (1) シクロプロピルまたは (1～4 C アルキル) で置換され、 Ar^1 に対して規定したように、任意にさらに置換された Ar^1 、または (2) Ar^3 で置換され、F または C 1 で任意にさらに置換されたフェニルである Ar^2 である式 I の化合物に対し、式 (VIII) :

【化 2 5 1】



40

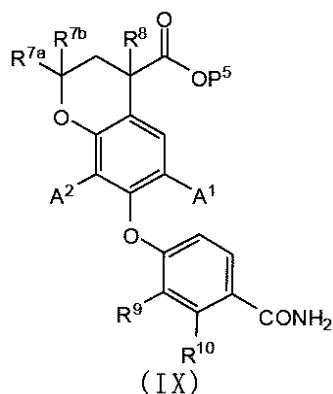
(式中、 P^4 は P^1 に対して規定した通りであり、 Z^5 は脱離原子または基である)

を有する対応する化合物を、式 $Y-B(OH)_2$ (式中、Y は シクロプロピル、(1～4 C アルキル) または Ar^3 である) を有する化合物と、遷移金属触媒およびリガンドの存在下で反応させること、あるいは

(e) L が結合であり、G が Ar^1 または Ar^2 である式 I の化合物に対し、式 (IX)

50

∴
【化 2 5 2】



10

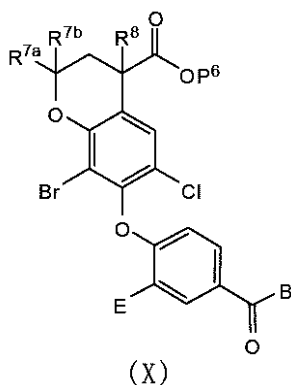
(式中、 P^5 は P^1 に対して規定した通りである)

を有する対応する化合物を、式 $Ar^1 - Z^6$ または $Ar^2 - Z^6$ (式中、 Z^6 は脱離原子または基である) を有する化合物と、金属触媒およびリガンドの存在下で反応させること、あるいは

(f) A^1 がクロロであり、 A^2 がシクロプロピルであり、 R^9 および R^{10} が水素であり W が $C(=O)NH$ である式 I の化合物に対し、式 (X) :

20

【化 2 5 3】



30

(式中、 P^6 は P^1 に対して規定した通りであり、 E は電子求引基であり、 B は $O-tBu$ または NH 、または $NH-L-G$ である)

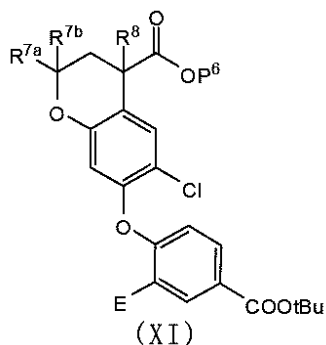
を有する対応する化合物を、約 2 当量のシクロプロピルボロン酸と、適した塩基、金属触媒、およびリガンドの存在下、約 $100^\circ C \sim 150^\circ C$ の間の温度で反応させ、続いて、所望であれば、電子求引基を除去し、 B が $O-tBu$ である場合は式 H_2N-L-G を有する化合物とカップリングさせ、または B が NH である場合は式 $X-L-G$ (式中、 X は脱離基または原子である) を有する化合物とカップリングさせること、あるいは

40

(g) A^1 がシクロプロピルであり、 A^2 がシクロプロピルであり、 R^9 および R^{10} が水素であり、 W が $C(=O)NH$ である式 I の化合物に対し、式 (X) を有する対応する化合物を、約 4 当量のシクロプロピルボロン酸と、適した塩基、金属触媒、およびリガンドの存在下、約 $100^\circ C \sim 150^\circ C$ の間の温度で反応させ、続いて、所望であれば、電子求引基を除去し、 B が $O-tBu$ である場合は式 H_2N-L-G を有する化合物とカップリングさせ、または B が NH である場合は式 $X-L-G$ (式中、 X は脱離基または原子である) を有する化合物とカップリングさせること、あるいは

(h) A^1 がシクロプロピルであり、 A^2 が水素であり、 R^9 および R^{10} が水素であり、 W が $C(=O)NH$ である式 I の化合物に対し、式 (XI)

【化 2 5 4】



10

を有する対応する化合物を、約 3 当量のシクロプロピルボロン酸と、適した塩基、金属触媒、およびリガンドの存在下、約 90 °C ~ 約 150 °C の間、例えば 120 °C の温度で反応させ、続いて、所望であれば、電子求引基を除去し、B が O - t Bu である場合は式 H₂ N - L - G を有する化合物とカップリングさせ、または B が NH₂ である場合は式 X - L - G (式中、X は脱離基または原子である) を有する化合物とカップリングさせること、ならびに

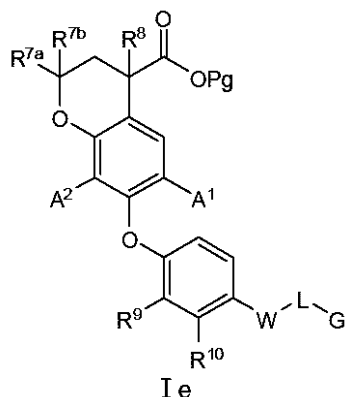
任意の 1 つまたは複数の保護基を除去し、所望であれば、塩を形成させること
を含む、項目 1 の化合物を調製するための方法。

20

(項目 2 4)

一般式 I e の化合物またはその塩：

【化 2 5 5】



30

(式中、

P g はカルボキシル保護基であり、

A¹ は水素、C N、C l、F、B r、O M e、(1 ~ 4 C アルキル) またはシクロプロピルであり、

A² は水素、C l、B r、F、(1 ~ 4 C アルキル) またはシクロプロピルであり、

40

W は - C (= O) N R¹ - または - N R² C (= O) - であり、

R¹ および R² はそれぞれ、水素またはメチルであり、

L は結合、- (C R³ R⁴)_n - (C R^a R^b)_m - (C R⁵ R⁶) - *、(2 ~ 4 C) アルケニレン、- O (1 ~ 4 C アルキル) - *、- (1 ~ 4 C アルキル) - O - *、- (1 ~ 4 C アルキル) - S - * (3 ~ 6 C) シクロアルキレンまたは h e t C y c¹ であり、ここで、* は、G への結合点を示し、ただし、W が - N R² C (= O) - である場合、L は - (C H = C H) - ではなく、

m は 0、1 または 2 であり、

n は 0 または 1 であり、

R^a および R^b は、水素および (1 ~ 4 C アルキル) から独立して選択され、

50

R^3 は水素、(1～4 C アルキル) または CH_2OH であり、

R^4 は水素またはメチルであり、

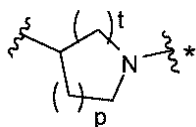
R^5 は水素、(1～4 C アルキル)、OH、 $-O$ (1～4 C アルキル) または F であり、

R^6 は水素、F またはメチルであり、

あるいは R^5 および R^6 はそれらが結合する炭素と一緒に、シクロプロピル環を形成し、

hetCyc¹ は下記式：

【化 2 5 6】



10

を有する基であり、式中、 t は 1 または 2 であり、 p は 0 または 1 であり、 $*$ は、G への結合点を示し、

G は Ar^1 、 Ar^2 、ナフチル、Cl および OMe から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されたベンゾ縮合 (5～6 C) シクロアルキル環、O および N から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有するベンゾ縮合 5～6 員複素環、(1～4) アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換された (3～6 C) シクロアルキル環、オキサスピロノナニル環、または t -ブチルであり、

20

Ar^1 は F、Cl、Br、 CF_3 、(1～4 C) アルキル、OH、 $-O$ (1～4 C アルキル)、 $-S$ (1～3 C アルキル)、 $-SCF_3$ 、シクロプロピル、 $-CH_2N$ (1～3 C アルキル)₂、 $-O-$ (2～3 C) フルオロアルキル、 $-O-$ (1～3 C) ジフルオロアルキル、 $-O-$ (1～3 C) トリフルオロアルキル、 $-OCH_2$ (シクロプロピル)、および (3～4 C) アルキニルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、

Ar^2 は Ar^3 、 $-O-Ar^4$ 、hetAr¹ または $-O-hetAr^2$ で置換されたフェニルであり、ここで、 Ar^2 は F、Cl および CF_3 から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意にさらに置換されており、

30

Ar^3 は F、Cl、Br および (1～4 C アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、

Ar^4 は F、Cl、Br および (1～4 C アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、

hetAr¹ は 1～2 つの窒素原子を有し、(1～4 C アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換された 6 員ヘテロアリアルであり、

hetAr² は 1～2 つの窒素原子を有し、(1～4 C アルキル) および CF_3 から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換された 6 員ヘテロアリアルであり、

R^{7a} 、 R^{7b} および R^8 はそれぞれ独立して水素またはメチルであり、

R^9 は水素、メチル、フルオロまたは NO_2 であり、そして

40

R^{10} は水素、メチルまたはフルオロである)。

(項目 2 5)

酸形態である、項目 1 記載の化合物。

(項目 2 6)

ナトリウム塩である、項目 1 記載の化合物。

(項目 2 7)

項目 1 に記載され、実施例 1～239 のいずれか 1 つで指名された式 I の化合物。

(項目 2 8)

ナトリウム塩である、項目 2 7 記載の化合物。

【発明を実施するための形態】

50

【0017】

本明細書で使用される「(1~4 C) アルキル」という用語は、1~4つの炭素原子の飽和直鎖または分枝鎖一価炭化水素ラジカルを示す。アルキル基の例としては、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-メチル-1-プロピル、2-ブチル、および2-メチル-2-プロピルが挙げられるが、それらに限定されない。

【0018】

本明細書では「(2~4 C) アルケニレン」という用語は、二重結合を有する2~4つの炭素原子の直鎖または分枝鎖二価炭化水素ラジカルを示す。二重結合はシスまたはトランス配向で存在し得る。

【0019】

本明細書では「(3~4 C) アルキニル」という用語は、三重結合を有する3~4つの炭素の直鎖または分枝鎖一価炭化水素ラジカルを示す。

【0020】

本明細書では「(2~3 C) フルオロアルキニル」という用語は、水素原子の1つがフッ素原子で置換されているC₂~C₃ アルキル基を示す。

【0021】

本明細書では「(1~3 C) ジフルオロアルキニル」という用語は、水素原子の2つがそれぞれ、フッ素原子で置換されているC₁~C₃ アルキル基を示す。

【0022】

本明細書では「(1~3 C) トリフルオロアルキニル」という用語は、水素原子の3つがそれぞれ、フッ素原子で置換されているC₁~C₃ アルキル基を示す

ある実施形態では、A¹はCN、Cl、(1~4 C アルキル) またはシクロプロピルである。

【0023】

ある実施形態では、A¹はCN、Cl、メチルまたはシクロプロピルである。

【0024】

ある実施形態では、A¹はCN、Cl またはシクロプロピルである。

【0025】

ある実施形態では、A¹はCNまたはClである。

【0026】

ある実施形態では、A¹は水素である。ある実施形態では、A¹はCNである。ある実施形態では、A¹はClである。ある実施形態では、A¹は(1~4 C アルキル) である。A¹の1つの例はメチルである。ある実施形態では、A¹はシクロプロピルである。ある実施形態では、A¹はOMeである。ある実施形態では、A¹はBrである。

【0027】

ある実施形態では、A²はH、Br、Cl、シクロプロピルおよびメチルから選択される。

【0028】

ある実施形態では、A²はH、Br、Cl およびシクロプロピルから選択される。

【0029】

ある実施形態では、A²は水素およびBrから選択される。

【0030】

ある実施形態では、A²は水素およびClから選択される。

【0031】

ある実施形態では、A²は水素およびシクロプロピルから選択される。

【0032】

ある実施形態では、A²は水素である。ある実施形態では、A²はClである。ある実施形態では、A²はBrである。ある実施形態では、A²は(1~4 C アルキル) である。特定の例はメチルである。ある実施形態では、A²はシクロプロピルである。

【0033】

10

20

30

40

50

ある実施形態では、 A^1 は Cl 、 CN およびシクロプロピルから選択され、 A^2 は H 、 Cl およびシクロプロピルから選択される。

【0034】

ある実施形態では、 A^1 は CN 、 Cl およびシクロプロピルから選択され、 A^2 は H である。

【0035】

ある実施形態では、 A^1 は CN であり、 A^2 は水素である。

【0036】

ある実施形態では、 A^1 は Cl であり、 A^2 は水素である。

【0037】

ある実施形態では、 A^1 はシクロプロピルであり、 A^2 は水素である。

【0038】

ある実施形態では、 A^1 は Cl であり、 A^2 は Br である。

【0039】

ある実施形態では、 A^1 および A^2 はどちらも Cl である。

【0040】

ある実施形態では、 A^1 は Cl であり、 A^2 はシクロプロピルである。

【0041】

ある実施形態では、 A^1 および A^2 はどちらもシクロプロピルである。

【0042】

ある実施形態では、 A^1 および A^2 はどちらも水素である。

【0043】

ある実施形態では、 R^{7a} および R^{7b} はどちらも水素である。

【0044】

ある実施形態では、 R^{7a} および R^{7b} はどちらもメチルである。

【0045】

ある実施形態では、 R^{7a} は水素であり、 R^{7b} はメチルである。

【0046】

ある実施形態では、 R^8 は水素である。ある実施形態では、 R^8 はメチルである。

【0047】

ある実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} および R^8 はそれぞれ、水素である。

【0048】

ある実施形態では、 R^9 は水素またはフルオロである。

【0049】

ある実施形態では、 R^9 は水素である。ある実施形態では、 R^9 はフルオロである。ある実施形態では、 R^9 はメチルである。ある実施形態では、 R^9 は NO_2 である。

【0050】

ある実施形態では、 R^{10} は水素またはフルオロである。

【0051】

ある実施形態では、 R^{10} は水素である。ある実施形態では、 R^{10} はフルオロである。ある実施形態では、 R^{10} はメチルである。

【0052】

ある実施形態では、 R^9 および R^{10} はそれぞれ、水素である。

【0053】

ある実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^8 、 R^9 および R^{10} はそれぞれ、水素である。

【0054】

一実施形態では、 W は $-CONR^1-$ である。 R^1 に対する特定の値の一例は水素である。一実施形態では、 W は $-NR^2CO-$ である。一実施形態では、 R^2 は水素である。別の実施形態では、 R^2 はメチルである。 W に対する値の例は、 $-C(=O)NH-$ 、 $-$

10

20

30

40

50

NHC (=O) - および -N(CH₃)CO- である。

【0055】

特定の実施形態では、Wは-C(=O)NH-である。

【0056】

一実施形態では、Lは結合である。

【0057】

一実施形態では、Lは-(CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-*である。

【0058】

ある実施形態では、Lが-(CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-*である場合、nは0または1であり、mは0、1または2である。ある実施形態では、R³、R⁴、R^a、R^b、R⁵およびR⁶はそれぞれ、水素であり、そのため、Lは-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-および-CH₂CH₂CH₂CH₂-から選択される。

【0059】

ある実施形態では、Lが-(CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-*である場合、mまたはnのうちの1つが0である。

【0060】

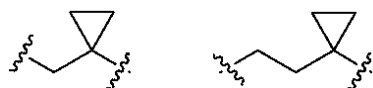
ある実施形態では、Lは結合およびCH₂CH₂である。

【0061】

ある実施形態では、Lが-(CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-*である場合、nは0または1であり、mは0、1または2であり、そして、R⁵およびR⁶はそれらが結合する原子と一緒にシクロプロピル環を形成する。ある実施形態では、R³およびR⁴はそれぞれ、nが1である場合、水素であり、R^aおよびR^bはそれぞれ、水素である。Lに対する特定の値としては、下記構造：

【0062】

【化3】



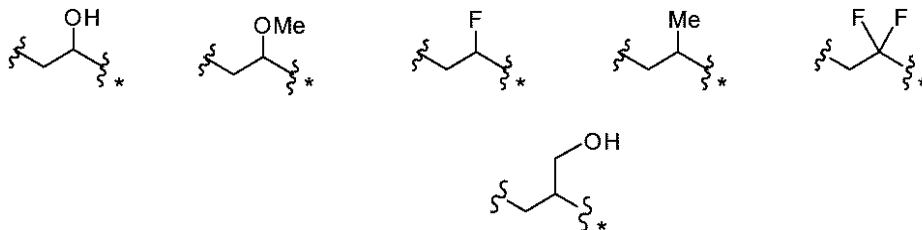
を有する-CH₂（シクロプロプ-1，1-ジイル）および-CH₂CH₂（シクロプロプ-1，1-ジイル）基が挙げられる。

【0063】

ある実施形態では、Lが-(CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-*である場合、R⁵は水素、（1～4Cアルキル）、OH、-O（1～4Cアルキル）またはFであり、R⁶は水素、Fまたはメチルである。ある実施形態では、nは1であり、mは0である。ある実施形態では、R³およびR⁴はそれぞれ、水素である。Lに対する特定の値としては、下記構造：

【0064】

【化4】



が挙げられ、式中、アスタリスクはG基への結合点を示す。

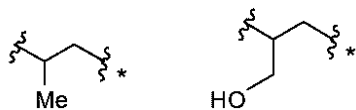
【0065】

ある実施形態では、Lが-(CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-*

である場合、 n は1であり、 m は0、1または2であり、 R^3 は水素、(1～4 Cアルキル)または $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、 R^4 は水素またはメチルである。ある実施形態では、 R^a 、 R^b 、 R^5 および R^6 はそれぞれ、水素である。ある実施形態では、 m は0であり、 R^5 および R^6 はそれぞれ、水素である。Lに対する特定の値としては、下記構造：

【0066】

【化5】



が挙げられ、式中、アスタリスクはG基への結合点を示す。

10

【0067】

ある実施形態では、Lは(2～4 C)アルケニレンである。Lに対する特定の値としては、 $-\text{CH}_2=\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2-$ が挙げられる。

【0068】

ある実施形態では、Lは $-\text{O}$ (1～4 Cアルキル) $-^*$ であり、式中、アスタリスクはG基への結合点を示す。特定の値は $-\text{OCH}_2-$ である。

【0069】

ある実施形態では、Lは $-(1～4 \text{ Cアルキル})-\text{O}-^*$ であり、式中、アスタリスクはG基への結合点を示す。特定の値は $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ である。

【0070】

20

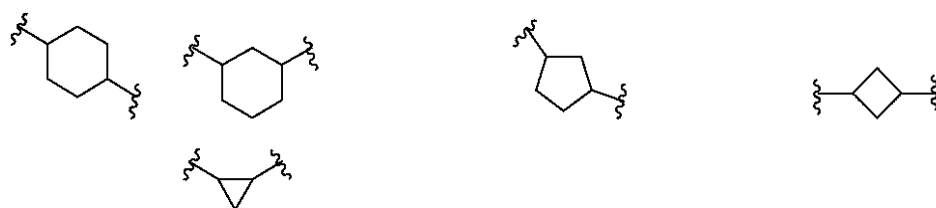
ある実施形態では、Lは $-(1～4 \text{ Cアルキル})-\text{S}-^*$ であり、式中、アスタリスクはG基への結合点を示す。特定の値は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-^*$ である。

【0071】

ある実施形態では、Lは(3～6 C)シクロアルキレン、すなわち、環内に3～6つの炭素原子を有し、ラジカルが環内の異なる炭素原子に配置されている二価シクロアルキル環である。例としては、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、およびシクロヘキシレン環が挙げられる。Lに対する特定の値としては下記構造：

【0072】

【化6】



30

が挙げられる。

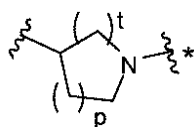
【0073】

ある実施形態では、Lは下記式：

【0074】

【化7】

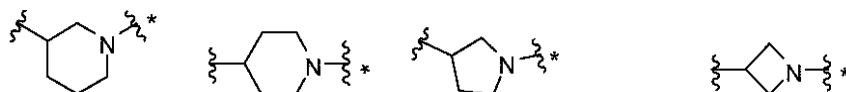
40



で表されるhetCyc¹であり、式中、 t および p は本明細書で規定した通りであり、アスタリスクはG基への結合点を示す。Lに対する特定の値としては下記構造：

【0075】

【化 8】



が挙げられる。

【0076】

式 I のある実施形態では、L は結合、 $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$ 、 $(3\sim6C)$ シクロアルキレン、 $-O(1\sim4Cアルキル)-*$ 、 $-(1\sim4Cアルキル)-O-*$ 、および $-(1\sim4Cアルキル)-S-*$ から選択される。

【0077】

10

式 I のある実施形態では、L は *h e t C y c*¹、 $-O(1\sim4Cアルキル)-*$ 、 $-(1\sim4Cアルキル)-O-*$ 、および $-(1\sim4Cアルキル)-S-*$ から選択される。

【0078】

式 I のある実施形態では、L は $-O(1\sim4Cアルキル)-*$ 、 $-(1\sim4Cアルキル)-O-*$ 、および $-(1\sim4Cアルキル)-S-*$ から選択される。

【0079】

式 I のある実施形態では、L は *h e t C y c*¹ である。

【0080】

式 I のある実施形態では、L は結合、 $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$ および $(3\sim6C)$ シクロアルキレンから選択される。

20

【0081】

式 I のある実施形態では、L は結合および $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$ から選択される。

【0082】

式 I のある実施形態では、L は結合および CH_2CH_2 から選択される。

【0083】

ある実施形態では、G 基は *A r*¹ である。

【0084】

ある実施形態では、*A r*¹ は F、Cl、Br、 CF_3 、 $(1\sim4C)$ アルキル、OH、 $-O(1\sim4Cアルキル)$ 、 $-S(1\sim3Cアルキル)$ 、 $-SCF_3$ 、シクロプロピル、 $-CH_2N(1\sim3Cアルキル)_2$ 、 $-O-(2\sim3C)$ フルオロアルキル、 $-O-(1\sim3C)$ ジフルオロアルキル、 $-O-(1\sim3C)$ トリフルオロアルキル、 $-OCH_2$ (シクロプロピル)、および $(3\sim4C)$ アルキニルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルである。

30

【0085】

特定の実施形態では、*A r*¹ は F、Cl、Br、 CF_3 、メチル、エチル、プロピル、*tert*-ブチル、OH、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*tert*-ブトキシ、SMe、 SCF_3 、シクロプロピル、 CH_2NMe_2 、 OCH_2CH_2F 、 $OCH_2CH_2CH_2F$ 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 $-OCH_2$ (シクロプロピル)、およびプロピニルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルである。ある実施形態では、*A r*¹ は前記置換基のうちの 2 つで任意に置換されたフェニルである。ある実施形態では、*A r*¹ は前記置換基のうちの 3 つで任意に置換されたフェニルである。

40

【0086】

*A r*¹ により表される場合、G に対する特定の値としては、フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2, 5-ジクロロフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル

50

ル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2, 4-ジメチルフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-tert-ブトキシフェニル、2-エトキシフェニル、3-イソプロポキシフェニル、2-トリフルオロメトキシフェニル、2-チオメチルフェニル、3-チオメチルフェニル、4-チオメチルフェニル、4-トリフルオロメチルチオフェニル、2-シクロプロピルフェニル、4-シクロプロピルフェニル、3-tert-ブチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-(ジメチルアミノ)メチルフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、2, 3-ジメトキシフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、3-メトキシ-4-クロロフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、2-メトキシ-4-ブromoフェニル、2-メトキシ-4-クロロフェニル、2-メトキシ-4-フルオロフェニル、2-メトキシ-4-トリフルオロメチルフェニル、2-メトキシ-4-シクロプロピルフェニル、2-フルオロ-5-クロロフェニル、2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル、2-クロロ-4-bromoフェニル、2-メチル-4-クロロフェニル、2, 5-ジメトキシフェニル、2-メトキシ-5-bromoフェニル、2-bromo-4-クロロフェニル、2-クロロ-4-シクロプロピルフェニル、2-シクロプロピル-4-クロロフェニル、2, 4-ジクロロ-6-メトキシフェニル、3-メトキシ-4-クロロフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、2-クロロ-4, 6-ジメトキシフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、4-クロロ-2, 6-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-メトキシフェニル、2, 4-ジクロロ-6-エトキシフェニル、2-メチル-4-クロロフェニル、2-エチル-4-クロロフェニル、2-プロピル-4-クロロフェニル、2, 6-ジクロロ-4-メトキシフェニル、2-トリフルオロメチル-4-クロロフェニル、2, 4-ジエトキシフェニル、3, 5-ジメトキシフェニル、2-メトキシ-3-クロロフェニル、3-クロロ-5-メトキシフェニル、2, 4-トリフルオロメチルフェニル、2-エチルフェニル、2-チオメチル-4-クロロフェニル、2-エトキシ-4-メトキシフェニル、2-メトキシ-5-クロロフェニル、2-エトキシ-4-クロロフェニル、2-トリフルオロメトキシ-4-クロロフェニル、2-tert-ブトキシ-4-クロロフェニル、2-シクロプロピルメトキシ-4-クロロフェニル、2-イソプロポキシ-4-クロロフェニル、2-エトキシ-4-クロロフェニル、2-プロポキシ-5-クロロフェニル、4-クロロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェニル、4-クロロ-2-(3-フルオロプロポキシ)フェニル、および2-クロロ-4-(プロピン-1-イル)フェニルが挙げられる。

【0087】

Ar¹により表される場合、Gに対する別の値としては、2, 4-ジ(トリフルオロメチル)フェニル、2-シクロプロピル-4-トリフルオロメチルフェニル、2, 4, 6-トリメトキシフェニル、2-メトキシ-4-エトキシフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニルおよび2-ヒドロキシ-4-クロロフェニルが挙げられる。

【0088】

式Iのある実施形態では、GはAr²である。

【0089】

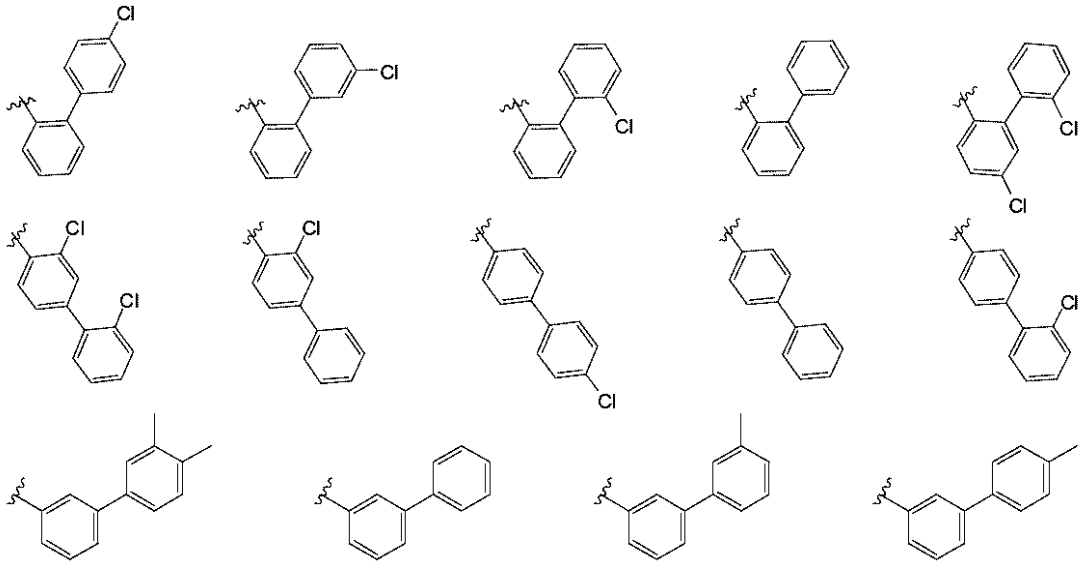
ある実施形態では、Ar²はAr³で置換されたフェニル基であり、ここで、Ar²はF、ClおよびCF₃から独立して選択される1つ以上の置換基で任意にさらに置換されている。Ar³の例としては、フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3, 4-メジチルフェニル、および2, 3-メジチルフェニルが挙げられる。

【0090】

Ar²により表される場合、Gに対する特定の値としては、下記構造：

【0091】

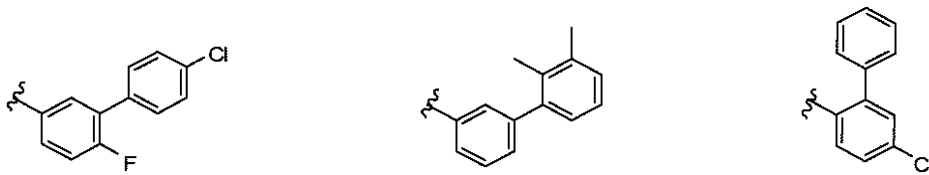
【化 9 - 1】



10

【0092】

【化 9 - 2】



20

が挙げられる。

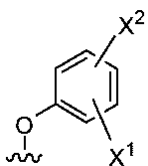
【0093】

式 I のある実施形態では、G は Ar^2 であり、 Ar^2 は $-O-Ar^4$ で置換されたフェニルであり、ここで、 Ar^2 基は F、Cl および CF_3 から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意にさらに置換されている。 $-O-Ar^4$ 置換基の例としては、フルオロ、クロロまたはブロモで任意に置換されたフェノキシ基が挙げられる。 $O-Ar^4$ の特定の例は下記構造：

30

【0094】

【化 10】



により表すことができ、

式中、 X^1 および X^2 はフルオロ、クロロおよびブロモから独立して選択される。

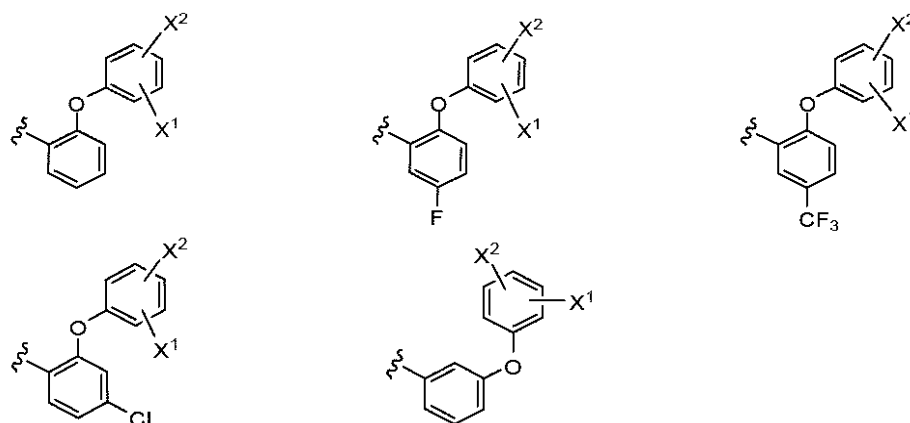
【0095】

40

Ar^2 により表される場合、G の例としては下記構造：

【0096】

【化 1 1】



10

が挙げられ、

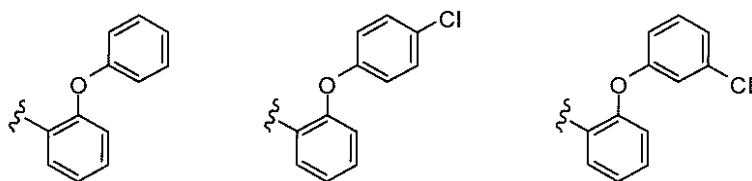
式中、 X^1 および X^2 はフルオロ、クロロおよびブロモから独立して選択される。

【0097】

Ar^2 により表される場合、Gの特定の例としては下記構造：

【0098】

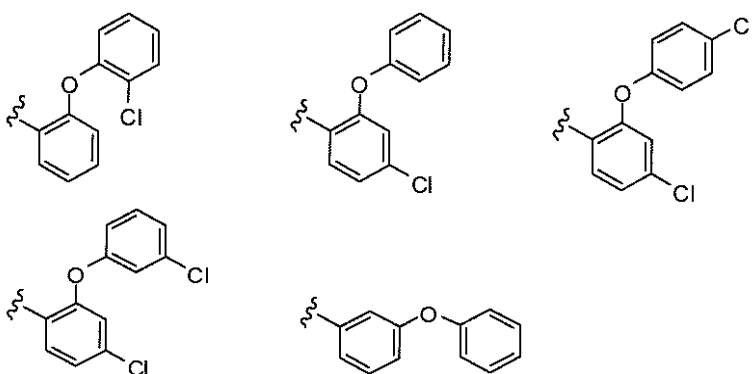
【化 1 2-1】



20

【0099】

【化 1 2-2】



30

が挙げられる。

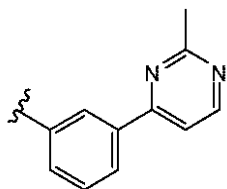
【0100】

式 I のある実施形態では、Gは Ar^2 であり、 Ar^2 は $het Ar^1$ で置換されたフェニルであり、ここで、前記 Ar^2 はF、Clおよび CF_3 から独立して選択される1つ以上の置換基で任意にさらに置換されている。 $het Ar^1$ 置換基の例としては、ピリジルおよびピリミジル環が挙げられる。ある実施形態では、 $het Ar^1$ は1つ以上の（1～4Cアルキル）基、例えば、1つ以上のメチル基で置換される。 $het Ar^1$ の特定の例としては、メチルピリミジル基、例えば、2-メチルピリミジルが挙げられる。 Ar^2 により表される場合、Gの特定の例は下記構造：

【0101】

40

【化 1 3】



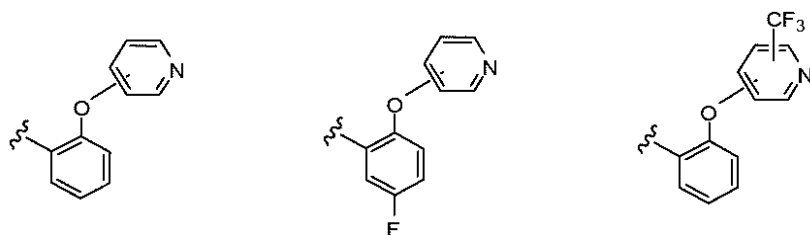
である。

【0102】

式 I のある実施形態では、G は Ar^2 であり、ここで、 Ar^2 は $-O-hetAr^2$ で置換されたフェニルであり、ここで、前記 Ar^2 は F、Cl および CF_3 から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意にさらに置換されている。 $-O-hetAr^2$ の例としては、ピリジニルオキシおよびピリミジニルオキシ基が挙げられ、それらはそれぞれ、 CF_3 で任意に置換されている。 Ar^2 により表される場合、G の例としては下記構造：

【0103】

【化 1 4】



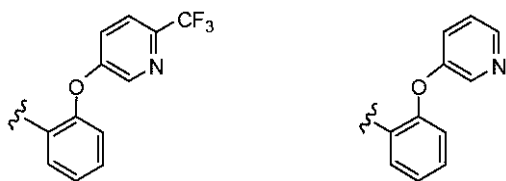
が挙げられる。

【0104】

Ar^2 により表される場合、G の特定の例としては下記構造：

【0105】

【化 1 5】



が挙げられる。

【0106】

ある実施形態では、G はナフチルである。例としては、1-ナフチルおよび2-ナフチルが挙げられる。

【0107】

ある実施形態では、G は Cl および OMe から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されたベンゾー縮合 (5 ~ 6 C) シクロアルキル環である。ベンゾー縮合 (5 ~ 6 C) シクロアルキル環の例としては、非置換および置換 2, 3-ジヒドロ-1H-インデンニルおよびテトラヒドロナフチル環、例えば、非置換および置換 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル環が挙げられる。G 基に対する特定の値としては下記構造：

【0108】

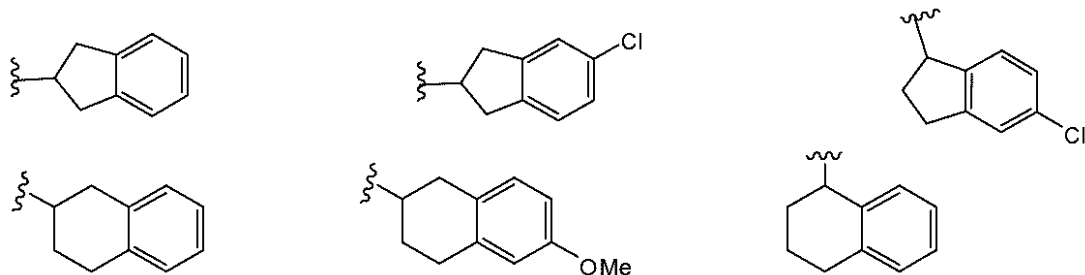
10

20

30

40

【化 1 6】



が挙げられる。

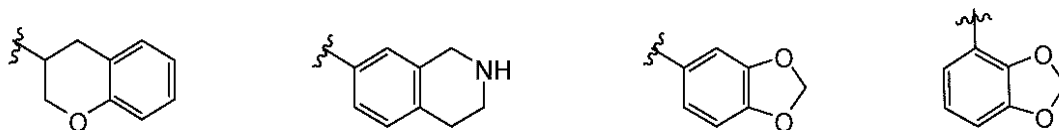
10

【0 1 0 9】

ある実施形態では、GはOおよびNから独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有するベンゾ縮合5～6員複素環である。例としては、クロマニル、テトラヒドロキノリニル、およびベンゾジオキサリル環が挙げられる。Gに対する特定の値としては下記構造：

【0 1 1 0】

【化 1 7】



20

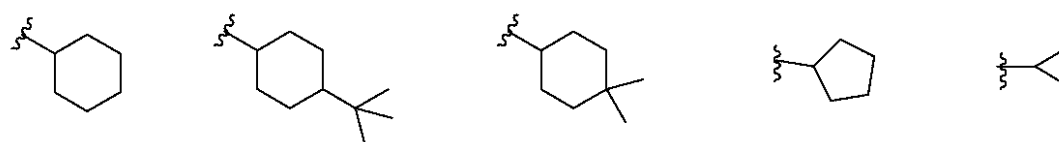
が挙げられる。

【0 1 1 1】

ある実施形態では、Gは(1～4)アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された(3～6C)シクロアルキル環である。例としては、1つ以上のアルキル基、例えば、1つ以上のメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルおよびターブチル基で任意に置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル環が挙げられる。ある実施形態では、Gは1つ以上のメチルまたはターブチル基で置換されたシクロアルキル基である。Gの特定の例としては下記構造：

【0 1 1 2】

【化 1 8】



が挙げられる。

【0 1 1 3】

ある実施形態では、Gはオキサスピロノナニル環である。特定の例は1-オキサスピロ[4.4]のノナニルである。

40

【0 1 1 4】

ある実施形態では、Gはtert-ブチル基である。

【0 1 1 5】

ある実施形態では、GはAr¹、Ar²および(3～6C)シクロアルキル環から選択される。

【0 1 1 6】

ある実施形態では、GはAr¹およびAr²から選択される。

【0 1 1 7】

ある実施形態では、GはAr¹およびAr²から選択され、ここで、Ar²はAr³で置換されたフェニルである。

50

【0118】

式 I の特定の実施形態としては、

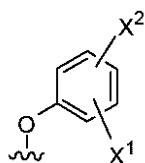
Ar^1 が F、Cl、Br、 CF_3 、メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル、OH、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、SMe、 SCF_3 、シクロプロピル、 CH_2NMe_2 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 OCHF_2 、 OCF_3 、 $-\text{OCH}_2$ （シクロプロピル）、およびプロピニルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、

Ar^3 が、フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3, 4-メジチルフェニル、および 2, 3-メジチルフェニルから選択され、

$-\text{O}-\text{Ar}^4$ が下記式：

【0119】

【化 19】



を有する基から選択され、式中、 X^1 および X^2 はフルオロ、クロロおよびブロモから独立して選択され、

hetAr¹ が、ピリジルおよびピリミジル環から選択され、それらはそれぞれ、1 つ以上の（1～4）アルキル基で任意に置換されており：かつ

$\text{O}-\text{hetAr}^2$ が、ピリジニルオキシおよびピリミジニルオキシ基から選択され、それらはそれぞれ、 CF_3 で任意に置換されている、化合物が挙げられる。

【0120】

$-\text{L}-\text{G}$ 基に対する特定の値の例としては、

L が結合であり、G が Ar^1 、 Ar^2 、ナフチル、ベンゾー縮合（5～6 C）シクロアルキル環、ベンゾ縮合-5～6 員複素環、（3～6 C）シクロアルキル環、またはオキサスピロノナニル環であり、

L が CH_2 であり、G が Ar^1 、ナフチル、ベンゾー縮合（5～6 C）シクロアルキル環であり、

L が CH_2CH_2 であり、G が Ar^1 、 Ar^2 、ナフチル、または（3～6 C シクロアルキル）、または tert-ブチルであり、

L が $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)$ であり、G が Ar^1 であり、

L が $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ であり、G が Ar^1 であり、

L が $-\text{OCH}_2$ であり、G が Ar^1 であり、

L が $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ であり、G が Ar^1 であり、

L が $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ であり、G が Ar^1 であり、

L が hetCyc¹ であり、G が Ar^1 であり、および

L が（3～6）シクロアルキレンであり、G が Ar^1 である基が挙げられ、ここで、上記 G 基はそれぞれ、本明細書で規定したように任意に置換される。

【0121】

式 I のある実施形態では、 $-\text{L}-\text{G}$ は、L が結合または CH_2CH_2 であり、G が Ar^1 、 Ar^2 、ナフチル、または（3～6 C シクロアルキル）、または tert-ブチルである基であり、あるいは、L が $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)$ （式中、m または n のうちの 1 つは 0 である）であり、G が Ar^1 である基である。

【0122】

式 I の特定の実施形態では、 $-\text{L}-\text{G}$ は、L が結合または CH_2CH_2 であり、G が Ar^1 、 Ar^2 、または（3～6 C）シクロアルキル環である基であり、あるいは、L が

10

20

30

40

50

$(\text{CR}^3\text{R}^4)_n - (\text{CR}^a\text{R}^b)_m - (\text{CR}^5\text{R}^6)$ であり、Gが Ar^1 である基である。

【0123】

式Iのある実施形態では、 $-L-G$ は、Lが結合または CH_2CH_2 であり、Gが Ar^1 または Ar^2 である基であり、あるいは、Lが $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n - (\text{CR}^a\text{R}^b)_m - (\text{CR}^5\text{R}^6)$ であり、Gが Ar^1 である基である。

【0124】

式Iのある実施形態では、 $-L-G$ は、Lが結合または $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n - (\text{CR}^a\text{R}^b)_m - (\text{CR}^5\text{R}^6)$ であり、Gが Ar^1 である基である。

【0125】

上記 $-L-G$ の組み合わせの各々において、Gは式Iのために記載したように任意に置換される。

【0126】

上記 $-L-G$ の組み合わせのある実施形態では、Wは $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ である。

【0127】

式Iの化合物は式Iaの化合物を含み、式中、

A^1 はCN、Cl、またはシクロプロピルであり、

A^2 は水素、Cl、Brまたはシクロプロピルであり、

Wは $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ であり、

Lは式Iに対して規定した通りであり、

Gは Ar^1 、 Ar^2 、ナフチル、ClおよびOMeから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されたベンゾ縮合(5~6C)シクロアルキル環、OおよびNから独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有するベンゾ縮合5~6員複素環、または(1~4C)アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された(3~6C)シクロアルキル環であり、

Ar^1 は式Iに対して規定した通りであり、

Ar^2 は式Iに対して規定した通りであり、

R^{7a} 、 R^{7b} および R^8 はそれぞれ独立して水素であり、

R^9 は水素、メチル、フルオロまたは NO_2 であり、そして

R^{10} は水素、メチルまたはフルオロである。

【0128】

式Iの化合物は式Ibの化合物も含み、式中、

A^1 はCN、Cl、またはシクロプロピルであり、

A^2 は水素、Cl、Brまたはシクロプロピルであり、

Wは $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ であり、

Lは式Iに対して規定した通りであり、

Gは Ar^1 、 Ar^2 、ナフチル、または(1~4C)アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された(3~6C)シクロアルキル環であり、

Ar^1 は式Iに対して規定した通りであり、

Ar^2 は式Iに対して規定した通りであり、

R^{7a} 、 R^{7b} および R^8 はそれぞれ独立して水素であり、

R^9 は水素、メチル、フルオロまたは NO_2 であり、そして

R^{10} は水素、メチルまたはフルオロである。

【0129】

式Iの化合物は式Icの化合物も含み、式中、

A^1 はCN、Cl、またはシクロプロピルであり、

A^2 は水素、Cl、Brまたはシクロプロピルであり、

Wは $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ であり、

Lは結合または $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n - (\text{CR}^a\text{R}^b)_m - (\text{CR}^5\text{R}^6)$ であり、ここで、 R^3 、 R^4 、 R^a 、 R^b 、 R^5 および R^6 は式Iに対して規定した通りであり、

Gは Ar^1 、 Ar^2 、ナフチル、ClおよびOMeから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されたベンゾ縮合(5~6C)シクロアルキル環、OおよびNから独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有するベンゾ縮合5~6員複素環、または(1~4)アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された(3~6C)シクロアルキル環であり、

Ar^1 は式Iに対して規定した通りであり、

Ar^2 は式Iに対して規定した通りであり、

R^{7a} 、 R^{7b} および R^8 はそれぞれ独立して水素であり、

R^9 は水素、メチル、フルオロまたは NO_2 であり、そして

R^{10} は水素、メチルまたはフルオロである。

10

【0130】

式Icの特定の実施形態では、Lは結合または CH_2CH_2 である。

【0131】

式Iの化合物は式Idの化合物も含み、式中、

A^1 はCN、Cl、またはシクロプロピルであり、

A^2 は水素、Cl、Brまたはシクロプロピルであり、

Wは $-C(=O)NH-$ であり、

Lは結合または $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ であり、ここで、 R^3 、 R^4 、 R^a 、 R^b 、 R^5 および R^6 は式Iに対して規定した通りであり、

Gは Ar^1 、 Ar^2 、ナフチル、または(1~4C)アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された(3~6C)シクロアルキル環であり、

20

Ar^1 は式Iに対して規定した通りであり、

Ar^2 は式Iに対して規定した通りであり、

R^{7a} 、 R^{7b} および R^8 はそれぞれ独立して水素であり、

R^9 は水素、メチル、フルオロであり、そして

R^{10} は水素、メチルまたはフルオロである。

【0132】

式Idの特定の実施形態では、Lは結合または CH_2CH_2 である。

【0133】

式Idのある実施形態では、Gは Ar^1 であり、ここで、 Ar^1 がF、Cl、Br、 CF_3 、メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル、OH、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、SMe、SCF₃、シクロプロピル、 CH_2NMe_2 、 OCH_2CH_2F 、 $OCH_2CH_2CH_2F$ 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 $-OCH_2$ (シクロプロピル)、およびプロピニルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルである。ある実施形態では、 Ar^1 は前記置換基のうちの1~3つで置換される。ある実施形態では、 Ar^1 は前記置換基のうちの2つで置換される。

30

【0134】

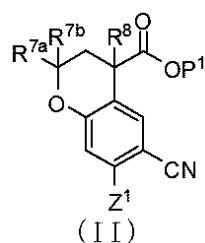
別の態様によれば、本発明は式Iの化合物または上記で規定したその塩を調製するための方法を提供し、その方法は以下を含む。

40

(a) A^1 がCNであり、 A^2 が水素である式Iの化合物に対し、式(II)：

【0135】

【化20】



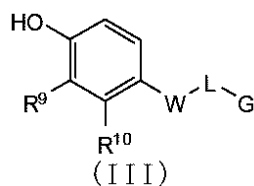
50

(式中、 P^1 は水素原子またはカルボキシル保護基を表し、 Z^1 は脱離原子または基を表す)

を有する対応する化合物を、式 (III) :

【0136】

【化21】



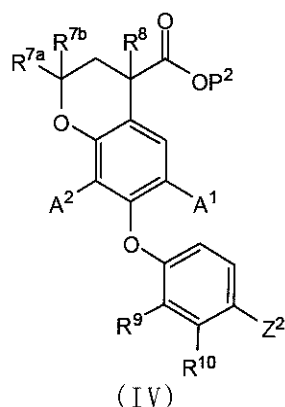
10

を有する対応する化合物と、塩基の存在下で反応させること、あるいは

(b) 式 (IV) :

【0137】

【化22】



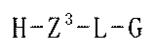
20

(式中、 P^2 は P^1 に対して規定した通りであり、 Z^2 は $-NH_2$ または $-C(=O)OH$ を表す)

の化合物、またはその反応性誘導体を、式 (V) :

【0138】

【化23】



(V)

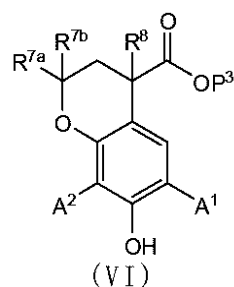
(式中、 Z^3 はそれぞれ、 $OC(=O)$ または NH を表す)

の化合物、またはその反応性誘導体とカップリングさせること、あるいは

(c) A^1 が Cl 、(1~4 C アルキル)、 OMe またはシクロプロピルであり、 A^2 が (1~4 C アルキル)、クロロ、プロモまたはシクロプロピルである式 I の化合物に対し、式 (VI) :

【0139】

【化24】



40

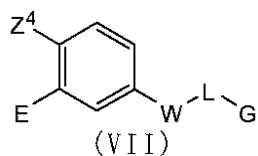
(式中、 P^3 は P^1 に対して規定した通りであり、 A^1 は Cl 、(1~4 C アルキル)、

50

またはシクロプロピルであり、 A^2 は（１～４Ｃアルキル）、クロロ、ブロモまたはシクロプロピルである）を有する化合物を、式（VII）：

【0140】

【化25】



（式中、 E は電子求引基であり、 Z^4 は脱離原子である）

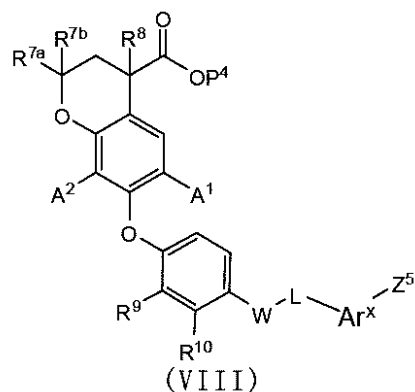
10

を有する対応する化合物と、塩基の存在下で、カップリングさせ、所望であれば、前記電子求引基を除去すること、あるいは

（d） G が Ar^x であり、ここで、 Ar^x は（１）シクロプロピルまたは（１～４Ｃアルキル）で置換され、 Ar^1 に対して規定したように、任意にさらに置換された Ar^1 、または（２） Ar^3 で置換され、 F または Cl で任意にさらに置換されたフェニルである Ar^2 である式 I の化合物に対し、式（VIII）：

【0141】

【化26】



20

（式中、 P^4 は P^1 に対して規定した通りであり、 Z^5 は脱離原子または基である）

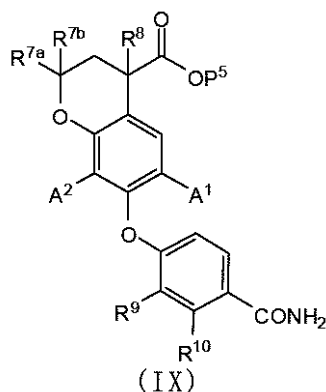
30

を有する対応する化合物を、式 $Y-B(OH)_2$ （式中、 Y はシクロプロピル、（１～４Ｃアルキル）または Ar^3 である）を有する化合物と、遷移金属触媒およびリガンドの存在下で反応させること、あるいは

（e） L が結合であり、 G が Ar^1 または Ar^2 である式 I の化合物に対し、式（IX）：

【0142】

【化27】



40

（式中、 P^5 は P^1 に対して規定した通りである）

を有する対応する化合物を、式 Ar^1-Z^6 または Ar^2-Z^6 （式中、 Z^6 は脱離原子

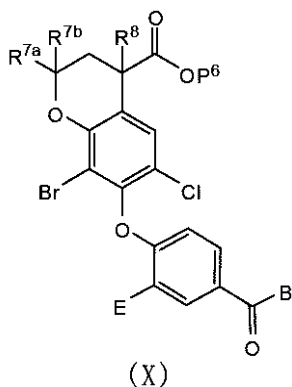
50

または基である)を有する化合物と、金属触媒およびリガンドの存在下で反応させること、あるいは

(f) A^1 がクロロであり、 A^2 がシクロプロピルであり、 R^9 および R^{10} が水素であり W が $C(=O)NH$ である式 I の化合物に対し、式 (X) :

【0143】

【化28】



10

(式中、 P^6 は P^1 に対して規定した通りであり、 E は電子求引基であり、 B は $O-t$ e r t B u ル、 NH_2 または $NH-L-G$ である)

を有する対応する化合物を、約 2 当量のシクロプロピルボロン酸と、適した塩基、金属触媒、およびリガンドの存在下、約 $100^\circ C \sim 150^\circ C$ の間の温度で反応させ、続いて、所望であれば、電子求引基を除去し、 B が $O-t$ B u である場合は式 H_2N-L-G を有する化合物とカップリングさせ、または B が NH_2 である場合は式 $X-L-G$ (式中、 X は脱離基または原子である)を有する化合物とカップリングさせること、

20

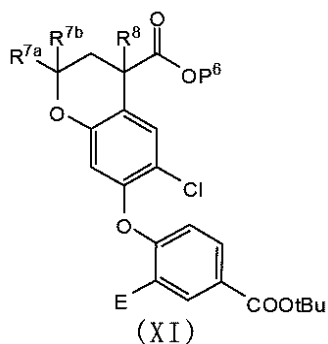
(g) A^1 がシクロプロピルであり、 A^2 がシクロプロピルであり、 R^9 および R^{10} が水素であり、 W が $C(=O)NH$ である式 I の化合物に対し、式 (X) を有する対応する化合物を、約 4 当量のシクロプロピルボロン酸と、適した塩基、金属触媒、およびリガンドの存在下、約 $100^\circ C \sim 150^\circ C$ の間の温度で反応させ、続いて、所望であれば、電子求引基を除去し、 B が $O-t$ B u である場合は式 H_2N-L-G を有する化合物とカップリングさせ、または B が NH_2 である場合は式 $X-L-G$ (式中、 X は脱離基または原子である)を有する化合物とカップリングさせること、あるいは

30

(h) A^1 がシクロプロピルであり、 A^2 が水素であり、 R^9 および R^{10} が水素であり、 W が $C(=O)NH$ である式 I の化合物に対し、式 (XI)

【0144】

【化29】



40

を有する対応する化合物を、約 3 当量のシクロプロピルボロン酸と、適した塩基、金属触媒、およびリガンドの存在下、約 $90^\circ C \sim 150^\circ C$ の間、例えば $120^\circ C$ の温度で反応させ、続いて、所望であれば、電子求引基を除去し、 B が $O-t$ B u である場合は式 H_2N-L-G を有する化合物とカップリングさせ、または B が NH_2 である場合は式 $X-L-G$ (式中、 X は脱離基または原子である)を有する化合物とカップリングさせること、ならびに

50

任意の1つまたは複数の保護基を除去し、所望であれば、塩を形成させること。

【0145】

上記方法のいずれにおけるカルボキシル保護基も、例えば、Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. において記載されているように、任意の好都合なカルボキシル保護基とすることができる。カルボキシル保護基の例としては、(1~6C)アルキル基、例えば、メチル、エチルおよびtert-ブチルが挙げられる。カルボキシル保護基の除去は、当技術分野で知られている方法を用いて実施し得る。例えば、アルキル保護基は、加水分解により、例えば、保護された化合物を金属水酸化物、例えば、水酸化リチウム、水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウムを用いて、T H Fもしくはアルコール（例えばエタノール）またはそれらの混合物などの適した溶媒中で処理することにより除去することができる。tert-ブチル保護基は、酸加水分解により、例えば、T F Aまたは塩化水素を用いて有機溶媒中で除去することができる。

10

【0146】

方法(a)については、Z¹により表される脱離基は、例えば、フッ素原子などのハロゲン原子とし得る。また、Z¹はトリフェートまたはトシレートなどの脱離基とし得る。塩基は、例えば、アルカリ金属水素化物または炭酸塩、例えば、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム、あるいは第三級アミン、例えば、トリエチルアミン、またはN,N-ジイソプロピルエチルアミンとし得る。好都合な溶媒としては、N-メチルピロリジノン、またはアミド、スルホキシドおよびニトリル、例えばDMF、DMSOまたはアセトニトリルが挙げられる。反応は高温、例えば50℃~150℃の範囲の温度で実施することができる。

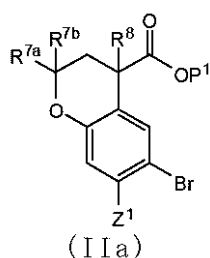
20

【0147】

式(II)の化合物は知られているか、または式(IIa)：

【0148】

【化30】



30

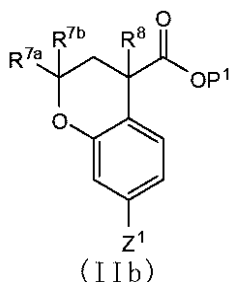
を有する対応するプロモ誘導体を、適当な溶媒、例えば、N-メチルピロリドン中、Cu(I)CNで処理することにより調製することができる。反応は、高温、例えば100~200℃の間、例えば約160℃で都合よく実施される。

【0149】

式(IIa)の化合物は、式(IIb)：

【0150】

【化31】



40

を有する対応する誘導体を、適当な溶媒、例えば、DMF中、N-ブロモスクシンイミドで処理することにより調製することができる。反応は、周囲温度~100℃の間、例えば

50

約 50℃で都合よく実施される。

【0151】

R⁸がMeである式(I Ib)の化合物は、R⁸がHである式(I Ib)の対応する化合物を、適した塩基、例えば、アルカリ金属炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム）またはアルカリ金属水素化物（例えば、水素化ナトリウム）の存在下、ヨウ化メチルと反応させることにより調製することができる。

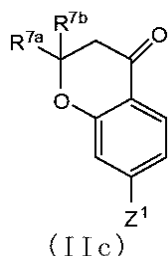
【0152】

式(I Ib)の化合物は、式(I Ic)：

【0153】

【化32】

10



を有する対応する化合物を、当技術分野で知られている方法を用いて〔例えば、エノールエーテル、エポキシド、シアノヒドリン、α, β-不飽和スルホン、ケテンチオアセター、グリシドエステル、ニトリルおよびα-アセトキシアクリルニトリルを介して〕、ホモログ化し1つの炭素ユニットを添加し、続いて、酸性条件下で塩化スズ(I I)による還元的加水分解を実施することにより調製することができる。例えば、一実施形態では、式(I Ic)の化合物は、トリメチルシリルニトリルおよびヨウ化亜鉛またはI₂などの触媒を用いて、何も添加せず、または適した溶媒、例えばジクロロメタン中で処理することができる。反応は、周囲温度で都合よく実施される。

20

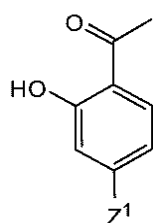
【0154】

R^{7a}およびR^{7b}がそれぞれMeである式(I Ib)の化合物は、式：

【0155】

【化33】

30



を有する化合物を、適した塩基、例えば、ピロリジンなどのアミン塩基の存在下、2-プロパノンで環化させることにより調製することができる。反応は、高温、例えば50～100℃の間、例えば80℃の温度で都合よく実施される。

【0156】

40

方法(b)について説明すると、式(IV)の化合物の式(V)との化合物とカップリングは、従来のアミド結合形成条件を用いて、例えば、カルボン酸を活性化剤で処理し、続いて、塩基の存在下でアミンを添加することにより実施し得る。適した活性化剤としては塩化オキサリル、塩化チオニル、EDCI、HATUおよびHOBTが挙げられる。適した塩基としては、アミン塩基、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、または過剰アンモニアが挙げられる。適した溶媒としては、DCM、DCE、THFおよびDMFが挙げられる。

【0157】

また、アミド結合形成は、カルボン酸の反応性誘導体、例えば、酸ハロゲン化物、例えば、酸塩化物物をカップリングさせることにより実施することができる。

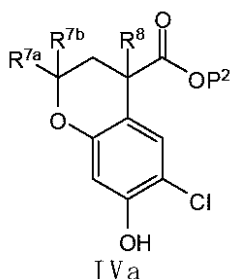
50

【0158】

特定の実施形態では、 A^1 が Cl であり、 A^2 が水素であり、かつ Z^2 が CO_2H である式 (IV) の化合物は、式 (IVa) :

【0159】

【化34】

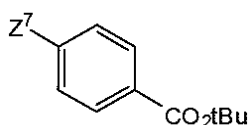


10

を有する化合物を、式 :

【0160】

【化35】



20

(式中、 Z^7 は脱離原子または基である)

を有する対応する化合物と、塩化銅 (I) および無機塩基の存在下で、カップリングさせ、続いて、エステルを加水分解させ対応する酸を形成させることにより調製することができる。適した無機塩基としては炭酸塩、例えば炭酸セシウムが挙げられる。 Z^7 で表される脱離原子としてはハロゲン原子、例えば、Br または I が挙げられる。また、 Z^7 はアルキルスルホニルまたはアリールスルホニル基、例えば、トリフレート基などの脱離基とすることができる。

【0161】

方法 (c) について説明すると、 Z^4 で表される脱離原子の例としてはハロゲン原子、例えば、F および Cl が挙げられる。また、 Z^5 はアルキルスルホニルまたはアリールスルホニル基、例えば、トリフレート基などの脱離基とすることができる。電子求引基の例としては、 NO_2 が挙げられる。電子求引基が NO_2 である実施形態では、この基は所望であれば、任意の好都合な還元条件 (例えば、 Zn および NH_4Cl) を用いてニトロ基をアミノ基に還元し、続いて、アミノ基を開裂させることにより (例えば、アミノ化合物を亜硝酸イソブチルで処理することにより) 除去することができる。

30

【0162】

方法 (d) について説明すると、 Z^5 で表される脱離原子の例としては、F、Cl、Br および I が挙げられる。また、 Z^5 はアルキルスルホニルまたはアリールスルホニル基、例えば、トリフレート基などの脱離基とすることができる。適した遷移金属触媒としては、適したリガンドの存在下での、Pd (II) 触媒などのパラジウム触媒、例えば、Pd (OAc)₂ が挙げられる。リガンドは、ホスフィンリガンド、例えば PPh_3 とすることができる。適した塩基としては、無機塩基、例えば、アルカリ金属炭酸塩、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸セシウムが挙げられる。反応は、適した溶媒、例えば、DMF、DMA、DMSO、NMP またはジオキサン中、約 50 ~ 160 °C の範囲の温度で都合よく実施される。

40

【0163】

方法 (e) について説明すると、 Z^6 で表される脱離原子はハロゲン原子、例えば、F、Cl、Br および I とすることができる。また、 Z^5 はアルキルスルホニルまたはアリールスルホニル基、例えば、トリフレート基などの脱離基とすることができる。適した金属触媒としては、適したリガンドの存在下での、Pd (II) 触媒などのパラジウム触媒

50

、例えば、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ が挙げられる。リガンドは、ホスフィンリガンド、例えば PPh_3 とすることができる。反応は無機塩基、例えば、アルカリ金属炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウムおよび炭酸セシウム）の存在下、適した溶媒、例えば、トルエン、DMF、THF または NMP 中で都合よく実施される。反応は $50 \sim 160^\circ\text{C}$ の範囲の温度で都合よく実施される。

【0164】

方法 (f)、(g) および (h) について説明すると、適した塩基としては、無機塩基、例えば、アルカリ金属リン酸塩、例えばリン酸カリウムが挙げられる。適した触媒としては、適したリガンドの存在下での、 $\text{Pd}(\text{II})$ 触媒などのパラジウム触媒、例えば、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ が挙げられる。リガンドは、ホスフィンリガンド、例えばトリシクロヘキシルホスフィンとすることができる。電子求引基の例としては、 NO_2 が挙げられる。電子求引基が NO_2 である実施形態では、この基は所望であれば、任意の好都合な還元条件（例えば、 Zn および NH_4Cl ）を用いてニトロ基をアミノ基に還元し、続いて、アミノ基を開裂させることにより（例えば、アミノ化合物を亜硝酸イソブチルで処理することにより）除去することができる。適した溶媒としてはキシレンおよびトルエンが挙げられる。反応は溶媒の還流温度で都合よく実施される。

10

【0165】

式 (IV)、(VI)、(VIII)、(IX)、(X) および (XI) の化合物もまた、新規であると考えられ、本発明のさらなる態様として提供される。

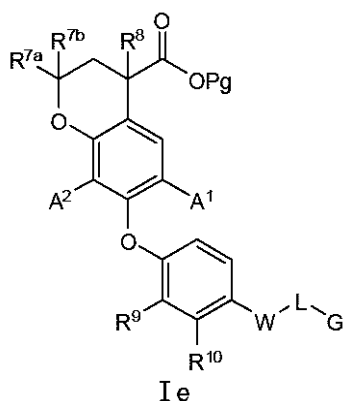
20

【0166】

本明細書では、一般式 Ie：

【0167】

【化36】



30

の化合物またはその塩も提供され、
式中、

Pg はカルボキシル保護基であり、

A^1 は水素、CN、Cl、F、Br、OMe、(1~4 C アルキル) またはシクロプロピルであり、

A^2 は水素、Cl、Br、F、(1~4 C アルキル) またはシクロプロピルであり、

40

W は $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1-$ または $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{O})-$ であり、

R^1 および R^2 はそれぞれ、水素またはメチルであり、

L は結合、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-*$ 、(2~4 C) アルケニレン、 $-\text{O}(1~4 \text{ C アルキル})-*$ 、 $-(1~4 \text{ C アルキル})-\text{O}-*$ 、 $-(1~4 \text{ C アルキル})-\text{S}-*$ (3~6 C) シクロアルキレンまたは hetCyc^1 であり、ここで、* は、G への結合点を示し、ただし、W が $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^2-$ である場合、L は $-(\text{CH}=\text{CH})-$ ではなく、

m は 0、1 または 2 であり、

n は 0 または 1 であり、

R^a および R^b は、水素および (1~4 C アルキル) から独立して選択され、

50

R^3 は水素、(1～4 Cアルキル) または CH_2OH であり、

R^4 は水素またはメチルであり、

R^5 は水素、(1～4 Cアルキル)、OH、 $-O$ (1～4 Cアルキル) または F であり、

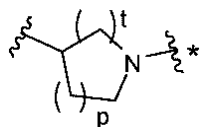
R^6 は水素、F またはメチルであり、

あるいは R^5 および R^6 はそれらが結合する炭素と一緒にあって、シクロプロピル環を形成し、

hetCyc¹ は下記式：

【0168】

【化37】



を有する基であり、式中、 t は1または2であり、 p は0または1であり、 $*$ は、Gへの結合点を示し、

Gは Ar^1 、 Ar^2 、ナフチル、ClおよびOMeから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されたベンゾ縮合(5～6 C)シクロアルキル環、OおよびNから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有するベンゾ縮合5～6員複素環、(1～4)アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された(3～6 C)シクロアルキル環、オキサスピロノナニル環、またはt-ブチルであり、

Ar^1 はF、Cl、Br、 CF_3 、(1～4 C)アルキル、OH、 $-O$ (1～4 Cアルキル)、 $-S$ (1～3 Cアルキル)、 $-SCF_3$ 、シクロプロピル、 $-CH_2N$ (1～3 Cアルキル)₂、 $-O-$ (2～3 C)フルオロアルキル、 $-O-$ (1～3 C)ジフルオロアルキル、 $-O-$ (1～3 C)トリフルオロアルキル、 $-OCH_2$ (シクロプロピル)、および(3～4 C)アルキニルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、

Ar^2 は Ar^3 、 $-O-Ar^4$ 、hetAr¹ または $-O-hetAr^2$ で置換されたフェニルであり、ここで、 Ar^2 はF、Clおよび CF_3 から独立して選択される1つ以上の置換基で任意にさらに置換されており、

Ar^3 はF、Cl、Brおよび(1～4 Cアルキル) から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、

Ar^4 はF、Cl、Brおよび(1～4 Cアルキル) から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、

hetAr¹ は1～2つの窒素原子を有し、(1～4 Cアルキル) から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された6員ヘテロアリールであり、

hetAr² は1～2つの窒素原子を有し、(1～4 Cアルキル) および CF_3 から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された6員ヘテロアリールであり、

R^{7a} 、 R^{7b} および R^8 はそれぞれ独立して水素またはメチルであり、

R^9 は水素、メチル、フルオロまたは NO_2 であり、そして

R^{10} は水素、メチルまたはフルオロである。

【0169】

式IeにおいてPgにより表される保護基は、例えば、Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. において記載されているように、任意の好都合なカルボキシル保護基とし得る。カルボキシル保護基の例としては、(1～6 C)アルキル基、例えば、メチル、エチルおよびt-ブチルが挙げられる。

【0170】

前記方法は、Pgがカルボキシル保護基(例えば、(1～6 C)アルキル、例えば、メチルまたはエチル)であり、その保護基が除去され式Iの化合物が得られる、式Ieの中

10

20

30

40

50

間体の形成を含むことができることは認識されるであろう。そのような化合物は本発明のさらなる態様を形成する。式 I e の化合物はまた、式 I の化合物のプロドラッグとして機能し得る。

【0171】

試験化合物が DP2 受容体拮抗薬として機能する能力は、実施例 A で記載したアッセイ法により証明し得る。

【0172】

DP2 の拮抗薬である化合物は、PGD₂ により媒介される疾患または障害、例えば、PGD₂ の過剰産生または調節不全と関連する疾患または障害の治療において有用である。

10

【0173】

本明細書で記載されているように、治療という用語は、予防および既存の状態の治療を含む。

【0174】

本発明による化合物で治療し得る障害または疾患の例としては免疫疾患が挙げられる。さらに、本発明の化合物は、炎症性疾患および障害を治療するために有用であり得る。本発明の化合物はまた、かゆみ／そう痒症を治療するために有用であり得る。

【0175】

免疫疾患の例としては、炎症性自己免疫疾患、例えば、好酸球増加症候群、乾癬、全身性マスト細胞障害、慢性閉塞性肺疾患、炎症性腸疾患、および関節炎の他に、アレルギー性の炎症性疾患、例えば、喘息、皮膚炎、アレルギー性鼻炎、じんましん、アナフィラキシー、血管浮腫、アレルギー、接触過敏症（例えば、ニッケル過敏症）、薬物過敏症、およびアレルギー性結膜炎が挙げられる。

20

【0176】

免疫疾患の例としては、アレルギー性の炎症性疾患、例えば、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー、食物アレルギー、接触過敏症（例えば、ニッケル過敏症）、好酸球増加症候群、およびアレルギー性結膜炎が挙げられる。

【0177】

アレルギー性の炎症性疾患のさらなる例としては、喘息（軽度～中度の喘息、重症喘息、難治性喘息、ステロイド抵抗性喘息、ステロイド非感受性喘息、運動誘発喘息を含む）、アレルギー、例えば、重症アレルギー／アナフィラキシー、食物アレルギー、植物アレルギー、薬物アレルギー、ラテックスアレルギー、有毒な刺傷に対するアレルギー反応、季節性アレルギー鼻炎、および通年性アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、嚢胞性線維症、好酸球疾患および障害（例えば、好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎、急性好酸球性肺炎、慢性好酸球性肺炎、肺好酸球増多症（Loeffler 病）、好酸球増多筋痛症候群、チャグ・ストラウス症候群、好酸球性筋膜炎、家族性好酸球性蜂巣炎、皮膚好酸球増多症、好酸球増多症候群を伴う非アレルギー性鼻炎、家族性好酸球増多症、ならびに好酸球増多症および全身症状を伴う薬物反応）、高 IgE 症候群、胃腸管のアレルギー性疾患、セリアックスプルー、グルテン腸症、グルテン不耐性、急性過敏感反応、および遅延過敏感反応が挙げられる。

30

40

【0178】

アレルギー性の炎症性疾患のさらなる例としては、重症アレルギー／アナフィラキシー、好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎、重症喘息、難治性喘息、ステロイド抵抗性喘息、胃腸管のアレルギー性疾患、セリアックスプルー、グルテン腸症、グルテン不耐性、急性過敏感反応、および遅延過敏感反応が挙げられる。

【0179】

本発明の化合物で治療し得る追加の疾患または障害としては、炎症性腸疾患、例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎、回腸炎および腸炎、血管炎、ベーチェット症候群、乾癬および炎症性皮膚疾患、例えば、皮膚炎、湿疹、じんましん、ウイルス性の皮膚病態、例えば、ヒトパピローマウイルスに由来するもの、HIV または RLV 感染、細菌、真菌および

50

他の寄生虫による皮膚病態、および皮膚エリテマトーデス、難治性アレルギー性疾患、例えば、過敏性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患など、自己免疫疾患、例えば、関節炎（例えば、関節リウマチおよび乾癬性関節炎）、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、重症筋無力症、多発性硬化症、グレーブス病、糸球体腎炎など、移植片拒絶（例えば、同種移植片拒絶および移植片対宿主病）、例えば、皮膚移植片拒絶反応、実質臓器移植拒絶反応、骨髄移植拒絶反応、熱、心血管障害、例えば、急性心不全、低血圧、高血圧、狭心症、心筋梗塞、心筋症、うっ血性心不全、アテローム性動脈硬化、冠動脈疾患、再狭窄、血栓症および血管狭窄、脳血管障害、例えば、外傷性脳損傷、脳卒中、虚血再灌流損傷および動脈瘤、乳癌、皮膚癌、前立腺癌、子宮頸癌、子宮癌、卵巣癌、精巣癌、膀胱癌、肺癌、肝臓癌、喉頭癌、口腔癌、結腸および胃腸管（例えば、食道、胃、脾臓）癌、脳癌、甲状腺癌、血液癌およびリンパ系癌、線維症、結合組織疾患およびサルコイドーシス、性器および生殖状態、例えば勃起不全、胃腸障害、例えば胃炎、潰瘍、悪心、脾炎および嘔吐、神経障害、例えばアルツハイマー病、睡眠障害、例えば不眠、ナルコレプシー、睡眠時無呼吸症候群およびピックウィック症候群、疼痛、腎障害、視覚障害、例えば緑内障、感染症、ウイルス感染、例えばHIV、および細菌感染、例えば敗血症、炎症、紅潮、鼻づまり、ならびに中耳炎が挙げられる。

10

【0180】

本発明の化合物で治療し得る追加の疾患または障害としては、炎症性腸疾患、例えばIgA欠乏症、炎症性皮膚疾患、例えば慢性じんましん、急性じんましん、脂漏性皮膚炎、接触皮膚炎、天疱瘡、および剥離性皮膚炎（紅皮症）、ヘルペス状皮膚炎、旋毛虫症、内臓幼虫片頭痛、鞭虫症、回虫症、糞線虫症、鉤虫感染症、肝吸虫症、肺吸虫症、肝蛭症、囊虫症、エキノコックス症、フィラリア症、住血吸虫症、ブルセラ症、ネコひっかき病、感染性リンパ球増多症、急性コクシジオイデス症、感染性単核球症、マイコバクテリア疾患、猩紅熱、結核、および皮膚エリテマトーデス、難治性アレルギー性疾患、例えば、過敏性肺疾患、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、熱帯性肺好酸球増多症、など、自己免疫疾患、例えば、マスト細胞症、白血球破壊性血管炎、じんましん様血管炎、好塩基球性白血球増多症、副腎機能低下など、心血管障害、例えばクームス陽性溶血性貧血、橋本甲状腺炎、グッドパスチャー症候群、血清病、結節性多発動脈炎、ドレスラー症候群、ウィスコット・アルドリッチ症候群、強皮症、硬変、およびサルコイドーシス、ならびに眼障害、例えば、春季角結膜炎、アトピー性角結膜炎、巨大乳頭結膜炎が挙げられる。

20

30

【0181】

したがって、本発明の別の態様は、哺乳類に式Iの1つ以上の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを、障害を治療または予防するのに有効な量で投与することを含む、PGD2により媒介される哺乳類における疾患または病状を治療する方法を提供する。

【0182】

本発明の別の態様は、哺乳類に式Iの1つ以上の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを、障害を治療または予防するのに有効な量で投与することを含む、DP2受容体により媒介される哺乳類における疾患または病状を治療する方法を提供する。

40

【0183】

本発明の別の態様は、哺乳類に式Iの1つ以上の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを、障害を治療または予防するのに有効な量で投与することを含む、IL-4、IL-5および/またはIL-13の産生を介してTh2 T細胞が関与する、哺乳類における疾患または病状を治療する方法を提供する。

【0184】

本発明の別の態様は、哺乳類に式Iの1つ以上の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを、障害を治療または予防するのに有効な量で投与することを含む、顆粒球（マスト細胞、好酸球、好中球、好塩基球、など）の活性化および輸送に関連する、哺乳類における疾患または病状を治療する方法を提供する。

50

【0185】

「有効量」という表現は、治療に必要な哺乳類に投与した場合、(i) PGD2により媒介される特定の疾患、状態、または障害を治療または予防する、(ii) 特定の疾患、状態または障害の1つ以上の症状を軽減、寛解または排除する、あるいは(iii) 本明細書で記載した特定の疾患、状態または障害の1つ以上の症状の発症を阻止または遅延させるのに十分である化合物の量を意味する。

【0186】

そのような量に対応する式Iの化合物の量は、特定の化合物、疾患の状態およびその重篤度、治療に必要な哺乳類が何であるか(例えば、体重)などの因子によって変動するが、それにもかかわらず、当業者により日常的に決定することができる。

10

【0187】

本明細書では、「哺乳類」という用語は、本明細書で記載した疾患を有する、またはその疾患を発症する危険がある温血動物を示し、モルモット、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ハムスター、およびヒトを含む霊長類が挙げられるが、それらに限定されない。

【0188】

本発明はまた、PGD2により媒介される状態の治療において使用するための式Iの化合物を提供する。

【0189】

本発明の別の態様は、治療のため、例えばPGD2により媒介される状態の治療または予防のための薬剤の調製における式Iの化合物の使用である。さらに、DP2拮抗薬である化合物は、PGD2の代謝産物、およびDP2受容体を介して作用し得る他のプロスタグランジン(およびそれらの対応する代謝産物)により媒介される疾患および障害の治療において有用である。

20

【0190】

本発明の化合物は、同じか、または異なる作用機序により働く1つ以上の別の薬物との併用で使用するすることができる。例としては、抗炎症化合物、ステロイド(例えば、デキサメタゾン、コルチゾンおよびフルチカゾン)、NSAID(例えば、イブプロフェン、インドメタシン、およびケトプロフェン)、抗ヒスタミン薬、および抗ロイコトリエン薬(例えば、シングレア(登録商標))が挙げられる。

【0191】

本発明の化合物は、任意の好都合な経路により、例えば、皮膚適用(例えば、皮膚への局所適用)により、経皮により、または胃腸管(例えば、経直腸または経口)、鼻、肺、筋系または脈管構造により投与し得る。

30

【0192】

化合物は、任意の好都合な投与形態、例えば、クリーム、錠剤、散剤、カプセル、溶液、分散物、懸濁液、シロップ、噴霧、坐薬、ゲル、エマルジョン、および薬物送達装置、例えばパッチなどで投与し得る。そのような組成物は、薬学的調製物において標準の成分、例えば、希釈剤、担体、pH調節剤、甘味剤、増量剤、およびさらなる活性剤を含み得る。非経口投与が望ましい場合、組成物は滅菌され、注射または注入に適した溶液または懸濁液形態とされる。そのような組成物は本発明のさらなる態様を形成する。

40

【0193】

別の態様によれば、本発明は、上記で規定したように、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を提供する。一実施形態では、薬学的組成物は式Iの化合物を薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む。

【0194】

別の態様によれば、本発明は、免疫障害を治療するのに使用するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0195】

さらなる態様によれば、本発明は、上記で規定したように、免疫障害を治療するための薬剤の製造における、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

50

【0196】

下記実施例は本発明を説明する。下記実施例では、別記しない限り、温度は全て摂氏温度で示す。試薬は商業的供給者、例えば、Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCIまたはMaybridgeから購入し、別記しない限り、さらに精製せずに使用した。テトラヒドロフラン（THF）、ジクロロメタン（ CH_2Cl_2 、塩化メチレン）、トルエン、およびジオキサンはAldrichからシュアシール瓶に入った状態で購入し、受理したまま使用した。

【0197】

下記で説明する反応は、一般に、陽圧の窒素またはアルゴン下または乾燥チューブ（別記しない限り）を用いて、無水溶媒中で実施し、反応フラスコには、典型的には、基質および試薬を、シリンジを介して導入するためにゴム栓を取り付けた。ガラス製品はオープン乾燥させ、および／または熱乾燥させた。

10

【0198】

^1H NMRスペクトルを、参照基準としてテトラメチルシラン（0.00 ppm）または残留溶媒（ CDCl_3 ：7.25 ppm； CD_3OD ：3.31 ppm）を用いて、 CDCl_3 または CD_3OD 溶液（ppmで報告）として得た。ピーク多重線が報告される場合、下記略語が使用される：s（一重線）、d（二重線）、t（三重線）、m（多重線）、br（ブロード）、dd（二重の二重線）、dt（二重の三重線）。結合定数は、与えられる場合、ヘルツ（Hz）で報告される。

【0199】

20

鏡像異性体を単離するためのラセミ混合物の分離は下記のように、CHIRALCEL（登録商標）OJ-Hカラム（Chiral Technologies、West Chester、PA）で実施し、この場合、充填組成物は5 μM のシリカゲル上にコートさせたセルローストリス（4-メチルベンゾエート）である。鏡像異性純度をキニジン（QD）に基づくカラムである、CHIRALPAK（登録商標）QD-AXカラム（Chiral Technologies、West Chester、PA）を用いて決定した。

【0200】

本発明の特定の化合物としては、下記が挙げられる：

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

30

7-（4-（4-クロロフェニルカルバモイル）フェノキシ）-6-シアノー-4-メチルクロマン-4-カルボン酸、

7-（4-（4-クロロフェニルカルバモイル）フェノキシ）-6-シアノー-2,2-ジメチルクロマン-4-カルボン酸、

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

6-シアノー-7-（4-（フェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸、

6-シアノー-7-（4-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸、

40

7-（4-（4-クロロベンジルオキシカルバモイル）フェノキシ）-6-シアノクロマン-4-カルボン酸、

6-シアノー-7-（4-（3,4-ジクロロフェニルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸、

6-クロロ-7-（4-（4-クロロフェネチルカルバモイル）-2ニトロフェノキシ）クロマン-4-カルボン酸、

6-クロロ-7-（4-（4-クロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸、

6-クロロ-7-（4-（4-クロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-

50

- 4-カルボン酸、
- 6-クロロ-7-(4-(フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
- 6-クロロ-7-(4-(4-フェニルブチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
- 6-クロロ-7-(4-(4-(3-クロロフェニル)ブチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
- 6-クロロ-7-(4-(4-(4-クロロフェニル)ブチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
- (Z)-6-クロロ-7-(4-(4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エニルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、 10
- 6-クロロ-7-(4-(4-(2-クロロフェニル)ブチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
- (Z)-6-クロロ-7-(4-(4-(2,4-ジクロロフェニル)ブト-3-エニルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
- 6-クロロ-7-(4-(4-(2,4-ジクロロフェニル)ブチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
- 6-クロロ-7-(4-(2-メチルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
- 6-クロロ-7-(4-(2,4-ジメチルフェニチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、 20
- 6-クロロ-7-(4-(4-メチルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
- 7-(4-(4-ブromoフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸、
- 6-クロロ-7-(4-(4-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
- 6-クロロ-7-(4-(2-シクロプロピルエチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
- 6-クロロ-7-(4-(2-(2'-クロロビフェニル-4-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、 30
- 6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-メチルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
- 7-(4-(4-ブromo-2-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸、
- 6-クロロ-7-(4-(2-(2',3-ジクロロビフェニル-4-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
- 6-クロロ-7-(4-(2-クロロ-4-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
- 6-クロロ-7-(4-(2-(3-クロロビフェニル-4-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、 40
- 7-(4-(2-ブromo-4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸、
- 6-クロロ-7-(4-(2-(2',5-ジクロロビフェニル-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
- 6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
- 7-(4-(4-ブromo-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸、
- 6-クロロ-7-(4-(4-シクロプロピル-2-メトキシフェネチルカルバモイル) 50

- フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2, 4-ジクロロ-6-メトキシフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 8-ブromo-6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル) フェノキシ)-6, 8-ジシクロプロピルクロマン-4-カルボン酸、
 6, 8-ジシクロプロピル-7-(4-(2, 4-ジクロロフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル) フェノキシ)-6-シクロプロピルクロマン-4-カルボン酸、
 6-シクロプロピル-7-(4-(2, 4-ジクロロフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-8-シクロプロピル-7-(4-(2, 4-ジクロロフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-シアノ-7-(4-(4-(ジメチルアミノ) メチル) フェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-シアノ-7-(4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6, 8-ジクロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(2-フェニルシクロプロピル) カルバモイル) フェノキシ)-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸、
 7-(4-(3-メトキシフェネチル) カルバモイル) フェノキシ)-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸、
 7-(4-(4-フルオロフェネチル) カルバモイル) フェノキシ)-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸、
 7-(4-(4-(トリフルオロメチル) フェネチル) カルバモイル) フェノキシ)-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸、
 7-(4-(2-(4-クロロフェニル) シクロプロピル) カルバモイル) フェノキシ)-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸、
 7-(4-(クロマン-3-イルカルバモイル) フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸、
 6-シアノ-7-(4-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-シアノ-7-(4-(ナフタレン-1-イルメチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-シアノ-7-(4-(2-(ナフタレン-1-イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-シアノ-7-(4-(2-(ナフタレン-2-イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(4-tert-ブチルフェネチルカルバモイル) フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(2-(ビフェニル-4-イル) エチルカルバモイル) フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(2-(ビフェニル-4-イル) エチルカルバモイル) フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(R)-2-フェニルプロピルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(S)-2-フェニルプロピルカルバモイル) フェノキシ) ク

10

20

30

40

50

- ロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)プロピルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-(トリフルオロメトキシ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-フェノキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-シアノ-7-(4-(3',4'-ジメチルビフェニル-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、 10
 7-(4-(ビフェニル-3-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(ビフェニル-4-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(4'-クロロビフェニル-4-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸、
 6-シアノ-7-(4-(3-(2-メチルピリミジン-4-イル)フェニルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4'-クロロ-6-フルオロビフェニル-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、 20
 6-シアノ-7-(4-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(4-クロロフェニルカルバモイル)フェノキシ))-6-シアノクロマン-4-カルボン酸、
 6-シアノ-7-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェニルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-シアノ-7-(4-(ナフタレン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、 30
 6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル)プロピルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-フェニルプロピルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2,6-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2,4-ジフルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、 40
 6-クロロ-7-(4-(2-クロロ-6-フルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-ヒドロキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-ヒドロキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-フルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-(ナフタレン-1-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、 50

- シ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-(ナフタレン-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2,5-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2,3-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(5-ブromo-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(2-ブromoフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(2-(ビフェニル-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-(4'-クロロビフェニル-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-(3'-クロロビフェニル-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-(2'-クロロビフェニル-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-クロロ-4-フルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-クロロ-4-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-フルオロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2,5-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(5-クロロ-2-フルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2,4-ジクロロフェネチルカルバモイル)-フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2,4-ジクロロフェネチルカルバモイル)-フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2、
 6-クロロ-7-(4-(2,4-ジクロロフェネチルカルバモイル)-フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-シアノ-7-(4-(4'-メチルビフェニル-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-シアノ-7-(4-(3'-メチルビフェニル-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-シアノ-7-(4-(2',3'-ジメチルビフェニル-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、

10

20

30

40

50

- ル) フェノキシ) - 6-クロロクロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-(p-トリルチオ)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニルチオ)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-エトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-(2-クロロフェノキシ)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(2-tert-ブトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-(メチルチオ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-(メチルチオ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(1-(3-クロロフェニル)ピロリジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(1-(3-クロロフェニル)ピペリジン-4-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アゼチジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(1-(2,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-4-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(S)-1-(3-クロロフェニル)ピペリジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-シアノ-7-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(4-tert-ブチルシクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(4-クロロフェニルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)-2-メチルフェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸、
 6-シアノ-7-(4-(R)-2-フェニルプロピルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-シアノ-7-(4-(S)-2-フェニルプロピルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(1-(4-クロロフェニル)プロパン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(4-クロロ-3-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(3-tert-ブチルフェニルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸、
 6-シアノ-7-(4-(3-イソプロポキシフェニルカルバモイル)フェノキシ)クロ

10

20

30

40

50

- マン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3,4-ジクロロベンジルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3,4-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2,3-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3,4-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(4-tert-ブチルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2,4-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-フルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-メチルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-(トリフルオロメチルチオ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3,5-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-フェノキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-フルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-シアノ-7-(4-(3-(トリフルオロメチル)フェニルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 シス-6-クロロ-7-(4-(4-フェニルシクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 トランス-6-クロロ-7-(4-(4-フェニルシクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(4-tert-ブチルシクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4,4-ジメチルシクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-フェニルシクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-(3-クロロフェニル)シクロヘキシルカルバモイル)フェ

10

20

30

40

50

- エノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-(4-メチルフェニル) シクロヘキシルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-(4-メトキシフェニル) シクロヘキシルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-(4-(メチルチオ) フェニル) シクロヘキシルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-(3-メトキシフェニル) シクロヘキシルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル) シクロヘキシルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-フェニルシクロペンチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-p-トリルシクロペンチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-(3-クロロフェニル) シクロペンチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル) シクロペンチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-(3-メチルフェニル) シクロペンチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) シクロペンチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-(3-フルオロフェニル) シクロペンチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-(3-(メチルチオ) フェニル) シクロペンチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-(3, 4-ジクロロフェニル) シクロペンチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-(4-メトキシフェニル) シクロペンチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-(4-(メチルチオ) フェニル) シクロペンチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-(4-クロロフェニル) シクロヘキシルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-フェニルシクロブチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(1-(4-クロロフェニル) -3-ヒドロキシプロパン-2-イルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3, 3-ジメチルブチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-シクロヘキシルエチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル) -2-メチルフェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2, 4-ジクロロフェネチルカルバモイル) -2-メチルフェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2, 4-ジクロロフェネチルカルバモイル) -3-メチルフェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシエチルカルバモ

- イル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-シクロペンチルエチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(1-オキサスピロ [4. 4] ノナン-3-イルカルバモイル) フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)-2-メトキシエチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)-2-フルオロエチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3, 5-ジメトキシフェン-エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3-クロロ-2-メトキシフェン-エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-(トリフルオロメチル) フェネチル-カルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 7-(4-(2-(ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) エチルカルバモイル) フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-(1-(4-(トリフルオロメチル) フェニル)-1H-ピロール-2-イル) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)-2, 2-ジフルオロエチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-エチルフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-エトキシフェン-エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-(シクロプロピル-メトキシ) フェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-(2-メトキシエトキシ) フェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4, 5-ジクロロ-2-エトキシフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-イソプロポキシーフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ) フェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(3, 5-ジクロロフェン-エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) メチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェノキシ) フェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-フェノキシフェン-エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-(4-クロロフェノキシ) フェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-(3-クロロフェノキシ) フェネチルカルバモイル) フェ

- ノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-(2-クロロフェノキシ) フェネチルカルバモイル) フェ
 ノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-(3-クロロフェノキシ) フェネチルカルバ
 モイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-(3, 4-ジクロロフェノキシ) -5-フルオロフェネチ
 ルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-(2, 4-ジクロロフェノキシ) -5-フルオロフェネチ
 ルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-(2-フルオロエトキシ) フェネチルカルバ 10
 モイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-(3-フルオロプロポキシ) フェネチルカル
 バモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-クロロ-6-メトキシフェン-エチルカルバモイル) フェ
 ノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2, 6-ジメトキシフェン-エチルカルバモイル) フェノキシ
) クロマン-4-カルボン酸、
 5-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-
 4-カルボン酸、
 7-(4-(1-(4-クロロフェニル) シクロプロピル) メチルカルバモイル) フェ 20
 ノキシ) -6-シアノクロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-フェノキシエチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-
 4-カルボン酸、
 7-(4-(2, 4-ビス(トリフルオロメチル) フェネチルカルバモイル) フェノキシ
) -6-クロロクロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2, 4, 6-トリメトキシフェネチルカルバモイル) フェノキ
 シ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-(ジフルオロメトキシ) フェネチルカルバモイル) フェノ
 キシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2, 6-ジクロロ-4-メトキシフェネチルカルバモイル) フェ 30
 ノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2, 4-ジエトキシフェネチルカルバモイル) フェノキシ) ク
 ロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-クロロ-4, 6-ジメトキシフェネチルカルバモイル) フェ
 ノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-エトキシ-2-メトキシフェネチルカルバモイル) フェノ
 キシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-エトキシ-4-メトキシフェネチルカルバモイル) フェノ
 キシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-(メチルチオ) フェネチルカルバモイル) フェ 40
 ノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-フルオロフェネチルカルバモイル) フェノキ
 シ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル
) メチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(2-シクロプロピル-4-(トリフルオロメチル) フェネチル
 カルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-ヒドロキシフェネチルカルバモイル) フェノ
 キシ) クロマン-4-カルボン酸、
 6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-シクロプロピルフェネチルカルバモイル) フェ 50

フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2、
6-クロロ-7-(4-(4-シクロプロピル-2-メトキシフェネチルカルバモイル)
フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2、
6-クロロ-7-(4-(2,4-ジクロロ6-メトキシフェネチルカルバモイル)フェ
ノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2、
6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキ
シ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2、
6-クロロ-7-(4-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバ
モイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸
6-クロロ-7-(4-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバ
モイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2、
6-クロロ-7-(4-(2,4-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)ク
ロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2、
およびそれらの塩。上記化合物のナトリウム塩に特に言及する。

【実施例】

【0201】

実施例A

DP-2結合阻害アッセイ

ヒトDP2のコード配列をエレクトロポレーションによりヒト白血病細胞株K562に
導入し、希釈を制限し、続いて、ヒトDP2に対し特異的なラットモノクローナル抗体で
細胞表面を染色することによりDP2を発現する安定なクローンを得た。これらのDP2
発現クローンのうちの1つから膜を調製し、これらを使用して、下記手順により、本発明
の化合物の、0.1% BSA、1% HSAまたは4% HSAのうちの1つ以上の血
清タンパク質濃度の存在下での、プロスタグランジンD₂ (PGD₂)のその受容体DP
2への結合を阻害する能力を決定した。膜(0.1% BSAでは1.25 μg/ウェル
および1%または4% HSAでは6 μg/ウェル)を³H-標識PGD₂および様々な
濃度の試験化合物と150 μLの結合緩衝液(50 mMのTris-HCl、pH 7.4
、40 mMのMgCl₂、0.1%ウシ血清アルブミン、0.1%のNaN₃)中、96
ウェルU底ポリプロピレンプレートにおいて混合した。60分間、室温でインキュベート
した後、アッセイ物を濾過プレート(#MAFB; Millipore Corporation、Bedford、MA)に移し、3度結合緩衝液で洗浄した。シンチレーショ
ンカウンタ(TopCount; PerkinElmer Life Sciences
、Boston、MA)により放射活性を測定した。1 μMの非標識PGD₂または5 μ
Mの既知のDP2拮抗薬の存在下でのインキュベーションにより非特異的結合を決定した
。結合阻害のEC₅₀値を、得られた値に合わせた標準4-パラメータロジスティック曲
線の変曲点から、試験した各々の化合物に対して決定した。本発明の化合物は1つ以上の
結合アッセイにおいて、5マイクロモル未満のEC₅₀値を有した。本発明のある化合物
は1つ以上の結合アッセイにおいて1マイクロモル未満のEC₅₀値を有した。本発明の
ある化合物は1つ以上の結合アッセイにおいて0.5マイクロモル未満のEC₅₀値を有
した。本発明のある化合物は1つ以上の結合アッセイにおいて0.25マイクロモル未満
のEC₅₀値を有した。

【0202】

ラセミ混合物として調製した本発明のある化合物を分離し個々の鏡像異性体を単離した
場合、上記のようにDP2結合阻害アッセイで試験すると、一方の鏡像異性体がもう一方
の鏡像異性体よりも強力であることが見出された。

【0203】

上記のようにDP2結合阻害アッセイにおいて試験した、本発明の化合物に対するEC
₅₀値を表Aに示す。

【表 A - 1】

表 A

実施例番号	EC ₅₀ (nM) 4% HSA	EC ₅₀ (Nm) 1% HSA	EC ₅₀ (nM) 0.1% BSA
1	400.1	16.6	
2		70	
3	5000	129.4	
4		10.7	
5		37.4	
6		77.3	
7		19	
8		16	
9		203	
10	225	13.9	
11 鏡像異性体 2	110.6	9.3	
12	794.3		
13	404.6		
14	824.1		
15	746.4		
16	318		
17	395		
18	502		
19	638.3		
20	758.6		
21	169		
22	438.5		
23	326.6		
24	481.9		
25	3334		
26	160.3		
27	215.8		
28	122.7		
29	136.8		
30	300.6		
31	91.4		
32	88		
33	126		
34	73.1	10.5	
35	64.3		
36	93.05	17.3	
37	55	12	
38	365.6		
39	68.2		
40	42.2		
41	150.3		
42	73.8		

【0204】

【表 A - 2】

実施例番号	EC ₅₀ (nM) 4% HSA	EC ₅₀ (Nm) 1% HSA	EC ₅₀ (nM) 0.1% BSA
43	51.5		
44	3475.4		
45		1374	
46	176.2	15.8	
47		12.1	
48		30.7	
49		22.5	
50		11	
51	14.8	12.1	
52		90.8	
53		60.5	
54		109.1	
55		12.1	
56		14.2	
57		18.9	
58	434.5		
59	157.8		
60	131.2		
61	920.4		
62	88.5		
63	304.8		
64	153.1		
65	80.4		
66	68.2		
67	172.6		
68	206.1		
69	239.9		
70	995.4		
71	119.1		
72		36.4	
73		42.4	
74		23.3	
75		11.9	
76		6.7	
77	356.5		
78	680.8		
79	98.9		
80	165.2		
81	191.4		
82	473.2		
83	568.9		
84	1380.4		
85	344.3		
86	126.5		
87	233.9		
88	202.8		
89	145.5		
90	152.8		
91	192.3		

【0205】

【表 A - 3】

実施例番号	EC ₅₀ (nM) 4% HSA	EC ₅₀ (nM) 1% HSA	EC ₅₀ (nM) 0.1% BSA
92	111.2		
93	106.7		
94	287.1		
95	91.8		
96	40.2		
97	190.1		
98	193.2		
99	50.7	5.1	
100	619.4		
101	292.4		
102	48.9	7.7	
103	391.7		
104	955		
105	107.4		
106 鏡像異性体 2	62.7	2.65	
106 鏡像異性体 1	>5000		
107	115.3		
108	69.3		
109	103.8		
110	606.7		
111	173.8		
112	4187.9		
113	2382.3		
114	91		
115	2437.8		
116	304.1		
117	246		
118	425.6		
119	206		
120	371		
121	4315		
122	242		
123	259		
124	841		
125	420.7		
126	179.1		
127	270.4		
128	979.5	107.6	
129		21.9	
130		25.7	
131		59.3	
132		37.4	
133	625.2		
134	112.5		
135	204.6		
136	4217		
137	120.5		

【0206】

【表 A - 4】

実施例番号	EC ₅₀ (nM) 4% HSA	EC ₅₀ (Nm) 1% HSA	EC ₅₀ (nM) 0.1% BSA
138	239.3		
139	226.5		
140	497.7		
141	1000		
142	139.6		
143	1009.3		
144	87.9	16.4	
145	654.6		
146	608.1		
147	239.9		
148	196.3		
149	280.5		
150	341.2		
151	342.8		
152	159.6		
153	521.2		
154	485.3		
155 ピーク 1	399		
155 ピーク 2	1671.1		
156	509.3		
157	1584.9		
158	1648.2		
159	663.7		
160	349.9		
161	1116.9		
162	429.5		
163	509.3		
164	183.2		
165	400.9		
166	272.3		
167	179.1		
168	302		
169	204.2		
170	297.9		
171	332.7		
172	281.8		
173	327.3		
174	722.8		
175	571.5		
176	338.8		
177	163.3		
178	1733.8		
179	1112		
180	407		
181	331.1		
182	151.4		
183	968.3		

【表 A - 5】

実施例番号	EC ₅₀ (nM) 4% HSA	EC ₅₀ (Nm) 1% HSA	EC ₅₀ (nM) 0.1% BSA
184	824.1		
185	857		
186	538		
187	649		
188	758.6		
189	196.8		
190	922.6		
191	164.1		
192	191		
193	639.7		
194	3006		
195	1145.5		
196	269.2		
197	688.7		
198	68.1		
199	110.7		
200	331.1		
201	137.7		
202	71.6		
203	103		
204	196.3		
205	94		
206	64		
207	26.4		
208	41.4		
209	57.7		
210	54.1		
211	37.2		
212	81.5		
213	45.1		
214	94.2		
215	58.2		
216	493.2		
217	180.3		
218		143.9	
219		1039	
220	>2000		
221	45		
222	118		
223	209		
224	373		
225	56		
226	88.5		
227	74.5		
228	88.9		
229	67.5		
230	243		
231	225.4		
232	46.5		

【表 A - 6】

実施例番号	EC ₅₀ (nM) 4% HSA	EC ₅₀ (nM) 1% HSA	EC ₅₀ (nM) 0.1% BSA
233			11.1
234 鏡像異性体 2	21.7		
234 鏡像異性体 1	>5000		
235 鏡像異性体 2	17		
235 鏡像異性体 1	>5000		
236 鏡像異性体 2	34		
236 鏡像異性体 1			1361
237 鏡像異性体 2	25.6		
237 鏡像異性体 1	>5000		
238 鏡像異性体 2	16.2		
239 鏡像異性体 2	48.1		
239 鏡像異性体 1			367

【0209】

実施例 B

マウスアレルギー性鼻炎モデル

アレルギー性鼻炎 (AR) は推定有病率が 5%~22% (Naclerio, R. M., N. Engl. J. Med. 1991, 325:860-869) の範囲であり、治療関連コストが莫大なものとなるアトピー性疾患の最も一般的な形態である。ヒト被験体における AR の典型的な症状はよく知られており、主にくしゃみおよび鼻づまりである (Corrado O. J., et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 1987, 24:283-292; Mygind N and Anggard A. Clin. Rev. Allergy, 1984, 2:173-188)。鼻づまりの 3 つの主原因は、鼻中隔および鼻甲介における容量血管の拡大、鼻粘膜の浮腫状腫脹、および分泌物の直接の結果であると考えられている (Sherwood J. E., et al. J. Allergy Clin. Immunol., 1993, 92:435-441; Juliusson S. and Bende M., Clin Allergy 1987, 17:301-305; Mygind N., et al., Eur J Respir Dis Suppl. 1987, 153:26-33; Gawin A. Z., et al., J Appl Physiol 1991, 71:2460-2468)。

【0210】

AR における鼻反応性は、初期反応および晩期反応の 2 段階で起こることが示されている。初期反応はアレルゲン曝露数分以内起こり、くしゃみ、かゆみ、透明な鼻漏を起こす傾向があり、晩期反応はアトピー性鼻炎を有する被験体の局所的アレルゲン誘発後 6~24 時間で起こり、うっ血、疲労、倦怠感、および易刺激性により特徴づけられる (Naclerio, 上記)。持続的な組織浮腫および好酸球、マスト細胞、TH2 型リンパ球、およびマクロファージが関与すると考えられる (Naclerio, 上記)。

【0211】

方法

10

20

30

40

50

卵白アルブミン（OVA）感作および鼻誘発

Balb/cマウスをJackson Laboratories（Bar Harbor、ME）から入手した。動物を従来の条件下で飼育し、OVAを含まない食餌で維持した。全ての研究で6～12週齢の雌マウスを使用した。これらの研究で使用した実験動物は全て、動物実験委員会により承認されたプロトコル下においた。総体積100μLの、2.25mgのミョウバン（AlumImuject；Pierce、Rockford、Illinois）中で乳化させた20μgのOVA（グレードV、Sigma Chemical、St Louis、Missouri）の腹腔内注射により、第0日および第14日にマウスを感作させた。感作後2週間、マウスは6日間、麻酔無しで、鼻腔内滴下により、毎日OVA（10%生理食塩水）の誘発を受けた。動物には第4日か、または第1～6日の各々のいずれかで、鼻誘発1時間前に0.1～10mg/kgの間の用量で本発明の化合物を投与した。

10

全身プレスチモグラフィを用いた呼吸パラメータの測定

呼吸頻度（RF）、呼気時間、および吸気時間を、単一チャンバ全血プレスチモグラフィ（WBP；Buxco、Troy、NY）を用いて、非拘束の意識下動物において測定した。測定前に、マウスはチャンバ内で20分間、一定の空気流と共に放置した。初期反応中の呼吸パラメータの測定のために（第4鼻誘発）、マウスは、ベースライ測定後、鼻孔を介してOVA（25mg/mLの20μL）を受け、その後、箱に戻された。RF、呼気時間、および吸気時間を測定した。

20

【0212】

鼻抵抗性の測定

抵抗性に対し、ピストン体積変位およびシリンダ圧の測定値を使用して、Pillowら（J Appl Physiol. 2001, 91:2730-2734）により記載されているように、呼吸器系のインピーダンスを計算した。簡単に言うと、各マウスをペントバルビタールナトリウム（50mg/kgの腹腔内投与）で麻酔し、仰臥位で固定した。気管切開した（18ゲージカニューレ）マウスを機械により人工呼吸させた（160呼吸/分、0.15mLの一回呼吸量）。気管上部および喉頭の前面および右側壁を除去した。咽頭の前面壁の切開後、先端の丸い19ゲージの針を注意深く、咽頭を介して鼻咽頭内に挿入した。針を2mmの突出部を用いてポリエチレンチューブ（外径、0.165cm）に連結させた。チューブの他端を特注設計の人工呼吸器に連結させた。鼻腔を、8mL/kg、150呼吸/分の割合で人工呼吸させた。ピストン体積変位およびシリンダ圧を測定することにより抵抗性を決定した。晩期反応の抵抗性（持続的な鼻づまり）を最後のOVA誘発後24時間で測定した。全てのデータはFlexiVentソフトウェア（Scireq、Montreal、Quebec、Canada）で解析した。

30

【0213】

本明細書で記載した化合物がこのモデルで効果的であることを示した、あるいは以下で示す。

【0214】

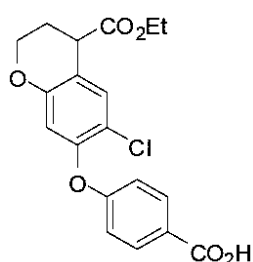
調製1

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

40

【0215】

【化38】



工程A：3-クロロ-1-（5-クロロ-2，4-ジヒドロキシフェニル）プロパン-

50

1-オンの調製

2リットルの4つ口丸底フラスコに、トリフルオロメタンスルホン酸（500 g、3.33 mol）を入れ、フラスコ内容物を10℃未満に冷却した。温度4～8℃に維持しながら、4-クロロレゾルシノール（100 g、0.69 mol）を少しずつ、20～30分にわたって添加した。反応混合物を10℃以下で、透明な溶液が形成されるまで（40分）、攪拌した。3-クロロプロパン酸（78.8 g、0.73 mol）を溶融するまで温め、温度を10℃以下で維持しながら、液体として45分にわたってフラスコに滴下した。反応混合物をさらに10分間、10℃以下で攪拌し、その後、徐々に50～55℃まで加熱し、そこで6時間維持した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、3リットルの4つ口丸底フラスコに含まれている水（1.1 L）に滴下した。得られた混合物を周囲温度で30分間攪拌した。得られた沈殿物を濾過により収集し、水（3 x 540 mL）で洗浄し、40℃の送風乾燥機内で、水分量が0.5%未満に落ちるまで乾燥させ、3-クロロ-1-（5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシフェニル）プロパン-1-オンを橙色の固体として得た（160 g、収率98.4%）。

10

【0216】

工程B：6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-オンの調製

20リットルの4つ口丸底フラスコに、水（10 L）および3-クロロ-1-（5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシフェニル）プロパン-1-オン（1.62 kg、6.89 mol）を入れ、得られた混合物を攪拌し、10℃まで冷却した。温度を10～15℃で維持しながら、水（2.96 L）に溶解した水酸化ナトリウム（606.5 g、15.16 mol）の溶液を40～60分にわたって滴下した。得られた混合物を周囲温度でさらに30分間攪拌し、その後5℃まで冷却した。温度を10℃以下で維持しながら、濃塩酸（1.31 L、15.98 mol）を30分にわたって滴下した。得られた混合物を周囲温度でさらに30分間攪拌し、得られた沈殿物を濾過により収集し、水（3 x 5.5 L）で洗浄し、40℃で水分量が1%未満に落ちるまで乾燥させた。この粗生成物（1.2 kg）を10リットルの4つ口丸底フラスコに移し、アセトニトリル（6.0 L）と周囲温度で2時間攪拌し、その後、0～5℃まで冷却し、さらに2時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過により収集し、4：1の水：アセトニトリル（1.5 L）および水（1.2 L）で洗浄し、40℃の送風乾燥機内で、水分量が0.5%未満に落ちるまで乾燥させ、6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-オンをオフホワイトの固体として得た（858 g、収率62.7%）。

20

30

【0217】

工程C：6-クロロ-4, 7-ビス（トリメチルシリルオキシ）クロマン-4-カルボニトリルの調製（注：この反応ではシアン化水素ガスが生成するので適切な予防措置をとること）

20リットルの4つ口丸底フラスコに、ジクロロメタン（12.5 L）、ヨウ素（32 g、0.13 mol）および6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-オン（1.25 kg、6.30 mol）を入れた。得られた混合物を窒素下で攪拌し、10℃まで冷却した。温度を10℃以下で維持しながら、シアン化トリメチルシリル（2.36 L、18.88 mol）を30分間にわたって滴下した。反応混合物を周囲温度で10～11時間攪拌し、その後、20℃未満に冷却した。温度を20℃未満で維持しながら、水（500 mL）に溶解したチオ硫酸ナトリウム（59.5 g、0.38 mol）の溶液を滴下し、得られた混合物を、温度を20℃未満で維持しながら、20分間攪拌した。固体無水硫酸ナトリウム（3.75 kg）を添加し、得られた混合物を、温度を20℃未満で維持しながら、30分間攪拌した。反応混合物を、HyFlo（商標）床を通して濾過し、床をジクロロメタンで洗浄した。濾液および洗浄液を合わせ、減圧下、50℃未満の温度で濃縮し、6-クロロ-4, 7-ビス（トリメチルシリルオキシ）クロマン-4-カルボニトリルを褐色油として得た（2.2 kg、収率94.5%）。

40

【0218】

工程D：6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-カルボン酸の調製

50

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

10

【0219】

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

20リットルの4つ口丸底フラスコに、エタノール（8.6 L）および粗6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-カルボン酸（1.70 kg、7.44 mol）を入れ、得られた混合物を周囲温度で攪拌した。濃硫酸（397 mL）を10分にわたって添加した。得られた混合物を攪拌し、16時間加熱して還流させた。反応混合物を周囲温度まで冷却し、酢酸エチル（9.0 mL）で希釈した。得られた混合物をブライン（2 x 12 L）で洗浄した。ブライン洗浄液を合わせ、酢酸エチル（4 L）で抽出した。酢酸エチル層をブライン（2 L）で洗浄した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後、減圧下、50℃未満の温度で濃縮した。残渣をシリカゲル（18 kg）クロマトグラフィーにより、85：15のヘキサン：酢酸エチル（235 L）で溶離して精製し、エチル6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-カルボキシレートを白色粉末として得た（822 g、収率43%）。MS（apci）m/z = 255.1（M-H）。

20

【0220】

工程F：エチル7-（4-（tert-ブトキシカルボニル）フェノキシ）-6-クロマン-4-カルボキシレートの調製

tert-ブチル4-プロモベンゾエート（210.4 g、818.2 mmol）を、攪拌機および還流冷却器が取り付けられた5 Lの4つ口丸底フラスコ中で、アルゴンで前に脱気させた1 Lのジオキサンに溶解した。アルゴン流下、攪拌しながら、エチル6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-カルボキシレート（176.4 g、687.2 mmol）、N,N-ジメチルグリシン塩酸塩（35.7 g、346.2 mmol）および塩化第一銅（34.0 g、342.9 mmol）を漏斗を介して添加した。その後、炭酸セシウムを添加し、さらに0.5 Lのジオキサンを反応混合物に添加した。その後、混合物を95～97℃で20時間加熱した。周囲温度まで冷却した後、反応混合物を3 Lのヘキサン：酢酸エチルの3：1混合物に注ぎ入れ、活性炭（300 g）を添加した。定期的に1時間攪拌した後、GF/F紙を通して混合物を濾過し、濾過ケーキを2 Lのヘキサン：酢酸エチルの3：1混合物で洗浄した。得られたキツネ色の溶液を濃縮し、304 gの粗エチル7-（4-（tert-ブトキシカルボニル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートを得た。粗生成物をジクロロメタンに溶解し、シリカゲル上で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン中10～25%の酢酸チルの勾配で溶離して精製し、エチル7-（4-（tert-ブトキシカルボニル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートを無色の粘性油として得た（221 g、収率74.3%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.96（d, J = 8.8 Hz, 2H）, 7.37（s, 1H）, 6.94（d, J = 8.8 Hz, 2H）, 6.54（s, 1H）, 4.21-4.29（m, 4H）, 3.74（t, J = 5.3 Hz, 1H）, 2.30-2.36（m, 1H）, 2.05-2.14（m, 1H）, 1.58（s, 9H）, 1.31（t, J = 7.0 Hz, 3H）。

30

40

【0221】

50

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

エチル 7-（4-（tert-ブトキシカルボニル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボキシレート（221 g、0.511 mol）を酢酸エチル中に溶解した塩酸（2.4 N、1.6 L、3.84 mol）に溶解し、得られた溶液を周囲温度で 16 時間攪拌した。溶液を濃縮し、198 g の粗 4-（6-クロロ-4-（エトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸を得た。粗生成物を、熱酢酸イソプロピル（0.5 L）に溶解し、ヘキサン（1.1 L）で希釈することにより再結晶化させた。48 時間後、結晶を収集し、ヘキサンの洗浄した。得られた白色固体を高真空下で乾燥させ、4-（6-クロロ-4-（エトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸を得た（169 g、収率 88%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）、δ 8.08（d, J = 8.9 Hz, 2H）、7.38（s, 1H）、6.98（d, J = 8.8 Hz, 2H）、6.60（s, 1H）、4.21-4.31（m, 4H）、3.75（t, J = 5.4 Hz, 1H）、2.31-2.37（m, 1H）、2.08-2.15（m, 1H）、1.32（t, J = 7.0 Hz, 3H）。

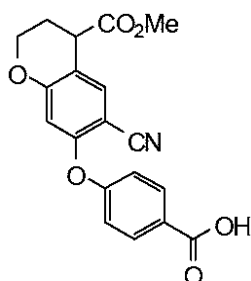
【0222】

調製 2

4-（6-シアノ-4-（メトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸

【0223】

【化 39】



工程 A：メチル 7-（4-（tert-ブトキシカルボニル）フェノキシ）-6-シアノクロマン-4-カルボキシレートの調製

クライゼンヘッドおよび冷却器が取り付けられた 500 mL のフラスコにオープン乾燥させた MS 4A 粉末（14.5 g）、メチル 6-シアノ-7-フルオロクロマン-4-カルボキシレート（14.11 g、60.00 mmol）、tert-ブチル 4-ヒドロキシベンゾエート（14.57 g、75.00 mmol）、K₂CO₃（20.73 g、150.0 mmol）および 1-メチル-2-ピロリジノン（120 mL）を入れた。混合物をアルゴンで 1 時間脱気し、その後、115℃まで 18 時間加熱した。混合物を周囲温度まで冷却した。混合物を、セライトパッドを通して濾過し、EtOAc ですすいだ。濾液を合わせて水で洗浄した。EtOAc 層を MgSO₄ 上で乾燥させ、GF 紙を通して濾過し、濃縮して粗油とした。粗油をシリカゲル（ヘキサン中の EtOAc の勾配）上で精製し、18.5 g の所望の化合物を半固体として得た。

【0224】

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

メチル 7-（4-（tert-ブトキシカルボニル）フェノキシ）-6-シアノクロマン-4-カルボキシレート（18.5 g、45.185 mmol）を、ジクロロメタン（200 mL）に溶解した。トリフルオロ酢酸（50 mL）を添加し、混合物を周囲温度で 1.5 時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮し、粗固体を得た。固体を EtOAc（200 mL）に溶解し、ヘキサン（600 mL）を攪拌しながら添加した。白色固体を沈殿させ、濾過により収集して 13.11 g の所望の化合物を白色固体として得た（81.9%）。母液を濃縮し、残渣を EtOAc（25 mL）に溶解した。ヘキサン（100 mL）を

攪拌しながら添加し、白色固体を沈殿させ、濾過により収集して、追加の 1. 14 g の所望の化合物を得た。

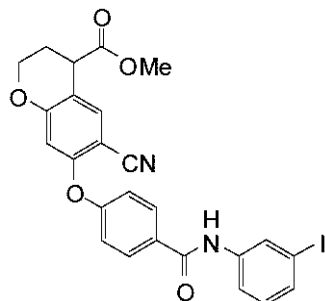
【0225】

調製 3

メチル 6-シアノ-7-(4-(3-ヨードフェニルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート

【0226】

【化 40】



10

50 ml の丸底フラスコに、4-(6-シアノ-4-(メトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(調製 2)(1.466 g、4.15 mmol)、1 滴の DMF および 1, 2-ジクロロエタン(10 ml)を入れた。塩化オキサリル(ジクロロメタン中 2 M)(2.283 ml、4.565 mmol)を徐々に添加すると、混合物が透明溶液となった。ガスの発生が観察された。混合物を 17 時間周囲温度で攪拌した。トリエチルアミン(1.157 ml、8.30 mmol)および 3-ヨードアニリン(0.524 ml、4.358 mmol)を酸塩化物溶液に添加した。混合物を 1 時間周囲温度で攪拌した。粗混合物をシリカゲル(ヘキサン中 EtOAc の勾配)上で精製し、2.094 g の標題化合物を淡褐色固体として得た(91%)。

20

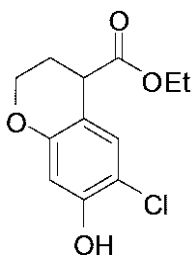
【0227】

調製 4

エチル 6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-カルボキシレート

【0228】

【化 41】



30

工程 A: 6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-オンの調製

50 リットルの反応器にトリフルオロメタンスルホン酸(8 kg)を入れ、反応器を氷浴中で冷却した。反応器に 4-クロロレゾルシノール(1.6 kg、11.1 mol)を少しずつ、内部温度が 10 °C を超えないような速度で添加した。その後、反応器に 3-クロロプロパン酸(1.26 kg、11.6 mol)を添加し、得られた混合物を周囲温度まで温め、その後、45~55 °C で 6 時間加熱した。反応混合物をその後、徐々に氷水(20 L)に添加した。得られたスラリーを 2 時間攪拌し、得られた沈殿物を濾過により収集し、水(12 L)で洗浄し、空気乾燥させた。この材料を、氷水(24 L)に溶解した水酸化ナトリウム(1.1 kg、27.5 mol)の溶液に、内部温度が 20 °C を超えないような速度で添加した。得られた溶液を 20 °C 未満で 1 時間攪拌し、その後冷却し、濃塩酸(2.5 L)で、温度が 10 °C を超えないような速度で処理した。得られたスラリーを 10 °C 未満で 1 時間攪拌し、得られた沈殿物を濾過により収集し、水(10 L)で洗浄し、部分的に空気乾燥させた。4 つのそのような手順から得られた粗固体を合わせ、アセ

40

50

トン（32 L）および水（40 L）の混合物に添加し、得られた混合物を攪拌し、透明な溶液が形成されるまで加熱した。この溶液をその後、5～10℃に冷却し、得られた沈殿物を濾過により収集し、水（12 L）で洗浄し、乾燥させ、6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-オンを白色固体として得た（4.6 kg、収率52%）。

【0229】

工程B：6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-カルボン酸、ジシクロヘキシルアミン塩の調製（注：この反応ではシアン化水素ガスが生成するので適切な予防措置をとること）

還流冷却器、攪拌機、および温度計を取り付けた10リットルの4つ口丸底フラスコに6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-オン（1.5 kg、7.6 mol）、ヨウ化亜鉛（49.0 g、0.154 mol）、およびシアン化トリメチルシリル（2.5 L、20.0 mol）を、窒素雰囲気下で入れた。得られた混合物を45～50℃で2時間攪拌し、その後、周囲温度まで冷却し、水（6 L）に溶解したチオ硫酸ナトリウム（2.5 kg）の溶液、飽和重炭酸ナトリウム溶液（2 L）、および酢酸エチル（5 L）で順次処理した。得られた混合物を周囲温度で30分間攪拌した。層を分離し、水層を酢酸エチル（2 L）で抽出した。有機層を合わせ、飽和重炭酸ナトリウム溶液（1 L）およびブライン（2 x 1 L）で洗浄し、その後、減圧下で濃縮した。得られた褐色油に塩化スズ（II）二水和物（5.3 kg、23.5 mol）、濃塩酸（7.5 L）および氷酢酸（2.7 L）を順次添加した。得られた混合物を攪拌し、18時間、加熱して還流させ（100℃）、その後、周囲温度まで冷却した。得られた橙色の沈殿物を濾過により除去し、濾液をジクロロメタン（5 L）で処理した。20分間攪拌した後、固体塩化ナトリウムを、水層が飽和するまで添加した。層を分離し、水層をジクロロメタン（2 x 2 L）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（1 L）で洗浄し、その後、有機層の見かけのpHが10～11となるまで10%の水酸化ナトリウム水溶液で処理した。水層を濃塩酸でpH3～4まで酸性化させ、その後、酢酸エチル（3 x 2 L）で抽出した。有機層を合わせ、周囲温度で攪拌し、ジシクロヘキシルアミン（1.5 L）を滴下した。得られた混合物を周囲温度で1時間攪拌し、得られた沈殿物を濾過により収集し、酢酸エチル（2 x 1 L）で洗浄し、乾燥させ、6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-カルボン酸、ジシクロヘキシルアミン塩をオフホワイトの固体として得た（2.0 kg、収率64%）。

【0230】

工程C：エチル6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-カルボキシレートの調製
還流冷却器、攪拌機、および温度計を取り付けた10リットルの4つ口丸底フラスコに6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-カルボン酸、ジシクロヘキシルアミン塩（1.7 kg、4.1 mol）および10%水酸化ナトリウム水溶液（4 L）を入れた。得られた混合物をメチルtert-ブチルエーテル（2 x 1 L）で抽出した。水層を濃塩酸でpH2～3まで酸性化し、その後、酢酸エチル（2 x 2 L）で抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、その後、減圧下で濃縮した。残留遊離酸をエタノール（4.5 L）に溶解し、得られた溶液に濃硫酸（240 mL）を滴下した。得られた溶液を攪拌し、16時間、加熱して還流させた。周囲温度まで冷却した後、溶液を水（1.5 L）で希釈し、続いて、飽和重炭酸ナトリウム（3 L）を滴下すると、見かけのpHは約3となった。得られた混合物を5時間周囲温度で攪拌し、得られた沈殿物を濾過により収集し、水（3 L）で洗浄し、乾燥させ、エチル6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-カルボキシレートを薄いピンク色の粉末として得た（850 g、収率81%）。MS（apci）m/z = 255.1（M-H）。

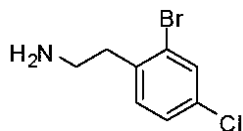
【0231】

調製5

2-（2-ブロモ-4-クロロフェニル）エタンアミン

【0232】

【化 4 2】



工程 A：2-ブロモ-4-クロロ-1-（ジブロモメチル）ベンゼンの調製

80 mL の四塩化炭素に溶解した 4-ブロモ-2-クロロトルエン（10.0 g、48.7 mmol）および過酸化ベンゾイル（0.51 g、2.09 mmol）の攪拌溶液に、N-ブロモスクシンイミド（43.3 g、243 mmol）を添加し、得られた混合物を攪拌し、加熱して還流させた。15 時間後、混合物を周囲温度まで冷却し、不溶性材料を濾過により除去し、四塩化炭素で 2 度洗浄した。濾液および洗浄液を合わせ、蒸発させた。残渣をバイオタージ 65 M カラム上でのシリカゲルクロマトグラフィーにより、ヘキサンで溶離して精製し、17.4 g の 2-ブロモ-4-クロロ-1-（ジブロモメチル）ベンゼンを無色液として得た。

10

【0233】

工程 B：2-ブロモ-4-クロロベンズアルデヒドの調製

25 mL のエタノールに溶解した 2-ブロモ-4-クロロ-1-（ジブロモメチル）ベンゼン（17.4 g、47.9 mmol）の溶液を攪拌し、加熱して還流させ、55 mL の水に溶解した硝酸銀（I）（76.1 g、448 mmol）の溶液を 20 分にわたって滴下した。混合物が黄色に変わり、添加後すぐに AgBr の沈殿が形成した。添加完了に続いて、混合物をさらに 1 時間還流させながら攪拌した。周囲温度に達した後、混合物を 200 mL の水で希釈し、濾過して不溶性材料を除去した。濾液を 200 mL のクロロホルムで抽出し、不溶性材料を 2 x 200 mL のクロロホルムで洗浄した。クロロホルム層を合わせ、250 mL の水で洗浄し、その後、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、10.3 g の 2-ブロモ-4-クロロベンズアルデヒドを白色固体として得た。

20

【0234】

工程 C：2-ブロモ-4-クロロ-1-（2-ニトロビニル）ベンゼンの調製

3.8 mL のニトロメタン（70.1 mmol）中の 2-ブロモ-4-クロロベンズアルデヒド（2.2 g、10.0 mmol）、メチルアミン塩酸塩（0.43 g、6.4 mmol）および酢酸ナトリウム（0.53 g、6.4 mmol）の懸濁液を周囲温度で攪拌した。19 時間攪拌した後、混合物を 20 mL の水および 40 mL のジクロロメタンで希釈し、混合物を分液漏斗に移した。振盪後、有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、2.56 g の淡褐色固体を得た。粗材料をバイオタージ 40 S カラム上でのシリカゲルクロマトグラフィーにより、95/5 ヘキサン/EtOAc で溶離して精製し、1.18 g の 2-ブロモ-4-クロロ-1-（2-ニトロビニル）ベンゼンを淡黄色固体として得た。MS (apci, neg) m/z = 261。

30

【0235】

工程 D：2-（2-ブロモ-4-クロロフェニル）エタンアミンの調製

周囲温度の 25 mL の THF 中の水素化ホウ素リチウム（0.39 g、18.0 mmol）の攪拌懸濁液に、クロロトリメチルシラン（3.9 g、36.0 mmol）を 2 分にわたって滴下した。ガスが発生し、混合物がわずかに温かくなった。20 分間攪拌した後、ガス発生が停止し、アルゴンで混合物を通して 2 分間通気し、形成した残りのトリメチルシランの除去を試みた。20 mL のテトラヒドロフランに溶解した 2-ブロモ-4-クロロ-1-（2-ニトロビニル）ベンゼン（1.18 g、4.5 mmol）の溶液をその後、攪拌しながら、周囲温度で 4 分にわたって滴下した。得られた混合物を攪拌し、加熱して還流させた。2 時間後、熱を除去し、周囲温度まで冷却した後、混合物を氷浴中で冷却し、25 mL のメタノールで注意深く反応停止処理した。溶媒を蒸発させ、残渣を 50 mL の 20% KOH と 25 mL のジクロロメタンの間で分配させた。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、0.92 g の 2-（2-ブロモ-4-クロロフェニル）エタンアミンを濁った黄色油として得た。MS (apci, pos) m/z = 234。

40

50

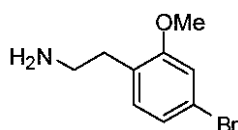
【0236】

調製6

2-(2-メトキシ-4-ブロモフェニル)エタンアミン

【0237】

【化43】



工程A：4-ブロモ-2-メトキシベンズアルデヒドの調製

10

周囲温度の35 mLのメタノールに溶解した4-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(3.38 g、16 mmol)の攪拌溶液に、ナトリウムメトキシド溶液(4.0 mLの25%溶液、17.6 mmol)を添加し、得られた溶液を攪拌し、加熱して還流させた。2時間の還流後、溶媒を蒸発させた。残渣を100 mLのジクロロメタンと50 mLの水の間で分配させた。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、2.13 gの4-ブロモ-2-メトキシベンズアルデヒドを白色固体として得た。MS (apci, neg) m/z = 199。

【0238】

工程B：4-ブロモ-2-メトキ-1-(2-ニトロビニル)ベンゼンの調製

20

3 mLのニトロメタン中の4-ブロモ-2-メトキシベンズアルデヒド(1.55 g、7.2 mmol)、メチルアミン塩酸塩(0.31 g、50.4 mmol)および酢酸ナトリウム(0.38 g、4.6 mmol)の懸濁液を周囲温度で攪拌した。14.5時間攪拌した後、混合物を20 mLの水および40 mLのジクロロメタンで希釈し、混合物を分液漏斗に移した。振盪後、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、1.74 gの4-ブロモ-2-メトキシ-1-(2-ニトロビニル)ベンゼンを淡黄色固体として得た。MS (apci, neg) m/z = 257。

【0239】

工程C：2-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)エタンアミンの調製

30

周囲温度の40 mLのテトラヒドロフラン中の水素化ホウ素リチウム(0.57 g、26.3 mmol)の攪拌懸濁液に、クロロトリメチルシラン(5.7 g、52.7 mmol)を2分にわたって滴下した。ガスが発生し、混合物がわずかに温くなった。20分間攪拌した後、ガスの発生が停止し、アルゴンガスを混合物を通して2分間通気し、形成した残りのトリメチルシランの除去を試みた。30 mLのテトラヒドロフランに溶解した4-ブロモ-2-メトキシベンズアルデヒド(1.7 g、6.6 mmol)の溶液をその後、攪拌しながら、周囲温度で4分にわたって滴下した。その後、得られた混合物を攪拌し、加熱して還流させた。90分後、熱を除去し、周囲温度まで冷却した後、混合物を氷浴中で冷却し、40 mLのメタノールで注意深く反応停止処理した。溶媒を蒸発させ、残渣を80 mLの20% KOHと40 mLのDCMの間で分配させた。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、1.29 gの2-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)エタンアミンを暗緑色油として得た。MS (apci, pos) m/z = 230。

40

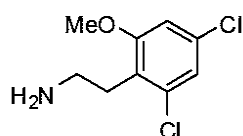
【0240】

調製7

2-(2,4-ジクロロ-6-メトキシフェニル)エタンアミン

【0241】

【化44】



工程A：2,4-ジクロロ-6-メトキシベンズアルデヒドの調製

50

周囲温度の20 mLのDMFに溶解した2, 4-ジクロロ-6-ヒドロキシベンズアルデヒド(1.85 g、9.7 mmol)の攪拌溶液に、固体炭酸カリウム(1.47 g、10.6 mmol)を添加し、得られた黄色混合物を周囲温度で攪拌した。30分後、ヨードメタン(5.5 g、38.7 mmol)を添加し、得られた混合物を50℃に設定した油浴中で攪拌した。10分後、薄層クロマトグラフィー(90/10ヘキサン/EtOAc)により反応が完了したことを決定した。合計30分後、混合物を周囲温度まで冷却し、200 mLの水で希釈した。数分間攪拌した後、形成した沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、1.93 gの2, 4-ジクロロ-6-メトキシベンズアルデヒドをオフホワイトの粉末として得た。

【0242】

工程B: 1, 5-ジクロロ-3-メトキシ-2-(2-ニトロビニル)ベンゼンの調製
3 mLのニトロメタン中の2, 4-ジクロロ-6-メトキシベンズアルデヒド(0.51 g、2.5 mmol)、メチルアミン塩酸塩(0.11 g、1.6 mmol)および酢酸ナトリウム(0.13 g、1.6 mmol)の懸濁液を周囲温度で攪拌した。15.5時間攪拌した後、混合物を20 mLの水および40 mLのDCMで希釈し、その後、分液漏斗に移した。振盪後、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、0.57 gの1, 5-ジクロロ-3-メトキシ-2-(2-ニトロビニル)ベンゼンを淡黄色固体として得た。MS (apci, neg) m/z = 247。

【0243】

工程C: 2-(2, 4-ジクロロ-6-メトキシフェニル)エタンアミンの調製
周囲温度の15 mLのテトラヒドロフラン中の水素化ホウ素リチウム(0.20 g、9.0 mmol)の攪拌懸濁液に、クロロトリメチルシランを2分にわたって滴下した。ガスが発生し、混合物がわずかに温くなった。20分間攪拌した後、ガス発生が停止し、アルゴンを混合物を通して2分間通気し、形成した残りのトリメチルシランを除去した。10 mLのTHFに溶解した1, 5-ジクロロ-3-メトキシ-2-(2-ニトロビニル)ベンゼン(0.56 g、2.3 mmol)の溶液をその後、攪拌しながら、周囲温度で4分にわたって滴下した。その後、得られた混合物を攪拌し、加熱して還流させた。90分後、熱を除去し、周囲温度まで冷却した後、混合物を氷浴中で冷却し、15 mLのメタノールで注意深く反応停止処理した。溶媒を蒸発させ、残渣を30 mLの20% KOHと15 mLのジクロロメタンの間で分配させた。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、0.49 gの2-(2, 4-ジクロロ-6-メトキシフェニル)エタンアミンを濁った黄色油として得た。MS (apci, pos) m/z = 220。

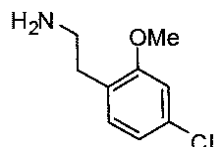
【0244】

調製8

2-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)エタンアミン

【0245】

【化45】



工程A: 2-ブロモ-4-クロロ-1-(ジブロモメチル)ベンゼンの調製
800 mLの四塩化炭素に溶解した4-ブロモ-2-クロロトルエン(100 g、487 mmol)および過酸化ベンゾイル(5.07 g、20.9 mmol)の攪拌溶液に、N-ブロモスクシンイミドを添加し、得られた混合物を攪拌し、加熱して還流させた。16.5時間後、混合物を周囲温度まで冷却し、不溶性材料を濾過により除去し、四塩化炭素で2度洗浄した。濾液および洗浄液を合わせ、蒸発させた。橙色の残留液はいくらかの固体を含み、この材料を500 mLのヘキサンに溶解した。得られた混合物を濾過し、不溶性材料を除去し、濾液自体を150 mLのフリット漏斗内でシリカゲルの1インチパッ

10

20

30

40

50

ドを通して濾過した。濾液を蒸発させ、161.5 gの2-ブロモ-4-クロロ-1-(ジブロモメチル)ベンゼンを淡黄色液として得た。

【0246】

工程B：2-ブロモ-4-クロロベンズアルデヒドの調製

250 mLのエタノールに溶解した2-ブロモ-4-クロロ-1-(ジブロモメチル)ベンゼン(162 g、446 mmol)の溶液を攪拌し、加熱して還流させ、600 mLの水に溶解した硝酸銀(I)(576 g、3.39 mol)の溶液を40分にわたって滴下した。添加後すぐに混合物が黄色に変わり、AgBrの沈殿が形成した。添加完了に続いて、混合物をさらに1時間還流させながら攪拌した。周囲温度に達した後、混合物を焼結ガラス漏斗を通して濾過し沈殿物を収集し、これをその後、200 mLの水で洗浄した。沈殿物を500 mLのクロロホルムで洗浄した。洗浄液を合わせ、分液漏斗に移し、含まれる水を分離させた。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、93.3 gの2-ブロモ-4-クロロベンズアルデヒドを白色固体として得た。

10

【0247】

工程C：(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メタノールの調製

200 mLのメタノールに溶解した2-ブロモ-4-クロロベンズアルデヒド(21.95 g、100.0 mmol)の溶液を攪拌し、氷浴中で15分間冷却し、固体水素化ホウ素ナトリウム(1.9 g、50.0 mmol)を添加した。黄色が形成し、大量のガスが発生した。浴中で1時間攪拌し続けた。溶液を200 mLの水で希釈し、その後、メタノールをロータリーエバポレータで蒸発させた。残留混合物を200 mLのEtOAcで抽出した。有機層を50 mLのブラインで洗浄し、その後、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。残留固体をヘキサンで洗浄してフラスコから取り出し、濾過により収集し、乳鉢および乳棒ですりつぶし、塊を粉碎し、その後、ヘキサンで洗浄し、フィルタ上で空気乾燥させ、17.8 gの(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メタノールを白色固体として得た。

20

【0248】

工程D：2-ブロモ-1-(ブロモメチル)-4-クロロベンゼンの調製

250 mLのエーテルに溶解した(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メタノール(17.8 g、80.4 mmol)の溶液を攪拌し、氷浴中で15分間冷却した。75 mLのエーテルに溶解した三臭化リン(21.8 g、80.4 mmol)の溶液を30分にわたって滴下した。浴中でさらに30分間攪拌した後、飽和重炭酸ナトリウム溶液を、それ以上ガスが発生しなくなるまで注意深く添加することにより溶液を反応停止処理した。得られた混合物を分液漏斗に移し、有機層を50 mLのブラインで洗浄し、その後、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、21.2 gの淡黄色の油を得た。この材料を100 mLのヘキサンと25 mLのEtOAcの混合物に溶解した。この溶液を150 mLのフット漏斗内の2インチのシリカゲルパッド上に注ぎ、パッドを2×150 mLのヘキサンで溶離した。濾液を合わせ、蒸発させ、10.0 gの2-ブロモ-1-(ブロモメチル)-4-クロロベンゼンを淡黄色油として得た。

30

【0249】

工程E：2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)アセトニトリルの調製

15 mLの95%エタノールおよび2.5 mLの水中の、2-ブロモ-1-(ブロモメチル)-4-クロロベンゼン(9.8 g、34.5 mmol)およびシアン化ナトリウム(2.0 g、41.4 mmol)の混合物を攪拌し、加熱して還流させた。30分後、溶媒を蒸発させ、残渣を100 mLのエーテルと50 mLの水の間で分配させた。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。残留固体をヘキサンで洗浄してフラスコから取り出し、濾過により収集し、ヘキサンで洗浄し、フィルタ上で空気乾燥させ、4.82 gの2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)アセトニトリルを淡黄色固体として得た。

40

【0250】

工程F：2-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)エタンアミンの調製

2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)アセトニトリルの一部(7.1 g、39.1

50

mmol) をボラン溶液 (1.0 M のテトラヒドロフラン溶液 78.2 mL、78.2 mmol) に直接溶解し、得られた溶液を攪拌し、加熱して還流させた。合計 90 分間還流させた後、熱を除去し、溶液を数分間冷却させ、その後、16 mL のメタノールを注意深く添加し、溶液を反応停止処理した。得られた溶液を再び、30 分間加熱して還流させた。溶媒をその後、蒸発させ、残渣を 200 mL の 1 M HCl (水溶液) と 200 mL のエーテルの間で分配させた。水層を濾過し、少量の懸濁した不溶性材料を除去し、42% NaOH (水溶液) を添加することにより、濾液の pH を pH 12 超に調節した。濾液をその後、200 mL のジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、3.89 g の 2-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)エタンアミンを無色液体として得た。MS (apci, pos) m/z = 186。

10

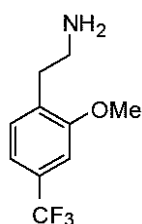
【0251】

調製 9

2-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタンアミン

【0252】

【化 46】



20

工程 A: 2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドの調製

2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (5.0 g、26 mmol) をナトリウムメトキシド (0.5 M メタノール溶液 57 mL、29 mmol) で希釈し、50℃まで加熱し、6 時間攪拌した。反応物をその後、部分的に濃縮し、酢酸エチルおよび水で希釈した。層を分離し、有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを得た (4.5 g、22 mmol、収率 85%)。

【0253】

30

工程 B: (E)-2-メトキシ-1-(2-ニトロビニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンの調製

2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドの一部 (3.78 g、18.5 mmol) をニトロメタン (7.02 mL、130 mmol) で希釈し、続いて、メチルアミン塩酸塩 (0.750 g、11.1 mmol) および酢酸ナトリウム (0.911 g、11.1 mmol) を添加した。12 時間攪拌した後、反応物をバイオタージ 40 カートリッジに直接投入し、5% 酢酸エチル/ヘキサン ~ 20% 酢酸エチル/ヘキサンの溶離して、(E)-2-メトキシ-1-(2-ニトロビニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンを得た (3.0 g、12.1 mmol、収率 65.6%)。

【0254】

40

工程 C: 2-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタンアミンの調製

水素化ホウ素リチウムの一部 (0.458 g、21.0 mmol) を THF (30 mL) で希釈し、続いて、クロロトリメチルシラン (5.34 mL、42.1 mmol) を滴下した。15 分間攪拌した後、アルゴンを、反応混合物を通して 2 分間通気し、反応物中に存在するトリメチルシランを除去した。(E)-2-メトキシ-1-(2-ニトロビニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1.3 g、5.26 mmol) を少しずつ添加した (ガスの発生が生じた)。反応物を 2 時間加熱して還流させ、0℃まで冷却し、メタノール (8 mL) で注意深く反応停止処理した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンおよび 20% の KOH 水溶液で希釈した。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾

50

燥させ、濾過し、濃縮して、2-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタナミンを得た(1.1g、5.02mmol、収率95.4%)。

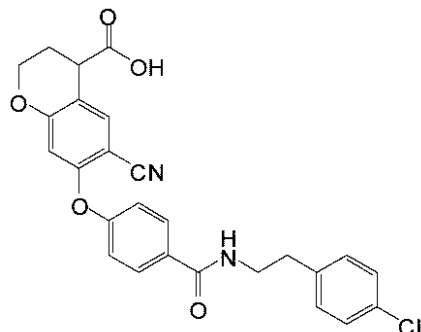
【0255】

実施例1

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

【0256】

【化47】



10

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

7-フルオロ-2,3-ジヒドロクロメン-4-オン(470mg、2.829mmol)およびZnI₂(45.15mg、0.1414mmol)をシアン化トリメチルシリル(1.413mL、11.32mmol)で希釈した。反応物を4時間周囲温度で攪拌した。反応物をCH₂Cl₂で希釈し、飽和重炭酸ナトリウムで2度洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を得た(750mg、収率99.92%)。

20

【0257】

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

7-フルオロ-4-(トリメチルシリルオキシ)クロマン-4-カルボニトリル(750mg、2.83mmol)およびSnCl₂二水和物(2551mg、11.3mmol)を氷酢酸(3mL)および濃HCl(3mL)で希釈した。反応物を130℃の油浴中で加熱し、一晩中攪拌した。反応物を冷却させ、水および酢酸エチルで希釈した。層を分離し、有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を得た(465mg、収率83.9%)。

30

【0258】

工程C：メチル7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレートの調製

7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸(346mg、1.76mmol)を(THF)2mL、メタノール(2mL)および4滴の硫酸で希釈した。反応物を55℃で加熱し、12時間攪拌した。反応物を周囲温度まで冷却し、酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウムで希釈した。層を分離し、有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を得た(366mg、収率98.7%)。

40

【0259】

工程D：メチル6-ブロモ-7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレートの調製

メチル7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレート(336mg、1.60mmol)をDMF(5mL)で希釈し、続いて、N-ブロモスクシンイミド(313mg、1.76mmol)を添加した。反応物を50℃で加熱し、2.5時間攪拌した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重炭酸ナトリウム、水、およびブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。材料を、バイオタージ40Mカートリッジ、5%酢酸エチル/ヘキサン~50%の勾配を使

50

用して精製し、標題化合物を得た（415mg、収率89.8%）。

【0260】

工程E：メチル6-シアノ-7-フルオロクロマン-4-カルボキシレートの調製

メチル6-ブロモ-7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレート（415mg、1.44mmol）を、N-メチルピロリドン（5mL）で希釈し、続いて、Cu(I)CN（643mg、7.18mmol）を添加した。反応物をアルゴンで20分間通気し、その後、160℃でわずかなアルゴン通気下、6時間加熱した。反応物を周囲温度まで冷却し、バイオタージ25カラムに直接投入し、5%酢酸エチル／ヘキサン～100%酢酸エチルで溶離し、標題化合物を得た（260mg、収率77.0%）。

10

【0261】

工程F：メチル7-（4-（（4-クロロフェネチル）カルバモイル）フェノキシ）-6-シアノクロマン-4-カルボキシレートの調製

メチル6-シアノ-7-フルオロクロマン-4-カルボキシレート（50mg、0.21mmol）を、1-メチル-2-ピロリジノン（2mL）で希釈し、続いてK₂CO₃（147mg、1.1mmol）およびN-（4-クロロフェネチル）-4-ヒドロキシベンズアミド（59mg、0.21mmol）を添加した。反応物をアルゴンで10分間通気し、その後、110℃まで加熱し、6時間撹拌した。反応物を冷却させた後、バイオタージ25カラムに直接投入し、5%酢酸エチル／ヘキサン～100%酢酸エチルで溶離し、メチル7-（4-（（4-クロロフェネチル）カルバモイル）フェノキシ）-6-シアノクロマン-4-カルボキシレートを得た（50mg、収率48%）。MS（ESI）=490.9（M+1）。

20

【0262】

工程G：7-（4-（（4-クロロフェネチル）カルバモイル）フェノキシ）-6-シアノクロマン-4-カルボン酸の調製

メチル7-（4-（（4-クロロフェネチル）カルバモイル）フェノキシ）-6-シアノクロマン-4-カルボキシレート（100mg、0.204mmol）をTHF（1mL）で希釈し、続いてNaOH（0.204mL、1.02mmol）および500μLの水およびメタノールを添加した。3時間撹拌した後、反応物を酢酸エチルおよび2NHClで希釈した。層を分離し、有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。材料を、25カートリッジを備えたHorizonを用い、0.5%メタノール／0.5%酢酸／CH₂Cl₂～10%メタノール／0.5%酢酸／CH₂Cl₂勾配を流して精製し、標題化合物を白色固体として得た（21mg、収率21.6%）。MS（ESI）=476.9（M+1）。

30

【0263】

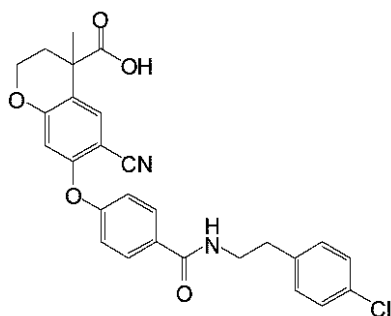
実施例2

7-（4-（4-クロロフェニルカルバモイル）フェノキシ）-6-シアノ-4-メチルクロマン-4-カルボン酸

【0264】

【化48】

40



工程A：メチル6-シアノ-7-フルオロ-4-メチルクロマン-4-カルボキシレー

50

トの調製

メチル 6-シアノ-7-フルオロ-3, 4-ジフルオロ-2H-クロメン-4-カルボキシレート（実施例 3、工程 E から、28 mg、0.12 mmol）をアセトニトリル（1 mL）で希釈し、続いて K_2CO_3 （49 mg、0.36 mmol）およびヨードメタン（0.023 mL、0.36 mmol）を添加した。反応物をその後 60℃で 1 時間加熱し、その後、冷却し、NaH（8.6 mg、0.36 mmol）を添加した。LC により反応が完全であると判断した。反応物をバイオタージ 25 サンプルット上に投入し、5% 酢酸エチル/ヘキサン～100% 酢酸エチル/ヘキサン勾配を流して精製し、標題化合物を得た（10 mg、収率 34%）。

【0265】

工程 B：メチル 7-（4-（（4-クロロフェネチル）カルバモイル）フェノキシ）-6-シアノ-4-メチルクロマン-4-カルボキシレートの調製

メチル 6-シアノ-7-フルオロ-4-メチルクロマン-4-カルボキシレート（10 mg、0.040 mmol）を N-メチルピロリドン（2 mL）で希釈し、続いて、 K_2CO_3 （28 mg、0.20 mmol）および N-（4-クロロフェネチル）-4-ヒドロキシベンズアミド（11 mg、0.040 mmol）を添加した。反応物をアルゴンで 10 分間通気し、その後、110℃で加熱し、5 時間攪拌した。反応物を冷却させ、25 サンプルットに直接投入し、horizon 上、5% 酢酸エチル/ヘキサン～100% 酢酸エチル/ヘキサンを用いて溶離し、標題化合物を得た（12 mg、収率 59%）。MS（ESI）= 504.9（M+1）。

【0266】

工程 C：7-（4-（4-クロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）-6-シアノ-4-メチルクロマン-4-カルボン酸の調製

メチル 7-（4-（（4-クロロフェネチル）カルバモイル）フェノキシ）-6-シアノ-4-メチルクロマン-4-カルボキシレート（12 mg、0.0238 mmol）を THF（500 μ L）で希釈し、その後、NaOH（0.0475 mL、0.238 mmol）および 200 μ L の水およびメタノールを添加した。3 時間攪拌した後、反応物を酢酸エチルおよび 2N HCl で希釈した。層を分離し、有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。材料を、25 カートリッジを備えた Horizon を使い、0.5% メタノール/0.5% 酢酸/ CH_2Cl_2 ～10% メタノール/0.5% 酢酸/ CH_2Cl_2 勾配を流して精製し、標題化合物を白色固体として得た（4.0 mg、収率 34.3%）。MS（ESI）= 490.9（M+1）。

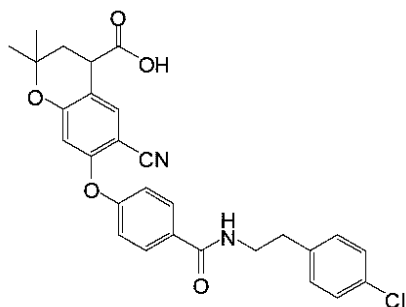
【0267】

実施例 3

7-（4-（4-クロロフェニルカルバモイル）フェノキシ）-6-シアノ-2, 2-ジメチルクロマン-4-カルボン酸

【0268】

【化 49】



工程 A：7-フルオロ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロクロメン-4-オンの調製

ベンゼン（50 mL）中の 1-（4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル）エタノン（

10

20

30

40

50

5.75 g、37.3 mmol) およびプロパン-2-オン (12 mL、37.3 mmol) にピロリジン (3.11 mL、37.3 mmol) を添加し、反応物を 80 °C で 3 時間加熱した。反応物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、1 N HCl (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、5 % 酢酸エチル/ヘキサン ~ 50 % 酢酸エチルの勾配を用いて溶離して精製し、標題化合物を得た (5.12 g、収率 70.7 %)。

【0269】

工程 B: 7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸の調製

7-フルオロ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロクロメン-4-オン (1.000 g、5.149 mmol) にシアン化トリメチルシリル (3.215 mL、25.75 mmol)、続いて、スパチュラ先端量のヨウ化亜鉛を添加した。反応物を 50 °C で 1 時間加熱した。反応物を冷却し、酢酸エチル (40 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム (2 x 25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮した。生成物を 5 mL の酢酸および 5 mL の HCl に溶解し、SnCl₂ 二水和物 (4.648 g、20.60 mmol) を添加した。反応物を一晩中、還流しながら加熱した (130 °C 油浴温度)。反応物を冷却し、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、シリカゲル上で、0.5 % 酢酸を含む 0.5 % MeOH/CH₂Cl₂ ~ 0.5 % 酢酸を含む 10 % MeOH/CH₂Cl₂ で溶離して精製し、標題化合物を得た (0.280 g、収率 24.25 %)。

【0270】

工程 C: メチル 7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレートの調製

CH₂Cl₂ (5 mL) および MeOH (1 mL) 中の 7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸 (0.280 g、1.25 mmol) に TMSCHN₂ (0.937 mL、1.87 mmol) を滴下した。添加後、反応物を濃縮し、シリカゲル上に投入し、生成物を 5 % 酢酸エチル/ヘキサン ~ 40 % 酢酸エチル/ヘキサンの勾配を使用して溶離し、標題化合物を得た (0.225 g、収率 75.6 %)。

【0271】

工程 D: メチル 6-ブロモ-7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレートの調製

メチル 7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレート (187 mg、0.785 mmol) を DMF (5 mL) で希釈し、続いて N-ブロモスクシンイミド (154 mg、0.863 mmol) を添加した。反応物を 50 °C で 2.5 時間加熱した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。材料をバイオタージ 40 M カートリッジ、5 % ~ 50 % 酢酸エチル/ヘキサンの勾配を使用して精製し、標題化合物を得た (232 mg、収率 93.2 %)。

【0272】

工程 E: メチル 6-シアノ-7-フルオロ-2, 2-ジメチルクロマン-4-カルボキシレートの調製

メチル 6-ブロモ-7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレート (232 mg、0.732 mmol) を、N-メチルピロリドン (4 mL) で希釈し、続いて、Cu(I)CN (328 mg、3.66 mmol) を添加した。反応物を、アルゴンで 15 分間通気し、その後、160 °C で加熱した。反応物を 5 時間攪拌し、その後、冷却させた。反応物をバイオタージ 25 カラム上に直接投入し、5 % 酢酸エチル/ヘキサン ~ 100 % 酢酸エチルで溶離し、標題化合物を得た (120 mg、収率 62.3 %)。

【0273】

工程F：メチル7-（4-（（4-クロロフェネチル）カルバモイル）フェノキシ）-6-シアノ-2, 2-ジメチルクロマン-4-カルボキシレートの調製

メチル6-シアノ-7-フルオロ-2, 2-ジメチルクロマン-4-カルボキシレート（19mg、0.072mmol）をN-メチルピロリドン（2mL）で希釈し、続いて、 K_2CO_3 （25mg、0.18mmol）およびN-（4-クロロフェネチル）-4-ヒドロキシベンズアミド（20mg、0.072mmol）を添加した。反応物を、アルゴンで10分間通気し、その後、110℃で6時間加熱した。冷却後、反応混合物をバイオタージ25カラム上に直接投入し、5%酢酸エチル/ヘキサン～100%酢酸エチルで溶離し、標題化合物を得た（2.0mg、収率5.3%）。

10

【0274】

工程G：7-（4-（（4-クロロフェネチル）カルバモイル）フェノキシ）-6-シアノ-2, 2-ジメチルクロマン-4-カルボン酸の調製

メチル7-（4-（（4-クロロフェネチル）カルバモイル）フェノキシ）-6-シアノ-2, 2-ジメチルクロマン-4-カルボキシレート（2.0mg、0.00385mmol）を、THF（500μL）で希釈し、続いて、NaOH（0.00771mL、0.0385mmol）ならびに200μLの水およびメタノールを添加した。3時間攪拌した後、反応物を酢酸エチルおよび2N HClで希釈した。層を分離し、有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。材料を、0.5mm分取TLCプレートを用い、5%メタノール/0.5%酢酸/ CH_2Cl_2 で溶離して精製し、標題化合物を白色固体として得た（0.6mg、収率30.8%）。MS（ESI）=504.9（M+1）。

20

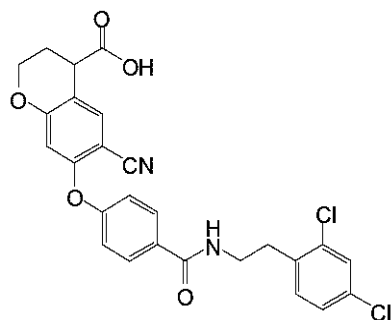
【0275】

実施例4

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

【0276】

【化50】



30

工程A：6-シアノ-7-フルオロクロマン-4-カルボン酸の調製

メチル6-シアノ-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレート（45mg、0.19mmol）をTHF（1mL）で希釈し、続いて、NaOH（0.19mL、0.96mmol）、200μLの水およびメタノールを添加した。3時間攪拌した後、反応物を酢酸エチルおよび2N HClで希釈した。層を分離し、有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を得た（40mg、収率95%）。

40

【0277】

工程B：7-（4-（（2, 4-ジクロロフェネチル）カルバモイル）フェノキシ）-6-シアノクロマン-4-カルボン酸の調製

6-シアノ-7-フルオロクロマン-4-カルボン酸（40mg、0.18mmol）をN-メチルピロリドン（2mL）で希釈し、続いて、 K_2CO_3 （100mg、0.72mmol）およびN-（2, 4-ジクロロフェネチル）-4-ヒドロキシベンズアミド

50

(56 mg、0.18 mmol) を添加した。反応物をアルゴンで10分間通気し、その後、140℃で加熱した。5時間攪拌した後、反応物をバイオタージ25カートリッジ上に直接投入し、0.5%酢酸/0.5%メタノール/CH₂Cl₂～0.5%酢酸/10%メタノール/CH₂Cl₂で溶離し、標題化合物を得た(4.8 mg、収率5.2%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.57–8.59 (m, NH), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 1.7, 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.29–4.34 (m, 1H), 4.20–4.26 (m, 1H), 3.85 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.64 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.32–2.37 (m, 1H), 2.08–2.16 (m, 1H)。

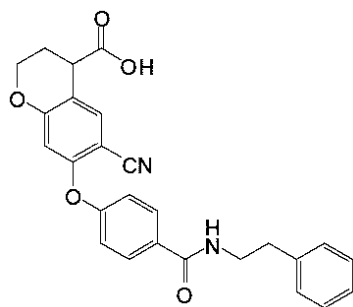
【0278】

実施例5

6-シアノ-7-(4-(フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【0279】

【化51】



工程A：メチル7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボキシレートの調製

メチル6-シアノ-7-フルオロクロマン-4-カルボキシレート(実施例3、工程Eから)(700 mg、2.98 mmol)、tert-ブチル4-ヒドロキシベンゾエート(578 mg、2.98 mmol)およびK₂CO₃(494 mg、3.57 mmol)をN-メチルピロリドン(6 mL)で希釈し、アルゴンで10分間通気した。反応物を110℃まで加熱し、5時間攪拌した。反応物をバイオタージ40Mカートリッジ上に直接投入し、5%酢酸エチル/ヘキサン～100%酢酸エチルで溶離して、標題化合物を得た(400 mg、収率32.8%)。

【0280】

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

メチル7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボキシレート(400 mg、0.977 mmol)をCH₂Cl₂で希釈し、続いて、TFA(1 mL)を添加した。2時間攪拌した後、反応物を濃縮し、標題化合物を得た(240 mg、収率69.5%)。

【0281】

工程C：メチル6-シアノ-7-(4-(フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

4-(6-シアノ-4-(メトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(13 mg、0.0368 mmol)、HBTU(16.7 mg、0.0442 mmol)をN-メチルピロリドン(1 mL)で希釈し、続いて、2-フェニルエタンアミン(0.00647 mL、0.0515 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0

． 0 1 6 0 m L、0． 0 9 2 0 m m o l） および D M A P（ 1． 3 5 m g、0． 0 1 1 0 m m o l）を添加した。3時間攪拌した後、反応物をバイオタージ 1 2 i カートリッジ上に直接投入し、5 % 酢酸エチル／ヘキサン～1 0 0 % 酢酸エチルで溶離し、標題化合物を得た（1 6． 1 m g、収率 9 5． 9 %）。

【0 2 8 2】

工程 D：6－シアノ－7－（4－（フェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン－4－カルボン酸の調製

メチル 6－シアノ－7－（4－（フェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン－4－カルボキシレート（1 6． 1 m g、0． 0 3 5 3 m m o l）を T H F（5 0 0 μ L）で希釈し、続いて、N a O H（0． 0 7 0 5 m L、0． 3 5 3 m m o l）および水（1 0 0 μ L）およびメタノール（1 0 0 μ L）を添加した。3時間攪拌した後、反応物を酢酸エチルおよび 2 N H C l で希釈した。層を分離し、有機層を M g S O₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を得た（1 2． 0 m g、収率 7 6． 9 %）。¹ H N M R（4 0 0 M H z，C D₃ O D） δ 7． 8 5（d，2 H），7． 6 6（s，1 H），7． 2 0－7． 3 0（m，5 H），7． 1 5（d，2 H），6． 4 0（s，1 H），4． 2 0－4． 3 5（m，2 H），3． 8 5（b t，1 H），3． 5 8（t，2 H），2． 9 2（t，2 H），2． 3－2． 4（m，1 H），2． 1－2． 2（m，1 H）。

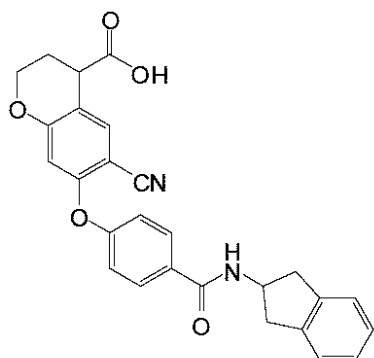
【0 2 8 3】

実施例 6

6－シアノ－7－（4－（2，3－ジヒドロ－1 H－インデン－2－イルカルバモイル）フェノキシ）クロマン－4－カルボン酸

【0 2 8 4】

【化 5 2】



工程 A：メチル 7－（4－（（2，3－ジヒドロ－1 H－インデン－2－イル）カルバモイル）フェノキシ）－6－シアノ－3，4－ジヒドロ－2 H－クロメン－4－カルボキシレートの調製

4－（6－シアノ－4－（メトキシカルボニル）クロマン－7－イルオキシ）安息香酸（実施例 7、工程 B から）（1 2 m g、0． 0 3 4 m m o l）、H B T U（1 5 m g、0． 0 4 1 m m o l）を N－メチルピロリドン（1 m L）で希釈し、続いて、2－アミノインダン（4． 5 m g、0． 0 3 4 m m o l）、N，N－ジイソプロピルエチルアミン（0． 0 1 5 m L、0． 0 8 5 m m o l）および D M A P（1． 2 m g、0． 0 1 0 m m o l）を添加した。3時間攪拌した後、反応物をバイオタージ 1 2 i カートリッジ上に直接投入し、5 % 酢酸エチル／ヘキサン～1 0 0 % 酢酸エチルで溶離して、標題化合物を得た（1 2 m g、収率 7 5 %）。

【0 2 8 5】

工程 B：7－（4－（（2，3－ジヒドロ－1 H－インデン－2－イル）カルバモイル）フェノキシ）－6－シアノ－3，4－ジヒドロ－2 H－クロメン－4－カルボン酸の調製

メチル 7－（4－（（2，3－ジヒドロ－1 H－インデン－2－イル）カルバモイル）フェノキシ）－6－シアノ－3，4－ジヒドロ－2 H－クロメン－4－カルボキシレート

(12 mg、0.026 mmol) を THF (500 μ L) で希釈し、続いて、NaOH (1.0 mg、0.026 mmol)、水 (200 μ L) およびメタノール (200 μ L) を添加した。2時間攪拌した後、反応物を 2N HCl および酢酸エチルで希釈した。層を分離し、有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を得た (10 mg、収率 86%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.90 (d, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.15–7.22 (m, 4H), 7.15 (d, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.20–4.35 (m, 3H), 3.82 (bt, 1H), 3.3–3.4 (m, 2H), 2.95–3.05 (m, 2H), 2.35–2.40 (m, 1H), 2.10–2.15 (m, 1H)。

【0286】

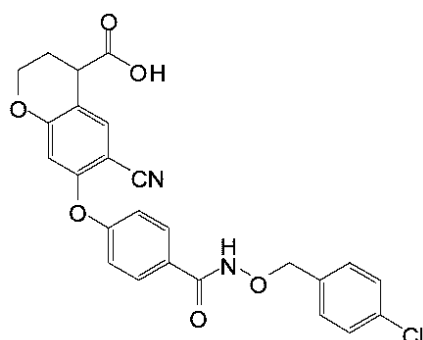
10

実施例 7

7-(4-(4-クロロベンジルオキシカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸

【0287】

【化53】



20

工程 A: メチル 7-(4-(4-クロロベンジルオキシ)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレートの調製

4-(6-シアノ-4-(メトキシカルボニル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イルオキシ)安息香酸 (実施例 7、工程 B から) (17 mg、0.0481 mmol) を、 CH_2Cl_2 (1 mL) で希釈し、続いて、 CH_2Cl_2 に溶解した塩化オキサリル (CH_2Cl_2 中 2M) (0.0289 mL、0.0577 mmol) および 1 滴の DMF を添加した。これを 20 分間攪拌し、続いて、O-(4-クロロベンジル)ヒドロキシルアミン (15.2 mg、0.0962 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.0335 mL、0.192 mmol) を添加した。30 分間攪拌した後、反応物をバイオタージ 12 i 上に直接投入し、ヘキサン/酢酸エチル (1:1) で溶離し、標題化合物を得た (5 mg、収率 21.1%)。

30

【0288】

工程 B: 7-(4-(4-クロロベンジルオキシ)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸の調製

メチル 7-(4-(4-クロロベンジルオキシ)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレート (5 mg、0.0101 mmol) を THF (500 μ L) で希釈し、続いて、NaOH (0.0203 mL、0.101 mmol)、水 (200 μ L) およびメタノール (200 μ L) を添加した。2時間攪拌した後、反応物を 2N HCl および酢酸エチルで希釈した。層を分離し、有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を得た (4.0 mg、収率 82.3%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.2–4.35 (m, 2H), 3.82 (bt, 1H), 2.35–2.40 (m, 1H), 2.10–2.15 (m, 1H)。

40

50

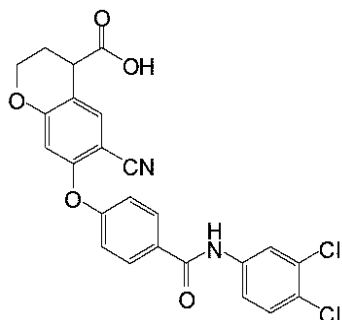
【0289】

実施例 8

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

【0290】

【化54】



10

工程A：メチル7-(4-(3,4-ジクロロフェニル)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレートの調製

4-(6-シアノ-4-(メトキシカルボニル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イルオキシ)安息香酸(17mg、0.0481mmol)を、CH₂Cl₂(1mL)で希釈し、続いて、CH₂Cl₂に溶解した塩化オキサリル(CH₂Cl₂中2M) (0.0289mL、0.0577mmol)および1滴のDMFを添加した。反応物を20分間攪拌し、その後、3,4-ジクロロベンゼンアミン(15.6mg、0.0962mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.0210mL、0.120mmol)を添加した。30分間攪拌した後、反応物をバイオタージ12iジ上に直接投入し、ヘキサン/酢酸エチル(1:1)で溶離し、標題化合物を透明油として得た(17mg、収率71.0%)。

20

【0291】

工程B：7-(4-(3,4-ジクロロフェニル)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸の調製

メチル7-(4-(3,4-ジクロロフェニル)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレート(17mg、0.034mmol)をTHF(500μL)で希釈し、続いて、NaOH(0.041mL、0.21mmol)、水(200μL)およびメタノール(200μL)を添加した。2時間攪拌した後、反応物を2N HClおよび酢酸エチルで希釈した。層を分離し、有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し標題化合物を得た(10mg、収率61%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8.1(d, 1H), 8.0(d, 2H), 7.70(s, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.48(d, 1H), 7.20(d, 2H), 6.41(s, 1H), 4.2-4.35(m, 2H), 3.82(bt, 1H), 2.35-2.40(m, 1H), 2.10-2.15(m, 1H)。

30

【0292】

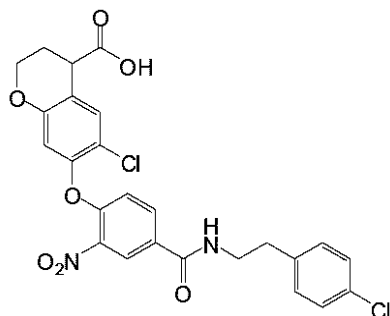
実施例 9

6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)-2-ニトロフェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【0293】

40

【化 5 5】



10

工程 A：4-クロロ-N-(4-クロロフェネチル)-3-ニトロベンズアミドの調製
2-(4-クロロフェニル)エタンアミン(2.3 ml、16 mmol)を DCM (40 mL) で希釈し、続いて 10 mL の DCM 中の、DIEA (2.9 ml、16 mmol) および 4-クロロ-3-ニトロベンゾイルクロリド (3.0 g、14 mmol) を滴下した。30 分間攪拌した後、反応物をシリカゲル上に投入し、ヘキサン/酢酸エチル (2/1) で溶離し、N-(4-クロロフェネチル)-4-クロロ-3-ニトロベンズアミドを白色固体として得た (4.0 g、収率 86%)。

【0294】

工程 B：メチル 6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)-2-ニトロフェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート の調製

20

6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-カルボキシレート (100 mg、0.412 mmol) (調製 4、工程 C においてエタノールの代わりにメタノールを使用) を DM SO (1 mL) で希釈し、続いて、K₂CO₃ (68.3 mg、0.495 mmol) および N-(4-クロロフェネチル)-4-クロロ-3-ニトロベンズアミド (140 mg、0.412 mmol) を添加した。反応物を 62℃ まで加熱し、3 時間攪拌した。反応物を冷却し、シリカゲル上に投入し、5% 酢酸エチル/ヘキサン~100% 酢酸エチルで溶離し、メチル 7-(4-(4-クロロフェネチル)カルバモイル)-2-ニトロフェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートを得た (60 mg、収率 26.7%)。

【0295】

30

工程 C：6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)-2-ニトロフェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

THF (200 μL) に溶解したメチル 7-(4-(4-クロロフェネチル)カルバモイル)-2-ニトロフェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレート (5 mg、0.00917 mmol) の攪拌溶液に、NaOH (0.0183 ml、0.0917 mmol)、続いて水およびメタノール (それぞれ、100 μL) を添加した。2 時間攪拌した後、反応物を酢酸エチルおよび 2N HCl で希釈した。層を分離し、有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、7-(4-(4-クロロフェネチル)カルバモイル)-2-ニトロフェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸を得た (1.8 mg、収率 37.0%)。LCMS (apci/pos) = 533.0 (M+H)。

40

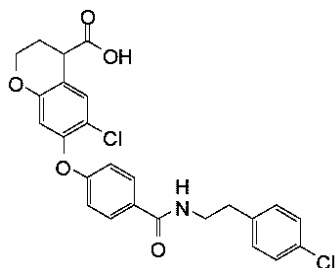
【0296】

実施例 10

6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【0297】

【化 5 6】



工程 A：エチル 6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製 10

4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(調製 1)(100 g、265.40 mmol)を無水ジクロロメタン(750 ml)および数滴の DMF に溶解した。塩化オキサリル(24.310 ml、278.67 mmol)を混合物に、窒素流下で 0.5 時間にわたって周囲温度で徐々に添加した。ガス発生が観察された。混合物を 5 時間周囲温度で攪拌し、氷浴中で冷却した。2-(4-クロロフェニル)エタンアミン(40.602 ml、291.94 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(55.624 ml、318.48 mmol)を添加した。混合物を周囲温度まで温め、16 時間攪拌した。粗混合物を分液漏斗に移し、1 N HCl、水、およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗固体をさらに、高真空下で乾燥させ、143.5 g のピンク色の固体を得た。この固体を EtOAc/ヘキサンから再結晶化させ、130.0 g の標題化合物を藤色固体として得た。 20

【0298】

工程 B：6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

エチル 6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート(128.8 g、250.4 mmol)を EtOH(250 mL)および THF(500 mL)に溶解した。NaOH(6 N)(62.60 ml、375.6 mmol)を添加し、混合物を周囲温度で 1.5 時間攪拌した。混合物を 2 L の分液漏斗に移し、1 N HCl(500.8 ml、500.8 mmol)を混合物に添加した。追加の EtOAc(250 ml)を添加し、層を分離した。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗固体を THF およびヘキサンから再結晶化させ、122.0 g の標題化合物をわずかにピンク色の固体として得た(収率 95.0%)。¹H NMR 分析から、固体が THF を含むことが示された。THF 量は 27 mol%(5.2 重量%)であり、所望の生成物量は 94.8 重量%であった。MS (apci)m/z = 486.1 (M+H)。 30

【0299】

実施例 11

6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体の分離 40

6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体の分離

6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸(実施例 10、140 g)をメタノール(50 mg/mL)に溶解した。CHIRALCEL(登録商標) OJ-H カラム(3 x 15 cm)を使用する超臨界流体クロマトグラフィーにより、30%メタノール/二酸化炭素、100 bar で溶離し、3 mL の注入、100 mL/分の流速を使用して、材料を分離した。ピーク 2 を含む画分の収集および揮発成分の除去により、より強力な DP2 結合鏡像異性体、6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン 50

酸の鏡像異性体 2 を得た (65 g、収率 46%)。MS (apci) $m/z = 486.1$ (M+H)。

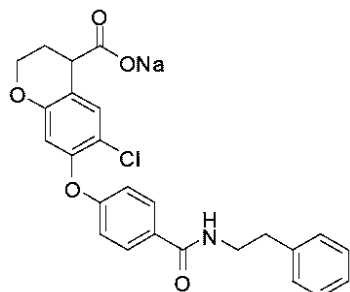
【0300】

実施例 12

6-クロロ-7-(4-(フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0301】

【化57】



10

工程 A: エチル 6-クロロ-7-(4-(フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

周囲温度の N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解した 4-(6-クロロ-4-(エトキシカルバモイル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸 (調製 1) (75 mg、0.20 mmol) および O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (84 mg、0.22 mmol) の攪拌溶液に、フェネチルアミン (28 μ L、0.22 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (105 μ L、0.60 mmol) を添加した。得られた黄色溶液を周囲温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (10 mL) で抽出した。有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、その後、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、エチル 6-クロロ-7-(4-(フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートをオフホワイトの固体として得た (89 mg、収率 93%)。

20

【0302】

工程 B: 6-クロロ-7-(4-(フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

周囲温度のテトラヒドロフラン (0.6 mL) およびエタノール (0.3 mL) の混合物に溶解したエチル 6-クロロ-7-(4-(フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート (88 mg、0.18 mmol) の攪拌溶液に、1 M 水酸化ナトリウム (0.73 mL、0.73 mmol) を添加した。得られたわずかに濁った混合物を、周囲温度で 1 時間激しく攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (10 mL) と 1 M 塩酸 (5 mL) の間で分配させた。有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、その後、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、カルボン酸を無色油として得た (71 mg、収率 86%)。ナトリウム塩に変換させるために、油をメタノール (1 mL) に溶解し、メタノールに溶解したナトリウムメトキシドの 25% (w/v) 溶液 (0.036 mL、0.16 mmol) で処理した。得られた溶液を濃縮し、残渣をエーテルから 2 度濃縮し、6-クロロ-7-(4-(フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムをオフホワイトのガラス状物質として得た (70 mg、収率 86%)。MS (apci) $m/z = 452.1$ (M+2H-Na)。

30

40

【0303】

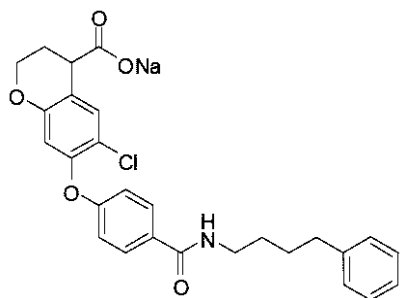
実施例 13

6-クロロ-7-(4-(4-フェニルブチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0304】

50

【化 5 8】



実施例 12 の方法に従い、フェネチルアミンの代わりに 4-フェニルブチルアミンを使用して調製した。MS (apci) $m/z = 480.1$ ($M + 2H - Na$)。

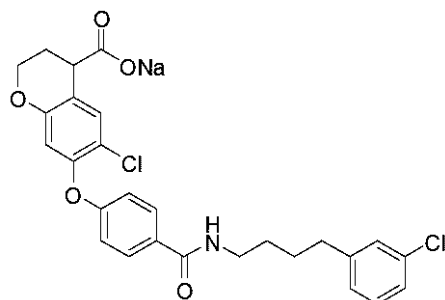
【0305】

実施例 14

6-クロロ-7-(4-(4-(3-クロロフェニル)ブチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0306】

【化 5 9】



工程 A: (3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピル)トリフェニルホスホニウムブロミドの調製

トルエン (200 mL) に溶解した N-(3-ブロモプロピル)フタルイミド (25.0 g、93.2 mmol) およびトリフェニルホスフィン (24.5 g、93.2 mmol) の溶液を攪拌し、15 時間加熱して還流させた。反応混合物を周囲温度まで冷却し、得られた沈殿物を濾過により収集し、トルエンで洗浄し、真空下で乾燥させ、(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピル)トリフェニルホスホニウムブロミドを白色粉末として得た (17.9 g、収率 36%)。

【0307】

工程 B: (Z)-2-(4-(3-クロロフェニル)ブト-3-エニル)イソインドリン-1,3-ジオンの調製

周囲温度のテトラヒドロフラン (170 mL) 中の (3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピル)トリフェニルホスホニウムブロミド (17.6 g、33.2 mmol) の攪拌懸濁液に、3-クロロベンズアルデヒド (3.76 mL、33.2 mmol) を添加し、得られた混合物をドライアイスアセトン浴を用いて -75°C まで冷却した。固体カリウム t-ブトキシド (3.72 g、33.2 mmol) を添加し、浴中で、さらに 20 分間攪拌を続け、温度を -80°C とした。冷却浴を除去し、内部温度が -30°C に到達した時に、フラスコを水-氷浴に入れた。温度は最終的に 10°C に落ち着き、これを 2 時間維持した。反応混合物を、水 (250 mL) を含む分液漏斗に注ぎ入れ、これを酢酸エチル (250 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、90/10 ヘキサン/酢酸エチルで溶離して精製し、(Z)-2-(4-(3-クロロフェニル)ブト-3-エニル)イソインドリン-1,3-ジオンを白色固体として得た (8.46 g、収率 82%)。

【0308】

工程 C: (Z)-4-(3-クロロフェニル)ブト-3-エン-1-アミンの調製

周囲温度のエタノール（100 mL）中の（Z）-2-（4-（3-クロロフェニル）ブト-3-エニル）イソインドリン-1, 3-ジオン（8.4 g、27 mmol）の攪拌懸濁液に、ヒドラジン-水和物（65%、2.6 mL、54 mmol）を添加した。得られた混合物を攪拌し、加熱して還流させ、還流に到達すると黄色溶液が形成された。還流が始まって約10分後、反応混合物中で沈殿物が形成された。還流しながら合計35分後、沈殿物がフラスコをほぼ満たし、熱を除去した。周囲温度に達すると、反応混合物は固体塊を形成した。2 Mの水酸化ナトリウム（100 mL）を添加することにより、塊を溶解させた。得られた溶液を濃縮し、ほとんどのエタノールを除去した。残りの濁った混合物を酢酸エチル（100 mL）で抽出した。水層がゲルとなり、有機層をデカントさせて除去した。有機層を水（50 mL）で洗浄し、その後、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、（Z）-4-（3-クロロフェニル）ブト-3-エニ-1-アミンを淡褐色油として得た（4.66 g、収率95%）。

10

【0309】

工程D：4-（3-クロロフェニル）ブタン-1-アミンの調製

メタノール（30 mL）に溶解した（Z）-4-（3-クロロフェニル）ブト-3-エニ-1-アミン（1.80 g、9.91 mmol）の溶液に、酸化白金（IV）（0.18 g、0.79 mmol）を添加し、周囲温度の得られた攪拌混合物に水素バルーンを取り付けた。フラスコをパージし、水素で5度、再充填し、得られた混合物を周囲温度で、水素バルーン下1時間攪拌した。触媒をガラスマイクロファイバフィルタを通す濾過により除去し、濾液を濃縮し、4-（3-クロロフェニル）ブタン-1-アミンを淡黄色油として得た（1.78 g、収率98%）。

20

【0310】

工程E：6-クロロ-7-（4-（4-（3-クロロフェニル）ブチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

実施例12の方法に従い、フェネチルアミンの代わりに4-（3-クロロフェニル）ブタン-1-アミンを使用して調製した。MS（apci）m/z = 514.1（M+2H-Na）。

【0311】

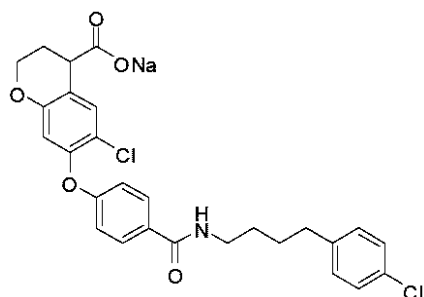
実施例15

6-クロロ-7-（4-（4-（4-クロロフェニル）ブチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

30

【0312】

【化60】



40

工程A：4-（4-クロロフェニル）ブタンアミドの調製

周囲温度のN, N-ジメチルホルムアミド（40 mL）に溶解した4-（4-クロロフェニル）ブタン酸（3.97 g、20.0 mmol）および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（3.37 g、22.0 mmol）の攪拌溶液に、固体1-エチル-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（4.21 g、22 mmol）を添加した。得られた混合物を周囲温度で25分間攪拌し、メタノールに溶解したアンモニアの溶液（7 M、14.3 mL、100 mmol）を添加した。周囲温度でさらに15分間攪拌した後、反応混合物を水（400 mL）で希釈し、クロロホルム（100 mL）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残留油をヘキサンで粉砕して固

50

体を得、これを濾過により収集し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させ、4-(4-クロロフェニル)ブタンアミドをオフホワイトの粉末として得た(2.40 g、収率61%)。

【0313】

工程B: 4-(4-クロロフェニル)ブタン-1-アミンの調製

周囲温度のジエチルエーテル(50 mL)中の水素化アルミニウムリチウム(1.84 g、48.6 mmol)の攪拌懸濁液に、テトラヒドロフラン(25 mL)に溶解した4-(4-クロロフェニル)ブタンアミドの溶液を8分にわたり滴下した。周囲温度でさらに4時間攪拌し続けた。反応混合物を、水(2 mL)、10 M水酸化ナトリウム(0.75 mL)、および水(7 mL)を順次、徐々に添加することにより注意深く反応停止処理した。混合物を20分間攪拌した後、ジエチルエーテル(50 mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、4-(4-クロロフェニル)ブタン-1-アミンを淡黄色油として得た(1.36 g、61%)。

10

【0314】

工程C: 6-クロロ-7-(4-(4-(4-クロロフェニル)ブチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

実施例12の方法に従い、フェネチルアミンの代わりに4-(4-クロロフェニル)ブタン-1-アミンを使用して調製した。MS (apci) m/z = 514.1 (M+2H-Na)。

20

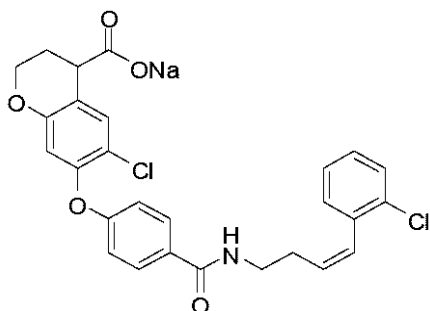
【0315】

実施例16

(Z)-6-クロロ-7-(4-(4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エニルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0316】

【化61】



30

工程A: (Z)-4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エン-1-アミンの調製

実施例14の工程A~Cに従い、3-シクロベンズアルデヒドの代わりに2-クロロベンズアルデヒドを使用して調製した。

【0317】

工程B: (Z)-6-クロロ-7-(4-(4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エニルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

40

実施例12の方法に従い、フェネチルアミンの代わりに(Z)-4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エン-1-アミンを使用して調製した。MS (apci) m/z = 512.0 (M+2H-Na)。

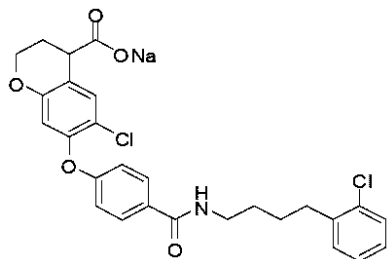
【0318】

実施例17

6-クロロ-7-(4-(4-(2-クロロフェニル)ブチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0319】

【化 6 2】



メタノール（2 mL）に溶解した（Z）－6－クロロ－7－（4－（4－（2－クロロフェニル）ブト－3－エニルカルバモイル）フェノキシ）クロマン－4－カルボン酸ナトリウム（0.16 g、0.31 mmol）の溶液に、酸化白金（IV）（0.018 g、0.079 mmol）を添加し、周囲温度の得られた攪拌混合物に水素バルーンを取り付けた。フラスコをパージし、5度水素で再充填し、得られた混合物を周囲温度で、水素バルーン下30分間、攪拌し、その時点までに触媒が凝集した。メタノール上清を触媒からピペットを用いてデカントして除去し、濃縮し、残渣をジエチルエーテルから濃縮して6－クロロ－7－（4－（4－（2－クロロフェニル）ブチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン－4－カルボン酸ナトリウムを白色のガラス状物質として得た（142 mg、収率87%）。MS（apci）m/z = 514.1（M+2H-Na）。

10

【0320】

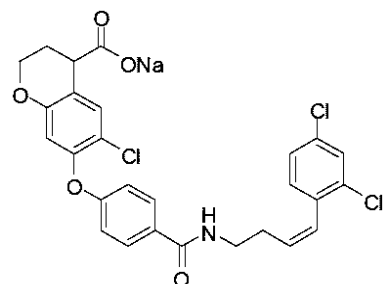
実施例 18

20

（Z）－6－クロロ－7－（4－（4－（2，4－ジクロロフェニル）ブト－3－エニルカルバモイル）フェノキシ）クロマン－4－カルボン酸ナトリウム

【0321】

【化 6 3】



30

工程 A：（Z）－4－（2，4－ジクロロフェニル）ブト－3－エン－1－アミンの調製

実施例 14 の工程 A～C に従い、3－シクロベンズアルデヒドの代わりに 2，4－ジクロロベンズアルデヒドを使用して調製した。

【0322】

工程 B：（Z）－6－クロロ－7－（4－（4－（2，4－ジクロロフェニル）ブト－3－エニルカルバモイル）フェノキシ）クロマン－4－カルボン酸ナトリウムの調製

実施例 12 の方法に従い、フェネチルアミンの代わりに（Z）－4－（2，4－ジクロロフェニル）ブト－3－エン－1－アミンを使用して調製した。MS（apci）m/z = 545.9（M+2H-Na）。

40

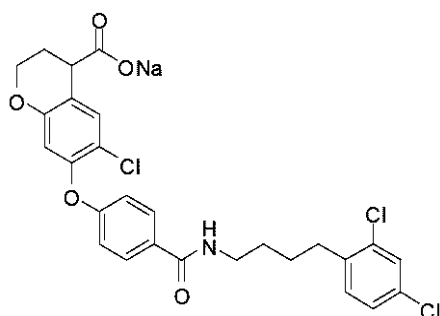
【0323】

実施例 19

6－クロロ－7－（4－（4－（2，4－ジクロロフェニル）ブチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン－4－カルボン酸ナトリウムの調製

【0324】

【化 6 4】



10

実施例 17 の方法にしたがい、(Z)-6-クロロ-7-(4-(4-(2-クロロフェニル)ブト-3-エニルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの代わりに、(Z)-6-クロロ-7-(4-(4-(2,4-ジクロロフェニル)ブト-3-エニルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムを用いて調製した。MS (apci) $m/z = 548.1$ ($M + 2H - Na$)。

【0325】

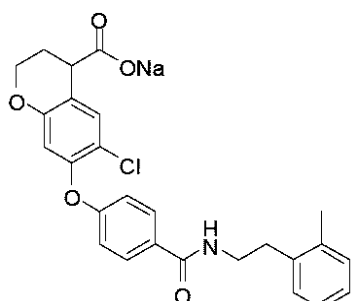
実施例 20

6-クロロ-7-(4-(2-メチルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

【0326】

20

【化 6 5】



実施例 12 の方法に従い、フェネチルアミンの代わりに 2-メチルフェネチルアミンを使用して調製した。MS (apci) $m/z = 466.0$ ($M + 2H - Na$)。

30

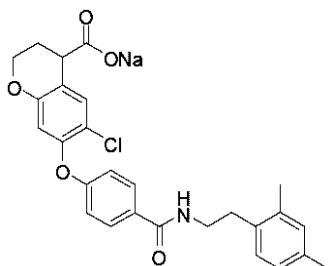
【0327】

実施例 21

6-クロロ-7-(4-(2,4-ジメチルフェニチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0328】

【化 6 6】



40

実施例 12 の方法に従い、フェネチルアミンの代わりに 2,4-ジメチルフェネチルアミンを使用して調製した。MS (apci) $m/z = 480.0$ ($M + 2H - Na$)。

【0329】

実施例 22

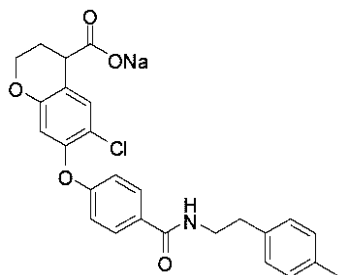
6-クロロ-7-(4-(4-メチルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン

50

－４－カルボン酸ナトリウム

【０３３０】

【化６７】



10

工程 A：エチル 6－クロロ－7－（4－（4－メチルフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン－4－カルボキシレートの調製

周囲温度の N，N－ジメチルホルムアミド（1 mL）に溶解した 4－（6－クロロ－4－（エトキシカルボニル）クロマン－7－イルオキシ）安息香酸（調製 1）（75 mg、0.20 mmol）および 1－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（34 mg、0.22 mmol）の攪拌溶液に、固体 1－エチル－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（47 mg、0.24 mmol）を添加した。得られた溶液を周囲温度で 20 分間攪拌し、4－メチルフェネチルアミン（30 mg、0.23 mmol）を添加した。周囲温度でさらに 30 分間攪拌した後、混合物を水（10 mL）で希釈し、酢酸エチル（5 mL）で抽出した。有機層をブライン（2 mL）で洗浄し、その後、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、エチル 6－クロロ－7－（4－（4－メチルフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン－4－カルボキシレートを無色油として得た（96 mg、収率 96%）。

20

【０３３１】

工程 B：6－クロロ－7－（4－（4－メチルフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン－4－カルボン酸ナトリウムの調製

実施例 12 の工程 B の方法に従い、エチル 6－クロロ－7－（4－（フェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン－4－カルボキシレートの代わりにエチル 6－クロロ－7－（4－（4－メチルフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン－4－カルボキシレートを使用して調製した。MS（apci）m/z = 494.1（M+2H-Na）。

30

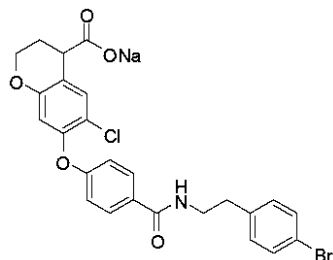
【０３３２】

実施例 23

7－（4－（4－ブロモフェネチルカルバモイル）フェノキシ）－6－クロロクロマン－4－カルボン酸ナトリウム

【０３３３】

【化６８】



40

工程 A：エチル 7－（4－（4－ブロモフェネチルカルバモイル）フェノキシ）－6－クロロクロマン－4－カルボキシレートの調製

実施例 22、工程 A に従い、4－メチルフェネチルアミンの代わりに 4－ブロモフェネチルアミンを使用して調製した（2.70 g、収率 95%）。

【０３３４】

工程 B：7－（4－（4－ブロモフェネチルカルバモイル）フェノキシ）－6－クロロ

50

クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

実施例12の工程Bの方法に従い、エチル6-クロロ-7-(4-(フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの代わりにエチル7-(4-(4-ブロモフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートを使用して調製した。MS (apci) $m/z = 530.0$ ($M + 2H - Na$)。

【0335】

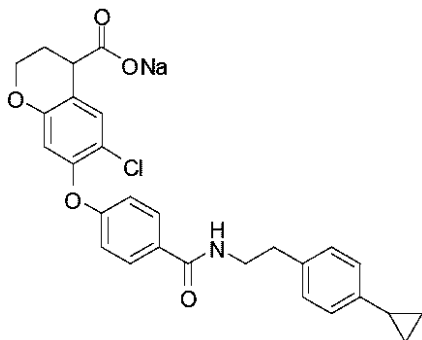
実施例24

6-クロロ-7-(4-(4-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0336】

10

【化69】



20

工程A：エチル6-クロロ-7-(4-(4-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

周囲温度のトルエン(6 mL)中エチル7-(4-(4-ブロモフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレート(0.56 g、1.0 mmol)の攪拌懸濁液に、水(0.3 mL)、リン酸カリウム(0.64 g、3.0 mmol)、トリクロロヘキシルホスフィン(0.11 g、0.40 mmol)、およびシクロプロピルボロン酸(0.17 g、2.0 mmol)を順次添加した。得られた混合物を攪拌し、三方パージ弁を備えた窒素バルーンを取り付け、フラスコを真空にし、5度窒素で再充填した。酢酸パラジウム(II)(0.045 g、0.20 mmol)を添加し、再び、フラスコを真空にし、5度窒素で再充填した。混合物を100℃に設定した油浴中、窒素バルーン下で3時間攪拌した。混合物を周囲温度まで冷却し、酢酸エチル(25 mL)および水(15 mL)で希釈した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、70/30ヘキサン/酢酸エチルで溶離して精製し、エチル6-クロロ-7-(4-(4-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートを白色固体として得た(0.24 g、収率46%)。

30

【0337】

工程B：6-クロロ-7-(4-(4-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

実施例12の工程Bの方法に従い、エチル6-クロロ-7-(4-(フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの代わりにエチル6-クロロ-7-(4-(4-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートを使用して調製した。MS (apci) $m/z = 492.0$ ($M + 2H - Na$)。

40

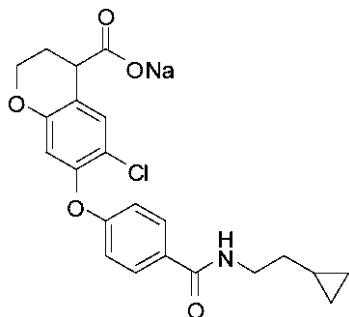
【0338】

実施例25

6-クロロ-7-(4-(2-シクロプロピルエチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0339】

【化 7 0】



10

実施例 22 の方法に従い、4-メチルフェネチルアミンの代わりに 2-シクロプロピルエチルアミンを使用して調製した。MS (apci) $m/z = 416.0$ ($M + 2H - Na$)。

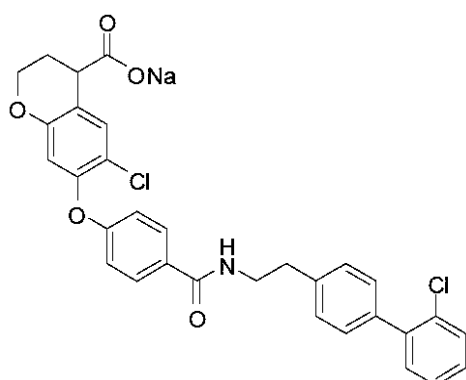
【0340】

実施例 26

6-クロロ-7-(4-(2-(2'-クロロビフェニル-4-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0341】

【化 7 1】



20

工程 A：エチル 6-クロロ-7-(4-(2-(2'-クロロビフェニル-4-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

30

1, 2-ジメトキシエタン (4 mL) およびメタノール (2 mL) の混合物中のエチル 7-(4-(4-ブromoフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレート (0.56 g, 1.0 mmol) および 2-クロロフェニルboron 酸 (0.17 g, 1.1 mmol) の攪拌懸濁液にフッ化セシウム (0.30 g, 2.0 mmol)、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.035 g, 0.03 mmol) を添加した。得られた混合物を 80℃ に設定した油浴中で 1 時間攪拌した。混合物を周囲温度まで冷却し、水 (20 mL) で希釈し、ジクロロメタン (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、80/20 ヘキサン/酢酸エチルで溶離して精製し、エチル 6-クロロ-7-(4-(2-(2'-クロロビフェニル-4-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートを淡褐色油として得た (0.35 g, 収率 59%)。

40

【0342】

工程 B：6-クロロ-7-(4-(2-(2'-クロロビフェニル-4-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

実施例 12 の工程 B の方法に従い、エチル 6-クロロ-7-(4-(フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの代わりにエチル 6-クロロ-7-(4-(2-(2'-クロロビフェニル-4-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートを使用して調製した。MS (apci) $m/z = 56$

50

2. 0 (M + 2H - Na)。

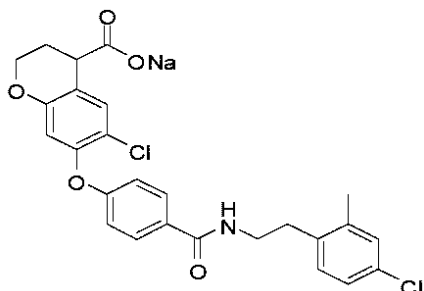
【0343】

実施例 27

6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-メチルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

【0344】

【化72】



10

工程 A：4-クロロ-2-メチル-1-(2-ニトロビニル)ベンゼンの調製

ニトロメタン (4 mL) 中の 4-クロロ-2-メチルベンズアルデヒド (1.56 g、10.1 mmol)、メチルアミン塩酸塩 (0.44 g、6.5 mmol) および酢酸ナトリウム (0.53 g、6.5 mmol) の混合物を周囲温度で 24 時間激しく攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) およびジクロロメタン (40 mL) で希釈した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、4-クロロ-2-メチル-1-(2-ニトロビニル)ベンゼンを淡褐色固体として得た (1.87 g、収率 94%)。

20

【0345】

工程 B：2-(4-クロロ-2-メチルフェニル)エタンアミンの調製

テトラヒドロフラン (40 mL) に溶解した 4-クロロ-2-メチル-1-(2-ニトロビニル)ベンゼン (1.83 g、9.26 mmol) の溶液を氷浴中で 0℃ まで冷却し、テトラヒドロフランに溶解した 1 M の水素化アルミニウムリチウムの溶液 (37 mL、37 mmol) を 10 分にわたり滴下した。得られた混合物を氷浴中 2 時間 30 分攪拌し、その後、下記のように反応停止処理した：水 (1.5 mL) を滴下し、5 分間攪拌した後、1 M 水酸化ナトリウム (1.5 mL) を添加した。さらに 15 分間攪拌した後、水 (5 mL) を添加し、得られた混合物を周囲温度で 15 分間攪拌し、その後、中程度多孔率焼結ガラス漏斗を通して濾過した。収集した沈殿物を酢酸エチル (60 mL) で洗浄した。濾液および洗浄液を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、2-(4-クロロ-2-メチルフェニル)エタンアミンを褐色油として得た (1.17 g、収率 75%)。

30

【0346】

工程 C：6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-メチルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

実施例 22 の方法に従い、4-メチルフェネチルアミンの代わりに 2-(4-クロロ-2-メチルフェニル)エタンアミンを使用して調製した。MS (apci) m/z = 500.1 (M + 2H - Na)。

40

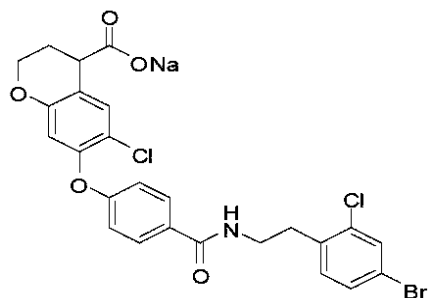
【0347】

実施例 28

7-(4-(4-ブロモ-2-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0348】

【化 7 3】



工程 A：4-ブロモ-2-クロロ-1-(ジブロモメチル)ベンゼンの調製

10

四塩化炭素（80 mL）に溶解した4-ブロモ-2-クロロトルエン（6.50 mL、48.7 mmol）および過酸化ベンゾイル（0.51 g、2.1 mmol）の攪拌溶液に、N-ブロモスクシンイミド（43.3 g、243 mmol）を添加し、得られた混合物を攪拌し、15時間加熱して還流させた。混合物を周囲温度まで冷却し、不溶性材料を濾過により除去し、四塩化炭素で2度洗浄した。濾液および洗浄液を合わせて濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、ヘキサンで溶離して精製し、4-ブロモ-2-クロロ-1-(ジブロモメチル)ベンゼンを無色液体として得た（17.7 g、収率100%）。

【0349】

工程 B：4-ブロモ-2-クロロベンズアルデヒドの調製

20

エタノール（25 mL）に溶解した4-ブロモ-2-クロロ-1-(ジブロモメチル)ベンゼン（17.7 g、48.7 mmol）の溶液を攪拌し、加熱して還流させ、水（55 mL）に溶解した硝酸銀（I）（77.4 g、456 mmol）の溶液を20分にわたって滴下した。添加後直ちに、混合物が黄色に変わり、臭化銀の沈殿物が形成した。添加の完了に続いて、混合物を還流させながらさらに1時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後、混合物を水（200 mL）で希釈し、濾過して不溶性材料を除去した。濾液をクロロホルム（200 mL）で抽出し、不溶性材料をクロロホルム（2 x 200 mL）で洗浄した。3つのクロロホルム層を合わせ、水（250 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、4-ブロモ-2-クロロベンズアルデヒドを得た（10.6 g、収率99%）。

30

【0350】

工程 C：4-ブロモ-2-クロロ-1-(2-ニトロビニル)ベンゼンの調製

実施例 27 の工程 A の方法に従い、4-クロロ-2-メチルベンズアルデヒドの代わりに4-ブロモ-2-クロロベンズアルデヒドを使用して調製した。

【0351】

工程 D：2-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)エタンアミンの調製

周囲温度のテトラヒドロフラン（20 mL）中の水素化ホウ素リチウム（0.29 g、13 mmol）の攪拌懸濁液に、クロロトリメチルシラン（3.4 mL、27 mmol）を2分にわたって滴下した。周囲温度で20分間攪拌した後、アルゴンガスを、混合物を通して2分間通気し、形成した残りのトリメチルシランを除去した。テトラヒドロフラン（15 mL）に溶解した4-ブロモ-2-クロロ-1-(2-ニトロビニル)ベンゼン（0.88 g、3.4 mmol）の溶液を攪拌しながら、周囲温度で4分にわたって滴下した。得られた混合物を攪拌し、1時間加熱して還流させた。混合物を氷浴中で冷却し、メタノール（20 mL）で注意深く反応停止処理した。溶媒を蒸発させ、残渣を20%水酸化カリウム（40 mL）とジクロロメタン（20 mL）の間で分配させた。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ濃縮し、2-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)エタンアミンを淡黄色油として得た（0.75 g、収率95%）。

40

【0352】

工程 E：エチル 7-(4-(4-ブロモ-2-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートの調製

50

周囲温度のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解した4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(調製1) (1.15 g、3.05 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.51 g、3.4 mmol) および2-(4-ブromo-2-クロロフェニル)エタンアミン (0.75 g、3.2 mmol) の攪拌溶液に、固体1-エチル-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.70 g、3.7 mmol) を添加した。得られた溶液を周囲温度で17時間攪拌し、その後、水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。1 M塩酸 (20 mL) の添加により、層を分離できた。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、75/25ヘキサン/酢酸エチルで溶離して精製し、エチル7-(4-(4-ブromo-2-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートをオフホワイトの固体として得た (1.10 g、収率60%)。

【0353】

工程F: 7-(4-(4-ブromo-2-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

実施例12の工程Bに従い、エチル6-クロロ-7-(4-(フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの代わりにエチル7-(4-(4-ブromo-2-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートを使用して調製した。MS (apci) m/z = 564.0 (M+2H-Na)。

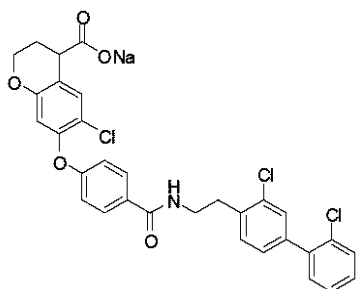
【0354】

実施例29

6-クロロ-7-(4-(2-(2', 3-ジクロロビフェニル-4-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0355】

【化74】



実施例26の方法に従い、エチル7-(4-(4-ブromoフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートの代わりにエチル7-(4-(4-ブromo-2-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートを使用して調製した。MS (apci) m/z = 596.0 (M+2H-Na)。

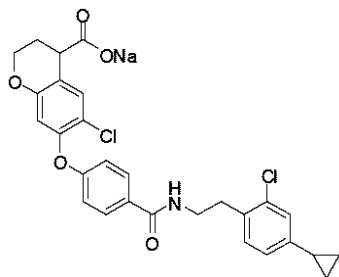
【0356】

実施例30

6-クロロ-7-(4-(2-クロロ-4-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0357】

【化 7 5】



実施例 24 の方法に従い、エチル 7-（4-（4-ブロモフェネチルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートに代わってエチル 7-（4-（4-ブromo-2-クロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートを使用して調製した。MS (apci) m/z = 526.0 (M+2H-Na)。

10

【0358】

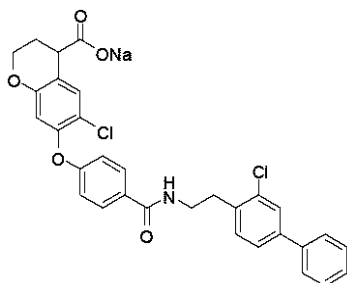
実施例 31

6-クロロ-7-（4-（2-（3-クロロビフェニル-4-イル）エチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0359】

【化 7 6】

20



実施例 26 の方法に従い、エチル 7-（4-（4-ブロモフェネチルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートに代わってエチル 7-（4-（4-ブromo-2-クロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートを、2-クロロフェニルボロン酸の代わりにフェニルボロン酸を使用して調製した。MS (apci) m/z = 562.1 (M+2H-Na)。

30

【0360】

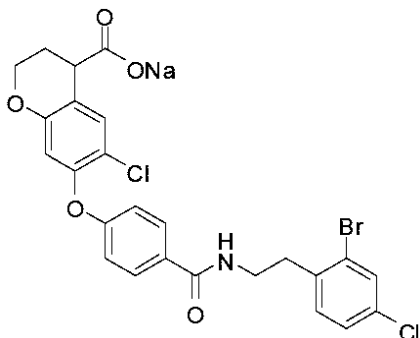
実施例 32

7-（4-（2-ブromo-4-クロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0361】

【化 7 7】

40



実施例 28 の方法に従い、4-ブromo-2-クロロトルエンの代わりに 2-ブromo-4-クロロトルエンを使用して調製した。MS (apci) m/z = 564.0 (M+2H

50

－Na)。

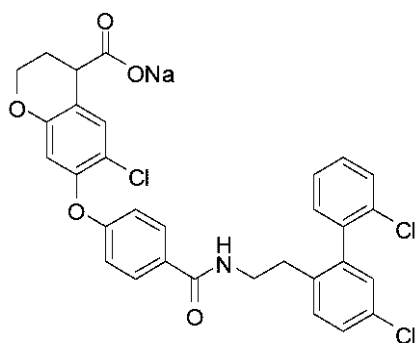
【0362】

実施例 33

6-クロロ-7-(4-(2-(2',5-ジクロロピフェニル-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0363】

【化78】



10

実施例 26 の方法に従い、エチル 7-(4-(4-ブロモフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレート の代わりにエチル 7-(4-(2-ブロモ-4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレート を使用して調製した。MS (apci) m/z = 596.1 (M+2H-Na)。

20

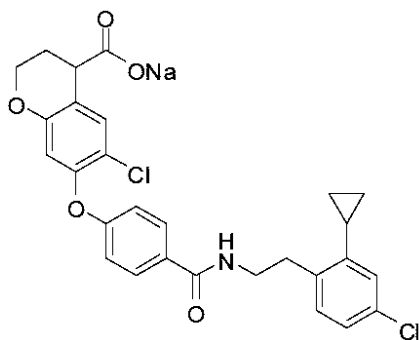
【0364】

実施例 34

6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0365】

【化79】



30

実施例 24 の方法に従い、エチル 7-(4-(4-ブロモフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレート の代わりにエチル 7-(4-(2-ブロモ-4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレート を使用して調製した。MS (apci) m/z = 525.9 (M+2H-Na)。

40

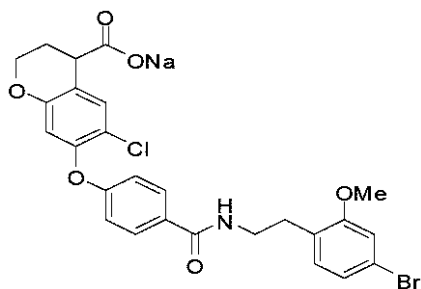
【0366】

実施例 35

7-(4-(4-ブロモ-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0367】

【化 8 0】



工程 A：4-ブロモ-2-メトキシベンズアルデヒドの調製

10

周囲温度のメタノール（35 mL）に溶解した4-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド（96%、3.38 g、16.0 mmol）の攪拌溶液に、メタノールに溶解したナトリウムメトキシドの25重量%溶液（4.02 mL、17.6 mmol）を添加し、得られた溶液を攪拌し、2時間加熱して還流させた。溶液を周囲温度まで冷却し、濃縮し、残渣をジクロロメタン（100 mL）と水（50 mL）の間で分配させた。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、95/5 ヘキサン/酢酸エチルで溶離して精製し、4-ブロモ-2-メトキシベンズアルデヒドを白色固体として得た（2.13 g、収率62%）。

【0368】

工程 B：7-（4-（4-ブロモ-2-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

20

実施例28の工程C～Fの方法に従い、4-クロロ-2-メチルベンズアルデヒドの代わりに4-ブロモ-2-メトキシベンズアルデヒドを使用して調製した。MS（apci）m/z = 559.9（M+2H-Na）。

【0369】

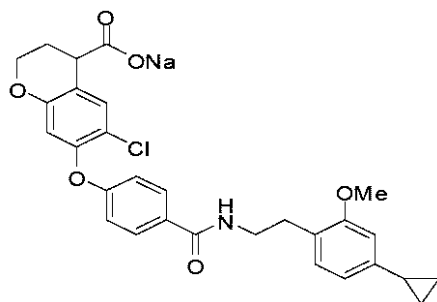
実施例36

6-クロロ-7-（4-（4-シクロプロピル-2-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0370】

【化 8 1】

30



実施例24の方法に従い、エチル7-（4-（4-ブロモフェネチルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートに代りにエチル7-（4-（4-ブロモ-2-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートを使用して調製した。MS（apci）m/z = 522.0（M+2H-Na）。

40

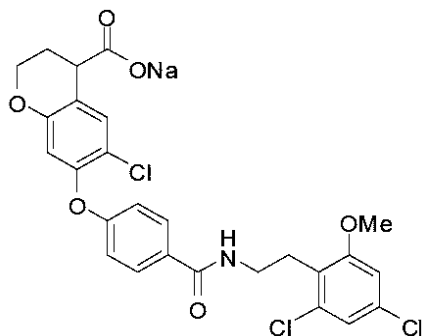
【0371】

実施例37

6-クロロ-7-（4-（2,4-ジクロロ-6-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0372】

【化 8 2】



10

工程 A：2, 4-ジクロロ-6-メトキシベンズアルデヒドの調製

周囲温度の N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解した 2, 4-ジクロロ-6-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.85 g, 9.69 mmol) の攪拌溶液に、固体炭酸カリウム (1.47 g, 10.7 mmol) を添加し、得られた黄色混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。ヨードメタン (2.42 mL, 38.7 mmol) を添加し、得られた混合物を 50 °C に設定した油浴中で 30 分間攪拌した。混合物を周囲温度まで冷却し、水 (200 mL) で希釈した。10 分間攪拌した後、形成した沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、2, 4-ジクロロ-6-メトキシベンズアルデヒドをオフホワイトの粉末として得た (1.93 g, 収率 97%)。

【0373】

20

工程 B：6-クロロ-7-(4-(2, 4-ジクロロ-6-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

実施例 28 の工程 C ~ F の方法に従い、4-クロロ-2-メチルベンズアルデヒドの代わりに 2, 4-ジクロロ-6-メトキシベンズアルデヒドを使用して調製した。MS (apci) m/z = 549.9 (M+2H-Na)。

【0374】

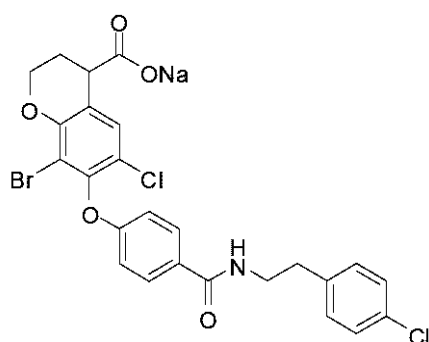
実施例 38

8-ブロモ-6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0375】

30

【化 8 3】



40

工程 A：エチル 8-ブロモ-6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-カルボキシレートの調製

周囲温度の水酢酸 (50 mL) に溶解したエチル 6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-カルボキシレート (5.14 g, 20.0 mmol) の攪拌溶液に、臭素 (1.2 mL, 24 mmol) を、6 回の等量に分けて、各添加間に 30 ~ 60 秒の間をおいて、臭素の色が消えるまで待って添加した。添加の完了に続いて、溶液を濃縮し、残渣をトルエンから濃縮させ、その後、酢酸エチル (200 mL) と 5% 亜硫酸水素ナトリウム (100 mL) の間で分配させた。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後、活性炭 (2 g) と共に周囲温度で 20 分間攪拌した。活性炭をガラスマイクロファイバフィルタを通して濾過することにより除去し、濾液を濃縮して、エチル 8-ブロモ-6-クロロ-7

50

ーヒドロキシクロマンー４ーカルボキシレートを淡褐色油として得た（６．０５ｇ、収率９０％）。

【０３７６】

工程Ｂ：エチル８ーブロモー７ー（４ー（ｔｅｒｔーブトキシカルボニル）ー２ーニトロフェノキシ）ー６ークロロクロマンー４ーカルボキシレートの調製

周囲温度のＮ，Ｎージメチルホルムアミド（６６ｍＬ）に溶解したエチル８ーブロモー６ークロロー７ーヒドロキシクロマンー４ーカルボキシレート（４．００ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔーブチル４ーフルオロー３ーニトロベンゾエート（３．１６ｇ、１３．１ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、固体炭酸カリウム（２．６４ｇ、１９．１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を９０℃に設定した油浴中で３０分間攪拌した。混合物を周囲温度まで冷却し、水（６００ｍＬ）を含む分液漏斗に注ぎ入れた。クロロホルム（３００ｍＬ）、続いて、１Ｍ塩酸（１００ｍＬ）を添加した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、９０／１０ヘキサン／酢酸エチルで溶離して精製し、エチル８ーブロモー７ー（４ー（ｔｅｒｔーブトキシカルボニル）ー２ーニトロフェノキシ）ー６ークロロクロマンー４ーカルボキシレートを淡黄色のガラス状物質として得た（４．３３ｇ、収率６５％）。

10

【０３７７】

工程Ｃ：エチル７ー（２ーアミノー４ー（ｔｅｒｔーブトキシカルボニル）フェノキシ）ー８ーブロモー６ークロロクロマンー４ーカルボキシレートの調製

周囲温度のテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）に溶解したエチル８ーブロモー７ー（４ー（ｔｅｒｔーブトキシカルボニル）ー２ーニトロフェノキシ）ー６ークロロクロマンー４ーカルボキシレート（２．００ｇ、３．５９ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、亜鉛ダスト（４．７０ｇ、７１．８ｍｍｏｌ）、続いて飽和塩化アンモニウム溶液（７．５ｍＬ）を添加した。得られた混合物を周囲温度で１時間攪拌した。混合物をガラスマイクロファイバフィルタを通して濾過し、不溶性亜鉛固体を除去し、固体をテトラヒドロフランで２度洗浄した。濾液および洗浄液を合わせて濃縮し、大部分のテトラヒドロフランを除去し、残渣を酢酸エチル（１００ｍＬ）と水（５０ｍＬ）の間で分配させた。有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、その後、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、エチル７ー（２ーアミノー４ー（ｔｅｒｔーブトキシカルボニル）フェノキシ）ー８ーブロモー６ークロロクロマンー４ーカルボキシレートを淡褐色のガラス状物質として得た（１．６１ｇ、収率８５％）。

20

30

【０３７８】

工程Ｄ：エチル８ーブロモー７ー（４ー（ｔｅｒｔーブトキシカルボニル）フェノキシ）ー６ークロロクロマンー４ーカルボキシレートの調製

Ｎ，Ｎージメチルホルムアミド（２０ｍＬ）を７０℃に設定した油浴中で加熱した。亜硝酸イソブチル（０．９０ｍＬ、７．６ｍｍｏｌ）を添加し、６８℃の得られた攪拌溶液に、Ｎ，Ｎージメチルホルムアミド（６ｍＬ）に溶解したエチル７ー（２ーアミノー４ー（ｔｅｒｔーブトキシカルボニル）フェノキシ）ー８ーブロモー６ークロロクロマンー４ーカルボキシレート（１．６ｇ、６．０ｍｍｏｌ）の溶液を５分にわたって滴下した。得られた溶液を７０℃で３０分間攪拌した。得られた赤色溶液を周囲温度まで冷却し、水（６００ｍＬ）と酢酸エチル（５０ｍＬ）の間で分配させた。有機層を１Ｍ塩酸（１０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、その後、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、９５／５～８５／１５ヘキサン／酢酸エチルで溶離して精製し、エチル８ーブロモー７ー（４ー（ｔｅｒｔーブトキシカルボニル）フェノキシ）ー６ークロロクロマンー４ーカルボキシレートを橙色油として得た（０．２７ｇ、収率１７％）。

40

【０３７９】

工程Ｅ：４ー（８ーブロモー６ークロロー４ー（エトキシカルボニル）クロマンー７ーイルオキシ）安息香酸の調製

周囲温度のジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解したエチル８ーブロモー７ー（４ー（ｔ

50

tert-ブトキシカルボニル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレート (0.26 g、0.51 mmol) の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加した。得られた溶液を周囲温度で30分間攪拌した。溶液を濃縮し、残留ガラス状固体を酢酸エチル (2 mL) に再溶解した。ヘキサン (10 mL) を添加し、数分間混合した後、生成物が固化した。混合物を濃縮し、4-(8-ブロモ-6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸を淡褐色粉末として得た (0.23 g、収率99%)。

【0380】

工程F：8-ブロモ-6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

10

実施例12の方法に従い、4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸の代わりに4-(8-ブロモ-6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸を、フェネチルアミンの代わりに2-(4-クロロフェニル)エタンアミンを使用して調製した。MS (apci) m/z = 564.0 (M+2H-Na)。

【0381】

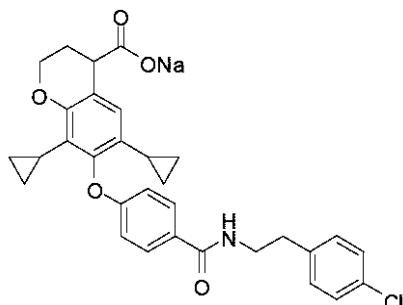
実施例39

7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6,8-ジシクロプロピルクロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0382】

20

【化84】



工程A：エチル7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ニトロフェノキシ)-6,8-ジシクロプロピルクロマン-4-カルボキシレートの調製

30

キシレン (6 mL) に溶解したエチル8-ブロモ-7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ニトロフェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレート (実施例38、工程B、0.56 g、1.0 mmol) の攪拌溶液に、水 (0.3 mL)、リン酸カリウム (1.27 g、6.0 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.11 g、0.40 mmol)、およびシクロプロピルボロン酸 (0.34 g、4.0 mmol) を順次添加した。得られた混合物を攪拌し、三方パージ弁を有する窒素バルーンを取り付け、フラスコを真空にし、5度窒素を再充填した。酢酸パラジウム (II) (0.045 g、0.20 mmol) を添加し、再び、フラスコを真空にし、5度窒素を再充填した。混合物を140℃に設定した油浴中で窒素バルーン下、2時間攪拌した。混合物を周囲温度まで冷却し、酢酸エチル (25 mL) および水 (15 mL) で希釈した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、90/10ヘキサン/酢酸エチルで溶離して精製し、エチル7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ニトロフェノキシ)-6,8-ジシクロプロピルクロマン-4-カルボキシレートを淡黄色のガラス状物質として得た (0.24 g、46%)。

40

【0383】

工程B：7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6,8-ジシクロプロピルクロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

実施例38の工程C～Fの方法に従い、エチル8-ブロモ-7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ニトロフェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレ

50

ートの代わりにエチル 7- (4- (tert-ブトキシカルボニル) -2-ニトロフェノキシ) -6, 8-ジシクロプロピルクロマン-4-カルボキシレートを使用して調製した。MS (apci) m/z = 532. 2 (M + 2H - Na)。

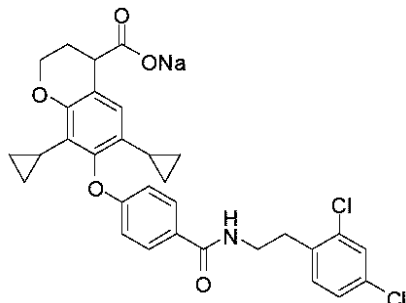
【0384】

実施例 40

6, 8-ジシクロプロピル-7- (4- (2, 4-ジクロロフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0385】

【化 85】



10

実施例 39 の方法に従い、2- (4-クロロフェニル) エタンアミンの代わりに、2- (2, 4-ジクロロフェニル) エタンアミンを使用して調製した。MS (apci) m/z = 566. 1 (M + 2H - Na)。

20

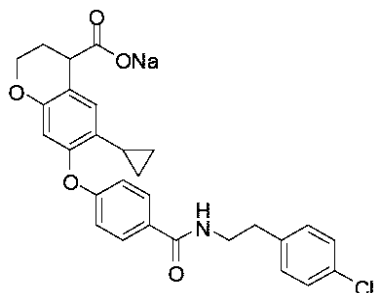
【0386】

実施例 41

7- (4- (4-クロロフェネチルカルバモイル) フェノキシ) -6-シクロプロピルクロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0387】

【化 86】



30

工程 A: エチル 7- (4- (tert-ブトキシカルボニル) -2-ニトロフェノキシ) -6-クロロクロマン-4-カルボキシレートの調製

実施例 38 の工程 B の方法に従い、エチル 8-ブロモ-6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-カルボキシレートの代わりにエチル 6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-カルボキシレートを使用して調製した。

【0388】

40

工程 B: エチル 7- (4- (tert-ブトキシカルボニル) -2-ニトロフェノキシ) -6-シクロプロピルクロマン-4-カルボキシレートの調製

トルエン (15 mL) に溶解したエチル 7- (4- (tert-ブトキシカルボニル) -2-ニトロフェノキシ) -6-クロロクロマン-4-カルボキシレート (1.38 g、2.89 mmol) の攪拌溶液に、水 (0.75 mL)、リン酸カリウム (3.06 g、14.4 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.32 g、1.16 mmol)、およびシクロプロピル硼酸 (0.74 g、8.7 mmol) を順次添加した。得られた混合物を攪拌し、三方パージ弁を備えた窒素バルーンを取り付け、フラスコを真空にし、5 度窒素で再充填した。酢酸パラジウム (II) (0.13 g、0.58 mmol) を添加し、再び、フラスコを真空にし、5 度窒素を再充填した。混合物を 110 °C に設定

50

した油浴中で窒素バルーン下、16時間攪拌した。混合物を周囲温度まで冷却し、酢酸エチル（100mL）および水（50mL）で希釈した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、95/5ヘキサン/酢酸エチルで溶離して精製し、エチル7-（4-（tert-ブトキシカルボニル）-2-ニトロフェノキシ）-6-シクロプロピルクロマン-4-カルボキシレートを黄色油として得た（0.39g、28%）。

【0389】

工程C：7-（4-（4-クロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）-6-シクロプロピルクロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

実施例38の工程C～Fの方法に従い、エチル8-ブロモ-7-（4-（tert-ブトキシカルボニル）-2-ニトロフェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートの代わりにエチル7-（4-（tert-ブトキシカルボニル）-2-ニトロフェノキシ）-6-シクロプロピルクロマン-4-カルボキシレートを使用して調製した。MS（apci）m/z = 492.1（M+2H-Na）。

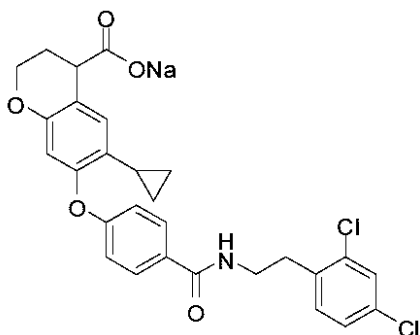
【0390】

実施例42

6-シクロプロピル-7-（4-（2,4-ジクロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0391】

【化87】



実施例41の方法に従い、2-（4-クロロフェニル）エタンアミンの代わりに2-（2,4-ジクロロフェニル）エタンアミンを使用して調製した。MS（apci）m/z = 526.1（M+2H-Na）。

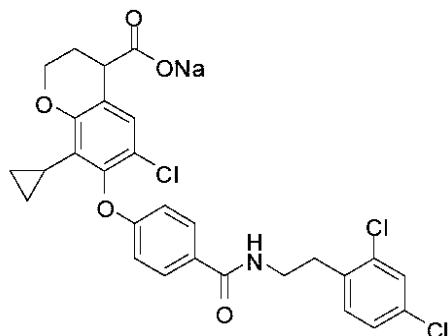
【0392】

実施例43

6-クロロ-8-シクロプロピル-7-（4-（2,4-ジクロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0393】

【化88】



工程A：エチル7-（4-（tert-ブトキシカルボニル）-2-ニトロフェノキシ）-6-クロロ-8-シクロプロピルクロマン-4-カルボキシレートの調製

トルエン（6mL）に溶解したエチル8-ブロモ-7-（4-（tert-ブトキシカル

ルボニル) - 2 - ニトロフェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボキシレート (0.59 g、1.05 mmol) の攪拌溶液に、水 (0.3 mL)、リン酸カリウム (0.67 g、3.2 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.12 g、0.42 mmol)、およびシクロプロピルボロン酸 (0.18 g、2.1 mmol) を順次添加した。得られた混合物を攪拌し、三方パージ弁を備えた窒素バルーンを取り付け、フラスコを真空にし、5度窒素で再充填した。酢酸パラジウム (II) (0.047 g、0.21 mmol) を添加し、再び、フラスコを真空にし、5度窒素を再充填した。混合物を100℃に設定した油浴中で窒素バルーン下、1.5時間攪拌した。混合物を周囲温度まで冷却し、酢酸エチル (25 mL) および水 (15 mL) で希釈した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、85/15ヘキサン/酢酸エチルで溶離して精製し、エチル7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ニトロフェノキシ)-6-クロロ-8-シクロプロピルクロマン-4-カルボキシレートを黄色油として得た (0.28 g、51%)。

【0394】

工程B：4-(6-クロロ-8-シクロプロピル-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸の調製

実施例38の工程C~Eに従い、エチル8-ブロモ-7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ニトロフェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートの代わりにエチル7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ニトロフェノキシ)-6-クロロ-8-シクロプロピルクロマン-4-カルボキシレートを使用して調製した。

【0395】

工程C：6-クロロ-8-シクロプロピル-7-(4-(2,4-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

実施例28の工程EおよびFに従い、4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸の代わりに4-(6-クロロ-8-シクロプロピル-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸を、2-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)エタンアミンの代わりに2-(2,4-ジクロロフェニル)エタンアミンを使用して調製した。MS (apci) m/z = 560.1 (M+2H-Na)。

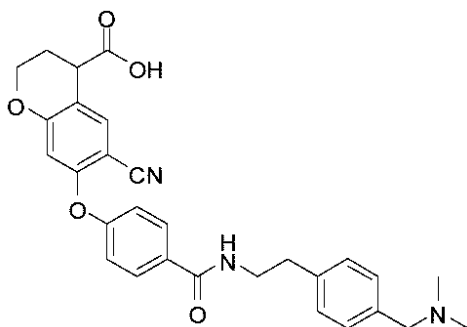
【0396】

実施例44

6-シアノ-7-(4-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【0397】

【化89】



工程A：4-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)安息香酸の調製
周囲温度のtert-ブタノール (液化、7%水、150 mL) および1 M水酸化ナトリウム (150 mL) の混合物に溶解した4-(2-アミノエチル)安息香酸塩酸塩 (10.0 g、49.6 mmol) の溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (13.0 g、59.5 mmol) を添加した。得られた溶液を周囲温度で16時間攪拌した。反応混合物

を水 (250 mL) を含む分液漏斗に移し、ヘキサン (2 x 250 mL) で洗浄した。水層を濃塩酸を用いて pH 2 未満まで酸性化した。形成した沈殿物を数分間攪拌させ、濾過により収集し、少量の水で洗浄し、真空下で乾燥させ、4-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)安息香酸を白色粉末として得た (12.5 g、収率95%)。

【0398】

工程B: tert-ブチル4-(ヒドロキシメチル)フェネチルカルバメートの調製

テトラヒドロフラン (100 mL、100 mmol) に溶解したボラン-テトラヒドロフラン複合体の1M溶液を、固体4-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)安息香酸 (12.4 g、46.7 mmol) に直接添加した。得られた溶液を周囲温度で1時間攪拌し、水 (250 mL) で注意深く反応停止処理をし、酢酸エチル (500 mL) で抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム (200 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、tert-ブチル4-(ヒドロキシメチル)フェネチルカルバメートを淡黄色油として得た (10.0 g、収率85%)。

【0399】

工程C: 4-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)ベンジルメタンスルホネートの調製

テトラヒドロフラン (50 mL) に溶解した tert-ブチル4-(ヒドロキシメチル)フェネチルカルバメート (2.51 g、9.99 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.9 mL、11 mmol) の溶液を攪拌し、氷浴中で冷却した。塩化メタンスルホン (0.85 mL、11 mmol) を何回かに分けて添加し、浴中で50分間攪拌し続けた。反応混合物を酢酸エチル (200 mL) およびブライン (200 mL) を含む分液漏斗に移した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、4-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)ベンジルメタンスルホネートを落着いた白色固体として得た (3.29 g、収率100%)。

【0400】

工程D: tert-ブチル4-((ジメチルアミノ)メチル)フェネチルカルバメートの調製

テトラヒドロフラン (50 mL) 中の4-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)ベンジルメタンスルホネート (0.33 g、1.0 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.19 mL、1.1 mmol) の攪拌懸濁液に、テトラヒドロフランに溶解したジメチルアミンの2M溶液 (5.0 mL、10 mmol) を添加した。得られた混合物を60℃に設定した油浴中で6時間攪拌した。溶液を周囲温度まで冷却し、濃縮した。残渣を酢酸エチル (20 mL) と水 (10 mL) の間で分配した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、99/1~98/2クロロホルム/(90/10メタノール/濃水酸化アンモニウム)で溶離して精製し、tert-ブチル4-((ジメチルアミノ)メチル)フェネチルカルバメートを無色油として得た (0.15 g、収率54%)。

【0401】

工程E: 2-4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)エタンアミン二塩酸塩の調製

周囲温度のジオキサン (1 mL) に溶解した tert-ブチル4-((ジメチルアミノ)メチル)フェネチルカルバメート (0.14 g、0.50 mmol) の攪拌溶液に、ジオキサンに溶解した4M塩酸溶液 (4 mL) を添加した。得られた溶液を周囲温度で30分間攪拌し、その後、濃縮し、2-4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)エタンアミン二塩酸塩を白色固体として得た (0.12 g、収率98%)。

【0402】

工程F: メチル6-シアノ-7-(4-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

周囲温度のN, N-ジメチルホルムアミド (1.4 mL) 中の、4-(6-シアノ-4-(メトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸 (0.10 g、0.28 mmol)、2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)エタンアミン二塩酸塩 (0.056 g、0.31 mmol)、およびO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.13 g、0.34 mmol) の攪拌懸濁液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.25 mL、1.4 mmol) を添加した。得られた溶液を周囲温度で60分間攪拌し、その後、水 (15 mL) と酢酸エチル (10 mL) の間で分配させた。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、90/10クロロホルム/(90/10メタノール/濃水酸化アンモニウム) で溶離して精製し、メチル6-シアノ-7-(4-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートを無色膜として得た (0.083 g、収率57%)。

10

【0403】

工程G：6-シアノ-7-(4-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

周囲温度のメタノール (1 mL) に溶解したメチル6-シアノ-7-(4-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート (83 mg、0.16 mmol) の攪拌溶液に、2 M水酸化ナトリウム溶液 (0.40 mL、0.80 mmol) を添加した。周囲温度で1時間攪拌した後、溶液を濃縮し、残留固体を水 (5 mL) に再溶解した。pHを4.5に調節し、生成物を沈殿させ、クロロホルム (5 mL) を添加した。多相混合物を数分間攪拌した後、生成物をフラスコの側面上の濃厚油として分離した。クロロホルム/水混合物をデカントして除去し、残渣を真空下で乾燥させ、6-シアノ-7-(4-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸を淡黄色のガラス状物質として得た (23 mg、収率28%)。MS (apci) m/z = 500.1 (M+H)。

20

【0404】

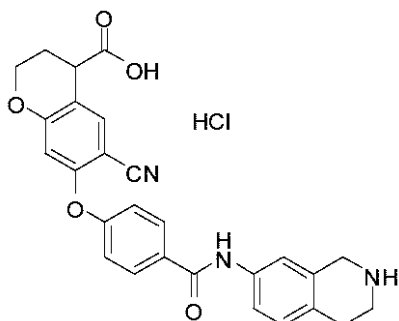
実施例45

6-シアノ-7-(4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸塩酸塩

30

【0405】

【化90】



40

工程A：7-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩の調製

濃硫酸 (70 mL) を氷-塩浴中で0℃まで冷却した。1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (96%、19.6 g、141 mmol) を35分にわたって少しずつ滴下し、温度はほとんど20℃未満であったが、時折、40℃もの高温の短い逸脱が生じた。得られた混合物を再び氷-塩浴中で0℃まで冷却し、固体硝酸カリウム (15.7 g、155 mmol) を少しずつ60分にわたって添加し、温度をほとんど5℃未満で維持したが、時折、7℃もの高温の短い逸脱が生じた。添加完了に続いて、浴を除去し、得られた混合物を一晩中、周囲温度で攪拌させた。混合物を少しずつ、2時間にわたって濃水酸化

50

アンモニウム（20 mL）に注意深く添加し、最初に、氷-塩浴中で-2℃まで冷却した。得られた混合物をクロロホルム（400 mL）で希釈し、混合物を一晩中周囲温度で攪拌した。追加の濃水酸化アンモニウムを添加し、pHを約11とした。混合物を分液漏斗に移し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、約25 gの暗赤色油を得た。この油をエタノール（100 mL）に再溶解し、得られた攪拌溶液に、濃塩酸（10 mL）を添加した。混合物は直ちに硬質固体を形成した。追加のエタノール（100 mL）および濃塩酸（10 mL）を添加し、数分間攪拌した後、得られた沈殿物を濾過により収集し、エタノールで洗浄し、空気乾燥させた。沈殿物をメタノール（200 mL）と一緒に沸騰するまで加熱し、混合物を周囲温度まで冷却させ、一晩中放置した。沈殿物を濾過により収集し、メタノールで洗浄し、真空下で乾燥させ、7-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩をオフホワイトの固体として得た（7.05 g、収率23%）。

10

【0406】

工程B：tert-ブチル7-ニトロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボキシレートの調製

周囲温度のジクロロメタン（150 mL）中の7-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩（7.00 g、32.6 mmol）の攪拌懸濁液に、トリエチルアミン（9.55 mL、68.5 mmol）を添加した。得られた溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル（7.83 g、35.9 mmol）を添加した。得られた溶液を周囲温度で90分間攪拌し、その後、濃縮した。残渣を酢酸エチル（100 mL）と1 Mクエン酸（100 mL）の間で分配させた。有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、tert-ブチル7-ニトロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボキシレートを褐色油として得た（9.43 g、収率104%）。

20

【0407】

工程C：tert-ブチル7-アミノ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボキシレートの調製

エタノール（150 mL）に溶解したtert-ブチル7-ニトロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボキシレート（9.4 g、34 mmol）の溶液を、10%の炭素上パラジウム（0.5 g）で処理し、得られた混合物をパールシェーカー上、40 psiの初期圧力で30分間水素化した。触媒をガラスマイクロファイバフィルタを通す濾過により除去し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、75/25~70/30ヘキサン/酢酸エチルで溶離して精製し、tert-ブチル7-アミノ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボキシレートを黄色油として得た（6.6 g、収率79%）。

30

【0408】

工程D：tert-ブチル7-（4-（6-シアノ-4-（メトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）ベンズアミド）-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボキシレートの調製

周囲温度のN, N-ジメチルホルムアミド（0.5 mL）に溶解した4-（6-シアノ-4-（メトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸（86 mg、0.24 mmol）の攪拌溶液に、N, N-ジメチルホルムアミドに溶解した0.6 Mの7-アザ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾール溶液（0.5 mL、0.30 mmol）、続いて固体1-エチル-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（51 mg、0.27 mmol）を添加した。得られた溶液を周囲温度で1時間攪拌した。N, N-ジメチルホルムアミド（0.5 mL）に溶解したtert-ブチル7-アミノ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボキシレート（66 mg、0.27 mmol）の溶液を添加した。得られた溶液を50℃に設定した油浴中で21時間攪拌した。溶液を周囲温度まで冷却し、水（15 mL）で希釈した。数分間攪拌した後、得られた沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させた。この粗固体をシリカゲルクロマトグラフィーにより、50/50ヘキサン/酢酸エチルで溶離して精製し、tert-ブチル7

40

50

ー（４－（６－シアノ－４－（メトキシカルボニル）クロマン－７－イルオキシ）ベンズアミド）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレートを橙色油として得た（８４ｍｇ、収率５９％）。

【０４０９】

工程Ｅ：７－（４－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イルカルバモイル）フェノキシ）－６－シアノクロマン－４－カルボン酸の調製

メタノール（１ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（０．５ｍＬ）の混合物に溶解したｔｅｒｔ－ブチル ７－（４－（６－シアノ－４－（メトキシカルボニル）クロマン－７－イルオキシ）ベンズアミド）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート（８４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、２Ｍ水酸化ナトリウム（０．３６ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を周囲温度で１時間攪拌し、その後、濃縮した。残渣を酢酸エチル（１０ｍＬ）と１Ｍ塩酸（５ｍＬ）の間に分配させた。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、７－（４－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イルカルバモイル）フェノキシ）－６－シアノクロマン－４－カルボン酸を橙色油として得た（４０ｍｇ、収率４９％）。

【０４１０】

工程Ｆ：６－シアノ－７－（４－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イルカルバモイル）フェノキシ）クロマン－４－カルボン酸塩酸塩の調製

周囲温度のジオキサン（１ｍＬ）に溶解した７－（４－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イルカルバモイル）フェノキシ）－６－シアノクロマン－４－カルボン酸（４０ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、ジオキサンに溶解した４Ｍ塩酸溶液（２ｍＬ）を添加した。得られた溶液を周囲温度で９０分間攪拌した。いくつかの暗色物質が濁った反応混合物から分離し、上清を濃縮し、６－シアノ－７－（４－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イルカルバモイル）フェノキシ）クロマン－４－カルボン酸塩酸塩を淡褐色固体として得た（３０ｍｇ、収率８４％）。ＭＳ（ａｐｃｉ） m/z ＝４７０．２（ $M-C1$ ）。

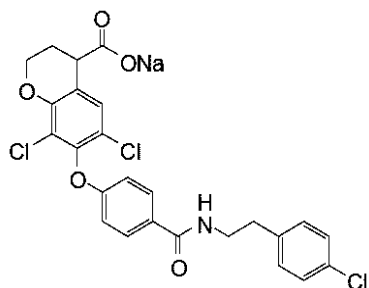
【０４１１】

実施例４６

６，８－ジクロロ－７－（４－（４－クロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン－４－カルボン酸ナトリウム

【０４１２】

【化９１】



工程Ａ：エチル ６，８－ジクロロ－７－ヒドロキシクロマン－４－カルボキシレートの調製

エチル ６－クロロ－７－ヒドロキシクロマン－４－カルボキシレート（調製１）（５０ｇ、１９４．７９ｍｍｏｌ）、ジイソブチルアミン（２．７２ｍＬ、１５．５８ｍｍｏｌ）、およびトルエン（５００ｍＬ）の混合物に、周囲温度で SO_2Cl_2 （１６．４３ｍＬ、２０４．５３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を７０℃まで１時間加熱した。混合物を水および飽和 $NaHCO_3$ 水溶液（３×１００ｍＬ）で洗浄した。有機抽出物を合わせ、ブライン（２５０ｍＬ）で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、

油を得た。粗油（約60g）をシリカゲル上（ヘキサン中EtOAcの勾配）で精製し、48.5gの標題化合物を固体として得た（86%）。

【0413】

工程B：tert-ブチル4-フルオロ-3-ニトロベンゾエートの調製

2Lの高圧容器に、4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸（25g、135mmol）、ジメチルホルムアミド（DMF）（162ml、675mmol）、およびトルエン（200ml）を添加した。容器を密閉し、100℃まで20時間加熱した。混合物を周囲温度まで冷却した。混合物を100mLのEtOAcおよび100mLの1N HClに移し、層を分離した。有機層を1N HCl、水、およびブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、中程度のフリットフィルタを通して濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上（ヘキサン中EtOAcの勾配）で精製し、5.1gの標題化合物を淡黄色固体として得た（16%）。

10

【0414】

工程C：エチル7-（4-（tert-ブトキシカルボニル）-2-ニトロフェノキシ）-6,8-ジクロロクロマン-4-カルボキシレートの調製

エチル6,8-ジクロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-カルボキシレート（35g、120.22mmol）、tert-ブチル4-フルオロ-3-ニトロベンゾエート（31.1g、128.93mmol）、K₂CO₃（24.923g、180.33mmol）、および1-メチル-2-ピロリジノン（500mL）の混合物を、アルゴンで15分間パージ（通気）した。混合物を80℃まで4時間アルゴン雰囲気下で加熱した。混合物を周囲温度まで冷却し、3リットルの水に注ぎ入れた。濃HCl（4X10ml）を添加することによりpHをpH2に調節した。HClを添加するにつれ、固体が沈殿し、ガスの発生が観察された。粗混合物を濾過し、固体をEtOAc（1リットル）に溶解した。EtOAc溶液を2N HCl溶液（200ml）、水（2X200ml）、およびブライン（200ml）で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、6.41gの標題化合物を暗色固体として得た（104%）。

20

【0415】

工程D：エチル7-（2-アミノ-4-（tert-ブトキシカルボニル）フェノキシ）-6,8-ジクロロクロマン-4-カルボキシレートの調製

エチル7-（4-（tert-ブトキシカルボニル）-2-ニトロフェノキシ）-6,8-ジクロロクロマン-4-カルボキシレート（61.593g、120.22mmol）、THF（500ml）、および飽和NH₄Cl溶液（500ml）の混合物をアルゴンで10分間パージした。Znダスト（78.612g、1202.2mmol）を添加し、混合物を周囲温度で1時間アルゴン雰囲気下で攪拌した。反応はわずかに発熱性であった。混合物をEtOAc（500ml）で希釈し、濾過した。濾過した固体をEtOAc（250ml）ですすいだ。濾液を3L分液漏斗に移した。層を分離し、有機層をブライン（250ml）で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をシリカゲル上（ヘキサン中EtOAcの勾配）で精製し、45.6gの標題化合物を油として得た（79%）。

30

【0416】

工程E：エチル7-（4-（tert-ブトキシカルボニル）フェノキシ）-6,8-ジクロロクロマン-4-カルボキシレートの調製

熱電対、冷却器、および滴下漏斗を取り付けた2Lの四つ口丸底フラスコにDMF（200ml）および亜硝酸イソブチル（30.8ml、260mmol）を添加した。混合物を70℃まで加熱した。予め加熱した混合物に、DMF（200ml）に溶解したエチル7-（2-アミノ-4-（tert-ブトキシカルボニル）フェノキシ）-6,8-ジクロロクロマン-4-カルボキシレート（50.2g、104mmol）の溶液を15分の期間にわたって添加した。反応はわずかに発熱性であり、ガス発生が観察された。混合物を70℃で1.5時間攪拌し、周囲温度まで冷却した。混合物を2リットルの水を含む分液漏斗に移した。混合物をEtOAc（500ml、2X250ml）で抽出した。抽

40

50

出物を合わせ、水（500ml、2X250ml）およびブライン（250ml）で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上（ヘキサン中EtOAcの勾配）で精製し、45.1gの標題化合物を非常に粘性の高い油として得た（93%）。

【0417】

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

エチル7-（4-（tert-ブトキシカルボニル）フェノキシ）-6，8-ジクロロクロマン-4-カルボキシレート（45.1g、96.5mmol）をジクロロメタン（500ml）に溶解した。トリフルオロ酢酸（100ml）を溶液に徐々に添加した。混合物を2時間周囲温度で攪拌した。粗混合物を濃縮し、残渣をEtOAc（500ml）に溶解した。EtOAc溶液を飽和 $NaHCO_3$ （3X100ml）およびブライン（250ml）で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、40.3gの標題化合物を淡褐色固体として得た（102%）。

【0418】

工程G：エチル6，8-ジクロロ-7-（4-（4-クロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボキシレートの調製

4-（6，8-ジクロロ-4-（エトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸（22.96g、55.832mmol）をジクロロメタン（200ml）およびDMF（0.2ml）溶解した。塩化オキサリル（8.6ml、98.585mmol）を、周囲温度で30分の期間にわたって徐々に添加した。粗混合物を減圧下で濃縮した。無水ジクロロメタン（200ml）を添加し、混合物を氷浴中で冷却した。2-（4-クロロフェニル）エチルアミン（8.5413ml、61.415mmol）およびジイソプロピルエチルアミン（11.701ml、66.999mmol）を混合物に順次添加した。混合物を氷浴中で10分間攪拌し、周囲温度まで温めた。粗混合物を1N HCl（100ml）、水（2X50ml）、およびブライン（50ml）で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、GF紙を通して濾過し、濃縮し、高真空下で2時間乾燥させた後、30.1gの淡褐色固体を得た。粗固体を熱EtOAc-ヘキサンから再結晶化させ、26.8gの標題化合物を淡褐色固体として得た（87%）。

【0419】

工程H：6，8-ジクロロ-7-（4-（4-クロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の調製

エチル6，8-ジクロロ-7-（4-（4-クロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボキシレート（26.8g、48.83mmol）を200標準強度のEtOH（50ml）-THF（170ml）に溶解した。6N NaOH溶液（12.21ml、73.25mmol）を周囲温度で混合物に添加した。混合物を1時間周囲温度で攪拌した。混合物を分液漏斗に移した。1N HCl溶液（97.66ml、97.66mmol）を分液漏斗に添加し、EtOAc（100ml）を添加した。混合物を振盪させ、層分離のために放置した。層を分離し、有機層を水およびブライン（100ml）で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、高真空下で乾燥させた後、28gの泡状褐色固体を得た。粗固体をTHF-ヘキサンから再結晶化させ、22.8gの標題化合物を白色固体として得た（89%）。

【0420】

工程I：6，8-ジクロロ-7-（4-（4-クロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

6，8-ジクロロ-7-（4-（4-クロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸（22.78g、43.26mmol）をTHF（100ml）に溶解し、MeOHに溶解した0.5M NaOMe溶液（86.52ml、43.26mmol）を周囲温度で添加した。混合物を1時間攪拌し、濃縮した。非常に濃厚な淡褐色固体が得られた。粗固体をEtOH-ヘキサンで処理し、濾過し、23.4gの標題化合物

物を白色固体として得た（99％）。MS（apci） $m/z = 520.1$ （ $M + 2H - Na$ ）。

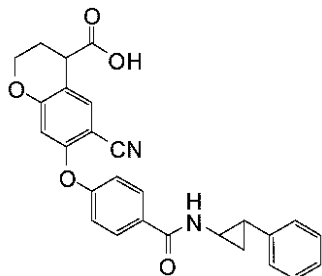
【0421】

実施例47

7-（4-（（2-フェニルシクロプロピル）カルバモイル）フェノキシ）-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸

【0422】

【化92】



10

工程A：メチル7-（4-（（2-フェニルシクロプロピル）カルバモイル）フェノキシ）-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレートの調製

ジクロロメタン（1m）に溶解した4-（6-シアノ-4-（メトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸（調製2）（21.8mg、0.0617mmol）と一滴のDMFの溶液に、塩化オキサリル（2Mジクロロメタン溶液）（0.0370ml、0.0740mmol）を添加した。ガス発生が観察された。混合物を0.5時間周囲温度で攪拌した。トリエチルアミン（0.0430ml、0.3085mmol）および2-フェニルシクロプロパンアミン、ヘミスルフェート（28.11mg、0.1542mmol）を順次混合物に添加した。混合物を17時間周囲温度で攪拌した。粗混合物をシリカゲル上（ジクロロメタン中MeOHの勾配）で精製し、25.9mgの標題化合物を薄膜として得た（90％）。

20

【0423】

工程B：7-（4-（（2-フェニルシクロプロピル）カルバモイル）フェノキシ）-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸の調製

30

メチル7-（4-（（2-フェニルシクロプロピル）カルバモイル）フェノキシ）-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレート（25.9mg、0.0553mmol）をTHF（1.5ml）に溶解し、1M LiOH-水和物水溶液（0.111ml、0.111mmol）を添加した。混合物を17時間周囲温度で攪拌した。数滴のトリフルオロ酢酸を混合物に添加し、混合物をシリカゲル上（1%酢酸を有するジクロロメタン中MeOHの勾配）で精製し、7.7mgの標題化合物を薄膜として得た（30％）。MS（apci） $m/z = 453.0$ （ $M - H$ ）。

【0424】

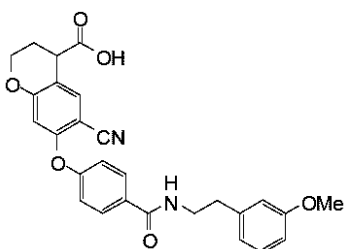
実施例48

7-（4-（（3-メトキシフェネチル）カルバモイル）フェノキシ）-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸

40

【0425】

【化93】



50

実施例 47 に従い、工程 A において 2-フェニルシクロプロパンアミンの代わりに 3-メトキシフェネチルアミンを使用して調製し、9.3 mg の標題化合物を得た (72%)。MS (apci) m/z = 470.9 (M-H)。

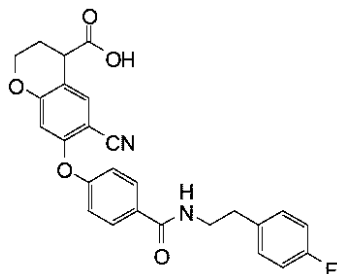
【0426】

実施例 49

7-(4-((4-フルオロフェネチル)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸

【0427】

【化94】



10

実施例 47 に従い、工程 A において 2-フェニルシクロプロパンアミンの代わりに 4-フルオロフェネチルアミンを使用して調製し、8.7 mg の標題化合物を得た (70%)。MS (apci) m/z = 458.7 (M-H)。

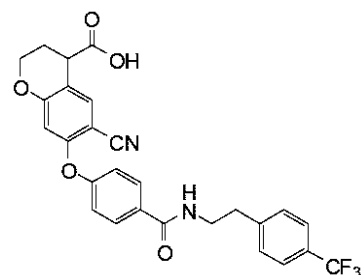
【0428】

実施例 50

7-(4-((4-(トリフルオロメチル)フェネチル)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸

【0429】

【化95】



30

実施例 47 に従い、工程 A において 2-フェニルシクロプロパンアミンの代わりに 4-トリフルオロメチルフェネチルアミンを使用して調製し、5.0 mg の標題化合物を得た (47%)。

【0430】

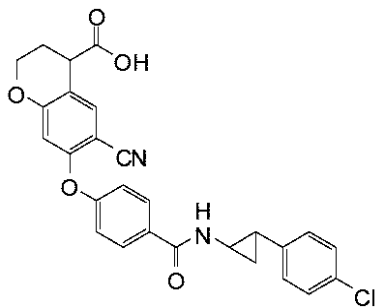
実施例 51

7-(4-((2-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸

【0431】

40

【化 9 6】



工程 A：エチル 2-（4-クロロフェニル）シクロプロパンカルボキシレートの調製
4-クロロスチレン（1.20 ml、10.0 mmol）、 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ （0.221 g、0.500 mmol）およびトルエン（20 ml）の混合物に、ジアゾ酢酸エチル（1.09 ml、10.50 mmol）を添加した。ガス発生が観察された。混合物を 80℃まで 1 時間加熱した。混合物をシリカゲル上（ヘキサン中 EtOAc の勾配）で精製し、0.216 g の標題化合物を油として得た（9%）。

10

【0432】

工程 B：2-（4-クロロフェニル）シクロプロパンカルボン酸の調製
エチル 2-（4-クロロフェニル）シクロプロパンカルボキシレート（0.210 g、0.935 mmol）を 50 ml のフラスコに入れ、EtOH（5 ml）に溶解した。MeOH 中の NaOMe（25%、0.808 g、3.74 mmol）を混合物に添加した。混合物を 17 時間還流させながら加熱し、その後、濃縮した。残渣を MeOH（10 ml）に溶解し、1 M LiOH-H₂O 溶液（3.74 ml、3.74 mmol）を添加した。メタノールを減圧下で除去した。残渣を水（10 ml）で希釈し、EtOAc（10 ml）で洗浄した。水層を 1 N HCl（10 ml）で pH 1 まで酸性化し、固体が溶液から沈殿した。混合物を EtOAc（3 X 10 ml）で抽出し、抽出物を合わせ、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、181 mg の標題化合物を固体として得た（98%）。粗固体を次の工程でさらに精製せずに使用した。

20

【0433】

工程 C：tert-ブチル 2-（4-クロロフェニル）シクロプロピルカルバメートの調製

30

2-（4-クロロフェニル）シクロプロパンカルボン酸（100 mg、0.509 mmol）、ジフェニルホスホリルアジド（0.1209 ml、0.559 mmol）、トリエチルアミン（0.106 ml、0.763 mmol）および t-BuOH（2 ml）の混合物を 90℃で、窒素雰囲気下 17 時間加熱した。混合物を濃縮し、EtOAc（20 ml）で希釈し、飽和 K₂CO₃ 溶液（10 ml）で洗浄した。EtOAc 層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、高真空下で 17 時間乾燥させ、300 mg の淡褐色固体を得た。粗固体をシリカゲル上（ヘキサン中 EtOAc の勾配）で精製し、64.7 mg の標題化合物を固体として得た（47.5%）。

【0434】

工程 D：2-（4-クロロフェニル）シクロプロパンアミン塩酸塩の調製
tert-ブチル 2-（4-クロロフェニル）シクロプロピルカルバメート（51.9 mg、0.1938 mmol）をジクロロメタン（1 ml）に溶解し、ジオキサンに溶解した 4 M HCl 溶液（0.4846 ml、1.938 mmol）を添加した。混合物を 3 時間周囲温度で攪拌し、その間に、白色固体が溶液から沈殿した。粗混合物を濃縮し、EtOAc（2 X 10 ml）で追跡した。残留微細固体を高真空下で乾燥させ、39.2 mg の標題化合物を固体として得た（99%）。

40

【0435】

工程 E：メチル 7-（4-（（2-（4-クロロフェニル）シクロプロピル）カルバモイル）フェノキシ）-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレートの調製

50

4-(6-シアノ-4-(メトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(調製2)(0.041g、0.116mmol)、1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.0245g、0.128mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(0.0195g、0.128mmol)、および1,2-ジクロロエタン(1ml)の混合物を室温で0.5時間攪拌した。1,2-ジクロロエタン(1ml)に溶解した2-(4-クロロフェニル)シクロプロパンアミン塩酸塩(0.0261g、0.128mmol)およびトリエチルアミン(0.0809ml、0.580mmol)の混合物を活性化酸混合物に添加した。混合物を周囲温度で1時間攪拌した。粗混合物を直接、シリカゲル上(ヘキサン中EtOAcの勾配)で精製し、50.7mgの標題化合物を薄膜として得た(87%)。

10

【0436】

工程F: 7-(4-(2-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸の調製
メチル7-(4-(2-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレート(50.7mg、0.101mmol)をTHF(3ml)に溶解した。1M LiOH-H₂O溶液(0.202ml、0.202mmol)を添加し、混合物を17時間周囲温度で攪拌した。HCl(ジオキサン中4M)(0.0756ml、0.302mmol)を混合物に添加した。溶液をさらに30分間攪拌し、濃縮した。残渣をシリカゲル上(1%酢酸を有するジクロロメタン中MeOHの勾配)で精製し、47mgの標題化合物を固体として得た(95%)。MS(apci)m/z=486.7(M-H)。

20

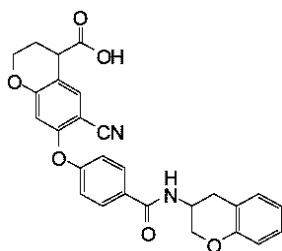
【0437】

実施例52

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

【0438】

【化97】



30

工程A: メチル7-(4-(クロマン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレートの調製

4-(6-シアノ-4-(メトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(調製2)(0.0308g、0.0871mmol)、1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.01838g、0.0958mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(0.0146g、0.095mmol)、および1,2-ジクロロエタン(1ml)の混合物を周囲温度で20分間攪拌した。クロマン-3-アミン塩酸塩(0.01780g、0.09589mmol)、トリエチルアミン(0.06075ml、0.435mmol)、および1,2-ジクロロエタン(1ml)の混合物を活性化酸に添加し、混合物を周囲温度で17時間攪拌した。粗混合物をシリカゲル上(ジクロロメタン中MeOHの勾配)で精製し、27.6mgの標題化合物を泡状膜として得た(65%)。

40

【0439】

工程B: 7-(4-(クロマン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸の調製

メチル7-(4-(クロマン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノ-3

50

、4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレート (27.6 mg、0.0570 mmol) を THF (3 ml) に溶解し、1M LiOH-H₂O 溶液 (114 μL、0.114 mmol) を添加した。混合物を17時間周囲温度で攪拌した。混合物を4M HCl ジオキサン (42.7 μL、0.171 mmol) で反応停止処理した。粗混合物をシリカゲル上 (1% 酢酸を有するジクロロメタン中 MeOH の勾配) で精製し、21.2 mg の標題化合物を白色固体として得た (79%)。MS (apci) m/z = 471.0 (M+H)。

【0440】

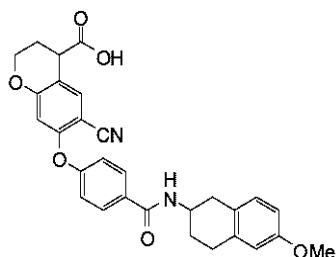
実施例 53

6-シアノ-7-(4-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

10

【0441】

【化98】



20

工程 A: メチル 7-(4-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレートの調製

4-(6-シアノ-4-(メトキシカルボニル)-クロマン-7-イルオキシ)安息香酸 (調製 2) (0.0297 g、0.0841 mmol)、1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.0177 g、0.0925 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (0.0142 g、0.0925 mmol)、および 1,2-ジクロロエタン (1 ml) の混合物を周囲温度で 20 分間攪拌した。クロマン-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン塩酸塩 (0.0197 g、0.0924 mmol)、トリエチルアミン (0.0585 ml、0.4203 mmol)、および 1,2-ジクロロエタン (1 ml) の混合物を活性化酸に添加し、混合物を周囲温度で 17 時間攪拌した。粗混合物をシリカゲル上 (ヘキササン中 MeOH の勾配) で精製し、29.5 mg の標題化合物を泡状膜として得た (69%)。

30

【0442】

工程 B: 6-シアノ-7-(4-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-クロマン-4-カルボン酸の調製

7-(4-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレート (29.5 mg、0.0576 mmol) を THF (3 ml) に溶解し、1M LiOH-H₂O 溶液 (115 μL、0.115 mmol) を添加した。混合物を 17 時間周囲温度で攪拌した。混合物を 4M HCl ジオキサン (43.2 μL、0.173 mmol) で反応停止処理した。粗混合物をシリカゲル上 (1% 酢酸を有するヘキササン中 MeOH の勾配) で精製し、28.9 mg の標題化合物を薄膜として得た (100%)。MS (apci) m/z = 499.1 (M+H)。

40

【0443】

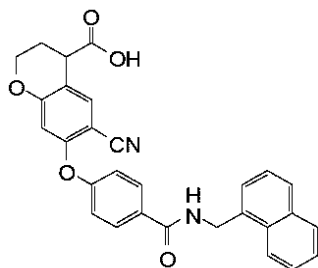
実施例 54

6-シアノ-7-(4-(ナフタレン-1-イルメチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【0444】

50

【化 9 9】



実施例 53 に従い、工程 A でクロマン-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
ナフタレン-2-アミン塩酸塩の代わりにナフタレン-1-イルメタンアミンを使用して
調製し、22.9 mg の標題化合物を薄膜として得た (92%)。MS (apci) $m/z = 476.8$ (M-H)。

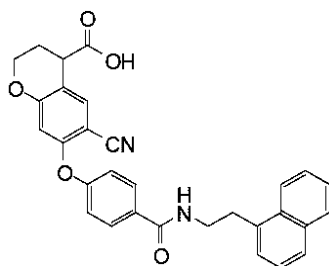
【0445】

実施例 55

6-シアノ-7-(4-(2-(ナフタレン-1-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【0446】

【化 100】



実施例 53 に従い、工程 A でクロマン-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
ナフタレン-2-アミン塩酸塩の代わりに 2-(ナフタレン-1-イル)エタンアミンを
使用して調製し、24.1 mg の標題化合物を薄膜として得た (86%)。MS (apci) $m/z = 490.9$ (M-H)。

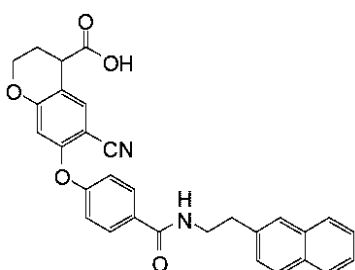
【0447】

実施例 56

6-シアノ-7-(4-(2-(ナフタレン-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【0448】

【化 101】



実施例 53 に従い、工程 A でクロマン-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
ナフタレン-2-アミン塩酸塩の代わりに 2-(ナフタレン-2-イル)エタンアミンを
使用して調製し、8.4 mg の標題化合物を薄膜として得た (49%)。MS (apci) $m/z = 490.9$ (M-H)。

【0449】

実施例 57

10

20

30

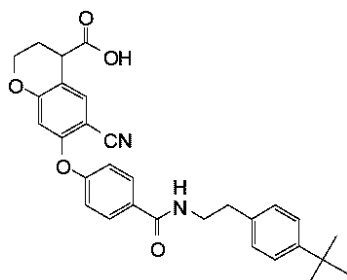
40

50

7-(4-(4-tert-ブチルフェニルカルバモイル)フェノキシ)-6-シア
ノクロマン-4-カルボン酸

【0450】

【化102】



10

実施例53に従い、工程Aでクロマン-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ
ナフタレン-2-アミン塩酸塩の代わりに2-(4-tert-ブチルフェニル)エタン
アミンを使用して調製し、18mgの標題化合物を薄膜として得た(77%)。MS(a
p c i) m/z = 499.1 (M-H)。

【0451】

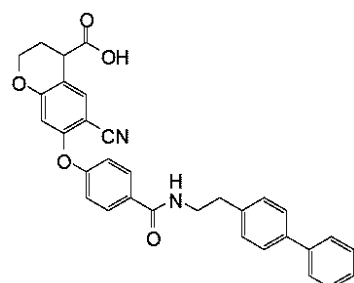
実施例58

7-(4-(2-(ビフェニル-4-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)-6-
シアノクロマン-4-カルボン酸

20

【0452】

【化103】



30

実施例53に従い、工程Aでクロマン-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ
ナフタレン-2-アミン塩酸塩の代わりに2-(ビフェニル-4-イル)エタンアミンを
使用して調製し、32.5mgの標題化合物を白色固体として得た(90%)。MS(a
p c i) m/z = 519.1 (M+H)。

【0453】

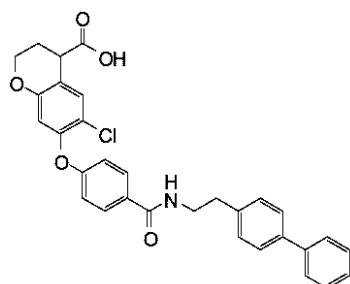
実施例59

7-(4-(2-(ビフェニル-4-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)-6-ク
ロクロマン-4-カルボン酸

【0454】

【化104】

40



工程A：エチル7-(4-(2-(ビフェニル-4-イル)エチルカルバモイル)フェノ
キシ)-6-クロクロマン-4-カルボキシレートの調製

50

ジクロロメタン（1 ml）および一滴のDMFに溶解した4-（6-クロロ-4-（エトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸（調製1）（50 mg、0.133 mmol）の溶液に、周囲温度で塩化オキサリル（ジクロロメタン中2 M）（72.985 μ L、0.145 mmol）を添加した。ガスの発生が観察された。混合物を周囲温度で30分間攪拌した。2-（ビフェニル-4-イル）エタンアミン（27.488 g、0.139 mmol）およびトリチルアミン（36.992 μ L、0.265 mmol）を添加し、混合物を1時間周囲温度で攪拌した。粗混合物をシリカゲル上（ジクロロメタン中MeOHの勾配）で精製し、62.5 mgの標題化合物を固体として得た（85%）。

【0455】

工程B：7-（4-（2-ビフェニル-4-イル）エチルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボン酸の調製

エチル7-（4-（2-ビフェニル-4-イル）エチルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボキシレート（62.5 mg、0.1124 mmol）をTHF（1 ml）に溶解し、1 M LiOH-H₂O溶液（224.8 μ L、0.2248 mmol）を添加した。混合物を3日間周囲温度で攪拌した。混合物を1 M HCl溶液（400 μ L、0.400 mmol）で反応停止処理した。粗混合物をシリカゲル上（1%酢酸を有するジクロロメタン中MeOHの勾配）で精製し、48.8 mgの標題化合物を白色固体として得た（82%）。

【0456】

工程C：7-（4-（2-ビフェニル-4-イル）エチルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

7-（4-（2-ビフェニル-4-イル）エチルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボン酸（42 mg、0.07955 mmol）をMeOH-THF（1 ml-1 ml）に溶解した。MeOHに溶解した0.5 MのNaOMe溶液（159.1 μ L、0.07955 mmol）を添加し、混合物を数分間攪拌した。粗混合物を濃縮し、EtOAcおよびジクロロメタンで追跡し、44.6 mgの標題化合物を白色固体として得た（102%）。MS（apci）m/z = 528.1（M+2H-Na）。

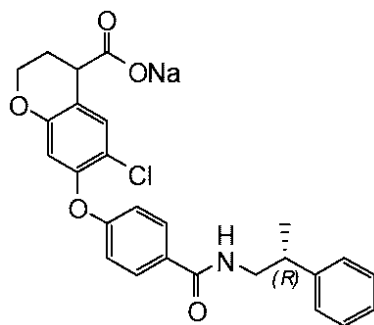
【0457】

実施例60

6-クロロ-7-（4-（（R）-2-フェニルプロピルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0458】

【化105】



実施例59に従い、工程Aで2-（ビフェニル-4-イル）エタンアミンの代わりに（R）-2-フェニルプロパン-1-アミンを使用して調製し、78.1 mgの標題化合物を白色固体として得た（99%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 8.42（t, J = 5.9 Hz, 1H）, 7.79-7.76（m, 2H）, 7.54（s, 1H）, 7.32-7.23（m, 4H）, 7.21-7.17（m, 1H）, 6.92-6.88（m, 2H）, 6.50（s, 1H）, 4.23-4.17（m, 1H）, 4.12-4.07（m, 1H）, 3.44-3.33（m, 2H）, 3.20-3

10

20

30

40

50

. 16 (m, 1H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.21 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

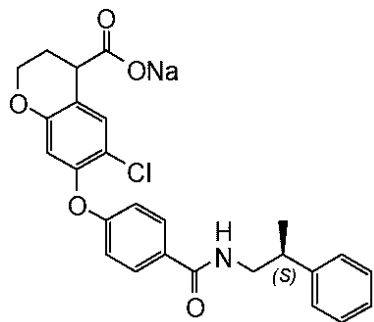
【0459】

実施例61

6-クロロ-7-(4-((S)-2-フェニルプロピルカルバモイル) フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0460】

【化106】



10

実施例59に従い、工程Aで2-(ビフェニル-4-イル)エタンアミンの代わりに (S)-2-フェニルプロパン-1-アミンを使用して調製し、79.7mgの標題化合物を白色固体として得た(97%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.42 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 4H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.92-6.88 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 1H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.21 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

20

【0461】

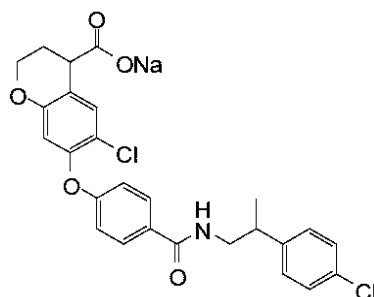
実施例62

6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)プロピルカルバモイル) フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

30

【0462】

【化107】



40

実施例59に従い、工程Aで2-(ビフェニル-4-イル)エタンアミンの代わりに p-クロロ-β-メチル-フェネチルアミン-HCl塩を使用して調製し、92.3mgの標題化合物を白色固体として得た(101%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.41 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 6.92-6.88 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.21 (d, J = 7.0 Hz,

50

3 H)。

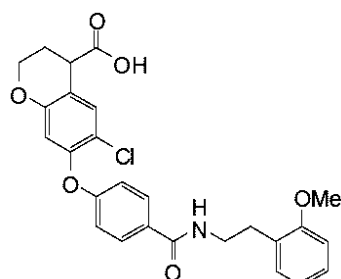
【0463】

実施例 63

6-クロロ-7-(4-(2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0464】

【化108】



10

実施例 59 に従い、工程 A で 2-(ビフェニル-4-イル)エタンアミンの代わりに 2-メトキシフェネチルアミンを使用して調製し、38.8 mg の標題化合物を白色固体として得た (107%)。MS (apci) m/z = 482.0 (M+2H-Na)。

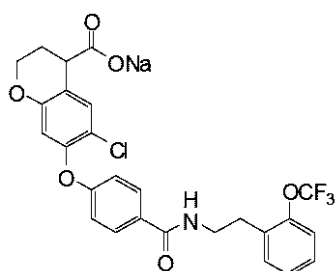
【0465】

実施例 64

6-クロロ-7-(4-(2-(トリフルオロメトキシ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0466】

【化109】



30

実施例 59 に従い、工程 A で 2-(ビフェニル-4-イル)エタンアミンの代わりに 2-(トリフルオロメトキシ)フェネチルアミンを使用して調製し、46 mg の標題化合物を白色固体として得た (101%)。MS (apci) m/z = 536.1 (M+2H-Na)。

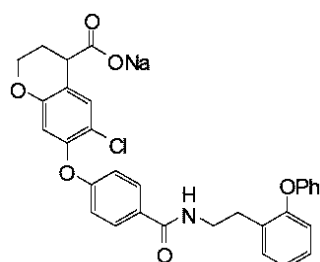
【0467】

実施例 65

6-クロロ-7-(4-(2-フェノキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0468】

【化110】



実施例 59 に従い、工程 A で 2-(ビフェニル-4-イル)エタンアミンの代わりに 2

50

ーフェノキシフェネチルアミンを使用して調製し、48.3 mgの標題化合物を白色固体として得た(111%)。MS (apci) m/z = 544.0 (M+2H-Na)。

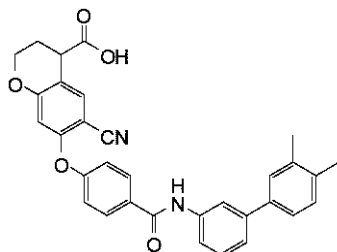
【0469】

実施例66

6-シアノ-7-(4-(3',4'-ジメチルビフェニル-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【0470】

【化111】



10

工程A：メチル6-シアノ-7-(4-(3',4'-ジメチルビフェニル-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

4-(6-シアノ-4-(メトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(調製2)(50 mg, 0.1415 mmol)、1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(32.55 mg, 0.170 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(26.01 mg, 0.170 mmol)、および1,2-ジクロロエタン(2 ml)の混合物を周囲温度で30分間攪拌した。混合物に、3',4'-ジメチルビフェニル-3-アミン塩酸塩(39.69 mg, 0.170 mmol)およびトリエチルアミン(98.62 μl, 0.707 mmol)を添加し、混合物を周囲温度で2日間攪拌した。粗混合物をシリカゲル上(ヘキサン中EtOAcの勾配)で精製し、36 mgの標題化合物を薄膜として得た(48%)。

20

【0471】

工程B：6-シアノ-7-(4-(3',4'-ジメチルビフェニル-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

メチル6-シアノ-7-(4-(3',4'-ジメチルビフェニル-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート(36 mg, 0.06759 mmol)をTHF(2 ml)に溶解し、1M LiOH-H₂O溶液(135.2 μl, 0.135 mmol)を添加した。混合物を17時間周囲温度で攪拌した。混合物を4M HClジオキサン(50.70 μl, 0.203 mmol)で反応停止処理した。粗混合物をシリカゲル上(1%酢酸を有するジクロロメタン中MeOHの勾配)で精製し、31 mgの標題化合物を薄膜として得た(90%)。MS (apci) m/z = 519.1 (M+H)。

30

【0472】

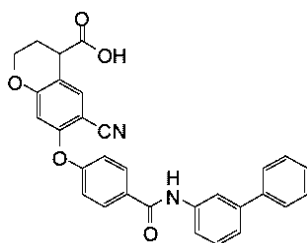
実施例67

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

40

【0473】

【化112】



50

工程 A：メチル 7-（4-（ビフェニル-3-イルカルバモイル）フェノキシ）-6-シアノクロマン-4-カルボキシレートの調製

ジクロロメタン（2 ml）に溶解した 4-（6-シアノ-4-（メトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸（調製 2）（50 mg、0.142 mmol）および一滴の DMF の溶液に、周囲温度で塩化オキサリル（ジクロロメタン中 2 M）（84.91 μ L、0.170 mmol）を添加した。ガスの発生が観察された。混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。ジクロロメタン（1 ml）に溶解したビフェニル-3-アミン（28.74 mg、0.170 mmol）およびトリエチルアミン（59.172 μ L、0.424 mmol）を活性化酸に添加した。混合物を 1 時間周囲温度で攪拌した。粗混合物をシリカゲル上（ヘキサン中 EtOAc の勾配）で精製し、55.6 mg の標題化合物を薄膜として得た（78%）。 10

【0474】

工程 B：7-（4-（ビフェニル-3-イルカルバモイル）フェノキシ）-6-シアノクロマン-4-カルボン酸の調製

THF（2 ml）に溶解したメチル 7-（4-（ビフェニル-3-イルカルバモイル）フェノキシ）-6-シアノクロマン-4-カルボキシレート（55.6 mg、0.1102 mmol）の溶液に、1 M LiOH-H₂O 溶液（220.4 μ L、0.2204 mmol）を添加した。混合物を 1 時間周囲温度で攪拌した。混合物を 4 M HCl ジオキサン（82.65 μ L、0.331 mmol）で反応停止処理した。粗混合物をシリカゲル上（1% 酢酸を有するジクロロメタン中 MeOH の勾配）で精製し、40.4 mg の標題化合物を薄膜として得た（75%）。MS（apci）m/z = 491.1（M+H）。 20

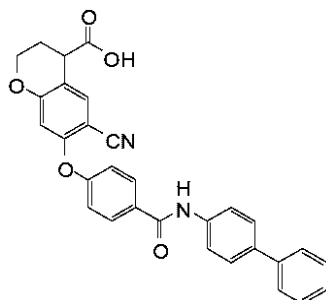
【0475】

実施例 68

7-（4-（ビフェニル-4-イルカルバモイル）フェノキシ）-6-シアノクロマン-4-カルボン酸

【0476】

【化 113】



実施例 67 に従い、ビフェニル-3-アミンの代わりにビフェニル-4-アミンを使用して調製し、41.3 mg の標題化合物を白色固体として得た（88%）。MS（apci）m/z = 489.3（M-H）。 30

【0477】

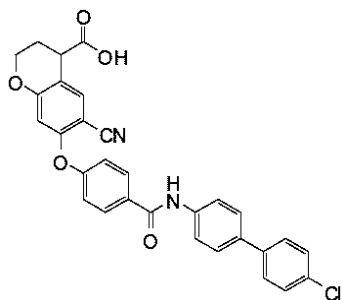
実施例 69

7-（4-（4'-クロロビフェニル-4-イルカルバモイル）フェノキシ）-6-シアノクロマン-4-カルボン酸

【0478】

40

【化 1 1 4】



実施例 67 に従い、ビフェニル-3-アミンの代わりに 4'-クロロビフェニル-4-アミンを使用して調製し、40.1 mg の標題化合物を白色固体として得た (90%)。MS (apci) m/z = 522.8 (M-H)。

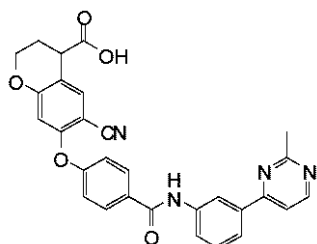
【0 4 7 9】

実施例 70

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

【0 4 8 0】

【化 1 1 5】



実施例 67 に従い、ビフェニル-3-アミンの代わりに 3-(2-メチルピリミジン-4-イル)アニリンを使用して調製し、51.5 mg の標題化合物を白色固体として得た (90%)。MS (apci) m/z = 507.3 (M+H)。

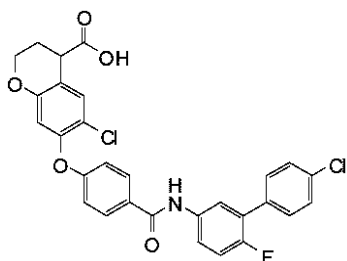
【0 4 8 1】

実施例 71

6-クロロ-7-((4-((4'-クロロ-6-フルオロビフェニル-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【0 4 8 2】

【化 1 1 6】



工程 A: エチル 7-((4-((3-ブロモ-4-フルオロフェニルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレート)の調製

4-((6-クロロ-4-((エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸 (調製 1) (0.214 g, 0.569 mmol) を 1, 2-ジクロロメタン (2 ml) に溶解し、一滴の DMF を添加した。混合物に、塩化オキサリル (ジクロロメタン中 2 M) (0.313 ml, 0.626 mmol) を添加した。ガスの発生が観察された。混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。ジクロロメタン (1 ml) に溶解した 3-ブロモ-4-フルオロアニリン (0.113 g, 0.597 mmol) およびトリチルアミン (0.158 ml, 1.138 mmol) の溶液を酸塩化物溶液に添加した。混合物を、0.5 時

10

20

30

40

50

間攪拌し、粗混合物をシリカゲル上（ヘキサン中EtOAcの勾配）で精製し、0.2656gの標題化合物を白色固体として得た（85％）。

【0483】

工程B：エチル6-クロロ-7-（4-（4'-クロロ-6-フルオロビフェニル-3-イルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボキシレートの調製

バイアル中の、エチル7-（4-（3-ブromo-4-フルオロフェニルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボキシレート（54.8mg、0.0998mmol）、4-クロロフェニルボロン酸（20.299mg、0.129mmol）、Na₂CO₃（31.75mg、0.299mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（5.769mg、0.0049mmol）、水（0.1mL）、およびトルエン（1mL）の混合物をアルゴンで数分間パージし、17時間125℃で加熱した。粗混合物をシリカゲル上（ヘキサン中EtOAcの勾配）で精製し、41.4mgの標題化合物を泡状固体として得た（71％）。

【0484】

工程C：6-シアノ-7-（4-（2',3'-ジメチルビフェニル-3-イルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の調製

エチル6-クロロ-7-（4-（4'-クロロ-6-フルオロビフェニル-3-イルカルバモイル）フェノキシ）-クロマン-4-カルボキシレート（41.4mg、0.07133mmol）、1M LiOH-H₂O溶液（142.7μL、0.1427mmol）およびTHF（1mL）の混合物を17時間周囲温度で攪拌した。混合物を1M HCl（214.0μL、0.2140mmol）で反応停止処理した。粗混合物をシリカゲル上（1％酢酸を有するジクロロメタン中MeOHの勾配）で精製し、32.9mgの標題化合物を白色固体として得た（83％）。MS（apci）m/z = 552.1（M+H）。

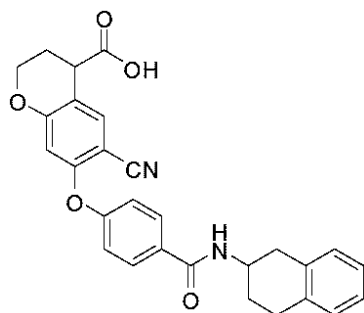
【0485】

実施例72

6-シアノ-7-（4-（1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸

【0486】

【化117】



工程A：メチル6-シアノ-7-（4-（1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボキシレートの調製

4-（6-シアノ-4-（メトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸（調製2）（10mg、0.028mmol）をDCM（500μL）で希釈し、続いて、DCM中の塩化オキサリル（2M）（0.017mL、0.034mmol）および一滴のDMFを添加した。30分間攪拌した後、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミン（8.3mg、0.057mmol）およびDIEA（0.020mL、0.11mmol）を添加した。2時間攪拌した後、反応物を直接、バイオタージ12iカートリッジ上に投入し、5％酢酸エチル／ヘキサン～100％酢酸エチルで溶離し、メチル7-（4-（（1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル）カルバモイル）フェノキシ）-6-シアノクロマン-4-カルボキシレートを得た（10mg、収

率 73%)。

【0487】

工程 B: 6-シアノ-7-(4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

メチル 7-(4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボキシレート (10 mg、0.021 mmol) を THF (500 μ L) で希釈し、続いて、NaOH (0.12 ml、0.12 mmol) およびメタノール (100 μ L) を添加した。1 時間攪拌した後、反応物を酢酸エチルおよび 2N HCl で希釈した。層を分離し、有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、7-(4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸を得た (3.0 mg、収率 31%)。MS (ESI) = 469.0 (M+H)。

10

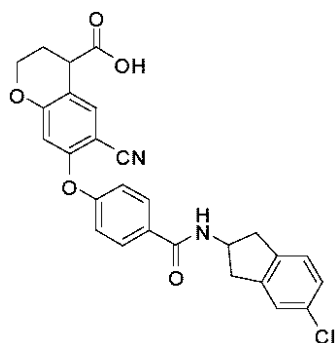
【0488】

実施例 73

7-(4-(5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸

【0489】

【化 118】



20

実施例 72 の方法に従い、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミンの代わりに 5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-アミンを使用して調製した。MS (ESI) = 489.0 (M+H)。

30

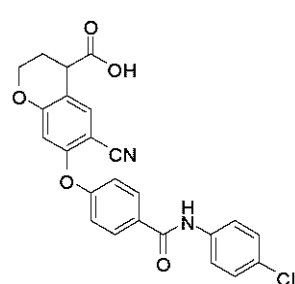
【0490】

実施例 74

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

【0491】

【化 119】



40

実施例 72 の方法に従い、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミンの代わりに 4-クロロアニリンを使用して調製した。MS (ESI) = 448.9 (M+H)。

【0492】

実施例 75

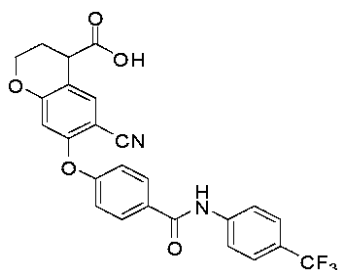
6-シアノ-7-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェニルカルバモイル)フェノ

50

キシ) クロマン-4-カルボン酸

【0493】

【化120】



10

実施例72の方法に従い、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミンの代わりに4-(トリフルオロメチル)アニリンを使用して調製した。MS (ESI) = 482.9 (M+H)。

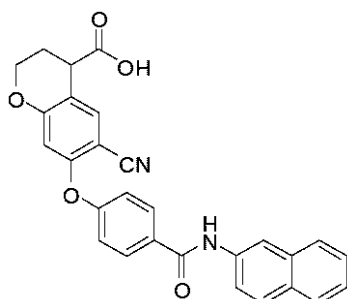
【0494】

実施例76

6-シアノ-7-(4-(ナフタレン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【0495】

【化121】



20

実施例72の方法に従い、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミンの代わりにナフタレン-2-アミンを使用して調製した。MS (ESI) = 464.9 (M+H)。

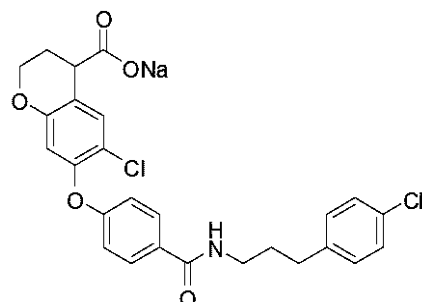
【0496】

実施例77

6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル)プロピルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0497】

【化122】



40

工程A：エチル6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル)プロピルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(調製1)(67mg, 0.18mmol)をDCM(1mL)で希釈し、続いて、DCM中の塩化オキサリル(2M)(98μl, 0.20mmol)およびDMF(1滴)を

50

添加した。10分間攪拌した後、3-(4-クロロフェニル)プロパン-1-アミン(33mg、0.20mmol)およびDIEA(68μl、0.39mmol)を添加し、反応物を周囲温度で2時間攪拌した。反応物をバイオタージ25カートリッジに直接投入し、5%酢酸エチル/ヘキサン~75%酢酸エチル/ヘキサンので溶離し、エチル6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル)プロピルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートを得た(80mg、0.15mmol、収率85%)。

【0498】

工程B: 6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル)プロピルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

エチル6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル)プロピルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート(80mg、0.15mmol)をTHF(1mL)で希釈し、続いて、NaOH(757μL、0.76mmol)およびエタノール(500μL)を添加した。2時間攪拌した後、反応物を酢酸エチルおよび2N HClで希釈した。層を分離し、有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル)プロピルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸(76mg、0.15mmol、収率100%)を得た。

【0499】

工程C: 6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル)プロピルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル)プロピルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸(76mg、0.15mmol)をTHF(500μL)で希釈し、続いて、NaOMe(304μl、0.15mmol)を添加した。2時間攪拌した後、反応物を減圧下で濃縮し、6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル)プロピルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸を得た(50mg、0.100mmol、収率66%)。MS(ESI)=500.2(M-Na+2H)。

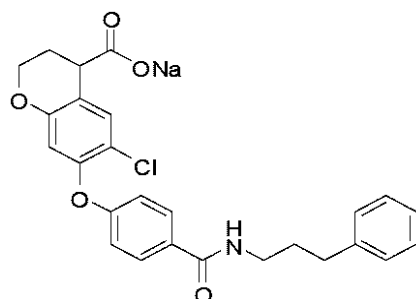
【0500】

実施例78

6-クロロ-7-(4-(3-フェニルプロピルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0501】

【化123】



実施例77の方法に従い、3-(4-クロロフェニル)プロパン-1-アミンの代わりに3-フェニルプロパン-1-アミンを使用して調製した。MS(ESI)=466.1(M-Na+2H)。

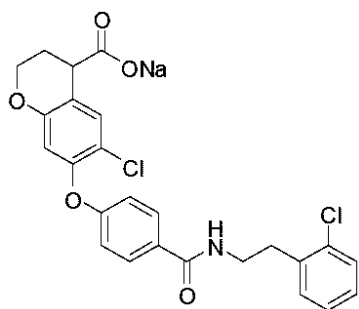
【0502】

実施例79

6-クロロ-7-(4-(2-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0503】

【化 1 2 4】



実施例 77 の方法に従い、3-(4-クロロフェニル)プロパン-1-アミンの代わりに 2-(2-クロロフェニル)エタンアミンを使用して調製した。MS (ESI) = 486.1 (M-Na+2H)。

10

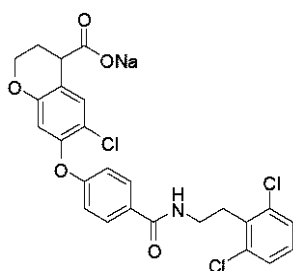
【0504】

実施例 80

6-クロロ-7-(4-(2,6-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0505】

【化 1 2 5】



20

実施例 77 の方法に従い、3-(4-クロロフェニル)プロパン-1-アミンの代わりに 2-(2,6-ジクロロフェニル)エタンアミンを使用して調製した。MS (ESI) = 520.1 (M-Na+2H)。

【0506】

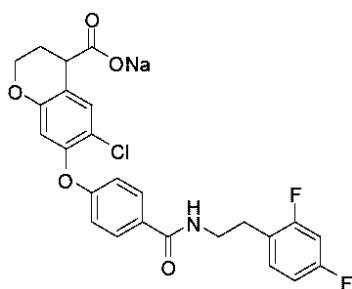
30

実施例 81

6-クロロ-7-(4-(2,4-ジフルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0507】

【化 1 2 6】



40

実施例 77 の方法に従い、3-(4-クロロフェニル)プロパン-1-アミンの代わりに 2-(2,4-ジフルオロフェニル)エタンアミンを使用して調製した。MS (ESI) = 488.1 (M-Na+2H)。

【0508】

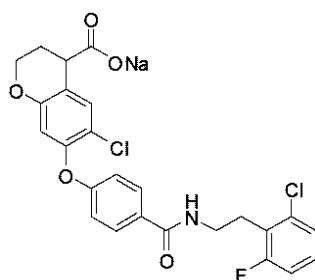
実施例 82

6-クロロ-7-(4-(2-クロロ-6-フルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

50

【0509】

【化127】



10

実施例77の方法に従い、3-(4-クロロフェニル)プロパン-1-アミンの代わりに2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エタンアミンを使用して調製した。MS (ESI) = 504.2 (M-Na+2H)。

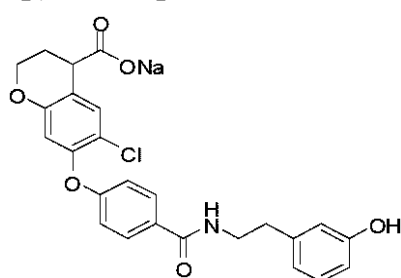
【0510】

実施例83

6-クロロ-7-(4-(3-ヒドロキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0511】

【化128】



20

実施例77の方法に従い、3-(4-クロロフェニル)プロパン-1-アミンの代わりに3-(2-アミノエチル)フェノールを使用して調製した。MS (ESI) = 468.0 (M-Na+2H)。

30

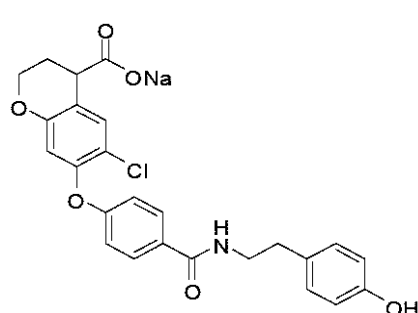
【0512】

実施例84

6-クロロ-7-(4-(4-ヒドロキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0513】

【化129】



40

実施例77の方法に従い、3-(4-クロロフェニル)プロパン-1-アミンの代わりに4-(2-アミノエチル)フェノールを使用して調製した。MS (ESI) = 468.0 (M-Na+2H)。

【0514】

実施例85

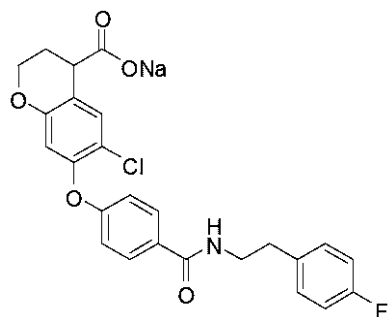
6-クロロ-7-(4-(4-フルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマ

50

ン-4-カルボン酸ナトリウム

【0515】

【化130】



10

実施例77の方法に従い、3-(4-クロロフェニル)プロパン-1-アミンの代わりに2-(4-フルオロフェニル)エタンアミンを使用して調製した。MS (ESI) = 470.1 (M-Na + 2H)。

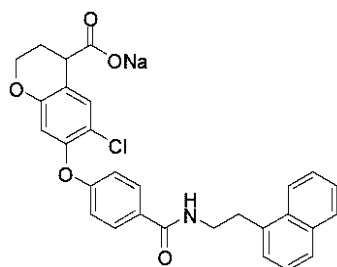
【0516】

実施例86

6-クロロ-7-(4-(2-(ナフタレン-1-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0517】

【化131】



20

実施例77の方法に従い、3-(4-クロロフェニル)プロパン-1-アミンの代わりに2-(ナフタレン-1-イル)エタンアミンを使用して調製した。MS (ESI) = 502.1 (M-Na + 2H)。

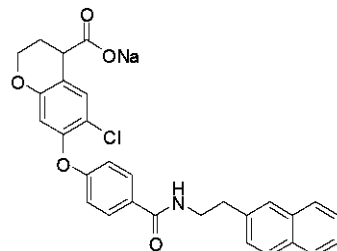
【0518】

実施例87

6-クロロ-7-(4-(2-(ナフタレン-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0519】

【化132】



30

40

実施例77の方法に従い、3-(4-クロロフェニル)プロパン-1-アミンの代わりに2-(ナフタレン-2-イル)エタンアミンを使用して調製した。MS (ESI) = 502.1 (M-Na + 2H)。

【0520】

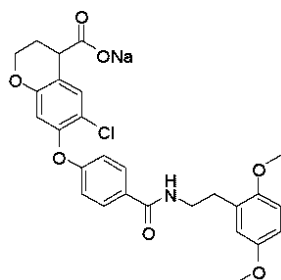
実施例88

50

6-クロロ-7-(4-(2,5-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0521】

【化133】



10

実施例77の方法に従い、3-(4-クロロフェニル)プロパン-1-アミンの代わりに2-(2,5-ジメトキシフェニル)エタンアミンを使用して調製した。MS (ESI) = 512.0 (M-Na+2H)。

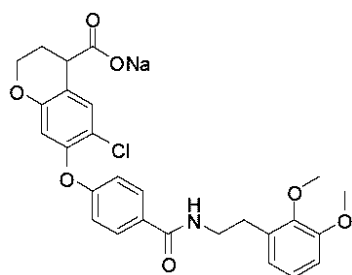
【0522】

実施例89

6-クロロ-7-(4-(2,3-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0523】

【化134】



20

実施例77の方法に従い、3-(4-クロロフェニル)プロパン-1-アミンの代わりに2-(2,3-ジメトキシフェニル)エタンアミンを使用して調製した。MS (ESI) = 512.0 (M-Na+2H)。

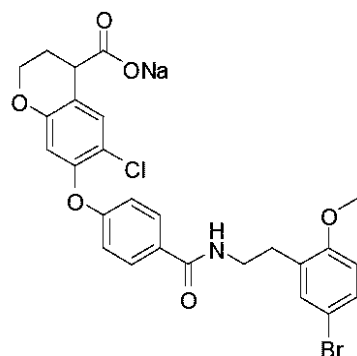
【0524】

実施例90

7-(4-(5-ブロモ-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0525】

【化135】



40

実施例77の方法に従い、3-(4-クロロフェニル)プロパン-1-アミンの代わりに2-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)エタンアミンを使用して調製した。MS (

50

ESI) = 562.0 (M-Na+2H)。

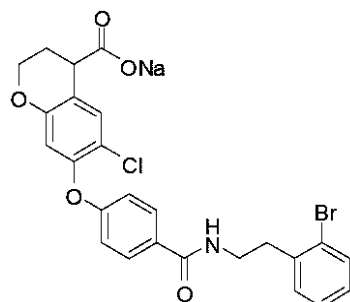
【0526】

実施例 91

7-(4-(2-ブロモフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0527】

【化136】



10

実施例 77 の方法に従い、3-(4-クロロフェニル)プロパン-1-アミンの代わりに 2-(2-ブロモフェニル)エタンアミンを使用して調製した。MS (ESI) = 530.0 (M-Na+2H)。

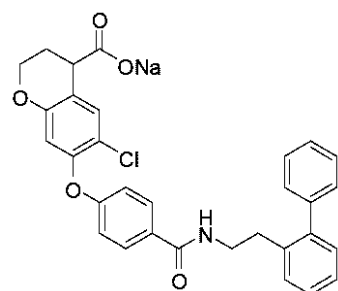
【0528】

実施例 92

7-(4-(2-(ビフェニル-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0529】

【化137】



30

工程 A: エチル 7-(4-(2-ブロモフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートの調製

4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸 (調製 1) (200 mg、0.531 mmol) を DCM (3 mL) で希釈し、続いて、DCM 中の塩化オキサリル (2 M) (292 μl、0.584 mmol) および DMF (1 滴) を添加した。20 分間攪拌した後、2-(2-ブロモフェニル)エタンアミン (117 g、0.584 mmol) および DIEA (203 μl、1.17 mmol) を添加し、反応物を周囲温度で 12 時間攪拌した。反応物をバイオタージ 25 カートリッジに直接投入し、5% 酢酸エチル/ヘキサン~75% 酢酸エチル/ヘキサンの溶離で溶離し、エチル 7-(4-(2-ブロモフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートを得た (268 mg、0.480 mmol、収率 90.3%)。

40

【0530】

工程 B: エチル 7-(4-(2-(ビフェニル-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートの調製

エチル 7-(4-(2-ブロモフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレート (29 mg、0.052 mmol、収率 79%)、フェニル硼酸 (10 mg、0.086 mmol)、Na₂CO₃ (21 mg、0.20 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (7.7 mg、0.0066 mmol) をバイアル中で

50

合わせ、ジオキサン（800 μ L）で希釈し、アルゴンでパージし、密閉し、110℃まで加熱し、12時間攪拌した。反応物を冷却させ、直接バイオタージ25カートリッジ上に投入し、5%酢酸エチル/ヘキサン～70%酢酸エチル/ヘキサンで溶離しエチル7-（4-（2-（ビフェニル-2-イル）エチルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートを得た（29mg、0.052mmol、収率79%）。

【0531】

工程C：7-（4-（2-（ビフェニル-2-イル）エチルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボン酸の調製

エチル7-（4-（2-（ビフェニル-2-イル）エチルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボキシレート（29mg、0.052mmol）をTHF（1mL）で希釈し、続いて、NaOH（261 μ L、0.26mmol）およびエタノール（500 μ L）を添加した。2時間攪拌した後、反応物を酢酸エチルおよび2N HClで希釈した。層を分離し、有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、7-（4-（2-（ビフェニル-2-イル）エチルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボン酸を得た（26mg、0.049mmol、収率94%）。

【0532】

工程D：7-（4-（2-（ビフェニル-2-イル）エチルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

7-（4-（2-（ビフェニル-2-イル）エチルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボン酸（26mg、0.049mmol）をTHF（500 μ L）で希釈し、続いて、NaOMe（98 μ L、0.049mmol）を添加した。2時間攪拌した後、反応物を濃縮し、高真空下に12時間置き、7-（4-（2-（ビフェニル-2-イル）エチルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボン酸ナトリウムを白色泡として得た（15mg、0.028mmol、収率58%）。MS（ESI）= 528.2（M-Na+2H）。

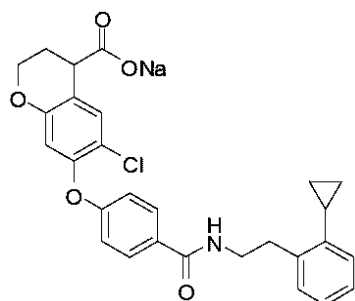
【0533】

実施例93

6-クロロ-7-（4-（2-シクロプロピルフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0534】

【化138】



実施例92の方法に従い、工程Bのフェニルボロン酸をシクロプロピルボロン酸と置換して調製した。MS（ESI）= 492.0（M-Na+2H）。

【0535】

実施例94

6-クロロ-7-（4-（2-（4'-クロロビフェニル-2-イル）エチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0536】

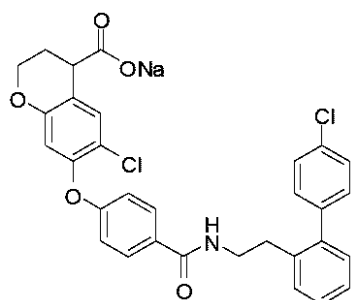
10

20

30

40

【化 1 3 9】



実施例 9 2 の方法に従い、工程 B のフェニルボロン酸を 4-シクロフェニルボロン酸と置換して調製した。MS (ESI) = 562.1 (M-Na+2H)。

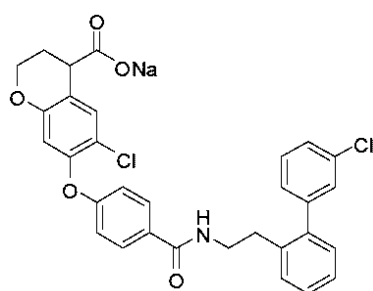
【0 5 3 7】

実施例 9 5

6-クロロ-7-(4-(2-(3'-クロロビフェニル-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0 5 3 8】

【化 1 4 0】



実施例 9 2 の方法に従い、工程 B のフェニルボロン酸を、工程 B で 3-クロロフェニルボロン酸と置換して調製した。MS (ESI) = 562.1 (M-Na+2H)。

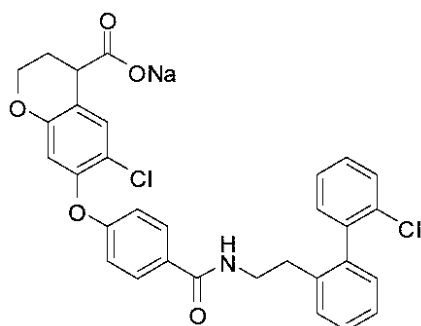
【0 5 3 9】

実施例 9 6

6-クロロ-7-(4-(2-(2'-クロロビフェニル-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0 5 4 0】

【化 1 4 1】



実施例 9 2 の方法に従い、工程 B のフェニルボロン酸を、2-クロロフェニルボロン酸と置換して調製した。MS (ESI) = 562.1 (M-Na+2H)。

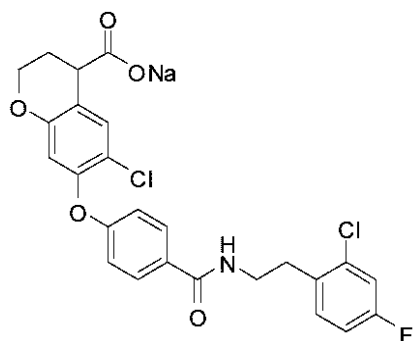
【0 5 4 1】

実施例 9 7

6-クロロ-7-(4-(2-クロロ-4-フルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0 5 4 2】

【化 1 4 2】



10

工程 A：2-（2-クロロ-4-フルオロフェニル）エタンアミンの調製

2-（2-クロロ-4-フルオロフェニル）アセトアミド（400mg、2.13mmol）を THF（2mL）で希釈し、窒素下に置き、0℃まで冷却した。LAH（4264μL、4.26mmol）を滴下し、反応物を3時間還流させた。反応物を0℃まで冷却し、160μLの水、160μLの15% NaOH、および530μLの水で反応停止処理した。30分間攪拌した後、反応物を濾過し、濃縮した。材料をバイオタージ25カラムを用い、2% NH₄OH / 10% メタノール / DCM で溶離して精製し、2-（2-クロロ-4-フルオロフェニル）エタンアミンを得た（60mg、0.346mmol、収率16.2%）。

【0 5 4 3】

20

工程 B：6-クロロ-7-（4-（2-クロロ-4-フルオロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

実施例77の方法に従い、3-（4-クロロフェニル）プロパン-1-アミンの代わりに2-（2-クロロ-4-フルオロフェニル）エタンアミンを使用して調製した。MS（ESI）= 504.1（M-Na+2H）。

【0 5 4 4】

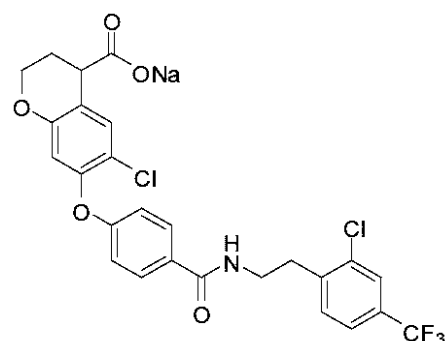
実施例98

6-クロロ-7-（4-（2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）フェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0 5 4 5】

30

【化 1 4 3】



40

工程 A：2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの調製

2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）ベンズニトリル（500mg、2.43mmol）をトルエン（3mL）で希釈し、窒素下に置き、-78℃まで冷却した。DIBAL-H（4865μL、4.86mmol）を滴下し、反応物を1時間攪拌した。反応物を0℃まで温め、酢酸（2mL）、続いて10mLの水を添加した。2時間攪拌した後、反応物を酢酸エチルで2度抽出し、ロッシェル塩で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。材料をバイオタージ25カートリッジを用い、100%ヘキサン～20% DCM / ヘキサンの勾配を流して精製し、2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドを透明油として得た（400mg、1.92mmol、収率78.8%）。

50

【0546】

工程B：(E)-2-クロロ-1-(2-ニトロビニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンの調製

2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(400mg、1.92mmol)をニトロメタン(727μl、13.4mmol)で希釈し、続いて、メチルアミン塩酸塩(77.7mg、1.15mmol)および酢酸ナトリウム(94.4mg、1.15mmol)を添加した。12時間攪拌した後、反応物を直接バイオタージ25カートリッジ上に投入し、5%酢酸エチル/ヘキサン〜50%酢酸エチル/ヘキサンの溶離し、(E)-2-クロロ-1-(2-ニトロビニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンを得た(160mg、0.636mmol、収率33.2%)。

10

【0547】

工程C：2-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタンアミンの調製

(E)-2-クロロ-1-(2-ニトロビニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(160mg、0.636mmol)をTHF(1mL)で希釈し、窒素下に置き、0℃まで冷却した。LAH(2544μL、2.54mmol)を滴下し、反応物を5時間攪拌し、周囲温度まで温めた。反応物を0℃まで冷却し、100μLの水、100μLの15%NaOH、および300μLの水で反応停止処理した。1時間攪拌した後、酢酸エチルおよびMgSO₄を添加した。反応混合物を濾過し、濃縮して、2-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタンアミンを得た(60mg、0.268mmol、収率42.2%)。

20

工程D：6-クロロ-7-(4-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

実施例77の方法に従い、3-(4-クロロフェニル)プロパン-1-アミンの代わりに2-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタンアミンを使用して調製した。MS(ESI)=554.1(M-Na+2H)。

【0548】

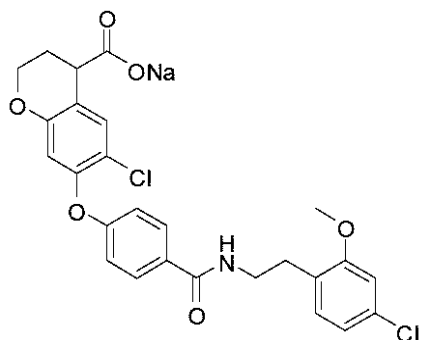
実施例99

6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

30

【0549】

【化144】



40

工程A：4-クロロ-2-メトキシベンズアルデヒドの調製

4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド(300mg、1.89mmol)をNaOMe(3784μL、1.89mmol)(メタノール溶液)で希釈し、50℃まで加熱し、3時間攪拌した。反応物を半分に濃縮し、バイオタージ25カートリッジ上に直接投入し、5%酢酸エチル/ヘキサンで溶離し、4-クロロ-2-メトキシベンズアルデヒドを得た(250mg、1.47mmol、収率77.5%)。

【0550】

工程B：(E)-4-クロロ-2-メトキシ-1-(2-ニトロビニル)ベンゼンの調製

50

4-クロロ-2-メトキシベンズアルデヒド (250 mg、1.47 mmol) をニトロメタン (556 μ L、10.3 mmol) で希釈し、続いて、メチルアミン塩酸塩 (59.4 mg、0.879 mmol) および酢酸ナトリウム (72.1 mg、0.879 mmol) を添加した。12時間攪拌した後、反応物をバイオタージ25カートリッジ上に直接投入し、5%酢酸エチル/ヘキサンで溶離し、(E)-4-クロロ-2-メトキシ-1-(2-ニトロビニル)ベンゼンを得た (245 mg、1.15 mmol、収率78.3%)。

【0551】

工程C：2-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)エタンアミンの調製

(E)-4-クロロ-2-メトキシ-1-(2-ニトロビニル)ベンゼン (245 mg、1.15 mmol) をTHF (1 mL) で希釈し、窒素下に置き、0℃まで冷却した。LAH (4588 μ L、4.59 mmol) を滴下し、反応物を5時間攪拌し、周囲温度まで温めた。反応物を0℃まで冷却し、174 μ Lの水、174 μ Lの15% NaOH、および522 μ Lの水で反応停止処理した。1時間攪拌した後、酢酸エチルおよびMgSO₄を添加した。反応混合物を濾過し、濃縮し、2-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)エタンアミンを得た (160 mg、0.862 mmol、収率75.1%)。

【0552】

工程D：6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

実施例77の方法に従い、3-(4-クロロフェニル)プロパン-1-アミンの代わりに2-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)エタンアミンを使用して調製した。MS (ESI) = 515.9 (M-Na+2H)。

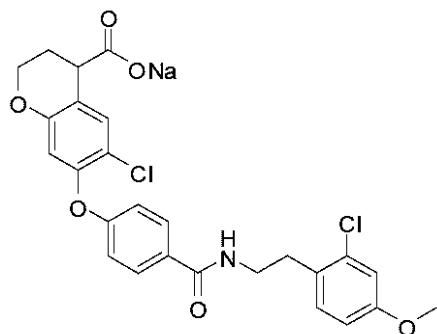
【0553】

実施例100

6-クロロ-7-(4-(2-クロロ-4-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0554】

【化145】



実施例99の方法に従い、工程Aにおいて4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドの代わりに2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒドを使用して調製した。MS (ESI) = 515.9 (M-Na+2H)。

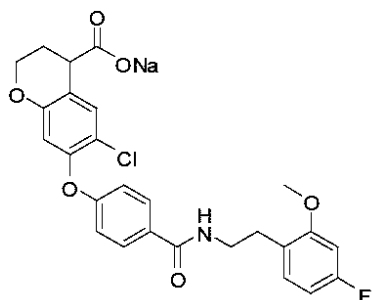
【0555】

実施例101

6-クロロ-7-(4-(4-フルオロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0556】

【化 1 4 6】



実施例 99 に従い、工程 A において 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドの代わりに 2, 4-ジフルオロベンズアルデヒドを使用して調製した。MS (ESI) = 500.1 (M-Na+2H)。

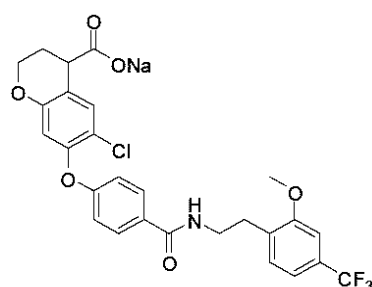
【0 5 5 7】

実施例 102

6-クロロ-7-(4-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0 5 5 8】

【化 1 4 7】



実施例 99 に従い、工程 A において 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドの代わりに 2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを使用して調製した。MS (ESI) = 550.0 (M-Na+2H)。

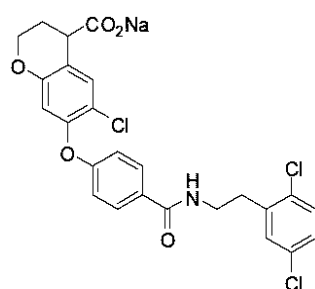
【0 5 5 9】

実施例 103

6-クロロ-7-(4-(2, 5-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0 5 6 0】

【化 1 4 8】



実施例 72 の方法に従い、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミンの代わりに 2, 5-ジクロロフェネチルアミンを使用して調製した。MS (apci) m/z = 520 (M+2H-Na)。

【0 5 6 1】

実施例 104

6-クロロ-7-(4-(5-クロロ-2-フルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

10

20

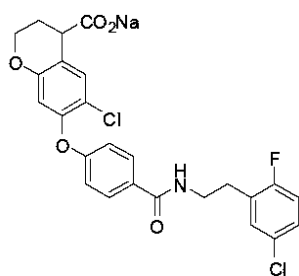
30

40

50

【0562】

【化149】



10

実施例72の方法に従い、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミンの代わりに5-クロロ-2-フルオロフェネチルアミンを使用して調製した。MS (apci) $m/z = 502$ ($M + 2H - Na$)。

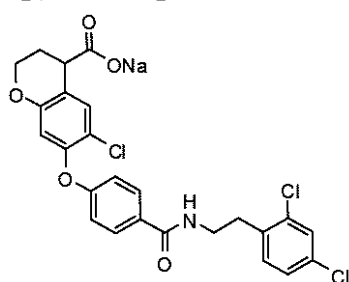
【0563】

実施例105

6-クロロ-7-(4-(2,4-ジクロロフェネチルカルバモイル)-フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0564】

【化150】



20

工程A：エチル6-クロロ-7-(4-(2,4-ジクロロフェネチルカルバモイル)-フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸を、8滴のDMFを含む700mLのジクロロメタンに溶解し、5℃まで冷却した。塩化オキサリル(31mL、355mmol)を、10mLのジクロロメタンに溶解した溶液として20分にわたり、反応温度を8℃~11℃の間に維持しながら滴下した。周囲温度で20時間攪拌した後、溶液を0℃まで冷却し、2,4-ジクロロフェネチルアミン(55mL、365mmol)を、20mLのジクロロメタンに溶解した溶液として20分にわたり、反応温度を10℃未満に維持しながら滴下した。得られた濃厚なクリーム色のスラリーに、ジイソプロピルエチルアミン(70mL、402mmol)を20分にわたり、反応温度を10℃未満に維持しながら滴下した。周囲温度で3時間後、反応混合物を2Lのジクロロメタンで希釈し、3×500mLの1N HCl、2×500mLの水、および2×500mLのブラインで順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して178gの粗エチル6-クロロ-7-(4-(2,4-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートを得た。粗材料を熱酢酸エチル中でスラリー化し、周囲温度まで冷却し、固体を収集し、20%酢酸エチルを含むヘキサンで洗浄した。白色固体を高真空下で乾燥させ、エチル6-クロロ-7-(4-(2,4-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートを得た(145g、収率80%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.12 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.21-4.29 (m, 4H), 3.67-3.75 (m, 3H), 3.05 (t, J = 6.7

30

40

50

H z, 2 H), 2.30–2.35 (m, 1 H), 2.05–2.14 (m, 1 H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)。

【0565】

工程B：6-クロロ-7-（4-（2, 4-ジクロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の調製

エチル 6-クロロ-7-（4-（2, 4-ジクロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボキシレート（220 g、401 mmol）を、1.8 LのTHF：EtOHの2：1混合物に溶解した。溶液に、4N NaOH（150 mL、600 mmol）を添加し、反応物を周囲温度で2時間攪拌した。混合物を濃縮して固体残渣とし、1 Lの水で希釈し、1N HCl（700 mL、700 mmol）を添加した。得られた白色固体を濾過により収集し、2 Lの水で洗浄した。白色固体を高真空下で乾燥させ、6-クロロ-7-（4-（2, 4-ジクロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸を得た（207 g、収率99%）。MS（apci）m/z = 520（M-H）。

10

【0566】

工程C：6-クロロ-7-（4-（2, 4-ジクロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

6-クロロ-7-（4-（2, 4-ジクロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸（4.50 g、8.64 mmol）を25 mLのMeOHに溶解し、0℃まで冷却した。メタノールに溶解した0.5Mのナトリウムメトキシド溶液（17.3 mL、8.64 mmol）をその後添加し、冷浴を除去した。周囲温度で1時間攪拌した後、溶液を濃縮して残渣とした。残渣を50 mLのヘキサンと混合し、1時間攪拌した。得られた沈澱物を濾過により収集し、高真空下で乾燥させ、標題化合物を得た。ヘキサン処理を繰り返し、得られた白色粉末を高真空下、65℃で乾燥させ、6-クロロ-7-（4-（2, 4-ジクロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウムを得た（4.7 g、収率100%）。MS（apci）m/z = 518（M+2H-Na）。

20

【0567】

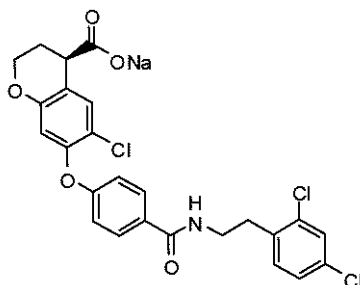
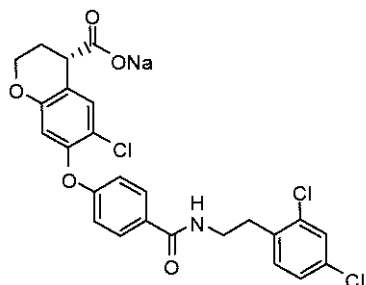
実施例106

6-クロロ-7-（4-（2, 4-ジクロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2およびナトリウム塩の調製

30

【0568】

【化151】



40

工程A：6-クロロ-7-（4-（2, 4-ジクロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体の分離

6-クロロ-7-（4-（2, 4-ジクロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸（実施例105、200 g）をエタノール（21 mg/mL）に溶解した。材料を、CHIRALCEL（登録商標）OJ-Hカラム（3×15 cm）を使用する超臨界流体クロマトグラフィーにより、35%エタノール／二酸化炭素、100 barで溶離し、3 mLの注入および140 mL／分の流速を使用して分離した。ピーク2を含む画分を収集し、揮発成分を除去して、6-クロロ-7-（4-（2, 4-ジクロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体

50

2を得た(100g、収率50%)。MS (apci) m/z = 520 (M-H)。旋光度: $[\alpha]^{25}_D = -14^\circ$ (c = 1.00, MeOH)。

【0569】

工程B: 6-クロロ-7-(4-(2,4-ジクロロフェネチルカルバモイル)-フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの鏡像異性体2のナトリウム塩の調製

6-クロロ-7-(4-(2,4-ジクロロフェネチルカルバモイル)-フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸(ピーク2、32.4g、57.9mmol)を300mLのMeOHに溶解し、0℃まで冷却し、ナトリウムメトキシド(MeOH中0.50M)(116mL、58mmol)を添加した。混合物を周囲温度で1時間攪拌し、濃縮して固体残渣とした。残渣を800mLのヘキサンと共に20分間攪拌し、固体を濾過により収集し、過剰のヘキサンで洗浄した。白色固体を高真空下、60~65℃で3時間乾燥させ、ピーク2、6-クロロ-7-(4-(2,4-ジクロロフェネチルカルバモイル)-フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの鏡像異性体2のナトリウム塩を得た(31.4g、収率99%)。MS (apci) m/z = 522 (M+2H-Na)。

【0570】

工程Aで記載したキラル分離中、ピーク1を単離し、6-クロロ-7-(4-(2,4-ジクロロフェネチルカルバモイル)-フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体1を得た。ラセミ材料と比較してCHIRALPAK(登録商標)QD-AXカラムを用いて測定すると、キラル純度(ee)は98%超であった。鏡像異性体1のナトリウム塩をその後、工程Bで記載したように調製した。MS (apci, neg) m/z = 520 (M-H)。鏡像異性体1のナトリウム塩は、実施例Aで記載したアッセイ法で試験すると、鏡像異性体2のナトリウム塩よりも活性が低いことがわかった。

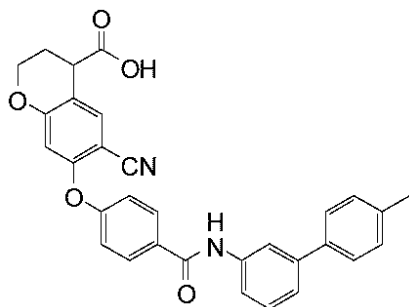
【0571】

実施例107

6-シアノ-7-(4-(4'-メチルビフェニル-3-イルカルバモイル)-フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【0572】

【化152】



工程A: メチル6-シアノ-7-(4-(4'-メチルビフェニル-3-イルカルバモイル)-フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

バイアル中に、メチル6-シアノ-7-(4-(3-ヨードフェニルカルバモイル)-フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート(調製3)(56mg、0.1010mmol)、p-トリルボロン酸(17.855mg、0.1313mmol)、Na₂CO₃(32.121mg、0.3030mmol)、トルエン(1mL)および水(0.1mL)を入れた。混合物をアルゴンで数分間脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(5.836mg、0.005mmol)を添加し、バイアルを密閉した。混合物を100℃で24時間攪拌した。粗混合物をシリカゲル(ヘキサン中EtOAcの勾配)上で精製し、33.1mgの標題化合物を泡状固体として得た(63%)。

【0573】

工程B: 6-シアノ-7-(4-(4'-メチルビフェニル-3-イルカルバモイル)-フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

メチル7-(4-(4'-メチルビフェニル-4-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボキシレート(33mg、0.063mmol)、1M LiOH-H₂O溶液(127.3μl、0.127mmol)、およびTHF(1.5ml)を17時間周囲温度で攪拌した。混合物を4M HClジオキサン(47.73μl、0.190mmol)で反応停止処理した。粗混合物をシリカゲル(1%酢酸を有するジクロロメタン中MeOHの勾配)上で精製し、29.8mgの標題化合物を白色固体として得た(93%)。MS(apci)m/z=505.1(M+H)。

【0574】

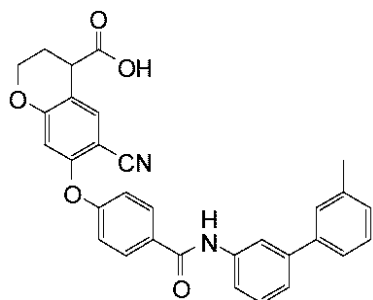
実施例108

6-シアノ-7-(4-(3'-メチルビフェニル-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

10

【0575】

【化153】



20

実施例107に従い、p-トリルボロン酸の代わりにm-トリルボロン酸を使用して調製し、26.9mgの標題化合物を白色固体として得た(82%)。MS(apci)m/z=505.1(M+H)。

【0576】

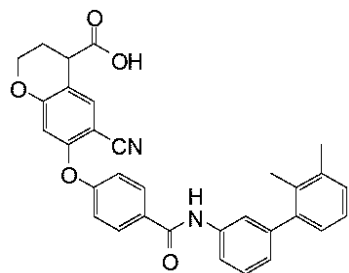
実施例109

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

【0577】

【化154】

30



工程A：メチル6-シアノ-7-(4-(2',3'-ジメチルビフェニル-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

40

バイアル中に、メチル6-シアノ-7-(4-(3-ヨードフェニルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート(調製3)(56mg、0.101mmol)、2,3-ジメチルフェニルボロン酸(19.70mg、0.131mmol)、Na₂CO₃(32.12mg、0.303mmol)、トルエン(1ml)および水(0.1ml)を入れた。混合物をアルゴンで数分間脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(5.836mg、0.0050mmol)を添加し、バイアルを密閉した。混合物を100℃で17時間攪拌した。粗混合物をシリカゲル(ヘキサン中EtOAcの勾配)上で精製し、33.4mgの標題化合物を薄膜として得た(64%)。

【0578】

50

工程B：6-シアノ-7-(4-(2',3'-ジメチルビフェニル-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

メチル7-(4-(2',3'-ジメチルビフェニル-4-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボキシレート(34.4mg、0.0645mmol)、1M LiOH-H₂O溶液(129.7μL、0.129mmol)、およびTHF(1.5mL)の混合物を17時間周囲温度で攪拌した。混合物を1M HCl(193.8μL、0.194mmol)で反応停止処理した。粗混合物をシリカゲル(1%酢酸を有するジクロロメタン中MeOHの勾配)上で精製し、25.2mgの標題化合物を白色固体として得た(75%)。MS(apci)m/z=519.1(M+H)。

【0579】

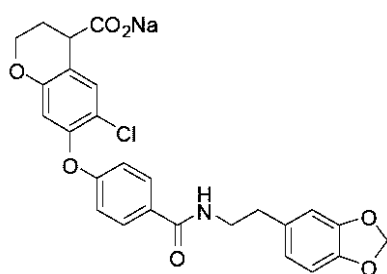
10

実施例110

7-(4-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0580】

【化155】



20

工程A：エチル7-(4-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートの調製

DMF(0.1M)に溶解した2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)エタンアミン(32.9mg、0.199mmol)を、周囲温度で、4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(調製1)(1327μL、0.133mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(30.5mg、0.159mmol)、および1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(5.42mg、0.0398mmol)で順次処理した。16時間後、反応物を直接シリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル-ヘキサンの勾配(20%~80%)で溶離し、標題化合物を白色固体として得た(65mg、0.124mmol、収率93.5%)。

【0581】

30

工程B：7-(4-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸の調製

エチル7-(4-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレート(65mg、0.124mmol)を2:1のテトラヒドロフラン-エタノールに溶解し、周囲温度にて1.0モル水酸化ナトリウム(496μL、0.496mmol)で処理した。3時間後、反応物を酢酸エチルで希釈し、1.0モル塩酸(521μL、0.521mmol)で中和し、飽和塩化ナトリウム水溶液間で分配させた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、高真空下で乾燥させ、標題化合物を固体として得た(61mg、0.123mmol、収率99.2%)。

40

【0582】

工程C：7-(4-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

4:1のテトラヒドロフラン-メタノール中0.1モルの、7-(4-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)-6-ク

50

ロクロマン-4-カルボン酸 (60 mg、0.12 mmol) を、周囲温度にてナトリウムメタノレート (242 μ l、0.12 mmol) で処理した。15分後、溶媒を真空中で除去した。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、真空中で濃縮した。固体をその後、4:1のジクロロメタン-ヘキサンに溶解し、真空中で濃縮し、高真空下で乾燥させ、7-(4-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロクロマン-4-カルボン酸ナトリウムを固体として得た (63 mg、0.12 mmol、収率101%)。MS (apci) m/z = 495.9 (M+2H-Na)。

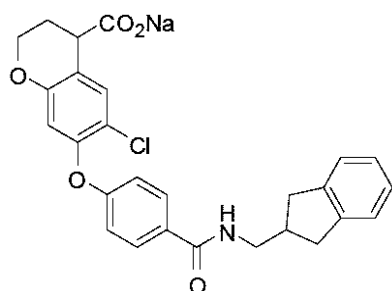
【0583】

実施例111

6-クロロ-7-(4-(2-(3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0584】

【化156】



工程A：エチル6-クロロ-7-(4-(2-(3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

1. 3mlのジクロロメタンに懸濁させた4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(調製1)(50 mg、0.133 mmol)を周囲温度で、(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(26.8 mg、0.146 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(32.4 μ l、0.186 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(30.5 mg、0.159 mmol)および1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(5.42 mg、0.0398 mmol)で順次処理した。16時間後、反応物をシリカゲルカラムに直接適用し、酢酸エチル-ヘキサンの勾配(20%~80%)で溶離し、標題化合物を白色固体として得た(67 mg、0.132 mmol、収率99.8%)。

【0585】

工程BおよびC

実施例110、工程BおよびCに従い調製し、63 mg (100%)の標題化合物を固体として得た。MS (apci) m/z = 478.1 (M+2H-Na)。

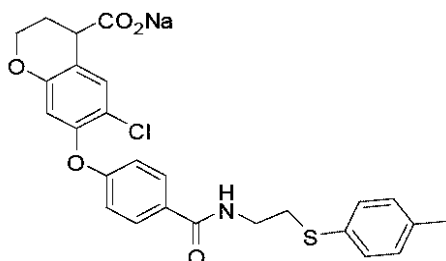
【0586】

実施例112

6-クロロ-7-(4-(2-(p-トリルチオ)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0587】

【化 1 5 7】



実施例 110 に従い、工程 A の 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩を 2 - (p - トリルチオ) エタンアミンと置換して調製し、標題化合物を固体として得た (71 mg、0.14 mmol、収率 99%)。MS (apci) m/z = 497.9 (M + 2H - Na)。

10

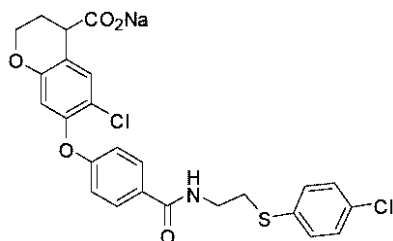
【0 5 8 8】

実施例 113

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (4 - クロロフェニルチオ) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

【0 5 8 9】

【化 1 5 8】



20

工程 A：エチル 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (4 - クロロフェニルチオ) エチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボキシレートの調製

実施例 111、工程 A に従い、(2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 2 - イル) メタンアミン塩酸塩を 2 - (4 - クロロフェニルチオ) エタンアミン塩酸塩と置換して調製し、標題化合物を固体として得た (47 mg、収率 65%)。

30

【0 5 9 0】

工程 B および C

実施例、工程 B および C の手順に従い、標題化合物を固体として得た (44 mg、収率 100%)。MS (apci) m/z = 517.8 (M + 2H - Na)。

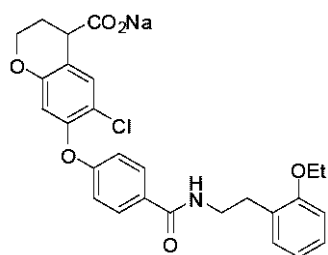
【0 5 9 1】

実施例 114

6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - エトキシフェネチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウム

【0 5 9 2】

【化 1 5 9】



40

実施例 110 に従い、工程 A の 2 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) エタンアミンを 2 - (2 - エトキシフェニル) エタンアミンと置換して調製し、標題化合物を固体として得た (66 mg、収率 100%)。MS (apci) m/z = 495.

50

9 (M + 2H - Na)。

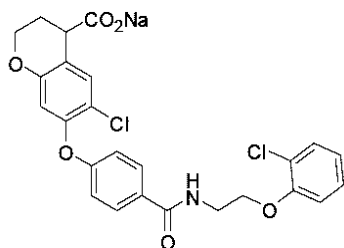
【0593】

実施例115

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

【0594】

【化160】



10

実施例110に従い、工程Aの2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)エタンアミンを2-(2-クロロフェノキシ)エチルアミンと置換して調製し、標題化合物を固体として得た(69mg、収率100%)。MS (apci) m/z = 501.9 (M + 2H - Na)。

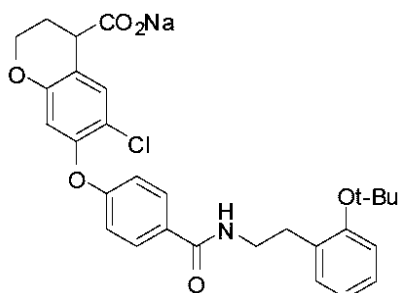
【0595】

実施例116

7-(4-(2-tert-ブトキシフェニルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0596】

【化161】



20

30

工程A：tert-ブトキシ-2-(2-ニトロビニル)ベンゼンの調製

2-tert-ブトキシベンズアルデヒド(550mg、3.09mmol)を、フラスコ内で、室温にてニトロメタン(1167μL、21.6mmol)で処理した。固体メチルアミン塩酸塩(133mg、1.98mmol)および酢酸ナトリウム(162mg、1.98mmol)を添加し、無色反応混合物を周囲温度で急速攪拌した。30分後、反応混合物は黄色に変わり始めた。16時間後、反応物はまさに黄色になり、沈殿物が形成した。水(20ml)およびジクロロメタン(40ml)を添加し、層を分配させた。ジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を黄色油として得た(705mg、3.19mmol、収率103%)。

40

【0597】

工程B：2-(2-tert-ブトキシフェニル)エタンアミンの調製

テトラヒドロフラン(10ml)中の1-tert-ブトキシ-2-(2-ニトロビニル)ベンゼン(685mg、3.10mmol)をアルゴン雰囲気下(バルーン)0℃まで冷却した。水素化アルミニウムリチウム(THF中1M)(12384μL、12.4mmol、470mgに相当)を5分にわたって滴下した。反応物を0℃で30分間、その後、周囲温度で4時間攪拌した。反応物を0.470mlの0℃の水、続いて、0.470mlの0℃の1N NaOH水溶液で反応停止処理した。15分後、追加の1.45mlの水を添加し、反応混合物を周囲温度まで温め、1時間急速攪拌し、その後、酢酸エ

50

チル (20 ml) およびカリウムを添加した。反応混合物を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を合わせ、真空で濃縮し、標題化合物を黄色油として得た (575 mg、2.97 mmol、収率96.1%)。

【0598】

工程C～E

実施例110、工程A～Cの手順に従い、標題化合物を固体として得た (59 mg、9%)。MS (apci) $m/z = 523.7$ ($M + 2H - Na$)。

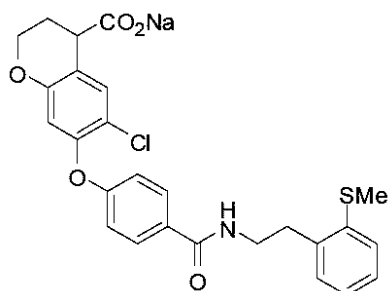
【0599】

実施例117

6-クロロ-7-(4-(2-(メチルチオ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム 10

【0600】

【化162】



20

工程A：メチル(2-(2-ニトロビニル)フェニル)スルファンの調製

実施例116、工程Aに従い、2-tert-ブトキシベンズアルデヒドを2-(メチルチオ)ベンズアルデヒドと置換して調製した。粗反応物をシリカゲル上(5～20%酢酸エチル-ヘキサン)の勾配で溶離)で精製して、標題化合物を固体として得た (319 mg、収率48%)。

【0601】

工程B：2-(2-(メチルチオ)フェニル)エタンアミンの調製

実施例116、工程Bに従い、1-tert-ブトキシ-2-(2-ニトロビニル)ベンゼンを(E)-メチル(2-(2-ニトロビニル)フェニル)スルファンと置換して調製し、標題化合物を油として得た (278 mg、収率102%)。 30

【0602】

工程C：エチル6-クロロ-7-(4-(2-(メチルチオ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

実施例110、工程Aに従い、2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)エタンアミンを2-(2-(メチルチオ)フェニル)エタンアミンと置換して調製し、標題化合物を固体として得た (58 mg、83%)。

【0603】

工程D：6-クロロ-7-(4-(2-(メチルチオ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製 40

実施例110、工程Bに従い調製し、標題化合物を固体として得た (53 mg、100%)。

【0604】

工程E：6-クロロ-7-(4-(2-(メチルチオ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

実施例110、工程Cに従い調製し、標題化合物を固体として得た (55 mg、99%)。MS (apci) $m/z = 497.9$ ($M + 2H - Na$)。

【0605】

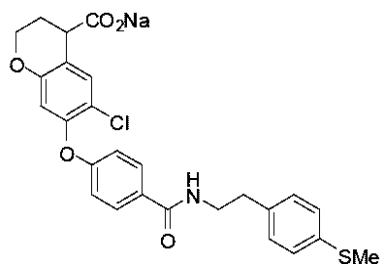
実施例118

6-クロロ-7-(4-(4-(メチルチオ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ) 50

クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0606】

【化163】



10

工程A：メチル（4-（2-ニトロビニル）フェニル）スルファンの調製

実施例116、工程Aに従い、2-tert-ブトキシベンズアルデヒドを4-（メチルチオ）ベンズアルデヒドと置換して調製し、粗生成物をメタノールから結晶化させ、標題化合物を固体として得た（85mg、収率12%）。

【0607】

工程B：2-（4-（メチルチオ）フェニル）エタンアミンの調製

実施例116、工程Bに従い、1-tert-ブトキシ-2-（2-ニトロビニル）ベンゼンをメチル（4-（2-ニトロビニル）フェニル）スルファンと置換して調製し、標題化合物を油として得た（64mg、収率98%）。

【0608】

20

工程C：エチル6-クロロ-7-（4-（4-（メチルチオ）フェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボキシレートの調製

実施例110、工程Aに従い、2-（ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル）エタンアミンを2-（4-（メチルチオ）フェニル）エタンアミンと置換して標題化合物を固体として得た（59mg、56%）。

【0609】

工程D：6-クロロ-7-（4-（4-（メチルチオ）フェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の調製

実施例110、工程Bに従い調製し、標題化合物を固体として得た（59mg、100%）。

30

【0610】

工程E：6-クロロ-7-（4-（4-（メチルチオ）フェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

実施例110、工程Cに従い調製し、標題化合物を固体として得た（57mg、99%）。MS (apci) m/z = 497.9 (M+2H-Na)。

【0611】

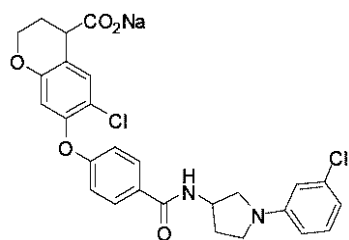
実施例119

6-クロロ-7-（4-（1-（3-クロロフェニル）ピロリジン-3-イルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0612】

40

【化164】



工程A：tert-ブチル1-（3-クロロフェニル）ピロリジン-3-イルカルバメートの調製

50

3-N-Bocアミノピロリジン (120 mg、0.644 mmol)、炭酸セシウム (252 mg、0.773 mmol)、および3-ブロモクロロベンゼン (75.7 μ l、0.644 mmol)を無水トルエンに懸濁させた。アルゴンを、懸濁液を通して2分間通気し、その後、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (35.4 mg、0.0387 mmol) およびrac-2, 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル (60.4 mg、0.0966 mmol) を添加した。反応バイアルに蓋をし、110℃まで急速攪拌しながら加熱した。15時間後、反応物を周囲温度まで冷却し、直接シリカゲルカラムに適用した。5~70%の酢酸エチル-ヘキサンの勾配で溶離して、標題化合物を油として得た (120 mg、0.404 mmol、収率62.8%)。

【0613】

工程B: 1-(3-クロロフェニル)ピロリジン-3-アミン二塩酸塩の調製

ジクロロメタン (0.5 ml) 中のtert-ブチル1-(3-クロロフェニル)ピロリジン-3-イルカルバメート (120 mg、0.404 mmol) を、開口フラスコ内で、周囲温度にてジオキサンに溶解した4モル塩酸 (1011 μ L、4.04 mmol) で急速攪拌しながら処理した。4時間後、反応物を真空中で濃縮し、標題化合物の二塩酸塩を粗固体として得た (122 mg、>100%)。

【0614】

工程C: エチル6-クロロ-7-(4-(1-(3-クロロフェニル)ピロリジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

ジクロロメタン中の粗1-(3-クロロフェニル)ピロリジン-3-アミン二塩酸塩 (53.7 mg、0.199 mmol) を、周囲温度で、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (78.6 μ l、0.451 mmol)、4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸 (調製1) (50 mg、0.133 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (30.5 mg、0.159 mmol) および1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (5.42 mg、0.0398 mmol) で順次処理した。5時間後、反応物を直接シリカゲルカラムに適用した。20~70%の酢酸エチル-ヘキサンの勾配で溶離し、標題化合物を固体として得た (70 mg、0.126 mmol、収率95.0%)。

【0615】

工程D: 6-クロロ-7-(4-(1-(3-クロロフェニル)ピロリジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

実施例110、工程Bに従い調製し、標題化合物を固体として得た (65 mg、99%)。

【0616】

工程E: 6-クロロ-7-(4-(1-(3-クロロフェニル)ピロリジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

実施例110、工程Cに従い調製し、標題化合物を固体として得た (66 mg、97%)。MS (apci) m/z = 26.9 (M+2H-Na)。

【0617】

実施例120

6-クロロ-7-(4-(1-(3-クロロフェニル)ピロリジン-4-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0618】

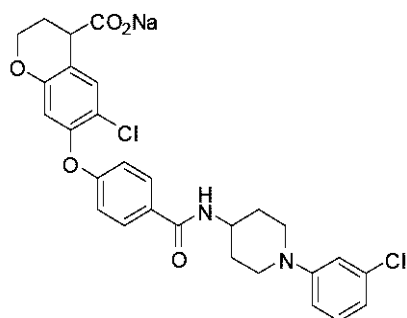
10

20

30

40

【化 1 6 5】



10

実施例 1 1 9 に従い、工程 A の 3-N-Boc-アミノピロリジンを 4-(N-Boc-アミノ)-ピペリジンと置換して調製し、標題化合物を固体として得た (59 mg、99%)。MS (apci) $m/z = 541.0$ ($M + 2H - Na$)。

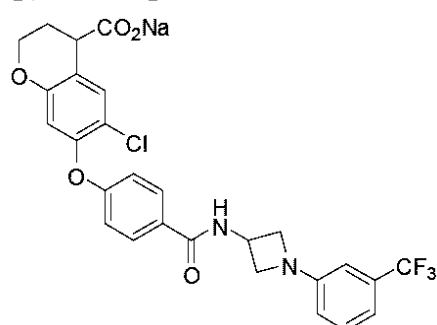
【0 6 1 9】

実施例 1 2 1

6-クロロ-7-(4-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アゼチジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0 6 2 0】

【化 1 6 6】



20

実施例 1 1 9 に従い、工程 A の 3-N-Boc-アミノピロリジンをアゼチジン-3-イル-カルバミン酸と置換して調製し、標題化合物を固体として得た (28 mg、96%)。MS (apci) $m/z = 547.0$ ($M + 2H - Na$)。

30

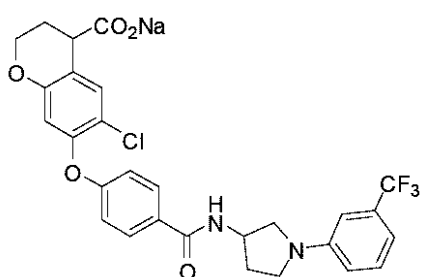
【0 6 2 1】

実施例 1 2 2

6-クロロ-7-(4-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0 6 2 2】

【化 1 6 7】



40

実施例 1 1 9 に従い、工程 A の 3-ブロモクロロベンゼンを 1-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンと置換して調製し、標題化合物を固体として得た (70 mg、99%)。MS (apci) $m/z = 560.9$ ($M + 2H - Na$)。

【0 6 2 3】

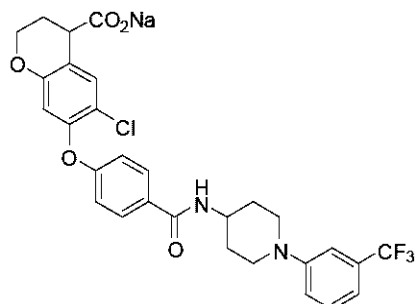
実施例 1 2 3

50

6-クロロ-7-(4-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0624】

【化168】



10

実施例119に従い、工程Aの3-N-Boc-アミノピロリジンを4-(N-Boc-アミノ)-ピペリジンと置換し、3-ブロモクロロベンゼンを1-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンと置換して調製し、標題化合物を固体として得た(65mg、98%)。MS (apci) m/z = 575.0 (M+2H-Na)。

【0625】

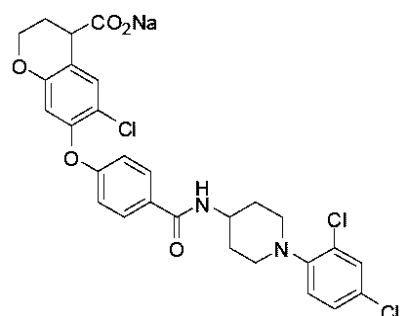
実施例124

6-クロロ-7-(4-(1-(2,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-4-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

20

【0626】

【化169】



30

実施例119に従い、工程Aにおいて、3-N-Boc-アミノピロリジンを4-(N-Boc-アミノ)-ピペリジンと置換し、3-ブロモクロロベンゼンを1-ブロモ-2,4-ジクロロベンゼンと置換して調製し、標題化合物を固体として得た(47mg、100%)。MS (apci) m/z = 574.9 (M+2H-Na)。

【0627】

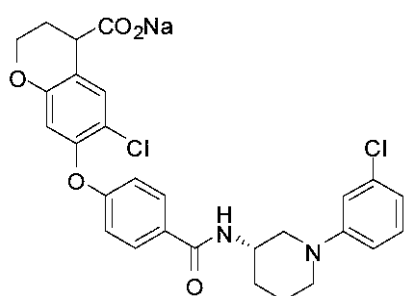
実施例125

6-クロロ-7-(4-((S)-1-(3-クロロフェニル)ピペリジン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

40

【0628】

【化170】



実施例119に従い、工程Aの3-N-Boc-アミノピロリジンを(S)-tert

50

ーブチルピペリジン-3-イルカルバメートと置換して調製し、標題化合物を固体として得た（70 mg、100%）。MS (apci) m/z = 541.0 (M+2H-Na)。

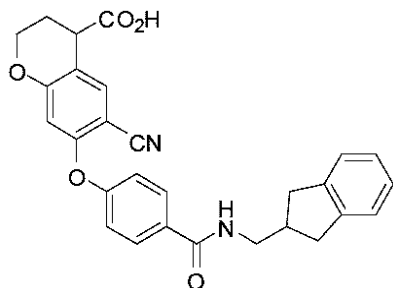
【0629】

実施例126

6-シアノ-7-（4-（（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）メチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸

【0630】

【化171】



10

工程A：メチル6-シアノ-7-（4-（（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）メチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボキシレートの調製

実施例111、工程Aに従い、4-（6-クロロ-4-（エトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸を4-（6-シアノ-4-（メトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸と置換して調製し、標題化合物を固体として得た（74 mg、収率99%）。

20

【0631】

工程B：6-シアノ-7-（4-（（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）メチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の調製

実施例110、工程Bに従い調製し、標題化合物を固体として得た（61 mg、85%）。MS (apci) m/z = 469.1 (M+H)。

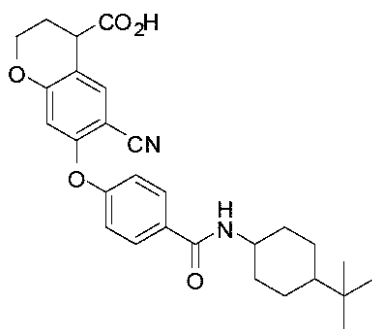
【0632】

実施例127

7-（4-（4-tert-ブチルシクロヘキシルカルバモイル）フェノキシ）-6-シアノクロマン-4-カルボン酸

【0633】

【化172】



30

40

工程A：メチル7-（4-（4-tert-ブチルシクロヘキシルカルバモイル）フェノキシ）-6-シアノクロマン-4-カルボキシレートの調製

実施例110、工程Aに従い、反応カルボン酸は、4-（6-クロロ-4-（エトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸を4-（6-シアノ-4-（メトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸と置換し、2-（ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル）エタンアミンを4-tert-ブチルシクロヘキシルアミンと置換して調製し、標題化合物を固体として得た（73 mg、収率97%）。

50

【0634】

工程B：7-（4-（4-tert-ブチルシクロヘキシルカルバモイル）フェノキシ）-6-シアノクロマン-4-カルボン酸の調製

実施例110、工程Bに従って調製し、標題化合物を固体として得た（68mg、91%）。MS（apci）m/z = 477.2（M+H）。

【0635】

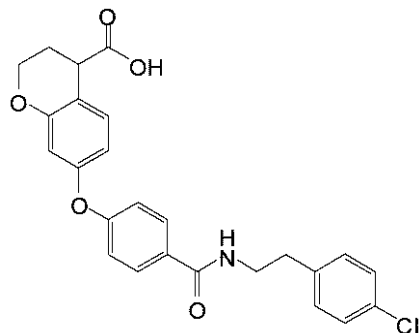
実施例128

7-（4-（4-クロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸

【0636】

10

【化173】



20

工程A：7-メトキシ-2,3-ジヒドロクロマン-4-オンの調製

7-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロクロマン-4-オン（4.47g、27.2mmol）をテトラヒドロフラン（40mL）で希釈し、続いてK₂CO₃（5.64g、40.8mmol）およびMeI（2.55mL、40.8mmol）を添加した。反応物を70℃で5時間加熱した。反応物を冷却させ、バイオタージ40Mカートリッジ上に投入し、5%酢酸エチル/ヘキサン～75%の勾配を流し、標題化合物を得た（3.5g、収率72.1%）。

【0637】

工程B：7-メトキシ-4-（トリメチルシリルオキシ）-3,4-ジヒドロ-2H-クロマン-4-カルボニトリルの調製

30

テトラヒドロフラン（5mL）中の7-メトキシ-2,3-ジヒドロクロマン-4-オン（1.04g、5.84mmol）の濃厚懸濁液に、ヨウ化亜鉛（II）（0.0932g、0.292mmol）を添加し、続いて、（トリメチルシリル）ホルモニトリル（2.35mL、17.5mmol）を滴下した。反応物を周囲温度で4時間攪拌し、その後、酢酸エチル（50mL）で希釈し、水（50mL）およびブライン（50mL）で洗浄した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮し、標題化合物を得（1.62g、収率100%）、これを次の工程でさらに精製せずに使用した。

【0638】

工程C：7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロマン-4-カルボン酸の調製

酢酸（15mL）およびHCl（15mL）中の7-メトキシ-4-（トリメチルシリルオキシ）-3,4-ジヒドロ-2H-クロマン-4-カルボニトリル（1.62g、5.84mmol）に、SnCl₂二水和物（5.27g、23.4mmol）を添加した。反応物を130℃で1日間加熱した。反応物を冷却し、ジクロロメタン（50mL）で希釈し、水（50mL）およびブライン（50mL）で洗浄した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル上で、0.5%の酢酸を含む0.5% MeOH/CH₂Cl₂～0.5%の酢酸を含む10% MeOH/CH₂Cl₂の勾配を用いて、クロマトグラフにかけ、標題化合物を得た（0.95g、収率78.1%）。

40

【0639】

工程D：メチル7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロマン-4-カルボキシ

50

レート調製の調製

7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸 (0.71 g、3.41 mmol) に HBr (0.276 g、3.41 mmol) を添加し、反応物を 130℃ で 3 時間加熱した。反応物を冷却し、濃縮し、残渣をシリカゲルサンプルレット上に投入した。生成物を、0.5% の酢酸を含む 0.5% MeOH/CH₂Cl₂ ~ 0.5% の酢酸を含む 10% MeOH/CH₂Cl₂ の勾配を用いて溶離した。単離した生成物を MeOH (5 mL) に溶解し、濃硫酸 (1 mL) を添加し、反応物を 75℃ で加熱した。2 時間後、反応物を冷却し、酢酸エチル (25 mL) で希釈し、水 (25 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、0.5% MeOH/CH₂Cl₂ ~ 10% MeOH/CH₂Cl₂ の勾配を用いて溶離して精製し、標題化合物を得た (0.312 g、収率 43.9%)。

10

【0640】

工程 E: 7-(4-(4-クロロフェネチル)カルバモイル)フェノキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸 メチル の調製

メチル 7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレート (0.075 g、0.360 mmol)、N-(4-クロロフェネチル)-4-ヨードベンズアミド (0.126 g、0.327 mmol)、2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオン (0.00603 g、0.0327 mmol)、CuCl (0.0162 g、0.164 mmol) および Cs₂CO₃ (0.213 g、0.655 mmol) を一緒に N-メチルピロリドン (2 mL) 中、120℃ で 3 時間攪拌した。反応物を冷却し、シリカゲルサンプルレット上に投入した。生成物を、5% 酢酸エチル/ヘキサン ~ 75% 酢酸エチル/ヘキサンの勾配を用いて溶離し、標題化合物を得た (0.056 g、収率 37.8%)。

20

【0641】

工程 F: 7-(4-(4-クロロフェネチル)カルバモイル)フェノキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸の調製

メチル 7-(4-(4-クロロフェネチル)カルバモイル)フェノキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレートを THF (3 mL) およびメタノール (3 mL) に溶解し、1N NaOH (3 mL) で処理し、反応物を 1 時間攪拌した。反応物を CH₂Cl₂ (25 mL) で希釈し、2N HCl (25 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、0.5% の酢酸を含む 0.5% MeOH/CH₂Cl₂ ~ 0.5% の酢酸を含む 10% MeOH/CH₂Cl₂ の勾配を用いて溶離して精製し、標題化合物を白色固体として得た (0.056 g、収率 37.8%)。MS (ESI) = 452.1 (M+1)。

30

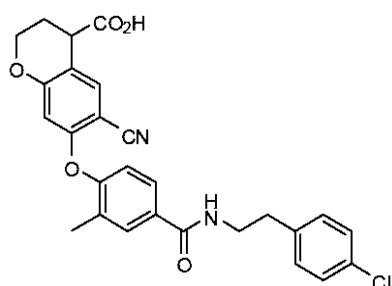
【0642】

実施例 129

7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)-2-メチルフェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸

【0643】

【化 174】



40

工程 A: 7-フルオロ-4-(トリメチルシリルオキシ)クロマン-4-カルボニトリ

50

ルの調製

7-フルオロ-2, 3-ジヒドロクロメン-4-オン (470 mg、2.829 mmol) および ZnI_2 (45.15 mg、0.1414 mmol) をトリメチルシリルシアニド (1.413 mL、11.32 mmol) で希釈した。反応物を4時間周囲温度で攪拌した。反応物を CH_2Cl_2 で希釈し、飽和重炭酸ナトリウムで2度洗浄した。有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を得た (750 mg、収率99.92%)。

【0644】

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

7-フルオロ-4-(トリメチルシリルオキシ)クロマン-4-カルボニトリル (750 mg、2.83 mmol) および SnCl_2 二水和物 (2551 mg、11.3 mmol) を氷酢酸 (3 mL) および濃 HCl (3 mL) で希釈した。反応物を130℃の油浴中で加熱し、一晩中攪拌した。反応物を冷却させ、水および酢酸エチルで希釈した。層を分離し、有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を得た (465 mg、収率83.9%)。

【0645】

工程C：メチル7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレートの調製

7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボン酸 (346 mg、1.76 mmol) を THF (2 mL)、メタノール (2 mL) および4滴の硫酸で希釈した。反応物を55℃で加熱し、12時間攪拌した。反応物を周囲温度まで冷却し、酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウムで希釈した。層を分離し、有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を得た (366 mg、収率98.7%)。

【0646】

工程D：メチル6-ブロモ-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレートの調製

メチル7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレート (336 mg、1.60 mmol) を DMF (5 mL) で希釈し、続いて、 N -ブロモスクシンイミド (313 mg、1.76 mmol) を添加した。反応物を50℃で加熱し、2.5時間攪拌した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重炭酸ナトリウム、水、およびブラインで洗浄した。有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。材料をバイオタージ40Mカートリッジ、5%酢酸エチル/ヘキサン~50%の勾配を使用して精製し、標題化合物を得た (415 mg、収率89.8%)。

【0647】

工程E：メチル6-シアノ-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレートの調製

メチル6-ブロモ-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレート (415 mg、1.44 mmol) を N -メチルピロリドン (5 mL) で希釈し、続いて、 Cu(I)CN (643 mg、7.18 mmol) を添加した。反応物をアルゴンで20分間通気し、その後、160℃でわずかなアルゴン通気下、6時間加熱した。反応物を周囲温度まで冷却し、バイオタージ25カラム上に直接投入し、5%酢酸エチル/ヘキサン~100%酢酸エチルで溶離して、標題化合物を得た (260 mg、収率77.0%)。

【0648】

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

0.5 mL の NMP 中の K_2CO_3 (0.026 g、0.19 mmol)、メチル6-シアノ-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-カルボキシレート (0.040 g、0.17 mmol)、および tert -ブチル4-ヒドロキシ-3-メチルベンゾエート (0.039 g、0.19 mmol) の混合物をアルゴン下、120℃で2

10

20

30

40

50

4時間加熱した。反応物を冷却し、10% HCl 水溶液に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカゲル上で精製した。25% 酢酸エチル-ヘキサンで溶離して、依然として不純物を含んだ材料を得た。混合物を1:1トリフルオロ酢酸-ジクロロメタンで脱保護し、標題化合物を得(13 mg、依然として不純)、これを直接次の工程で使用した。

【0649】

工程G：メチル7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)-2-メチルフェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボキシレートの調製

1 ml の無水DMF中の4-(6-シアノ-4-(メトキシカルボニル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イルオキシ)-3-メチル安息香酸(0.013 g、0.03539 mmol)を、周囲温度で、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.01233 ml、0.07078 mmol)、HBTU(0.01610 g、0.04247 mmol)および2-(4-クロロフェニル)エタンアミン(0.009843 ml、0.07078 mmol)で処理した。48時間後、反応物を10% HCl 水溶液に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗材料を黄色膜として得た。シリカゲル上で粗材料を、1% MeOH/DCMで溶離して精製し、標題化合物を得た(6 mg、34%)。

【0650】

工程H：7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)-2-メチルフェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸の調製

メチル7-(4-(4-クロロフェネチル)カルバモイル)-2-メチルフェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボキシレート(0.0063 g、0.0125 mmol)を0.5 ml のTHFに溶解し、周囲温度の1.0 mol/L LiOH水溶液(0.0063 g、0.0125 mmol)で処理した。48時間後、反応物を酢酸で中和し、真空で濃縮した。分取薄層クロマトグラフィーにより、移動相として1% HOAcを有する5% MeOH/DCMを用いて精製し、標題化合物を得た(2 mg、38%)。MS (apci) m/z = 491.1 (M+H)。

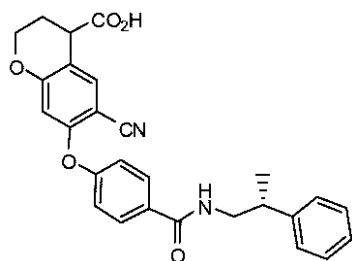
【0651】

実施例130

6-シアノ-7-(4-(4-(R)-2-フェニルプロピルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【0652】

【化175】



工程A：メチル6-シアノ-7-(4-(4-(R)-2-フェニルプロピルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート

2 ml の無水ジクロロメタン中の4-(6-シアノ-4-(メトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(0.030 g、0.0849 mmol)を周囲温度で、塩化オキサリル(0.0296 ml、0.340 mmol)、続いて1滴のDMFで処理した。45分後、溶液を真空下で濃縮し、残渣を2 ml のDCM中に再懸濁させ、(R)-2-フェニルプロパン-1-アミン(0.0182 ml、0.127 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(0.00104 g、0.00849 mmol)、およびピリジン(0.0137 ml、0.170 mmol)で処理した。12時間後、反応物をジクロロメタンで希釈し、10% HCl 水溶液で洗浄した。ジクロロメタン層を硫酸ナトリウ

10

20

30

40

50

ム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル上で精製した。30～50%酢酸エチル－ヘキサンで溶離して、標題化合物を固体として得た（39mg、98%）。

【0653】

工程B：6－シアノ－7－（4－（（R）－2－フェニルプロピルカルバモイル）フェノキシ）クロマン－4－カルボン酸

実施例129、工程Hに従い調製し、標題化合物を油として得た（13mg、27%）。MS（ESI） m/z = 457.1（M+H）。

【0654】

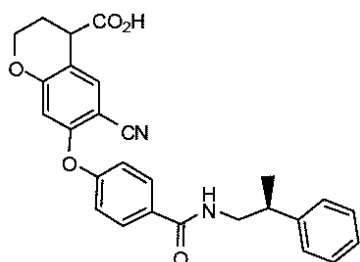
実施例131

6－シアノ－7－（4－（（S）－2－フェニルプロピルカルバモイル）フェノキシ）クロマン－4－カルボン酸

10

【0655】

【化176】



20

実施例130工程Aに従い、（R）－2－フェニルプロパン－1－アミンを（S）－2－フェニルプロパン－1－アミンと置換して調製し、標題化合物を固体として得た（12mg、35%）。MS（ESI） m/z = 457.1（M+H）。

【0656】

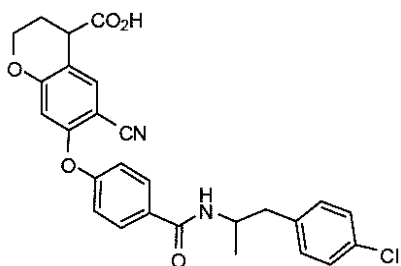
実施例132

7－（4－（1－（4－クロロフェニル）プロパン－2－イルカルバモイル）フェノキシ）－6－シアノクロマン－4－カルボン酸

【0657】

【化177】

30



実施例130、工程Aに従い、（R）－2－フェニルプロパン－1－アミンを1－（4－クロロフェニル）プロパン－2－アミン塩酸塩と置換して調製し、標題化合物を固体として得た（5mg、29%）。MS（ESI） m/z = 491.0（M+H）。

40

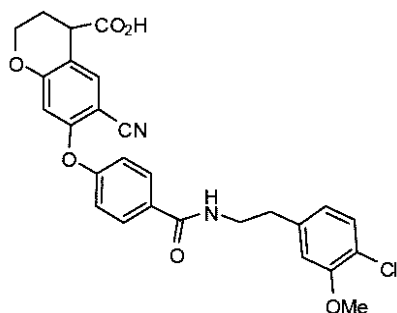
【0658】

実施例133

7－（4－（4－クロロ－3－メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）－6－シアノクロマン－4－カルボン酸

【0659】

【化 1 7 8】



10

実施例 130、工程 A に従い、(R)-2-フェニルプロパン-1-アミンを 2-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)エタンアミンと置換して調製し、標題化合物を得た (12 mg、50%)。MS (ESI) m/z = 507.0 (M+H)。

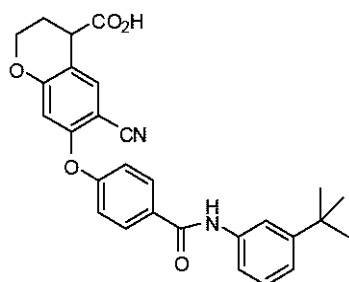
【0660】

実施例 134

7-(4-(3-tert-ブチルフェニルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸

【0661】

【化 1 7 9】



20

工程 A：メチル 7-(4-(3-tert-ブチルフェニルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボキシレート

4-(6-シアノ-4-(メトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸 (90 mg、0.255 mmol)、3-tert-ブチルアニリン (38 mg、0.255 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (43 mg、0.280 mmol)、および 1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール (25 mg、0.255 mmol) を丸底フラスコ内で合わせ、5 ml の無水 DMF に溶解した。反応物を周囲温度で 12 時間攪拌し、その後、10% HCl に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル上で精製した。2~5% のメタノール-ジクロロメタンの勾配で溶離して標題化合物を得た (100 mg、81%)。

30

【0662】

工程 B：7-(4-(3-tert-ブチルフェニルカルバモイル)フェノキシ)-6-シアノクロマン-4-カルボン酸

40

実施例 129、工程 H に従い調製し、標題化合物を固体として得た (46 mg、47%)。MS (apci) m/z = 468.8 (M-H)。

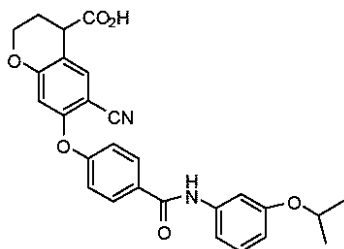
【0663】

実施例 135

6-シアノ-7-(4-(3-イソプロポキシフェニルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【0664】

【化 180】



実施例 134、工程 A に従い、3-tert-ブチルアニリンを 3-イソプロポキシアニリンと置換して調製し、標題化合物を固体として得た (53 mg、56%)。MS (a p c i) $m/z = 473.1$ (M+H)。

10

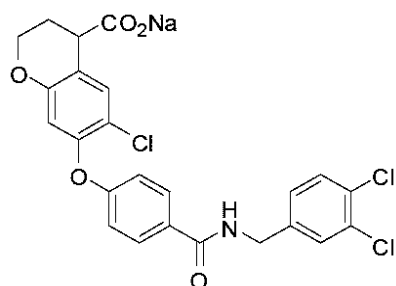
【0665】

実施例 136

6-クロロ-7-(4-(3,4-ジクロロベンジルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0666】

【化 181】



20

工程 A：エチル 6-クロロ-7-(4-(3,4-ジクロロベンジルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

1:1 DMF:DCM (0.1 M) 中の 4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸 (調製 1) (51.5 mg、0.137 mmol) を、周囲温度で、3,4-ジクロロベンジルアミン (26.5 mg、0.150 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (31.4 mg、0.164 mmol) および 1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール (5.58 mg、0.0410 mmol) で順次処理した。16 時間後、反応物をシリカゲルカラムに直接適用し、酢酸エチル-ヘキサンの勾配 (15%~60%) で溶離して、標題化合物を白色固体として得た (69.0 mg、0.129 mmol、収率 94.4%)。

30

【0667】

工程 B：6-クロロ-7-(4-(3,4-ジクロロベンジルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

エチル 6-クロロ-7-(4-(3,4-ジクロロベンジルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート (69.0 mg、0.129 mmol) を、3:1 THF:エタノール溶液 (0.05 M) 中の 1.0 モルの水酸化ナトリウム (516 μ L、0.516 mmol) と反応させた。2 時間後、反応物を酢酸エチルで希釈し、1.0 モルの塩酸 (542 μ L、0.542 mmol) で中和し、飽和塩化ナトリウム水溶液間で分配させた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、真空下で乾燥させ、標題化合物を固体として得た (49.4 mg、0.095 mmol、収率 75.6%)。

40

【0668】

工程 C：6-クロロ-7-(4-(3,4-ジクロロベンジルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

50

6-クロロ-7-(4-(3,4-ジクロロベンジルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸(49.4mg、0.0975mmol)、テトラヒドロフラン中0.1モルを周囲温度にてナトリウムメタノラート(195μL、0.0975mmol)で処理した。20分後、溶媒を真空で除去した。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、真空で濃縮した。固体を4:1ジクロロメタン-ヘキサンに溶解し、真空で濃縮し、高真空下で乾燥させ、6-クロロ-7-(4-(3,4-ジクロロベンジルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムを固体として得た(51.5mg、0.0974mmol、収率99.9%)。MS (apci) m/z = 507.6 (M+2H-Na)。

【0669】

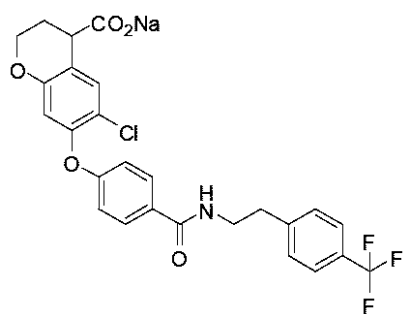
10

実施例137

6-クロロ-7-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0670】

【化182】



20

実施例136に従い、3,4-ジクロロベンジルアミンの代わりに2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エチルアミンを使用して調製し、6-クロロ-7-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムを固体として得た(45.0mg、0.0830mmol、収率94.5%)。MS (apci) m/z = 518.9 (M+2H-Na)。

【0671】

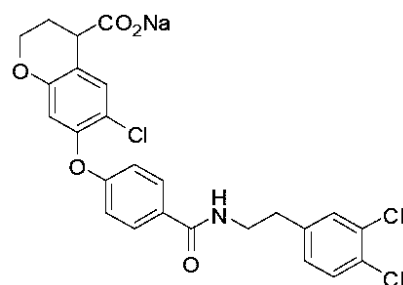
実施例138

30

6-クロロ-7-(4-(3,4-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0672】

【化183】



40

実施例136に従い、3,4-ジクロロベンジルアミンの代わりに3,4-ジクロロフェネチルアミンを使用して調製し、6-クロロ-7-(4-(3,4-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムを固体として得た(81.1mg、0.149mmol、収率99.6%)。MS (apci) m/z = 522.0 (M+2H-Na)。

【0673】

実施例139

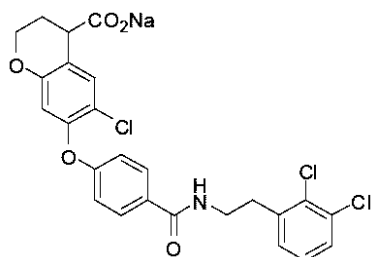
6-クロロ-7-(4-(2,3-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)ク

50

ロマンン-4-カルボン酸ナトリウム

【0674】

【化184】



10

実施例136に従い、3,4-ジクロロベンジルアミンの代わりに2-(2,3-ジクロロフェニル)エタンアミンを使用して調製し、6-クロロ-7-(4-(2,3-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムを固体として得た(43.0mg、0.0792mmol、収率100%)。MS (apci) $m/z = 520.0$ ($M + 2H - Na$)。

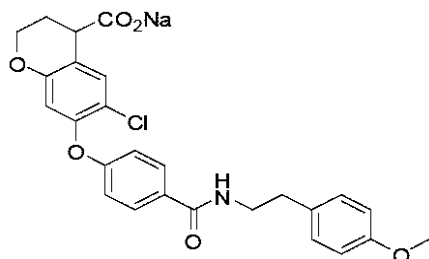
【0675】

実施例140

6-クロロ-7-(4-(4-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0676】

【化185】



20

実施例136に従い、3,4-ジクロロベンジルアミンの代わりに4-メトキシフェネチルアミンを使用して調製し、6-クロロ-7-(4-(4-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムを固体として得た(49.0mg、0.0972mmol、収率99.3%)。MS (apci) $m/z = 482.0$ ($M + 2H - Na$)。

30

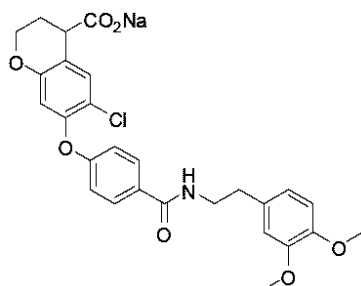
【0677】

実施例141

6-クロロ-7-(4-(3,4-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0678】

【化186】



40

実施例136に従い、3,4-ジクロロベンジルアミンの代わりに3,4-ジメトキシフェネチルアミンを使用して調製し、6-クロロ-7-(4-(3,4-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムを固体として得

50

た (52.0 mg、0.0974 mmol、収率99.1%)。MS (apci) m/z = 511.9 ($M+2H-Na$)。

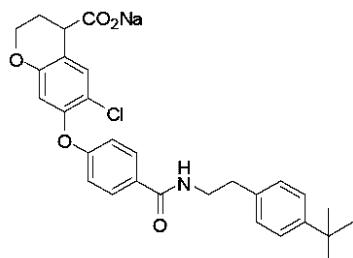
【0679】

実施例142

7-(4-(4-tert-ブチルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0680】

【化187】



10

実施例136に従い、3,4-ジクロロベンジルアミンの代わりに2-(4-tert-ブチルフェニル)エチルアミンを使用して調製し、7-(4-(4-tert-ブチルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸ナトリウムを固体として得た (36.0 mg、0.0679 mmol、収率97.5%)。MS (apci) m/z = 508.0 ($M+2H-Na$)。

20

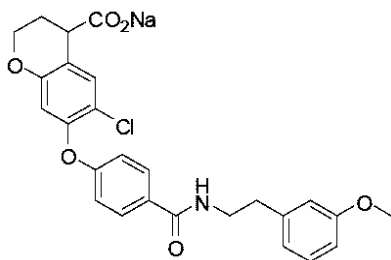
【0681】

実施例143

6-クロロ-7-(4-(3-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0682】

【化188】



30

実施例136に従い、3,4-ジクロロベンジルアミンの代わりに3-メトキシフェネチルアミンを使用して調製し、6-クロロ-7-(4-(3-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムを固体として得た (54.0 mg、0.107 mmol、収率98.9%)。MS (apci) m/z = 481.9 ($M+2H-Na$)。

【0683】

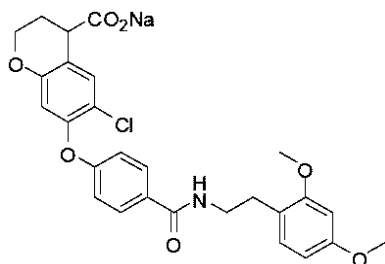
実施例144

6-クロロ-7-(4-(2,4-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

40

【0684】

【化 1 8 9】



実施例 1 3 6 に従い、3, 4-ジクロロベンジルアミンの代わりに 2-(2, 4-ジメトキシフェニル)エタンアミンを使用して調製し、6-クロロ-7-(4-(2, 4-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムを固体として得た (34.0 mg、0.0637 mmol、収率 99.1%)。MS (apci) $m/z = 511.9$ ($M + 2H - Na$)。

10

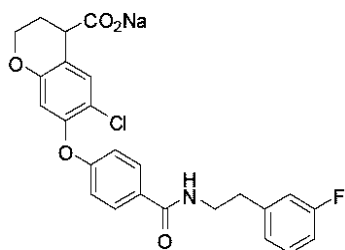
【0 6 8 5】

実施例 1 4 5

6-クロロ-7-(4-(3-フルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0 6 8 6】

【化 1 9 0】



20

実施例 1 3 6 に従い、3, 4-ジクロロベンジルアミンの代わりに 3-フルオロフェネチルアミンを使用して調製し、6-クロロ-7-(4-(3-フルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムを固体として得た (49.7 mg、0.0996 mmol、収率 98.5%)。MS (apci) $m/z = 470.0$ ($M + 2H - Na$)。

30

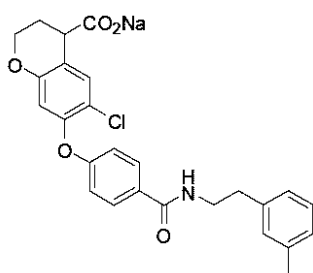
【0 6 8 7】

実施例 1 4 6

6-クロロ-7-(4-(3-メチルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0 6 8 8】

【化 1 9 1】



40

実施例 1 3 6 に従い、3, 4-ジクロロベンジルアミンの代わりに 3-メチルフェネチルアミンを使用して調製し、6-クロロ-7-(4-(3-メチルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムを固体として得た (49.0 mg、0.100 mmol、収率 99.8%)。MS (apci) $m/z = 466.0$ ($M + 2H - Na$)。

50

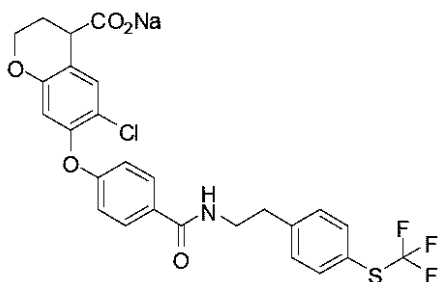
【0689】

実施例147

6-クロロ-7-(4-(4-(トリフルオロメチルチオ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0690】

【化192】



10

工程A：2-(4-(トリフルオロメチルチオ)フェニル)エタンアミンの調製

4-(トリフルオロメチルチオ)フェニルアセトニトリル(183.4mg、0.844mmol)、THF中0.3モルを、加熱して還流させ、その後、ボラン-硫化メチル複合体(88.09μL、0.929mmol)で処理した。1時間の還流後、反応混合物を周囲温度まで冷却し、その後、5.0モルの塩酸(607.9μL、3.040mmol)を滴下して処理した。反応混合物をその後、さらに30分間加熱して還流させた。30分後、反応混合物を0℃まで冷却し、その後、1.0モルの水酸化ナトリウム(4644μL、4.644mmol)で処理した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、脱イオン水で分配させた。有機層を炭酸カリウム98%粉末で乾燥させ、濾過し、濃縮し、1分間高真空中で乾燥させ、標題化合物を淡黄色油として得た(170.7mg、0.772mmol、収率91.2%)。

20

【0691】

工程B：エチル6-クロロ-7-(4-(4-(トリフルオロメチルチオ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

1:1 DCM:DMF(0.1M)中の4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(調製1)(50.7mg、0.137mmol)を、周囲温度で、2-(4-(トリフルオロメチルチオ)フェニル)エタンアミン(32.7mg、0.148mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(31.0mg、0.161mmol)、1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール(5.49mg、0.0404mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(26.1mg、0.202mmol)で順次処理した。16時間後、反応物をシリカゲルカラムに直接適用し、酢酸エチル-ヘキサンの勾配(15%~60%)で溶離して、標題化合物を白色固体として得た(73.3mg、0.126mmol、収率93.9%)。

30

【0692】

工程C：6-クロロ-7-(4-(4-(トリフルオロメチルチオ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

エチル6-クロロ-7-(4-(4-(トリフルオロメチルチオ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート(73.3mg、0.126mmol)を、3:1 THF:エタノール溶液(0.05M)中の1.0モルの水酸化ナトリウム(506μL、0.506mmol)と反応させた。2時間後、反応物を酢酸エチルで希釈し、1.0モルの塩酸(531μL、0.531mmol)で中和し、飽和塩化ナトリウム水溶液間で分配させた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、真空中で乾燥させ、標題化合物を固体として得た(58.7mg、0.106mmol、収率84.2%)。

40

【0693】

50

工程D：6-クロロ-7-（4-（4-（トリフルオロメチルチオ）フェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

6-クロロ-7-（4-（4-（トリフルオロメチルチオ）フェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸（58.7mg、0.106mmol）、テトラヒドロフラン中0.1モルを周囲温度にてナトリウムメタノラート（213μL、0.106mmol）で処理した。20分後、溶媒を真空で除去した。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、真空で濃縮した。固体を4：1ジクロロメタン-ヘキサンに溶解し、真空で濃縮し、高真空下で乾燥させ、6-クロロ-7-（4-（4-（トリフルオロメチルチオ）フェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウムを固体として得た（60.0mg、0.105mmol、収率98.3%）。MS（apci）m/z = 552.0（M+2H-Na）。 10

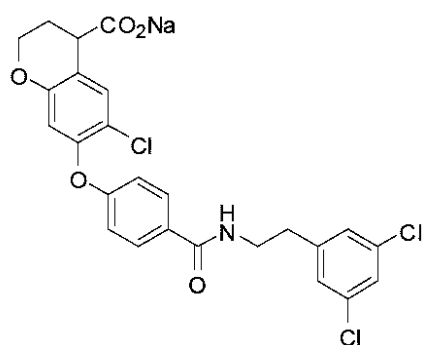
【0694】

実施例148

6-クロロ-7-（4-（3,5-ジクロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0695】

【化193】



20

工程A：2-（3,5-ジクロロフェニル）アセトニトリルの調製

3,5-ジクロロベンジルクロリド（315.6mg、1.615mmol）、DMSO中0.2モルをシアン化ナトリウム（158.2mg、3.229mmol）で処理し、周囲温度で24時間攪拌させた。24時間後、反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液間で分配させた。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を暗赤色油として得た（155.5mg、0.836mmol、収率51.8%）。 30

【0696】

工程B：2-（3,5-ジクロロフェニル）エタンアミンの調製

2-（3,5-ジクロロフェニル）アセトニトリル（155.5mg、0.836mmol）、THF中0.3モルを加熱して還流させ、その後、ボラン-硫化メチル複合体（87.20μL、0.919mmol）で処理した。1時間の還流後、反応混合物を周囲温度まで冷却し、その後、5.0モルの塩酸（601.8μL、3.009mmol）を滴下して処理した。反応混合物を、さらに30分間加熱して還流させた。30分後、反応混合物を0℃まで冷却させ、1.0モルの水酸化ナトリウム（4597μL、4.597mmol）で処理した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、脱イオン水で分配させた。有機層を炭酸カリウム98%粉末で乾燥させ、濾過し、濃縮し、1分間高真空下で乾燥させ、標題化合物を淡黄色油として得た（135.2mg、0.7113mmol、収率85.1%）。 40

【0697】

工程C：エチル6-クロロ-7-（4-（3,5-ジクロロフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボキシレートの調製

1：1 DCM：DMF（0.1M）中の4-（6-クロロ-4-（エトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸（調製1）（54.2mg、0.144mmol） 50

1) を、周囲温度で、2-(3,5-ジクロロフェニル)エタンアミン(30.1mg、0.158mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(33.1mg、0.173mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(5.87mg、0.0432mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(27.9mg、0.216mmol)で順次処理した。24時間後、反応物をシリカゲルカラムに直接適用し、酢酸エチル-ヘキサンの勾配(15%~60%)で溶離し、標題化合物を白色固体として得た(76.4mg、0.139mmol、収率96.8%)。

【0698】

工程D: 6-クロロ-7-(4-(3,5-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

10

エチル6-クロロ-7-(4-(3,5-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート(76.4mg、0.139mmol)を、3:1

THF:エタノール溶液(0.05M)中の1.0モルの水酸化ナトリウム(557μl、0.557mmol)と反応させた。2時間後、反応物を酢酸エチルで希釈し、1.0モルの塩酸(585μl、0.585mmol)で中和し、飽和塩化ナトリウム水溶液間で分配させた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、高真空下で乾燥させ、標題化合物を固体として得た(72.5mg、0.115mmol、収率82.8%)。

【0699】

20

工程E: 6-クロロ-7-(4-(3,5-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

6-クロロ-7-(4-(3,5-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸(60.0mg、0.115mmol)、テトラヒドロフラン中0.1モルを周囲温度にてナトリウムメタノレート(230μl、0.115mmol)で処理した。20分後、溶媒を真空で除去した。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、真空中で濃縮した。固体を4:1ジクロロメタン-ヘキサンに溶解し、真空中で濃縮し、高真空下で乾燥させ、6-クロロ-7-(4-(3,5-ジクロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムを固体として得た(62.0mg、0.114mmol、収率99.1%)。

30

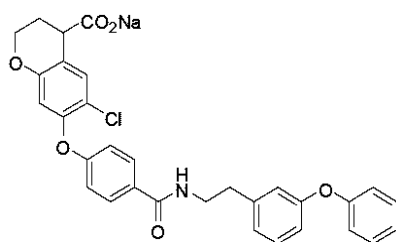
【0700】

実施例149

6-クロロ-7-(4-(3-フェノキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0701】

【化194】



40

工程A: エチル6-クロロ-7-(4-(3-フェノキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

1:1 DCM:DMF(0.1M)中の4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(調製1)(51.6mg、0.137mmol)を、周囲温度で、3-フェノキシフェネチルアミン(32.1mg、0.151mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(31.5mg、0.164mmol)、および1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール

50

(5.59 mg、0.0411 mmol)で順次処理した。24時間後、反応物をシリカゲルカラムに直接適用し、酢酸エチル-ヘキサン(15%~60%)で溶離して、標題化合物を白色固体として得た(71.6 mg、0.125 mmol、収率91.4%)。

【0702】

工程B：6-クロロ-7-(4-(3-フェノキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

エチル6-クロロ-7-(4-(3-フェノキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート(71.6 mg、0.125 mmol)を、3:1 THF:エタノール溶液(0.05 M)中の1.0モルの水酸化ナトリウム(501 μ l、0.501 mmol)と反応させた。2時間後、反応物を酢酸エチルで希釈し、1.0モルの塩酸(526 μ l、0.526 mmol)で中和し、飽和塩化ナトリウム水溶液間で分配させた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、高真空下で乾燥させ、標題化合物を固体として得た(56.4 mg、0.104 mmol、収率82.8%)。

【0703】

工程C：6-クロロ-7-(4-(3-フェノキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

6-クロロ-7-(4-(3-フェノキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸(56.4 mg、0.104 mmol)、テトラヒドロフラン中0.1モルを周囲温度にてナトリウムメタノレート(207 μ l、0.104 mmol)で処理した。20分後、溶媒を真空で除去した。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、真空で濃縮した。固体を4:1ジクロロメタン-ヘキサンに溶解し、真空で濃縮し、高真空下で乾燥させ、6-クロロ-7-(4-(3-フェノキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムを固体として得た(58.0 mg、0.102 mmol、収率98.8%)。MS (apci) m/z = 543.9 (M+2H-Na)。

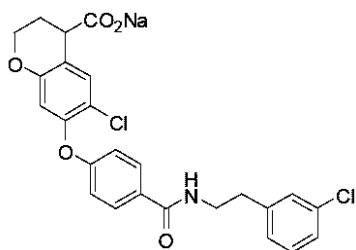
【0704】

実施例150

6-クロロ-7-(4-(3-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0705】

【化195】



工程A：エチル6-クロロ-7-(4-(3-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

1:1 DCM:DMF(0.1 M)中の4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(調製1)(48.8 mg、0.130 mmol)を、周囲温度で、2-(3-クロロフェニル)エチルアミン(22.2 mg、0.143 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(29.8 mg、0.155 mmol)、および1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール(5.29 mg、0.0389 mmol)で順次処理した。48時間後、反応物をシリカゲルカラムに直接適用し、酢酸エチル-ヘキサンの勾配(15%~60%)で溶離し、標題化合物を白色固体として得た(61.1 mg、0.119 mmol、収率91

. 7 %) .

【 0 7 0 6 】

工程B：6-クロロ-7-(4-(3-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)
クロマン-4-カルボン酸の調製

エチル 6-クロロ-7-(4-(3-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート (61.1 mg、0.119 mmol) を、3:1 THF:エタノール溶液 (0.05 M) 中の 1.0 モルの水酸化ナトリウム (475 μ L、0.475 mmol) と反応させた。2 時間後、反応物を酢酸エチルで希釈し、1.0 モルの塩酸 (499 μ L、0.499 mmol) で中和し、飽和塩化ナトリウム水溶液間で分配させた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、高真空下で乾燥させ、標題化合物を固体として得た (40.2 mg、0.0827 mmol、収率 69.6%)

【 0 7 0 7 】

工程C：6-クロロ-7-(4-(3-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

6-クロロ-7-(4-(3-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸(40.2 mg, 0.0827 mmol)、テトラヒドロフラン中0.1モルを周囲温度にてナトリウムメタノレート(165 μ L, 0.0827 mmol)で処理した。20分後、溶媒を真空で除去した。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、真空で濃縮した。固体を4:1ジクロロメタン-ヘキサンに溶解し、真空で濃縮し、高真空下で乾燥させ、6-クロロ-7-(4-(3-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムを固体として得た(42.0 mg, 0.0826 mmol、収率100%)。MS (apci) m/z = 486.0 (M+2H-Na)。

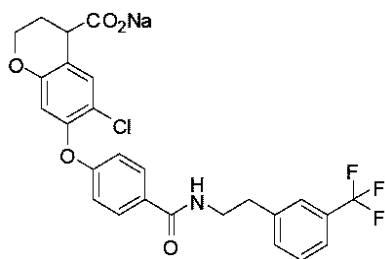
【 0 7 0 8 】

实施例 151

6-クロロ-7-(4-(3-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェ
ノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【 0 7 0 9 】

【化 1 9 6】



実施例 150 に従い、2-(3-クロロフェニル)エチルアミンの代わりに 2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-エチルアミンを使用して調製し、6-クロロ-7-(4-(3-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムを固体として得た (54.0 mg、0.0997 mmol、収率 99.0%)。MS (apci)m/z = 517.8 (M+2H-Na)。

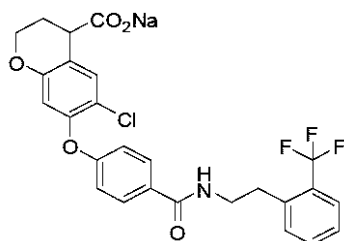
【 0 7 1 0 】

实施例 152

6-クロロ-7-(4-(2-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェ
ノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【 0 7 1 1 】

【化 1 9 7】



実施例 150 に従い、2-(3-クロロフェニル)エチルアミンの代わりに2-(2-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミンを使用して調製し、6-クロロ-7-(4-(2-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムを固体として得た (55.0 mg、0.101 mmol、収率 101%)。MS (apci) m/z = 520.0 (M + 2H - Na)。

10

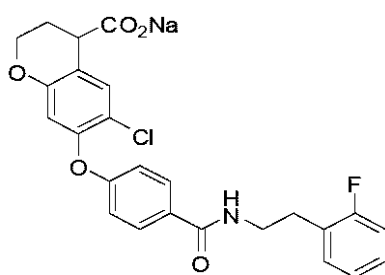
【0712】

実施例 153

6-クロロ-7-(4-(2-フルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0713】

【化 1 9 8】



20

実施例 150 に従い、2-(3-クロロフェニル)エチルアミンの代わりに2-フルオロフェネチルアミンを使用して調製し、6-クロロ-7-(4-(2-フルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムを固体として得た (47.0 mg、0.0956 mmol、収率 100%)。MS (apci) m/z = 470.1 (M + 2H - Na)。

30

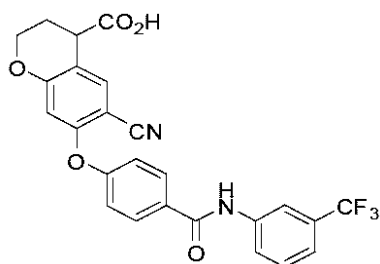
【0714】

実施例 154

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

【0715】

【化 1 9 9】



40

工程 A：メチル 6-シアノ-7-(4-(3-(トリフルオロメチル)フェニルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

ジクロロメタン (0.7 ml) よび N,N-ジメチルホルムアミド (1 滴) に溶解した 4-(6-シアノ-4-(メトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸 (0.050 g、0.1415 mmol) の溶液に、二塩化オキサリル (0.01358 ml

50

、0.1557 mmol) を添加し、反応物を周囲温度で30分間攪拌した。3-(トリフルオロメチル)アニリン(0.01944 ml、0.1557 mmol) およびトリエチルアミン(0.04339 ml、0.3113 mmol) を添加し、反応物を周囲温度で3日間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1 M塩酸、飽和重炭酸ナトリウム、および飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈し、過剰のアミン-3官能化シリカゲルと30分間攪拌し、その後、濾過し、濃縮した。粗材料を分取薄層クロマトグラフィーにより、25% EtOAcを含むヘキサンで溶離して精製し、19 mgの標題化合物を得た(収率27%)。

【0716】

工程B: 6-シアノ-7-(4-(3-(トリフルオロメチル)フェニルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

3:1 THF/メタノール(2 ml)に溶解したメチル6-シアノ-7-(4-(3-(トリフルオロメチル)フェニルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート(.019 g、0.0383 mmol)の溶液に、1 M水酸化ナトリウム(0.0459 ml、0.0459 mmol)を添加し、反応物を周囲温度で一晩中攪拌した。反応物を濃縮し、EtOAcと希HCl水溶液間で分配させた。水層をEtOAcで1度抽出し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料を分取薄層クロマトグラフィーにより、95:5:1のジクロロメタン/メタノール/酢酸で溶離して精製し、10 mgの標題化合物を得た(収率54.2%)。MS (apci) m/z = 480.8 (M+H)。

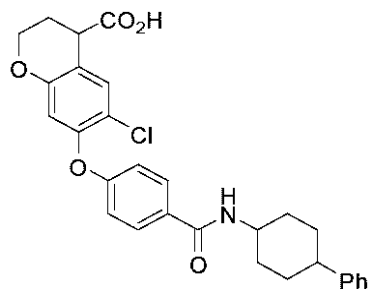
【0717】

実施例155

6-クロロ-7-(4-(4-フェニルシクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸(シスおよびトランス異性体の混合物)

【0718】

【化200】



工程A: 4-フェニルシクロヘキサノンオキシムの調製

95%エタノール(20 ml)に溶解した4-フェニルシクロヘキサノン(1.50 g、8.609 mmol)の溶液に、水中50%のヒドロキシルアミン(5.276 ml、86.09 mmol)を添加し、反応物を1時間加熱して還流させた。反応物を周囲温度まで冷却させ、水を徐々に添加することにより生成物を沈殿させた。固体を濾過により収集し、1.0 gの標題化合物を得た(収率61.38%)。

【0719】

工程B: 4-フェニルシクロヘキサノンオキシムの調製

THF(3 ml)に溶解した4-フェニルシクロヘキサノンオキシム(.310 g、1.64 mmol)の溶液に、THF中の1 M水素化アルミニウムリチウム(3.44 ml、3.44 mmol)を添加し、反応物を4時間加熱して還流させた。反応物を周囲温度まで冷却させ、水(0.131 ml)、1 M NaOH(0.131 ml)および追加の水(0.393 ml)を添加し、反応物を30分間攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、100 mgの標題化合物をシスとトランスの異性体の1:1混合物として得た(収率34.8%)。

【0720】

工程C：エチル6-クロロ-7-（4-（4-フェニルシクロヘキシルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボキシレートの調製（2異性体）

DMF（1.25ml）に溶解した4-（6-クロロ-4-（エトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸（0.0899g、0.238mmol）、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン（0.00291g、0.0238mmol）および（1R,4R）-4-フェニルシクロヘキサナミン（0.0627g、0.358mmol）の溶液に、N1-（（エチルイミノ）メチレン）-N3,N3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン塩酸塩（0.0549g、0.286mmol）を添加し、反応物を一晩中撹拌した。反応物をEtOAcで希釈し、1M塩酸、飽和重炭酸ナトリウム、および飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料をバイオタージSP1系上で、ヘキサン中5%~50%のEtOAcの直線勾配を用いて溶離して精製し、生成物の2つの異性体を得た。第1の溶離異性体を収集し、異性体1と呼んだ（27mg）。第2の溶離異性体を異性体2と呼んだ（32mg）。これらの異性体の各々の相対配置は決定しなかった。

10

【0721】

工程D（1）：6-クロロ-7-（4-（4-フェニルシクロヘキシルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸、異性体1の調製

3:1 THF/メタノール（1ml）に溶解したエチル6-クロロ-7-（4-（4-フェニルシクロヘキシルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボキシレート、異性体1（0.027g、0.051mmol）の溶液に、1M水酸化ナトリウム（0.11ml、0.11mmol）を添加し、反応物を周囲温度で16時間撹拌した。反応物を濃縮し、水および1M塩酸で希釈し、EtOAcで2度抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、26mgの標題化合物を得た（収率100%）。MS（apci）m/z = 506.1（M+H）。

20

【0722】

工程D（2）：6-クロロ-7-（4-（4-フェニルシクロヘキシルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸、異性体2の調製

3:1 THF/メタノール（1ml）に溶解したエチル6-クロロ-7-（4-（4-フェニルシクロヘキシルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボキシレート、異性体2（0.032g、0.060mmol）の溶液に、1M水酸化ナトリウム（0.13ml、0.13mmol）を添加し、反応物を周囲温度で16時間撹拌した。反応物を濃縮し、水および1M塩酸で希釈し、EtOAcで2度抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、30mgの標題化合物を得た（収率100%）。MS（apci）m/z = 506.1（M+H）。

30

【0723】

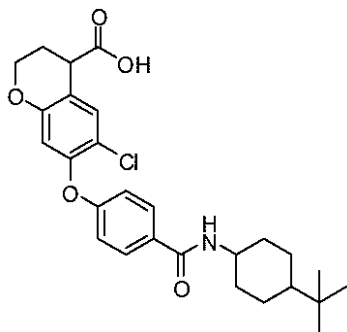
実施例156

7-（4-（4-tert-ブチルシクロヘキシルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボン酸

40

【0724】

【化 2 0 1】



10

工程 A：エチル 7-（4-（4-*tert*-ブチルシクロヘキシルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロクロマン-4-カルボキシレートの調製

DMF（2 ml）に溶解した 4-（6-クロロ-4-（エトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸（0.154 g、0.409 mmol）、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン（0.00499 g、0.0409 mmol）および 4-*tert*-ブチルシクロヘキサノール（0.0875 ml、0.490 mmol）の溶液に、N1-（（エチルイミノ）メチレン）-N3,N3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン塩酸塩（0.0940 g、0.490 mmol）を添加し、反応物を周囲温度で 16 時間攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、1 M 塩酸、飽和重炭酸ナトリウム、および飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料をバイオタージ SP1 系上で、ヘキサン中 5%~70% の EtOAc の直線勾配を用いて溶離して精製し、37 mg の標題化合物を得た（収率 18%）。

20

【0725】

工程 B：7-（4-（4-*tert*-ブチルシクロヘキシルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロクロマン-4-カルボン酸の調製

3：1 THF/メタノール（1 ml）に溶解したエチル 7-（4-（4-*tert*-ブチルシクロヘキシルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロクロマン-4-カルボキシレート（.037 g、0.072 mmol）の溶液に、1 M 水酸化ナトリウム（0.15 ml、0.15 mmol）を添加し、反応物を周囲温度で 16 時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣を希塩酸で希釈し、EtOAc で 2 度抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、32 mg の標題化合物を得た（収率 91%）。MS（*apci*）*m/z* = 486.1（M+H）。

30

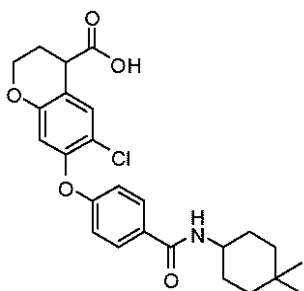
【0726】

実施例 157

6-クロロ-7-（4-（4,4-ジメチルシクロヘキシルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸

【0727】

【化 2 0 2】



40

工程 A：4,4-ジメチルシクロヘキサノンオキシムの調製

95% エタノール（20 ml）に溶解した 4,4-ジメチルシクロヘキサノン（.511 g、4.049 mmol）の溶液に、水中 50% のヒドロキシルアミン（2.481 ml、40.49 mmol）を添加し、反応物を 2 時間加熱して還流させた。反応物を周囲

50

温度まで冷却させ、水を添加することにより生成物を沈殿させた。固体を真空濾過により収集し、202 mg の標題化合物を得た（収率35%）。

【0728】

工程B：4，4-ジメチルシクロヘキサニン塩酸塩の調製

THF（3 ml）に溶解した4，4-ジメチルシクロヘキサノンオキシム（204 g、1.44 mmol）の溶液に、THF中の1 M 水素化アルミニウムリチウム（3.03 ml、3.03 mmol）を添加し、反応物を4時間加熱して還流させた。反応物を周囲温度まで冷却させ、水（0.115 ml）、1 M NaOH（115 ml）および追加の水（0.345 ml）を添加した。反応物を15分間攪拌し、濾過した。濾液をEtOAcで洗浄し、有機層を合わせ、濃縮した。粗生成物をジオキサン中の5 Mの塩化水素で

10

【0729】

工程C：エチル6-クロロ-7-（4-（4，4-ジメチルシクロヘキシルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボキシレートの調製

DMF（1.5 ml）に溶解した4-（6-クロロ-4-（エトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸（0.0921 g、0.244 mmol）、N，N-ジメチルピリジン-4-アミン（0.00299 g、0.0244 mmol）、トリエチルアミン（0.0511 ml、0.367 mmol）、および4，4-ジメチルシクロヘキサニン塩酸塩（0.060 g、0.367 mmol）の溶液に、N1-（（エチルイミノ）メチレン）-N3，N3-ジメチルプロパン-1，3-ジアミン塩酸塩（0.0562 g、0.293 mmol）を添加し、反応物を16時間攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、1 M塩酸、飽和重炭酸ナトリウム、および飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料をバイオタージSP1系上で、ヘキサン中5%~70%のEtOAcの直線勾配を用いて溶離して精製し、56 mg の標題化合物を得た（収率47.2%）。

20

【0730】

工程D：6-クロロ-7-（4-（4，4-ジメチルシクロヘキシルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の調製

3：1 THF/EtOH（1 ml）に溶解したエチル6-クロロ-7-（4-（4，4-ジメチルシクロヘキシルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボキシレート（0.056 g、0.12 mmol）の溶液に、1 M水酸化ナトリウム（0.24 ml、0.24 mmol）を添加し、反応物を周囲温度で一晩中攪拌した。反応物を濃縮し、残渣を水および1 M塩酸で希釈した。反応物をEtOAcで2度抽出し、有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、42 mg の標題化合物を得た（収率80%）。MS（apci）m/z = 458.1（M+H）。

30

【0731】

実施例158

6-クロロ-7-（4-（3-フェニルシクロヘキシルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸

40

【0732】

【0736】

工程E：6-クロロ-7-（4-（3-フェニルシクロヘキシルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の調製

3：1 THF／エタノール（1ml）に溶解したエチル6-クロロ-7-（4-（3-フェニルシクロヘキシルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボキシレート（58mg、0.11mmol）の溶液に、1M水酸化ナトリウム（228μl、0.23mmol）を添加し、反応物を周囲温度で16時間攪拌した。反応物を濃縮し、その後、1M HClで酸性化し、EtOAcで2度抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、55mgの標題化合物を得た（収率100%）。MS（apci）m/z = 506.1（M+H）。 10

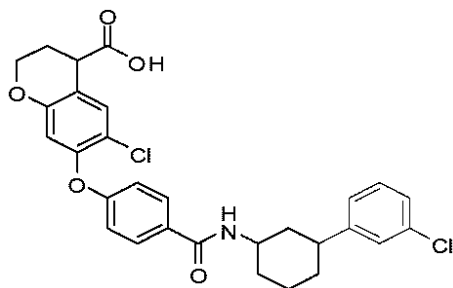
【0737】

実施例159

6-クロロ-7-（4-（3-（3-クロロフェニル）シクロヘキシルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸

【0738】

【化204】



20

実施例158の方法に従い、フェニルボロン酸の代わりに3-クロロフェニルボロン酸を使用して調製した。MS（apci）m/z = 537.8（M+H）。

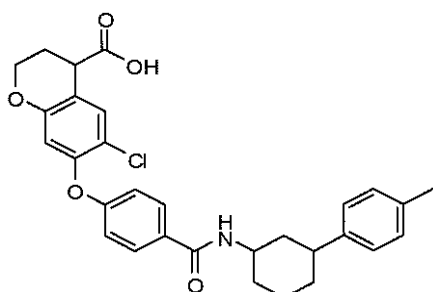
【0739】

実施例160

6-クロロ-7-（4-（3-（4-メチルフェニル）シクロヘキシルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸 30

【0740】

【化205】



40

実施例158の方法に従い、フェニルボロン酸の代わりに4-メチルフェニルボロン酸を使用して調製した。MS（apci）m/z = 520.1（M+H）。

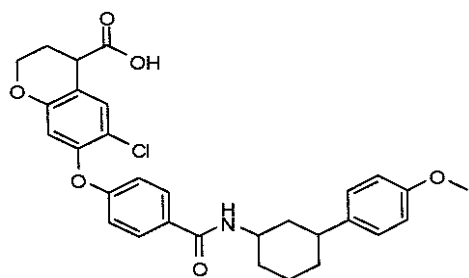
【0741】

実施例161

6-クロロ-7-（4-（3-（4-メトキシフェニル）シクロヘキシルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸

【0742】

【化 2 0 6】



実施例 1 5 8 の方法に従い、フェニルボロン酸の代わりに 4-メトキシフェニルボロン酸を使用して調製した。MS (a p c i) m/z = 536. 1 (M+H)。

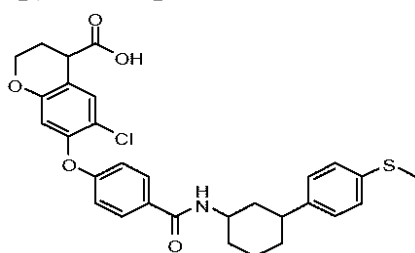
【0 7 4 3】

実施例 1 6 2

6-クロロ-7-(4-(3-(4-(メチルチオ)フェニル)シクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【0 7 4 4】

【化 2 0 7】



実施例 1 5 8 の方法に従い、フェニルボロン酸の代わりに 4-(メチルチオ)フェニルボロン酸を使用して調製した。MS (a p c i) m/z = 552. 0 (M+H)。

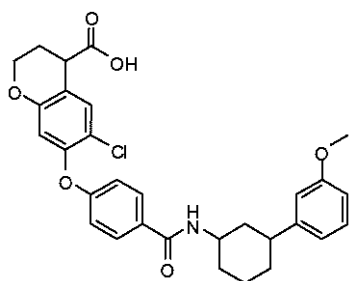
【0 7 4 5】

実施例 1 6 3

6-クロロ-7-(4-(3-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【0 7 4 6】

【化 2 0 8】



実施例 1 5 8 の方法に従い、フェニルボロン酸の代わりに 3-メトキシフェニルボロン酸を使用して調製した。MS (a p c i) m/z = 536. 0 (M+H)。

【0 7 4 7】

実施例 1 6 4

6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル)シクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0 7 4 8】

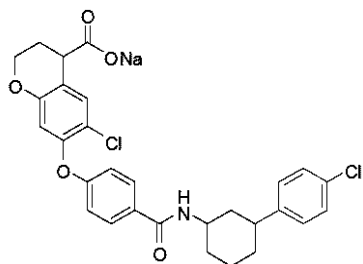
10

20

30

40

【化 2 0 9】



工程 A～E：6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル)シクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

10

実施例 158 の方法に従い、フェニルボロン酸の代わりに 4-クロロフェニルボロン酸を使用して調製した。

【0 7 4 9】

工程 F：6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル)シクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

メタノール (2 ml) に溶解した 6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル)シクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 (0.032 g、0.0592 mmol) の溶液にメタノール中の 0.5 M ナトリウムメタノラート (0.121 ml、0.0604 mmol) を添加し、反応物を一晩中攪拌した。反応物を濃縮し、33 mg の標題化合物を得た (収率 99.1%)。MS (apci) $m/z = 540.0$ (M-Na+2H)。

20

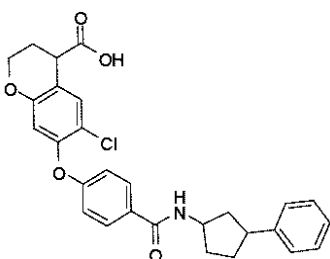
【0 7 5 0】

実施例 165

6-クロロ-7-(4-(3-フェニルシクロペンチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【0 7 5 1】

【化 2 1 0】



30

実施例 158 の方法に従い、シクロヘキセン-2-オンの代わりにシクロペンテン-2-オンを使用して調製した。MS (apci) $m/z = 492.1$ (M+H)。

【0 7 5 2】

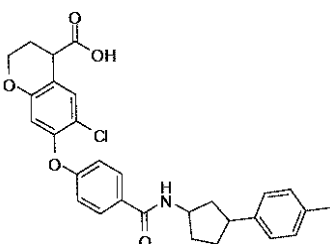
実施例 166

6-クロロ-7-(4-(3-p-トリルシクロペンチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

40

【0 7 5 3】

【化 2 1 1】



実施例 158 の方法に従い、フェニルボロン酸の代わりに 4-メチルフェニルボロン酸

50

を使用し、シクロヘキセン-2-オンの代わりにシクロペンテン-2-オンを使用して調製した。MS (apci) $m/z = 506.1$ (M+H)。

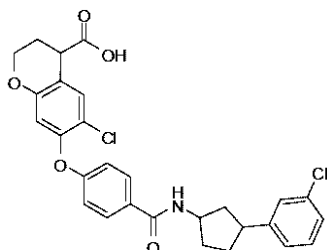
【0754】

実施例167

6-クロロ-7-(4-(3-(3-クロロフェニル)シクロペンチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【0755】

【化212】



10

実施例158の方法に従い、フェニルボロン酸の代わりに3-クロロフェニルボロン酸を使用し、シクロヘキセン-2-オンの代わりにシクロペンテン-2-オンを使用して調製した。MS (apci) $m/z = 526.1$ (M+H)。

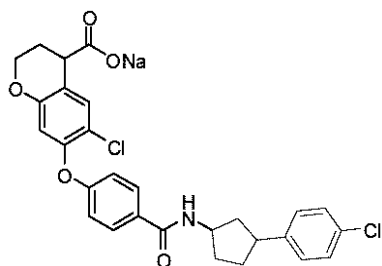
【0756】

実施例168

6-クロロ-7-(4-(3-(4-クロロフェニル)シクロペンチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0757】

【化213】



30

実施例158の方法に従い、フェニルボロン酸の代わりに4-クロロフェニルボロン酸を使用し、シクロヘキセン-2-オンの代わりにシクロペンテン-2-オンを使用して調製した。MS (apci) $m/z = 526.1$ (M-Na+2H)。

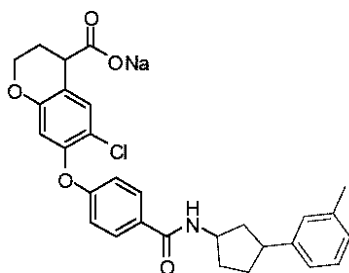
【0758】

実施例169

6-クロロ-7-(4-(3-(3-メチルフェニル)シクロペンチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0759】

【化214】



40

実施例158の方法に従い、フェニルボロン酸の代わりに3-メチルフェニルボロン酸を使用し、シクロヘキセン-2-オンの代わりにシクロペンテン-2-オンを使用して調

50

製した。MS (a p c i) m/z = 506.1 (M-Na+2H)。

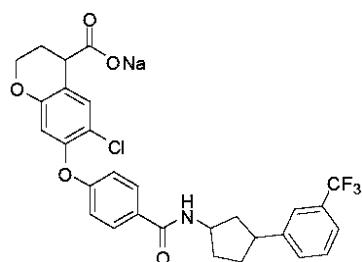
【0760】

実施例170

6-クロロ-7-(4-(3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロペンチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0761】

【化215】



10

実施例158の方法に従い、フェニルボロン酸の代わりに試薬3-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を使用し、シクロヘキセン-2-オンの代わりにシクロペンテン-2-オンを使用して調製した。MS (a p c i) m/z = 560.1 (M-Na+2H)。

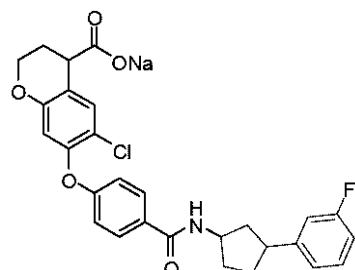
【0762】

実施例171

6-クロロ-7-(4-(3-(3-フルオロフェニル)シクロペンチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0763】

【化216】



30

実施例158の方法に従い、フェニルボロン酸の代わりに3-フルオロフェニルボロン酸を使用し、シクロヘキセン-2-オンの代わりにシクロペンテン-2-オンを使用して調製した。MS (a p c i) m/z = 510.1 (M-Na+2H)。

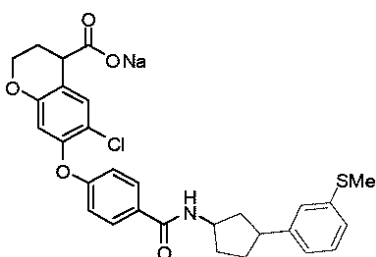
【0764】

実施例172

6-クロロ-7-(4-(3-(3-(メチルチオ)フェニル)シクロペンチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0765】

【化217】



40

実施例158の方法に従い、フェニルボロン酸の代わりに3-(メチルチオ)フェニルボロン酸を使用し、シクロヘキセン-2-オンの代わりにシクロペンテン-2-オンを使

50

用して調製した。MS (a p c i) m/z = 538.0 (M-Na+2H)。

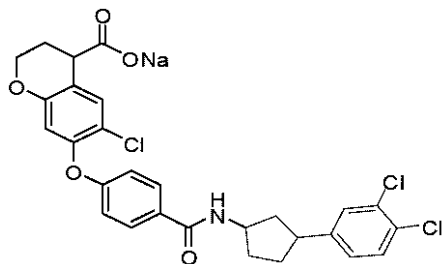
【0766】

実施例173

6-クロロ-7-(4-(3-(3,4-ジクロロフェニル)シクロペンチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0767】

【化218】



10

実施例158の方法に従い、フェニルボロン酸の代わりに3,4-ジクロロフェニルボロン酸を使用し、シクロヘキセン-2-オンの代わりにシクロペンテン-2-オンを使用して調製した。MS (a p c i) m/z = 560.0 (M-Na+2H)。

【0768】

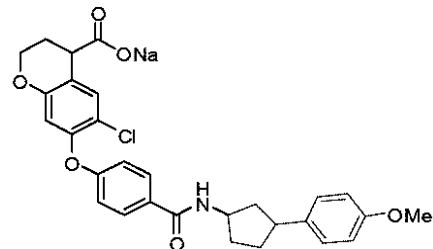
実施例174

6-クロロ-7-(4-(3-(4-メトキシフェニル)シクロペンチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

20

【0769】

【化219】



30

実施例158の方法に従い、フェニルボロン酸の代わりに4-メトキシフェニルボロン酸を使用し、シクロヘキセン-2-オンの代わりにシクロペンテン-2-オンを使用して調製した。MS (a p c i) m/z = 522.1 (M-Na+2H)。

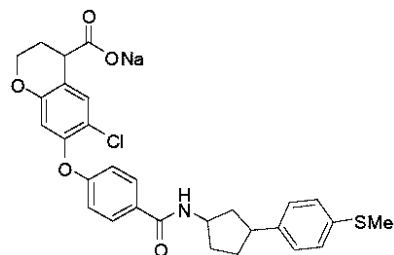
【0770】

実施例175

6-クロロ-7-(4-(3-(4-(メチルチオ)フェニル)シクロペンチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0771】

【化220】



40

実施例158の方法に従い、フェニルボロン酸の代わりに4-(メチルチオ)フェニルボロン酸を使用し、シクロヘキセン-2-オンの代わりにシクロペンテン-2-オンを使用して調製した。MS (a p c i) m/z = 538.1 (M-Na+2H)。

【0772】

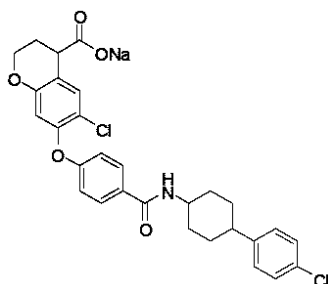
50

実施例 176

6-クロロ-7-(4-(4-(4-クロロフェニル)シクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0773】

【化221】



10

工程A: tert-ブチル 4-(4-クロロフェニル)シクロヘキシルカルバメートの調製

tert-ブタノール (22 ml) に溶解した 4-(4-クロロフェニル)シクロヘキサンカルボン酸 (1.01 g, 4.231 mmol) およびトリエチルアミン (0.5897 ml, 4.231 mmol) の溶液に、ジフェニルリン酸アジド (0.9147 ml, 4.231 mmol) を添加し、反応物を 16 時間加熱して還流させた。反応物を EtOAc で希釈し、1 M 塩酸、飽和重炭酸ナトリウム、および飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料をバイオタージ SP1 系上で、ヘキサン中 5%~50% の EtOAc の直線勾配を用いて溶離し、760 mg の標題化合物を得た (収率 57%)。

20

【0774】

工程B: 4-(4-クロロフェニル)シクロヘキサンアミンの調製

ジクロロメタン (5 ml) に溶解した tert-ブチル 4-(4-クロロフェニル)シクロヘキシルカルバメート (0.760 g, 2.45 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (5 ml) を添加し、反応物を周囲温度で 2 時間攪拌した。反応物を濃縮し、水に溶解し、1 M NaOH を pH 13 超となるまで添加した。水層を 2 度ジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、371 mg の標題化合物を得た (収率 72.1%)。

30

【0775】

工程C: エチル 6-クロロ-7-(4-(4-(4-クロロフェニル)シクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

DMF (1 ml) に溶解した 4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸 (0.050 g, 0.13 mmol)、N,N-ジメチルピリジニン-4-アミン (0.0016 g, 0.013 mmol)、および 4-(4-クロロフェニル)シクロヘキサンアミン (0.042 g, 0.20 mmol) の溶液に、N1-(エチルイミノ)メチレン-N3, N3-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン塩酸塩 (0.031 g, 0.16 mmol) を添加し、反応物を一晩中周囲温度で攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、1 M 塩酸、飽和重炭酸ナトリウム、および飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、65 mg の標題化合物を得た (収率 86%)。

40

【0776】

工程D: 6-クロロ-7-(4-(4-(4-クロロフェニル)シクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

3:1 THF/エタノール (1 ml) 中のエチル 6-クロロ-7-(4-(4-(4-クロロフェニル)シクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート (0.065 g, 0.11 mmol) の懸濁液に、1 M 水酸化ナトリウム (0.24 ml, 0.24 mmol) を添加し、反応物を周囲温度で 16 時間攪拌した。反応物

50

を濃縮し、水に溶解し、1 M HClで酸性化し、EtOAcで2度抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、45 mgの標題化合物を得た（収率73%）。

【0777】

工程E：6-クロロ-7-（4-（4-（4-クロロフェニル）シクロヘキシルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

1：1 THF／メタノール（5 ml）中の6-クロロ-7-（4-（4-（4-クロロフェニル）シクロヘキシルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸（0.045 g、0.0833 mmol）の懸濁液にメタノール中の0.5 Mナトリウムメタノレート（0.170 ml、0.0849 mmol）を添加し、反応物を3週間攪拌し、その後、濃縮し、47 mgの標題化合物を得た（収率100%）。MS（apci）m/z = 562.1（M-Na+2H）。

10

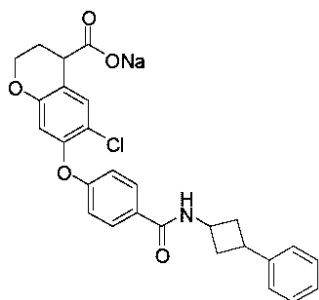
【0778】

実施例177

6-クロロ-7-（4-（3-フェニルシクロブチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0779】

【化222】



20

工程A：3-フェニルシクロブタノンオキシムの調製

95%エタノール（7 ml）に溶解した3-フェニルシクロブタノン（0.198 g、1.354 mmol）の溶液に、水中50%のヒドロキシルアミン（0.8300 ml、13.54 mmol）を添加し、反応物を周囲温度で16時間攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、水及び飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、167 mgの標題化合物を得た（収率76.49%）。

30

【0780】

工程B：3-フェニルシクロブチルアミンの調製

THF（5 ml）に溶解した3-フェニルシクロブタノンオキシム（0.167 g、1.04 mmol）の溶液に、THF中の1 M水素化アルミニウムリチウム（2.18 ml、2.18 mmol）を3分にわたって滴下した。反応物を4時間加熱して還流させ、その後、周囲温度まで冷却させた。水（0.083 ml）、1 M水酸化ナトリウム（0.083 ml）および追加の水（0.248 ml）を添加し、反応物をさらに30分間攪拌した。反応物を濾過し、固体をTHFで洗浄した。濾液を合わせて濃縮し、101 mgの標題化合物を得た（収率66.2%）。

40

【0781】

工程C：エチル6-クロロ-7-（4-（3-フェニルシクロブチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボキシレートの調製

DMF（2 ml）に溶解した3-フェニルシクロブタンアミン（0.101 g、0.686 mmol）の溶液に、4-（6-クロロ-4-（エトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸（0.129 g、0.343 mmol）、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン（0.00838 g、0.0686 mmol）、およびN1-（（エチルイミノ）メチレン）-N3,N3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン塩酸塩（0.0789 g、0.412 mmol）を添加し、反応物を16時間周囲温度で攪拌した。反

50

応物を EtOAc で希釈し、1 M 塩酸、飽和重炭酸ナトリウム、および飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料をバイオタージ SP1 系上で、ヘキサン中 5%~70% の EtOAc の直線勾配を用いて溶離し、86 mg の標題化合物を得た（収率 49.5%）。

【0782】

工程 D：6-クロロ-7-（4-（3-フェニルシクロブチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の調製

3：1 THF/エタノール（4 ml）に溶解したエチル 6-クロロ-7-（4-（3-フェニルシクロブチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボキシレート（0.086 g、0.17 mmol）の溶液に、1 M 水酸化ナトリウム（0.36 ml、0.36 mmol）を添加し、反応物を一晩中攪拌した。反応物を濃縮し、水に溶解し、1 M HCl で酸性化し、EtOAc で 2 度抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、67 mg の標題化合物を得た（収率 82%）。

【0783】

工程 E：6-クロロ-7-（4-（3-フェニルシクロブチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

メタノール（2 ml）に溶解した 6-クロロ-7-（4-（3-フェニルシクロブチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸（0.067 g、0.140 mmol）の溶液にメタノール中の 0.5 M ナトリウムメタノラート（0.294 ml、0.147 mmol）を添加し、反応物を 16 時間攪拌した。反応物を濃縮し、70 mg の標題化合物を得た（収率 99.9%）。MS (apci) m/z = 471.1 (M-Na+2H)。

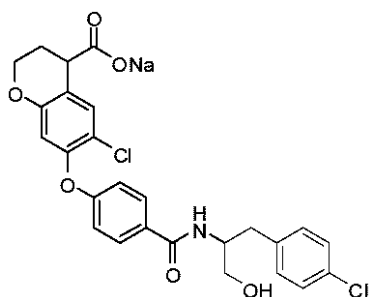
【0784】

実施例 178

6-クロロ-7-（4-（1-（4-クロロフェニル）-3-ヒドロキシプロパン-2-イルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0785】

【化 223】



工程 A：エチル 6-クロロ-7-（4-（1-（4-クロロフェニル）-3-ヒドロキシプロパン-2-イルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボキシレートの調製

ジクロロメタン（1.5 ml）および DMF（1 滴）に溶解した 4-（6-クロロ-4-（エトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸（0.100 g、0.2654 mmol）の溶液に二塩化オキサリル（0.02778 ml、0.3185 mmol）を添加し、反応物を 30 分間攪拌した。N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（0.1112 ml、0.6370 mmol）および 2-アミノ-3-（4-クロロフェニル）プロパン-1-オール（0.06405 g、0.3450 mmol）を添加し、反応物を 16 時間攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、1 M 塩酸、飽和重炭酸ナトリウム、および飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料を、バイオタージ SP1 系上で、ヘキサン中 25%~100% の EtOAc で溶離して精製し、111 mg の標題化合物を得た（収率 76.82

%)。

【0786】

工程B：6-クロロ-7-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

3：1 THF／エタノール(2 ml)に溶解したエチル6-クロロ-7-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート(.111 g、0.204 mmol)の溶液に、1 M水酸化ナトリウム(0.428 ml、0.428 mmol)を添加し、反応物を一晩中攪拌した。これを濃縮し、水に溶解した。その後、1 M塩酸で酸性化させ、EtOAcで2度抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、87 mgの標題化合物を得た(収率82.6%)。

10

【0787】

工程C：6-クロロ-7-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

メタノール(2 ml)に溶解した6-クロロ-7-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸(.087 g、0.168 mmol)の溶液にメタノール中の0.5 Mナトリウムメタノレート(0.354 ml、0.177 mmol)を添加し、反応物を2時間攪拌した。それを濃縮し、ジクロロメタンおよびヘキサンに溶解し、再び濃縮し、87 mgの標題化合物を得た(収率95.9%)。MS (apci)m/z = 515.9 (M-Na + 2H)。

20

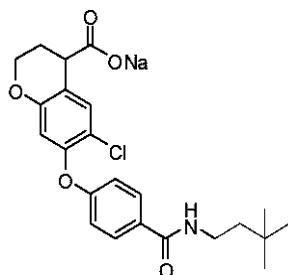
【0788】

実施例179

6-クロロ-7-(4-(3,3-ジメチルブチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0789】

【化224】



30

実施例178の方法に従い、2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロパン-1-オールの代わりに3,3-ジメチルブタン-1-アミンを使用して調製した。MS (apci)m/z = 432.2 (M-Na + 2H)。

【0790】

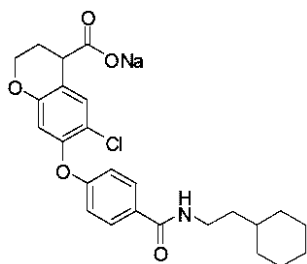
実施例180

6-クロロ-7-(4-(2-シクロヘキシルエチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

40

【0791】

【化 2 2 5】



実施例 178 の方法に従い、2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロパン-1-
 オールの代わりに2-シクロヘキサンアミン塩酸塩を使用し、工程Aで使用するN-エチル-
 N-イソプロピルプロパン-2-アミンの量を2.2当量から3.5当量に増加させ
 て調製した。MS (apci) $m/z = 458.2$ ($M - Na + 2H$)。

10

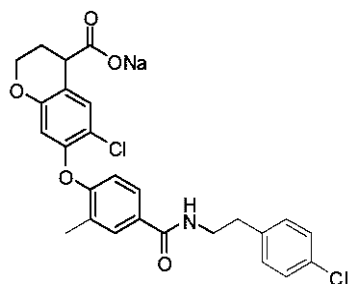
【0792】

実施例 181

6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)-2-メチルフェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0793】

【化 2 2 6】



20

工程A：4-ブロモ-N-(4-クロロフェネチル)-3-メチルベンズアミドの調製
 ジクロロメタン (10 ml) および DMF (1 滴) 中の4-ブロモ-3-メチル安息香
 酸 (0.500 g, 2.325 mmol) の懸濁液に二塩化オキサリル (0.2231 ml, 2.558 mmol) を添加し、反応物を30分間攪拌した。N-エチル-N-イソ
 プロピルプロパン-2-アミン (0.8934 ml, 5.115 mmol) および2-(
 4-クロロフェニル)エタンアミン (0.3557 ml, 2.558 mmol) を添加し
 、反応物を1時間周囲温度で攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、1M塩酸、飽和重
 炭酸ナトリウム、および飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上
 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料を、EtOAcおよびヘキサンからの再結晶化に
 より精製し、400 mg の標題化合物を得た (収率48.78%)。

30

【0794】

工程B：エチル6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)-2-
 メチルフェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

アルゴンで脱気したジオキサン (1 ml) に溶解した、4-ブロモ-N-(4-クロロ
 フェネチル)-3-メチルベンズアミド (0.0831 g, 0.236 mmol)、エチ
 ル6-クロロ-7-ヒドロキシクロマン-4-カルボキシレート (0.050 g, 0.19
 5 mmol)、および2-(ジメチルアミノ)酢酸 (0.0104 g, 0.101 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (0.133 g, 0.409 mmol) および塩化銅 (I)
 (0.0100 g, 0.101 mmol) を添加した。反応物をねじぶた式バイアル中に
 密封し、100℃まで16時間加熱した。反応物を周囲温度まで冷却し、その後、バイオ
 タージSP1系上に直接投入し、ヘキサン中5%~70%のEtOAcの直線勾配を用い
 て溶離し、22 mg の標題化合物を得た (収率21%)。

40

【0795】

工程C：6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)-2-メチル

50

フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

3 : 1 THF/エタノール (2 ml) に溶解したエチル 6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)-2-メチルフェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート (0.222 g, 0.042 mmol) の溶液に、1 M 水酸化ナトリウム (0.087 ml, 0.087 mmol) を添加した。反応物を一晩中攪拌し、その後、濃縮した。残渣を水に溶解し、1 M 塩酸で酸性化し、EtOAc で 2 度抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料を、分取薄層クロマトグラフィーにより、95 : 5 : 1 のジクロロメタン/メタノール/氷酢酸で溶離して精製し、11 mg の標題化合物を得た (収率 53%)。

【0796】

10

工程 D : 6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)-2-メチルフェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

メタノール (2 ml) に溶解した 6-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)-2-メチルフェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 (0.011 g, 0.0220 mmol) の溶液にメタノール中の 0.5 M ナトリウムメタノレート (0.0462 ml, 0.0231 mmol) を添加し、反応物を周囲温度で 3 時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣をジクロロメタンおよびヘキサンで希釈し、再び濃縮し、11 mg の標題化合物を得た (収率 95.8%)。MS (apci) m/z = 500.0 (M-Na+2H)。

【0797】

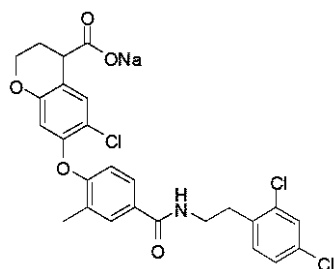
20

実施例 182

6-クロロ-7-(4-(2,4-ジクロロフェネチルカルバモイル)-2-メチルフェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0798】

【化227】



30

実施例 181 の方法に従い、2-(4-クロロフェニル)エタンアミンの代わりに 2-(2,4-ジクロロフェニル)エタンアミンを使用して調製した。MS (apci) m/z = 534.0 (M-Na+2H)。

【0799】

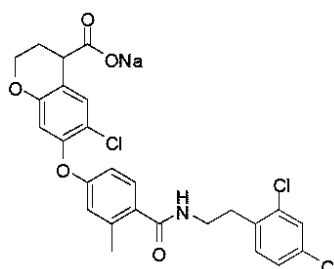
実施例 183

6-クロロ-7-(4-(2,4-ジクロロフェネチルカルバモイル)-3-メチルフェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

40

【0800】

【化228】



50

実施例 181 の方法に従い、4-ブロモ-3-メチル安息香酸の代わりに4-ブロモ-2-メチル安息香酸を使用して調製した。MS (apci) $m/z = 534.0$ (M-Na + 2H)。

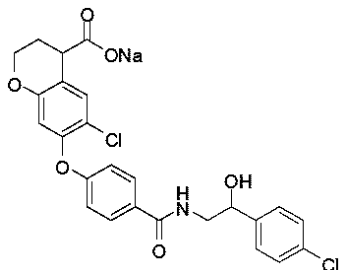
【0801】

実施例 184

6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0802】

【化229】



10

工程 A：エチル 6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

DMF (1 ml) に溶解した 4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸 (0.050 g, 0.13 mmol)、2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)エタノール塩酸塩 (0.033 g, 0.16 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.030 ml, 0.17 mmol) および 3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-3-オール (0.018 g, 0.13 mmol) の溶液に、N1-(エチルイミノ)メチレン-N3, N3-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン塩酸塩 (0.031 g, 0.16 mmol) を添加し、反応物を周囲温度で 16 時間攪拌した。それを EtOAc で希釈し、10% クエン酸、飽和重炭酸ナトリウム、および飽和塩化ナトリウムで洗浄した。それを無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料をバイオタージ SP1 系上で、25%~100% の EtOAc / ヘキサンの直線勾配を用い、56 mg の標題化合物を得た (収率 80%)。

20

30

【0803】

工程 B：6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

3:1 THF / エタノールの溶液 (2 ml) に溶解したエチル 6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート (0.056 g, 0.11 mmol) の溶液に、1M 水酸化ナトリウム (0.22 ml, 0.22 mmol) を添加し、反応物を 16 時間攪拌した。反応物を濃縮し、水に溶解し、1M HCl で酸性化し、EtOAc で 2 度抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、46 mg の標題化合物を得た (収率 87%)。

40

【0804】

工程 C：6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

メタノール (1 ml) に溶解した 6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 (0.046 g, 0.092 mmol) の溶液にメタノール中の 0.5M ナトリウムメタノレート (0.18 ml, 0.092 mmol) を添加し、反応物を周囲温度で 16 時間攪拌した。それを濃縮し、ジクロロメタンおよびヘキサンに溶解し、再び濃縮し、46 mg の標題化合物を得た (収率 96%)。MS (apci) $m/z = 501.8$ (M-Na + 2H)

50

。

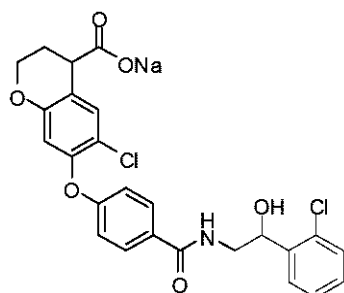
【0805】

実施例185

6-クロロ-7-(4-(2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0806】

【化230】



10

実施例184の方法に従い、2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)エタノール塩酸塩の代わりに2-アミノ-1-(2-クロロフェニル)エタノール塩酸塩を使用して調製した。MS (apci) m/z = 501.8 (M-Na+2H)。

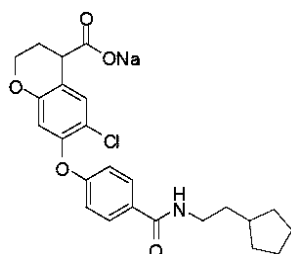
【0807】

実施例186

6-クロロ-7-(4-(2-シクロペンチルエチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0808】

【化231】



30

実施例184の方法に従い、2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)エタノール塩酸塩を2-シクロペンチルエタナミンと置換し、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンを省略して調製した。MS (apci) m/z = 444.2 (M-Na+2H)。

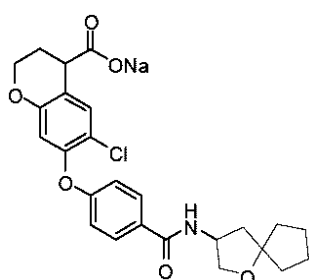
【0809】

実施例187

7-(4-(1-オキサスピロ[4.4]ノナン-3-イルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0810】

【化232】



40

実施例184の方法に従い、2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)エタノール塩酸

50

塩を1-オキサスピロ[4.4]ノナン-3-アミンと置換し、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンを省略して調製した。MS (apci) $m/z = 472.0$ (M-Na+2H)。

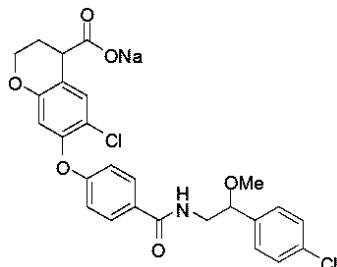
【0811】

実施例188

6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)-2-メトキシエチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0812】

【化233】



10

工程A：[N-[(p-ニトロフェニル)スルホニル]イミノ]フェニルヨージナンの調製

0℃のMeOH(10ml)に溶解した4-ニトロベンゼンスルホンアミド(0.628g、3.10mmol)および水酸化カリウム(0.410g、6.21mmol)の溶液に、ヨードベンゼンジアセタート(1.00g、3.10mmol)を添加し、反応物を周囲温度まで温め、4時間攪拌した。反応物を濾過し、固体を水で洗浄し、減圧下で乾燥させ、980mgの標題化合物を得た(収率78.1%)。

20

【0813】

工程B：2-(4-クロロフェニル)-1-(4-ニトロフェニルスルホニル)アジリジンの調製

アルゴンで脱気した無水アセトニトリル(2.5ml)中の1-クロロ-4-ビニルベンゼン(0.1195ml、0.9957mmol)、テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(0.01856g、0.04979mmol)および4オングストロームのモレキュラーシーブ(300mg)の懸濁液に、[N-[(p-ニトロフェニル)スルホニル]イミノ]フェニルヨージナン(0.6037g、1.494mmol)を少しずつ、2時間にわたり、固体として添加した。それを一晩中アルゴン下で攪拌させ、その後、バイオタージSP1系上に直接投入し、ヘキサン中2~30%のEtOAcの直線勾配を用いて溶離し、276mgの標題化合物を得た(収率81.8%)。

30

【0814】

工程C：N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メトキシエチル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミドの調製

2-(4-クロロフェニル)-1-(4-ニトロフェニルスルホニル)アジリジン(276g、0.815mmol)を8mlのメタノールおよび4mlのジクロロメタンに溶解した。反応物を周囲温度で5日間攪拌し、その後濃縮した。粗材料をバイオタージSP1系上で、ヘキサン中5%~50%のEtOAcの直線勾配を用いて溶離し、231mgの標題化合物を得た(収率76.5%)。

40

【0815】

工程D：tert-ブチル2-(4-クロロフェニル)-2-メトキシエチルカルバメートの調製

49:1のアセトニトリル/DMSO(15ml)に溶解したN-(2-(4-クロロフェニル)-2-メトキシエチル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド(0.231g、0.6230mmol)、ベンゼンチオール(0.1910ml、1.869mmol)

50

1)、および炭酸カリウム(0.3444 g、2.492 mmol)の溶液を50℃まで3時間加熱した。反応物を周囲温度まで冷却し、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.6798 g、3.115 mmol)を添加した。反応物を1時間攪拌した。反応物を濃縮し、粗材料をバイオタージSP1系上に直接投入し、ヘキサン中5%~40%のEtOAcの直線勾配を用いて溶離し、129 mgの標題化合物を得た(収率72.46%)。

【0816】

工程E: 2-(4-クロロフェニル)-2-メトキシエタンアミンの調製

ジクロロメタン(5 ml)に溶解したtert-ブチル2-(4-クロロフェニル)-2-メトキシエチルカルバメート(0.129 g、0.451 mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(5 ml)を添加し、反応物を周囲温度で16時間攪拌した。反応物を濃縮し、水に溶解した。水酸化ナトリウム(1M)を、pH13超となるまで添加した。混合物をジクロロメタンで2度抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、71 mgの標題化合物を得た(収率84.7%)。

【0817】

工程F: エチル6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)-2-メトキシエチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

DMF(1 ml)に溶解した2-(4-クロロフェニル)-2-メトキシエタンアミン(0.071 g、0.38 mmol)、4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(0.060 g、0.16 mmol)および3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-オール(0.022 g、0.16 mmol)の溶液に、N1-(エチルイミノ)メチレン-N3,N3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン塩酸塩(0.037 g、0.19 mmol)を添加し、反応物を周囲温度で一晩中攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、1M塩酸、飽和重炭酸ナトリウム、および飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料をバイオタージSP1系上に投入し、ヘキサン中5%~70%のEtOAcの直線勾配を用いて溶離し、67 mgの標題化合物を得た(収率77%)。

【0818】

工程G: 6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)-2-メトキシエチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

3:1 THF/エタノール(2 ml)に溶解したエチル6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)-2-メトキシエチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート(0.067 g、0.12 mmol)の溶液に、1M水酸化ナトリウム(0.26 ml、0.26 mmol)を添加した。反応物を16時間攪拌し、その後、濃縮し、水で希釈し、1M塩酸で酸性化した。混合物をEtOAcで2度抽出し、有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、56 mgの標題化合物を得た(収率88%)。

【0819】

工程H: 6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)-2-メトキシエチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムの調製

メタノール(2 ml)に溶解した6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)-2-メトキシエチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸(0.056 g、0.108 mmol)の溶液にメタノール中の0.5Mナトリウムメタノレート(0.228 ml、0.114 mmol)を添加し、反応物を16時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣をジクロロメタンおよびヘキサンに溶解し、濃縮し、56 mgの標題化合物を得た(収率95.9%)。MS (apci)m/z = 515.8 (M-Na+2H)。

【0820】

実施例189

6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)-2-フルオロエチルカルバモ

10

20

30

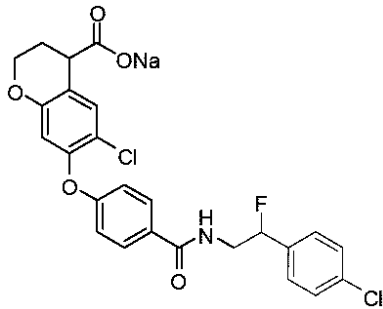
40

50

イル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸ナトリウム

【0821】

【化234】



10

工程A：2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(トリメチルシリルオキシ)アセトニトリルの調製

無希釈トリメチルシランカルボニトリル(7.62ml、57.1mmol)に溶解した2, 4-ジクロロベンズアルデヒド(1.00g、5.71mmol)の溶液に、ヨウ化亜鉛(II)(0.0912g、0.286mmol)を添加した。反応物を3時間攪拌し、その後、EtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウムで2度、飽和塩化ナトリウムで1度洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、1.57gの標題化合物を得た(収率100%)。

【0822】

20

工程B：2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-フルオロアセトニトリルの調製

-78℃でアルゴン下の、ジクロロメタン(20ml)に溶解した2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(トリメチルシリルオキシ)アセトニトリル(1.57g、5.73mmol)の溶液に、(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド(1.51ml、11.5mmol)を15分にわたって滴下した。反応物をこの温度で20分間攪拌し、その後0℃まで温め、さらに30分間攪拌させた。反応物を氷水と飽和重炭酸ナトリウムの混合物上に注ぎ、30分間攪拌させた。混合物をエーテルで2度抽出し、有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、1.05gの標題化合物を得た(収率89%)。

【0823】

30

工程C：2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-フルオロエタナミンの調製

THF(2ml)に溶解した2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-フルオロアセトニトリル(0.263g、1.29mmol)の溶液に、ボラン-DMS複合体(0.134ml、1.42mmol)を添加し、反応物をアルゴン下、1時間加熱して還流させた。反応物を周囲温度まで冷却し、0.4mlの濃塩酸を添加した。反応混合物を再び30分間加熱して還流させ、その後、周囲温度まで冷却し、1M水酸化ナトリウムで、pHが13に到達するまで処理した。反応物をエーテルで3度抽出し、有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水炭酸カリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、217mgの標題化合物を得た(収率80.9%)。

【0824】

40

工程D：エチル6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)-2-フルオロエチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

DMF(2ml)に溶解した2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-フルオロエタナミン(0.126g、0.606mmol)、4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(0.114g、0.303mmol)および3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-オール(0.0412g、0.303mmol)の溶液に、N1-(エチルイミノ)メチレン-N3, N3-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン塩酸塩(0.0697g、0.363mmol)を添加した。反応物を周囲温度で16時間攪拌した。それをEtOAcで希釈し、1M塩酸、飽和重炭酸ナトリウム、および飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を無水硫酸

50

ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料をバイオタージ S P 1 系上に投入し、ヘキサン中 5 % ~ 5 0 % の E t O A c の直線勾配を用いて溶離し、1 6 1 m g の標題化合物を得た (収率 9 3 . 8 %) 。

【 0 8 2 5 】

工程 E : 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸の調製

3 : 1 T H F / エタノール (4 m l) に溶解したエチル 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - フルオロエチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボキシレート (0 . 1 6 1 g 、 0 . 2 8 4 m m o l) の溶液に、水酸化ナトリウム (0 . 3 4 1 m l 、 0 . 3 4 1 m m o l) を添加し、反応物を 3 日間周囲温度で攪拌した。反応物を濃縮し、水に溶解し、1 M H C l で酸性化し、E t O A c で 2 度抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、1 2 1 m g の標題化合物を得た (収率 7 9 . 7 %) 。

10

【 0 8 2 6 】

工程 F : 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸ナトリウムの調製

メタノール (2 m l) に溶解した 6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - フルオロエチルカルバモイル) フェノキシ) クロマン - 4 - カルボン酸 (0 . 1 2 2 g 、 0 . 2 2 6 m m o l) の溶液にメタノール中の 0 . 5 M ナトリウムメタノレート (0 . 4 7 6 m l 、 0 . 2 3 8 m m o l) を添加し、反応物を一晩中攪拌した。反応物を濃縮し、ジクロロメタンおよびヘキサンに溶解し、再び濃縮し、1 2 2 m g の標題化合物を白色固体として得た (収率 9 6 . 1 %) 。 M S (a p c i) m / z = 5 3 7 . 7 (M - N a + 2 H) 。

20

【 0 8 2 7 】

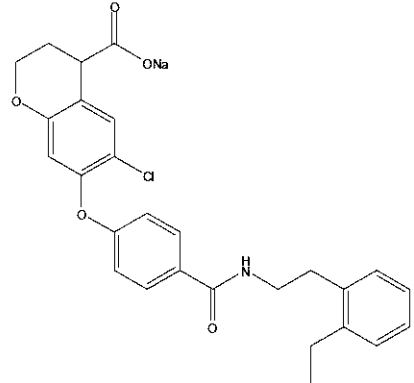
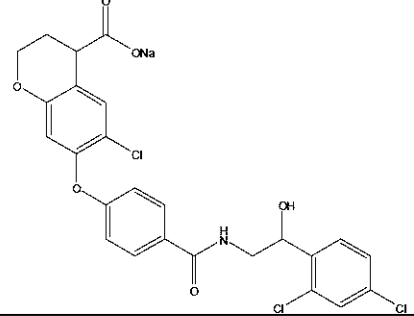
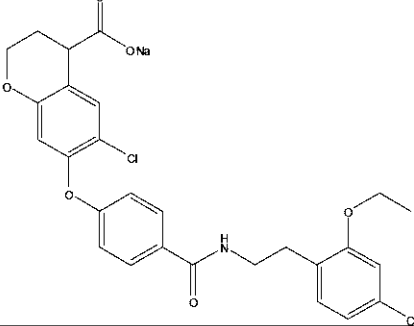
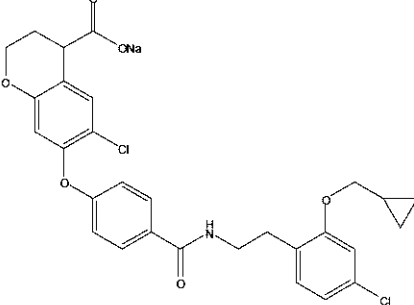
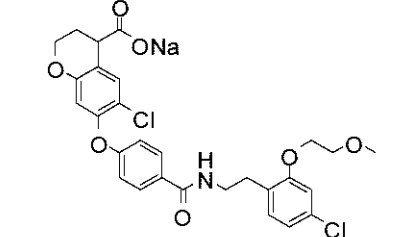
表 1 は本明細書で記載した方法により製造した追加の化合物を提供する。

【 0 8 2 8 】

【表 1 - 1】

実施 例番 号	構造	名称	MS または ¹ H NMR データ
190		6-クロロ-7-(4-(3,5-ジメトキシフェン-エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	LCMS (APCI) = 512.2 (M-Na+2H)
191		6-クロロ-7-(4-(3-クロロ-2-メトキシフェン-エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	LCMS (APCI) = 516.1 (M-Na+2H)
192		6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェネチル-カルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	LCMS (APCI) = 554.1 (M-Na+2H)
193		7-(4-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボン酸ナトリウム	MS (apci) m/z = 495.9 (M-Na+2H)
194		6-クロロ-7-(4-(2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	MS (apci) m/z = 584.9 (M-Na+2H)
195		6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェニル)-2,2-ジフルオロエチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	MS (apci) m/z = 522 (M-Na+2H).

【表 1 - 2】

196		6-クロロ-7-(4-(2-エチルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	MS (apci) m/z = 480.0 (M-Na+2H).
197		6-クロロ-7-(4-(2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	MS (apci) m/z = 537.7 (M-Na+2H).
198		6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-エトキシフェン-エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	MS (apci) m/z = 530 (M-Na+2H).
199		6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-(シクロプロピル-メトキシ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	MS (apci) m/z = 556 (M-Na+2H).
200		6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	MS (apci) m/z = 560 (M-Na+2H).

【 0 8 3 0 】

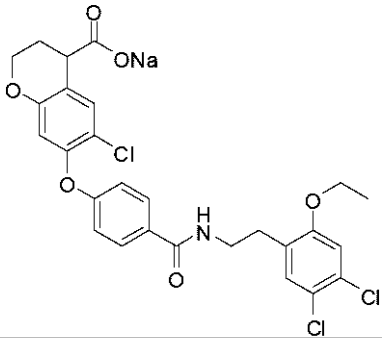
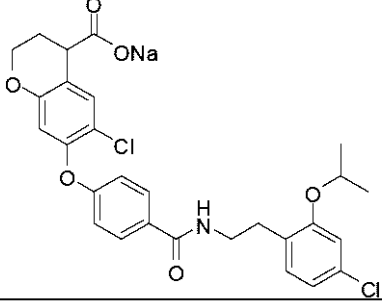
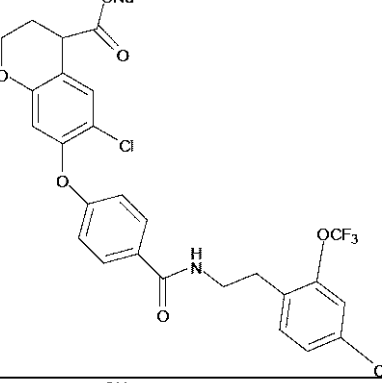
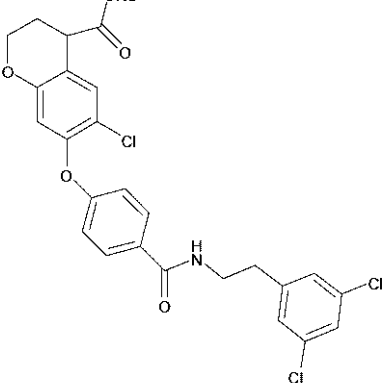
10

20

30

40

【表 1 - 3】

201		6-クロロ-7-(4-(4,5-ジクロロ-2-エトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	MS (apci) m/z = 564 (M-Na+2H).
202		6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-イソプロポキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	MS (apci) m/z = 544 (M-Na+2H).
203		6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	MS (apci) m/z = 570 (M-Na+2H).
204		6-クロロ-7-(4-(3,5-ジクロロフェン-エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	MS (apci) m/z = 522 (M-Na+2H).

【 0 8 3 1 】

10

20

30

40

【表 1 - 4】

205		6-クロロ-7-(4-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	MS (apci) m/z = 492 (M-Na+2H).
206		6-クロロ-7-(4-(2-(4-クロロフェノキシ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	MS (apci) m/z = 578.1 (M+2H-Na)
207		6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-フェノキシフェン-エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	MS (apci) m/z = 578.1 (M+2H-Na)
208		6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-(4-クロロフェノキシ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	MS (apci) m/z = 612.1 (M+2H-Na)
209		6-クロロ-7-(4-(2-(3-クロロフェノキシ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	MS (apci) m/z = 578.1 (M+2H-Na)

【 0 8 3 2 】

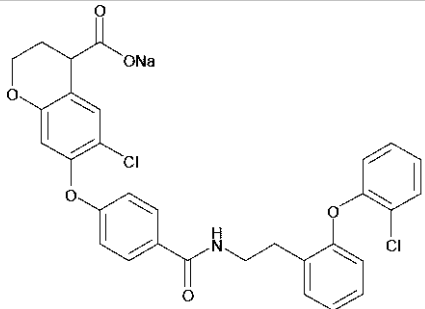
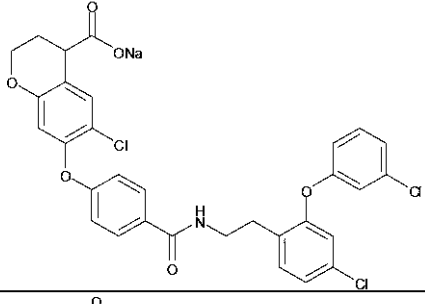
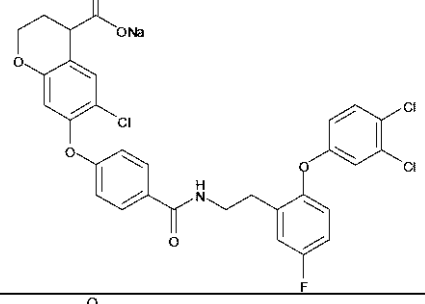
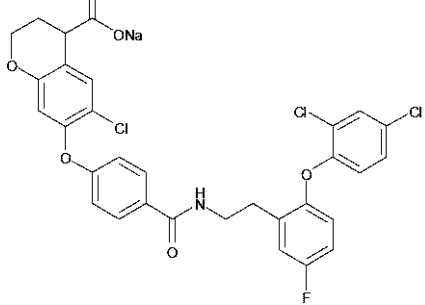
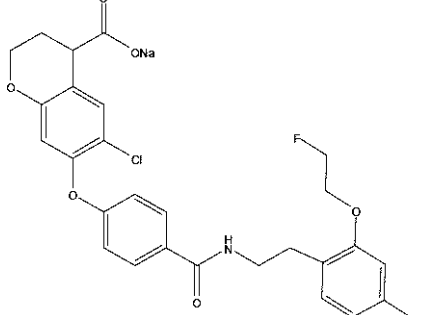
10

20

30

40

【表 1 - 5】

210		6-クロロ-7-(4-(2-(2-クロロフェノキシ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	MS (apci) m/z = 578.1 (M+2H-Na)
211		6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-(3-クロロフェノキシ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	MS (apci) m/z = 612.0 (M+2H-Na)
212		6-クロロ-7-(4-(2-(3,4-ジクロロフェノキシ)-5-フルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	MS (apci) m/z = 630.0 (M+2H-Na)
213		6-クロロ-7-(4-(2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-5-フルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	MS (apci) m/z = 630.0 (M+2H-Na)
214		6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	MS (apci) m/z = 547.9 (M+2H-Na)

【 0 8 3 3 】

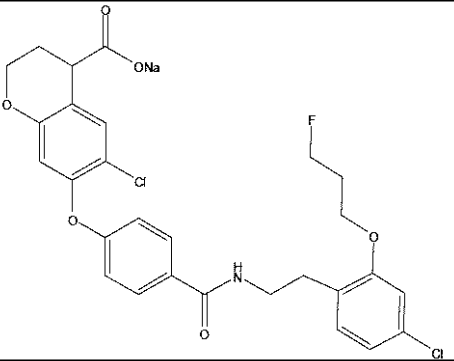
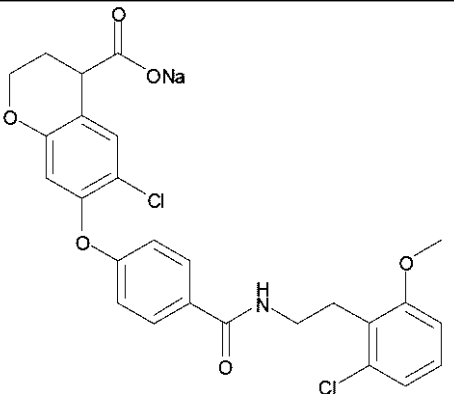
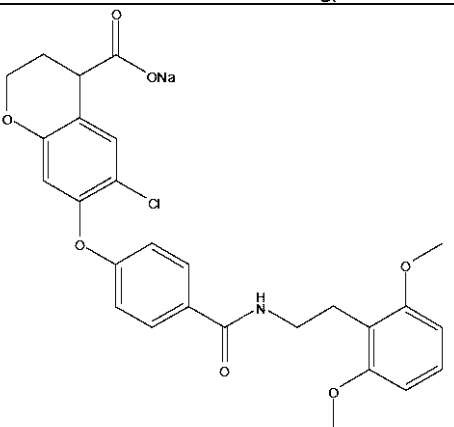
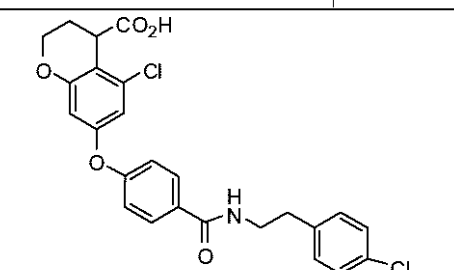
10

20

30

40

【表 1 - 6】

215		6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-(3-フルオロプロポキシ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	MS (apci) m/z = 562 (M+2H-Na)
216		6-クロロ-7-(4-(2-クロロ-6-メトキシフェン-エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムナトリウム	MS (apci): 515.9 (M+2H-Na)
217		6-クロロ-7-(4-(2,6-ジメトキシフェン-エチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウム	MS (apci): 512.0 (M+2H-Na)
218		5-クロロ-7-(4-(4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	MS (apci, pos) m/z = 486

【 0 8 3 4 】

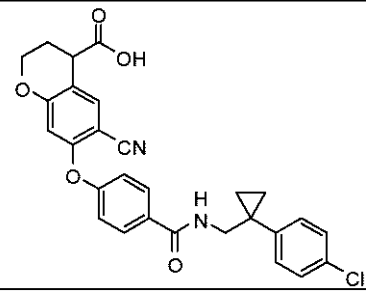
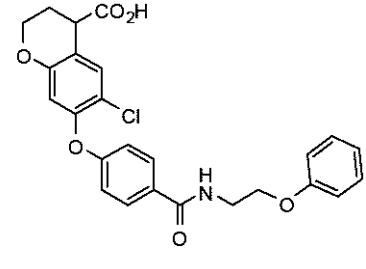
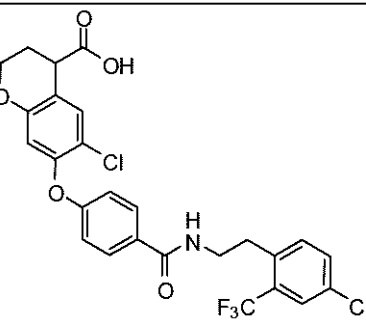
10

20

30

40

【表 1 - 7】

219		7 - (4 - ((1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル)メチルカルバモイル)フェノキシ) - 6 - シアノクロマン - 4 - カルボン酸	MS (apci, pos) m/z = 503
220		6 - クロロ - 7 - (4 - (2 - フェノキシエチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン - 4 - カルボン酸	MS (apci, pos) m/z = 468
221		7 - (4 - (2, 4 - ビス (トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ) - 6 - クロロクロマン - 4 - カルボン酸	1H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 8.02 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.97 (s, 1H), 7.83-7.81 (c, 2H), 7.76 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.55 (s, 1H), 6.91 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.51 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.55-3.52 (c, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.76 (m, 1H).

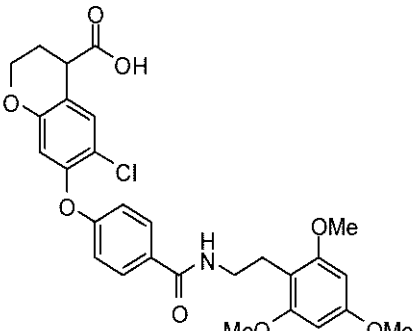
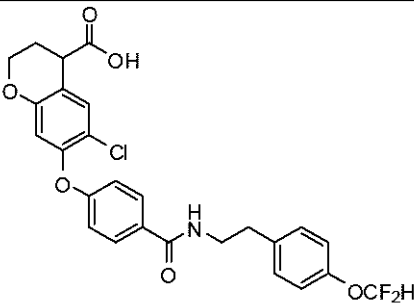
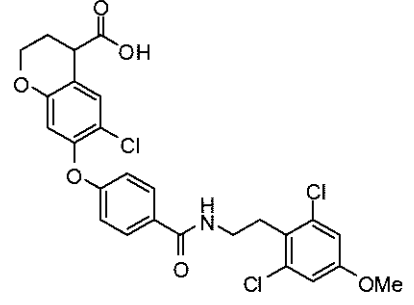
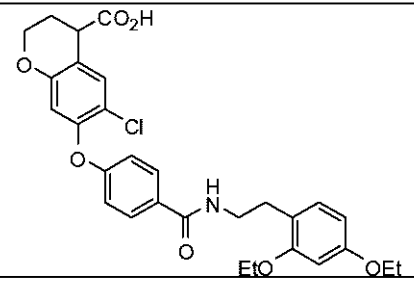
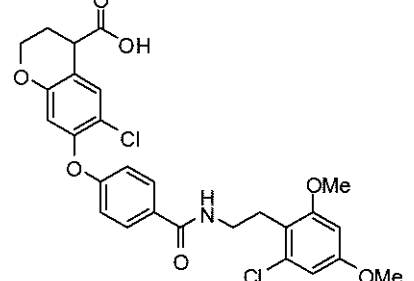
10

20

30

40

【表 1 - 8】

222		6-クロロ-7-(4-(2,4,6-トリメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	MS (apci, pos) m/z = 542
223		6-クロロ-7-(4-(4-(ジフルオロメトキシ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	MS (apci, pos) m/z = 518
224		6-クロロ-7-(4-(2,6-ジクロロ-4-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	MS (apci, pos) m/z = 552
225		6-クロロ-7-(4-(2,4-ジエトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	MS (apci, pos) m/z = 540
226		6-クロロ-7-(4-(2-クロロ-4,6-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	MS (esi, pos) m/z = 546

【 0 8 3 6 】

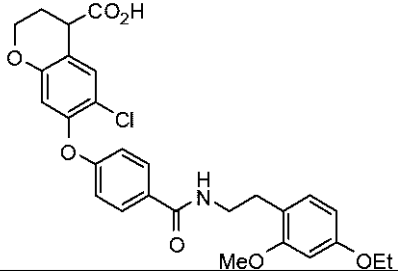
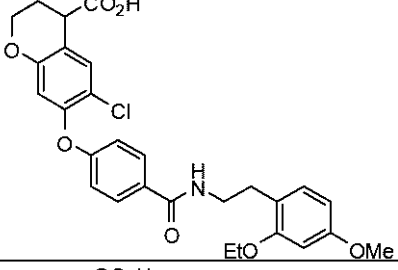
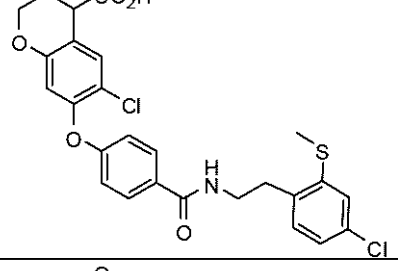
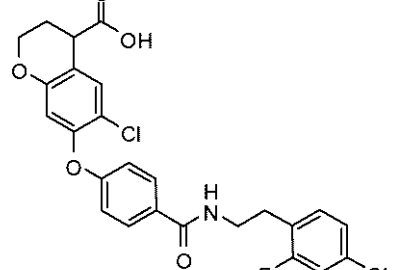
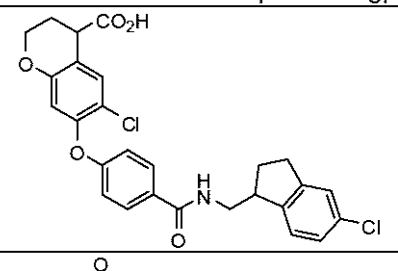
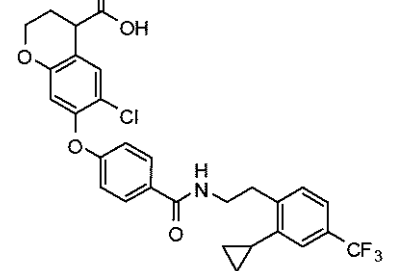
10

20

30

40

【表 1 - 9】

227		6-クロロ-7-(4-(4-エトキシ-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	MS (esi + apci, pos) m/z = 526
228		6-クロロ-7-(4-(2-エトキシ-4-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	MS (esi + apci, pos) m/z = 526
229		6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-(メチルチオ)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	MS (apci, pos) m/z = 532
230		6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-フルオロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	MS (esi + apci, pos) m/z = 504
231		6-クロロ-7-(4-(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)メチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	MS (apci, pos) m/z = 512
232		6-クロロ-7-(4-(2-シクロプロピル-4-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸	MS (esi + apci, pos) m/z = 560

実施例 2 3 3

6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-ヒドロキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸

【0837】

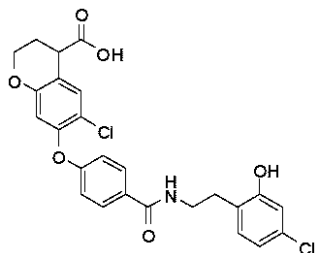
10

20

30

40

【化 2 3 5】



工程 A：エチル 6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

10

DCM (200 ml) 中の 2-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)エタンアミン塩酸塩 (調製 8、23.4 g、105 mmol) の懸濁液に、トリエチルアミン (16.8 ml、120 mmol) を添加し、混合物を 30 分間攪拌させた (固体は溶液にならなかった)。これに、4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸 (調製 1、37.8 g、100 mmol)、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール水和物 (15.4 g、100 mmol)、および N1-((エチルイミノ)メチレン)-N3,N3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン塩酸塩 (23.1 g、120 mmol) を順次添加し、反応物を一晩中攪拌させた (すべての固体が 2 時間後に溶液となった)。反応物を EtOAc (600 ml) で希釈し、600 mL の 1 M 塩酸、飽和重炭酸塩水溶液、およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を酢酸エチル (500 ml) に溶解し、ヘキサン (1.5 L) の添加により結晶化し、エチル 6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートを得た (51.1 g、93.9 mmol)。

20

【0838】

工程 B：6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

3:1 THF/EtOH (200 ml) に溶解したエチル 6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート (31.0 g、56.9 mmol) の溶液に、水酸化ナトリウム (120 ml、120 mmol) を添加し、反応物を一晩中周囲温度で攪拌し、この時点で、薄層クロマトグラフィーにより決定すると反応は完了していた。反応物を濃縮して約 25% の体積とし、100 ml の EtOH および 100 ml の水に溶解し、10 ml の濃 HCl で攪拌しながら酸性化した。生成物は最初油状であったが、固体になった。固体を濾過により収集し、200 ml の水で洗浄し、6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸を白色固体として得た (24.7 g、47.8 mmol)。

30

【0839】

工程 C：6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-ヒドロキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

40

ジクロロメタンに溶解した三塩化ホウ素の攪拌冷却 (0°C) 溶液 (13.6 mL、1.0 M、7 eq.) に、固体 6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸 (1.0 g、1.94 mmol) を窒素雰囲気下、2 分にわたって少しずつ添加した。得られた混合物を周囲温度まで温め、8 時間攪拌し、その後 35°C まで 24 時間加熱した。反応物を 5 mL の水で反応停止処理し (最初の 2 mL 添加中に著しい泡立ちが観察された)、その後、6 mL の飽和 Na₂CO₃ を添加し、pH を 4 にした。最後の 1 mL を添加中、下方の有機層中にかなりの量の沈殿物が形成した。温浴を除去し、氷浴と置換した。材料を 5 分間氷浴中で攪拌し、その後、固体を中程度フリット上で収集し、5 mL の冷 MTBE で 1 度洗浄した。この材料をバイオタージクロマトグラフィーにより、メタノールを含む酢酸エチルを用いて精製

50

し、所望の6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-ヒドロキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸を得た(195mg)。MS (apci, neg) $m/z = 500$ 。 ^1H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 8.45 (t, 1H), 7.82, (d, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.12 (t, 1H), 3.72 (br s, 1H), 3.60 (t, 1H), 2.76 (t, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.76 (m, 1H)。

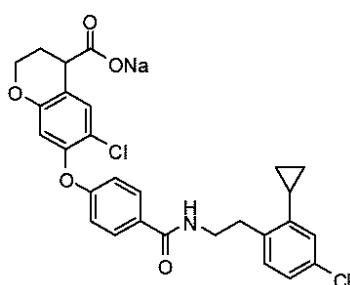
【0840】

実施例234

6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2およびナトリウム塩の調製

【0841】

【化236】



工程A：エチル7-(4-(2-ブロモ-4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートの調製

無水ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解した4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸(調製1、1.32g、3.52mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.59g、3.85mmol)および2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)エタンアミン(調製5、0.904g、3.85mmol)の攪拌溶液に、周囲温度で1-エチル-3-(ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド塩酸塩(0.806g、4.02mmol)を添加した。周囲温度で5時間攪拌した後、溶液を100mLの水で希釈し、さらに10分攪拌し、その後酢酸エチル(3x15mL)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(バイオタージ40M)により、ヘキサンおよび酢酸エチルで溶離して精製し、エチル7-(4-(2-ブロモ-4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートを白色固体として得た(1.21g)。MS (apci, pos) $m/z = 594$ 。

【0842】

工程B：エチル6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

2mLのトルエン中のエチル7-(4-(2-ブロモ-4-クロロフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレート(129mg、0.22mmol)の攪拌懸濁液に、周囲温度で、水(0.1mL)、リン酸カリウム(138mg、0.65mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(24mg、0.087mmol)、およびシクロプロピル硼酸(0.435mmol)を順次、攪拌しながら添加した。三方パージ弁を備えた窒素バルーンを取り付け、フラスコを真空にし、5度窒素で再充填した。酢酸パラジウム(II)(10mg、0.043mmol)を添加し、再び、フラスコを真空にし、5度窒素を再充填した。混合物を100℃に設定した油浴中で窒素バルーン下攪拌した。4時間後、混合物を周囲温度まで冷却した。混合物を10mLのEtOAcおよび5mLの水で希釈した。混合物を分液漏斗に移し、振盪後、有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、褐色油を得た。この材料をバイオター

10

20

30

40

50

ジ25Sカラム上のシリカゲルクロマトグラフィーにより、75/25ヘキサン/EtOAcで溶離して精製し、83mgのエチル6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートを無色油として得た。MS (apci, pos) m/z = 554。

【0843】

工程C：6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

周囲温度の1.4mLのテトラヒドロフランおよび0.7mLのエタノールの混合物に溶解したエチル6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート(83mg、0.15mmol)の攪拌溶液に0.60mLの1M水酸化ナトリウム水溶液を添加した。得られたわずかに濁った混合物を周囲温度で1時間激しく攪拌し、その後、薄層クロマトグラフィー(90/10/1クロロホルム/メタノール/HOAc)により反応が完了したことを決定した。反応混合物を5mLのEtOAcおよび2.5mLの1M HClで希釈し、その後、分液漏斗に移した。振盪後、有機層を2mLブラインで洗浄し、その後、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、61mgの6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸を無色油として得た。MS (apci, pos) m/z = 526。

【0844】

工程D：6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2の単離

6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸のラセミ混合物をメタノールに溶解し、CHIRALCEL(登録商標) OJ-Hカラム(3×15cm)を使用する超臨界流体クロマトグラフィーにより、メタノール/二酸化炭素、100barで溶離し、1mLの注入および70mL/分の流速を使用して分離した。ピーク2を含む画分を収集し、揮発成分を除去して、6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2を得た。MS (apci, pos) m/z = 526。ラセミ材料と比較してCHIRALPAK(登録商標) QD-AXカラムを用いて測定すると、キラル純度(ee)は98%超であった。

【0845】

工程E：6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2のナトリウム塩の調製

工程Dで得られた材料(ピーク2、83mg)を1mLのメタノールに溶解し、0.026mLのメタノール中25%ナトリウムメトキシドを添加した。溶媒を蒸発させ、残渣をエーテルから蒸発させ、60mgの6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2、ナトリウム塩をオフホワイトの固体として得た。MS (apci, pos) : m/z = 526。 ¹H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 8.58 (t, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.91 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 4.21 (dt, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.47 (q, 2H), 3.22 (t, 1H), 2.99 (t, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.09 (t, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.69 (m, 2H). Optical rotation: [α]_D²⁵ = -16.63° (c = 1.00, MeOH)。

【0846】

工程Dで記載したキラル分離中、ピーク1を含む画分を収集し、6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体1を得た。MS (apci, pos) m/z = 526。ラセ

ミ材料と比較してCHIRALPAK（登録商標）QD-AXカラムを用いて測定すると、キラル純度（*ee*）は98%超であった。鏡像異性体1のナトリウム塩をその後、工程Eで提供した様式と同様の様式で調製した。MS（*apci*, *pos*）*m/z* = 526。鏡像異性体1のナトリウム塩は、実施例Aで記載したアッセイ法で試験すると、鏡像異性体2のナトリウム塩よりも活性が低いことがわかった。

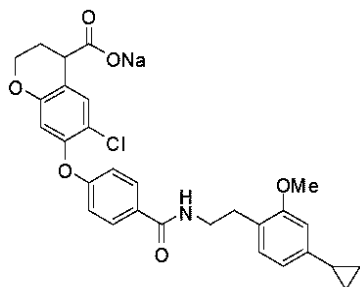
【0847】

実施例235

6-クロロ-7-（4-（4-シクロプロピル-2-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2およびナトリウム塩の調製

【0848】

【化237】



工程A：エチル7-（4-（2-メトキシ-4-ブロモフェネチルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートの調製

無水ジメチルホルムアミド（15 mL）に溶解した4-（6-クロロ-4-（エトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸（調製1、1.90 g、5.04 mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（0.85 g、5.55 mmol）および2-（2-メトキシ-4-ブロモフェニル）エタンアミン（調製6、1.28 g、5.55 mmol）の攪拌溶液に、周囲温度の1-エチル-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（1.16 g、6.05 mmol）を添加した。周囲温度で4時間攪拌した後、溶液を150 mLの水で希釈し、さらに10分攪拌し、その後酢酸エチル（3 x 15 mL）で抽出した。HCl水溶液（1 M、50 mL）を添加し、層分離を可能にした。有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（バイオタージ40 M）により、ヘキサンおよび酢酸エチルで溶離して精製し、エチル7-（4-（2-メトキシ-4-ブロモフェネチルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートを淡黄色固体として得た（1.81 g）。MS（*apci*, *pos*）*m/z* = 590。

【0849】

工程B：エチル7-（4-（2-メトキシ-4-シクロプロピルフェネチルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートの調製

2 mLのトルエン中の7-（4-（2-メトキシ-4-ブロモフェネチルカルバモイル）フェノキシ）-6-クロロクロマン-4-カルボキシレート（130 mg、0.22 mmol）の攪拌懸濁液に、周囲温度で、0.1 mLの水、リン酸カリウム（141 mg、0.66 mmol）、トリシクロヘキシルホスフィン（25 mg、0.08 mmol）、およびシクロプロピル硼酸（38 mg、0.44 mmol）を順次、攪拌しながら添加した。三方パージ弁を備えた窒素バルーンを取り付け、フラスコを真空中にし、5度窒素で再充填した。酢酸パラジウム（II）（10 mg、0.04 mmol）を添加し、再び、フラスコを真空中にし、5度窒素を再充填した。混合物をその後100℃に設定した油浴中で窒素バルーン下攪拌した。3.5時間後、混合物を周囲温度まで冷却し、薄層クロマトグラフィー（50/50ヘキサン/EtOAc）により反応が完了したと決定した。混合物を10 mLのEtOAcおよび5 mLの水で希釈した。混合物を分液漏斗に移し、振盪後、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、褐色油を得た。粗材料をバイオタージ25 Sカラム上のシリカゲルクロマトグラフィーにより、75/25ヘキサン/E

t O A cで溶離して精製し、73 mgのエチル7-(4-(2-メトキシ-4-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレートを無色油として得た。MS (apci, pos) m/z = 550。

【0850】

工程C：6-クロロ-7-(4-(4-シクロプロピル-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

周囲温度の1.2 mLのTHFおよび0.6 mLのエタノールの混合物に溶解したエチル7-(4-(2-メトキシ-4-シクロプロピルフェネチルカルバモイル)フェノキシ)-6-クロロクロマン-4-カルボキシレート(0.07 g、0.133 mmol)の攪拌溶液に0.53 mLの1 M NaOH水溶液を添加した。得られたわずかに濁った混合物を周囲温度で激しく攪拌した。1時間後、反応混合物を6 mLのEtOAcおよび3 mLの1 M HCl水溶液で希釈し、その後、分液漏斗に移した。振盪後、有機層を2 mLブラインで洗浄し、その後、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、62 mgの6-クロロ-7-(4-(4-シクロプロピル-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸を無色油として得た。MS (apci, pos) m/z = 523。

10

【0851】

工程D：6-クロロ-7-(4-(4-シクロプロピル-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2の単離

6-クロロ-7-(4-(4-シクロプロピル-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸のラセミ混合物をメタノールに溶解し、CHIRALCEL(登録商標) OJ-Hカラム(3×15 cm)を使用する超臨界流体クロマトグラフィーにより、メタノール/二酸化炭素、100 barで溶離し、1 mLの注入および60 mL/分の流速を使用して分離した。ピーク2を含む画分を収集し、揮発成分を除去して、6-クロロ-7-(4-(4-シクロプロピル-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2を得た。MS (apci, pos) m/z = 522。ラセミ材料と比較してCHIRALPAK(登録商標) QD-AXカラムを用いて測定すると、キラル純度(ee)は98%超であった。

20

【0852】

工程E：6-クロロ-7-(4-(4-シクロプロピル-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2のナトリウム塩の調製

上記で得られた材料(ピーク2、6-クロロ-7-(4-(4-シクロプロピル-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸、10.7 g、20.5 mmol)を40 mLのTHFおよび75 mLのEtOHに溶解した。溶液をナトリウムメトキシド(41.0 mLのメタノール中0.5 M、20.5 mmol)で処理した。混合物は溶液のままであり、5分間攪拌した。フラスコの側面を50 mLのエタノールですすぎ、混合物を真空中で濃縮した。EtOH(100 mL)を添加し、混合物を真空中で濃縮した。残渣を55℃(砂浴温度)の高真空中に60時間置き、(S)-6-クロロ-7-(4-(4-シクロプロピル-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸ナトリウムを白色固体として得た(11.3 g、20.8 mmol)。MS (apci, pos) m/z = 522。¹H NMR(400 MHz, D₆-DMSO) δ 7.82(d, 2H), 7.56(s, 1H), 6.99(d, 1H), 6.91(dd, 2H), 6.66(s, 1H), 6.56(d, 1H), 6.52(m, 1H), 4.23(m, 1H), 4.12(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.38(m, 2H), 3.27(m, 1H), 2.74(t, 2H), 2.21(m, 1H), 1.84(m, 2H), 0.90(m, 2H), 0.65(m, 2H)。

30

40

【0853】

工程Dで記載したキラル分離中、ピーク1を含む画分を収集し、6-クロロ-7-(4-(4-シクロプロピル-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン

50

ー４－カルボン酸の鏡像異性体１を得た。MS (a p c i, p o s) m/z = 522。ラセミ材料と比較してCHIRALPAK（登録商標）QD-AXカラムを用いて測定すると、キラル純度（e e）は98%超であった。鏡像異性体１のナトリウム塩をその後、工程Eで提供した様式と同様の様式で調製した。MS (a p c i, p o s) m/z = 522。鏡像異性体１のナトリウム塩は、実施例Aで記載したアッセイ法で試験すると、鏡像異性体２のナトリウム塩よりも活性が低いことがわかった。

【0854】

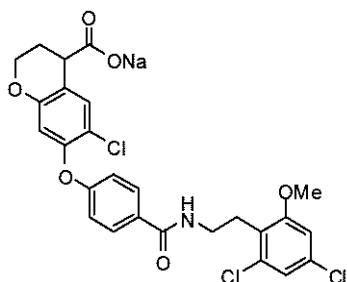
実施例236

6-クロロ-7-（4-（2, 4-ジクロロ-6-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2およびナトリウム塩の調製

10

【0855】

【化238】



20

工程A：エチル6-クロロ-7-（4-（2, 4-ジクロロ-6-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボキシレートの調製

周囲温度の6 mLのDMFに溶解した4-（6-クロロ-4-（エトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸（調製1、0.75 g、2.0 mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物および2-（2, 4-ジクロロ-6-メトキシフェニル）エタンアミン（調製7、0.48 g、2.19 mmol）の攪拌溶液に、固体1-エチル-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（0.46 g、2.4 mmol）を添加した。得られた溶液を、便宜上周囲温度で一晩中攪拌した。溶液を60 mLの水で希釈し、10分攪拌した後、混合物を分液漏斗に移し、30 mLのEtOAcで抽出した。1 M HCl（30 mL）を添加し、層分離を可能にした。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。残渣をバイオタージ40 M上でのシリカゲルクロマトグラフィーにより、70/30のヘキサン/EtOAcで溶離して精製し、0.56 gのエチル6-クロロ-7-（4-（2, 4-ジクロロ-6-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボキシレートを白色のガラス状物質として得た。MS (a p c i, p o s) m/z = 578。

30

【0856】

工程B：6-クロロ-7-（4-（2, 4-ジクロロ-6-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の調製

周囲温度の10 mLのテトラヒドロフランおよび5 mLのエタノールの混合物に溶解した6-クロロ-7-（4-（2, 4-ジクロロ-6-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボキシレート（0.56 g、0.97 mmol）の攪拌溶液に3.9 mLの1 M水酸化ナトリウム水溶液を添加した。得られたわずかに濁った混合物を周囲温度で激しく攪拌し、反応混合物を100 mLの酢酸エチルおよび50 mLの1 M 塩酸水溶液を含む分液漏斗に注ぎ入れた。振盪後、有機層を20 mLのブラインで洗浄し、その後、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、0.60 gの淡黄色油を得た。ナトリウム塩に変換するために、材料を10 mLのメタノールに溶解し、0.22 mLのメタノール中25%のナトリウムメトキシドを添加した。溶媒を蒸発させ、残渣をエーテルから蒸発させ、0.54 gの6-クロロ-7-（4-（2, 4-ジクロロ-6-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸をオフホワイトのガラス状物質として得た。MS (a p c i, p o s) m/z = 550。MS (a p c i,

40

50

neg) $m/z = 548$ 。

【0857】

工程C：6-クロロ-7-（4-（2，4-ジクロロ-6-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2の単離

6-クロロ-7-（4-（2，4-ジクロロ-6-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸のラセミ混合物をメタノールに溶解し、CHIRALCEL（登録商標）OJ-Hカラム（ $3 \times 15 \text{ cm}$ ）を使用する超臨界流体クロマトグラフィーにより、メタノール／二酸化炭素、 100 bar で溶離し、 1 mL の注入および 70 mL/分 の流速を使用して分離した。ピーク2を含む画分を収集し、揮発成分を除去して、6-クロロ-7-（4-（4-シクロプロピル-2-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2を得た。MS (apci, pos) $m/z = 550$ 。ラセミ材料と比較してCHIRALPAK（登録商標）QD-A Xカラムを用いて測定すると、キラル純度 (ee) は98%超であった。

【0858】

工程D：6-クロロ-7-（4-（2，4-ジクロロ-6-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2のナトリウム塩の調製

工程Cで得られた材料（ピーク2、 0.56 g 、 0.97 mmol ）を 10 mL のメタノールに溶解し、 0.22 mL のメタノール中25%のナトリウムメトキシドを添加した。溶媒を蒸発させ、残渣をエーテルから蒸発させ、 0.54 g の6-クロロ-7-（4-（2，4-ジクロロ-6-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2のナトリウム塩をオフホワイトのガラス状物質として得た。MS (apci, pos) $m/z = 550$ 。MS (apci, neg) $m/z = 548$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 8.50 (t, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.23 (dt, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.38 (q, 2H), 3.29 (t, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.81 (m, 1H)。

【0859】

工程Cで記載したキラル分離中、ピーク1を含む画分を収集し、6-クロロ-7-（4-（2，4-ジクロロ-6-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体1を得た。MS (apci, pos) $m/z = 550$ 。ラセミ材料と比較してCHIRALPAK（登録商標）QD-A Xカラムを用いて測定すると、キラル純度 (ee) は98%超であった。鏡像異性体1のナトリウム塩をその後、工程Dで提供した様式と同様の様式で調製した。MS (apci, pos) $m/z = 550$ 。鏡像異性体1のナトリウム塩は、実施例Aで記載したアッセイ法で試験すると、鏡像異性体2のナトリウム塩よりも活性が低いことがわかった。

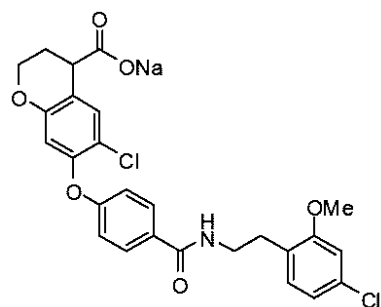
【0860】

実施例237

6-クロロ-7-（4-（4-クロロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2およびナトリウム塩の調製

【0861】

【化239】



10

20

30

40

50

工程A：エチル6-クロロ-7-（4-（4-クロロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボキシレートの調製

DCM（200ml）中2-（4-クロロ-2-メトキシフェニル）エタンアミン塩酸塩（調製8、23.4g、105mmol）の懸濁液に、トリエチルアミン（16.8ml、120mmol）を添加し、混合物を30分間攪拌させた（固体は溶液にならなかった）。これに、4-（6-クロロ-4-（エトキシカルボニル）クロマン-7-イルオキシ）安息香酸（調製1、37.8g、100mmol）、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール水和物（15.4g、100mmol）、およびN1-（エチルイミノ）メチレン-N3、N3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン塩酸塩（23.1g、120mmol）を順次添加し、反応物を一晩中攪拌させた（すべての固体が2時間後に溶液となった）。反応物をEtOAc（600ml）で希釈し、600mlの1M塩酸、飽和重炭酸塩水溶液、およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を熱酢酸エチル（500ml）に溶解し、ヘキサン（1.5L）の添加により結晶化し、エチル6-クロロ-7-（4-（4-クロロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボキシレートを得た（51.1g、93.9mmol）。

10

【0862】

工程B：6-クロロ-7-（4-（4-クロロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の調製

3：1 THF/EtOH（200ml）に溶解したエチル6-クロロ-7-（4-（4-クロロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボキシレート（31.0g、56.9mmol）の溶液に、水酸化ナトリウム（120ml、120mmol）を添加し、反応物を一晩中周囲温度で攪拌し、この時点で、薄層クロマトグラフィーで決定すると反応は完了していた。反応物を濃縮して約25%の体積とし、100mlのEtOHおよび100mlの水に溶解し、10mlの濃HClで攪拌しながら酸性化した。生成物は最初油状であったが、固体になった。固体を濾過により収集し、200mlの水で洗浄し、6-クロロ-7-（4-（4-クロロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸を白色固体として得た（24.7g、47.8mmol）。

20

【0863】

工程C：6-クロロ-7-（4-（4-クロロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2の単離

6-クロロ-7-（4-（4-クロロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸のラセミ混合物をメタノールに溶解し、CHIRALCEL（登録商標）OJ-Hカラム（3×15cm）を使用する超臨界流体クロマトグラフィーにより、メタノール/二酸化炭素、100barで溶離し、1mlの注入および70ml/分の流速を使用して分離した。ピーク2を含む画分を収集し、揮発成分を除去して、6-クロロ-7-（4-（4-クロロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2を得た。MS（apci, pos）m/z = 516。ラセミ材料と比較してCHIRALPAK（登録商標）QD-AXカラムを用いて測定すると、キラル純度（ee）は98%超であった。

30

40

【0864】

工程D：6-クロロ-7-（4-（4-クロロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2のナトリウム塩の調製

上記で得られた材料（ピーク2、32.4g、62.7mmol）をTHF（55ml）およびEtOH（100ml）に懸濁させ、続いて、メタノール中のナトリウムメタノレート（125ml、62.7mmol）を添加し、反応物を2分間攪拌させ、この時点で、全て溶液から沈殿した。混合物をEtOH（300ml）で希釈し、ロータリーエバポレータ上で濃縮させた。残渣を500mlのEtOHに溶解し、2度濃縮し、残留MeOHを全て除去し、6-クロロ-7-（4-（4-クロロ-2-メトキシフェネチルカル

50

バモイル) フェノキシ) クロマン-4-カルボン酸、鏡像異性体2のナトリウム塩を自由流動固体として得た。MS (apci, pos) $m/z = 516$ 。 ^1H NMR (400 MHz, D₆-DMSO) δ 8.42 (br s, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.76 (m, 1H). Optical rotation: $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -17.46^\circ$ ($c = 1.00$, MeOH)。

【0865】

工程Cで記載したキラル分離中、ピーク1を含む画分を収集し、6-クロロ-7-(4-(4-クロロ-2-メトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体1を得た。MS (apci, pos) $m/z = 516$ 。ラセミ材料と比較してCHIRALPAK (登録商標) QD-AXカラムを用いて測定すると、キラル純度 (ee) は98%超であった。鏡像異性体1のナトリウム塩をその後、工程Dで提供した様式と同様の様式で調製した。鏡像異性体1のナトリウム塩は、実施例Aで記載したアッセイ法で試験すると、鏡像異性体2のナトリウム塩よりも活性が低いことがわかった。

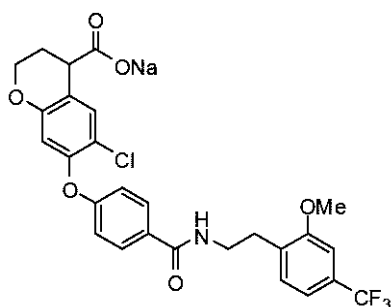
【0866】

実施例238

6-クロロ-7-(4-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2およびナトリウム塩の調製

【0867】

【化240】



工程A: エチル6-クロロ-7-(4-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸 (調製1、0.7g、1.86mmol)の一部をジクロロメタン(1mL)で希釈し、続いて、ジクロロメタン(1.02mL、2.04mmol)中の塩化オキサリルおよびDMF(1滴)を添加した。10分間攪拌した後、2-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタンアミン(調製9、0.448g、2.04mmol)およびDIEA(1.13mL、6.50mmol)を添加し、反応物を2時間攪拌した。反応物をバイオタージ25カートリッジ上に直接投入し、5%酢酸エチル/ヘキサン~75%酢酸エチル/ヘキサンで溶離して、エチル6-クロロ-7-(4-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートを得た(624mg、1.08mmol、収率58.1%)。

【0868】

工程B: 6-クロロ-7-(4-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

エチル6-クロロ-7-(4-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート(100mg、0.173mmol)をテトラヒドロフラン(1mL)で希釈し、続いて、水酸化ナトリウム(6

10

20

30

40

50

92 μ Lの1 M水溶液、0.692 mmol) およびエタノール (500 μ L) を添加した。2時間攪拌した後、反応物を酢酸エチルおよび2 N HCl水溶液で希釈した。層を分離し、有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。材料を2つの0.5 mm分取シリカゲルプレートを用い、10%メタノール/ジクロロメタンで溶離して精製し、6-クロロ-7-(4-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸を得た(61 mg、0.111 mmol、収率64.1%)。¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO) δ 8.48 (t, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (t, 1H), 3.47 (q, 1H), 3.17 (d, 1H), 2.89 (t, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.05 (m, 1H)。

【0869】

工程C: 6-クロロ-7-(4-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2の単離

6-クロロ-7-(4-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸のラセミ混合物をメタノールに溶解し、CHIRALCEL (登録商標) OJ-Hカラム (3×15 cm) を使用する超臨界流体クロマトグラフィーにより、メタノール/二酸化炭素、100 barで溶離し、1 mLの注入および70 mL/分の流速を使用して分離した。ピーク2を含む画分を収集し、揮発成分を除去して、6-クロロ-7-(4-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2を得た。ラセミ材料と比較してCHIRALPAK (登録商標) QD-AXカラムを用いて測定すると、キラル純度 (ee) は98%超であった。¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO) δ 7.86 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.20 (dt, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 3.21 (t, 1H), 2.79 (t, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.77 (m, 1H)。

【0870】

工程D: 6-クロロ-7-(4-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2のナトリウム塩の調製

6-クロロ-7-(4-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2 (50 mg、0.091 mmol) をTHF (300 μ L) で希釈し、続いて、ナトリウムメトキシド (182 μ L、0.091 mmol) を添加した。1時間攪拌した後、反応物を濃縮し、真空下に一晚中置いた。残渣をエタノールに再懸濁させ、濃縮した。材料を真空下、60 °Cで5時間、その後周囲温度で一晩中乾燥させ、6-クロロ-7-(4-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2のナトリウム塩を白色固体として得た (40 mg、0.073 mmol)。

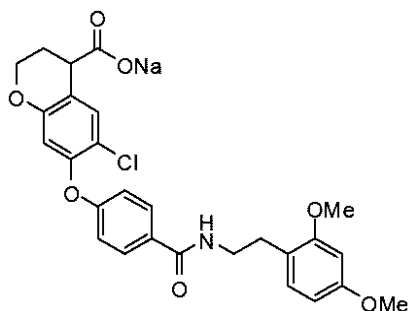
【0871】

実施例239

6-クロロ-7-(4-(2,4-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体2およびナトリウム塩の調製

【0872】

【化 2 4 1】



10

工程 A：エチル 6-クロロ-7-(4-(2,4-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートの調製

DMF 中の 4-(6-クロロ-4-(エトキシカルボニル)クロマン-7-イルオキシ)安息香酸 (調製 1、9.099 ml、3.185 mmol) を、周囲温度で、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.8321 ml、4.777 mmol)、2-(2,4-ジメトキシフェニル)エタンアミンヘミスルフェート (ChemBridge Corporation から市販されている、0.95 g、2.07 mmol)、N1-(エチルイミノ)メチレン-N3,N3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン塩酸塩 (0.7326 g、3.822 mmol)、および 3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-オール (0.1300 g、0.9554 mmol) で順次処理した。反応物を 14 時間攪拌した。反応物を酢酸エチルとブラインの間で分配させ、有機層を真空で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル上で精製した。20~75% の酢酸エチル-ヘキサンで溶離して、エチル 6-クロロ-7-(4-(2,4-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレートをオフホワイトの固体として得た (1.255 g、2.324 mmol)。

20

【0873】

工程 B：6-クロロ-7-(4-(2,4-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の調製

2:1 THF/エタノール (25 ml) 中のエチル 6-クロロ-7-(4-(2,4-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボキシレート (1.25 g、2.31 mmol) を、周囲温度にて水酸化ナトリウム (9.26 ml、9.26 mmol) で処理した。3 時間後、HPLC により完全な、より極性のピークへの明確な変換が示された。反応物を酢酸エチルで希釈し、塩酸 (9.72 ml、9.72 mmol) で酸性化した。ブラインを添加し、反応物を分液漏斗に移した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層は、単一スポット (数滴の AcOH を有する CHCl₃ 中の 10% MeOH) を示した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮し、1.2 g の 6-クロロ-7-(4-(2,4-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸を白色固体として得た。MS (apci, pos) m/z = 512。

30

【0874】

工程 C：6-クロロ-7-(4-(2,4-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体 2 の単離

6-クロロ-7-(4-(2,4-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸のラセミ混合物をメタノールに溶解し、CHIRALCEL (登録商標) OJ-H カラム (3×15 cm) を使用する超臨界流体クロマトグラフィーにより、メタノール/二酸化炭素、100 bar で溶離し、1 mL の注入および 70 mL/分の流速を使用して分離した。ピーク 2 を含む画分を収集し、揮発成分を除去して、6-クロロ-7-(4-(2,4-ジメトキシフェネチルカルバモイル)フェノキシ)クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体 2 を得た。ラセミ材料と比較して CHIRALPAK (登録商標) QD-AX カラムを用いて測定すると、キラル純度 (ee) は 98% 超であっ

40

50

た。

【0875】

工程D：6-クロロ-7-（4-（2，4-ジクロロ-6-メトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体のナトリウム塩の調製

上記で得られた材料（ピーク2、32mg、0.063mmol）を3：1 THF-MeOH（総体積2ml）に溶解し、急速攪拌しながら周囲温度にてナトリウムメタノレート、MeOH中0.5M（125μl、0.063mmol）で処理した。10分後、反応物を真空で濃縮し、白色半固体とし、これを酢酸エチルに懸濁させ、濃縮し白色固体とした。固体をエタノールに懸濁させ、懸濁液を真空（50℃のロータリーエバポレータで4torr）で濃縮し、得られた固体を高真空下で24時間乾燥させ、33mgの鏡像異性体2のナトリウム塩を白色固体として得た。MS（apci，pos）m/z = 512。MS（apci，neg）m/z = 510。

10

【0876】

工程Cで記載したキラル分離中、ピーク1を含む画分を収集し、6-クロロ-7-（4-（2，4-ジメトキシフェネチルカルバモイル）フェノキシ）クロマン-4-カルボン酸の鏡像異性体1を得た。ラセミ材料と比較してCHIRALPAK（登録商標）QD-AXカラムを用いて測定すると、キラル純度（ee）は98%超であった。鏡像異性体1のナトリウム塩をその後、工程Dで記載した様式と同様の様式で調製した。MS（apci，pos）m/z = 512。鏡像異性体1のナトリウム塩は、実施例Aで記載したアッセイ法で試験すると、鏡像異性体2のナトリウム塩よりも活性が低いことがわかった。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 K 31/353	(2006.01)	A 6 1 K 31/353
A 6 1 K 31/47	(2006.01)	A 6 1 K 31/47
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12
A 6 1 K 31/453	(2006.01)	A 6 1 K 31/453
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506
C 0 7 D 407/12	(2006.01)	C 0 7 D 407/12
A 6 1 K 31/36	(2006.01)	A 6 1 K 31/36
A 6 1 K 31/4025	(2006.01)	A 6 1 K 31/4025
A 6 1 K 31/397	(2006.01)	A 6 1 K 31/397

- (72)発明者 バージェス, ローレンス イー.
アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ウォールナット ストリート 3200, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 クラーク, クリストファー ティー.
アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ウォールナット ストリート 3200, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 クック, アダム
アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ウォールナット ストリート 3200, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 コレット, クリストファー ピー.
アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ウォールナット ストリート 3200, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 デリール, ロバート カーク
アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ウォールナット ストリート 3200, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ドハーティー, ジョージ エー.
アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ウォールナット ストリート 3200, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ハント, ケビン ダブリュー.
アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ウォールナット ストリート 3200, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 キム, ガンヒョク
アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ウォールナット ストリート 3200, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ロモフ, トッド
アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ウォールナット ストリート 3200, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付

審査官 砂原 一公

- (56)参考文献 国際公開第2008/024746 (WO, A1)
国際公開第2008/137027 (WO, A1)
国際公開第2008/054675 (WO, A1)
Gunnewegh, E. A. et al, Environmentally friendly synthesis of coumarin derivatives employing heterogeneous catalysis, Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas, 1996年

, Vol.115, No.4, p.226-230

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)